

# تعیین و بررسی برخی عوارض حاصل از اعتیاد به مرفین موشهای نر در فرزندان نسل اول این موشها

\*دکتر علیرضا محمودیان<sup>۱</sup>، دکتر محمد طاهر بروشکی<sup>۲</sup>، دکتر فاطمه ملکی زاده

## چکیده

### هدف

اعتیاد به مواد مخدر از فاکتورهایی است که می تواند تاثیر مهمی بر روی جنین بگذارد. در این مطالعه تاثیر اعتیاد پدر بر روی فرزندان نسل اول مورد بررسی قرار می گیرد. هدف کلی این تحقیق تعیین برخی عوارض احتمالی حاصل از اعتیاد موشهای نر به مرفین در فرزندان نسل اول آنها می باشد.

### مواد و روش کار

این تحقیق بر روی ۶۰ رأس موش بالغ از نژاد سوری انجام شد. حیوانات به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند و به ازای هر سه موش ماده یک موش نر انتخاب شد. گروه اول در مدت ۱۵ روز با دوزهای افزایش یافته ۱۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg و ۲۰ mg/kg و به مدت پنج روز برای هر دوز تحت تزریق مرفین قرار گرفت. به گروه دوم به صورت تک دوز مقدار ۲۵ mg/kg مرفین تزریق شد. گروه سوم هم مانند گروه اول به مدت ۱۵ روز با دوز گروه تجربی اول نرمال سالیین دریافت نمود. تمام تزریقها داخل صفاقی بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق در هر گروه، هر موش نر با ۳ موش ماده بالغ غیر معتاد جفت و از نظر میزان تشکیل واژینال پلاگ و شاخصهای تجربی و شاهد مقایسه شدند. پس از مشاهده واژینال پلاگ، موشهای ماده جدا شده و در قفسهای جداگانه نگهداری شدند و در هنگام زایمان، فرزندان آنها از نظر طول دوره جنینی و تعداد نوزادان از هر مادر و میزان مرگ و میر در بدو تولد، یک ماهگی و دو ماهگی و میانگین وزن در هنگام تولد و فراوانی جنس نر نسبت به جنس ماده با گروه شاهد مقایسه شدند.

### نتایج

نتایج حاصل نشان داد که میزان تشکیل واژینال پلاگ در موشهایی که با موش نر معتاد جفت شده اند بیشتر از گروه شاهد است. طول دوره جنینی در گروههای تجربی کوتاهتر و تعداد نوزادان بیشتر از گروه شاهد بود. میزان مرگ و میر نوزادان در بدو تولد بیشتر از گروه شاهد و میانگین وزن آنها کمتر بود. همچنین در گروههای تجربی نسبت جنسیت نر به ماده بیشتر از گروه شاهد بود.

### نتیجه گیری

اعتیاد موشهای نر به مرفین موجب افزایش مرده زایی و کاهش وزن نوزادان نسل اول و نیز افزایش تعداد نوزادان، کاهش دوره جنینی، افزایش تعداد فرزندان نر و نیز افزایش پلاگ واژینال در مادران می شود.

**کلمات کلیدی:** مرفین، اعتیاد، موش نر، فرزندان نسل اول.

۱- استادیار گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۵۱۱ - ۸۵۴۴۰۸۱، a-mahmoudian@hotmail.com

۲- استادیار گروه فارماکولوژی و مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- پزشک عمومی

## مقدمه

مرفین آلکالوئید تریاک است که از گیاه خشخاش به دست می آید (۱). این ماده اثرات متعدد شناخته شده فارماکولوژیک بر روی ارگانهای مختلف بدن دارد. یکی از مسائل و مشکلاتی که استفاده از مرفین و سایر فراورده های مخدر به همراه دارد وابستگی فیزیکی به دنبال مصرف آنها می باشد. سوالی که همیشه ذهن را به خود مشغول می کند این است که آیا اعتیاد والدین به ویژه پدر، به مواد مخدر تأثیری بر روی جنین دارد یا خیر؟ در این رابطه مطالعات چندی بر روی حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است. در یک مطالعه نشان داده شد که مواجهه مزمن موش نر با مرفین فرآیندهای باروری را از طرق مختلف تحت تأثیر قرار می دهد (۲).

امروزه ثابت شده که تجویز مخدرها و سایر مواد اعتیادآور، در جنس ماده حامله باعث ایجاد اثرات رفتاری و عملکرد نامناسب بدنی در فرزندان خواهد شد (۳).

همچنین بسیاری از محققان با استفاده از مدل حیوانی نشان داده اند که مواجهه مزمن جوندگان نر بالغ یا در مرحله بلوغ، با مواد مخدر منجر به ایجاد اثرات و عوارض بدی بر تکامل فرزندان آنها خواهد شد (۴). این اثرات شامل عوارض فیزیولوژیک و نقایص هورمونهای داخل بدن و پاسخهای متغیر فارماکولوژیک به مخدرها می باشد. این نقایص عموماً شدید نبوده و در تحقیقات مختلف نتایج متفاوتی بیان شده است (۵).

مرفین از طریق مهار آزاد شدن هورمون آزاد کننده لوتئینی باعث کاهش مراحل ساخت استروئید و ساخت اسپرم بعد از بلوغ می شود. مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که فرزندان نسل اول موشهای مادر معتاد به طور معنی داری کاهش وزن در زمان تولد و اختلال در فعالیت غدد جنسی مذکر، کاهش فعالیت جنسی و افزایش میزان مرگ و میر داشته اند (۶). مرفین باعث کاهش میزان گلیکوکانجوگیتهای سطح اسپرم و نیز کاهش ترشح سیالیک اسید در اپیدیدیم می شود (۷-۹). مطالعات متعدد در انسان نیز نشان داده که مواجهه مزمن پدر با مرفین و سایر داروهای اعتیادآور و مواد سمی می تواند منجر به بروز تعداد زیادی از ناهنجاری ها در فرزندان آنها شود (۱۰-۱۲).

در مطالعه حاضر بر آن هستیم تا نقش اعتیاد موش نر به مرفین را به صورت مزمن و حاد بر روی نسل اول آنها مورد بررسی قرار دهیم. هدف کلی این تحقیق تعیین برخی عوارض احتمالی حاصل از اعتیاد موشهای نر به مرفین در نسل اول آنها می باشد و پارامترهایی از قبیل طول دوره جنینی، میزان مرگ و میر نوزادان، تغییرات وزن و نسبت جنسیت نر یا ماده در نوزادان نسل اول گروههای دریافت کننده مرفین با گروه کنترل مورد مقایسه قرار می گیرد.

## مواد و روش کار

داروی مورد استفاده در این تحقیق آمپول های مرفین ۱۰ میلی گرمی ساخت کارخانه داروپخش تهران بود که از طریق معاونت دارویی استان خراسان رضوی در اختیار قرار گرفت. در این مطالعه تعداد ۱۵ رأس موش نر بالغ و سالم و ۴۵ رأس موش ماده بالغ و سالم، که همگی از نژاد سوری بودند، از اتاق حیوانات بیمارستان قائم انتخاب شدند. سن حیوانات ۶۰-۷۵ روز و وزن آنها ۳۰-۲۵ گرم بود. موشهای ماده به سه گروه ۱۵ تایی و موشهای نر نیز به صورت تصادفی به سه گروه ۵ تایی تقسیم و هر گروه در یک قفس جداگانه نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. درجه حرارت محیط  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  و دوره نور / تاریکی آنها ۱۲/۱۲ ساعت بود. قفسها از هر نظر کاملاً مشابه یکدیگر بودند.

**تجویز مرفین به گروه تجربی ۱:** به هر یک از موشهای نر گروه تجربی ۱ ابتدا دوز  $10 \text{ mg/kg}$  داخل صفاقی و به مدت ۵ روز و هر روز در ساعت ۱۲ ظهر تزریق شد. در ۵ روز دوم مرفین با دوز  $15 \text{ mg/kg}$  و در ۵ روز سوم و چهارم نیز با دوز  $20 \text{ mg/kg}$  تزریق گردید.

برای اثبات وجود اعتیاد در موشهای نر از آمپول نالوکسان به میزان  $5 \text{ mg/kg}$  استفاده شد که پس از تزریق با پرشهای با چهار دست و پا علائم سندرم محرومیت را نشان دادند. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، هر موش نر معتاد با ۳ رأس موش ماده مجاور شد و با مشاهده واژینال پلاگ در هر یک از موشهای ماده، آن موش از بقیه گروه جدا و در قفس جداگانه ای نگهداری شد. زمان مشاهده واژینال پلاگ روز صفر حاملگی منظور شد.

## عوارض اعتیاد به مرفین موشهای نر در فرزندان نسل اول

رأس، تجربی دو ۱۵ رأس و در گروه کنترل ۱۰ رأس بود. از نظر مرده زایی اختلاف معنی داری بین گروههای تجربی و گروه کنترل ( $p < 0/01$ ) وجود دارد به طوری که در گروه اول ۳۰ درصد، گروه دوم ۲۸ درصد و گروه کنترل نیز حدود ۱۲ درصد از نوزادان در بدو تولد مرده به دنیا آمدند. میزان مرگ و میر نوزادان در تمام گروهها تا سن یک ماهگی و دو ماهگی نیز پیگیری شد که در سن یک ماهگی به ترتیب در گروه اول ۲۵، در گروه دوم ۲۶ و در گروه سوم ۱۹ رأس از فرزندان مردند که از نظر آماری اختلاف معنی داری از نظر میزان مرگ در یک ماهگی و دو ماهگی مشاهده شد. مقایسه مرگ و میر نوزادان در سن یک ماهگی و دو ماهگی نشان داد که بین مرگ و میر نوزادان گروههای مختلف در سن دو ماهگی اختلاف معنی داری وجود ندارد.

میانگین میزان وزن نوزادان هنگام تولد در گروه یک ۱/۵۳، در گروه دو ۱/۵۶ و در گروه کنترل ۱/۶۵ گرم بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری ( $p < 0/05$ ) بین گروههای تجربی و کنترل وجود دارد. نسبت جنسیت نوزادان متولد شده در هر گروه، نسبت مذکر به مونث، در گروه یک (۱۵ به ۱۰)، گروه دو (۱۱ به ۱۰) و گروه کنترل (۸ به ۱۰) می باشد که از نظر آماری اختلاف معنی داری ( $p < 0/05$ ) در تعداد نوزادان مذکر در گروه یک نسبت به گروه کنترل وجود دارد.

جدول ۱: مجموع تعداد کل نوزادان متولد شده (مرده و زنده) در هر گروه و نسبت درصد آنها.

گروه	تعداد نوزادان		جمع کل نوزادان در هر گروه
	تعداد مادران	تعداد نوزادان زنده (درصد)	
تجربی ۱	۱۰	۸۱ (٪۷۰)	۱۱۶
تجربی ۲	۸	۶۶ (٪۷۲)	۹۲
کنترل	۱۳	۹۳ (٪۸۸)	۱۰۵

## بحث

با توجه به نتایج فوق، میزان تشکیل واژینال پلاگ در گروه تجربی اول ۲۲ درصد و گروه تجربی دوم ۱۳/۱ درصد و گروه کنترل ۱۰/۵ درصد می باشد که از این نظر اختلاف معنی داری بین گروههای تجربی با گروه کنترل در ایجاد واژینال پلاگ وجود دارد ( $p < 0/05$ ). این مسأله می تواند

**تجویز مرفین به گروه تجربی ۲:** به هر کدام از موشهای نر گروه دوم یک دوز مرفین با مقدار ۲۵ mg/kg به طریق داخل صفاقی تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد هر یک از موشهای نر با ۳ موش ماده جفت شدند. شرایط فیزیکی برای موشها مطابق سایر گروهها بود. با مشاهده واژینال پلاگ هر موش ماده در قفس جداگانه نگهداری شد.

**تجویز نرمال سالیین به گروه کنترل:** به گروه سوم از موشهای نر، همانند گروه اول، به مدت ۲۰ روز نرمال سالیین به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق هر موش با سه موش ماده مجاور شد. در تمامی گروهها پس از زایمان، نوزادان از نظر طول دوره جنینی، تعداد، مرگ و میر در بدو تولد و یک ماهگی و دو ماهگی، میانگین وزن هنگام تولد و فراوانی جنس نر نسبت به ماده مورد مطالعه قرار گرفتند. در این پژوهش جهت بررسی نتایج از آنالیز واریانس و متعاقب آن از تست توکی استفاده شد.

## نتایج

در پایان تحقیق تعداد موشهای ماده ای که باردار شده و زایمان کرده بودند در گروه یک ۱۰ رأس، در گروه دو ۸ رأس و در گروه کنترل سیزده رأس از ۱۵ رأس بود. نتایج نشان داد که میزان مشاهده پلاگ واژینال به ترتیب گروه یک ۲۲٪، گروه دو ۱۳/۱٪ و گروه کنترل ۱۰/۵٪ بوده است که بین گروه یک و کنترل ( $p < 0/01$ ) و گروه دو و کنترل ( $p < 0/05$ ) اختلاف معنی داری وجود دارد. بین گروه یک و دو نیز از نظر میزان تشکیل پلاگ واژینال اختلاف معنی دار ( $p < 0/05$ ) وجود داشت.

در مورد میانگین طول دوره جنینی، گروه یک ۱۸/۳، گروه دو ۱۸ و گروه کنترل ۱۹/۸ روز بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری ( $p < 0/05$ ) بین گروه کنترل و گروههای یک و دو وجود داشت. تعداد نوزادان متولد شده در هر گروه و نسبت در صد آنها در جدول ۱- نشان داده شده است.

با توجه به جدول ۱- مشاهده می گردد که میانگین تعداد نوزادان در هر زایمان در گروه یک ۱۱/۶، در گروه دو ۱۱/۵ و در گروه کنترل ۸/۰۷ نوزاد به ازای هر مادر می باشد. بیشترین تعداد نوزاد متولد شده از یک مادر، در گروه تجربی یک ۱۴

نظر آماری اختلاف معنی داری را نشان داده است. بنابراین شاید بتوان ادعا نمود که اعتیاد پدر به مواد مخدر احتمالاً علاوه بر افزایش میزان مرگ و میر، باعث کاهش وزن نوزادان در هنگام تولد نیز می شود. بدیهی است کاهش وزن نوزادان در بدو تولد تاثیر به سزایی در مراحل بعدی زندگی خواهد داشت و احتمالاً این نوزادان در مقایسه با نوزادانی که وزن طبیعی هنگام تولد داشته اند مشکلاتی را در زندگی خود از نظر میزان رشد و نمو و فعالیت خواهند داشت. نتایج این تحقیق نشان داد که اعتیاد پدر به مواد مخدر علاوه بر افزایش میزان مرگ و میر و کاهش وزن نوزادان در هنگام تولد، احتمالاً بر روی نسبت جنسیت ماده / نر نیز تاثیر گذار می باشد. به طوری که در گروههای تجربی تعداد فرزندان مذکر به طور معنی داری بیشتر از تعداد فرزندان مونث در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

به طور کلی نتایج این تحقیق تأیید کننده اثر اعتیاد پدر به مرفین بر کاهش طول دوره جنینی، افزایش میزان مرده زایی و کاهش وزن هنگام تولد و همچنین تغییر نسبت جنسیت فرزندان نسل اول می باشد که هر کدام از این پارامترها از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند و لازم است در بحث اعتیاد والدین به مواد مخدر مورد توجه قرار گیرند. البته تعمیم دادن نتایج این تحقیق بر روی انسان بایستی با احتیاط صورت گیرد و نیاز به بررسیهای بالینی بر روی انسان دارد تا بتوان به صورت قطعی اظهار نظر نمود.

## تشکر و قدردانی

پژوهش فوق با کمک مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردید که به این وسیله تشکر و قدردانی می شود. همچنین از آقای مهندس سعید ابراهیم زاده در انجام آزمونهای آماری تشکر می شود.

احتمالاً به علت کاهش تعداد اسپرمها و یا کاهش فعالیت آنها به علت اثر اعتیاد به مرفین در موشهای نر باشد و نیاز به بررسی بیشتری دارد.

در این مطالعه، افزایش قابل توجه حاملگیهای کاذب (۴۰٪)، در موشهای ماده‌ای که با موشهای نر معتاد به مرفین جفت شده بودند دیده شد، در حالی که این میزان در گروه کنترل ۶٪ بود. مطالعه ما نشان داد که موشهای نر معتاد به مرفین، جفت‌گیری موفق‌تری داشته، اما قدرت بارور ساختن موفق‌تری نداشته‌اند.

طول دوره جنینی در موش سوری  $20 \pm 1$  روز می باشد. در این تحقیق طول دوره جنینی در گروه تجربی اول ۱۸/۳، گروه تجربی دوم ۱۸ و در گروه شاهد ۱۹/۸ روز تعیین شد که از نظر آماری اختلاف بین گروههای تجربی و کنترل از نظر طول دوره جنینی معنی دار بود. با توجه به میانگین تعداد فرزندان در هر گروه (جدول-۱)، ممکن است کاهش طول دوره جنینی و زایمان زودتر به علت افزایش تعداد جنین‌ها در گروههای تجربی و بالطبع سنگین تر بودن مادران باشد. در هر حال اثر احتمالی مرفین بر روی تعدد فرزندان نیازمند بررسی‌های بیشتری می باشد.

در این مطالعه میزان مرگ و میر در بدو تولد بین گروههای تجربی و کنترل از نظر آماری اختلاف معنی داری نشان داد ( $p < 0.01$ ). با توجه به نتایج ذکر شده در جدول-۱، شاید بتوان ادعا نمود که مصرف حاد و مزمن مواد مخدر توسط پدر نیز ممکن است در افزایش میزان مرگ و میر نوزادان در بدو تولد موثر باشد. این یافته با نتایجی که دیگران نیز داشته‌اند کاملاً مطابقت دارد. در مطالعه ای که توسط Cicero انجام شده، نشان داده شده است که در موشهای نری که به صورت حاد و تک دوز تحت تأثیر مرفین قرار گرفته‌اند میزان مرگ و میر نوزادان آنها ۶ برابر افزایش یافته است. با توجه به نتایج، میانگین وزن در هنگام تولد بین گروههای تجربی و کنترل، از

## References

۱. زرگری، علی. گیاهان دارویی، جلد اول، انتشارات دانشگاه تهران، تهران، ۱۳۷۶، ۱۲۷-۱۲۲.
2. Friedler G., Cicero T. J., 1987, Paternal pregestational opiate exposure in male mice: neuroendocrine deficits in their off spring, Res. Commun. Subst. Abuse., 8:109-16.
3. Smeriglio V. L., Wilcox H. C., 1999, Prenatal drug exposure and child outcome: Past, present, future, Clin. Prenatal., 26: 1-16.

## عوارض اعتیاد به مرفین موشهای نر در فرزندان نسل اول

4. Cicero T. J., Adams M. L., Giordane A., Miller B. T., O'Connor L., Nock B., 1991, Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male rats and the development of their offspring, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 256:1086-93.
5. Bannister H. L., Dyson M., Reproductive organs of the male, In: Williams P. L., (ed.), *Gray's Anatomy* 38th ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995, 848-860.
6. Cicero J., Davis L., Laregina M., Meyer R., 2002, Chronic opiate exposure in the male rat adversely affects fertility, *Pharmacol. Biochem Behavior*, 72: 152-163.
7. زمان سلطانی فرزانه، محمودیان علیرضا، علوی سید حسن و فاضل علیرضا، بررسی توزیع اسید سیالیک در روند اسپرماتوژنز موش، مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۶، شماره ۲، ۱۳۸۲، ۱۵۴-۱۴۹.
8. محمودیان علیرضا، زمان سلطانی فرزانه، علوی سید حسن و فاضل علیرضا، بررسی توزیع اسید سیالیک در اپیدیدیم موش، مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره یازدهم، شماره ۳، ۱۳۸۳، ۱۴۹-۱۴۱.
9. زمان سلطانی فرزانه، محمودیان علیرضا، علوی سید حسن و فاضل علیرضا، بررسی لکتین هیستوشیمیایی گلیکوکانجوگیتهای ایتلیوم منی ساز در موش، مجله علوم تشریح ایران، سال اول، شماره پنجم، ۱۳۸۲، ۳۷-۲۹.
10. Cohen F. L., 1986, Paternal Contributions to birth defects, *Nurs. Clin. North. Am.*, 21: 49-64.
11. Cicero T. J., Nock B., O'conor L., Adams M., Mcyer E. R., 1995, Adverse effects of paternal opiate exposure on offspring development and sensitivity to morphine - induced analgesia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 273: 386-92.
12. Siddiqui A., Hag S., Shah B. H., 1997, Prenatal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cyclicity and sexual receptivity rats, *Pharmacol. Biochem. Behavior*, 58: 243-248.