

بررسی اثر احتمالی تزریق درون صفاقی کراک- کوکائین و متامفتامین بر عملکرد کلیوی در موش صحرایی نر نژاد ویستار

حاتم احمدی^۱، حمیرا حاتمی نعمتی^{۲*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۲/۲۷ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۸/۲۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: کراک، نمک جامد فرآوری شده با بی‌کربنات سدیم از کوکائین است. متامفتامین مشتق متیله آمفتامین بوده که بسیار اعتیادآور است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تزریق درون‌صفاقی کراک- کوکائین و متامفتامین بر پارامترهای مقدار کراتینین، اوره، سدیم و پتاسیم خون به‌عنوان نشانگرهایی از نارسایی کلیه‌ها در رت‌های نر می‌باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه تجربی بر روی هفت گروه شش تایی از موش‌های صحرایی نر صورت گرفته است که شامل: گروه شاهد، سه گروه آزمایشی کراک- کوکائین و سه گروه آزمایشی متامفتامین که به ترتیب غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک- کوکائین و یا متامفتامین را به مدت هفت روز (روزی یک بار) دریافت کردند. بعد از اتمام تزریق دارویی، خون‌گیری از قلب رت‌ها صورت گرفت و از نمونه خون‌های گرفته شده، پارامترهای مقدار اوره، سدیم، پتاسیم و کراتینین مورد اندازه‌گیری و بررسی قرار گرفت. تحلیل آماری داده‌ها به کمک آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey توسط نرم‌افزار SPSS صورت گرفت.

یافته‌ها: تزریق غلظت پایین و متوسط دو داروی کراک- کوکائین و متامفتامین بر پارامترهای اشاره‌شده اثری معنی‌دار نداشت ($P > 0.05$) و تنها غلظت متوسط متامفتامین موجب افزایش مقدار پتاسیم خون نسبت به گروه شاهد شد ($P < 0.05$). تزریق غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر دو دارو به‌طور معنی‌داری موجب افزایش مقدار کراتینین خون در گروه‌های مربوطه شد ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: افزایش کراتینین پلاسما در اثر تجویز متامفتامین و کراک- کوکائین ممکن است ناشی از نارسایی حاد کلیوی، رابدومدولیز و یا الفاء نفریت بینابینی حاد باشد.

کلیدواژه‌ها: کراتینین خون، کراک، نارسایی کلیوی، متامفتامین

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره نهم، ص ۵۰۸-۴۹۹، آذر ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۴۱۳۳۳۹۲۷۴۰

Email: Email: h.hatami@tabrizu.ac.ir

مقدمه

کوکا^۳ در آمریکای جنوبی استخراج می‌شود و در سال ۱۸۵۴ برای اولین بار به‌عنوان یک محرک روانی در ایالات‌متحده معرفی شد و یکی از رایج‌ترین و اعتیادآورترین مواد مخدر است (۱). کراک، نمک جامد فرآوری شده با بی‌کربنات سدیم و نقطه ذوب پایین‌تر (۹۸-۹۶ درجه سانتی‌گراد) است که آن را پنج تا هفت برابر قوی‌تر از پودر کوکائین می‌کند (۲). علی‌رغم اینکه مصرف کوکائین از اوایل قرن نوزدهم ممنوع شد، ولی همچنان به‌طور گسترده در سراسر جهان مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرد. طبق گزارش سازمان بهداشت

سوءمصرف مواد مخدر به معضلی جدی و نگران‌کننده در دنیای مدرن تبدیل شده است. هروئین، کوکائین، نیکوتین و الکل رایج‌ترین مواد مخدری هستند که مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند. با ظهور داروهای صنعتی مختلف، ابعاد متعددی از اثرات نفروتوکسیک مواد مخدر ارائه شده است (۱). کوکائین (بنزوئیل متیل لگگونین)، آلکالوئیدی محلول در چربی است که از برگ‌های گیاه اریتروکسیلون

^۱ استادیار، گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

^۲ دانشیار گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ Erythroxylyum coca

متامفتامین ممکن است به‌عنوان عاملی برای بروز CKD نیز در نظر گرفته می‌شود (۱۰).

با توجه به گزارش‌های متنوع محققین قبلی مبنی بر انواع آسیب‌های کلیوی در مصرف‌کنندگان کوکائین و متامفتامین (۱۱) و نیز با توجه به اینکه هر دو ماده مخدر کراک و متامفتامین جزو مخدرهای محرک محسوب می‌شوند ولی کراک مخدر نیمه‌صنعتی بوده که مشتق شده از برگ‌های گیاه کوکا بوده و در عوض متامفتامین مخدری صنعتی می‌باشد، در این مطالعه به بررسی مقایسه اثرات تزریق درون صفاقی یک دوره ۷ روزه از این دو ماده مخدر بر پارامترهای خونی مقدار کراتینین، اوره، سدیم و پتاسیم خون به‌عنوان نشانگرهایی از نارسایی کلیه‌ها در رت‌های نر پرداخته شده است.

مواد و روش کار

انتخاب حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی

نر نژاد ویستار، تهیه‌شده از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، در محدوده وزنی 200 ± 50 گرم استفاده شد. با توجه به اینکه معیارهای ورود و خروج از مطالعه بیشتر مربوط به مطالعات بالینی است ولی در این مطالعه محدوده وزنی اشاره‌شده به‌عنوان ملاک انتخاب موش‌های صحرایی نر جهت مطالعه بوده و رت‌هایی که در طول تحقیقات دارای اختلالات رفتاری می‌شدند از گروه‌های آزمایشی خارج شدند و رت‌های مناسب جایگزین می‌شد. به‌منظور کاهش استرس و عادت به شرایط آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری در دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، جانوران به مدت دو هفته در گروه‌های ۵ تایی در شرایط دمای ثابت محیطی ($22 \pm 2^\circ C$) و تنظیم نور با دوره تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته (روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری شدند. هنگام کار با رت‌ها، موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. علت انتخاب موش‌های نر ساده‌تر بودن سیستم هورمونی و نیز تداخل کمتر هورمون‌های جنسی با داروها بود. همچنین جهت اجرای این پژوهش، مجوز لازم در قالب کد اخلاق IR.TABRIZU.REC.1401.002 از کمیته اخلاق دانشگاه تبریز گرفته شده است.

وسایل و مواد مورد نیاز: عبارت بودند از: ترازوی دقیق، سرنگ

انسولینی، نرمال سالین، الکل، پنبه، مواد اعتیادآور کراک-کوکائین و شیشه (کریستال متامفتامین) (شرکت Sigma).

کوکائین را می‌توان به روش‌های خوراکی، تزریق داخل وریدی و درون صفاقی و نیز به شیوه استنشاقی مصرف کرد. در حال حاضر

جهانی، شیوع سوءمصرف کوکائین در طول زندگی ۱ درصد مردم سراسر جهان و ۳ درصد در کشورهای توسعه یافته است که این میزان در ایالات متحده آمریکا بالاتر است (۳). کاریزا^۱ و همکاران در مطالعه‌ای به نقل از مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا گزارش کردند که تعداد افرادی که در این کشور کوکائین مصرف می‌کنند، از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۷ به میزان ۵۷ درصد و میزان مرگ‌ومیر سالانه ناشی از سوءمصرف به این ماده اعتیادآور تا ۲۰۰ درصد افزایش یافته است (۴). آمفتامین‌ها برای اولین بار در سال ۱۸۸۷ سنتز شدند و در طول جنگ جهانی دوم برای مقابله با خستگی و بهبود خلق‌وخو و استقامت به‌طور گسترده در بین سربازان توزیع شد (۵). در میان مواد مخدر غیرقانونی، آمفتامین‌ها همچنان به‌عنوان یک ماده مخدر تفریحی محبوب در جهان باقی‌مانده است (۶). در مراکز درمانی از این ماده برای تحریک سیستم عصبی مرکزی و افزایش فشارخون استفاده می‌شود (۵). متامفتامین مشتق متیله آمفتامین بوده که بسیار اعتیادآور است (۷،۸). داروهای اعتیادآور می‌توانند تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم بر روی اندام‌های بدن داشته باشند که نفرون‌های کلیوی بیشترین تأثیرپذیری را به این داروها دارند (۱). آسیب کلیوی ناشی از مواد مخدر می‌تواند هم ناشی از سوءاستفاده از داروهای غیرقانونی یا مواد مخدر و هم توسط داروهای تجویز شده برای شرایط بالینی ایجاد شود (۱). طیف گسترده‌ای از عوارض جانبی این داروها در کلیه‌ها، از جمله آسیب حاد کلیوی^۲ (AKI) تا آسیب‌های عملکردی و ساختاری شدید گزارش شده است (۱). تحقیقات پزشکی مملو از گزارش‌هایی در مورد اثرات زیان‌بار و عوارض ناشی از مصرف داروهای اعتیادآور بر کلیه‌ها است که از جمله این عوارض، بیماری‌های مختلف گلوومرولی، آسیب حاد کلیه، رابدومیولیز^۳، نفریت بینابینی و آنفارکتوس کلیوی است (۹). کوکائین باعث بروز عوارض جانبی سیستمیک در بدن، از جمله سکته مغزی، آنفارکتوس قلبی، ترومبوز عروقی و رابدومیولیز عضلات می‌شود که می‌تواند با عوارض در کلیه‌ها همچون AKI، فشارخون و بیماری مزمن کلیه^۴ (CKD) همراه باشد (۹). کوکائین، مشتقات و متابولیت‌های آن می‌توانند بر کلیه تأثیر بگذارند و موجب AKI و CKD شوند (۱). مطالعات مربوط به عوارض کلیوی مسمومیت با متامفتامین بیشتر مربوط به تحقیقات از نوع گزارش‌های موردی است که هم آسیب AKI و هم CKD گزارش شده است (۱۰). با در نظر گرفتن اینکه دوره‌های مکرر AKI، خطر CKD را افزایش می‌دهد، مصرف مزمن

³ Rhabdomyolysis

⁴ Chronic Kidney Diseases

¹ Kariisa

² Acute Kidney Injury

کمی میانگین داده‌ها در گروه‌های آزمایشی و برای مقایسه تفاوت کیفی میانگین داده‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. $P < 0.05$ به‌عنوان تفاوت مقدار معنی‌دار گروه‌ها مورد ملاک قرار گرفت. رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel 2010 صورت گرفت.

یافته‌ها

اثر تزریق درون صفاقی کراک-کوکائین بر پارامترهای

مرتبط با نارسایی کلیه در موش صحرائی نر: نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق درون صفاقی غلظت‌های پایین و متوسط ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین در یک دوره ۷ روزه و به‌صورت یکبار در روز، تغییر معنی‌داری در هیچ‌کدام از پارامترهای سدیم، پتاسیم و اوره (جدول ۱) و نیز کراتینین خون (نمودار ۱) موش‌های صحرائی نر گروه‌های آزمایشی مربوطه نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد ($P > 0.05$). تزریق درون صفاقی یکبار در روز غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین به مدت ۷ روز، اگرچه موجب کاهش مختصری در مقدار سدیم خون شد ولی این تغییر نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود و در مجموع تغییر معنی‌داری در پارامترهای سدیم، پتاسیم و اوره خون ایجاد نکرد (جدول ۱) ($P > 0.05$), در صورتیکه این غلظت تجویز شده از دارو موجب افزایش معنی‌دار مقدار کراتینین خون نسبت به گروه شاهد شد (نمودار ۱) ($P < 0.05$). نتایج آزمایشات این بخش از تحقیق نشان داد که اعمال غلظت‌های پایین و متوسط کراک-کوکائین طی روزهای آزمایش در موش صحرائی، اثری معنی‌دار بر تغییر پارامترهای خونی مرتبط با نارسایی کلیه‌ها در موش صحرائی ندارد، در صورتیکه اعمال غلظت بالای این دارو در دوره مصرف، باعث افزایش مقدار کراتینین خون شده است که ممکن است بیانگر AKI باشد.

اثر تزریق درون صفاقی متامفتامین بر پارامترهای مرتبط

با نارسایی کلیه در موش صحرائی نر: همچنین بررسی نتایج این مطالعه از تزریق متامفتامین در رت‌های گروه‌های آزمایشی نشان داد که تزریق درون صفاقی یکبار در روز غلظت پایین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین در یک دوره ۷ روزه، تغییری معنی‌دار در هیچ‌کدام از پارامترهای سدیم، پتاسیم و اوره (جدول ۲)، و نیز مقدار کراتینین خون (نمودار ۲) رت‌های نر گروه‌های آزمایشی مربوطه نسبت به گروه شاهد ایجاد نکرد ($P > 0.05$), تجویز درون صفاقی یکبار در روز غلظت متوسط ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین به مدت ۷ روز، اگرچه قادر به تغییر معنی‌دار در پارامترهای مقدار سدیم و اوره (جدول ۲) و نیز مقدار کراتینین خون (نمودار ۲) نسبت

اشکال موجود کوکائین عبارت‌اند از هیدروکلراید کوکائین محلول در آب به شکل پودری که می‌توان آن را خرخره کرد یا به‌صورت داخل وریدی استفاده کرد و نیز پایه کوکائین نامحلول در آب (freebase) یا کراک-کوکائین که به شیوه استنشاقی و تزریقی استفاده شد (۱۲)، که در این مطالعه از کراک-کوکائین و به شیوه تزریق درون صفاقی استفاده شد. ماده مخدر شیشه (متامفتامین) در سه شکل اصلی پودری، خمیر زرد و کریستالی برای افزایش خلوص مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸)، که در این تحقیق از فرم کریستاله آن استفاده شد. به‌منظور وابستگی موش‌های صحرائی به داروهای اعتیادآور، تزریق هر دو نوع دارو در رت‌های تمام گروه‌های آزمایشی، بعد از حل شدن در غلظت نرمال سالین و در ساعتی معین در روز به‌صورت درون صفاقی و به مدت ۷ روز (روزی یک بار) صورت گرفت. موش‌های صحرائی گروه‌های آزمایشی به‌صورت تصادفی به هفت گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه شاهد که هیچ‌گونه تیماری به آن‌ها اعمال نشد، سه گروه آزمایشی کراک-کوکائین که غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین را به مدت ۷ روز (روزی یک بار) دریافت می‌کردند و سه گروه آزمایشی دریافت‌کننده متامفتامین که غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین را به مدت ۷ روز (روزی یک بار) دریافت کردند. الگوی به‌کارگیری غلظت‌های دارویی استفاده‌شده و مدت تیمار بر پایه مطالعات قبلی بوده است (۱۵-۱۳).

سنجش تغییرات در پارامترهای مرتبط با عملکرد کلیوی:

بعد از اتمام ۷ روزه تزریق دارویی، خون‌گیری از قلب رت‌ها و به مقدار ۶ میلی‌لیتر صورت گرفت، سپس جانوران با استفاده از کلروفرم معدوم شدند. نمونه خون‌های گرفته شده از رت‌های گروه‌های آزمایشی به‌منظور تعیین پارامترهای مرتبط با عملکرد کلیوی شامل به‌عنوان معیاری جهت تعیین آسیب کلیوی، مقدار سرمی اوره و کراتینین با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی (پارس آزمون) و استفاده از دستگاه اتو آنالیزر (Hitachi, Japan 736-60) و غلظت اوره، سدیم و پتاسیم با روش فلیم فتومتر^۱ و دستگاه مربوطه ساخت انگلستان در آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد اندازه‌گیری و بررسی قرار گرفت.

مطالعات آماری:

داده‌های به‌دست‌آمده در نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری می‌شد. با توجه به اینکه داده‌ها از توزیع نرمالی برخوردار بود، از طرح کامل تصادفی یا آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه تفاوت

¹ Flame Photometre

نتایج تحقیق نشان داد که تجویز غلظت‌های پایین و متوسط متامفتامین در موش صحرایی طی روزهای آزمایش (با وجود اثر معنی‌دار افزایشی غلظت متوسط آن بر مقدار پتاسیم خون)، اثر معنی‌دار بر بروز نارسایی کلیه ندارد، در صورتیکه اعمال غلظت بالای این دارو در این دوره مصرف، باعث افزایش مقدار کراتینین خون شده است که ممکن است نشانگر نارسایی در عملکرد کلیوی باشد.

به گروه شاهد نشد ($P > 0.05$)، اما موجب افزایش معنی‌دار مقدار پتاسیم خون گروه رت‌های مربوطه نسبت به گروه شاهد شد (جدول ۲) ($P < 0.05$). اعمال درون صفاقی یکبار در روز غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین به مدت ۷ روز، اگرچه تغییر معنی‌دار در هیچکدام از پارامترهای سدیم، پتاسیم و اوره خون ایجاد نکرد (جدول ۲) ($P > 0.05$)، اما باعث افزایش معنی‌دار مقدار کراتینین خون نسبت به گروه شاهد شد (نمودار ۲) ($P < 0.05$).

جدول (۱): مقایسه مقدار سدیم، پتاسیم و اوره خون بین رت‌های گروه شاهد با گروه‌های آزمایشی مسموم شده ناشی از تزریق درون صفاقی غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین در یک دوره ۷ روزه

کراک- کوکائین (میلی گرم بر کیلوگرم)				گروه‌های آزمایشی:	
۱۵	۱۰	۵	شاهد		
۱۳۵/۸	۱۴۵/۲	۱۴۲/۵	۱۴۳/۸	سدیم (میلی اکی والان در لیتر)	پارامترها
۵/۹	۶/۴	۵/۵	۵/۱	پتاسیم (میلی اکی والان در لیتر)	
۴۹	۵۰	۴۷	۶۴	اوره (میلی‌گرم)	

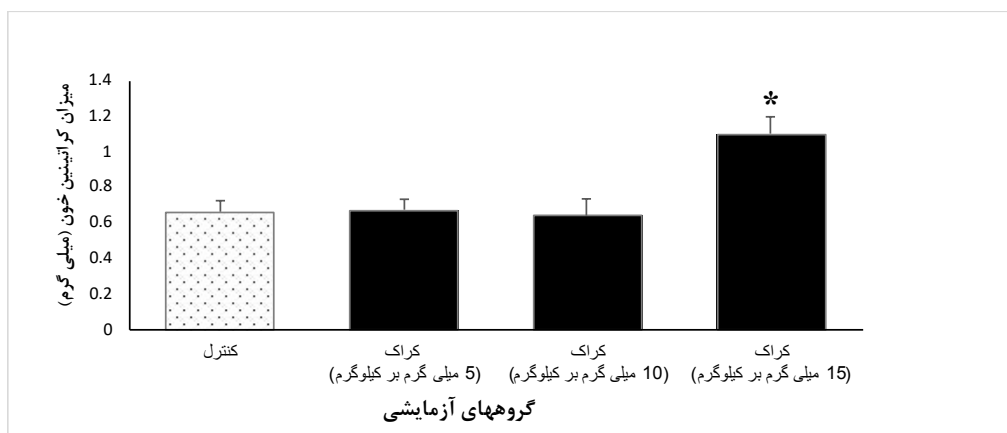
آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه صورت گرفت.

جدول (۲): مقایسه مقدار سدیم، پتاسیم و اوره خون بین رت‌های گروه شاهد با گروه‌های آزمایشی مسموم شده ناشی از تزریق درون صفاقی غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین در یک دوره ۷ روزه

متامفتامین (میلی گرم بر کیلوگرم)				گروه‌های آزمایشی:	
۱۵	۱۰	۵	شاهد		
۱۴۸	۱۵۳	۱۴۹	۱۴۳/۸	سدیم (میلی اکی والان در لیتر)	پارامترها
۴/۳	۸/۲ ×	۵/۷	۵/۱	پتاسیم (میلی اکی والان در لیتر)	
۵۴	۵۲	۴۸	۶۴	اوره (میلی گرم)	

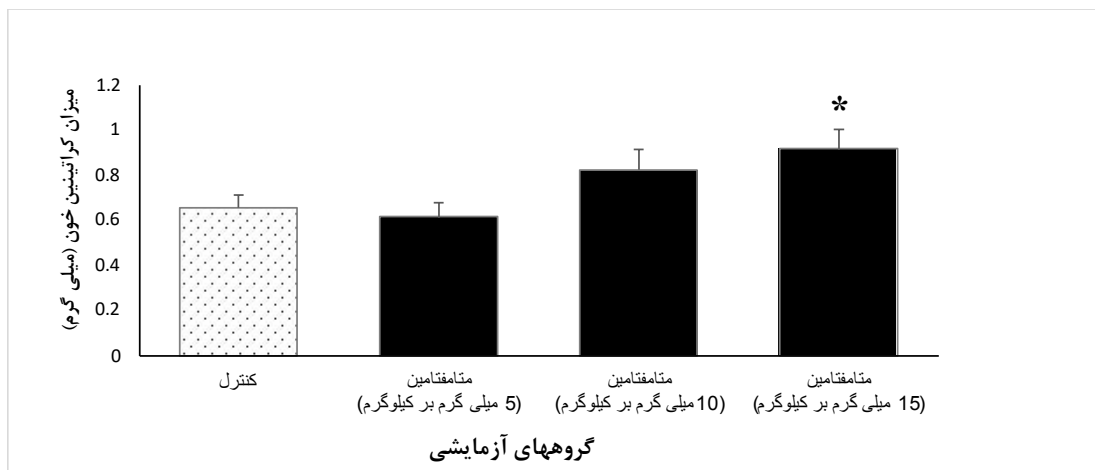
علامت ×، $P < 0.05$ بیانگر اثر معنی‌دار غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین نسبت به گروه شاهد است. آنالیز میانگین داده‌های

گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت.



نمودار (۱): بررسی مقدار کراتینین خون بین رت‌های گروه شاهد با گروه‌های آزمایشی مسموم شده ناشی از تزریق درون صفاقی غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین در یک دوره ۷ روزه.

علامت « $P < 0.05$ » بیانگر معنی‌دار بودن اثر غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک کوکائین نسبت به گروه شاهد است. آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت.



نمودار (۲): بررسی میزان کراتینین خون بین رت‌های گروه شاهد با گروه‌های آزمایشی مسموم شده از تزریق درون صفاقی غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین در یک دوره ۷ روزه

علامت « $P < 0.05$ » بیانگر معنی‌دار بودن اثر غلظت ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متامفتامین نسبت به گروه شاهد است. آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت.

بحث

این غلظت از هر دو دارو موجب افزایش معنی‌دار مقدار کراتینین خون رت‌های این گروه نسبت به گروه شاهد شدند که ممکن است توجیه و تأویلی برای اثر ناشی از سوء‌مصرف این داروها در غلظت‌های بالا و یا مصرف مزمن بر رابدومدولیز، القاء نفريت بينابینی حاد و یا حتی AKI باشد.

گزارش‌های متناقضی از مطالعات انسانی در مورد اثرات سوء‌مصرف کوکائین بر کلیه‌ها آمده است. همسو با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه و بررسی کالبدشکافی اجساد ۱۲۹ متوفی مصرف کننده مواد مخدر غیرقانونی نشان داد که سوء‌مصرف کوکائین در این افراد به‌طور قابل توجهی با ایسکمیک گلوبرولی، تصلب شرایین و نفروپاتی هیپرتانسیو- ایسکمیک مرتبط بوده است (۱۶). در پژوهشی دیگر از ۴۰ مورد کالبد شکافی اجساد معتادان به کوکائین، مشخص شد که این افراد دارای هیپالینوز، فیبروز گلوبرولی و اسکروز شریان کلیوی معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد بودند که نشان‌دهنده اثرات نامطلوب مزمن کوکائین بر گلوبرولی‌های کلیوی است (۱۷). در تضاد با نتایج مطالعه حاضر در مورد اثر سوء کوکائین بر کراتینین سرم به‌عنوان مارکری از بروز نارسایی کلیوی، Hojilla

در این کار تحقیقی، تأثیر تزریق درون صفاقی کراک-کوکائین و نیز متامفتامین در غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم یکبار در روز و در یک دوره ۷ روزه بر عملکرد کلیه موش‌های صحرائی نر بر پایه مقایسه پارامترهای مقدار اوره، سدی، پتاسیم و کراتینین خون گروه‌های آزمایشی با گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که اعمال غلظت پایین کراک-کوکائین و متامفتامین در رت‌ها طی روزهای آزمایش، بدون تغییر در پارامترهای مورد بررسی، اثر معنی‌داری بر پارامترهای مرتبط با نارسایی کلیه‌ها در موش صحرائی ندارد. بررسی تجویز غلظت متوسط این داروها نشان داد که اعمال متامفتامین در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، صرفاً موجب افزایش معنی‌دار مقدار پتاسیم خون گروه رت‌های مربوطه نسبت به گروه شاهد شد، در صورتیکه کراک-کوکائین تزریق شده در این غلظت بر پارامترهای ذکر شده تغییری معنی‌دار ایجاد نکرد. اعمال غلظت بالای هر دو دارو در دوره مصرفی ۷ روزه بر رت‌ها، نشان داد که با وجود اینکه هردو دارو قادر به تغییر در سه پارامتر اوره، سدی و پتاسیم خون نشدند، اما تجویز

آزادسازی کاتکول‌آمین‌ها در شکاف سیناپسی (از طریق تثبیت ناقل دوپامین)، مهار جذب کاتکول‌آمین‌ها در محل سیناپس‌ها و انسداد کانال‌های سدیم غشای عصبی (تولید اثر بی حس کننده موضعی) است (۲۴). کوکائین عاملی سمپاتومیمتیک است که اثر آن با انسداد بازجذب نوراپی نفرین، دوپامین و سروتونین در انتهای عصب پیش سیناپسی انجام می‌شود. ظرفیت انسداد کانال سدیم کوکائین، زمینه ساز استفاده تاریخی آن به‌عنوان اولین بی حس کننده موضعی است (۲۵). همچنین شواهدی وجود دارد که کوکائین می‌تواند مستقیماً ورود کلسیم به ماهیچه صاف عروق را افزایش دهد (۲۶). مشابه نتایج Aldeen و همکاران (۲۰۱۴) (۲۷)، از نتایج مطالعه حاضر نیز می‌توان به این جمع‌بندی رسید که افزایش کراتینین پلاسما ناشی از مصرف کوکائین و مشتقات آن از جمله کراک استفاده شده در تحقیق حاضر را به ندرت می‌توان به‌عنوان علامتی از نارسایی حاد کلیه بحساب آورد (۲۷) و تجویز این ماده اعتیادآور در موش صحرایی یا با القاء نفریت بینابینی حاد^۳ (AIN) که افزایش التهاب در بافت بینابینی کلیه است، موجب افزایش کراتینین پلاسما و کاهش کلیرانس کراتینین شده است (۲۷) و یا اینکه ممکن است بر طبق گزارش Parks و همکاران (۱۹۸۹) (۲۸)، افزایش کراتینین ناشی از تزریق این ماده به علت رابدومولیز عضلانی باشد.

چندین مکانیسم برای آسیب حاد کلیوی در نتیجه مسمومیت با متامفتامین پیشنهاد شده است که شامل: انقباض عروق، بی ثباتی همودینامیک، افزایش حجم تخلیه، هیپرترمی و رنگدانه ناشی از رابدومولیز نفروپاتی است (۲۹). برخی دیگر از محققین نیز آسیب کلیوی ناشی از متامفتامین را به سمپاتومیمتیک بودن این ماده و افزایش ترشح کاتکول‌آمین‌ها و انسداد بازجذب این ناقلین عصبی ربط داده‌اند (۳۰). Chawla و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که تمام موارد نارسایی حاد کلیوی ناشی از سوءمصرف متامفتامین به سرعت و با مراقبت‌های حمایتی از جمله آبرسانی مایعات برطرف شد، اگر چه عدم درمان بموقع نارسایی‌های حاد کلیوی می‌تواند منجر به نارسایی مزمن کلیه شود (۳۱). بررسی نتایج نمونه‌های خون گرفته شده از معنادان به متامفتامین در هنگام مراجعه به مرکزی درمانی در استرالیا نشان داد که ۱۳ درصد این افراد کراتینین سرم بالایی داشتند (متوسط ۱۲۸ میکرومول در لیتر) (۳۲). طبق نظر Luciano و همکاران (۲۰۱۴)، علت افزایش کراتینین در مسمومیت با متامفتامین نامشخص است (۲۹). همچنین طبق نظر آن‌ها، نه متامفتامین و نه متابولیت‌های آن به‌طور مستقیم باعث آسیب کلیوی نمی‌شوند (۲۹). اگرچه بر اساس نظر Yap و همکاران (۲۰۱۱)،

و همکاران (۲۰۱۹) با ویزیت و بررسی سه‌ماهه معنادان به کوکائین، گزارش دادند که تفاوت بالینی معنی‌داری در مقدار کراتینین سرم و نیز کلیرانس آن بین افراد سالم و افراد با تست کوکائین مثبت وجود ندارد (۱۸). مقدار کراتینین نرمال سرم در معنادان با سوءمصرف کوکائین، بیانگر عملکرد طبیعی کلیه‌ها بوده، طوری که نمی‌توانیم به‌طور قطع اعلام کنیم که مصرف این ماده اعتیادآور موجب نارسایی کلیوی می‌شود (۱۹). همچنین برخی مطالعات بر روی جانوران آزمایشگاهی نیز مؤید اثرات نامطلوب تجویز این دارو بر کلیه‌ها است. رت‌هایی که کوکائین داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شده بود، دارای آسیب‌های متعدد گلوامرولی، عروقی، لوله‌ای، بینابینی، آتروفی و اسکلروز گلوامرولی، پارگی شبکه مویرگی، ضخیم شدن غشای پایه مویرگی و ترومبو سیاهرگ کلیوی بودند (۱۳)، اگرچه انفارکتوس رگ‌های کلیوی ناشی از تجویز کوکائین به جانوران آزمایشگاهی به ندرت گزارش شده است (۲۰). تعدد و تنوع آسیب‌های کلیوی در گزارش‌های مطالعات پیشین، پیچیدگی در تشخیص علت این آسیب‌ها ناشی از سوءمصرف کوکائین را نشان می‌دهد (۱۳). چندین مکانیسم برای توجیه پاتوفیزیولوژی آسیب‌های کلیوی ناشی از مصرف کوکائین پیشنهاد شده است. کوکائین می‌تواند با اثر بر واکنش‌پذیری عروق، تغییرات همودینامیک کلیه، تغییر در سنتز ماتریکس گلوامرولی (۲۰)، بروز استرس اکسیداتیو در اثر تولید گونه فعال اکسیژن^۱ (ROS)، پراکسیداسیون لیپیدی و نیز تسریع آتروژنز کلیه‌ها، موجب آسیب‌های متعدد کلیوی می‌شود (۲۱). نتایج مطالعه Kowalczyk-Pachel و همکاران (۲۰۱۶)، نشان داد که تزریق درون صفاقی کوکائین با غلظت متوسط ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت حاد یا مکرر در موش‌های صحرایی، دارای اثرات متفاوتی است (۲۲). تجویز مکرر کوکائین در رت‌ها، اگرچه موجب افزایش قابل‌توجه مالون دی‌آلدئید^۲ (MDA) به‌عنوان نشانگری از پراکسیداسیون لیپیدی شد، ولی تغییری معنی‌دار در غلظت ROS در کلیه‌ها ایجاد نکرد. لذا این محققین پیشنهاد کردند که پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از کوکائین ممکن است مستقل از افزایش تولید مقدار ROS رخ دهد (۲۲). در تضاد با نتایج این محققین، Yadav و همکاران در سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که تزریق حاد و مکرر درون صفاقی غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوکائین، به‌طور قابل‌توجهی غلظت ROS را در کبد رت‌ها کاهش می‌دهد (۲۳). Pomara و همکاران در سال ۲۰۱۲ پیشنهاد کردند که اثرات کوکائین در کلیه‌ها ناشی از ظرفیت این دارو در افزایش

³ Acute interstitial nephritis¹ Reactive oxygen species² Malondialdehyde

تجویز داروها به صورت حاد و مزمن جهت توجیه و کشف انواع احتمالات نارسایی حاد کلیوی، رابدومولیز و یا القاء نفریت بینابینی حاد به عنوان علت دقیق افزایش کراتینین پلاسما ناشی از تجویز متامفتامین و کراک- کوکائین پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تبریز بابت تأمین اعتبار لازم، قدردانی می‌گردد.

حمایت مالی تحقیق

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه تبریز صورت پذیرفت.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌کنند که هیچگونه تعارض منافع برای انتشار این مقاله وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

در اجرای این پژوهش، ملاحظات اخلاقی مطابق با شیوه‌نامه کمیته اخلاق دانشگاه تبریز در سال ۱۴۰۱ با کد اخلاق IR.TABRIZU.REC.1401.002 در نظر گرفته شده است.

ممکن است کراتینین بالای سرم در این افراد ناشی از آسیب حاد کلیه نبوده و بلکه می‌تواند به علت ایسکمی یا آسیب عضلانی باشد (۳۳). به احتمال زیاد عوامل بالقوه کم‌آبی و رابدومولیز می‌تواند علت افزایش کراتینین باشد، زیرا ثابت نشده که متامفتامین و متابولیت آن باعث آسیب مستقیم لوله‌های کلیوی شوند (۲۹). هیپرکالمی گزارش شده ناشی از تجویز متامفتامین در این مطالعه، ممکن است همانند ادعای Effiong و همکاران (۱۹۹۷) (۳۴)، ممکن است به علت انقباض عروق ناشی از سوء مصرف متامفتامین نقش داشته باشد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، تزریق غلظت بالای بکار رفته کراک- کوکائین و متامفتامین موجب افزایش مقدار کراتینین پلاسما در موش‌های صحرایی شد. از مزایای مطالعه حاضر، بررسی پارامترهای خونی مرتبط با نارسایی کلیوی و از جمله مقدار کراتینین خون به عنوان نمادی از نارسایی کلیوی است. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، محدودیت زمانی برای انجام تحقیق و نیز کمبود امکانات و دستگاه‌های آزمایشگاهی برای سنجش دیگر پارامترهای تغییرات بافتی، عروقی و نیز سنجش پارامترهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در تکمیل و تأیید نتایج این مطالعه بود. با توجه به گزارش‌های متفاوت قبلی و نیز نتایج حاصل از این پژوهش، مطالعات بیشتر با شیوه‌های مختلف

References

- Kannan L. Renal manifestations of recreational drugs: A narrative review of the literature. *Medicine* 2022;101(50):1-12. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031888>
- Hatami Nemati H, Ahmadi H, Almasi A, Hatami Nemati S. Effects of Vitamin C on the Spatial Memory and Lipid Peroxidation of Rat Hippocampus Poisoned with Crack Cocaine. *Iranian J Nutr Sci Food Technol* 2022;17(2):1-10.
- Villatoro JA, Cruz S.L, Ortiz A, Medina-Mora M.E. Volatile Substance Misuse in Mexico: Correlates and Trends. *Subst Use Misuse* 2011;46 (1):40-45. <https://doi.org/10.3109/10826084.2011.580205>
- Kariisa M, Scholl L, Wilson N, Seth P, Hoots B. Drug overdose deaths involving cocaine and psychostimulants with abuse potential - United States, 2003-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(17):388-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6817a3>
- Peces R, Navascués RA, Baltar J, Seco M, Alvarez J. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after intranasal cocaine use. *Nephron* 1999;81(4):434-8. <https://doi.org/10.1159/000045328>
- Beth H. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health. Rockville 2020.
- Shahbazi R, Hatami Nemati H, Ahmadi H, Zogoulipour F. Nociceptive threshold response and alterations of special genes expression during methamphetamine administration and treatment with buprenorphine. *J Bas Res Med Sci*

- 2022;9(2):25-34.
8. Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol* 2010;48(7):675-94.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2010.516752>
 9. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the kidney: a synthesis of pathophysiologic and clinical perspectives. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):783-95.
[https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70246-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70246-0)
 10. Baradhi KM, Pathireddy S, Bose S, Aeddula NR. Methamphetamine (N-methylamphetamine)-induced renal disease: undervalued cause of end-stage renal disease (ESRD). *BMJ Case Rep* 2019;12(9):1-4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230288>
 11. Mansoor K, Kheetan M, Shah Nawaz S, Shapiro A.P, Patton-Tackett E, Dial L, et al. Systematic review of nephrotoxicity of drugs of abuse, 2005-2016. *BMC Nephrol* 2017;18(1):379.
<https://doi.org/10.1186/s12882-017-0794-0>
 12. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(4):655-67.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00300106>
 13. Goel N, Pullman JM, Coco M. Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology. *Clin Kidney J* 2014;7(6):513-7.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfu092>
 14. Borumand MR, Motaghinejad M, Motevalian M, Gholami M. Duloxetine by modulating the Akt/GSK3 signaling pathways has neuroprotective effects against methamphetamine-induced neurodegeneration and cognition impairment in rats. *Iran J Med Sci* 2019;44(2):146-54.
 15. Calipari ES, Beveridge TJ.R, Jones SR, Porrino LJ. Withdrawal from extended-access cocaine self-administration results in dysregulated functional activity and altered locomotor activity in rats. *Eur J Neurosci* 2013;38(12):3749-57.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12381>
 16. Di Paolo N, Fineschi V, Di Paolo M, C V Wetly, G Garosi, M T Del Vecchio. Kidney vascular damage and cocaine. *Clin Nephrol* 1997;47(5):298-303.
 17. Nikolova M, Milenova VI, Yosifov D, Vlahov Y, Tenev V. Renal changes in cocaine abuse and addiction. *M. Sciendo* 2019;46(2):57-61.
<https://doi.org/10.2478/amb-2019-0020>
 18. Hojilla JC, Satre DD, Glidden DV, McMahan VM, Gandhi M, Defechereux P, et al. Brief Report: Cocaine Use and Pre-exposure Prophylaxis: Adherence, Care Engagement, and Kidney Function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;1;81(1):78-82.
<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001972>
 19. Bailey DN, Bessler JB, Sawrey BA. Cocaine- and Cocaethylene-Creatinine Clearance Ratios in Humans. *J Anal Toxicol* 1997;21(1):41-3.
<https://doi.org/10.1093/jat/21.1.41>
 20. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati S.M. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrol* 2005;6:10:1-6. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-6-10>
 21. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Turillazzi E, Fineschi V. Side Effects of Cocaine Abuse: Multiorgan Toxicity and Pathological Consequences. *Curr Med Chem* 2012;19(33):5624-46.2012;19(33):5624-46.
<https://doi.org/10.2174/092986712803988893>
 22. Kowalczyk-Pachel D, Iciek M, Wydra K, Nowak E, Górny M, Filip M, et al. Cysteine Metabolism and Oxidative Processes in the Rat Liver and Kidney after Acute and Repeated Cocaine Treatment. *Plos One* 2016;11(1):e0147238.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147238>
 23. Yadav A, Mishra PC. Modeling the activity of glutathione as a hydroxyl radical scavenger considering its neutral non-zwitterionic form. *J Mol Model* 2013;19(2):767-77.

- <https://doi.org/10.1007/s00894-012-1601-2>
24. Pomara C, Cassano T, D'Errico S, Bello S, Romano A D, Riezzo I, et al. Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Cur Med Chem* 2012;19(33):5647-57.
<https://doi.org/10.2174/092986712803988811>
25. Albright G. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiol* 1979;51(4):285-7.
<https://doi.org/10.1097/0000542-197910000-00001>
26. Kovacic P. Role of oxidative metabolites of cocaine in toxicity and addiction: oxidative stress and electron transfer. *Med Hypoth* 2005;64(2):350-6.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.06.028>
27. Aldeen M B, Talibmamury N, Alalusi S, Nadham O, Omer A R, Smalligan R D. When Coke is not hydrating: Cocaine-Induced Acute Interstitial Nephritis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2014;2(3):2324709614551557.
<https://doi.org/10.1177/2324709614551557>
28. Parks JM, Reed G, Knochel JP. Cocaine-associated rhabdomyolysis. Cocaine-associated rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 1989;297(5):334-6. <https://doi.org/10.1097/00000441-198905000-00013>
29. Luciano RL, Perazella MA. Nephrotoxic effect of designer drugs: synthetic is not better! *Nat Rev Nephrol* 2014;10(6):314-24.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.44>
30. Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DM. The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol* 2010;48(7):675-94.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2010.516752>
31. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516-24.
<https://doi.org/10.1038/ki.2012.208>
32. Isoardi KZ, Ayles SF, Harris K, Finch CJ, Page CB. Methamphetamine presentations to an emergency department: management and complications. *Emerg Med Australas* 2019;31(4):593-9.
<https://doi.org/10.1111/1742-6723.13219>
33. Yap M, Lamarche J, Peguero A, Courville C. Serum cystatin C versus serum creatinine in the estimation of glomerular filtration rate in rhabdomyolysis. *J Ren Care* 2011;37(3):155-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-6686.2011.00228.x>
34. Effiong C, Ahuja T S, Wagner JD, Singhal P C, Mattana J. Reversible hemiplegia as a consequence of severe hyperkalemia and cocaine abuse in a hemodialysis patient. *Am J Med Sci* 1997;314(6):408-10.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40254-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40254-X)

INVESTIGATION THE POSSIBLE EFFECT OF INTRAPERITONEAL INJECTION OF CRACK-COCAINE AND METHAMPHETAMINE ON KIDNEY FUNCTION IN MALE WISTAR RATS

Hatam Ahmadi ¹, Homiera Hatami Nemati^{*2}

Received: 17 May, 2023; Accepted: 11 November, 2023

Abstract

Background & Aims: Crack is a solid salt processed with sodium bicarbonate from cocaine. Methamphetamine is a derivative of methylamphetamine, which is highly addictive. The current study aims to investigate the effect of intraperitoneal injection of crack cocaine and methamphetamine over the parameters of blood creatinine, urea, sodium, and potassium as indicators of kidney failure in male rats.

Materials and methods: This experimental study was carried out over seven groups of 6 male rats, including a control group, three crack-cocaine experimental groups, and three methamphetamine experimental groups, each of them receiving concentrations of 5, 10, and 15 mg/kg of crack-cocaine or methamphetamine respectively for 7 days (once a day). After the drug injection, blood was taken from the hearts of the rats and the parameters of urea, sodium, potassium, and creatinine were measured and analyzed from the blood samples taken. Statistical analysis of the data was done with the one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test via SPSS.

Results: The injection of low and medium concentrations of two drugs, crack cocaine and methamphetamine, had no significant effect on the mentioned parameters ($P > 0.05$), and only the medium concentration of methamphetamine caused the amount of blood potassium to increase compared to the control group ($P < 0.05$). Injection of 15 mg/kg concentration of both drugs significantly increased the amount of blood creatinine in the respective groups ($P < 0.05$).

Conclusion: The increase in plasma creatinine due to the administration of methamphetamine and crack-cocaine may be caused by acute renal failure, rhabdomyolysis, or the induction of acute interstitial nephritis.

Keywords: Blood Creatinine, Crack, Kidney Failure, Methamphetamine

Address: Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz

Tel: +984133392740

Email: h.hatami@tabrizu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 34(9): 508 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Assistant Professor, Department of Biology Education, Farhangian University, Tehran, Iran

² Associated Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran (Corresponding Author)