بررسی اثر مورفین بر روی هورمون‌های جنسی در موش‌های wistar

● **دکتر فریبا نباتچیان**

دکتـــرای بیوشـــیمی بالینی، گـــروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com

● **محمد تشیعی**

کارشناســـی هوشبری، گروه علوم آزمایشـــگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● **امیر بهرامی**

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

❑ چکیده

زمینه و هدف: مورفیـــن یکی از مهم‌تریـــن آلکالوئیدهای خانواده تریاک است که مهم‌ترین ترکیب مؤثر آن نیز می‌باشد. مورفین نوعی داروی ضد درد و مخدر بسیار قوی است. با توجه به اســـتفاده عمده مورفین و مشـــتقات آن، اعمال تأثیرات این مـــاده بر روی هورمون‌های بدن به ویژه هورمون‌های جنســـی بسیار حائز اهمیت می‌باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی تأثیـــر مورفیـــن بر هورمون‌هـــای جنســـی و همچنین تفاوت اثربخشی مورفین بر جنسیت است.

روش بررســـی: این تحقیق، یک مطالعه بنیادی-کاربردی می‌باشـــد کـــه در آن از ۳۸ رأس مـــوش صحرایـــی بالغ نژاد ویســـتار (wistar) اســـتفاده گردید. در ســـرم خـــون آن‌ها ۱۷- بتا استرادیول، پروژســـترون و تستوسترون با استفاده از کیت‌های بیوشـــیمیایی اندازه گیری گردید. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری t،t زوج، آنالیز واریانس بررسی گردید.

بحث: مطالعه ما نشـــان می‌دهد که میزان تستوســـترون 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 میـــزان هورمون در بین هفته‌های اول و دوم، اول و ســـوم تفاوت معنی داری ندارد.

میزان هورمون پروژســـترون در حد فاصل هفته دوم نسبت به هفته اول مصرف مورفین کاهش معنی داری نشان می‌دهد (P< ۰/۰۰۲) ولی این مقایسه در موش‌ها به تفکیک جنسیت بیـــن هفته‌های دوم و اول معنی دار نبود. ارتباط معنی‌دار بین مصرف مورفین و میزان استرادیول دیده نشد.

نتیجه گیری: میزان هورمون تستوسترون با مصرف مورفین کاهش معنی داری نشـــان می‌دهد. این کاهش، قطعاً با کاهش میل جنســـی و قدرت بـــاروری جنس نر ارتبـــاط دارد. میزان هورمون پروژســـترون با مصرف مورفیـــن کاهش معنی داری نشان می‌دهد این کاهش می‌تواند با وضعیت بارداری و حفظ و نگهداری جنین در این دوران ارتباط داشته باشد.

کلمات کلیـــدی: مورفین، تستوســـترون، پروژســـترون، استرادیول

❑ مقدمه

مورفین یکـــی از مهم‌ترین آلکالوئیدهـــای خانواده تریاک اســـت که مهم‌تریـــن ترکیب مؤثر آن نیز می‌باشـــد. مورفین نوعی داروی ضد درد و مخدر بســـیار قوی است (۲ و ۱). این دارو در کبد، لوله‌های گوارش و کلیه، زیست دگرگونی ایجاد نموده و از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود (۴ و ۳). مکانیسم تأثیر این ماده از طریق تأثیر بر دســـتگاه عصبی مرکزی (CNS) می‌باشـــد؛ به گونه ای که احســـاس درد را کاهش می‌دهد و اثر ضد درد ایجاد می‌کند؛ تحمل درمانی مورفین به شـــرایط جســـمی و روحی فـــرد بســـتگی دارد (۶ و ۵). 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 صفرا 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 جراحت، 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 خواب آلودگی 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، ۱،۴). از آنجایی که مورفین و مشتقات آن همچنان کاربرد پزشکی دارند و علم پزشکی تا کنون موفق به پیدا نمودن ماده ای 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 ۲۳±۲ 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 ۷۰- C° درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس اندازه گیری شاخص‌ها روی نمونه سرم انجام پذیرفت:

- برای اندازه گیری هورمون ۱۷ß- استرادیول از کیت ۱۷ß- استرادیول تهیه شده از کمپانی DiaMetra (Lot No.DeM003-10) استفاده گردید. اساس کار به روش الایزا بود، به این ترتیب که ۱۷ß-استرادیول (آنتی‌ژن) در نمونه با ۱۷ß- استرادیول کونژوگه شده با پراکسیداز ترب (horseradish peroxidase) برای اتصال به تعداد محدود آنتی بادی‌های ضد ۱۷ß- 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 ۱۷ß- استرادیول در نمونه متناسب است.

[واحد: پیکوگرم بر میلی لیتر Pg/ml]

- 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 اندازه‌گیری ۱۷ß- استرادیول است.

[واحد: نانوگرم بر میلی لیتر]

- 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.

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.

❑ 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

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

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

تعداد موش	شرایط	حد معنی‌داری (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

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.

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 درهفته 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.

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

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

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

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

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

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

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

این بررسی نشان می‌دهد که میزان هورمون پروژسترون در بین موش‌های نـــر 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
تستوسترون	۰/۳۸۰
پروژسترون	۰/۰۰۰ ❋
استرادیول	۰/۳۰۲

این بررســـی نشـــان 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.

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

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.

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

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.

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

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.

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

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.

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

❑ بحث

مواد مخدر، مسئله وسیع و گسترده ای 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 می زند مربوط می‌شود (۱۷).

گزارش شده است که مصرف مواد مخدر خوراکی مانند: متادون با وضعیت هیپوگنادیسم در ۸۹٪ مردان و کاهش میزان استرادیول، دی هیدروتستوسترون، 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 آلکالوئید عمده تریاک یا پپتیدهای مخدر سبب ایجاد بیماری‌هایی در تنظیم نوروآندوکرین رهایی هورمون‌ها از هیپوفیز قدامی و به ویژه کاهش ترشح LH می‌گردد (۱۹).

مطالعات نشان داده‌اند که مورفین دارای اثر مهاری 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 معنی‌داری 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 و۲۳). 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).

صیانتی و همکاران در مطالعه خود نشان داده‌اند که تجویز پیشاپیش استروژن و پروژسترون با میزان فیزیولوژیک به طور قابل ملاحظه ای 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 ($P< ۰/۰۰۲$) 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 معنی‌داری نشان می‌دهد ($P=۰/۰۰$). 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 ملاحظه ای 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 پیاپی، مصرف مورفین داشته‌اند معنی دار می‌باشد ($P<۰/۰۳۵$).

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 مرحلهٔ 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 بـارداری، حفظ و نگهـداری جنین در طـی این دوران تحقیقات بیشـتری انجام پذیرد. به نظر می‌رسد با مصرف مورفین و احتمالاً مواد مخدر دیگر، توانایی باردار شـدن و حفظ جنین کاهش می‌یابد که جهت این موضوع، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

❑ تشکر و قدردانی

ایـن تحقیـق بـر اسـاس طـرح شـماره ۹۲-۰۱-۳۱-۱۹۹۱۶ مصـوب معاونت محترم پژوهشـی دانشـگاه علوم پزشکی تهران تدوین شـده است. مجریان طـرح لازم می‌دانند تا بدین وسـیله از معاونت پژوهشـی دانشـگاه علوم پزشـکی تهران صمیمانه سپاسـگزاری 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 defferent physiological compartments of the rat "Drug Metab Dispos (998; 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 plos one 2012; 7(7): e 41860.

6- Golalipour 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, Taiarani 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- M Ahmadyzaeh., 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. Attenulation 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.