

بررسی سطح سرمی هورمونهای تستوسترون، پرولاکتین، LH و عنصر روی در معتادین به مواد مخدر

مریم عزیزی^۱، علی اصغر رستگاری^۲، امیرمسعود مشایخ^۳

^۱ کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوشیمی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
^۲ دکتری بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوشیمی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
^۳ کارشناس ارشد علوم تشریحی، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

نام نویسنده مسئول:

علی اصغر رستگاری

چکیده

مقدمه: اعتیاد عادت یا رفتاری است که اغلب ترک کردن آن مشکل است. مواد مخدر از مهمترین عوامل اعتیاد در جامعه می باشد. در دسترس بودن و تفریحات باغی و بزمی مواد مخدر باعث گسترش اعتیاد و جامعه معتادین شده است. کلینیکهای ترک اعتیاد در درمان از داروی متادون که مخدر ضعیف تری است، استفاده می کنند و اعتیاد کلاسیک در کنار اعتیاد باغی و بزمی در جامعه شیوع یافته است. بیماری اعتیاد شبکه عصبی مربوط به نظام پاداش، انگیزش، و حافظه را در مغز دچار اختلال کرده، و اختلال در این سیستمها در مغز باعث بروز عوارض بیولوژیکی، فیزیولوژیکی، اجتماعی و روحی می گردد.

روش بررسی: این مطالعه نیمه تجربی از نوع توصیفی تحلیلی مقطعی است. از بین مراجعه کنندگان کمپ ترک اعتیاد و آزمایشگاه تشخیص طبی به صورت تصادفی نمونه ها انتخاب شدند. اطلاعات براساس پرسشنامه جمع آوری گردید. ۵۰ نفر معتاد مورد مطالعه که همگی مرد بودند و سن آنها بین ۲۵-۴۸ و گروه کنترل نیز ۵۰ نفر که همگی مرد بوده و سن آنها بین ۲۳-۴۸ بود. برای تشخیص اعتیاد از روش استریپ تست و TLC و کروماتوگرافی گازی جرمی از نمونه ادرار استفاده شد و جهت آزمایشات هورمونی از روش الیزا از سرم جهت اندازه گیری عنصر روی از روش اسپکتوفوتومتری از سرم نمونهها استفاده شد.

یافته ها: میانگین پرولاکتین در گروه معتاد بیش از گروه کنترل است و بر اساس آزمون t، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$). میانگین هورمون LH در گروه معتاد کمتر از گروه کنترل است و بر اساس آزمون t، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$). میانگین هورمون تستوسترون در گروه معتاد کمتر از گروه کنترل است و بر اساس آزمون t، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$). میانگین عنصر روی در گروه معتاد کمتر از گروه کنترل است ولی بر اساس آزمون t، این اختلاف میانگین معنادار نیست ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: امروزه مواد مخدر در سطح جامعه گسترش فراوانی داشته است اثرات اعتیاد بر روی غدد بدن از جمله هیپوتالاموس و هیپوفیز، باعث کاهش هورمونهای جنسی و به تبع آن باعث کاهش توانایی جنسی شده که نتیجه آن از هم پاشیدگی خانوادهها رادامن زده است. بررسی میزان سطح سرمی عنصرروی در افراد سوء مصرف کننده مواد اعتیاد آور در برخی از تحقیقات انجام گرفته، کاهش این عنصر را نشان داده است با توجه به اثرات چند گانه عناصر کمیاب بر سیستم ایمنی و تاثیر آنها بر استعداد ابتلا به عوامل عفونت زا و دخالت این عناصر در واکنشهای شیمیایی درون بدن بررسی این عناصر در معتادین می تواند مفید باشد.

واژگان کلیدی: اعتیاد، مواد مخدر، پرولاکتین، تستوسترون، LH، عنصرروی.

مقدمه

اعتیاد یک بیماری است که در آن بیمار رفتاری که عوارض بدی دارد را متداوماً تکرار می‌کند. این بیماری با ایجاد اختلال در کنترل بر سیستم رفتار- پاداش، باعث تکرار آن رفتار می‌گردد [1]. بیماری اعتیاد مدارهای عصبی مربوط به نظام پاداش، انگیزش، و حافظه را در مغز دچار اختلال کرده، و اختلال در این سیستم‌ها در مغز باعث بروز عوارض بیولوژیکی، فیزیولوژیکی، اجتماعی و روحی می‌گردد. بررسی اعتیاد به عنوان عارضه‌ای روانی، اجتماعی و دیدگاه علوم پزشکی، روان‌شناسی و همین‌طور از دیدگاه‌های فلسفه، قانون، اخلاق و مذهب صورت می‌گیرد. از سال ۱۹۶۴ میلادی، سازمان بهداشت جهانی استفاده از عبارت وابستگی دارویی یا وابستگی به دارو را به جای اصطلاح اعتیاد توصیه نموده است [2]. اعتیاد وابستگی به مواد مخدر پدیده‌ای زیستی و بر دو نوع است: ۱- وابستگی روحی، به این صورت که بیمار با اصرار به دنبال مصرف مواد مخدر می‌رود تا حالات روحی و شخصی خود را خوشایند کند. ۲- وابستگی بدنی، یعنی حالتی که قطع دارو باعث بوجود آمدن علائمی می‌شود که خوشایند بیمار نیست. گفته می‌شود که بدن به یک حالت تعادلی جدید در خلال مصرف مواد مخدر می‌رسد که اگر این تعادل با مصرف نکردن مواد مخدر به هم بخورد، بدن به گونه‌ای مخالف عمل می‌کند و علائم ناخوشایند بروز می‌نماید. وابستگی روحی تقریباً همیشه قبل از وابستگی بدنی بوجود می‌آید، اما ضرورتاً منجر به آن نمی‌شود [3]. از عوامل اعتیاد آور مواد مخدر هستند. این مواد شامل همه ترکیباتی که مصرف آنها موجب تغییر در رفتار، اختلال در خلق و خوی و اختلال در قضاوت و شعور فرد می‌شود [4]. مواد مخدر بر روی سلسله اعصاب مصرف‌کننده اثر گذاشته و منجر به کاهش فعالیت فکری و فعالیت جسمی او را سست می‌نماید [5]. این مواد به دو دسته تقسیم می‌شود مواد طبیعی مانند استحضالات گیاه خشخاش، تریاک شیره‌تریاک و مرفین مواد مصنوعی مانند هروئین، متادون، پاپاورین، پتیدین، انواع و اقسام قرصهای مسکن و آرامبخش سوء مصرف مواد به مواردی گفته می‌شود که فرد بدون نیاز و مجوز پزشکی (نابجا) اقدام به مصرف موادمی کند ولی به شدت مصرف به حدی نیست که وابسته و معتاد تلقی شود این افراد با وجود دردها و مشکلاتی که برای خود و خانواده به وجود می‌آورند همچنان به سوء مصرف مواد ادامه می‌دهند مثل مصرف تفریحی یا غیر منظم تریاک و حشیش [6].

تاثیرات دارو بر مغز: هنگام تبدیل شدن یک مصرف‌کننده اختیاری به یک مصرف‌کننده اجباری، آشنایی از تغییرهای عصبی رخ می‌دهد و مرکز لذت مغز را تغییر می‌دهد. وقتی مرکز لذت که مرکز پاداش نیز نامیده می‌شود فعال است، احساس خوشی و لذت بوجود می‌آید. سلولهای عصبی که مرکز لذت را می‌سازند با زبان شیمیایی دوپامین باهم ارتباط برقرار می‌کنند. این مولکول به عنوان پیام رسان عصبی از یک نورون به نورون دیگر می‌رود. احساس از سرخوشی ملایم تا سرخوشی شدید را بوجود می‌آورد. مواد مخدر نوروترانسمیترهای دوپامین را تحریک می‌کند تا این مولکول پیام‌رسانی را به ناحیه‌ای از مرکز لذت به نام هسته اکومبسنس رها کند، به علاوه مواد مخدر همان نورونهایی را تحریک می‌کند که مخدرهای طبیعی مغز آنها را تحریک می‌کنند. حال اگر ترک اعتیاد و پرهیز از مصرف دارو رخ دهد، مغز را از تنها منبع دوپامین که احساس خوشی را می‌آفریند محروم می‌سازد [7]. امروزه مصرف مواد مخدر توسعه روزافزون در بعضی از جوامع از جمله جامعه ما داشته است. مصرف مواد مخدر عوارض خانمانسوز دارد. افرادی که سالهاست از متادون استفاده می‌کنند فکر می‌کنند که دیگر معتاد نیستند. در صورتیکه از نظر علم پزشکی افرادی که معتاد مصرف می‌کنند، آنها هم معتاد به مواد مخدر محسوب می‌شوند. در درمان جایگزین با متادون یک ماده مخدر خطرناک (مثلاً تزریق هروئین) با یک ماده مخدر کم‌خطرتر مثل متادون جایگزین می‌شود. یک فردیکه در روز مثلاً ۱۰۰-۵۰ میلیگرم متادون مصرف می‌کند، معتاد به مواد مخدر محسوب می‌شود [8]. برای درک و فهم اثرات متادون بر روی عملکرد جنسی و باروری مردان، ابتدا یک توضیح مختصر از فیزیولوژی تولید مثل در مردان ارائه می‌شود. در بدن مرد و زن یک محور وجود دارد که در بالا از مغز شروع شده و در پائین به بیضه و تخمدان ختم می‌گردد. در مرد اسم این محور، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه می‌باشد. هیپوتالاموس هورمونی ترشح می‌کند که از راه خون وارد هیپوفیز شده و سبب می‌شود تا هیپوفیز دو هورمون جنسی بخصوص ترشح نماید (FSH, LH).

این دو هورمون بر روی بیضه‌ها اثر گذاشته و سبب تولید اسپرم و هورمون مردانه (تستوسترون) توسط بیضه‌ها می‌شوند. متادون از چند طریق سبب آسیب به قدرت باروری مرد و اختلالات جنسی در مرد می‌شود. اولین مکانیسم مهار ترشح هورمون جنسی از هیپوتالاموس است، به این ترتیب دیگر هیپوفیز دو هورمون جنسی خود را تولید نکرده و سبب آسیب هم به قدرت باروری و هم به عملکرد جنسی فرد می‌شود. مکانیسم دوم این است که متادون سبب افزایش هورمون پرولاکتین خون می‌شود و هورمون پرولاکتین هم عملکرد هیپوتالاموس را مهار می‌کند. مکانیسم سوم عبارت از این است که خود متادون بصورت مستقیم اثر سمی بر روی بیضه‌ها دارد و سبب کاهش فعالیت بیضه‌ها می‌شود. علل مشکلات جنسی در مردانیکه تحت درمان با متادون هستند محدود به سه مکانیسم فوق نیست این بیماران معمولاً دارای مشکلات عدیده روانی، خانوادگی و اقتصادی-اجتماعی بوده و داروهای دیگری نیز

مصرف می کنند. مواد مخدر و متادون سبب کاهش و از بین رفتن میل جنسی، اختلال نعوظ و اختلال در انزال می گردند به علت اینکه مواد مخدر بر روی میزان ترشح نوروترانسمیتر دوپامین در سلولهای عصبی سیستم لیمیک (خوشی زا) تاثیر گذشته و بعد از گذشت مدتی مغز فقط در صورت ورود مواد مخدر به بدن دوپامین ترشح شده مواد افیونی داخلی بدن آزاد می شود، لذا اگر مواد مخدر قطع شود در افرادی که مدت زیادی معتاد هستند، سلولهای عصبی مذکور قادر به ترشح نرمال مواد افیونی درون مغز نمی باشد [9-11].

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعات موردی-شاهدی است و به روش مقطعی روی معتادین به مواد مخدر که به کمپ ترک اعتیاد مراجعه کرده بودند، انجام شد. روش نمونه گیری آسان و در دسترس بود. حجم نمونه بر اساس فرمول $X = \frac{z^2 \hat{p}^2}{d^2}$ محاسبه شد که پس از مشاوره آماری X برابر ۵۰ بدست آمد و در این پژوهش یکصد نمونه و کنترل مورد بررسی قرار گرفت. از طریق پرسشنامه از پیش طراحی شده که شامل محل مراجعه- نوع اعتیاد- جنس- سن- سابقه مصرف مواد مخدر- سابقه بیماری خاص بود اطلاعات جمع آوری شد. سن گروه کنترل ۲۳-۴۸ و معتادین ۲۵-۴۸ و جنسیت هر دو گروه مرد بود. مقایسه سطح سرمی هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون و LH و عنصر روی بین دو گروه کنترل و معتادین با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد. از افراد نمونه ادرار گرفته شد و برای تشخیص اعتیاد از کیت استریپ تست Acon ساخت چین استفاده شد. این کیت پاسخ منفی آن صددرد صد قابل اطمینان است ولی پاسخ مثبت آن به علت تداخلات دارویی قابل اطمینان نیست و باید از روشهای تکمیلی TLC برای تشخیص تریاک و هروئین و GCMass برای آفتامین ها و متادون استفاده نمود. مدل دستگاه GCMass در این تحقیق Aglient 5975 ساخت آمریکا بود. جهت بررسی سطح سرمی هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون، LH و عنصر روی از خون صبحگاهی داوطلبین نمونه گیری به عمل آمد و سرم آنها جدا شد. روش بررسی سطح سرمی هورمونها با دستگاه الیزا مدل Mindray ساخت آمریکا و کیت آزمایشگاهی IBL ساخت آلمان انجام شد. و بررسی سطح سرمی عنصر روی با دستگاه اسپکتوفتومتری کلیما ساخت اسپانیا و کیت آزمایشگاهی بایرکس فارس ساخت ایران انجام شد.

یافته ها

۵۰ نفر معتاد مورد مطالعه که همگی مرد بودند و سن آنها بین ۲۵-۴۸ و میانگین رنج سنی آنان $۶/۹۵ \pm ۳۶/۲$ بود و گروه کنترل نیز ۵۰ نفر که همگی مرد بوده و سن آنها بین ۲۳-۴۸ و میانگین سنی آنان $۷/۳۳ \pm ۳۵/۰۵$ بود.

جدول ۱- مقایسه سطح سرمی هورمون پرولاکتین (نانوگرم بر میلی لیتر) بین دو گروه کنترل و معتاد با استفاده از آزمون

سطح معناداری	آماره تی	نمونه معتادین	کنترل	حیطه نرمال	نوع تست
۰/۰۰۰۱	۵/۹۵	25/01±9/75	8/83±1/78	۱/۸-۲۰/۳ ng.ml ⁻¹	پرولاکتین

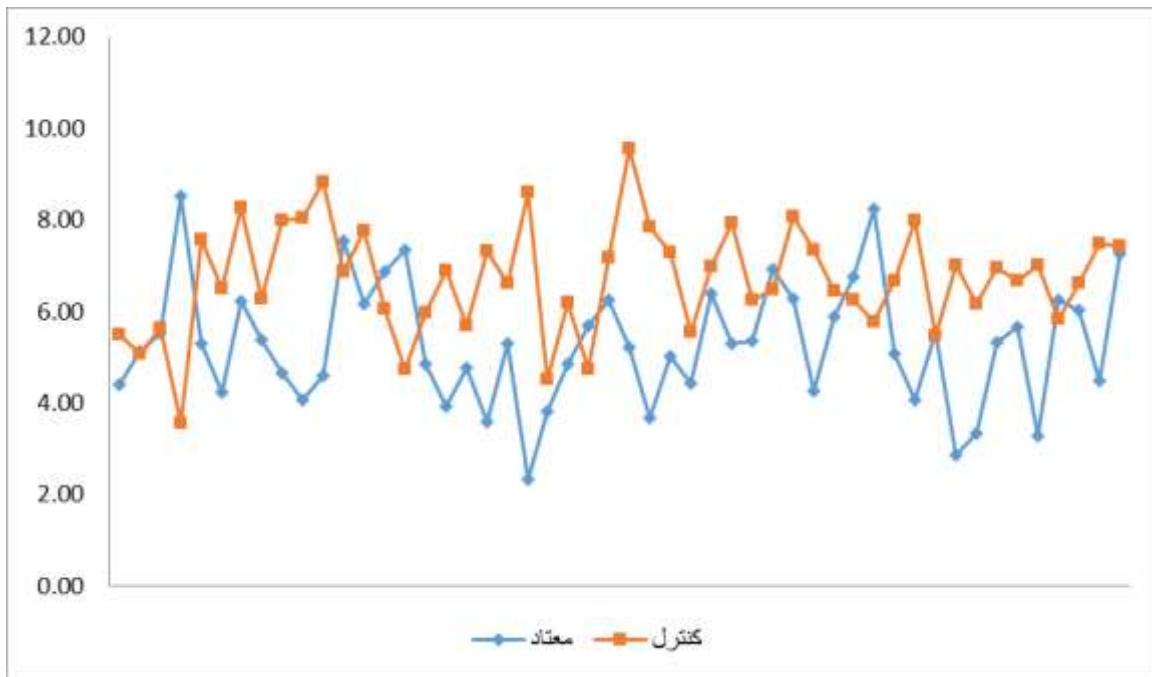


نمودار ۱- نمودار خطی مقایسه سطح هورمون پرولاکتین در معتادین به مواد مخدر و افراد غیرمعتاد

میانگین پرولاکتین در گروه معتاد بیش از گروه کنترل است و بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$).

جدول ۲- مقایسه سطح سرمی هورمون LH بین دو گروه کنترل و معتاد با استفاده از آزمون تی مستقل

نوع تست	حیطه نرمال	کنترل	نمونه معتادین	آماره تی	سطح معناداری
LH	۱/۷-۸/۰ MIU.ml^{-1}	۶/۳۷±۱/۲۹	۴/۹۹±۱/۳۴	-۲/۴۴	۰/۰۱۸

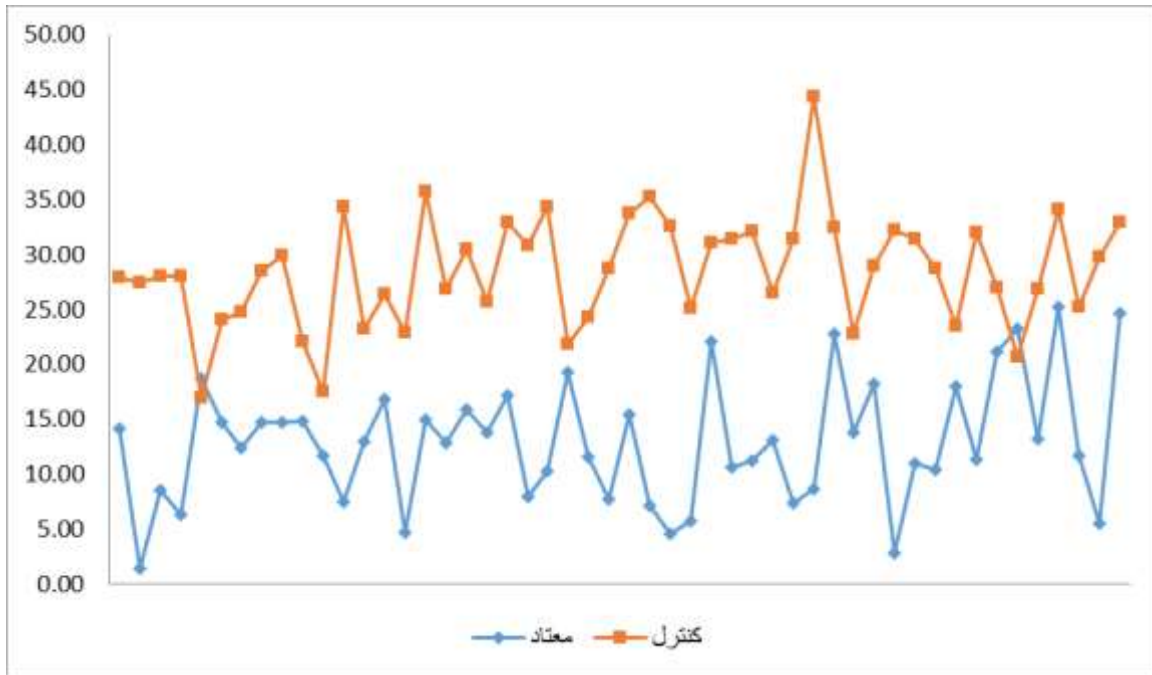


نمودار ۲ - نمودار خطی مقایسه سطح هورمون LH در معنادین به موادمخدر و افراد غیر معناد

میانگین هورمون LH در گروه معتاد کمتر از گروه کنترل است و بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$).

جدول ۳ - مقایسه سطح سرمی هورمون تستوسترون بین دو گروه کنترل و معتاد با استفاده از آزمون تی مستقل

سطح معناداری	آماره تی	نمونه معنادین	کنترل	حیطه نرمال	نوع تست
۰/۰۰۰۱	-۶/۸۳	۱۳/۵۸±۴/۹۸	۲۷/۴۷±۵/۳۱	۲/۴۹-۸/۳۶ng.ml ⁻¹	تستوسترون

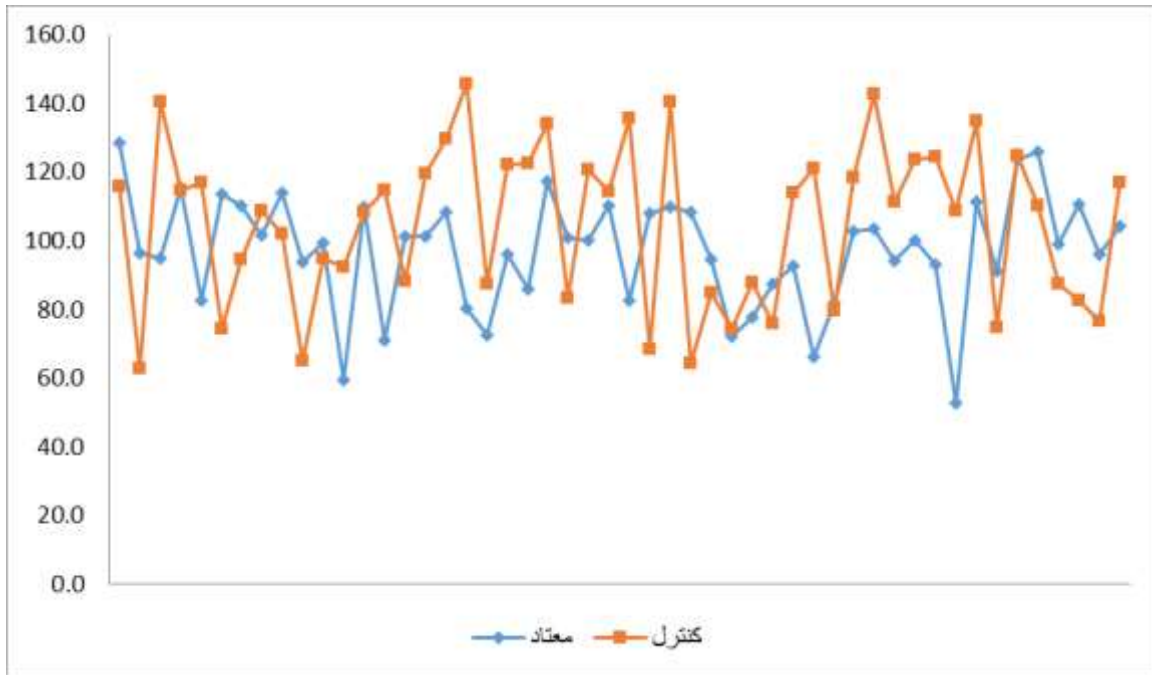


نمودار ۳- نمودار خطی مقایسه سطح هورمون تستوسترون در معتادین به موادمخدر و افراد غیر معتاد

میانگین هورمون تستوسترون در گروه معتاد کمتر از گروه کنترل است و بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار است ($P < 0/05$).

جدول ۴- مقایسه سطح سرمی عنصر روی بین دو گروه کنترل و معتاد با استفاده از آزمون تی مستقل

نوع تست	حیطه نرمال	کنترل	نمونه معتادین	آماره تی	سطح معناداری
عنصر روی	72/6-127 micg.dl ⁻¹	24/48 ± ۱۰۱/۴۵	95/41 ± 17/05	-۱/۰۶	۰/۲۹

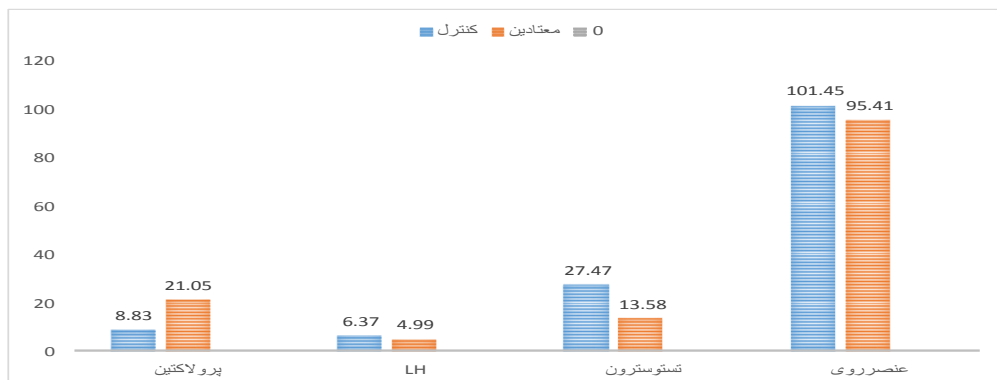


نمودار ۴- نمودار خطی مقایسه سطح عنصر روی در معنادین به مواد مخدر و افراد غیر معناد

میانگین عنصر روی در گروه معناد کمتر از گروه کنترل است ولی بر اساس آزمون تی، این اختلاف میانگین معنادار نیست ($P > 0/05$).

جدول ۵- سطح سرمی هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون، LH و عنصر روی

نوع تست	کنترل	معنادین
پرولاکتین	8/83±1/78	21/01±9/75
LH	6/37±1/29	4/99±1/34
تستوسترون	27/47±5/31	13/58±4/98
عنصر روی	101/45±24/48	95/41±17/05



نمودار ۵- سطح سرمی هورمونهای پرولاکتین، تستوسترون، LH و عنصر روی

باتوجه به اینکه موادمخدر بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-غددجنسی اثر می گذارد و باعث مهارهورمون جنسی ازهیپوتالاموس و در نتیجه مهار هورمونهای LH و FSH ازهیپوفیز می شوند. هورمون LH باعث ترشح هورمون تستوسترون می شود با مهار تستوسترون هورمون پرولاکتین افزایش پیدا می کند از طرفی مواد مخدر باعث کاهش ذخایر مغزی دوپامین می شوند که دوپامین هم باعث مهار پرولاکتین می شود.

نتیجه گیری

امروزه مواد مخدر در سطح جامعه گسترش فراوانی داشته است و سن درگیر با این مواد از جوانان به نوجوانان نیز رسیده است. مراکز ترک اعتیاد و پزشکان، مجوز جهت ترک اعتیاد با شربت و قرص متادون را دارند. داروی متادون خود نیز یک مخدر با اثرات جانبی کمتر است اما همین شربت یا قرص در منزل معتادان، باعث شده است تا فرزندانشان از آن استفاده کرده و حتی در موارد مصرف زیاد منجر به مرگ آنها شده است. اثرات اعتیاد بر روی غدد بدن از جمله هیپوتالاموس و هیپوفیز و هورمونهای جنسی باعث کاهش توانایی جنسی و به تبع آن باعث از هم پاشیدگی خانواده ها شده است. همچنین در برخی مطالعات گزارش شده است که میزان عناصر کمیاب در افراد سوء مصرف کننده مواد اعتیادآور تغییر کرده است با توجه به اثرات چند گانه عناصر کمیاب بر سیستم ایمنی و تاثیر آنها بر استعداد ابتلا به عوامل عفونت زا و دخالت این عناصر در واکنشهای شیمیایی درون بدن و اثر مواد مخدر بر هورمونهای بدن این بررسی انجام شد.

در این بررسی سطح سرمی هورمون پرولاکتین در معتادان نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود و مشاهده شد که بین مصرف مواد مخدر و میانگین سطح سرمی پرولاکتین ارتباط معنی داری ($P < 0.05$) وجود دارد.

اسپانگولی و همکاران در سال ۲۰۱۱ طی مطالعه ای که بر روی ۲۱ نفر معتاد به هروئین که تحت درمان بیمارستانی با متادون بودند به نتایج زیر رسیدند آنها سطح سرمی کلسی تونین و پرولاکتین را در این افراد را بررسی کردند ابتدا سطح سرمی این دو را در شروع ترک هروئین اندازه گیری کردند مقدار کلسی تونین $112/4 \pm 62/9$ پیکوگرم در میلی لیتر و سطح سرمی پرولاکتین $19/1 \pm 10/1$ نانوگرم در میلی لیتر بود که هر دو نشانه افزایش آن ها در مقایسه با افراد گروه کنترل بود مقدار کلسی تونین در گروه کنترل $62/02 \pm 43/8$ پیکوگرم در میلی لیتر و مقدار پرولاکتین در گروه کنترل $9/1 \pm 3/5$ نانوگرم در میلی لیتر به دست آمد. سپس مقدار آن را $12 \pm 3/7$ روز بعد از ترک اندازه گرفتند که سطح سرمی کلسی تونین $76/6 \pm 32/7$ پیکوگرم در میلی لیتر شده بود که نشانه کاهش آن نسبت به آزمایش اولیه بود ولی مقدار پرولاکتین تغییر نکرده بود. آنها به این نتیجه رسیدند ارتباطی بین سطح کلسی تونین و پرولاکتین وجود ندارد. [۱۲].

مشتاقی و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر روی ۲۳ نفر معتاد به تریاک و ۱۲ نفر معتاد به نیکوتین و ۲۰ نفر به عنوان گروه کنترل مطالعه ای انجام دادند و به این نتیجه رسیدند $86/96$ درصد از کسانی که معتاد به تریاک هستند و $46/67$ درصد از افرادی که معتاد به نیکوتین هستند افزایش پرولاکتین داشته و ارتباط بین میزان مصرف تریاک و سطح سرمی پرولاکتین در این افراد بود. سطح سرمی FSH در $43/48$ درصد از متادین به تریاک و 50 درصد سیگاریها کاهش پیدا کرده ولی LH و تستوسترون در آنها نرمال بود و TSH در گروه معتاد به تریاک و نیکوتین کاهش پیدا کرد. [۱۳].

لافیسکا و همکاران در سال ۱۹۸۱ با مطالعه بر روی ۲۵ نفر افراد معتادی که حداقل ۲ ماه با متادون با دوز ۳۰ میلی گرم در روز درمان می شدند با سابقه بیشتر از یکسال مصرف هروئین بودند با اندازه گیری سطح سرمی هورمونهای LH و FSH و استرادیول و استروژن و پروژسترون و تستوسترون و دهیدروتستسترون و پرولاکتین این افراد به این نتیجه رسیدند هورمون پروژسترون و استرادیول و استروژن و LH طبیعی بوده ولی سطح هورمون FSH پایین تر از حد نرمال می باشد سطح هورمون اندرستندیون و پرولاکتین به طور محسوسی افزایش یافته و تغییرات بسیار کمی در سطح هورمون های تستوسترون و دهیدروتستسترون مشاهده شد [14].

در این بررسی سطح سرمی هورمون تستوسترون در معتادان نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود و مشاهده شد که بین مصرف مواد مخدر و میانگین سطح سرمی تستوسترون ارتباط معنی داری ($P < 0.05$) وجود دارد.

منابع و مراجع

- 1- Malenka, RC., Nestler, EJ., Hyman, SE., 2009, Chapter 15: Reinforcement and Addictive Disorders, In Sydor A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.). New York: McGraw-Hill Medical. PP. 364-368.
- 2- Miller, P., 2013, Principales Of Addiction, Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, Elsevier In, 1, PP. 23.
- 3- Insel, T., Transforming Diagnosis, National Institute of Mental Health. Retrieved 17 June 2015.
- 4- Vassoler, FM., Sadri-Vakili, G., 2014, Mechanisms of transgenerational inheritance of addictive-like behaviors, Neuroscience, 264: PP Torres, G., Horowitz, JM., 1999, Drugs of abuse and brain gene expression, Psychosom Med, 61 (5): PP. 630-50.
- 5- Torres, G., Horowitz, JM., 1999, Drugs of abuse and brain gene expression, Psychosom Med, 61 (5): PP. 630-50.
- 6- Angres, DH., Bettinardi-Angres, K., The disease of addiction: origins, treatment, and recovery. Dis Mon, 54 (10): PP. 696-721.
- 7- Malenka, RC., Nestler, EJ., Hyman, SE., 2009, Chapter 15: Reinforcement and Addictive Disorders, In Sydor A, Brown RY. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed.), New York: McGraw-Hill Medical. PP. 364-365, 375.
- 8- Taylor, SB., Lewis, CR., Olive, MF., 2013, The neurocircuitry of illicit psychostimulant addiction: acute and chronic effects in humans, Subst. Abuse Rehabil, 4: PP. 29-43.
- 9- American Society for Addiction Medicine 2012, "Definition of Addiction".
- 10- Ruffle, JK., 2014, Molecular neurobiology of addiction: what's all the (Δ) FosB about?, Am J Drug Alcohol Abuse, 40 (6): PP. 428-437.
- 11- Robison, AJ., Nestler, EJ., 2011, Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction, Nat. Rev. Neurosci, 12 (11): PP. 623-63.
- 12- Spagnoli W, Torboli P. 2011. Calcitonin and prolactin serum levels in heroin addicts: study on a methadone treated group.
- 13- Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeli F. 2005. Enhanced prolactin levels in opium smokers. Addict Biol. 2005 Dec;10(4):345-9.
- 14- S. Lafisca, G. Bolelli F. 1981. Hormone levels in methadone-treated drug addicts.
- 15- Monica B, Brittany B, Dennis M, Constantine S, et al. 2014. Methadone induces testosterone.
- 16- G Bolelli, S. Lafisca. et al. 1979. Heroin addiction: Relationship between the plasma levels of testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione, LH, FSH, and the plasma concentration of heroin.
- 17- Sadlik J, pach J. 2000. Concentration of zinc, copper and magnesium in the serum of drug addicts.
- 18- M. Ruiz Martinez, B. Gil Extremera, et al. 1990. Trace elements in drug addiction.
- ۱۹- یوسف وند ن، قوسی ن، پورمتعبد ع. ۱۳۹۲. اثر وابستگی به مورفین بر غلظت عناصر کمیاب مس، روی و منگنز در سرم موش های صحرایی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.
- 20- Hejazian H, Dashti M, et al. 2006. The effect of opium on serum LH, FSH and testosterone concentration in addicted men. BioMedicine. 1(5).