

## اثر هروئین‌های مورد مصرف در ایران بر باروری در موش سوری نر نژاد Balb/c

دکتر سیمین فاضلی پور<sup>۱</sup>، دکتر زهرا طوطیان<sup>۲</sup>، دکتر مریم کیائی<sup>۳</sup>، دکتر سعید بکائی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه آناتومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

<sup>۲</sup> دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده داروسازی

### چکیده

**سابقه و هدف:** هروئین به عنوان یک ماده مخدر به دو شکل خالص و ناخالص مصرف می‌شود که اثرات زیانبار آن بر اندامهای مختلف بدن از جمله دستگاه تناسلی مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از این پژوهش بررسی تغییرات میزان ترشح تستوسترون توسط بیضه، تعیین درصد میزان باروری، تغییرات وزن بدن و بیضه و نسبت وزن بیضه به وزن بدن ناشی از اثر هروئین در موش سوری نر نژاد Balb/c می‌باشد.

**روش بررسی:** ۹۰ سر موش سوری نر و ماده بالغ انتخاب و موشهای نر را به سه گروه کنترل و دو گروه تجربی تقسیم کرده و پس از ایجاد وابستگی گروههای تجربی به هروئین به طریقه درون صفاقی (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به گروههای تجربی I و II به ترتیب محلول همگن سرم فیزیولوژی، آلبیمو و هروئین را به میزان ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۵ میلی‌گرم/میلی‌لیتر تزریق و تا ۴۰ روز ادامه یافت. سپس خون ۳۰ سر موش سوری نر جهت تعیین میزان تستوسترون مورد مطالعه قرار گرفت. پس از آمیزش باقیمانده موشهای نر و ماده باهم، درصد عقیمی محاسبه و تغییرات وزن بدن و بیضه و نسبت وزن بیضه به وزن بدن مشخص گردید.

**یافته‌ها:** نتایج اندازه‌گیری مقدار تستوسترون سرم خون نشان داد که بین گروههای کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی مقایسه تستوسترون سرم خون بین گروههای کنترل و تجربی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $p < 0/05$ ). در بررسی میزان درصد باروری مشخص شد که بین گروههای کنترل تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی بین گروههای کنترل و تجربی، تفاوت معنی‌دار می‌باشد ( $p < 0/05$ ). نتایج حاصل از مقایسه وزن بیضه و وزن بدن بین گروههای کنترل و تجربی معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ) ولی در مطالعه نسبت وزن بیضه به وزن بدن تفاوت معنی‌داری دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که هروئین می‌تواند موجب کاهش تستوسترون و وزن بیضه و در نتیجه افزایش عقیمی گردد. بنابراین یکی از خطرات ناشی از مصرف اویویئیدها کاهش میزان باروری است.

**واژگان کلیدی:** هروئین، باروری، تستوسترون، بیضه، موش سوری.

### مقدمه

دانشکده داروسازی دانشگاه تهران مشخص گردید که این ماده از مواد مخدر (کافئین، کدئین، هروئین، مونواستیل مرفین) و غیرمخدر (پودر گلوکز، شیرخشک، پودر بیکربنات و گرد آجر) تشکیل شده است. آنالیز همه نمونه‌ها نتایج تقریباً مشابهی را نشان داد. در این رابطه مطالعاتی در زمینه اثر مرفین بر هورمونهای جنسی نر و ماده صورت گرفته است (۲-۴). بعلاوه اثرات مرفین بر دستگاه تناسلی ماده (۵)، تغییرات وزن بدن و

هروئین به دو شکل خالص و ناخالص وجود دارد (۱). پس از تجزیه شیمیائی هروئین ناخالص مورد مصرف در ایران در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، خیابان زرکنده، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، گروه آناتومی،

دکتر سیمین فاضلی پور (email: s\_fazel@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۵/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۸/۱۲

(n=۹). شرایط زندگی حیوانات، ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب در نظر گرفته شد.

از هر گروه ۶ سر موش انتخاب و خون آنها در لوله آزمایش جمع‌آوری و در برودت ۴۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت نگهداری و سپس توسط دستگاه سانتریفوژ سرم خون موشها را جدا کرده و برای تعیین میزان تستوسترون سرم خون به آزمایشگاه انتقال یافت.

جهت بررسی اثر هروئین بر میزان باروری موشهای نر باقی مانده، پس از گذشت ۴۳ روز از شروع تیمار در ۵ گروه آزمایشی، هر موش نر با سه موش ماده در یک قفس جدا و به مدت ۱۰ روز نگهداری شد. پس از آن موشهای ماده را جدا و پس از بیهوش نمودن، تعداد جنینهای موجود در رحم آنها شمارش گردید. پس از جدا کردن تخمدانها از بدن حیوان ماده و شستشو در سرم فیزیولوژی با میکروسکوپ لوپ اقدام به بررسی تعداد جسم زرد تخمدانها گردید و تعداد آنها محاسبه و با تقسیم تعداد جنینها بر تعداد جسم زرد هر دو تخمدان، درصد باروری آنها تعیین گردید و به این ترتیب درصد باروری موشهای ماده که نشانگر باروری موشهای نر است بدست آمد (۹). (جهت اطمینان از قدرت بارور کردن موشهای نر معتاد، در صورت عدم مشاهده جنین در رحم موشهای ماده آزمایش فوق تا سه بار تکرار گردید).

با توجه به اینکه وزن موش سوری یکی از شاخصهای مهم در ارتباط با سلامتی حیوان است، جهت بررسی اثرات احتمالی هروئین مورد مصرف در ایران بر روند متابولیکی و با ایجاد عارضه در سیستم‌های حیاتی حیوان، وزن موشهای هر گروه در شروع و خاتمه آزمایش ثبت گردید.

برای تعیین وزن بیضه در تمام گروهها وزن دو بیضه بر حسب گرم تعیین گردید. برای بررسی تغییرات نسبت وزن بیضه به وزن بدن (Gonada somatic index=GSI) در تمام گروهها ابتدا نسبت وزن دو بیضه به وزن کل بدن را در ۱۰۰ ضرب کرده و GSI محاسبه گردید.

در نهایت از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی برای آنالیز داده‌ها سود جستیم.

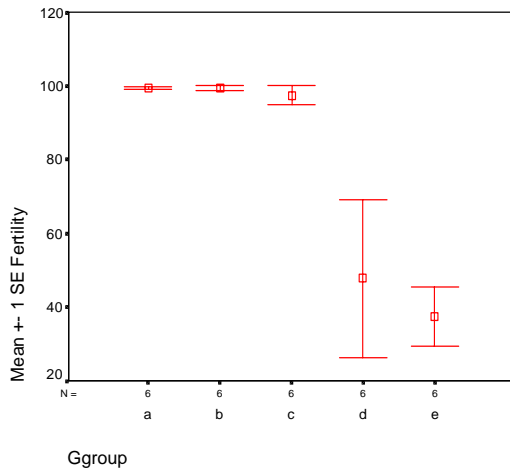
### یافته‌ها

نتایج اندازه‌گیری مقدار تستوسترون سرم خون نشان می‌دهد که بین گروههای کنترل، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی بین گروههای کنترل با گروههای تجربی تفاوت معنی‌دار است (جدول ۱ و نمودار ۱). در بررسی تعیین میزان باروری مشخص گردید که در صد باروری در گروههای کنترل، تفاوت

وزن بیضه در جنس نر (۶) نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. محققین نشان داده‌اند که اوبیوئیدها می‌توانند آزادسازی LH را مهار کرده و کاهش وزن تخمدان را باعث شوند (۲) همچنین گزارشات دیگری در زمینه اثر مواد مخدر بر کاهش باروری در جنس ماده ارائه شده است (۷). لذا با توجه به مصرف روز افزون مواد مخدر، لازم است تا اثرات زینبار هروئین بر میزان ترشح تستوسترون و درصد باروری و اثر آن بر تغییرات وزن بدن، وزن بیضه و نسبت وزن بیضه به وزن بدن که می‌تواند در باروری مؤثر باشد، مورد مطالعه قرار گیرد.

### مواد و روشها

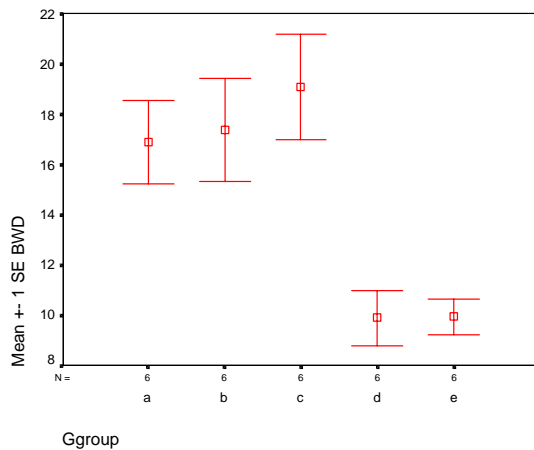
۴۵ سر موش سوری نر بالغ نژاد Balb/c، از سرم‌سازی حصارک تهیه و آماده مطالعه گردید. جهت انجام آزمایش، موشها به ۵ گروه تقسیم شدند: گروه Intac: که بجز غذا و آب ماده دیگری دریافت نکردند (n=۹)؛ گروه شم I: که سرم فیزیولوژی را طی سه روز و هر روز سه نوبت به طریقه تزریق درون صفاقی به میزان، روز اول ۱۵۰ میکرولیتر، روز دوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز اول و روز سوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز دوم دریافت کرده و این مقدار تا ۴۰ روز، هر روز دو نوبت ادامه یافت (n=۹)؛ گروه شم II: که محلول همگن سرم فیزیولوژی و آب لیمو را به طریق تزریق درون صفاقی به میزان روز اول ۱۵۰ میکرولیتر سرم فیزیولوژی، در ۰/۴ میکرولیتر آب لیمو، روز دوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز اول و روز سوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز دوم دریافت کردند و تا ۴۰ روز هر روز دو نوبت ادامه یافت (n=۹)؛ گروه تجربی I: که محلول همگن سرم فیزیولوژی، آبلیمو (حلال هروئین) و هروئین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به طریقه تزریق درون صفاقی به مدت سه روز، هر روز سه نوبت دریافت کرده و وابسته شدند (۸). محلول همگن تهیه شده جهت وابستگی حیوانات، شامل ۱۰ میلی‌گرم هروئین در یک میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی و ۰/۰۲۶ میلی‌لیتر آبلیمو بوده که روز اول به میزان ۱۵۰ میلی‌لیتر، روز دوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز اول و روز سوم با ۲۰ درصد افزایش نسبت به روز دوم در نظر گرفته شد. به موشهای وابسته در این گروه، به محلول همگن سرم فیزیولوژی و آبلیموی تهیه شده، هروئین را به میزان ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم اضافه نموده و مانند گروه شم II تا ۴۰ روز تزریق ادامه یافت (n=۹)؛ گروه تجربی II: به موشهای وابسته در این گروه به محلول همگن سرم فیزیولوژی و آبلیموی تهیه شده، هروئین را به میزان ۵ میلی‌گرم/میلی‌لیتر اضافه نموده و مانند گروه تجربی I تا ۴۰ روز تزریق ادامه یافت



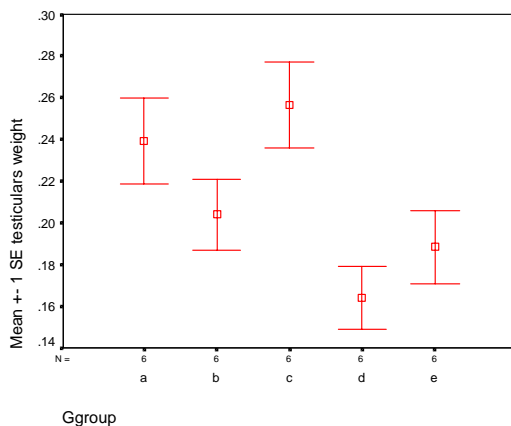
معنی داری را نشان نمی‌دهد ولی بین گروههای کنترل با گروههای تجربی تفاوت معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). (جدول ۱ و نمودار ۲). همچنین نتایج حاصل از تغییرات وزن بدن (جدول ۲ و نمودار ۳) و بیضه (جدول ۱ و نمودار ۴) بین گروههای کنترل و تجربی تفاوت معنی دار بود ( $p < 0.05$ ). نتایج حاصل از بررسی نسبت وزن بیضه به کل وزن بدن (GSI) نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروههای کنترل و تجربی دیده نمی‌شود (جدول ۱ و نمودار ۵).

جدول ۱- اثر هروئین خیابانی مورد مصرف در ایران به میزان  $50 \text{ mg/kg/day}$  در گروههای مختلف در موشهای سوری نژاد Balb/c

نمودار ۲- تاثیر هروئین ( $50 \text{ mg/kg/day}$ ) بر میزان باروری در موش سوری نژاد Balb/c (a: intact, b: شام I, c: شام II, d: تجربی I, e: تجربی II)



نمودار ۳- تاثیر هروئین ( $50 \text{ mg/kg/day}$ ) بر تغییرات وزن بدن در موش سوری نژاد Balb/c (a: intact, b: شام I, c: شام II, d: تجربی I, e: تجربی II)



نمودار ۴- تاثیر هروئین ( $50 \text{ mg/kg/day}$ ) بر تغییرات وزن بیضه در موش سوری نژاد Balb/c (a: intact, b: شام I, c: شام II, d: تجربی I, e: تجربی II)

Intact	شام I	شام II	تجربی I	تجربی II
تستوسترون سرم	$427/4 \pm 38/5$	$347/7 \pm 147/7$	$289/8 \pm 33/6$	$22/8 \pm 4/9$
درصد باروری	$99/4 \pm 0/4$	$99/4 \pm 0/6$	$47/7 \pm 21/4$	$37/5 \pm 8/1$
وزن بیضه‌ها	$0/23 \pm 0/02$	$0/20 \pm 0/02$	$0/16 \pm 0/01$	$0/18 \pm 0/02$
وزن بیضه‌ها به وزن بدن	$0/006$	$0/005$	$0/049$	$0/006$
تغییرات وزن بدن	$16/9 \pm 1/7$	$17/4 \pm 2/0$	$19/1 \pm 2/1$	$9/9 \pm 0/7$

اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد آورده شده است.

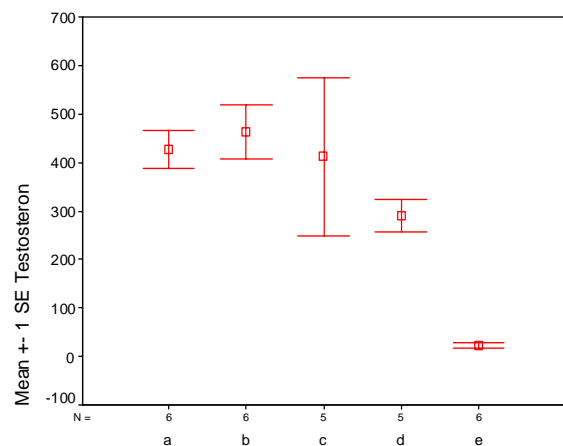
\* اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0.05$

جدول ۲- وزن اولیه و وزن ثانویه در گروههای کنترل و تجربی در موشهای سوری نژاد Balb/c

Intact	شام I	شام II	تجربی I	تجربی II
وزن اولیه	$24/0 \pm 1$	$24/3 \pm 0/4$	$22/8 \pm 0/4$	$23/5 \pm 0/4$
وزن ثانویه	$40/9 \pm 1/8$	$41/6 \pm 2/2$	$42/9 \pm 2/2$	$33/4 \pm 0/9$

اعداد به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد آورده شده است.

\* اختلاف معنی دار در سطح  $p < 0.05$

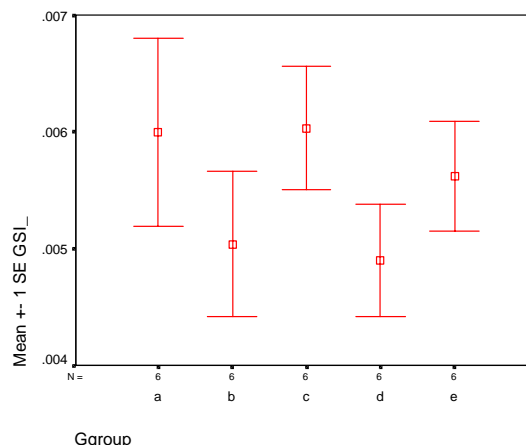


نمودار ۱- تاثیر هروئین ( $50 \text{ mg/kg/day}$ ) بر تستوسترون سرم در موش سوری نژاد Balb/c (a: intact, b: شام I, c: شام II, d: تجربی I, e: تجربی II)

سایر اوپیوئیدها بر محور مغز-هیپوفیز-بیضه اثر خود را که با مهار LH صورت می‌گیرد، اعمال نموده و از این طریق موجب کاهش میزان تستوسترون خون گردد (۷). همچنین مطالعه دیگری نشان داده است که مرفین باعث کاهش کورتیکوسترون و تستوسترون در موش می‌شود (۹).

بررسی اثر هروئین بر میزان باروری نشان می‌دهد که هروئین می‌تواند موجب کاهش باروری گردد. در این تحقیق کاهش باروری موشهای ماده که دارای جسم زرد بیشتری نسبت به جنین بودند، می‌تواند بدلیل اثرات سوء هروئین بر دستگاه تناسلی موشهای نر باشد (۷). مطالعات دیگری در رابطه با اثرات کوتینین و نیکوتین بر حرکت اسپرم‌ها (۱۱) و ایجاد عقیمی در مردان سیگاری نیز گزارش شده است (۱۲).

در بررسی تغییرات وزن بیضه به وزن بدن بین گروههای کنترل و تجربی تفاوت معنی‌داری نشان داده نشد زیرا کاهش وزن بیضه همزمان با وزن بدن، موجب ثابت نگاه داشتن این نسبت (GSI) شده است. در این ارتباط، سایر محققین نیز نشان داده‌اند که اوپیوئیدها می‌توانند بر روی سیستم دستگاه تناسلی و وزن بدن در رت ماده و نر اثر بگذارند (۱۳،۴). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که هروئین می‌تواند با تغییر فاکتورهای موثر در باروری باعث افزایش عقیمی در جنس نر گردد.



نمودار ۵- تاثیر هروئین (۵۰mg/kg/day) بر تغییرات نسبت وزن بیضه به وزن بدن در موش سوری نژاد Balb/c (a) intact. b: شم I، c: شم II، d: تجربی I، e: تجربی II

## بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که هروئین مورد استفاده در ایران می‌تواند بر میزان ترشح تستوسترون اثر بگذارد. چنانچه مطالعات دیگری که بر روی اثر مرفین بر هورمون تستوسترون موش انجام گرفته است، همین نتیجه را نشان می‌دهند (۱۰،۴). در سنجش میزان تستوسترون سرم خون در مقایسه گروههای تجربی با گروههای کنترل تفاوت معنی‌دار بود. بنظر می‌رسد هروئین مورد مصرف در ایران می‌تواند مانند

## REFERENCES

- فاضلی پور س، سخنور آ. بررسی اثر هروئین بر جنین موشهای سوری Balb/C معنادار. مجله علوم دانشگاه تهران، ۱۳۸۱؛ شماره ۲۸: صفحات ۲۳۵ تا ۲۵۰.
- Lakhman SS, Singh R, Kaur G. Morphine-induced inhibition of ovulation normally cycling rats: neural site of action. *Physiol Behav* 1998;46:467-71.
- Shamberova R, Vathy I. Gonadal hormone-induced changes in adult male and female rats exposed to early postnatal handling is not altered by prenatal morphine exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;72:22-27.
- Yilmaz B. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, Testosterone levels and body and testicular weights in the developing male rat. *Physiology* 1999;43:189-96.
- طوطیان ز، شادخواست م. فاضلی پور س. مطالعه آناتومیکی مقایسه ای رحم موش سوری معنادار به مرفین با رحم موش سالم در دوران زندگی. مجله پزشکی کوثر، ۱۳۸۲؛ دوره ۸: صفحات ۲۸۵ تا ۲۸۹.
- Lal P, Rajeshwari DK. Effect of chronic naloxone and morphine treatments on testicular, body weight, and plumage pigmentation cycle of lal munia, estrilda amandava. *General and Comparative Endocrinology* 1997;107:2-11.
- لاهیجانی ش، سخنور آ. بررسی جنین والدین معنادار به مرفین در موش سوری. پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد. گرایش تکوینی، دانشگاه شهید بهشتی، سال ۱۳۷۶.
- Homayoun H, Kharandgar S, Namiranian K, Dehpour AR. The effect of cyclosporine A, a morphine tolerance and dependence involvement of L- arginic/ nitric, oxide pathway. *Eur J Pharmacol* 2002;452:67-75.
- Oberlander G, Yeune CH, Cooper TG. Induction of reversible infertility in male rats by oral ornidazol and its effect on sperm motility and epididymal secretions. *J Reprod Fertil* 1994;100:551-59.

10. Budziszewska B, Leskiewicz M, Jaworska-Feil L, Lason W. The effect of N- nitro – L- arginine methyl ester on morphine-induced changes in the plasma corticosterone and testosterone levels in mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;1:75-79.
11. Gandini L, Lombardo F, Lenzi A., Culasso F, Pacifici R, Zuccaro P, Dondero F. The in-vitro effects of nicotine and cotinine on sperm motility. *Human Reprod* 1997;12:727-33.
12. Zavos PM, Correa JR, Antypas S, Zarmakoupis-Zavos PN, Zarmakoupis CN. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril* 1998;6:425- 29.
13. Pfeiffer DG, Nikolarakis KE, Pfeiffer A. Chronic blockade of opiate receptors influence on reproduction and body weight in female rat. *Neuropeptides* 1984;5:279-84.