

## بررسی اثر مصرف مزمن مورفین بر فعالیت غده تیروئید در موش‌های صحرایی نر

دکتر محسن خلیلی نجف‌آبادی، دکتر علی باقری، علی هداوندخانی

### چکیده

**مقدمه:** محور هیپوتالاموس - هیپوفیز در انواع وابستگی‌های دارویی، به خصوص اعتیاد به مواد مخدر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. با توجه به نقش کلیدی تیروئید در فعالیت‌های حیاتی انسان و ارتباط مستقیم تیروئید با محور هیپوتالاموس - هیپوفیز، این مطالعه به بررسی اثر مزمن مورفین (وابستگی به مورفین) بر ترشحات تیروئید پرداخته است. شاید بتوان از نتایج این مطالعه برای درمان بیماران معتاد که علاوه بر تغییرات روانی با تغییرات فیزیولوژیک بدن هم رو به رو هستند استفاده کرد. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار انجام گرفت. اندازه‌گیری غلظت هورمون‌های  $T_4$ ،  $T_3$  و TSH در سرم جدا شده از خون رترو اوربیتال رت‌ها توسط کیت‌های هورمونی و به روش الیزا انجام پذیرفت (گروه شاهد  $n=50$ ). سپس با مصرف ۲۱ روزه مورفین (خوراکی و از طریق آب آشامیدنی) موش‌ها معتاد شدند. با خونگیری مجدد از موش‌ها اندازه‌گیری هورمون‌ها مجدداً (گروه معتاد  $n=50$ ) انجام گرفت. در مرحله بعد موش‌های معتاد به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول با تزریق نالوکسان ( $2 \text{ mg/kg}$ ) سندروم ترک فارماکولوژیک ایجاد شد (نالوکسان پس‌تیمار). در گروه دوم با قطع مصرف مورفین (بعد از ۲۱ روز) علائم سندروم ترک فیزیولوژیک مشاهده و بررسی شد. پس از بروز علائم سندروم ترک در دو گروه فیزیولوژیک و فارماکولوژیک، خونگیری و اندازه‌گیری‌های هورمونی مجدداً انجام گرفت. در گروه جداگانه‌ای قبل از مصرف مزمن مورفین، نالوکسان به صورت پیش‌تیمار تزریق و سپس مقادیر هورمونی اندازه‌گیری و با گروه‌های دیگر مقایسه شد ( $n=20$ ). **نتایج:** مقادیر  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH طی مصرف مزمن مورفین به ترتیب  $17/83$  و  $39/15$  درصد کاهش یافت، TSH بدون تغییر بود و  $T_3UP$  به میزان  $18/16$  درصد افزایش معنی‌دار یافت. مصرف نالوکسان پس‌تیمار (ترک فارماکولوژیک) سبب افزایش معنی‌دار اثر کاهشی مورفین بر  $T_3$  و کاهش اثر افزایشی مورفین بر  $T_3UP$  گردید. تزریق نالوکسان پیش‌تیمار در هیچ‌یک از اثرات مورفین بر هورمون‌های مذکور تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد. **نتیجه‌گیری:** کاهش  $T_3$  و  $T_4$  در دوره مصرف مزمن مورفین و عدم تغییر بارز میزان TSH در این دوره نشان دهنده عواملی است که خارج از محور هیپوتالاموس - هیپوفیز در تغییر این هورمون‌ها مؤثر است. با توجه به افزایش معنی‌دار  $T_3UP$  در دوره مصرف مزمن مورفین، احتمال افزایش ساخت پروتئین‌های متصل شونده به هورمون‌های تیروئیدی بالا رفته به این ترتیب می‌توان کاهش هورمون‌های مذکور را طی مصرف مزمن مورفین توجیه کرد.

**واژگان کلیدی:** اعتیاد، سندروم ترک، تیروکسین، تری‌یدوتیرونین، هورمون تحریک کننده غده تیروئید، موش صحرایی

### مقدمه

تغییرات فیزیولوژیک بدن علاوه بر تغییرات رفتاری و شناختی، از مهمترین پیامدهای مصرف مواد مخدر است. از مهمترین این تغییرات می‌توان به تغییرات هورمونی بدن اشاره کرد. تحقیقات انجام گرفته نشان داده‌اند که مصرف انواع مواد مخدر مثل الکل، تمامی ترکیبات تریاک و یا حتی داروهای وابسته کننده، می‌توانند بر روند کارکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز تأثیر بگذارند.<sup>۱،۲</sup> در این زمینه اگرچه

دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد  
دانشگاه شاهد  
نشانی مکانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان دهکده، دانشکده  
پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۷۴۳۵  
E-mail: najafabady@yahoo.com

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر آزمایشگاهی آلبینو از نژاد ویستار<sup>i</sup> (تهیه شده از انستیتو رازی) با محدوده وزنی gr ۲۵۰-۳۰۰ استفاده شد. حیوانات در دمای ۲۵±۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری طبیعی نگهداری می‌شدند و از آب و غذای کافی آزادانه برخوردار بودند.

### داروها

۱- سولفات مورفین<sup>ii</sup> خوراکی برای وابسته کردن حیوانات مورد استفاده قرار گرفت. این دارو در آب خوراکی حیوانات با دوزهای مشخص طی روزهای متوالی حل می‌شد. ۲- هیدروکلرید نالوکسان<sup>iii</sup> به صورت آمپول‌های ۰/۴ mg/ml به منظور ترک فارماکولوژیک استفاده شد. ۳- دی‌اتیل‌اتر<sup>iv</sup> جهت بیهوش کردن حیوانات در هنگام خونگیری از کنار چشم (شبکه رترواوربیتال) به صورت استنشاقی به کار رفت.

### چگونگی وابسته کردن حیوانات به سولفات مورفین

برای این منظور به مدت ۲۱ روز (۳ دوره ۲ روزه و یک دوره ۱۵ روزه) سولفات مورفین به آب مورد استفاده موش‌ها اضافه شد. غلظت مورفین به ترتیب در دو روز اول، دوم و سوم ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ و در ۱۵ روز بعدی ۰/۴ gr/lit بود.<sup>۱۵</sup> لازم به ذکر است برای از بین بردن طعم تلخ مورفین به آب آشامیدنی حیوانات سوکروز با غلظت ۲gr/lit اضافه شد.

### بررسی بروز علائم سندروم ترک<sup>v</sup>

برای ایجاد سندروم ترک از دو روش فیزیولوژیک و فارماکولوژیک استفاده شد. در روش فیزیولوژیک پس از قطع سولفات مورفین از آب خوراکی حیوانات تا حدود ۲۴ ساعت بعد علائم سندروم ترک بروز می‌کرد. در روش فارماکولوژیک از هیدروکلرید نالوکسان داخل صفاقی به

برخی محققان گزارش‌هایی مبنی بر عدم تأثیر مصرف الکل و هروئین بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز ارائه کرده‌اند،<sup>۳،۴</sup> یا در مورد هورمون‌های تری‌یدوتیرونین (T<sub>3</sub>) و تیروکسین (T<sub>4</sub>) هم گزارش متقنی مبنی بر تغییر این هورمون‌ها در پی مصرف الکل و هروئین ارائه نشده است،<sup>۵</sup> اکثر مطالعات انجام گرفته نشان داده‌اند که فعالیت محور مذکور طی مصرف مواد وابسته کننده تغییر می‌یابد.<sup>۶-۸</sup> در تأیید این مطلب تغییر فعالیت سیستم مونوآمینی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز طی وابستگی کاملاً به اثبات رسیده است.<sup>۹</sup> تحقیقات انجام گرفته بر روی مورفین نشان داده‌اند که مصرف مورفین می‌تواند فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز را کاهش دهد<sup>۱۱</sup> اما در مورد تغییر ترشح هورمون‌های T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub> و به ویژه هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) در پی مصرف مورفین گزارش‌های متفاوت و گاه متناقض ارائه شده است.<sup>۱۱، ۱۲</sup> گروهی از محققان کاهش TSH و عدم تغییر T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> را طی مصرف مورفین گزارش کرده‌اند.<sup>۱۳</sup> در مطالعات دیگر کاهش TSH، T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> در پی مصرف کوتاه مدت مورفین گزارش شده است.<sup>۱۴</sup> به طور کلی با وجود تناقض‌های موجود، اکثر مطالعات انجام گرفته اثر کوتاه مدت مورفین را بر غده تیروئید بررسی کرده‌اند یا اینکه در موش‌های معتاد مورد مطالعه، مورفین به صورت حاد تزریق شده است. داده‌های تحقیقات مذکور اکثراً افزایش T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> را در مدت زمان کوتاه گزارش کرده‌اند که پس از گذشت حدود یک ساعت به سطح اولیه خود باز می‌گردد.<sup>۱۴</sup> با توجه به گزارش‌های متناقض درباره تأثیر مورفین بر وضعیت ترشحی هورمون‌های تیروئید و همچنین بررسی اثر کوتاه مدت مورفین بر غده تیروئید توسط دیگر محققان و اهمیت تغییر سیستم هورمونی و به ویژه وضعیت ترشحی غده تیروئید به عنوان هورمون اصلی تنظیم کننده متابولیسم بدن، در مطالعه اخیر، اثر درازمدت مورفین بر این غده بررسی شده است. در حقیقت با توجه به اینکه در مدل انسانی اعتیاد، مورفین طولانی مدت مصرف می‌گردد، این تحقیق می‌تواند به تغییر هورمونی این غده در این دوره دست یابد. همچنین با توجه به بروز علائم سندروم ترک مورفین (که گاه منجر به فوت می‌گردد) در ترک بیماران معتاد، فعالیت ترشحی غده تیروئید در دوره سندروم ترک هم بررسی شده است.

i- Wistar

ii- Morphine sulfate

iii- Naloxone hydrochloride

iv- Diethylether

v- Withdrawal syndrome

سولفات مورفین معتاد شدند. در این مرحله خونگیری مجدد از حیوانات و سنجش سطح هورمونی انجام گرفت و میزان هورمون‌ها در دوران وابستگی به دست آمد (گروه معتاد ۵۰ n=). در ادامه کار، حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در یک گروه به روش فیزیولوژیک و در گروه دیگر به طریق فارماکولوژیک سندروم ترک ایجاد شد. با مشاهده علائم سندروم ترک برای مرتبه سوم خونگیری و اندازه‌گیری هورمون‌ها انجام شد. (در هر یک از گروه‌ها n=۲۵).

### روش‌های آماری

نتایج به دست آمده در گروه‌های مختلف بر حسب میانگین  $\pm$  خطای معیار (Mean  $\pm$  SEM) تعریف و سپس توسط آزمون آنالیز واریانس مقایسه بین گروه‌ها انجام گرفت. برای مقایسه میانگین بین دو گروه از آزمون t استفاده شد.

### نتایج

#### تغییرات سطح سرمی هورمون تری‌یودوتیرونین ( $T_3$ )

به طور کلی مصرف مزمن مورفین (اعتیاد) سبب کاهش معنی‌دار  $T_3$  می‌شود و تزریق نالوکسان پس از مصرف مورفین اثر کاهشی مورفین بر میزان  $T_3$  را به صورت بارزی افزایش می‌دهد [ $F(4, 165) = 14/526, p < 0/001$ ]. چنان که در نمودار (۱) مشاهده می‌شود، وابستگی به مورفین کاهش معنی‌داری ( $p < 0/01$ ) در سطح سرمی هورمون  $T_3$  به میزان ۱۷/۸۲ درصد ایجاد می‌کند. همچنین کاهش معنی‌دار ۴۷/۵۲ و ۲۷/۵۷ درصدی تری‌یودوتیرونین به ترتیب در گروه‌های ترک فارماکولوژیک ( $p < 0/001$ ) و ترک فیزیولوژیک ( $p < 0/01$ ) نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. مقایسه گروه معتاد با گروه‌های ترک فیزیولوژیک و ترک فارماکولوژیک نشان می‌دهد که فقط در بین گروه‌های معتاد و ترک فارماکولوژیک (تزریق نالوکسان به صورت پس‌تیمار) تفاوت معنی‌دار ۲۶/۱۳ درصدی ( $p < 0/001$ ) وجود دارد. عدم تفاوت معنی‌دار گروه معتاد با گروه پیش‌درمان با نالوکسان نشان دهنده عدم تأثیر نالوکسان قبل از مصرف مورفین است.

عنوان آنتاگونیست عمومی گیرنده‌های اوبیوئیدی با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد.<sup>۱۵</sup> حداکثر ۳۰ دقیقه پس از زمان تزریق نالوکسان علائم سندروم ترک آشکار می‌شد.

#### چگونگی خونگیری و جداسازی سرم

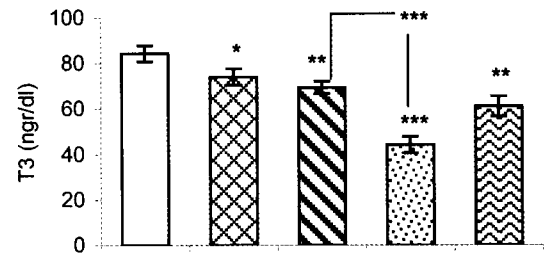
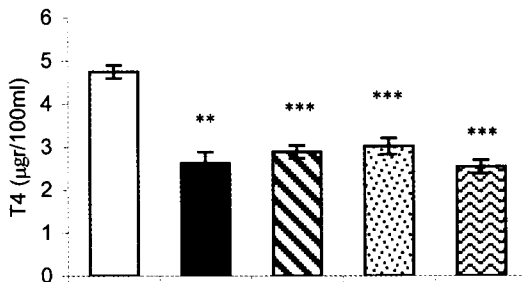
برای تهیه سرم مورد نظر ابتدا به کمک محافظه دسیکاتور، موش‌ها با داروی دی‌اتیل‌اتر استنشاقی بیهوش می‌شدند. سپس با استفاده از لوله موئینه از کنار داخلی چشم حیوانات با پاره کردن شبکه عروقی رترواوربیتال خونگیری انجام شد. پس از آن نمونه‌های خون به دست آمده به منظور لخته شدن و ایجاد سرم به مدت ۳۰ دقیقه در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. برای جداسازی سرم از لخته به کمک دستگاه سانتریفوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۵۰۰۰ عمل جداسازی انجام گرفت. سرم قرار گرفته بر روی لخته به کمک نمونه‌بردار جدا شد و تا هنگام سنجش هورمونی در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.

#### اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌ها

سنجش سطح سرمی هورمون‌های  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH با استفاده از کیت‌های هورمونی مربوطه به صورت تام انجام گرفت. کیت‌های مورد استفاده شامل  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH بودند که از شرکت Bio-Merica, USA تهیه شد بودند. برای اندازه‌گیری سطوح هورمونی از روش الیزا استفاده شده است. با توجه به تخصصی بودن اندازه‌گیری‌های هورمونی، این قسمت از آزمایش‌ها توسط کادر فنی آزمایشگاه پاتوبیولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی انجام گرفته است.

#### گروه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه قبل از ایجاد وابستگی به مورفین، سطح سرمی هورمون‌های  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH در تمامی حیوانات اندازه‌گیری و به عنوان گروه کنترل ( $n=50$ ) در نظر گرفته شد. سپس همه موش‌ها طبق روش شرح داده شده به



نمودار ۲- میزان هورمون T4 در گروه‌های معتاد، ترک فارماکولوژیک (پس تیمار با نالوکسان)، ترک فیزیولوژیک و پیش تیمار با نالوکسان در مقایسه با گروه کنترل به یک نسبت کاهش معنی‌دار پیدا کرده است. در حقیقت تیمار با نالوکسان اثر معنی‌داری در اثر کاهشی مورفین بر T4 نداشته است. [n=50 در گروه معتاد و کنترل، n=25 در هر یک از گروه‌های ترک \* ستون‌ها mean±SEM [F(4, 165)=23/697, \*\*\*p<0/001] نشان می‌دهند.

نمودار ۱- مصرف مزمن مورفین سبب کاهش معنی‌دار در میزان هورمون T3 شده است. مقایسه گروه معتاد با گروه پیش تیمار و پس تیمار با نالوکسان نشان می‌دهد که نالوکسان پس از تزریق مورفین (ترک فارماکولوژیک) اثر کاهشی مورفین بر T3 را به میزان مشخصی افزایش می‌دهد. [n=50 در گروه معتاد و کنترل، n=25 در هر یک از گروه‌های ترک \* ستون‌ها mean±SEM [F(4, 165)=14/526, \*\*\*p<0/001 و \*\*p<0/01] نشان می‌دهند.

#### تغییرات سطح سرمی هورمون تیروکسین (T4)

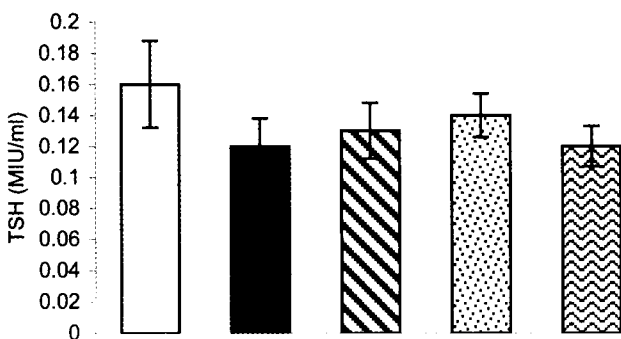
میزان هورمون تیروکسین در دوران وابستگی یا مصرف مزمن مورفین به میزان 39/15 درصد کاهش معنی‌دار (p<0/001) پیدا می‌کند. در ترک فارماکولوژیک و فیزیولوژیک به ترتیب کاهش معنی‌دار 26/42 و 46/52 درصدی (p<0/001) سطح سرمی T4 نسبت به گروه شاهد مشاهده می‌شود ولی مقایسه بین گروه‌های معتاد، معتاد پیش تیمار شده با نالوکسان، ترک فارماکولوژیک (پس تیمار با نالوکسان) و ترک فیزیولوژیک نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری بین این گروه‌ها وجود ندارد (نمودار ۲). به این ترتیب مصرف مزمن مورفین به صورت بارز T4 را کاهش می‌دهد و نالوکسان به صورت پیش یا پس تیمار اثری بر مقدار این کاهش نمی‌گذارد [p<0/001, F(4, 165)=23/697].

#### تغییرات سطح سرمی هورمون تیروتروپین (TSH)

سطح سرمی هورمون TSH در دوران وابستگی (مصرف مزمن مورفین) نسبت به حالت کنترل تغییر معنی‌داری پیدا نکرده است. همچنین مقایسه میزان این هورمون بین گروه‌های ترک فارماکولوژیک (پس تیمار با نالوکسان)، پیش تیمار با نالوکسان و ترک فیزیولوژیک با گروه‌های کنترل و معتاد نشان می‌دهد که نه تنها مصرف مزمن مورفین بلکه مصرف نالوکسان قبل و بعد از مورفین بر مقدار تغییر TSH اثر معنی‌داری نداشته است (نمودار شماره ۳).

#### T3UP تغییرات

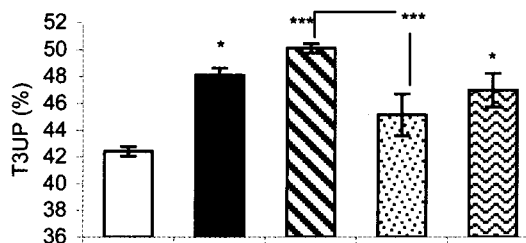
همانطور که نمودار شماره (۴) نشان می‌دهد، در دوران‌های وابستگی به مورفین و ترک فیزیولوژیک، T3UP به ترتیب به میزان 18/16 و 10/84٪ افزایش معنی‌دار پیدا کرده است. همچنین مقایسه میزان T3UP در گروه‌های ترک فارماکولوژیک و معتاد، افزایش 9/86 درصدی بیشتر را در



نمودار ۳- مصرف مزمن مورفین، پیش تیمار و پس تیمار با نالوکسان اثر معنی‌داری بر میزان هورمون TSH نداشته‌اند. (n=50 در گروه معتاد و کنترل، n=25 در هر یک از گروه‌های ترک). ستون‌ها mean±SEM را نشان می‌دهند.

گزارش‌های متناقض و گاهی هم‌راستا ارائه شده است. در بیشتر تحقیقات صورت گرفته اثرات حاد مورفین بر ترشح غده تیروئید گزارش شده است.<sup>۱۴</sup> در تحقیق حاضر، اثر مزمن مورفین بر این غده بررسی شده است. همانطور که داده‌ها نشان می‌دهند  $T_3$  و  $T_4$  در پی مصرف مزمن مورفین کاهش معنی‌دار پیدا کرده‌اند. نتایج این تحقیق با گزارش تال و گزارش وال سوتو که کاهش  $T_3$  و  $T_4$  را در پی مصرف حاد مورفین گزارش کرده‌اند هم‌راستا است.<sup>۱۴،۱۵</sup> به هر حال کاهش هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  گزارش شده در تحقیق ما در پی مصرف مزمن مورفین بوده است که احتمالاً با توجه به عدم تغییر TSH، آن را می‌توان به افزایش اتصال این هورمون‌ها به پروتئین‌های باندکننده پلاسما (یا افزایش سنتز این پروتئین‌ها) یا احتمالاً کاهش نیمه‌عمر یا حتی افزایش کلیانس هورمون‌های مذکور از طریق کلیه‌ها نسبت داد (لازم به ذکر است کیت‌های اندازه‌گیری TSH از نوع انسانی است که حساسیت کمتری نسبت به نوع حیوانی آن دارد اما کاربرد کیت‌ها برای تمام گروه‌ها این خطا را پوشش می‌دهد). با توجه به افزایش  $T_3UP$  در دوره مصرف مورفین و کاهش  $T_3$  و  $T_4$  می‌توان گفت که احتمال افزایش ساخت پروتئین‌های متصل‌کننده  $T_3$  و  $T_4$  در دوره مصرف مورفین بالاتر از بقیه احتمالات است. به این ترتیب، افزایش پروتئین‌های متصل‌کننده  $T_3$  و  $T_4$ ، پایین بودن سطح این هورمون‌ها و بالا بودن  $T_3UP$  را طی مصرف مزمن توجیه می‌کند. درباره تقویت معنی‌دار اثر کاهشی مورفین بر مقدار  $T_3$  در دوره سندروم ترک فارماکولوژیک پس بعد از تزریق نالوکسان، می‌توان گفت احتمالاً افزایش کمتر سطح  $T_3UP$  در این دوره نسبت به دوره اعتیاد می‌تواند مؤید کاهش سنتز  $T_3$  در این دوره باشد اما چون TSH در این دوره تغییر معنی‌داری نداشته است، توجیه مذکور با احتیاط مطرح می‌شود و علت یا عوامل دیگر (که با نتایج این مقاله به دست نیامده‌اند) را نمی‌توان از نظر دور داشت (مثل تأثیر مستقیم نالوکسان بر غده تیروئید و کاهش سنتز  $T_3$ ). به این ترتیب با وجود گزارش عدم تأثیر تزریق نالوکسان در پی مصرف حاد مورفین بر میزان هورمون‌های تیروئیدی،<sup>۱۴</sup> در مطالعه ما نشان داده شد تزریق نالوکسان بعد از مصرف مزمن مورفین (سندروم ترک فارماکولوژیک) سطح هورمونی  $T_3$  تیروئیدی را نسبت به حالتی که فقط مورفین مصرف می‌شود به میزان معنی‌داری کاهش می‌دهد. از سوی دیگر در راستای نتایج دیگران<sup>۱۴</sup> که گزارش کرده‌اند مصرف نالوکسان به صورت

گروه معتاد نشان می‌دهد [F(۴, ۱۶۵)=۲۲/۲۰۳, p<۰/۰۰۱]. به این ترتیب مصرف مزمن مورفین  $T_3UP$  را به میزان بارزی افزایش داده است به طوری که مصرف نالوکسان قبل از مصرف مورفین بی‌اثر بوده اما بعد از مصرف مورفین توانسته است اثر افزایشی مورفین بر میزان  $T_3UP$  را به میزان بارزی کاهش دهد.



نمودار ۴-  $T_3UP$  در پی مصرف مزمن مورفین افزایش معنی‌دار پیدا کرده است. مصرف نالوکسان به صورت پس‌تیمار (ترک فارماکولوژیک) سبب کاهش اثر افزایشی مورفین بر مقدار  $T_3UP$  به صورت معنی‌دار شده است، [n=۵۰ در گروه معتاد و کنترل، n=۲۵ در هر یک از گروه‌های ترک \*\*\*p<۰/۰۰۱ و \*\*\*p<۰/۰۱]. [F(۴, ۱۶۵)=۲۲/۲۰۳, \*\*p<۰/۰۱] ستون‌ها mean±SEM را نشان می‌دهند.

## بحث

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز از مهمترین قسمتهایی است که طی وابستگی به مواد مخدر و داروها دستخوش تغییرات می‌گردد.<sup>۷، ۸</sup> با توجه به اینکه غده هیپوفیز با ترشح هورمون‌های تحریک‌کننده، کنترل ترشح هورمون‌های غده دیگر بدن را بر عهده دارد، وابستگی به هر ماده‌ای احتمالاً بر سطح ترشحات غده داخلی بدن تأثیر می‌گذارد. در تحقیق حاضر تغییر فعالیت ترشحات غده تیروئید به عنوان غده اصلی تنظیم‌کننده متابولیسم بدن طی وابستگی به مورفین بررسی شده است. مشخص شده مصرف الکل، کوکائین یا هرئین بر میزان ترشح هورمون‌های هیپوفیز و احیاناً  $T_3$  و  $T_4$  بی‌اثر است.<sup>۷، ۵</sup> اما گزارش‌هایی هم مبنی بر تغییر هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  ارائه شده که بیشتر به علت تأثیر مستقیم این مواد بر غده تیروئید بوده است.<sup>۹</sup> از بین مواد مخدر، درباره تأثیر مورفین بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و همچنین میزان ترشح هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$

پیش‌تیمار بر اثر حاد مورفین بر هورمون‌های تیروئید بی‌اثر است، داده‌های این مطالعه هم نشان داد که مصرف نالوکسان قبل از مصرف مزمن مورفین اثر معنی‌داری بر میزان هورمون‌های غده تیروئید نمی‌گذارد. با وجود هماهنگی این دو نتیجه شاید بتوان گفت چون مورفین به صورت مزمن مصرف شده است، اثر حاد یا لحظه‌ای نالوکسان پیش‌تیمار نتوانسته است بر اثر دراز مدت مورفین تداخلی ایجاد نماید. در نهایت با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار سطوح هورمونی  $T_3$  و  $T_4$  در سندروم ترک فیزیولوژیک و فارماکولوژیک (تزریق نالوکسان) می‌توان نتیجه گرفت که اثر نالوکسان بر تأثیرات مصرف یا قطع مصرف مورفین بر غده تیروئید معنی‌دار نیست.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد در دوران‌های وابستگی به مورفین (مصرف مزمن مورفین) و سندروم ترک میزان  $T_3$  و

$T_4$  کاهش و  $T_3UP$  افزایش معنی‌دار می‌یابد و TSH بدون تغییر باقی می‌ماند. همچنین مصرف نالوکسان پیش‌تیمار بر هیچ‌یک از تغییرات هورمونی ناشی از مصرف مزمن مورفین اثر نداشته است اما مصرف نالوکسان پس‌تیمار سبب کاهش معنی‌دار اثر افزایشی مورفین بر مقدار  $T_3UP$  و افزایش معنی‌دار اثر کاهش‌ی مورفین بر مقدار  $T_3$  شده است.

## سپاسگزاری

بدین‌وسیله از کادر آزمایشگاه پاتوبیولوژی بیمارستان شهید مصطفی خمینی تهران که زحمت اندازه‌گیری‌های هورمونی این تحقیق را بر عهده داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

دریافت	اعلام نظر داوران	دریافت اصلاحیه	اعلام پاسخ بررسی مجدد	دریافت اصلاحیه نهایی	پذیرش
۸۳/۴/۲۵	۸۳/۷/۱۵	۸۳/۱۰/۲۷	-	-	۸۳/۱۰/۳۰

## References

- Chan V, Wang C, Yeung RT. Effects of heroin addiction on thyrotrophin, thyroid hormones and prolactin secretion in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1979 Jun;10(6):557-65.
- Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction*. 2002 Nov;97(11):1369-81.
- Brambilla F, Nobile P, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W, Meroni PL. Effects of chronic heroin addiction on pituitary-thyroid function in man. *J Endocrinol Invest*. 1980 Jul-Sep;3(3):251-5.
- Vescovi PP, Pezzarossa A. Thyrotropin-releasing hormone-induced GH release after cocaine withdrawal in cocaine addicts. *Neuropeptides*. 1999 Dec;33(6):522-5.
- Rasheed A, Tareen IA. Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts. *Pol J Pharmacol*. 1995 Sep-Oct;47(5):441-4.
- Bhargava HN, Das S, Bansinath M, Prasad R. The binding of 3H-(3-MeHis2) thyrotropin releasing hormone to brain and pituitary membranes of morphine tolerant-dependent and abstinent rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989 Sep;34(1):7-12.
- Kaptein EM. Hormone-specific alterations of  $T_4$ ,  $T_3$ , and reverse  $T_3$  metabolism with recent ethanol abstinence in humans. *Am J Physiol*. 1997 Feb;272(2 Pt 1):E191-200.
- Benavides M, Laorden ML, Garcia-Borron JC, Milanes MV. Regulation of tyrosine hydroxylase levels and activity and Fos expression during opioid withdrawal in the hypothalamic PVN and medulla oblongata catecholaminergic cell groups innervating the PVN. *Eur J Neurosci*. 2003 Jan;17(1):103-12.
- Gabriel SM, Simpkins JW, Millard WJ. Changes in anterior pituitary hormone secretion and hypothalamic catecholamine metabolism during morphine withdrawal in the female rat. *Brain Res*. 1985 Oct 28;346(1):15-21.
- Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003 Aug;24(4):523-38.
- Idanpaan-Heikkila JJ, Rauhala P, Tuominen RK, Tuomainen P, Zolotov N, Mannisto PT. Morphine withdrawal alters anterior pituitary hormone secretion, brain endopeptidase activity and brain monoamine metabolism in the rat. *Pharmacol Toxicol*. 1996 Mar;78(3):129-35.
- Rauhala P, Mannisto PT, Tuominen RK. Effect of chronic morphine treatment on thyrotropin and prolactin levels and acute hormone responses in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 Aug;246(2):649-54.
- del Valle-Soto ME, Iglesias L, Calzada B, Vega JA, Hernandez LC, Perez-Casas A. Effects of morphine on the pituitary-thyroid axis: morphological and analytical studies. *Funct Dev Morphol*. 1991;1(4):3-6.
- Tal E, Koranyi L, Kovacs Z, Endroczi E. Short-term effect of morphine on the thyroid gland in male rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Apr;105(4):511-4.
- Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol*. 1982 Mar;75(3):485-91.