

## بررسی تاثیر طولانی مدت مورفین به تنهایی و توام با کربوهیدرات بر میزان کورتیزول سرم در رات

مریم راد احمدی<sup>۱</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>۲</sup>، مهرآفرین فشارکی<sup>۳</sup>، دکتر محمدرضا شریفی<sup>۴</sup>

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** با توجه به تناقضات موجود در مورد میزان اثر مورفین بر میزان کورتیزول، تاثیر سینرژیک آن، همچنین علاقه افراد معتاد به کربوهیدرات و به منظور تعیین تاثیر طولانی مدت مورفین به تنهایی و توام با کربوهیدرات بر میزان کورتیزول سرم، این تحقیق روی رات انجام گرفت.

**مواد و روشها:** تحقیق با طراحی تجربی و روی ۲۴ رات نر در سه گروه مساوی که به طور تصادفی انتخاب شدند انجام گرفت. گروه کنترل غیردیابتی، گروه معتاد غیردیابتی و بالاخره گروه معتاد همراه با گلوکز، سه گروه مورد مطالعه بودند. میزان کورتیزول با روش RIA اندازه گیری شد و با آماره t test سطح کورتیزول گروهها مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** از ۲۴ نمونه مورد بررسی، میزان کورتیزول در گروه کنترل  $11/34 \pm 0/23$ ، در گروه معتاد غیردیابتی  $12/65 \pm 0/26$  و بالاخره در گروه معتاد توام با تزریق گلوکز به میزان  $13/22 \pm 0/47$  mg/dl بود ( $P < 0/02$ ).

**نتیجه گیری و توصیه ها:** مصرف طولانی مدت مورفین با و بدون کربوهیدرات موجب افزایش کورتیزول سرم می گردد.

**واژگان کلیدی:** مورفین، کورتیزول، سینرژیک مورفین

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۳/۱۱

تاریخ تایید: مقاله: ۸۳/۱۱/۱۰

۱- مربی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه فیزیولوژی

۲- استادیار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه داخلی

۳- کارشناس ارشد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۴- دانشیار، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه فیزیولوژی

پاسخگو: مریم راد احمدی

کج اصفهان، فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی

## مقدمه

هر ارگانیزم در هنگام مواجه شدن با یک اختلال غیرعادی با افزایش فعالیت سیستم های عصبی - نباتی (هیپوتالاموس - غدد فوق کلیه - سمپاتیک) و عصبی - غددی (محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - غدد فوق کلیه: HPA) واکنش نشان می دهد. در طول انواع موقعیتهای استرس زا، ترشح هورمون های استرس به خصوص در سیستم دوم یعنی ترشح کورتیزول افزایش می یابد (۱، ۲ و ۳). گاهی در بیماریهای مزمن که خود نوعی استرس محسوب می شوند وزن غدد فوق کلیه در نتیجه فعالیت زیاد افزایش می یابد (۴، ۵ و ۶) بنابراین سبب افزایش محصولات کورتیزول می شود (۵ و ۶) (Stubbs عنوان نمود تزریق وریدی یک آنالوگ انکفالین به افراد نرمال سطح کورتیزول را کاهش می دهد (۷). همچنین گزارش شده است که مورفین ترشح کورتیزول و بتا اندورفین پلازما را افزایش می دهد (۸). در واقع اینها به ترتیب قسمتی از پاسخ کاتابولیک منتشر شده در اثر فعالیت محور HPA ناشی از دوز بالای مورفین می باشند. از سوی دیگر عنوان گردیده است دوز پایین مورفین، کورتیزول خون را افزایش نمی دهد (۸). لازم به ذکر است بررسی روابط سینرژیک و آنتاگونیسم بین هورمون ها و مورفین ممکن است ناشی از تاثیر آن بر نوروترانسمیترها باشد، چون نوروترانسمیترها جزئی از مکانیسم اثر این دو دسته مواد را تشکیل می دهند (۹). با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می رسد که اثر پپتیدهای اپیوئیدی بر آزادسازی کورتیزول به عوامل بسیاری مثل دوز تزریق، مدت انجام آزمایشها، نوع مواد اپیوئیدی، نوع گونه های حیوانی آزمایش شده، روش تزریق و نحوه مصرف اپیوئید بستگی دارد. چون افراد معتاد تمایل به مصرف همزمان کربوهیدرات با اپیوئید دارند، بررسی اثر مستقل و سینرژیک قند نیز باید منظور گردد. علیهذا به منظور تعیین تاثیر مصرف طولانی مدت مورفین و اثر مصرف همزمان مورفین و کربوهیدرات بر تغییرات سطح کورتیزول سرم، این تحقیق روی رات انجام گرفت.

## مواد و روشها

تحقیق با طراحی تجربی (Experimental) انجام گرفت و از ۲۴ رات نر نژاد Wistar با وزن ابتدایی (۲۵۰-۲۰۰ گرم) استفاده گردید. هر ۴ موش در یک قفس قرار داده شدند. شرایط روشنایی تحت کنترل بود (۱۲ ساعت روشنایی و

۱۲ ساعت تاریکی، روشنایی از ساعت ۱۹-۷) و دمای محل نگهداری حیوانات و آزمایشگاه  $23 \pm 2$  درجه سانتیگراد بود. آب و غذا به آزادی در محل نگهداری حیوانات در اختیار آنها قرار داشت. قبل از انجام آزمایشها نمونه های هر گروه به مدت یک هفته تحت شرایط محل نگهداری حیوانات قرار گرفتند. انتخاب نمونه در هر گروه به تعداد ۸ رات به صورت اتفاقی انجام گرفت. گروههای آزمایشی عبارت بودند از:

۱- گروه کنترل غیردیابتی (Control)

۲- گروه معتاد غیردیابتی (MO) جهت بررسی اثر مورفین.

۳- گروه معتاد همراه با تزریق گلوکز (Mo+Glu)

جهت بررسی اثر مورفین و کربوهیدرات

برای ایجاد اعتیاد در نمونه ها از تزریق Ip مورفین سولفات در دوزهای ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ mg/kg به ترتیب برای روزهای اول تا ششم استفاده گردید و تزریق دوز ۶۰ mg/kg برای مدت ۲۰ روز دیگر ادامه یافت یعنی در مجموع دوره آزمایش ۲۶ روز بود. در رات های گروه (mo+Glu) علاوه بر تزریق مورفین سولفات، از تزریق Ip گلوکز به میزان ۱ gr/kg نیز استفاده شد (۱۰). جهت اطمینان از وابستگی و اعتیاد حیوانات به مورفین، از تزریق دوز منفرد Ip نالوکسان هیدروکلراید به میزان ۲ mg/kg استفاده گردید (۱۱ و ۱۲).

در تمامی نمونه ها خونگیری از طریق قطع سر بین ساعت ۱۰-۸ صبح انجام گرفت، سپس از تمامی نمونه های خون جمع آوری شده سرم تهیه گردید که تا زمان آنالیز جهت سنجش انسولین در ۷۰- درجه سانتیگراد و در ویال نگهداری شدند. جهت سنجش کورتیزول سرم از روش RIA استفاده گردید. نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ثبت گردید و برای مقایسه گروهها از روش ANOVA استفاده شد. اختلاف با ۰/۰۵  $P < /$  و ۰/۰۱  $P < /$  قابل ملاحظه و معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

تحقیق روی ۲۴ رات و در سه گروه مساوی ۸ رأسه انجام گرفت. تغییرات سطح کورتیزول سرم در گروهها و مقایسه آنها در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ ارائه گردیده است که نشان می دهد سطح کورتیزول گروه معتاد غیردیابتی (Mo) نسبت به گروه غیردیابتی افزایش معنی داری با حدود ۶/۱۱ درصد داشته است ( $P < /۰۰۰۰$ ).

جدول ۱- میزان کورتیزول سرم رات بر حسب گروههای مورد مطالعه

شماره	گروه ها	میزان کورتیزول سرم (ng/dl)	مقایسه گروهها و نتیجه آزمون
۱	کنترل (Control)	۱۱/۳۴±۰/۲۳	۳ با ۱ (P<۰/۰۰۰)
۲	مورفین (Mo)	۱۲/۶۵±۰/۳۶	۲ با ۱ (P<۰/۰۰۰)
۳	مورفین + گلوکز (MO+Glu)	۱۳/۲۲±۰/۴۷	۳ با ۲ (P<۰/۰۲)

به استرس دخالت دارد (۱۵). Taylor پیشنهاد کرد که ممکن است گلوکوکورتیکوئیدها نقشی در افزایش گلوکز سرم جنینی بازی کنند (۱۶). تحقیق نشان داد مصرف طولانی مدت مورفین و مصرف همزمان مورفین و کربوهیدرات باعث افزایش قابل قبول سطح کورتیزول سرم می گردد. البته مصرف همزمان کربوهیدرات با مورفین (اثر سینرژیک) باعث افزایش بیشتری در سطح کورتیزول سرم نسبت به مصرف مورفین تنها می شود. از طرفی اثر مستقل مواد کربوهیدراتی باعث افزایش غیرقابل قبول سطح کورتیزول سرم می گردد. اگر چه در تحقیقات گذشته، استرس مزمن به عنوان هر محرک استرسی که طولانی تر از یک تحریک منفرد باشد، معرفی شده است (۱۷) و در اکثر مطالعات سازش با استرس مزمن مطرح گشته است، اما نتایج این تحقیق حاکی از آن است که حیوانات مورد آزمایش به استرس مزمن ناشی از مصرف طولانی مدت مورفین سازش پیدا نمی کنند. این عدم سازش به مورفین شاید بستگی به حالت روانی حیوان در تمایل مجدد به مصرف مورفین مربوط می شود. به عبارت دیگر احتمالاً در تحقیق حاضر به دلیل وابستگی روانی به مصرف مورفین این عدم سازش ایجاد گردیده است.

در یک جمع بندی به نظر می رسد مصرف طولانی مدت مورفین باعث افزایش سطح کورتیزول سرم می شود و مصرف توام مورفین و کربوهیدرات باعث افزایش بیشتر سطح کورتیزول سرم می گردد و بالاخره مصرف مواد کربوهیدراتی باعث افزایش سطح کورتیزول سرم نمی شود.

سطح کورتیزول گروه معنادار به همراه تزریق گلوکز (Mo+Glu) نیز نسبت به گروه کنترل غیردایمی افزایش معنی داری با ۱۶/۷ درصد داشت (P<۰/۰۰۰). سطح کورتیزول گروه معنادار غیردایمی به همراه تزریق گلوکز (Mo+Glu) نسبت به گروه معنادار غیردایمی (Mo) افزایش در حدود ۴/۵۰ درصد داشت که این تفاوت نیز به لحاظ آماری معنی دار بود (P<۰/۰۲).



نمودار ۱- مقایسه سطح کورتیزول سرم در راتهای کنترل و مورفینی (n=۸) گرافها بر حسب  $mean \pm SEM$  می باشند.

## بحث

عقیده بر این است که در حوادث استرس زا، القای تغییرات متابولیک اهمیت دارد (۱۳). عنوان شده است اگر حیوان به طور مکرر در معرض یک نوع استرس قرار گیرد غدد فوق کلیه به زودی پاسخ نخواهند داد. در حقیقت احتمال دارد غدد فوق کلیه حیوان با شرایط موجود سازش پیدا کرده باشد که البته سازش به استرس شامل پاسخهای رفتاری، احشایی و نورواندوکرین می باشد (۱۴). حالت روانی فرد نیز در پاسخ

## References:

- Goldstein RE, Cherrington AD, Reed GW.; Lacy D.B.. *Effects of chronic hypercortisolemia on carbohydrate metabolism during insulin deficiency. The American Journal of physiology.*1994; 266: E618-E627
- Schade DS, Eaton RP. *The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1980; 50(1): 131-136
- Worsman J, Frank S, Cryer PE. *Adrenomedullary response to maximal stress in human. The American Journal of Medicine.* 1984; 77: 779-784
- Macho L, Kvetnansky R, Fickova N, Jezova D. *Plasma levels of catecholamins, aldosterone, atrial natriuretic peptid and rennin activity during immobilization stress in rats. Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches, edited by kvetnansky R., MC.Carty R., Axelrod J., Gordon and Breach science publisher, New Yourk.* 1992; 1: 187-195

5. Parker L.N, Levin E.R, Lifrak ET. **Evidence for adrenocortical adaptation to sever illness.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1985; 60(5): 947-952
6. Vandenberg R.L, Sussmen KE, Vaughan GD. **Effects of combined physical-anticipatory stress on carbohydrate-lipid metabolism in patient with diabetes mellitus.** *Psychosomatics.* 1967; 8: 16-19
7. Stubbs W.A., Delitala G., Jones A., Jeffcoate W.J., Edwards C.R.W., Ratter S.J., Besser G.M., Bloom S.R., Alberti K.G.M.M. **Hormonal and metabolic responses to an enkephalin analogue in normal man.** *The Lancet.* 1978; 9: 1225-1227
8. Radosevich P.M., Wolliams P.E., Brooks Lacy D., McRae J.R., Steiner K.E., Cherrington A.D., Lac W.W., Abumrad N.N. **Effect of morphine on glucose homeostasis in the conscious dog.** *J Clin Invest.* 1984; 74: 1473-1480
9. Roy MS., Roy A., Gallucci WT., Collier B., Young K., Kamilaris TC., Chrousos GP. **The ovine corticotrophin-releasing hormone-stimulation test in type I diabetic patients and controls: Suggestion of mild chronic hypercortisolism.** *Metabolism.* 1993; 42: 696-700
10. Hui H., Farilla L., Merkel P., Perfetti R **The short half-life of glucagons-like peptid e-1 in plasma does not reflect its long-lasting beneficial effects.** *Eur J Endocrinol.* 2002 Jun; 146(6): 863-869
11. Akunne HC., Soliman KF. **Hyperglycemic suppression of Morphine withdrawal signs in the rat.** *Psycho pharmacol (Bel).* 1988; 96(1): 1-6
12. Berthold H., Fozard, J.R. **5HT1 receptor agonists attenuate the naloxone induce jumping behavior in morphine dependence mice.** *Eur J Pharmacol.* 1989; 162: 19-77
13. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ. **Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetica.** *Diabetologia.* 1977; 13: 355-365
14. Aguilera G, Kiss A, Hauger R.; tizabi Y. **Regulation of the hypothalamic-pituitray- adrenal axis during stress: Role of neuropeptides and neurotransmitters.** *Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches*, edited by kvetnansky R., MC. Carty R., Axelrod J., Gordon and Breach science publisher. New york. 1992; 1: 365-376
15. George JM, Reier CE, Lanese RR, Rower JM. **Morphine anesthesia blockes cortisol and growth bormone response to surgical stress in hman.** *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1974 ; 38(5): 736-741
16. Taylor C.C., Soong Y., Wu D.L., Szeto H.H. **Differential effect of  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid agonists on fetal plasma cortisol levels.** *Regul Pept.* 1994; 54: 297-298
17. Sakellaris PC, Vernikos-Danellis J. **Increased rate of response of the pituitary adrenal system in rats adapted to chronic sress.** *Endocrinology.* 1975; 97(3): 597-602