

اثرات شیشه ایرانی (حاوی مت‌آمفتامین) بر سطوح سرمی هورمون‌های ACTH، کورتیزول و آلدوسترون در موش‌های صحرایی نر

رحیم احمدی (PhD)^۱، بهاره سیفی نهانودی (MSc)^{۲*}، اصغر قاسمی (PhD)^۳، اصغر سیف (PhD)^۴

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

۲- دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

۳- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- گروه آمار دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا همدان

دریافت: ۹۲/۷/۲۹، اصلاح: ۹۲/۸/۱۵، پذیرش: ۹۲/۱۰/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: مت‌آمفتامین ماده‌ای است محرک که ترکیب اصلی آن آمفتامین ($C_9H_{13}N$) است. کریستالیزه مت‌آمفتامین در کشور ایران به نام شیشه معروف است. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات شیشه ایرانی (مت‌آمفتامین) بر سطوح سرمی هورمون‌های (Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)، کورتیزول و آلدوسترون در موش‌های صحرایی نر می‌باشد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که بطور تصادفی به ۴ گروه ۵ تایی شاهد، دریافت کننده دوزهای ۲، ۴ و ۶ میلی‌گرم شیشه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم‌بندی شدند، انجام گردید. تزریق بصورت درون صفاقی، هفته‌ای یک بار و به مدت ۶ هفته انجام گرفت. نمونه خون از طریق خونگیری از قلب باز تهیه شد و پس از تهیه سرم، میزان هورمون‌های ACTH، کورتیزول و آلدوسترون توسط روش ELISA اندازه‌گیری و مقایسه شد.

یافته‌ها: سطح سرمی ACTH در گروه دریافت کننده نرمال سالیان با میانگین $1/85 \pm 0/22$ تغییر معنی داری نسبت به گروه شاهد با میانگین $1/23 \pm 0/22$ نداشت. در حالیکه سطح سرمی ACTH در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2 mg/kg با میانگین $2/55 \pm 0/17$ ($P=0/003$) و دوز 4 mg/kg شیشه با میانگین $2/63 \pm 0/22$ ($P=0/002$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد. دوز 6 mg/kg شیشه با میانگین $3/83 \pm 0/55$ ($P<0/0005$) باعث افزایش بیشتری در سطح سرمی ACTH نسبت به دوزهای پایین و متوسط شد. سطح سرمی کورتیزول نیز در گروه دریافت کننده نرمال سالیان با میانگین $0/32 \pm 0/06$ ($P=0/385$) تغییر معنی داری نسبت به گروه شاهد با میانگین $0/58 \pm 0/14$ نداشت ولی در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2 mg/kg با میانگین $6/35 \pm 0/25$ ($P<0/0005$)، 4 mg/kg با متوسط میانگین $6/42 \pm 0/29$ ($P<0/0005$) و 6 mg/kg شیشه با میانگین $6/81 \pm 0/23$ ($P<0/0005$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد. به همین ترتیب سطح سرمی آلدوسترون نیز در گروه دریافت کننده نرمال سالیان با متوسط میانگین $1492 \pm 18/9$ تغییر معنی داری نسبت به گروه شاهد با میانگین $1396 \pm 16/3$ نداشت ولی در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2 mg/kg با میانگین $1726 \pm 38/3$ ($P<0/0005$)، 4 mg/kg با میانگین $1749 \pm 81/4$ ($P<0/0005$) و 6 mg/kg شیشه با میانگین $1785 \pm 56/2$ ($P<0/0005$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد.

نتیجه‌گیری: نتایج بیانگر آن است که مصرف شیشه سبب افزایش فعالیت غده فوق کلیه می‌شود که این امر به نوبه خود می‌تواند عوارض بالینی قابل توجهی را در پی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: شیشه، هورمون محرک قشر فوق کلیوی، کورتیزول، آلدوسترون، موش صحرایی.

مقدمه

آمفتامین، اثرات مخرب و افزایشنده بر ترشح گلوکوکورتیکوئیدها دارد (۲). مت‌آمفتامین باعث افزایش تعداد ضربان قلب و فشار خون شده و می‌تواند باعث آسیب غیرقابل بازگشت در عروق خونی مغز شود که منجر به سکته مغزی می‌گردد.

مت‌آمفتامین ماده‌ای محرک است که ترکیب اصلی آن آمفتامین ($C_9H_{13}N$) می‌باشد. کریستالیزه مت‌آمفتامین در کشور ایران به نام شیشه معروف است (۱). بر اساس مطالعات گذشته مواد محرک به خصوص مشتقات

این مقاله حاصل پایان نامه بهاره سیفی نهانودی دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۱۳۴۸۲۶، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان می‌باشد.

* مسئول مقاله: بهاره سیفی نهانودی

آدرس: همدان، شهرک مدنی، بلوار پرفسور موسیوند، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، تلفن: ۰۸۱۱-۴۴۹۴۰۰۰

e-mail: bnahavande@yahoo.com

نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. بررسی‌های بالینی نیز به منظور یافتن علائم عام آسیب شناسی، به طور متناوب انجام گرفت. هیچکدام از حیوانات هنگام تجربه واجد بیماری یا شواهد مبنی بر بیماری نبودند. ۲۴ ساعت قبل از خونگیری غذا از دسترس حیوان خارج گردید.

به منظور تهیه شیشه، با مراجعه به نیروی انتظامی، شیشه مورد مصرفی در ایران به صورت گرد بلوری دریافت شد. متعاقباً جهت تهیه درجه خلوص، از روش لامپ فرابنفش (UV) و نقطه ذوب استفاده شد. در این راستا و به طور خلاصه، ابتدا مقدار ۰/۰۵ گرم از نمونه را در ۱ سی سی متانول حل کرده و با استفاده از لوله موئین یک لکه از آن روی صفحه ویژه ای قرار داده شده، آنگاه صفحه مذکور درون تانک حلال حاوی (Etou) و n- هگزان جای داده شد. پس از گذر حلال از صفحه حاوی محلول شیشه، موقعیت لکه با استفاده از لامپ UV مورد بررسی قرار گرفت. مشاهدات اولیه نشانگر ناخالص بودن شیشه مورد نظر بود. متعاقباً با استفاده از دستگاه الکتروترمال، نقطه ذوب نمونه نیز تعیین شده، نهایتاً محاسبات بیانگر خلوص ۸۰ درصدی نمونه بود.

در ادامه بر مبنای مطالعات پیشین (۲۰ و ۲۱)، سه دوز مختلف برای این پژوهش در نظر گرفته شد و متعاقباً گرد بلوری شیشه با توجه به دوزهای تعیین شده در آب مقطر حل و جهت تزریق آماده شد. حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه ۵ تایی، شاهد که تحت هیچ گونه تزریقی قرار نگرفتند، گروه‌های دریافت کننده دوزهای پایین (۲mg/kg) (۲۰ و ۲۲)، متوسط (۴mg/kg) (۲۱ و ۲۳) و بالای شیشه (۶mg/kg) (۲۳) تقسیم‌بندی شدند. تزریق همه گروه‌ها به صورت درون صفاقی طبق زمان‌بندی مشخص بین ساعت ۱۰ الی ۱۱ صبح به مدت ۶ هفته انجام شد. پس از گذشت زمان ذکر شده از طریق روش خونگیری از قلب باز، نمونه‌های خونی تهیه شد. ابتدا موش‌ها با اتر بیهوش شدند و سپس پوست روی قفسه سینه جدا شده و سپس با شکافتن سینه و وارد کردن سرنگ در بطن چپ قلب کل خون حیوان جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خون تهیه شده ۱۵ دقیقه در محیط آزمایشگاه نگهداری شدند و به مدت ۱۰ دقیقه درون دستگاه سانتریفوژ با دور ۲۵۰۰ در دقیقه قرار داده (۲۴) و پس از تفکیک سرم، میزان هورمون‌های ACTH و کورتیزول و آلدوسترون توسط روش (Enzyme-) ELISA (Linked Immunosorbent Assay) اندازه‌گیری شد.

به منظور تجزیه و تحلیل آماری، پس از حصول اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف، آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد. در آنالیز واریانس، معنی داری اختلاف بین گروه‌ها با استفاده از آزمون LSD تعیین گردید و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سطح سرمی ACTH در گروه دریافت کننده نرمال سالیان با متوسط میانگین $1/85 \pm 0/22$ تغییر معنی داری نسبت به گروه شاهد با متوسط $1/23 \pm 0/22$ نداشت. در حالی که سطح سرمی ACTH در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۲mg/kg با میانگین $2/55 \pm 0/17$ ($P = 0/003$) و دوز ۴mg/kg شیشه با میانگین $2/63 \pm 0/22$ ($P = 0/002$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد (جدول ۱). دوز ۶mg/kg شیشه با میانگین $3/83 \pm 0/55$ ($P < 0/0005$) باعث افزایش بیشتری در سطح سرمی ACTH نسبت به

اثرات امفتامین شامل مشکلات تنفسی، ضربان قلب نامنظم و بی‌اشتهایی شدید می‌باشد (۳). مطالعات نشان می‌دهند که داروهای روان‌گردان باعث افزایش غلظت سرمی کورتیکوسترون شده و غلظت پرولاکتین را افزایش می‌دهند و همچنین روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال اثرات تحریکی دارند و باعث افزایش ترشح ACTH و کورتیزول می‌شوند (۴). از سویی، الگوی سوء مصرف مواد در ایران در سال‌های اخیر بسیار تغییر کرده و از مواد افیونی سنتی (مثل تریاک) به اپیوئیدهایی با اشکال جدیدتر (مثل کراک هروئین) (۵) و مواد صنعتی (مثل متامفتامین یا شیشه) تبدیل شده است (۶). کورتیزول مهمترین هورمون گلوکوکورتیکوئیدی است که به وسیله قشر فوق‌کلیوی ترشح و توسط هورمون آدرنوکورتیکوتروپین از قشر میانی هیپوفیز تنظیم می‌شود (۷) باعث افزایش گلوکوننوز، لیپونوز، کتونوز، پروتئولیز و همچنین موجب تضعیف سیستم ایمنی می‌شود (۸ و ۹). افزایش کورتیزول سرم موجب تحریک گلوبول‌های قرمز و هموگلوبین سرم می‌شود و اختلال و عدم ترشح کورتیزول باعث به وجود آمدن کم‌خونی می‌شود (۱۰-۱۲).

آلدوسترون، عمده‌ترین مینرالوکورتیکوئید مترشح از قشر غده فوق‌کلیه می‌باشد (۱۳). سنتز و ترشح آلدوسترون به طور مستقیم به وسیله آنژیوتانسین II تحریک می‌شود. محرک‌های دیگر، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)، کاهش حجم خون، کاهش فشار خون، کاهش سدیم خون یا افزایش پتاسیم خون هستند (۱۴-۱۶ و ۱۰). از عواملی که باعث افزایش ترشح آلدوسترون می‌شود، میتوان به اسیدوز پلاسما، کاهش فشار خون که خود روی گیرنده‌های کششی دهلیز قلب اثر گذاشته و منجر به تحریک غده‌ی آدرنال و تحریک ترشح آلدوسترون می‌شود، اشاره کرد (۱۷).

با توجه به مطالعات گذشته کاهش ترشح آلدوسترون هم به گوش داخلی و هم به منطقه درک گفتاری کورتیکال آسیب می‌رساند. برخی از محققان معتقدند کاهش سطح خونی هورمون موجب افزایش کم‌شنوایی و برعکس افزایش سطح آن می‌تواند سبب حفاظت شنوایی و پیشگیری از ضایعه شود (۱۸). هورمون محرک قشر فوق‌کلیوی (ACTH)، محرک اصلی فعالیت قشر غده فوق‌کلیه بوده، سبب افزایش سنتز و آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها از قشر غده فوق‌کلیه می‌گردد. آزاد شدن هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین تحت القاء استرس و یا آرنژین وازوپرسین از نورون‌های هیپوتالاموسی، آزاد شدن هورمون محرک قشر فوق‌کلیوی از سلول‌های کورتیکوتروپ هیپوفیزی را فعال می‌کند (۱۹).

با توجه به اثرات مخرب مواد محرک از جمله مشتقات امفتامین بر روی سیستم‌های مختلف بدن، در این مطالعه، برای اولین بار به بررسی اثرات شیشه مورد مصرف در ایران بر سطح سرمی هورمون‌های ACTH، کورتیزول و آلدوسترون در موش‌های صحرایی نر پرداخته شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مؤسسه انسیتو پاستور ایران خریداری شدند. این موش‌ها در قفس‌های ویژه‌ای نگهداری شده و دمای محل اتاق حیوانات حدود 22 ± 22 درجه سانتیگراد بود. برنامه نوری مورد استفاده ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با شروع روشنایی صبحگاهی در ساعت ۸ بوده و آب و غذا به صورت

گروه شاهد با متوسط میانگین $1396/6 \pm 16/3$ نداشت ولی در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2mg/kg با میانگین $1726 \pm 38/3$ ($P < 0.0005$)، 4mg/kg با میانگین $1749/6 \pm 81/4$ ($P < 0.0005$) و 6mg/kg شیشه با میانگین $1785/3 \pm 56/2$ ($P < 0.0005$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد. اختلاف معنی داری در سطوح سرمی ACTH، کورتیزول و آلدوسترون در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2mg/kg ، 4mg/kg و 6mg/kg نسبت به یکدیگر به صورت دو به دو مشاهده نشد.

دوزهای پایین و متوسط شد. سطح سرمی کورتیزول نیز در گروه دریافت کننده نرمال سالیین با میانگین $0/32 \pm 0/06$ تغییر معنی داری نسبت به گروه شاهد با میانگین $0/58 \pm 0/14$ نداشت ولی در گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2mg/kg با میانگین $6/35 \pm 0/25$ ($P < 0.0005$)، 4mg/kg با میانگین $6/42 \pm 0/29$ ($P < 0.0005$) و 6mg/kg شیشه با میانگین $6/81 \pm 0/23$ ($P < 0.0005$) نسبت به گروه شاهد دچار افزایش معنی داری شد. سطح سرمی آلدوسترون نیز در گروه دریافت کننده نرمال سالیین با میانگین $1492 \pm 18/9$ تغییر معنی داری نسبت به

جدول ۱: سطح سرمی ACTH، کورتیزول و آلدوسترون در گروه Sham (دریافت کننده نرمال سالیین) و گروه‌های دریافت کننده دوزهای 2mg/kg ، 4mg/kg و 6mg/kg شیشه

گروه	ACTH (pg/ml)	Pvalue	کورتیزول (ng/ml)	Pvalue	آلدوسترون (pg/ml)	Pvalue
شاهد	$1/23 \pm 0/22$		$0/58 \pm 0/14$		$1396/6 \pm 16/3$	
نرمال سالیین	$1/85 \pm 0/22$	N.S	$0/32 \pm 0/06$	N.S	$1492 \pm 18/9$	N.S
شیشه (2mg/kg)	$2/55 \pm 0/17$	$< 0/01$	$6/35 \pm 0/25$	$< 0/01$	$1726 \pm 38/3$	$< 0/001$
شیشه (4mg/kg)	$2/63 \pm 0/22$	$< 0/01$	$6/42 \pm 0/29$	$< 0/01$	$1749/6 \pm 81/4$	$< 0/001$
شیشه (6mg/kg)	$3/83 \pm 0/55$	$< 0/001$	$6/81 \pm 0/23$	$< 0/001$	$1785/3 \pm 56/2$	$< 0/001$

مقادیر بیانگر « $MEAN \pm SEM$ » مربوط به موش صحرایی نر نژاد ویستار است. مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه) نسبت به گروه Sham مقایسه و بیان شده‌اند. N.S بیانگر عدم وجود اختلاف معنادار در مقایسه با گروه شاهد است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق دوزهای 2mg/kg و 4mg/kg شیشه باعث افزایش در سطح سرمی ACTH شده و در عین حال دوز 6mg/kg شیشه باعث افزایش بیشتر سطح سرمی ACTH شد و این نتیجه با نتایج مطالعات گذشته مبنی بر اینکه مشتقات آمفتامین از جمله MDMA روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس-آدرنال اثرات تحریکی دارند و باعث افزایش ترشح ACTH می‌شود، تطابق دارد (۱۷).

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده و مطالعه حاضر، احتمالاً محرک شیشه می‌تواند با اثر تحریکی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز منجر به افزایش ترشح هورمون CRH از هیپوتالاموس شود و این هورمون باعث تحریک ترشح ACTH شود (۲۵). از طرفی با توجه به یافته‌های محققین احتمال دارد که شیشه با تحریک ترشح پرولاکتین (۲۶)، باعث افزایش ترشح تستوسترون شده (۲۷) و اثر افزایشی بر CRF هیپوتالاموسی گذاشته و متعاقب آن ترشح هورمون ACTH نیز افزایش می‌یابد (۲۸). همچنین می‌توان احتمال داد که افزایش تستوسترون می‌تواند مستقیماً روی هیپوفیز تأثیر گذاشته و باعث افزایش ACTH شود (۲۹). در راستای نتایج حاصل از پژوهش حاضر، مطالعات گذشته نیز نشان می‌دهد که در موارد دیگر نیز افزایش ACTH وابسته به دوز می‌باشد (۳۰). در پژوهش فوق تزریق دوزهای 2mg/kg ، 4mg/kg و 6mg/kg شیشه باعث افزایش در سطح سرمی کورتیزول شده است و این نتیجه با نتایج پژوهش‌های قبل مبنی بر اینکه d-آمفتامین باعث افزایش کورتیزول و همچنین افزایش فشار خون و ضربان قلب می‌شود، مطابقت می‌کند (۱۵). با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده و مطالعه حاضر، احتمالاً شیشه می‌تواند با اثر تحریکی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال منجر به افزایش ترشح هورمون CRH از هیپوتالاموس شود و این هورمون باعث تحریک ترشح

ACTH شود و متعاقب آن می‌تواند افزایش ترشح کورتیزول را به دنبال داشته باشد (۱۷). از طرفی با توجه به پژوهش‌های گذشته احتمال دارد که شیشه با تحریک ترشح پرولاکتین (۲۶)، باعث افزایش ترشح تستوسترون شده (۲۷) و اثر افزایشی بر CRF هیپوتالاموسی گذاشته و متعاقب آن ترشح هورمون ACTH نیز افزایش می‌یابد (۲۸) و با افزایش این هورمون، سطح سرمی کورتیزول نیز افزایش می‌یابد (۳۱).

در این مطالعه تزریق دوزهای 2mg/kg ، 4mg/kg و 6mg/kg شیشه باعث افزایش در سطح سرمی آلدوسترون شده است و این نتیجه با نتایج مطالعات قبل مبنی بر اینکه تیمار موش‌های صحرایی با D - فن فلورامین و D,L - فن فلورامین بدون تأثیر بر ACTH باعث افزایش آلدوسترون می‌شود (۳۲) مطابقت دارد. با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش‌های انجام شده و مطالعه حاضر، احتمالاً شیشه می‌تواند با اثر تحریکی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال منجر به افزایش ترشح هورمون CRH از هیپوتالاموس شود و این هورمون باعث تحریک ترشح ACTH شود و متعاقب آن می‌تواند افزایش ترشح آلدوسترون را به دنبال داشته باشد (۱۷). از طرفی طبق مطالعات گذشته احتمال دارد که شیشه با تحریک ترشح پرولاکتین (۲۶)، باعث افزایش ترشح تستوسترون شده (۲۷) و اثر افزایشی بر CRF هیپوتالاموسی گذاشته و متعاقب آن ترشح هورمون ACTH نیز افزایش می‌یابد (۲۸) و با افزایش این هورمون، سطح سرمی آلدوسترون نیز افزایش می‌یابد (۴). همچنین می‌توان احتمال داد که افزایش تستوسترون می‌تواند مستقیماً روی هیپوفیز تأثیر گذاشته و باعث افزایش ACTH شود (۲۹) و متعاقب آن منجر به افزایش ترشح آلدوسترون شود (۴). از طرفی با توجه به نتایج حاصل از پژوهش‌های گذشته این احتمال وجود دارد که شیشه می‌تواند مستقیماً و بدون تأثیر بر ACTH، باعث افزایش ترشح آلدوسترون شود (۳۲). در کل نتایج حاصل از پژوهش فوق نشان می‌دهد که

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کمک و مساعدت پلیس مبارزه با مواد مخدر فرماندهی انتظامی استان همدان، تقدیر و تشکر می‌گردد.

تزریق شیشه دارای اثر تحریکی بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال بوده و منجر به افزایش هورمون ACTH می‌شود و متعاقب آن باعث افزایش عملکرد اندوکرینی غده فوق کلیه می‌گردد.

The Effects of Iranian Shisheh (Containing Methamphetamine) on Serum Levels of ACTH, Cortisol and Aldosterone in Male Rats

R. Ahmadi (PhD)¹, B. Seifi Nahavandi (MSc)^{2*}, A. Ghasemi (PhD)³, A. Seif (PhD)⁴

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran
2. Islamic Azad University, Hamedan Branch, Hamedan, Iran
3. Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Statistics, Faculty of Basic Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(5); May 2014; pp: 49-55

Received: Oct 21st 2013, Revised: Nov 6th 2013, Accepted: Jan 5th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Methamphetamine is a stimulant substance which its main component is amphetamine (C₉H₁₃N). In Iran, methamphetamine is known as Shisheh. The aim of this study was to investigate the effects of methamphetamine (Iranian Shisheh) on serum levels of ACTH (adrenocorticotrophic hormone), cortisol and aldosterone in male rats.

METHODS: In this laboratory experimental study, 20 male Wistar rats were randomly divided to control, saline receiving and 2, 4 and 6 mg/kg/body weight of Shisheh receiving groups of 5 rats in each group. The injection was carried out intraperitoneally once a week for 6 weeks. After serum collection, ACTH, cortisol and aldosterone levels were measured using ELISA method.

FINDINGS: Serum ACTH level was not significantly different in saline receiving (1.85±0.22) compared to control group (1.23±0.22); however, significantly increased in groups receiving 2mg/kg (2.55±0.17) (p=0.003), and 4 mg/kg (2.63±0.22) (p=0.002) of Shisheh compared to control group. Serum ACTH level was higher in the group receiving 6mg/kg (3.83±0.55) (p<0.0005) than 2 or 4 mg/kg of Shisheh receiving groups. Serum cortisol level was not significantly different in saline receiving (0.32±0.06) (p=0.385) compared to control group (0.58±0.14); however, significantly increased in groups receiving 2mg/kg (6.35±0.25) (p<0.0005), and 4 mg/kg (6.42±0.29) (p<0.0005) and 6 mg/kg of Shisheh (6.81±0.23) (p<0.0005) compared to control group. Serum aldosterone level was not significantly different in saline receiving (1492±18.9) compared to control group (1396.6±16.3); however, significantly increased in groups receiving 2mg/kg (1726±38.3) (p<0.0005), and 4 mg/kg (1749.6±81.4) (p<0.0005) and 6 mg/kg of Shisheh (1785.3±56.2) (p<0.0005) compared to control group.

CONCLUSION: The results indicated that Shisheh injection can enhance adrenal gland activity in turn might followed by considerable clinical complications.

KEY WORDS: Shisheh, Adrenocorticotrophic hormone, Cortisol, Aldosterone, Rat.

Please cite this article as follows:

Ahmadi R, Seifi Nahavandi B, Ghasemi A, Seif A. The effects of Iranian Shisheh (containing methamphetamine) on serum levels of ACTH, cortisol and aldosterone in male rats. J Babol Univ Med Sci 2014;16(5):49-55.

* Corresponding Author; B. Seifi Nahavandi (MSc)

Address: Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Professor Mosivand Blvd, Hamedan, Iran

Tel: + 98 811 4494000

E-mail: bnahavande@yahoo.com

References

1. Ekhtiari H, Alam-Mehrjerdi Z, Hassani-Abharian P, Nouri M, Farnam R, Mokri A. Examination and evaluation of craving-inductive verbal cues among Persian-speaking methamphetamine abusers. *Adv Cogn Sci* 2010;12(2):69-82. [in Persian]
2. Hamidovic A, Childs E, Conrad M, King A, Wit HD. Stress-induced changes in mood and cortisol release predict mood effects of amphetamine. *Drug Alcohol Depend* 2010;109(1-3):175-80.
3. Nikkhah K, Sasan nejad P, Ardem M, Kiani R. Recognition of special form of amphetamine acquaintance in Iran and presentation of 4 cases with neurovascular complication. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2010;52(4):249-55. [in Persian]
4. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, et al. Hypothalamic pituitary- adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4- methylenedioxy- methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res* 2003;120(2):115-24.
5. Hasin D, Liu X, Nunes E, McCloud S, Samet S, Endicott J. Effects of major depression on remission and relapse of substance dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(4):375-80.
6. Shariat SV, Elahi A. Symptoms and course of psychosis after methamphetamine abuse: One-year follow-up of a case. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(5): pii: PCC.10100959. doi: 10.4088/PCC.10100959gry
7. Fazli D, Davarpanah Y, Amini B. Effects of examination stress on plasma levels of cortisol and hypertension. *Sci J Ilam Univ Med Sci* 2010;18(1): 48-54. journals.prsid.com/ViewPaper.aspx?ID=111094. [in Persian]
8. Davies CT, Few JD. Effects of exercise on adrenocortical function. *J Appl Physiol* 1973;35(6):887-91.
9. Fry RW, Morton AR, Garcia-Webb P, Crawford GP, Keast D. Biological responses to overload training in endurance sports. *Euro J Appl Physiol Occup Physiol* 1992;64(4):335- 44.
10. Gyton, AC, Hall JE. The adrenocortical hormones. In: *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; pp: 918-30, 944-60.
11. Arave CW, Walters JL, Lamb RC. Effect of exercise on glucocorticoids and other cellular components of blood. *J Dairy Sci* 1978;61(11):1567-72.
12. Apple JK, Minton JE, Parsons KM, Dikeman ME, Leith DE. Influence of treadmill exercise on pituitary- adrenal secretions, other blood constituents, and meat Quality of sheep. *J Anim Sci* 1994;72(5):1306-14.
13. Ahmadi N, Ebrahim K, Hedayati M. The effects of single session of aerobic activity and sauna on serum aldosterone concentration: a comparison. *Iran J Endocrinol Metab* 2007;9(1):55-60. [in Persian]
14. Freund BJ, Shizuru EM, Hashiro GM, Claybaugh JR. Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent. *J Appl Physiol* 1991;70(2):900-6. WWW.jappl.org/content/70/2/900.short
15. Freund BJ, Shizuru EM, Hashiro GM, Claybaugh JR. Hormonal, electrolyte, and renal responses to exercise are intensity dependent. *J Appl Physiol* 1991;70(2):900-6.
16. Zeim GE. Multiple chemical sensitivity: treatment and follow up with avoidance and control of chemical exposure. *Toxicol Industrial Health* 1992;8(4):73-86.
17. Farrell G. Adrenoglomerulotropin. *Circulation* 1960;21(5):1009-15.
18. Wada J, Kambayashi J, Marcus DC, Thalmann R. Vascular perfusion of the cochlea: effect of potassium-free and rubidium-substituted media. *Arch Otorhinolaryngol* 1979;225(2):79-81.
19. Kanitz E, Otten W, Tuchscherer M. Central and peripheral effects of repeated noise stress on hypothalamic- pituitary- adrenocortical axis in pigs. *Livest Prod Sci* 2005;94(3):213-24.
20. Takahashi S, Miwa T, Horikomi K. Involvement of $\sigma 1$ receptors in methamphetamine-induced behavioral sensitization in rats. *Neurosci Lett* 2000;289(1):21-4.

- 21.Wang JQ, Lau YS. Dose-related alteration in nitric oxide synthase mRNA expression induced by amphetamine and the full D1 dopamine receptor agonist SKF-82958 in mouse striatum. *Neurosci Lett* 2001;311(1):5-8.
- 22.Tokuyama S, Takahashi M, Kaneto H. The effect of ginseng extract on locomotor sensitization and conditioned place preference induced by methamphetamine and cocaine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54(4): 671-6.
- 23.Rech RH, Vomachka MK, Rickert DE. Interactions between depressants (alcohol-type) and stimulants (amphetamine-type). *Pharmacol Biochem Behav* 1978;8(2):143-51.
- 24.Ahmadi R, Rosival L, Oryan Sh, Parivar K, Barazandeh Asl E. Effects of uni and bilateral gonadectomy and administration of estradiol, progesterone and testosterone with pancreatic B-cell K_{ATP} channels blocker or opener on insulin sensitivity in rats. *Res J Hakim* 2005;7(4): 40-49. http://www.sid.ir/fa/VEWSSID/J_pdf/57113830401.pdf [in Persian]
- 25.Swerdlow NR, Koob GF, Cador M, Lorang M, Hauger RL. Pituitary-Adrenal Axis Responses to Acute Amphetamine in the Rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;45(3):629-37.
- 26.Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4- methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;245(3):873-9.
- 27.Waeber C, Reymond O, Reymond M, Lemarchand-Beraud T. Effects of hyper- and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chronic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated leydig cells. *Biol Reprod* 1983;28(1):167-77.
- 28.Mahmoudzadeh-Sagheb H, Heidari Z, Shahraki M. Effects of cold water swim stress on volumetric parameters of adrenal gland in rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2011;13(2):44-8.www.zjrms.ir/files/site1/user_files_10e1c1/histology_iri2-A-10-75-2-560ecfe.pdf. [in Persian]
- 29.Zarifkar A, Ai J, motale azad A. The effect of high doses of testosterone enanthate serum hormones in the rat adrenal cortex. *J Basic Med Sci Iran* 2005; 7(4): 233-228. journals.prSID.com/Viewpaper.aspx?ID=8023 [in Persian]
- 30.Salata RA, Jarrett DB, Verbalis JG, Robinson AG. Vasopressin stimulation of adrenocorticotropin hormone (ACTH) in humans in vivo bioassay of corticotropin-releasing factor (CRF) which provides evidence for crf mediation of the diurnal rhythm of ACTH. *J Clin Invest* 1988;81(3):766-74.
- 31.Berne RM, Levy MN, Koepen BM, Stanton BA. Medical physiology. Translators: Rastgar Farajzadeh A, Shahabi P, Safari F, Namvar S. 5th ed. Tehran; Publications Andisheye Rafi 2010; pp: 848-69.
- 32.Williams MT, Morford LL, McCrea AE, Inman-Wood SL, Vorhees CV. Elevations in plasmatic titers of corticosterone and aldosterone, in the absence of changes in ACTH, testosterone, or glial fibrillary acidic protein, 72 h following D, L-fenfluramine or D-fenfluramine administration to rats. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23(1):23- 32.