مجله‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره‌ی ۱۸، شماره‌ی ۷۳، زمستان ۱۳۸۹، صفحات ۲۶ تا ۳۶

اثر مصرف مورفین خوراکی برتکوین حوضچه‌های خونی در جفت ده روزه‌ی رت‌های باردار نژاد ویستار

معصومه کاظمی[۱]، دکتر هدایت صحرایی[۲]، دکتر مهناز آذرنیا[۳]، دکتر حسین بهادران[۴]، مریم صالحی[۵]

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، دانشکده‌ی علوم زیستی، گروه زیست‌شناسی mkazemih@yahoo.com

دریافت: ۸۸/۱۰/۱ پذیرش: ۸۹/۲/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: *مطالعات قبلی نشان داده است که مصرف مورفین در طی دوران بارداری می‌تواند سبب تأخیر در تکوین جنین گردد. این پژوهش توجه بیشتر به بررسی اثر مصرف مورفین توسط مادر باردار و اثر آن برتکوین حوضچه‌های خونی جفت در جنین ده روزه‌ی موش‌های نژاد ویستار نموده است.*

روش بررسی: *موش‌های ماده‌ی بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با محدوده‌ی وزنی ۱۷۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. گروه‌های آزمایش پس از بارداری، مورفین را با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در آب آشامیدنی دریافت نمودند و گروه کنترل آب آشامیدنی دریافت کردند. گروه‌های آزمایش و کنترل در روز دهم بارداری با کلروفرم کشته شده، جفت و رحم طی عمل جراحی از بدن حیوان خارج و به منظور فیکس شدن به مدت بیست روز در محلول فرم آلدئید ۱۰ درصد قرار گرفتند. سپس جفت‌های فیکس شده مراحل پردازش بافتی، برش‌گیری، رنگ‌آمیزی با روش هماتوکسیلین ائوزین را طی و از نظر تکوین مورد ارزیابی قرار گرفت. ضخامت لایه‌ها، اندازه‌ی سطح حوضچه‌های خونی، همچنین تعداد سلول‌های هر دو بخش مادری و جنینی جفت به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نتایج ما نشان داد که ضخامت بخش جنینی و اندازه‌ی سطح حوضچه‌های خونی بخش مادری و جنینی جفت در گروه آزمایش کاهش، همچنین ضخامت بخش مادری جفت و تعداد سلول‌های بخش‌های مادری و جنینی جفت در گروهای آزمایش افزایش یافت.*

نتیجه‌گیری: *مصرف مورفین خوراکی می‌تواند از تکوین و عملکرد طبیعی حوضچه‌های خونی و سلول‌های جفت جلوگیری کند.ا*

واژگان کلیدی: ***جفت، بخش جنینی، بخش مادری، حوضچه‌های خونی، مورفین، موش صحرایی***

۱- کارشناس ارشد جنین شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، گروه زیست‌شناسی
۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی اعصاب، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم‌اعصاب کاربردی
۳- دکترای تخصصی جنین شناسی، دانشیار دانشگاه تربیت معلم
٤- دکترای علوم تشریحی، استادیار دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)
۵- کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور خراسان رضوی

مقدمه

بر اساس گزارش ستاد مبارزه با مواد مخدر در سال ۱۳۸۶ امروزه وابستگی و اعتیاد به داروهای اعتیادآور در کشور ما گسترش داشته، تقریبا دو میلیون نفر در کشور به این داروها معتادند. وجود این تعداد معتاد بلکه حدود پنج میلیون نفر دیگر به‌طور غیرمستقیم از عوارض اعتیاد این افراد در رنج هستند. از طرفی عوارض اعتیاد مادران باردار فقط منوط به خود مادر و اطرافیان نمی‌شود، بلکه جنین مادران معتاد را نیز در بر می‌گیرد. مشکلات رفتاری و حرکتی زیادی در نوزادن متولد شده از مادران معتاد به اپیوئیدها گزارش شده است که توجه محققان را به سوی بررسی علل و نحوه‌ی اثر اپیوئیدها بر جنین و تکامل آن جلب کرده است (۲و۱). توجه اصلی در تحقیقات مختلف بر تاثیرپذیری جنین معطوف بوده، به جفت به عنوان یک اندام مهم در دوره‌ی زندگی جنین و تغییراتی که ممکن است در اثر تجویز اپیوئیدها در این اندام رخ دهد، زیاد توجه نشده است. همچنین اثرات مخرب مصرف اپیوئیدها در نمونه‌های انسانی و نیز در حیوانات آزمایشگاهی به‌خوبی مشخص شده است. آزمایش‌ها نشان داده‌اند که مصرف مواد مخدر توسط مادران باردار موجب تأخیر در نمو جنین و ایجاد نقایص جنینی همچون اسپینابیفیدا می‌شود (۳و۲). ظرفیت جفت برای جابجایی و آزاد کردن مواد غذایی به خود جفت همچنین به شکل و اندازه و فراوانی فاکتورهای انتقال دهنده بستگی دارد. مورفین به دلیل کوچکی مولکول و غیرقطبی بودن به راحتی می‌تواند از سد خونی و جفت گذشته، بر سلول‌های جنین تاثیرگذار باشد (۷-۴). با توجه به اینکه جفت در پستانداران مهم‌ترین بخش تبادل مواد بین خون جنین و مادر می‌باشد، اندازه‌ی جفت به طور مستقیم با انتقال مواد غذایی که در نواحی سطحی جفت با تکنیک انتقال ساده و انتقال فعال صورت می‌گیرد، ارتباط دارد (۸و۷،۵،۴). مورفین با اثر بر گیرنده‌های اپیوئیدی مو،کاپا و دلتا اثرات خود را ظاهر می‌کند و فعال شدن این گیرنده‌ها منجر به کاهش آدنوزین منوفسفات حلقوی و افزایش خروج یون پتاسیم و کاهش ورود یون کلسیم به سلول می‌شود (۳و۲). از سوی دیگر یون کلسیم نقش مهمی در ترشح هورمون‌های استروژن و پروژسترون از جفت و در نتیجه پایداری آن و تکوین جنین دارد. با پیشرفت بارداری، جفت می‌تواند به عنوان یک منبع عمده، هورمون پروژسترن و استروژن و سایر هورمون‌های مورد نیاز رشد و نمو جنین را ترشح کند و جایگزین هورمون‌های ترشحی تخمدان باشد (۹و۷). لذا مورفین می‌تواند به عنوان یک مداخله‌گر، موجب اختلال در عملکرد ترشحی جفت و تاخیر در تکوین جنین شود (۹و۲). بر اساس نتایج یک آزمایش، مشخص شده است که تجویز مورفین باعث کاهش وزن جفت در خرگوش‌ها می‌شود (۱۰)، به نظر می‌رسد وجود گیرنده‌های اپیوئیدی بر روی سلول‌های پرزهای جفتی می‌تواند عملکرد جفت را تحت تاثیر اوپیوئیدها قرار دهد از سوی دیگر چون جفت به عنوان سد حفاظتی، از ورود یا خروج بعضی مواد جلوگیری می‌کند، سد جفتی را غالبا به عنوان یک مکانیزم حفاظتی علیه عوامل آزاررسان در نظر می‌گیرند (۱۱و٤). هرگونه اختلال در تکوین جفت موجب عدم کفایت جفت در اعمال تبادلی بین مادر و جنین می‌شود (٤). پژوهشی مطابق این تحقیق و با نتایج تقریبا مشابه اما در روز نهم بارداری جنین موش صورت گرفته است (۱۲). نتایج تخریبی مصرف مورفین خوراکی بر جفت و نقش مهم جفت در تبادل مواد بین مادر و جنین هدف اصلی این مطالعه را که تعیین اثر مصرف مورفین خوراکی بر تکوین جفت در مادران معتاد در روز دهم بارداری بود، توجیه می‌نماید.

روش بررسی

حیوانات: در این پژوهش از موش صحرایی ماده‌ی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۷۰تا۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها

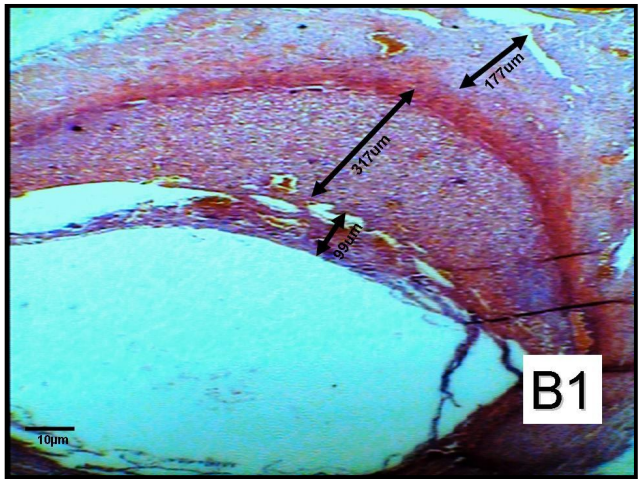
در قفس‌های ۲ تایی و در درجه‌ی حرارت محیط (۱±۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد) با دوره‌ی نوری طبیعی (۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در طول دوره‌ی آزمایش آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت.

داروها: در این مطالعه، سولفات مورفین تهیه شده از شرکت تماد ایران به صورت خوراکی استفاده گردید. موش‌ها به دو گروه تقسیم شده، هر گروه شامل شش سر موش بود. تعداد ۱۲ موش سالم ماده در گروه‌های دوتایی با یک موش نر بالغ جفت شدند و پس از حصول اطمینان از بارداری (با مشاهده‌ی توپی واژنی، وجود اسپرم در گسترش واژینال)، صبح روز بعد از موش‌های نر جدا شده و در همان گروه‌های دوتایی نگهداری گردیدند. از این زمان به بعد (روز صفر بارداری)، گروه‌های آزمایشی مقدار ۰/۰۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر مورفین به صورت روزانه دریافت کردند (برای ۶ موش ۵ میلی‌گرم مورفین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب شرب لوله‌کشی شهر). میزان مورفین مصرفی برای ۱۴ میلی‌لیتر به ازای هر۱۰۰گرم وزن بدن موش محاسبه گردید، اما سعی بر این بود که آب مورد نیاز حیوان، در اختیارش قرار داده شود. در روزهای ۱۰ بارداری موش‌ها با کلروفرم کشته شده، جفت به همراه رحم از بدن موش‌های مادر خارج و به محلول فرمالین ۱۰ درصد برای مدت بیست روز انتقال یافت. پس از این مرحله، جفت‌ها همراه آندومتر رحم در دستگاه پردازش بافتی قرار گرفته، آماده‌ی قالب‌گیری شدند. سپس مراحل برش‌گیری از بلوک‌ها توسط میکروتوم (ساخت FIST آلمان) انجام شد و برش‌هایی به طورطولی (Sagital) به ضخامت ۵ میکرومتر به صورت سریال تهیه گردید. این برش‌ها سپس روی لام‌ها قرار گرفته، به روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&D) رنگ‌آمیزی شدند. پس از رنگ‌آمیزی و آماده‌سازی، لام‌ها مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفتند. جفت از نظرتکوین ضخامت بخش مادری و بخش جنینی جفت همچنین ضخامت دیواره‌ی رحمی و اندازه‌ی سطح حوضچه‌های خونی (لاکوناها) همچنین تعداد سلول‌ها و لاکوناها در گروه‌های آزمایش وگروه‌های کنترل مقایسه و با نرم‌افزار موتیک، اندازه‌گیری بافت صورت گرفت. دستگاه مورد استفاده شامل میکروسکوپی است که با یک رایانه و نمایشگر توسط یک نرم‌افزار ارتباط دارند. این نرم‌افزار علاوه بر این که امکان عکس‌برداری از لام‌ها را فراهم می‌آورد، توانایی اندازه‌گیری‌های مختلفی را هم دارد. تعداد سلول‌ها در هر لایه شمارش گردید و تعداد آن‌ها در گروه‌های کنترل با گروه‌های آزمایشی مورد مقایسه قرار گرفت (۱۳). اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. نتایج حاصل توسط نرم‌افزار کامپیوتری موردتجزیه وتحلیل آماری قرار گرفت. و از آزمون آماری (Unpaired Sample T-Test) استفاده شد. در تمام موارد $P<0/05$ به عنوان مرز معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

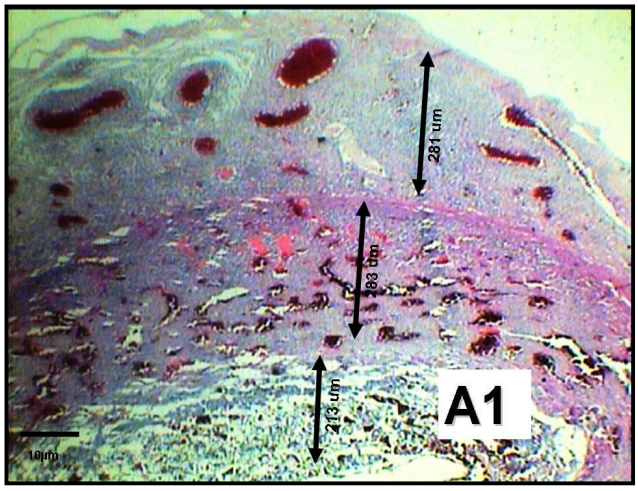
یافته‌ها

مشاهدات میکروسکوپی و مورفومتری جفت

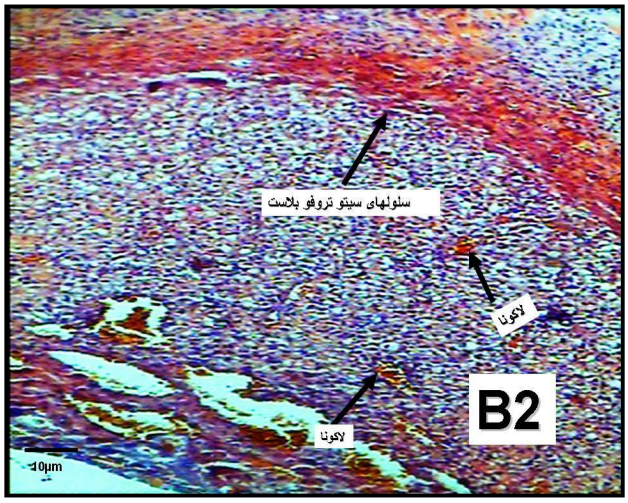
۱۰روزه: عکسبرداری توسط میکروسکوپ متصل به دوربین و اندازه‌گیری بافت توسط نرم افزار موتیک انجام گرفت. در گروه آزمایش ضخامت لایه‌ی بخش جنین کاهش معنی‌داری نشان داد. همچنین ضخامت بخش مادری و پوسته‌ی رحمی و تعداد سلول‌های بخش جنینی و بخش مادری افزایش و سطح حوضچه‌های خونی کاهش را درگروه آزمایش (B) نسبت به گروه کنترل (A) نشان داد (شکل‌های B1,B2, A1,A2)



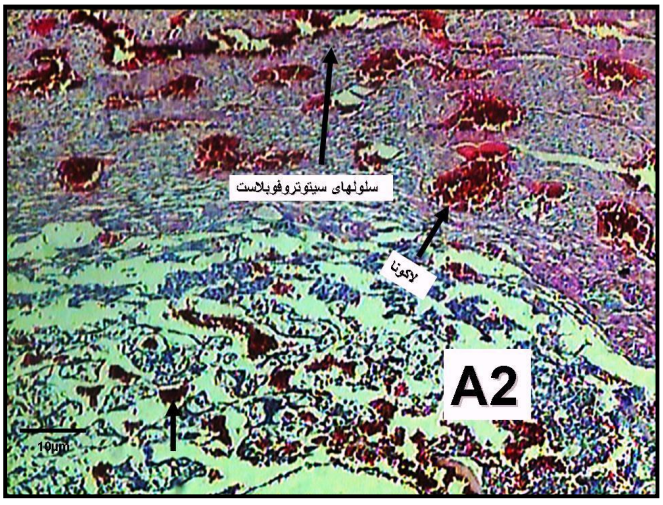
شکل B1: تغییرات مورفولوژیک گروه آزمایش در جفت۱۰روزه، (با بزرگنمایی ٤٠×)، نشان دهنده‌ی تغییرات ضخامت لایه‌ی بخش مادری و بخش جنینی جفت همچنین ضخامت پوسته‌ی رحمی است (پیکان دو سر).



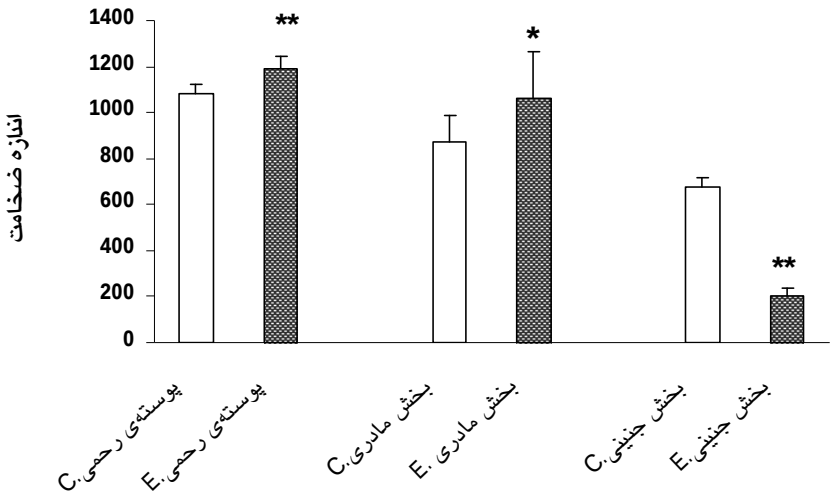
شکل A1: تصویر میکروسکوپی گروه کنترل در جفت ۱۰روزه، (با بزرگنمایی ٤٠×)، نشان دهنده‌ی ضخامت لایه‌ی بخش مادری و جنینی جفت همچنین ضخامت لایه‌ی پوسته رحمی است (پیکان دو سر).



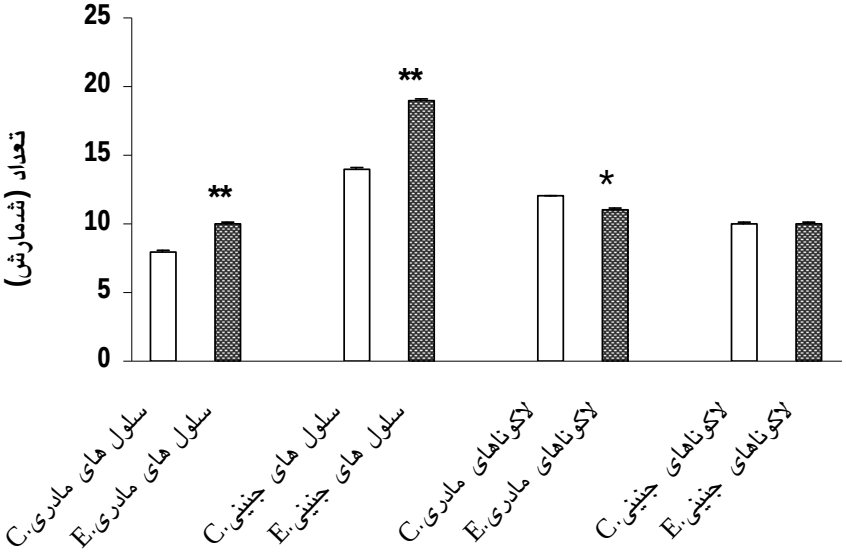
شکل B2: تغییرات مورفولوژیک گروه آزمایش درجفت ۱۰ روزه، (با بزرگنمایی ۱۰۰×)، نشان دهنده‌ی کاهش تعداد و سطح لاکوناها و افزایش تعداد سلول‌های بخش مادری و جنین جفت توسط پیکان یک سرمی باشد



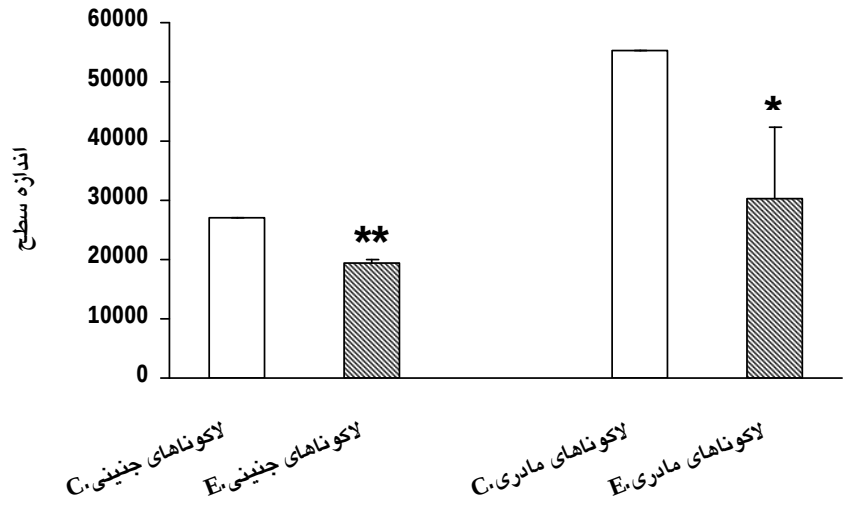
شکل A2 :تصویر میکروسکوپی گروه کنترل درجفت ۱۰روزه، (با بزرگنمایی ۱۰۰×)، نشان دهنده‌ی تعداد و سطح لاکوناها همچنین تعداد سلول‌های بخش مادری و جنینی جفت توسط پیکان یک سر می باشد.



نمودار ۱: اثر مصرف مورفین خوراکی بر تکوین جفت ۱۰ روزه و مقایسه‌ی آن‌ها در گروه کنترل (C) با گروه آزمایش (E) از نظر ضخامت بخش مادری و بخش جنینی و پوسته‌ی رحمی جفت موش باردار نژاد ویستار مقایسه‌ی دو گروه نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار ضخامت بخش جنینی و افزایش معنی‌دار بخش مادری و پوسته‌ی رحمی جفت به ترتیب از راست به چپ در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بود. $**p<۰/۰۱$, $*p<۰/۰۵$



نمودار ۲: اثر مصرف مورفین خوراکی بر تکوین جفت ۱۰ روزه و مقایسه‌ی آن‌ها در گروه کنترل (C) با گروه آزمایش (E) از نظر تعداد سلول‌ها و لاکوناهای بخش مادری و بخش جنینی جفت موش باردار نژاد ویستار. مقایسه‌ی دو گروه نشان دهنده‌ی افزایش معنی‌دار تعداد سلول‌های بخش مادری و تعداد سلول‌های بخش جنینی همچنین تعداد لاکوناهای بخش مادری جفت، به ترتیب از چپ به راست در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بود. $**p<۰/۰۵$, $*p<۰/۰۱$



*نمودار ۳: اثر مصرف مورفین خوراکی بر تکوین جفت و مقایسه‌ی آن‌ها در گروه کنترل (C) با گروه آزمایش (E) از نظر سطح حوضچه‌های خونی (لاکوناها)، بخش مادری و بخش جنینی جفت موش باردار نژاد ویستار. مقایسه‌ی دو گروه نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار سطح حوضچه‌های خونی بخش جنینی جفت همچنین کاهش سطح حوضچه‌های خونی بخش مادری جفت در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل بود. $p<0/05$ *, $p<0/01$ ***

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف مورفین در طی بارداری می‌تواند موجب تاخیر در تکوین بخش‌های مادر و جنینی جفت شود. با توجه به اینکه در همین راستا مطالعات قبلی ما نشان داد مورفین خوراکی از تکوین طبیعی جفت و عملکردهای طبیعی سلول‌های جفتی در روز نهم بارداری جلوگیری می‌کند (۱۲). عملکرد اصلی جفت تبادل مواد و ترشح هورمون می‌باشد و هرگونه اختلال درعملکرد طبیعی سلول‌های بخش‌های جنینی و مادری جفت موجب بروز اختلال در رشد و نمو طبیعی جنین می‌شود. جریان خون یک تعیین‌کننده‌ی حیاتی برای عملکرد جفت و رشد جنین است (۷،۱۲). از طرفی امروزه ثابت شده است که در دوره های بارداری غلظت کورتیکوسترون خون مادر باردار افزایش می‌یابد (۷،۱۵،۱۶)ترشح کورتیزول در مواقع بارداری، استرس (عفونت، ضربه، جراحی) افزایش می‌یابد از طرف دیگر مهم‌ترین گلوکوکورتیکوئید موجود در خون موش کورتیکوسترون می‌باشد که از یک طرف طی دوران بارداری غلظت آن افزایش می‌یابد، از طرف دیگر به علت مصرف مواد مخدر (مورفین) توسط مادر اثرات تخریبی مورفین بر جفت را تقویت می‌کند. مورفین سبب تکثیر غیرطبیعی سلول‌ها می‌شود (۱۶). فوادن و فورهید اعلام کردند افزایش قرارگیری جفت و جنین در معرض گلوکوکورتیکوئیدها موجب تضعیف جفت و جنین می‌شود و این تضعیف به طور مستقیم با تغییر چرخه‌ی سلولی از فاز تکثیر به فاز تمایز رخ می‌دهد (۱۶و۱۵،۹، ۴). همچنین کورتیکوسترون موجب تکثیر سلول‌های سیتوتروفوبلاست بخش مادری و بخش جنینی جفت می‌شود (۱۴و۷) مطالعات ریخت شناسی نشان داده‌اند که اگر تبدیلات فیزیولوژیک رگ‌های مارپیچی که

تامین‌کننده‌ی جفت هستند، در بارداری تغییر کنند، این امر باعث افزایش هجوم سلول‌های تروفوبلاست و افزایش سرعت بالای جریان خون و تخریب پرزهای جفتی و ناهنجاریهای دیگر می‌شود (۱۴و۳،۱۲). نتایج حاصل از نظر مورفولوژی و مورفومتریک در این مطالعه نشان داد که اثر تجویز مورفین خوراکی و محل اثر آن در هر دو بخش (مادری و جنینی) جفت مشاهده شد (نمودار ۲و۱). نتایج تحقیق حاضر را مبنی بر افزایش ضخامت بخش مادری همچنین افزایش تعداد سلول‌های سیتوتروفوبلاست و سین‌سیتوتروفوبلاست در بخش جنینی و بخش مادری جفت ده روزه (نمودار ۲)، می‌توان به اثر تجویز مورفین نسبت داد که سبب تکثیر سلول‌های جفتی گردیده است (۱۶). نتیجه‌ی مهم این تحقیق آن است که بررسی‌های آماری و مشاهدات میکروسکوپی نشان دهنده‌ی بیشترین تغییر در بخش جنینی جفت شده است، به‌طوری‌که از نظر اندازه، کاهش شدید ضخامت بخش جنینی همچنین کاهش تعداد لاکوناها و کاهش سطح لاکوناها نیز مربوط به بخش جنینی بوده است. با توجه به اینکه این تست مهم‌ترین بخش جفت از نظر تبادل مواد بین مادر و جنین، همچنین از نظر عملکردهای ترشح می‌باشد، هرگونه اختلال در عملکرد بخش جنینی منجر به ناهنجاری‌های شدیدی در تکوین جنین می‌شود، در همین راستا مطالعات قبلی ما اثر تجویز مورفین خوراکی بر شبکه‌ی کروئید را که سبب افزایش سطح و افزایش تعداد سلول‌های اپاندیم در روزهای هفدهم بارداری (۱۸) و همچنین اثر مورفین را برجفت در روز نهم بارداری که باعث افزایش تعداد سلول‌های بخش جنینی و بخش مادری جفت می‌شود (۱۹) را نشان داد. نقش عمده‌ی تبادلات مواد بین خون مادر و جنین شامل استروئیدها، پپتیدها، سیتوکین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها که در گردش خون جنین و مادر آزاد می‌شود بر عهده‌ی بخش جنینی جفت است. همچنین مصرف و تولید مواد مغذی توسط خود جفت تعیین می‌گردد (۲۰و۷،۱۴). هرگونه اختلال در عملکرد این بخش، موجب عدم کفایت تکوین جفت و جنین و تاخیر در آن می‌شود. با توجه به اینکه ضخامت بخش جنینی با پیشرفت بارداری کمتر، رگزایی شبکه‌ی عروقی بیشتر شده، سرعت تبادلات بیشتر می‌شود (۲۱و۱۴) می‌توان احتمال افزایش سرعت انتقال مورفین و اثرات تخریبی آن را به کاهش ضخامت لایه‌ی جنینی نسبت داد در تحقیق حاضر اثر تجویز مورفین موجب کاهش ضخامت غیر طبیعی بخش جنینی گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل و همچنین کاهش سطح حوضچه‌های خونی در جفت‌های ده روزه گردید. محققان وجود گیرنده‌های اپیوئیدی را روی پرزهای جفتی تائید کرده‌اند. همچنین نتایج با یافته‌های کولین مبنی بر انقباض پرزهای جفتی و یافته‌های داپلر مبنی بر انقباض عروق مغز میانی و سرخرگ‌های نافی جنین در اثر تجویز مورفین البته در مورد انسان هم‌خوانی دارد. در این مطالعه کاهش سطح حوضچه‌های خونی را می‌توان به اثر مورفین نسبت داد (۲۲ و۱۴). مورفین موجب افزایش غلظت کورتیکواسترون خون می‌شود، کورتیکواسترون موجب تکثیر غیرطبیعی سلول‌ها از طریق کوتاه کردن مرحله‌ی اینترفازتقسیم سلولی می‌شود که در این صورت سلول‌ها زمان کافی برای رشد و نمو نخواهند داشت. در نتیجه با کوتاه شدن مرحله‌ی اینترفاز، سلول فرصت کافی برای پروتئین سازی و مضاعف شدن کروموزم‌ها و رشد کافی را پیدا نخواهد کرد و این امر موجب اختلال در عملکرد طبیعی سلول‌های بخش جنینی جفت می‌شود (۱۶و۴). افزایش سلول‌ها بخش جنینی را می‌توان به القای تکثیر و تمایز غیرطبیعی سلول‌های جفتی در اثر تجویز مورفین و افزایش غلظت کورتیکواسترون نسبت داد که نقش عمده در تکوین جنین دارند (۲۳و۴،۱۲). عواملی که در تنگ شدن عروق خونی جفت موثر است، گیرنده‌های کورتیکواسترون و اپیوئیدهای موجود در غشای سلول‌های جفتی می‌باشد (۲۴و۳) در نتیجه‌ی انقباض عروق جفتی بخصوص در بخش

جنینی کاهش خون رسانی و هیپوکسی جنین و تاخیر در تکوین جنین اتفاق می‌افتد (۲۶-۲۴). بخش‌جنینی جفت به‌طور عمده از سلول‌های سین‌سیتو تروفوبلاست تشکیل شده است و این سلول‌ها نقش عمده درعملکرد ترشحی از جمله استروژن و پروژسترون جفت، جهت رشد و نمو جنین دارند (۹و۷). اختلال در عملکرد ترشحی سلول‌های این بخش موجب تاخیر تکوین جفت و در نتیجه نقص جنین می‌شود، (۲۶و۷۸) اختلال در عملکرد ترشحی سلول‌های جفتی از جمله استروژن و پروژسترون نه تنها سبب تاخیر در تکوین جنین بلکه احتمال سقط جنین را بالا می‌برد. طبق مطالعات انجام شده تجویز مورفین به خرگوش‌های باردار موجب سقط جنین و کاهش وزن نوزادان می‌شود (۱۰). در مجموع این نتایج نشان می‌دهد که مصرف مورفین خوراکی سبب افزایش غیر عادی سلول‌ها و در نتیجه آن عملکرد غیرطبیعی و به دنبال آن تاخیر در تکوین بخش‌های جفت و جنین خواهد شد. از طرف دیگر کاهش حوضچه‌های خونی وکاهش سطح آنها احتمال هیپوکسی جنین را در مدل حیوانی به دنبال خواهد داشت. احتمالاً همین تاخیر علت اختلالات رفتاری در نوزادان متولد شده از مادران باردار معتاد یا حاملگی‌های منجر به سقط جنین در این مادران می‌باشد. البته شناخت این مساله نیازمند مطالعات بیشتری است

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام گرفت. همچنین از زحمات و همکاری بی‌شایبه‌ی گروه علوم تشریح دانشگاه بقیه الله (عج) کمال تشکر را دارد.

Refrensec

1- Ornoy A, Michailevskaya V, Lukashov I. The developmental outcome of children born to heroin-dependent mothers. Raised at home or adapted. *Child Abuse Negl*. 1996; 20: 385-96.

2- Wilson JT, Chritie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev*. 2001; 81: 299-343.

3- Leslie FM, Chen Y, Winzer-Serhan UH. Opioid receptor and peptide mRNA expression in proliferative zones of fetal central nervous system. *Can J phisiol pharmacol*. 1998; 76: 248-93.

4- Fowden AL , Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol*. 2008 Apr; 20(4): 439-50.

5- Behravan J, Piduette-Miller M. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007; 3: 819-30.

6- Wallace JM, Aiken RP, Milne JS, Hay WW. Nutritionally mediated placental growth restriction in the growing adolescent:consequenes for the fetus. *Biol*. 2004; 71: 1055-62.

7- Fowden AL, Ward JW, Woods FPB, Forhead Aj, Constancia M. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*. 2006; 572: 5-15.

8- Redmer DA, Wallace JM, Reynolds LP. Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development.

Domest Anim Endocrinol. 2004; 27: 199-217.
9- Fwden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction.* 2004; 127 : 515-26.
10- Roloff DW, Howatt W, Kanto WPJR, Borker RCJR. Morphine administration to pregnant rabbits effect on fetal growth and lung development. *Addict.* 1975; 2: 369-79.
11- Stegeman HJ. Placental development in the sheep and its relation to fetal development. *Bijdr Dierkunde.*1975; 44: 3-73.
12- Lewis RM, poore KR, Godfrey KM. The role of the placlenta in the developmental origins of health and disease – implications for practice. *Rev Gynecol Perinat Pract.* 2006; 6: 70-9.
13- Roberts CT, Sohlstrom A, Kind KL, Karl RA, Khong TY, Robinson JS, Owens PC, Owens JA. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea-pig. *Placenta.* 2001. 22: 177-85.
14- Owens JA, Falconer J, Robinson JS. Restriction of placental size in the sheep enhance the efficiency of placental transfer of antipyrine, 3-0-methyl-D-glucose but not of your. *J Dev physiol.* 1987; 9: 457-64.
15- Ward JW, Wooding FBP, Fowden AL. The effect of cortisol on the binucleate cell population in the ovine placenta during late gestation. *Placenta.* 2002. 23: 451-8.
16- Fowden AL, LI Forhead AL. Glucocorticoids and the prcparation for life after birth:are there long trme cones qunces of the life insurance. *Proc Nutr Soc.* 1998: 57: 113-22.
17- Khalili M, Semnanian S, Fatholahi Y. Caffeine increases paragigantocellularis neuronal firing rate and induces withdrawal signs in morphine dependent rats. *Eur J pharmacol.* 2001; 412: 239-45.
18- Nasiraei-Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, et al. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in Wistar rats. *Brain Res Dev Brain Res.* 2005; 159: 12-7.
19- Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, et al. Effects of maternal oral administration of morphine sulfate on developing rat fetal cerebrum: A morphometrical evaluation. *Brain Res.* 2008 (In Press).
20- Jansson T, powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential intervention approaches. *Clin Sci.* 2007; 113: 1-13.
21- Boĭko SS, Voronina TA, Zherdev VP, Chobanov NG. The transplacental transport and effect of morphine administered in the prenatalpepriod on its level in adult rats. *Eksp Klin Farmakol.* 1995; 58: 42-4.
22- CarterA.Placental oxygen consumption. part I: in vivo studies-a review. *placenta.* 2000; 21: S31-S37.
23- Schultz LK, Malone FDD, Alton ME. First trimester uterine artery doppler abnormalities predict subsequenct intrauterine growth

restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1208-12.

24- Ahmed MS, Schoof T, Zhou DH, Quarles C. Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine release. *Life sci*. 1989; 45: 2383-93.

25- Gardner DS, Ward JW, Giussani DA, Fowden AL. The effects of a reversible period of adverse intrauterine conditions during late gestation on fetal and placental weight and placetome distribution in sheep. *placental*. 2002; 23: 459-66.

26- Penninga L, Longo LD. Ovine placentome morphology: effect of high altitude, long-term hypoxia. *placenta*. 1998; 19: 187-93.

27- Global Scientific Consulting LLC, 15 Colton St, Farmington, CT 06032, USA. The effects of morphine on cell proliferation. 2000; 55: 33-80.

28- Kazemi M, Azarnia M, Sahraei H, Bahadoran H, Saeidabadi S. Oral morphine consumption delayed lateral ventricles and chroid plexus in Wistar rat embryos. 2009; 14: 11-20.

Effect of Oral Morphine Consumption on Lacunas Development in Ten Day Placenta Pregnant Wistar Rats

Kazemi M[1], Sahraei H[2], Azarnia M[3], Bahadoran H[4], Salehy M[5]

[1]Dept. of Biology, School of Science, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[2]Dept. of Physiology and Biophysics, Faculty of Medicine, Applied Neuroscience Research Center, Baqyiatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[3]Dept. of Biology, School of Science, Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran.

[4]Dept. of Anatomy, Faculty of Medicine, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[5]Dept. of Biochemistry, Razavi Payam-e-Noor University, khorasan Razavi, Iran.

***Corresponding Author**:* Kazemi M, Dept. of Biology, School of Science, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: mkazemih@yahoo.com

Received: 22 Dec 2009 **Accepted:** 3 May 2010

Background and Objective: Previous studies indicated that morphine consumption during pregnancy could inhibit embryos development. Present study further evaluated the effects of oral morphine consumption on the placenta lacunas development in ten day pregnant Wistar rats.

Material and Methods: Female Wistar rats (W: 170-200 gr) were used in the present study. Experimental group were received morphine (0.05 mg/ml of tap water) after one night coupling with male rats for mating. On the day 10th of pregnancy, the pregnant animals were killed with chloroform and the placentas and uterus were removed surgically and fixed in 10% formalin for twenty days. The fixed placentas were processed and stained by H & E method and evaluated for their development. Thickness of layers, surface area of lacuna, as well as the number of cells in both maternal and fetal parts of the placentas was assessed by light microscopy.

Results: Our results indicated that the layer thickness of fetal portion and surface area of lacuna of the fetal and maternal portion of placenta reduced in experimental group. In addition, maternal portion layer thickness and cell number of the fetal and maternal portion of placenta increased in the experimental group.

Conclusion: Our results showed that oral morphine consumption could inhibit natural function of placenta lacuna and fetal cell development.

Keywords: Placenta, Maternal portion, Fetal portion, Lacuna, Morphine, Rat