

Original Article

The effect of curcumin on biochemical and hematological indices of red blood cells during and after taking ecstasy in male Wistar rats

Khalaji N^{1*}, Rasmi Y², Sadeghi F³

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I. R. Iran.
2- Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I. R. Iran.
3- Medical Student, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, I. R. Iran.

Received: 2018/04/11 | Accepted: 2018/07/4

Abstract:

Background: The using of ecstasy pills or 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) has severe damage to various systems of the body, including blood cells. In this study, we investigated the protective effect of curcumin (turmeric extract) on red blood cells and its hematological and biochemical indices with and after taking ecstasy.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 adult male rats were divided into five groups: group 1; control without MDMA and Curcumin, group 2; received MDMA, group 3; received MDMA and curcumin, group 4; received MDMA for 15 days, then 15 days later, no drug injection and group 5; received MDMA for 15 days, then injection of curcumin for 15 days later. The blood samples were collected and then, blood smears were prepared to assess morphology of red bleed cells mean values morphology of red blood cells.

Results: The mean of red blood cell levels were significantly lower in MDMA recipient groups than in the control group. By using curcumin during and after taking ecstasy the level of red blood cells and hemoglobin were significantly decreased compared with that in the control group. Also, red blood cells were significantly decreased in the curcumin recipient groups compared with the MDMA groups. The total bilirubin levels in 2 and 4 groups which received MDMA alone, as well as in 3 and 5 groups received MDMA with curcumin were significantly higher than those in the control group.

Conclusion: The effect of curcumin during and after taking ecstasy is likely due to a high digestive absorption of MDMA by curcumin or non-metabolizing of MDMA when using curcumin.

Keywords: Addiction, Ecstasy, Red blood cells, Billirubin, Curcumin

* Corresponding Author.

Email: khalaji.naser@gmail.com

Tel: 0098 914 341 0121

Fax: 0098 443 278 0800

Conflict of Interests: No

— Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2018; Vol. 22, No 5, Pages 433-441

Please cite this article as: Khalaji N, Rasmi Y, Sadeghi F. The effect of curcumin on biochemical and hematological indices of red blood cells during and after taking ecstasy in male Wistar rats. *Feyz* 2018; 22(5): 433-41.

اثر کورکومین بر شاخص‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی گلbul‌های قرمز در موش‌های صحرایی مصرف کننده اکستازی

ناصر خلجمی^{*۱} ، یوسف رسمی^۲ ، فهیمه صادقی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: استفاده از قرص‌های اکستازی یا MDMA ۴-۵ میلی‌متری اکسی مت آمفتامین آسیب‌های شدیدی بر سیستم‌های مختلف بدن از جمله سلول‌های خونی دارد. در این مطالعه اثرات محافظتی کورکومین (عصاره زرد چوبه) بر گلbul‌های قرمز و شاخص‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی آن در موش‌های صحرایی مصرف کننده اکستازی مطالعه گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ به ۵ گروه زیر تقسیم شدند: گروه ۱: کنترل، گروه ۲: دریافت کننده MDMA، گروه ۳: دریافت کننده MDMA و کورکومین، گروه ۴: دریافت کننده MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر عدم دریافت دارو، گروه ۵: دریافت کننده MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر دریافت کورکومین. نمونه خون از قلب جمع‌آوری شد و اسپیر خونی برای بررسی مورفولوژی سلول‌های خونی تهیه گردید.

نتایج: میانگین سطح گلbul‌های قرمز در گروه‌های دریافت کننده MDMA نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. هنگام استفاده از کورکومین همراه با MDMA و بعد از مصرف آن میانگین سطح گلbul‌های قرمز و هموگلوبین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. همچنین، کاهش تعداد گلbul‌های قرمز در گروه‌های دریافت کننده کورکومین نسبت به گروه‌های MDMA نیز معنی‌دار بود. سطح بیلی رویین تام در همه گروه‌های مطالعه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار داشت.

نتیجه‌گیری: اثر مصرف کورکومین همراه با مصرف اکستازی و بعد از آن به احتمال زیاد مربوط به جذب گوارشی بالای MDMA توسط کورکومین و یا متابولیزه نشدن MDMA در هنگام استفاده از کورکومین می‌باشد.

واژگان کلیدی: اعتیاد، اکستازی، گلbul‌های قرمز، بیلی رویین، کورکومین

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۷، صفحات ۴۴۱-۴۳۳

به طوری که در سال ۲۰۱۱ تخمین زده است حدود ۱۱ تا ۲۸ میلیون نفر در سراسر جهان از این قرص‌ها استفاده نموده‌اند [۳].

طبق گزارش سازمان ملل، استفاده از MDMA در آمریکا، اروپا و دیگر کشورها اپیدمی شده و یکی از مشکلات بهداشت عمومی در جهان است [۴]. در سال ۱۹۱۴ میلادی MDMA به‌وسیله شرکت دارویی آلمانی مرک با نام مدل سافریلامین ساخته شد [۵]. به دنبال مصرف قرص‌های اکستازی تغییرات روحی شامل نشستگی، ایجاد اعتماد به نفس و قدرت بالا [۶]، بیداری، برانگیختگی و روابط جنسی نامشروع، اختلال در شعور و توهمنات ایجاد شده [۷] و عوارض فیزیکی ناشی از آن مثل افزایش ضربان قلب و فشار خون، انعقاد خون، سفتی عضلانی، کلامپ غیرارادی دندان‌ها، MDMA، تاری دید، سنکوب و لرز یا تعریق می‌باشد [۸]. در بعضی مواقع به صورت داخل وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۹]، اما به‌طور معمول به صورت خوراکی استفاده شده و هنگام ورود به معده حدود ۳۰ الی ۶۰ دقیقه بعد اثرات آن ظاهر می‌گردد. مقدار استفاده خوراکی این ماده معمولاً ۷۵ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در هر بار می‌باشد [۱۰]. این ماده وابستگی دوزی و صدمات طولانی‌مدت نوروتوکسیک ایجاد کرده [۱۱] و نیز اثرات محیطی داشته که وابسته به دوز می‌باشد [۱۲]. قرار گرفتن در معرض MDMA

مقدمه

امروزه یکی از مشکلات جامعه بشری اعتیاد به مواد مخدر می‌باشد که آسیب‌های فردی، اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی زیادی ایجاد می‌کند. یکی از این موادی که به‌طور متدائل در محافل و پارتی‌ها از آن استفاده می‌شود، MDMA (۴-۵ میلی‌متری اکسی مت آمفتامین) یا همان اکستازی می‌باشد که مشتق از آمفتامین است [۱] و شیوع مصرف آن در ایالات متحده آمریکا، اروپا و دیگر نقاط جهان متدائل گشته است [۲].

^۱ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ استاد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

* **نشان نویسنده مسئول:**

ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۴۴۳۲۷۸۰۸۰۱. دوکنیس: ۰۹۱۴۳۴۱۰۱۲۱.

پست الکترونیک: khalaji.naser@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۲۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۴/۱۳

خصیصه‌های درمانی و محافظتی دارد، لذا هدف این مطالعه بررسی اثر کورکومین بر عوارض قرص‌های اکستازی بر گلbul‌های قرمز و جلوگیری از همولیز آنها می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۳۰ ± ۳۰ گرم و با سن ۳ الی ۴ ماه انجام گرفت. همه آزمایشات بر اساس قرارداد هلسينکی و منشور اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد (کد اخلاقی ۱۳۹۶،۳۶۰). موش‌های مورد آزمایش به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تابی تقسیم شدند که شامل گروه ۱: کترل بدون دریافت MDMA و کورکومین تنها با دریافت ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی و تزریق $۰/۲$ میلی‌لیتر اتیل اولئات، حلال کورکومین، به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز؛ گروه ۲: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی و تزریق $۰/۰$ میلی‌لیتر اتیل اولئات در میان سیستم داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز؛ گروه ۳: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۰ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی و تزریق ۱۵ روز؛ گروه ۴: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تزریق ۲۰ میکرومول کورکومین در حجم $۰/۲$ میلی‌لیتر داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز؛ گروه ۵: دریافت MDMA به مقدار ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر بدون دریافت هیچ دارویی؛ و گروه ۶: دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سپس ۱۵ روز دیگر دریافت کورکومین به مقدار ۲۰ میکرومول با حجم $۰/۲$ میلی‌لیتر داخل صفاقی و همچنین دریافت ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی [۲۹]. گروه‌های مورد مطالعه در قفسه‌های جداگانه نگهداری شدند. لازم به ذکر است که گروه ۲ از روز اول MDMA به مدت ۱۵ روز و گروه ۳، MDMA به همراه کورکومین دریافت کرده و روز شانزدهم نمونه‌گیری و اسپیر خونی انجام گرفت، اما گروه ۴، پانزده روز اول MDMA دریافت کرده، و روز سی ام نمونه‌گیری و اسپیر خونی انجام گرفته است. گروه ۵، پانزده روز اول MDMA دریافت کرده، سپس ۱۵ روز بعد کورکومین دریافت کرده و روز سی ام نمونه‌گیری و اسپیر خونی انجام گرفته است. لذا، در این مطالعه اثر محافظتی کورکومین در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ بررسی شده و اثر درمانی آن در گروه‌های ۴، ۵ و ۶ مورد بررسی قرار گرفته است. در تمام گروه‌ها ساعت بعد از آخرین دوز تزریقی موش‌های صحرایی توسط پنتاباریتین به مقدار ۳۰ الی ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی بی‌هوش شدند و سپس از داخل قلب به مقدار ۵ میلی‌لیتر خون توسط سرنگ برای شمارش گلbul‌های قرمز، پارامترهای بیوشیمیایی و اسپیر خونی گرفته شده و در لوله‌های

استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، و در نهایت آسیب سلولی ایجاد می‌کند [۴]. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که MDMA سبب اختلالات دیواره رگی شده و نتیجه آن خونریزی داخلی و ایجاد آنمی هموگلوبین و ترومبوز می‌باشد [۱۳]. همچنین، استفاده از قرص‌های اکستازی سبب آنمی آپلاستیک می‌گردد [۱۴]. این قرص‌ها با اثر سمی خود بر مغز استخوان سبب قطع تولید گلbul‌های قرمز شده و در نهایت ایجاد آنمی، کاهش هماتوکریت و هموگلوبین می‌نماید [۱۵]. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که MDMA سبب ایجاد آنمی فقر آهن به دلیل اختلال در متابولیسم گوارشی آن می‌گردد [۱۶]. همچنین، تحقیقات دیگری نشان داده‌اند که استفاده از MDMA سبب کاهش اسید فولیک سرمی شده و در نهایت منجر به کاهش گلbul‌های قرمز می‌شود [۱۷]. نقش گلbul‌های قرمز انتقال اکسیژن به سلول‌های محیطی از میان سیستم مولیرگی باریک و پر پیچ و خم است [۱۸]. تعداد گلbul‌های قرمز در افراد بالغ طبیعی $۴/۵-۵/۵$ میلیون در میلی‌متر مکعب، حجم آنها $۹۰-۹۵$ فمتولیتر، میزان هموگلوبین $۱۴-۱۶$ گرم در دسی‌لیتر و میزان هماتوکریت $۴۵-۵۲$ درصد می‌باشد [۱۹]. اما در موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار تعداد گلbul‌های قرمز $۷/۲۷-۹/۶۵$ میلیون در میلی‌متر مکعب، حجم آنها $۴۸/۹-۵۷/۹$ فمتولیتر، هموگلوبین $۳۹/۶-۵/۲۵$ در دسی‌لیتر و هماتوکریت $۱۳/۷-۱۷/۶$ گرم در دسی‌لیتر در میان گلbul‌های قرمز هموگلوبین در صد می‌باشد [۲۰]. ترکیب اصلی گلbul‌های قرمز هموگلوبین می‌باشد که نقش حیاتی در انتقال اکسیژن داشته و همچنین نقش اصلی در فرآیندهای فیزیولوژی و پاتولوژی بازی می‌کند [۲۱]. گلbul‌های قرمز پس از سپری کردن عمر خود و یا تخربی توسط عوامل پاتولوژیک، توسط ماکروفازها به خصوص در طحال و کبد هموگلوبین آنها آزاد شده و پس از تجزیه هموگلوبین بیلی‌روین به وجود می‌آید [۲۲]. همچنین، اختلالات کبدی منجر به افزایش بیلی‌روین می‌شود [۲۴]. اخیراً استفاده از کورکومین ماده اصلی زردچوبه به عنوان یک آنتی‌اسیدان روبه‌افزايش می‌باشد [۲۵] و طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی دارد [۲۸-۲۶]. این فعالیت‌ها شامل اثرات ضد التهابی، آنتی‌اسیدانی، ضد سلطانی، آنتی‌میلولیتی، ضد آرتیتی و ضد باکتریایی می‌باشد [۲۹]. کورکومین اثر ضد سلطانی خود را با ایجاد آپوپتوز در سلول‌های سلطانی با برداشت رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهد [۳۰]. همچنین، کورکومین اثر ضد انگل، آنتی‌آنژیوتیک و آنتی‌موتاژنیک دارد [۳۱]. از آنجایی که مصرف قرص‌های اکستازی متداول و عوارض ناشی از آنها بر سیستم‌های مختلف بدن و اندام‌ها مشهود است و با توجه به اینکه کورکومین به طور متداول برای درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و طیف وسیعی از

کاهش یافته، اما این کاهش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود، درصورتی که در هر دو گروه دریافت‌کننده کورکومین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.05$). میانگین سطح هماتوکریت در گروه ۲ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ۱ داشت ($P < 0.05$ ، اما تغییرات چشمگیری در گروه‌های دیگر ۳، ۴ و ۵) مشاهده نگردید. میانگین حجم گلوبول‌های قرمز در گروه ۴ و ۵ مشاهده کنترل داشت، درصورتی که در سایر گروه‌های تغییرات معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. میانگین MCHC در گروه ۵ کاهش معنی‌داری نسبت به گروه ۱ داشت ($P < 0.05$ ، اما در گروه‌های دیگر تغییرات چشمگیری مشاهده نگردید. میانگین سطح RDW نیز در گروه ۵ کاهش معنی‌داری نگردید. میانگین سطح بیلی‌روین تام و مستقیم در گروه‌های MDMA و نیز در گروه‌های کورکومین افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشت. یافته‌های مورفولوژی در اسپیر خونی در گروه کنترل نشان داد که اندازه و شکل گلوبول‌های قرمز طبیعی بود، سطح آنها صاف بوده، سلول‌ها از نظر اندازه یکسان بودند و حدود ۶۵ درصد سلول‌ها شاخ دار بودند (شکل شماره ۱: A). هنگام استفاده از MDMA (گروه‌های ۲ و ۴) تعداد گلوبول‌های قرمز در گسترش خونی کاهش یافته بود اما شکل و اندازه آنها همانند گروه کنترل بود (شکل شماره ۱: B و D). هنگام استفاده از کورکومین به همراه و بعد از مصرف MDMA (گروه‌های ۳ و ۵) علاوه بر کاهش تعداد سلول‌ها، انگل خونی در سطح گلوبول‌های قرمز نمایان بود و حدود ۱۰ درصد گلوبول‌های قرمز آگشته به انگل خونی از نوع باپیزیوز بود (شکل شماره ۱: C، E).

هپارینه و ساده ریخته شد. برای بررسی مورفولوژی سلول‌های خونی و وجود پارازیت‌ها، اسپیر خونی بهوسیله رنگ‌آمیزی گیمسا انجام گرفت و برای شمارش و تشخیص افتراقی سلول‌های خونی از دستگاه سل‌کانتر حیوانی استفاده گردید. همچنین، برای اندازه‌گیری بیلی‌روین سرمی ابتدا نمونه خون گرفته شده از موش‌های صحرابی بعد از ۲۰ دقیقه داخل دستگاه سانتریفوژ قرار داده شد و به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۵۰۰ دور در دقیقه با دمای ۴ درجه سانتی-گراد سانتریفوژ شدند و سپس سرم آنها جدا شده و پارامترهای بیوشیمیابی توسط اتوآنالیزور اندازه‌گیری شدند. برای آنالیز آماری، پی از ورود داده‌ها به نرم‌افزار SPSS، توزیع داده‌ها کنترل شد؛ تمام داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند. بنابراین، برای مقایسه چندگروهی از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه با پشتیبانی تست توکی استفاده شد. نتایج در سطح $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شده و داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش گردیدند.

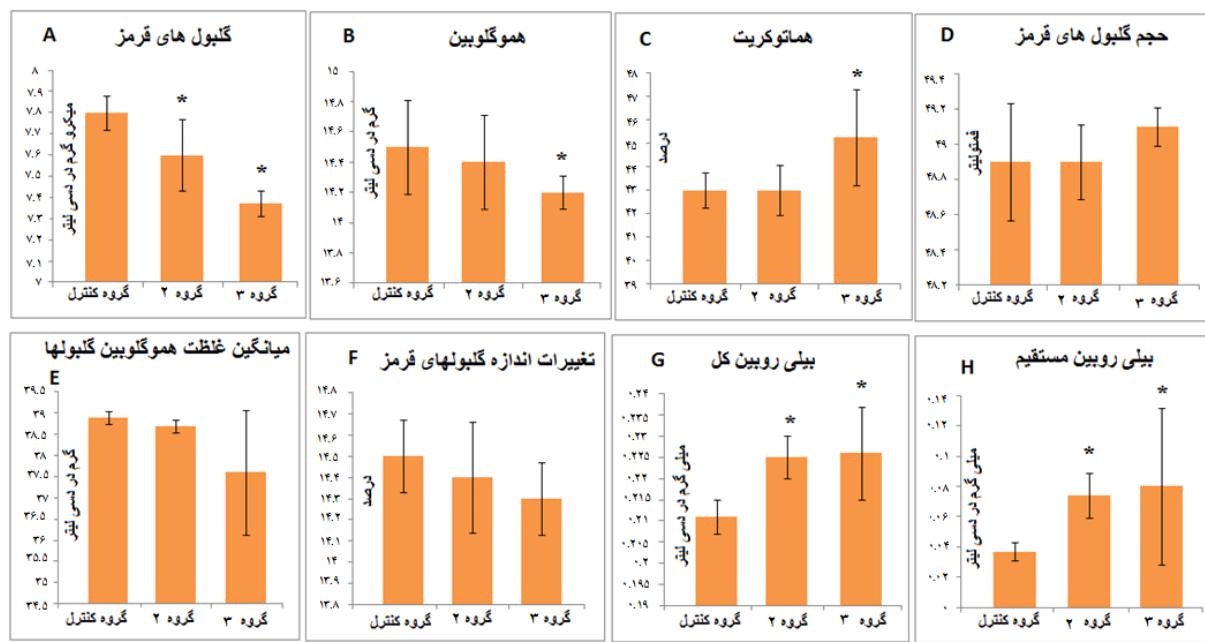
نتایج

یافته‌های هماتولوژی و مورفولوژی گلوبول‌های قرمز و نیز سطح بیلی‌روین خون در گروه‌های مختلف مطالعه در جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ و ۲ و نیز شکل شماره ۱ نشان داده شده است. میانگین گلوبول‌های قرمز چه در گروه‌های دریافت کننده MDMA (۲ و ۴) و چه در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین به همراه و بعد از مصرف MDMA (۳ و ۵) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشت ($P < 0.05$). به علاوه، کاهش فوق در گروه‌های دریافت‌کننده کورکومین نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده MDMA نیز معنی‌دار بود ($P < 0.05$). میانگین سطح هموگلوبین در گروه‌های MDMA در روزهای ۱۵ و ۳۰

جدول شماره ۱- اثر کورکومین بر شاخص‌های هماتولوژی و بیوشیمیابی گلوبول‌های قرمز به همراه و بعد از مصرف اکستازی در موش‌های صحرابی نر

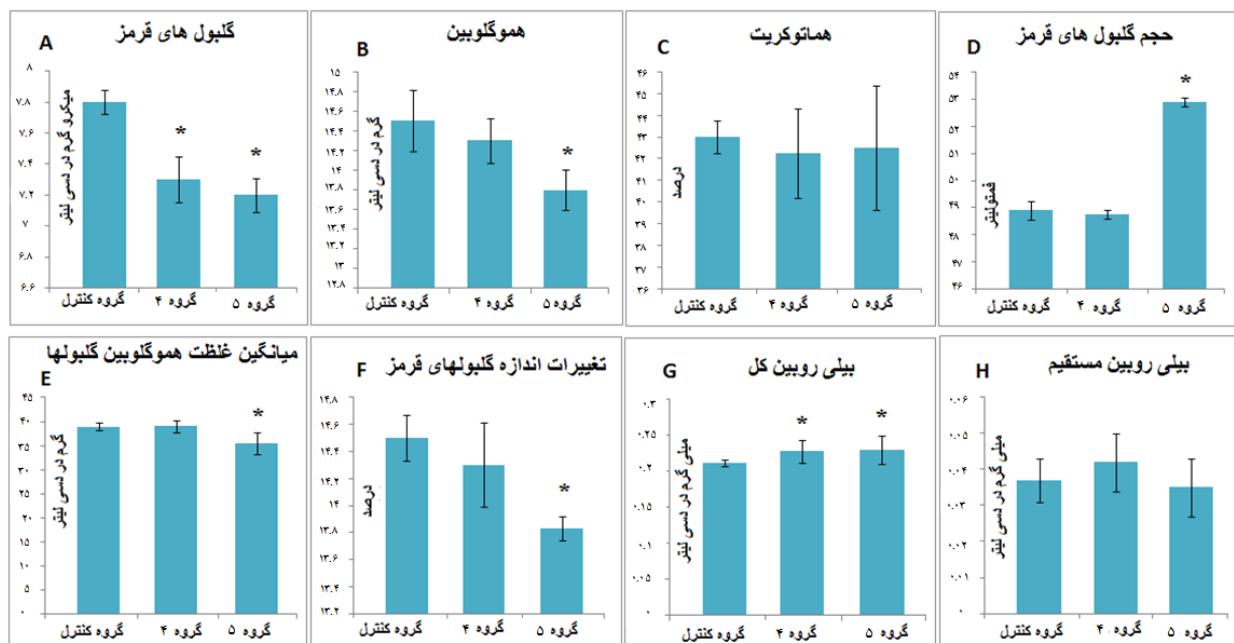
شاخص‌های هماتولوژی	I گروه	II گروه	III گروه	IV گروه	V گروه	P-Value I vs. II	P-Value I vs. III	P-Value I vs. IV	P-Value I vs. V	P-Value II vs. III	P-Value IV vs. V	P-Value II vs. IV	P-Value III vs. V	P
RBC $\times 10^6$ (μL)	۷/۸ \pm ۰/۰۸	۷/۶ \pm ۰/۱۷	۷/۳۵ \pm ۰/۰۶	۷/۳ \pm ۰/۱۵	۷/۲ \pm ۰/۱۱	۰/۰۱۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۱۹	۰/۰۰۱	۰/۰۴۵	
Hb (g/dL)	۱۴/۵ \pm ۰/۳۱	۱۴/۴ \pm ۰/۳۱	۱۴/۲ \pm ۰/۱۱	۱۴/۳ \pm ۰/۲۳	۱۳/۸ \pm ۰/۲	۰/۹۴۱	۰/۰۰۹	۰/۴۶۱	۰/۰۰۱	۰/۴۶۱	۰/۰۰۱	۰/۹۴۱	۰/۰۰۹	
HCT (%)	۴۳ \pm ۰/۷۶	۴۳ \pm ۱/۰۷	۴۵/۲۰ \pm ۲/۰۵	۴۲/۲۵ \pm ۲/۰۵	۴۲/۵ \pm ۲/۸۸	۱/۰۰۰	۰/۰۱۵	۰/۹۵۸	۰/۹۹۳	۰/۰۱۵	۱/۰۰۰	۰/۹۵۸	۰/۰۳۹	
MCV (fL)	۴۸/۹ \pm ۰/۳۳	۴۸/۹ \pm ۰/۲۱	۴۹/۱ \pm ۰/۱۱	۴۸/۷۵ \pm ۰/۱۵	۵۲/۸۸ \pm ۰/۱۶	۱/۰۰۰	۰/۹۹۱	۰/۹۹۸	۰/۰۰۱	۰/۹۹۱	۰/۰۰۱	۰/۹۹۸	۰/۰۰۱	
MCHC (g/dL)	۳۸/۹ \pm ۰/۱۵	۳۸/۷ \pm ۰/۱۵	۳۷/۶ \pm ۰/۴۸	۳۹/۴۰ \pm ۱/۳۱	۳۵/۴ \pm ۲/۲۹	۱/۰۰۰	۰/۶۷۸	۱/۰۰۰	۰/۰۰۳	۰/۸۰۸	۰/۰۰۲	۰/۹۹۹	۰/۱۴۶	
RDW (%)	۱۴/۵ \pm ۰/۱۷	۱۴/۴ \pm ۰/۲۶	۱۴/۳ \pm ۰/۱۷	۱۴/۳ \pm ۰/۳۱	۱۳/۸۳ \pm ۰/۰۹	۰/۹۷۷	۰/۴۰۲	۰/۴۰۲	۰/۰۰۱	۰/۹۲۷	۰/۰۰۱	۰/۹۲۷	۰/۰۰۱	
TB (mg/dL)	۰/۲۱ \pm ۰/۰۰۴	۰/۲۳ \pm ۰/۰۰۵	۰/۲۳ \pm ۰/۱۱	۰/۲۳ \pm ۰/۰۱۶	۰/۲۳ \pm ۰/۰۲	۰/۰۴۰	۰/۰۲۸	۰/۰۲۰	۰/۰۰۹	۰/۸۷۷	۰/۷۵۸	۰/۷۵۸	۰/۶۴۴	
DB (mg/dL)	۰/۰۴ \pm ۰/۰۰۶	۰/۰۷ \pm ۰/۰۱۵	۰/۰۸ \pm ۰/۰۵۲	۰/۰۴ \pm ۰/۰۰۸	۰/۰۰۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۲	۰/۴۰۳	۰/۹۰۵	۰/۶۳۵	۰/۰۳۴۰	۰/۰۴۶	۰/۰۰۱	

توزیع گلوبول‌های RDW=؛ غلظت متوسط گلوبول‌های قرمز=MCHC؛ حجم متوسط گلوبول‌های قرمز=MCV؛ هماتوکریت=HCT؛ هموگلوبین=HB؛ گلوبول‌های قرمز=RBC؛ بیلی‌روین مستقیم=DB؛ بیلی‌روین کل=TB



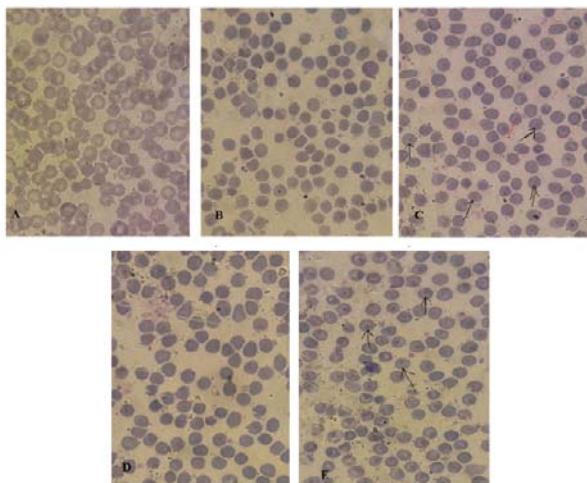
نمودار شماره ۱ - مقایسه میانگین تعداد گلوبول‌های قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، شاخص‌های گلوبول‌های قرمز و سطح بیلی‌روبن خونی در گروه‌های ۱، ۲ و ۳ مطالعه

داده‌ها به صورت میانگین، انحراف معیار (means \pm SD) ارایه گردیده‌اند. $*P<0.05$ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار می‌باشد.



نمودار شماره ۲ - مقایسه میانگین تعداد گلوبول‌های قرمز، هموگلوبین، هماتوکریت، شاخص‌های گلوبول‌های قرمز و سطح بیلی‌روبن خونی در گروه‌های ۴، ۵ و ۵ مطالعه

داده‌ها به صورت میانگین، انحراف معیار (means \pm SD) ارایه گردیده‌اند. $*P<0.05$ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار می‌باشد.



شکل شماره ۱- بررسی مورفولوژی سلول‌های خونی در موش‌های صحرابی نر گروه‌های کنترل (A)، دریافت‌کننده MDMA (B)، دریافت‌کننده MDMA و کورکومین (C)، دریافت‌کننده MDMA به مدت ۱۵ روز و کورکومین در ۱۵ روز بعد (D) و دریافت‌کننده MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی با دریافت کورکومین (E).

تهیه گسترش خونی و رنگ آمیزی با گیمسا. انگل خونی در گروه‌های C و E وجود داشت. بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر

اینکه انتظار می‌رفت کورکومین اثر حفاظتی بر عوارض MDMA در گلبول‌های قرمز داشته باشد. هنگام استفاده از کورکومین به همراه و بعد از مصرف اکستازی شدت عوارض آن بیشتر شده بود. این یافته مغایرت با اثر کورکومین دارد، زیرا پژوهشگران نشان داده‌اند که کورکومین خصیصه‌های محافظتی و درمانی گستردۀ تری دارد؛ به طوری که سلول‌های طبیعی را در بدن حفظ کرده، اما سلول‌های سرطانی و حساس را از بین می‌برد و حفظ کننده سلول‌ها در برابر پرتوهای فرابنفش و بیماری‌ها می‌باشد [۲۹-۳۱]. دلیل کاهش به احتمال زیاد افزایش سطح خونی MDMA می‌باشد، زیرا کورکومین به هضم غذاها کمک کرده و تحريك و تولید صفراء را بیشتر می‌کند [۳۴] و این می‌تواند یکی از دلایل جذب گوارشی MDMA باشد. در یک مطالعه تجویز خوراکی عصاره آبی- متانولی زردچوبه به خرگوش موجب کاهش معنی‌دار ترشح اسید معده و ترکیبات شیره معده شده بود [۳۵]. لذا، می‌توان گفت از این طریق متabolیزه شدن MDMA توسط آنزیم‌های معده کاهش یافته و سطح جذب خونی آن افزایش می‌یابد. به احتمال زیاد اثر MDMA وابسته به دوز باشد، چرا که کورکومین سطح جذب خونی MDMA را بیشتر کرده و در نتیجه شدت عوارض نیز بیشتر می‌شود [۳۶]. یکی از خواص کورکومین کمک به هضم مواد غذایی است [۳۷]. در مطالعه حاضر هنگام استفاده از کورکومین به همراه MDMA و نیز بعد از مصرف MDMA سطح هموگلوبین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان داد. اما مصرف MDMA به تنهایی سبب کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشده بود. همان‌طوری که بیان گردید، عوارض ایجاد شده می‌تواند

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر محافظتی کورکومین بر عوارض مصرف قرص اکستازی روی گلبول‌های قرمز، میزان هموگلوبین، هماتوکریت، سطح بیلی‌روین و سایر شاخص‌های وابسته به گلبول‌های قرمز بود. علی‌رغم اینکه انتظار می‌رفت کورکومین اثر حفاظتی بر عوارض MDMA در گلبول‌های قرمز و شاخص‌های آن داشته باشد، هنگام استفاده از کورکومین به همراه MDMA شدت عوارض اکستازی بیشتر شده بود؛ به طوری که کاهش گلبول‌های قرمز، هموگلوبین و افزایش معنی‌دار سطح بیلی- روین خونی هنگام استفاده از MDMA به تنهایی و به همراه کورکومین نسبت به گروه کنترل داشتند و حتی شدت کاهش گلبول‌های قرمز، هموگلوبین و افزایش بیلی‌روین خونی و نیز افزایش حجم گلبول‌های قرمز در گروه‌هایی که کورکومین به همراه MDMA دریافت کرده بودند، نسبت به گروه‌هایی که تنها MDMA دریافت کرده بودند، بیشتر شده بود. کاهش گلبول‌های قرمز خون بعد از مصرف قرص‌های اکستازی یکی از عوارض این قرص‌ها می‌باشد که در مطالعه حاضر نیز دیده شد. این قرص‌ها اثر سمعی روی مغز استخوان داشته و سبب توقف ساخت گلبول‌های قرمز و ایجاد آنی آپلاستیک می‌شود [۱۴]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات مت‌آمفاتین روی مغز استخوان اثر کرده و سبب کاهش تکثیر لنفوسيت‌های B، توقف فعالیت سلول‌های T و سایر گلبول‌های خونی می‌شود [۳۳، ۳۲]. این مطالعات با مطالعه ما هم خوانی دارد، زیرا در مطالعه ما هم هنگام استفاده از MDMA سطح خونی گلبول‌های قرمز کاهش یافته بود؛ علی‌رغم

عوارض MDMA را بالا برد و این اثر به احتمال زیاد مربوط به جذب گوارشی بالای MDMA به همراه کورکومین و یا عدم متابولیزه شدن MDMA در هنگام وجود کورکومین می‌باشد. با توجه به عوارض گسترده MDMA پیشنهاد می‌گردد مطالعات گسترده‌تری برای بررسی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی در جذب گوارشی و متابولیسم MDMA و سطح خونی آن هنگام استفاده از کورکومین صورت گیرد. محدودیت‌های این مطالعه عدم بررسی سطح جذب گوارشی MDMA و نیز اندازه‌گیری سطح خونی آن بود.

نتیجه گیری

صرف کورکومین همراه با اکستازی و بعد از مصرف آن سبب افزایش شدت عوارض MDMA روی گلبول‌های قرمز و شاخص‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی در موش‌های صحرایی می‌شود. این اثر به احتمال زیاد مربوط به جذب گوارشی بالای MDMA توسط کورکومین و یا عدم متابولیزه شدن MDMA در هنگام استفاده از کورکومین باشد.

تشکر و قدردانی

از دادسرای کل استان آذربایجان غربی، بهویژه از ستاد مبارزه با مواد مخدر ارومیه و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که همکاری لازم را داشتند، صمیمانه تقدیر و تشکر می‌گردد.

References:

- [1] Steuer AE, Schmidhauser C, Tingelhoff EH, Schmid Y, Rickli A, Kraemer T, et al. Impact of cytochrome P450 2D6 function on the chiral blood plasma pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its phase I and II metabolites in humans. *PloS One* 2016; 11(3): e0150955.
- [2] Baumann MH, Rothman RB. Neural and cardiac toxicities associated with 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Int Rev Neurobiol* 2009; 88: 257-96.
- [3] Desrosiers NA, Barnes AJ, Hartman RL, Scheidweiler KB, Kolbrich-Spargo EA, Gorelick DA, et al. Oral fluid and plasma 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and metabolite correlation after controlled oral MDMA administration. *Anal Bioanal Chem* 2013; 405(12): 4067-76.
- [4] Song BJ, Moon KH, Upreti VV, Eddington N D, Lee IJ. Mechanisms of MDMA (ecstasy)-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and organ damage. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; 11(5): 434-43.
- [5] Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol* 2009; 39(3): 210-71.
- [6] Gunesel O, Onur OE, Akoglu H, Denizbasi A. Ecstasy-induced recurrent toxic hepatitis in a young adult. *Curr Ther Res Clin Exp* 2008; 69(3): 260.
- [7] Barrett SP, Darredeau C, Pihl RO. Patterns of simultaneous polysubstance use in drug using university students. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(4): 255-63.
- [8] Tufan ZK, Bulut C, Kinikli S, Irmak H, Yilmaz GR, Demiröz AP. a case report of Ecstasy-induced acute hepatic failure. *Turkish J Med Sci* 2006; 36(5): 319-21.
- [9] Green ST, Frischer M, Taylor A, Goldberg DJ, McKeganey N, Bloor M. Increasing ecstasy use among Glasgow drug injectors. *Taylor & Francis*; 1995.
- [10] Burgess C, O'Donohoe A, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity. *Eur Psychiatry* 2000; 15(5): 287-94.

دلیل بر دوز بالای MDMA باشد، زیرا عوارض MDMA وابسته به دوز می‌باشد [۳۶]. همچنین، در این مطالعه مصرف MDMA با کورکومین سبب افزایش حجم گلبول‌های قرمز شده بود که نسبت به گروه کنترل معنی دار بود. افزایش حجم گلبول‌های قرمز به همراه کاهش هموگلوبین آنمی ماقروریت می‌باشد و به طور عموم در اثر کمبود ویتامین B₁₂ و اسید فولیک ایجاد می‌گردد [۳۸]. همان‌طور که در مطالعات انجام شده در مورد مصرف اکستازی قید شده سطح سرمی اسید فولیک هنگام استفاده از اکستازی کاهش می‌باید و در نهایت منجر به آنمی می‌گردد [۱۷]. در مطالعه فوق سطح بیلی روین خون افزایش یافته بود و این افزایش می‌تواند دلیل بر همولیز گلبول‌های قرمز و یا اختلال کبدی باشد؛ چرا که با مصرف MDMA همولیز ایجاد شده و صدمات کبدی ایجاد می‌گردد [۲۴, ۴]. یکی از مواردی که در بررسی مورفولوژی گلبول‌های قرمز مشاهده گردید، وجود پارازیت در سطح این سلول‌ها بود. در گروه دریافت‌کننده MDMA به همراه MDMA کورکومین و نیز در گروهی که بعد از مصرف MDMA کورکومین دریافت کرده بودند، انگل‌های خونی روی سطح گلبول‌های قرمز مشاهده گردید. یکی از عوارض مصرف طولانی-مدت MDMA وجود انگل‌های خونی است [۳۹] که در مطالعه ما نیز مشاهده گردید. وجود انگل در گروه‌هایی که تنها MDMA مصرف کرده بودند مشاهده نشد و این می‌تواند به علت دوز خونی پایین MDMA و عدم ایجاد عوارض شدید باشد. مصرف کورکومین به همراه و بعد از مصرف قرص‌های اکستازی شدت

- [11] Peraile I, Torres E, Mayado A, Izco M, Lopez-Jimenez A, Lopez-Moreno JA, Colado ML et al. Dopamine transporter down-regulation following repeated cocaine: implications for 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced acute effects and long-term neurotoxicity in mice. *Br J Pharmacol* 2010; 159(1): 201-11.
- [12] Steinkellner T, Freissmuth M, Sitte HH, Montgomery T. The ugly side of amphetamines: short-and long-term toxicity of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine. *Biol Chem* 2011; 392(1-2): 103-15.
- [13] Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy"(MDMA) and related drugs. *CMAJ* 2001; 165(7): 917-28.
- [14] Richman J, Ferber A. Severe aplastic anemia with hot pockets following daily Ecstasy ingestion. *Am J Hematol* 2008; 83(4): 321-2.
- [15] Swerdlow NR, Koob GF, Cador M, Lorang M, Hauger RL. Pituitary-adrenal axis responses to acute amphetamine in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45(3): 629-37.
- [16] Walter T. Impact of iron deficiency on cognition in infancy and childhood. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(5): 307-16.
- [17] Nakazawa Y, Yokoyama T, Kurauchi H, Ueda S, Sakamoto T, Imatoh N, et al. Folic acid in serum and cerebrospinal fluid of chronic alcoholics and methamphetamine addicts. *Drug Alcohol Depend* 1981; 7(2): 193-9.
- [18] Strohm EM, Berndl ES, Kolios MC. Probing red blood cell morphology using high-frequency photoacoustics. *Biophys J* 2013; 105(1): 59-67.
- [19] Fung YC. Mechanical properties and active remodeling of blood vessels. Biomechanics: Springer; 1993. p. 321-91.
- [20] Mary LB, Charles B. Clinical laboratory parameters for Crl: WI(Han). *Charles River Laboratories* 2008: 1-14.
- [21] Pan L, Wang X, Yang S, Wu X, Lee I, Zhang X, et al. Ultraviolet irradiation-dependent fluorescence enhancement of hemoglobin catalyzed by reactive oxygen species. *Plos One* 2012; 7(8): e44142.
- [22] Benton MC, Lea RA, Macartney-Coxson D, Bellis C, Carless MA, Curran JE, et al. Serum bilirubin concentration is modified by UGT1A1 Haplotypes and influences risk of Type-2 diabetes in the Norfolk Island genetic isolate. *BMC Genet* 2015; 16: 136.
- [23] Zhou Y, Zhang C, Yao DK, Wang LV. Photoacoustic microscopy of bilirubin in tissue phantoms. *J Biomed Opt* 2012; 17(12): 126019.
- [24] Oussalah A, Bosco P, Anello G, Spada R, Gueant-Rodriguez RM, Chery C, et al. Exome-wide association study identifies new low-frequency and rare UGT1A1 coding variants and UGT1A6 coding variants influencing serum bilirubin in elderly subjects: a strobe compliant article. *Med (Baltimore)* 2015; 94(22): e925.
- [25] Gomez-Pinilla F. The influences of diet and exercise on mental health through hormesis. *Ageing Res Rev* 2008; 7(1): 49-62.
- [26] Khalaji N, Namyari M, Rasmi Y, Pourjabali M, Chodari L. Protective effect of curcumin on fertility of rats after exposure to compact fluorescent lamps: An experimental study. *Int J Reprod BioMed* 2018; 16(7): 447-54.
- [27] Khalaji N, Zeinali A, Purjabali M, Bolurani K, Fard AA. The Effect of Bioactive Component of Turmeric (curcumin) on Liver Complications - Induced by Compact Fluorescent Lamps (CFLs) in Rats. *Shiraz E-Med J* 2018; 19(4): e60572.
- [28] Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Hum Reprod* 2009; 24(7): 1717-25.
- [29] Khalaji N, Zeinali A, Purjabali M, Bolurani K, Fard AA. The Effect of Bioactive Component of Turmeric (curcumin) on Liver Complications-Induced by Compact Fluorescent Lamps (CFLs) in Rats. *Shiraz E-Medical J* 2018 (In Press). [in Persian]
- [30] Papież MA, Krzyściak W, Szade K, Bukowska-Straková K, Kozakowska M, Hajduk K, et al. Curcumin enhances the cytogenotoxic effect of etoposide in leukemia cells through induction of reactive oxygen species. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 557-70.
- [31]. Ding L, Li J, Huang R, Liu Z, Li C, Yao S, et al. Salvianolic acid B protects against myocardial damage caused by nanocarrier TiO₂; and synergistic anti-breast carcinoma effect with curcumin via codelivery system of folic acid-targeted and polyethylene glycol-modified TiO₂ nanoparticles. *Int J nanomedicine* 2016; 11: 5709-5727.
- [32] Connor TJ, Mc Namara MG, Finn D, Currid A, O'Malley M, Redmond AM. Acute 3,4-methylenedioxy methamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 241: 338-45.
- [33] House RV, Thomas PT, Bhargava HN. Comparison of immune functional parameters following in vitro exposure to natural and synthetic amphetamines. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994; 16(1): 1-21.
- [34] Sharma RA1, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41(13): 1955-68.
- [35] Sakai K, Miyazaki Y, Yamane T, Saitoh Y, Ikawa C, Nishihata T. Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1989; 37(1): 215-7.
- [36] Skelton MR, Williams MT, Vorhees CV. Developmental effects of 3, 4-methylenedioxy-

methamphetamine: a review. *Behav Pharmacol* 2008; 19(2): 91-111.

[37] Fani A, Ghasedi M, Esmaelion F, Alizadeh B. The effect of curcuma on improvement of clinical symptom of patients with irritable bowel syndrome. *Arak Med Univ J* 2010; 13(3). [in Persian]

[38] Rodgers GM 3rd, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer-and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(5): 628-53.

[39] Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. thirteenth Edition, Philadelphia; 2016. p. 429-49.