

## بررسی مرفولوژیک جفت موش‌های سوری نژاد Balb/c معتاد به هروئین

دکتر زهرا طوطیان (استادیار)\*، دکتر سیمین فاضلی‌پور (استادیار)\*\*

\*گروه آناتومی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

\*\*گروه آناتومی، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد تهران

### چکیده

**مقدمه:** جفت در مقابل داروهایی که مادر دریافت میکند تأثیر پذیر است. این تأثیرات گاهی در رشد و نمو جنین نیز اثر میگذارد. در این پژوهش اثرات هروئین بر جفت موشهای سوری وابسته به هروئین، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است.

**مواد و روشها:** بدین منظور از موشهای ماده معتاد در مراحل قبل از آبستنی، بعد از آبستنی، قبل و بعد از آبستنی استفاده و یک گروه نیز از موشهای ماده سالم به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. موشهای نر در دو گروه سالم و معتاد قرار داشتند. هروئین مورد استفاده، به صورت خالص و ناخالص، همراه آب آشامیدنی با غلظت‌های ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌لیتر مصرف گردید. در روز هفدهم بارداری جفت‌ها را از رحم خارج کرده و با جفت‌های موشهای شاهد از نظر قطر، وزن و حالتهای غیر طبیعی که ایجاد شده بود، مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که تفاوت معنی‌داری ( $P < 0/0001$ ) بین قطر و وزن جفت در گروه‌های تجربی و شاهد وجود دارد. از نظر مرفولوژی، تغییرات در جفت شامل: تغییر در اندازه جفت (جفت کوچک، جفت غول پیکر)، جفت بهم چسبیده و خونریزی در جفت بود.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** بر اساس نتایج بدست آمده در این بررسی و شواهد ارائه شده از منابع مختلف می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر اوبیوتها ولو با مقادیر بسیار کم می‌تواند اثرات زیانبار بر باروری بر جای گذارد و هروئین ناخالص مورد مصرف در ایران نسبت به هروئین خالص بسیار مضرتر می‌باشد.

### مقدمه

از جفت و رسیدن به جنین، اثراتی بر این عضو وارد می‌کنند (۴،۵،۶،۷،۸)، هروئین نیز که یکی از انواع اوبیوتها می‌باشد (۹) که می‌تواند جفت را تحت تأثیر قرار داده و در رشد آن نیز مؤثر واقع شود (۸). تأثیر مواد مختلف مانند الکل، سیگار (۴،۷)، کوکائین و مرفین بر جنین یقیناً می‌توانند بر سد بین جنین و مادر نیز مؤثر واقع شوند (۸). بدین منظور در این پژوهش از هروئین خالص و

جفت یکی از ساختارهای مهم تأثیرپذیر در برابر داروهایی است که مادر، آن را دریافت می‌کند (۱) و بعضی از داروها منجمله اوبیوتها نیز با عبور از جفت (۲،۳) و رسیدن به جنین علاوه بر تأثیر در رشد و نمو جنین، روی جفت نیز اثر می‌گذارند (۴،۵). همانطور که داروها و مواد مضر مورد استفاده مادر، در ضمن عبور

۲- گروه دوم: ماده‌هایی که بعد از آبهستی معتاد شدند، تعدادی با نر سالم (FA<sub>2</sub>MN) و تعدادی با نر معتاد (FA<sub>2</sub>MA) آمیزش داده شدند.

۳- گروه سوم: ماده‌هایی که قبل و بعد از آبهستی معتاد شدند، تعدادی با نر سالم (FA<sub>12</sub>MN) و تعدادی با نر معتاد (FA<sub>12</sub>MA) آمیزش داده شدند.

۴- گروه چهارم: ماده سالم که با نر معتاد (FNMA) آمیزش داده شدند.

موشهای گروه‌های تجربی را ابتدا با هروئین معتاد کرده و بوسیله نالوکسان از اعتیاد آنها مطمئن شده و پس از آمیزش، با مشاهده واژینال پلاک در موشهای ماده، روز صفر بارداری مشخص گردید. پس از طی دوران جنینی و یک روز قبل از زایمان موشها را بیهوش کرده و پس از آماده کردن، بند ناف جنین را از جفت جدا کرده و آن را با سرم فیزیولوژیک شستشو داده و در محلول فیکساتیو بوئن آن را فیکس و سپس تغییرات آناتومیکی بوجود آمده مورد مطالعه قرار گرفت.

## یافته‌ها

در بررسی مرفولوژیکی از هروئین بر جفت جنین موشهای سوری معتاد و مقایسه وزن جفت، در گروه‌های شاهد و شم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ولی در اکثر گروه‌های تجربی با مقدار مصرف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بین وزن جفت گروه‌های تجربی و گروهی که از هروئین خالص استفاده کرده بودند با گروه‌های کنترل و شم تفاوت معنی‌داری ( $p < 0/0001$ ) وجود داشت (نمودار ۱، ۲، ۳-A).

در مقایسه اثر هروئین بر قطر جفت بین گروه‌های شم و شاهد تفاوت معنی‌دار نبود ولی در مقایسه قطر جفت بین گروه‌های شاهد و شم با گروه‌های تجربی تفاوت معنی‌داری ( $p < 0/0001$ ) وجود داشت، در حالی‌که در گروهی که از هروئین خالص در میلی‌لیتر استفاده کرده بودند فاقد معنی بود (نمودار ۱، ۲، ۳-B).

برای مطالعه ناهنجاری‌های جفت از میکروسکوپ مجهز به دوربین استفاده گردید. در این بررسی در بین جفت جنین‌های معتاد با مقادیر مختلف، جفت غول‌پیکر، جفت کوچک، خونریزی در جفت و جفت بهم چسبیده مشاهده گردید، در صورتیکه در نمونه‌های کنترل و شم تقریباً جفت طبیعی به نظر می‌رسید (شکل ۱، ۲، ۳).

ناخالص که در ایران مصرف می‌شود و هروئین خالص بعنوان ماده مخدر مورد استفاده قرار گرفت.

هروئین که یکی از انواع مواد مخدر است مشتق دی‌استیل مرفین بوده و به دو شکل خالص که بصورت پودر نرم و سفید رنگ و ناخالص که قهوه‌ای رنگ بوده و در این تحقیق بیشتر مورد نظر ماست، مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف این پژوهش، اثر هروئین بر جفت جنین موشهای معتاد در گروه‌های مختلف می‌باشد که شامل:

- موشهای ماده‌ایکه از قبل معتاد بوده ولی به محض بارداری، هروئین آنها قطع گردید.

- موشهای ماده‌ایکه به محض بارداری از هروئین استفاده کردند.

- موشهای ماده‌ای که از قبل معتاد بوده و در زمان بارداری هم تا روز هفدهم از هروئین استفاده کرده‌اند.

- موشهای ماده سالم که با نر معتاد آمیزش داده شدند.

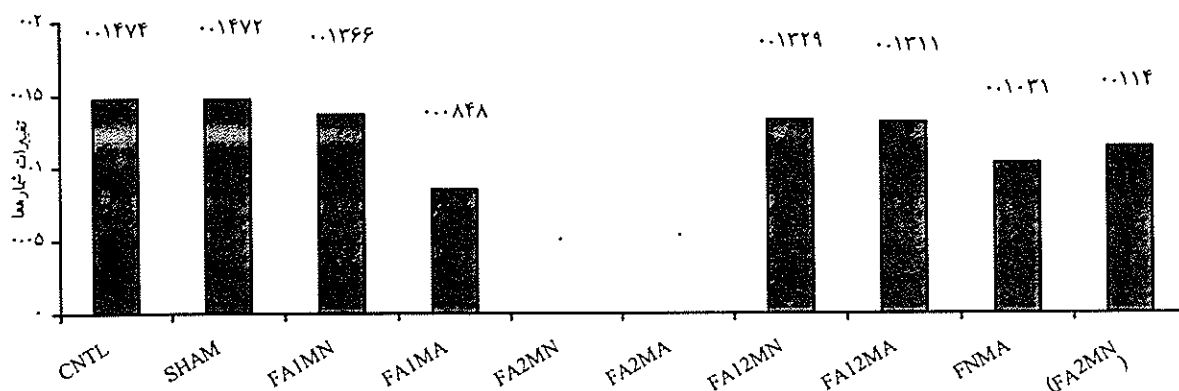
## مواد و روشها

تعداد ۸۰ سر موش ماده و ۴۰ سر موش نر سوری نژاد Balb/c بالغ، از مؤسسه رازی حصارک با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم تهیه و سپس موشها به سه گروه تجربی، شم و کنترل تقسیم شدند.

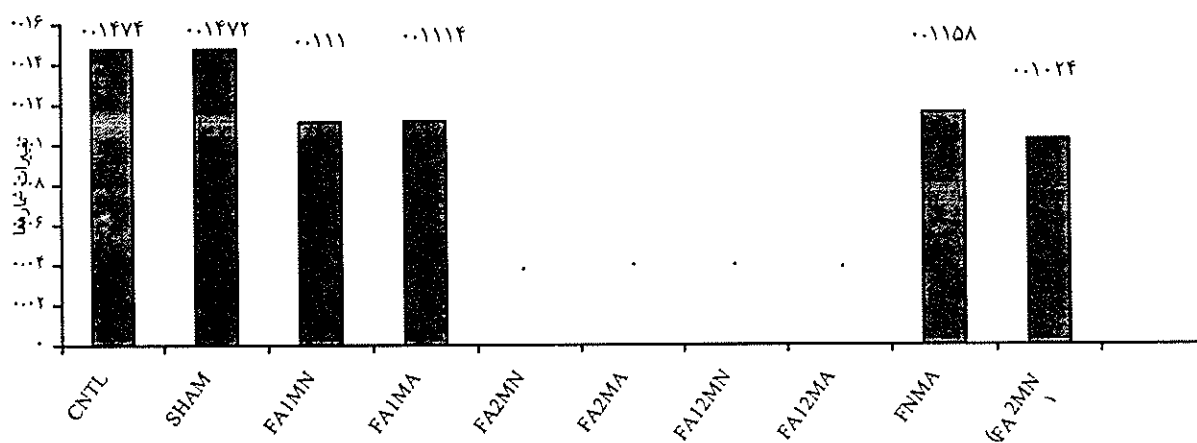
در گروه کنترل فقط از آب لوله‌کشی شهر مادر گروه شم از آب لوله‌کشی همراه شکر (به ازاء هر میلی‌لیتر آب ۰/۰۵ گرم شکر) و در گروه تجربی از آب و شکر همراه هروئین با غلظت‌های ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر استفاده گردید. موشهای گروه تجربی به چهار گروه تقسیم شدند. به سه گروه هروئین ناخالص موجود در ایران و به یک گروه هروئین خالص خورنده شد. مقدار مصرف هروئین برای گروه‌هایی که میزان مصرفی آنها ۰/۵، ۰/۳، ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود در روز اول و دوم با غلظت اولیه در روز سوم و چهارم به دو برابر و در روز پنجم و ششم به سه برابر و تا پایان به چهار برابر افزایش داده شد.

گروه‌های تجربی شامل:

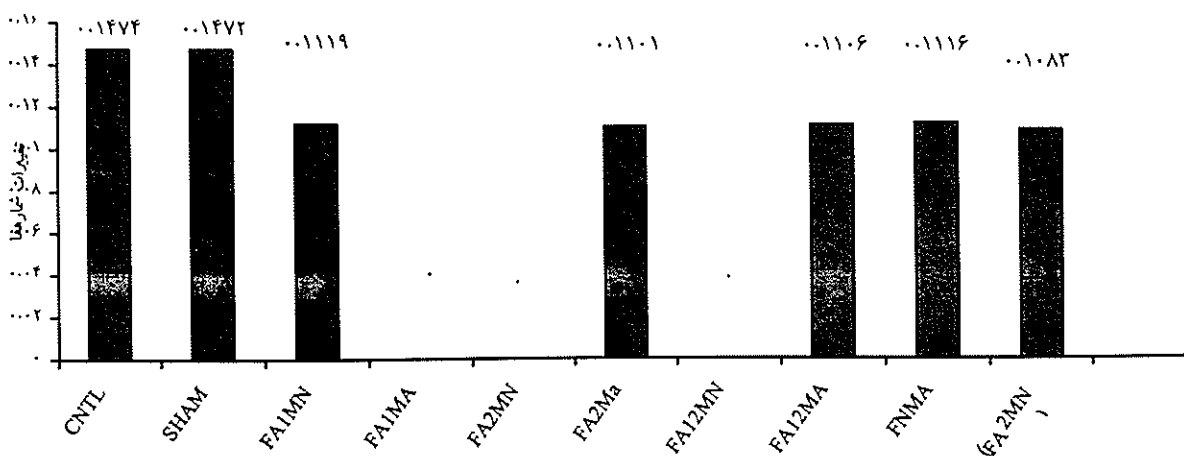
۱- گروه اول: ماده‌هایی که قبل از آبهستی معتاد شده بودند، تعدادی با نر سالم (FA<sub>1</sub>MN) و تعدادی نیز با نر معتاد (FA<sub>1</sub>MA) آمیزش داده شدند.



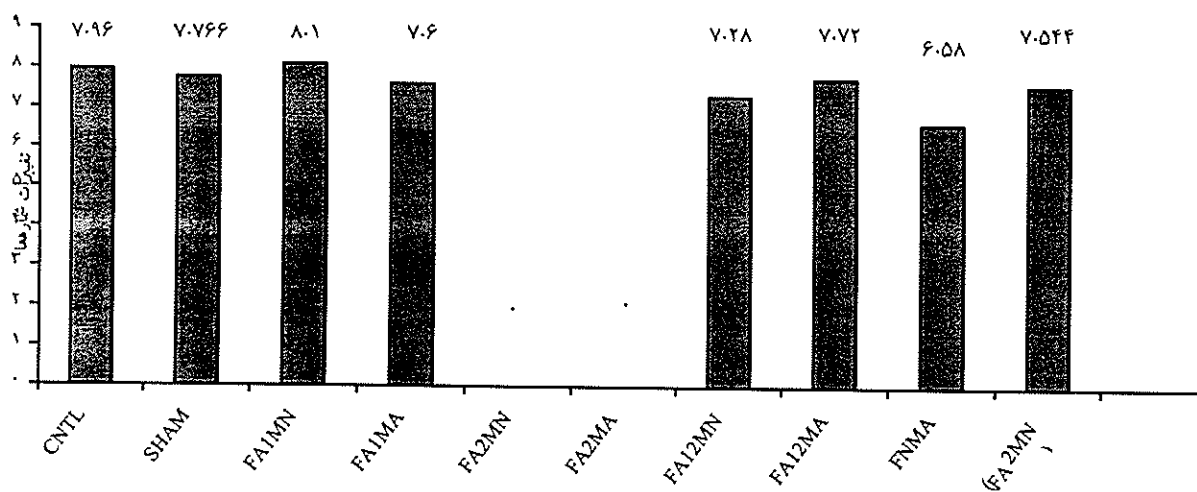
نمودار A-۱ وزن جفت با دوز ۱ mg/ml



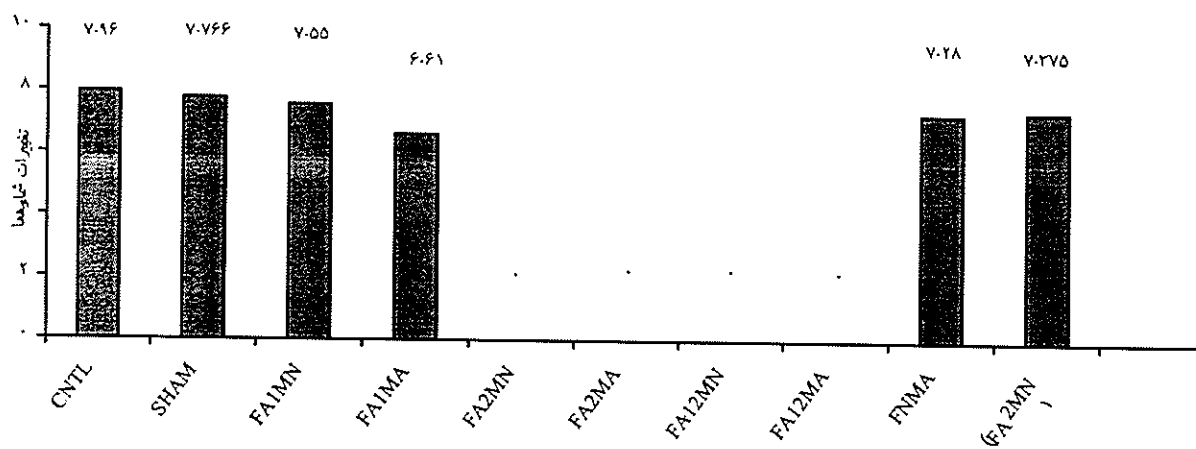
نمودار A-۲ وزن جفت با دوز ۲ mg/ml



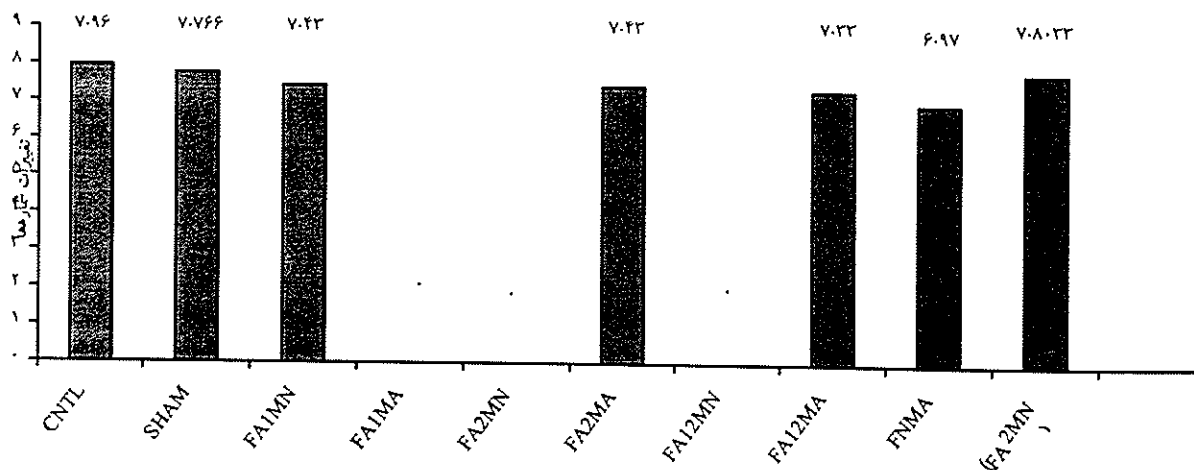
نمودار A-۳ وزن جفت با دوز ۵mg/ml



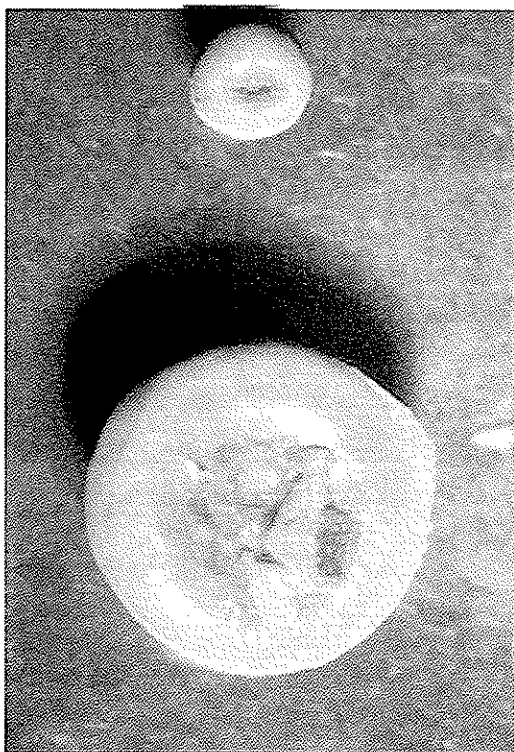
نمودار ۱-B قطر جفت با دوز 0.1 mg/ml



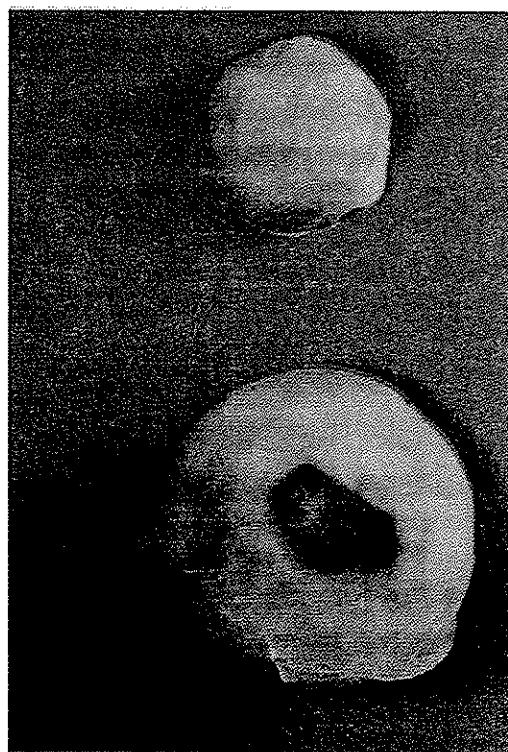
نمودار ۲-B قطر جفت با دوز 0.2 mg/ml



نمودار ۳-B قطر جفت با دوز 0.5 mg/ml



تصویر ۲- جفت کوچک و جفت بزرگ (بزرگنمایی ۱۰×)



تصویر ۱- خونریزی در ناحیه جفت (بزرگنمایی ۱۰×)



تصویر ۳- جفت بهم چسبیده (بزرگنمایی ۱۱۰×)

## بحث

جفت یکی از ارگانهایی است که مواد مخدر را به میزان زیادی جذب می‌کند (۱۰). این مطالعه نیز نشان داد که هروئین می‌تواند بعلت جذب توسط جفت که در مسیر گذارسازی از مادر به جنین قرار دارد تغییرات کمی و کیفی ایجاد نماید (۴،۷)، در بعضی از گروه‌ها که پس از مشاهده واژینال پلاک و اطمینان از بارداری، جنین و جفتی مشاهده نگردید، نشان‌دهنده جذب جنینی و یا سقط جنین می‌باشد (۸). بنابراین هروئین توانسته است در ابتدای مراحل جنینی از تشکیل جفت و یا رشد آن جلوگیری کند (۵،۷،۱۱). تنگی عروق رحم می‌تواند باعث هموراژی و اثر سوء در رشد و تکامل جنینی و نقص آن (۳،۱۲،۱۳) و ایجاد خونریزی در اندام‌های جنینی (۱،۱۴،۱۵) شود. تحقیقات نشان داده که کوکائین نیز می‌تواند باعث تنگ کردن عروق رحمی و بالا رفتن سطح آن در خون (۱۶)، هیپوکسی در جفت جنین موش و در نتیجه ایجاد هموراژی و ادم جنین گردد (۱۳،۱۷). در این مطالعه نیز خونریزی در جفت مشاهده گردید. مشاهده جنین‌های آتروفیه و عدم مشاهده جفت می‌تواند دلیل بر عدم خونرسازی کافی به جنین و جفت و در نتیجه عدم رشد جنینی باشد. جفت غول‌پیکر با وجود جنین کوچک در تعدادی از گروه‌ها به دلیل کاهش جریان خون و نرسیدن مواد غذایی کافی به جنین بوده که می‌تواند در نتیجه هیپرپلازی و یا هیپرتروفی سلولهای جفت باشد. در بعضی از گروه‌ها (FA<sub>1</sub>MA و FA<sub>1</sub>MN) نتایج بدست آمده فاقد معنی بود که به دلیل اثر کمتر هروئین در قبل از بارداری نسبت به بعد از بارداری می‌باشد. در گروه‌هایی که ماده سالم و نر معتاد بودند وضعیت مناسب‌تری از نظر وزن و اندازه جفت مشاهده گردید که

در اثر تأثیرپذیری این اندام نسبت به مواد مخدر می‌باشد (۱۰). مصرف همزمان چند ماده مخدر، تغییرات ناهنجاری‌زانی بیشتری را نسبت به مصرف تک‌تک آنها دارد (۸). نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که در گروه (FA<sub>2</sub>MN) که از هروئین خالص استفاده کرده بودند، ناهنجاری کمتری مشاهده گردید. مقادیر بالای مصرف مرفین می‌تواند مهار گیرنده اوبیوتها را موجب شود (۸). چنانچه در مطالعه اخیر در گروه‌هایی که از هروئین با مقدار مصرف ۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر استفاده کرده‌اند در مقایسه با گروه‌هایی که مقدار مصرف هروئین در آنها ۰/۱ و ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود تغییرات کمی و کیفی کمتری مشاهده گردید. تأثیر مواد مخدر بر روی تخمدان نیز باعث جلوگیری از اوولاسیون (۱۸)، کاهش وزن (۱۹) و عدم تشکیل فولیکولهای بالغ می‌شوند (۲۰) در این مطالعه مشاهده جفت کوچک که یکی از اثرات ثانویه هروئین بر جفت می‌باشد به دلیل تأثیر هروئین بر افزایش ترشح آدرنالین بوده که موجب تنگی عروق و اختلال در گذارسازی جفت می‌گردد (۸،۱۹).

تغییرات کمی مشاهده شده در این تحقیق مانند کاهش وزن جفت و یا قطر آن نشان دهنده تأثیر هروئین بر رشته‌های دوک تقسیم و کاهش تقسیم سلولی در اثر هروئین بوده که در باره سایر اوبیوتها نیز گزارش شده است (۶،۹). بنابراین بر اساس نتایج بدست آمده در این بررسی و شواهد ارائه شده از منابع مختلف می‌توان نتیجه گرفت که تأثیر اوبیوتها ولو با مقادیر بسیار کم می‌تواند اثرات زیانبار بر باروری بر جای گذارد و هروئین ناخالص مورد مصرف در ایران نسبت به هروئین خالص بسیار مضرتر می‌باشد.

## منابع

1. Singh S. Singh G. Hemorrhages in the limbs of fetal rats after amniocentesis and their role in limb malformation, *teratology*, 1937, 8: 11-17.
2. Baran D.T. Alcohol-induced inhibition of fetal 25-(3H) hydroxyvitamin d and alpha-(14c) amino-isobutyric acid accumulation in the pregnant rat, *Endocrinology*, 1982, 111(4): 1109-1114.
3. Greiss Jr. F.C. Gobble Jr. F.L. Effect of sympathetic nerve stimulation on the uterine vascular bed, *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1967, 97: 962-967.
4. Aufrere G. Le- Bourhis B. Effect of alcohol intoxication during pregnancy on fetal and placental weight, *Experimental studeies. Alcohol-Alcohol*, 1987, 33: 401-407.
5. Fazel A.R. Cigarette smoke/ethanol, induced limb defects in mouse embryos, *Medical Journal of the Istamic Republic of Iran*, 1995, 9: 333-340.
6. Brands B. Baskerville J.C. Hirst M. Gowdiey C.W. Dependence in rats after one injection of heroin, LAAM or hydromorphone-zinc tannate, *pharmacol-Biochem-Behav*, 1979, 11(3): 279-282.
7. Eyler F.D. Behnke M. Early development of infants exposed to drugs prenatally, *Clin. Perinatol*, 1999, 26(1): 107-150.
- 8- لاهیجانی ش، سخنور م، بررسی جنین والدین معتاد به مرفین در موش سوری، پایان نامه کارشناسی ارشد، گرایش تکوینی، دانشگاه شهید بهشتی، ۱۳۷۶.
- 9- کات زونک، برترام جی، فصل ۳۰، فارماکولوژی پایه و بالینی، انتشارات عمیدی تبریز، ۷۵۲-۷۲۲.
10. Nandkumar S. Shah, Deborah A. May, and Jane D. Yates, Disposition of levo-[3H] cocaine in pregnant and nonpregnant mice, *Toxicology and applied pharmacology*, 1980, 53: 279-289.
11. Hunter E. Effect of cocaine administration during early organogenesis on prenatal development and postnatal growth in mice. *Fundam. Appl, Toxicol*, 1995, 28: 117-186.
12. Franklin J.B. Brent R.L. The effect of uterine vascular clamping on the development of rate embryos three to fourteen days old, *Morphol*, 1964, 115: 273-290.
13. Woods J.R. Plessinger M.A. Clark K.E. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation, *JAMA*, 1987, 257: 957-961.
14. Kennedy L.A. Persaud T.V.N. Pathogenesis of developmental defects induced in the rat by amniotic sac puncture, *Acta Anat*, 1977, 97: 23-35.
15. Webster W.S. Lipson A.H. Brown-Woodman DC., P. *Teratology*, 1987, 53: 253-260.
16. Moore T.R. J. Sorg J. Miller L. Key T.C.K. Resnik R. Hemodynamic effects of intravenous cocaine on the pregnant ewe and fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1987, 155: 883-888.
17. Webster W.S. Brown-Woodman D.C., P., Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: experimental evidence in the rat, *Teratology*, 1990, 41: 689-697.
18. Johnson J.H. Rosecrans J.A. Blockade of ovulation by methadone in the rate: A central nervous system-mediated acute effect, *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1980, 213: (1): 110-112.
19. Soofia Hao, A.S. Shah, B.H., Perinatal exposure to morphine disrupts brain norepine-phrin, ovarian cyclicality, and sexual receptivity in rats, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1997, 58(1): 243-248.
20. Fichtenberg D.C. Study of experimental habituation of morphine, *ODCCP-Bulletin on narcotics*, 1951, 19-47.