

# اثرات وابستگی به مرفین بر رفتار جنسی، میزان زایمان، نسبت جنسی نوزادان و خلق و خوی مادرانه موشهای صحرایی

الهه عرب‌پور (Medical Student)<sup>۱</sup>، عظیمه سادات پایدار (Medical Student)<sup>۱</sup>، وحید شیبانی (Ph.D.)<sup>۲</sup>، سید پرویز رایگان (M.Sc.)<sup>۳</sup>، سید نورالدین نعمت‌اللهی ماهانی (Ph.D.)<sup>۳و۴</sup>

۱- دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کرمان، کرمان، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کرمان، کرمان، ایران.

۳- گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کرمان، کرمان، ایران.

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کرمان، کرمان، ایران.

## چکیده

**زمینه و هدف:** روند مصرف مواد مخدر و مرفین در سال‌های اخیر در اغلب جوامع، افزایش چشمگیری را نشان می‌دهد. از طرف دیگر اطلاعات در این مورد چندان زیاد نمی‌باشد؛ لذا مطالعه حاضر به بررسی تأثیر وابستگی موش‌های صحرایی نر و ماده به مرفین بر خصوصیات جنسی، رفتار مادرانه و میزان زاد و ولد آنان پرداخته است.

**روش بررسی:** موش‌های صحرایی نر و ماده در گروه‌های شاهد و آزمون قرار گرفتند؛ گروه آزمون شامل دو زیرگروه بود که در یک گروه پدر (گروه I) و در گروه دیگر والدین (گروه II) با تجویز روزانه مرفین خوراکی و دوز نهایی  $0.4 \text{ mg/ml}$  به مدت ۱۴ روز وابسته شدند. وابستگی موشها با اثر ناشی از تجویز نالوکسان تأیید شد. موش‌های نر در قفس‌های جداگانه نگهداری و موش‌های ماده برای جفت‌گیری در قفس موش‌های نر قرار داده شدند. تمایل جنسی با مشاهده پلاک واژن ارزیابی شد. تغییرات وزن دوره بارداری، میزان مرده‌زایی، نسبت جنسی نوزادان (نسبت نر/ماده)، و خلق و خوی مادرانه (مشاهده میزان مراقبت از نوزادان و بچه‌خواری) نیز بررسی و گزارش شد. برای بررسی آماری میانگینها از آزمون One Way Anova یا معادل غیر پارامتری آن و برای مقایسه درصدها از آزمون  $\chi^2$  مجذور کای در نرم افزار SPSS ویرایش سیزدهم استفاده و سطح معنی‌داری آزمونها  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

**نتایج:** تمایل جنسی در گروه شاهد ۸۰٪، در گروه I ۶۰٪، و در گروه II ۶۴٪ بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروهها وجود نداشت. از بین موش‌هایی که جفت‌گیری کرده بودند در گروه شاهد ۶۹٪، در گروه I ۳۹٪، در گروه II ۳۸٪ جفت‌گیریها منجر به زایمان گردید ( $p < 0.05$ ). افزایش وزن مادر در پایان بارداری در گروه شاهد، I و II به ترتیب  $62 \pm 33$ ،  $46 \pm 38$  و  $28 \pm 28$  گرم بود که گروه II نسبت به شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ( $p < 0.05$ ). نسبت جنسی در گروه کنترل، I و II به ترتیب  $1/0.57$ ،  $1/1.17$  و ۱ بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروهها وجود نداشت. در گروه شاهد تنها در یک مورد مرده‌زایی مشاهده شد. در گروه I مرده‌زایی مشاهده نشد؛ درحالیکه در گروه II ۶۷٪ مرده‌زایی وجود داشت ( $p < 0.01$ ). از بین نوزادان زنده گروه II، ۳۷٪ توسط مادران خورده شدند، درحالیکه این نسبت در گروه‌های شاهد I و II صفر بود ( $p < 0.01$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف مرفین توسط موش‌های صحرایی نر و ماده روی تمایل جنسی و میزان بارورسازی تأثیری ندارد؛ اما میزان بارداری کاذب (مشاهده پلاک واژینال و ادامه نیافتن بارداری) را افزایش می‌دهد. مصرف مرفین، توسط والدین علاوه بر تغییر در تمایل جنسی، میزان مرده‌زایی، بچه‌خوری و زایمان باعث افزایش مرگ و میر نوزادان و کاهش وزن‌گیری مادران در دوران بارداری می‌گردد. رفتار مادرانه نیز به شدت با مصرف مرفین دستخوش اختلال می‌شود.

**کلید واژگان:** وابستگی به مرفین، تمایل جنسی، خلق و خوی مادرانه، مرده‌زایی، نسبت جنسی، موش صحرایی.

**مسئول مکاتبه:** دکتر سید نورالدین نعمت‌اللهی ماهانی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی

کرمان، بلوار جمهوری اسلامی، صندوق پستی ۷۶۱۱۷۵-۱۱۳، کرمان، ایران.

پست الکترونیک: nnematollahi@kmu.ac.ir

## زمینه و هدف

تریاک، عصاره گیاه پاپاورسامنی فرام<sup>۱</sup> حداقل حاوی ۲۰ نوع آکالوئید است که مهمترین آکالوئید مرفین می باشد که حدود ۱۲-۱۰٪ آن را تشکیل می دهد (۱) مصرف طولانی مدت مرفین ایجاد وابستگی می کند. براساس آمارهای منتشره از سوی سازمان ملل متحد بالغ بر ۲۰۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به مواد مخدر وابسته هستند (۲). میانگین سن شروع مصرف مواد مخدر در زنان ۱۰/۶±۲۷/۵ سال گزارش شده است (۳) که تمامی آنها در محدوده سنین باروری هستند. بیشتر زنان وابسته به مواد مخدر از جمله مرفین، سیکل قاعدگی نامنظم دارند. این اختلال به شکل الیگومنوره و آمنوره تظاهر می کند که در نتیجه مهار آزاد شدن گنادوتروپینها از هیپوفیز ایجاد می شود (۴). این مشاهدات در مدل های حیوانی نیز گزارش شده است. تجویز سیستمیک مرفین در دوران بارداری موش صحرایی به طور محسوسی استروئیدهای تخمدانی (کنترل کننده رفتار جنسی جنس ماده) را کاهش می دهد و در نتیجه در سن بلوغ، رفتار جنسی نوزادان را در موش های ماده مختل می کند (۵-۷). اما تغییر واضحی در عملکرد تولید مثلی موش های صحرایی نر ایجاد نمی کند (۷). درحالی که مصرف مرفین توسط موش های نر بالغ به طور مشخصی روی میزان باروری آنها تأثیر گذاشته و حاملگی کاذب را نسبت به گروه کنترل افزایش می دهد (۸). تجویز داخل صفاقی و داخل وریدی  $\beta$ -اندورفین، باعث کاهش تمایل به جفت گیری در موش صحرایی نر می شود که این اثرات با افزایش میزان نوراپی نفرین هیپوتالاموس مرتبط است (۹). از سوی دیگر مطالعات انسانی نشان می دهد اپیوئیدهای اندوژن روی ترشح تستوسترون و عملکرد بیضه ها نقش مهمی دارند و ممکن است اثر مهاری خود را از طریق تغییر در میزان و سیکل ترشح GnRH و سپس LH اعمال کنند

(۱۲-۱۰). درحالی که تجویز مزمن مرفین در دوران بارداری به همستر، باعث افزایش خصوصیات جنس نر و کاهش خصوصیات جنس ماده نوزادان در زمان بلوغ می شود (۱۳).

براساس نتایج برخی مطالعات تجویز اپیوئیدها از جمله مرفین رفتارهای مادرانه را نسبت به نوزادان تغییر می دهد (۱۴، ۱۵). بررسی رفتار مادرانه در موش هایی که مرفین زیر جلدی دریافت کرده اند حاکی از کاهش برخی شاخص های رفتار مادرانه از جمله میزان مراقبت از نوزادان و افزایش رفتارهای تهاجمی غیرمادرانه بوده است (۱۶). از سویی تجویز داخل بطنی مرفین به موش های باردار باعث عدم تحمل مادر نسبت به بوی بدن نوزادان می گردد (۱۷). این یافته ها در مطالعه ای که اخیراً توسط Yim و همکاران پس از تجویز زیر جلدی مرفین در موش صحرایی انجام شد نیز گزارش شده است (۱۸). مطالعه Tao و همکاران نشان داده که تجویز زیر جلدی مرفین در دوران بارداری منجر به افزایش مرده زایی نوزادان موش صحرایی نسبت به گروه شاهد می شود (۱۹).

هرچند پاره ای اطلاعات در مورد تأثیر مرفین بر رفتارهای جنسی و روند بارداری وجود دارد؛ لیکن اطلاعاتی که این تغییرات را به طور جداگانه در حیوانات نر و ماده بررسی کند یافت نشد و از سویی با توجه به افزایش مصرف مواد مخدر در بین زنان و مردان به ویژه در سنین باروری در سال های اخیر (۲، ۳) و نبودن اطلاعات کافی و همسو در زمینه تأثیر مرفین بر رفتارهای جنسی، همچنین تأثیر احتمالی آن بر حاملگی، رفتار مادرانه و میزان مرگ و میر نوزادان، در مطالعه حاضر تأثیر مصرف مرفین خوراکی توسط والدین و یا موش نر بر خصوصیات جنسی، میزان باروری، طول مدت بارداری، مرده زایی، بچه خواری - که در منابع موجود گزارشی از آن دیده نشد - میزان زاد و ولد،

1- Papaver somniferum

نسبت جنسی، ناهنجاری‌های ظاهری و خلق و خوی مادرانه بررسی می‌شود.

### روش بررسی

در این مطالعه از ۴۵ سر موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley با وزن ۲۵۰-۲۰۰ و متوسط سن ۶ ماه و ۶۸ سر موش صحرایی ماده از همان نژاد با وزن ۲۲۰-۱۷۰ و متوسط سن ۴ ماه استفاده شد که به طور تصادفی در گروه‌های آزمون و شاهد تقسیم شدند. گروه شاهد شامل ۱۵ سر موش صحرایی نر و ۲۰ سر موش صحرایی ماده بود و گروه آزمون شامل دو زیر گروه بود: I) ۱۵ سر موش صحرایی نر وابسته به مرفین و ۲۰ سر موش صحرایی ماده غیر وابسته و گروه II) ۱۵ سر موش صحرایی نر وابسته به مرفین و ۲۸ سر موش صحرایی ماده وابسته به مرفین.

**شرایط نگهداری:** موشها در حیوانخانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان تولید و در شرایط مناسب از لحاظ حرارت (۲۶-۲۴°C) و نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند و از نظر دسترسی به غذا و آب آشامیدنی محدودیتی نداشتند.

**روش ایجاد وابستگی به مرفین در موش صحرایی:** برای ایجاد وابستگی به مرفین در موشهای صحرایی، مرفین (تماد دارو، تهران، ایران) در آب آشامیدنی حل شد و آزادانه در اختیار آنها قرار گرفت (۲۰). برای از پوشاندن طعم تلخی مرفین در سه روز اول ۲g/lit ساکارز (Sigma, USA) به آب آنها اضافه شد. گروه شاهد تنها آب آشامیدنی دریافت کردند. غلظت مرفین در روزهای مختلف به قرار زیر بود: دو روز اول ۰/۱mg/ml، دو روز دوم ۰/۲mg/ml، دو روز سوم ۰/۳mg/ml و از روز هفتم تا پانزدهم ۰/۴mg/ml. همین دوز برای نرها تا پایان مدت جفت‌گیری و برای ماده‌ها تا پایان دوره شیردهی ادامه یافت.

**تست تایید وابستگی:** پس از ۱۵ روز تجویز مرفین به موش‌های نر (گروه I) و نر و ماده (گروه II)، سه موش نر از گروه I و سه موش ماده و نر از گروه II و سه موش نر و ماده از گروه شاهد به صورت تصادفی جدا و اعتیاد آنها با نالوکسان بررسی شد. بدین منظور از تجویز داخل صفاقی نالوکسان (دارو پخش، تهران، ایران) با دوز ۲mg/kg استفاده شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق، علایم سندرم ترک شامل پرش، کشش بدن، افتادگی پلکها و به خصوص اسهال، بررسی شد. موش‌هایی که این علایم را نشان دادند وابسته تلقی شدند (۲۰). با مشاهده علایم سندرم ترک در ۹ موش مورد آزمایش، و عدم مشاهده علایم در گروه شاهد، وابستگی به موش‌های نر گروه I و موش‌های نر و ماده گروه II تعمیم داده شد. موش‌هایی که نالوکسان دریافت کرده بودند از روند مطالعه خارج شدند.

**تمایل به جفت‌گیری:** در هر سه گروه شاهد، I و II، ۱ موش نر و ۲ موش ماده به مدت ۲۴ ساعت در یک قفس نگهداری شدند. در گروه شاهد ظرف آب، در گروه I ظرف آب و ظرف محلول مرفین و در گروه II ظرف مرفین در اختیار حیوانات قرار داشت. پس از گذشت ۲۴ ساعت و برای اثبات جفت‌گیری، موش‌های ماده از نظر وجود پلاک واژن بررسی شدند. موش‌های دارای پلاک واژن در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند و تاریخ مثبت شدن پلاک واژن به عنوان روز اول حاملگی محسوب شد. در صورت منفی بودن پلاک واژن، موش‌های ماده غیر باردار به مدت ۲۴ ساعت در قفس‌های جدا از نرها نگهداری و مجدداً به قفس موش‌های نر همگروه خود برگردانده شدند. موش‌های نری که با دو موش ماده جفت‌گیری کرده بودند از مطالعه خارج شدند و جفت‌گیری با سایر موش‌های نر ادامه یافت. تعداد موش‌های ماده دارای پلاک‌های مثبت در هر مرتبه جفت‌گیری، به عنوان معیاری از رفتار جنسی تلقی شد.

میانگینها پس از تعیین طبیعی بودن داده‌ها با تست Kolmogrov-Smirnov و یا Shapiro-Wilk از تست One Way Anova و در صورت عدم تحقق شرایط از معادل غیر پارامتری آن استفاده شد. برای بررسی اختلاف آماری درصدها از آزمون مجذور کای استفاده شد. سطح معنی‌داری معادل  $p < 0.05$  برای آنالیزهای آماری در نظر گرفته شد.

### نتایج

**تمایل جنسی:** در گروه شاهد، ۸۰٪ موش‌های ماده (۱۶ از ۲۰) بدنبال ده نوبت هم قفسی، جفت‌گیری کردند که به طور عمده در چهار نوبت اول بود (یافته‌ها ارائه نشده است). در گروه I، ۶۰٪ موشها (۱۸ از ۳۰) جفت‌گیری کردند که به‌طور پراکنده در ده نوبت رخ داد (یافته‌ها ارائه نشده است). و در گروه II، ۶۴٪ موشها (۱۴ از ۲۵) جفت‌گیری کردند که از نظر نوبت جفت‌گیری مشابه گروه شاهد بود. هیچیک از گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند.

**وزن‌گیری مادران و طول بارداری:** وزن‌گیری مادران در انتهای بارداری (روز ۲۱) در گروه شاهد، I و II به ترتیب  $62 \pm 23$ ،  $61 \pm 28$  و  $28 \pm 28$  گرم بود که گروه شاهد با گروه II از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت ( $p < 0.05$ ). متوسط طول دوره بارداری در گروه شاهد، I و II به ترتیب  $23 \pm 0.8$ ،  $22 \pm 1.2$  و  $23 \pm 0.8$  روز بود که بین گروه‌های مختلف اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

**میزان زایمان:** از بین موش‌هایی که جفت‌گیری کرده بودند در گروه شاهد ۶۹٪ (۱۱ از ۱۶)، در گروه I ۳۹٪ (۷ از ۱۸) و در گروه II ۲۸٪ (۵ از ۱۶) موشها زایمان داشتند که گروه I و II نسبت به گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌داری ( $p < 0.05$ ) داشتند.

**مرد زایی و نسبت جنسی نوزادان:** در گروه شاهد ۱۰۳ نوزاد بدنیا آمد که تنها یک مورد مرد زایی مشاهده شد.

به موش‌های نر حداکثر ده نوبت فرصت جفت‌گیری داده می‌شد.

**ارزیابی وزن‌گیری مادران و طول دوره بارداری:** موش‌های ماده دارای پلاک واژن، تا زمان تولد فرزندان‌شان به طور جداگانه در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند. موش‌های ماده گروه II تا پایان دوره شیردهی از مرفین محلول در آب استفاده می‌کردند. موش‌های ماده از زمان مثبت شدن پلاک واژن تا زمان تولد نوزادان، یک روز در میان توسط ترازوی حساس آزمایشگاهی (Sartorius) با دقت  $0.01g$  توزین شدند. پس از زایمان، طول دوره بارداری و تعداد نوزادان هر موش ثبت شد.

**بررسی ناهنجاری‌های ظاهری و تعیین نسبت جنسی:** هر یک از نوزادان به‌دقت از نظر وجود ناهنجاری‌های ظاهری و نقص در اندامها مانند پرده‌دار بودن انگشتان، تعداد انگشتان، گوش‌های غیر قرینه، وضعیت چشم، بینی و سایر موارد با چشم غیر مسلح بررسی شدند. جنسیت نوزادان نیز با تعیین فاصله آنورثیتال (فاصله بین دستگاه تناسلی خارجی تا مقعد فاصله آنورثیتال نام دارد. این فاصله در موش‌های نر بیشتر از موش‌های ماده است.) مشخص و ثبت شد. با استفاده از اطلاعات حاصل نسبت جنسی با تقسیم در صد نوزادان پسر به دختر محاسبه شد. نوزادان تا روز بیست و یکم روزانه با دقت بررسی شدند.

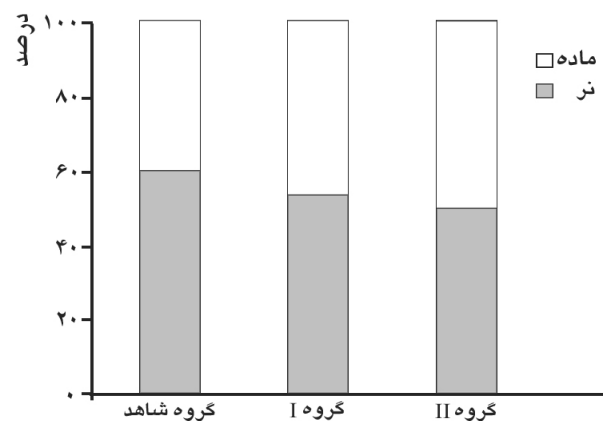
**ارزیابی رفتار مادرانه:** رفتار مادرانه موشها به روش زیر بررسی شد. بدین منظور ابتدا نوزادان از قفس خارج شدند و مقاومت مادر نسبت به خارج کردن نوزادان و سپس سعی مادر در گردآوردن نوزادان پس از برگرداندن آنها به قفس بررسی شد. ضمناً موارد بچه‌خواری نیز به‌عنوان معیاری از خلق و خوی مادرانه در هر موش ثبت شد.

**جمع‌آوری داده‌ها و ارزیابی آماری:** داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 13 بررسی شدند. جهت آنالیز

موش‌های نر و ماده تأثیر معنی‌داری در تمایل جنسی نداشت؛ ولی میزان حاملگی کاذب را در گروه I (موش‌های نر وابسته) و گروه II (موش‌های ماده و نر وابسته) افزایش می‌دهد. روند وزن‌گیری مادران وابسته به مرفین نیز در طول بارداری دستخوش کاهش می‌شود. میزان مرده‌زایی در مادران وابسته افزایش یافته و از سویی در رفتارهای مادرانه شامل میزان مراقبت از فرزندان و بچه‌خوری تفاوت چشمگیری در مادران وابسته نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد.

در مطالعه حاضر کاهش تمایل به جفت‌گیری در موش‌های وابسته نر و ماده مشاهده نشد. همین نتیجه در موش‌هایی که مادران آنها در دوران بارداری مرفین تزریقی دریافت کرده بودند به‌خصوص در جنس نر مشاهده شده است (۶). در حالیکه به‌دنبال تجویز مرفین به‌صورت کپسول زیر پوستی، کاهش رفتارهای جنسی شامل عدم تحریک جنسی مناسب و قابلیت نعوظ در موش‌های صحرایی گزارش شده است (۲۱). این در حالی است که موارد نادری از نعوظ غیر قابل کنترل بدنبال تزریق اپیدورال مرفین در انسان گزارش شده است (۲۲). از سوی دیگر مصرف مرفین توسط موش‌های صحرایی نر و ماده باعث کاهش تمایل جنسی و میزان بارورسازی آنها می‌گردد که این اثر را در موش‌های نر به کاهش سطح سرمی LH و تستوسترون پلازما نسبت می‌دهند (۲۰، ۲۳). چنین اثری بدنبال تزریق مرفین به موش‌های صحرایی که قبلاً پپتیدهای ناشی از بخش C- ترمینال pro-VGF را دریافت کرده بودند نیز مشاهده شده است (ژن VGF پیش‌سازهای نوروپپتیدی را در مراکز اندوکراین مختلف مانند مرکز غده فوق کلیه، آدنو هیپوفیز، پانکراس و تعدادی نورون در سیستم اعصاب محیطی و مرکزی کد می‌کند) (۲۴).

همسو نبودن پاره‌ای از این مطالعات با یافته‌های مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از تفاوت روش تجویز مرفین و یا تأثیر حجم نمونه باشد. البته در مطالعه کنونی نیز



نمودار ۱- درصد نوزادان نر و ماده در گروه شاهد و گروه‌های آزمون (در گروه I: برای پدر و در گروه II: برای پدر و مادر مرفین خوراکی به‌طور روزانه تجویز شده بود).

در گروه I از بین ۶۱ نوزاد متولد شده مرده‌زایی مشاهده نشد. در حالیکه در گروه II از بین ۳۸ نوزاد متولد شده ۱۴ نوزاد (۰/۳۶) مرده بدنیا آمدند که از نظر آماری با دو گروه دیگر تفاوت داشت ( $p < 0/001$ ). نوزادان هیچ یک از گروه‌ها ناهنجاری ظاهری نداشتند. همچنین نسبت جنسی در گروه شاهد، I و II بترتیب ۱/۵۷، ۱/۱۷ و ۱ بود که تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۱).

**بررسی رفتار مادرانه:** مشاهده روزانه مادران حاکی از تفاوت رفتار مادرانه (شامل کاهش میزان مراقبت از نوزادان و جمع کردن آنها اطراف خود، پس از برگرداندن آنها به قفس) در گروه II بود. همچنین از بین ۲۴ نوزاد باقیمانده در گروه II، ۹ نوزاد (۳۷٪) توسط مادران خود خورده شدند که نسبت به گروه شاهد I و II تفاوت آماری معنی‌داری داشت ( $p < 0/01$ ).

## بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی تمایلات جنسی، روند بارداری، میزان زاد و ولد و برخی ویژگی‌های نوزادان در موش‌های صحرایی نر و ماده وابسته به مرفین طراحی شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز طولانی مدت مرفین خوراکی تنها به موش‌های نر یا به

منجر به تشنج می‌شود و بقای جنین را کاهش می‌دهد (۲۹). مرده‌زایی در گروه I شامل موش‌های نر وابسته به مرفین، مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که با تجویز مرفین، هرچند که کمیت اسپرم دستخوش اختلال می‌شود؛ ولی احتمالاً کیفیت و ساختار ژنتیکی آن تغییر نمی‌کند و از طرفی تشکیل سلول تخم و تکوین آن به جنین احتمالاً تحت تاثیر مرفین قرار نمی‌گیرد؛ ولی مصرف مرفین توسط مادر در مراحل بارداری و کیفیت آن تأثیر منفی دارد و در نتیجه مرده‌زایی افزایش می‌یابد.

مصرف مرفین خوراکی توسط والدین موجب کاهش وزن‌گیری مادران در دوران بارداری گردید. این کاهش وزن‌گیری در مادرانی که وابسته به مرفین بودند به‌طور واضح مشاهده شد. تزریق داخل صفاقی مرفین در موش‌های صحرایی موجب کاهش وزن پیش‌رونده مادران در دوران بارداری نسبت به گروه شاهد می‌شود (۲۸). شاید یکی از علل کاهش وزن، کاهش اشتهای مادر به دنبال کندی حرکتی و افسردگی ناشی از مصرف مرفین و مشتقات آن باشد. همچنین کاهش هضم و جذب مواد غذایی به علت اثرات مهارکننده مرفین بر حرکات دودی دستگاه گوارش از عوامل تأثیرگذار در کاهش وزن مادر در دوران بارداری می‌باشد (۴).

*رفتارهای مادرانه شامل:* کاهش میزان مراقبت از نوزادان و جمع کردن آنها اطراف خود پس از برگرداندن نوزادان به قفس و نیز بچه‌خواری شدیداً با مصرف مرفین دستخوش اختلال می‌گردد. گزارش Mayer و همکاران (۳۰) نشان می‌دهد که تجویز مرفین به موش‌های باردار به کاهش فرایند تمیز کردن نوزادان پس از زایمان می‌انجامد. این قبیله اختلالات می‌تواند ناشی از تاثیر مرفین بر خلق و خوی حیوان باشد. چنین رفتاری در افراد وابسته به مواد مخدر نیز مشاهده

کاهش غیر معنی‌دار تمایل جنسی در گروه‌های آزمون نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. احتمالاً در موش‌های ماده، مرفین موجب کاهش سطح پروستاگلادین E در ناحیه هیپوتالاموس می‌شود؛ که این ماده، عامل اصلی تحریک، تولید و رها شدن نورایی نفرین در هیپوتالاموس است. رها شدن نورایی نفرین عامل مهم فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد می‌باشد. در نتیجه مرفین، آزاد سازی هورمون‌های گنادوتروپینی LH و FSH را مهار کرده و خصوصیات تولید مثلی حیوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۰).

نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد که میزان زایمان در مقایسه با میزان جفت‌گیری (مشاهده پلاک واژن پس از ۲۴ ساعت مجاورت با موش نر) در موش‌های وابسته (گروه I و II) کاهش چشمگیری داشته است. این یافته می‌تواند در گروه شامل موش‌های نر وابسته ناشی از تداخل مرفین با روند اسپرماتوزن باشد که باعث ایجاد اسپرم‌های کم تحرک، با توان بارورسازی نامناسب می‌شود (۲۵). در گروه موش‌های ماده وابسته این کاهش باروری را می‌توان به کاهش استروئیدهای تخمدان به دنبال تجویز مرفین مربوط دانست (۶). زیرا تجویز داخل صفاقی مرفین به موش‌های ماده قبل و در دوران بارداری منجر به کاهش باروری می‌شود (۲۶). اثرات مختلف مرفین در سیستم تناسلی موش‌های نر و ماده می‌تواند در نهایت به کاهش میزان باروری منجر شود که یافته‌های این مطالعه نیز گویای آن است.

در مطالعه حاضر مصرف مرفین توسط والدین باعث افزایش مرگ و میر نوزادان گردید. در مطالعات مشابه نیز تجویز کوکائین و مرفین به صورت تزریق داخل صفاقی موجب افزایش خطر مرده‌زایی شده که علت آن بیشتر ابتلای نوزاد به بیماری‌هایی مثل هایپر بیلیروبینمی و بیماری غشای هیالین می‌باشد (۲۷، ۲۸). تزریق مداوم داخل وریدی مرفین به گوسفندان باردار در دوزهای بالاتر از ۱۰ mg یا ۳۰ mg در ساعت

1- Placentophagia

موش‌های وابسته به مرفین به شدت دستخوش اختلال می‌شود. با توجه به تفاوت‌هایی که روش‌های مطالعات مشابه با نتایج حاصل از مطالعه حاضر دارند، بررسی تأثیر راه‌های گوناگون تجویز مرفین در شرایط یکسان می‌تواند به روشن شدن نکات مبهم این مطالعات کمک کند.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، قرارداد شماره ع/۳-۸۲ اجرا شده است. نویسندگان قدردانی خود را از سرکار خانم دکتر منیژه عصاران و خانم دکتر مینا مبشر برای کمک‌های آزمایشگاهی، جناب آقای دکتر حق پرست برای کمک در طراحی پژوهش و جناب آقای دکتر نودز نخعی برای همکاری در آنالیز آماری نتایج ابراز می‌دارند.

می‌شود. این افراد معمولاً نسبت به شرایط زندگی و روابط اجتماعی لاقید بوده و عمدتاً به تأمین به موقع مواد مخدر می‌اندیشند. در این مطالعه نیز موش‌های ماده وابسته به مرفین علائم رفتاری ناشی از مصرف مرفین را به وضوح نشان می‌دادند. یافته‌های مطالعه حاضر مؤید نتایج مطالعه Slamberova و همکاران در سال ۲۰۰۱ و Yim و همکاران در سال ۲۰۰۶ می‌باشد (۱۶).

### نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز طولانی مدت مرفین به صورت خوراکی به موش‌های صحرایی نر و ماده در رفتار جنسی حیوان تغییر محسوس ایجاد نمی‌کند؛ اما حاملگی کاذب را افزایش می‌دهد. روند وزن‌گیری مادران در دوره حاملگی در موش‌های وابسته کاهش می‌یابد. همچنین رفتارهای مادرانه در

### منابع

- ۱- وزیران محسن، مستشاری گلاره. راهنمای کاربردی درمان سوء مصرف کنندگان مواد. چاپ دوم، تهران، پرشکوه، تابستان ۱۳۸۱. صفحه ۷۴.
- 2- UNODC 2006. World drug report. New York. United Nations Publications. Volume 1: Analysis, P: 31-64.
- ۳- رحیمی موقر آفرین. مروری بر وضعیت و الگوهای مصرف مواد در زنان کشور. فصلنامه اعتیاد پژوهی، سال دوم، شماره ۷، تابستان ۱۳۸۳.
- ۴- سپهری غلامرضا، سبحانی عبدالرسول. فارماکولوژی عمومی و بالینی. چاپ اول، شرکت ایران چاپ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بهار ۱۳۷۳. صفحه ۳۸۲.
- 5- Gorzalka BB, Luck KA, Tanco SA. Effects of the oxytocin fragment prolyl-leucyl-glycinamide on sexual behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991; 38(2):273-9.
- 6- Vathy I. Effects of prenatal morphine exposure on rat heterotypical sexual behavior. *Physiol Behav.* 1999;66 (4):667-71.
- 7- Vathy IU, Etgen AM, Barfield RJ. Effects of prenatal exposure to morphine on the development of sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985;22 (2):227-32.
- 8- Cicero TJ, Davis LA, LaRegina MC, Meyer ER, Schlegel MS. Chronic opiate exposure in the male rat adversely affects fertility. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;72(1-2):157-63.
- 9- McIntosh TK, Vallano ML, Barfield RJ. Effects of morphine, beta-endorphin and naloxone on catecholamine levels and sexual behavior in the male rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;13(3):435-41.
- 10- Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, Jenny P, Buser M. Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J Urol.* 1989;142(2Pt 2): 583-5; discussion 603-5.
- 11- Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW. Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology.* 1993;42(2):179-81.
- 12- Oster J. Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol.* 1971;5(1):27-32.

- Effects on sexual behavior and dopamine metabolism in male rats. *Neuroendocrinology*. 1988;48(1):97-104.
- 22- Ruan X, Couch JP, Shah RV, Liu H, Wang F, Chiravuri S. Priapism: a rare complication following continuous epidural morphine and bupivacaine infusion. *Pain Physician*. 2007;10(5):707-11.
- 23- Kalra SP. Mandatory neuropeptide-steroid signaling for the preovulatory luteinizing hormone-releasing hormone discharge. *Endocr Rev*. 1993;14(5):507-538.
- 24- Succu S, Cocco C, Mascia MS, Melis T, Melis MR, Possenti R, et al. Pro-VGF-derived peptides induce penile erection in male rats: possible involvement of oxytocin. *Eur J Neurosci*. 2003;20(11):3035-40.
- 25- James RW, Heywood R, Crook D. Effects of morphine sulphate on pituitary-testicular morphology of rats. *Toxicol Lett*. 1980;7(1):61-70.
- 26- Siddiqui A, Haq S, Shaharyar S, Haider SG. Morphine induces reproductive changes in female rats and their male offspring. *Reprod Toxicol*. 1995;9(2):143-51.
- 27- Church MW, Dintcheff BA, Gessner PK. Dose-dependent consequences of cocaine on pregnancy outcome in the Long-Evans rat. *Neurotoxicol Teratol*. 1988;10(1):51-8.
- 28- Zagon IS, McLaughlin PJ. Effect of chronic maternal methadone exposure on perinatal development. *Biol Neonate*. 1977;31(5-6):271-82.
- 29- Olsen GD, Cline TM, Sommer KM. Comparison of chronic morphine and placebo infusion in late gestation fetal lambs: effect upon survival and breathing movements. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;247(1):162-8.
- 30- Mayer AD, Faris PL, Komisaruk BR, Rosenblatt JS. Opiate antagonism reduces placentophagia and pup cleaning by parturient rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22:1035-44.
- 13- Johnston HM, Payne AP, Gilmore DP. Effect of exposure to morphine throughout gestation on feminine and masculine adult sexual behaviour in golden hamsters. *J Reprod Fertil*. 1994;100(1):173-6.
- 14- Stafisso-Sandoz G, Polley D, Holt E, Lambert KG, Kinsley CH. Opiate disruption of maternal behavior: Morphine reduces, and naloxone restores, c-fos activity in the medial preoptic area of lactating rats. *Brain Res Bull*. 1998;45:307-13.
- 15- Wellman J, Carr D, Graham A, Jones H, Humm JL, Ruscio M, Billack B, Kinsley CH. Preoptic area infusions of morphine disrupt- and naloxone restores-parental-like behavior in juvenile rats. *Brain Res Bull*. 1997;44:183-91.
- 16- Slamberova R, Szilagyi B, Vathy I. Repeated morphine administration during pregnancy attenuates maternal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(6):565-76.
- 17- Kinsley CH, Morse AC, Zoumas C, Corl S, Billack B. Intracerebroventricular infusions of morphine, and blockade with naloxone, modify the olfactory preferences for pup odors in lactating rats. *Brain Res Bull*. 1995;37:103-7.
- 18- Yim AJ, Miranda-Paiva CM, Florio JC, Oliveira CA, Nasello AG, Felicio LF. A comparative study of morphine treatment regimen prior to mating and during late pregnancy. *Brain Res Bull*. 2006;68(5):384-91.
- 19- Tao PL, Yeh GC, Su CH, Wu YH. Co-administration of dextromethorphan during pregnancy and throughout lactation significantly decreases the adverse effects associated with chronic morphine administration in rat offspring. *Life Sci*. 2001;69(20):2439-50.
- ۲۰- صحرایی هدایت، کاکا غلامرضا، قشونی حسن. اثر تجویز خوراکی مرفین بر باروری موشهای سوری نژاد Balb/c. فصلنامه باروری و ناباروری، تابستان ۱۳۸۱، صفحات: ۱۰-۴.
- 21- Clark JT, Gabriel SM, Simpkins JW, Kalra SP, Kalra PS. Chronic morphine and testosterone treatment.