

بررسی اثر مورفین بر روی هورمون‌های جنسی در موش‌های wistar

● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای بیوشیمی بالینی، گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران



fnabatchian@yahoo.com

● محمد تشیعی

کارشناسی هوشبری، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● امیر بهرامی

کارشناسی هوشبری، گروه علوم آزمایشگاهی،
دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی
تهران



چکیده

زمینه و هدف: مورفین یکی از مهم‌ترین آکالوئیدهای خانواده تریاک است که مهم‌ترین ترکیب مؤثر آن نیز می‌باشد. مورفین نوعی داروی ضد درد و مخدر بسیار قوی است. با توجه به استفاده عمده مورفین و مشتقات آن، اعمال تأثیرات این ماده بر روی هورمون‌های بدن به ویژه هورمون‌های جنسی بسیار حائز اهمیت می‌باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر مورفین بر هورمون‌های جنسی و همچنین تفاوت اثربخشی مورفین بر جنسیت است.

روش بررسی: این تحقیق، یک مطالعه بنیادی-کاربردی می‌باشد که در آن از ۳۸ رأس موش صحرایی بالغ نژاد ویستار (wistar) استفاده گردید. در سرم خون آن‌ها ۱۷- بتا استرادیول، پروژسترون و تستوسترون با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری گردید. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری t, t, t زوج، آنالیز واریانس بررسی گردید.

بحث: مطالعه ما نشان می‌دهد که میزان تستوسترون در خلال ۱ هفته پس از مصرف مورفین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان می‌دهد. این کاهش با افزایش مصرف مورفین تا هفته چهارم نیز ادامه دارد. بررسی ما نشان می‌دهد که میزان هورمون در بین هفته‌های اول و دوم، اول و سوم تفاوت معنی داری ندارد.

میزان هورمون پروژسترون در حد فاصل هفته دوم نسبت به هفته اول مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد

($P < 0.002$) ولی این مقایسه در موش‌ها به تفکیک جنسیت بین هفته‌های دوم و اول معنی دار نبود. ارتباط معنی دار بین مصرف مورفین و میزان استرادیول دیده نشد.

نتیجه‌گیری: میزان هورمون تستوسترون با مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد. این کاهش، قطعاً با کاهش میل جنسی و قدرت باروری جنس نر ارتباط دارد. میزان هورمون پروژسترون با مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد این کاهش می‌تواند با وضعیت بارداری و حفظ و نگهداری جنین در این دوران ارتباط داشته باشد.

کلمات کلیدی: مورفین، تستوسترون، پروژسترون، استرادیول

مقدمه

مورفین یکی از مهم‌ترین آکالوئیدهای خانواده تریاک است که مهم‌ترین ترکیب مؤثر آن نیز می‌باشد. مورفین نوعی داروی ضد درد و مخدر بسیار قوی است (۱ و ۲). این دارو در کبد، لوله‌های گوارش و کلیه، زیست دگرگونی ایجاد نموده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود (۳ و ۴). مکانیسم تأثیر این ماده از طریق تأثیر بر دستگاه عصبی مرکزی (CNS) می‌باشد؛ به گونه‌ای که احساس درد را کاهش می‌دهد و اثر ضد درد ایجاد می‌کند؛ تحمل درمانی مورفین به شرایط جسمی و روحی فرد بستگی دارد (۵ و ۶). مطالعات در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که مورفین تحت



تأثیر آنزیم مورفین-۶-دهیدوژناز و پس از کونژوگاسیون به مورفینون ۱۰ (morphinon 10) تبدیل و عمدتاً از طریق صفا دفع می‌شود (۲). داروی مورفین در سه فرم خوراکی (قرص و کپسول)، تزریقی (وریدی، زیرپوستی، عضلانی و صفاقی) و شیاف موجود است، گرچه مصرف آن از طریق استنشاق نیز ممکن است (۷). تجویز مورفین در مواردی نظیر کاهش درد برای بیماران بستری، دردهای بیماران قلبی، درد ناشی از بیماری کم خونی داسی شکل، درد ناشی از جراحی و پس از جراحی، دردهای مزمن شدید، درد ناشی از جراحی، سرطان، سنگ کلیه و کمردرد شدید توصیه شده است. همچنین مورفین به عنوان داروی کمکی برای موارد بیهوشی، ضدسرفه و ضد اسهال تجویز می‌گردد (۱۱، ۱۰، ۹، ۸). عوارض جانبی در بافت‌های مختلف متفاوت است. برای مثال در سلسله اعصاب مرکزی موجب تحریک و یا مهار دستگاه عصبی می‌شود که علائمی نظیر تغییر درجه حرارت بدن و خواب‌آلودگی را به دنبال دارد (۱۲) و یا در دستگاه قلبی و عروقی باعث کاهش فشار خون در عروق مغز و افزایش فشار مایع مغزی می‌گردد (۱۳). با توجه به استفاده عمده مورفین و مشتقات آن، اعمال تأثیرات این ماده بر روی هورمون‌های بدن به ویژه هورمون‌های جنسی بسیار حائز اهمیت می‌باشد، این ماده می‌تواند تأثیرات زیادی بر روی هورمون‌های جنسی به ویژه استروژن، پروژسترون و تستوسترون داشته باشد. بنابر یافته‌های ما، اکثر مطالعات تأثیرات مخرب مورفین بر روی هورمون‌ها را نشان می‌دهند. بسیاری از بیماری‌های جنسی و روانی را به استفاده مستقیم و غیرمستقیم از مورفین نسبت داده‌اند (۱۶، ۱۵، ۱۴، ۱۱، ۱۰، ۴). از آنجایی که مورفین و مشتقات آن همچنان کاربرد پزشکی دارند و علم پزشکی تا کنون موفق به پیدا نمودن ماده‌ای با اثر بخشی مورفین و بدون عوارض جانبی آن نشده است، لذا یافتن میزان اثر بخشی این ماده می‌تواند اولین قدم برای یافتن راهی برای کاهش اثرات جانبی آن باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیر مورفین بر هورمون‌های جنسی و همچنین تفاوت اثربخشی مورفین بر جنسیت است.

□ مواد و روش‌ها

این تحقیق، یک مطالعه بنیادی-کاربردی می‌باشد که در

آن از ۳۸ رأس موش صحرایی بالغ نژاد ویستار (wistar) در محدوده وزنی ۲۰-۱۸ گرم به عنوان مدل حیوانی استفاده گردید. از این تعداد، ۱۹ رأس موش نر و ۱۹ رأس موش ماده انتخاب گردید. این حیوانات از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور کرج تهیه شدند.

دمای محل نگهداری حیوانات در شرایط $23 \pm 2^{\circ}C$ و محدوده ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود و موش‌ها از غذای فشرده مخصوص جوندگان (ساخت شرکت دام پارس تهران) تغذیه شدند. موش‌های نر و ماده جداگانه از هم نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۲ گروه تقسیم بندی شدند.

گروه اول: تعداد ۲۶ موش (۱۳ ماده و ۱۳ نر) که روزانه ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین به مدت ۴ هفته دریافت کردند. این تزریق به صورت صفاقی انجام شد و در این گروه هر هفته ۶ موش (۳ ماده و ۳ نر) با دوز بالای پنتو باربیتال کشته شده و مورد آزمایش قرار گرفتند. در هفته آخر ۸ موش کشته شدند. **گروه دوم:** تعداد ۱۲ موش (۶ ماده و ۶ نر) که به عنوان شاهد مورد آزمایش قرار گرفتند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق، به میزان ۲ میلی لیتر خون از قلب حیوان گرفته شد. از خون حیوانات سرم تهیه و در فریزر $70^{\circ}C$ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس اندازه گیری شاخص‌ها روی نمونه سرم انجام پذیرفت:

- برای اندازه گیری هورمون 17β -استرادیول از کیت 17β -استرادیول تهیه شده از کمپانی (Lot No. DeM003-10) DiaMetra استفاده گردید. اساس کار به روش الایزا بود، به این ترتیب که 17β -استرادیول (آنتی‌ژن) در نمونه با 17β -استرادیول کونژوگه شده با پراکسیداز ترب (horseradish peroxidase) برای اتصال به تعداد محدود آنتی‌بادی‌های ضد 17β -استرادیول پوشانده شده روی میکروپلیت (به عنوان فاز جامد) رقابت می‌کند. بعد از انکوباسیون، جدا سازی بخش متصل شده/آزاد به وسیله شستشوی ساده فاز جامد انجام می‌شود. سپس آنزیم پراکسیداز در فراکسیون متصل شده با سوبسترا (آب اکسیژنه) و TMB واکنش می‌دهد و رنگ آبی ایجاد می‌شود که وقتی اسید سولفوریک اضافه می‌شود، به رنگ زرد تغییر رنگ می‌دهد. شدت رنگ به طور معکوس با غلظت 17β -استرادیول در نمونه متناسب است.

[واحد: پیکوگرم بر میلی لیتر [Pg/ml]

این بررسی نشان می‌دهد که مقدار هورمون پروژسترون با افزایش دریافت مورفین در هفته دوم نسبت به هفته اول کاهش معنی داری نشان می‌دهد.

برای اندازه گیری هورمون پروژسترون از کیت پروژسترون تهیه شده از کمپانی Dia Metra (Lot No.DKO006) استفاده گردید. اساس کار به روش الایزای مستقیم بود. اصول روش مانند اندازه گیری ۱۷β- استرادیول است.

[واحد: نانوگرم بر میلی لیتر]

جدول ۲- همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در موش‌های نر در هفته اول و دوم

تعداد موش	شرایط	حد معنی داری (sig)
۱۹	مقدار هورمون تستوسترون در هفته اول و دوم نمونه گیری	۰/۸۴۳
۱۹	مقدار هورمون پروژسترون در هفته اول و دوم نمونه گیری	۰/۰۱
۱۹	مقدار هورمون استرادیول در هفته اول و دوم نمونه گیری	۰/۰۰۵

برای اندازه گیری هورمون تستوسترون از کیت تستوسترون تهیه شده از کمپانی Dia Metra (Lot No.DCM002-10) استفاده گردید. اساس کار به روش الایزای مستقیم بود.

تستوسترون در خون به گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) و به میزان کمتر به پروتئین‌های دیگر (مثل آلبومین) متصل می‌شود؛ تستوسترون غیرمتصل شده (کمتر از ۱٪ تستوسترون تام) به عنوان «تستوسترون آزاد» شناخته می‌شود. فرمولاسیون شیمیایی این روش اندازه گیری، اجازه رها شدن تستوسترون از پروتئین‌های متصل را می‌دهد؛ بنابراین در این روش غلظت تستوسترون تام در نمونه (متصل شده + آزاد) اندازه گیری می‌شود. اصول روش مانند اندازه گیری دو هورمون فوق است.

این بررسی نشان می‌دهد که مقدار هیچ کدام از هورمون‌ها در جنس نر موش‌های با افزایش دریافت مورفین در هفته دوم نسبت به هفته اول تغییر معنی داری ندارند.

آزمون‌های آماری مورد استفاده: آزمون t، آزمون t زوج، آنالیز واریانس و آزمون ناپارامتری معادل T من ویتینی، T زوج ویلکاکسون و آنالیز واریانس کروسکال والیس است.

جدول ۳- همبستگی میزان هورمون‌های

تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول و دوم در موش‌های ماده

تعداد موش	شرایط	حد معنی داری (sig)
۱۶	مقدار هورمون تستوسترون در هفته اول و دوم نمونه‌گیری	۰/۹۱۱
۱۸	مقدار هورمون پروژسترون در هفته اول و دوم نمونه‌گیری	۰/۸۳۹
۱۸	مقدار هورمون استرادیول در هفته اول و دوم نمونه‌گیری	۰/۴۲۷

این بررسی نشان می‌دهد که میزان هیچ کدام از هورمون‌ها در موش‌های ماده با افزایش دریافت مورفین در هفته دوم نسبت به هفته اول تغییر معنی داری ندارند.

نتایج طرح و یافته‌های آن

جدول ۱- همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون،

پروژسترون و استرادیول در هفته اول و دوم

تعداد موش	شرایط	حد معنی داری (sig)
۳۵	مقدار هورمون تستوسترون در هفته اول نمونه گیری و مقدار هورمون تستوسترون در هفته دوم نمونه گیری	۰/۲۶۱
۳۷	مقدار هورمون پروژسترون در هفته اول نمونه‌گیری و هفته دوم نمونه‌گیری	* ۰/۰۰۲
۳۷	مقدار هورمون استرادیول در هفته اول نمونه‌گیری و هفته دوم نمونه‌گیری	۰/۴۴۲



دریافت مورفین دارد.

جدول ۶ - همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در اولین و دومین هفته نمونه گیری در بین گروه‌های موش‌های نر

Sig	F	
۰/۳۰۷	۱/۳۸۹	مقدار تستوسترون در دومین نمونه گیری
*۰/۰۰۹	۵/۲۰۲	مقدار پروژسترون در دومین نمونه گیری
۰/۳۷۵	۱/۲۲۴	مقدار استرادیول در دومین نمونه گیری

این بررسی نشان می‌دهد که میزان هورمون پروژسترون در بین موش‌های نر گروه‌ها ارتباط معنی داری با افزایش دریافت مورفین دارد.

جدول ۷ - مقایسه میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در بین گروه ۱ و ۲ موش‌ها

Sig	
۰/۳۸۰	تستوسترون
*۰/۰۰۰	پروژسترون
۰/۳۰۲	استرادیول

این بررسی نشان می‌دهد که مصرف مورفین با میزان هورمون پروژسترون ارتباط معنی دار دارد.

جدول ۸ - مقایسه همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۱ هفته، مورفین دریافت کرده‌اند.

Sig	F	
*۰/۰	۲۵۲/۰۴۴	تستوسترون
*۰/۰۰۴	۲۰/۰۷۲	پروژسترون
۰/۳۵۵	۱/۰۰۳	استرادیول

جدول ۴ - همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در بین گروه‌ها در اولین و دومین نمونه گیری

Sig	F	
۰/۹۷۹	۰/۲۴۱	میزان پروژسترون در اولین نمونه گیری
۰/۵۲۹	۰/۹۰۱	میزان استرادیول در اولین نمونه گیری
۰/۳۹۹	۱/۰۹۳	میزان تستوسترون در دومین نمونه گیری
۰/۴۴۴	۱/۰۲۰	میزان پروژسترون در دومین نمونه گیری
۰/۳۱۱	۱/۲۴۴	میزان استرادیول در دومین نمونه گیری

جدول ۵ - همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در اولین و دومین هفته نمونه گیری در بین گروه‌های موش‌های ماده

Sig	F	
۰/۸۰۱	۰/۵۴۲	مقدار تستوسترون در اولین نمونه گیری
۰/۹۲۴	۰/۳۵۲	مقدار پروژسترون در اولین نمونه گیری
۰/۶۴۸	۰/۷۵۵	مقدار استرادیول در اولین نمونه گیری
۰/۶۷۴	۰/۷۰۱	مقدار تستوسترون در دومین نمونه گیری
*۰/۰۰۴	۷/۱۶۱	مقدار پروژسترون در دومین نمونه گیری
۰/۴۴۵	۱/۰۹۲	مقدار استرادیول در دومین نمونه گیری

این بررسی نشان می‌دهد که میزان هورمون پروژسترون در بین موش‌های ماده گروه‌ها ارتباط معنی داری با افزایش

جدول ۹ - مقایسه همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۲ هفته، مورفین دریافت کرده‌اند.

Sig	F	
۰/۱۵۴	۲/۶۶۲	تستوسترون
۰/۰۴۴	۶/۴۲۳	پروژسترون
۰/۳۷۳	۰/۹۲۵	استرادیول

جدول ۱۰ - مقایسه همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۳ هفته، مورفین دریافت کرده‌اند.

Sig	F	
۰/۲۷۱	۱/۵۲۸	تستوسترون
۰/۲۰۰	۲/۱۷۳	پروژسترون
۰/۳۷۰	۰/۹۶۹	استرادیول

جدول ۱۱ - مقایسه همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۴ هفته، مورفین دریافت کرده‌اند.

Sig	F	
* ۰/۰۰۳	۱۵/۳۹۳	تستوسترون
* ۰/۰۰۷	۱۱/۵۱۵	پروژسترون
* ۰/۰۳۵	۵/۹۳۴	استرادیول

جدول ۱۲ - مقایسه همبستگی میزان هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در هفته اول بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۴ هفته، مورفین دریافت کرده‌اند.

Sig	F	
* ۰/۰۰۰	۱۱/۹۵۳	تستوسترون
* ۰/۰۰۱	۲۰/۸۱۱	پروژسترون
۰/۸۵۱	۰/۰۳۷	استرادیول

□ بحث

مواد مخدر، مسئله وسیع و گسترده‌ای در میان جوامع گوناگون در سراسر دنیا به حساب می‌آید و به مصرف فراوان یا مکرر دارو در طریقی که به خود فرد، اجتماع یا هر دو آسیب می‌زند مربوط می‌شود (۱۷).

گزارش شده است که مصرف مواد مخدر خوراکی مانند: متادون با وضعیت هیپوگنادیسم در ۸۹٪ مردان و کاهش میزان استرادیول، دی‌هیدروتستوسترون، هورمون محرک جسم زرد (LH) و هورمون محرک فولیکولی (FSH) همراه است (۱۸). این آسیب‌ها می‌تواند به دلیل تأثیر معکوس داروها روی گنادها و هورمون‌هایی باشد که بر شهوت جنسی و تولید مثل اثر دارند. نشان داده شده که مصرف مورفین به عنوان آکالوئید عمده تریاک یا پپتیدهای مخدر سبب ایجاد بیماری‌هایی در تنظیم نورواندوکرین‌های هورمون‌ها از هیپوفیز قدامی و به ویژه کاهش ترشح LH می‌گردد (۱۹).

مطالعات نشان داده‌اند که مورفین دارای اثر مهارری روی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) است. قوسی و همکاران نشان داده‌اند که مقادیر LH با مصرف مورفین کاهش معنی داری را نشان می‌دهد. این محققین همچنین نشان داده‌اند که غلظت‌های تستوسترون کاهش معنی داری را همراه با مصرف مورفین نشان می‌دهد (۲۱ و ۲۰).

این کاهش می‌تواند به دلیل کاهش در عملکرد سلولی بیضه یا به دلیل کاهش در آزاد شدن LH باشد (۲۲). مطالعه ما نشان می‌دهد که میزان تستوسترون در خلال



۱ هفته پس از مصرف مورفین در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری نشان می‌دهد. این کاهش با افزایش مصرف مورفین تا هفته چهارم نیز ادامه دارد. بررسی ما نشان می‌دهد که میزان هورمون در بین هفته‌های اول و دوم، اول و سوم تفاوت معنی داری ندارد.

اغلب مطالعات نشان می‌دهند که سیستم تولید مثلی در محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - گنادی از مواد مخدر تأثیر می‌پذیرد. هیپوتالاموس، هورمون آزاد کننده هورمون محرک جسم زرد (LHRH) را تولید می‌کند که سبب تغییرات ثانویه در LH و متعاقب آن، تستوسترون می‌گردد. بعضی مطالعات نشان داده‌اند که غده هیپوفیز و گنادها مستقیماً از مواد مخدر تأثیر نمی‌پذیرند (۲۲ و ۲۳). دلایلی نشان می‌دهد که مواد مخدر میزان mRNA ی GnRH را کاهش می‌دهند و سبب کاهش در بیوسنتز GnRH می‌گردند (۲۴). ضمناً، محصول نهایی این محور، یعنی هورمون‌های استروئیدی جنسی گنادی، اعمال مواد مخدر را تنظیم می‌کنند. مهار فیدبکی LH به وسیله استروئیدهای گنادی به وسیله مواد مخدر، تنظیم می‌گردد (۲۵).

قوسیان مقدم و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مورفین با کاهش معنی دار پروژسترون همراه نیست (۲۶). سیانتهی و همکاران در مطالعه خود نشان داده‌اند که تجویز پیشاپیش استروژن و پروژسترون با میزان فیزیولوژیک به طور قابل ملاحظه‌ای روی پاسخ‌های حرکتی و کاهش وزن موش‌های دریافت کننده مورفین اثر دارد (۲۷). مطالعه دیگری در این زمینه یافت نگردید.

مطالعه ما نشان می‌دهد که میزان هورمون پروژسترون در حد فاصل هفته دوم نسبت به هفته اول مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد ($P < 0/002$) ولی این مقایسه در موش‌ها به تفکیک جنسیت بین هفته‌های دوم و اول معنی دار نبود.

میزان پروژسترون در مقایسه بین گروه کنترل و گروه موش‌های دریافت کننده مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد ($P = 0/00$). این کاهش معنی دار به طور مرتب در هفته‌های ۱ الی ۴ مصرف مورفین ادامه دارد. به نظر می‌رسد که کاهش معنی دار مورفین با کاهش

معنی دار تولید LH در موش‌های مصرف کننده مورفین ارتباط دارد. (۲۰)

کاهش تولید LH و عدم حضور آن در مرحله لوتئال سیکل ماهیانه با کاهش تولید پروژسترون در این مرحله همراه خواهد بود که می‌تواند بر روی باروری و قدرت جنسی جنس ماده اثر قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. قوسیان مقدم و همکاران نشان داده‌اند که میزان استرادیول به طور معنی داری با مصرف مورفین ارتباط دارد (۲۶).

مطالعه ما نشان می‌دهد که میزان هورمون استرادیول در حد فاصل هفته دوم نسبت به هفته اول مصرف مورفین، چه در جنس نر و چه ماده کاهش معنی داری ندارد. این کاهش در بین موش‌های گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۱ هفته، ۲ هفته و ۳ هفته تحت مصرف مورفین قرار داشته‌اند نیز معنی دار نمی‌باشد. صرفاً ارتباط معنی داری بین گروه کنترل و موش‌هایی که برای ۴ هفته پی‌آپی، مصرف مورفین داشته‌اند معنی دار می‌باشد ($P < 0/035$).

قوسیان مقدم و همکاران نشان داده‌اند که مصرف مورفین به تنهایی میزان FSH را کاهش نمی‌دهد و هیچ ارتباط معنی داری بین مصرف مورفین و کاهش میزان FSH وجود ندارد (۲۶).

مطالعه ما ارتباط معنی دار بین مصرف مورفین و میزان استرادیول را نشان نمی‌دهد. بنابراین از آن جایی که افزایش حضور FSH در مرحله فولیکولی سیکل ماهیانه همزمان با رشد فولیکول سبب افزایش میزان هورمون استرادیول می‌گردد، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف مورفین با کاهش میزان تولید هورمون استرادیول ارتباط معنی دار نداشته باشد.

نتیجه گیری

میزان هورمون تستوسترون با مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد. این کاهش، قطعاً با کاهش میل جنسی و قدرت باروری جنس نر ارتباط دارد. میزان هورمون پروژسترون با مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد این کاهش می‌تواند با وضعیت بارداری و حفظ و نگهداری جنین در این دوران ارتباط داشته باشد.

پیشنهادها □

پیشنهاد بر این است که روی ارتباط بین مصرف مورفین و بارداری، حفظ و نگهداری جنین در طی این دوران تحقیقات بیشتری انجام پذیرد. به نظر می‌رسد با مصرف مورفین و احتمالاً مواد مخدر دیگر، توانایی باردار شدن و حفظ جنین کاهش می‌یابد که جهت این موضوع، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی □

این تحقیق بر اساس طرح شماره ۹۲-۰۱-۳۱-۱۹۹۱۶ مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تدوین شده است. مجریان طرح لازم می‌دانند تا بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران صمیمانه سپاسگزاری و قدردانی نمایند.

References

- 1- Jia Cui, Yunfeng Wang, Qiping Dong, Shimin Wu, Xianzhong Xiao, Jianying Hu and et al. "Morphine Protects against Intracellular Amyloid Toxicity by Inducing Estradiol Release and Upregulation of Hsp 70" *Journal of Neuroscience* 2011; 31 (45): 16227-16240.
- 2- Dehghan M, Jafarpour, M, Mahmoudian A. "The effect of morphine administration on structure and ultrastructure of uterus in pregnant mice" *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2010; Vol. 8 No. 3: 111-118.
- 3- Statin- Texier F, Sandouk P, Scherrmann JM. "Intestinal absorption and stability of morphine 6-glucuronide in different physiological compartments of the rat" *Drug Metab Dispos* (1998; 26(5): 383-7.)
- 4- Yue Q, Von Bahr C, Odav-cederlof I. "Glucoronidation of codeine and morphine in human liver and kidney microsomes: effect of inhibitors/" *Pharmacol Toxicol*. 1990; 66(3): 221-6.
- 5- Hailei Yu, Di Wen, Chunling Ma, Yanxin M, Shujin Li, Zhiyu Ni and et al. "Effects of Exogenous Cholecystokinin Octapeptide on Acquisition of Naloxone precipitated with drawal Induced Conditioned place A version in Rats plus one 2012; 7(7): e 41860.
- 6- Gotalipour M. J., Ghafari S. "Purkinje cells loss in off spring due to maternal morphine sulfate exposure: a morphometric study" *Analytical cell Biology*. 2012; 45(2): 121-127.
- 7- Roslin Institute, Welfare Biology, Roslin, Midlothian. "The evidence for pain in fish: the use of morphine as an analgesic" *Applied Animal Behaviour science* 2003; 83: 153-162.
- 8- Hosseini M, Tairani Z, Hadjzadeh M.A.R., Salehabadi S, Tehranipour M, Alaei H. A. "Different responses of nitric oxide synthase inhibition on morphine induced antinociception in male and female rats pathophysiology 2011; 18: 143-149.
- 9- Shugrue, M. V., Lane I. "Comparative distribution of estrogen receptor-a and -b mRNA in the rat central nervous system" *J. Comp. Neurol*. 1997; 388: 507-525.
- 10- Zhang Y, Chen q Yu "Morphine: protective or destructive role in neurons" *Neuroscientist*. 2008; 14: 561-570.
- 11- Oshima M, Ogawa R, Londyn D. "Current perception threshold increases during pregnancy but does not change across menstrual cycle." *J. Nippon Med Sch* 2002; 69: 19-23.
- 12- Yoshiyuki M., naonori M, Nobuo N, Tetsuji Y, Shiroh K, Hiroyuki Y. "Effect of Naloxone on the Morphine concentration in the central Nervous system and plasma in Rats." *The Japanese Journal of Pharmacology*: 1993; Vol. 63 No. 2: 235-240.
- 13- Roger B, Fillingimtimothy J, Ness T. L., Glover C, Campbell BA, Donald D. "Morphine responses and





experimental Pain: Sex differences in side effects and cardiovascular responses but not analgesia” *The Journal of pain* 2005; Vol. 6 No. 2: 116-124.

14- MAhmadyzaeh., A Srkaky, Jacob Frbvd, Babak Mohammadian, Fakher Rahim Effect of exercise on morphine-induced toxicity in the liver and kidney of rats. *Jyndishapur Journal of Medical science* 2011, edition 11, issue 3.

15- Hailei Yu, Di Wen. Chunling Ma, Yanxin Meng, Shujin Li, Zhiyu Ni, and Bn Cong Effects of Exogenous Cholecystokinin Octapeptide on Acquisition of Naloxone Precipitated Withdrawal Induced Conditioned Place Aversion in Rats *PLoS One*. 2012; 7(7): e41860.

16- Mohammad Jafar Golaipourand Soraya Ghafari Purkinje cells loss in off spring due to material morphine sulfate exposure: a morphometric study *Anat Cell Biol*. 2012 June; 45(2): 121-127.

17- John B, Griffin JR. Substance Abuse. In *Clinical methods. The history, physical and laboratory examinations*. 3rd Ed. London; Butterworth; 1990: 922.

18- Daniell HW. Hypogonadism in men Consuming sustained- action oral opioids. *J. Pain* 2002; 3: 377-384.

19- Lakoski JM, Gebhart GF. Attenuation of morphine’s depression of serum luteinizing hormone by lesions in the amygdale. *Neuroendocrinology* 1981; 33: 105-111.

20- Bennett L, Ratka A. Delta opioid receptors are involved in morphine-induced inhibition of luteinizing hormone releasing hormone in SK-N-SH cells. *Neuropeptides* 2003; 37: 264-270.

21- Ghows. M, Yous of vand N. Impact of morphine dependency and detoxification by methadone on male’s rat reproductive system. *Iran J Reprod Med*. 2015; 13: 5: 275-282.

22- Fabbri A, Dufau ML. Hormonal regulation of betaendorphin in the testis. *J. Steroid Biochem* 1988; 30: 347-352.

23- Zhou XF, Xiao BL, Zhang GY, Zhuang LZ. A study of the effect of EP and naloxone on the function of the hypothalamo-pituitary-testicular axis of the rat. *J. Androl*. 1990; 11: 233-239.

24- Li S, Pelletier G. Opioid regylation of gonadotropin releasing hormone gene expression in the male rat brain as studied by *in situ* hybridization. *Neuroreport* 1993; 4: 331-333.

25- Vuong C, Van Vum SHM, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of opioids and opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocr Rev* 2010; 31: 98-132.

26- Ghosian Moghaddam M. H. Khalili M. Maleki M, Ahmad Abadi M. E. The Effect of Oral Feeding of *Tribulus terrestris* L. on Sex Hormone and Gonadotropin Levels in Addicted Male Rats. *Int J. Fertil Steril*. 2013; 7(1): 57-62.

27- Sianati S, Sharif B, Sadeghi M, Kalbasi Anaraki D and Dehpour AR. Effects of female sex hormones on morphine dependence. *Annals of General Psychiatry* 2008, 7 (suppl 1): S 264.

