مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵۸ ـ ۵۱ (اردیبهشت ۱۳۸۷)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر اعتیاد والدین به مرفین بر میزان باروری و هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان در زمان بلوغ در موش صحرایی

دکتر راحله عصایی[۱]، دکتر ناصر پژوهی[۱]، دکتر یعقوب شیرخانی[۱]، دکتر محمد جواد طراحی[۱]، دکتر صالح زاهدی اصل[۲]

۱) بخش فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی لرستان؛ ۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علدم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** بخش فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی لرستان، دکتر راحله عصایی، e-mail: asaee_ra@yahoo.com

چکیده

مقدمه: مصرف اپیوئیدهایی نظیر مرفین موجب کاهش سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد در هر دو جنس می‌شود. از طرفی اپیوئیدهایی مانند مرفین می‌توانند از طریق جفت و شیر مادر به فرزند منتقل شوند. مصرف مرفین توسط مادر در دوران بارداری، می‌تواند بر غلظت هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان نیز تأثیر گذارد. متأسفانه توجه به نقش انفرادی مادر در سلامت فرزندان موجب شده است که علی‌رغم اثرهای سوء مصرف مرفین توسط پدر بر فرزندان، این مهم کمتر مورد توجه قرار گیرد. در این مطالعه اثر احتمالی اعتیاد والدین به مرفین بر سطح سرمی هورمون‌های هیپوفیز ـ گناد بررسی شده است. مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی ۴۰ سر موش صحرایی ماده و ۱۶ سر موش صحرایی نر با مصرف خوراکی دوز افزایش یابنده‌ی مرفین محلول در آب آشامیدنی به مدت ۲۱ روز معتاد شدند. سپس حیوانات برای انجام جفت‌گیری به چندگروه تقسیم شدند: ماده‌ی معتاد و نر غیر معتاد (گروه آزمون ۱)، نر معتاد و ماده‌ی غیر معتاد (گروه آزمون ۲)، نر و ماده‌ی معتاد (گروه آزمون ۳) و گروه‌های شاهد ۱ و ۲ و گروه شاهد در کنار هم قرار داده شدند. پس از رسیدن فرزندان به سن بلوغ غلظت سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان نر و ماده‌ی گروه‌های مختلف اندازه‌گیری شد. روش آماری مورد استفاده آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی بود و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. یافته‌ها: یافته‌ها نشان می‌دهد که در فرزندان ماده‌ی گروه آزمون ۱ غظت سرمی هورمون LH (۰/۰۴±۰/۰۸۶ واحد بین‌المللی در لیتر، ۱۷ بتا استرادیول (۵/۹۲±۹۳/۲ نانوگرم در لیتر و پروژسترون (۲/۹۸±۲۲/۴۶ نانوگرم در لیتر) بود که نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری یافته است ولی تفاوت معنی‌داری در غلظت سرمی هورمون FSH (۰/۰۷± ۰/۲۱ واحد بین‌المللی در لیتر) مشاهده نشد. اعتیاد مادر به مرفین تفاوت معنی‌داری بر سطح سرمی هورمون‌های FSH،LH و تستوسترون فرزندان نر نداشت. اعتیاد پدر به مرفین نیز تفاوت معنی‌داری بر هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان نر و ماده نداشت. در گروه آزمون ۳ باروری انجام نشد.

واژگان کلیدی: اعتیاد، هورمون‌های محور هیپوفیز، گناد، فرزندان
دریافت مقاله: ۸۵/۸/۱۶ـ دریافت اصلاحیه: ۸۶/۶/۲۴ ـ پذیرش مقاله: ۸۶/۶/۲۵

مقدمه

در سال‌های اخیر توجه زیادی به اثرهای بیولوژیک اعتیاد به مواد اپیوئیدی شده است. مصرف اپیوئیدهایی مانند مرفین و هروئین موجب کاهش سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد در هر دو جنس و حتی کاهش میزان باروری می‌شود.[۱-۳] از طرفی اپیوئیدهایی نظیر مرفین می‌توانند از طریق جفت و شیر مادر به فرزند منتقل شوند[۴-۶] بنابراین احتمال دارد که مصرف مرفین توسط مادر طی بارداری بتواند از طریق اثر بر سیستم‌های عصبی مرکزی کنترل کننده‌ی سیستم غدد درون‌ریز یا از طریق تأثیر مستقیم بر غدد درون‌ریز جنین، بر اعمال تولید مثل فرزندان

Archive of SID
www.SID.ir

نیز تأثیر بگذارد. البته در این زمینه مطالعه‌هایی انجام شده که در آن مصرف مرفین توسط مادر طی بارداری موجب کاهش سطح سرمی هورمون‌های LH و تستوسترون در فرزندان نر و کاهش سطح سرمی هورمون‌های استرادیول و پروژسترون در فرزندان ماده شده است.[۷،۸] ولی در آن مطالعه‌ها نحوه‌ی تجویز مرفین تزریقی بوده است. با توجه به اینکه تزریق در دوران بارداری به دلیل ایجاد استرس در مادر و انتقال اثر به جنین، موجب مهار فعالیت گناد[۹] و کاهش سطح هورمون LH[۱۰] در فرزندان می‌شود، در این مطالعه به منظور حذف کامل استرس ناشی از مصرف مورفین، آن را به صورت محلول در آب آشامیدنی در اختیار حیوانات قرار دادیم. از طرفی چون بسیاری از اثرهای مستقیم مرفین به دلیل قطع ناگهانی مصرف مرفین می‌باشد تا ناشی از اثر مستقیم دارو[۱۱] برای کاهش این اثر مرفین مقدار آن به تدریج طی ده روز اول تولد کاهش می‌یابد تا به صفر برسد.[۱۲]

سوء مصرف اپیوئیدها از جمله مرفین توسط پدر نیز اثرهای مضر متعددی بر فرزندان می‌گذارد، که از جمله‌ی آنها می‌توان به کاهش تعداد نوزدان، کاهش وزن، افزایش مرگ و میر نوزدان و افزایش نقص‌های زمان تولد اشاره کرد.[۱۳-۱۵] ولی متأسفانه به دلیل توجه به نقش انفرادی مادر در سلامت جنین این مهم کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

در این مطالعه اثر اعتیاد القا شده در پدر و مادر از طریق تجویز خوراکی اپیوئید بر سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی از ۱۶۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار در محدوده‌ی سنی ۱۴۰-۱۲۰ روز و محدوده‌ی وزن ۲۲۰-۱۸۰ گرم که از انستیتو پاستور کرج گرفته شده بودند، استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲±۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند و به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند.

به منظور ایجاد اعتیاد در حیوانات گروه‌های تجربی، سولفات مرفین (تماد- ایران) به آب آشامیدنی حیوانات اضافه شد. دوز مرفین حل شده در آب آشامیدنی در ۴۸ ساعت اول ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که در ۴۸ ساعت‌های بعدی ۰/۱ میلی‌گرم در هر ۴۸ ساعت تا ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر افزایش داشت. این دوز به مدت ۱۵ روز ادامه داشت.[۱۶] طی بارداری دوز مرفین مصرفی در مادران باردار هر ۱۰ روز یک بار ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش یافت. بعد از زایمان دوز مرفین هر ۴۸ ساعت یک بار، ۰/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش یافت تا در روز دهم میزان آن در آب آشامیدنی به صفر رسید. به منظور برطرف کردن مزه‌ی تلخ مورفین، سوکروز ۳ درصد به آب آشامیدنی اضافه شد. برای تأیید اعتیاد در روز ۲۱ پس از مصرف مورفین، نالوکسان (۰/۲میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق و علایم سندرم ترک مانند پرش و اسهال مشاهده شد. حیواناتی که علایم سندرم ترک را نشان ندادند از مطالعه حذف شدند.

حیوانات برای انجام جفت‌گیری به ۶ گروه تقسیم شدند:

۱-گروه تجربی ۱: ماده‌ی معتاد (n=۲۰)، نر غیر معتاد (n=۸).

۲-گروه تجربی ۲: ماده‌ی غیرمعتاد (n=۲۰)، نر معتاد (n=۸).

۳-گروه تجربی ۳: ماده معتاد (n=۲۰)، نر معتاد (n=۸).

۴-گروه شاهد ۱: ماده غیرمعتاد دریافت‌کننده‌ی سوکروز ۳ درصد (n=۲۰)، نر غیرمعتاد (n=۸).

۵-گروه شاهد ۲: ماده‌ی غیرمعتاد (n=۲۰)، نر غیرمعتاد دریافت کننده سوکروز ۳ درصد (n=۸).

۶- گروه شاهد: ماده غیرمعتاد (n=۲۰)، نر غیر معتاد (n=۸).

به منظور انجام عمل جفت‌گیری در هر قفس ۵ سر موش ماده و دو سر موش نر به مدت یک هفته قرار داده شدند. برای تعیین روز اول حاملگی موش‌ها هر روز چک شدند و روزی که پلاک واژنی دیده شد، روز اول بارداری محسوب شد. از روز اول بارداری (زمان دیدن پلاک واژنی) حیوانات باردار در قفس‌های جداگانه‌ای قرار گرفتند. نوزدان در روز ۲۵ پس از تولد از مادر جدا و به تفکیک جنسی در قفسه‌های مجزا نگهداری شدند. پس از رسیدن فرزندان به سن بلوغ از هر مادر در هر گروه ۲ فرزند نر و دو فرزند ماده (در فاز دی‌استروس) به صورت تصادفی انتخاب می‌شد. فاز دی‌استروس به وسیله‌ی رنگ‌آمیزی سلول‌های دیواره‌ی واژن با متیلن‌بلو ۰/۱٪ تعیین شد.[۱۷] (تعداد موش‌های فرزند انتخاب شده در هر گروه ۱۵ سر بود).

موش‌ها با داروی تیوپنتال سدیم (نسدونال) به طور عمیق بیهوش شدند و با بریدن گردن عمل خون‌گیری انجام شد. خون‌گیری‌ها بین ساعت ۱۰- ۸/۵ صبح انجام شد. سرم تهیه شده تا زمان اندازه‌گیری هورمون‌های جنسی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۱- اثرهای اعتیاد به مرفین بر نمایه‌های باروری موش صحرایی

متغیر / گروه	شاهد ۱	شاهد ۲	آزمون ۱	آزمون ۲	آزمون ۳
درصد ماده‌های باردار	۷۵	۸۰	۳۵	۵۰	۰
مرگ و میر پره‌ناتال	۰/۶۳±۰/۰۷	۰/ ۸۵ ±۰/ ۰۹	۳/۴۲±۰/۲*†	۱/۸±۰/۱‡†	-
طول مدت بارداری (روز)	۲۱/۷±۰/۵	۲۱/۵±۰/۳	۲۳±۰/۶*	۲۱/۹±۰/۴	-
تعداد فرزندان متولد شده (زنده+ مرده)	۸/۶±۰/۹	۸/۴±۰/۷	۶/۱±۰/۸*	†۵/۹±۰/۷	-
مرگ و میر مادر طی بارداری	۰	۰	۲	۰	-

*= اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد۱، †= اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ۲، ‡ = اختلاف معنی‌دار بین گروه آزمون ۱ و آزمون ۲

جدول۲) اثر اعتیاد والدین بر سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد (میانگین±خطای معیار) فرزندان ماده‌ی موش صحرایی

غلظت / گروه	پروژسترون (ng/L)	استرادیول (ng/L)	LH (Iu/L)	FSH (Iu/L)
کنترل	۲۰/۱±۰/۷	۱۸۲/۱±۱۱/۲۱	۰/۱۹±۰/۰۳	۰/۱۸±۰/۰۵
شاهد۱	۲۰/۳۳±۱/۲۷	۱۷۷/۸±۱۲/۲۹	۰/۲±۰/۰۴	۰/۲۲±۰/۰۴
آزمون ۱	۱۸/۴۶± ۱/۹۸*	۹۳/۲±۵/۹۲†	۰/۰۸۶±۰/۰۴‡	۰/۲۱±۰/۰۷
شاهد ۲	۱۹/۱۶±۲/۲	۱۹۰/۲±۲۴/۵۵	۰/۲۷±۰/۰۵۶	۰/۲±۰/۰۳۵
آزمون ۲	۲۰/۳۹±۱/۳۱	۱۴۵/۲۶±۱۸/۹۷	۰/۲۶±۰/۰۶۷	۰/۳۶±۰/۱۲

* p=۰/۰۲۹ ؛ † p=۰/۰۰۰۱ ؛ ‡ p=۰/۰۲۲.

هورمون‌های LH و FSH با روش IRMA[i] بر اساس واکنش ساندویچ غیر رقابتی و با استفاده از کیت‌های شرکت کاوشیار ایران و دستگاه گاما کانتر (Genessys Gamal, USA) اندازه‌گیری شدند.

حساسیت کیت‌ها ۰/۰۷ واحد بین‌المللی در لیتر، دقت درون‌سنجش کمتر از ۳ درصد، دقت برون‌سنجش ۴ درصد و اختصاصی بودن ۹۹ درصد بود. هورمون‌های تستوسترون و پروژسترون با روش EIA[ii] بر اساس واکنش رقابتی بین آنتی ژن غیرنشان‌دار و یک آنتی‌ژن نشان‌دار شده با آنزیم اندازه‌گیری شدند. کیت مورد استفاده DBC[iii] بود. حساسیت کیت ۰/۰۲۲ نانوگرم در لیتر، اختصاصی بودن ۱۰۰ درصد، دقت درون سنجش ۶/۸ درصد و دقت برون سنجش ۶/۳ درصد بود. هورمون ۱۷ بتا استرادیول با روش و اساس فوق با استفاده از کیت IBL[iv] انجام شد. حساسیت کیت ۰/۰۳ نانوگرم در لیتر، اختصاصی بودن ۱۰۰ درصد، دقت درون سنجش ۴ درصد و دقت برون سنجش ۷/۵ درصد بود.

در روش EIA نیز بر اساس دستورالعمل کیت‌ها و توسط دستگاه الیزاریدر (SLT,spectra austria) نمونه‌ها قرائت و با منحنی مربوط غلظت نمونه‌ها رسم شد.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۰ انجام شد. میزان درصد باروری به وسیله‌ی آزمون مجذور خی مقایسه شد. برای مقایسه‌ی تعداد فرزندان متولد شده، میزان مرگ و میر پره‌ناتال، طول مدت بارداری، میزان مرگ و میر مادران و غلظت هورمون‌های جنسی از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی استفاده شد. یافته‌ها به صورت میانگین±خطای معیار بیان شد. در تمام موارد $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

i- Immuno Radiometric Assay
ii - Enzyme Immuno Assay
iii - Diagnostic Biochem Canada
iv - Imunological Labatories, Germany

Archive of SID

www.SID.ir

یافته‌ها

اثر اعتیاد به مرفین بر نمایه‌های باروری در موش صحرایی:

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که درصد باروری در گروه‌های آزمون ۱ و آزمون ۲ به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد خود کاهش یافته است. در گروه آزمون ۳ باروری انجام نشد (جدول ۱). هم‌چنین اعتیاد مادر به مرفین موجب افزایش طول مدت بارداری شد (p=۰/۰۲). ولی اعتیاد پدر به مرفین تأثیری بر طول مدت بارداری نداشت (جدول ۱). هم‌چنین میزان مرگ و میر پره‌ناتال به ازای هر زایمان در گروه‌های آزمون ۱ و آزمون ۲ از گروه‌های شاهد خود بیشتر بود. در گروه آزمون ۱ نیز میزان مرگ و میر پره‌ناتال بیشتر از گروه آزمون ۲ بود. تعداد فرزندان متولد شده (زنده + مرده) در گروه آزمون ۱ به طور معنی‌داری (p=۰/۰۰۷) کمتر از شاهد ۱ و در گروه آزمون ۲ کمتر از شاهد ۲ بود (p=۰/۰۰۵) (جدول ۱).

اثر اعتیاد والدین به مرفین برهورمون‌های محورهیپوفیز ـ گناد فرزندان: یافته‌های این مطالعه نشان داد که غلظت سرمی هورمون‌های LH (P=۰/۰۲۹)، ۱۷ بتا استرادیول (P=۰/۰۰۰۱) و پروژسترون (P=۰/۰۲) در فرزندان ماده دارای مادر معتاد کاهش یافته است ولی تفاوت معنی‌داری در غلظت سرمی هورمون FSH این گروه مشاهده نشد (جدول ۲). اعتیاد مادر به مرفین تفاوت معنی‌داری بر سطح سرمی هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون فرزندان نر نداشت (جدول ۳). اعتیاد پدر به مرفین نیز تأثیر معنی‌داری بر هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد فرزندان نر و ماده نداشت (جداول ۲ و ۳).

جدول۳- اثر اعتیاد والدین بر سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد (میانگین±خطای معیار) فرزندان نر موش صحرایی

غلظت / گروه	تستوسترون (ng/L)	LH (Iu/L)	LH (Iu/L)
کنترل	۲/۶۳±/۲	۰/۲±۰/۰۳	۰/۲۳ ±۰/۰۱
شاهد۱	۲/۹۵±۰/۴۶	۰/۱۵±۰/۰۲۲	۰/۲±۰/۰۳۹
آزمون ۱	۲/۱±۰/۴۳	۰/۰۹±۰/۰۱۸	۰/۱۳±۰/۰۳۱
شاهد ۲	۲/۷۷±۰/۳۹	۰/۱۷±۰/۰۲۴	۰/۲۱±۰/۰۳۴
آزمون ۲	۲/۸۲±۰/۴۳	۰/۱۵±۰/۰۱۹	۰/۱۹±۰/۰۲۸

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اعتیاد به مرفین به طور معنی‌داری بر نمایه‌های باروری مثل میزان باروری، طول دوره‌ی بارداری، میزان مرگ و میر پره‌ناتال و تعداد فرزندان تأثیر می‌گذارد. درصد باروری در گروه با مادر معتاد ۳۵ درصد (در مقابل ۷۵ درصد در گروه شاهد ۱) و در گروه با پدر معتاد ۵۰ درصد (در مقابل ۸۰ درصد در گروه شاهد ۲) بود و در گروهی که هم پدر و هم مادر معتاد بودند بارداری صورت نگرفت. مرفین با کاهش میزان رهایش نوراپی‌نفرین در ناحیه‌ی پیش بصری باعث مهار رهایش LH و LHRH در موش‌های بالغ هر دو جنس می‌شود.[۱۸،۱۹] در موش ماده کم بودن سطح LH پلاسما روی تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد و تکامل فولیکول‌ها تأثیر می‌گذارد.[۲۰] با توجه به اینکه وزن تخمدان در موش‌های ماده‌ی معتاد به مرفین به شدت کاهش می‌یابد[۲۰-۱۷] ممکن است نشان‌دهنده‌ی اثر مستقیم مرفین بر تخمدان و در نتیجه اثر بر فعالیت استروئیدوژنیکی تخمدان و کاهش عملکرد آن شود. با توجه به موارد فوق ممکن است مرفین با اثر بر روند فعالیت طبیعی تخمدان موجب کاهش میزان درصد بارداری و کاهش تعداد فرزندان در هر بارداری شده باشد. هم‌چنین طول مدت بارداری در گروه با مادر معتاد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد یک و بیشتر از گروه با پدر معتاد بود. با توجه به این که داروهای تحریک‌کننده‌ی روان، تنظیم‌کننده رهایشی اکسی‌توسین و ساخت پروستاگلندین‌ها هستند ممکن است دلیل طولانی شدن مدت بارداری در گروه مادر معتاد به اثرهای تضعیف‌کننده‌ی مرفین روی ساخت و رهایش اکسی‌توسین و پروستاگلندین‌ها باشد.[۲۱،۲۲] در مطالعه‌ی حاضر در گروهی که موش‌های ماده‌ی سالم با موش‌های نر معتاد جفت شده بودند نیز کاهش درصد باروری و تعداد فرزندان در هر بارداری دیده شد که با یافته‌های تئودور و همکاران همخوانی دارد.

تئودور و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند که تجویز مرفین به موش‌های نر موجب کاهش میزان باروری می‌شود، به طوری که درصد باروری در گروه باپدر معتاد ۳۳ درصد در مقابل ۷۴/۵ درصد در گروه شاهد بوده و تعداد جایگاه‌های لانه‌گزینی نیز کمتر از گروه شاهد بود. هم‌چنین تعداد فرزندان متولد شده کمتر از گروه شاهد بود ولی تعداد،

Archive of SID

www.SID.ir

مورفولوژی و حرکات اسپرم در موش‌های نر معتاد تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت.[۲]

۵ احتمال برای توجیه کاهش میزان باروری و تعداد فرزندان در موش‌های نر معتاد وجود دارد: ۱- مصرف اپیوئیدهایی نظیر مرفین و هروئین موجب کاهش سطح سرمی هورمونLH می‌شود[۲] که در موش نر کم بودن سطح LH سرم باعث مهار اسپرماتوژنز وابسته به LH می‌شود.[۲۳] بنابراین ممکن است علت کاهش میزان باروری و تعداد فرزندان در موش‌های نر معتاد مهار اسپرماتوژنز وابسته به LH باشد. ۲- با توجه به این‌که گیرنده‌های اپیوئیدی در بافت بیضه شناسایی شده‌اند، ممکن است مرفین با اثر مستقیم بر گیرنده‌های اپیوئید بافت بیضه باعث مهار اسپرماتوژنز در این اندام شود.[۲۴] ۳- ممکن است مرفین باعث تغییر در ترشحات ارگان‌های فرعی جنسی در موش‌های نر معتاد شود که در باروری نقش مهمی دارند[۲۵] و از این طریق موجب کاهش میزان باروری و تعداد فرزندان در موش‌های نر معتاد شود. ۴- با توجه به این که مرفین روی رفتارهای جنسی موش‌های نر بالغ تأثیر می‌گذارد و می‌تواند به طور نسبی یا کامل موجب حذف رفتار جنسی شود،[۲۶] این احتمال وجود دارد که تواتر و کیفیت رفتارهای جنسی موش نر تغییر کرده باشد و یا واکنش موش ماده نسبت به موش‌های نر معتاد برای انجام یک جفت‌گیری موفق تغییر کند. ۵- در نهایت ممکن است جنین طی فاز Conception یا قبل از فاز لانه‌گزینی از بین رفته باشد. تحقیقات سایرین در مورد تأثیر مرفین بر عاقبت حاملگی یافته‌های متفاوتی را نشان می‌دهد به عنوان مثال فریدلر (۱۹۸۵) گزارش کرد که مصرف اپیوئیدها توسط پدر تأثیری روی نمایه‌های بارداری مثل میزان باروری، طول دوره‌ی بارداری، نسبت بین جنس نر و ماده و مرده‌زایی ندارد.[۱۵] هم‌چنین سیرو و همکاران (۱۹۹۱) هم اعلام کردند که تماس مزمن با مرفین تأثیری بر متغیرهای عاقبت بارداری مانند نمایه‌های باروری، نسبت جنسیت و میزان رشد جنین و نوزاد ندارد.[۲۷] باید توجه داشت که در تمام مطالعه‌های قبلی، جنس نر برای مدت‌های طولانی مرفین دریافت کرده اما ۷-۳ روز قبل از جفت‌گیری مصرف مرفین قطع شده است. بنابراین در این مطالعه‌ها فقط باقیمانده‌ی اثرهای ناشی از مصرف مزمن مرفین بررسی شده است در حالی که در مطالعه‌ی حاضر مرفین از قبل و طی جفت‌گیری به حیوان داده می‌شد.

یافته‌های مطالعه نشان داد که سطح ۱۷- بتا استرادیول و غلظت پروژسترون سرم در فرزندان ماده‌ی مادر معتاد کاهش یافته است. سطح LH سرم در حیوانات ماده با مادر معتاد نیز کاهش یافت که مشابه گزارش‌های قبلی است.[۷،۱۷،۱۸] البته در مطالعه‌ی ما نحوه‌ی مصرف مورفین، خوراکی بود بنابراین اثرهای احتمالی استرس ناشی از تزریق بر سطح هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد وجود نداشت. کم بودن سطح LH، روی تشکیل جسم زرد و تکامل فولیکول تأثیر می‌گذارد. در نتیجه می‌تواند موجب کاهش غلظت استرادیول و پروژسترون سرم گردد. شواهد نشان می‌دهد اپیوئیدهای داخلی و خارجی ترشح هورمون LH را مهار می‌کنند.[۱۹،۲۰] اثر مهاری اپیوئیدها از طریق گیرنده‌های مو و اثر بر پروجکشن نورآدرنرژیکی به ناحیه پیش‌بصری هیپوتالاموس است.[۲۱-۲۴] در تأیید این موضوع نشان داده شده است که مورفین، هم رفتارهای استروس و هم رهایش نوراپی‌نفرین از هیپوتالاموس را در موش‌های ماده مهار می‌کند.[۲۸] از طرفی مطالعه‌های متعددی دال بر افزایش دانسیته‌ی گیرنده‌های مو در هیپوتالاموس و ناحیه‌ی پیش‌بصری موش‌های ماده‌ای که در دوران بارداری با مرفین در تماس بودند، وجود دارد.[۲۹-۳۱] بنابراین ممکن است کاهش محتوای نوراپی‌نفرین، بازچرخش آن و در نتیجه کاهش هورمون LH، ناشی از افزایش دانسیته‌ی گیرنده‌های مو در هیپوتالاموس این حیوانات باشد.[۳۲،۳۳] هم‌چنین با توجه به کاهش وزن تخمدان ممکن است مرفین به طور مستقیم روی تخمدان و در نتیجه بر فعالیت استروئیدوژنی تخمدان تأثیر بگذارد.[۷]

در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که مصرف مرفین طی بارداری در فرزندان ماده باعث کاهش سطح سرمی هورمون‌های LH، ۱۷- بتا استرادیول و پروژسترون می‌شود در حالی که در موش‌های نر تفاوت معنی‌داری در غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون مشاهده نشد. این در حالی است که صدیقی و همکاران در سال ۱۹۹۵ نشان دادند که مصرف مرفین طی بارداری موجب کاهش سطح سرمی هورمون‌های LH و تستوسترون در فرزندان نر می‌شود.[۱] البته در مطالعه‌ی مذکور نحوه‌ی تجویز مرفین به صورت داخل صفاقی بود که تزریق کردن، خود، یک عامل استرس‌زا محسوب می‌شود. مطالعه‌ها نشان می‌دهند که استرس در دوران باردرای می‌تواند موجب مهار فعایت بیضه،[۹] کاهش غلظت تستوسترون[۳۴] و کاهش سطح LH[۱۰] در فرزندان نر موش صحرایی شود. احتمال دارد

Archive of SID

www.SID.ir

استرس از طریق کاهش نور اپی‌نفرین در هیپوتالاموس[۳۵-۳۶] موجب کاهش ترشح LH[۳۴] و تستوسترون در موش‌های نر شود.[۳۴]

از طرفی مطالعه‌های متعدد نشان داده‌اند که مصرف مرفین طی بارداری بر تکامل عملکرد سیستم تناسلی فرزندان نر تأثیر ناچیزی نسبت به فرزندان ماده دارد[۳۷-۳۸] به علاوه، نشان داده شده است که مصرف مرفین طی بارداری اثرهای متفاوتی بر محتوای نوراپی‌نفرین و بازچرخش آن در هیپوتالاموس موش‌های نر و ماده دارد؛ به این صورت که محتوای نوراپی‌نفرین هیپوتالاموس در موش‌های ماده ۵۷ درصد کاهش یافت در حالی که در موش‌های نر ۹۵ درصد افزایش داشت.[۳۳] بنابراین مصرف مرفین در بارداری تأثیر متفاوتی بر هورمون‌های محور هیپوفیز ـ گناد در جنس ماده نسبت به جنس نر دارد.

تفاوت‌های بین دو جنس که در فرایندهای پایه‌ی عصبی و رفتارها وجود دارد نتیجه‌ی تداخل پیچیده بین اثرهای مستقیم و موقت هورمون‌های گنادی با اثر فعال‌سازی و ارگان سازی دایم هورمون‌های استروئیدی است.[۳۹،۴۰]

در بررسی تفاوت بین دو جنس در هنگام استفاده از داروها باید به این نکته توجه داشت که هورمون‌های جنسی می‌توانند فارماکوکینیک دارو (توزیع و متابولیسم دارو)،[۴۱] دانسیته‌ی گیرنده‌های نوروترانسمیترها[۴۲] و مسیر خروجی عصب درگیر را[۴۳] تغییر دهند.

عوامل محیطی طی تکامل جنین تأثیر متفاوتی در دو جنس بر جای می‌گذارند. بارها نشان داده شده است که تماس با الکل طی تکامل اثر متفاوتی روی جنین‌های متفاوت می‌گذارد. معمولاً اثر تراتوژنی متفاوت در دو جنس ناشی از تداخل ماده تراتوژن با برخی از اثرهای ارگانیزاسیونی استروئیدها است. در مطالعه‌ی حاضر اعتیاد پدر به مرفین اثری بر هورمون‌های جنسی فرزندان نداشت. البته تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی اثر اعتیاد پدر بر هورمون‌های جنسی انجام نشده است ولی مطالعه‌های متعدد نشان داده‌اند که سوءمصرف اپیوئیدها توسط پدر اثرهای مضر متعددی بر فرزندان می‌گذارد که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به کاهش تعداد نوزدان، کاهش وزن، افزایش مرگ و میر نوزدان و افزایش نقص‌های زمان تولد اشاره کرد.[۱۳-۱۵] مکانیسم‌های این سمّیت‌های تکاملی در فرزندان پدر معتاد ناشناخته است ولی شاید بتوان گفت تنها راه اعمال تأثیر مصرف مرفین توسط پدر بر روند تکامل جنینی از راه مایع منی باشد. اخیراً چندین مکانیسم احتمالی که به وسیله آن تماس پدر با داروها ممکن است موجب اختلال‌هایی در فرزندان شود، بررسی شده است. مکانیسم‌های احتمالی شامل تغییرات ژنتیکی اسپرم، اثر سمی یا اپی‌ژنتیکی اسپرم، اثر غیرمستقیم داروها بر بیضه، اپیدیدیم، ارگان‌های فرعی جنسی و انتقال مستقیم مواد سمی به دستگاه تناسلی ماده از طریق مایع منی می‌باشد[۱۴] که برای توجیه این اثر بر فرزندان پدر معتاد نیاز به مطالعه‌های بیشتر است.

لازم به ذکر است به علت عدم دسترسی به کیت‌های اختصاصی موش صحرایی در این مطالعه از کیت‌های انسانی برای اندازه‌گیری گنادوتروپین‌ها استفاده شد. اگر چه استفاده از کیت‌های انسانی می‌تواند یک اشکال قابل توجه باشد ولی با توجه به این که هدف از این مطالعه تعیین کمّیت مطلق هورمون‌ها نبود، استفاده از این کیت‌ها قابل توجیه است. با توجه به یافته‌های مطالعه، اعتیاد پدر اثری بر هورمون‌های جنسی فرزندان ندارد. احتمال اثر اعتیاد مادر بر ناباروری فرزندان ماده باید مورد توجه بیشتر قرار گیرد.

سپاسگزاری: این مطالعه موضوع طرح تحقیقاتی شماره ۷۷۶ حوزه‌ی معاونت محترم آموزشی ـ پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئوولان محترم حوزه‌ی مذکور اعلام می‌دارند.

References

1. Sokolowska-Mikolajczyk M, Socha M, Mikolajczyk T, Chyb J, Szymacha J, Epler P. Differential effects of morphine and naltrexone on the in vitro LH secretion from male and female carp pituitary gland. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2005; 141: 325-31.
2. 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: 157-63.

Archive of SID

www.SID.ir

3. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 203-6.
4. Slamberová R, Hnatczuk OC, Vathy I. Expression of proopiomelanocortin and proenkephalin mRNA in sexually dimorphic brain regions are altered in adult male and female rats treated prenatally with morphine. J Pept Res 2004; 63: 399-408.
5. Lesage J, Bernet F, Montel V, Dutriez-Casteloot I, Dupouy JP. Influence of morphine treatment in pregnant rats on the mineralocorticoid activity of the adrenals in their neonates. Life Sci 2000; 66: 1197-211.
6. Kirby M. Morphine in fetuses after maternal injection: increasing concentration with advancing gestational age. Proc Soc Exp Biol Med 1979; 162: 287-90.
7. Lesage J, Bernet F, Montel V, Dupouy JP. Effects of prenatal morphine on hypothalamic metabolism of neurotransmitters and gonadal and adrenal activities, during the early postnatal period in the rat. Neurochem Res 1996; 21: 723-32.
8. Siddique A,Haq S, Shah BH. Perintal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cyclicity and sexual receptivity in rats. Pharmacol Biochem Behave 1997; 58: 243-8.
9. Dygalo NN, Korani L, Fettsegi K, Endresti E. Effects of morphine and naloxone administered to pregnant rats on the adrenal gland and testes of the offspring. Biol Med 1992; 113: 58-60.
10. Kinsley CH, Mann PE, Bridges RS. Diminished leuteinizing hormone release in prenatally stressed male rats after exposure to sexually receptive females. Physiol Behav 1997; 52: 925-8.
11. Demontis G, Devoto P. In utero exposure to methadone produces a stable decrease of the cortex 5-HT transport system in rats. Eur J Pharmaol 1983; 90: 57-63.
12. Tsang D, Ng SC. Effect of antenatal exposure to opiates on the development of opiate receptors in rat brain. Brain Res 1980; 188: 199-206.
13. Joffe JM, Peruzović M, Milković K. Progeny of male rats treated with methadone: physiological and behavioural effects Mutat Res 1990; 229: 201-11.
14. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. Pharmacol Biochem Behav 1996; 55: 691-700.
15. Friedler G. Effects of limited paternal exposure to xenobiotic agents on the development of progeny. Neurobehav Toxicol Teratol 1985; 7: 739-43.
16. Badavy AA, Evans CM. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administral of morphine in drinking water. Br J Pharmacol 1982; 75: 485-91.
17. Waynforth HB, Flecknell PA, editors. Experimental and surgical technique in the rat. 2nd ed. New York : Academic press inc 1992.p. 352.
18. Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine induced inhibition of ovulation in normally cycling rats: Neural site of action. Physiol Behave 1989; 46: 467-71.
19. Miller MA, Bremner WJ, Clifton DK, Dorsa DM, Steiner RA. Opioid regulation of luteinizing hormone secretion in the male rat. Biol Reprod 1986; 35: 17-26.
20. Kumru S, Simsek M, Yilman B, Sapmaz E, Kutla S, Sandal S, et al. Differential regulation of preovulatory leuteinizing hormone release by opioids in the proestrous rat. Physiol Res 2001; 50: 397-403.
21. Bloch E, Thysen B, Morril GA, Gardner E , Fujimoto G. Effects of cannabinoids on reproduction and development. Vitam Horm, 1978; 36: 203-58.
22. Russell JA, Gosden RG, Humphreys EM, Cutting R, Fitzsimons N, Johnston V, et al. Interruption of parturition in rats by morphine: a result of inhibition of oxytocin secretion. J Endocrinol 1989; 121: 521-36.
23. Kalra SP, Kalra PS. Opioid-adrenergic-steroid connection in regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. Neuroendocrinology 1984; 38: 418-26.
24. Yilmaz B, Konar V, Kutlu S, Sandal S, Canpolat S, Gezen MR, et al. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels and body and testicular weights in the developing male rat. Arch Androl 1999; 43: 189-96.
25. Joffe JM, Soyka LF. Paternal drug exposure: effects on reproduction and progeny. Semin Perinatol 1982; 6: 116-24.
26. Agmo A, Paredes R. Opioids and sexual behavior in the male rat. Pharmacol Biochem Behav 1988; 30: 1021-34.
27. Cicero TJ, Adams ML, Giordano A, Miller BT, O'Connor L, Nock B. Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male rats and the development of their offspring. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 1086-93.
28. Akoberi A, Barraclough CA. Effect of morphine on leuteinizing hormone secretion and catechalomine activity by opiates in the female rat. Neuroendocrinology 1984; 38: 248-54.
29. Kalra SP. Neural loci involved in naloxone-induced luteinizing hormone release: effects of a norepinephrine synthesis inhibitor. Endocrinology 1981; 109: 1805-10.
30. Vathy I, Vanderplas J, Vincent PA, Etgen AM. Intra cranial dialysis and micro infusion studies suggest that morphine may act in the ventro medial hypothalamus to inhibit female rat sexual behavior. Horm Behav 1991: 25: 354-66.
31. Rimanoczy A, Vathy I. Prenatal exposure to morphine alters brain mu opioid receptor characteristics in rats. Brain Res 1995; 690: 245-8.
32. Slamberova R, Rimanoczy A, Cao D, Schindler CJ, Vathy I. Altrations of prenatal morphine exposure in mu-opioid receptor density in hypothalamic nuclei associated with sexual behavior. Brain Res Bull 2005; 65: 479-85.
33. Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L. Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. Brain Res 1994; 662: 209-15.
34. Rodriquez N, Mayer N, Gauna HF. Effects of prenatal stress on male offspring sexual maturity. Biocell 2007; 31: 67-74
35. Peters DA. Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticostrone levels. Pharmacol Biochem Behav 1982; 17: 721-5.
36. Lowry CA, Plant A, Shanks N, Ingram CD, Lightman SL. Anatomical and functional evidence for a stress-responsive, monoamine-accumulating area in the dorsomedial hypothalamus of adult rat brain. Horm Behav 2003; 43: 254-62.
37. Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L. Sex dimorphic altrations in postnatal brain catecholamines after gestational morphine. Brain Res Bull 1995; 36: 185-93.
38. Kelly SJ, Ostrowski NL, Wilson MA. Gender differences in brain and behavior: Hormonal and neural bases. Phamacol Biochem Behav 1999; 64: 655-64.

Archive of SID

www.SID.ir

39. Weinberg J, Zimmerberg B, Sondergger TB. Gender specific effects of perinatal exposure to alcohol and other drugs. In: Sonderegger T, editor. Perinatal substance abuse: research findings and clinical implications. Baltimore: Johns Hopkins University Press 1992. p. 51-89.
40. MC Givern RF, Raum WJ, Salido E, Redei E. Lack of prenatal testostrone surge in fetal rats exposed to alcohol: alterations in testicular morphology and physiology, Alcohol Clin Exp Res 1998; 12: 243-7.
41. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abrernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam Kinetics in relation to age and sex. Pharmacology 1981; 23: 24-30.
42. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender related differences in the antinociceptive properties of morphine. J Pharmacol Exp Ther 1996; 279: 767-73.
43. Ogilvie KM, Rivier C. Gender difference in hypothalamic-Pituitary-adrenal axis response to alcohol in the rat: Activational role of gonadal steroids. Brain Res 1997; 766: 19-28.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

The Effect of Parental Morphine Addiction on Rat's Reproduction Rate and Pituitary - Gonadal Axis Hormone Profile of Their Adult Offspring

Assaee R[1]; Pajhohi N[1]; Shirkhani Y[1]; Tarrahi M[1] & Zahedi Asl S[2]
1) Dept. of Physiology, The Medical School, Lorestan University of Medical Sciences, Khoramabad-Iran
2) Endocrine Research Center, Shaheed Beheshti University (MC), Tehran-Iran
e-mail: Asaee_ra@yahoo.com

Abstract

Introduction: Opiates such as morphine administration, decrease serum level of pituitary–gonadal axis hormones in both sexes. On the other hand, morphine can be transferred from the mother the fetus and neonate via the placenta and milk. Thus maternal exposure to morphine during pregnancy and weaning may affect serum level of pituitary–gonadal axis hormones in off springs. Focus on the effect of the addiction of the pregnant mother on the health of the fetus and neonate has led to under recognition of possible male mediated effects. In this study, the effect of morphine addiction of the parents on the reproduction rate and pituitary gonadal axis hormone profile have been investigated. Materials and Methods: Forty female and 16 male albino Wistar rats (120-140 days old) were enrolled into the study. Animals were addicted by oral administration of incremental dose of morphine in drinking water for 21 days. Then male rats were placed with females in 6 groups: 1- male addict =test, 2-female addict=test 2, 3- male and female addict = test 3, and sham 1, sham2 and the control group. Morphine administration was also continued during pregnancy and weaning as well. At the time of puberty, blood samples were collected from the off springs and pituitary–gonadal axis hormones were measured. Morphine was in dissolved 3% sucrose and added into the drinking water of groups 1-3. The same amount of sucrose was added into the drinking water of the two sham groups. Results: In female offspring of group1 (test 1) LH (0.086±0.04lu/L) and 17β estradiol (93.2±5.92ng/L) were significantly reduced compared to the control values of 0.19±0.03 and 182.4±11.21 respectively. But no pituitary–gonadal axis hormones alteration occurred in male offspring of this group and offspring of group 2. There were no pregnancies in group 3. Conclusion: The results suggest that the female maternal morphine addiction disturb reproduction processes more them does male addiction.

Key words: Addiction, Pituitary, Gonodal axis hormones, Offspring

Archive of SID

www.SID.ir