

## تحقیقی

### اثر اپی نفرین بر ریزش مو در موش صحرائی نر بالغ

دکتر جعفر آبی\*<sup>۱</sup>، دکتر اسدالله ظریف کار<sup>۲</sup>، مریم راستی<sup>۳</sup>

۱- دانشیار گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی فسا. ۲- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

۳- کارشناس ارشد بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** علاوه بر عوامل هورمونی و ژنتیکی، عامل استرس می‌تواند بر ریزش مو مؤثر باشد. استرس موجب آزاد شدن مقدار زیادی اپی نفرین در خون می‌شود و این امر اثرات زیادی بر بافت‌های مختلف بدن از جمله پوست و مو دارد. از آنجا که اغلب داروهای مؤثر بر ریزش مو از طریق تاثیر بر عروق خونی، اثر درمانی خود را اعمال می‌کنند، لذا این مطالعه به منظور بررسی تأثیر اپی نفرین به عنوان یک داروی تنگ کننده عروق بر ریزش مو صورت گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه تجربی روی ۴۵ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد *Wistar* در دانشکده پزشکی شیراز انجام شد. موش‌ها به ۳ گروه مساوی گروه تیمار با دوز  $1/5 \text{ ml/kg}$  اپی نفرین، گروه تیمار با دوز  $1 \text{ mg/kg}$  اپی نفرین و گروه کنترل تقسیم شدند. موش‌ها به مدت ۲ ماه در معرض آزمایش قرار گرفتند و اپی نفرین روزانه ۲ بار به صورت زیرجلدی در ناحیه پشتی تزریق شد. در پایان پس از مشاهده نتایج ماکروسکوپی و جداسازی پوست، عملیات مربوط به تهیه اسلاید و مطالعه تعداد فولیکول‌های مو در هر یک از گروه‌ها انجام پذیرفت.

**یافته‌ها:** در این مطالعه تزریق اپی نفرین سبب دژنره شدن فولیکول مو، کاهش در تعداد فولیکول‌های مو و دژنره شدن ساختمان‌های وابسته به فولیکول مو مانند غده سبابه در مقایسه با گروه کنترل شد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تزریق زیرجلدی اپی نفرین سبب کاهش چشمگیر فولیکول‌های مو می‌شود و تعداد فولیکول‌های مو با افزایش میزان اپی نفرین دچار کاهش بیشتر می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** اپی نفرین، مو، موش صحرائی، استرس

\* نویسنده مسؤول: دکتر جعفر آبی، پست الکترونیکی: [jafar\\_ay2000@yahoo.com](mailto:jafar_ay2000@yahoo.com)

نشانی: فسا، میدان ابن سینا، دانشکده علوم پزشکی فسا، بخش علوم تشریح، تلفن: ۲۲۲۰۹۹۴ (۰۷۳۱)، نامبر: ۲۲۲۷۰۹۱

وصول مقاله: ۸۶/۴/۹، اصلاح نهایی: ۸۶/۱۰/۲۳، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۶

## مقدمه

موها ساختمان کراتینیزه شده و طویلی هستند که از فرورفتگی های اپی تلیوم اپی درمی منشاء می گیرند و رنگ و نحوه قرارگیری آنها به نژاد و ناحیه بدن بستگی دارد. موها نه تنها تحت تاثیر هورمون های جنسی به ویژه آندروژن ها هستند، بلکه تحت تاثیر هورمون های تیروئید و اپی نفرین نیز قرار دارند (۱). مو به طور مداوم رشد نمی کند، بلکه دوره های رشد و استراحت متناوبی دارد و مدت این دوره ها در مناطق مختلف بدن متفاوت است. مثلاً در ناحیه سر دوره رشد ممکن است که سال ها طول بکشد. در حالی که دوره استراحت به طور متوسط ۲ ماه طول می کشد (۲). عوامل متعددی نظیر عوامل ژنتیکی، واکنش های خود ایمنی و استرس به عنوان عوامل موثر بر ریزش مو شناخته شده اند (۳). در زندگی بشر امروزی می توان حضور عواملی را که سلامتی و عملکرد مو را تهدید می نمایند، مشاهده نمود. به عنوان مثال استفاده از انواع و اقسام داروهای شیمیایی برای درمان ریزش مو و یا عیجین شدن استرس با زندگی بشر امروزی که باعث ترشح مقدار زیادی اپی نفرین در خون و مهاجرت لنفوسیت ها به پوست و ایجاد التهاب می شود و التهاب زمینه را برای هجوم باکتری ها و ویروس ها به پوست نیز مهیا می سازد، نام برد. همچنین اپی نفرین باعث تنگ شدن عروق خونی و در نتیجه کاهش جریان خون در پوست سر می شود (۴ و ۵) که ایسکمی ایجاد شده در پوست سر باعث تخریب فولیکول های مو می شود (۶ و ۷). با توجه به اهمیت مو در زیبایی انسان و صرف هزینه های قابل توجه، برای تولید داروهای مؤثر بر ریزش مو و از آنجایی که یکی از مشکلات جوامع مختلف به خصوص قشر جوانان ریزش مو می باشد، این مطالعه به منظور بررسی اثر اپی نفرین به عنوان یک تنگ کننده عروق بر ریزش مو انجام شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی موش های صحرایی نر بالغ مورد استفاده در این تحقیق از نژاد Wistar با وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم با سن تقریبی ۶۰ روزه بودند که در آزمایشگاه مرکز تحقیقات پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵ درجه سانتی گراد

نگهداری می شدند. LD50 به دست آمده ۲ ml/Kg اپی نفرین (شرکت دارو پخش) بود. آزمایش های مورد نظر با Sub lethal Dose انجام گرفت که Sub. LD مورد استفاده ۱ ml/Kg و ۱/۵ ml/Kg در نظر گرفته شد. در این مطالعه تعداد ۴۵ راس موش صحرایی بالغ به صورت تصادفی به سه گروه ۱۵ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه اول: گروهی که به مدت دو ماه روزانه دوبار به فاصله ۴ ساعت و هر بار ۱/۵ ml/kg اپی نفرین را به صورت زیرجلدی در ناحیه پشت دریافت نمودند.

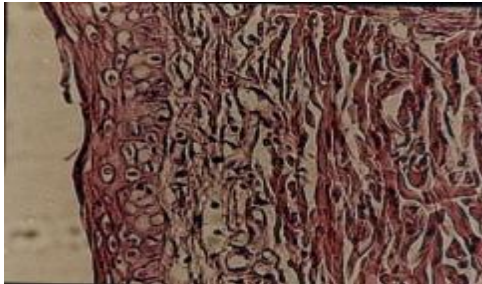
گروه دوم: گروهی که به مدت دو ماه روزانه دو بار به فاصله ۴ ساعت و هر بار ۱ ml/kg اپی نفرین به صورت زیرجلدی در ناحیه پشت دریافت نمودند.

گروه سوم: این گروه موش های صحرایی بودند که به عنوان گروه کنترل به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول کنترل به مدت دو ماه روزانه دو بار به فاصله ۴ ساعت و هر بار ۱ ml/Kg و به گروه دوم کنترل به مدت دو ماه به فاصله ۴ ساعت و هر بار ۱/۵ ml/Kg سرم فیزیولوژی در ناحیه پشت و به صورت زیرجلدی دریافت نمودند. کلیه آزمایشات انجام شده بر روی حیوانات براساس رعایت اصول اخلاقی و با مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه صورت گرفت.

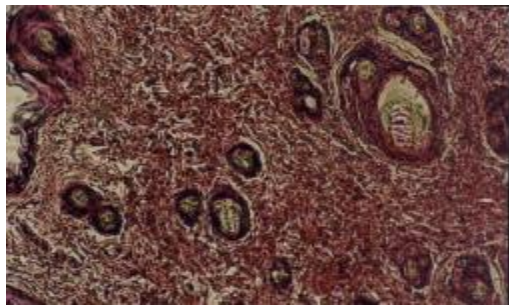
لازم به ذکر است که نیمه عمر اپی نفرین به صورت زیرجلدی حدود ۴ ساعت است (۸).

پس از دو ماه از شروع تحقیق، هیچ گونه مرگ و میری در بین حیوانات تحت آزمایش دیده نشد و علایم ریزش مو در ناحیه پشت حیوانات در گروه های تجربی مشاهده گردید. سپس حیوانات را در تمام گروه ها به وسیله پنبه آغشته به کلروفرم بیهوش کرده و به شکم روی تشکک تشریح خوابانیده و دست ها و پاها را ثابت کرده و پس از عکسبرداری از ناحیه مذکور، به وسیله قیچی و پنس، بخشی از پوست محل ضایعه به ابعاد ۱×۱ سانتی متر را جدا کرده و در فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۴۸ ساعت قرار دادیم. سپس مراحل پاساژ، قالب گیری و مقطع گیری انجام شد و بعد از رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین - اتوزین اسلایدهای مربوطه (۲۳۰ اسلاید) به وسیله میکروسکوپ olympus 3H-2 و با بزرگ نمایی ۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفت و فولیکول های مو در یک سانتی متر

تیمار با اپی نفرین با دوز ۱/۵ml/Kg در منطقه درم فولیکول مو مشاهده نشد و تنها بافت همبند وجود داشت (شکل ۳). در ضمن ساختمان‌های وابسته به فولیکول مو مثل غدد سباسه نیز دیده نشدند. در گروه تیمار با دوز ۱ ml/Kg اپی نفرین تعداد کمی فولیکول مو دیده می‌شدند (شکل ۴).



شکل ۳: اپی درم و درم پوست در گروه تیمار با دوز ۱/۵mg/Kg اپی نفرین. (رنگ آمیزی H&E با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر) منطقه درم فاقد فولیکول‌های مو می‌باشد.



شکل ۴: اپی درم و درم پوست در گروه تیمار با دوز ۱mg/Kg اپی نفرین با تعداد کم فولیکول‌های مو (رنگ آمیزی H&E با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)

### بحث

این مطالعه نشان داد که تزریق زیرجلدی اپی نفرین سبب کاهش چشمگیر فولیکول‌های مو می‌شود و تعداد فولیکول‌های مو با افزایش میزان اپی نفرین دچار کاهش بیشتر می‌گردد.

در مواقع ایجاد استرس اپی نفرین آزاد می‌شود که می‌تواند بر سلول‌های مختلف پوست تاثیر بگذارد (۹). رابطه تنگاتنگی بین زندگی انسان امروز و استرس و همچنین بین استرس و ترشح اپی نفرین و ایجاد ایسکمی وجود دارد. ایسکمی یکی از عوامل مهم در ضایعات پوست و مو محسوب می‌شود (۱۰). همچنین اپی نفرین باعث تجمع لنفوسیت‌ها در پوست و ایجاد التهاب می‌شود. اپی نفرین نیز می‌تواند باعث تنگی عروق در

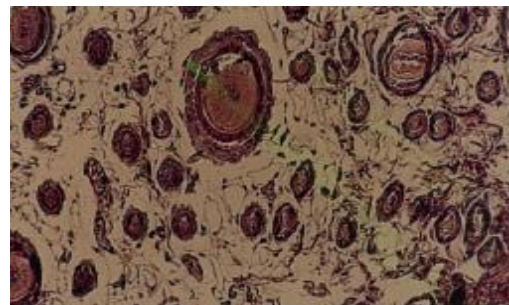
مربع از پوست شمارش شدند. همچنین آنالیز آماری داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون آماری ANOVA یک‌طرفه با  $P < 0.05$  انجام شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ( $\alpha = 0.05$ ) تعیین شد.

### یافته‌ها

تعداد فولیکول‌های مو در گروه تجربی با دوز ۱ml/Kg اپی نفرین  $3/09 \pm 0/3$  بود که نسبت به گروه کنترل با تعداد  $13/78 \pm 0/84$  کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.05$ ). در گروه تیمار با دوز ۱/۵ml/Kg تعداد فولیکول‌های مو،  $2/26 \pm 0/14$  است که نسبت به گروه کنترل با تعداد  $13/78 \pm 0/84$  کاهش نشان می‌دهد. این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ). در مشاهدات میکروسکوپی در گروه تیمار با اپی نفرین که روزانه مقدار ۱/۵ml/Kg اپی نفرین دریافت می‌کردند، موها شدیداً دچار ریزش شده بودند (شکل ۱).



شکل ۱: ناحیه پشت موش‌های صحرایی در گروه کنترل (سمت راست) و تیمار با دوز ۱/۵ml/Kg اپی نفرین (سمت چپ) ریزش شدید مو در گروه تیمار با دوز ۱/۵ml/Kg اپی نفرین نسبت به گروه کنترل قابل توجه می‌باشد.



شکل ۲: درم پوست در گروه کنترل رنگ آمیزی H&E با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر

در مطالعات میکروسکوپی پوست در گروه کنترل تعداد زیاد فولیکول‌های مو قابل مشاهده بود (شکل ۲). در گروه

مهار مرحله G اینترفاز، تقسیم سلولی را متوقف کرده و در نتیجه فعالیت میتوزی سلول‌های لایه مالپیگی کم شده و به دنبال آن تعداد فولیکول‌های مو نیز کاهش می‌یابد (۱۷-۱۵). از طرفی ارتباط میان فولیکول مو و لنفوسیت‌ها بسیار قابل توجه است. علی‌رغم این که پوست به عنوان اولین سد دفاعی بدن بایستی همواره غیرقابل نفوذ باشد، ولی پوست در مناطقی که موها رشد می‌کنند، در فاصله بین انتهای تلوزن که ساقه موهای قدیمی می‌ریزد و از پوست جدا می‌شود تا هنگامی که موی جدیدی از پوست خارج می‌شود، برای عوامل بیماری‌زا قابل نفوذ می‌باشد که التهاب حاصل از ترشح اپی‌نفرین می‌تواند این امر را تشدید نماید (۱۸) که این امر نیز در ریزش مو نقش به‌سزایی ایفا می‌کند.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که تعداد فولیکول‌های مو با مقدار تزریق اپی‌نفرین رابطه عکس دارد. یعنی اثر اپی‌نفرین وابسته به دوز بوده و همچنین رابطه‌ای مستقیم بین ریزش مو و استرس می‌تواند وجود داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد. از خانم نجمه صدق‌کردار به خاطر همکاری در تدوین و نگارش مقاله و از خانم سیده مژگان شمس به خاطر تهیه اسلایدهای میکروسکوپی کمال تشکر را داریم.

پوست و ایجاد ایسکمی در رگ‌های غذا دهنده به پوست شود (۵۴). از آنجایی که فولیکول مو یکی از اجزاء ناحیه درم پوست می‌باشد، بالطبع می‌تواند تحت تأثیر ایسکمی حاصله قرار گیرد. مطالعات انجام شده در این زمینه نشان داده که ترکیب ۲-دی‌اکسی کوفورم‌اسین که برای برطرف نمودن لوکمی و کم‌خونی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد، بر فولیکول‌های مو بسیار مؤثر می‌باشد (۱۱). فولیکول‌های مو دارای یک فاز تلوزن و یک فاز آنارژن می‌باشند (۱). در فاز تلوزن که مقارن با دوره استراحت مو می‌باشد، کاتکول‌آمین‌ها به میزان حداکثر و نیز آنزیم آدنیلات سیکلاز افزایش و میزان هیستامین به حداقل کاهش می‌یابد. در نتیجه مهار تقسیم سلول‌های فولیکولی مو صورت می‌گیرد و طبیعتاً به دنبال آن ریزش مو انجام می‌پذیرد (۱۲). حال اگر به صورت مصنوعی و با تزریق اپی‌نفرین فاز تلوزن را طولانی کنیم، مسلماً بر اساس مکانیسم زیر ریزش مو بسیار شدیدتر از حالت طبیعی خواهد بود. بدین ترتیب که اپی‌نفرین با متصل شدن به رستپورهای آلفا-آدرنرژیک موجود در جدار عروق خونی، باعث فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز و به دنبال آن افزایش میزان cAMP می‌گردد (۱۳). افزایش میزان cAMP منجر به فعال شدن یک پروتئین کیناز خاص می‌شود که به دنبال آن تغییراتی در مکانیسم سلولی صورت گرفته و نهایتاً عضله صاف جدار عروق منقبض می‌شود (۱۳). انقباض عروق خونی باعث ایجاد ایسکمی و کاهش میزان خون و اکسیژن بافتی شده (۱۴) و در نهایت ایسکمی ناشی از اپی‌نفرین از طریق

## References

- 1) Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas. 10<sup>th</sup>. New York. McGraw Hill. 2003; pp: 23-32, 152-159.
- 2) Dezfolian A, Shariatzadeh MA. Histology. 3<sup>rd</sup>. Tehran. Aezizh. 2007; pp: 623-647. [Persian]
- 3) Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42(4):549-66.
- 4) Dhabhar FS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses skin immunity. The role of stress hormones and leukocyte trafficking. Ann N Y Acad Sci. 2000;917:876-93.
- 5) Dhabhar FS. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. Ann N Y Acad Sci. 2003; 992:205-17.
- 6) Bernstein RM, Rassman WR. Limiting epinephrine in large hair transplant sessions. Hair Transplant Forum International. 2000; 10(2): 39-42.
- 7) Gandy W. Severe epinephrine-propranolol interaction. Ann Emerg Med. 1989;18(1):98-9.
- 8) Gennaro AR. Remington's Pharmaceutical Science. 18<sup>th</sup>. USA. Mack Publishing Co. 1990; pp: 1451-1458.
- 9) Mori S, Yoshizuka N, Takizawa M, Takema Y, Murase T, Tokimitsu I. Expression of uncoupling proteins in human skin and skin-derived cells. J Invest Dermatol. 2008;128(8):1894-1900.
- 10) Galenko-Yaroshevskii VP, Bagmetova EN, Fil'chukova IA, Sidel'nikov AY, Popkov VA, Gorelshvili AS, et al. Antihypoxic and antinecrotic effect of mexidol in skin ischemia. Bull Exp Biol Med. 2005;139(2):202-6.
- 11) Johnston JB, Eisenhauer E, Corbett WE, Scott JG, Zaentz SD. Efficacy of 2'-deoxycoformycin in hairy-cell leukemia: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Natl Cancer Inst. 1988; 80(10):765-9.

- 12) Cipriani C, Moretti G, Rampini E, Divano C. Adenyl-cyclase activity in rat-hair-cycle. *Arch Dermatol Res.* 1976;256(3):319-25.
- 13) Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3<sup>rd</sup>. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; pp: 1112-1118.
- 14) Brown H, Moppett IK, Mahajan RP. Transient hyperaemic response to assess vascular reactivity of skin: effect of locally iontophoresed acetylcholine, bradykinin, epinephrine and phenylephrine. *Br J Anaesth.* 2003; 90(4):446-51.
- 15) Hori K, Zhang QH, Saito S, Tanda S, Li HC, Suzuki M. Microvascular mechanisms of change in tumor blood flow elicited by vasopressors. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1994;21(3):403-8.
- 16) Iizuka H, Ohkawara A. Effects of glucocorticoids on the beta-adrenergic adenylate cyclase system of pig skin. *J Invest Dermatol.* 1983; 80(6):524-8.
- 17) Schallreuter KU, Lemke KR, Pittelkow MR, Wood JM, Körner C, Malik R. Catecholamines in human keratinocyte differentiation. *J Invest Dermatol.* 1995; 104(6):953-7.
- 18) Paus R. Immunology of the hair follicle. In: Bos JD. *The Skin Immune System.* Boca Raton. CRC Press. 1997; p:377.