The effect of a single dose of morphine on muscle fatigue indices in male rats

Sedigheh Amiresmaili[1], Massoud Mobini[2], Ali Roohbakhsh[3] , Ali Shamsizadeh[2], Fatemeh Amin[2], Mohammad Allahtavakoli[4]

Background and Aim: Endogenous opioids and addictive opiate drugs change many body functions. . Previous studies have referred to the effects of morphine on smooth and pulmonary muscles ., but the effects of opioids on skeletal muscles is not known well. Thus, the current study aimed at assessing the effect of a single dose of morphine on muscle fatigue in male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats weighing 220-270 g were randomly divided into four equal groups: control (the mice were kept in their cages and received food and water), morphine receiving group, fatigue group (the mice in this group were kept running on a treadmill . for120 minutes at a rate of 20 meters per minute), and morphine plus fatigue group. At the end of the experiments, blood samples were obtained from the corner of their eyes and were sent to the laboratory for measurement of muscle fatigue indexes including lactate dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK).

Results: Administration of morphine to the fatigue group decreased running time compared with the control group (P=0.009). Furthermore, administration of morphine to the fatigue group significantly increased serum levels of LDH (P=0.009) and CPK (P=0.008).

Conclusion: The present study showed that administration of a single dose of morphine in rats increases muscle fatigue biomarkers (LDH, CPK).

Key Words: Morphine, Muscle Fatigue, LDH, CPK

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2016; 23 (2): 190-197.

Received: April 23, 2016 ***Accepted: August 22, 2016***

[1] *Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran.*
[2] *Department of Physiology, Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.*
[3] *Department of Pharmacology, Pharmaceutical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*
[4] ***Corresponding Author;*** *Department of Physiology, Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.*
Email: allahtavakoli@gmail.com *Tel: 034331315091* *Fax:03434255732*

مقاله اصیل پژوهشی

بررسی اثر تزریق تک‌دوز مرفین بر شاخص‌های خستگی عضلانی در موش‌های صحرایی نر

صدیقه امیراسماعیلی[۱]، مسعود مبینی[۲]، علی روح‌بخش[۳]، علی شمسی‌زاده[۲]، فاطمه امین[۲]، محمداله توکّلی[۴]

چکیده

زمینه و هدف: اوپیوئیدهای درون‌زاد بدن و داروهای اپیوئیدی اعتیادآور، بسیاری از عملکردهای بدن را تغییر می‌دهند. در مطالعات گذشته به اثرات مرفین بر عضلات صاف و تنفسی اشاره شده؛ اما اثرات اوپیوئیدها بر عملکرد عضلات اسکلتی به خوبی شناخته نشده است. این مطالعه با هدف ارزیابی اثر تزریق تک‌دوز مرفین بر خستگی عضلانی در موش صحرایی نر طراحی و اجرا گردید.

روش تحقیق: این مطالعه تجربی، بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۷۰-۲۲۰ گرم انجام شد. موش‌ها به‌طور تصادفی در ۴ گروه شامل: گروه کنترل (موش‌های این گروه فقط در قفس‌های خود نگهداری شده و آب و غذا دریافت می‌کردند)، گروه دریافت‌کننده مرفین (۵mg/kg)، گروه خستگی (موش‌های این گروه به‌صورت اجباری، بر روی دستگاه تردمیل به‌مدّت ۱۲۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه دوانده می‌شدند) و گروه خستگی بعلاوه مرفین توزیع شدند. در نهایت از گوشه چشم موش‌ها خون گرفته شد و پلاسمای آن برای اندازه‌گیری متغیّرهای خستگی عضلانی شامل: لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین فسفوکیناز (CPK) به آزمایشگاه فرستاده شد.

یافته‌ها: مدّت‌زمان دویدن در گروه دریافت‌کننده خستگی بعلاوه مرفین از بقیّه گروه‌ها به‌صورت معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۹)؛ همچنین سطح سرمی LDH (P=۰/۰۰۹) و CPK (P=۰/۰۰۸) در این گروه نسبت به گروه‌های دیگر افزایش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که تزریق تک‌دوز مرفین باعث افزایش شاخص‌های خستگی عضلانی (LDH و CPK) در موش‌های صحرایی نر می‌شود.

واژه‌های کلیدی: مرفین، خستگی عضلانی، کراتین فسفوکیناز، لاکتات دهیدروژناز

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۵؛ ۲۳ (۲): ۱۹۰-۱۹۷.

دریافت: ۱۳۹۵/۰۲/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۰۱

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران.

[۲] گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

[۳] گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

[۴] نویسنده مسؤول؛ گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

آدرس: دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان- رفسنجان- ایران.

تلفن: ۰۳۴۳۱۳۱۵۰۹۱ نمابر: ۳۴۲۵۵۷۳۲- ۰۳۴ پست الکترونیکی: allahtavakoli@gmail.com

مقدمه

تریاک دارای ترکیبات بسیاری است که تاکنون ۲۵ نوع مؤثّر آن شناخته شده است. مهمترین آلکالوییدهای تریاک شامل: مرفین، نارکوتین، پاپاورین، تبائین، کدئین و نارسئین (۱) است که مرفین مهمترین آنهاست. این مادّه، اثرات فارماکولوژیکی شناخته‌شده‌ای بر روی ارگان‌های مختلف بدن دارد؛ ولی بیشتر مطالعات انجام‌شده در زمینه نقش اپیوئیدها و از جمله مرفین، مربوط به مکانیسم‌های کنترل درد و یا مربوط به وابستگی و اعتیاد به این مواد می‌باشد (۲).

تاکنون جامعه‌شناسان و متخصصان در زمینه اعتیاد به موادّ مخدّر عوامل مختلفی را به‌عنوان عوامل گرایش به اعتیاد ارائه داده‌اند که از جمله آنها می‌توان به کاهش استرس، ناهنجاری‌های شخصیتی، بحران‌های اجتماعی و کاهش دردهای ناشی از بیماری‌ها اشاره کرد (۳). شاید یکی دیگر از عواملی که افراد به سمت موادّ مخدّر گرایش پیدا می‌کنند، برای پیشگیری از خستگی و کسب انرژی بیشتر برای انجام کارهای روزانه است (۴).

خستگی به‌معنای کاهش ظرفیت نیرو و عدم توانایی در استمرار تولید نیروی عضلانی لازم برای انجام‌دادن فعالیت فیزیکی تعریف می‌شود (۴). خستگی می‌تواند به علت اختلال در عملکرد عضلانی یا عصبی و یا کل سیستم عصبی- عضلانی ایجاد گردد (۵). خستگی عضلانی به‌صورت عمومی به‌عنوان کاهش توانایی عضلات در تولید نیروی مطلوب تعریف می‌شود که در نتیجه قطع زنجیره رویدادها از سیستم عصبی- مرکزی تا فیبرهای عضلانی روی می‌دهد (۵).

خستگی به دو نوع موضعی (محیطی) و عمومی (مرکزی) دسته‌بندی می‌شود (۶). خستگی موضعی در سطح عضلات رخ می‌دهد و گروه خاصی از عضلات درگیر در حرکت را شامل می‌شود که می‌تواند باعث بروز اختلال در محل اتصال عصبی- عضلانی، مکانیزم‌های تحریک- انقباض، انتشار تحریک توسط توبول‌های عرضی، آزادشدن کلسیم و تحریک اجزای انقباضی شود که مسئول تولید نیرو می‌باشند (۷). این در حالی است که خستگی عمومی مربوط به بخش‌های فوقانی مغز و فراخوانی نورون‌های حرکتی آلفا بوده و کلّ بدن را درگیر می‌کند (۶).

در ایجاد خستگی عضلانی بسته به ترکیب فیبر عضله (تند یا کند)، شدّت، نوع و مدّت زمان انقباض و تناسب اندام در هر فرد، چندین عامل نقش دارند. برخی از این عوامل شامل: تخلیه سریع گلیکوژن (۸)، تجمّع موادّی مثل لاکتات (۹)، یون هیدروژن و فسفر داخل سلولی (۱۰)، اختلال در ترشح کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک، عدم توانایی برای حفظ ATP کافی متناسب با انرژی مصرف‌شده (۱۰) و افزایش مصرف اکسیژن که باعث تخریب بافت عضلانی و استرس اکسیداتیو در عضلات می‌شود، می‌باشند (۹). هر کدام از این عوامل به‌تنهایی یا به‌همراه یکدیگر به‌طور مؤثّری باعث از بین‌رفتن نیروی عضلانی و در نتیجه ایجاد خستگی می‌شوند.

برخی از مطالعات گذشته به بررسی اثرات اوپیوئیدها بر عملکرد عضلات صاف (۱۱) و همچنین عضلات تنفسی (۱۲) پرداخته‌اند. برای مثال نشان داده شده است که اوپیوئیدها می‌توانند شروع خستگی درعضلات دمی را به تأخیر بیاندازند. مطالعات محققان حاکی از آن است که کراتین‌فسفوکیناز (CPK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH)، به‌عنوان آنزیم‌های ویژه آسیب عضلانی از اهمیّت خاصی برخوردار هستند. پژوهش‌ها، CPK را حساس‌ترین آنزیم نشانه آسیب عضلانی می‌دانند (۱۳). LDH نیز آنزیمی است که به‌مقدار فراوان در سیتوپلاسم تمام بافت‌های بدن با غلظت‌های متفاوت یافت می‌شود و در تبدیل اسیدپیرویک به اسیدلاکتیک یا بر عکس در مسیر گلیکولیز بی‌هوازی باعث سرعت آن می‌شود (۱۴). تغییرات این آنزیم دیرتر از CPK رخ می‌دهد و معمولاً مقدار آن ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تحریک به‌تدریج افزایش می‌یابد. ساز وکار سلولی ترشح این آنزیم هنوز ناشناخته است، ولی اغلب علّت آن را در تغییرات ساختاری به‌وجود آمده در بافت عضلانی به‌دنبال فعالیّت شدید می‌دانند. در پی فعالیت ورزشی

متوسط تا سر حدّ خستگی، تغییراتی در عضله و خون ایجاد می‌شوند که برخی از آنها شامل کاهش ذخیره کراتین‌فسفات و ATP عضله، کاهش گلیکوژن عضله و نیز افزایش اسید لاکتیک در عضله و خون می‌شود (۱۴).

برای ارزیابی اثر ورزش و ایجاد خستگی در مدل‌های حیوانی، نیاز به ابزار مخصوص است که یکی از این وسایل تردمیل است. تردمیل بهترین و واقعی‌ترین وسیله برای تمرین دو و راه‌رفتن در موش است. در این روش تمرینی؛ شدّت، مدّت، زمان، مسافت و نوع تمرین (سرعتی، استقامتی) به‌راحتی قابل کنترل و ارزیابی است (۱۵) و شیوه تمرین غالب، رایج و برتر در بیشتر مطالعات فیزیولوژی ورزش به‌ویژه در مورد موش‌های صحرایی محسوب می‌شود (۱۵) .

با توجه به ناشناخته‌بودن اثر اوپیوئیدها بر عملکرد عضلات اسکلتی، هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثر تزریق تک دوز مرفین برخستگی عضلانی در موش‌های صحرایی نر بود.

روش تحقیق

حیوانات آزمایشگاهی:

این مطالعه تجربی، بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) به وزن۲۷۰-۲۲۰ گرم انجام گردید. موش‌ها در گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های جدا نگهداری می‌شدند. درجه حرارت اطاق پرورش حیوانات، ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد بود. تنظیم نور بر مبنای سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. غذای مخصوص موش و آب کافی در تمام مدت نگهداری بجز در زمان انجام آزمایش‌ها در اختیار حیوان قرار داشت. موش‌ها هر روز حدود چند دقیقه قبل از تست، برای کاهش اضطراب احتمالی و عادت به فرد تست‌کننده، نوازش می‌شدند.

در این مطالعه موش‌ها به‌طور تصادفی انتخاب و در چهار گروه ده‌تایی قرار داده شدند. گروه‌ها شامل: گروه کنترل (موش‌های این گروه فقط در قفس‌های خود نگهداری شده و آب و غذا دریافت می‌کردند)، گروه دریافت‌کننده مرفین (۵mg/kg) (۱۸)، گروه خستگی (Fatigue)(موش‌های این گروه، به‌صورت اجباری بر روی دستگاه تردمیل به‌مدّت ۱۲۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه دوانده می‌شدند) و گروه خستگی بعلاوه مرفین (Morphine+Fatigue) بودند. مرفین با دوز ۵mg/kg به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. در گروه خستگی بعلاوه مرفین (Morphine+Fatigue)، تزریق مرفین (۵mg/kg) ۲۰ دقیقه قبل از القای خستگی انجام شد.

روش القای خستگی:

برای القای خستگی از دستگاه تردمیل (ساخت ایران) استفاده شد. این دستگاه دارای بدنه فلزی چهارگوش، به ابعاد ۱۳۵×۱۱۰×۱۲۵ سانتی‌متر با چهار پایه چرخ‌دار بود که در آن ۱۰ محفظه مجزّا هر یک به ابعاد ۱۰۵×۲۰×۱۰ سانتی‌متر برای دویدن موش ساخته شده بود؛ به‌طوری که موش‌ها می‌توانستند هم زمان و جدا از هم بر روی تسمه نقاله یک‌پارچه و مخصوص آن بدوند. تسمه نقاله بر روی چهار غلتک با شیب قابل تنظیم از صفر تا ۱۵ درجه قرار داشت و یک موتور الکتریکی پر قدرت با دور موتور قابل تنظیم، تسمه نقاله را (حداکثر سرعت ۳۰ متر در دقیقه) به حرکت در می‌آورد.

برای انجام تمرین ورزش با تردمیل، ابتدا موش‌های مورد نظر (گروه‌های تحت تیمار ورزش) یک روز پیش از آزمایش برای آشنایی و سازگاری با تردمیل و فضای تمرین به‌مدّت نیم ساعت با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با شیب صفر درجه، راه رفتند. ۲۴ ساعت بعد، دوره اصلی تمرین ورزشی برای القای خستگی به این صورت انجام شد که سرعت ۲۰ متر در دقیقه و شیب ۱۵ درجه برای سطح دویدن به‌مدّت ۱۲۰ دقیقه تعیین گردید. زمانی که در موش‌ها علائم خستگی ظاهر می‌شد، مدت زمان دویدن آنها ثبت و از ادامه دویدن منع می‌شدند. علائم خستگی در موش شامل: عدم توانایی حفظ تعادل روی تردمیل، عدم توانایی برخاستن و ایستادن روی چهار پا زمانی که موش به پشت قرار می‌گرفت، بودند.

روش اندازه‌گیری آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز و کراتین فسفوکیناز (LDH ,CPK):

تجهیزات پزشکی و آزمایشگاهی مورد استفاده شامل: لوله فالکون، الکل سفید و پنبه، سرنگ ۵میلی‌لیتری، در پوش لوله، فلاکس یخ، دستگاه سانتریفیوژ و کیت تشخیص طبی بودند.

در این روش، بلافاصله پس از اتمام کار در هر گروه، به مقدار چهار سی‌سی خون وریدی از گوشه چشم حیوانات گرفته و در لوله فالکون ۱۵ میلی‌متری ریخته شد؛ سپس نمونه‌ها بلافاصله پس از بسته‌شدن لوله‌های آزمایش در داخل فلاکس قرار گرفته و به آزمایشگاه منتقل می‌شد. برای اندازه‌گیری سطح این آنزیم‌ها، بعد از سانتریفیوژ نمونه خون، از کیت مخصوص شرکت VITALAB Selectra E و دستگاه AutoAnalyzer استفاده می‌شد.

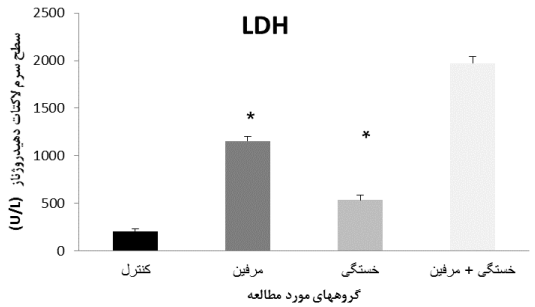
تجزیه و تحلیل آماری:

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بم انجام مطالعه مذکور را با کد IR. MUBAM.REC.1395.15 تأیید نمود. به‌صورت اجباری ابتدا نرمال‌بودن توزیع نتایج به‌دست آمده از این مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۱۸) در سطح معنی‌داری P <۰/۰۵ بررسی شد؛ سپس برای مقایسه متغیّرهای کمّی بین گروه‌ها، از آزمون ANOVA و در صورت معنی‌دار شدن از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. همچنین برای مقایسه مدّت‌زمان در دو گروه، از آزمون تی‌مستقل استفاده شد. در کلیه نمودارها مقادیر به صورت (Mean±SEM) نشان داده شده است.

یافته‌ها

غلظت پلاسمایی LDH:

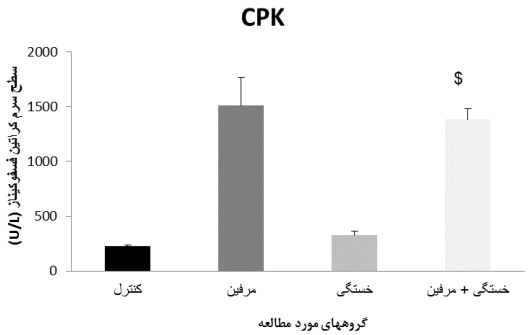
غلظت پلاسمایی LDH در گروه کنترل ۲۰۴/۲±۲۷/۶U/L بود. القای خستگی عضلانی با تردمیل باعث افزایش مقدار LDH (۵۳۴±۵۳/۰۴ U/L) شد که نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (P=۰/۰۰۸). تزریق مرفین به‌تنهایی نیز باعث افزایش LDH نسبت به گروه کنترل و گروه خستگی شد (P=۰/۰۰۸). غلظت پلاسمایی LDH در موش‌های گروهی که هم مرفین دریافت کرده و هم دچار خستگی شده بودند، باز هم افزایش یافت که این نسبت به سه گروه دیگر (کنترل، موش‌های دریافت‌کننده مرفین به‌تنهایی و گروهی که دچار خستگی شده بودند) بالاتر بود (P=۰/۰۰۹)(نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه میانگین غلظت سرمی آنزیم LDH در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. N در هر گروه برابر ۱۰ بود. نتایج بر حسب Mean ±SEM گزارش شده است. *: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با بقیه گروه‌ها (P=۰/۰۸). $ نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین به‌همراه خستگی با گروه خستگی به‌تنهایی (P=۰/۰۰۹).

غلظت پلاسمایی CPK:

غلظت پلاسمایی CPK در گروه کنترل ۲۲۶/۴±۱۴/۰۵U/L به‌دست آمد. القای خستگی عضلانی با تردمیل باعث تغییر معنی‌دار میزان غلظت CPK نشد (P=۰/۹۳). تزریق مرفین به‌تنهایی میزان CPK را به ۱۵۱۰/۷۵±۲۵۶/۵۵U/L رساند که نسبت به گروه کنترل از نظر آماری بالاتر بود (P=۰/۰۱۶). غلظت پلاسمایی CPK در گروهی که هم مرفین دریافت کردند و هم دچار خستگی شده بودند، ۱۳۸۲/۴±۱۰۲/۰۱U/L به‌دست آمد که نسبت به گروه کنترل و گروه خستگی بالاتر بود (P=۰/۰۰۸)؛ اما نسبت به گروه مرفین تغییر معنی‌داری نداشت (P=۰/۵۵)(نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه میانگین غلظت سرمی آنزیم CPK در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. N در هر گروه برابر ۱۰ می‌باشد. نتایج بر حسب Mean ±SEM گزارش شده است. $ نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مرفین به همراه خستگی با گروه خستگی به‌تنهایی (P=۰/۰۰۸).

اثر تزریق مرفین بر مدّت‌زمان دویدن:

بر اساس نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر، میانگین مدّت‌زمان دویدن موش‌هایی که مرفین مصرف کردند (۹.۶۰±۸۷.۸) در مقایسه با موش‌هایی که مرفین مصرف نکردند (۰±۱۲۰ دقیقه) پایین‌تر بود (P=۰/۰۰۹).

بحث

خستگی عضلانی به‌صورت عمومی به‌عنوان کاهش توانایی عضلات در تولید نیروی مطلوب تعریف می‌شود که در نتیجه قطع زنجیره رویدادها از سیستم عصبی- مرکزی تا فیبرهای عضلانی روی می‌دهد (۵). عوامل متعدّدی بر خستگی عضلات مؤثّرند. یکی از این عوامل، اوپیوئیدها می‌باشند؛ اما اثر اوپیوئیدها بر عملکرد عضلات اسکلتی به‌خوبی شناخته نشده است.

هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی اثر تزریق تک‌دوز مرفین بر روی خستگی عضلانی در موش صحرایی نر بود. برخی از مطالعات انجام‌شده در گذشته، به بررسی ارتباط بین مرفین و خستگی عضلانی پرداخته‌اند. Zhang و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند که مرفین تخریب اکسیداتیو DNA، پروتئین و لیپید را افزایش و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز را کاهش می‌دهد و در نتیجه با کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به بروز علائم خستگی می‌گردد (۱۶). همچنین نشان داده شده است که کاهش بتا اندروفین، علائم خستگی را در دوندگان ۱۵۰۰متر به تأخیر می‌اندازد (۱۰).

در مطالعه حاضر، القای خستگی عضلانی باعث افزایش معنی‌دار مقدار LDH شد. تزریق مرفین به‌تنهایی نیز باعث افزایش معنی‌دار LDH شد؛ اما غلظت پلاسمایی LDH در گروهی که هم مرفین دریافت کرده و هم دچار خستگی شده بودند، باز هم افزایش یافت که این افزایش نسبت به سه گروه دیگر بالاتر بود. نتایج حاصل از مطالعه حاضر در این زمینه با نتایج مطالعه Zhang هم‌خوانی داشته و در یک راستا می‌باشند (۱۶).

Tiidus و همکاران (۱۹۸۳) دریافتند که به طور کلی، فعالیت‌های عضلانی و خستگی ناشی از آن سبب افزایش بیشتری در فعالیت آنزیم‌های LDH و CPK می‌شود و با افزایش ضایعات عضلانی، مقادیر این آنزیم‌ها در سرم خون افزایش می‌یابد. همچنین بی‌تمرینی باعث کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های مذکور می‌گردد (۱۷).

بر اساس یافته‌های مطالعه DiBello و همکاران (۱۹۹۸)، مرفین و برخی از داروهای اوپیوئیدی مثل متادون می‌توانند باعث افزایش رادیکال‌های آزاد و در نتیجه ایجاد خستگی شوند (۱۸). مطالعات سمرقندیان و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد مرفین قادر به برهم‌زدن تعادل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان بدن است (۱۹). بعلاوه نشان داده شده است که تزریق داخل نخاعی مرفین نیز باعث افزایش رادیکال‌های آزاد می‌گردد (۲۰). همچنین علت بروز خستگی با افزایش رادیکال‌های آزاد در عضلات اسکلتی، به‌دلیل کاهش حساسیّت میوفیلامنت‌ها به یون کلسیم در نتیجه عملکرد پروکسید هیدروژن گزارش شده است (۲۱). پروکسید هیدروژن به‌عنوان یک ترکیب اکسیدان، باعث رهاشدن یون کلسیم از وزیکول‌های رتیکولوم سارکوپلاسمیک و تحریک بازسازی کانال‌های کلسیم در دولایه چربی غشا شده و از این طریق حساسیت میوفیلامنت‌ها به یون کلسیم را کاهش داده و باعث ایجاد خستگی می‌شود (۲۲).

در مطالعه حاضر، تزریق مرفین به‌تنهایی میزان CPK را به‌طور معنی‌دار افزایش داد؛ همچنین غلظت پلاسمایی CPK در گروهی که هم مرفین دریافت کردند و هم دچار خستگی شده بودند نسبت به گروه کنترل و گروه خستگی بالاتر بود. این نتایج، با نتایج حاصل از مطالعه Tiidus و همکاران (۱۹۸۳) و DiBello و همکاران (۱۹۹۸) هم‌خوانی دارد (۱۷، ۱۸).

در مجموع عضلات موش‌هایی که مرفین دریافت کردند در مقایسه با عضلات موش‌های گروه‌های مورد آزمایش، زودتر دچار خستگی شدند؛ به‌طوری‌که شاخص LDH و CPK در این گروه به‌طور معنی‌داری افزایش نشان داد و شاخص میانگین زمان دویدن آنها بر روی تردمیل، کمتر از گروه‌های دیگر بود. این مطالعه، خستگی عضلانی ناشی از مرفین را بر مبنای تغییرات شیمیایی بافت عضله بررسی کرده و نشان داده است که خستگی می‌تواند باعث افزایش لاکتات و در نتیجه تولید ATP شود که منجر به افزایش غلظت آنزیم‌های LDH و CPK می‌گردد.

هر چند در این مطالعه نشان داده شده است که تزریق تک‌دوز مرفین باعث افزایش خستگی عضلانی می‌شود؛ اما این مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله عدم بررسی علت متابولیکی تغییر آنزیم‌ها و تغییرات هیستولوژیک در بافت‌ها می‌باشد. از طرفی در این مطالعه، اثر یک دوز مرفین بررسی شد که احتمال دارد در تزریق مکرّر مرفین و ایجاد وابستگی، نتایج دیگری حاصل شود. یکی دیگر از محدودیت‌ها بررسی وابسته به دوز مرفین است که باید در آینده مدّ نظر قرار گیرد.

از طرفی خود مرفین می‌تواند در افزایش مقدار CPK نقش داشته باشد که باید مدّ نظر قرار گیرد.

پیشنهاد می‌شود در آینده اثر مصرف مزمن مرفین با دوزهای متفاوت و عملکرد آن بر خستگی عضلانی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین، از آنجا که در اکثر مطالعات قبلی به اثبات رسیده است که مرفین از طریق افزایش تخریب اکسیداتیو می‌تواند باعث خستگی شود؛ بنابراین توصیه می‌شود در آینده اثرات مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها یا تزریق داروهای آنتی‌اکسیدانی سنتزی مثل هیدروکسی آنیزول بوتیله (BHA) و آلفا توکوفرول بر خستگی عضلانی و خستگی ناشی از تزریق اوپیوئیدها مورد مطالعه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق تک‌دوز مرفین باعث افزایش شاخص‌های خستگی عضلانی (LDH و CPK) در موش‌های صحرایی نر می‌شود. به‌طور کلی اثر اوپیوئیدها بر روی عملکرد خستگی عضلانی به خوبی شناخته نشده است و نیاز به مطالعه و تحقیقات بیشتری در این زمینه است.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بم و مرکز تحقیقات فیزیولوژی- فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Haydari S, Miladi-Gorji H, Mokhtari A, Safari M. Effects of voluntary exercise on anxiety-like behavior and voluntary morphine consumption in rat pups borne from morphine-dependent mothers during pregnancy. Neurosci Lett. 2014; 578: 50-4.

2- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science. 1997; 278(5335): 58-63.

3- Hajihasani M, Shafiabadi A, Pirsaghi F, Kiyani Pour O. Relationship between aggression, assertiveness, depression andaddiction potential in female students of Allameh Tabbatabai university. Knowledge & Research in Applied Psychology. 2012; 13(3): 65-74. [Persian]

4- Enoka RM, Duchateau J. Muscle fatigue: what, why and how it influences muscle function. J Physiol. 2008; 586(pt 1): 11-23.

5- Mcardle W, Katch F, Katch V (eds.) Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. pp:400-402.

6- Paillard T. Effects of general and local fatigue on postural control: a review. Neurosci Biobehav Rev. 2012; 36(1): 162-76.

7- Arendt-Nielsen L, Sinkjær T. Quantification of human dynamic muscle fatigue by electromyography and kinematic profiles. J Electromyogr Kinesiol. 1991; 1(1): 1-8.

8- Brooks GA. Mammalian fuel utilization during sustained exercise. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 1998; 120(1): 89-107.

9- Lindinger MI, McKELVIE RS, Heigenhauser GJ. K+ and Lac- distribution in humans during and after high-intensity exercise: role in muscle fatigue attenuation? J Appl Physiol. 1985; 78(3): 765-77.

10- Ghareeb RMA. Effect of Muscular Endurance Improvement on Prolactin and Adreno Corticotrophic (ACTH) Hormones and the Skill Performance's Level of the Kata for Karate Players. World J Sport Sci. 2011; 4(4): 374-81.

11- Saeed RW, Stefano GB, Murga JD, Short TW, Qi F, Bilfinger TV, et al. Expression of functional delta opioid receptors in vascular smooth muscle. Int J Mol Med. 2000; 6(6): 673-7.

12- Santiago TV, Edelman NH. Opioids and breathing. J Appl Physiol. 1985; 59(6): 1675-85.

13- Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. Br Med Bull. 2007; 81-82: 209-30.

14- Groussard C, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, et al. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. Eur J Appl Physiol. 2003; 89(1): 14-20.

15- Andrews RJ. Treadmill for small laboratory animals. J Appl Physiol. 1965; 20(3): 572-4.

16- Zhang YT, Zheng QS, Pan J, Zheng RL. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2004; 95(2): 53-8.

17- Tiidus PM, Ianuzzo CD. Effects of intensity and duration of muscular exercise on delayed soreness and serum enzyme activities. Med Sci Sports Exerc. 1983; 15(6): 461-5.

18- Di Bello MG, Masini E, Ioannides C, Ndisang JF, Raspanti S, Bani Sacchi T, et al. Histamine release from rat mast cells induced by the metabolic activation of drugs of abuse into free radicals. Inflam Res. 1998; 47(3): 122-30.

19- Samarghandian S, Afshari R, Farkhondeh T. Effect of long-term treatment of morphine on enzymes, oxidative stress indices and antioxidant status in male rat liver. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(5): 1449-53.

20- Ozmen I, Naziroğlu M, Alici HA, Sahin F, Cengiz M, Eren I. Spinal morphine administration reduces the fatty acid contents in spinal cord and brain by increasing oxidative stress. Neurochem Res. 2007; 32(1): 19-25.

21- Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. Free Radic Biol Med. 2008;44(2): 169-79.

22- Andrade FH, Reid MB, Allen DG, Westerblad H. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. J Physiol. 1998; 509(2): 565-75.