

مطالعه تاثیر و عوارض داروی متیل دوپا بر تغییرات بافت کلیه موش صحرایی نر

سید مهدی کلانتر^۱، مهدی احمدی فر^{۲*}، ناصر کلهر^۳، سپیده جعفرزاده راستین^۱، فاطمه تقوایی^۱، مهدی لطفی پناه^۴

- ۱- پردیس بین المللی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
- ۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
- ۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، دانشکده علوم پایه، گروه میکروبیولوژی، قم، ایران
- ۴- گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات سلامت باروری، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، تهران، ایران.

۱- *نویسنده مسئول: مهدی احمدی فر (Mehdi_Ahmadifar67@yahoo.com)

چکیده:

مقدمه: افزایش بیماری های کلیوی در جوامع بشری در حال حاضر یکی از نگرانی های متخصصان اورولوژی محسوب میشود. بسیاری از این اختلالات کلیوی می تواند مربوط به مصرف داروهای مختلف از جمله داروهای پایین آورنده فشار خون باشد. **روش کار:** در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده گردید. رت ها در ۴ گروه ۱۰ تایی که گروه کنترل آب و گروه های تجربی به ترتیب ۰/۰۳، ۰/۰۶، ۰/۰۸ و ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم داروی متیل دوپا را به طریق گاواژ دریافت کردند. بعد از ۱ ماه ۴۰ سر موش هریک از گروه ها تحت بیهوشی قرار گرفتند و کلیه آن ها خارج شد. مقاطع میکروسکوپی تهیه شده پس از آماده سازی با استفاده از روش هماتوکسیلین و اتوزین 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.

نتیجه: نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان می دهد که مصرف داروی متیل دوپا با دوز بالا باعث اختلال در عملکرد کلیه و همچنین در فرآیند آنزیم های مربوطه عملکرد منفی دارد و باعث تغییرات چشم گیری در لایه های مختلف کلیه خواهد شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج باید دقت لازم در تجویز داروی متیل دوپا به بیماران با احتیاط بیش تری صورت گیرد.

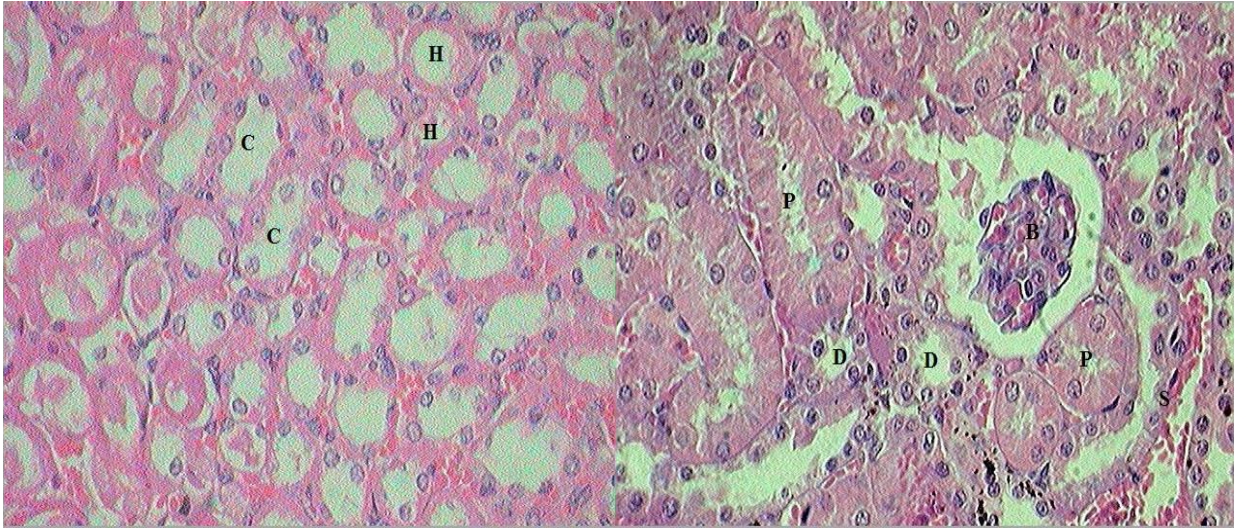
کلید واژه: متیل دوپا، بافت کبد، فشار خون، رت

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 تاثیر 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 آدرنرژیک 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 نهایتا در اجزای خونی و عروق می باشد. به عنوان مثال افزایش سمیت در کلیه ها موجب کاهش قدرت فیلتراسیون گلوبولولی 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 تاثیر 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 گاواژ دریافت کردند. بعد از ۱ ماه ۴۰ سر موش هر یک 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 کاملاً طبیعی و مشابه بافت های کلیه سالم بود و هیچ گونه ارتشاح سلول های اماسی 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 اماسی 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 اماسی لنفوپلاسموسیتی به ویژه در بخش عمقی مدولا و اطراف عروق خونی، با کسترش به ناحیه کالیکس ها و لگنچه کلیه مشاهده گردید.



تصویر ۲-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرایی

تصویر ۱-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرایی

مربوط به گروه کنترل با درشت نمایی ۲۰۰

C=لوله جمع کننده ادرار

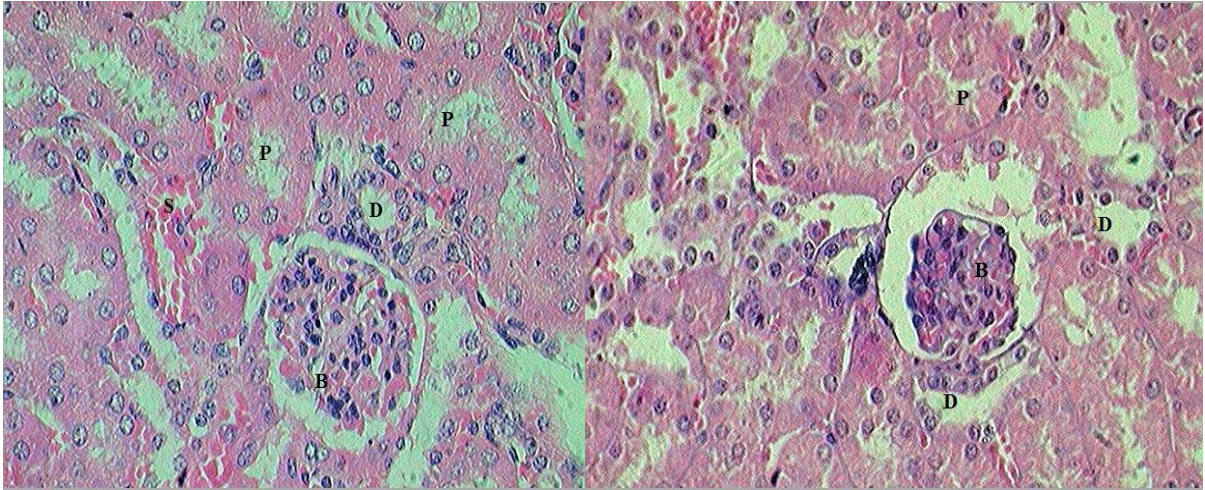
H=لوله هنله

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



تصویر ۴-مقطع میکروسکوپی بافت کلیه موش صحرائی با دوز ۰/۰۸ میلی گرم بر کیلوگرم

تصویر 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

مربوط به گروه ۳ تجربی با درشت نمایی X ۲۰۰

P=لوله های پروگزیمال

D=لوله های دیستال

اثر متیل دوبا بر قسمت های مختلف بافت کلیه در گروه های مختلف (میانگین+انحراف معیار)

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

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 نفروتوکسیسیتی 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 میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌ها در عرض ۳ ماه باعث Mild glomerular cellularity, hyalinization, tubulointerstitial inflammation and tubular necrosis می‌شود (۱۱ و ۱۲).

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

داروی Esmolol یکی دیگر از آنتی آدرنرژیک‌ها می‌باشد که باعث نکروز بافتی و مسدود شدن لوله‌های اپیتلیال می‌شود (۱۵).

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

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه اخیر توصیه می‌شود در بیمارانی که مبتلا به فشار خون می‌باشند 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.

نتیجه‌گیری: با توجه به مطالعه انجام شده پیش‌بینی می‌شود که داروی متیل دوپا باعث از بین بردن بافت کلیه و همچنین در فعالیت‌های مختلف کلیه اختلال ایجاد کرده، در نتیجه باید تجویز این دارو به بیماران با احتیاط بیش‌تری انجام شود.

References:

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.