

## بررسی اثر هروئین بر جنین موشهای سوری Balb/C معتاد

سیمین فاضلی پور، آزیتا سخنور

گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه تهران

(دریافت: ۸۰/۱۲/۲۱؛ پذیرش: ۸۱/۵/۲۸)

### چکیده

هروئین یکی از انواع اپیاتیاست که در حال حاضر به عنوان اعتیادآورترین ماده مخدر در ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ماده با عبور از سد جفتی می‌تواند بر جنین والدین معتاد نیز اثر بگذارد. میزان تأثیر آن بر جنین والدین معتاد به عواملی مانند میزان، زمان مصرف و مراحل مختلف بارداری، قبل از آن و طول زمان اعتیاد والدین بستگی دارد. در پژوهش حاضر، هروئین، به عنوان یک ماده مخدر، انتخاب و اثرات آن بر جنین موش سوری Balb/C معتاد مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. موشهای نر و ماده (۳۰-۲۵ گرم) به گروههای مختلف آزمایشی، شم و کنترل،  $n=10$ ، بر مبنای زمان اعتیاد والدین و میزان مصرف طبقه‌بندی شدند. دز انتخابی از می نیمم ۰.۱ میلی‌گرم / میلی‌لیتر تا دز کشنده برای جنین و والدین می‌باشد که به صورت درون صفاقی تزریق شد بررسیها، عدم گامت‌زائی، کاهش گامت‌زائی، عدم تمایل جنسی، کاهش تمایل جنسی، مرگ جنین و والدین را شامل می‌باشد، کاهش معنی داری بین وزن جنین و طول فرق سر - نشیمنگاه بین گروه‌های آزمایشی با کنترل و شم  $P < 0.001$  و ناهنجاریهای نظیر زوائد انگشتی، آشفستگی در قطبیت اندامهای حرکتی، خونریزیهای زیر پوستی و جنین آتروفی مورد مطالعه قرار گرفت.

**واژه‌های کلیدی:** هروئین، ناهنجاری، اعتیاد، جنین موش سوری Balb/C

## مقدمه

بررسیها و مطالعات گذشته نشان داده‌اند که جنین پستانداران (من جمله انسان) همواره در معرض خطر ناشی از مواد مختلفی است که مادر آن را دریافت می‌دارد (Aufreire, 1987 ; Baran, 1982 ; Fazel, 1995 ; Grodon, 1985). اپی‌تتها با عبور از سد جفتی ضمن تأثیر بر سلامت مادر، بر سلامت جنین نیز مؤثرند (Macqueen, 1998 ; Nehlig, 1994). (Salo, 1996 ; sheridan, 1980 Fraser, 1977).

هروئین از جمله موادی است که مصرف آن بر سلامت جسمی و روانی افراد معتاد مؤثر افتاده (Auriacomb, 1999 ; Garcia, Sevilla , 1994 ; Xiao , 1980 ; Macqueen, 1998). خصوصاً مادران معتاد می‌توانند از طریق جفت این ماده را به جنین انتقال داده و اثرات سوء برجین به‌جای بگذرانند (Auria Comb, 1999).

در این پژوهش، اثرات ناهنجاری‌زای دو شکل از هروئین (از مشتقات مورفین است) مورد بررسی قرار گرفت. هروئین به دو فرم خالص (پودر بسیار نرم و سفید رنگ) و ناخالص (قهوه‌ای رنگ) موجود است که از مواد مخدری مانند کافئین، کودئین، مونو استیل مورفین، و مواد غیر مخدری مانند پودر گلوکز، شیر خشک، پودر بی‌کربنات تشکیل شده است به دلیل استفاده افراد معتاد از هروئین ناخالص در ایران، اثرات خالص و ناخالص آن بر موش سوری نژاد Balb/C که تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته بررسی و نتایج حاصل با یکدیگر مقایسه گردید.

## مواد و روشها

الف- هروئین به دو صورت خالص تهیه شده از سازمان بهداشت جهانی و ناخالص (شانزده درصد) تهیه شده از ستاد مبارزه با مواد مخدر.

ب- حیوانات: موش بالغ سوری نژاد Balb/C (۲۵ تا ۳۰ گرم) از مؤسسه سرم سازی رازی حصارک کرج تهیه شده و در شرایط مناسب ۲۳ درجه ، ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، تهویه مطبوع، آب و غذای کافی، رطوبت ۴۵-۵۵٪ که در اتاق پرورش حیوانات دانشکده علوم دانشگاه تهران نگهداری شدند

## روش آزمایش

موشها به سه گروه زیر تقسیم شدند:

کنترل: به عنوان شاهد و بدون استفاده از هروئین.

شم: تزریق روزانه ۰/۲۵ میلی‌گرم / میلی لیتر سرم فیزیولوژی به صورت درون صفاقی (IP)

آزمایشی: موشهای این گروه به هشت دسته تقسیم شدند. ماده‌ها در سه دسته قبل از بارداری، بعد از بارداری و قبل و بعد از بارداری معتاد و نرها به دو دسته سالم و معتاد طبقه بندی شدند. میزان مصرف هروئین برای گروه‌های مختلف ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی در نظر گرفته شد و به صورت درون صفاقی به موشهای گروه‌های آزمایشی تزریق شد. گروه‌هایی که میزان مصرف هروئین آنها ۰/۱ میلی‌گرم / میلی‌لیتر پیش‌بینی شده بود در دو روز اول ۰/۱ میلی‌گرم / میلی‌لیتر، در دو روز دوم ۰/۲ میلی‌گرم / میلی‌لیتر، در دو روز سوم ۰/۳ میلی‌گرم / میلی‌لیتر و از روز هفتم به بعد ۰/۴ میلی‌گرم / میلی‌لیتر، و برای گروه‌هایی که دز مصرفی آنها ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر بود به همین ترتیب تکرار شد. طبقه‌بندی موشهای گروه آزمایشی:

- ماده معتاد قبل از بارداری با نر سالم (FA1MN)

- ماده معتاد قبل از بارداری با نر معتاد (FA1MA)

- ماده معتاد بعد از بارداری با نر سالم (FA2MN)

- ماده معتاد بعد از بارداری با نر معتاد (FA2MA)

- ماده معتاد قبل و بعد از بارداری با نر سالم (FA12MN)

- ماده معتاد قبل و بعد از بارداری با نر معتاد (FA12MA)

- ماده سالم با نر معتاد (FNMA)

- ماده معتاد بعد از بارداری با نر سالم که از هروئین خالص استفاده کرده‌اند (FA2MN)

پس از تیمار موشها به هروئین (از آنتاگونیست مواد مخدر استفاده شد)، موشهای گروه‌های مختلف آزمایشی را در یک قفس کنار هم قرار داده، با مشاهده واژینال پلاک (در پوش واژنی) و اطمینان از بارداری، روز مشاهده درپوش واژنی را روز صفر بارداری اعلام و تا روز ۱۷ جنینی تحت کنترل و تیمار قرارداداده، سپس آنها را بیهوش نموده و جنین‌ها را از رحم خارج، پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک بررسی تغییرات کمی (وزن جنین، طول فرق سر - نشیمنگاه، و وزن و قطر جفت) و کیفی (جنین‌های آتروفیه، جنین C شکل، خمیدگیهای غیر طبیعی در ستون مهره‌ها و محور دست و پا، جنین‌های با پلک باز، زائده‌های انگشتی) جنین‌ها صورت گرفت. برای مطالعه صفات کمی و مقایسه گروه‌های کنترل و شم با گروه‌های آزمایشی از آزمون T-student و برای مقایسه هشت گروه آزمایشی از تحلیل واریانس استفاده شد.

## نتایج:

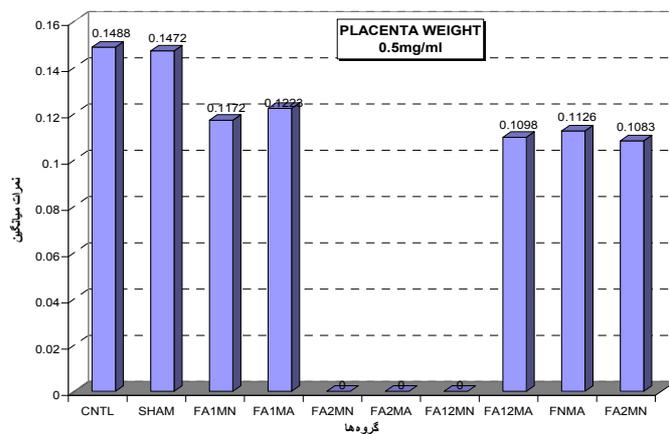
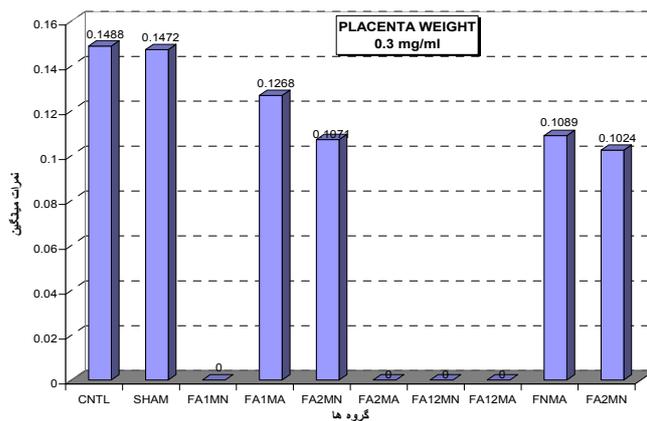
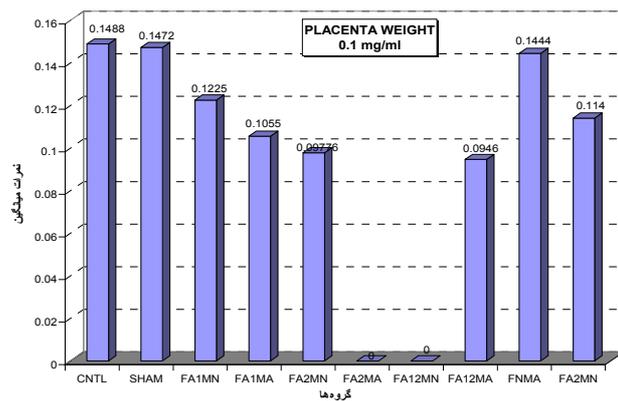
**مطالعات کمی:** در بررسی اثر هروئین بر جنین موشهای سوری معنادار (با مقادیر مصرف ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵ میلی گرم / میلی لیتر) میزان بارداری، وزن جنین طول فرق سر نشیمنگاه، قطر و وزن جفت) مورد بررسی قرار گرفته و نتایج زیر حاصل شد.

در مقایسه درصد جنین های تشکیل شده گروه های کنترل و شم تفاوت قابل ملاحظه ای دیده نشد و میزان بارداری ۹۳-۹۱٪ بود در صورتی که در بعضی از گروه های آزمایشی میزان بارداری به ۵-۱۴٪ کاهش یافت (جدول ۱- الف، ب و ج)، به علاوه، در بسیاری از گروه های آزمایشی جنین به رشد و نمو ادامه نداده و جذب یا سقط جنین صورت گرفته بود. در بررسی اثر هروئین بر وزن و طول فرق سر - نشیمنگاه جنین بین گروه کنترل و شم تفاوت معنی داری مشاهده نگردید، در صورتی که بین گروه کنترل و گروه های آزمایشی تفاوت معنی داری ( $P < 0/0001$ ) بود (نمودار ۲ و ۴- الف، ب و ج).

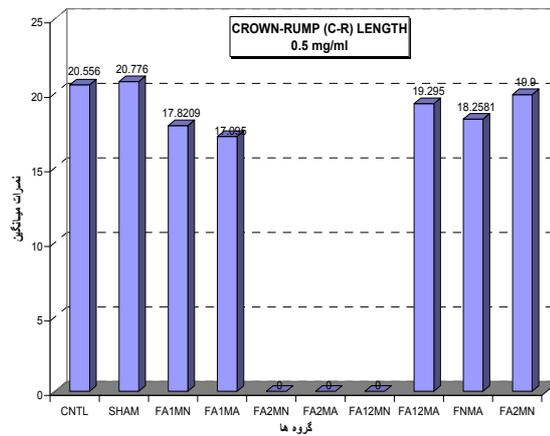
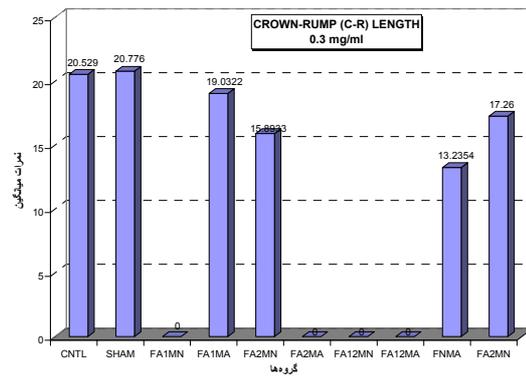
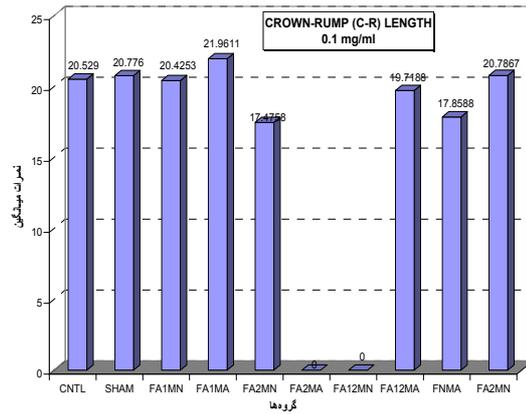
در بررسی اثر هروئین بر وزن و قطر جفت بین گروه کنترل و شم تفاوت معنی داری مشاهده نگردید در صورتی که بین گروه کنترل و اغلب گروه های آزمایشی تفاوت معنی داری ( $P < 0/0001$ ) بود (نمودار ۱ و ۳- الف، ب و ج).

**مطالعات کیفی:** پس از اندازه گیری تغییرات کمی، جنین ها با فیکساتیو بوئن فیکس شده، و ناهنجاری های حاصل مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه درصد جنین های ناهنجار تفاوتی را بین گروه کنترل و شم نشان نداد در صورتی که درصد ناهنجاری ها در گروه کنترل و گروه های آزمایشی تفاوتی را نشان داد (جدول ۱- الف، ب و ج).

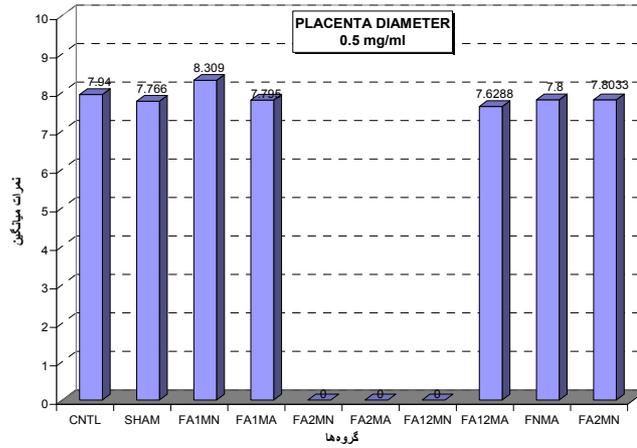
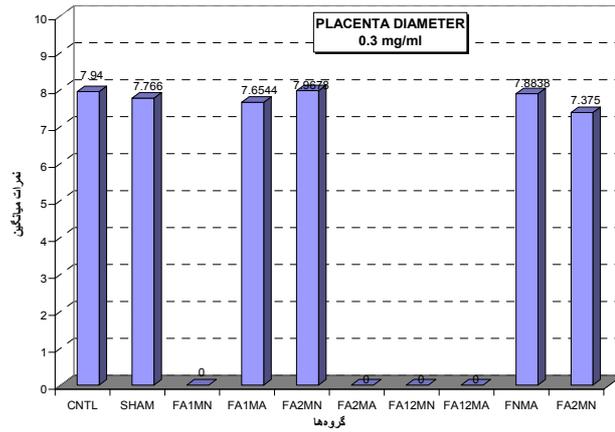
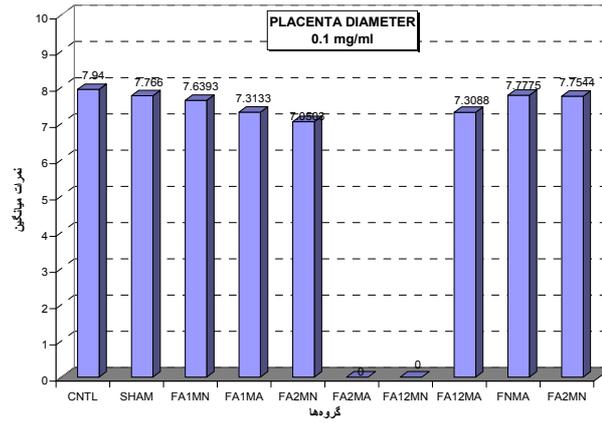
در گروه های با میزان ۰/۱ میلی گرم / میلی لیتر تا ۶۶٪، در گروه های با میزان مصرف ۰/۳ میلی گرم / میلی لیتر تا ۷۵٪ و در مقدار مصرف ۰/۵ میلی گرم / میلی لیتر تا ۵۰٪ مشاهده شد. ناهنجاری های مشاهده شده در گروه های مختلف شامل جنین رشد نکرده، آتروفیه شدن جنین، جنین با خمیدگی در ناحیه ستون مهره ها، جنین با انحراف محور بدن، دست، پا و دم، زائده انگشتی یکطرفه و دوطرفه، خونریزی های زیر پوستی در بخش های مختلف بدن، جنین کشیده و تغییر در جفت (جفت کوچک، جفت بزرگ، جفت بهم چسبیده، خونریزی در جفت) می باشد (شکل ۱۱-۱).



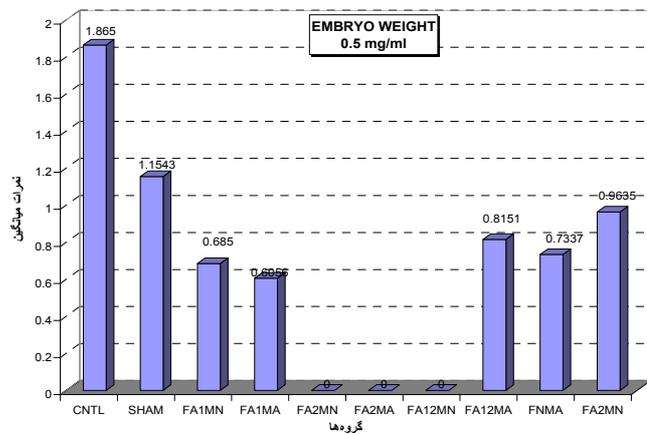
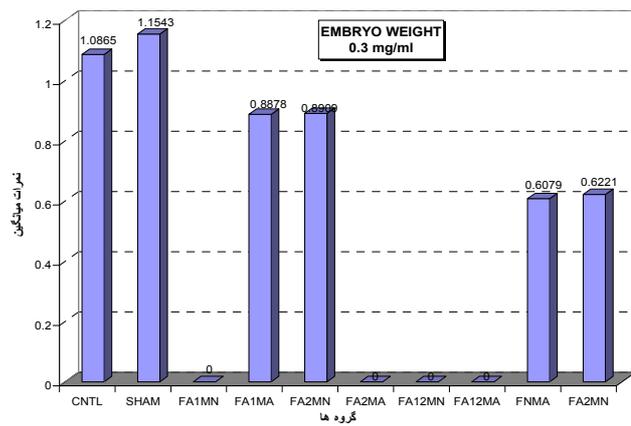
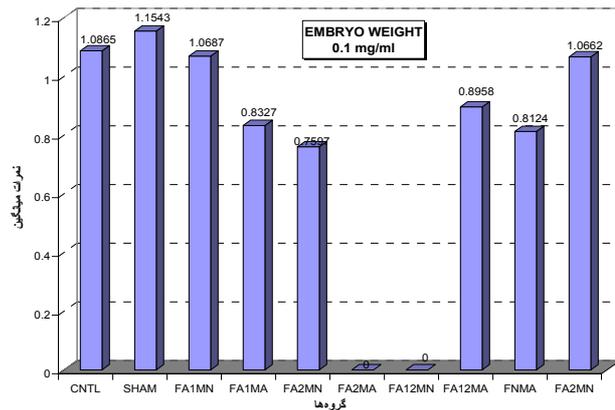
نمودار ۱- آزمون t در رابطه با وزن جفت با مقدار مصرف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر



نمودار ۲- آزمون t طول فرق سری-نشیمگاهی با مقدار مصرف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر



نمودار ۳- آزمون t قطر جفت با مقدار مصرف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی گرم / میلی لیتر



نمودار ۴- آزمون t وزن جنین با مقدار مصرف ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ میلی گرم / میلی لیتر

جدول ۱- الف- درصد جنینهای طبیعی و غیرطبیعی و حاملگی با مقدار مصرف 1 mg / m ۰/۱

ردیف	گروهها	جنین طبیعی	جنین غیرطبیعی	حاملگی با جنین	حاملگی بدون جنین	بدون حاملگی
۱	CNTL	۰/۹۱	۰/۰۹	۰/۱۰۰	—	—
۲	SHAM	۰/۹۳	۰/۰۷	۰/۱۰۰	—	—
۳	FA1MN	۰/۳۷۵	۰/۶۲۵	۰/۵۰	۰/۳۳	۰/۱۷
۴	FA1MA	۰/۳۳	۰/۶۶	۰/۱۴	۰/۷۲	۰/۱۴
۵	FA2MN	۰/۴۰	۰/۶۰	۰/۴۳	۰/۵۷	—
۶	FA2MA	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۷	FA12MN	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۸	FA12MA	۰/۴۴	۰/۵۶	۰/۲۵	۰/۵۰	۰/۲۵
۹	FNMA	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۲۰	۰/۴۰	۰/۴۰
۱۰	(FA2MN) خالص	۰/۷۸	۰/۲۲	۰/۲۵	۰/۷۵	—

جدول ۱- ب- درصد جنینهای طبیعی و غیرطبیعی و حاملگی با مقدار مصرف 1 mg / m ۰/۳

ردیف	گروهها	جنین طبیعی	جنین غیرطبیعی	حاملگی با جنین	حاملگی بدون جنین	بدون حاملگی
۱	CNTL	۰/۹۱	۰/۰۹	۰/۱۰۰	—	—
۲	SHAM	۰/۹۳	۰/۰۷	۰/۱۰۰	—	—
۳	FA1MN	—	—	—	۰/۸۰	۰/۲۰
۴	FA1MA	۰/۵۶	۰/۴۴	۰/۲۹	۰/۴۲	۰/۲۹
۵	FA2MN	۰/۳۳	۰/۶۷	۰/۳۳	۰/۶۷	—
۶	FA2MA	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۷	FA12MN	—	—	—	۰/۸۰	۰/۲۰
۸	FA12MA	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۹	FNMA	۰/۳۱	۰/۶۹	۰/۳۳	۰/۳۳	۰/۳۳
۱۰	(FA2MN) خالص	۰/۲۵	۰/۷۵	۰/۳۳	۰/۶۷	—

جدول ۱- ج - درصد جنینهای طبیعی و غیرطبیعی و حاملگی با مقدار مصرف 1 mg / m ۰.۵

ردیف	گروهها	جنین طبیعی	جنین غیرطبیعی	حاملگی باجنین	حاملگی بدون جنین	بدون حاملگی
۱	CNTL	۰/۹۱	۰/۰۹	۰/۱۰۰	—	—
۲	SHAM	۰/۹۳	۰/۰۷	۰/۱۰۰	—	—
۳	FA1MN	۰/۹۱	۰/۰۹	۰/۲۵	۰/۵۰	۰/۲۵
۴	FA1MA	۰/۵۰	۰/۵۰	۰/۱۷	۰/۵۰	۰/۳۳
۵	FA2MN	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۶	FA2MA	—	—	—	۰/۱۰۰	—
۷	FA12MN	—	—	—	۰/۶۰	۰/۴۰
۸	FA12MA	۰/۷۵	۰/۲۵	۰/۲۰	۰/۴۰	۰/۴۰
۹	FNMA	۰/۷۷	۰/۲۳	۰/۳۳	۰/۳۳	۰/۳۳
۱۰	(FA2MN) خالص	۰/۷۸	۰/۲۲	۰/۳۳	۰/۶۷	—

ماده : F = Female : نر : M = Male : سالم : N = Normal معتاد : A = Addict : کنترل : CNTL

قبل از بارداری : ۱ بعد از بارداری : ۲ قبل و بعد از بارداری : ۱۲



شکل ۱- جنینهای آتروفیه در رحم موش تیمار شده با هروئین (بزرگنمایی 7.5X)



شکل ۳- زائده انگشتی دوطرفه در جنین ۱۷ روزه تیمار شده با هروئین (بزرگنمایی 10X)



شکل ۲- جنین سالم ۱۷ روزه موش سوری (بزرگنمایی 10X)



شکل ۵- انحراف در محور اندام حرکتی تحتانی (بزرگنمایی 10X)



شکل ۴- انحراف در محور اندام حرکتی (بزرگنمایی 10X)



شکل ۷- جنین C شکل و رشد نکرده  
(بزرگنمایی 10X)



شکل ۶- انحراف محور بدن در سطح  
شکمی (بزرگنمایی 10X)



شکل ۹- جنین ۱۷ روزه با پلک باز  
(بزرگنمایی 17X)



شکل ۸- جنین کشیده و بدون خمیدگی  
طبیعی در ستون مهره‌ها (بزرگنمایی 10X)



شکل ۱۱- جفت به هم چسبیده  
(بزرگنمایی 10X)

شکل ۱۰- جفت کوچک - جفت بزرگ  
(بزرگنمایی 10X)

#### بحث

نتایج به دست آمده از مطالعه اثر هروئین بر جنین موشهای سوری معتاد نشان می‌دهد که هروئین می‌تواند با عبور از سد جفتی و رسیدن به جنین اثرات کمی و کیفی در جنین والدین معتاد ایجاد کند (Busquets, 1995 ; Garcia, Sevilla *et al.*, 1996).

در بررسی‌های انجام شده مشخص شد که هروئین می‌تواند در فعالیت جنسی معتادان اختلال ایجاد کرده و اوولاسیون و اسپرماتوژنز را از طریق تأثیر بر محور مغز-هیپوفیز، گناد بلوکه کند (Johnson, 1980 ; Sheridan, 1980). به علاوه، تمایلات جنسی کم در موشهای نر و ماده نشان دهنده اثر هروئین بر گامت‌زایی و تغییر در میزان ترشح هورمونهای جنسی است که در بعضی موارد این مسئله موجب عدم باروری به میزان صد درصد بوده است برخی اوقات، با مشاهده واژینال پلاک به دلیل جذب یا سقط جنین بارداری مشاهده نگردید که با یافته‌های قبلی مطابقت دارد (Auriacomb, 1999).

آتروفیه شدن جنین‌های والدین معتاد نیز می‌تواند دلیلی دیگر بر اثر هروئین بر بخشهای مختلف بدن منجمله جفت باشد، که موجب اختلال در نقش تغذیه‌ای جفت و یا دریافت هروئین

بیشتر توسط جنین‌ها در اوایل دوران جنینی در سطحی وسیع‌تر به دلیل عدم تشکیل جفت در این زمان می‌باشد (شمس لاهیجانی، مریم سخنور ۱۳۷۶).

بررسی تغییرات کمی (مانند کاهش در وزن جنین و طول فرق سر- نشیمنگاه) که در جنین‌های گروه آزمایشی نسبت به کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0.0001$ ) می‌تواند به دلایل اثر هروئین بر رشته‌های دوک تقسیم و دپلی مریزه کردن آنها، کاهش تقسیم سلولی و در نهایت عدم رشد یا رشد کمتر باشد که این مطلب درباره بقیه اپیات‌ها (مانند مورفین) نیز صادق است (شمس لاهیجانی و مریم سخنور ۱۳۷۶). به علاوه هروئین با اثر بر بخش مرکزی غده آدرنال باعث افزایش ترشح آدرنالین، تنگ شدن عروق خونی، کاهش خونرسانی به جفت و در نتیجه کاهش رشد جنین می‌شود (Brands, Baskerville, 1979 ; Macqueen, 1998 ; Nehlig, 1994) (شمس لاهیجانی و مریم سخنور ۱۳۷۶)

مشاهده جنین‌های C شکل و خمیده از اثر هروئین بر سلول‌هایی مزانشیمی و تأخیر در تبدیل این سلول‌ها به غضروف و عدم تکوین دیسک مهره‌ای خبر می‌دهد (شمس لاهیجانی و مریم سخنور ۱۳۷۶).

وجود خونریزی‌های زیر پوستی در نقاط مختلف بدن از مشاهدات دیگر در این پژوهش است که نشان دهنده کاهش مقاومت رگ‌ها در اثر استفاده از هروئین است که در تیمار با مرفین، کوکائین و الکل نیز مشاهده می‌شود (Hunts, 1995 ; salo, 1996).

تغییر در محورهای طبیعی جنین (شامل خمیدگی‌های غیر طبیعی در ستون مهره‌ها و تغییر در محور دست و پا و دم) نشان دهنده عدم رشد طبیعی این اعضا که بیان از اثر اپیات‌ها بر میدان‌های ریخت‌زایی دارد (Parivar, 1993).

مشاهده جنین‌هایی با پلک باز از مشاهدات دیگر است که ناشی از کاهش رشد جنین در اثر هروئین است.

جفت به هم چسبیده و یا جفت کوچک که در مادران باردار معتاد مشاهده شده است دلیل دیگری بر اثر هروئین به عنوان یک عامل بازدارنده رشد است. به علاوه مشاهده جفت غول‌پیکر می‌تواند نشانی دیگر از اثر هروئین بر بعضی از جفت‌ها و عکس‌العمل این اندام برای جبران کاهش جریان خون باشد (Aufere, 1978 ; Johnson, 1980 ; Baran, 1982 ; Grodon, 1985) (شمس لاهیجانی و مریم سخنور ۱۳۷۶). همان گونه که ذکر شد یکی از گروه‌های تجربی با هروئین خالص (۰/۱ میلی‌گرم / میلی‌لیتر) تیمار شده و با گروه مشابه که از هروئین ناخالص استفاده کرده بودند مقایسه شدند، نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه

تجربی ( $P < 0.0001$ ) وجود دارد که دلیل بر اثبات اثر کمتر یک نوع ماده مخدر نسبت به تأثیر چند ماده مخدر به صورت همزمان می‌باشد (شمس لاهیجانی و مریم سخنور ۱۳۷۶).  
 بعلاوه، کاهش تغییرات کمی و کیفی در گروه‌هایی که میزان مصرف هروئین در آنها ۰/۵ میلی‌گرم / میلی‌لیتر می‌باشد نشان دهنده این است که امکان دارد مصرف زیاد این مواد نسبت به مقادیر کم آن کاهش فعالیت گیرنده آنها در سطح سلول را موجب شود. وجود زائده‌های انگشتی یک طرفه یا دوطرفه در گروه‌های تجربی نشان دهنده اثر هروئین بر ساختار بافتی این اندامهاست که می‌تواند دلیل بر تجمع سلولها در این نواحی باشد.

## References

- Auriacombe M., (1999) *Pregnancy abortion and delivery in a cohort of heroin dependent patients treated with drug substitution in Aquitaine*. Presse- Med. Jan. 30, 28(4), 177.
- Aufrere, G., Bourhis B., (1987) *Effect of alcohol in Toxication during pregnancy on fetal and placental weight*, Experimental studies. Alcohol. **33**, 401-7.
- Busquets, X., Escriba, P.V., Sastre, M., (1995) *Loss of protein Kinase C- alpha beta in brain of heroin addicts and morphine-dependent rats*. J. Neurochem Jan, **64(1)**, 247-252.
- Brands B., Baskerville, J., Hirst, C., Gowdey, M., (1979) *Dependence in rats after one injection of heroin, LAAM – or hydromorphon- Zink Tannate*, Pharmacol-Biochem. Behav. Sep, **11(3)**, 279-82.
- Baran, D.T., (1982) *Alcohol-induced inhibition of fetal 25-(2H) hydroxyvitamin D and alpha (14c) aminoisobutyric acid accumulation in the pregnant rat*, Endocrinology, **111**, 1109-1113.
- Fazel A., (1995) *Cigarette smoke/ethanol-Induced limb defects in mouse embryos*, Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. **9**, 333-340.
- Fraser, F.C., (1977) *Interaction and multiple causes in: Handbook of teratology*, Wilson and Fraser, eds. **1**, 445-463.
- Grodon, B.H.J., (1985) *Prenatal alcohol exposure. Abnormalities in placental growth and fetal amino acid uptake in the rat*, Neonate. **47**, 113-9.
- Garcia-Sevilla, J.A., (1994) *Increased density of guanine nucleotide-binding proteins in the postmortem brain of heroin addicts*, Arch Gen Psychiatry Jun, **51(6)**, 494-501.
- Hunter E., (1995) *Effect of cocaine administration during early organogenesis on prenatal development and postnatal growth in mice*. Fundam, Appl. Toxicol **28**, 117-186.
- Jones, P.J.H., (1981) *Placental blood in rats fed alcohol before and during gestation*, Life Sci., **29**, 1153-4.
- Johnson, J.H., Rosecrans, J.A., (1980) *Blockade of ovulation by methadone in the rat: A central nervous system mediated acute effect*, J. pharmacol. Exp-Ther., Apr., **213(1)**, 110-113.

MacQueen, A.R., (1998) *Maternal use of heroin and methadone and infant birth weight*, *Addiction*, Sep., **93(9)**, 1433-4.

Nehlig A., deBry, G., (1994) *Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: A review on human and animal data*. *Neurotoxicology and Teratology*, **16(6)**, 531-543.

Parivar. K., (1993) *Atlas of embryology and experimental embryology*, (440-495).

Salo, A.L., Randall, C.L., Becker, H.C., (1996) *Effect of acute ethanol and cocaine administration on gestation days 14-17 in mice*, *Alcohol*, **13(4)**, 369-375.

Sheridan, P.J., (1980) *Effects of opiates on binding endrogen in rat forebrain*, *Int. J. Fertil.*, **25(1)**, 36-43.

Xiao, E., Luckhays, J., Niemann, W., (1980) *Acute inhibition of gonadotropin secretion by corticotropin-releasing hormone in the primate*, *Endocrinology*, **124(4)**, 1632-7.

شمس لاهیجانی، م.، سخنور، م.، (۱۳۷۶) بر روی جنین والدین معتاد به مرفین در موش  
سوری، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه شهید بهشتی.