

## تأثیر تزریق درون صفاقی کریستال مت بر روی محور هیپوفیز - گناد در موش‌های صحرایی نر بالغ

حمیرا حاتمی<sup>۱</sup>، نازلی خواجه نصیری<sup>۲\*</sup>

۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۲- دانشجوی دکتری، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۲ / تابستان ۹۴ / مسلسل ۶۴

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۲/۱ پذیرش مقاله: ۹۴/۴/۱

\* مقدمه: سوء استفاده از آفتمین‌های روان‌گردان (کریستال مت و اکستازی) در سالهای اخیر در بین نوجوانان و جوانان ایرانی رواج یافته است. این مواد اثرات مخرب بسیاری را در اندام‌های بدن بجا می‌گذارند. از این رو این مطالعه به منظور تعیین اثر کریستال مت روی محور هورمونی هیپوفیز - گناد موش صحرایی نر بالغ انجام شد.

\* مواد و روش‌ها: ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به چهار گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده کریستال مت با دوز ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. گروه‌های تجربی به مدت ۷ روز، کریستال مت را به شیوه درون صفاقی دریافت نمودند و پس از ۷ روز، خون از بطن چپ قلب موش‌ها گرفته شده و پارامترهای مورد نظر (تستوسترون، LH و FSH) توسط کیت الایزا اندازه‌گیری شد. آنالیز داده‌های حاصل، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-۱۶ صورت گرفت. مقایسه گروه‌های آزمایشی مختلف توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) انجام شد و  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

\* یافته‌ها: غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوز ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.05$ ). غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوز ۵، ۱۰ و ۱۵ کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.05$ ).

\* بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از سنجش‌های هورمونی می‌توان نتیجه گرفت که کریستال مت دارای اثرات مخرب بر روی محور هورمونی هیپوفیز - گنادی جنس نر دارد.

\* واژه‌های کلیدی: کریستال مت، هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون، محور هورمونی هیپوفیز - گناد.

\* آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم جانوری.

پست الکترونیک: N\_khajehnasiri@sbu.ac.ir

## مقدمه

مت‌آمفتامین جزء داروهای محرک سیستم عصبی مرکزی طبقه‌بندی می‌شود (۱). اثر تحریک‌کنندگی مت‌آمفتامین‌ها بر روی سیستم عصبی مرکزی از ساختار شیمیایی شبیه به اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین این ترکیب منشاء می‌گیرد (۲). البته اخیراً داروهایی به نام داروهای روان گردان از مشتقات آمفتامینی تولید شده‌اند که فعالیت اصلی آنها تخریب نورون‌های سروتونرژیک سیستم عصبی مرکزی است (۳). برخی جوانان بنا به دلایل گوناگون از جمله حس کنجکاوی، رهایی از فشارهای روانی و اجتماعی به این مواد پناه می‌برند (۴). مصرف مواد محرک روان گردان در ایران به خصوص در سال‌های اخیر افزایش یافته و جوانان تحصیل کرده و مرفه که سابقه مصرف سایر مواد، الکل و سیگار را دارند، مصرف‌کنندگان اصلی این داروها می‌باشند (۵). افزایش تمایل جوانان و نوجوانان (گروهی از جامعه که در سن تولید مثل می‌باشند) به داروهای روان گردان یکی از معضله‌های اساسی اجتماع بشمار می‌آید (۶). کریستال ان - متیل - ۱ - فنیل - پروپان - ۲ - آمین که به اختصار کریستال مت نیز نامیده می‌شود، جزء گروه آمفتامین‌ها است. اسامی خیابانی این ترکیب، کریستال یا سرعت می‌باشد. این ترکیب با تقلید اعمال آدرنالین بدن، سبب افزایش ضربان قلب، فشارخون، افزایش تعداد تنفس و انقباض رگ‌های خونی می‌گردد (۷). داروهای روان گردان علاوه بر اثرات مخرب که بر روی سیستم عصبی دارند اندام‌های مختلف از جمله قلب، کلیه‌ها و کبد، را نیز متأثر می‌سازند، که از آن جمله می‌توان به آریتمی قلبی، افزایش فشارخون، آسیب‌های کبدی، سندرم سروتونین، تشنج و کما اشاره کرد (۸). لازم به ذکر است که سیستم اندوکراین نیز از این اثرات مخرب در امان نمی‌ماند. تاکنون اثر کریستال مت بر روی محور هیپوفیز-گناد در ایران

مورد بررسی قرار نگرفته است و اکثریت مطالعات در زمینه اثرات اکستازی می‌باشد.

اسپراگو و همکاران در مطالعه‌ای که تأثیر اکستازی را به عنوان یک مت‌آمفتامین بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید مورد بررسی قرار دادند مشخص نمودند که اکستازی نقش تحریکی بر روی این محور داشته و از طریق اثر بر روی این محور، موجب افزایش دمای بدن می‌گردد (۳). گرا و همکاران نیز با بررسی تأثیر این ماده بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال از افزایش ترشح هورمون کورتیزول تحت تأثیر اکستازی خبر می‌دهند (۴). حسامی و همکاران در گزارشی، به اثرات مخرب اکستازی بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد جنس نر اذعان نموده و بیان کردند که مصرف طولانی مدت این ماده روان گردان اثرات مخربی بر محور هیپوفیز-گناد اعمال می‌کند (۹). تمامی مطالعات صورت گرفته در این زمینه، بیانگر عوارض سوء مصرف داروهای روان گردان بر روی سیستم اندوکراین می‌باشند.

حسامی و همکاران در بررسی خود نشان دادند که مقادیر هورمون لوتهینی (LH) تحت تأثیر تیمار خوراکی اکستازی، قرار نمی‌گیرد در حالی که هورمون محرک فولیکولی (FSH) نسبت به مصرف خوراکی این ماده تغییرات دوگانه‌ای را نشان می‌دهند به این صورت که مقادیر FSH در موش‌های که دوز پایین این ماده روان گردان را دریافت کرده بودند افزایش یافته اما مقادیر این هورمون در گروه موش‌های که با دوز بالای اکستازی تیمار شده بودند کاهش معنی داری را نشان می‌دهد (۹).

مقادیر نوروترانسمیترهای سروتونین (۱۰) و دوپامین (۱۱) در فضای خارج سلولی، تحت تأثیر مواد روان گردان، دچار تغییر می‌گردد. تغییر در مقادیر نوروترانسمیترهای مذکور به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم، ترشح هورمون‌های جنسی LH و FSH را متأثر می‌سازد (۱۲).

حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌خانه با دسترسی کافی به آب و غذا و دمای مناسب  $21 \pm 3$  درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی نگهداری شدند. لازم به ذکر است که کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. موش‌های صحرایی در ۴ گروه هفت تایی به شرح زیر طبقه بندی شدند:

$\bar{N}$  گروه کنترل: که روزانه از آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی در طی دوره آزمایش استفاده کرده و هیچ گونه حلال یا دارویی را دریافت نمی‌کردند (۱۶).

$\bar{N}$  گروه تجربی حداقل دارو: یک بار در روز (در زمان معین) ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارو را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کردند (۱۶).

$\bar{N}$  گروه تجربی متوسط دارو: یک بار در روز (در زمان معین) ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارو را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کردند (۱۶).

گروه تجربی حداکثر دارو: یک بار در روز (در زمان معین) ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارو را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کردند (۱۶).

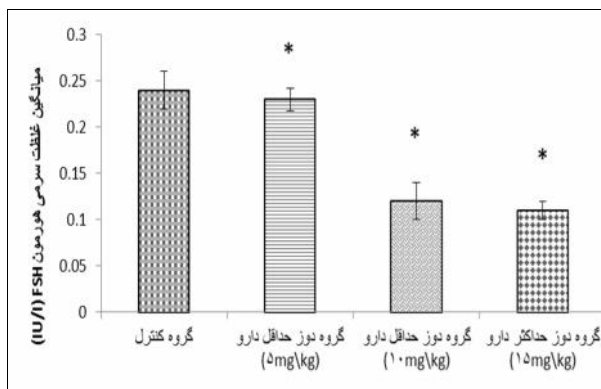
در پایان دوره ۷ روزه آزمایش تمامی موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین ( $100 \text{ mg/kg}$ ) و زایلازین ( $5 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش گردیدند (۱۷). خونگیری از قلب حیوانات بیهوش انجام گرفت. نمونه‌های خونی با دور  $3000 \text{ rpm}$  به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شده، سرم آن‌ها جدا و تا زمان سنجش هورمون‌ها در دمای  $20$ - درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. با استفاده از روش الیزا و کیت مخصوص تشخیص هورمون تستوسترون (ساخت شرکت DRG آلمان) و کیت‌های هورمونی LH و FSH (ساخت شرکت پیش‌تاز طب ایران) میزان هورمون‌ها سنجیده شد. مقادیر سنجش هورمون‌ها با روش‌های آماری ANOVA یک طرفه و آزمون TUKEY مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. در این

کاهش میزان تشکیل پلاک‌های واژینال در موش‌های صحرایی ماده‌ای که با نرهای تیمار شده با مت‌آمفتامین هم قفس شده بودند و نیز کاهش میزان تولد کلی موش از این موش‌های ماده از دیگر عوارض مضر داروهای روان گردان به حساب می‌آید که بر روی سیستم تولید مثلی اثر می‌گذارد. در نرهای دریافت کننده مت‌آمفتامین کاهش توانایی حرکت اسپرم نیز مشاهده می‌شود (۱۳). بررسی تقوی و همکاران نیز حاکی از تغییر نسبت تکثیر به آپوپتوزیس در بافت بیضه موش‌های صحرایی نر بالغ که تحت تیمار با آمفتامین قرار گرفته بودند، می‌باشد که این نیز به عنوان یکی از عوامل مؤثر در بروز مشکلات باروری در مردان وابسته به آمفتامین در نظر گرفته می‌شود (۱۴). نتایج به دست آمده در مورد تعیین اثرات اکستازی بر خصوصیات اسپرم موش صحرایی بالغ نیز نشان داد که مصرف مکرر و دوزهای بالای داروی اکستازی ممکن است باعث کاهش تعداد اسپرم‌های بالغ موجود در اپیدیدیم شود و اثرات منفی روی قدرت تولید مثل افراد معتاد داشته باشد (۹). همچنین گزارش شده است که مصرف مواد مخدر احتمالاً از طریق کاهش میزان ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) موجب هیپوگنادیسم در جنس نر می‌گردد (۱۵).

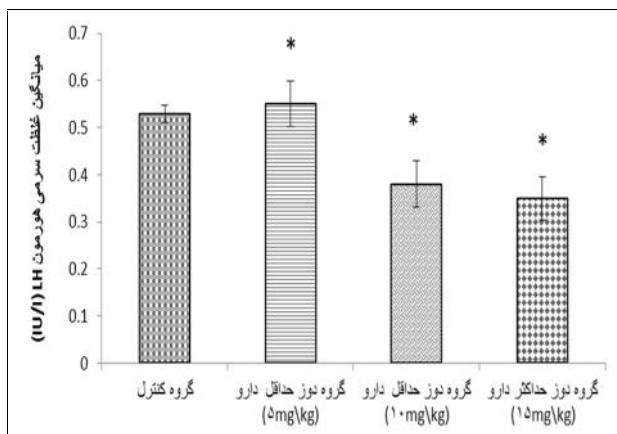
لذا با توجه به نتایج پژوهش‌های گذشته، و عوارض مخرب این مواد بر روی سیستم تولید مثلی، و نیز با عنایت به این مطلب که تاکنون در ایران پژوهشی در زمینه تعیین اثر مصرف کریستال مت بر روی محور هورمونی هیپوفیز - گناد صورت نگرفته است در این بررسی بر آن شدیم تا تأثیرات احتمالی مصرف قرص کریستال مت را بر روی محور هورمونی هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی نر مورد مطالعه قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی  $250$ - $300$  گرم استفاده شد.



نمودار ۲. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون محرک فولیکولی (FSH) در گروه‌های مختلف (\*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل ( $P < 0.05$ ).



نمودار ۳. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون محرک لوتئینی (LH) در گروه‌های مختلف (\*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل ( $P < 0.05$ ).

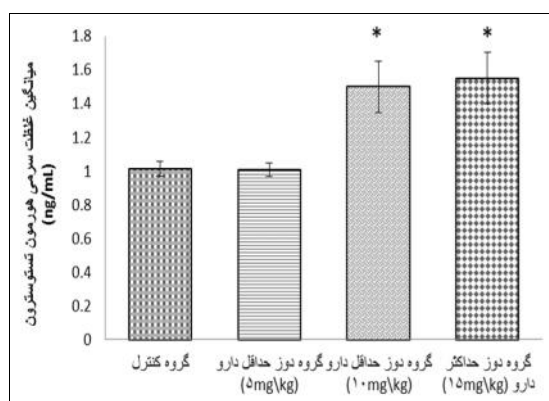
## بحث و نتیجه گیری

نتایج بررسی حاضر از افزایش میزان میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف تجربی (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) نسبت به گروه کنترل خبر می‌دهد به طوری که با افزایش دوز مصرفی کریستال مت یا شیشه میزان تستوسترون نیز افزایش می‌یابد (نمودار ۱). نتایج این مطالعه با کار پژوهشی که در آن مصرف خوراکی اکستازی به عنوان یکی از مشتقات مت‌آمفتامینی به عنوان تیمار انتخاب شده بود هم‌راستا می‌باشد (۹). در ضمن یافته‌های مطالعه‌ای که در آن

مطالعه سطح معنی دار ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد و مقادیر بر حسب میانگین  $\pm$  خطای معیار از میانگین بیان گردید.

## یافته‌ها

غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده دوز ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف (\*) نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه کنترل ( $P < 0.05$ ).

میزان غلظت پلاسمایی هورمون FSH در گروه دریافت‌کننده دوز حداقل  $0.23 \pm 0.02$ ، در گروه دوز متوسط  $0.12 \pm 0.01$  و در گروه دوز حداکثر  $0.11 \pm 0.01$  بوده است که نسبت به گروه کنترل  $0.24 \pm 0.02$  کاهش معنی داری را نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۲). غلظت پلاسمایی هورمون LH در گروه دریافت‌کننده دوز حداقل  $0.48 \pm 0.55$ ، در گروه دریافت‌کننده دوز متوسط  $0.49 \pm 0.38$  و در گروه دریافت‌کننده دوز حداکثر  $0.46 \pm 0.35$  بود که نسبت به غلظت هورمون در گروه کنترل  $0.53 \pm 0.01$  کاهش معنی داری را نشان می‌دهند ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۳).

اثر ۳ و ۴ متیلن دی اکسی متآمفتامین روی محور هورمونی هیپوفیز- گناد موش صحرایی نر نابالغ مورد بررسی قرار گرفته بود نیز در تأیید نتایج این تحقیق می‌باشد (۱۸). در مطالعه‌ای که توسط یاماموتو و همکاران صورت پذیرفته بود نشان داده شد که تیمار با دوزهای ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن متآمفتامین، موجب بروز تغییر در غلظت تستوسترون خون می‌شود، بطوری‌که ۶ ساعت پس از تزریق این دارو در گروه‌های دریافت کننده دوز ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن افزایش معنی‌داری در میزان تستوسترون مشاهده می‌شود که غلظت این هورمون پس از ۲۴ ساعت کاهش یافته و دوباره افزایش می‌یابد که افزایش مذکور در بررسی حاضر نیز مشاهده شده است (۱۹). مواد روان گردان نظیر ۳ و ۴ متیلن دی اکسی متآمفتامین باعث تخریب نورون های سروتونرژیک سیستم عصبی مرکزی و افزایش رهاسازی سروتونین از پایه‌های عصبی مغز می‌شوند (۲۰، ۲۱). مطالعات نشان دادند که مصرف داروهای مخرب نورون‌های سروتونرژیک (۲۲) و یا مشتقات متآمفتامینی (۲۳) موجب افزایش غلظت پرولاکتین می‌شود که این امر نیز افزایش ترشح تستوسترون را به دنبال دارد (۲۴).

در مطالعه حاضر میزان غلظت پلاسمای هورمون‌های LH و FSH با افزایش دوز تزریقی متآمفتامین کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودارهای ۲ و ۳). این یافته‌ها با نتایج مطالعه جمشیدپور و همکاران هم‌خوانی داشته (۱۸) اما تغییر مشهود در غلظت LH در تضاد با بررسی تیمار خوراکی اکستازی می‌باشد (۹). کاهش معنی‌داری که در غلظت خونی دو هورمون LH و FSH در مطالعه حاضر مشاهده شده است در بررسی صفری‌نژاد و همکاران که تحقیق خود را بر روی ۱۴۶ مرد مصرف‌کننده مواد مخدر پایه‌ریزی کرده بودند، نیز مشاهده شد، با این تفاوت که این کاهش معنی‌دار نبود (۲۵). مطالعات پیشین نشان دادند که تزریق تستوسترون در ناحیه میانی قاعده ای دور

هسته قوسی هیپوتالاموس در موش صحرایی نر عقیم، منجر به کاهش چشم‌گیری در میزان LH در گردش خون شده است (۲۶). دیگرسون و همکاران در مطالعه‌ای که تزریق وریدی مزمن (به مدت ۲۰ روز) و حاد (فقط یکبار) اکستازی را به عنوان تیمار برگزیده بودند نشان دادند که سطح mRNA هورمون GnRH کاهش می‌یابد (۲۷). مواد روان گردان موجب افزایش آزادسازی سروتونین می‌گردد (۲۰، ۱۹). با توجه به اینکه سروتونین از طریق گیرنده‌های 5HT2A اثر مهاری روی ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی هیپوفیزی دارد (۲۸)، کاهش سروتونین منجر به افزایش ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی از هیپوفیز می‌گردد. از طرفی سروتونین یکی از پیش سازهای اساسی در بیوسنتز ملاتونین است و کاهش آن موجب کاهش ترشح ملاتونین از سلول‌های پینئال می‌گردد که آن نیز منجر به افزایش نوسانی GnRH و در نتیجه افزایش فعالیت تولید مثلی می‌شود (۲۸). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مشتقات متآمفتامینی با افزایش میزان سروتونین موجب کاهش سطح GnRH گشته و ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی را کاهش می‌دهند. همچنین مواد روان گردان نظیر متآمفتامین‌ها با افزایش غلظت هورمون پرولاکتین منجر به افزایش سطح هورمون تستوسترون می‌گردد و تستوسترون نیز با اثر بر روی هیپوتالاموس موجب کاهش و مهار ترشح GnRH می‌شود که آن نیز سبب کاهش ترشح هورمون‌های جنسی LH و FSH می‌گردد. در ضمن بالا بودن غلظت هورمون تستوسترون تا حدی از طریق فیدبک منفی موجب کاهش ترشح هورمون‌های LH و FSH می‌شود. مطالعه بارینیس و همکاران که در آن بررسی تزریق اکستازی به‌صورت زیر جلدی یکبار در روز، با تواتر ۳ بار در هفته به مدت ۱۲ هفته صورت پذیرفته بود نشان داد که تیمار مزمن اکستازی بر روی محور هورمونی هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد اثر بلند مدتی ندارد و تغییرات مشهود در غلظت هورمون‌های مذکور وابسته به دوز

تسریع می‌نمایند. بطور کلی نتایج این مطالعه نشان دهنده اثرات تخریبی کریستال مت بر محور هیپوفیز- گناد در موش‌های صحرایی جنس نر می باشد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل محترم آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز تقدیر و تشکر می‌گردد.

نمی‌باشد که این نتیجه با یافته تحقیق حاضر در تضاد است چرا که با افزایش دوز مصرفی کریستال مت تغییرات حاصل مشهودتر می‌گردد (۲۹).

در پایان نتایج این بررسی نشان می‌دهد که آمفتامین‌ها بر روی هورمون‌های جنسی تأثیر گذار بوده و از طریق اختلالاتی که در سطح هورمون‌های جنسی نر (افزایش غلظت هورمون تستوسترون و کاهش غلظت هورمون‌های جنسی LH و FSH) ایجاد می‌کنند احتمال ابتلا به عقیمی و ناباروری را در جنس نر

## References

1. Comer SD, Hart CL, Ward AS, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of repeated oral methamphetamine administration in humans. *Psychopharmacology*. 2001; 155(4): 397-404.
2. Rosenhan, DL, Seliman MEP. *Abnormal Psychology*. Seyed Mohammadi Y. (Persian translator). Tehran: Arasbaran Publication. 2000; (In Persian).
3. Sprague JE, Banks ML, Cook VJ, Mills EM. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and sympathetic nervous system involvement in hyperthermia induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy). *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 305: 159-166.
4. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Caccavari R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') use history: Correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry research*. 2003; 120:115-124.
5. Mohtasham Amiri Z, Reza Zadeh Sadeghi S, Khatibi Bane F. Ecstasy Use Among High School Students in Lahidjan- 2005. *Iran J Epidemiol*. 2006; 1(2):47-52. (In Persian).
6. O'Malley P. Ecstasy for intimacy: potentially fatal choices for adolescents and young adults: update for the clinical nurse specialist. *Clin Nurse Spec*. 2005; 19(2): 63-64.
7. Parrott AC, Milani RM, Parmar R, Turner JD. Recreational ecstasy/MDMA and other drug users from the UK and Italy: psychiatric symptoms and psychobiological problems. *Psychopharmacol*. 2001; 159 (1): 77-82.
8. Schifano, F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology*. 2004; 173: 242-248.
9. Hesami Z, Khatamsaz S, Mokhtari M. The Effects of Ecstasy on Pituitary-Gonadal Axis and Spermatogenesis in Mature Male Rats. *Tabibeshargh*. 2009; 10(3):207-218. (In Persian).
10. Schmidt CJ, Levin JA, Lovenberg W. In vitro and in vivo neuro chemical effects of methylenedioxymethamphetamine on striatal monoaminergic systems in the rat. *brainBiochem Pharmacol*. 1987; 36:747-755.
11. Kahlig KM, Binda F, Khoshbouei H, Blakely RD, McMahon DG, Javitch JA, Galli A. Amphetamine induces dopamine efflux through a dopamine transporter channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005; 3495-3500.
12. Dirami G, Cooke BA. Effect of a dopamine agonist on luteinizing hormone receptors, cyclic AMP production and steroidogenesis in rat Leydig cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998; 150(2):393-401.
13. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T. Effect of Methamphetamine on Male Mice Fertility. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999; 25(5):353-358.
14. Taghavi MM, Moallem SA, Alavi SH. The Evaluation of Single Dose Effects of Methamphetamine on Proliferation and Apoptosis of Sperm Germ Cells in Mature

- Rat. Journal of Isfahan Medical School. 2009; 97:400-408. (In Persian).
15. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems [review]. *Endocrine Reviews*. 2010; 31:98-132.
  16. Hatami H, Banan Khojasteh SM, Rajabzade Mozirajy M. The effect of Crystal Meth on Anxiety Related Behavior in Male Rats. *Armaghane-danesh, Yasuj University of Original Article Medical Sciences Journal*. 2013; 18:173-183. (In Persian)
  17. Ayoub, R. Effect of exercise on spatial learning and memory in male diabetic rats. *Int J Diabetes & Metabolism*. 2009; 17:93-98.
  18. Jamshidpoor L, Frozanfar M, Hemayatkhah Jahroumi V, Kargar Jahroumi H. Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on pituitary-gonadal hormonized axis in immature male Rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2012; 42:17-22.
  19. Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, Abiru H, Shiota K, Mori C. Methamphetamine Induces Apoptosis in Seminiferous Tubules in Male Mice Testis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2002; 178:155-160.
  20. Fleckenstein AE, Volz TJ, Riddle EL, Gibb JW, Hanson GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007; 47:681-698.
  21. Capela JP, Carmo H, Remião F, Bastos ML, Meisel A, Carvalho F. Molecular and cellular mechanisms of ecstasy-induced neurotoxicity: an overview. *Mol Neurobiol*. 2009 ; 39 (3):210-271.
  22. Sharpe RM, McNeilly AS. The effect of induce hyperprolactinaemia on Leydig cell function and LH-induced loss of LH-receptors in the rat testis. *Mol Cell Endocrinol*. 1979; 16:19-27.
  23. Nash JF, Meltzer HY, Gudelsky GA. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4 methylene dioxy methamphetamine. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*. 1988; 245:873-879.
  24. Waeber C, Reymond O, Reymond M. Effects of hyper – and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chronic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated leydig cells. *Biology of reproduction*. 1983; 11:167-177.
  25. Safarinejada MR, Asgarib SA Farshic AR, Ghaedid GH, Kolahie AA, Iravanif SH, et al. The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reproductive Toxicology*. 2013; 36: 18-23.
  26. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(12):4059-4063.

27. Dickerson SM, Walker DM, Reveron ME, Duvauchelle CL, Gore AC. The Recreational Drug Ecstasy Disrupts the Hypothalamic- Pituitary-Gonadal Reproductive Axis in Adult Male Rats. *Neuroendocrinology*. 2008; 88(2): 95-102.
28. Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smitz J. Melatonin has dose-dependent effects on folliculogenesis, oocyte maturation capacity and steroidogenesis. *Toxicology*. 2006;228: 333-343.
29. Barenysa M, Maciaa N, Campsb L, de Lapuenteb J, Gomez-Catalana J, Gonzalez-Linaresb J, et al. Chronic exposure to MDMA (ecstasy) increases DNA damage in sperm and alters testes histopathology in male rats *Toxicology Letters*. 2009; 191: 40-46.