

بررسی مقادیر سرمی گلوکز، لیپیدها و لیپوپروتئینها بعد از تجویز ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین (اکستازی) در سگ

بهرام عمواوغلی تبریزی^{۱*}، هادی خیاطنوری^۲، کمال اسدزاده^۳، امین زرگرزاده^۳

چکیده

این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات داروی اکستازی بر تغییرات گلوکز و چربیها و لیپوپروتئینها صورت گرفت. برای این کار ۵ قلاده سگ نر ۴-۳/۵ ساله نژاد مخلوط انتخاب شد. قبل از تجویز دارو نمونه خون اخذ و به عنوان زمان صفر یا شاهد ثبت گردید. سپس به هر کدام از سگها قرص اکستازی با دوز ۱۵۰ mg/kg و به صورت تک دوز خورانده شد و در مراحل زمانی ۳۰ دقیقه، ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴ و ۴۸ ساعت، ۷ و ۲۰ روز بعد از تجویز دارو، خونگیری از ورید سفالیک سگها به عمل آمد و نمونه سرم جدا شد. مقادیر سرمی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL و VLDL به روش رنگ سنجی و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر و به کارگیری کیت‌های تشخیصی زیست شیمی اندازه گیری گردید. نتایج حاصله از این مطالعه، افزایش آماری معنی داری در مقادیر سرمی گلوکز، کلسترول و LDL تا ۸ ساعت بعد از تجویز دارو و تری گلیسرید و VLDL تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو در مقایسه با گروه شاهد نشان داد ($P < 0/05$). ولی مقادیر سرمی HDL تغییرات آماری معنی داری را نشان نداد و در حد نرمال بوده است ($P > 0/05$) که می تواند ناشی از تاثیر دارو در کبد و متابولیسم بدن باشد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که مصرف کوتاه مدت این داروی مخدر می تواند در متابولیسم چربیها و لیپوپروتئینها اختلال ایجاد کرده و با مرور زمان فرد را مستعد بیماریهای مختلف نماید.

واژگان کلیدی: اکستازی، گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین، سگ

مقدمه

اکستازی با نام علمی ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین (3,4-Methylene dioxy methamphetamine) و یا به

۱- گروه علوم درمانگاهی - متخصص کلینیکال پاتولوژی - دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

۲- گروه علوم پایه - متخصص فارماکولوژی - دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

۳- دانش آموزانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

*-نویسنده مسئول bahram.tabrizi1353@yahoo.com

اختصار MDMA می باشد (۱۰). اکستازی یا MDMA نخستین بار در سال ۱۹۱۲ توسط یک شرکت داروسازی آلمانی به نام مرک، با هدف ساخت ترکیباتی برای کنترل و مهار اشتها در افراد چاق تولید گردید (۳ و ۱۰). مطالعات انجام شده در مورد حیوانات آزمایشگاهی در سال ۱۹۸۶، آثار مخرب اکستازی را بر سیستم عصبی نشان داد (۳). اکستازی خالص، پودری سفید متشکل از کریستال‌های ریز است. از این پودر بوی کپک به مشام

زمانهای ۳۰ دقیقه، ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴ و ۴۸ ساعت، ۷ و ۲۰ روز بعد از خوراندن دارو خون‌گیری انجام شد. نمونه‌های خونی به لوله‌های استریل منتقل و سرم نمونه‌ها جدا گردید. سرم بدست آمده تا زمان انجام آزمایشات فریزر شد. بعد از اخذ و آماده‌سازی تمامی نمونه‌های سرمی، فاکتورهای گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL و VLDL به روش رنگ سنجی و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Biowave مدل S2100 ساخت کشور انگلستان) و کیت‌های تشخیصی (شرکت زیست-شیمی ساخت کشور ایران) اندازه‌گیری شدند.

نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون آماری ANOVA یکطرفه و T-test و بر اساس مقایسه میانگین با نمونه شاهد (روز صفر) و نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۴ تحت ویندوز XP آنالیز گردید.

نتایج

نتایج این مطالعه در جداول شماره ۱ تا ۶ ذکر گردیده است.

بعد از خوراندن دارو به سگ‌ها علائم بالینی شامل سفتی عضلانی که ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دارو شروع شد و اوج این حالت ۴۵ دقیقه بعد از مصرف دارو مشاهده گردید که در این حالت سگ کاملاً منظره خشک و چوبی به خود گرفته بود. سفتی عضلانی حدود ۶۰ دقیقه بعد از مصرف ادامه داشت ولی رفته رفته جای خود را به لرزش عضلانی داد، به طوریکه ۹۰ دقیقه بعد از مصرف دارو اوج این لرزش‌ها مشاهده گردید که همراه با حرکات متناوب سر و خصوصاً دم حیوان بود. گشادی مردمک (میدریاز) ۳۰ دقیقه بعد از مصرف دارو کاملاً واضح بود و در ۴۵ دقیقه بعد از مصرف دارو به حد نهایت خود رسید. این حالت حدود ۲ ساعت ادامه داشت سپس رفته رفته کاهش یافت. حرکات تنفسی بتدریج نامنظم گردید و در حدود ۴۵ دقیقه بعد از مصرف دارو حالت شکمی به خود گرفت.

می‌رسد. این ماده به اشکال قرص، کپسول، پودر استنشاقی و برچسب‌های پوستی و تزریقی وجود دارد. اما در اغلب موارد، اشکال خوراکی آن مصرف می‌شود (۱۰ و ۳). دارو بعد از مصرف خوراکی از طریق روده جذب می‌شود و غلظت پلاسمائی آن ظرف ۲ ساعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد (۱۱). محل متابولیزه شدن دارو کبد بوده که توسط سیتوکروم P450 گونه CYP2D6 متابولیزه شده و متابولیت حاصل از آن از طریق کبد (صفر) دفع می‌گردد. ولی برخی از متابولیت‌های MDMA به صورت فارماکولوژیکی فعال باقی می‌مانند، خصوصاً اولین متابولیت آن با نام متیلن دی اکسی آمفتامین (MDA) است که طول مدت فعالیت آن ممکن است از طول مدت خود MDMA در بدن بیشتر باشد و در ارگانهای مختلف بویژه کبد و کلیه اثر سوئی داشته باشد (۱۰ و ۶). مکانیسم اثر دارو طبق شواهد فراوان تجربی و بالینی بوسیله افزایش ترشح خالص میانجی‌های عصبی مونوآمینی شامل سروتونین، آدرنالین، نورآدرنالین و مقدار اندکی دوپامین از انتهای اکسونی اختصاصی‌شان می‌باشد که می‌توانند در ارگانهای مختلف اثر گذارند (۱۰ و ۸). از آنجائیکه تا به حال هیچ تحقیقی در خصوص اثرات این دارو در بدن حیوانات و بخصوص چربیها و لیپو پروتئینها انجام نشده است بر آن شدیم تا اثرات این دارو را در متابولیسم و انرژی در سگ بررسی کنیم.

مواد و روش کار

در این تحقیق ۵ قلاده سگ نر نژاد مخلوط تقریباً هم وزن و هم سن (حدود ۴-۳/۵ ساله) انتخاب شد. سپس داروهای ضد انگل بر علیه انگلهای داخلی و خارجی استفاده شد. بعد از سپری شدن یک هفته از اتمام برنامه ضد انگلی، قبل از تجویز داروی اکستازی نمونه خون و ادرار اخذ و به عنوان زمان صفر یا شاهد ثبت گردید. سپس قرص اکستازی به میزان ۱۵۰ mg/kg و به صورت تک دوز به هر سگ خورانده شد (۱۰) و در

اختلاف آماری معنی داری را در زمانهای ۱، ۲، ۴ و ۸ ساعت بعد از تجویز دارو را نشان می دهد ($P < 0/05$). میزان کلسترول در زمان ۸ ساعت بعد از تجویز دارو بیشترین مقدار بوده و سپس سیر نزولی را نشان می دهد.

جدول شماره ۴) میانگین میزان سرمی HDL را بعد از تجویز دارو در زمانهای مختلف بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می دهد. مقایسه آماری مقادیر سرمی HDL با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری را نشان نداد ($P > 0/05$).

جدول شماره ۵) میانگین میزان سرمی LDL را بعد از تجویز دارو در زمانهای مختلف بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می دهد. مقایسه آماری بین مقادیر LDL بعد از تجویز دارو با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری بین زمانهای ۱، ۲، ۴ و ۸ ساعت را با گروه شاهد نشان می دهد ($P < 0/05$).

جدول شماره ۶) میانگین میزان سرمی VLDL را بعد از تجویز دارو در زمانهای مختلف بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می دهد. مقایسه آماری بین زمانهای مختلف تجویز دارو با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری بین زمانهای ۱، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو با گروه شاهد را نشان می دهد ($P < 0/05$).

یک ساعت بعد از مصرف دارو افزایش تعداد تنفس (تاکی پنه) شروع شد و اوج این حالت در ۲ ساعت بعد از مصرف مشاهده گردید. همچنین یک ساعت بعد از مصرف دارو ریزش بزاق مشهود بوده که توأم با له له زدن حیوان نیز بود. این حالات تقریباً در هر ۵ سگ مشابه هم بود.

جدول شماره ۱) میانگین میزان سرمی گلوکز را در زمانهای مختلف تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر را نشان می دهد. مقایسه سرمی میزان گلوکز زمانهای مختلف بعد از تجویز با گروه شاهد فقط اختلاف آماری معنی داری بین زمانهای ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸ ساعت با گروه شاهد را نشان داد ($P < 0/05$).

جدول شماره ۲) میانگین میزان سرمی تری گلیسرید را در زمانهای مختلف تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می دهد. مقایسه آماری میزان تری گلیسرید در زمانهای مختلف با گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری بین زمانهای ۱، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو با گروه شاهد نشان می دهد ($P < 0/05$).

جدول شماره ۳) میانگین میزان سرمی کلسترول را در زمانهای مختلف تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می دهد. مقایسه آماری میزان کلسترول در زمانهای مختلف بعد از تجویز دارو با گروه شاهد

جدول شماره ۱ - میانگین سرمی میزان گلوکز در زمانهای ۰، ۰/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴، ۴۸، ۱۶۸ و ۴۸۰ ساعت بعد از تجویز دارو

بر حسب میلی گرم در دسی لیتر

Mean ± SEM

حروف غیر مشابه در هر ردیف نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی دار با گروه شاهد (زمان صفر) می باشد ($P < 0/05$).

زمان	۰	۰/۵	۱	۲	۴	۸	۲۴	۴۸	۱۶۸	۴۸۰
میزان گلوکز mg/dl	۶۷/۲۴۱۷/۶۸	۸۲/۸۰۲۸/۷۸	۸۷/۶۲۱۷/۷۷	۷۷/۷۴۱۷/۷۱	۷۸/۷۶۱۷/۵۶	۷۰/۷۳۱۷/۱۹	۶۷/۵۶۱۷/۷۳	۶۳/۴۲۱۷/۹۰	۶۵/۷۷۲۳/۷۶	۶۵/۷۳۱۷/۶۶
	a	b	b	b	b	b	a	a	a	a

جدول شماره ۵ - میانگین سرمی میزان LDL در زمانهای +، +/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴، ۴۸، ۱۶۸ و ۴۸۰ ساعت بعد از تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر.
Mean ± SEM

حروف غیرمشابه در هر ردیف نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی دار با گروه شاهد (زمان صفر) می باشد (P < +/۰۵).

زمان	۰	+/۵	۱	۲	۴	۸	۲۴	۴۸	۱۶۸	۴۸۰
میزان LDL mg/dl	۱۲۴/۰±۱۶/۷۰	۱۵۶/۶۱±۲۵/۳۹	۱۷۹/۶۶±۴۴/۱۶	۱۸۰/۸۳±۳۴/۵۷	۱۸۴/۴۶±۲۶/۲۴	۱۹۳/۰۶±۳۷/۴۷	۱۸۸/۳۳±۳۴/۶۴	۱۴۸/۳۳±۳۱/۱۸	۱۴۶/۰±۴۲/۱۴	۱۲۰/۲۰±۱۵/۵
	a	a	b	b	b	b	a	a	a	a

جدول شماره ۶ - میانگین سرمی میزان VLDL در زمانهای +، +/۵، ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴، ۴۸، ۱۶۸ و ۴۸۰ ساعت بعد از تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر.
Mean ± SEM

حروف غیرمشابه در هر ردیف نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی دار با گروه شاهد (زمان صفر) می باشد (P < +/۰۵).

زمان	۰	+/۵	۱	۲	۴	۸	۲۴	۴۸	۱۶۸	۴۸۰
میزان VLDL mg/dl	۱۹/۳۳±۵/۰۰	۲۰/۰±۱۰/۶۰	۲۶/۰±۵/۳۰	۲۴/۶۶±۵/۰۰	۲۴/۶۶±۱۷/۰۰	۳۷/۶۶±۶/۴۰	۲۴/۳۳±۴/۲۰	۲۰/۶۶±۱۰/۳۰	۲۰/۶۶±۱۰/۵۲	۲۰/۳۳±۰/۰۵
	a	a	b	b	b	b	b	a	a	a

بحث

داروی ۳ و ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین (اکستازی) بعد از مصرف خوراکی از طریق روده جذب شده و غلظت پلاسمائی آن ظرف ۲ ساعت به اوج خود می رسد. محل متابولیزه شدن دارو کبد است که توسط آنزیم P۴۵۰ گونه CYP2D6 متابولیزه شده و متابولیت حاصل از آن از طریق کبد (صفر) دفع می شود. پایداری این دارو در بدن ۱ الی ۲ روز است (۶ و ۱۰). میزان گلوکز در این مطالعه ۰/۵ ساعت بعد از تجویز تا زمان ۸ ساعت افزایش آماری معنی داری نشان می دهد و سپس کاهش دارد که در محدوده منابع است. اما این افزایش شاید به دلیل ترشح کورتیکواستروئیدها و آدرنالین در حین تحقیق باشد و کاهش قند نیز در نتیجه مصرف آن جهت تامین انرژی مورد نیاز بعد از تجویز دارو در

جهت افزایش متابولیسم پایه است. مقادیر سرمی گلوکز در این مطالعه با مطالعات گرین و همکاران (۲۰۰۳) که افزایش گلوکز را بعد از تجویز دارو گزارش کرده است همخوانی دارد (۸). کاهش گلوکز بعد از زمان ۸ ساعت نیز با مطالعات هال و هنری (۲۰۰۶)، بی تیا و همکاران (۲۰۰۰)، فریس و همکاران (۲۰۰۴) همخوانی دارد (۵، ۷ و ۹).

مقادیر سرمی کلسترول و تری گلیسرید از ۱ ساعت بعد از تجویز دارو افزایش آماری معنی داری نسبت به گروه شاهد نشان می دهد. افزایش کلسترول تا ۸ ساعت و تری گلیسرید تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز ادامه دارد. هر بیماری و یا مطالعه تحقیقاتی که در یک حیوان انجام می شود خود به عنوان یک استرس قلمداد می گردد، خصوصاً اینکه حیوان در معرض خون گیری

نرمال گزارش شده در منابع است، اما با گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد. VLDL لیپوپروتئینی است که عمدتاً تری‌گلیسرید را در بدن حمل می‌کند. افزایش این لیپوپروتئین می‌تواند ناشی از افزایش لیپولیز و آزاد شدن تری‌گلیسرید باشد (۳ و ۱۰). در مورد مقادیر سرمی لیپوپروتئین‌ها تحقیقاتی صورت نگرفته است ولی افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول خود توجیه کننده افزایش لیپوپروتئین‌ها در زمانهای بعد از مصرف دارو می‌باشد. بطور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف کوتاه مدت این داروی مخدر می‌تواند در متابولیسم قند، چربیها و لیپوپروتئینها اختلال ایجاد نماید.

تشکر و قدردانی

ستاد مبارزه با مواد مخدر استان آذربایجان شرقی که در اجرای این تحقیق ما را یاری نمودند.

منابع

- ۱- اطیابی، ن (۱۳۸۴): کلینیکال پاتولوژی دامپزشکی، انتشارات دانشگاه تهران، چاپ اول، جلد اول، صفحات ۲۰۱-۲۴۵.
- ۲- مجابی، ع (۱۳۸۴): بیوشیمی درمانگاهی دامپزشکی، انتشارات نوربخش، صفحات ۳۹-۱۶۲.
- ۳- مفیدی، آ (۱۳۸۵): اکستازی چیست؟، WWW.Prisons.ir
- ۴- نظیفی، س (۱۳۸۰): علوم آزمایشگاهی دامپزشکی (آسیب شناسی بالینی)، انتشارات دانشگاه شیراز، صفحات ۲۴۳-۴۴۱.
- 5- Beitia G, Cobreros A, Sainz L, Cenaruzabeita E.,(2000): Ecstasy- induced toxicity in rat liver. *Liver international*. 20, 10: 1-8.
- 6- Delaforge M, Jaouen M, Bouille G.,(1999): Inhibitory metabolite complex formation of methylenedioxymethamphetamine with rat and human cytochrome P450. Particular

باشد. در زمان استرس کورتونها و کورتیکواستروئیدها آزاد می‌شوند که می‌توانند باعث تحریک چربی در بدن و لیپولیز شوند که شاید یکی از دلایل افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول این امر باشد (۲ و ۴). از طرفی از آنجائیکه دارو باعث افزایش انقباضات عضلانی می‌شود، شاید انرژی لازم برای این انقباضات از چربی‌ها تامین شود که باعث آزاد شدن ذخایر چربی می‌شود. بعد از این افزایش هر دو یک سیر نزولی دارند تا به حد طبیعی و اولیه برسند. تغییرات ایجاد شده در مقادیر سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید در این مطالعه با یافته‌های بی‌تیا و همکاران (۲۰۰۰) همخوانی دارد و افزایش هر دوی آنها گزارش شده است (۵). اما تحقیق دیگری در این مورد انجام نشده است.

میانگین میزان سرمی HDL در این مطالعه تغییرات آماری معنی‌داری نشان نداد و در حد نرمال بوده است. به عبارتی داروی استفاده شده تاثیری در متابولیسم HDL نداشته است. HDL لیپوپروتئین خوب بدن است که می‌تواند کلسترول اضافی را جهت دفع و سنتز متابولیت‌های ضروری به کبد حمل کند. LDL به عنوان لیپوپروتئین بد بدن است، چرا که می‌تواند کلسترول را به ارگانها و بافت‌های مختلف منتقل کند که از مهمترین مکانها سلول‌های آندوتلیال عروق هستند که در صورت افزایش و رسوب می‌تواند باعث آترواسکلروزیس شود (۱). در این مطالعه همزمان با افزایش کلسترول بعد از تجویز دارو میزان LDL از زمان ۱ ساعت افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد که تا ۲۴ ساعت بعد از تجویز نیز این افزایش ادامه پیدا می‌کند و سپس به حالت نرمال برمی‌گردد. افزایش LDL می‌تواند خود ناشی از افزایش کلسترول و یا افزایش میزان VLDL باشد که این لیپوپروتئین خود منشاء LDL است. میزان VLDL نیز در این مطالعه از زمان ۱ ساعت بعد از تجویز افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد که تا زمان ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو ادامه دارد. با اینکه VLDL در محدوده

involvement of CYP 2D Environ Toxicol Pharmacol. 7:153-158.

- 7- Frith C.H, Chang L.W, Lattin D.L, walls R.C, Hamm J, Doblin R.,(2004): Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. Fundamental and Applied Toxicology, 9, 1:110-119.
- 8- Green A.R, Mechan A.O, Elliott M, O'shea E, Colando I., (2003): The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). Pharmacol Rev 55: 463-508.
- 9- Hall A.P, Henry J.A., (2006): acute toxic effects of ' Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical managemtn. Brithish Journal of Anaesthesia.96,6: 678-85.
- 10- Kalant H., (2001): The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. CMA J.165,7: 917-28.
- 11- Mas M, Farre M, de la Tore R, Roset P.N, Ortuo J, Segura J.,(1999): Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-ethylenedioxymethamphetamine in humans. J Pharmacol Exp Ther. 290:136-45.

