اثر وابستگی به مورفین و پرهیز از آن بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی و سیستم تولیدمثل موش صحرایی نر*

مهناز قوسی[۱]؛ نامدار یوسف‌وند[۱]*؛ علی پورمتعبد[۲]

چکیده

زمینه: این مطالعه با هدف بررسی اثر وابستگی به مورفین و محرومیت از آن بر سیستم تولیدمثلی موش صحرایی نر (Wistar) بالغ انجام گردید.

روش‌ها: تعداد ۳۲ عدد موش صحرایی به ۵ گروه تقسیم شدند. در گروه کنترل (تعداد=۸)، مقدار ۱ml/kg سالین و در گروه وابسته به مورفین (تعداد=۸) دوز ثابت ۱۰mg/ml/kg مورفین به‌صورت زیرجلدی به‌مدت ۳۰ روز، دو بار در شبانه‌روز تزریق شد. در دو گروه (تعداد=۴) نیز که همانند دو گروه مذکور، سالین یا مورفین دریافت کرده بودند علایم سندرم ترک با تزریق نالوکسان (۴mg/kg) بررسی گردید. گروه پنجم شامل حیوانات وابسته به مورفینی بود که پس از سی روز تجویز مورفین به‌مدت ۱۴ روز دچار ترک خودبه‌خودی شدند (تعداد=۸).

یافته‌ها: در گروه وابسته به مورفین غلظت‌های سرمی تستوسترون، هورمون لوتئینی (LH)، حجم مایع سمینال وزیکول‌ها، میانگین وزن سمینال وزیکول‌ها و درصد نسبت میانگین وزن سمینال وزیکول‌ها به وزن بدن، میانگین وزن پروستات و درصد نسبت میانگین وزن پروستات به وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کم‌تر بود (P<۰/۰۵). در گروهی که پس از ۳۰ روز تجویز مورفین دچار ترک خودبه‌خودی شدند حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها در مقایسه با گروه کنترل کم‌تر بود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: وابستگی به مورفین بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی و سیستم تولیدمثلی اثر می‌گذارد و ممکن است باعث کاهش باروری و کاهش میل جنسی در مردان شود.

کلیدواژه‌ها: مورفین، تستوسترون، LH، سیستم تولیدمثلی، موش صحرایی

«دریافت: ۱۳۹۱/۳/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۱/۹/۷»

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه

۲. گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* **عهده‌دار مکاتبات:** کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۴۵۴۵

Email:yousofnam@yahoo.com

* **این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی خانم مهناز قوسی جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد از دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه می‌باشد.**

مقدمه

اعتیاد به اپیوم و دیگر مواد مخدر، مسأله‌ای است که در میان جوامع گوناگون جهان به‌طور فزاینده‌ای در حال گسترش است. تریاک (اپیوم) شناخته‌شده‌ترین اوپیوئید بوده و حاوی آلکالوئیدهای زیادی از جمله مورفین است. میزان تقریبی مورفین در تریاک بیش از ۱۰ درصد تخمین زده می‌شود (۱). شواهدی دال بر مهار محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادها توسط اپیوئیدهای آندوژن و اگزوژن وجود دارد.

مردانی که به‌منظور درمان درد مزمن، چندبار در روز از اپیوئیدها استفاده می‌کنند دچار اختلال نعوذ، کاهش میل جنسی، خستگی و افسردگی می‌شوند (۲ و ۳). همچنین گزارش شده که در مردانی که به‌دلیل تجویز اپیوئیدها دچار هیپوگنادیسم شده بودند مصرف

تستوسترون، عملکرد جنسی و میزان تستوسترون بهبود یافته است (۴).

Daniell گزارش کرد که با شروع مصرف جلدی و خوراکی اپیوئیدهای طولانی‌اثر، عادت ماهانه در زنان قطع می‌شود (۵). مطالعات نشان داده‌اند که اپیوئیدهای آندوژن بر ترشح تستوسترون و عملکرد بیضه‌ها از دو مسیر اثر می‌گذارند: ۱-محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد و ۲-رسپتورهای اپیوئیدی موجود در بیضه‌ها (۶ و ۷). همچنین پپتیدهای اپیوئیدی آندوژن می‌توانند در اجزاء مختلف سیستم تولیدمثلی نر تولید شوند (۷). تستوسترون در عملکرد جنسی مردان، نقش مهمی بازی می‌کند. میزان تستوسترون پایین‌تر از حد نرمال ممکن است به‌صورت کاهش میل جنسی و اختلال نعوذ ظهور پیدا کند (۸).

در یک مطالعه، تأثیر مورفین بر میزان تستوسترون پلاسما در موش‌های نابالغ و بالغی که به‌طور گروهی نگه‌داری می‌شدند، بررسی گردید و گزارش شد که در موش‌های نابالغ پس از گذشت ۹ روز قطع تجویز مورفین، میزان تستوسترون به‌طور معناداری کم‌تر از گروه کنترل بود اما چنین کاهشی در گروه بالغ مشاهده نگردید (۹). گزارش شده که مصرف خوراکی اپیوئیدهایی مثل متادون باعث ایجاد هیپوگنادیسم در مردان و کاهش سطح استرادیول، دی هیدروتستوسترون، LH و FSH می‌شود (۱۰). درباره اثرات اپیوئیدها بر سطح هورمون‌های جنسی و سیستم تولیدمثلی در ادامه قطع مصرف آن‌ها، کم‌تر مطالعه شده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر تجویز مزمن مورفین و ۱۴ روز محرومیت از آن پس از ایجاد وابستگی به مورفین، بر سیستم تولید مثلی نر در یک مدل حیوانی انجام شد.

مواد و روش‌ها

پودر خالص سولفات مورفین از شرکت تماد ایران و نالوکسان از شرکت داروپخش ایران تهیه گردید. سولفات مورفین در نرمال‌سالین حل گردید. موش‌های صحرایی نر (Wistar) از انستیتو پاستور تهران، تهیه و در اتاق نگه‌داری از حیوانات آزمایشگاهی گروه زیست‌شناسی دانشگاه رازی نگه‌داری شدند. شرایط نگه‌داری شامل دمای محیط ۲±۲۲ درجه سلسیوس، رطوبت ۴۰-۳۰ درصد، یک دوره متناوب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود و حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیت نداشتند.

به‌منظور بررسی اثر تجویز مزمن مورفین و پرهیز از آن بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی، حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل (تعداد=۸): به حیوانات این گروه به‌مدت ۳۰ روز نرمال‌سالین ۱ml/kg به‌صورت زیرجلدی و دو بار در شبانه‌روز تزریق شد.

۲- گروه حیوانات وابسته به مورفین (تعداد=۸): به این حیوانات، محلول سولفات مورفین با دوز ۱۰mg/kg به‌صورت زیرجلدی به‌مدت ۳۰ روز تزریق گردید. تزریقات دو بار در شبانه‌روز با فاصله ۱۰ ساعت و در واحد حجمی ۱ml/kg انجام شد.

۳- گروه حیوانات وابسته به مورفین که دچار ترک خودبه‌خودی شدند (تعداد=۸): در این حیوانات همانند گروه فوق‌الذکر، وابستگی به مورفین ایجاد شد و پس از ۳۰ روز تجویز مورفین به‌مدت چهارده روز دارویی دریافت نکردند و از مورفین محروم بودند (دچار ترک خودبه‌خودی شدند).

۴و ۵- به‌منظور تأیید ایجاد وابستگی به مورفین با روش انتخابی مورد استفاده در این تحقیق در دو گروه دیگر (تعدادحیوانات در هر گروه=۴) که همانند گروه‌های ۱و ۲ به‌ترتیب سالین و مورفین دریافت کرده بودند، علایم سندرم ترک، در روز سی‌ام و با تجویز داخل صفاقی نالوکسان با دوز ۴mg/kg بررسی گردید (۱۱).

موش‌هایی که نالوکسان دریافت کرده بودند از روند مطالعه خارج شدند. در پایان دوره تیمار، حیوانات با استفاده ار کلروفرم بیهوش شدند. از دهلیز راست قلب حیوان خون‌گیری به‌عمل آمد و با کمک سانتریفوژ، سرم

تهیه و تا زمان آنالیز هورمونی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. وزن بیضه‌ها، پروستات، سمینال وزیکول‌ها و حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها مشخص گردید. سنجش تستوسترون با روش RIA و با استفاده از کیت سنجش تستوسترون (BioSource Testo- RIA- CT) انجام شد. حساسیت کیت سنجش ۰/۰۵ ng/mL، دقت درون سنجش کم‌تر از ۴ درصد و دقت برون سنجش ۸ درصد بود. هورمون‌های FSH و LH با روش IRMA و با استفاده از کیت‌های سنجش FSH و LH (از شرکت RADIM(رم، ایتالیا)) و دستگاه گاما کانتر GAMMAMatic ایتالیا اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت‌های سنجش FSH، ۰/۱۸mIU/mL، دقت درون سنجش کم‌تر از ۶/۲ درصد و دقت برون‌سنجش ۶/۵ درصد بود. حساسیت کیت‌های سنجش LH، ۰/۲mIU/mL، دقت درون سنجش کم‌تر از ۷/۸ درصد و دقت برون‌سنجش۸/۲ درصد بود. وزن بیضه‌ها، پروستات، سمینال وزیکول‌ها و حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها مشخص گردید.

نتایج به‌دست‌آمده از سنجش‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری STATISTICA نسخه ۵ بررسی گردید. برای مقایسه چندین گروه از آنالیز واریانس یک‌طرفه ANOVA و متعاقب آن از تست Tukey استفاده شد. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM بیان شده و مقادیر با P<۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها

پس از تزریق نالوکسان هیدروکلراید با دوز ۴mg/kg، علایم سندرم ترک از جمله پرش، کشش بدن، افتادگی پلک‌ها و به‌خصوص اسهال در طول مدت۲۰ دقیقه بررسی گردید (۱۱). تمامی حیوانات مورد تیمار با مورفین، مواردی از علایم سندرم ترک مواد مخدر از قبیل لرزش، سیخ شدن موها، اسهال، حرکات شبیه سگ خیس، چشم‌های نیمه‌بسته به‌مدت حداقل یک دقیقه و کشیدن شکم روی سطح با چرخش به جلو با یک یا هر دو پا را نشان دادند اما در گروه کنترل، این علایم مشاهده نشد. به این ترتیب با مشاهده علایم سندرم ترک در ۴ موش تزریق‌شده با مورفین و عدم مشاهده علایم در گروه کنترل، ایجاد وابستگی به‌روش تزریق زیر جلدی مورفین مورد تأیید قرار گرفت و به گروه‌های مورد آزمایش تعمیم داده شد. در این مطالعه، میزان هورمون‌های تستوسترون و LH در حیوانات وابسته به مورفین به‌طور معناداری کم‌تر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۵). میزان ترشح FSH در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت. در حیوانات گروه وابسته به مورفین، میانگین وزن غده پروستات و میانگین درصد نسبت وزن پروستات به وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کم‌تر بود (P<۰/۰۵). میانگین وزن سمینال وزیکول‌ها در گروه وابسته به مورفین به‌طور معناداری کم‌تر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). میانگین درصد نسبت وزن سمینال وزیکول‌ها به وزن بدن در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار داشت (P<۰/۰۱). میانگین حجم مایع درون وزیکول سمینال وزیکول‌ها در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کم‌تر بود (P<۰/۰۰۱). همچنین میانگین حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها در گروه وابسته به مورفین که به‌مدت ۱۴ روز از مورفین محروم بودند به‌طور معناداری کم‌تر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). میانگین وزن بیضه‌ها و نسبت میانگین درصد وزن بیضه‌ها به میانگین وزن بدن در این گروه‌ها تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت (جداول ۱ و ۲).

جدول۱- نتایج سنجش غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی نر وابسته به مورفین و محروم از مورفین پس از ایجاد وابستگی به مورفین در مقایسه با گروه کنترل (داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای معیار نشان داده شده‌اند)

هورمون	تعداد	گروه حیوانات وابسته به مورفین	گروه حیواناتی که پس از ایجاد وابستگی به مورفین دچار ترک خودبه‌خودی شدند	گروه کنترل
هورمون محرک فولیکولی(FSH)(Iu/ml)	۷	۰/۱۶±۰/۰۱۲۲	۰/۱۹±۰/۰۱۷	۰/۲۰±۰/۰۱۳
P value		۰/۲۶۸۵	۰/۷۲۶۶	-
هورمون لوتئینی(LH)(mIu/ml)	۷	۰/۵۰۴±۰/۱۳*	۰/۸۹ ۶±۰/۲۹	۱/۴۸۷±۰/۲۸
P value		۰/۰۳۰۲	۰/۲۳۷۳	
هورمون تستوسترون(ng/ml)	۶	۱/۳۷±۰/۴۴*	۲/۲۶±۱/۱	۵/۰۴±۱/۰۱
P value		۰/۰۲۸۶	۰/۱۰۵۷	-

* اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)، گروه حیوانات وابسته به مورفین: به این حیوانات محلول سولفات مورفین با دوز ۱۰mg/kg به‌صورت زیرجلدی به‌مدت ۳۰روز تزریق گردید؛ گروه حیوانات وابسته به مورفین که دچار ترک خودبه‌خودی شدند پس از ۳۰ روز تجویز مورفین به‌مدت ۱۴ روز دارویی دریافت نکردند و از مورفین محروم بودند (دچار ترک خودبه‌خودی شدند)، گروه کنترل: به حیوانات این گروه به‌مدت ۳۰ روز نرمال‌سالین تزریق شد.

جدول۲- نتایج سنجش وزن غدد پروستات، بیضه‌ها و سمینال وزیکول‌ها در موش‌های صحرایی نر وابسته به مورفین و محروم از مورفین پس از ایجاد وابستگی به مورفین در مقایسه با گروه کنترل (داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای معیار نشان داده شده‌اند)

	گروه حیوانات وابسته به مورفین	گروه حیواناتی که پس از ایجاد وابستگی به مورفین دچار ترک خودبخودی شدند	گروه کنترل
وزن غده‌ی پروستات(g)	۰/۴۴±۰/۰۳۴*	۰/۵۷±۰/۰۵۷	۰/۶۰±۰/۰۴۲
P value	۰/۳۶۸۱	۰/۸۶۴۱	-
نسبت وزن غده‌ی پروستات به وزن بدن (٪)	۰/۱۵۴±۰/۰۱۲*	۰/۱۹۴±۰/۰۱۵	۰/۲۰±۰/۰۱
P value	۰/۰۲۲۶	۰/۸۶۴۲	-
وزن سمینال وزیکولها(g)	۰/۴۱۰±۰/۰۳۷***	۰/۶۳۸±۰/۴۰	۰/۷۰۶±۰/۰۵۶
P value	۰/۰۰۰۵۱	۰/۵۴۵۳	-
نسبت وزن سمینال وزیکول ها به وزن بدن(٪)	۰/۱۴۳±۰/۰۱۳**	۰/۲۲۱±۰/۰۱۳۵	۰/۲۳۲±۰/۰۱۸۴
P value	۰/۰۰۱۴	۰/۸۶۶۶	-
وزن دو بیضه (g)	۲/۸۱۶±۰/۱۳	۲/۸۹۵±۰/۱۳۶	۳/۰۰۵±۰/۱۳۲
P value	۰/۵۷۶۷	۰/۸۲۶۸	-
نسبت وزن بیضه‌ها به وزن بدن(٪)	۰/۹۸۱۳±۰/۰۲۷۷	۰/۹۹۵±۰/۰۲۷۱	۰/۹۸۸±۰/۰۳۸۶
P value	۰/۹۸۹۴	۰/۹۸۹۴	-
حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها (mL)	۰/۲۳±۰/۰۲۷***	۰/۳۴±۰/۰۲۳***	۰/۵۲±۰/۲۹
P value	۰/۰۰۰۱۴۵	۰/۰۰۰۴۲	-

* اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۵)، ** اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۱)، *** اختلاف معنادار با گروه کنترل (P<۰/۰۰۱)؛ گروه حیوانات وابسته به مورفین: به این حیوانات محلول سولفات مورفین با دوز ۱۰mg/kg به‌صورت زیرجلدی به‌مدت ۳۰ روز تزریق گردید؛ گروه حیوانات وابسته به مورفین که دچار ترک خودبه‌خودی شدند پس از ۳۰ روز تجویز مورفین به‌مدت ۱۴ روز دارویی دریافت نکردند و از مورفین محروم بودند (دچار ترک خودبه‌خودی شدند)، گروه کنترل: به حیوانات این گروه به‌مدت ۳۰ روز نرمال‌سالین تزریق شد.

بحث

در این مطالعه، اثر وابستگی به دوز ثابت مورفین و اثر محرومیت از مورفین پس از ایجاد وابستگی، بر سطح سرمی هورمون‌های جنسی بررسی گردید. بررسی آماری داده‌ها نشان‌دهنده کاهش میزان هورمون تستوسترون در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل است. این یافته‌ها با نتایج یک مطالعه دیگر که نشان داد هروئین به‌عنوان یک ترکیب اپیوئیدی باعث کاهش تستوسترون سرمی گردیده (۱۲) مشابه است. این کاهش ممکن است به‌دلیل تأثیر مورفین بر عملکرد سلولی بیضه‌ها و یا به‌دلیل کاهش آزاد شدن LH از هیپوفیز باشد. کاهش میزان تستوسترون در مطالعه حاضر با کاهش میزان LH مطابقت دارد اما بررسی تأثیر مورفین بر سلول‌های گنادها به مطالعات بیشتری نیازمند است. در یک مطالعه دیگر بیان‌شده که مورفین و دیگر ترکیبات اپیوئیدی مثل بره‌مازوسین، ترشح هورمون LH را در هر دو جنس موش‌های صحرایی مهار کرده و باعث کاهش LH سرم و تخمک‌گذاری در موش‌های صحرایی ماده و کاهش ترشح تستوسترون در موش‌های صحرایی نر شده است (۱۳) یافته ما این گزارش را تأیید می‌کند. در گروه حیوانات وابسته به مورفین که پس از ۳۰ روز تیمار با مورفین، به‌مدت ۱۴ روز دارویی دریافت نکردند، میزان LH با میزان LH گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت و ظاهراً با محرومیت از مورفین (ترک خودبخودی)، اثر سرکوب‌کننده مورفین بر LH از بین رفته است. بعضی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که اپیوئیدها با کاهش آزاد شدن GnRH از هیپوتالاموس بر تولیدمثل اثر دارند که این به نوبه خود باعث تغییرات ثانویه در LH و به‌دنبال آن در تستوسترون می‌شود (۱۴). شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند تولید GnRH به‌طور طبیعی به‌وسیله اندورفین‌ها مهار می‌شود و به‌طور گسترده توسط آنتاگونیست‌های اپیوئیدی تحریک می‌شود (۱۵ و ۱۶). از طرفی برخی مطالعات نشان می‌دهند که تجویز مورفین به‌صورت مزمن، اثر مستقیمی روی LH ندارد اما حساسیت هیپوتالاموس را به فیدبک منفی اعمال‌شده به‌وسیله تستوسترون در موش‌های صحرایی نر بالا می‌برد (۱۷). گزارش شده که استروئیدهای جنسی پاسخ سلول‌های هیپوفیز به آگونیست‌های اپیوئیدی یا آنتاگونیست‌های اپیوئیدی را تحت تأثیر قرار داده که ممکن است شاهدی باشد بر این مسأله که استروئیدها از طریق سیستم اپیوئیدی بر آزاد شدن LH تأثیر می‌گذارند (۱۸). در یک تحقیق نشان داده شده است که اپیوئیدها استروئیدوژنز را از طریق اثر مستقیم بربیضه‌ها مهار می‌کنند که به‌وسیله کاهش همزمان در سطح تستوسترون و مایع بینابینی بیضه منعکس می‌شود. این کاهش‌ها حتی وقتی که از پایین آمدن LH القا شده با مورفین به‌وسیله تجویز hCG ممانعت به‌عمل آمده وجود داشته است(۱۹). اما مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اپیات‌ها نمی‌توانند در استروئیدوژنز دخالت داشته باشند (۱۴ و ۲۰). Adams و همکارانش کاهش غلظت‌های تستوسترون در مایع بینابینی بیضه رت‌ها را پس از تجویز مورفین و افزایش این سطوح را پس از تزریق آنتاگونیست اپیوئیدی نالوکسان نشان دادند و گزارش نمودند که هر دو تغییرات مستقل از اثرات LH است (۱۹). گزارش شده که نالوکسان می‌تواند بدون توجه به جنس و سن به‌طور معناداری بیان fos را در نورون‌های مربوط به GnRH افزایش دهد که همراه با افزایش ترشح LH می‌باشد (۲۱). Chadnashekar و Bartke به‌طور مشابه، کاهش تشکیل تستوسترون در پاسخ به تجویز β- اندورفین در موش‌های صحرایی هیپوفیزکتومی‌شده را نشان دادند (۲۲). این‌که مورفین بر سلول‌های سرتولی و لایدیگ آثار موضعی ایجاد می‌کند یا نه باید بیشتر بررسی گردد. در مطالعه حاضر، میزان تستوسترون در گروه تیمارشده با دوز ثابت مورفین که پس از ۳۰ روز تیمار، به‌مدت ۱۴ روز دارویی دریافت نکردند (ترک خودبه‌خودی) نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت. در این حال LH در این گروه پس از ۱۴ روز کم‌تر از گروه کنترل نبود. این امر ممکن است نشان‌دهنده آن باشد که اثر وابستگی

مزمن به مورفین بر سیستم تولیدمثلی آنقدر شدید بوده که حتی با پرهیز از مورفین در طول ۱۴ روز، آثار مخرب آن همچنان باقی مانده است. در مطالعه حاضر، میزان ترشح FSH در گروه وابسته به مورفین با دوز ثابت در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معناداری نداشت. این مشاهده با نتایج یک مطالعه مشابه (۱۳) موافق است. نسبت وزن پروستات به وزن بدن و نیز نسبت وزن سمینال وزیکول‌ها به وزن بدن در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه کنترل، کاهش معنادار داشت. همچنین میانگین حجم مایع درون سمینال وزیکول‌ها در گروه وابسته به مورفین در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنادار پیدا کرد. این کاهش‌ها به احتمال زیاد ممکن است به‌دلیل کاهش ترشح تستوسترون از بیضه‌ها و در نتیجه ایجاد آتروفی در این ارگان‌ها باشد زیرا در دستگاه تناسلی نر، سمینال وزیکول‌ها از غده‌های ترشحی وابسته به آندروژن هستند و ریشه‌کنی آندروژن‌ها باعث آپوپتوز سریع سلول‌های اپی‌تلیالی و کلاپس پارانشیمی در سمینال وزیکول‌های بالغین می‌شود (۲۳).

ظاهراً مورفین، سمینال وزیکول‌ها را شدیداً تحت تأثیر قرار داده است به‌طوری‌که در گروه حیوانات وابسته به مورفینی که دچار ترک خودبه‌خودی شدند پس از ۱۴ روز محرومیت از مورفین، میزان ترشحات سمینال وزیکول‌ها همچنان کم‌تر از گروه کنترل بود و ریکاور نشده بود. میانگین وزن بیضه‌ها و نسبت میانگین وزن بیضه‌ها به میانگین وزن بدن در بین گروه‌ها اختلاف معناداری با یکدیگر نداشت. در یک مطالعه که توسط Cicero و همکارانش انجام شد در موش‌های صحرایی نر که به‌مدت ۱۴ روز تحت تیمار با مورفین قرار داشتند، وزن پروستات و سمینال وزیکول‌ها به‌طور معناداری کم‌تر از وزن این ارگان‌ها در گروه کنترل بوده اما وزن بیضه‌ها با وزن بیضه در گروه کنترل، تفاوت معناداری نداشته است (۲۴). نتایج مطالعه ما نتایج این بخش از این مطالعه را تأیید می‌کند. برخلاف عدم مشاهده کاهش معنادار وزن بیضه‌ها در مطالعه حاضر، Daniell گزارش کرده که مصرف خوراکی اپیوئیدها در مردان باعث ایجاد هیپوگنادیسم می‌شود (۱۰). در یک مطالعه یک دوره ۳۰ روزه کاشت مورفین در زیر پوست موش صحرایی انجام شده و گزارش شد که وزن خشک و وزن تر سمینال وزیکول و نیز فعالیت ترشحی آن کاهش یافته است (۲۵). پژوهشگران مدعی شده‌اند که این کاهش وزن و آتروفی ارگان‌های ثانویه جنسی به‌دلیل تغییرات تغذیه‌ای حیوانات نبوده بلکه به‌خاطر تجویز مورفین و کاهش ۸۷ درصدی سطح تستوسترون در سرم موش‌های صحرایی بوده است. آنان همچنین اظهار داشته‌اند که اثر مورفین بر روی ارگان‌های جنسی ثانویه پس از قطع و ترک مورفین در مدت ۷ روز برگشت یافته است (۲۵). درحالی‌که در مطالعه ما نیز پس از ۱۴ روز ترک و محرومیت از دارو، وزن سمینال وزیکول‌ها و پروستات، برگشت یافته اما حجم محتویات سمینال وزیکول‌ها و بنابراین فعالیت ترشحی آن‌ها کم‌تر از گروه کنترل بود.

یک مطالعه نشان داده که تجویز مورفین می‌تواند بسته به دوز و طول مدت مصرف، رفتار جنسی را مهار یا تسهیل کند (۲۶) که این اثر ممکن است به‌دلیل تأثیر بر میزان هورمون‌های جنسی باشد. با توجه به وجود گیرنده‌های اپیوئیدی در بیضه‌ها (۷)، سوء مصرف مواد اپیوئیدی می‌تواند با اثر بر بافت بیضه و یا با کاهش میزان LH و در نتیجه مهار اسپرماتوژنز وابسته به LH (۲۷) و نیز با تغییر فعالیت ترشحی ارگان‌های ثانویه جنسی، موجب ایجاد آثار مخرب بر سیستم تولیدمثلی گردد. این‌که پس از قطع مصرف این مواد، بازگشت کامل عملکرد طبیعی سیستم تولیدمثلی چه‌مدت طول می‌کشد نیاز به بررسی بیشتر دارد. بررسی آثار مستقیم اپیوئیدها بر بافت‌های مختلف دستگاه تولیدمثلی به مطالعات بیشتری نیازمند است.

نتیجه‌گیری

تجویز مزمن مورفین در جنس نر از طریق تأثیر بر میزان آزاد شدن LH به‌طور مشخصی بر سیستم تولیدمثلی

اثر گذاشته که به نوبه خود با ترشح تستوسترون توسط بیضه‌ها مداخله کرده است. این اثر ممکن است بر تولید طبیعی اسپرم تأثیر گذاشته و نیز ممکن است باعث تأثیر شدید بر میل جنسی و باروری شود. با توجه به نقش مهم تستوسترون در عملکرد جنسی مردان شاید بتوان با تجویز داروهای خوراکی و موضعی که غلظت نسبتاً پایداری از تستوسترون را فراهم می‌آورند به درمان افراد معتاد به اپیوئیدها و افراد تحت ترک کمک نمود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام کسانی که در این مطالعه ما را همراهی و یاری نمودند و به‌ویژه از مساعدت بی‌دریغ آقایان بنی‌عامریان، کرمیان، حرمشاهی و کهتری و خانم چهاردولی و مرحومه ثریا بابایی صمیمانه سپاسگزاریم.

References

1. Shahramian I, Kohan F, Moradi A. Opioids in pediatric. Opioid history. 1st ed. Golban Press. 2004; 1-3:80.
2. Schuckit MA, Segal DS. Opioid drug abuse and dependence In: Harrisons principles of internal medicine. 14th ed. New York: NY, McGraw-Hill Company. 1995; 2508-12.
3. Sukiennik AW, Carr DB. Pain in conn's current therapy. Philadelphia: WB, Saunders Company. 2001; 1-6.
4. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid induced androgen deficiency. J Pain. 2006;7:200-10.
5. Daniell HW. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. J Pain. 2008; 9:28-36.
6. Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. Biochem Biophys Res Commun. 1996;218:877-81.
7. Yilmaz B, Konar V, Kutlu S, Sandal S, Canpolat S, Gezen MR, et al. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels, and body and testicular weights in the developing male rat. Arch Androl. 1999; 43:189-96.
8. Brown RT, Zueldorff M. Opioid substitution with methadone and buprenorphine: Sexual dysfunction as a side effect of therapy. Heroin. Addict Relat Clin Probl. 2007;9(1):35-44.
9. Hofford RS, Wellman PJ, Eitan S. Social influences on plasma testosterone levels in morphine withdrawn adolescent mice and their drug-naı¨ve cage-mates. J Psyneuen. 2011;36:728-36.
10. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain. 2002;3:377-84.
11. Pourmotabbed A, Mehrabi NE, Soraya F, Moradi S, Haghighizad H, Tahmassian H. [The effect of morphine dependency on spatial learning and memory in male rat(Persian)]. Journal of Medical Sciences University Iran. 1998; 12(58): 81-90.
12. Fazelipour S, Kiaei SB, Tootian Z. Adverse effect of heroin hydrochloride on selected male reproductive parameters in mice. Comp Clin Pathol. 2009; DOI 10.1007/s00580-009-0925-5.
13. Marko M, Romor D. Inhibitory effect of a new opioid agonist on reproductive endocrine activity in rats of both sexes. Life Sci. 1983;18;33(3):233-40.
14. Zhou X, XlO B, Zhang G, Zhuang L. A study of the effect of EP and naloxone on the function of the hypothalamo-pituitary-testicular axis of the rat. J Androl. 1990;11:233-9.
15. Delitala G, Giusti M, Mazzocchi L, Granziera L, Tarditi W, Giordano G. Participation of endogenous opiates in regulation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in normal men. J Clin Endocrinol. 1983; 57:1277-81.
16. Howlett T, Rees L. Endogenous opioid peptides and hypothalamo-pituitary function. Ann Rev Physiol. 1986; 48:527-36.
17. Gabriel SM, Simpkins JW, Kalra SP, Kalra PS. Chronic morphine treatment induces hypersensitivity to testosterone-negative feedback in castrated male rats. J Psyneuen. 1985;40:39-44.
18. Sokolowska-Mikolajczyk M, Socha M, Epler P. Steroid effects on the in vitro LH secretion from pituitary cells of sexually immature carp (Cyprinus carpio L.) under the influence of naltrexone and morphine. Czech J Anim Sci. 2010;55(6):250-7.
19. Adams LM, Sewing B, Forman JB, Meyer ER, Cicero TJ. Opioid-induced suppression of rat testicular function. J Pharmacol Exp Ther. 1993;266(1):323-9.
20. Fabbri A, Knox G, Buczko E, Dufau ML. β-endorphin production by the fetal Leydig cell: Regulation and implications for paracrine control of Sertoli cell function. J Endocrinol. 1988;122:749-55.
21. Funabashi T, Furutaa M, Fukushimaa A, Kimuraa F. Age- and sex-specific changes in naloxone-induced luteinizing hormone secretion and Fos expression in gonadotropin releasing hormone neurons of gonadectomized rats. Neurosci Lett. 2010;471:157-61.

22. Chadnrashekar V, Bartke A. The influence of B-endorphin on testicular endocrine function in adult rats. Biol Reprod. 1992;47:1-5.
23.Banerjee PP, Banerjee S, Tilly KI, Tilly JL, Brown TR, Zirkin BR. Lobespecific apoptotic cell death in rat prostate after androgen ablation by castration. J Endocrinol. 1995;136:4368-76.
24. Cicero TJ, Davis LA, LaRegina MC, Meyer ER, Schlegel MS. Chronic opiate exposure in the male rat adversely affects fertility. Pharmacol Biochem Behav. 2002;72: 157-63.
25. Cicero TJ, Meyer ER, Wiest WG, Olney JW, Bell RD. Effect of chronic morphine administration on the reproductive system of the male rat. J Pharm Ther. 1975; 192:542-8.
26. Carroll ME, Anker JJ. Sex differences and ovarian hormones in animal models of drug dependence. Hormones and Behavior. 2010;58:44-56.
27. Kalra SP, Kalra PS. Opioid- adrenergic- steroid connection in regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. Neuroendocrinol. 1984;38:418-26.