● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ پانزدهم، شمارهٔ ۲، ص ۱۷۰-۱۶۲، ۱۳۸۷

مقالهٔ پژوهشی

بررسی اثر مورفین بر تعداد سلول‌های اسیدوفیل لوب قدامی هیپوفیز موش صحرایی نر

دکتر مسعود عزت‌آبادی‌پور*[1]، مهری میرحسینی[2]، دکتر شهریار دبیری[3]، علیرضا رضایی‌زاده[2] و دکتر سیدحسن افتخارواقفی[4]

خلاصه

مقدمه: تأثیر مورفین بر فعالیت ترشحی هیپوفیز با واسطه گیرنده‌های اوپیوئیدی میو تقریباً موضوعی شناخته شده می‌باشد و گزارشاتی نیز مبنی بر اثر مورفین بر تکثیر سلولی وجود دارد. در تحقیق حاضر برای اولین بار اثر مورفین بر تکثیر سلول‌های اسیدوفیل آدنوهیپوفیز موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش: این مطالعه بر روی ۱۴ موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar در دو گروه وابسته و غیروابسته به مورفین انجام گرفت. حیوانات در گروه وابسته به مورفین با مصرف ۲۱ روز مورفین (خوراکی و از طریق آب آشامیدنی) معتاد شدند. پس از کنترل علائم سندرم ترک اعتیاد، از حیوانات خون‌گیری به‌عمل آمد و با استفاده از روش Elisa مقدار پرولاکتین در دو گروه اندازه‌گیری شد. در مرحله بعد و پس از بی‌هوش کردن موش‌ها و انجام تزریق داخل قلبی سرم فیزیولوژی و فیکساتور، هیپوفیز خارج شده و در فرمالین ۱۰٪ ثابت شد. تعداد سلول‌های لاکتوتروپ و سوماتوتروپ در دو گروه وابسته و غیروابسته به مورفین با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی مورد مقایسه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین تولید پرولاکتین در گروه وابسته به مورفین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه غیروابسته به مورفین نشان داد. نتایج به‌دست آمده حاکی از افزایش معنی‌دار میانگین نسبت درصد سلول‌های لاکتوتروف به مجموع سلول‌های اسیدوفیل و کاهش معنی‌دار میانگین نسبت درصد سلول‌های سوماتوتروپ به مجموع سلول‌های اسیدوفیل در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه غیروابسته به مورفین می‌باشد.

نتیجه‌گیری: وابستگی به مورفین می‌تواند منجر به افزایش نسبت درصد سلول‌های ماموتروپ و سطح سرمی پرولاکتین و کاهش نسبت درصد سلول‌های سوماتوتروپ شود.

واژه‌های کلیدی: مورفین، اعتیاد، آدنوهیپوفیز، سلول‌های اسیدوفیل، موش صحرایی

۱- استادیار گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان و دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۲- کارشناس، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۳- استاد گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۴- استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

* **نویسنده مسؤول، آدرس:** گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ● **آدرس پست الکترونیک:** ezzatabadipm@Yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۳/۲۷ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۸۶/۱۲/۱ **پذیرش مقاله:** ۱۳۸۷/۱/۲۸

مقدمه

اعتیاد به مواد اوپیوئیدی از معضلات جوامع بشری است. به تمامی ترکیبات مشتق از تریاک (opium) اوپیوئید گفته می‌شود (۱). حدود ۲۰۰ سال پیش مورفین از تریاک استخراج گردید (۲). مورفین تقریباً ۱۵ درصد آلکالوئیدهای تریاک را شامل می‌شود. آلکالوئیدهای تریاک حدود ۳ تا ۱۰ درصد ماده خشک آن را تشکیل می‌دهند (۳). معمولاً بر اساس منشأ تولید، اوپیوئیدها را به دو دسته درون‌زا و برون‌زا تقسیم می‌کنند. اوپیوئیدهای برون‌زا شامل تمامی ترکیباتی هستند که در خارج از بدن تولید می‌شوند و اوپیوئیدهای درون‌زا که حدود ۳۰ سال پیش با ساختمانی پنتاپپتیدی و به‌عنوان ناقل عصبی شناسایی شدند (۲) شامل ترکیباتی از قبیل انکفالین، دینورفین و اندورفین می‌باشند (۲،۴).

اثرات مورفین و اوپیوئیدهای درون‌زا بر روی قسمت‌های مختلف بدن از جمله دستگاه عصبی مرکزی و هیپوتالاموس از طریق گیرنده‌های خاص اعمال می‌شود. گیرنده‌های اوپیوئیدی میو، دلتا و کاپا سه دسته بزرگ شناخته شده از گیرنده‌های اوپیوئیدی می‌باشند (۵). گزارشات متعددی مبنی بر اثر مورفین در تکثیر سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، تمایز سلولی و بقاء سلول وجود دارد (۸-۶) که البته این اثرات به مقدار مصرف مورفین هم بستگی دارد (۹). نوع گیرنده سطح سلول که توسط مورفین تحریک می‌شود نیز در اثر مورفین بر سلول مؤثر است (۸). البته تغییرات ایجاد شده در ابعاد هسته، ویژگی‌های رنگ‌پذیری سیتوپلاسم و فراساختار نورون‌ها به دنبال اعتیاد به مورفین نیز توسط Chuchkova و همکاران در سال ۲۰۰۴ گزارش شده است (۱۰).

اثر مورفین بر ترشح انواع سلول‌های لوب قدامی هیپوفیز از طریق گیرنده‌های میو تقریباً شناخته شده است. تغییر در فعالیت سلول‌های ترشح کننده گونادوتروپین‌ها، آدرنوکورتیکوتروپین‌ها، هورمون رشد و پرولاکتین از لوب قدامی هیپوفیز در پی مصرف اوپیوئیدها گزارش شده است (۱۱). احتمالاً اوپیوئیدهای درون‌زا، ترشح پرولاکتین را با مهار نورون‌های دوپامینرژیک هسته قوسی هیپوتالاموس افزایش می‌دهند. ترشح تمامی هورمون‌های لوب قدامی هیپوفیز توسط هورمون‌های آزاد کننده هیپوتالاموس تحریک می‌شود به استثنای پرولاکتین که توسط دوپامین به‌عنوان عامل بازدارنده پرولاکتین (Prolactin inhibitory factor) مترشحه از سلول‌های واقع در هسته قوسی هیپوتالاموس مهار می‌شود (۱۲). پرولاکتین دارای گیرنده‌های اختصاصی در روی بافت پستان، غدد جنسی، سلول‌های لنفاوی و کبد است. از اثرات افزایش پرولاکتین می‌توان به فقدان قاعدگی، ناباروری، بزرگی پستان و افزایش ترشح شیر در زنان و اختلال در فعالیت جنسی (کاهش لیبیدو یا تمایل جنسی)، اشکالات بینایی و سردرد در مردان اشاره کرد (۱۳). با توجه به قابلیت لوب قدامی هیپوفیز در تغییر اندازه و تعداد نوع خاصی از سلول‌ها (plastic organ) در پاسخ به شرایط ویژه و نیازهای بدن (۱۴)، مثلاً افزایش یا کاهش تعداد سلول‌های ترشح کننده هورمون پرولاکتین (ماموتروپ یا لاکتوتروپ)، احتمال تغییر تعداد سلول‌های اسیدوفیل لوب قدامی هیپوفیز در اثر اعتیاد به مورفین وجود دارد. از این‌رو با توجه به اهمیت سلول‌های اسیدوفیل لوب قدامی هیپوفیز، در تحقیق حاضر اثر مورفین بر تعداد سلول‌های اسیدوفیل لوب قدامی هیپوفیز مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه بر روی ۱۴ موش صحرایی (rat) نر بالغ نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انجام گرفت. موش‌ها در دو گروه مساوی تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد در حالی که از نظر آب و غذا محدودیتی نداشتند، نگهداری شدند. سپس حیوانات یک گروه با

مصرف ۲۱ روز سولفات مورفین (آمپول ۸ میلی‌گرمی، شرکت ابوریحان، ایران) به‌صورت خوراکی و از طریق محلول در آب آشامیدنی به ترتیبی که ذکر خواهد شد معتاد شدند. روز اول و دوم ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، روز سوم و چهارم ۰/۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، روز پنجم و ششم ۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، روز هفتم و هشتم ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و از روز نهم تا بیست و یکم ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر سولفات مورفین داده شد (۱۵). در روز بیست و دوم و به منظور تأیید اعتیاد ۰/۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم نالوکسان (نالوکسان هیدروکلراید ۰/۴ میلی‌گرم، تولیدارو، ایران) به دو حیوان به‌طور تصادفی تزریق گردید و مشاهده علائم سندرم ترک اعتیاد (اسهال، پریدن، روی دو پا بلند شدن و دندان قروچه) به مدت ۱۵ دقیقه، مبنای اعتیاد دیگر موش‌ها قرار گرفت. سپس حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم کتامین (Ketamin Hydrochlorid, 100 mg, Rotex media, Germany) و۵ میلی‌گرم برکیلوگرم رامپون (Xylazinne 2%, 30ml, Alfasan, Netherland) عمیقاً بی‌هوش و قفسه سینه باز شد. آئورت نزولی مسدود و ۲ میلی‌لیتر خون برای آزمایش هورمونی از نوک قلب برداشته شد و پس از شستشوی عروق خونی مغز با سرم فیزیولوژی، محلول فیکساتیو حاوی فرمالدئید ۱۰٪ در بافر فسفات (pH=۷/۴) به داخل عروق مغز تزریق شد. پوست سر با انجام دو برش در جهت ساژیتال و کرونال در روی سقف جمجمه باز شد. بعد از باز کردن سقف جمجمه، ابتدا مغز بیرون آورده شد و سپس هیپوفیز از داخل زین ترکی به آرامی و با استفاده از نوک یک پنس خارج شد و در محلول فرمالدئید ۱۰٪ بافر PBS (Phosphate buffer saline) به مدت ۴۸ ساعت فیکس شد. پردازش نمونه‌ها توسط دستگاه پردازنده بافت (Tissue processor) انجام شد. آبگیری نمونه‌ها با الکل و شفاف سازی با گزیلل و آغشتگی با پارافین و قالب‌گیری در پارافین طبق روش‌های معمول بافت‌شناسی انجام گردید.

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی با استفاده از روش کمپلکس آنزیمی استرپتوویدین- بیوتین و کیت‌های مخصوص شرکت داکو (Dako-Denmark) و روش رنگ‌آمیزی آن و بر اساس دستورالعمل مربوطه انجام شد (۱۶). برش‌های ۳ میکرومتری (Leitz, Rotatory microtom, Germany) تهیه شد. سپس از هر نمونه سه برش با شماره مشخص (۱،۳،۵) برای انجام مراحل بعدی انتخاب گردید. پس از انجام رنگ‌آمیزی و با استفاده از آنتی‌بادی برای سلول‌های سوماتوتروپ (Rb anti-Hu Growth H., A0570) و آنتی‌بادی برای سلول‌های ماموتروپ (Ra anti-Hu prolactin, A0569)، میانگین سلول‌هایی که واکنش مثبت (سلول‌هایی که رنگ قهوه‌ای گرفته بودند) به هر کدام از آنتی‌بادی‌ها نشان دادند، در هر بار و در کل لام مورد شمارش قرار گرفتند. برای اطمینان از شمارش انجام شده، شمارش سلول‌ها حداقل سه بار تکرار گردید. شمارش فوق به‌صورت دو سو کور توسط دو بافت شناس، مستقلاً انجام گردید.

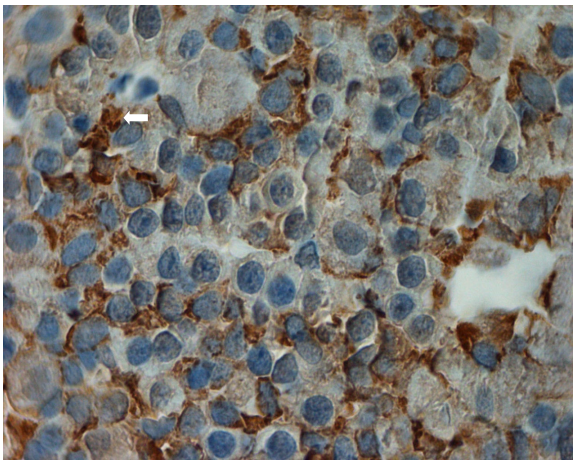
پرولاکتین نمونه به روش Elisa و با استفاده از کیت مخصوص (Spi bio-bertin group, rat Prolactin) حیوانی اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و روش (Two Sample (T Test و شمارش سلول‌ها با استفاده از نرم‌افزار Analysis LS starter انجام شد.

نتایج

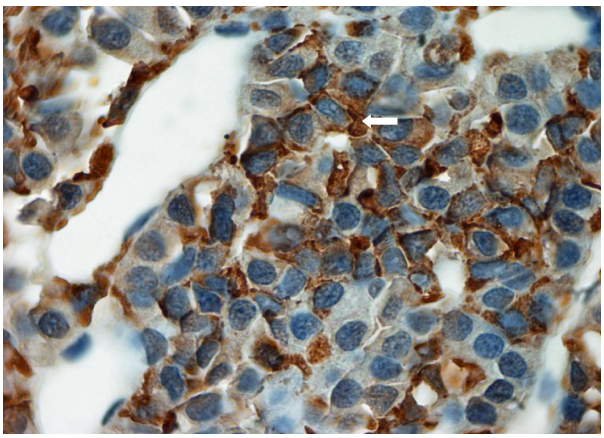
در این مطالعه تعداد و نسبت درصد سلول‌های ماموتروپ (لاکتوتروف) و سوماتوتروپ در دو گروه وابسته و غیروابسته به مورفین با هم مقایسه شدند. سلول‌های سوماتوتروپ در برابر آنتی بادی ضد هورمون رشد واکنش نشان دادند. سیتوپلاسم سلول‌های سوماتوتروف به رنگ قهوه‌ای در آمده و بخش‌های بینابینی و عصبی غده هیپوفیز نسبت به آنتی بادی واکنش نشان ندادند. سلول‌های

سوماتوتروپ در گروه‌های غیروابسته و وابسته به مورفین در مقابل آنتی‌بادی ضد هورمون رشد واکنش نشان دادند. همچنین سلول‌های ماموتروپ در گروه‌های غیروابسته و وابسته به مورفین نیز به آنتی‌بادی ضد هورمون پرولاکتین واکنش نشان دادند (تصاویر ۱-الف و ب).



تصویر ۱- الف: *سلول‌های ماموتروپ آدنوهیپوفیز در موش‌های صحرایی غیروابسته به مورفین رنگ‌آمیزی شده به روش ایمونوهیستوشیمیایی*

سلول‌هایی که رنگ تیره گرفته‌اند، سلول‌های ماموتروپ هستند. بزرگنمایی ۱۰۰۰×



تصویر ۱ – ب: *سلول‌های ماموتروپ آدنوهیپوفیز در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین رنگ‌آمیزی شده به روش ایمونوهیستوشیمیایی*

سیتوپلاسم سلول‌هایی که به آنتی بادی واکنش نشان داده اند، تیره و سیتوپلاسم سلول‌هایی که به آنتی بادی واکنش نشان نداده‌اند به رنگ روشن دیده می‌شوند. بزرگنمایی ۱۰۰۰×

جدول ۱: *مقایسه میانگین تعداد سلول‌های ماموتروپ (لاکتوتروپ) و سوماتوتروپ در میدان‌های شمارش شده در دو گروه وابسته و غیروابسته به مورفین، اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد.*

سلول / گروه	سوماتوتروپ خطای معیار±میانگین	ماموتروپ خطای معیار±میانگین	مجموع خطای معیار±میانگین
غیر وابسته به مورفین	۲۳۰/۷۸±۷	۱۰۴/۸۹±۸/۸	۳۳۵/۶۷±۱۲/۴
وابسته به مورفین	۲۱۴/۹۷±۵/۹	۱۳۲/۵۱±۹/۷	۳۴۷/۴۸±۱۰/۰۰

کاهش میانگین تعداد سلول‌های سوماتوتروپ در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه غیروابسته به مورفین معنی‌دار نبود. افزایش میانگین تعداد سلول‌های ماموتروپ در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه غیروابسته به مورفین نیز معنی‌دار نبود. افزایش میانگین تعداد سلول‌های اسیدوفیل در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه غیروابسته به مورفین نیز معنی‌دار نبود (جدول ۱). اما کاهش نسبت درصد میانگین سلول‌های سوماتوتروپ به میانگین سلول‌های اسیدوفیل در گروه وابسته به مورفین (۶۱/۸۶±۰/۰۸) در مقایسه با گروه غیروابسته به مورفین (۶۸/۷۶±۰/۴۵) و افزایش نسبت درصد میانگین سلول‌های ماموتروپ (لاکتوتروپ) به میانگین سلول‌های اسیدوفیل در گروه وابسته به مورفین (۳۸/۰۸±۱/۷)در مقایسه با گروه غیروابسته به مورفین (۳۱/۱۹±۱/۴۷)، معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

افزایش معنی‌دار میانگین پرولاکتین خون در گروه وابسته به مورفین (۴۸/۳۰±۴/۸) نسبت به گروه غیروابسته به مورفین (۳۱/۸۶±۲/۷) نیز مشاهده شد (P< ۰/۰۵).

بحث

شواهد متفاوتی از اثر مورفین بر تکثیر سلولی در محیط‌های برون‌تنی و درون‌تنی منتشر شده است. گزارش تکثیر فیبروبلاست‌های کلیه توسط Singhal و همکاران در ۱۹۹۸ (۹)، تکثیر ملانوسیت‌های فولیکول مو، تأثیر مصرف موضعی مورفین در بهبود زخم‌های ایسکمیک باز در موش صحرایی (۶) و به‌خصوص re-epithelialization در قرنیه انسان (۱۷) حکایت از تأثیر مورفین در تکثیر سلولی دارد. در حالی که نتایج تحقیقات انجام شده دیگری دلالت بر مهار تکثیر تیموسیت‌ها و لنفوسیت‌ها و یا تحریک و پیشبرد مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در طحال و سلول‌های توموری (۸) و کاهش تولید سلول‌های لایه گرانولار هیپوکامپ موش صحرایی (۱۸) دارد. این اثرات وابسته به مقدار مصرف مورفین نیز می‌باشد به‌طوری که نتایج تحقیق Singhal و همکاران نشان داد غلظت پایین مورفین، تکثیر سلولی را افزایش داده در حالی که غلظت بالای مورفین موجب مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود (۹). نوع گیرنده‌ای که در سطح سلول تحریک می‌شود و پیام ثانویه‌ای که در داخل سلول فعال می‌شود هم می‌تواند در اثرات مورفین بر تکثیر و یا بر مرگ سلول نقش داشته باشد (۸). بر اساس شواهد موجود اوپیوئیدهای درون‌زا و برون‌زا در آزاد سازی هورمون‌های لوب قدامی هیپوفیز از طریق هیپوتالاموس نقش دارند (۱۲). در ساختار بافتی آدنوهیپوفیز پنج نوع سلول رنگ پذیر (کروموفیل) وجود دارد. معمولاً نوع ترکیب سلولی آدنوهیپوفیز به‌صورت درصد بیان می‌شود. بیشترین درصد سلول‌های آدنوهیپوفیز متعلق به سوماتوتروپ‌ها می‌باشد (حدود۵۰٪ سلول‌های کروموفیل) در حالی که سلول‌های ماموتروپ حدود یک پنجم کل سلول‌های کروموفیل آدنوهیپوفیز (حدود ۱۵ تا ۲۰٪) را شامل می‌شوند (۱۹). احتمالاً کاهش آزاد شدن دوپامین از هسته قوسی هیپوتالاموس با واسطه بتا اندورفین

که یک اوپیوئید درون‌زاست و مورفین به‌عنوان یک اوپیوئید برون‌زا، موجب افزایش ترشح پرولاکتین می‌شود. از این‌رو شاید بتوان براساس شواهدی که از نتایج دیگر محققین وجود دارد و نتایج حاصل از تحقیق حاضر، افزایش نسبت درصد تعداد سلول‌های ترشح کننده پرولاکتین و کاهش نسبت درصد تعداد سلول‌های ترشح کننده هورمون رشد را در لوب قدامی هیپوفیز به اثر متفاوت مورفین بر دو نوع سلول اسیدوفیل آدنوهیپوفیز نسبت داد.

در تأیید یافته‌های حاصله از تحقیق حاضر می‌توان به شواهد بالینی – آسیب‌شناسی که از وجود میکروآدنومای خوش خیم در سلول‌های ماموتروپ آدنوهیپوفیز حکایت می‌کند، استناد کرد. برای درمان ضایعات فوق‌الذکر از داروهای شبه دوپامینی مانند بروموکریپتین یا کابرگولین استفاده می‌شود. همانطور که قبلاً هم ذکر شد دوپامین اثر مهاری بر روی سلول‌های ماموتروپ و ترشح پرولاکتین از آن‌ها دارد. در ۹۰٪ بیمارانی که به مدت یک سال از داروی فوق استفاده کرده‌اند، اندازه میکروآدنوما تا ۵۰٪ کاهش داشته است. در واقع با تجویز دوپامین رشد میکروآدنومای سلول‌های ماموتروپ نیز کنترل و یا حتی پسرفت می‌کند و احتمالاً فقدان این اثر مهاری در ایجاد میکروآدنومای سلول‌های ماموتروپ نقش دارد (۱۳). در توجیه و ارتباط این یافته بالینی با نتایج تحقیق حاضر می‌توان به این نکته اشاره کرد که احتمالاً همانطور که دوپامین با اثر مهاری خود علاوه بر جلوگیری از پیشرفت میکروآدنوما باعث کوچک شدن آن می‌شود، مورفین هم یا از طریق مهار سلول‌های دوپامینرژیک هسته قوسی هیپوتالاموس و کاهش دوپامین و یا به‌طور مستقیم (و با اثر بر روی سلول‌های ماموتروپ) باعث افزایش نسبت درصد سلول‌های ماموتروپ می‌شود. از طرفی شاید بتوان کاهش نسبت درصد سلول‌های سوماتوتروپ را به اثر مورفین بر پیشبرد مرگ سلول‌های سوماتوتروپ نسبت داد.

نکته دیگری که باید به آن توجه داشت حضور نوع دیگری از سلول‌ها در بین سلول‌های اسیدوفیل آدنوهیپوفیز و تحت عنوان ماموسوماتوتروپ MS است. وجود سلول‌های فوق که قادر به ترشح هر دو هورمون رشد و پرولاکتین می‌باشند، با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی در لوب قدامی هیپوفیز موش صحرایی، موش، خفاش، میمون، انسان، بز، سمور، گوسفند و گاو تأیید شده است. میزان سلول‌های MS در لوب قدامی هیپوفیز گاو در حدود ۲۶٪ سلول‌های اسیدوفیل گزارش شده است (۲۰). کاهش و افزایش وابسته به سن سلول‌های MS توام با کاهش و افزایش سلول‌های ماموتروپ نیز می‌باشد. هر چند که در تحقیق حاضر تلاشی برای بررسی سلول‌های فوق انجام نشد اما با توجه به ارتباط بین سلول‌های MS و سلول‌های ماموتروپ، شاید بتوان تغییر در تعداد و نسبت درصد سلول‌های MS را انتظار داشت.

در بررسی انجام شده و برای داشتن گواهی بر نتایج به دست آمده از مطالعه اثر مورفین بر تعداد سلول‌های اسیدوفیل آدنوهیپوفیز، سطح سرمی پرولاکتین نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصله از افزایش معنی‌دار سطح سرمی پرولاکتین در پی مصرف مورفین حکایت داشت. بر اساس نتایج Xiao و همکاران در سال ۲۰۰۱، افزایش ترشح پرولاکتین یا به واسطه افزایش ترشح توسط تعدادی سلول ثابت و یا به دلیل افزایش تعداد سلول‌ها می‌باشد (۲۱). گزارش Grossman در سال ۱۹۸۱ افزایش ترشح پرولاکتین را در پی مصرف مورفین نشان داد (۲۲). نتایج مشتاقی و همکاران نیز حاکی از افزایش تولید هورمون‌های لوب قدامی هیپوفیز در افراد سیگاری بود که هم‌زمان تریاک هم استفاده می‌کردند (۳). با این وجود نتایج تحقیق Gilbeau و همکاران (۲۳) از کاهش میزان پرولاکتین در پی اعتیاد به مورفین حکایت می‌کند.

دوز مصرفی مورفین، مدت مصرف یا طول دوره اعتیاد و زمان نمونه‌برداری و در نهایت جنس حیوان مورد مطالعه

احتمالاً از دلایلی است که در حصول نتایج متفاوت دخالت دارد. از این‌رو برای اطمینان از نتایج حاصله پیشنهاد می‌شود که تحقیق انجام شده در گروه‌های با طول دوره اعتیاد متفاوت و با دوزهای متفاوت و بر روی حیوان ماده و ضمناً با تأکید بر روی سلول‌های ماموسوماتوتروپ انجام شود تا با مقایسه نتایج به دست آمده بهتر بتوان در مورد اثرات مورفین بر آدنوهیپوفیز که تأثیر بسیاری بر غدد اندوکرین بدن دارد اظهار نظر کرد.

سپاسگزاری

مقاله مذکور منتج از طرح پژوهشی مصوب شورای پژوهشی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان به شماره ۹۱۴-۸۶ بوده است. نویسندگان مقاله مذکور از حمایت‌های مادی و معنوی این مرکز کمال امتنان و سپاس را دارند.

Abstract

Effect of Morphine on the Number of Adenohypophysis Acidophil Cells in Male Rat

Ezzatabadi M., Ph.D.[1], Mirhosseini M., B.Sc.[2], Dabiry Sh., Ph.D.[3], Rezaeizadeh A, B.Sc.[2], Eftekhar Vaghefi S.A., Ph.D.[4]

1. Assistant Professor, Department of Anatomy, School of Medicine & Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Research Assistant, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3. Professor of Pathology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran 4. Assistant Professor of Anatomy, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Introduction: The influence of morphine on pituitary secretion through μmu receptors has been nearly known. It is also reported that morphine has an effect on cell proliferation. In the present study we investigated the effect of morphine on the proliferation of acidophil cells of adenohypophysis in male rat.

Method: This study has been carried out on 14 adult male Wistar rats divided into two groups of morphine dependent and control. The animals in morphine-dependent group were addicted through consumption of morphine for 21 days. After controlling withdrawal syndrome signs, serum prolactin level was determined by Elisa method. In the next step after anesthetizing animals and performing cardiac perfusion, the hypophysis was removed and fixed at 10% formalin. After processing, staining was done by routine immuno-histochemistry method and the number of mammotropes and somatotropes in morphine-dependent and control groups were compared.

Results: Mean prolactin production in dependent group as compared with control group showed significant increase. There was a significant increase in the ratio of mammotropes to acidophil cells and a significant decrease in the ratio of somototrops to acidophil cells in morphine-dependent group compared to the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Morphine dependency may lead to increase in the percentage of prolactin secreting cells and serum prolactin level and decrease of growth hormone secreting cells.

Keywords: Morphine dependence, Adenohypophysis, Acidophil cells, Rat

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(2): 162-170

References

1. Hardman JG, Limbard LE, Gilman AG (editors): Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed., New York, McGraw–Hill Inc., 2001; pp596-73.
2. Brownstien MJ. A brief history of opiates opioid, peptides and opiod receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90(12): 5391-3.
3. Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeeli F, Dabiri S. Enhanced prolactin levels in opium smokers. *Addict Biol* 2005; 10(4): 345-9.
4. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiote agonist activity. Nature 1975; 258(5536): 577-80.
5. Elvenes J, Andjelkov N, Figenschau Y, Seternes T, Bjorkoy G, Johansen O. Expression of functional mu-opioid receptors in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(1): 202-7.
6. Bigliardi-Qi M, Gaveriaux-Ruff C, Zhou H, Hell C, Bady P, Rufli T, *et al.* Deletion of Delta–opioid receptor in mice alters skin differentiation and delays wound healing. Differentiation 2006; 74(4): 174-85.
7. Glasel JA. The effects of morphine on cell proliferation. *Prog Drug Res* 2000; 55: 33-80.
8. Yin D, Woodruff M, Zhang Y, Whaley S, Miao J, Ferslew K, *et al.* Morphine promotes Jurkat cell apoptosis through pro-apoptotic FADD/P53 and anti-apoptotic P13K/AKt/NF-*k* B pathways. *J Neuroimmunol* 2006; 174(1-2): 101-7.
9. Singhal PC, Sharma P, Sanwal V, Prasad A, Kapasi A, Ranjan R, *et al.* Morphine modulates proliferation of kidney fibroblasts. *Kidney Int* 1998; 53(2): 350-7.
10. Chuchkova NN, Glumova VA, Cherenkov IA, Iuminova NA. Interrelation of morphological parameters in the system of neuroendocrine regulation following long-term morphine administration. *Morfologiia* 2004; 125 (3): 81-5.
11. Del Valle-Soto ME, Vega JA, Hernandez LC, Martinez-Telleria A, Perez Casas A. Ultrastructural, immunocytochemical and morphometric studies of pituitary prolactin cells after chronic administration of met-enkephalin. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1991; 75(230): 19-24.
12. Idanpaan–Heikila JJ, Rauhala P, Tuomainen PK, Tuomainen P, Zolotov N, Mannisto PT. Morphine withrawal alters anterior pituitary hormone secretion, brain endopeptidase activity and brain monoamine metabolism in the rat. *Pharmacol toxicol* 1996; 78(3): 129-35.
13. Shenenberger Donald W. Hperprolactinema 2005; 12 pages. Available at: URL: http://www.emedicine.com/med/topic 1098.htm.Accessed 24/o2/2007.
14. Vidal S, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS. Reversible trans differentiation: interconversion of somatotrophs and lactotrophs in pituitary hyperplasia. *Mod Pathol* 2001; 14(1): 20-8.
15. Leung CM, Dai S, Ogle CW. Rapid induction of dependence to morphine in rats. *Neuropharmacology* 1986; 25(3):305-7.

16. Ulrika VM, Advanced laboratory methods in histology and pathology. USA, Armed Forces Institute of Pathology American Registry of Pathology Washington DC 1994; 3-11.

17. Zagon IS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Re epithelialization of human cornea is regulated by endogenous opioids. *Invest Opthalmol Vis Sci* 2000; 41(1): 73-81.

18. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. Opiates inhibit neurogeneis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(13): 7579-84.

19. Ross MH, Pawlina W, Histology, A text and atlas with correlated cell and molecular biology. 5th ed., USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2003; pp 691-693

20. Sato T, Yamaguchi T, Matsuzaki M, Satoh T, Suzuki A. Mammosomatotrophs develop within mammotroph clusters in bovine adenohypophysis. *Tissue Cell* 1999; 31(5): 499-504.

21. Peng XD, Park S, Gadelha MR, Coschigano KT, Kopchick JJ, Frohman LA, *et al.* The growth hormone (GH) -axis of GH receptor/ bindig protein Gene-disrupted and metallothionein-human GH releasing hormone transgenic mice: hypothalamic neuropeptide and pituitary receptor expression in the absence and presence of GH feedback. *Endocrinology* 2001; 142(3): 1117-23.

22. Grossman A, Moult PJ, Gaillard RC, Delitala G, Toff WD, Rees LH, *et al.* The opioid control of LH and FSH release: effects of a met-enkephalin analogue and naloxone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14(1): 41-7.

23. Gilbeau PM, Almirez RG, Holaday JW, Smith CG. Opioid effects on plasma concentrations of luteinizing hormone and prolactin in the adult male rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(2): 299-305.