

تأثیر داروی آبیلیزول بر تغییرات وزن بدن و فاکتورهای کلیوی در موش صحرایی نر بالغ

علی جمشیدی^۱، مهرداد شریعتی^۲، لیلی سپهر آراء^۳، داوود مقدم نیا^{۴*}

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۲- دانشیار، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۳- استادیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۴- دکتری فیزیولوژی جانوری، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

*نویسنده مسئول: داوود مقدم نیا، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

Email: davood.moghadamnia@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: آبیلیزول در درمان بیماری اسکیزوفرنی و اختلالات دو قطبی به کار می‌رود. این مطالعه برای پی بردن به اثر داروی آبیلیزول بر تغییرات وزن بدن و فاکتورهای کلیوی انجام گرفت.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی، ۵۰ سر، موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، هیچ دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد، آب مقطر را به عنوان حلال دارو دریافت کرد. گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب مقادیر ۵ mg/kg، ۱۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول را به صورت گاوژ و به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. در پایان دوره آزمایش، تغییرات وزن بدن، مورد مطالعه قرار گرفت و نمونه‌ی خونی از همه‌ی گروه‌ها تهیه شد. کراتینین و نیتروژن اوره‌ی خون (BUN) اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: میان گروه‌های تجربی دریافت‌کننده‌ی مقادیر مختلف داروی آبیلیزول و گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری در میزان وزن بدن و کراتینین مشاهده نگردید. میزان نیتروژن اوره‌ی خون در گروه دریافت‌کننده‌ی مقادیر ۱۰ و ۱۵ mg/kg داروی آبیلیزول، نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که احتمالاً داروی آبیلیزول باعث کاهش نیتروژن اوره‌ی خون می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آبیلیزول، کراتینین، نیتروژن اوره خون، وزن بدن، موش صحرایی نر بالغ

کبد تجمع پیدا می‌کند و بالاترین غلظت پلاسمایی خود را نشان می‌دهد (۱۰). طی انجام مطالعه‌ای دیگر، ثابت شده است که داروهای olanzapine و آیلیزول، عامل ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی در موش‌های صحرایی نر آلینو بالغ هستند (۱۱). در مطالعه‌ی Church و همکاران نشان داد که ترکیب آیلیزول و سرتالین را با ایجاد کمای میگزدم در ارتباط می‌داند (۱۲)؛ همچنین داروی آیلیزول، سایکوز القا شده توسط هیپوتیروئیدیسم گریوز را درمان می‌کند (۱۳). علاوه بر این، تحقیقات نشان دادند که درمان با آیلیزول، همراه با دیگر داروهای ضد روان پریشی، افزایش پرولاکتین سرم را تصحیح می‌کند ولی به تنهایی، اثری بر پرولاکتین سرم ندارد (۱۴). مطالعات نشان دادند که داروی آیلیزول، دارای اثرات منفی کمی بر عملکرد جنسی و کیفیت اسپرم می‌باشد (۱۵). در مطالعه‌ی Calabrese و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشخص گردید که داروی آیلیزول در تصحیح اختلالات دوقطبی همراه با مشکلات ذهنی، مؤثر است (۱۶). علاوه بر این، تحقیق صورت گرفته توسط Yeung و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان داد که داروی آیلیزول با کاهش وزن در بیماران مبتلا به روان پریشی ارتباط دارد (۱۷). در مطالعه‌ی Jiang و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشخص گردید که داروی آیلیزول با ریسک صدمه‌ی حاد کلیوی ارتباط دارد (۱۸). علاوه بر این تحقیقات که بیماران درمان شده با داروی آیلیزول، کاهش شاخص توده‌ی بدنی را نشان دادند؛ در این مطالعه مشخص شد که ترکیب آیلیزول و کلوزپام، اثرات مفیدی بر کلسترول ناشتا و شاخص توده‌ی بدنی دارد و ممکن است که فاکتورهای ریسک‌زای متابولیکی مرتبط درمان با کلوزپام را کاهش دهد (۱۹).

کلیه، اندام مهمی در بدن می‌باشد که در اعمال متعددی از جمله، تثبیت هموستازی و تنظیم محیط خارج سلولی، سم‌زدایی و دفع متابولیت‌های سمی و داروها نقش دارد (۱)؛ بنابراین، کلیه‌ها می‌توانند به عنوان یک اندام هدف برای سموم آگزوزن باشند (۲). تقریباً ۲۰ درصد مسمومیت نفرونی، به وسیله‌ی داروها القا می‌شود. مسمومیت نفرونی می‌تواند از طریق تست خونی تشخیص داده شود (۳). مسمومیت نفرونی از طریق اندازه‌گیری نیتروژن اوره‌ی خون (BUN)، غلظت کراتینین سرم، میزان فیلتراسیون گلومرولی و کلیرانس کراتینین بررسی می‌گردد (۴).

داروی آیلیزول (Aripiprazole)، داروی شیمیایی از نسل جدید داروهای مهارکننده‌ی باز جذب سروتونین می‌باشد که مصرف گسترده‌ای در درمان اسکیزوفرنی، اختلالات دوقطبی و افسردگی دارد (۵). داروی آیلیزول، یک داروی ضد افسردگی آنتی سایکوتیک نسل دوم می‌باشد و به عنوان یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین، نور اپی نفرین و دوپامین شناخته می‌شود. این دارو، تثبیت‌کننده‌ی سیستم دوپامین - سروتونین است. داروی آیلیزول، تمایل زیادی به گیرنده‌های دوپامینی D₂، D₃ و سروتونین 5-HT_{1A} و 5-HT_{2A} و تمایل متوسطی به گیرنده‌های هیستامینی H₁، آلفا - ۱ - آدرنژیک، سروتونینی 5-HT_{2C} و 5-HT₇، دوپامین D₄ و سایت‌های بازجذب سروتونین دارد؛ همچنین به عنوان آگونیست گیرنده‌های 5-TH_{1A} سروتونینی و گیرنده‌های دوپامینی D₂ و آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونین 5-HT_{2A} عمل می‌کند (۶-۹).

این موضوع، مشخص شده است که آیلیزول، بیست و چهار ساعت بعد از مسمومیت حاد، با غلظت‌های بالا در مغز و کلیه‌ها و به میزان کمتری در

گروه شاهد: دریافت روزانه‌ی ۰/۰۵ سی سی اتانول حل شده در ۱۵ سی سی آب مقطر، به عنوان حلال داروی آبیلیزول به صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز

گروه تجربی ۱: دریافت روزانه‌ی مقدار ۵ mg/kg داروی آبیلیزول به صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز

گروه تجربی ۲: دریافت روزانه‌ی مقدار ۱۰ mg/kg داروی آبیلیزول به صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز

گروه تجربی ۳: دریافت روزانه‌ی مقدار mg/kg ۱۵ داروی آبیلیزول به صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز (۲۰).

پس از پایان دوره‌ی تیمارها، وزن بدن حیوانات ثبت و تحت تأثیر اتر، بیهوش شدند و خونگیری مستقیم از قلب انجام گردید. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده، به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگهداری و با دور ۲۰۰۰ در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از جداسازی سرم، میزان کراتینین آن به روش کالریمتریک و نیتروژن اوره‌ی خون به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری گردید.

داده‌ها بر اساس برنامه‌ی SPSS نسخه‌ی ۱۸، آزمون آماری ANOVA و تست توکی (Tukey-HSD) تجزیه و تحلیل شدند و مقادیر $p \leq 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

بر اساس یافته‌های حاصل از جدول ۱، میانگین وزن بدن در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده‌ی داروی آبیلیزول، تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ نشان نداد. میانگین غلظت نیتروژن اوره‌ی خون در گروه‌های تجربی ۳ و ۲ دریافت‌کننده‌ی داروی آبیلیزول، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ داشت. میانگین کراتینین سرم

از آنجا که بیشتر این داروها علاوه بر جنبه‌ی دارویی، دارای عوارض جانبی بی شماری نیز می‌باشند؛ در این پژوهش، تلاش بر آن بوده است که اثرات جانبی احتمالی داروی آبیلیزول بر فاکتورهای کلیوی، شامل کراتینین و نیتروژن اوره‌ی خون و تغییرات وزن بدن، مورد بررسی قرار گیرد تا نتایج حاصل از این پژوهش، بتواند به عنوان پیش زمینه‌ای در مطالعات تحقیقاتی مرتبط با اختلالات کلیوی، مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش کار

در این مطالعه‌ی تجربی، از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۹۰-۱۸۰ گرم و در محدوده‌ی سنی ۳-۲/۵ ماه استفاده گردید. حیوانات مورد آزمایش، تحت دوره‌ی نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت کافی نگهداری شدند. تغذیه‌ی حیوانات مورد مطالعه، توسط غذاهای آماده استاندارد و بدون محدودیت در آب و خوراک صورت گرفت. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات، در ابعاد ۴۰×۲۵×۱۵ سانتی‌متر و همراه با سقفی مشبک و از جنس استیل بود. کف قفس‌ها توسط تراشه‌های چوب، مفروش شده بود و خاک‌اره‌های موجود در کف قفس، هر دو روز یکبار، تعویض و توسط آب و مواد ضد عفونی‌کننده، شست و شو می‌شدند.

تعداد ۵۰ سر، موش صحرایی نر بالغ به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند و پس از سپری کردن دوره‌ی تطبیق با شرایط دمایی و رطوبت محل نگهداری، به صورت زیر تحت تیمار قرار گرفتند.

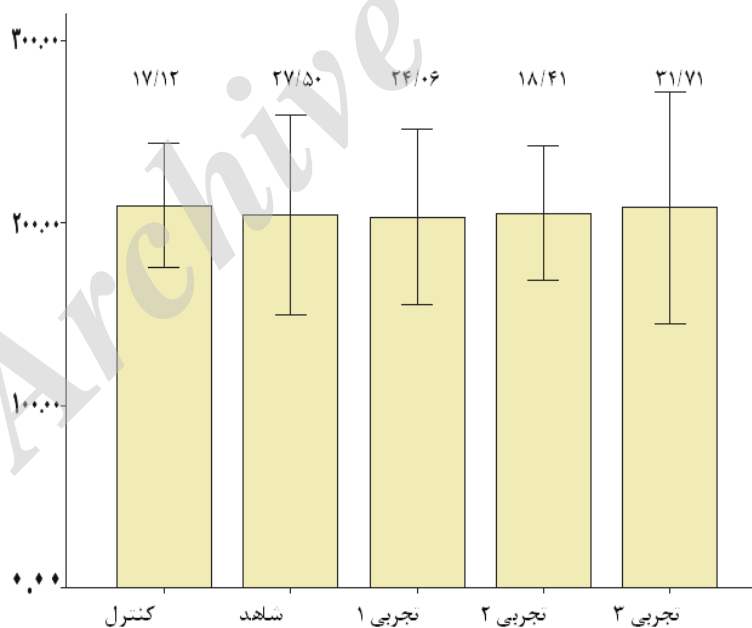
گروه کنترل: بدون هیچ تیمار دارویی و غیر دارویی (حلال)

در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول، تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$ نشان نداد.

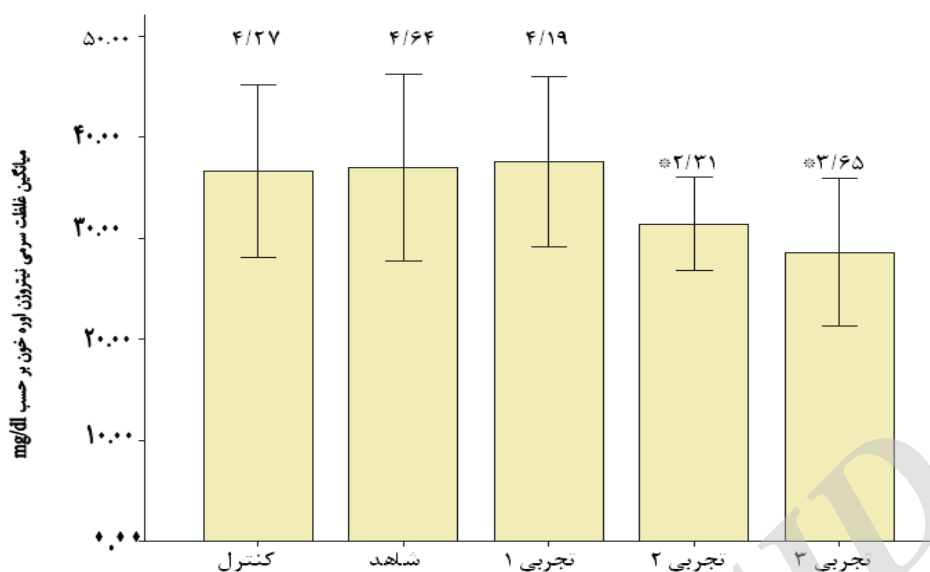
جدول ۱: اثر تجویز گاواژ داروی آبیلیزول در سه دوز مختلف بر میانگین غلظت سرمی نیتروژن اوردهی خون (BUN)، کراتینین و وزن بدن

| گروه‌های مختلف | میانگین وزن بدن پس از مصرف دارو (x ± SEM) (gr) | میانگین غلظت سرمی کراتینین (mg/dl) (x ± SEM) | میانگین غلظت سرمی نیتروژن اورده (mg/dl) (x ± SEM) |
|----------------|---|--|--|
| کنترل | 209.7 ± 17.12 | 0.57 ± 0.13 | 38.10 ± 5.87 |
| شاهد | 204.6 ± 27.50 | 0.55 ± 0.10 | 37 ± 4.64 |
| تجربی ۱ | 203.1 ± 24.06 | 0.62 ± 0.107 | 37.6 ± 4.19 |
| تجربی ۲ | 205.50 ± 18.41 | 0.51 ± 0.09 | 31.4 ± 2.31* |
| تجربی ۳ | 208.4 ± 31.71 | 0.49 ± 0.06 | 28.6 ± 3.65* |

هر یک از مقادیر، نشان دهنده‌ی خطای معیار \pm میانگین است. علامت ستاره (*)، نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$ می‌باشد.

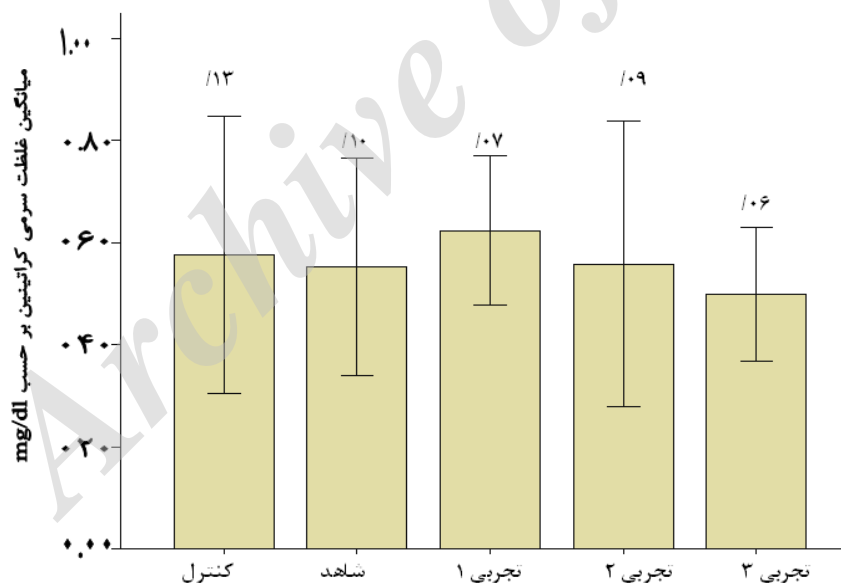


نمودار ۱: اثر تجویز گاواژ مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین وزن بدن



نمودار ۲: اثر تجویز گاوآژ مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی نیترژن اوره خون

علامت ستاره (*)، نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$ می‌باشد.



نمودار ۳: اثر تجویز گاوآژ مقادیر مختلف داروی آبیلیزول بر میانگین غلظت سرمی کراتینین

تجربی دریافت‌کننده داروی آبیلیزول با مقادیر ۵ mg/kg، ۱۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل، تغییرات معنی‌داری را در سطح $p \leq 0/05$ نشان

بحث و نتیجه‌گیری

مقایسه‌ی نتایج حاصل از آنالیز آماری، نشان دهنده‌ی این است که میانگین وزن بدن در گروه‌های

کاهش می‌دهد (۲۴). تمایل آیبلیزول به گیرنده‌های دوپامینی ممکن است؛ منجر به کاهش میزان افزایش وزن بدن گردد (۲۵).

داروی آیبلیزول برای درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی با مشکلات قلبی-عروقی به کار می‌رود. علاوه بر این، مطالعه‌ی Fava و همکاران نشان داد که درمان جانبی با داروی آیبلیزول، منجر به حصول وزن در بیماران مبتلا به افسردگی می‌گردد (۲۶).

مطالعه‌ی Michael و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داده است که درمان با آیبلیزول و هالوپریدول، منجر به کاهش جذب آب می‌گردد؛ بدون اینکه اثری بر پارامترهای دیگر، از جمله افزایش وزن بدن و جذب غذا و توده‌ی چربی سفید داشته باشند (۲۷) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آیبلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت دارد.

با مطالعه‌ی Nguyen و همکاران در سال ۲۰۱۷ مشخص گردید؛ بیمارانی که تنها تحت درمان آیبلیزول قرار گرفتند؛ افزایش معنی‌داری را در وزن بدن داشتند ولی اختلاف معنی‌داری در حصول وزن، بین گروه‌هایی که تحت درمان با آیبلیزول قرار گرفتند با گروه‌هایی که آیبلیزول را به صورت ترکیبی با داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک دریافت کرده بودند؛ مشاهده نگردید. این یافته‌ها حتی در بیماران چاق نیز ملاحظه شد (۲۸) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آیبلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد.

مطالعه‌ی Woo و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان داد که بعد از تجویز داروی آیبلیزول در افراد مبتلا به اختلالات ذهنی دوقطبی، سطوح کلسترول تام به صورت معنی‌داری کاهش پیدا کرد؛ بعد از ۲۴ هفته، چاقی مرکزی و افزایش کلسترول خون به صورت معنی‌داری کاهش نشان داد. این مطالعه نشان داد که

نداد. مقایسه‌ی نتایج آماری مربوط به غلظت نیتروژن اوره‌ی خون، نشان دهنده‌ی این است که در گروه‌های دریافت کننده‌ی مقادیر ۱۵ و ۱۰ mg/kg داروی آیبلیزول نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در سطح $p < 0.05$ در این پارامتر ایجاد شد. مقایسه‌ی نتایج آماری، نشان دهنده‌ی این است که در گروه‌های تجربی دریافت کننده‌ی مقادیر مختلف داروی آیبلیزول در غلظت کراتینین سرم نسبت به گروه کنترل، تغییر معنی‌داری در سطح $p < 0.05$ ایجاد نشد (جدول ۱).

درمان با آیبلیزول در بیمارانی که شاخص توده بدنی آنها کمتر از ۲۳ است ($BMI < 23$)؛ باعث افزایش وزن بدن می‌گردد ولی بیمارانی که شاخص توده‌ی بدن آنها بیشتر از ۲۷ می‌باشد ($BMI > 27$)؛ با کاهش وزن بدن مواجه می‌شوند (۲۱) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آیبلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد)، مطابق نیست. در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که درمان با داروی آیبلیزول به مدت چهار هفته با دوز ۱۵ mg/kg، باعث کاهش معنی‌دار وزن بدن و شاخص توده بدنی در افراد چاق و دارای اضافه وزن مبتلا به اسکیزوفرنی درمان شده با اولانزاپین می‌گردد (۲۲) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آیبلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد. در مطالعه‌ی انجام گرفته در سال ۲۰۱۱ نشان داده شد که داروی آیبلیزول باعث افزایش وزن بدن در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌گردد (۲۳) و با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آیبلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابق نیست.

اعتقاد بر این است که داروی آیبلیزول باعث کاهش میزان افزایش وزن بدن، نسبت به سایر داروهای روان پریشی می‌گردد. داروی آیبلیزول در بیماران مبتلا به افزایش وزن بدن درمان شده با اولانزاپین، پارامترهای متابولیک را تصحیح می‌کند و وزن بدن را

با مطالعه‌ی Wink و همکاران در سال ۲۰۱۴ مشخص گردید که داروی آبیلیزول و ریسپریدون، باعث افزایش معنی‌دار شاخص توده بدنی در مبتلایان به اوتیسم می‌گردد ولی وقتی که این دو دارو با یکدیگر مقایسه شدند؛ اختلاف معنی‌داری در شاخص توده بدنی مشاهده نگردید (۳۴) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد.

مطالعه‌ی Singh و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که داروهای ضد روان پریشی از جمله آبیلیزول، تغییراتی در افزایش وزن بدن و مصرف غذا در موش‌های صحرایی حامله ایجاد نمی‌کند ولی کاهش معنی‌داری را در افزایش وزن بدنی جنینی و پس از زایمان در موش‌های صحرایی ایجاد می‌کند (۳۵) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد.

احتمال دارد که این تفاوت در نتایج حاصل از اثر داروی آبیلیزول بر وزن بدن در این تحقیق با بیشتر مطالعات قبلی، به علت تفاوت در روش‌های آزمایش، نوع، گونه و سن حیوانات آزمایش شده، مدت زمان و یا دوزهای متفاوت مداخلات بوده است. علاوه بر این، بیشتر مطالعات قبلی در مورد اثر آبیلیزول بر وزن بدن در موش‌های مبتلا به روان پریشی و اوتیسم می‌باشد ولی این مطالعه در موش‌های صحرایی بدون ابتلا به بیماری خاصی صورت گرفته و این دارو، اثری بر وزن بدن نداشته است.

داروی آبیلیزول، آگونیست گیرنده‌های $5-HT_1A$ می‌باشد. مشخص شده است که آگونیست‌های گیرنده‌های $5-HT_1A$ ، باعث القای نکروز پاپیلاری کلیوی و vacuolation مجرای جمع‌کننده‌ی کلیوی در موش‌های صحرایی می‌شود (۳۶) که این یافته‌ها با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت ندارد.

تغییر از داروهای ضد روان پریشی رایج به آبیلیزول، با بهبود علائم و نشانه‌های خلق و خوئی و چندین پارامتر متابولیک و لپیدی در بیمارانی با اختلالات دوقطبی ارتباط دارد (۲۹).

با مطالعه‌ی Sobis و همکاران در سال ۲۰۱۵ مشخص گردید که داروی آبیلیزول در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن، منجر به کاهش ۲/۷ درصدی وزن بدن شد (۳۰) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد.

مطالعه‌ی Danilov در سال ۲۰۱۴ نشان داد که استفاده از داروی آبیلیزول، چاقی القاشده‌ی مرتبط با داروهای نورولپتیک را در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی تصحیح کرده و شاخص توده‌ی بدنی را به حد نرمال می‌رساند (۳۱) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت دارد.

مطالعه‌ی De Santis و همکاران در سال ۲۰۱۴، تأثیر داروی آبیلیزول بر حصول وزن بدن و مصرف آب و غذا در موش‌های صحرایی را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه مشخص گردید که داروی آبیلیزول، مصرف آب را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهد؛ بدون اینکه بر روی پارامترهای دیگر اندازه‌گیری شده تأثیر داشته باشد (۳۲) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت دارد.

مطالعه‌ی Roffeei و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که پلی مورفیسم ژنهای ADRA2A و MTHFR با کاهش وزن بدن به دنبال مصرف داروی آبیلیزول در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی ارتباط دارد (۳۳) و این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر (که داروی آبیلیزول، اثری بر وزن بدن ندارد) مطابقت ندارد.

BUN توسط القای IL-NAME معکوس گردید ولی اثرات ضد نکروزی آبیلیزول تحریک شدند (۳۹). مطالعات اخیر، نشان داده‌اند؛ ریسک صدمه‌ی کلیوی حاد بالغین مسنی که در معرض داروهای ضد روان پریشی قرار گرفته‌اند؛ در مقایسه با بیمارانی که در معرض این داروها قرار نگرفته‌اند، افزایش یافته است ولی مطالعه‌ی Ryan و همکاران، ریسک افزایش یافته‌ی صدمه‌ی کلیوی در ارتباط با مصرف داروهای ضد روان پریشی را ارائه نداد (۴۰)؛ این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر مطابقت ندارد. با مطالعه‌ی Hwang و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داده شد که استفاده از داروهای ضد روان پریشی با ریسک افزایش یافته‌ی صدمه‌ی حاد کلیوی و دیگر اثرات جانبی مرتبط با صدمه‌ی حاد کلیوی ارتباط دارد. این یافته‌ها با استفاده از این داروها در بالغین مسن حمایت گردید (۴۱) و با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد. در مطالعه‌ی دیگری مشخص گردید که داروهای ضد روان پریشی، رابدومیلوزیس همراه با نقص کلیوی حاد و ترومبوز ورید عمقی را القا می‌کنند (۴۲)؛ این یافته‌ها با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد. علاوه بر این، مشخص شده که داروهای ضد روان پریشی باعث افزایش آنزیم کراتین فسفوکیناز می‌شود (۴۳) و به ندرت، داروهای ضد روان پریشی باعث افزایش کراتینین سرم می‌گردد که مطالعات ما این تحقیقات را رد می‌کند.

احتمال دارد که این تفاوت در نتایج حاصل از اثر داروی آبیلیزول بر BUN و کراتینین سرم در این تحقیق با بیشتر مطالعات قبلی (که داروی آبیلیزول، منجر به ایجاد صدمه کلیوی می‌گردد)، به علت تفاوت در روش‌های آزمایش، نوع، گونه و سن حیوانات آزمایش شده، مدت زمان و یا دوزهای متفاوت مداخلات بوده است. علاوه بر این، بیشتر مطالعات قبلی

پژوهش‌ها نشان می‌دهند که داروی آبیلیزول از طریق القای دیابت و کاهش انسولین، سبب کاتابولیسم پروتئین‌های سرم می‌شود؛ زیرا نیتروژن اوره و کراتینین، محصول کاتابولیسم پروتئین‌ها هستند و در نتیجه بر اثر کاهش مقدار پروتئین سرم و توده‌ی ماهیچه‌ای ناشی از افزایش سن یا مصرف دارویی، غلظت نیتروژن اوره و کراتینین خون، کاهش می‌یابند (۳۷). دلیل کاهش اوره‌ی سرم، کمبود پروتئین در رژیم غذایی، سوء تغذیه، گرسنگی، آسیب و اختلال فعالیت‌های متابولیکی و ضروری کبد، بیماری‌های پارانشیمی کبد و یا به ندرت، نقص مادرزادی سیکل آنزیمی اوره می‌باشد (۳۸). زمانی که انسولین در دسترس نباشد؛ تمام ذخیره سازی پروتئین متوقف می‌شود؛ کاتابولیسم پروتئین‌ها افزایش می‌یابد؛ ساخت پروتئین‌ها متوقف می‌گردد و مقدار زیادی اسید آمینه به درون پلاسما ریخته می‌شود. بیشتر اسیدهای آمینه اضافه، مستقیماً صرف تولید انرژی می‌شوند یا به عنوان سوسترا برای گلوکونوژنز، عمل می‌کنند. این تجزیه‌ی اسیدهای آمینه، منجر به افزایش دفع اوره از ادرار می‌شود (۳۸).

یافته‌های این مطالعه، همسو با مطالعه‌ی Golampour و همکاران در سال ۲۰۱۷ بود که داروی آبیلیزول از طریق تأثیر بر نیتریک اکسید، منجر به پیشگیری از صدمه‌ی کلیوی ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در موش‌های صحرائی گردید. در این مطالعه، داروی آبیلیزول، سطوح کراتینین و BUN را کاهش داد. در گروه درمان شده با آبیلیزول، سطوح مالوندیالدهید (MDA)، TNF-a و IL-1B به طرز معنی‌داری کاهش یافت؛ همچنین درمان با آبیلیزول، حجم نکروز کلیوی را کاهش داد. علاوه بر این، اثر حفاظتی کلیوی داروی آبیلیزول بر روی کراتینین و

اوره‌ی خون (BUN) در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌گردد.

در مورد اثر آریلیزول بر BUN و کراتینین سرم در موش‌های مبتلا به روان پریشی و مسن می‌باشد ولی این مطالعه در موش‌های صحرایی بدون بیماری خاصی صورت گرفته است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تجویز گاوآژ داروی آریلیزول، باعث کاهش نیتروژن

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری صمیمانه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

- 1- Ferguson CM, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*. 2008; 245: 182-193.
- 2- Finn W, Porter G. Urinary biomarkers and nephrototoxicity. *Clinical Nephrotoxins* (2nd ed). 2003; pp. 621-655.
- 3- Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008; 78(6): 743-750.
- 4- Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, Weber K, Dekant W, Maily A. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin A in vivo and in vitro. *Toxicol Sci*. 2008; 103: 371-381.
- 5- Kim, SH, Nikolics, L., Abbasi F, Lamendola, C, Link J, Reaven GM, et al. Relationship between body mass index and insulin resistance in patients treated with second generation antipsychotic agents. *J Psychiatr Res*. 2010; 44(8): 493-8.
- 6- Zhang JY, Kowal DM, Nawoschik SP, Lou Z, Dunlop J. Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *Biochem Pharmacol*. 2006; 71(4): 521-9.
- 7- Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 302(1): 381-9.
- 8- Carson W, Cornblatt B, Saha A, Ali M, Kern R, Green M. Neurocognitive benefits of aripiprazole versus olanzapine in stable psychosis. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12: S291-S291.
- 9- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(suppl 18): 47-56.
- 10- Voronkov AV, Remezova IP, Lazaryan DS, Avramenko NS, Rybasova AS. [Investigations of the distribution of aripiprazole in the internal organs and biological fluids of the laboratory animals in case of acute intoxication]. *Sud Med Ekspert*. 2015; 58(6): 34-6.
- 11- Soliman HM, Wagih HM, Algaidi SA, Hafiz AH. Histological evaluation of the role of atypical antipsychotic drugs in inducing non-alcoholic fatty liver disease in adult male albino rats (light and electron microscopic study). *Folia Biol (Praha)*. 2013; 59(5): 173-80.
- 12- Church CO, Callen EC. Myxedema coma associated with combination aripiprazole and sertraline therapy. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(12): 2113-6.
- 13- Macedo LR, Marino J, Bradshaw B, Henry J. Graves' hyperthyroidism-induced psychosis treated with aripiprazole--a case report. *J Pharm Pract*. 2013; 26(1): 59-61.
- 14- Kirino E. Serum prolactin levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: comparison between aripiprazole and other atypical antipsychotics. *Ann Gen Psychiatry*. 2017; 16: 43.
- 15- Drobnis EZ, Nangia AK. Psychotropics and male reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1034: 63-101.

- 16- Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B , et al. Symptoms and functioning with arpiprazole once-monthly injection as maintenancetreatment for bipolar I disorder. *J Affect Disorder*. 2017; 227: 649-656.
- 17- Yeung EY, Chun S, Douglass A, Lau TE. Effect of atypical antipsychotics on body weight in geriatric psychiatric inpatients. *SAGE Open Med*. 2017; 5: 2050312117708711.
- 18- Jiang Y, McCombos JS, Park SH. A retrosepective cohort study of acute kidney injury risk associated with antipsychotics. *CNS Drugs*. 2017; 31(4): 319-326.
- 19- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with arpiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010; 13(8): 1115-25.
- 20- Mallikaarjun S, Shoaf SE, Boulton DW, Bramer SL. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47(8): 533-42.
- 21- Machale S. Managing depression in physical illness. *Advances in Psychiatric treatment*. 2002; 8: 297-305.
- 22- Henderson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. Arpiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29(2): 165-9.
- 23- Yi-Cheng Hou, Chien-Han Lai. Arpiprazole-related body weight gain and nutritional counseling. *Clinical Neurosciences*. 2011; 23(2): E44-5.
- 24- Hendrson DC, Fan X, Copeland PM, Sharma B, Borba CP, Boxill R, et al. Arpiprazole added to overweight and obese olanzapine-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 165-169.
- 25- Pae CU, Serretti A, Patkar AA, Masand PS. Arpiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence. *CNS Drugs*. 2008; 22: 367-388.
- 26- Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Baker RA, Tran QV, Pikalove A, et al. Metabolic assessment of arpiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a pooled analysis of two studies. *J Clin Psychiatry*. 2004; 18: 47-56.
- 27- Stensland SH, Margolis S. Simplifying the calculatin of body mass index for quick reference. *J Am Diet Assoc*. 1990; 90(10): 1372.
- 28- Nguyen C, Novac A, Hazen J, Howard P, Tieu R, Bota RG. Weight gain changes in patient with arpiprazole monotherapy compared with arpiprazole-antidepressant polypharmacy in an outpatient sample. *J Psychopharmacol*. 2017; 269881117742659.
- 29- Woo YS, Bahk WM, Park YM, Chung S, Yoon BH, Won S, et al. Effects of switching to arpiprazole from current atypical antipsychotics on subsyndromal symptoms and tolerability in patients with bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016; 31(5): 275-86.
- 30- Sobis J, Rykaczewska-Czerwinska M, Swietochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of arpiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(2): 353-9.
- 31- Danilov DS. [The use of arpiprazole in the treatment of obesity associated with the administration of neuroleptic of the second generation in patients with schizophrenia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korskova*. 2014; 114(3): 34-40.
- 32- De Santis M, Pan B, Lian J, Hunang XF, Deng C. Different effects of bisfeprunox, arpiprazole and haloperidol on body weight gain, food and water intake, and locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014; 124: 167-73.
- 33- Roffeei SN, Reynolds GP, Zainal NZ, Said MA, Hatim A, Aida SA, Mohamed Z. Association of ADRA2A and MTHFR gene polymorphisms with weight loss following antipsychotic switching to arpiprazole and ziprasidone. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(1): 38-45.

- 34- Winks LK, Early M, Schaefer T, Pottenger A, Horn P, McDougle CJ, et al. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014; 24(2): 78-82.
- 35- Singh KP, Tripathi N. Prenatal exposure of a novel antipsychotic aripiprazole: impact on maternal, fetal and postnatal body weight modulation in rats. *Curr Drug Saf*. 2014; 9(1): 43-8.
- 36- Rinke M, Bomhard EM, Hildebrand H, Leser KH, Loof I, Ruehl-Fehlert C. Serotonin (5-HT_{1A}-receptor) agonist-induced collecting duct vacuolation and renal papillary necrosis in the rat. *Toxicol Pathol*. 1998; 26(1): 152-9.
- 37- Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, Ibe AL. Diabetic ketoacidosis with aripiprazole. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(9):1198-202.
- 38- Shahbazi P, Maleknia N. *General Biochemistry*, Tehran University Publisher. 2007; 59-74.
- 39- Golampour H, Moezi L, Shafaroodi H. Aripiprazole prevents renal ischemia/reperfusion injury in rats, probably through nitric oxide involvement. *Eur J Pharmacol*. 2017; 813:17-23.
- 40- Ryan PB, Schuemie MJ, Ramcharran D, Stang PE. Atypical antipsychotics and the risks of acute kidney and related outcomes among older adults: A replication analysis and a evaluation of adapted confounding control strategies. *Drug Aging*. 2017; 34(3): 211-219.
- 41- Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, et al. Atypical antipsychotics drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcome in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2014; 161(4): 242-8.
- 42- Jullian-Desayes I, Roselli A, Lamy C, Alberto-Gondouni MC, Janvier N, Venturi-Maestri G. Rhabdomyolysis with acute renal failure and deep vein thrombosis induced by antipsychotic drugs: a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2015; 48(7): 265-7.
- 43- Ladds B, Thomas P, Mejia C, Hauser D. Extreme elevation of creatinine phosphokinase levels in neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(1): 114-5.

Original paper

Effects of Abilizol Drug on Body Weight Changes and Kidney Factors in Adult Male Rats

Ali Jamshidi¹, Mehrdad Shariati², Lili Sepehr-ara³, Davood Moghadamnia^{4*}

1. MSc in Animal Physiology , Department of Biology, Kazerun Branch, Azad University, Kazerun, Iran

2. Associated Professor, Department of Biology, Kazerun Branch, Azad University, Kazerun, Iran

3. Assistant Professor in Animal Physiology , Department of Biology, Kazerun Branch, Azad University, Kazerun, Iran

4. PhD in Animal Physiology , Young Researchers and Elite Club ,Shiraz Branch, Azad University, Shiraz, Iran

*Correspondence to: Davood Moghadamnia, Young Researchers and Elite Club ,Shiraz Branch, Azad University, Shiraz, Iran, Email: davood.moghadamnia@gmail.com

Abstract

Background and Aim: Abilizol is used in the treatment of schizophrenia and bipolar mania disorders. This study aimed to find the effect of abilizol on body weight changes and kidney factors in adult male rats.

Material and Method: In this experimental study, 50 adult male rats from wistar race were divided into five groups of 10. The control group received no drug and the sham group received distilled water as the drug solvent. The experimental groups received 5, 10 and 15 mg/kg of abilizol drug gavage for 28 days. At the end of the experimental period, body weight changes were examined and blood samples were taken from all groups. Creatinine and blood urea nitrogen (BUN) were measured.

Results: No significant differences were observed in body weight and serum levels of creatinine between experimental groups which received different amounts of abilizol drug and the control group .The serum level of BUN in experimental groups which received 10,15mg/kg of abilizol drug showed a significant reduction compared to the control group ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Results showed that abilizol drug decreased blood urea nitrogen.

Key words: Abilizol, Creatinine, Blood urea nitrogen, Body weight, Adult male rat