

بررسی اثر اعتیاد به تریاک بر چربی‌های سرم و بروز آترواسکلروز عروقی در خرگوش طبیعی و هیپرکلسترولمیک

غلامعباس محمدی^۱، مریم دارابی امین*^۲، محمد جواد ثابت جهرمی^۱، رضا ملک پور افشار^۳، حسن شیبانی^۴، محمد نصری^۵

چکیده

مقدمه: بیماری‌های عروق کرونر و آترواسکلروز از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع پیشرفته و در حال توسعه محسوب می‌شوند. یکی از باورهای عامه در جامعه ما این است که مصرف تریاک باعث کاهش چربی‌های خون و پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی می‌شود. در این مطالعه اثر اعتیاد به تریاک بر چربی‌های سرم و ضایعات آترواسکلروزی در خرگوش‌های طبیعی و هیپرکلسترولمیک مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۳۲ سر خرگوش سفید نر نیوزلندی در چهار گروه کنترل، هیپرکلسترولمیک، معتاد و هیپرکلسترولمیک معتاد انجام شد. جهت بررسی چربی‌های خون طی یک دوره ۳ ماهه، هر ماه یکبار خونگیری انجام شد و جهت بررسی تغییرات وزنی، حیوانات هر دو هفته یکبار وزن شدند. در نهایت حیوانات کشته و از لحاظ وجود و وسعت پلاک آئورتی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین وزن همه گروه‌های مورد مطالعه با گذشت زمان افزایش یافت. میزان کلسترول، تری‌گلیسرید، کلسترول LDL و نمایه آتروژنیک گروه هیپرکلسترولمیک و هیپرکلسترولمیک معتاد به طور معنی داری با گذشت زمان افزایش یافت ($P < 0/001$) که این افزایش در گروه هیپرکلسترولمیک معتاد بیشتر از گروه‌های دیگر بود. در گروه‌های هیپرکلسترولمیک و هیپرکلسترولمیک معتاد ضایعات آترواسکلروزی مشاهده شد که این ضایعات نیز در گروه هیپرکلسترولمیک معتاد به طور معنی داری بیشتر بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه مصرف خوراکی تریاک باعث تشدید اثرات آتروژنیک غذاهای پرچرب می‌شود. احتمالاً اثر تریاک بر متابولیسم کلسترول وابسته به وضعیت تغذیه‌ای بوده و از این طریق با آترواسکلروز مرتبط می‌باشد.

واژگان کلیدی: آترواسکلروز، اعتیاد، کلسترول، تریاک

۱- بخش بیوشیمی، دانشکده پزشکی افضلی پور کرمان

۲- بخش بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳- بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور کرمان

۴- بخش دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان

۵- بخش قلب بیمارستان افضلی پور، دانشکده پزشکی افضلی پور کرمان

*نشانی: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، تلفن: ۰۹۱۳۳۴۷۱۵۰۱؛ پست الکترونیک:

mdarabiamin@hotmail.com

مقدمه

یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع پیشرفته و در حال توسعه بیماری‌های قلبی و آترواسکلروز هستند. تقریباً در کلیه افراد مسن اختلال نسبی در گردش خون عروق اطراف قلب وجود دارد، که شایعترین علت آن آترواسکلروز می باشد. ضایعات اولیه آترواسکلروز به صورت رگه های چربی^۱ ظاهر می شوند. احتمالاً تشکیل این ضایعات اولیه، نتیجه تجمع کانونی لیپوپروتئین ها و کلسترول زیر آندوتلیوم شریانی است. نتیجه نهایی، تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی است که با برجسته شدن به درون مجرای رگ به طور کامل یا نسبی مانع از جریان خون می شوند. در نهایت در نتیجه رشد سلول‌های عضله صاف و واکنش‌های التهابی در محل ضایعه بوجود می آید [۱].

عوامل موثر بر روند بیماری آترواسکلروز شامل اختلالات لیپیدی، فشار خون بالا، دیابت، جنسیت مذکر و تغذیه می باشند. بیش از ۱۱ میلیون آمریکایی به این بیماری مبتلا هستند و این بیماری عامل ۴۴٪ از مرگ و میرها در ایالات متحده محسوب می شود [۲،۳].

یکی از باورهایی که امروزه در جامعه ما رواج پیدا کرده، اثر مصرف تریاک در کاهش چربی‌های خون و پیشگیری از بیماری‌های عروق کرونر می باشد و این مسئله یکی از انگیزه های افراد برای مصرف تریاک است. از آنجایی که اولین اقدامات درمانی در هنگام انفارکتوس میوکارد شامل اکسیژن رسانی، تجویز نیترات‌ها، مورفین، آسپیرین و بتا بلوکرها می باشد. به نظر می رسد این تصور در بین بعضی از افراد رواج پیدا کرده که مورفین از طریق کاهش چربی‌های خون می تواند دارای اثرات مفید روی قلب و آترواسکلروز باشد. با توجه به مطالعات انجام شده، اثر حفاظتی مورفین روی قلب از طریق گیرنده های اوپیویدی و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز می باشد، اما اثر اعتیاد به تریاک بر آترواسکلروز مورد مطالعه قرار نگرفته است [۴].

با توجه به شیوع بالای اعتیاد به تریاک در کشورمان که آمار آن بین ۳ تا ۵ درصد گزارش شده است [۷] و نظر به شیوع بالای اعتیاد به تریاک در بیماران مبتلا به سکنه قلبی که آمار آن بالغ بر ۲۵/۷ درصد می باشد، بررسی اثرات تریاک بر عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی - عروقی ضروری به نظر می رسد [۸].

در این تحقیق اثر اعتیاد به تریاک بر تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک مورد بررسی قرار گرفته است. از آنجایی که خرگوش یکی از بهترین مدل‌های حیوانی برای بررسی آترواسکلروز می باشد، در این پژوهش برای بررسی تأثیر تریاک بر روی چربی‌های سرم از این حیوان استفاده شد [۹]. یک رژیم غذایی پرکلسترول (۱/۵٪) تنها پس از چند روز باعث ایجاد هیپرکلسترولمی در این حیوان شده و پس از ۱۲ هفته تشکیل پلاک آترواسکلروتیک را در آئورت توراسیک و شکمی می توان مشاهده کرد [۱۰،۹].

روش‌ها

مواد و محلول‌های استفاده شده: تریاک مورد استفاده در این پژوهش بوسیله دادگاه انقلاب اسلامی کرمان اهدا گردید. کلسترول خالص ساخت شرکت MERK آلمان برای تهیه غذای پرکلسترول مورد استفاده قرار گرفت همچنین برای بیهوشی جهت خونگیری از کتامین ۵۰mg/cc ساخت شرکت Rotexmedica آلمان استفاده شد. روغن جامد معمولی (نرگس) برای حل کردن کلسترول جهت اضافه کردن به غذای حیوانات مورد استفاده قرار گرفت. از نالوکسان ۰/۴mg/cc ساخت شرکت تولید دارو- تهران برای انجام تست اطمینان از اعتیاد حیوانات استفاده شد. الکل ۹۶٪ ساخت شرکت نصر خرم آباد جهت ضد عفونی کردن محل خونگیری استفاده شد. از فرمالین ساخت شرکت MERCK آلمان برای نگهداری آئورت و قلب حیوانات استفاده شد. کیت کلسترول و کیت تری گلیسرید ساخت شرکت درمان کاو (ایران) برای انجام آزمون‌های بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گرفت، همچنین از کیت LDL و کیت HDL ساخت شرکت زیست شیمی ایران برای اندازه گیری کلسترول LDL و کلسترول HDL استفاده شد.

¹ Fatty streaks

[۱۴، ۱۰]. گروه هیپرکلسترولمیک و معتاد غذای پرکلسترول دریافت می کردند و به تریاک معتاد بودند. گروه کنترل غذای عادی خود را دریافت می کردند و معتاد هم نبودند. در ابتدا وزن اولیه حیوانات با ترازوی دیجیتالی اندازه گیری و یادداشت شد. سپس خونگیری اولیه جهت اندازه گیری چربی های خون شامل کلسترول، تری گلیسرید، HDL-C و LDL-C از قلب حیوانات انجام شد. در این روش حیوان ابتدا بوسیله تزریق عضلانی کتامین با دوز ۲۵mg/kg با سرنگ انسولین بصورت نیمه بیهوش درآمد [۱۶، ۱۵] و سپس خونگیری انجام شد. نمونه ها در لوله هایی که قبلاً شماره گذاری شده بودند وارد شد و ظرف نیم ساعت سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد. سرم حیوانات مورد مطالعه به دو قسمت تقسیم شد که یک قسمت آنها برای انجام آزمایش های کلسترول، HDL-C و LDL-C و تری گلیسرید تا انجام آزمایش های در فریز ۲۰°C- نگهداری شد و یک قسمت هم به عنوان ذخیره در ۷۰°C- قرار داده شد.

برای بررسی تشکیل پلاک و ارزیابی پلاک ها، ابتدا حیوان با تزریق تیوپنتال سدیم (۵۰mg/kg) بصورت داخل صفاقی (IP) بیهوش شد [۱۶، ۱۵] و بعد با تزریق محلول KCL سه مولار به قلب کشته شد و بعد قلب حیوان به همراه انشعاب رگ آئورت تا محل دوشاخه شدن در انتهای آئورت شکمی جدا گردید. سپس دو برش به صورت عرضی و طولی در محل بطن چپ داده شد و با قیچی مخصوص از بطن چپ وارد قوس آئورت شده و آئورت به صورت طولی تا محل دوشاخه شدن برش داده شد و سپس از ۲ سانتی متر ابتدای آئورت که بیشترین میزان ضایعات آترواسکلروزی در آن بود با دوربین ۵ مگا پیکسل عکس گرفته شد، برای ارزیابی پلاک ها، تصاویر زیر کاغذ میلیمتری شفاف قرار گرفت و سپس شکل پلاک ها روی آن کشیده شد. مساحت سطح پلاک به مساحت سطح آئورت به صورت درصد محاسبه گردید [۱۸، ۱۷].

روش تجزیه و تحلیل داده ها : اطلاعات جمع آوری شده مرتب و کد بندی شدند. داده ها با نرم افزار SPSS پردازش و اطلاعات در جداول و نمودارها نمایش داده شدند. جهت مقایسه کمی برحسب دو متغیر نوع غذا و

این تحقیق بر روی چهار گروه ۸ تایی خرگوش نر نژاد سفید نیوزلندی با محدوده وزنی ۳-۲ کیلوگرم که از انستیتو رازی تهران تهیه شده بودند انجام گرفت و اثر تریاک بر روی چربی های خون شامل کلسترول تام، HDL-C، LDL-C و تری گلیسرید (TG) و همچنین اثر آن بر روی وجود و وسعت پلاک های آترواسکلروتیک در گروه هیپرکلسترولمیک و هیپر کلسترولمیک معتاد نسبت به بقیه گروه ها مورد بررسی قرار گرفت. گروه معتاد غذای عادی خود را دریافت می کردند و به تریاک معتاد بودند. برای ایجاد اعتیاد به تریاک با توجه به این که میزان مورفین موجود در تریاک ۱۰ درصد می باشد [۱۲، ۱۱] و بر اساس منابع قبلی [۱۲، ۱۱]، تریاک در مدت چهار دوره ۴۸ ساعتی به صورت افزایشی به خرگوش ها طی دو دوز در روز خورنده شد. به این ترتیب که در ۴۸ ساعت اول ۲۵۰mg، در ۴۸ ساعت دوم ۵۰۰mg و در ۴۸ ساعت سوم ۷۵۰mg و در نهایت غلظت ۱۰۰۰mg تریاک روزانه در ۲ml آب داغ حل می شد و پس از سرد شدن ۱ml در ساعت ۹ صبح و ۱ml در ساعت ۳ بعد از ظهر بوسیله قطره چکان به خرگوش ها خورنده شد. بعد از این دوره، دوز ۱۰۰۰mg در روز تا پایان طرح حفظ و به ترتیب ذکر شده به خرگوش های معتاد خورنده شد [۱۲، ۱۱].

بعد از ۲ هفته از مصرف تریاک، برای اطمینان از اعتیاد خرگوش ها آمپول نالوکسان با غلظت ۴mg/kg بصورت زیرجلدی به دو خرگوش که بصورت شانسی انتخاب شده بودند تزریق شد [۱۳، ۱۲]. بلافاصله بعد از تزریق نالوکسان، حیوانات از لحاظ علایم سندرم محرومیت با توجه به چک لیست های طراحی شده به مدت ۲۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفتند [۱۲، ۱۱]. در صورت وجود علایمی از قبیل حرکت سر، لرزش پنجه، پایین افتادن پلک ها، خزیدن حیوان، انزال و دندان قروچه، حیوان معتاد فرض می شد (در این مطالعه حداقل علایم سندرم قطع در گروه های مورد آزمایش ۵ مورد بود) [۱۳-۱۱].

گروه هیپرکلسترولمیک غذای پرکلسترول دریافت کردند و معتاد هم نبودند برای تهیه غذای پرچرب در این پژوهش از کلسترول ساخت شرکت مرک آلمان استفاده شد که به مقدار ۱/۵٪ به غذای حیوانات مورد مطالعه افزوده شد

یافته‌ها

گروه‌های مورد مطالعه به نحوی انتخاب شدند که از لحاظ وزنی اختلاف معنی داری نداشتند (جدول ۱). میانگین وزن همه گروه‌های مورد مطالعه با گذشت زمان افزایش یافت ($P < 0.05$). افزایش وزن در گروه کنترل و هیپرکلسترولمیک نسبت به دو گروه دیگر بیشتر بود ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نبود (جدول ۱).

اعتیاد از آنالیز آماری ANOVA یک طرفه و همچنین جهت مقایسه تغییرات در طول سه ماه از تست آماری General Linear Model (repeated measures) و جهت مقایسه درصد سطح پلاک به سطح کل آئورت در خرگوش‌های دارای پلاک آترواسکلروز، برحسب دو متغیر مستقل فوق الذکر از همبستگی پیرسون استفاده شد و $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

جدول ۱- داده‌های حاصل از تعداد ۳۲ عدد خرگوش میانگین وزن گروه‌های مورد مطالعه بر حسب کیلوگرم در طول ۳ ماه

دوره زمانی						گروه‌های مورد مطالعه
قبل از رژیم غذایی	۲ هفته رژیم غذایی	۴ هفته رژیم غذایی	۶ هفته رژیم غذایی	۸ هفته رژیم غذایی	۱۰ هفته رژیم غذایی	
۱/۶۸±۰/۲۱	۱/۸۴±۰/۲۷	۱/۹۸±۰/۲۸	۲/۱۲±۰/۳۳	۲/۲۴±۰/۲۵	۲/۳۰±۰/۲۲**	کنترل
۱/۶۲±۰/۱۴	۱/۷۳±۰/۱۱	۱/۹۱±۰/۱۱	۲/۱۲±۰/۱۷	۲/۲۵±۰/۲۰	۲/۴۳±۰/۲۰**	هیپرکلسترولمیک
۱/۴۰±۰/۲۴	۱/۵۰±۰/۲۳	۱/۶۵±۰/۲۶	۱/۸۲±۰/۲۵	۱/۸۹±۰/۲۵	۲/۰۴±۰/۲۶**	معتاد
۱/۵۷±۰/۱۱	۱/۶۵±۰/۱۲	۱/۷۴±۰/۱۱	۱/۸۸±۰/۱۱	۲/۰۹±۰/۳۰	۲/۲۵±۰/۳۳**	هیپرکلسترولمیک و معتاد

* میانگین وزن گروه‌های مورد مطالعه بر حسب کیلوگرم در طول ۳ ماه، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از تست آنالیز واریانس ANOVA انجام شد.

** با $P < 0.08$ ارتباط معنی داری وجود نداشت † مقادیر \pm نشانگر mean±SD هستند

جدول ۲- وسعت سطح پلاک آئورت در مطالعه تجربی در گروه‌های هیپرکلسترولمیک و هیپرکلسترولمیک معتاد*

گروه‌های مورد آزمایش	وسعت سطح پلاک (درصد)
هیپرکلسترولمیک	۱۶/۲۹±۲/۸۱**
هیپرکلسترولمیک معتاد	۳۰/۱۹±۸/۵۲**

* مقادیر به صورت درصد از کل نمایش داده شده است (مقایسه با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یکطرفه ANOVA) انجام شد.

** مقادیر با $P < 0.05$ معنی دار می‌باشد.

† مقادیر \pm نشانگر mean±SD هستند n=۳۲ سر خرگوش نر

گروه هیپرکلسترولمیک و هیپرکلسترولمیک معتاد میزان کلسترول تام، و LDL-C و همچنین میزان نمایه آتروژنیک

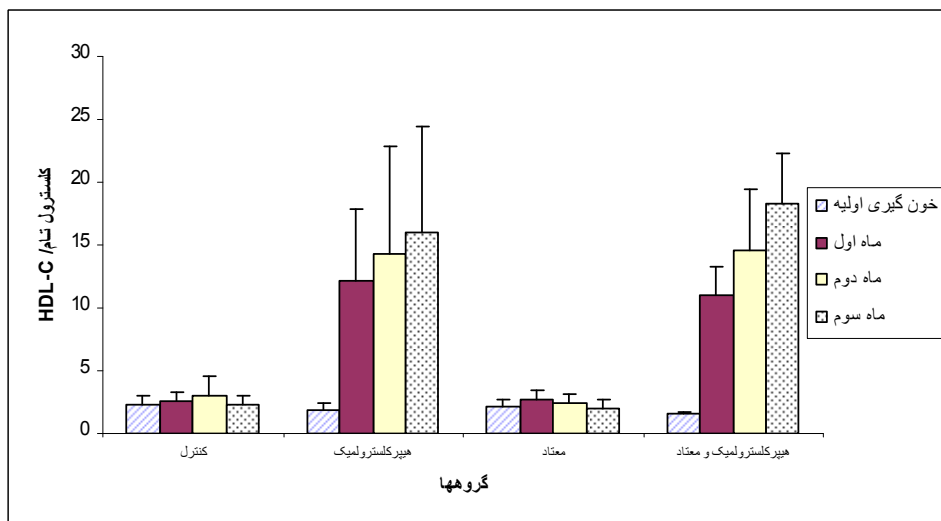
میزان کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C گروه کنترل در طول ۳ ماه تغییر معنی داری نداشت. اما در دو

مشاهده نشد ولی در گروه‌های هیپر کلسترولمیک و هیپر کلسترولمیک معتاد ضایعات آترواسکلروزی مشاهده شد. میزان این ضایعات در گروه هیپرکلسترولمیک معتاد به طور معنی داری بیشتر از گروه هیپر کلسترولمیک بود(جدول ۲).

تصاویر مربوط به ضایعات آترواسکلروزی در شکل‌های ۲،۱ نمایش داده شده است.

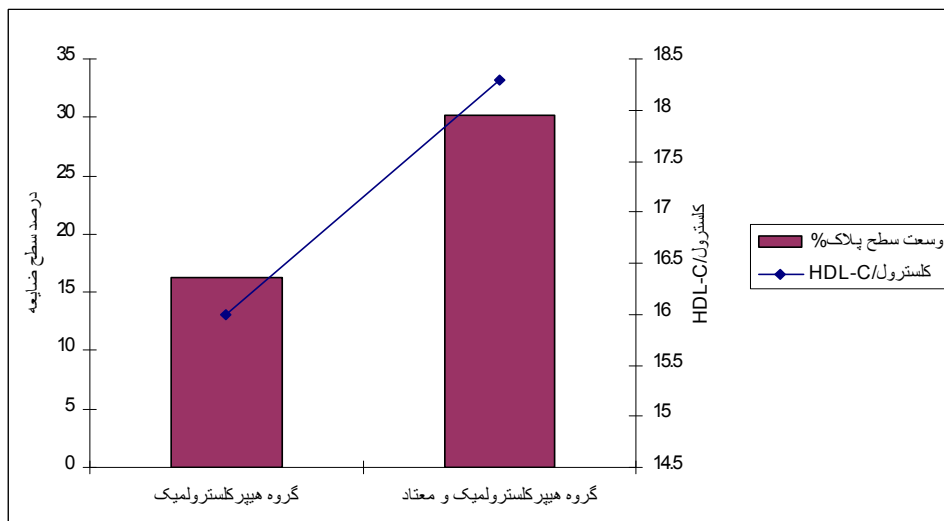
به طور معنی داری با گذشت زمان افزایش یافت (P<۰/۰۰۱). (نمودارهای ۲ و ۱). همچنین با گذشت زمان میزان کلسترول تام، HDL-C و LDL-C گروه معتاد کاهش (P<۰/۰۰۱)، و میزان تری گلیسرید این گروه افزایش یافت ولی این افزایش معنی دار نبود.

بررسی ضایعات آسیب شناسی نمونه‌ها در گروه‌های مختلف نتایج یکسانی را نشان ندادند، به این ترتیب که در گروه‌های کنترل و معتاد هیچ گونه ضایعه آترواسکلروتیک



* نمایه آتروژنیک = کلسترول/HDL-C ** P<۰/۰۰۱ † آزمون آماری مورد استفاده ANOVA

نمودار ۱- تغییرات نمایه آتروژنیک گروه‌های مورد مطالعه در طول سه ماه



نمودار ۲- مقایسه وسعت سطح پلاک آنورت و نمایه آتروژنیک در طول سه ماه به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه



شکل ۱- ضایعات عروقی قوس آئورت و آئورت توراسیک (گروه هیپرکلسترولمیک)



شکل ۲- ضایعات عروقی قوس آئورت و آئورت توراسیک (گروه هیپرکلسترولمیک و معتاد)

بحث

در مطالعه تجربی حاضر، اثر اعتیاد به تریاک بر چربی‌های سرم و تشکیل ضایعات آترواسکلروزی در خرگوش‌های طبیعی و هیپرکلسترولمیک مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه، طی ۳ ماه وزن همه گروه‌ها به طور یکسانی افزایش یافت. به نظر می‌رسد، رژیم غذایی پر کلسترول یا اعتیاد به تریاک تأثیری بر اشتها ندارند.

در مطالعه ای که توسط Frassdorf و همکاران در رابطه با اثر مورفین روی قلب انجام گرفت، مشاهده شد که مورفین دارای اثرات حفاظتی روی قلب می باشد که البته این اثر از طریق تاثیر روی چربی‌های خون و پیشگیری از آترواسکلروز نبوده، بلکه از طریق گیرنده های اوپیوئیدی Kappa B می باشد [۴].

در مطالعه دیگری که توسط Weihrauch و همکاران روی اثرات مورفین روی قلب انجام شد، نشان داده شد که مورفین از طریق گیرنده های اوپیوئیدی و فسفاتیدیل

لیپیدی می باشد [۱۳، ۱]. بر اساس نتایج این مطالعه بین نمایه آتروژنیک و وسعت ضایعات آترواسکلروزی ارتباط معنی داری وجود داشت (نمودار ۲) که این یافته نیز موید تاثیر تریاک بر متابولیسم کلسترول می باشد.

در نتیجه بر اساس یافته های این مطالعه، مصرف خوراکی تریاک باعث تشدید اثرات آتروژنیک غذاهای پر چرب می شود. احتمالاً تریاک بسته به کیفیت رژیم غذایی بر تولید، برداشت یا دفع کلسترول موثر بوده و از این طریق با آترواسکلروز مرتبط می باشد. در این زمینه انجام مطالعات بیشتر در مورد اثر تریاک بر هر یک از فرایندهای متابولیسم کلسترول ارزشمند می باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با استفاده از بودجه ای که از طرف معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین گردید صورت گرفته است. همچنین از دادستان محترم دادگاه انقلاب اسلامی کرمان جناب آقای اکبرزاده قدردانی به عمل می آید.

اینوزیتول ۳-کیناز باعث کاهش اندازه ضایعه انفارکتوسی می شود [۶].

مطالعه Brayant و همکاران در سال ۱۹۹۸ نشان داد که مرفین باعث افزایش کلسترول سرمی در موش می شود [۱۹]. اما نتایج این مطالعه نشان دهنده پایین تر بودن سطح سرمی کلسترول در گروه معتاد به تریاک نسبت به سایر گروه ها بود، هر چند این کاهش از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P < 0/08$). به نظر می رسد کاهش میزان سرمی کلسترول در گروه معتاد، در اثر وجود آکالوئیدهای دیگر موجود در تریاک باشد. از طرف دیگر بر اساس نتایج مطالعه حاضر، اعتیاد به تریاک همراه با رژیم غذایی پرکلسترول منجر به افزایش کلسترول سرمی و همچنین افزایش نمایه آتروژنیک (Total Cholesterol/HDL-C) به میزان بیشتری نسبت به گروه هیپرکلسترولمیک می شود که این افزایش از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0/001$). به نظر می رسد تریاک دارای اثرات هم افزایی (سینرژستیک) بر کلسترول بالا باشد (نمودار ۲). هیپرکلسترولمی از مهمترین عوامل خطر ساز در ابتلا به آترواسکلروز عروقی محسوب می شود. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که نمایه آتروژنیک معیار ارزشمندی برای تفسیر وضعیت

مآخذ

- Virmani Renu, Bruke Allen, Farb Andrew, et al. *Cardiovascular Pathology*. 2nd edition, Vol.40, Chap.1, pp: 26-50, Washington DC: Saunders 2001.
- Kullo J. Iftikhar, Gau T. Gerald, and Tajik Jamil. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Pro* 2000; 75:369-80.
- Verhamme P, Quarck R, hao H. Dietary cholesterol withdrawal reduces vascular inflammation and induces coronary plaque stabilization in miniature pigs. *Cardiovascular Research* 2002;56:135-44.
- Frassdorf J, Weber NC, Obal D, Toma o, Mullenheim J, Kojda G, preckle B, Schalack W. Morphine induces late cardioprotection in rat hearts in vivo: the involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor kappa B. *Anesth Analg* 2005;101: 934-41.
- Nunez BD Miao L, Klein MA, Nunez MM, Travers KE, Ross JN, Charozza JP Jr, Morgan JP. Acute and chronic cocaine exposure can produce myocardial ischemia and infarction in Yucatan swine. *J Cardio Vasc Pharmacol* 1997;92: 145- 55.
- Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienegraeber M, kersten JR, Warltare DC, Pagel PS. Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: the role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. *Anesth Analg* 2005;101: 942-9.
- Mokri A, Brief overview of the status of drug abuse in Iran. Available from www.ams.ac.ir/AIM/0253184.htm
- معصومی، محمد، علل تاخیر مراجعه بیماران سکته حاد قلبی در بیمارستانهای کرمان در سال ۱۳۷۹، مقاله پژوهشی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان ۱۳۸۱؛ سال اول (شماره چهارم) صفحات ۲۵۸-۲۵۲.
- Yanni AE. the laboratory rabbit: an animal model of atherosclerosis research. *Lab Anim* 2004;38 : 246 -56.

10. Lapranna D, pierdomenico SD, Ciofant G, , Giamberardino MA and Cuccurullo F. Aortic glutathione metabolic status: time - dependent alterations in fat fed rabbits. *Atherosclerosis* 2004;173: 19 – 25.
11. Badayy 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; 75: 485- 491.
۱۲. خاکساری، محمد. سجادی، سید محمد علی. اثر اعتیاد به تریاک بر روی قند، هموگلوبین گلیکوزیله و چربیهای خون در موش صحرایی دیابتی. پایان نامه دکترای پزشکی، دانشکده پزشکی رفسنجان، سال ۱۳۷۷-۱۳۷۸، ص ۶۲.
13. Puch L J, Self DW, Nestler EJ, Taylor JR . Opposite modulation of opiate withdrawal behavior on microinfusion of a protein kinase -A inhibitor versus activator into the locus coeruleus or periaqueductal gray. *The J of Neuroscience* 1997; 21: 8520-8527.
14. Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, Yoshida H, and Kawai C . Probulcol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1987; 84: 5928-5931.
15. Flecknell PA. Editor. Laboratory animal anesthesia Academic Press Limited, Lonodon,. 2nd edition, 1989: 98- 100, 128 – 129.
16. Harrison FA,the UFAW. *Hand book of the care and management of laboratory animal*. chap 16,15th edition,1997.
17. Kolodgie FD, Virman R, Cornhillg JF,Herderick EE, Gray TH, Malcom GT and Wolfgang WJ. Mergner WG et al. Cocaine: an independent risk factor for aortic sudanophilia. A preliminary report. *Atherosclerosis* 1992; 97: 53 -62
18. Kolodgie FD, Wilson PS, Cornlill JF, Herderick EE, Mergner WG ,virmani R. Increased prevalence of aortic fatty streaks in cholesterol – fed rabbits administered intravenous cocaine: the role of vascular endothelium. *Toxicol pathol* 1993; 21: 425- 35.
19. Bryant Hu, Kuta CC, Story JA, Yim GK. Stress and morphine induced elevation of plasma and tissue cholesterol in mice; reversal by naltrexone. *Biochem Pharmacol* 1988;37: 3777- 80.