

اثر وابستگی به مورفین بر غلظت عناصر کمیاب مس، روی و منگنز در سرم موش‌های صحرایی نر

نامدار یوسف وند^{۱*}، مهناز قوسی^۲، علی پورمتعب^۳

^۱مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، ^۲گروه زیست شناسی، دانشگاه رازی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، ^۳گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، کرمانشاه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۴/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۳

چکیده

زمینه و هدف: برخی مطالعات گزارش کرده اند که میزان عناصر کمیاب در افراد سوء مصرف کننده مواد اعتیادآور تغییر کرده است. با توجه به اثرات چند گانه عناصر کمیاب بر سیستم ایمنی و تأثیر آنها بر استعداد ابتلا به عوامل عفونت‌زا، این مطالعه اثرات وابستگی به مورفین بر غلظت عناصر کمیاب منتخب مس، روی و منگنز در سرم موش‌های صحرایی نر را بررسی نمود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه مساوی کنترل و وابسته به مورفین تقسیم شدند. حیوانات گروه وابسته به مدت ۳۰ روز متوالی و روزانه دو بار به صورت زیرجلدی مورفین دریافت نمودند. دوز مورفین در روز اول ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بر کیلوگرم بود و روزانه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش یافت تا در روز سی ام به دوز ماکزیمم ۶۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم رسید. حیوانات گروه کنترل، به جای مورفین، مقدار ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم سرم فیزیولوژیک به مدت ۳۰ روز متوالی دریافت نمودند در هر دو گروه، علایم سندرم ترک با تزریق ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان به ۴ حیوان از هر گروه بررسی گردید. غلظت سرمی عناصر روی، مس و منگنز با دستگاه اسپکترومتر جفت شده با پلاسمای القایی با دکتور نشر نوری (ICP-OES) تعیین شد. داده‌ها با آزمون آماری آزمون تی دانشجویی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: غلظت‌های سرمی روی و مس نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر ($P < 0/05$) و غلظت سرمی منگنز در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: وابستگی به مورفین ممکن است بر وضعیت عناصر کمیاب در سرم موش صحرایی اثرگذار باشد.

واژه‌های کلیدی: مورفین، عناصر کمیاب، موش صحرایی

* نویسنده مسئول: دکتر نامدار یوسف وند، کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

Email: yousofnam@yahoo.com

مقدمه

اعتیاد به مواد اپیوئیدی یکی از مشکلات عمده جوامع بشری است و درمان آن از اولویت‌های بهداشتی جامعه به شمار می‌آید و مطالعه در این زمینه نیز اهمیت خاصی دارد. جنبه‌های مختلف وابستگی به اپیوئیدها کاملاً روشن نیست و شیوع بالای اعتیاد به اپیوئیدها در کشور ما از جمله مواردی است که توجه به درمان معتادان را ضروری می‌سازد. انواع گوناگونی از مواد مخدر نظیر اپیوم‌ها (هروئین و پتدین)، کاناویس (بنگ) و قرص‌های خواب‌آور وجود دارند. بیشتر این داروها محرک روانی هستند که باعث کمبودهای تغذیه‌ای چندگانه یا سوء تغذیه می‌شوند (۱). خود این داروها سرکوب کننده سیستم ایمنی هستند و مصرف این داروها باعث از بین رفتن اشتها می‌شود و بر عادت غذایی اثر می‌گذارند (۲). گزارش‌هایی وجود دارد که طبق آنها مصرف مواد مخدر باعث تغییر میزان عناصر کمیاب در بدن (انسان) می‌شود (۳ و ۴). همچنین گزارش شده است که شایع‌ترین دلیل علایم و بیماری‌های معتادان نقص ایمنی است (۵) و اعتیاد از طریق تأثیر بر تغذیه باعث القاء نقص ایمنی می‌شود (۱). مطالعات نشان می‌دهند که کمبودهای تغذیه‌ای نظیر تغذیه ضعیف یا کمبود مزمن انرژی و سوء تغذیه پروتئین-انرژی که در میان معتادان به مواد مخدر شایع است، به همه اشکال عملکرد ایمنی آسیب می‌رساند و این امر دلیل مستعدتر بودن معتادان به عفونت‌هایی مثل هیپاتیت، ایدز و عفونت‌های قابل انتقال جنسی می‌باشد (۶). این امر می‌تواند باعث کمبود ریز مغذی‌ها شود و بنابراین

استعداد ابتلا به عوامل عفونت‌زا از جمله عفونت ایدز را تحت تأثیر قرار دهد (۱).

عناصر کمیاب عملکردهای متنوعی در بدن انسان از محدوده ایجاد ایمنی تا حفاظت آنتی‌اکسیدانی بازی می‌کنند (۷ و ۸). برای مثال عنصر مس برای تشکیل گلوبول‌های قرمز، متابولیسم طبیعی لپید و آهن ضروری است (۹ و ۱۰). روی یک جزء فلزی ساختار داخلی یا یک کوفاکتور فعال کننده بیش از ۷۰ سیستم آنزیمی مهم مانند: کربنیک انیدراز، آلکالین فسفاتاز، دهیدروژناز و کربوکسی پپتیداز است و سرعت سنتز نوکلئوپروتئین‌ها و دیگر پروتئین‌ها را تنظیم می‌کند (پلیمرزهای RNA و DNA آنزیم‌های وابسته به روی هستند). روی یک تنظیم کننده مهم فعالیت سلول‌های التهابی گوناگون مانند: ماکروفاژها و لکوسیت‌ها است (۱۱). تحقیقات نشان داده است که عملکرد همه انواع سلول‌های ایمنی پس از تغییر غلظت روی در بدن تغییر پیدا می‌کند (۱۲). منگنز در عملکرد سیستم‌های زنده متعددی دخیل بوده و برای عملکرد نرمال سیستم ایمنی، تنظیم قند خون و انرژی سلول، تولید مثل، هضم و رشد استخوان لازم است و به مکانیسم‌های حفاظت در برابر رادیکال‌های آزاد کمک می‌کند (۱۳). از طرفی کمبود هر یک از عناصر کمیاب شدیداً بر عملکردهای طبیعی بدن انسان اثر می‌گذارد. گزارش شده که بار اضافه عناصر کمیاب باعث ایمنوتوکسیسیته می‌شود (۱۴ و ۱۵) و تغییر میزان عناصر کمیاب ممکن است به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن آسیب برساند (۹ و ۱۰).

اگرچه روشن شده است که معتادان به داروهای مخدر یک گروه در معرض خطر بالا برای

حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. حیوانات به طور تصادفی به دو گروه مساوی زیرتقسیم شدند؛

گروه حیوانات وابسته به مورفین که در روز اول ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر بر کیلوگرم سولفات مورفین دریافت کردند که تا روز سیام، روزانه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم به این دوز افزوده می شد. بیشترین دوز در روز سیام ۶۸ میلی گرم بر میلی لیتر بر کیلوگرم بود و تزریقات در این گروه دوبار در شبانه روز به صورت زیرجلدی انجام می شد. در روز سیام، حیوانات این گروه به دو زیر گروه تقسیم شدند؛ در زیر گروه اول (۴سر) علایم سندرم ترک پس از گذشت نیم ساعت از آخرین تزریق مورفین با تجویز درون صفاقی نالوکسان ۴ میلی بر کیلوگرم بررسی گردید (۱۶) و موش‌هایی که نالوکسان دریافت کرده بودند از روند مطالعه خارج شدند. در زیر گروه دوم (۸ سر) بعد از گذشت ۲ ساعت از آخرین تزریق مورفین، تحت بیهوشی عمیق از سمت راست قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد.

گروه کنترل، که به این حیوانات به مدت سی روز سرم فیزیولوژی (سالین) به صورت زیر جلدی دوبار در شبانه روز در واحد حجمی ۱ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق می شد؛ حیوانات این گروه نیز به دو زیر گروه تقسیم شدند؛ در زیر گروه اول (۴ سر) علایم سندرم ترک پس از گذشت نیم ساعت از آخرین تزریق سرم فیزیولوژی با تجویز نالوکسان بررسی گردید و در زیر گروه دوم (۸ سر) از حیوانات بعد از گذشت ۲ ساعت از زمان آخرین تزریق سرم

تخریب بسیاری از فرآیندهای همئوستازی (تعادل زیستی) هستند، اما اطلاعات کمی درباره تغییرات غلظت‌های سرمی عناصر کمیاب بعد از مصرف مواد روانگردان و مخدر وجود دارد. این مطالعه به منظور بررسی اثر وابستگی به مورفین بر سطح سرمی عناصر کمیاب منگنز، مس و روی انجام شد. در مطالعاتی که در مورد تأثیر مواد اپیوئیدی بر عناصر بدن صورت گرفته است، اولاً نتایج متناقضی در مورد افزایش یا کاهش بعضی از عناصر بیان شده است و ثانیاً این نتایج حاصل مطالعات معدودی بر روی انسان‌های معتاد است که ممکن است تأثیرات متغیرهای دیگری از جمله وضعیت تغذیه‌ای، استرس، التهاب و بیماری‌های عفونی و دیگر عوامل مخدوشگر تأثیرگذار نادیده گرفته شده باشد، لذا در این مطالعه برآن شدیم تا اثرات اعتیاد به مورفین بر میزان عناصر کمیاب در شرایط کنترل شده‌تری در آزمایشگاه بررسی شوند.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد حیوانات در هر قفس ۴ عدد بود که در اتاق نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی گروه زیست‌شناسی دانشگاه رازی نگهداری شدند. در طول انجام مراحل آزمایش از نظر تغذیه و سایر عوامل محیطی (دمای محیط 22 ± 2 درجه‌ی سلسیوس و رطوبت آن ۳۰ تا ۴۰ درصد، میزان تابش نور یک دوره متناوب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) تحت کنترل بودند. آب مصرفی از آب لوله‌کشی شهری تأمین می‌شد و

فیزیولوژی، بیهوش شده و از آنها همانند گروه قبل خون‌گیری به عمل آمد.

پودر خالص سولفات مورفین از شرکت تمار ایران و نالوکسان از شرکت داروپخش ایران، پراکسید هیدروژن، اسید نیتریک خالص، محلول‌های استاندارد فوق خالص روی، مس و منگنز از شرکت مرک آلمان تهیه شد. همه مواد مورد استفاده در این آزمایش خلوص آزمایشگاهی داشتند. سولفات مورفین در سرم فیزیولوژی حل گردید. برای شستشوی ظروف و رقیق‌سازی نمونه‌ها از اسیدنیتریک ۱۰ درصد و آب دیونیزه استفاده شد.

در پایان دوره‌ی تیمار، حیوانات با کلروفرم بیهوش شده و از دهلیز راست قلب حیوان خون‌گیری به عمل آمد. از هر موش حدود ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد و به منظور جداسازی سرم، نمونه‌های خونی به لوله‌هایی که قبلاً با اسید نیتریک ۱۰ درصد و آب دیونیزه شستشو داده شده بودند، منتقل گردید و نمونه‌ها به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق ثابت ماندند. نمونه‌های جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد تا سرم از لخته خون جدا شود. نمونه‌های سرمی برای اندازه‌گیری غلظت سرمی مس، روی و منگنز در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. جهت زدودن مواد معدنی، تمام وسایلی که جهت مراحل نمونه‌گیری، سانتریفوژ، نگهداری و رقیق‌سازی نمونه‌ها و اندازه‌گیری عناصر مورد استفاده قرار گرفتند، به مدت ۲۴ ساعت در اسید نیتریک ۱۰ درصد قرار گرفتند. سپس این ظروف سه بار در آب دیونیزه شسته شده و با همان ظرفی که شستشو در آن صورت گرفته بود در انکوباتور قرار

گرفتند (۱۷). نمونه‌ها جهت اندازه‌گیری غلظت عناصر، پس از مینراله شدن آنها به وسیله هضم کردن با اسید نیتریک، به این صورت که شرح داده می‌شود آماده شدند. میزان ۰/۵ میلی‌لیتر از نمونه سرم هر حیوان جدا و به تدریج با اضافه کردن ۳ میلی‌لیتر از مخلوط آب دیونیزه و اسیدنیتریک خالص با نسبت ۱:۱ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد. سپس با اضافه کردن ۱/۵ میلی‌لیتر آب اکسیژنه به مدت ۲۰ دقیقه فرآیند هضم ادامه یافت. سپس محلول سرد شده و با اضافه کردن آب دیونیزه به حجم ۵ میلی‌لیتر رسید (۱۸). نمونه‌های حاوی مواد آلی عموماً با کمک اسیدهای اکسیدکننده و عمدتاً اسیدنیتریک و موادی مثل آب اکسیژنه به دی‌اکسیدکربن تجزیه و کاملاً مینراله می‌شوند (۱۹). جهت سنجش عناصر کمیاب از دستگاه اسپکترومتر جفت شده با پلاسما القایی با دکتور نشر نوری (مدل واریان - استرالیا) استفاده شد.

داده‌های به‌دست آمده از سنجش‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف پد پریزم^(۱) و اکسل و آزمون آماری تی دانشجویی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

پنج دقیقه پس از تزریق نالوکسان هیدروکلراید با دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم علایم سندرم ترک شامل؛ پرش، کشش بدن، افتادگی پلک‌ها و به خصوص اسهال در طول مدت ۲۰ دقیقه بررسی گردید. تمامی حیوانات تحت تیمار با مورفین مواردی

1-Graphpad Prism

است. نتایج یک مطالعه که بر روی مردانی که از چند دارو (هروئین، فن سدیل، کانابیس، داروهای تزریقی مثل پتدین یا بوپرنورفین) استفاده می‌کردند، انجام شده، مشخص نموده که افزایش معنی داری در غلظت‌های روی و مس سرم در افراد وابسته به دارو وجود دارد. نتایج مطالعه حاضر در مدل حیوانی آن گزارش را تأیید می‌کند. بر اساس آن گزارش میزان سرمی روی به وسیله طول دوره سوء مصرف دارو تغییر نکرده بود (۲). در مطالعه دیگری که روی افراد سوء مصرف‌کننده از مواد و داروها انجام شد میزان بالاتر مس و مقادیر پایین‌تر روی در مقایسه با افراد گروه کنترل گزارش گردیده است (۵). داده‌های مطالعه حاضر در باره روی، با مشاهدات آنها مخالف، ولی درباره مس با مشاهدات آنها مشابه است. یافته‌های یک مطالعه نشان داده است که میزان عناصر کمیاب در موش‌های صحرایی تیمار شده با دوزهای متغیر و ثابت هروئین و نیز در گروه‌هایی که با تزریق نالوکسان دچار سندرم ترک شده بودند تحت تأثیر قرار گرفته است (۲۰). در مطالعه آنها میزان روی در موش‌های صحرایی وابسته به دوز متغیر هروئین تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشته است که این نتیجه با نتیجه مطالعه حاضر در گروه حیوانات وابسته به مورفین متفاوت است. در پژوهش آنها میزان مس در سرم در گروه‌های وابسته به دوز ثابت و وابسته به دوز متغیر هروئین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشته، اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان مس در گروه وابسته به مورفین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است.

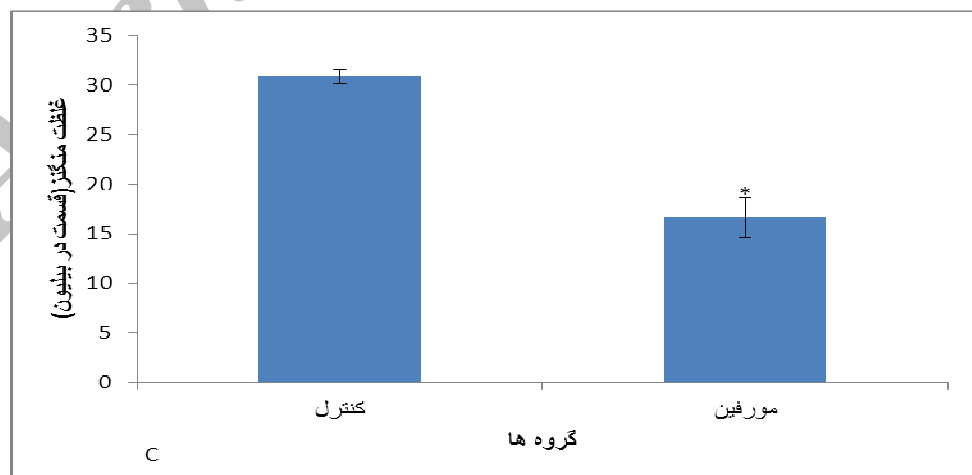
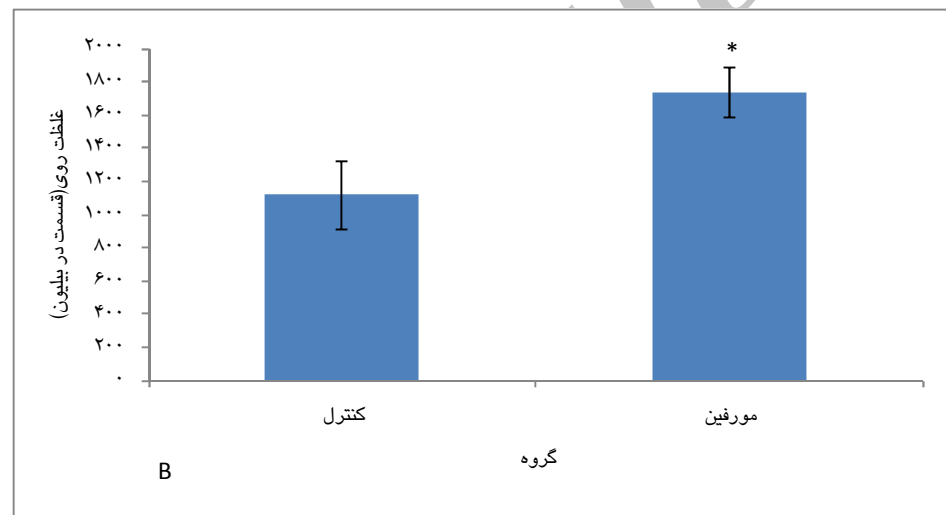
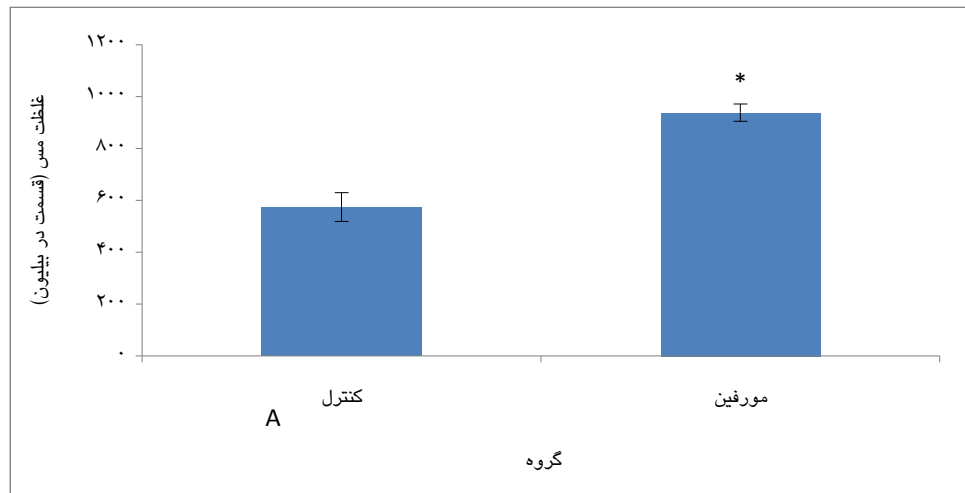
از علائم سندرم ترک از قبیل؛ لرزش، سیخ شدن موها، اسهال، حرکات شبیه سگ خیس، چشم‌های نیمه بسته به مدت حداقل یک دقیقه و کشیدن شکم روی سطح با چرخش به جلو با یک یا هر دو پا را نشان دادند، اما در گروه کنترل این علائم مشاهده نشد (۱۶). با توجه به هدف این مطالعه، این علائم مورد شمارش قرار نگرفت.

بررسی داده‌های حاصل از سنجش میزان عناصر نشان داد که میانگین غلظت سرمی مس در گروه تیمار شده با مورفین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). میانگین غلظت سرمی روی در گروه تیمار شده با مورفین نیز نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.05$). در حالی که میانگین غلظت سرمی منگنز در گروه تیمار شده با مورفین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0.05$) (نمودار ۱).

بحث

وضعیت تغذیه ای نامناسب و آسیب عملکرد ایمنی در میان افراد معتاد شایع است (۶) عناصر کمیاب ضروری عناصر تنظیمی مولکول‌های زیستی متعددی در متابولیسم ارگانسیم‌ها هستند (۲۰) و تغییرات مقدار آنها در بدن بر استعداد ابتلا به عوامل عفونت‌زا تأثیر می‌گذارد (۱). در این مطالعه تغییر میزان سرمی عناصر کمیاب مس، روی و منگنز پس از ایجاد وابستگی به مورفین در حیوانات بررسی شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان سرمی مس و روی در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری متفاوت



نمودار ۱: مقایسه غلظت سرمی عناصر کلسیم مس (A)، روی (B) و منگنز (C) در موش های صحرائی نر مورد مطالعه
* اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($p < 0.05$)

استرس، التهاب و بیماری‌های عفونی و دیگر عوارض جانبی بعنوان عوامل مداخله‌گر تأثیرگذار نادیده گرفته شده باشند. بنابراین در مطالعه حاضر اثرات وابستگی به مورفین بر میزان برخی از عناصر کمیاب در شرایط کنترل شده‌تر آزمایشگاه بر روی حیوانات بررسی شد.

نتیجه‌گیری

داده‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کنند که سوء مصرف مواد می‌تواند، موجب تغییر در غلظت سرمی عناصر کمیاب و عدم تعادل آنها شود. این تغییر در غلظت عناصر کمیاب و عدم هم‌مؤسزایی عناصر ممکن است باعث ناهماهنگی سیستم بدن گردد. این که چنین تغییراتی بر کدام یک از سیستم‌های بدن آسیب می‌رساند، تحقیقات بیشتری لازم دارد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بود. نویسندگان این مقاله از حمایت‌های مالی این مؤسسه تشکر و قدردانی می‌نمایند. هم‌چنین از آقای دکتر سعید جلالی هنرمند و خانم رزا فخری از آزمایشگاه مرجع دانشکده کشاورزی دانشگاه رازی و خانم دکتر مرضیه صادقی از آزمایشگاه شیمی تجزیه دانشگاه رازی و آقای دکتر امیر کیانی از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به دلیل همکاری در سنجش عناصر تشکر و سپاسگزاری می‌کنند.

در یک مطالعه که بر روی انسان‌های معتاد بالغ از هر دو جنس انجام شد، میزان بعضی از عناصر کمیاب در سرم اندازه‌گیری و گزارش شد و میزان مس خون در مردان در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافته گزارش شده در حالی که غلظت عنصر روی متناسب با دوره مصرف هروئین به طور معنی داری کاهش نشان داده است (۳). در یک مطالعه دیگر اثر مصرف هروئین بر سطح مس پلاسما در مردان معتاد بررسی شده و نتایج نشان داده است که غلظت سرمی مس در آنها بالاتر از گروه کنترل بوده است (۴). گزارش دیگری نیز میزان سرمی مس در افراد سوء مصرف کننده مواد را بالاتر از افراد سالم گزارش کرده است (۵) نتایج مطالعه ما درباره مس با آن مشاهدات را تأیید می‌کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطح منگنز هم در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کمتر است. در مطالعه سمک و همکاران (۲۰۱۱) روی موش صحرایی، میزان منگنز در گروه وابسته به دوز افزایش یابنده هروئین کاهش یافته بود (۲۰) که این مشاهدات با نتایج مطالعه حاضر مشابه است. در مطالعه المینر و همکاران (۱۹۹۶) بر روی انسان‌ها غلظت سرمی منگنز متناسب با دوره مصرف هروئین و در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشته است (۳). این مشاهدات با نتایج مطالعه حاضر موافق است.

با بررسی مطالعات دیگر می‌توان دریافت که بیشتر نتایج آنها حاصل مطالعات محدود و محدودی بر روی انسان‌های معتاد است و ممکن است در آنها اثرات متغیرهای دیگر از جمله؛ وضعیت تغذیه‌ای،

REFERENCES

1. Varela P, Marcos A, Santacruz I, Ripoll S, Requejo AM. Human immunodeficiency virus infection and nutritional status in female drug addicts undergoing detoxification: anthropometric and immunologic assessments. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (2):504–8.
2. Hossain KJ, Kamal M, Ahsan M, Islam SN. Serum antioxidant micromineral (Cu, Zn, and Fe) status of drug dependent subjects: influence of illicit drugs and lifestyle. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2007; 2:12.
3. Elnimr T, Hashem A, Assar R. Heroin dependence effects on some major and trace elements. *Biol Trace Elem Res* 1996; 54:153– 8.
4. Piekoszewski W, Pach L, Sadlik J, Winnik L. Changes in serum copper level during detoxification of acutely poisoned drug addicts. *Biol Trace Elem Res* 2000; 78(1–3): 1-6.
5. Mannan SJ, Abulkalam AM, Ullah Md A, Abdullah AM, Rayhan Md I, Ahsan MS, Hasnat A. Investigation of serum trace element, malondialdehyde and immune status in drug abuser patients undergoing detoxification. *Biol Trace Elem Res* 2010; DOI 10.1007/s12011-010-8696-z.
6. Islam SN, Hossain KJ, Kamal M, Ahsan M. Serum immunoglobulins and white blood cells status of drug addicts: influence of illicit drugs and sex habit. *Addict Boil* 2004; 9(1):27–33.
7. Hallberg L, Sandstrom B, Ralph A, Arthur J. Iron, zinc and other trace elements. In: Garrow JS, James WPT, Ralph A (eds) *Human nutrition and dietetics*. 10th ed. UK: Harcourt Publishers Ltd; 2000;177–210.
8. Wojciech P, Janusz P, Krystyna S, Lidia W. Changes in serum copper level during detoxification of acutely poisoned drug addicts. *Biol Trace Elem Res* 2000; 78(1):1-10.
9. Klevay LM, Inman L, Johnson LK. Increased cholesterol in plasma in a young man during experimental copper depletion. *Metabolism* 1984; 33: 1112-8.
10. Reiser S, Powell A, Yang CY, Canary JJ. Effect of copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. *Nutrition Reports International* 1987; 36: 641- 9.
11. Parasad AS. Clinical Endocrinological and biological effects of zinc deficiency. *Clin Endocrin Metab* 1985; 14(3): 567-89.
12. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagali L, Facchini A, Erminia M, et al. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects \geq 90 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 590–8.
13. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26: 353–62.
14. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:460–3.
15. Chandra RK. Introduction and state of the art and science of nutrition and immunology. *Ann NutrMetab* 2001; 45(1): 288.
16. Pourmotabbed A, Mehrabi NE, Soraya F, Moradi S, Haghhighizad H, Tahmassian H. The effect of morphine dependency on spatial learning and memory in male rat. *Journal of Medical Sciences University Iran* 1998; 15(58): 81-90.
17. Sidney P, Colowick and Nathan, O Kaplan. *Method in enzymology, methabolic biochemistry* 1988; Part A 422-34.
18. Standard Operation Procedure, Analysis of major, minor and trace elements in animal tissue samples with ICP-OES and ICP-MS. Soil & Plant Analysis Laboratory. University of Wisconsin – Madison; [cited octóbr 2005] Available at: URL <http://uwlab.soils.wisc.edu/files/produres/animal-icp>.
19. Kotz L, Kaiser G, Tschopel G, Tolg ZG. Theory of sample preparation using acid digestion, pressure digestion and microwave digestion (microwave decomposition). *Anal Chem* 1972; 260: 207- 9.
20. Cemek M, Büyükokuroğlu ME, Hazman Ö, Bulut S, Konuk M, Birdane Y. Antioxidant Enzyme and element status in heroin addiction or heroin withdrawal in rats: Efect of melatonin and vitamin E Plus Se. *Biol Trace Elem Res* 2011; 139(1):41-54.

The Effect of Morphine Dependency on Serum Levels of Trace Elements (Copper, Zinc, and Manganese) in Male Rats

Yousofvand N^{1*}, Ghowsi M², Pourmotabbed A³

¹Social Development & Health promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, ² Department of Biology, Razi University, Kermanshah, Iran, ³ Department of Physiology and Pharmacology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Received: 12 July 2013

Accepted: 20 Jan 2014

Abstract

Background & aim: In some studies, changes in trace elements of abuse of addictive substances have been mentioned. Due to the effects of trace elements on the immune system and their effects on susceptibility to infectious agents, the purpose of this study was to investigate the effect(s) of morphine dependency on the concentration of trace elements (copper, zinc and manganese) levels in serum of rats.

Methods: In the present study, twenty-four adult male Wistar rats were randomly divided into two groups of receiving morphine (experimental) and control one. In the experimental group, morphine were injected subcutaneously twice daily for thirty days. Morphine dose on the first day was 10 mg/ml/kg daily and increased 2 mg/kg daily until it reached a maximum of 68 mg/kg. Instead of morphine, the control group received 1 ml/kg of normal saline for 30 days. Withdrawal syndrome in morphine-dependent groups and the control group were injected with 4 mg/kg naloxone in four animals from each group and then evaluated. Serum concentrations of zinc, copper and manganese were determined by spectrometer coupled plasma optical emission detector. Data were analyzed by Student's t test.

Results: Serum concentrations of manganese in morphine-dependent group compared with the control group was significantly lower ($p < 0.05$), whereas serum zinc and copper concentrations were significantly higher than the control group ($p < 0.05$). Results showed a significant increase in serum copper and zinc concentrations and decrease in serum manganese level in morphine dependent rats.

Conclusion: Dependence to morphine may be affecting the status of trace elements in serum of male rats.

Key Words: Morphine, Trace elements, Rat

*Corresponding author: **Yousofvand N**, Department of Biology, Faculty of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

Email: yousofnam@yahoo.com