



## اثر داروی ضدافسردگی ایمی‌پرامین هیدروکلراید بر روی ناهنجاری‌های جنین موش سوری نژاد NMRI

عبدالحسین شیروی\*، زهرا توپال

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، گروه زیست‌شناسی، دامغان، ایران

مسئول مکاتبات: Shiravi738@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۲۳

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۱۴

### چکیده

ایمی‌پرامین هیدروکلراید داروی ضد افسردگی است که موارد مصرف گسترده‌ای دارد. پرمصرف‌ترین دارو در درمان افسردگی و اضطراب می‌باشد و عملکرد آن با برداشتن سرتونین و نوراپی نفرین از پایانه‌های پیش‌سیناپسی است. از ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط این دارو می‌توان به ناهنجاری‌های اسکلتی، کاهش رشد، افزایش جنین‌های جذبی و درمواردی تشنج و مرگ مادر را می‌توان نام برد. با این حال الگوی دقیق ناهنجاری‌های ایمی‌پرامین به طور دقیق مشخص نمی‌باشد. هدف از این تحقیق شناختن طیف دقیق ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط این دارو است. نتایج نشان می‌دهد با افزایش دوز تزریقی، میانگین طول بدن جنین‌ها در گروه‌های تجربی به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. همچنین با افزایش دوز تزریقی، میانگین وزن جنین‌ها در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری هستند. همچنین افزایش دوز باعث افزایش تعداد جنین‌های جذبی گردیده است.

**کلمات کلیدی:** ناهنجاری مادرزادی، جنین، موش سوری، ایمی‌پرامین هیدروکلراید

### مقدمه

نشده است. هدف از این تحقیق شناختن طیف دقیق ناهنجاری‌های ایجاد شده توسط این دارو می‌باشد.

### مواد و روش کار

پنجاه سر موش سوری ماده باکره از نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۸-۳۰ گرم از دانشگاه تهران (دانشکده فارماکولوژی) تهیه گردید. این حیوان‌ها در شرایط حیوانخانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار تحت شرایط ۵۰ تا ۵۵ درصد رطوبت، دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و همچنین چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. بعد از اینکه حیوانها به شرایط حیوانخانه عادت کردند. هر ۲ تا ۳ موش ماده را با یک موش نر در قفس‌هایی از جنس PVC نگهداری کرده بعد از گذشت یک شبانه روز با بررسی پلاک واژنی و مشاهده آن، آن را روز نیم بارداری قرار می‌دهیم.

افزایش سطح استروژن و پروژسترون در بارداری می‌تواند از مواردی باشد که حال و حوصله‌ی مادر را تغییر داده و نشاط را به میزان زیادی کم کند. خود درمانی توسط داروهای ضد افسردگی می‌تواند باعث مرگ جنین یا آسیب‌های جدی به جنین گردد [۱، ۲، ۱۶]. ایمی‌پرامین هیدروکلراید داروی ضد افسردگی است که بیشترین مصرف را در بین داروهای ضد افسردگی دارد. ایمی‌پرامین جزو داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای است که از برداشتن نوراپی نفرین و سروتونین جلوگیری می‌کند. در طول دوره بارداری در مرحله ارگانوژنز مصرف این دارو می‌تواند باعث ناهنجاری و بدشکلی‌ها و آسیب‌های جدی به جنین گردد [۱۰، ۱۱]. هر چند که در مورد مصرف داروهای ضد افسردگی در دوران بارداری اثرهای تراژون‌های خاصی در مقالات مختلف ذکر



جنین‌های گروه کنترل و گروه‌های تجربی با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون  $\chi^2$  و انحراف معیار و ANOVA مورد بررسی و در سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  مقایسه شدند.

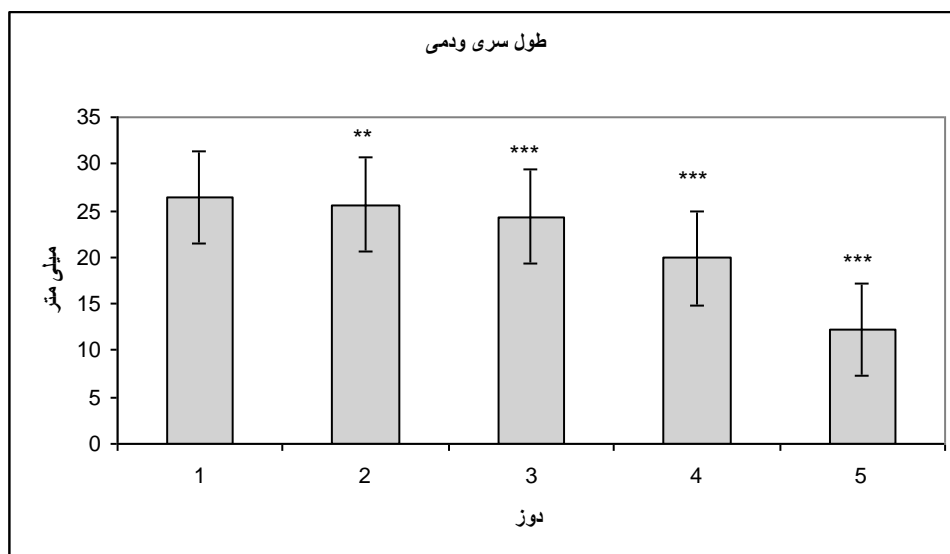
### نتایج

با افزایش دوز تزریقی، میانگین طول بدن جنین‌ها در گروه‌های تجربی به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است (نمودار ۱). همچنین با افزایش دوز تزریقی، میانگین وزن جنین‌ها در مقایسه با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌داری هستند (نمودار ۲). افزایش دوز باعث افزایش تعداد جنین‌های جذبی گردیده است (نمودار ۳). در تزریق دوز ۷۰ نیز اکثر مادرها دچار تشنج شدید شده و مردند. در دوز ۵۰ نیز ناهنجاری‌های اسکلتی مشاهده گردید (شکل ۱). نتایج در جدول ۱ ارائه شده است.

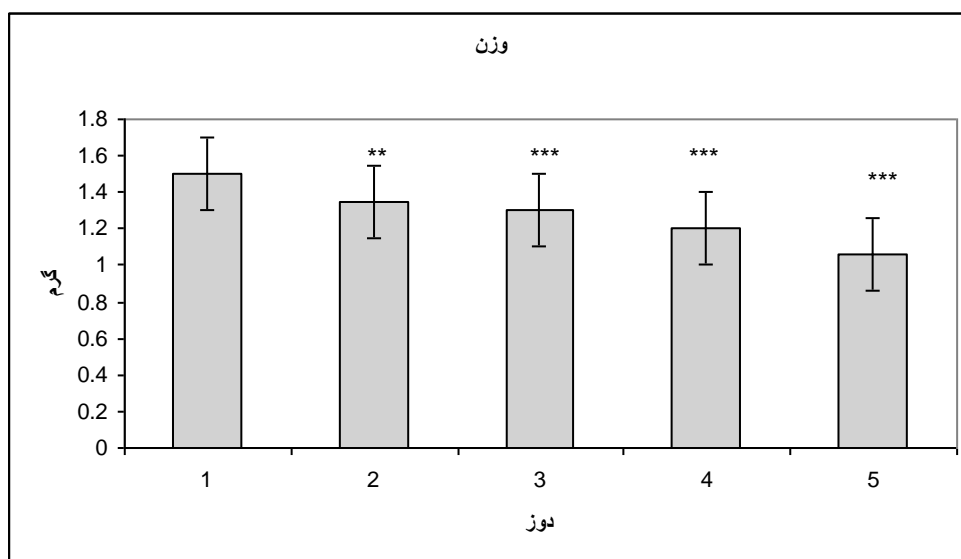
روزانه وزن موش‌های باردار را نیز بررسی کرده و ۵ موش باردار را به ۵ گروه تقسیم، که ۴ گروه آن به ترتیب دریافت کننده‌ی دوزهای ۲۰، ۳۵، ۵۰ و ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز ایمی پرامین دریافت نموده‌اند و یک گروه کنترل که دریافت کننده نرمال سالین است. تزریق‌ها به روش درون صفاقی انجام گرفت است. ایمی پرامین هیدروکلراید پودر شیری رنگ، ساخت شرکت مرک آلمان است که مورد استفاده قرار گرفت. در روز ۱۸/۵ بارداری موش‌ها تحت عمل سزارین قرار گرفته جنین‌ها از بدن مادر خارج شده بند ناف و کیسه آمیونی از جنین‌ها جدا شده، کل جنین‌ها ابتدا وزن شده و سپس به صورت جداگانه هر یک از جنین‌ها و جفت‌ها وزن گردید. جنین‌های جذبی و زنده نیز هر کدام شمارش شده و جدا شده، اندازه‌های مربوط به هر جنین گرفته شده، ناهنجاری‌های دیگر نیز مورد بررسی در مقایسه با گروه کنترل قرار گرفته شد. اطلاعات جمع‌آوری شده از

جدول ۱- مقایسه‌ی متغیرهای جنینی در گروه‌های کنترل و تجربی دریافت کننده‌ی داروی ایمی پرامین  
(\* نمایانگر  $P < 0.05$ ، \*\* نمایانگر  $P < 0.01$ ، \*\*\* نمایانگر  $P < 0.001$  است)

گروه تجربی				گروه کنترل		
۷۰mg/kg/day	۵۰mg/kg/day	۳۵mg/kg/day	۲۰mg/kg/day	نرمال سالین	مقیاس	پارامتر
۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	تعداد	موش باردار
۱۱۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۱۰	۱۲۰	تعداد	کل جنین
۴ (٪۳/۶۳)	۵۷ (٪۵۷)	۶۹ (٪۶۹)	۱۰۶ (٪۹۶/۳۶)	۱۲۰ (٪۱۰۰)	تعداد	جنین زنده
۱۰۶ (٪۹۶/۳۶)***	۴۳ (٪۴۳)***	۳۱ (٪۳۱)**	۴ (٪۳/۶۳)	۰ (٪۰)	تعداد	بازجذب جنینی
۱±۰/۱***	۱/۲±۰/۱۵***	۱/۳۰±۰/۱۲***	۱/۳۵±۰/۱۴	۱/۵۴±۰/۰۶	گرم	وزن جنین
۱۲/۲±۰/۱۸***	۱۹/۸۷±۰/۲***	۲۴/۳۱±۰/۱***	۲۵/۶۳±۰/۷***	۲۶/۴۵±۱/۳۹	میلی متر	طول بدن

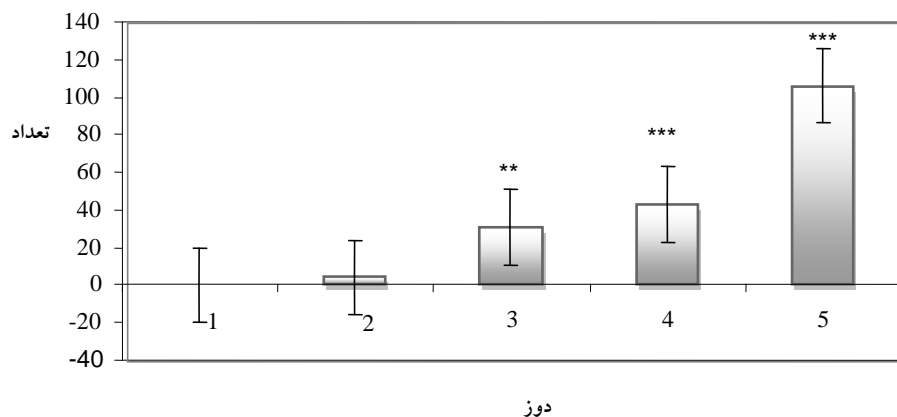


نمودار ۱- مقایسه‌ی میانگین قد جنین پس از سزارین  $\pm$  انحراف معیار، بین گروه‌های تجربی دریافت‌کننده‌ی داروی ایمی‌پرامین و گروه کنترل. (\* نمایانگر  $P < 0.05$ ، \*\* نمایانگر  $P < 0.01$  و \*\*\* نمایانگر  $P < 0.001$  است). ستون ۱ مربوط به گروه کنترل، ستون ۲ دوز ۲۰ ایمی‌پرامین، ستون ۳ دوز ۳۵ ایمی‌پرامین، ستون ۴ دوز ۵۰ ایمی‌پرامین و ستون ۵ دوز ۷۰ ایمی‌پرامین را نشان می‌دهند.

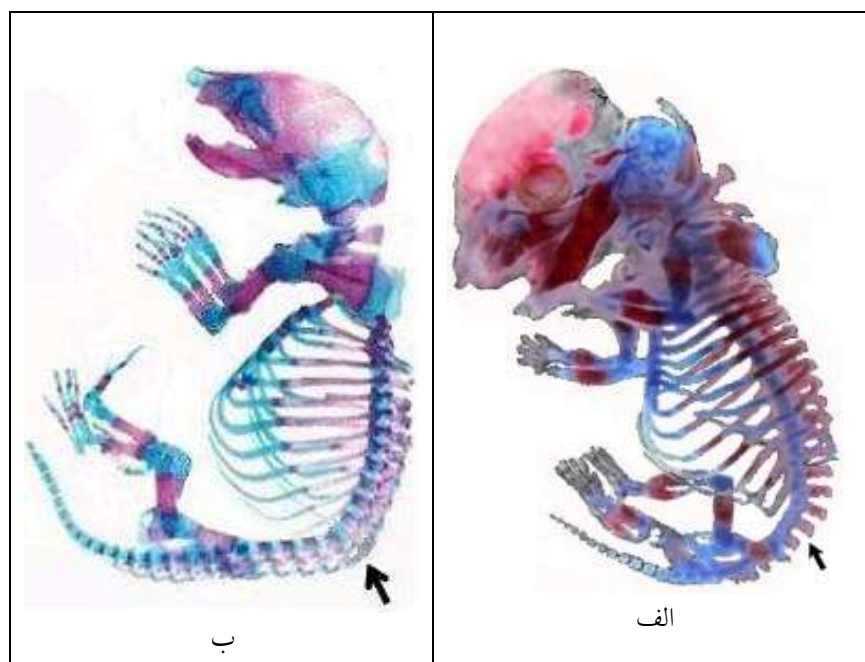


نمودار ۲- مقایسه‌ی میانگین وزن جنین پس از سزارین  $\pm$  انحراف معیار (بر حسب گرم) در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده‌ی داروی ایمی‌پرامین با گروه کنترل. (\* نمایانگر  $P < 0.05$ ، \*\* نمایانگر  $P < 0.01$ ، \*\*\* نمایانگر  $P < 0.001$  است). ستون ۱ مربوط به گروه کنترل، ستون ۲ دوز ۲۰ ایمی‌پرامین، ستون ۳ دوز ۳۵ ایمی‌پرامین، ستون ۴ دوز ۵۰ ایمی‌پرامین و ستون ۵ دوز ۷۰ ایمی‌پرامین را نشان می‌دهند.

### جنین جذبی



نمودار ۳- مقایسه‌ی باز جذب جنینی در گروه‌های تجربی دریافت کننده داروی ایمی پرامین نسبت به گروه کنترل (\* نمایانگر  $P < 0.05$ ، \*\* نمایانگر  $P < 0.01$ ، \*\*\* نمایانگر  $P < 0.001$  است). ستون ۱ گروه کنترل، ستون ۲ دوز ۲۰ ایمی پرامین، ستون ۳ دوز ۳۵ ایمی پرامین، ستون ۴ دوز ۵۰ ایمی پرامین و ستون ۵ دوز ۷۰ ایمی پرامین را نشان می‌دهند.



شکل ۱- دو نمونه از انحنای غیرطبیعی از ناهنجاری‌های ستون مهره (دوز 50 mg/kg).



## بحث

دوران بارداری همچنین باعث کاهش تولد نوزاد زنده می‌گردد [۱۸، ۱۹].

متابولیسم ایمی‌پرامین سبب ایجاد رادیکال‌های اکسیژنی می‌شود که می‌تواند بر روی DNA تأثیر گذاشته و سبب تخریب ساختار DNA شوند [۱۴]. همچنین این دارو بر روی آنزیم‌های رونویسی نیز تأثیر گذاشته و باعث اختلال در عملکرد طبیعی آنها می‌شود [۱۵]. از اثرهای دیگر ایمی‌پرامین و مصرف آن در دوران بارداری می‌توان به ایجاد شکاف کامی، بیرون‌زدگی نخاعی، آنانسفالی، نقص در اندام، بد شکلی ماهیچه‌ها و ناهنجاری اسکلتی اشاره نمود [۱۲].

### نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نیز نشان می‌دهد که با افزایش دوز تزریقی، میانگین طول بدن جنین‌ها در گروه‌های تجربی به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. با توجه به این که مصرف این دارو در دوران جنینی باعث ناهنجاری می‌گردد لذا توصیه می‌شود که مادران باردار این دارو را با احتیاط مصرف نمایند.

### منابع

- 1- Antonei B., A. Csoka (2009), Moshe Szyf Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: A potential new field in medicine and pharmacology. *Medical Hypotheses*, 73: 770-780.
- 2- Bergstrom R.F., L. Lemberger, N.A. Farid, R.L. Wolen, (1988), Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: a review. *British Journal of Psychiatry Supplements*, 3: 47-50.
- 3- Bliziotis M.M., A.J. Eshleman, K.M. Wiren (2001), Neurotransmitter Action in Osteoblasts: Expression of a Functional System for Serotonin Receptor Activation and Reuptake. *Bone*, 29(5): 477-486.

حاملگی روندی است که در آن باید از مادر مراقبت‌های بیشتری به عمل آید زیرا تغییرهای فیزیکی و شیمیایی و اجتماعی بوجود می‌آید که ممکن است سلامتی مادر را تحت تأثیر قرار دهد. استفاده برخی از داروها در زمان بارداری می‌تواند برای رشد جنین خطرناک باشد [۱، ۱۳]. افزایش سطح استروژن و پروژسترون در بارداری می‌تواند از مواردی باشد که روحیه و نشاط هر زن را تغییر دهد. گزارش شده است که ضد افسردگی‌ها باعث افزایش فعالیت سرتونینی می‌شوند که خود می‌تواند باعث افزایش ناهنجاری شود. سرتونین در مراحل بحرانی رشد با اعصاب صورتی و جمجمه‌ای باند می‌شود و باعث ناهنجاری در آن شود. سرتونین می‌تواند در مهاجرت سلولی، تنظیم کلیواژ سلولی نقش داشته باشد [۳، ۸، ۹].

در انسان عوامل مختلف ناشناخته‌ای باعث ناهنجاری می‌گردد که عوامل ارثی و محیطی از جمله آن می‌باشد. مطالعات دقیق‌تر نشان داده که ضد افسردگی‌ها در دوران جنینی باعث کاهش وزن جنین می‌گردند [۴، ۱۸]. نتایج این تحقیق نیز کاهش معنی‌دار وزن را با افزایش دوز نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد که با نتایج تحقیقات فوق مطابقت دارد.

ایمی‌پرامین جزو داروهای سه حلقه‌ای می‌باشد که با برداشتن نوراپی‌نفرین و سروتونین از پایانه‌های پیش سیناپسی جلوگیری می‌کند [۵، ۶، ۷] و می‌تواند به راحتی از جفت عبور نماید. تزریق درون صفاقی این دارو بهترین روش جذب این دارو می‌باشد. مصرف آن در دوران جنینی می‌تواند سلامت مادر و جنین را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعه‌ها نشان دادند که مصرف ضد افسردگی‌ها از جمله ایمی‌پرامین در دوران بارداری باعث کاهش وزن و طول سری و دمی آن می‌گردد و علاوه بر آن باعث بروز ناهنجاری‌های در جنین می‌شود. مصرف ایمی‌پرامین در



- 13- Einarson A., P. Selby, G. Koren (2001), Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *Psychiatry Neurosci*, 26: 44-8.
- 14- Madrigal-Bujaidar E., Y. García, I. Álvarez-González (2010), Chromosomal aberrations induced by imipramine and desipramine in mouse. *Human Experimental Toxicology*, 29: 297.
- 15- Oehme C.H., W. Henry, T. Strobel (2001), *In vitro* Metabolism of Chlorpromazine by Cytochromes P450 4F4 and 4F5 and the Inhibitory Effect of Imipramine. *Neurotoxicity Research*, 3: 329-337.
- 16- Osorio-de-Castro C.G., V.L. Pepe, V.L. Luiza, M.A. Cosendey, A.M. Freitas, F.F. Miranda, J.A. Bermudez, C. Leal Mdo (2004), Prescribed and reported drug use during pregnancy. *Cad Saude Publica*, 20 (Suppl1): S73-82.
- 17- Potter W.Z., M.V. Rudorfer, H. Manji (1991), The pharmacologic treatment of depression. *N Engl Journal of Medicine*, 325(9): 633-42.
- 18- Sussman N., D.L. Ginsberg, J. Bikoff (2001), Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(4): 256-60.
- 19- Tomoko F. (1997), Transgenerational effects of maternal exposure to chemicals on the functional development of the brain in the offspring. *Cancer Causes and Control*, 8: 524-528.
- 4- Bonari L., H. Bennett, A. Einarson, G. Koren (2004), Risks of untreated depression during pregnancy. *Canadian Pharmacology and Physician*, 50: 37-9.
- 5- Camacho R.S., F.S. Cantinelli, C.S. Ribeiro, A. Cantilino, B.K. Gonsales, E. Bguittoni, R. Rennó Jr. (2006), Psychiatry disorders in pregnancy and puerperium: classification, diagnosis and treatment. *Rev Psiquiatr Clin*, 33(2) : 92-102 .
- 6- Coyle I.R., G. Singer (1975), The interactive effects of prenatal imipramine exposure and postnatal rearing conditions on behavior and histology. *Psychopharmacologia*, 44(3): 253-6.
- 7- Crombie D.L., R. Pinsent, D. Fleming (1972), Imipramine in pregnancy. *British Medical Journal*, 1: 745.
- 8- Csoka A.B., A.S. Bahrack, O.P. Mehtonen, (2008), Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Journal of Sex Medicine*, 5: 227-33.
- 9- Csoka A.B., S. Shipko (2006), Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation. *Psychother Psychosom*, 75: 187-8.
- 10- Czeizel A.E., E.H. Puhó, N. Acs, F. Bánhidý (2008), Use of specified critical periods of different congenital abnormalities instead of the first trimester concept Birth Defects. *Research A Clinical Molecular Teratology*, 2(3): 139-46.
- 11- Dias V.G., J.S. Aguni, A.K. Bezzon (2004), Síndrome de Lyell por imipramina: relato de caso. *Arq Bras Ophthalmology*, 67(6): 943-5.
- 12- Einarson A., G. Koren (2004), New antidepressants in pregnancy. *Can Fam Physician*, 50: 227-9.