تأثیر مصرف کورکومین به همراه اکستازی بر افزایش سرکوب سیستم ایمنی ازنظر تولید آنتی‌بادی‌ها

ناصر خلجی*[۱]، عادل محمدزاده[۲]، معصومه ناصری گوشه درق[۳]

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۱۲/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: امروزه یکی از مشکلات جامعه بشری اعتیاد به مواد مخدر است که سبب آسیب‌های فردی، اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی می‌شود. یکی از متداول‌ترین مواد مورداستفاده در محافل و پارتی‌ها قرص‌های اکستازی یا ۳، ۴ متیلن‌دی‌اکسی مت آمفتامین (MDMA) می‌باشد. ازآنجاکه این قرص‌ها آسیب‌های شدید بر سیستم‌های مختلف بدن ازجمله مغز و سیستم ایمنی دارند، لذا ما در این مطالعه اثرات ضدالتهابی عصاره زردچوبه (کورکومین) بر کاهش عوارض قرص‌های اکستازی را بر سیستم ایمنی همراه و بعد از مصرف این قرص‌ها موردمطالعه قرار دادیم.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به شش گروه تقسیم شدند. گروه ۱: کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین تنها با دریافت ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات (حلال کورکومین) به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۲: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۳: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو و تزریق ۲۰ میکرومول با حجم ۰/۲ میلی‌لیتر کورکومین داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۴: دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر حلال کورکومین به‌صورت داخل صفاقی و ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال به مدت ۱۵ روز دیگر. گرو ۵: با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر دریافت کورکومین. گروه ۶: با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر با تزریق مجدد کورکومین. در پایان آزمایش، موش‌ها بی‌هوش شده و نمونه خون از قلب جمع‌آوری گردید. ایمنوگلوبولین‌های سرمی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از MDMA به همراه کورکومین سبب کاهش سطح سرمی ایمنوگلوبین‌ها در موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار شد. این اثر در گروه MDMA به همراه کورکومین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($P<0.05$) اما در گروه MDMA به‌تنهایی این کاهش معنی‌دار نبود ($P>0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: MDMA به همراه کورکومین، سبب کاهش چشمگیری در سطح ایمنوگلوبین‌های سرمی در موش‌های صحرایی نر گردید. دلیل این تغییرات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و گروهی که تنها MDMA مصرف کرده بودند به‌احتمال‌زیاد افزایش سطح جذب گوارشی و عدم متابولیزه شدن MDMA توسط کورکومین می‌باشد که از این یافته، یعنی ویژگی خاص کورکومین در تعدیل سیستم ایمنی و حفظ و پایداری تحمل، می‌توان برای القای تحمل در مصرف بعضی داروها و غذاها در آینده استفاده کرد.

کلمات کلیدی: اکستازی، تحمل، ایمنوگلوبین‌ها، کورکومین

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره دوم، ص ۹۴-۸۵، اردیبهشت ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: ارومیه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۳۲۷۸۰۸۰۳

Email: khalaji.naser@gmail.com

مقدمه

امروزه یکی از مشکلات جامعه بشری اعتیاد به مواد مخدر می‌باشد که آسیب‌های فردی، اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی زیادی ایجاد می‌کند. یکی از موادی که به‌طور متداول در محافل و پارتی‌ها از آن استفاده می‌شود MDMA (۳، ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین) یا همان اکستازی می‌باشد که مشتق از آمفتامین است (۱). ۳، ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین یا MDMA در سال ۱۹۱۴ به‌وسیله شرکت دارویی آلمانی مرک با نام متیل سافریلامین

[۱] استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] استاد یار ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

ساخته شد و مصارف آن جهت کاهش اشتها بود اما به این هدف نرسید (۲).

به دنبال مصرف قرص‌های اکستازی تغییرات روحی شامل: افوری، ایجاد اعتمادبه‌نفس و قدرت بالا (۳)، بیداری، برانگیختگی جنسی و روابط جنسی نامشروع، اختلال در شعور و آگاهی روانی فرد و توهمات ایجاد می‌شود (۴) و عوارض فیزیکی ناشی از مصرف این قرص‌ها، شامل: افزایش ضربان قلب و فشارخون بالا، انعقاد خون، سفتی عضلانی، کلامپ غیرارادی دندان‌ها، تهوع، تاری دید، سنکوپ و لرز یا تعریق می‌باشد (۵).

۳، ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین در بعضی مواقع به‌صورت داخل وریدی مورداستفاده قرار می‌گیرد (۶) اما به‌طورمعمول به‌صورت اورال استفاده می‌شود 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 هر بار می‌باشد (۷). این ماده وابستگی دوزی ایجاد می‌کند و صدمات طولانی نوروتوکسیک ایجاد کرده (۸) و اثرات محیطی داشته و اثرات آن وابسته به دوز می‌باشد (۹). به‌طور عموم سوءاستفاده از MDMA ابتلا به بیماری‌های عفونی را در اشخاص مصرف‌کننده زیاد می‌کند (۱۰). مونو نوکلوزیس یک بیماری عفونی است که غالباً در جوان‌ها دیده می‌شود و مصرف قرص‌های اکستازی شیوع چنین بیماری را در جوان‌ها تسریع می‌کند (۱۱).

۳، ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین اثر تضعیف‌کننده بر روی سیستم ایمنی دارد و نتیجه آن سبب افزایش بیماری‌ها می‌باشد (۱۲). به دنبال مصرف MDMA سطح سرمی کورتیزول در خون افزایش می‌یابد (۱۳). بعضی تحقیقات نشان دادند که استفاده از MDMA سبب کاهش تکثیر لنفوسیت‌ها و عملکرد T -cell ها می‌گردد. این کاهش در عمل T- cell ها به همراه کاهش گلبول‌های سفید خون در سیستم گردش خونی می‌باشد (۱۴). Houseو همکارانش نشان دادند که MDMA با دوز بالا تولید اینترلوکین II را تضعیف می‌کند اما با دوز پایین باعث افزایش تولید آن شده و نیز نشان دادند که MDMA باعث کاهش تولید cell -Tهای سیتوتوکسیک می‌گردد (۱۵). همچنین این ترکیب باعث کاهش ایمنوگلوبین‌های IgM، IgA، IgD، IgE و IgG می‌گردد (۱۰). بعضی تحقیقات نشان دادند که مصرف قرص‌های اکس سبب کاهش نوتروفیل‌ها در سیستم گردش خونی می‌گردد (۱۲). نوتروفیل‌ها یک زیرمجموعه از سلول‌های فاگوسیستی هستند که نقش کلیدی در شروع پاسخ ایمنی دارند و اولین سلول‌های بکار گرفته‌شده در محل عفونت می‌باشند (۱۶). گزارشات زیادی نشان دادند که MDMA باعث صدمات ارگان‌ها می‌گردد ازجمله سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانت به‌طور شدیدتری بعد از قرارگیری در برابر MDMA آسیب می‌بیند (۱۷). مطالعه‌ای که توسط shenouda و همکارانش در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت، نشان داد که متابولیت‌های MDMA باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در میوسیت‌های بطنی موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۸).

کورکومین یک ترکیب اصلی و فعال زردچوبه می‌باشد و رنگ‌دانه فنولیک زردرنگ آن دارای طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی می‌باشد (۲۱-۱۹). علاوه بر آن کورکومین یک آنتی‌اکسیدانت قوی و پاک‌سازی کننده رادیکال‌های آزاد بوده و قادر است از تولید انواع رادیکال‌های آزاد اکسیدان در محیط بیولوژیک و پروتئینی جلوگیری نماید (۲۰).

با توجه به اثرات زیان‌بار MDMA بر ارگان‌های مختلف بدن، هدف این مطالعه بررسی اثرات تعدیل‌کنندگی کورکومین بر سیستم ایمنی ازنظر میزان تولید ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشد.

مواد و روش کار

آزمایش بر روی ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن ۳۰±۲۳۰ گرم و با سن ۳ الی ۴ ماه انجام گرفت. آزمایشات بر روی موش‌های صحرایی نر بر اساس قرار داد هلسینکی و منشور اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شد.

در این مطالعه تجربی موش‌های مورد آزمایش به‌صورت تصادفی به شش گروه ۸ تایی تقسیم شدند که شامل گروه ۱: کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین تنها با دریافت ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات (حلال کورکومین) به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۲: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۳: دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو و تزریق ۲۰ میکرومول با حجم ۰/۲ میلی‌لیتر کورکومین داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز. گروه ۴: دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات داخل صفاقی و سپس ۱۵ روز دیگر با دریافت آب مقطر به مقدار ۲ میلی‌لیتر اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر حلال کورکومین. گرو ۵: با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو در ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال و تزریق ۰/۲ میلی‌لیتر اتیل اولئات داخل صفاقی 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 به‌صورت اورال. گروه ۶: با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو MDMA و تزریق ۲۰ میکرومول با حجم ۰/۲ میلی‌لیترکورکومین داخل صفاقی و سپس

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

۱۵ روز دیگر با تزریق کورکومین به مقدار ۲۰ میکرومول با حجم ۰/۲ میلی‌لیتر داخل صفاقی و همچنین دریافت ۲ میلی‌لیتر آب مقطر به‌صورت اورال. گروه‌های موردمطالعه در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

در تمام گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز تزریقی موش‌های صحرایی توسط پنتاباربیتون به مقدار ۳۰ الی ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی بی‌هوش شده و سپس از داخل قلب به مقدار ۵ میلی‌لیتر خون توسط سرنگ گرفته شد و جهت انجام آزمایش اندازه‌گیری ایمنوگلوبین سرمی در لوله ساده ریخته شد. برای تعیین ایمنوگلوبین سطح سرمی نمونه‌های خون گرفته شده از موش‌های صحرایی بعد از ۲۰ دقیقه داخل دستگاه سانتریفوژ قرار داده شد و به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۵۰۰ دور در دقیقه با دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شدند و سپس سرم جدا و به روش الایزا ایمنوگلوبین سطح سرمی اندازه‌گیری شد. در این روش بعد از تهیه سرم، برای تعیین آنتی‌بادی اختصاصی و با تیتراسیون آنتی‌بادی در نمونه‌های سرم با کیت‌های سنجش پارس آزمون به قرار زیر در ایمنوفلوروسانس انجام گرفت. ابتدا سرم رقیق‌شده به آنتی‌ژن‌های کوت شده در فاز جامد (میکرو ول یا چاهک) اضافه شد. آنتی‌ژن کوت شده آنتی‌ژنی اختصاصی مربوط به آنتی‌بادی است که قرار است در نمونه ردیابی شود. پس از افزودن نمونه و طی زمان انکوباسیون و یک مرحله شستشو آنتی هیومن گلوبولین نشان‌دار شده با آنزیم به چاهک اضافه شد. برحسب اینکه چه کلاسی از آنتی‌بادی برای ردیابی اهمیت دارد نوع آنتی ایمنوگلوبولین مورداستفاده نیز متفاوت است. در این آزمایش برای ردیابی آنتی‌بادی کلاس IgG از آنتی هیومن IgG و برای ردیابی کلاس IgM از آنتی هیومن IgM و برای ردیابی کلاس IgA از آنتی هیومن IgA استفاده شد.

برای آنالیز آماری، بعد از جمع‌آوری داده‌های بیوشیمیایی اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS شده و ازنظر نرمال بودن کنترل شد. تمام داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند. بنابراین برای مقایسه چند گروهی آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده و independent sample test شد. نتایج در سطح P<۰/۰۵ به‌صورت معنی‌دار گزارش شد و داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار گزارش گردیدند.

یافته‌ها

سطح ایمنوگلوبین‌های پژوهش فوق در گروه کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۲ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و گروه ۳ با دریافت MDMA به همراه کورکومین به مدت ۱۵ روز و گروه ۴ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر بدون دریافت هیچ دارویی. گروه ۵ دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر تزریق کورکومین و گروه ۶ دریافت MDMA و کورکومین برای ۱۵ روز و سپس ۱۵ روز دیگر تنها دریافت کورکومین در جدول ۱ و نمودار ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

میانگین سطح ایمنوگلوبین IgG، IgM و IgA در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است سطح ایمنوگلوبین‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده MDMAو کورکومین کاهش چشمگیری داشتند (جدول ۱).

جدول (۱): نتایج ایمنوگلوبین‌ها

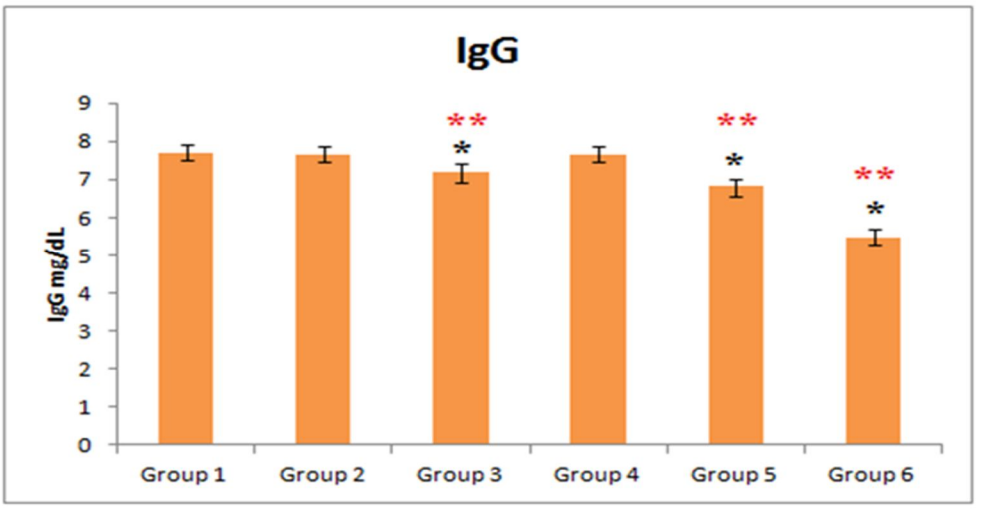
	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵	گروه ۶
ایمنوگلوبین IgG (میلی‌گرم در دسی لیتر)	۰،۲۰±۷،۷	۰،۱۸± ۷،۶۶	۰،۲۷±۷،۲	۰،۱۸±۷،۶۶	۰،۲۸±۶،۸۳	۰،۲۰±۵،۴۹
ایمنوگلوبین IgM (میلی‌گرم در دسی لیتر)	۰،۳۴±۵،۲	۰،۲۴±۵،۱۷	۰،۱۷±۴،۸۶	۰،۲۴±۵،۱۷	۰،۲۵±۴،۶۱	۰،۳۵±۳،۷۱
ایمنوگلوبین IgA (میلی‌گرم در دسی لیتر)	۰،۳۱±۶،۷	۰،۲۰±۶،۶۷	۰،۲۰±۶،۲۶	۰،۲۰±۶،۶۷	۰،۲۷±۵،۹۴	۰،۲۱±۴،۷۸

نتایج ایمنوگلوبین‌های IgG، IgM و IgA در سطح سرمی موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه ۱ کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۲ با دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو به‌صورت اورال به مدت ۱۵ روز، گروه ۳ با دریافت MDMA و تزریق ۲۰ میکرومول بر کیلوگرم کورکومین روزانه به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز، گروه ۴ با دریافت MDMA به مدت ۱۵

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

روز و ۱۵ روز بعدی عدم دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۵ با دریافتMDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی با دریافت کورکومین و گروه ۶ با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز دیگر با دریافت کورکومین. داده‌ها به‌صورت میانگین، انحراف معیار (means ± SD) ارائه گردیدند.

میانگین سطح ایمنوگلوبین IgG در گروه‌های دریافت‌کننده MDMA با کورکومین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل که هیچ‌گونه ماده‌ای دریافت نکرده بودند، داشتند. گروه ۳، ۵ و ۶ دریافت‌کننده کورکومین با MDMA بودند و Pv به ترتیب P=۰/۰۱، P< ۰/۰۰۰۱، P< ۰/۰۰۰۱ بود. همچنین این گروه‌ها نسبت به گروهی که تنها MDMA خالص دریافت کرده بودند کاهش فوق معنی‌دار بود و Pv به ترتیب در گروه ۳، ۵ و ۶ نسبت به گروه ۴ (P=۰/۰۰۲، P<۰/۰۰۰۱، P< ۰/۰۰۰۱) بود (جدول ۱ نمودار ۱).



نمودار (۱): مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgG

نمودار ۱ مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgG در موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه ۱ کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۲ با دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو به‌صورت اورال به مدت ۱۵ روز، گروه ۳ با دریافت MDMA و تزریق ۲۰ میکرومول بر کیلوگرم کورکومین روزانه به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز، گروه ۴ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی عدم دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۵ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی با دریافت کورکومین و گروه ۶ با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز دیگر با دریافت کورکومین. خط عمودی میانگین سطح سرمی ایمنوگلوبین IgG در موش صحرایی و خط افقی گروه‌های مورد آزمایش می‌باشد. داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار ارائه گردیدند. * P_v کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه یک یا کنترل می‌باشد و P_v** کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه ۴ که تنها در مرحله اول MDMA گرفته بودند و در مرحله دوم ۱۵ روز مابقی هیچ داروی دریافت نکرده بودند.

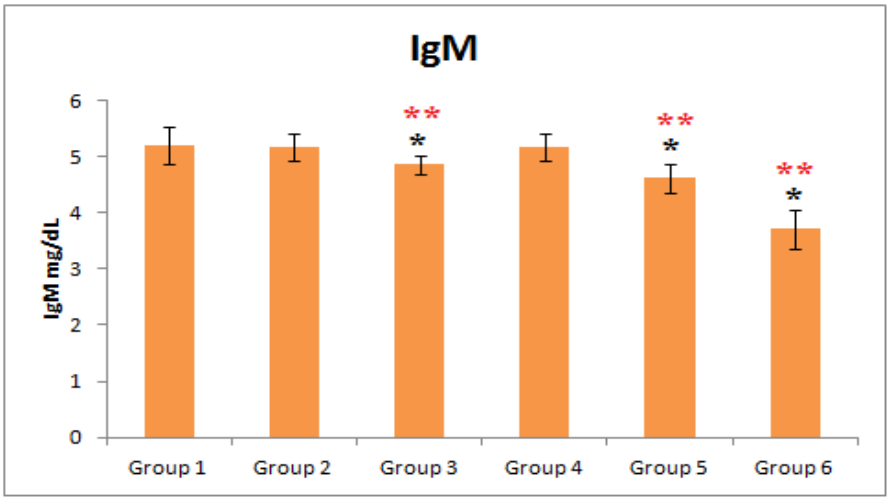
میانگین سطح ایمنوگلوبین IgM در گروه‌های دریافت‌کننده MDMA با کورکومین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل که هیچ‌گونه ماده‌ای دریافت نکرده بودند، داشتند. گروه ۳، ۵ و ۶ دریافت‌کننده کورکومین با MDMA بودند و Pv به ترتیب P=۰/۰۱۷، P=۰/۰۰۱، P< ۰/۰۰۰۱ بود. همچنین این گروه‌ها نسبت به گروهی که تنها MDMA خالص دریافت کرده بودند کاهش فوق معنی‌دار بود و Pv به ترتیب در گروه ۳، ۵ و ۶ نسبت به گروه ۴ (P=۰/۰۲۸، P= ۰/۰۰۲، P< ۰/۰۰۰۱) بود (جدول ۱ نمودار ۲).

نمودار ۲ مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgM در موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه ۱ کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۲ با دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو به‌صورت اورال به مدت ۱۵ روز، گروه ۳ با دریافت MDMA و تزریق ۲۰ میکرومول بر کیلوگرم کورکومین روزانه به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز، گروه ۴ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی عدم دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۵ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی با دریافت کورکومین و گروه ۶ با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز دیگر با دریافت کورکومین. خط عمودی میانگین سطح سرمی ایمنوگلوبین IgM در موش صحرایی و خط افقی گروه‌های

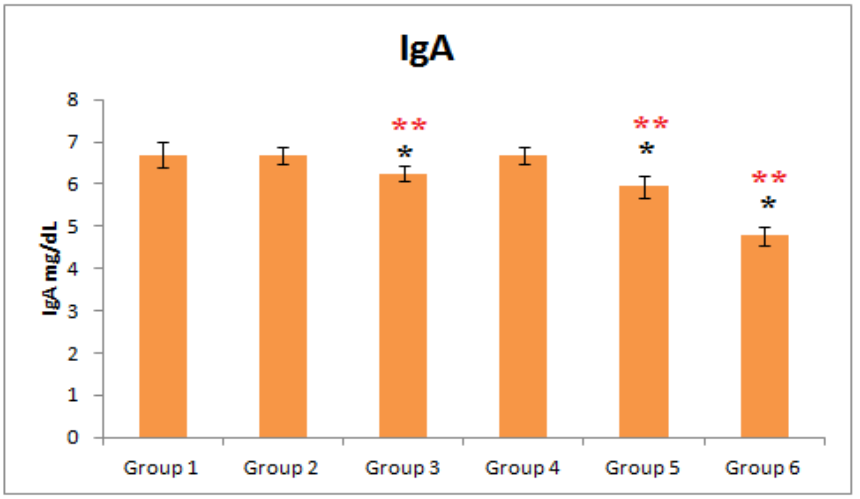
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

مورد آزمایش می‌باشد. داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار ارائه گردیدند. * P_v کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه یک یا کنترل می‌باشد وP_v ** کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه ۴ که تنها در مرحله اول MDMA گرفته بودند و در مرحله دوم ۱۵ روز مابقی هیچ داروی دریافت نکرده بودند.

میانگین سطح ایمنوگلوبین IgA در گروه‌های دریافت‌کننده MDMA با کورکومین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل که هیچ‌گونه ماده‌ای دریافت نکرده بودند، داشتند. گروه ۳، ۵ و ۶ دریافت‌کننده کورکومین با MDMA بودند و Pv به ترتیب ۰/۰۰۷ =P، P<۰/۰۰۰۱، P<۰/۰۰۰۱ بود. همچنین این گروه‌ها نسبت به گروهی که تنها MDMA خالص دریافت کرده بودند کاهش فوق معنی‌دار بود و Pv به ترتیب در گروه ۳، ۵ و ۶ نسبت به گروه ۴ (P=۰/۰۱۵، P< ۰/۰۰۰۱، P<۰/۰۰۰۱) بود (جدول ۱ نمودار ۳).



نمودار (۲): مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgM



نمودار (۳): مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgA

نمودار ۳ مقایسه سطح ایمنوگلوبین IgA در موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه ۱ کنترل بدون دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۲ با دریافت MDMA به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلو به‌صورت اورال به مدت ۱۵ روز، گروه ۳ با دریافت MDMA و تزریق ۲۰ میکرومول

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

بر کیلوگرم کورکومین روزانه به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۵ روز، گروه ۴ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی عدم دریافت MDMA و کورکومین، گروه ۵ با دریافت MDMA به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز بعدی با دریافت کورکومین و گروه ۶ با دریافت MDMA و کورکومین به مدت ۱۵ روز و ۱۵ روز دیگر با دریافت کورکومین. خط عمودی میانگین سطح سرمی ایمنوگلوبین IgA در موش صحرایی و خط افقی گروه‌های مورد آزمایش می‌باشد. داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف معیار ارائه گردیدند. * P_v کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه یک یا کنترل می‌باشد و P_v ** کوچک‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار نسبت به گروه ۴ که تنها در مرحله اول MDMA گرفته بودند و در مرحله دوم ۱۵ روز مابقی هیچ داروی دریافت نکرده بودند.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه به بررسی اثر کورکومین بر عوارض سوءمصرف قرص‌های اکستازی بر سطح ایمنوگلوبین‌های مهم سرمی بود. و هدف ما بررسی اثرات تعدیل‌کنندگی کورکومین در مقابل ترکیب MDMA بود. علیرغم اینکه انتظار می‌رفت کورکومین اثر حفاظتی بر عوارض MDMA در سیستم ایمنی داشته باشد هنگام استفاده از کورکومین به همراه MDMA شدت عوارض آن بیشتر شده بود به‌طوری‌که سطح ایمنوگلوبین سرمی در گروهی که MDMA و کورکومین دریافت کرده بوده‌اند، کاهش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل داشتند. اما گروه‌های که تنها MDMA دریافت کرده بوده‌اند سطح ایمنوگلوبین کاهش یافته بود اما این کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نبود.

کاهش ایمنوگلوبین‌ها بعد از مصرف قرص‌های اکستازی یکی از عوارض این قرص‌ها می‌باشد. ۳، ۴ متیلن دی اکسی مت آمفتامین یا قرص‌های اکستازی مشتق از آمفتامین می‌باشند که به‌طور وسیع در محافل و پارتی‌ها از آن استفاده می‌گردد (۱، ۲۲). این قرص‌ها اثرات منفی بر روی سیستم ایمنی بدن دارند، به‌طوری‌که با اتصال بر گیرنده سروتونین 5-HT2A موجود در روی ماکروفاژها سبب آپوپتوز و مرگ سلولی آن‌ها می‌گردد (۲۳). تحقیقات نشان داده‌اند که ترکیبات مت آمفتامین روی مغز استخوان اثر سمی داشته و باعث کاهش لکوسیت‌ها و همچنین فعالیت لنفوسیت‌های T شده است (۲۴).

همچنین ترکیبات MDMA سبب کاهش تکثیر لنفوسیت‌های B و توقف فعالیت سلول‌های T می‌گردد (۲۵، ۲۶). مشخص شده قرص‌های اکستازی با تأثیر سمی خود روی مغز استخوان سبب توقف تولید سلول‌های خونی از مغز استخوان می‌گردند (۲۷). این مطالعات با مطالعه ما هم‌خوانی دارد زیرا در مطالعه ما هم هنگام استفاده از MDMA سطح خونی ایمنوگلوبین‌ها کاهش یافته بود. مطالعات نشان داده‌اند که در حضور ترکیبات مت آمفتامین علاوه بر کاهش سطح لنفوسیت‌های خونی میزان ایمنوگلوبین‌های سرم ازجمله IgG کاهش می‌یابد (۲۸، ۲۹). مت آمفتامین تکثیر لنفوسیت‌های B را متوقف (۳۰) و سبب مرگ لنفوسیت‌های طحال و تیموس نیز می‌شود (۳۱). مصرف قرص‌های اکستازی تعداد لکوسیت‌های خون را کاهش داده و توقف فعالیت سلول‌های T همراه است (۳۲). بنابراین یافته‌های ما با مطالعات فوق هم‌خوانی دارد.

اما آنچه ما به‌طور اتفاقی و جالبی در طی این تحقیق به آن دست‌یافتیم این بود که استفاده از کورکومین به همراه MDMA و بعدازآن باعث حفظ پاسخ‌های ایمنی کاهش یافته لازم می‌باشد به‌طوری‌که این کاهش در گروهی که بعد از مصرف MDMA کورکومین به مدت ۱۵ روز ادامه داشت، گروه پنجم، در مقایسه با گروهی که فقط MDMA مصرف کرده بود یعنی گروه دوم کاهش معنی‌داری ازنظر آمار نشان داد. تا آنجا که می‌توان گفت دلیل این کاهش به‌احتمال‌زیاد افزایش سطح خونی MDMA می‌باشد زیرا کورکومین کمک به هضم غذاها کرده و تحریک و تولید صفرا را بیشتر می‌کند (۳۳) و این می‌تواند یکی از دلایل بالا بردن جذب گوارشی MDMA باشد و همچنین مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که تجویز خوراکی عصاره آبی متانول زردچوبه به خرگوش موجب کاهش معنی‌دار در ترشح اسید معده و ترکیبات شیره معده شده است (۳۴). و از این طریق متابولیزه شدن MDMA توسط آنزیم‌های معده کاهش یافته و سطح جذب خونی آن افزایش می‌یابد. تحقیق حاضر نشان داد که با مصرف MDMA همراه با کورکومین تأکیدی بر یکی دیگر از خواص کورکومین دارد که همان کمک به هضم مواد غذایی در افزایش هرچه بهتر جذب مواد غذایی می‌باشد (۳۵). نکته بسیار مهم این یافته مربوط به استفاده هم‌زمان کورکومین با سایر داروهای خوراکی می‌تواند باشد که در اثر مصرف طولانی‌مدت آن‌ها سیستم ایمنی نسبت به داروها تحمل داشته و باعث حذف داروها از گردش خون نگردد. خواص بیولوژیکی فراوانی برای کورکومین گزارش شده است. این خواص ناشی از ساختار مولکولی کمپلکس‌هایی است که کورکومین می‌تواند تشکیل دهد و همچنین به علت توانایی آن برای نفوذ بر مولکول‌های دیگر و پیوند شدن مستقیم با پروتئین‌های متفاوت می‌باشد (۳۶، ۳۷).

نتیجه‌گیری

MDMA به همراه کورکومین به‌احتمال‌زیاد اثر سینرژیستی داشته و این اثر به‌احتمال‌زیاد مربوط به جذب گوارشی بالای MDMA به همراه کورکومین و یا عدم متابولیزه شدن MDMA در هنگام وجود کورکومین می‌باشد. که از این یافته، یعنی ویژگی

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

خاص کورکومین در تعدیل سیستم ایمنی و حفظ و پایداری تحمل، می‌توان برای القای تحمل در مصرف بعضی داروها و غذاها در آینده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از دادسرای کل استان آذربایجان غربی به ویژه از ستاد مبارزه با مواد مخدر ارومیه و معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که همکاری لازم را داشته اند، صمیمانه تقدی و تشکر می گردد.

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 | DOI: 10.1371/journal.pone.0150955 2016; 1-19.
2. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-Induced Neurotoxicity. Mol Neurobiol 2009; 39: 210–71.
3. Guneysel 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- 65.
4. Barrett SP, Darredeau C, Pihl RO. Patterns of simultaneaous polysubstance use in drug using university students. Hum Psychopharmacol 2006; 21: 255–63.
5. Kocak Z, Bulut C, Kinikli S, Irmak H, Yilmaz GR, Demiroz AP. a case report of Ecstasy- induced acute hepatic failure. Turk J Med Sci 2006; 36(5): 319-21.
6. Frischer M, Taylor A, Goldberg DJ, McKeganey N, Bloor M. Increasing Ecstasy use among Glasgow drug injectors. Addiction Res 1995; 3: 73-6.
7. Burgess C, Donohoe A O, Gill M. Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and Toxicity. Eur Psychiatry 2000; 15: 287-94.
8. Peraile I, Torres E, Mayado A, Izco M, Lopez-Jimenez A, Lopez-Moreno JA, Colado MI, O'Shea E. 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: 201–11.
9. 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.
10. Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. Clin Microbiol Rev. 2003; 16: 209-19.
11. Nelson DA, Singh SJ, Young AB, Tolbert MD, Bost KL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) alters acute gammaherpesvirus burden and limits interleukin 27 responses in a mouse model of viral infection. Drug Alcohol Depend 2011;116(1–3):211–21.
12. Boyle N, Connor T. Methylene dioxy methamphetamine (Ecstasy) induced immune o suppression: a cause for concern? Br J Pharmacol 2010; 161: 17-32.
13. Parrott AC. Cortisol and 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine: Neurohormonal Aspects of Bioenergetic Stress in Ecstasy Users. Neuropsychobiology 2009; 60: 148–58.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

14.Connor TJ, McNamara MG, Finn D, Currid A, O'malleg M, Edmond AM, et al. 3, 4 - methylene dioxy methamphetamine (MDMA)administration produces a and sustained suppression of immune function in the rat. Immunopharmacology 1998; 38: 253-60.

15. House RV, Thomas PT, Bhargava HN. Selective modulation of immune function resulting from in vitro expo-sure to methylenedioxymethamphetamine -Ecstasy. Toxicology 1995; 96: 59–69.

16. de Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. Nat Rev Immunol 2016;16(6):378–91.

17. Song BJ, Moon KH, Upreti VV, Eddington ND, Lee IJ. Mechanisms of MDMA (Ecstasy)-Induced Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Organ Damage. Curr Pharm Biotechnol 2010; 11(5): 434–43.

18. Shenouda SK, Varner KJ, CarvalhoF, Lucchesi PA. Metabolites of MDMA induce oxidative stress and contractile dysfunction in adult rat left ventricular myocytes. Cardiovasc Toxicol 2009; 9(1): 30–8.

19. Yun SS, Kim SP, Kang MY, Nam SH. Inhibitory effect of curcumin on liver injury in a murine model of endotoxemic shock. Biotechnol Lett 2010; 32(2): 209-14.

20. El-Wakf AM, Elhabiby E-SM, El-kholy WM, Abd El-Ghany E. Use of Tumeric and Curcumin to Alleviate Adverse Reproductive Outcomes of Water Nitrate Pollution in Male Rats. Nature Sci 2011; 9(7): 229-39.

21. 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.

22. Concheiro M, Baumann MH, Scheidweiler KB, Rothman RB, Marrone GF, Huestis MA. Nonlinear Pharmacokinetics of (6)3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Its Pharmacodynamic Consequences in the RatDrug Metab Dispos 2014;42: 119–25.

23. Capela JP, Fernandes E, Remiao F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Ecstasy induces apoptosis via 5-HT (2A)-receptor stimulation in cortical neurons. Neurotoxicology 2007; 28(4): 868-75.

24. 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: 629-37.

25. 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.

26. 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.

27. Swerdlow NR, Koob GF, Cador M, Lorang M, Hauger RL. Pituitary–adrenal axis responses to acute amphetamine in the rat. Pharmacol Biochem Behav1993; 45: 629-37.

28. Connor TJ, McNamara MG, Kelly JP, Leonard BE. An assessment of the acute effects of the serotonin releasers methylenedioxy methamphetamine and fenfluramine on immunity in rats. Immunopharmacol 2000; 46: 223-35.

29. Thomas J, Connor, Dympna B. Connelly, John PK. Methylenedioxy methamphetamine (MDMA;

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

'Ecstasy') suppresses antigen specific IgG2a and IFN-γ production. Immunol Lett 2001; 78: 67-73.

30. House RV, Thomas PT. Comparison of immune functional parameters following in vitro exposure to natural and synthetic amphetamines. Immunopharmacol Immunotoxicol 1994; 16 (1): 1– 21.
31. Nunez-Iglesias MJ, Castro-Bolano C, Losada C, Pereiro-Raposo MD, Riveiro P, Sanchez- Sebio P. Effects of amphetamine on cell mediated immune response in mice. Life Sci. 1996; 58: 29– 33.
32. Commins DL, Vosmer G, Virus R, Woolverton W, Schuster C, Seiden L. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. J Pharmacol Exp Ther 1987; 241: 338–45.
33. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP.Curcumin: the story so far. Eur J Cancer 2005; 41: 1955 - 68.
34. 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 1989;37(1):215–7.
35. Fani A, Ghasedi M, Esmaeelion F, AliZadeh B. The effect of curcuma on improvement of clinical symptoms of patients with irritable bowel syndrome. Arak Med Uni J 2010; 13(3): 109-15.
36. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int J Biochem Cell Biol 2009; 41: 40–59.
37. Nafisi S, Adelzadeh M, Norouzi Z, Sarbolouki M N . Curcumin binding to DNA and RNA, DNA Cell Biol 2009; 28(4): 201–8.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]

Original Article

THE EFFECT OF USING CURCUMIN WITH ECSTASY ON INCREASE IMMUNOSUPPRESSION OF ANTIBODIES PRODUCTION

*Naser Khalaji *[1], Adel Mohammadzadeh[2], Masoume Naseri Goosheh-derag[3]*

Received: 10 Jan, 2018; Accepted: 14 Mar, 2018

Abstract

Background & aims: Nowadays, one of the problems of the human society is drug addiction, which causes individual, economic, social and cultural damages. One of the most commonly used substances in circles and parties is ecstasy pills or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). These pills have severe damage to various systems of the body and brain. Therefore, in this study, we studied the anti- inflammatory effects of curcumin on reducing the complication of ecstasy on the immune system after taking these pills.

***Materials & Methods*:** In this experimental study 48 adult male wistar rats were divided into six groups: group1; control (received ethyl oleate 0.2 ml, IP, and 2 ml water in the form of oral for 15 days, without MDMA and Curcumin), group 2 (received MDMA 20 mg/kg in 2 ml distilted water in the form of oral and ethyl oleate 0.2 ml, IP, for 15 days), group 3 (received MDMA 20 mg/kg and injection of curcumin 20 µ mol/kg, IP, for 15 days), group 4 (received MDMA 20 mg/kg, for 15 days, then injection of ethyl oleate 0.2 ml, IP, and 2 ml water in the form of oral for 15 days), group 5 (received MDMA 20 mg/kg, for 15 days, then and injection of curcumin 20 µ mol/kg, IP, for 15 days), and group 6 (received MDMA 20 mg/kg and injection of curcumin 20 µ mol/kg, IP, for 15 days, then injection of curcumin 20 µ mol/kg, IP, for 15 days). The rats were anesthetized at the end of experiment. The blood samples were collected. Immunoglobulins of serum were measured.

***Results*:** The results of this study showed that the using of MDMA with curcumin reduced serum immunoglobulin level in male wistar rats. This effect was significant in the MDMA group with curcumin compared to the control group ($P<0/05$). But this reduction was not significant in the MDMA group alone ($P>0/05$).

***Conclusion*:** The MDMA with curcumin, caused a significant reduction in serum immunoglobulin levels in male wistar rats. The reason for these significant changes compared to the control group and the group that only consumed MDMA was probably increased absorption and non-metabolizing of MDMA by curcumin, that from this finding, the specific characteristic of curcumin in modulating the immune system and main ting tolerance, can be used to induction tolerance in the use of some medications and food in the future.

Keywords: Ecstasy, Tolerance, Immunoglobulin's, Curcumin

***Address**:* Department of physiology faculty of medicine Urmia medical science University Nazlo road Urmia, Iran

Tel: +98 4432770698

E-mail: khalaji.naser@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2018: 29(2): 94 ISSN: 1027-3727

[1] *Assistant Professor, Physiology Department, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*

[2] *Assistant Professor, Immunology Department, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[3] *General Physician, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2025-01-15]