

تاثیر مصرف قرص متوکسالن در دوره‌ی بارداری بر سیتومورفولوژی هپاتوسیت‌های خرگوش‌های نسل بعد

دکتر سید محمد حسین نوری موگهی^۱، مجید کاتبی^۲، علی اکبر رجب زاده^۳، ولی ا... مرادی^۴

تاریخ دریافت: ۸۳/۵/۱۷ تاریخ پذیرش: ۸۳/۹/۲

خلاصه

سابقه و هدف: متوکسالن دارویی است که از آن به منظور معالجه‌ی بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. از آنجا که گزارش‌هایی مبنی بر بروز اختلالات سلولی به دنبال مصرف این دارو وجود دارد، هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر مصرف متوکسالن بر کبد در دوره‌ی بارداری در سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۲ در دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی ۴۰ سر خرگوش آلبینو (۳۲ راس ماده و ۸ راس نر) با وزن تقریبی ۲/۵ تا ۳ کیلوگرم و سن متوسط ۵/۵ تا ۶ ماه از انستیتو پاستور ایران تهیه و به ۴ گروه تقسیم شدند. یک گروه به عنوان شاهد و سه گروه به عنوان آزمون برای بررسی تأثیرات دارو در سه مرحله‌ی مختلف بارداری (قبل از تمایز، دوران جنینی، پایان بارداری) در نظر گرفته شدند. پس از آمیزش و انجام لقاح موفق، مقدار ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو به مدت هشت روز به صورت یک روز در میان به طور خوراکی، به گروه‌های آزمون داده شد. پس از زایمان و رشد نوزادان تا مرحله‌ی بلوغ (چهارده هفتگی) مراحل مختلف تشریح و آماده‌سازی بافت کبدی نسل جدید انجام و به روش هماتوکسیلین - اتوزین رنگ آمیزی شدند. سپس سیتومورفولوژی هپاتوسیت‌های گروه شاهد و گروه‌های آزمون با میکروسکوپ نوری مطالعه و مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: هیپرتروفی هپاتوسیت‌ها، واکوئولاسیون شدید سیتوپلاسمی، از بین رفتن دیواره‌های بین سلولی و در تعدادی از سلول‌ها، تخریب هسته‌ها قابل مشاهده بود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با عنایت به اهمیت حیاتی عملکرد صحیح هپاتوسیت‌ها چه در دوران جنینی و چه در زمان بلوغ و با توجه به تأثیرات زیان‌آور احتمالی داروی متوکسالن بر جنین انسان، توصیه می‌شود تجویز دارو در زمان بارداری با دقت بیشتری انجام پذیرد. انجام مطالعات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: کبد، هپاتوسیت، متوکسالن، خرگوش، عارضه‌ی جانبی، بارداری، جنین

مقدمه

از سال ۱۹۷۴، فتوشیموترابی متوکسالن خوراکی یا پسورالن اولترا ویولت (PUV-A) به طور گسترده برای درمان پسوریازیس و سایر بیماری‌های پوستی تجویز می‌شود. به علت طولانی بودن دوره‌ی بیماری‌های پوستی، ممکن است بیماران نیاز به درمان دراز مدت به وسیله‌ی PUV-A پیدا نمایند که این مدت طولانی می‌تواند شامل دوره‌ی بارداری نیز باشد (۱). مکانیسم تأثیر متوکسالن ممانعت از ساخت DNA، تقسیم سلولی و ساخت و تخریب سلول‌های اپی‌درم می‌باشد و باعث افزایش فعالیت تیروزیناز در

سلول‌های سازنده‌ی ملانین می‌شود (۵ - ۲).

تحقیقات زیادی عوارض مصرف طولانی مدت متوکسالن خوراکی یا پسورالن اولترا ویولت را مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج یک پژوهش بر روی ۱۳۸۰ بیمار (۸۹۳ مرد و ۴۸۸ زن) تحت درمان با متوکسالن همراه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش نشان داد که ۱۳ درصد از بیماران زن و ۱۲ درصد از همسران مردان بیمار تحت درمان، دارای سقط جنین همراه با ناهنجاری‌های مادرزادی بوده‌اند (۶). گزارش تحقیق دیگری بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داد که، استعمال متوکسالن موضعی و اشعه‌ی ماورای بنفش منجر به تولید

^۱ متخصص بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ کارشناس ارشد بافت‌شناسی، مربی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

^۳ کارشناس ارشد بافت‌شناسی، مربی دانشگاه علوم پزشکی همدان

تومورهای پوستی، پاپیلوماهای اپی‌درمال، کارسینومای سلول‌های سنگفرشی (S.C.C)^۱، فیروسارکوما و تومور سلول‌های قاعده‌ای (B.C.C)^۲ گردیده است (۷). در پژوهشی بر روی موش‌های ماده که تزریق متوکسالن به صورت داخل صفاقی و همراه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش انجام گرفته بود، میزان ابتلاء به فیروسارکومای اپی‌درمال، کارسینومای سلول‌های سنگفرشی در نواحی چشم و گوش، پاپیلومای اپی‌درمال و کارسینومای گوش افزایش نشان داد (۹۸). در پژوهش دیگری گزارش شد که متوکسالن، از اثرات سمی کلروفرم بر کبد و کلیه جلوگیری می‌کند و فعالیت متابولیکی آن را کاهش می‌دهد (۱۰). تغییر در مورفولوژی سلول، همواره با تغییر در عملکرد آن همراه است، کبد نیز یکی از اعضای مهم خون‌ساز در دوران جنینی محسوب می‌شود که در زمان بلوغ نیز اعمال حیاتی مهمی هم‌چون سم زدایی، سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها، ترشح صفرا، سنتز فیبرینوژن و پروترومبین پلاسما، تنظیم گلوکز و چربی خون و ... را به عهده داشته و مخزن موادی مثل گلوکز (به صورت گلیکوژن)، چربی‌ها، ویتامین‌ها و آهن می‌باشد (۱). از طرفی کبد عضو بسیار حساسی است که به طور معمول متابولیسم مواد دارویی را انجام می‌دهد، از این رو هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثرات مصرف داروی متوکسالن در دوران بارداری بر کبد نسل آینده بود که طی سال ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۲ در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی ابتدا ۴۰ راس خرگوش آلبینو (۳۲ راس ماده و ۸ راس نر) از گروه لاگومورف^۳ و فامیل لاپوریدا^۴ با سن ۵/۵ تا ۶ ماه و وزن ۲/۵ تا ۳ کیلوگرم از

انستیتو پاستور ایران تهیه و در خانه‌ی حیوانات نگه‌داری شدند. سپس خرگوش‌ها به ۴ دسته (شامل ۸ خرگوش ماده و ۲ خرگوش نر) تقسیم‌بندی گردیدند. قرص‌های ۱۰ میلی‌گرمی دارو (ساخت کارخانه Promedica فرانسه) با هاون خرد و به صورت پودر درآورده شده سپس دوز مورد نیاز (۰/۶ میلی گرم بر کیلو گرم مصرف انسانی) به وسیله ترازوی حساس سارتریوس تهیه شد. این دارو به صورت خوراکی پس از آمیزش و انجام لقاح موفق، به مدت ۸ روز به خرگوش‌ها داده شد. به این شکل که دارو در دهان حیوان ریخته و بعد با قطره چکان در حلق حیوان آب چکانده می‌شد. مصرف دارو به شکل یک روز در میان به مدت هشت روز ادامه می‌یافت و سپس حیوان به مدت ۵ دقیقه در معرض تابش مستقیم اشعه‌ی ماورای بنفش موجود در نور خورشید قرار می‌گرفت که در هر نوبت بعدی این زمان ۵ دقیقه اضافه‌تر می‌شد.

همه‌ی گروه‌ها (شامل ۸ راس خرگوش ماده، ۲ راس خرگوش نر) با غذای معمولی خرگوش که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بود تغذیه می‌شدند. پس از آمیزش و انجام لقاح موفق که به وسیله‌ی مشاهده‌ی پلاک واژینال مشخص می‌گردید، نرها از مطالعه خارج می‌شدند. در گروه شاهد هیچ دارویی مورد استفاده قرار نگرفت و فقط خرگوش‌ها در معرض تابش مستقیم اشعه ماورای بنفش موجود در نور خورشید قرار گرفتند.

گروه آزمون (۱): در مرحله‌ی اول جنینی^۵ مورد بررسی قرار گرفتند. این گروه در ۸ تا ۱۰ روز اول بارداری دارو را به صورت یک روز در میان و به صورت خوراکی دریافت می‌کردند.

گروه آزمون (۲): در دوره‌ی دوم جنینی^۶ مورد آزمایش قرار

^۴Leporidae

^۵Predifferentiation Stage

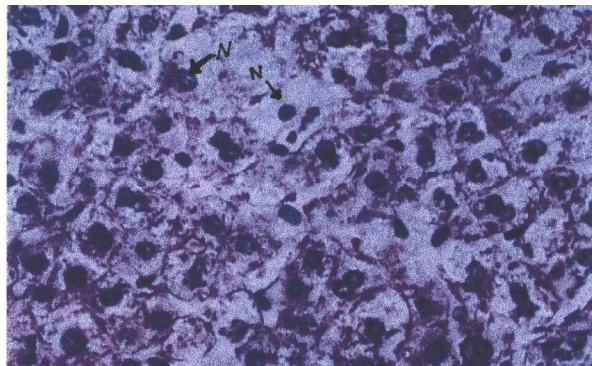
^۶Embryonic Stage

^۱ Scoamns cell carcinoma (Scc)

^۲ Basal cell carcinoma (Bcc)

^۳Lagomorpha

ساختمان کبد در گروه شاهد دارای حالت طبیعی است.



تصویر ۱- برش میکروسکوپی کبد خرگوش شاهد در سن ۱۴ هفتگی. در این تصویر هسته‌ها آبی پر رنگ بوده (N)، هر سلول دارای یک هسته و تعداد کمی از سلول‌ها نیز دو هسته‌ای هستند. دیواره‌های سلولی کاملاً مشهود و هپاتوسیت‌ها از یکدیگر مجزا بوده و سینوزوئیدها به حالت عادی قابل مشاهده می‌باشند. (با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر).

دیواره‌ی سلولی هپاتوسیت‌ها مشخص بوده و دارای هسته‌ای آبی رنگ می‌باشند و تعداد کمی از آن‌ها دو هسته‌ای هستند (تصویر ۱).

ساختمان کبد در گروه آزمون (۱) دچار تغییرات تخریبی گردیده است. سلول‌های هپاتوسیت آن متورم شده و در واقع درشت‌تر از سلول‌های شاهد شده^۸ و هسته‌های بعضی از سلول‌ها در حال تخریب بوده و پیکنوزه^۹ شده و بعضی از آن‌ها نیز به طور کلی از بین رفته‌اند. حفره‌های درون سلولی^{۱۰} افزایش یافته و دیواره‌ی بین سلولی در تعدادی از هپاتوسیت‌ها منهدم و سیتوپلاسم سلول‌ها با یکدیگر ادغام گردیده است. در مجموع هسته‌ی هپاتوسیت‌های این گروه کم رنگ‌تر از هسته‌ی هپاتوسیت‌های گروه شاهد مشاهده می‌شود. فضاهای خالی بین سینوزوئیدها نسبت به گروه شاهد تقریباً از بین رفته است (تصویر ۲).

در گروه آزمون (۲) تغییرات ساختاری سلول‌های کبدی شامل

گرفتند. در این گروه مصرف دارو در ۸ تا ۱۰ روز دوم دوره‌ی بارداری به فاصله‌ی هر ۴۸ ساعت یک بار با دوز تعیین شده انجام گرفت.

گروه آزمون (۳): در دوره‌ی سوم جنینی^۷ مورد آزمایش قرار گرفتند. پس از گذشت ۲۰ روز از جفت‌گیری دارو با همان دوز قبلی به صورت یک روز در میان به خرگوش‌ها خورانده شد. دو ساعت پس از مصرف دارو همه‌ی حیوانات گروه‌های آزمون به مدت ۵ دقیقه در معرض تابش مستقیم اشعه ماورای بنفش موجود در نور خورشید قرار می‌گرفتند که در نوبت‌های بعدی ۵ دقیقه به این مدت اضافه می‌شد. با توجه به این که دوره‌ی بارداری خرگوش بین ۳۰ تا ۳۲ روز (۱۰ × ۳) می‌باشد (۱۲) سه دوره‌ی بارداری خرگوش معادل سه دوره‌ی سه ماهه‌ی بارداری زنان در نظر گرفته شد. بعد از چند بار تکرار دوره‌های بارداری در نهایت در گروه شاهد ۹۹، در گروه آزمون (۱) ۸۵، در گروه آزمون (۲)، ۹۹ و در گروه آزمون (۳)، ۱۰۰ راس نوزاد خرگوش مورد بررسی قرار گرفتند.

نوزادان تا سن ۱۴ هفتگی (سن بلوغ) نگه‌داری و سپس با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم به وسیله‌ی سرنگ انسولین بی‌هوش و تشریح شدند، کبد آن‌ها خارج و در فرمالین ۱۰ درصد فیکس گردید. سپس مراحل آماده‌سازی و قالب‌گیری با پارافین مذاب و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین - ائوزین انجام گرفت (۱۳). با استفاده از میکروسکوپ نوری ساختار بافت کبدی و تغییرات سیتومورفولوژیکی هپاتوسیت‌های گروه‌های شاهد و آزمون بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها

نتایج بررسی کبد گروه‌های آزمون و شاهد نشان داد که

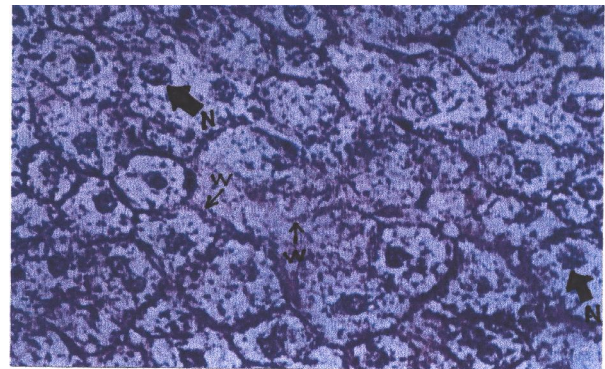
^۸Pyknosis

^{۱۰}Vacuolation

^۷Fetal Stage

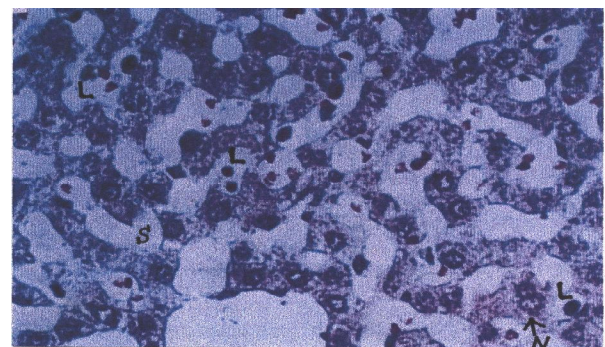
^۹Hypertrophy

هپاتوسیت‌هایی با هسته‌های بی‌رنگ بوده که حالت عادی



تصویر ۲- برش میکروسکوپی کبد خرگوش ۱۴ هفته‌ای که مادرش در ۸ روز اول بارداری دارو گرفته است. به شکل سلول‌های حجیم شده و جدار سلولی که بین بعضی سلول‌ها از بین رفته (VV) و هسته‌های کم‌رنگ (N) و در حال تخریب بعضی از هپاتوسیت‌ها و عدم حضور سینوزوئیدها توجه شود (با بزرگ نمایی ۴۰۰ برابر).

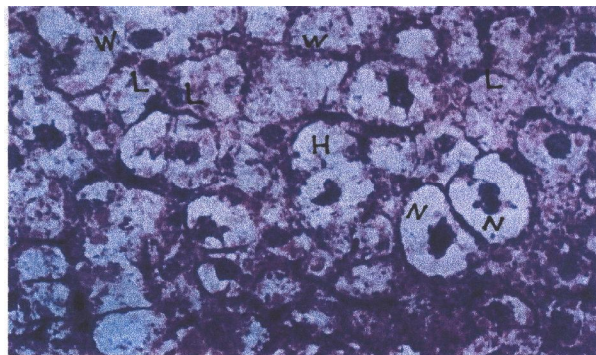
نداشته و در حال از بین رفتن هستند. دیواره‌ی سلولی بین هپاتوسیت‌ها وجود ندارد و به نظر می‌رسد فضاهای خالی بین طناب‌های سلولی (سینوزوئیدها) نسبت به گروه شاهد بیشتر شده است. در بین سلول‌های کبدی سلول‌های دفاعی دیده شده و حفرات درون سلولی در هپاتوسیت‌ها دیده نمی‌شوند (تصویر ۳).



تصویر ۳- برش میکروسکوپی کبد خرگوش ۱۴ هفته‌ای که مادرش در ۸ روز دوم بارداری دارو گرفته است. همان‌گونه که دیده می‌شود هسته‌ها کم رنگ و در حال تخریب بوده (N) ولی سینوزوئیدها (S) قابل رویت هستند. حضور سلول‌های دفاعی (L) نیز کاملاً مشخص بوده ولی حفرات درون هپاتوسیت‌ها

دیده نمی‌شوند (با بزرگ نمایی ۴۰۰ برابر).

در گروه آزمون (۳) نیز ساختار کبد دچار تغییراتی گشته است. در لا به لای سلول‌های هپاتوسیت تعداد کمی سلول‌های دفاعی دیده شده و در داخل هپاتوسیت‌ها حفرات درون سلولی وجود دارند. هسته‌های هپاتوسیت‌ها حالت طبیعی نداشته و در حال چروکیده شدن می‌باشند. هسته‌ها در بعضی از هپاتوسیت‌ها منهدم گردیده و در بعضی دیگر در حال تخریب هستند. فضاهای خالی بین طناب‌های سلولی (سینوزوئیدها) نسبت به گروه شاهد در بعضی از مناطق در حال تخریب بوده و در بعضی دیگر به طور کامل از بین رفته‌اند. به طور کلی سلول‌های هپاتوسیت نسبت به گروه شاهد حجیم‌تر هستند (تصویر ۴).



تصویر ۴- برش میکروسکوپی کبد خرگوش ۱۴ هفته‌ای که مادرش در ۱۰ روز سوم بارداری دارو گرفته است. به طوری که در تصویر مشاهده می‌شود هسته‌ی هپاتوسیت‌ها چروکیده (N) و در حال از بین رفتن بوده و در لا به لای آن‌ها تعداد کمی سلول دفاعی (L) مشاهده می‌شود. سلول‌ها حجیم شده و دیواره‌ی سلولی از بین بعضی از هپاتوسیت‌ها (H) منهدم گردیده و سینوزوئیدها قابل مشاهده نیستند (با بزرگ نمایی ۴۰۰ برابر).

بحث

در این پژوهش چروکیده شدن و تحلیل رفتن هسته‌های هپاتوسیت‌ها در هر سه دوره‌ی جنینی مشاهده شد و انهدام دیواره‌ی بین سلولی آن‌ها در دوره‌های اول و سوم، نوعی از تخریب سلولی است که ناشی از اثرات مصرف متوکسالن

توسط خرگوش‌های بارداری بر نسل بعد می‌باشد. نتایج تحقیقی بر روی ۱۳۸۰ بیمار (۸۹۳ مرد و ۴۸۸ زن) نشان داد که در ۳۴ درصد از موارد حاملگی، همسران زنان در نزدیکی زمان بارداری و ۱۹ درصد زنان بیمار نیز در زمان بارداری تحت درمان با متوکسالن همراه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش بوده‌اند. در تجربه‌های فوق ۱۳ درصد از بیماران زن و ۱۲ درصد از همسران بیماران مرد، دچار سقط جنین به همراه ناهنجاری‌های مادرزادی شده‌اند (۶). نتایج این تحقیق بیان‌گر اثرات مصرف این دارو در دوره‌ی بارداری بر بروز اختلالات و ناهنجاری‌های جنینی می‌باشد که نتایج پژوهش حاضر را تایید می‌نماید. در تجربه‌ای که با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شده، استعمال متوکسالن موضعی و اشعه‌ی ماورای بنفش منجر به تولید تومورهای پوستی، پاپیلوماهای اپیدرمال، S.C.C، فیروسارکوما و B.C.C گردیده است (۸). در پژوهش دیگری که در آن از موش‌های ماده استفاده شده و متوکسالن به صورت داخل صفاقی تزریق و همراه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش به کار گرفته شد، فیروسارکوما، اپی‌درمال، کارسینوما سلول‌های سنگفرشی در نواحی چشم و گوش، پاپیلوما، اپی‌درمال و کارسینوماهای گوش افزایش یافت (۹،۸). نتایج این تحقیقات که بر بروز اختلالات سلولی اشاره دارد تاییدی است بر این موضوع که سلول‌های هپاتوسیت نیز می‌توانند تحت تاثیر مصرف متوکسالن مورد آزار و تخریب قرار گیرند. از طرفی گزارش شده که متوکسالن از اثرات سمی کلروفرم بر کبد و کلیه جلوگیری به عمل آورده و فعالیت متابولیکی آن را کاهش می‌دهد (۱۰). نتیجه‌ی تحقیق مذکور با نتایج به دست آمده از تجربه‌ی حاضر مغایرت دارد، که به نظر می‌رسد این اختلاف به دلیل تفاوت در روش انجام کار، از جمله بررسی اثرات دارو در دوره‌ی جنینی، دوزهای مصرفی و مدت زمان استفاده از متوکسالن در پژوهش حاضر باشد. به نظر محققان اثرات تخریبی داروی مصرف شده توسط خرگوش‌های باردار، از طریق جفت به جنین منتقل گردیده و عوارض فوق‌الذکر را

در ساختمان بافت کبدی نسل بعد موجب شده که تجربیات مشابه قبلی نگارندگان (۱۵) این موضوع را تایید می‌کنند. نتایج ناشی از مصرف دارو توسط خرگوش‌های باردار در دوره‌ی قبل از تمایز و در دوره‌ی جنینی نشان می‌دهد که سینوزوئیدهای کبدی در گروه‌های مذکور قابل مشاهده نبودند. ظاهراً دلیل این پدیده تحت فشار قرار گرفتن آن‌ها به علت ایجاد تورم سلولی و هیپرتروفی هپاتوسیت‌های اطراف سینوزوئیدها می‌باشد، که در میکروگراف‌های مربوطه شرح داده شده است. بر اساس نتایج به دست آمده در این تحقیق، وجود سلول‌های دفاعی در دوره‌ی امبریونیک و تعداد کم آن‌ها در دوره‌ی جنینی، دلیل بر فعال شدن سیستم دفاعی بدن در برابر عوارض به وجود آمده توسط این دارو در دوره‌ی امبریونیک می‌باشد، که نشان‌گر توانایی سیستم دفاعی بدن جهت پیشگیری از ایجاد تغییرات ناخواسته در این دوره می‌باشد. ولیکن این پدیده در سایر دوره‌های جنینی اتفاق نیفتاده، بنابراین در آن دوره‌ها اغتشاشات سلولی مشاهده گردیده است. در دوره‌ی جنینی نوعی اغتشاش سلولی گسترده وجود دارد، یعنی نشانه‌های مشترک تغییرات به وجود آمده در دو دوره‌ی دیگر به طور توأم، در این دوره مشاهده می‌گردد. در مطالعات میکروسکوپی بافت کبدی متعلق به این گروه هم سلول‌های دفاعی مربوط به دوره‌ی امبریونیک و هم حفرات درون سلولی مربوط به دوره‌ی قبل از تمایز قابل رؤیت هستند. مشاهدات مذکور موید آن است که مصرف دارو در این دوره تاثیر بیشتری از خود بر جای گذاشته است. با توجه به تغییرات به عمل آمده در سیستم سلولی و مورفولوژی هپاتوسیت‌ها و سینوزوئیدهای کبدی نمونه‌های مورد آزمایش، چنین به نظر می‌رسد که مصرف خوراکی قرص متوکسالن توسط خرگوش‌های باردار، اثرات نامطلوبی بر ساختار بافت کبدی خرگوش‌های نسل بعد، به ویژه بر سیتومورفولوژی هپاتوسیت‌ها دارد. از آنجا که مصرف این دارو ممکن است در دوره‌های بارداری اجتناب‌ناپذیر باشد، پیشنهاد می‌شود که از مصرف این قرص به صورت خوراکی

در سه دوره بارداری خودداری شده و مصرف آن به صورت لوسیون انجام شود. همچنین توصیه می‌شود مصرف خوراکی این داروی تاثیرگذار بر مورفولوژی هپاتوسیت‌های کبدی در دوره بارداری مورد بررسی بیشتری قرار گیرد. مطالعه تغییرات مورد بحث با میکروسکوپ الکترونی و استفاده از تکنیک‌های هیستوشیمیایی به منظور مشاهدات مورفولوژیک دقیق‌تر و تعیین مکان و ترکیبات تغییر یافته در هپاتوسیت‌ها می‌تواند دروازه‌های جدیدتری در رابطه با دلایل، و چگونگی به وجود آمدن تغییرات مذکور را فرا روی ما بگشاید.

منابع

- 1- Sten RS, Lang R. Outcomes of pregnancies many women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 347-50.
- ۲- بخش بررسی‌های علمی شرکت سهامی دارو پخش. *اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران*. چاپ اول. تهران: چاپ دارو پخش، ۱۳۶۹، صفحات ۷۳۹ تا ۷۴۳.
- ۳- امین زاده شهرام. *راهنمای داروهای ژنریک ایران*. چاپ دوم. تهران: وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۷، صفحات ۳۰۷ تا ۳۰۹.
- 4- Wyatte EL, Stwter SH, Drake LA. *Dermatologi cal Pharmacology, photochemotherapy*. In: Harman JG, Limbrid LG (editors). *Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapentic*. 10 th ed. Newyork: Mc Graw – Hill Co; 2001: 1808-9
- 5- Sweetman SC. *Martindale, The Complete Drug Reference*. 33th ed. London: Phamacentical press; 2002: 1118-20.
- 6- Lange R. Outcomes of pregnancies many women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis stern RS, Dept of Dermatology, Boston MA. 02215. *Arch Dermtol* 1991; 127 (3): 347-50.
- 7- The international Agency for Research on Cancer (IARC) Press , V.24 , 1980.
- 8 - The international Agency for Research on Cancer (IARC) Press, S.4, 1982.
- 9- The international Agency for research on cancer (IARC) Press , S.7 , 1987.
- 10 -Letteronp DC, Lanbba G, Larry D, Descatoire V. Methoxsalon decreases the metabollic activation and prevents the hepatotoxicity and nephroxicity of chloroform in mice. *Toxicol Appl pharmacol* 1987; 91 (2): 260-73.
- ۱۱- نوری موگهی سید محمد حسین، حاج دزفولیان عبدالرحمن، زرین آرا علیرضا. *کلیات بافت شناسی انسانی*. چاپ اول: تهران: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران و انتشارات امید، ۱۳۸۱، صفحه ۳۴۴.
- ۱۲- نوری موگهی سید محمد حسین. مقایسه‌ی اثرات روغن ذرت و روغن ماهی بر فولیکولوزنر تخمدان خرگوشهای ماده در مرحله قبل از تولد. *مجله‌ی علمی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز* ۱۳۷۶؛ شماره ۲۳: صفحات ۱ تا ۹.
- ۱۳- نوری موگهی سید محمد حسین. *اصول مقدماتی روش‌های بافت شناسی و استریولوژی*. چاپ اول. تهران: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۹، صفحات: ۵۶ تا ۶۰.
- 15-Noori MH. Teratogenic effect of metoxalon pill consumption during pregnancy on rabbit liver, ITA congress; Hannover Medical school, proceeding of the 8. *The international inhalation symposium*; 2001 june 6-9, Germany; 2001.