

بررسی اثرات تراوتونیک کافیین و کلومی پرامین در جنین رت

چکیده

نسرين تک زارع^۱
وحید نیکویی،^۲ ستار استاد هادی،^۲
سید محمدعلی نبوی^۳
اعظم بختیاریان^{۳*}

۱- گروه آناتومی

۲- گروه فارماکولوژی

۳- پزشک عمومی

دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،
تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان پورسینا، گروه
فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۴۰۵۳۲۱۵
E-mail: bakhtiar@tums.ac.ir

مقدمه

کلومی پرامین (Clomipramine) به گروه داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای تعلق دارد. این دارو در درمان اختلالات وسواسی-جبری، اختلالات هراس و افسردگی استفاده می‌شود. این دارو از راه خوراکی جذب می‌شود و مهارکننده باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین است و بنابراین باعث افزایش این نوروترانسمیترها در شکاف سیناپسی می‌شود.^۱ کلومی پرامین به شدت لیپوفیل بوده و از

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۴/۱۷

زمینه و هدف: شیوع اختلالات وسواسی-جبری و افسردگی در دوران بارداری زیاد است و احتمال تجویز کلومی پرامین و مصرف هم‌زمان داروها و مواد حاوی کافیین در این دوران وجود دارد. با توجه به این‌که تحقیقات کافی در مورد آثار تراوتونیک کلومی پرامین و مصرف هم‌زمان آن با کافیین در دوران ارگانوژنز انجام نگرفته است، هدف از این تحقیق، بررسی آثار تراوتونیک کلومی پرامین، کافیین و مصرف هم‌زمان آن‌ها بر جنین موش صحرایی می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ۴۲ موش صحرایی باردار، دوزهای تعیین شده داروها را روزانه به صورت تزریقی از روز هشتم تا پانزدهم بارداری دریافت کردند. در روز هفدهم بارداری، جنین‌ها خارج شده و مورد مطالعه ماکروسکوپی و بررسی ناهنجاری‌های ظاهری قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که با افزایش دوز کافیین و مصرف هم‌زمان کافیین و کلومی پرامین، افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ و میر جنین، ناهنجاری‌های ظاهری، چرخش غیرطبیعی، چروکیدگی پوست و خونریزی زیر پوستی دیده می‌شود. تجزیه آماری نشان داد که میزان اثرات تراوتونیک کافیین در دوز بالا و تجویز هم‌زمان کلومی پرامین و کافیین به صورت معنی‌داری بیش‌تر از سایر گروه‌ها می‌باشد ($P \leq 0.001$).

نتیجه‌گیری: نتایج به‌دست آمده از این مطالعه حاکی از تراوتون بودن کافیین در دوز بالا و مصرف هم‌زمان کلومی پرامین و کافیین می‌باشد. توصیه می‌گردد که مادران باردار از مصرف بی‌رویه داروها و غذاهای کافیین‌دار و مصرف هم‌زمان آن‌ها با کلومی پرامین در سه ماهه اول بارداری خودداری نمایند.

کلمات کلیدی: تراوتون، کلومی پرامین، کافیین، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ناهنجاری‌ها، موش صحرایی.

طریق جفت وارد خون جنین می‌شود، به طوری که غلظت آن در خون جنین برابر با غلظت در خون مادر می‌باشد.^۲ کافیین یک ترکیب آلکالوئید طبیعی است که در قهوه، چای و نوشابه‌های کولادار وجود داشته و توسط سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 در کبد متابولیزه می‌گردد. کافیین نیز به راحتی از دستگاه گوارش جذب می‌شود و از جفت به راحتی عبور کرده و غلظتی برابر با غلظت پلاسمایی مادر پیدا می‌کند.^۳ به دنبال بروز فاجعه تالیدومید که به عنوان یک داروی ضد تهوع در زنان حامله استفاده می‌شد،

صورت تزریق داخل صفاقی از روز هشتم تا روز پانزدهم بارداری به صورت روزانه یک بار دریافت کردند. گروه اول، گروه کنترل بود که یک میلی‌لیتر نرمال سالین استریل تزریقی دریافت کرد. گروه دوم ۳mg/kg کلومی‌پرامین دریافت کرد. گروه سوم ۶mg/kg کلومی‌پرامین دریافت نمود. گروه چهارم ۶mg/kg کافیین دریافت کرد. به گروه پنجم ۱۲mg/kg کافیین تجویز شد. گروه ششم ۳mg/kg کلومی‌پرامین و ۶mg/kg کافیین دریافت کرد و در نهایت به گروه هفتم ۶mg/kg کلومی‌پرامین و ۱۲mg/kg کافیین تجویز گردید. در روز هفدهم بارداری، پس از بیهوش کردن حیوانات با استنشاق کلروفورم با غلظت بالا، جنین‌ها به روش سزارین خارج شده و تحت بررسی ماکروسکوپی از نظر بروز ناهنجاری‌های ظاهری قرار گرفتند. در این مطالعه از آزمون آماری Student's t-test استفاده شد و سطح معنی‌داری $P \leq 0/001$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد جنین‌های به‌دست آمده از گروه کنترل (اول) ۴۵ جنین، گروه دوم ۴۴، گروه سوم ۴۰ و گروه چهارم ۴۴، گروه پنجم ۴۴، گروه ششم ۴۴ و گروه هفتم ۴۳ جنین بود. در گروه‌های کنترل، دوم و سوم جنین مرده مشاهده نشد، ولی در گروه‌های چهارم، پنجم، ششم و هفتم چندین مورد جنین مرده وجود داشت. در گروه‌های کنترل و دوم هیچ‌گونه چرخش غیرطبیعی در بدن و دست و پای جنین‌ها مشاهده نشد، ولی در گروه‌های سوم، چهارم، پنجم، ششم و هفتم چندین مورد چرخش غیرطبیعی وجود داشت. در گروه‌های کنترل و دوم پوست چروکیده و خون‌ریزی موضعی در جنین دیده نشد، ولی در گروه‌های سوم، چهارم، پنجم، ششم و هفتم چندین مورد چروکیدگی پوست و خون‌ریزی موضعی در زیر پوست دیده شد. در هیچ‌کدام از گروه‌های کنترل، دوم، سوم و چهارم ناهنجاری‌های دیگر اعضا مانند گوش، گردن و دم دیده نشد، در گروه‌های پنجم، ششم و هفتم چندین مورد ناهنجاری دیده شد. تعداد جنین‌های مرده و سایر ناهنجاری‌ها در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. تجزیه آماری نشان داد که تعداد جنین‌های مرده و ناهنجاری‌های ظاهری، بین گروه کنترل با گروه‌های پنجم، ششم و هفتم اختلاف معنی‌داری در سطح $P \leq 0/001$ وجود دارد.

ناهنجاری‌های اندام در نوزادان به دنیا آمده مشاهده گردید. به دنبال این فاجعه مساله تراتوژنز ناشی از تجویز داروها مورد توجه قرار گرفت. ^۴ از آن‌جا که مصرف زیاد کافیین توسط زنان باردار می‌تواند اثرات جانبی بر روی جنین داشته باشد و از طرفی کافیین مهارکننده متابولیسم کلومی‌پرامین می‌باشد، ممکن است کافیین موجب افزایش تراتوژنیسیته کلومی‌پرامین نیز گردد. مقالات زیادی در مورد اثرات احتمالی داروهای ضد افسردگی بر روی جنین در طی حاملگی انتشار یافته است. ^{۵-۷} کلومی‌پرامین از نظر خطر در بارداری، جزو گروه C می‌باشد که نشان‌دهنده این امر است که این دارو ممکن است اثرات جانبی بر روی جنین در حیوانات داشته باشد، ولی مطالعات کافی در انسان در دسترس نمی‌باشند. ^{۸،۹}

در مطالعه‌ای که در مورد تجویز خوراکی و تزریقی کلومی‌پرامین در موش و موش صحرایی صورت گرفت، هیچ اثر تراتوژنی بر جنین مشاهده نگردید. ^{۱۰} محققان تاثیر کافیین را بر روی زنان بارداری که در هفته هشتم تا دوازدهم بارداری خود به سر می‌بردند، بررسی کردند. نتایج نشان داد که حتی میزان کم کافیین نیز بر روی رشد جنین تاثیر منفی گذاشته بود. آنان به این نتیجه رسیدند که مصرف روزانه ۲۰۰mg از کافیین موجب افزایش معنی‌داری در میزان سقط می‌شود. ^{۱۱} در دوران بارداری، حساس‌ترین زمان، دوره رویانی بوده که اهمیت خاصی از نظر اثرات تراتوژنی دارد. ^{۱۲} بنابراین احتیاط در مصرف داروها در این دوره ضروری است. به نظر می‌رسد که تجویز هم‌زمان کافیین و کلومی‌پرامین موجب افزایش اثرات و حتی غلظت این داروها می‌گردد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات تجویز هم‌زمان این دو دارو در دوزهای مختلف بر روند تکامل جنین موش صحرایی در بارداری می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران در پاییز سال ۱۳۹۰ انجام شد. موش‌های صحرایی بالغ نر و ماده سالم با میانگین سنی سه ماه و وزن تقریبی ۲۵۰-۳۰۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شدند. پس از مرحله جفت‌گیری و اطمینان از بارداری، موش‌های باردار به هفت گروه تقسیم شدند که هر گروه دارای شش موش باردار بود. کلیه گروه‌ها دوزهای تعیین شده داروها را به

جدول- ۱: تعداد جنین‌های مرده و غیر طبیعی در گروه‌های مختلف

| گروه‌ها | ناهنجاری‌ها | تعداد کل جنین‌ها | تعداد جنین مرده | چرخش غیر طبیعی دست و پا | چرخش غیر طبیعی بدن | چروکیدگی پوست و خونریزی موضعی |
|--|-------------|------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|
| اول (نرمال سالین) | ۰ | ۴۵ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| دوم (۲mg/kg کلومی‌پرامین) | ۰ | ۴۴ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ |
| سوم (۶mg/kg کلومی‌پرامین) | ۰ | ۴۰ | ۰ | ۲ | ۰ | ۲ |
| چهارم (۶mg/kg کافیین) | ۵ | ۴۴ | ۵ | ۶ | ۷ | ۴ |
| پنجم* (۱۲mg/kg کافیین) | ۹ | ۴۴ | ۹ | ۱۲ | ۹ | ۷ |
| ششم* (۳mg/kg کلومی‌پرامین و ۶mg/kg کافیین) | ۱۳ | ۴۴ | ۱۳ | ۱۷ | ۱۸ | ۹ |
| هفتم* (۶mg/kg کلومی‌پرامین و ۱۲mg/kg کافیین) | ۱۷ | ۴۳ | ۱۷ | ۱۹ | ۱۷ | ۱۱ |

* تفاوت معنی‌دار با گروه اول در سطح $P \leq 0.001$. آزمون آماری: Student's t-test

بحث

مصرف داروها در دوران حاملگی از دو جهت ایجاد عوارض غیر طبیعی در جنین و اثر خاص حاملگی بر فارماکوکینتیک بالینی دارو مورد توجه قرار می‌گیرد. به دنبال فاجعه تالیدومید، مساله تراژونیز داروها مورد ملاحظاتی کلی قرار گرفته است.^۴ هر چند از میزان تجویز این داروها به زنان باردار کاسته شده است، ولی به علت عدم پژوهش کافی در مورد مصرف داروهایی که در این زمینه مشکل آفرینند، نتایج مطلوبی حاصل نگردیده است.

داروهایی با پتانسیل تراژونیک پایین در اکثر زنان باردار تأثیر چندانی ندارند ولی ممکن است موجب اثرات تراژونیک در تعداد کمی از زنان باردار شوند. تحقیقات گسترده در مورد داروهای پر مصرف و کم عارضه می‌تواند مانع بروز عوارض جانبی آن‌ها شود. شیوع اختلالات و سواسی-جبری و افسردگی در دوران بارداری زیاد می‌شود و ممکن است مادران باردار از کلومی‌پرامین و نیز داروها و مواد حاوی کافیین استفاده کنند. در مطالعه Watanabe در مورد تجویز خوراکی و تزریقی کلومی‌پرامین در موش، هیچ اثر تراژونیک بر جنین مشاهده نگردید.^{۱۱} در مطالعه ما نیز کلومی‌پرامین به تنهایی نتوانست اثرات تراژونیک ایجاد کند، اما تجویز هم زمان کلومی‌پرامین با کافیین، تأثیرهای تراژونیک بارزی را در جنین‌ها ایجاد نمود (جدول- ۱).

Weng تأثیر کافیین را بر روی زنان بارداری که در هفته هشتم تا دوازدهم بارداری خود به سر می‌برند، بررسی کرد. نتایج نشان داد که میزان کم کافیین نیز بر روی رشد جنین تأثیر گذاشته بود و مصرف روزانه ۲۰۰mg از کافیین موجب افزایش معنی‌داری در میزان سقط شده بود.^{۱۱}

ما نیز در تحقیق حاضر اثرات تراژونیک کافیین را گزارش نمودیم. در مطالعه حاضر، جنین‌های ۱۷ روزه گروه کنترل مورد بررسی ماکروسکوپی و مورفولوژی ظاهری قرار گرفتند. بدن خمیدگی طبیعی C شکل خود را حفظ کرده بود و اندام‌ها در وضعیت طبیعی خود قرار گرفته بودند. سر، صورت و پوزه شکل گرفته و چشم، گوش، بینی و دهان وضعیت طبیعی خود را داشتند. اما در موش‌های بارداری که ۱۲mg/kg کافیین و یا ترکیبی از کلومی‌پرامین و کافیین دریافت کرده بودند، تعداد جنین‌های مرده افزایش پیدا کرده بود و شکل طبیعی جنین از حالت خود خارج شده و تا حدودی چرخش C شکل خود را از دست داده بود. هم‌چنین چرخش غیر طبیعی دست و پا و خونریزی موضعی در زیر پوست نیز مشهود بود (جدول- ۱). ماه‌های اول بارداری دوران حساس شکل‌گیری جنین می‌باشند و با توجه به این‌که بعضی از خانم‌ها در ماه‌های اول از بارداری خود خبر نداشته و یا ناآگاهانه و یا بنا به ضرورت درمان بیماری‌ها، از داروها استفاده می‌کنند، این امر می‌تواند موجب تأثیر

غذاهای کافیین دار و نیز مصرف هم‌زمان کافیین و کلومی‌پرامین خودداری نمایند. منفی بر ارگانوژنز و تکامل طبیعی جنین گردد. توصیه می‌گردد که مادران باردار در ماه‌های اول بارداری از مصرف بی‌رویه داروها و

References

1. Tatsumi M, Groshan K, Blakely R, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340(2):249-58.
2. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007;151(6):737-48.
3. Busto U, Bendayan R, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet* 1989;16(1):1-26.
4. Brain PF, Ajarem JS, Petkov V. The application of ethopharmacological techniques to behavioural teratology: preliminary investigations. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1986;12(4):3-11.
5. Hines RN, Adams J, Buck GM, Faber W, Holson JF, Jacobson SW, et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2004;71(4):193-280.
6. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(12):823-7.
7. Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(1):59-73.
8. Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(3):547-62.
9. Einarson A, Koren G. New antidepressants in pregnancy. *Can Fam Physician* 2004;50(2):227-9.
10. Watanabe N, Nakai T, Iwanami K, Fuji T. Toxicological studies of clomipramine hydrochloride. In Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1970. p. 160.
11. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):279.
12. Tucker JC. Benzodiazepines and the developing rat: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9(1):101-11.

Teratogenic effects of caffeine and clomipramine on rat fetus

Abstract

Received: May 14, 2012 Accepted: July 07, 2012

Nasrin Takzare M.Sc.¹
Vahid Nikoui Ph.D. Candidate²
Sattar Ostadhadi Ph.D.
Candidate²
Seyyed Mohammad-Ali Nabavi
M.D.³
Azam Bakhtiarian Ph.D.^{2*}

1- Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- General Practitioner, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Obsessive-compulsive disorders and depression have a high prevalence during pregnancy; therefore, pregnant women may take clomipramine and also take other drugs or consume foods that contain caffeine. As investigations about the teratogenic effects of clomipramine and its concurrent administration with caffeine during organogenesis period are scarce, we aimed to study the teratogenicity of simultaneous administration of clomipramine and caffeine in rat fetus.

Methods: After dividing 42 pregnant rats to several case and control groups, we injected different doses of caffeine and clomipramine to the animals. All the injections were performed on the eighth until the 15th day of pregnancy. We removed the fetuses on the 17th day of pregnancy and studied the morphological features and apparent anomalies of the fetuses macroscopically.

Results: We found a significant rate of mortality, apparent anomalies, abnormal torsion, shrinkage of skin and subcutaneous bleeding in fetuses of rats receiving high doses of caffeine or a combination of caffeine and clomipramine. Statistical analysis of the data revealed a significant increase ($P \leq 0.001$) in teratogenicity of high doses of caffeine and its combination with clomipramine.

Conclusion: This study implies simultaneous intake of high amounts of caffeine and clomipramine lead to teratogenicity. We recommend pregnant women to avoid uncontrolled consumption of foods that contain caffeine or drugs that contain high amounts of this substance. They should not also take clomipramine with caffeine in the first trimester of pregnancy.

Keywords: anomalies, caffeine, clomipramine, fetus, rat, teratogen, tricyclic antidepressants.

* Corresponding author: Department of Pharmacology, School of Medicine, Pour Sina Ave., Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 64053215
E-mail: bakhtiar@tums.ac.ir