

## اثرات اعتیاد طولانی مدت با مرفین بر رشد و تکامل جنین رت

تهمینه پیروی<sup>۱</sup> دکتر جعفر سلیمانی راد<sup>۲</sup>

### خلاصه

**زمینه و اهداف:** مرفین در گذشته دور بعنوان تنها مسکن قوی برای دردهای با منشأ گوناگون محسوب می گردید. گرچه پس از عرضه سایر داروهای مسکن از اهمیت دارویی آن تا حدی کاسته شده است، ولی این ماده هنوز بعنوان یک مسکن قوی و همچنین بعنوان یک داروی مخدر مطرح می باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات اعتیاد با مرفین والدین بر روی تکامل جنین می باشد.

**روش بررسی:** در مطالعه حاضر از رت‌های نروژی استفاده شده که به دو دسته کنترل و آزمایش تقسیم شدند. دسته آزمایش خودبه سه گروه (اول، دوم و سوم) تقسیم و به ترتیب زیر در مورد آنها عمل گردید. گروه اول و دوم از طریق افزودن ۱/۰ میلی‌گرم مرفین به آب آشامیدنی و گروه سوم از طریق تزریق زیر جلدی همان مقدار بطور روزانه معتاد گردیدند. برای حفظ اثرات اعتیاد دوز بطور مرتب اضافه می شد. ضمناً در گروه اول فقط نر، در گروه دوم هم نر و هم ماده و در گروه سوم فقط ماده‌ها معتاد شدند. در نوزادان متولد از رت‌های معتاد در گروه‌های سه گانه، پارامترهای وزن و قد (طول نشسته = CR و طول ایستاده = CH) و طول اندامها اندازه‌گیری و با یکدیگر و گروه کنترل مقایسه گردیدند.

**یافته‌ها:** آنالیز آماری ارقام به دست آمده با  $t$ -Test نشان داد که: اعتیاد رت نر با مرفین بر روی وزن و قد نوزادان بی‌تأثیر می باشد. ولی اعتیاد توأم نر و ماده و یا فقط ماده باعث کاهش معنی دار ( $p < 0.005$ ) وزن و قد نوزادان در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد و علاوه بر این، معلوم گردید که اعتیاد ماده سبب افزایش مرگ و میر نوزادان در دوره شیرخوارگی و پس از آن می‌گردد.

**نتیجه‌گیری:** کاهش قد و وزن بیانگر عقب ماندگی رشد داخل رحمی ناشی از اعتیاد مادر می باشد، از طرف دیگر افزایش مرگ و میر در دوره شیرخوارگی احتمالاً ناشی از دپرسیون تنفسی و در دوره پس از شیرخوارگی به علت سندرم محرومیت می باشد.

**کلید واژه‌ها:** مرفین، اعتیاد، رت، جنین

### مقدمه

می‌رفت. گرچه با تولید داروهای مسکن و سایر مواد مخدر مصنوعی، میزان مصرف و اهمیت دارویی مرفین کاسته شد ولی هنوز بعنوان یک مسکن قوی در دردهای ناشی از سرطان (۲ و ۳) و سایر دردهای مزمن (۴) مصرف می‌گردد. علاوه بر این، امروزه مرفین بعنوان یک ماده مخدر بصورت پودر، قرص، کپسول و آمپول در دسترس قرار دارد و از طریق خوراکی، کشیدن از راه

یک صد سال قبل بدون شک مرفین مهمترین داروی موجود در طب بود زیرا هنوز آنتی بیوتیکها، هورمونها یا داروهای ضدجنون کشف نشده بود و پزشک بیشتر کوشش می‌کرد که حداقل درد بیمار را بطور علامتی تسکین دهد (۱). در گذشته، مرفین برای تسکین دردهای حاد و موقت ناشی از عمل جراحی، شکسته بندی، سوختگی و مراحل نهایی بیماریهای غیر قابل درمان به کار

۱- مربی بافت و جنین شناسی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی ارومیه - نویسنده رابط

۲- استاد بخش بافت و جنین شناسی - دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

برای مطالعه غدد پستان، در گروه کنترل و آزمایش، رت‌ها توسط اتر بیهوش شدند و پس از تشریح از پستان آنها نمونه برداری شد. نمونه‌ها در فرمل ۱۰٪ فیکسه شدند و پس از طی مراحل آماده سازی و قالب گیری در پارافین از آنها مقاطع ۵ میکرونی تهیه گردید. مقاطع تهیه شده پس از رنگ آمیزی با هامتوئوکسیلین - ائوزین با فوتومیکروسکپ مورد مطالعه قرار گرفتند و از آنها عکس تهیه شد.

### یافته ها

همانطور که قبلاً اشاره شد در بررسی حاضر برای معنادار نمودن موشها از دو طریق خوراکی و تزریقی استفاده شد. بدون در نظر گرفتن روش به کارگیری دارو، برای حصول اطمینان از اعتیاد موشها، رفتار آنان در دراز مدت تحت نظر قرار گرفت. با مشاهده رفتارهایی نظیر خاراندن بینی و صورت، بیقراری و بی اشتهایی از معنادار شدن آنان اطمینان حاصل گردید. رت‌های معنادار سه طریق زیر تحت آزمایش قرار گرفتند. در گروه اول ماده غیر معنادار با نر معنادار آمیزش داده شد. نوزادان از این گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نسبت به گروه کنترل از خود نشان ندادند. در گروه دوم ماده معنادار با نر معنادار آمیزش داده شد و در گروه سوم نر سالم و ماده معنادار با هم آمیزش داده شدند.

نتایج به دست آمده از این دو گروه مشابه یکدیگر بودند برای بررسی اثرات اعتیاد با مرفین بر رشد جنین، در این گروه وزن زمان تولد (*Birth weight*) در نوزادان اندازه گیری و میانگین وزنی به دست آمده با میانگین وزنی نوزادان گروه کنترل مقایسه گردید. براین اساس، وزن زمان تولد در نوزادان گروه آزمایش برابر  $0.51 \pm 4/27$  گرم و وزن زمان تولد نوزادان گروه کنترل  $0.59 \pm 4/96$  گرم بود. آنالیز آماری ارقام فوق نشان داد که وزن گروه‌های آزمایش نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری ( $p < 0.005$ ) کاهش یافته است.

دومین پارامتر برای بررسی اثرات اعتیاد با مرفین بر روی رشد جنین، مقایسه طول قد زمان تولد در گروه آزمایش با گروه کنترل بود. برای این منظور، در هر دو گروه طول نوزاد از فرق سر تا نشیمنگاه (*Crown Rump=CR*) و طول فرق سر تا پاشنه‌پا یا طول تمام قد (*Crown Hill=CH*) و طول اندامها اندازه گیری گردید. ارقام به دست آمده از این بررسی در جدول نشان داده شده است. آنالیز آماری ارقام به دست آمده از این بررسی، با استفاده از *t-Test*، نشان می‌دهد که اختلاف قد *CH* بین دو گروه کنترل و آزمایش معنی دار است ( $p < 0.005$ ).

مجارى تنفسى و تزریق داخل وریدی مورد مصرف قرار می‌گیرد (۵).

استفاده مزمّن زنان حامله از بعضی مواد مخدر شامل مواد افیون دار، باریتوراتها و آمفتامینها در دوزهای خیلی زیاد برای جنین خطرناک است. تأخیر در رشد و مخاطرات جدی دیگر ناشی از مصرف این نوع مواد به اثبات رسیده است. غالباً مادرانی که از این نوع مواد استفاده می‌کنند به دنبال مراقبتهای قبل از زایمان نیز نمی‌روند و حتی اگر هم بروند بدون شک به مصرف چنین موادی اعتراف نمی‌کنند (۶). به همین دلیل تاکنون مطالعه دقیق و کاملی در مورد اعتیاد با مرفین روی رشد جنین صورت نگرفته و اثرات ناشی از اعتیاد طولانی مدت با مرفین بر رشد و تکامل جنین بطور دقیق مشخص نشده است.

هدف از مطالعه حاضر این است که پس از معنادار نمودن رت‌ها به مرفین و اطمینان از اعتیاد آنها اثرات آن بر رشد و تکامل جنین بررسی شود.

### مواد و روش تحقیق

رت‌های مورد استفاده برای این آزمایش از نژاد آلبینو و هیبرید بوده و به دو دسته آزمایش و کنترل تقسیم شدند. دسته آزمایش خود به سه گروه (اول، دوم، سوم) تقسیم شد. در گروه اول مرفین از طریق خوراکی به رت‌ها داده می‌شد. و فقط رت‌های نر در این گروه معنادار گردیدند و ماده‌ها سالم بودند. به این طریق که روز اول  $0.1 \text{ mg}$  مرفین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت‌ها در ساعت معینی از روز به آب آشامیدنی شان اضافه می‌شد و هر دو روز یکبار به دوز اولیه افزوده می‌شد و این عمل تا زمان زایمان ادامه یافت و نوزادان یک ساعت بعد از تولد توسط ترازوی حساس *Sortrious* وزن شدند و توسط خط کش طول *C.R* (از فرق سر تا نشیمنگاه) و طول اندام (از نشیمنگاه تا پاشنه پا) اندازه گیری شدند و ارقام به دست آمده ضمن مقایسه با اندازه گیریهای گروه کنترل با استفاده از *t-Test* آنالیز آماری گردیدند. در گروه دوم نر و ماده هر دو معنادار شدند که در این گروه نحوه اجرای آزمایش و اندازه گیری قد و وزن مانند گروه اول بود. در گروه سوم ماده‌ها معنادار شدند ولی نرها سالم ماندند. در گروه سوم مرفین از طریق تزریق زیر صفاقی به بدن رت‌ها منتقل می‌شد. بدین معنی که سوزن را در پهلو فرورفتگی ناف شکم وارد می‌کردیم و آنرا تا عمق کمتر از  $6 \text{ mm}$  بداخل شکم فرو می‌بردیم تا از آسیب رساندن آن به احشا و عروق اصلی جلوگیری شود.

گروه آزمایش علی رغم فعال بودن آسینیهای ترشعی فضاهاى بین‌لبولى فاقد سلولهای چربى و لبولها بصورت فشرده بهم دیده مى شدند ( شکل ۲). لازم به ذکر است که میزان مرگ و میر دوره نوزادى و در مرحله شیرخوارگی و پس از گرفتن از شیر، درگروه آزمایش نسبت به گروه کنترل زیادتر بود.

جدول، مقایسه قد و طول اندامها در نوزادان طبیعى (گروه کنترل) و نوزادان مادر معتاد(گروه آزمایش)

طول بر حسب Cm	گروه کنترل	گروه آزمایش
*CH	۷/۰۵ ± ۰/۳۴	۶/۱۱ ± ۰/۳۶
CR	۴/۲۱ ± ۰/۲	۴/۳۲ ± ۰/۳۲
اندامها	۱/۸۴ ± ۰/۲	۱/۷۸ ± ۰/۱۴

CH=Crown hill, CR=Crown rump

\*اختلاف بین دو گروه کنترل و آزمایش معنی دار می باشد ( $p < 0.005$ )

برای پی بردن به وضعیت غدد پستانی در دو گروه کنترل و آزمایش، غدد پستانی از نظر هیستولوژیک تحت بررسی قرارگرفتند. بر این اساس مقاطع پستان در گروه کنترل حاوی لبولهای مملو از آسینیهای ترشعی فعال و سلولهای چربى فراوان در بین لبولها بود( شکل ۱). در مقایسه با گروه کنترل، در

شکل ۱، فتو میکروگرافی از مقطع غده پستان Rat کنترل در هفته اول شیر دهی. در تصویر چند لبول با بافت چربى فراوان ( حفرات تو خالی ) در بین لبولها دیده می شود. رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۵۳ برابر.

شکل ۲، فتو میکروگرافی از مقطع غده پستان فعال *Rat* آزمایش، در هفته اول شیر دهی به تعداد زیاد لوبلهای به هم فشرده و مقدار کم بافت چربی بین لوبولی تو جه نمایید. رنگ آمیزی *H&E*، بزرگنمایی ۵۳ برابر.

## بحث

مرفین ماده اصلی افیون و متوسط آن در عصاره افیون حدود ۱۰ درصد می باشد. گرچه رابطه بین مصرف درمانی مرفین و به وجود آمدن ناهنجاریهای مادرزادی عمده گزارش نشده است ولی بررسیهای متعدد نشان داده اند که مرفین مانند سایر داروهای مخدر به سرعت از جفت عبور می کند و باعث اعتیاد جنین می گردد. بطوریکه در نوزادان مادران معتاد علایم سندرم محرومیت ظاهر می گردد (۱،۷،۸).

علی رغم تاریخچه بسیار طولانی استفاده از مرفین به عنوان یک داروی ضد درد، اطلاعات در مورد اثرات اعتیاد طولانی مدت با مرفین بر روی جنین بطور دقیق در دست نمی باشد. در مطالعه حاضر، برای بررسی این مورد، رت به عنوان مدل آزمایشگاهی انتخاب شده است .

دلیل انتخاب رت این بود که طول دوره بارداری در این حیوان ۲۱ روز می باشد و در هر زایمان بطور متوسط حدود ۸ نوزاد بدنیا می آورد و بنابراین امکان بررسی اثرات اعتیاد بر جنین را بسادگی امکان پذیر می سازد. بطوریکه در نتایج نشان داده شد نوزادان رتهای معتاد دارای قد و وزن کمتری نسبت به نوزادان گروه کنترل

بود (جدول). ولی هیچ گونه ناهنجاری مورفولوژیکی در رتهای نوزاد ملاحظه نگردید.

این نتیجه نشان می دهد که مرفین در دوزهای مصرفی، در این بررسی، تراژون نمی باشد ولی باعث عقب ماندگی رشد داخل رحمی می گردد. که به صورت کاهش قد و وزن تظاهر می نماید و این امر را می توان به کم اشتهاهی ایجاد شده در مادران معتاد نسبت داد. عقب ماندگی رشد داخل رحمی ناشی از کمبود مواد غذایی مسأله ای شناخته شده می باشد (۹). کاهش وزن شدید در مادران معتاد که با کاهش ذخیره چربی همراه بود (شکل ۲) بیانگر کاهش اشتها در مادران معتاد می باشد. با این که رتها از نظر دسترسی به غذا هیچ گونه محدودیتی نداشتند. از طرف دیگر نشان داده شده که تزریق مرفین به مادر باعث کاهش جریان خون جفتی شده و حرکات فیزیکی نوزاد را کاهش می دهد، (۱۰) شاید این امر نیز در عقب ماندگی رشد نوزادان دخیل بوده است. در بررسی حاضر میزان مرگ و میر پس از تولد هم در دوره شیرخوارگی و هم پس از شیرخوارگی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل زیادتر بود. افزایش مرگ و میر در مرحله شیرخوارگی می تواند ناشی از دپرسیون تنفسی باشد چون مرفین در صورت استفاده به

ایجاد نمی کند ولی عوارض گوناگونی مانند عقب ماندگی رشد داخل رحمی، کاهش وزن زمان تولد و اعتیاد جنین ونوزاد را سبب می شود.

در نتیجه گیری کلی وبا توجه به نتایج حاصل از این بررسی می توان پیشنهاد نمود که مادران معتادی که مصمم به باردار شدن می باشند بایستی حتماً قبل از حاملگی نسبت به ترک اعتیاد اقدام و در غیر این صورت از بارداری جلوگیری نمایند. همچنین در مرحله شیردهی چون مواد مخدر قادر به انتقال از طریق شیر به نوزاد می باشد استفاده از مواد مخدر مشکل ساز خواهد بود.

عنوان مسکن، دپرسیون تنفسی ایجاد می کند (۹) و هم می تواند ناشی از تضعیف سیستم ایمنی نوزادان باشد. در تایید این نظر بررسیها نشان داده اند که ترشحات نوروآندوکراین و سلولهای ایمنی پس از تزریق مرفین کاهش می یابند (۱۱،۱۲). علاوه براین، در مرحله بعد از گرفتن از شیر علایم سندرم محرومیت درنوزادان گروه آزمایش ظاهر گردید که خود می تواند عامل دیگری برای افزایش میزان مرگ ومیر دوره نوزادی باشد. این امر همچنین بیانگر عبور مرفین از طریق شیر به نوزادان می باشد. با توجه به اطلاعات به دست آمده از این بررسی می توان نتیجه گیری نمود که با اینکه مرفین تراوژن نیست یعنی ناهنجاری مرفولوژیک بارزی

## References:

1. Katzung B. Basic & Clinical Pharmacology. 4th ed, Prentice Hall, U.S.A., 1989; P: 363 - 382.
2. Keyahara H, Hamakawa H, Fuku Zumi M, Tanioka H. Indication for epidural morphine for the relief of intractable pain in advanced oral cancer: Report of four cases. Br J Oral Maxillofac Surg 2000; 38(5):546-549.
3. Lakobi P, Weiner Z, Soh L , Albert L, Ltsovitov - Eldor L , et al. Oral analgesia in the treatment of post - cesarean pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 93 (1): 61- 64.
4. Bennett G, Deer T, DuPen S, RaucK R, Yaksh T, Hassenbusch SJ. Future directions in the management of pain by intraspinal drug delivery. J Pain Symptom Manage 2000; 20 (2): 544-50.
5. موسوی ک ، م : دارو- درمان و عوارض ، شامل داروهای ژنریک . چاپ اول ، تهران ، انتشارات عمیدی ، ۱۳۷۰صفحات ۳۲۳-۳۲۵.
6. Pritchard J. Williams Obstetrics. 18th ed., Appleton, U.S.A 1989; P: 561-593.
7. Laurence R, Bennett B. Clinical Pharmacology. 6th ed, Churchill Livingstone, Singapore 1987; P: 316-20.
8. Woods J, Plessinger M, Clark K. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. JAMA 1987; P: 257: 957-61.
9. Cresy R, Resnik R. Maternal-Fetal Medicine. 2nd ed, Saunders Company, Philadelphia 1989; P: 656 - 726.
10. Kopecky EA, Ryan ML, Barrett IF, Seaward PG, Rayan G, Koren G, et al. Fetal response to maternally administered morphine. Am J Obstet Gynecol 2000; 183(2): 425- 30.
11. Abalo R, Pascual D, Goicoechea C, Marthin MI. Blockade by pertussis toxin of the opioid effect on guinea pig ileum: contractility and electro physiological neuronal recording. Neurosci Lett 2000; 291 (3): 131 - 4.
12. Pacific R, Di CS, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Pharmacokinetics and cytokine production in heroin and morphine - treated mice . Int J Immunopharmacol 2000; 22 (8): 603-614.