

مطالعه اثر 3 و 4 متیلن دی اکسی مت آمفتامین (اکستازی) روی پارامترهای اوره، کراتینین، پروتئین تام و آلومین در سرم سگ

بهرام عمواغلی تبریزی^{1*}، هادی خیاط نوری¹، کمال اسدزاده³، امین زرگزاده³، غفور موسوی¹،
علی رضاپور کارگری⁴، مهرداد نشاط¹

1. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
 2. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
 3. دانش آموخته دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
 4. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
- * نویسنده مسئول مکاتبات: bahram_tabrizi1353@yahoo.com

(دریافت مقاله: 87/4/28، پذیرش نهایی: 87/6/4)

چکیده

به منظور ارزیابی اثرات داروی اکستازی بر عملکرد کلیه، 5 قلابه سگ نر 4-3/5 ساله نژاد مخلوط انتخاب شد. قبل از تجویز دارو نمونه خون و ادرار اخذ و به عنوان زمان صفر یا شاهد ثبت گردید. سپس به هر کدام از سگ‌ها قرص اکستازی با دوز 150 mg/kg و به صورت تک دوز خوراندند و در مراحل زمانی 30 دقیقه، 1، 2، 4، 8، 24 و 48 ساعت، 7 و 20 روز خونگیری از ورید سفالیک به عمل آمد و نمونه سرم جدا شد. همزمان آزمایش ادرار توسط نوار ادراری انجام شد. مقادیر سرمی فاکتورهای اوره، کراتینین، پروتئین تام و آلومین به روش رنگ سنجی و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Biowave مدل S2100 ساخت کشور انگلستان) و کیت‌های تشخیصی (زیست شیمی - ایران) اندازه‌گیری گردید. نتایج حاصله از این مطالعه، افزایش آماری معنی‌داری ($p < 0/05$) را در مقادیر سرمی اوره، کراتینین، پروتئین تام و آلومین و وزن مخصوص ادرار گروه تیمار در مقایسه با زمان صفر تا 8 ساعت بعد از تجویز دارو نشان داد، که می‌تواند ناشی از تأثیر دارو در میزان آب بدن و ایجاد دهیدراتاسیون باشد. این در حالی است که، بعد از آن کاهش معنی‌داری در مقادیر سرمی پروتئین تام و آلومین و همچنین افزایش معنی‌داری در مقادیر سرمی اوره و کراتینین و ظهور پروتئین و آلومین در ادرار مشاهده گردید که می‌تواند ناشی از تأثیر دارو و یا متابولیت آن در کلیه باشد. بنابراین حتی یک بار مصرف دارو می‌تواند در عملکرد طبیعی کلیه و هومئوستاز بدن تأثیر سوئی داشته باشد.

مجله علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، 1387، دوره 2، شماره 1، 42-48.

کلمات کلیدی: اکستازی، اوره، کراتینین، پروتئین تام، آلومین و سگ

مقدمه

مواد و روش کار

اکستازی با نام علمی 3 و 4 متیلن دی اکسی مت آمفتامین (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) و یا به اختصار MDMA بوده که فرمول شیمیایی آن به صورت $C_{11}H_{15}NO_2$ می باشد (8)، که نخستین بار در سال 1912 توسط یک شرکت داروسازی آلمانی به نام مرک، با هدف ساخت ترکیباتی برای کنترل و مهار اشتها در افراد چاق تولید شد (3 و 8). در سال های پس از جنگ جهانی اول نیز برای درمان افسردگی سربازان امریکایی و آلمانی به کار می رفت. اما استفاده گسترده از آن تا اواخر دهه 1970 به تعویق افتاد. در این زمان، روان شناسان و روان پزشکیان، MDMA را داروی مناسبی برای درمان اختلالات روانی و عاطفی معرفی کردند (3). در سال 1985، دولت امریکا مصرف این ترکیب را به سبب اثرات سوء آن ممنوع اعلام کرد. دارو بعد از مصرف خوراکی از طریق روده جذب شده و غلظت پلاسمائی آن ظرف 2 ساعت به اوج خود می رسد (9). محل متابولیزه شدن دارو کبد است که توسط سیتوکروم P450 گونه CYP2D6 متابولیزه شده و متابولیت حاصل از آن از طریق کبد (صفر) دفع می شود، اما بعضی از متابولیت های MDMA به صورت فارماکولوژیکی فعال باقی می ماند، به ویژه اولین متابولیت (MDA) که طول مدت فعالیت آن ممکن است از طول مدت خود MDMA در بدن بیشتر باشد و در ارگانهای مختلف منجمله کبد و کلیه اثر سوئی داشته باشد (5 و 8). مکانیسم اثر دارو طبق شواهد فراوان تجربی و بالینی به وسیله افزایش ترشح خالص میانجی - های عصبی مونوآمین می باشد شامل سروتونین، آدرنالین، نورآدرنالین و مقدار اندکی دوپامین از انتهای اکسونی اختصاصی شان می باشد (7 و 8). از آنجائی که تا به حال هیچ تحقیقی در خصوص اثرات این دارو در بدن حیوانات و به خصوص در کلیه انجام نشده است، بر آن شدیم تا اثرات این دارو را در عملکرد کلیه سگ بررسی کنیم.

در این تحقیق 5 قلابه سگ نر نژاد مخلوط تقریباً هم وزن و هم سن (حدود 4-3/5 ساله) انتخاب شد. سپس داروهای ضد انگل بر علیه انگل های 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 150 mg/kg و به صورت تک دوز به هر سگ خورانده شد (8) و در زمان های 1، 2، 4، 8، 24 و 48 ساعت، 7 و 20 روز بعد از خوراندن دارو خون گیری و آزمایش ادرار توسط نوار ادراری انجام شد. نمونه های خونی به لوله های استریل منتقل و سرم نمونه ها جدا گردید. سرم به دست آمده تا زمان انجام آزمایشات فریزر شد. بعد از اخذ و آماده سازی تمامی نمونه های سرمی، فاکتورهای اوره، کراتینین، پروتئین تام و آلبومین به روش رنگ سنجی و با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر (Biowave مدل S2100 ساخت کشور انگلستان) و کیت های تشخیصی (شرکت زیست - شیمی ساخت کشور ایران) اندازه گیری شدند. نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و t -test و بر اساس مقایسه میانگین با نمونه شاهد (روز صفر) و نرم افزار آماری SPSS ویرایش 13 تحت ویندوز XP آنالیز گردید.

نتایج

بعد از خوراندن دارو به سگ ها، علائم بالینی شامل سفتی عضلانی 30 دقیقه بعد از مصرف دارو شروع شد و اوج این حالت 45 دقیقه بعد از مصرف دارو مشاهده گردید که در این حالت سگ کاملاً منظره خشک و چوبی به خود گرفته بود. سفتی عضلانی حدود 60 دقیقه بعد از مصرف ادامه داشت ولی رفته رفته جای خود را به لرزش عضلانی داد، به طوری که 90 دقیقه بعد از مصرف دارو اوج این لرزش ها مشاهده گردید که همراه با حرکات متناوب سر و خصوصاً دم حیوان بود. گشادی مردمک (میدریاز) 30 دقیقه بعد از مصرف دارو کاملاً واضح

جدول 3 میانگین میزان سرمی پروتئین تام را بعد از تجویز دارو در زمان‌های مختلف بر حسب گرم در دسی لیتر نشان می‌دهد. مقایسه آماری میانگین پروتئین تام در زمان‌های مختلف بعد از تجویز دارو با زمان صفر، اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0/05$).

جدول 4 میانگین سرمی میزان آلبومین را بر حسب گرم در دسی لیتر در زمان‌های مختلف بعد از تجویز دارو نشان می‌دهد. بیشترین میزان آلبومین در زمان‌های 1 و 2 ساعت بعد و کمترین آن در 24 و 48 ساعت بعد از تجویز دارو بود. مقایسه آماری میانگین آلبومین بین ساعت‌های مختلف تجویز با زمان صفر اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/05$).

جدول 5 وجود آلبومین و پروتئین در ادرار و همچنین میزان وزن مخصوص ادرار را نشان می‌دهد. وجود آلبومین در ادرار در زمان‌های 24 و 48 ساعت بعد از تجویز دارو و وجود پروتئین در زمان‌های 8 الی 168 ساعت بعد از تجویز دارو مشخص شد. مقایسه آماری میانگین وزن مخصوص ادرار بین ساعت‌های مختلف تجویز با زمان صفر اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/05$).

بود و در 45 دقیقه بعد از مصرف دارو به حد نهایت خود رسید. این حالت حدود 2 ساعت ادامه داشت سپس رفته رفته کاهش یافت. حرکات تنفسی به تدریج نامنظم گردید و در حدود 45 دقیقه بعد از مصرف دارو حالت شکمی به خود گرفت. یک ساعت بعد از مصرف دارو افزایش تعداد تنفس (تاکی‌پنه) شروع شد و اوج این حالت در 2 ساعت بعد از مصرف مشاهده گردید. همچنین یک ساعت بعد از مصرف دارو ریزش بزاق مشهود بود که توأم با له له زدن حیوان نیز بود. این حالات تقریباً در هر 5 سگ مشابه هم بود.

جدول 1 میانگین میزان سرمی اوره در زمان‌های مختلف تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر را نشان می‌دهد. مقایسه آماری میانگین میزان سرمی اوره بین زمان‌های مختلف تجویز دارو با زمان صفر، اختلاف آماری معنی‌داری بین زمان‌های 1، 2، 4، 8، 24 و 48 ساعت با زمان صفر را نشان می‌دهد ($p < 0/05$). جدول 2 میانگین میزان سرمی کراتینین را در زمان‌های مختلف تجویز دارو بر حسب میلی گرم در دسی لیتر نشان می‌دهد. مقایسه آماری میانگین سرمی کراتینین در زمان‌های مختلف بعد از تجویز دارو با زمان صفر اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0/05$).

جدول 1- میانگین سرمی میزان اوره (mg/dl) در زمان‌های 0، 0/5، 1، 2، 4، 8، 24، 48، 168 و 480 ساعت بعد از تجویز دارو

mean \pm SEM

| 480 | 168 | 48 | 24 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0/5 | 0 | اوره mg/dl |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|------------------|---------------|
| 39/33 \pm 3/34 | 44/70 \pm 1/46 | 56/96 \pm 4/75 * | 57/13 \pm 2/65 * | 43/26 \pm 6/03 * | 53/30 \pm 5/57 * | 54/06 \pm 6/69 * | 56/66 \pm 5/19 * | 50/80 \pm 3/05 | 49/33 \pm 0/51 | |

وجود ستاره نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار با زمان صفر می‌باشد ($p < 0/05$).

جدول 2- میانگین سرمی میزان کراتینین (mg/dl) در زمان‌های 0، 0/5، 2، 4، 8، 24، 48، 168 و 480 ساعت بعد از تجویز دارو

mean \pm SEM

| 480 | 168 | 48 | 24 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0/5 | 0 | کراتینین mg/dl |
|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 1/05 \pm 0/23 | 1/32 \pm 0/18 * | 1/36 \pm 0/21 * | 1/61 \pm 0/04 * | 1/62 \pm 0/26 * | 1/63 \pm 0/29 * | 1/63 \pm 0/33 * | 1/83 \pm 0/29 * | 1/26 \pm 0/25 | 1/15 \pm 0/02 | |

وجود ستاره نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار با زمان صفر می‌باشد ($p < 0/05$).

جدول 3- میانگین سرمی میزان پروتئین تام (gr/dl) در زمان‌های 0، 0/5، 1، 2، 4، 8، 24، 48، 168 و 480 ساعت بعد از تجویز دارو

| mean ± SEM | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------|
| 480 | 168 | 48 | 24 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0/5 | 0 | |
| 5/80 ±0/20 | 6/20 ±0/13 | 6/20 ±0/38 | 6/20 ±0/20 | 6/50 ±0/50 | 6/50 ±0/07 | 6/70 ±0/38 | 7/13 ±0/22 | 6/80 ±0/07 | 6/40 ±0/20 | پروتئین تام gr/dl |
| * | * | * | * | | | * | * | | | |

وجود ستاره نشان دهنده وجود اختلاف آماری معنی‌دار با زمان صفر می‌باشد ($p < 0/05$).

جدول 4- میانگین سرمی میزان آلبومین (gr/dl) در زمان‌های 0، 0/5، 1، 2، 4، 8، 24، 48، 168 و 480 ساعت بعد از تجویز دارو

| mean ± SEM | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------------|
| 480 | 168 | 48 | 24 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0/5 | 0 | |
| 3/10 ±0/11 | 3/10 ±0/37 | 2/60 ±0/16 | 2/76 ±0/11 | 3/43 ±0/53 | 3/42 ±0/49 | 3/63 ±0/10 | 4/50 ±0/44 | 3/10 ±0/44 | 3/16 ±0/33 | آلبومین gr/dl |
| | | * | * | * | * | * | * | | | |

وجود ستاره اختلاف آماری معنی‌دار با زمان صفر می‌باشد ($p < 0/05$).

جدول 5- آزمایش ادرار شامل میزان آلبومین، پروتئین و وزن مخصوص ادرار در زمان‌های 0، 0/5، 1، 2، 4، 8، 24، 48، 168 و 480 ساعت بعد از تجویز دارو

| 480 | 168 | 48 | 24 | 8 | 4 | 2 | 1 | 0/5 | 0 | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | آلبومین |
| - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | پروتئین |
| 1017 | 1016 | 1018 | 1017 | 1021 | 1022 | 1020 | 1019 | 1016 | 1015 | وزن مخصوص |
| | | | | * | * | * | * | | | |

وجود ستاره اختلاف آماری معنی‌دار با زمان صفر می‌باشد ($p < 0/05$).

متابولیزه شدن غیر آنزیمی کراتین است که یک منبع ذخیره انرژی در عضلات است و روزانه 1 الی 2 درصد به صورت کراتینین از طریق کلیه دفع می‌شود (1). افزایش کراتینین یا ناشی از دهیدراتاسیون است و یا ناشی از بیماری کلیوی و آسیب گلومرولی است (2 و 4). در این تحقیق می‌توان دهیدراتاسیون را تا زمان 8 ساعت بعد از تجویز دارو، دلیل افزایش کراتینین دانست، اما در بررسی حاضر بعد از این مدت دام‌ها دهیدراته نبودند. شاید دارو و یا متابولیت حاصل از آن توانسته آسیب کلیوی از نوع گلومرولی را ایجاد کند. افزایش اوره می‌تواند یا ناشی از متابولیسم پروتئین و یا ناشی از آسیب کلیوی باشد (2 و 4). شاید یکی از اثرات دارو نیز افزایش متابولیسم پایه باشد و میزان متابولیسم چربی و پروتئین را

بحث و نتیجه‌گیری

داروی 3 و 4 متیلن دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین (اکستازی) بعد از مصرف خوراکی از طریق روده جذب شده و غلظت پلاسمائی آن ظرف 2 ساعت به اوج خود می‌رسد. محل متابولیزه شدن دارو کبد است که توسط آنزیم P450 گونه CYP2D6 متابولیزه شده و متابولیت حاصل از آن از طریق کبد (صفر) دفع می‌شود. پایداری این دارو در بدن 1 الی 2 روز است (5) و (8). در این مطالعه میزان کراتینین و اوره 1 ساعت بعد از تجویز دارو افزایش آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد که این افزایش در کراتینین تا زمان 168 ساعت بعد از تجویز دارو می‌باشد و در مورد اوره تا زمان 48 ساعت ادامه دارد. کراتینین ناشی از

افزایش دهد. افزایش متابولیسم پروتئین می‌تواند افزایش اوره را سبب شود که نیاز به بررسی بیشتر دارد. از طرف دیگر اوره از طریق کلیه، پوست و بزاق دفع می‌شود. دهیدراتاسیون و یا آسیب کلیوی می‌تواند باعث افزایش اوره و کراتینین در سرم شود. این افزایش همچنین می‌تواند ناشی از تاثیر دارو در کلیه باشد (2 و 4). افزایش وزن مخصوص ادرار تا زمان 8 ساعت بعد از تجویز دارو نیز تائید کننده دهیدراتاسیون در حیوانات مورد آزمایش می باشد که می‌تواند ناشی از افزایش له له زدن و همچنین اجتناب دام‌ها از نوشیدن آب باشد. تغییرات ایجاد شده در مقادیر سرمی اوره و کراتینین در این مطالعه، با مطالعات Sprague و همکاران در سال 2004 و O'Boyle و همکاران در سال 2005 همخوانی دارد (11 و 12). Sprague و همکاران در سال 2004 بیشترین مقدار را در 4 ساعت بعد از تجویز دارو گزارش نموده‌اند (12)، در حالی که Frith و همکاران در سال 2004 کاهش مقادیر سرمی اوره و کراتینین را گزارش کرده‌اند که با یافته‌های این تحقیق همخوانی ندارد (6).

مقادیر سرمی آلبومین بعد از 0/5 ساعت از تجویز دارو افزایش داشته و این افزایش تا زمان 8 ساعت ادامه دارد اما بعد از زمان 8 ساعت سیر نزولی گرفته و در زمان‌های 24 و 48 ساعت بعد از تجویز دارو، این سیر نزولی ادامه دارد و کم‌ترین میزان را نشان می‌دهد و سپس به حالت نرمال بر می‌گردد. میزان پروتئین تام نیز مشابه آلبومین بوده، ابتدا سیر صعودی نشان می‌دهد که در زمان‌های 1 و 2 ساعت بعد از تجویز دارو افزایش داشته، سپس طبیعی شده و بعد در زمان‌های 24 و 48 ساعت سیر نزولی به خود می‌گیرد. مصرف این دارو سبب افزایش برون‌ده قلب، افزایش ضربان قلب و به تبعیت از آن افزایش درجه حرارت بدن، له له زدن و خروج یون سدیم از بدن می‌شود که

تشکر و قدردانی

با تقدیر و تشکر ویژه از ستاد مبارزه با مواد مخدر استان آذربایجان شرقی که در اجرای این تحقیق ما را یاری نمودند.

فهرست منابع

1. اطیابی، ن. (1384): کلینیکال پاتولوژی دامپزشکی، مؤسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، جلد اول، چاپ اول، صفحات:

201-245.

2. مجابی، ع. (1384): بیوشیمی درمانگاهی دامپزشکی، انتشارات نوربخش، صفحات 162-39.
3. مفیدی، آ. (1385): اکستازی چیست؟، WWW.Prisons.ir.
4. نظیفی، س. (1380): علوم آزمایشگاهی دامپزشکی (آسیب شناسی بالینی)، انتشارات دانشگاه شیراز، صفحات: 243-441.
5. Delaforge, M., Jaouen, M. and Bouille, G. (1999): Inhibitory metabolite complex formation of methylenedioxymethamphetamine with rat and human cytochrome P450. Particular involvement of CYP 2D. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 7: 153-158.
6. Frith, C.H., Chang, L.W., Lattin, D.L., Walls, R.C., Hamm, J. and Doblin, R. (2004): Toxicity of methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in the dog and the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9(1): 110-119.
7. Green, A.R., Mechan, A.O., Elliott, M., O'shea, E. and Colando, I. (2003): The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacol. Rev.*, 55: 463-508.
8. Kalant, H. (2001): The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ*: 165(7): 917-28.
9. Mas, M., Farre, M., de la Tore, R., Roset, P.N., Ortuo, J. and Segura, J. (1999): Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-ethylenedioxymethamphetamine in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 290: 136-45.
10. Milroy, C.M., Clark, J.C. and Forrest, A.R.W. (1996): Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J. Clin. Pathol.*, 49: 149-53.
11. O'Boyle, K.M., Murphy, K. and Callanan, J.J. (2005): MDMA and caffeine: a lethal combination. *E- Journal of the British pharmacological society*.
12. Sprague, J.E., Brutcher, R.E., Mills, E.M., Caden, D. and Rusyniak, D.E. (2004): Attenuation of 3,4-methylenediosxym ethamphetamine (MDMA, Ecstasy)- induced rhabdomyolysis with α_1 -Plus b_3 -adrenoreceptor antagonists. *British Journal of Pharmacology*, 142: 667-670.