2025, 1(4): 41-44

JAER

Journal of Animal Environmental Reaserch

Journal homepage: http://www.journalaer.com

Research Article

Effect of Morphine administration on content of short-chain fatty acid of human gut microbiota

Mohammad Reza Barzegar [1], Mohsen Zargar [*1], Seyed Davar Siadat [2], Farzam Vaziri [2], Razieh Nazari [1]

[1]*Department of Microbiology, Faculty of science, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran*
[2] *Microbiology Research Center (MRC), Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*

Key Words

Morphine
Drug addict
Feces
Microbiota
Fatty acid

Article info

* Corresponding Author's email:
zargarmohsen2002@gmail.com

Received: 29 March 2024
Reviewed: 3 May 2024
Revised: 6 July 2024
Accepted: 8 August 2024

Abstract

Introduction: In addition to mental and spiritual problems, drug addiction affects the addict's physical health. The digestive system is a key body system that contains plenty of opioid receptors, which makes it vulnerable to these compounds.

Materials & Methods: The present study is an attempt to study the effects of morphine on short chain fatty acid levels produced by the intestine microbiota. 30 healthy individuals and 30 oral users of opium (for six years with a mean daily intake of 0.8 gr) were recruited. All the participants were men with a mean age of 40±3.9 years. The mean period of consuming drugs in the drug addicts was six years. After sampling feces of the participants, the level of fatty acids, including acetate, propionate, and butyrate were measured through gas chematography-flame ionization detection.

Results: The results indicated that compared to the healthy participants, the drug addict group had a significantly higher acetate (97.91 vs. 76.2), propionate (25.91 vs. 19.28), and butyrate (25.36 vs. 19.68) level (µm/g).

Conclusion: In general, the results indicated that consuming morphine can affect production of short chain fatty acids. This can be attributed to the changes in microbiota of the digestive system of the consumers.

[Downloaded from journalaer.com on 2025-10-10]

مقاله علمی - پژوهشی

اثر مصرف مورفین بر محتوای اسیدهای چرب کوتاه زنجیر دستگاه گوارش انسان

محمدرضا برزگر[۱]، محسن زرگر[۱]، سیدداور سیادت[۲]، فرزام وزیری[۲]، راضیه نظری[۱]*

[۱] گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

[۲] مرکز تحقیقات میکروبیولوژی (MRC)، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

کلمات کلیدی

مورفین
اعتیاد
مدفوع
میکروبیوتا
اسیدچرب

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول:
zargarmohsen2002@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۰ فروردین ۱٤۰۳
تاریخ داوری: ۱٤ اردیبهشت ۱٤۰۳
تاریخ اصلاح: ۱٦ تیر ۱٤۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۸ مرداد ۱٤۰۳

چکیده

مقدمه: اعتیاد علاوه بر ایجاد مسائل و مشکلات روحی و روانی برای فرد، می‌تواند سلامت انسان را نیز تحت تاثیر قرار دهد. دستگاه گوارش ازجمله دستگاه‌های کلیدی موجود در بدن است که به‌دلیل دارابودن گیرنده‌های فراوان اپیوئیدی به شدت تحت تاثیر این ترکیبات قرار می‌گیرد. این مطالعه با هدف بررسی اثر مورفین بر سطوح اسیدهای چرب کوتاه زنجیر تولید شده توسط میکروبیای روده انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: برای این منظور از ۳۰ نفر فرد سالم و ۳۰ نفر فرد مصرف‌کننده خوراکی تریاک استفاده شد. تمام شرکت کنندگان مرد بودند و در بازه سنی ۳/۹±٤۰ قرار داشتند. میانگین متوسط مدت زمان مصرف تریاک در افراد معتاد ٦ سال و میانگین متوسط مصرف روزانه تریاک ۰/۸ گرم بود. بعد از نمونه‌گیری از مدفوع شرکت‌کنندگان، اسیدهای چرب استات، پروپیونات و بوتیرات جداسازی (میکرومول بر گرم) و با تکنیک کروماتوگرافی گازی آشکارساز یونیزاسیون شعله سطوح آن‌ها سنجیده شد.

نتایج: نتایج نشان داد در گروه مصرف‌کننده خوراکی تریاک در مقایسه با گروه‌سالم، غلظت استات (۷٦/۲ در مقابل ۹۷/۹۱)، پروپیونات (۱۹/۲۸ در مقابل ۲۵/۹۱) و بوتیرات (۱۹/٦۸ در مقابل ۲۵/۳٦) به‌طور معنی‌داری بیش‌تر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌طورکلی نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که مصرف مورفین می‌تواند بر تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر روده تاثیرگذار باشد.

[Downloaded from journalaer.com on 2025-10-10]

مقدمه

هر ساله در کشورهای مختلف هزینه‌های بسیاری صرف مبارزه با مواد مخدر یا درمان و نگه‌داری افراد وابسته به موادمخدر می‌شود. علاوه بر این، امروزه سوء مصرف مواد مخدر و اعتیاد به‌عنوان یک پدیده ویرانگر، در اغلب کشورها سرمایه های انسانی را به نابودی کشانده است (۱). به‌طوری که سازمان بهداشت جهانی مسئله مواد مخدر را در کنار سه‌مسئله جهانی دیگر یعنی تولید و انباشت سلاح‌های کشتار جمعی، آلودگی محیط‌زیست و فقر و شکاف طبقاتی قرار داده است. خسارات ناشی از مصرف مواد مخدر را می‌توان از وجوه مختلف روانشناسی، جامعه‌شناسی، اقتصادی و سیاسی مورد ارزیابی قرار داد. از دیدگاه پزشکی و سلامت نیز پدیده اعتیاد قابل بررسی و ارزیابی می‌باشد (۲). اثرات سوء مصرف‌موادبر محور ایمنی-مغز و تاثیرگذاری آن بر سیستم ایمنی بدن به‌خوبی به اثبات رسیده است (۳، ۴، ۵). هم‌چنین مشاهده‌شده است استفاده‌طولانی‌مدت از ترکیبات اپیوئیدی می‌تواند عملکرد کبد را تحت تاثیر قرار دهد و ترکیب پروتئین‌های پلاسما را دستخوش تغییر نماید (۶). کشت سلول‌های کبدی در مجاورت مورفین، می‌تواند تولید گلیکوژن و آلبومین را تا ۵۰ درصد کاهش‌داد (۷). مصرف‌مورفین در دوره بارداری می‌تواندموجب تاخیر در رشد و تکوین جنین انسان شده و اختلال در تکامل سیستم عصبی را در پی داشته باشد (۸). هم‌چنین مصرف مورفین در موش تغییرات بافتی در تمام قسمت‌های روده باریک و بزرگ را به‌همراه دارد (۹). دستگاه گوارش یکی از دستگاه‌های فعال در بدن می‌باشد که با مجموعه متنوع و گسترده‌ای از میکروارگانیسم‌ها تحت عنوان میکروبیوتا از معده تا انتهای رکتوم کلونیزه شده‌است (۱۰). برآوردهای تقریبی نشان می‌دهند میکروبیوتای دستگاه گوارش انسان حاوی حدود ۱۰ تا ۱۰۰ تریلیون باکتری و سایر میکروارگانیسم‌ها است (۹). میکروبیوتا هم به‌طور مستقیم از طریق تعادل میکروبی دستگاه گوارش و هم به‌طور غیرمستقیم از طریق تولید متابولیت‌های ثانویه نظیر اسیدهای چرب کوتاه زنجیر بوتیرات، پروپیونات و استات نقش کلیدی در سلامت دستگاه گوارش، فعال نمودن سیستم ایمنی و فرآیند هضم و جذب مواد غذائی دارند (۲، ۱۱). عوامل ژنتیکی و محیطی نظیر سن، مصرف آنتی‌بیوتیک، عادات غذائی، استرس و تغییر حالت فیزیولوژیک می‌توانند بر تعداد و تنوع اجزای میکروبیوتا تاثیرگذار باشند (۱۲). اپیوئیدها به‌ویژه مورفین از جمله ترکیباتی هستند که می‌توانند میکروبیوتای دستگاه گوارش را تغییر داده و متعاقباً کمیت و کیفیت متابولیت‌های ثانویه تولید شده توسط آن‌ها را دستخوش تغییر نمایند (۱۳). براساس بررسی‌های انجام‌شده توسط نویسندگان، تاکنون مطالعات بسیار محدودی در زمینه اثر مورفین بر روی متابولیت‌های تولیدشده توسط میکروبیوتای دستگاه گوارش به انجام رسیده است. این‌مطالعه در این‌راستا و با هدف‌بررسی مقایسه میزان اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFA=Short Chain Fatty Acid)، بوتیرات، استات و پروپیونات دستگاه گوارش افراد معتاد به مصرف مورفین نسبت به افراد سالم (غیرمعتاد) طراحی و به انجام رسید. نتایج به‌دست آمده از این‌مطالعه می‌تواند در بهبود سلامتی و کاهش عوارض مصرف مواد مخدر در افراد معتاد و در حال ترک از طریق طراحی رژیم‌های غذائی مناسب حاوی پروبیوتیک، پری‌بیوتیک، سایکوبیوتیک و اسیدهای چرب مناسب یا متابولیت‌های سازنده این اسیدهای چرب موثر باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت‌مورد مطالعه: جمعیت‌مورد‌مطالعه این‌پژوهش متشکل از ۳۰ نفر مصرف‌کننده‌خوراکی تریاک و ۳۰ نفر افراد سالم بود. تمام شرکت‌کنندگان مرد و میانگین سن آن‌ها ۳/۹±۴۰ (حداقل ۳۵ و حداکثر ۴۵ سال) بود. افراد معتاد از لحاظ وضعیت اجتماعی، نوع مصرف، میزان‌مصرف و عدم ابتلا به بیماری در وضعیت مشابهی قرار داشتند. افراد سالم شرکت‌کننده در مطالعه نیز از لحاظ شاخص‌های سنی، اجتماعی و سلامتی شرایط یکسانی را داشتند. میانگین‌متوسط مدت زمان مصرف تریاک در افراد معتاد ۶/۱۴±۶/۱۷ (حداقل ۱ و حداکثر ۲۰ سال) بود. هم‌چنین میانگین متوسط مصرف‌روزانه تریاک توسط افرادمعتاد ۰/۴۶±۰/۸۸ گرم(حداقل ۰/۳ و حداکثر ۲ گرم) بود.

نمونه‌گیری و آماده‌سازی نمونه‌ها: نمونه‌برداری از مدفوع شرکت‌کنندگان انجام گرفت. به این ترتیب که افراد شرکت‌کننده در ظرف جمع‌آوری مدفوع، نمونه مدفوع را ریخته و بعد از تحویل در سریع‌ترین زمان‌ممکن و با رعایت‌زنجیره سرد، نمونه‌ها به آزمایشگاه انتقال داده شدند و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- نگه‌داری شدند. سنجش اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به‌روش کروماتوگرافی گازی انجام گرفت (۱۴). برای این منظور ابتدا ۱۰۰ میلی‌گرم از نمونه مدفوع جمع‌آوری شده در یک میلی‌لیتر محلول NaCl اشباع (۳۶٪) معلق شد. سپس ۵۰ میکرولیتر محلول ۲ اتیل بوتریک اسید (2- Ethylbutyric acid, merck, Cas Number: 88-09-5) ۱۰.۷ میکرومولار (µM) به آن افزوده شد و نمونه‌ها همگن شدند. بعد از همگن‌شدن، به‌منظور جداسازی اسیدهای‌چرب ابتدا ۱۵۰ میکرولیتر اسیدسولفوریک ۹۶ درصد (H2SO4, merck, Cas Number: 7664-93-9) و در ادامه ۳ میلی‌لیتر اتر (Ether, merck, Cas Number: 60-29-7) به نمونه‌ها افزوده شد. در ادامه لایه اتر جدا و با افزودن ۱۵۰ میلی‌گرم سدیم سولفات (Na2SO4, merck, Cas Number:

[Downloaded from journalaer.com on 2025-10-10]

7757-82-6 خشک شد. محلول به‌دست آمده (حدوداً ۰/۵ میکرولیتر) جهت شناسائی و تعیین مقدار اسیدهای چرب مورد مطالعه با تکنیک کروماتوگرافی گازی آشکارساز یونیزاسیون (Gas chromatography–flame ionization detection (GC–FID)) شعله مورد آنالیز قرار گرفت. به منظور انجام کروماتوگرافی، از ستون تجزیه DB FFAP (Agilent) و گاز هلیوم به عنوان گاز حامل با جریان ثابت ۴/۲ میلی‌لیتر بر دقیقه استفاده شد. درجه حرارت اولیه آون به مدت ۳ دقیقه در ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم گردید، سپس هر دقیقه چهار درجه سانتی‌گراد افزایش یافت تا به ۱۴۰ درجه سانتی‌گراد برسد. پس از ۵ دقیقه درجه حرارت هر دقیقه ۴۰ درجه سانتی‌گراد افزایش یافت تا به ۲۳۵ درجه سانتی‌گراد برسد. در انتها کروماتوگرام‌های به دست آمده با استفاده از Chemstation پردازش شدند. غلظت‌های بوتیرات، استات و پروپیونات با استفاده از منحنی‌های کالیبراسیون به دست آمده از اندازه‌گیری استانداردهای خارجی محاسبه شد. غلظت‌های محاسبه شده به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶، روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد (P<۰/۰۵).

نتایج

مقایسه غلظت هر کدام از اسیدهای چرب بین دو گروه سالم و مصرف‌کننده خوراکی تریاک در جدول ۱ آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود اختلاف معنی‌داری بین دو گروه سالم و معتاد در غلظت اسیدهای چرب استخراج شده از مدفوع وجود دارد. به‌طوری که غلظت استات، پروپیونات و بوتیرات در گروه معتاد که دریافت روزانه تریاک به صورت خوراکی را داشتند در مقایسه با گروه سالم بیش‌تر بود.

جدول ۱: مقایسه غلظت اسیدهای چرب کوتاه زنجیر استات، پروپیونات و بوتیرات بین دو گروه سالم و معتاد

	سالم (میکرومول بر گرم)	معتاد (میکرومول بر گرم)	p-value
استات	۷۶/۲۷±۱۲/۳۶	۹۷/۹۱±۳۲/۱۲	۰/۰۰۱
پروپیونات	۱۹/۲۸±۵/۱۷	۲۵/۹۱±۱۲/۸۸	۰/۰۱۳
بوتیرات	۱۹/۶۸±۵/۲۲	۲۵/۳۶±۹/۴۹	۰/۰۰۶

بحث

اسیدهای چرب کوتاه زنجیر اسیدهای مونوکربوکسیلیک آلی کوچک با طول زنجیره تا ۶ اتم کربن می‌باشند و محصول اصلی حاصل از فعالیت تخمیر بی‌هوازی میکروبیوتای روده بزرگ بر روی پلی‌ساکاریدهای غیرقابل هضم مانند فیبر غذایی و نشاسته مقاوم هستند (۱۰). بخش اعظم این اسیدهای چرب را استات (C_2)، پروپیونات (C_3) و بوتیرات (C_4) با نسبت ۶۰، ۲۰ و ۲۰ تشکیل می‌دهند. الیاف بزرگ‌ترین منبع تولید این اسیدهای چرب می‌باشند، با این وجود امکان تولید آن‌ها از اسیدهای آمینه نیز مقدور است. با این حال، کم‌تر از ۱٪ از میکروبیوتای روده بزرگ از این مسیر برای تولید آن‌ها استفاده می‌کنند (۱۱). SCFA به آسانی توسط سلول‌های اپیتلیال کولون جذب و متابولیزه می‌شوند لذا تنها بخش کوچکی از این اسیدهای چرب وارد سیستم گردش خون عمومی می‌شوند. میزان جذب پروپیونات و بوتیرات در مقایسه با استات بیش‌تر است لذا امکان متابولیزه شدن آن‌ها در روده نیز افزایش می‌یابد (۱۵). در مطالعات مختلف نقش‌های متعددی برای SCFA بیان شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به تامین سلامت و انرژی سلول‌های روده، حفظ یکپارچگی سد روده‌ای، تولید مخاط، محافظت در برابر التهاب، توسعه صحیح و حفظ سد خونی مغزی و بهبود عملکرد سیستم ایمنی اشاره کرد (۷، ۸). میانگین تولید SCFA تقریباً ۶۰۰-۵۰۰ میلی‌مول در روز است که فاکتورهای متعددی نظیر محتوای فیبر رژیم غذائی، زمان انتقال مواد غذائی به روده بزرگ، ترکیب میکروبیوتای روده و حضور ترکیبات داروئی و سایر عوامل می‌توانند این سطح تولید را دستخوش تغییر نمایند (۱۶). اپیوئیدها به‌ویژه مورفین از جمله ترکیباتی هستند که با تاثیرگذاری بر روی جمعیت میکروبیوتای روده می‌توانند سطح کمی و کیفی تولید SCFA را تحت تاثیر قرار دهند (۱۳). دستگاه گوارش بعد از دستگاه عصبی دارای بیش‌ترین میزان گیرنده‌های اپیوئیدی در بدن است که نشان دهنده تاثیرپذیری بالای آن از این ترکیبات است (۱۴). هدف از انجام مطالعه حاضر مقایسه سطح تولید SCFA در افراد سالم و مصرف کننده مورفین به صورت خوراکی بوده است. در این مطالعه ابتدا با استفاده از آزمون کولموگراف-اسمیرنوف نرمال بودن غلظت‌های به دست آمده از هر سه اسیدچرب در هر گروه مورد تائید قرار گرفت. براساس جستجوی نویسندگان، تاکنون مطالعات بسیار محدودی تاثیر مصرف مورفین را بر روی تعادل میکروبی و تولید کمی و کیفی اسیدهای چرب روده در انسان مورد بررسی قرار داده‌اند. در مطالعه‌ای بر روی

[Downloaded from journalaer.com on 2025-10-10]

موش نشان داده شد افزایش غلظت مورفین (۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تاثیر معنی‌داری بر افزایش غلظت اسیدهای چرب پروپیونات و بوتیرات نداشت. غلظت استات تحت تاثیر غلظت مورفین قرار گرفت با این وجود این ارتباط خطی نبود. به‌طوری‌که با افزایش غلظت میزان مورفین (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) استات افزایش یافت ولی با افزایش غلظت مورفین غلظت استات روند کاهشی نشان داد (۱۴). نتایج این مطالعه با نتایج به‌دست آمده از مطالعه اخیر هم خوانی ندارد. گونه و مدت زمان مصرف مورفین می‌توانند از جمله دلایل احتمالی این تفاوت باشد. در این مطالعه میانگین زمان مصرف تریاک ۶ سال بوده است در صورتی‌که در این مطالعه و بعضاً سایر مطالعات زمان مصرف مورفین محدود بوده و بیش تر از جنبه داروئی به آن نگریسته شده است. از آن جائی که منشاء تولید SCFA جمعیت میکروبی روده است لذا این احتمال وجود دارد که تفاوت مشاهده شده بین نتایج مطالعات مختلف ناشی از تفاوت در کمیت و کیفیت جمعیت میکروبی باشد. گزارش شده است مصرف مواد اپیوئیدی نظیر مورفین به‌عنوان مسکن ممکن است منجر به بروز علائم نامطلوب گوارشی گردد (۱۷). هم‌چنین گزارش شده است استفاده از مورفین با کاربرد داروئی، جابجایی باکتری‌های روده را به‌همراه داشته‌است (۱۸). در مطالعه دیگری اثر طولانی‌مدت مصرف آنتی‌بیوتیک (دوزهای پائین‌تر از دوز درمان) در موش و خوک نشان داد تغییرات عمیق در میکروبیوم روده می‌تواند باعث افزایش فراوانی SCFA شود (۱۹، ۲۰). علی‌رغم وجود گزارشات متنوع و بعضاً با نتایج متناقض هنوز مشخص نیست که چگونه درمان با مورفین ترکیب و فراوانی متابولیت‌های روده را تعدیل می‌کند.

منابع

1. **Esmaeili, N.A., Khodadadi, A. and, Sayadi, A.A.R., 2004.** The effect of narcotics on blood sugar, triglycerides and cholesterol in drug-dependants. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 10(4): 13-19. (In Persian)
2. **Mohammadi, A., Darabi, M., Nasry, M., Saabet Jahromi, M.J., Malek-Pour-Afshar, R. and Sheibani, H., 2009.** Effect of opium addiction on lipid profile and atherosclerosis formation in hypercholesterolemic rabbits. Experimental and toxicologic pathology. 61(2): 145-149. doi: 10.1016/ j.etp.2008.08.001
3. **Plein, L.M. and Rittner, H.L., 2018.** Opioids and the immune system–friend or foe. British journal of pharmacology. 175(14): 2717-2725. doi: 10.1111/bph. 13750
4. **Bagheripoor, M., Khazali, H., Mahmoudi, F. and Samiee, K., 2018.** The effects of morphine sulphate on hypothalamic glutamate levels and serum LH hormone concentration in male rats. Journal of Animal Environment. 10(2): 45-50. (In Persian)
5. **Haghnazari, F., Khazali, H. and Taghvimi, S., 2016.** Galanin or morphine significantly decreased thyroid hormones concentration after injections compared to before injection. Journal of Animal Environment. 8(2): 47-52. (In Persian)
6. **Shavakhy, A., Sadeghi, A.R. and Minakary, M., 2010.** Opium Consumption and Risk of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B and C. Journal of Isfahan Medical School. 28(110): 19-25. (In Persian)
7. **Lewis, K., Lutgendorff, F., Phan, V., Söderholm, J.D., Sherman, P.M. and McKay, D.M., 2010.** Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. Inflammatory bowel diseases. 16(7): 1138-1148. doi: 10.1002/ibd.21177
8. **Gaudier, E., Rival, M., Buisine, M.P., Robineau, I. and Hoebler, C., 2009.** Butyrate enemas upregulate Muc genes expression but decrease adherent mucus thickness in mice colon. Physiological research. 58(1): 111-119. doi: 10.33549/physiolres.931271
9. **Habibian, S., Zamani Ahmadmahmoodi, M., Shad khast, M., Khaksar, E., Rashidi, M. and Ziaei, B., 2011.** Effect of Chronic Administration of Opioids (Morphine) on Growth and Intestinal Mucosa in Mouse Strain Balb/c. Veterinary Research (Gar Branmsar Branch). 6: 176-181.
10. **Machado, M.G., Sencio, V. and Trottein, F., 2021.** Short-chain fatty acids as a potential treatment for infections: a closer look at the lungs. Infection and Immunity. 89(9): e0018821. doi: 10.1128/IAI.00188-21
11. **Luu, M., Pautz, S., Kohl, V., Singh, R., Romero, R. and Lucas, S., 2019.** The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. Nature communications. 10(1): 1-12. doi: 10.1038/s41467-019-08711-2
12. **Dehghani, S., Rostami, R. and Aslani, S., 2017.** Addiction in adolescents: A review on neurological concepts. Rooyesh-e-Ravanshenasi Journal (RRJ). 6(3): 115-134. (In Persian)
13. **Barengolts, E., Green, S.J., Eisenberg, Y., Akbar, A., Reddivari, B. and Layden, B.T., 2018.** Gut microbiota varies by opioid use, circulating leptin and oxytocin in African American men with diabetes and high burden of chronic disease. PLoS One. 13(3): 171-194. doi: 10.1371/ journal.pone.0194171
14. **Wang, F. and Roy, S., 2017.** Gut homeostasis, microbial dysbiosis, and opioids. Toxicologic pathology. 45(1): 150-156. doi: 10.1177/0192623316679898
15. **Schönfeld, P. and Wojtczak, L., 2016.** Short and medium chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. Journal of lipid research. 57(6): 943-954. doi: 10.1194/jlr.R067629
16. **Macfarlane, S. and Macfarlane, G.T., 2003.** Regulation of short-chain fatty acid production. Proceedings of the Nutrition Society. 62(1): 67-72. doi: 10.1079/PNS2002207
17. **Thomas, K.R., Watt, J., Wu, C.M.J., Akinrinoye, A., Amjad, S. and Colvin, L., 2022.** Pain and Opioid-Induced Gut Microbial Dysbiosis. Biomedicines. 10(8): 1815. doi: 10.3390/biomedicines10081815
18. **Börnigen, D., Morgan, X.C., Franzosa, E.A., Ren, B., Xavier, R.J. and Garrett, W.S., 2013.** Functional profiling of the gut microbiome in disease-associated inflammation. Genome medicine. 5(7): 1-13. doi: 10.1186/gm469
19. **Cho, I., Yamanishi, S., Cox, L., Methé, B.A., Zavadil, J. and Li, K., 2012.** Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 488(7): 621-626. doi: 10.1038/nature11400
20. **Kim, H.B., Borewicz, K., White, B.A., Singer, R.S., Sreevatsan, S. and Tu, Z.J., 2012.** Microbial shifts in the swine distal gut in response to the treatment with anti microbial growth promoter, tylosin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 109(38): 15485-15490. doi: 10.1073/pnas.1205147109

[Downloaded from journalaer.com on 2025-10-10]