

## مطالعه تأثیر و عوارض داروی متیل دوپا بر تغییرات بافت کلیه موش صحرائی نر

سید مهدی کلانتر<sup>۱</sup>، مهدی احمدی فر<sup>۲\*</sup>، ناصر کلهر<sup>۳</sup>، سپیده جعفرزاده راستین<sup>۱</sup>، فاطمه تقوایی<sup>۱</sup>، مهدی لطفی پناه<sup>۴</sup>

۱. پردیس بین المللی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲. پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین‌شناسی، تهران، ایران

۳. دانشکده علوم پایه، گروه میکروبیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۴. پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات سلامت باروری، پژوهشگاه رویان، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۱/۱۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۹)

### چکیده

**مقدمه:** افزایش بیماری‌های کلیوی در جوامع بشری در حال حاضر یکی از نگرانی‌های متخصصان اورولوژی محسوب می‌شود. بسیاری از این اختلالات کلیوی می‌تواند مربوط به مصرف داروهای مختلف از جمله داروهای پایین آورنده فشار خون باشد.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار استفاده گردید. رت‌ها در ۴ گروه ۱۰ تایی که گروه کنترل آب و گروه‌های تجربی به ترتیب ۰/۰۳، ۰/۰۶، ۰/۰۸ و ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم داروی متیل دوپا را به طریق گاوژ دریافت کردند. بعد از ۱ ماه ۴۰ سر موش هریک از گروه‌ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و کلیه آن‌ها خارج شد. مقاطع میکروسکوپی تهیه شده پس از آماده‌سازی با استفاده از روش هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شدند و سپس نمونه‌های رنگ آمیزی شده با میکروسکوپ نوری مورد مشاهده و بررسی قرار گرفتند و از نمونه‌های مورد نظر با استفاده از میکروسکوپ نوری دوربین دار تصویر تهیه گردید.

**نتیجه:** نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف داروی متیل دوپا با دوز بالا باعث اختلال در عملکرد کلیه و همچنین در فرآیند آنزیم‌های مربوطه عملکرد منفی دارد و باعث تغییرات چشم‌گیری در لایه‌های مختلف کلیه خواهد شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج باید دقت لازم در تجویز داروی متیل دوپا به بیماران با احتیاط بیش‌تری صورت گیرد.

### کلیدواژگان

متیل دوپا، بافت کبد، فشار خون، رت.



## مقدمه

امروزه عفونت های ادراری و درمان آن در طب از مشکلات شایع می باشند (۱). متیل دوپا یکی از معروف ترین داروهای پایین آورنده فشار خون است. این دارو را برای انواع فشار خون بالا مصرف می کنند. زنانی که در آخرین ماه های بارداری خود هستند برای کاهش فشار خون متیل دوپا مصرف می کنند زیرا بر جنین تأثیر سو ندارد. شایع ترین عارضه جانبی متیل دوپا خواب آلودگی و گاهی اوقات افسردگی است (۲). متیل دوپا بر خلاف سایر داروها جریان خون کلیه ها را کم نمی کند و در بعضی موارد برای مبتلایان به اختلالات کلیوی تجویز، تجویز می گردد (۳). جذب این دارو از مجرای گوارش متغیر است و به طور گسترده در نوروں های آدرنژیک مرکزی به آلفا\_ متیل نور اپی نفرین تبدیل می شود (۴). داروهای مختلفی هستند که باعث می شوند جریان خون در کلیه کاهش یابد و در پی آن، کلیه دچار کم خونی شده و صدمه ببیند. مکانیسم دیگری که میتواند باعث آثار توکسیکولوژی شود و در روند کلیه اختلال ایجاد کند و کلیه را از بین ببرد، یک دارو ممکن است تنها از یک مکانیسم در تخریب کلیه عمل کند و یا با چندین مکانیسم کلیه را تخریب کند (۵). در حال حاضر عوامل و داروهای سرکوب گر مختلفی نظیر کورتیکواستروئیدها، سیکلوسپورین ها، میکوفنولات موفتیل و اسپراگولین و یا عوامل سیتوتوکسیک نظیر آزاتیوپرین، سیکلوسفامید حتی آنتی بادی ایمونوساپرسیو به منظور سرکوب سیستم دفاعی بدن گیرنده عضو مورد استفاده قرار میگیرند (۶و۷). بنابراین دوز زیاد این داروها می تواند عوارض مختلفی در دروند درمان بیماران به وجود می آورد. عوارض افزایش غلظت دارو شامل سمیت و اندام های مختلف نظیر کلیه، پوست و مخاط پوستی (۸) و در سیستم عصبی (رعشه، لرزش، عدم تعادل، توهم و تشنج) و نهایتاً در اجزای خونی و عروق می باشد. به

عنوان مثال افزایش سمیت در کلیه ها موجب کاهش قدرت فیلتراسیون گلومرولی و تغییرات ساختمان مویرگی، تحلیل توبول ها و شاخی شدن بافت کلیوی می گردد (۹) که خود افزایش اوره، کراتی نین و تغییرات مقادیر پتاسیم و منیزیم را به دنبال خواهد داشت (۱۰). این مطالعه به منظور تعیین اثرات متیل دوپا بر ساختار هیستولوژیک کلیه و تأثیر مدت مصرف آن انجام شد.

## روش کار

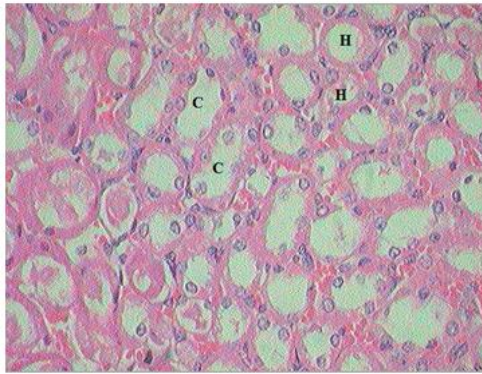
در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده گردید. پس از انتخاب رت ها در شرایط استاندارد با دسترسی به غذا، آب، دوره تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته رطوبت مناسب و حرارت ۲۶-۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند و مورد آزمایش قرار گرفتند. رت ها در ۴ گروه ۱۰ تایی که گروه کنترل آب و گروه های تجربی به ترتیب ۰/۰۳، ۰/۰۶ و ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم داروی متیل دوپا را به طریق گاوژ دریافت کردند. بعد از ۱ ماه ۴۰ سر موش هریک از گروه ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و کلیه آن ها خارج شد و به مدت ۵ دقیقه با نرمال سالین شستشو داده شدند. بعد از شستشو به منظور نفوذ هرچه بیش تر فیکساتور هر کلیه و سپس به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین فیکس شدند. بقیه مراحل آماده سازی به روش معمول در آزمایشگاه بافت شناسی انجام شد. سپس نمونه ها در پارافین قالب گیری و برش هایی به صورت سریالی با ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید. مقاطع میکروسکوپی تهیه شده پس از آماده سازی با استفاده از روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند و سپس نمونه های رنگ آمیزی شده با میکروسکوپ نوری مورد مشاهده و بررسی قرار گرفتند و از نمونه های مورد نظر با استفاده از میکروسکوپ نوری دوربین دار تصویر تهیه گردید.



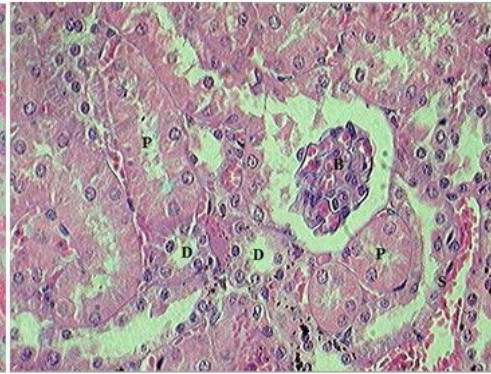
## یافته

نتایج بدست آمده نشان می دهد که در بافت گروه کنترل هیچ گونه تغییر هیستولوژیکی غیر طبیعی در کلیه ها مشاهده نگردید، در تمام این نمونه ها، لوله های ادراری و بخش های تشکیل دهنده نفرون ها کاملا طبیعی و مشابه بافت های کلیه سالم بود و هیچ گونه ارتشاح سلول های آماسی و یا خونریزی مشاهده نشد. در گروه تجربی که متیل دوپا را با دوز ۰/۰۳ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند مشابه گروه تجربی تغییر قابل توجهی مشاهده نشد ولی در گروه هایی که دارو را با دوز ۰/۰۶ و ۰/۰۸ میلی گرم

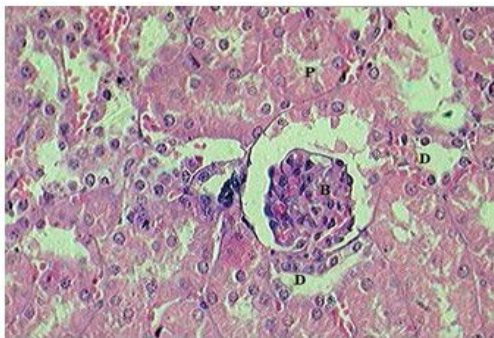
بر کیلوگرم دریافت کردند، سلول های آماسی لنفوپلاسموسیتی در بافت بینابینی بیش تر در اطراف عروق به طور پراکنده و بافت کلیوی قابل مشاهده بود. همچنین خونریزی هایی در ناحیه بافت بینابینی به چشم می خورد. در گروهی که متیل دوپا را با دوز ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند ارتشاح بسیار متراکم سلول های آماسی لنفوپلاسموسیتی به ویژه در بخش عمقی مدولا و اطراف عروق خونی، با کسترش به ناحیه کالیکس ها و لگنچه کلیه مشاهده گردید.



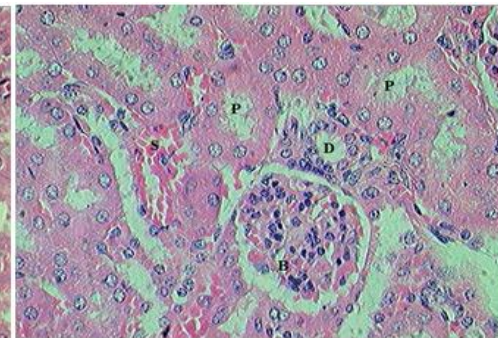
شکل ۲-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرائی مربوط به گروه ۱ تجربی با دوز ۰/۰۳ میلی گرم بر کیلوگرم با درشت نمایی ۲۰۰  
 P=لوله های پروگزیمال  
 D=لوله های دیستال  
 B=جسمک کلیوی



شکل ۱-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرائی مربوط به گروه کنترل با درشت نمایی ۲۰۰  
 H=لوله هنله  
 C=لوله جمع کننده ادرار



شکل ۴-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرائی با دوز ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم مربوط به گروه ۳ تجربی با درشت نمایی ۲۰۰ x  
 P=لوله های پروگزیمال  
 D=لوله های دیستال



شکل ۳-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرائی با دوز ۰/۰۶ میلی گرم بر کیلوگرم مربوط به گروه ۲ تجربی با درشت نمایی ۲۰۰  
 P=لوله های پروگزیمال  
 D=لوله های دیستال  
 S=سینوزوئید خونی



جدول ۱- اثر متیل دوپا بر قسمت های مختلف بافت کلیه در گروه های مختلف ( میانگین ± انحراف معیار )

تجربی ۳	تجربی ۲	تجربی ۱	کنترل	بافت
0/247±0/010	0/197±0/011	0/214±0/017	0/221±0/010	قطر بخش قشری (mm)
0/409±0/022	0/447±0/031	0/472±0/0035	0/491±0/029	قطر بخش مرکزی (mm)
0/387±0/03	0/414±0/015	0/453±0/021	0/469±0/023	جسمک کلیوی (mm)
0/057±0/003	0/462±0/001	0/471±0/010	0/383±0/03	گلومرول (mm)
0/030±0/001	0/031±0/001	0/033±0/002	0/027±0/003	کپسول کلیوی (mm)
0/173±0/001	0/179±0/002	0/184±0/002	0/209±0/002	لوله پروکسیمال (mm)
0/186±0/002	0/191±0/002	0/140±0/003	0/142±0/003	لوله دیستال (mm)
0/040±0/002	0/040±0/003	0/043±0/004	0/049±0/004	قوس هنله (mm)
0/096±0/003	0/101±0/004	0/119±0/004	0/121±0/004	لوله جمع کننده ادرار (mm)

داروی Esmolol یکی دیگر از آنتی آدرنرژیک ها می باشد که باعث نکروز بافتی و مسدود شدن لوله های اپیتلیال می شود (۱۵).

همچنین داروی Carvedilol باعث ناهماهنگی در عروق خونی بافت کلیه و در دوز بالا باعث تخریب بافت کلیه می شود (۱۶ و ۱۷).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه اخیر توصیه می شود در بیمارانی که مبتلا به فشار خون می باشند و همزمان دارای مشکلات کلیوی هستند از داروی متیل دوپا به عنوان کاهنده فشار خون با احتیاط استفاده شود و توصیه میشود در دوران مصرف در این بیماران میزان اوره و کراتینین خون مکرر چک شود تا در صورت بروز مشکل مصرف دارو قطع شود.

### نتیجه گیری

با توجه به مطالعه انجام شده پیش بینی می شود که داروی متیل دوپا باعث از بین بردن بافت کلیه و همچنین در فعالیت های مختلف کلیه اختلال ایجاد کرده، در نیجه باید تجویز این دارو به بیماران با احتیاط بیش تری انجام شود.

### بحث

نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر حاکی از آن است که با دوز ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم داروی مصرفی میانگین قطر بخش های مختلف کلیه نسبت به گروه کنترل و دوزهای ۰،۰۳ و ۰،۰۶ کاهش میابد که نشاندهنده آن است که با افزایش دوز میزان نفروتوکسیسیته دارو و آسیب های بافتی آن افزایش می یابد. در مطالعه که توسط اسماییل مالکوک و همکاران در سال ۲۰۱۴ انجام شد اثرات مخرب داروهای مورد استفاده برای کاهش فشار خون بر روی کلیه را ارزیابی کردند که نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که استفاده از داروی متیل دوپا با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در موش ها در عرض ۳ ماه باعث Mild glomerular cellularity, hyalinization, tubulointerstitial inflammation and tubular necrosis می شود (۱۱ و ۱۲).

همچنین MRIR20 باعث خونریزی در منطقه بینابینی کلیه و تورم در ناحیه اپیتلیال لوله نکروز می شود. همچنین در نواحی لوله اپیتلیال تخریب بافتی را نیز شاهد بودیم (۱۳ و ۱۴).





## منابع و مأخذ

1. Huculeci R., Dinu D., Staicu A.C., Munteanu M.C., Costache M. (2009), Malathion-induced alteration of the antioxidant defense system in kidney, gill, and intestine of *Carassius auratus gibelio*. *Environmental Toxicology*, 24 (6): 523- 530.
2. Sawhney G, Dabhadkar S, Nimbargi V. Comparative study of labetalol and methyldopa in management of preeclampsia. *Indian J Appl Res*. 2013;3(1):146-7.
3. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:152-6.
4. Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyldopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J*. 2002;79(4):172-5.
5. Lamming GD, Symonds EB. Use of labetalol and methyldopa in pregnancy-induced hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;8 Suppl 2:217S-22.
6. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation 2001; 72(2): 245-50.
7. Wade JA. New molecular approaches to tissue typing. *Transplant Proc* 1996;28(4): 2022-2023.
8. Daley TD, Wysocki GP and Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62(4):417-421.
9. Takahara S, Ota K, Takahashi K, et al. Chronic cyclosporine - induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2001; 55(1): 69-72.
10. Kreutz R, Zurcher H, Kain S, Martus P, offermann G and Beige J. the effect of variable CYP3A5 expression on cyclosporine dosing, blood pressure and long-term graft survival in renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004; 14(10): 665-671.
11. Ismail Malkoc, Konca altunkaynak, et al. A *COMPARATIVE INVESTIGATION OF THE NEPHROTOXIC EFFECTS OF VARIOUS ANTIHYPER- TENSIVE DRUGS IN RATS: BIOCHEMICAL AND HISTOPATHOLOGICAL ANALYSIS*. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 515
12. El-Gerbed MS. *Protective effect of lycopene on deltamethrin-induced histological and ultrastructural changes in kidney tissue of rats*. *Toxicol Ind Health*. 2012
13. Domitrovic R, Cvijanovic O, Pugel EP, Zagorac GB, Mahmutefendic H, Skoda M. *Luteolin ameliorates cisplatin- induced nephrotoxicity in mice through inhibition of platinum accumulation, inflammation and apoptosis in the kidney*. *Toxicology*. 2013; 310: 115-23.
14. Abdu S, Ali A, Ansari S. *Cytotoxic effect of ochratoxin A on the renal corpuscles of rat kidney: could ochratoxin A cause kidney failure?* *Histol Histopathol*. 2011; 26: 543-9.
15. Jarrar BM. *Histological and histochemical alterations in the kidney induced by lead*. *Ann Saudi Med*. 2003; 23: 10-5.
16. An WS, Kim HJ, Cho KH, Vaziri ND. *Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney*. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297: F895-903.
17. Guo J, Wu W, Sheng M, Yang S, Tan J. *Amygdalin inhibits renal fibrosis in chronic kidney disease*. *Mol Med Rep*. 2013; 7: 1453-7.

