بررسی اثر کراک مورد مصرف در معتادان ایرانی بر باروری موش‌های نر بالغ

مهدی امینی،[۱] مهرداد روغنی[۲] پیمانه شیرین‌بیان[۳]، محمدتقی جغتایی[۴] علی فرهودیان[۵]، محسن روشن‌پژوه[۶] مرتضی کروجی[۷و۴*]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، کازرون، ایران. ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران. ۳- مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ۴- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. ۵- مرکز تحقیقات سو مصرف مواد و وابستگی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. ۶- مرکز توسعه و پیشگیری، سازمان بهزیستی کشور، تهران، ایران. ۷-گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران (پردیس همت)، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی
تلفن: ۸۶۷۰۴۶۰۳-۰۲۱
E-mail: skoruji@tums.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۳

زمینه و هدف: کراک نوعی ماده مخدر بوده که مصرف آن در ایران رو به افزایش است و اثرات مخربی بر اعضای مختلف بدن دارد. هدف از این مطالعه، تعیین اثرات کراک مورد مصرف در ایران بر قدرت باروری موش‌های نر بالغ می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ۲۵ سر موش نر بالغ به‌طور تصادفی به پنج گروه (کنترل، شم و سه گروه آزمایش) تقسیم شدند. موش‌های معتاد به کراک که به‌مدت هفت روز با دوز افزایشی کراک معتاد شدند، به سه گروه آزمایش I، II و III تقسیم شدند. به گروه آزمایش I (۵mg/kg)، گروه آزمایش II (۳۵mg/kg) و گروه آزمایش III (۷۰mg/kg)، کراک به‌صورت درون‌صفاقی روزانه دو نوبت، به‌مدت ۳۵ روز تزریق شد. گروه شم محلول سرم فیزیولوژی به‌علاوه آب‌لیمو (۶/۲µl/ml) و گروه کنترل فقط آب و غذا دریافت کردند. سپس موش‌ها جراحی و اسپرم‌ها از قسمت دم اپیدیدیم برداشت شدند و از لحاظ تعداد، تحرک، مورفولوژی (طبیعی/غیرطبیعی) و قابلیت حیات مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیضه‌ها نیز برداشت و وزن شدند و مراحل مختلف را جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری طی کردند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پارامترهای اسپرم و ضخامت اپیتلیوم لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه‌های شم و کنترل به‌صورت معنی‌دار و وابسته به دوز کاهش یافت ($P\leq ۰/۰۵$). هم‌چنین شاخص گنادوسوماتیک موش‌هایی که با بیش‌ترین دوز (۷۰mg/kg) مورد تزریق قرار گرفتند به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ($P\leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه برای اولین‌بار نشان داد که کراک مورد مصرف در ایران اثرات مخربی بر باروری و به‌خصوص پارامترهای اسپرم موش نر دارد.

کلمات کلیدی: کراک، پارامترهای اسپرم، ساختار بیضه.

مقدمه

ناباروری یکی‌از مهم‌ترین معضلات جوامع پیشرفته بشری است که مشکلات روحی- روانی، خانوادگی، اجتماعی و اقتصادی فراوانی را به‌دنبال دارد. ازطرفی مصرف مواد مخدر در جوامع بشری به‌خصوص در بین جوانان گسترش زیادی یافته است. به‌طور کلی تقریباً نیمی‌از موارد ناباروری مربوط به فاکتورهای مردانه است و مصرف مواد مخدر یکی‌از عوامل مهمی است که باعث ناباروری با عامل مردانه می‌شود.[۱] ازجمله مواد مخدری که آثار مخرب آن‌ها بر باروری مردان به اثبات رسیده است، عبارتند از: استروییدهای آنابولیک، ماری‌جوآنا، حشیش، مخدرهای اپیوییدی، کوکایین و متانفتامین‌ها.[۲]

کراک نیز ماده مخدر به‌نسبت جدیدی است که مصرف آن در ایران رو به افزایش است. این ماده به‌صورت جامد بوده و به‌روش

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

تدخین و محلول آن، به‌صورت تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده مخدر با کرک کوکایین موجود در سایر کشورها متفاوت است.[۳] اطلاع دقیقی از نحوه تولید کراک وجود ندارد، اما شواهد موجود نشان‌دهنده آن است که کراک از هرویین طی مراحلی با افزودن داروهایی مانند استامینوفن و کافیین به‌دست می‌آید. برخلاف شباهت اسمی که بین این ماده و کرک کوکایین وجود دارد، این دو ماده به‌طور کامل با هم متفاوتند. هم‌چنین ترکیبات موجود در این ماده شامل: مورفین، کدیین، استیل‌کدیین، هرویین، تبایین، استامینوفن و کافیین است.[۴و۵] بنابر اطلاعات موجود، این ماده فقط در افغانستان و ایران مورد مصرف قرار می‌گیرد از این رو به این ماده کراک ایرانی نیز می‌گویند.

ترکیبات کراک به‌خصوص ماده استیل‌کدیین اثرات بسیار مخربی را بر روی بدن می‌گذارد. برای مثال مصرف مقادیر زیاد استیل‌کدیین موجب آزادشدن مقدار زیادی هیستامین در خون می‌گردد که می‌تواند موجب بروز شوک آنافیلاکسی، تشنج و مرگ شود[۶] و یا مصرف استامینوفن با دوزهای بالا باعث نکروز در کبد،[۷] کاهش اندازه بیضه، اختلال در روند اسپرماتوژنز می‌گردد.[۸]

به‌طور کلی مصرف مواد مخدر به‌چهار روش به‌باروری مردان آسیب می‌رساند: با اعمال یک اثر گنادوتوکسیک بر بیضه‌ها، تغییر در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادها (Hypothalamus- Pituitary- Gonads, HPG)، آسیب به‌عملکرد نعوذ و انزال و کاهش میل جنسی.[۶] گنادوتوکسین‌ها به‌طور مستقیم تولید اسپرم در بیضه‌ها را تحت تاثیر قرار داده و منجر به کاهش غلظت، بلوغ، تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم می‌گردند.[۹-۱۱] مصرف برخی از مواد تعادل ظریف محور HPG را به‌هم ریخته و باعث کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها و یا تغییر غلظت تستوسترون درون سلولی می‌شوند.[۱۲] استروییدهای آنابولیک با فیدبک منفی از فعالیت محور HPG ممانعت به‌عمل می‌آورند که به‌شدت از تولید هورمون محرک فولیکول (FSH) و LH کاسته که خود منجر به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک می‌شود.[۱۳]

از طرف دیگر مصرف استروییدها باعث کاهش تولید تستوسترون درون‌زاد می‌شود که در نتیجه این عمل مشکلات نعوذ رخ می‌دهد. هم‌چنین مشخص شده است مصرف زیاد استروییدهای آنابولیک باعث کاهش غلظت و تحرک و افزایش مورفولوژی‌های غیرطبیعی اسپرم می‌شود.[۱۴]

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ماری‌جوآنا در اسپرماتوژنز مداخله کرده و تحرک و غلظت اسپرم را کاهش داده و باعث افزایش اسپرم‌هایی با اشکال غیرطبیعی می‌گردد.[۱۳و۱۵و۱۶] مطالعات انسانی نشان دادند که تجویز مخدرها باعث ممانعت از ترشح ضربانی هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) تحریک‌شده با اپیوئید در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز شده و متعاقب آن قطع ترشح LH صورت گرفته که منجربه کاهش سطح تستوسترون و نقص در اسپرماتوژنز می‌گردد.[۱۷و۱۸] مطالعاتی که روی اثرات کوکایین بر باروری مردان انجام شد مشخص کرد تجویز مزمن کوکایین به‌مدت سه‌ماه به موش‌های صحرایی نابالغ باعث تحریک آپوپتوز در ۲۵٪ اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز و آسیب DNA سلول‌های اسپرماتوسیت و اسپرماتوگونی می‌شود.[۱۹] مطالعات نشان داد تزریق حاد متانفتامین‌ها با دوزهای مختلف باعث تحریک آپوپتوز در لوله‌های منی‌ساز بیضه موش‌های سوری می‌شود.[۲۰]

با توجه به شیوع مصرف کراک در بین جوانان و افزایش میزان مراجعین به‌مراکز درمانی جهت درمان عوارض جسمی و روانی مصرف آن و از طرفی عدم انجام مطالعات بنیادین در رابطه با تاثیر این ماده مخدر بر باروری مردان، این مطالعه انجام شد. هدف از این مطالعه تعیین اثر کراک مورد مصرف در ایران بر ساختار بیضه و پارامترهای اسپرم در موش می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعه جهت آگاهی جامعه و به‌خصوص جوانان از اثرات مخرب مواد مخدر صنعتی بر سیستم تولید مثل و ناباروری آنان دارای اهمیت است.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع تجربی است و کلیه مراحل آن در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران در طی سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ انجام شده است. جهت انجام این مطالعه تجربی، تعداد ۵۰ سر موش نر سه‌هفته‌ای نژاد Balb/C از انستیتو پاستور کرج خریداری و به‌مرکز نگه‌داری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران انتقال داده شد. موش‌ها به‌مدت دو هفته در شرایط دمایی ۲۳±۲ °C و سیکل روشنایی/ تاریکی ۱۲ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذا درون قفس‌های پلی‌کربناتی که کف آن‌ها با تراشه‌های چوب پوشیده شده بود، جهت سازگاری با محیط نگه‌داری شدند.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

گروه‌های آزمایش: از آن‌جهت که ماده موثر در کراک مورد مصرف در این مطالعه هرویین بود، دوزهای آزمایش نیز براساس مطالعه قبلی در این زمینه (با تغییرات)[۲۱] و هم‌چنین بررسی میزان مرگ‌ومیر در حیوانات پس‌از تزریق انتخاب شد. پس‌از مشخص‌کردن دوزهای حداقل و کشنده، موش‌ها به پنج گروه پنج‌تایی تقسیم شدند که عبارت بودند از:

۱- گروه کنترل که به‌مدت شش‌هفته فقط آب و غذا دریافت کردند. ۲- گروه شم که به‌مدت شش‌هفته روزی دو نوبت از طریق تزریق درون‌صفاقی محلول سرم فیزیولوژی به‌علاوه آب‌لیموترش (۲/۶µl/ml) دریافت نمودند. ۳- گروه آزمایش I که پس‌از یک‌مرحله یک‌هفته‌ای معتادسازی به‌مدت پنج‌هفته روزی دو نوبت کراک به‌میزان ۵mg/kg ازطریق تزریق درون‌صفاقی دریافت کردند. ۴- گروه آزمایش II که پس‌از یک‌مرحله یک‌هفته‌ای معتادسازی به‌مدت پنج‌هفته روزی دو نوبت کراک به‌میزان ۳۵mg/kg ازطریق تزریق درون‌صفاقی دریافت کردند. ۵- گروه آزمایش III که پس‌از یک‌مرحله یک‌هفته‌ای معتادسازی به‌مدت پنج‌هفته روزی دو نوبت کراک به‌میزان ۷۰mg/kg از طریق تزریق درون‌صفاقی دریافت کردند.

جهت آنالیز شیمیایی ترکیبات موجود در کراک، مقداری از نمونه در گروه سم‌شناسی آزمایشگاه بهار (تهران، ایران) بررسی شد. در آزمایشگاه این ماده به‌روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) و کروماتوگرافی مایع با وضوح بالا (HPLC) مورد آنالیز دقیق قرار گرفت.

معتادسازی حیوانات و آزمون وابستگی به مواد: میزان کراک مصرفی برای هر موش برحسب وزن موش‌ها محاسبه و تزریق شد. در مرحله معتادسازی ابتدا موش‌ها وزن‌کشی شدند. از آن‌جایی‌که وزن متوسط موش‌های پنج‌هفته‌ای حدود ۲۲g بود، محلول کراک ایرانی در نرمال‌سالین به‌علاوه آب‌لیموترش به‌عنوان حلال کراک (۲/۶µl/ml) با دوز ۳mg/ml تهیه شد. به‌دلیل عدم تحمل محلول توسط موش‌ها در یک‌بار، این محلول در دو نوبت و با دوز افزایشی در طی هفت‌روز معتادسازی انجام شد. به‌این‌ترتیب‌که در روز اول دو نوبت در ساعت‌های ۸:۰۰ و ۱۵:۰۰، در هر نوبت ۱۵۰µl (۲۰mg/kg) ازطریق درون‌صفاقی به موش‌ها تزریق شد. روز دوم ۱۸۰µl (۲۴/۵mg/kg) و روز سوم ۲۲۰µl (۳۰mg/kg) در همان ساعات به موش‌ها تزریق شد. روزهای چهارم و پنجم نیز دو نوبت و در هر نوبت ۲۲۰µl محلول با دوز ۴۰mg/kg به موش‌ها تزریق شد. روز ششم دو نوبت و در هر نوبت ۲۲۰µl محلول با دوز ۶۰mg/kg به موش‌ها تزریق شد و در روز هفتم دو نوبت و در هر نوبت ۲۲۰µl محلول با دوز ۸۰mg/kg به موش‌ها تزریق شد.

جهت اطمینان از وابسته‌شدن موش‌ها به کراک ایرانی و تایید مدل اعتیاد، در روز هفتم، دو ساعت پس‌از اولین تزریق، پنج سر از موش‌های گروه‌های آزمایش به‌طور تصادفی انتخاب شدند و به آن‌ها ۵mg/kg نالوکسان تزریق شد که پس‌از چند دقیقه علایم سندرم ترک اعتیاد مورد بررسی قرار گرفت.[۲۲]

جراحی موش‌ها: پس‌از گذشت شش‌هفته (۴۲ روز) از شروع آزمایش، موش‌ها پس‌از وزن‌کشی با جابه‌جایی مهره‌های گردنی، قطع نخاع و کشته شدند. برای مطالعه پارامترهای اسپرم، دم اپیدیدیم چپ جدا شد و در ۱ml PBS ۳۷ °C توسط قیچی ظریف قطعه‌قطعه گردید و به‌مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ °C قرار داده شد. سپس پارامترهای اسپرم از جمله تعداد، تحرک، قابلیت حیات و مورفولوژی آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفت.

تعیین شاخص گنادوسوماتیک: شاخص گنادوسوماتیک برای هر موش به‌صورت زیر محاسبه شد:

$$\text{شاخص گنادوسوماتیک} = \frac{\text{وزن بیضه}}{\text{وزن بدن}} \times ۱۰۰$$

بررسی پارامترهای اسپرم: پارامترهای اسپرم (تعداد، تحرک، قابلیت حیات و مورفولوژی) طبق راهنمای WHO سال ۲۰۱۰ و مطالعه قبلی با کمی تغییرات مورد مطالعه قرار گرفت.[۲۳]

شمارش تعداد اسپرم: برای ارزیابی تعداد اسپرم از هموسایتومتر نئوبار (Assistant Co., Sondheim Rhon, Germany) استفاده شد. توسط میکروسکوپ نوری و با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ اسپرم‌های سالم و جدا از هم در پنج مربع کوچک از مربع ۲۵خانه‌ای مرکزی بزرگ شمارش شد. سپس تعداد اسپرم موجود در حجم ۱ml نمونه محاسبه شد.

تحرک اسپرم: در این مطالعه جهت بررسی درصد تحرک اسپرم‌ها از روش سیستم دسته‌بندی ساده استفاده شد. در این روش حدود ۱۲–۱۰ml از نمونه روی لام قرار گرفته و با لامل پوشانده می‌شود. حجم نمونه بایستی به‌حدی باشد که ارتفاعی بین ۳۰–۲۵ml را ایجاد کند. در این ضخامت اجازه حرکت چرخشی به اسپرم‌های طبیعی داده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

می‌شود. لام تازه تهیه‌شده بدون رنگ‌آمیزی با استفاده از میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰۰× بررسی شد و ۱۰۰ اسپرم در حداقل پنج میدان دید میکروسکوپی شمارش شد. لازم به‌ذکر است که از شمارش اسپرم‌های موجود در فیلدهای نزدیک به حاشیه لام اجتناب شد. به‌طورکلی تحرک اسپرم براساس استانداردهای WHO سال ۲۰۱۰ به سه دسته تقسیم می‌شود:

حرکت پیش‌رونده: در این نوع تحرک اسپرم به‌طور فعال به‌صورت خطی یا در یک دایره بزرگ حرکت می‌کند (بدون در نظر گرفتن سرعت).

حرکت غیرپیش‌رونده: به‌هرگونه حرکت دیگر که پیش‌رونده نباشد مانند حرکت در یک دایره کوچک و یا به‌صورتی که نیروی دم به‌سختی بتواند سر را جابه‌جا کند و فقط ضربان دم مشاهده شود.

اسپرم‌های غیرمتحرک: هیچ نوع حرکتی در اسپرم دیده نمی‌شود.

در پایان درصد اسپرم‌ها با حرکت پیش‌رونده محاسبه شد و سپس میانگین آن‌ها به‌عنوان درصد تحرک ثبت شد.

قابلیت حیات: به‌وسیله رنگ‌آمیزی حیاتی ائوزین B ارزیابی شد. در این روش ۲۰µl سوسپانسیون اسپرمی را روی لام قرار داده و ۷µl ائوزین B (۰/۵٪ در سالین) به‌آن اضافه شد و به‌طور کامل مخلوط گردید. سپس لامل را روی آن قرار داده و توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰۰× مشاهده شد. به‌دلیل آسیب غشای پلاسمایی سر اسپرم در اسپرم‌های مرده، ائوزین جذب شده و سر اسپرم به رنگ قرمز در می‌آید در حالی‌که اسپرم‌های زنده بی‌رنگ باقی می‌مانند. برای هر نمونه تعداد ۱۰۰ اسپرم در پنج میدان دید شمارش شد و میانگین اسپرم‌های زنده گزارش شد.

مورفولوژی اسپرم: با استفاده از رنگ‌آمیزی پاپانیکولائو مورد بررسی قرار گرفت. با این رنگ‌آمیزی هسته به رنگ آبی و آکروزوم و دم به رنگ ارغوانی در می‌آید (شکل ۱). لام رنگ‌آمیزی‌شده توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت و در هر نمونه تعداد ۲۰۰ اسپرم در حداقل پنج میدان دید شمارش شده و درصد اسپرم‌ها با مورفولوژی طبیعی و غیرطبیعی (ناهنجاری در ناحیه سر، قطعه میانی، دم و سر سوزنی‌شکل) به‌صورت میانگین گزارش شد.

مطالعه ساختار بیضه به‌کمک میکروسکوپ نوری: بیضه‌های چپ جهت مطالعات بافتی در فیکساتیو بوئن فیکس شدند و پس‌از طی مراحل آب‌گیری و بلوک‌گیری، از آن‌ها برش‌های سریالی تهیه شد و پس‌از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین مورد مطالعه قرار گرفتند. برای اندازه‌گیری پارامترهای ساختاری مختلف در برش‌های تهیه‌شده از بیضه، از میکروسکوپ معکوس (Olympus, Tokyo, Japan) متصل به دوربین دیجیتال استفاده شد. ابتدا از کل بیضه برش‌های متوالی تهیه شد و تعداد پنج برش که با فاصله مساوی از هم قرار داشتند، از میان برش‌های متوالی بیضه انتخاب شدند. پس‌از رنگ‌آمیزی از هر برش شش مجرای منی‌ساز با مقطع گرد یا نزدیک به گرد به‌شکل تصادفی انتخاب شد و توسط دوربین و نرم‌افزار مربوطه از آن‌ها عکس‌های دارای بار تهیه شد، لذا ۳۰ مجرای منی‌ساز گرد یا به‌طور تقریبی گرد از هر بیضه انتخاب شد و در هر بیضه میانگین قطر لوله‌های منی‌ساز، ضخامت اپیتلیوم و قطر مجرا توسط نرم‌افزار Image J (National Institutes of Health, USA) ویراست ۱/۲۴۰ اندازه‌گیری شد. نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از برنامه آماری SPSS ویراست ۱۸ تحلیل و بررسی شد. برای بررسی پارامترهای اسپرم و مطالعه تغییرات ساختار آن پس‌از جمع‌آوری اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (Tukey's test) استفاده شد و سطح معنی‌داری در حدود $P\leq ۰/۰۵$ تعیین شد.

یافته‌ها

نتایج آنالیز شیمیایی کراک مورد استفاده: طبق گزارش بخش سم‌شناسی آزمایشگاه بهار، نمونه کراک این مطالعه از لحاظ ترکیبات شیمیایی آن با مطالعه Farhoudian و Akhgari مشابه بود. نتایج حاصل از روش‌های TLC و HPLC نشان داد که این نمونه دارای استامینوفن، کافیین، مورفین، استیل‌کدیین، کدیین، هرویین، تبایین و پاپاورین است و شواهدی مبنی‌بر حضور آمفتامین‌ها، متاآمفتامین‌ها، ترامادول، متادون، داروهای گروه بنزو (آلپرازولام، اکسازوپام و غیره) و داروهای گروه ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (TCA) (ایمی‌پرامین و غیره) وجود نداشت.

علایم نشئگی در اثر تزریق کراک: تمامی موش‌ها در دوره معتادسازی پس‌از دریافت دوزهای تزریقی، دم خود را به‌صورت سیخ‌شده بالا نگه داشته و حدود ۲۰-۱۵ دقیقه به دور قفس می‌چرخیدند، این رفتار در دو گروه آزمایش II و III تا پایان دوره مطالعه مشاهده شد اما چنین رفتاری در گروه آزمایش I پس‌از کم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

کردن دوز تزریقی در روز هشتم مشاهده نشد.

علایم ترک در اثر تزریق نالوکسان: دو ساعت پس‌از تزریق درون‌صفاقی کراک، به‌طور تصادفی مقدار ۵mg/kg نالوکسان به پنج سر موش معتاد تزریق شد. علایم ترک اپیوییدها شامل پرش، اسهال و حالت جستجو (ایستادن بر روی دو پا، بو کشیدن و لیسیدن دست‌ها) مشاهده شد.

تغییرات وزن بدن، وزن بیضه و شاخص گنادوسوماتیک: همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود وزن بدن موش‌های هر سه گروه آزمایش I، II و III به‌صورت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (P≤۰/۰۵)، هم‌چنین وزن بیضه موش‌های گروه‌های آزمایش I، II و III به‌صورت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (P≤۰/۰۵)، درحالی‌که شاخص گنادوسوماتیک فقط در گروه آزمایش III به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داشت (P≤۰/۰۵). درضمن در هیچ‌کدام از این سه پارامتر تفاوت معنی‌دار در بین گروه‌های آزمایش با هم مشاهده نشد. نتایج نشان داد تزریق کراک با دوزهای پنج، ۳۵ و ۷۰mg/kg دوبار در روز و به‌مدت پنج‌هفته باعث کاهش وزن بدن و بیضه موش‌ها شد درحالی‌که فقط دوز بالا ۷۰mg/kg با کاهش شاخص گنادوسوماتیک همراه بود.

تغییرات ساختار بافت بیضه: مطالعه بافت بیضه توسط میکروسکوپ نوری نشان داد که اسپرماتوژنز هم‌چنان در تمامی گروه‌های آزمایش وجود دارد (شکل ۲).

در برخی از برش‌های عرضی لوله‌های منی‌ساز مربوط به گروه‌های آزمایش II و III ریزش سلول‌های لایه اپیتلیوم به‌داخل لومن لوله‌های اسپرم‌ساز به‌طور وسیعی مشاهده شد که در گروه‌های دیگر مشاهده نشد (شکل ۱). با توجه به نمودار ۲ در گروه‌های آزمایش با افزایش دوز تزریقی یک کاهش ملایم در قطر لوله‌های منی‌ساز نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که این تغییرات از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، اما ضخامت اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز در هر سه گروه آزمایش I، II و III نسبت به گروه کنترل به‌صورت معنی‌دار کاهش یافته بود (P≤۰/۰۵). هم‌چنین ضخامت اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز با افزایش دوز مصرفی در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه آزمایش I نیز به‌صورت معنی‌دار کاهش یافت (P≤۰/۰۵). قطر لومن لوله‌های منی‌ساز در گروه آزمایش I نسبت به گروه کنترل افزایش داشت اما این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود، اما قطر لومن لوله‌های منی‌ساز در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه کنترل به‌صورت معنی‌دار افزایش داشت (P≤۰/۰۵). هم‌چنین قطر لومن لوله‌های منی‌ساز با افزایش دوز مصرفی در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه آزمایش I نیز به‌صورت معنی‌دار (P≤۰/۰۵) افزایش یافت (نمودار ۲). با توجه به نتایج به‌دست آمده مشخص شد که تزریق کراک باعث کاهش ضخامت اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز و در نتیجه افزایش قطر لومن این لوله‌ها در بیضه موش‌های معتاد شد. این تغییرات وابسته به دوز بوده و با افزایش دوز مصرفی این تغییرات بارزتر بودند.

بررسی پارامترهای اسپرم در گروه‌های مورد مطالعه: نتایج حاصل از مطالعه پارامترهای اسپرم در جدول ۱ نمایش داده شد. در این تحقیق مشخص شد تعداد اسپرم‌ها در هر سه گروه آزمایش I، II و III نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P≤۰/۰۵). در ضمن تعداد اسپرم‌ها در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه آزمایش I نیز کاهش معنی‌داری نشان می‌داد (P≤۰/۰۵).

درصد قابلیت حیات در هر سه گروه آزمایش I، II و III نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P≤۰/۰۵). هم‌چنین درصد قابلیت حیات در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه آزمایش I نیز کاهش معنی‌داری نشان می‌دادند (P≤۰/۰۵) و در گروه آزمایش III نیز نسبت به گروه آزمایش II کاهش معنی‌داری مشاهده شد (P≤۰/۰۵).

درصد تحرک پیش‌رونده در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P≤۰/۰۵). هم‌چنین در مورد این پارامتر در گروه آزمایش III نیز نسبت به گروه آزمایش I یک کاهش معنی‌دار مشاهده شد (P≤۰/۰۵). در ضمن در گروه شم افزایش درصد تحرک پیش‌رونده و در گروه آزمایش I کاهش این پارامتر نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که این اختلافات از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند.

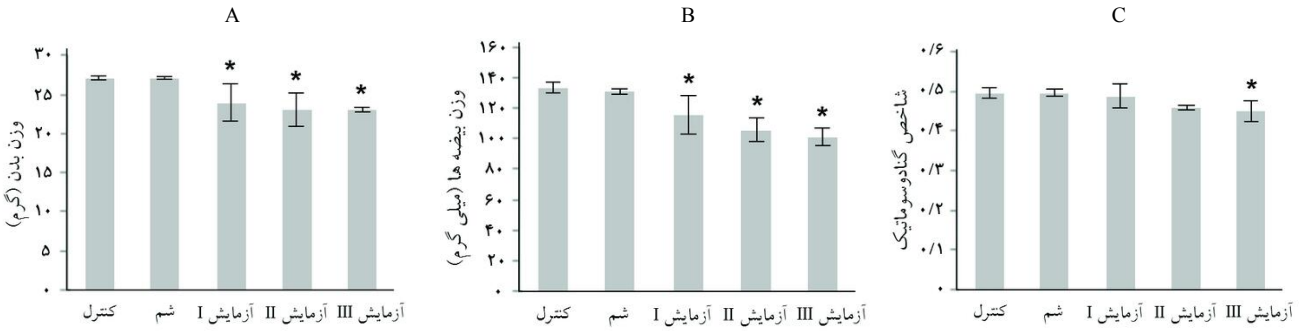
درصد مورفولوژی طبیعی در هر سه گروه آزمایش I، II و III نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت (P≤۰/۰۵). هم‌چنین درصد مورفولوژی طبیعی در گروه‌های آزمایش II و III نسبت به گروه آزمایش I نیز کاهش معنی‌داری نشان می‌دادند (P≤۰/۰۵) و در گروه آزمایش III نیز نسبت به گروه آزمایش II کاهش معنی‌داری مشاهده شد (P≤۰/۰۵).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

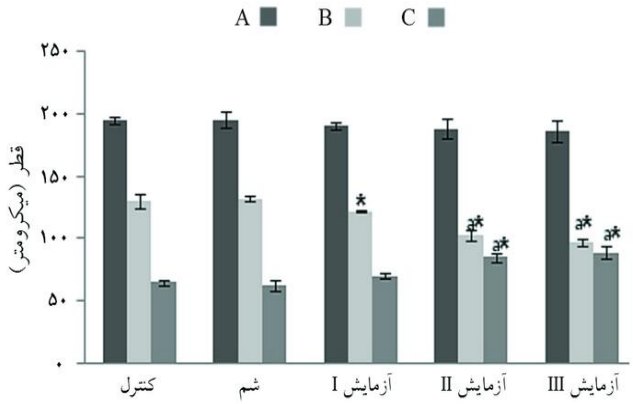
جدول ۱: تاثیر تزریق کراک بر پارامترهای اسپرم نر در موش نر معتاد

گروه	تعداد اسپرم (10^6 در هر میلی‌لیتر)	قابلیت حیات اسپرم (٪)	تحرک پیش‌رونده اسپرم (٪)	مورفولوژی طبیعی اسپرم (٪)
کنترل	۷/۳۶۶±۰/۲۰۸	۸۳/۶۲±۲/۶۴	۳۶/۹۲±۳/۴۳	۷۹/۹۳±۱/۵۲
شم	۷/۲۴۶±۰/۲۹۳	۸۳/۷۹±۲/۱۳	۴۰/۳۸±۴/۱۲	۸۱/۰۹±۰/۶۹
آزمایش I	* ۶/۷۳±۰/۱۴۴	* ۷۵/۳۸±۱/۹۸	۳۳/۳۱±۳/۶۶	* ۶۳/۲۶±۱/۶۵
آزمایش II	*[a] ۶/۰۴۶±۰/۲۵۲	*[a] ۶۶/۲۷±۱/۷۶	* ۳۰/۵۹±۱/۴۵	* ۵۰/۰۲±۱/۲۴
آزمایش III	*[a] ۵/۸۰۴±۰/۳	*[ab] ۶۱/۸۵±۱/۱۶	*[a] ۲۹/۲۶±۰/۳۹	* ۴۳/۰۳±۱/۹۴

یافته‌ها به‌صورت میانگین± انحراف‌معیار نشان داده شده‌اند. * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در همان ستون (P≤۰/۰۵). [a] تفاوت معنی‌دار با گروه آزمایش I در همان ستون (P≤۰/۰۵).
[b] تفاوت معنی‌دار با گروه آزمایش II در همان ستون (P≤۰/۰۵).

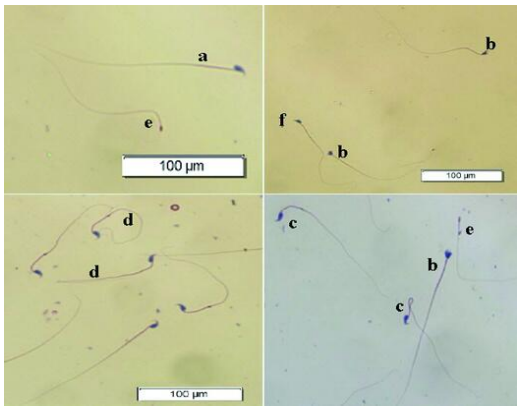


نمودار ۱: تاثیر کراک بر (A) وزن بدن موش‌ها، (B) وزن بیضه موش‌ها و شاخص گنادوسوماتیک (C) در گروه‌های مورد مطالعه. * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P≤۰/۰۵).



نمودار ۲: تاثیر کراک بر (A) قطر لوله‌های منی‌ساز، (B) ضخامت اپیتلیوم و (C) قطر لومن لوله‌های منی‌ساز در گروه‌های مورد مطالعه.

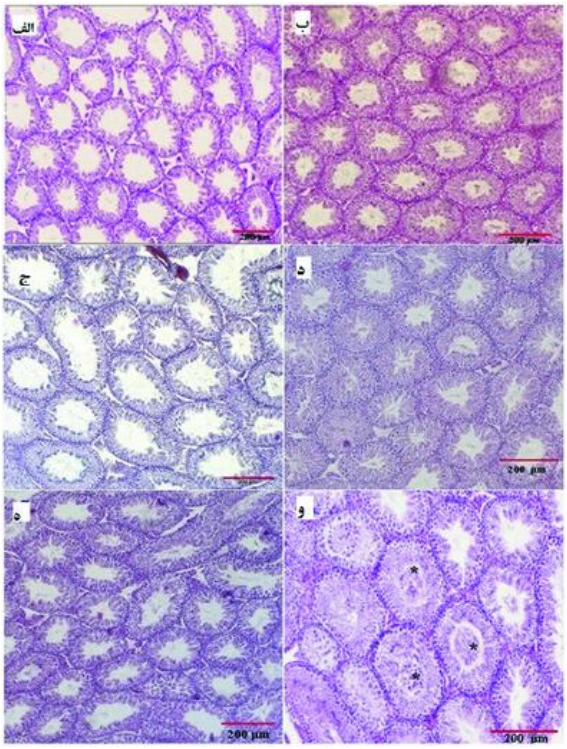
* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل (P≤۰/۰۵). [a] تفاوت معنی‌دار با گروه آزمایش I (P≤۰/۰۵).



شکل ۱: ناهنجاری‌های ریخت‌شناختی اسپرم با استفاده از رنگ‌آمیزی پاپانیکولائو:

اسپرم طبیعی (a)، ناهنجاری سر (b)، ناهنجاری قطعه میانی (c)، ناهنجاری دم (d)، سر سوزنی شکل (e) و سر شبه طبیعی (f).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]



شکل ۲: برش عرضی از لوله‌های منی‌ساز گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل (ب)، گروه شم (د)، گروه آزمایش I (ه)، گروه آزمایش II (ج) و گروه آزمایش III (الف، و).
* نشان‌دهنده ریزش سلولی می‌باشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف کراک باعث کاهش وزن بدن و بیضه، شاخص گنادوسوماتیک، ضخامت اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز و پارامترهای اسپرم در موش‌های نر معتاد به این ماده مخدر می‌شود. هم‌چنین نشان داده شد که با افزایش دوز مصرفی کراک، اثرات مخرب آن نیز بر پارامترهای باروری موش‌های نر افزایش می‌یابد.

در این مطالعه موش‌های بالغ، طی یک‌هفته با دوز افزایشی کراک معتاد شدند و جهت اطمینان از اعتیاد آن‌ها به این ماده از تست نالوکسان در روز هفتم استفاده شد. از آن‌جایی که نالوکسان جهت برگشت علایم اپیوییدی مورفین در مطالعات دیگر استفاده شده است[۲۵و۲۴] و علایم ترک نیز به‌دنبال تزریق نالوکسان همانند مطالعات فوق بود می‌توان نتیجه گرفت که این ماده نیز احتمالا مشابه مورفین عمل نموده و در طبقه اوپیوییدها قرار می‌گیرد.

در این مطالعه شاهد کاهش معنی‌دار وزن بدن موش‌های معتاد به کراک بودیم که مشابه دو مطالعه دیگر در این خصوص بود.[۲۶و۲۷] هم‌چنین در این مطالعه کاهش معنی‌داری در شاخص گنادوسوماتیک گروهی از موش‌های معتاد به کراک با دوز بالا مشاهده شد. بر اساس مطالعات گذشته این کاهش را می‌توان ناشی از دو عامل دانست: ۱- کاهش تولید آندروژن‌ها و به‌دنبال آن کاهش متابولیسم و کاهش وزن بدن و بیضه،[۲۶] ۲- افزایش میزان آپوپتوز در لوله‌های منی‌ساز که منجر به کاهش وزن بیضه و کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز می‌گردد.[۲۰]

نتایج حاصل از بررسی ساختار بیضه در این مطالعه، نشان‌دهنده‌ی کاهش معنی‌دار ضخامت اپیتلیوم ژرمینال لوله‌های منی‌ساز و افزایش قطر لومن لوله‌های منی‌ساز در بیضه موش‌های معتاد به کراک است. تعیین ضخامت اپیتلیوم ژرمینال و قطر لوله‌های منی‌ساز از شاخص‌های مهم در تشخیص اختلالات اسپرماتوژنز و آسیب‌شناسی آن است.[۲۸و۲۹] در مطالعات متعددی مشخص شده است که کاهش ضخامت اپیتلیوم ژرمینال لوله‌های منی‌ساز ناشی‌از کاهش یا تخریب سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و ثانویه، اسپرماتیدها و سلول‌های سرتولی است.[۳۰و۳۱] بنابراین کاهش وزن بیضه در موش‌های معتاد به کراک را می‌توان ناشی‌از تاثیر این ماده بر سلول‌های ژرم و در نتیجه کاهش ضخامت اپیتلیوم لوله‌های منی‌ساز دانست.

هم‌چنین تجویز کراک به موش‌های بالغ، پارامترهای اسپرم (تعداد، قابلیت حیات، تحرک پیش‌رونده و مورفولوژی طبیعی) را به‌طور معنی‌داری کاهش داد و این کاهش وابسته به دوز بود. این نتایج مشابه مطالعات دیگر پژوهش‌گران در موش و انسان بود: Fazelipour نشان داد که با مصرف هروئین در موش، تحرک و قابلیت حیات اسپرم در موش‌های معتاد کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند،[۲۷] Khan نیز نشان داد که مصرف اوپیوییدها باعث کاهش حجم Semen، تعداد و فعالیت اسپرم‌ها در افراد معتاد به مواد مخدر اوپیوییدی می‌شود.[۳۲]

هم‌چنین Oyeyipo نشان داد که مصرف نیکوتین باعث کاهش تعداد، تحرک و مورفولوژی طبیعی اسپرم در موش‌های صحرایی بالغ می‌گردد و این کاهش پارامترهای اسپرم وابسته به دوز نیکوتین مصرفی است.[۳۳] درخصوص دلایل تاثیر مصرف این مواد بر روی پارامترهای اسپرم، پژوهش‌گران نشان دادند که تجویز اوپیوییدهای خارجی مانند مورفین و هروئین بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز تاثیر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

داشته و باعث کاهش ترشح LH و متعاقب آن کاهش سطح تستوسترون می‌شود.[۲۶و۲۷و۳۴و۳۵] بر این اساس احتمال دارد مصرف بلندمدت کراک باعث کاهش سطح تستوسترون شده که در نتیجه آن پارامترهای بیضه و اسپرم کاهش می‌یابد. بیش‌ترین میزان ناهنجاری‌های ریخت‌شناختی اسپرم در مطالعه حاضر، ناهنجاری‌های دم اسپرم در همه گروه‌های معتاد بود. مطالعات مختلف نشان دادند که افزایش مورفولوژی غیرطبیعی سر اسپرم به‌دلیل اثرات مخرب مواد سمی بر روی سلول‌های ژرم و تغییرات مواد ژنتیکی در هسته[۳۶-۳۸] و در دم احتمالا به‌دلیل تغییر در ساختار برخی پروتیین‌های مربوط به تحرک اسپرم می‌باشد.[۳۹و۴۰]

بنابراین می‌توان درصد بالایی از کاهش تحرک پیش‌رونده اسپرم موش‌های معتاد به کراک را مرتبط با ناهنجاری ناحیه دم اسپرم و تخریب و ازبین‌رفتن پروتیین‌های دخیل در حرکت دانست، چنین نتایجی در مطالعه Oyeyipo نیز گزارش شده است.[۳۳] از سوی دیگر مصرف اوپیوییدها باعث تحریک استرس اکسیداتیو و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (Reactive Oxygen Species, ROS) در بافت‌های مختلف می‌شوند.[۴۱-۴۳] این احتمال وجود دارد که تجویز کراک باعث افزایش تولید ROS و در نتیجه، افزایش آپوپتوز سلول‌های جنسی، جلوگیری از فعالیت طبیعی اسپرم[۴۴-۴۶] و جلوگیری از فعالیت بیش‌ازحد آنزیم‌های درون سلولی برای تامین ATP مورد نیاز حرکت اسپرم گردد.[۴۷و۴۸]

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی‌از پایان‌نامه تحت عنوان "تاثیر کراک ایرانی بر پارامترهای اسپرم و بیان ژن‌های Catsper در موش بالغ" در مقطع کارشناسی‌ارشد و طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۰ و کد ۸۹-۰۴-۱۱۷-۱۲۴۴۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است. هم‌چنین نویسندگان سپاسگزاری خود را از مسئولین و همکاران مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی به‌خاطر همکاری صمیمانه‌شان ابراز می‌دارند.

References

1. World Health Organization (WHO). Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
2. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl* 2012;33(4):515-28.
3. Alam Mehrjerdi Z. Crystal in Iran: methamphetamine or heroin kerack. *Daru* 2013;21(1):22.
4. Farhoudian A, Rahimi Movaghar A, Mohammadi F, Fekri M. The Assessment of chemical Constituents, Situation of Use, Sign, Symptoms, Side Effects of Crack and Norgesic Use and Their Supplies in Tehran. In press 2010. [Persian].
5. Akhgari M, Jokar F, Bahmanabadi L, Etemadi Aleagha A. Street-level heroin seizures in Iran: a survey of components. *J Substance Use* 2012;17(4):348-55.
6. O'Neal CL, Poklis A, Lichtman AH. Acetylcodeine, an impurity of illicitly manufactured heroin, elicits convulsions, antinociception, and locomotor stimulation in mice. *Drug Alcohol Depend* 2001;65 (1):37-43.
7. Barker JD Jr, de Carle DJ, Anuras S. Chronic excessive acetaminophen use and liver damage. *Ann Intern Med* 1977;87(3):299-301.
8. Yousif WB, Kalifa S, Kitta S. Effect of prolonged acetaminophen (Panadol) ingestion on the mouse liver, kidney and testis histology. *Saudi J Bio Sci* 1999;6:168-78.
9. Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am* 1994;21(3):365-76.
10. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392-5.
11. Cooper RL, Kavlock RJ. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-of-evidence overview. *J Endocrinol* 1997; 152(2):159-66
12. Weber RF, Pierik FH, Dohle GR, Burdorf A. Environmental influences on male reproduction. *BJU Int* 2002;89(2):143-8.
13. Buffum J. Pharmacosexology: the effects of drugs on sexual function a review. *J Psychoactive Drugs* 1982;14(1-2):5-44.
14. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59(6):375-82.
15. Badawy ZS, Chohan KR, Whyte DA, Penefsky HS, Brown OM, Souid AK. Cannabinoids inhibit the respiration of human sperm. Fertil Steril 2009;91(6):2471-6.
16. Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):984-91.
17. Delitala G, Grossman A, Besser M. Differential effects of opiate peptides and alkaloids on anterior pituitary hormone secretion. *Neuroendocrinology* 1983;37(4):275-9.
18. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002;3(5):377-84.
19. Li H, Jiang Y, Rajpurkar A, Dunbar JC, Dhabuwala CB. Cocaine induced apoptosis in rat testes. *J Urol* 1999;162(1):213-6.
20. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, Abiru H, Shiota K, Mori C. Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;178(3):155-60.
21. Fazelipour S, Shakour A, Tootian Z. The effect of heroin on histologic structure of testis in mouse. *Tehran Univ Med J (TUMJ)* 2006;64(3):12-7.
22. Hosseinzadeh H, Ziaee T. Effect of Nepeta glomerulosa Boiss. Aerial parts aqueous extract on morphine withdrawal syndrome in mice. *Iranian J Pharmaceutical Sci* 2006;2(1):41-6.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

23. Tajaddini S, Ebrahimi S, Behnam B, Bakhtiyari M, Joghataei MT, Abbasi M, et al. Antioxidant effect of manganese on the testis structure and sperm parameters of formalin-treated mice. *Andrologia* 2013 Feb 3.
24. Packman PM, Rothchild JA. Morphine inhibition of ovulation: reversal by naloxone. *Endocrinology* 1976;99(1):7-10.
25. Cicero TJ, Badger TM. A comparative analysis of the effects of narcotics, alcohol and the barbiturates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Adv Exp Med Biol* 1977;85B:95-115.
26. 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(3):189-96.
27. Fazelipour S, Tootian Z. Effect of Heroin Used in Iran on Male Fertility of Mice. *Int J Pharmacol* 2007;3(5):406-10.
28. Osinubi AA, Noronha CC, Okanlawon AO. Morphometric and stereological assessment of the effects of long-term administration of quinine on the morphology of rat testis. *West Afr J Med* 2005;24 (3):200-5.
29. Russell LD, Ettlin RA, Sinha Hikim AP, Clegg ED. Mammalian spermatogenesis. In: Russell LD, Ettlin RA, SinhaHikim AP, Clegg ED, editors. Histological and Histopathological Evaluation of the Testis. Clearwater: Cache River Press; 1990. p. 1-40.
30. Homafar MA, Soleimanirad J, Ghanbari AA. A morphologic and morphometric study of adult mouse testis following different doses of busulfan administration. *J Reprod Infertil* 2006;7(1):25-36.
31. Mehranjani MS, Noorafshan A, Momeni HR, Abnosi MH, Mahmoodi M, Anvari M, et al. Stereological study of the effects of vitamin E on testis structure in rats treated with para-nonylphenol. *Asian J Androl* 2009;11(4):508-16.
32. Khan EH, Ihsanullah M, Mukhtarulhaq M, Attaullah S, Ahmad F. Long term effects of opiate addiction on male fertility. *JPMI* 2003; 17(2):226-30.
33. Oyeyipo , Yinusa R, Obukowho Emikpe B, Folashade Bolarinwa A. Effects of Nicotine on Sperm Characteristics and Fertility Profile in Adult Male Rats: A Possible. *J Reprod Infertil* 2011;12(3):201-7.
34. Blank DM, Clark RV, Heymsfield SB, Rudman DR, Blank MS. Endogenous opioids and hypogonadism in human obesity. *Brain Res Bull* 1994;34(6):571-4.
35. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer* 2004;100(4):851-8.
36. Sikka SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. *Front Biosci* 1996;1:e78-86.
37. Saito Y, Nishio K, Yoshida Y, Niki E. Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species. *Toxicology* 2005;210(2-3):235-45.
38. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003;162(1):115-25.
39. Lindemann CB, Goltz JS. Calcium regulation of flagellar curvature and swimming pattern in triton X-100: extracted rat sperm. *Cell Motil Cytoskeleton* 1988;10(3):420-31.
40. Bilaspuri G, Bansal AK. Mn2+: A potent antioxidant and stimulator of sperm capacitation and acrosome reaction in crossbred cattle bulls. *Archiv fur Tierzucht* 2008;51(2):149.
41. Sharp BM, Keane WF, Suh HJ, Gekker G, Tsukayama D, Peterson PK. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages. *Endocrinology* 1985;117(2):793-5.
42. Oliveira MT, Rego AC, Morgadinho MT, Macedo TR, Oliveira CR. Toxic effects of opioid and stimulant drugs on undifferentiated PC12 cells. *Ann N Y Acad Sci* 2002;965:487-96.
43. Xu B, Wang Z, Li G, Li B, Lin H, Zheng R, et al. Heroin-administered mice involved in oxidative stress and exogenous antioxidant-alleviated withdrawal syndrome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99(2):153-61.
44. Fujii J, Iuchi Y, Matsuki S, Ishii T. Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J Androl* 2003;5(3):231-42.
45. Ozen OA, Akpolat N, Songur A, Kuş I, Zararsiz I, Ozaçmak VH, et al. Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicol Ind Health* 2005;21(10):249-54.
46. Zhou DX, Qiu SD, Zhang J, Tian H, Wang HX. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian J Androl* 2006;8(5):584-8.
47. Woo AL, James PF, Lingrel JB. Sperm motility is dependent on a unique isoform of the Na,K-ATPase. *J Biol Chem* 2000;275(27): 20693-9.
48. Bilodeau JF, Blanchette S, Cormier N, Sirard MA. Reactive oxygen species-mediated loss of bovine sperm motility in egg yolk Tris extender: protection by pyruvate, metal chelators and bovine liver or oviductal fluid catalase. *Theriogenology* 2002;57(3):1105-22.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal
Tehran University Medical Journal, August 2013; Vol. 71, No. 5: 293-302 *Original Article*

Effects of Kerack used in addict Iranian people on fertility of adult mice

Mehdi Amini M.Sc.[1]
Mehrdad Roghani Ph.D.[2]
Peymaneh Shirinbayan M.Sc.[3]
Mohammad Taghi Joghataei Ph.D.[4]
Ali Farhoudian M.D.[5]
Mohsen Roshanpajouh M.D.[6]
Morteza Koruji Ph.D.[4,7*]

1- Department of Animal Biology, Islamic Azad University, Kazeroun Branch, Kazeroun, Iran.
2- Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
3- Pediatric Neuro-Rehabilitation Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
4- Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran.
5- Research Center for Substance Use and Dependence (DARIUS Institute), University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
6- Development Center of Prevention, State Welfare Organization of Iran, Tehran, Iran.
7- Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of Anatomical Sciences (Hemmat Campus), School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88704603
E-mail: skoruji@tums.ac.ir

Abstract

Received: February 02, 2013 Accepted: March 03, 2013

Background: Infertility is one of the most serious social problems. Illicit drug use can be an important cause of male factor infertility. Kerack which its use is rising up in Iran refers to a high purity street-level heroin (heroin Kerack). Heroin Kerack used in Iran is an opioid and has harmful effects on body organs. The aim of this study is to investigate the effects of Kerack used in Iran on fertility adult mice.

Methods: In this study, 25 male mice were divided into five groups (control, sham and three experimental). Experimental groups of Kerack-dependent mice (received ascending dose of Kerack for seven days) were divided into three categories, experimental I, II and III. Experimental I was given Kerack at a dose of 5 mg/kg, experimental II 35 mg/kg and experimental III 70 mg/kg, intraperitoneally twice a day for a period of 35 days. The sham group received normal saline and lemon juice (2.6 µl/ml) whilst the control group just received water and food. Mice were then scarified and sperm removed from cauda epididymis were analyzed for sperm count, motility, morphology (normal/abnormal) and viability. Testes were also removed, weighed and processed for light microscopic studies.

Results: The results showed that fertility were significantly decreased in addicted mice compared with control groups ($P \leq 0.05$). Epididymal sperm parameters and thickness of seminiferous epithelium were significantly decreased in experimental groups (dose-dependent) compared with sham and control groups ($P \leq 0.05$). Gonadosomatic index was significantly reduced with high dose Kerack injected (70 mg/kg) in comparison with control testes ($P \leq 0.05$).

Conclusion: This study has shown the deleterious effects of Kerack used in addicted Iranian people on fertility for the first time. This effect is especially on epididymal sperm parameters in adult mice.

Keywords: Illicit substance, sperm parameters, testis.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-01]