

اثر اعتیاد به تریاک بر روی هورمون های تیروئیدی T3، T4 و TSH در رت

سجاد مامی^{۱*}، مهدی اقبالی^۱، افرا خسروی^۲، مهدی پورمهدی بوجنی^۳، امیرپرویز سلاطی^۳، فاطمه مامی^۴، رضا هوشمندفر^۱

(۱) آموزشکده دامپزشکی، دانشگاه ایلام

(۲) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

(۳) گروه شیلات، دانشکده منابع طبیعی، دانشگاه علوم و فنون دریایی نرمنشهر

(۴) دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

تاریخ دریافت: ۸۹/۹/۲

تاریخ پذیرش: ۹۰/۶/۱۷

چکیده

مقدمه: اعتیاد به تریاک در ایران به عنوان یک معضل اجتماعی توجه زیادی را به خود معطوف داشته است. علاوه بر اثرات اجتماعی این ماده مخدر اثرات فیزیولوژیک آن نیز تا حدودی مورد مطالعه قرار گرفته است. از آن جا که هورمون های تیروئیدی دخالت مستقیم در متابولیسم دارند، در این تحقیق اثر اعتیاد به تریاک بر روی هورمون های T3، T4 و TSH در رت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: تعداد ۶۰ عدد رت (۳۰ عدد نر و ۳۰ عدد ماده) با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به دو گروه نر و ماده معتاد و غیر معتاد تقسیم شدند. به گروه معتاد ۲۵ mg/case/day محلول تریاک به صورت گاوآز برای شروع و این میزان در هفته اول به ۱۰۰ mg/case/day رسانده شد و تا روز ۶۰ ادامه پیدا کرد. پس از پایان آزمایش از تمام رت ها خونگیری به عمل آمد و میزان هورمون های T3، T4 و TSH در دو گروه معتاد نر و ماده با گروه کنترل غیر معتاد نر و ماده مقایسه گردید.

یافته های پژوهش: در رت های معتاد نر و ماده میزان T4 و TSH به صورت معنی داری به ترتیب کاهش (P<0.001) و افزایش (P<0.001) یافت. ولی میزان T3 تغییر معنی داری را نشان نداد. (P≥0.05)

بحث و نتیجه گیری: از نتایج این آزمایش می توان چنین نتیجه گیری کرد که اعتیاد به تریاک در رت می تواند سبب افزایش هورمون TSH و کاهش T4 شده ولی اثری بر روی T3 ندارد. هم چنین می توان گفت اعتیاد به تریاک کارکرد غده تیروئید را تحت تأثیر خود قرار می دهد.

واژه های کلیدی: تریاک، اعتیاد، هورمون های تیروئیدی، رت

*نویسنده مسئول: آموزشکده دامپزشکی، دانشگاه ایلام

Email: s.mami@ilam.ac.ir

مقدمه

تریاک یکی از قدیمی ترین مواد افیونی به شمار می آید. این ماده از گیاه خشخاش (*papaversomiferum*) به دست می آید و تنها منبع تجاری مرفین و کدئین می باشد، (۱). سابقه کشت تریاک به زمان های بسیار دور بر می گردد و یکی از قدیمی ترین گیاهانی است که کشت می شده است، (۲). از تمام بخش های گیاه خشخاش در اثر ایجاد برش یک لاتکس سفید رنگ خارج می شود که به سرعت در مجاورت هوا تیره رنگ می شود. تریاک حاوی ۵ تا ۲۰ درصد آب، حدود ۲۰ درصد قندهای مختلف، چندین اسید ساده الی مثل اسید فوماریک، اسید لاکتیک، اسید اکسالو استیک، اسید کلونیک، ۱۰ تا ۲۰ درصد آلکالوئیدهای مختلف مثل مورفین، کدئین، تبائین، پاپاورین و نوسکاپین می باشد، (۳). در حالی که در کشورهای غربی اعتیاد به هروئین مطرح می باشد ولی در ایران معضل اصلی اعتیاد به تریاک می باشد، (۴). تعداد افراد معتاد به تریاک در سراسر دنیا ۱۳/۵ میلیون نفر برآورد شده است. در سال ۲۰۰۴ درصد افراد معتاد به تریاک در ایران بر اساس آمارهای رسمی، ۲ تا ۲/۸ درصد افراد جامعه است، (۵). یکی از دلایل اعتیاد به تریاک، تصور افراد در مورد اثرات مفید این ماده در درمان یا پیشگیری برخی از بیماری ها می باشد و به همین دلیل در خصوص اثر اعتیاد به تریاک بر روی سیستم ها و فاکتورهای مختلف بدن انسان و حیوانات آزمایشگاهی تحقیقاتی انجام گرفته است (۱۰-۱، ۷۶، ۴-۱۰)، ولی بسیاری از این تحقیقات بر روی انسان انجام شده که در آن ها تفاوت های اساسی بین آزمون ها از نظر میزان، نوع و روش مصرف تریاک وجود دارد و در تحقیقات انجام گرفته روی حیوانات آزمایشگاهی به مقوله اثر اعتیاد به تریاک بر روی هورمون های تیروئیدی و هورمون های آزادکننده تیروئید پرداخته نشده است. از آن جا که این هورمون ها دخالت تأثیر مستقیم بر متابولیسم بدن داشته و می توانند بسیاری از ارگان های دیگر را تحت تأثیر قرار دهند، درک اثر اعتیاد به تریاک بر روی این هورمون ها می تواند به فهم بیشتر اثرات تریاک بر روی بدن و تفسیر دقیق این اثرات کمک نماید. بنا بر این در این

تحقیق اثرات اعتیاد به تریاک بر روی هورمون های T3، T4 و TSH در رت و تحت شرایط کنترل شده مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

تعداد ۶۰ رت نر و ماده (۳۰ نر و ۳۰ ماده) با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و معتاد تقسیم شدند. گروه معتاد میزان ۲۵ mg/case/day به صورت گاوژ دریافت کردند. تریاک (تهیه شده از پلیس مبارزه با مواد مخدر) مورد استفاده برای رت ها در آب مقطر داغ حل شده و غلظت های معین از تریاک تهیه شد. این میزان در طول یک دوره یک هفته ای به تدریج به ۱۰۰ mg/case/day رسید و به مدت ۵۳ روز این غلظت مواد حفظ گردید. در انتهای هفته دوم برای اطمینان از معتاد شدن رت ها با استفاده از داروی نالوکسان با دوز ۱ mg/kg تا ۲ علائم خماری حیوان مورد بررسی قرار گرفت و اعتیاد آن ها تایید گردید. میزان تریاک در قالب یک سی سی سی آب مقطر در طول دوره آزمایش به صورت گاوژ خورنده شد و به گروه کنترل در تمام مراحل آزمایش آب مقطر خورنده شد تا مراحل تیمار در دو گروه معتاد و غیر معتاد کاملاً در شرایط یکسان انجام شود. تمام حیوانات تحت شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی)، دمای 25 ± 1 درجه سانتی گراد، رطوبت 60 ± 5 درصد و تغذیه پلیت های مخصوص رت و آب به صورت آزادانه نگهداری شدند. در پایان آزمایش و ۲۴ ساعت پس از توقف تجویز محلول تریاک نمونه های خون ناشتا از آزمودنی ها اخذ گردید، بدین صورت که پس از بیهوش کردن رت ها با استفاده از داروی کتامین، خون توسط سرنگ ۲ سی سی مستقیماً از قلب حیوان اخذ گردید و سپس با قطع کردن آئورت، حیوان کشته شد. خون اخذ شده به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد تا لخته شود. سپس به مدت ۵ دقیقه با دور ۴۰۰۰ در دقیقه سانتریفوژ شد و سرم حاصل در دمای -20 تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد.

هورمون های تیروئیدی T3، T4 و TSH با روش الیزا (BioRad) و با استفاده از کیت های خریداری شده

از شرکت monobind ساخت آمریکا خاص هر هورمون استفاده شد. جهت تحلیل آماری داده های حاصل از تحقیق حاضر از نرم افزار SPSS و آزمون Student T-test استفاده شد.

یافته های پژوهش

نتایج به دست آمده نشان می دهد که تریاک بر روی هورمون T3 در هر دو گروه نر و ماده معتاد نسبت به گروه کنترل آن ها هیچ تفاوت معنی داری ندارد، ($P \geq 0.05$)، اگر چه میزان هورمون T3 در گروه ماده غیر معتاد بیشتر از ماده معتاد بود، (جداول شماره ۱ و ۲). از طرف دیگر نتایج نشان می دهد که تریاک اثر

تفاوتی نسبت به T3 بر روی هورمون های T4 و TSH را اعمال می کند. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که میزان هورمون های T4 و TSH در گروه نر و ماده معتاد نسبت به گروه کنترلشان تفاوت معنی داری دارند، ($P < 0.001$). بدین صورت که میزان هورمون T4 در دو گروه نر و ماده معتاد نسبت به گروه کنترلشان کاهش معنی داری دارند و از طرفی تریاک باعث شده است که میزان هورمون TSH در گروه معتاد نر و ماده افزایش معنی داری را نسبت به گروه کنترل داشته باشد. (جداول شماره ۱ و ۲)

جدول شماره ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار هورمون های تیروئیدی T3، T4 و TSH در بین رت های نر معتاد و غیر معتاد

| هورمون | نر معتاد (Mean±SD) | نر غیرمعتاد (Mean±SD) | P |
|--------|-----------------------|--------------------------|-------|
| T3 | ۰/۵۳۰±۰/۱۶۳ | ۰/۵۰۰±۰/۴۰۲ | ۰/۸۲۵ |
| T4 | ۲/۸۶±۰/۳۵۶ | ۴/۹۰±۰/۲۴۹ | ۰/۰۰۱ |
| TSH | ۰/۴۹۰±۰/۲۲۳ | ۲/۴۵۰±۰/۳۷۱ | ۰/۰۰۱ |

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار هورمون های تیروئیدی T3، T4 و TSH در بین رت های ماده معتاد و غیر معتاد

| هورمون | ماده معتاد (Mean±SD) | ماده غیرمعتاد (Mean±SD) | P |
|--------|-------------------------|----------------------------|-------|
| T3 | ۰/۵۴۰±۰/۱۷۱ | ۰/۷۲۰±۰/۲۴۴ | ۰/۰۷۲ |
| T4 | ۲/۹۲۰±۰/۷۵۵ | ۴/۴۰±۰/۵۹۸ | ۰/۰۰۱ |
| TSH | ۰/۵۰۰±۰/۴۴۲ | ۳/۳۴۰±۰/۳۲۳ | ۰/۰۰۱ |

بحث و نتیجه گیری

در تحقیق حاضر میزان TSH در اثر اعتیاد به تریاک کاهش یافت. پکا و همکاران (۱۱) نشان دادند که تزریق مت انکفالین (۱۰۰ mg/rat) در داخل بطن سوم مغز رت سبب کاهش ترشح TSH تحریک شده در اثر سرما می گردد و نیز بتا اندروفین (۲۵ mg/rat) سبب کاهش TSH می شود، (۱۲). برگلاند و همکاران (۱۳) اثر مهارتی مورفین (ایمپلنت آهسته رهش) بر هورمون TSH در رت را به اثبات رساندند. هم چنین این محققین نشان دادند که این اثر مهارتی

در رت هایی که تیروئید آن ها برداشته شده است، وجود ندارد و نتیجه گیری کردند که وجود هورمون های تیروئیدی برای اعمال اثر مهارتی مورفین بر TSH ضروری است. ژانگ و همکاران (۱۴) کاهش TSH در افراد معتاد به مواد اپیوئیدی را گزارش کردند. رشید و همکاران (۱۵) نشان دادند که در معتادان به هرئین سطح سرمی TSH نسبت به گروه کنترل تغییری معنی داری نداشت ولی بوییر و همکاران (۱۶) کاهش TSH در اثر یکبار تجویز دوز تحت کشنده

ولی میزان T3 تغییری نکرد. در تحقیق حاضر در اثر اعتیاد به تریاک میزان T4 در رت ها کاهش یافت ولی T3 تغییر معنی داری را نشان نداد. این احتمال وجود دارد که تریاک به صورت اختصاصی می تواند برخی آنزیم های موجود در مسیر سنتز T4 را دچار اختلال کند. در مسیر سنتز T4 در مرحله ای که به نام واکنش جفت شدن (coupling reaction) معروف است، دو مولکول di-iodotyrosin به هم متصل شده و تشکیل یک T4 را می دهند. این امکان وجود دارد که تریاک بر روی این مرحله اثر گذاشته و سبب کاهش تولید T4 شده است در حالی که اثری بر روی واکنش جفت شدن در طی سنتز T3 که در آن یک مولکول di-iodotyrosin با یک مولکول mono-iodotyrosin ترکیب می شود، نداشته باشد. از نتایج این آزمایش می توان چنین نتیجه گیری کرد که اعتیاد به تریاک در رت می تواند سبب کاهش هورمون های TSH و T4 شده ولی اثری بر روی T3 ندارد. تحقیقات بیشتری جهت تعیین دقیق اثر تریاک بر روی مراحل سنتز هورمون های تیروئیدی و هورمون TSH مترشحه از هیپوفیز مورد نیاز است.

سپاس گذاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند از ستاد مبارزه با مواد مخدر ریاست جمهوری برای همکاری های لازم جهت تهیه و دریافت تریاک و هم چنین از معاونت پژوهشی دانشگاه ایلام جهت تامین هزینه های این تحقیق نهایت سپاسگزاری را به عمل آورد.

References

1-Asgary S, Sarrafzadegan N, Naderi GHA. Effect of opium addiction on new and traditional cardiovascular risk factors: do duration of addiction and route of administration matter? *Lip in Health and Dis*, 2008;7:42.doi:10.1186/1476-511X-7-42.
2-Bird DA, Franceschi VR, Facchini PJ. A tale of three cell types: alkaloid biosynthesis is localized to sieve elements in opium poppy. *Plant cell*.2003;15:2626-35.

هرئین در رت (musnorregicus) را به اثبات رساندند. در مقاله مروری وونگ و همکاران (۱۷) اثر مهاری اپیوئیدها در جوندگان و اثر تحریکی در انسان بر روی TSH را گزارش کردند. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در خصوص اثر مهاری تریاک بر روی TSH با بسیاری از مطالعات انجام گرفته بر روی جوندگان هم خوانی دارد. کاهش TSH را می توان به اثر مهاری اپیوئیدها بر هیپوفیز نسبت داد و از آن جا که در برخی تحقیقات اثر مهاری اپیوئیدها بر TSH در موش های بدون تیروئید آشکار نگردید، می توان این اثر را ناشی از تقویت فیدبک منفی اعمال شده از سوی هورمون های تیروئیدی بر هیپوفیز توسط اپیوئیدها دانست. در تحقیق حاضر میزان T4 در گروه معتاد نر و ماده به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود ولی میزان T3 تفاوت معنی داری نشان نداد. چان و همکاران (۱۸) در افراد معتاد به هرئین افزایش هر دو هورمون T3 و T4 را نشان دادند ولی در تحقیقی دیگر بر روی افراد معتاد به هرئین رشید و همکاران (۱۵) عدم تغییر سطح سرمی T4 و افزایش اندک سطح سرمی T3 را مشاهده نمودند. بویبر و همکاران (۱۶) در تحقیقی بر روی رت نروژی (musnorregicus) کاهش هورمون های T3 و T4 متعاقب یک بار تزریق دوز کشنده هرئین مشاهده نمودند. ژانگ و همکاران (۱۴) ملاحظه کردند که در افراد معتاد به مواد اپیوئیدی میزان T3 و T4 آزاد سرم در قیاس با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. برگلاند و همکاران (۱۳) مشاهده نمودند که در رت های دارای ایمپلنت آهسته رهش مورفین، ۲۴ ساعت پس از کاشت این ایمپلنت ها میزان T4 کاهش نشان داد.

3-Paul L, Schiff Jr. Opium and its alkaloids. *Am J Pharm Educ*, 2002;66:186-94.
4-Divsalar K, Haghpanah T, Afarinesh M. Opium and heroin alter biochemical parameters of human's serum. *The American J of Drug and Alcohol Abuse* 2010;36: 135-9.
5-International Narcotics Control Strategy Report (INCSR). Issued March 1,2004.
6-Asadi karam GR, Rashidianejad HR, Aghaee MM. Opium can differently alter blood glucose, sodium and potassium in

- male and female rats. *Pak J Pharm Sci* 2008;28(2):180-4.
- 7-Asadi Karam GR, Reisi M, Kaseb AA, Khaksari M, Mohammadi A, Mahmoodi M. Effects of opium addiction on some serum factors in addicts with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Addiction Biology* 2004;9:53-8.
- 8-Fatemi SS, Hasanzadeh M, Arghami A. Lipid profile comparison between opium addicts and non-addicts. *J The Univ Heart Ctr* 2008;3:169-72.
- 9-Mahmmodi A, Darabi M, Nasry M, Saabet-Jahromi MJ, Malek-Pour-Afshar R, Sheibani H. Effect of opium addiction on lipid profile and atherosclerosis formation in hypercholesterolemic rabbits. *Experimental & Toxicologic Pathology* 2009;61(2):145-9.
- 10-Sadr Bafghi SM, Rafiri M, Bahadorzade L, Namayandeh SM, Soltani M H, Motafaker M, et al. Opium addiction a risk factor for acute myocardial infarction? *Acta Medica Iranica*, 2005;43(3):218-22.
- 11-Pekka R, Raimo KT, Pekka TM. Opioid peptides in the regulation of TSH and prolactin secretion in the rat. *Acta Endocrinologica* 1987;114(3):383.
- 12-Allan MJ, George AH. The roles of the opioid peptides in controlling thyroid stimulating hormone release. *Life Sciences* 1982;31(22):2529-36,388.
- 13-Berglund A, Millard WJ, Gabriel SM, Simpkins JW. Opiate-thyroid hormone Interactions in the regulation of thyrotropin secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 1990;52:303-8.
- 14-Zhang GF, Tang YL, Smith AK, Liu ZQ, Sheng LX. Alterations in pituitary-thyroid axis function among opioid-dependent subjects after acute and protracted abstinence. *Addiction Biology* 2009;14(3): 310-14.
- 15-Rasheed A, Tareen IA. Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts. *Pol J Pharmacol* 1995; 47(5):441-4.
- 16-Bhoir KK, Suryawanshi SA, Pandey AK. Effects of sub-lethal heroin administration on thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid hormones (T3, T4) and thyroid gland of *Musnorvegicus*. *J Environ Biol* 2009;30:989-94.
- 17-Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Reviews* 2010;31(1):98-132.
- 18-Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10(6):557-65.

Effect of Opium Addiction on T4, T3 and TSH in Male and Female Rats

Mami S^{1*}, Eghbali M¹, Khosravi A², Salati A.P³, Purmehdi Brojeni M⁴, Mami F⁴, Hushmandfar R¹

(Received: 23 Nov. 2010

Accepted: 8 Sep. 2011)

Abstract

Introduction: Opium addiction is a serious social problem in Iran. Beside the social effects, opium addiction has various physiologic consequences. Thyroid hormones have a direct effect on metabolism and at present study the effects of opium addiction on thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3) and thyroxin (T4) was evaluated.

Materials & Methods: 60 rats (30 male and 30 female weighting 250-300g) were randomly divided into control and addicted groups. Addicted groups received opium solution in gavage for 60 days, by the end of the study, blood samples were taken from all groups and T4, T3 and TSH of

addicted group were compared with control groups.

Findings: In male and female addicted rats T4 decreased and TSH increased but T3 did not alter significantly.

Discussion & Conclusion: It can be concluded that addiction to opium can cause an increase in TSH hormone and a decrease in T4 but no effect on T3. It can also be claimed that opium addiction can affect on the thyroid gland function.

Keywords: addiction, opium, thyroid hormone, rat

1. Dept of Veterinary Medicine, Ilam University, Ilam, Iran

2. Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Science, Ilam, Iran

3. Dept of Fishery, School of Natural Resources, Khoramshahr University of Marine Sciences & Technology, Khozestan, Iran

4. School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

*(corresponding author)