

اثرات تجویز خوراکی مورفین بر تکامل مخچه جنین در موش سوری: یک مطالعه مورفومتریکی

دکتر سید همایون صدرائی^{۱*}، غلامرضا کاکا^۱، دکتر حسین دشت‌نورد^۱، دکتر حسین بهادران^۱، محمود مفید^۱، حسین مهدوی‌نسب^۱، دکتر هدایت صحرائی^۲، غلامعلی میرشافیعی^۱، دکتر حسین ایمانی^۱

۱- گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

دریافت: ۸۵/۳/۲۷ پذیرش: ۸۶/۲/۵

Title: *Effects of maternal morphine administration on fetal cerebellum development in mice: a morphometric evaluation*

Authors: *Sadraei SH, (PhD); Kaka Gh, (MSc); Dashtnavard H, (PhD); Bahadoran H, (PhD); Mofid M, (MSc); Mahdavinassab H, (MSc); Sahraei H, (PhD); Mirshafiei Gh, (MSc).*

Introduction: *The aim of this study was to investigate the neurotoxic effects of prenatal morphine exposure on the development of cerebellar cortical layers (CCL) in the mouse embryo.*

Methods: *Female pregnant mice were orally administered 0.1 mg/ml morphine solution on the 17th day of gestation. Pregnant mice were killed afterwards and their fetuses were taken out and were evaluated for growth and cerebellar development. Quantitative computer-assisted morphometric study was done on cortical layers of cerebellum in the mouse embryos.*

Results: *Morphine exposure caused a significant reduction in fetal weight and crown-rump length in the morphine group. Morphometric examination revealed that the thickness of CCL, especially that of the external granular layer (EGL), was decreased in the morphine-exposed embryos. In addition, neuronal counting showed that cell proliferation in the EGL and internal granular layer (IGL) was suppressed after morphine administration and that the migration of neurons from the neuroepithelial layer to the cortex was decelerated.*

Conclusion: *Morphine is a mitosis inhibitor and causes migratory disturbances of neurons at various stages of neuronal differentiation during cerebellar cortical development.*

Keywords: *Morphine, cerebellar cortex, morphometry, fetus, mouse.*

Hakim Research Journal 2007; 10(2): 43- 49.

* نویسنده مسؤل: تهران، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح، صندوق پستی: ۶۷۷۷-۱۱۳۶۷. تلفن: ۲۲۸۹۹۴۱. شماره: ۲۲۸۳۰۲۶۲
پست الکترونیک: h_sadraie@yahoo.com

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، بررسی اثرات سمیت عصبی مورفین در دوره بارداری بر شکل‌گیری لایه‌های کورتکس مخچه در جنین‌های موش سوری بوده که با استفاده از روش مورفومتري انجام شده است.

روش کار: موش‌ها در یک دوره ۲۱ روزه قبل از بارداری و ۱۷ روز ضمن بارداری معنادار شدند. در روز هفدهم بارداری، موش‌ها با اتر کشته شدند. جنین‌ها را از بدن حیوانات باردار خارج نموده، ضمن بررسی وزن بدن و طول فرق سری-نشیمگاهی آنها، مطالعه مورفومتريک بر روی لایه‌های کورتکس مخچه جنین‌ها با استفاده از کامپیوتر و نرم‌افزار موتیک انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد مورفین سبب کاهش معنادار وزن و طول فرق سری-نشیمگاهی در جنین‌های گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شده است. بررسی‌های مورفومتريک نشان داد که ضخامت لایه‌های کورتکس مخچه به‌ویژه ضخامت لایه دانه‌دار خارجی (EGL) آن در جنین‌های گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل نیز کاهش معناداری یافته است. از سوی دیگر میانگین تعداد سلول‌های عصبی در EGL گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد ($p < 0.02$) در حالی که میانگین تعداد سلول‌های عصبی در لایه بینابینی (ML) و لایه دانه‌دار داخلی (IGL) گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معناداری نداشته است. بنابراین تعداد سلول‌های عصبی در لایه دانه‌دار خارجی و داخلی در گروه تجربی و سرعت مهاجرت نورون‌ها از لایه نوروپیتلیال به سمت کورتکس کاهش پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری: مورفین روند رشد و نمو جنین‌ها و تکامل لایه‌های کورتکس مخچه آنها را مختل می‌کند.

کل‌واژگان: مورفین، کورتکس مخچه، مورفومتري، جنین، موش.

مقدمه

به‌دست آمده از اجساد نوزادانی که از مادران هروئینی متولد شده بودند نشان می‌دهد که عقب‌ماندگی رشد جسمی آنها عمدتاً ناشی از کاهش اندازه و نیز تعداد سلول‌ها در بسیاری از اعضای بدن آنها بوده است (۱۰). تحقیقات اخیر نشان داده است که مصرف مخدرها در دوره بارداری سبب آسیب به دستگاه عصبی مرکزی جنین و متعاقب آن بروز اختلالات رفتاری پس از تولد می‌شود (۱۱ و ۱۲). همچنین اعتیاد مزمن به مورفین موجب تغییر انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌گردد (۱۳). اثرات مخدرها در دوره بارداری شباهت زیادی با اثر عوامل استرس‌زا در حیوانات جوان و بالغ دارد (۱۴-۱۶).

تحقیقات دیگری نیز نشان داده است که در انسان مصرف مورفین در دوره بارداری، باعث عقب‌ماندگی رشد عمومی در جنین شده و تعداد زیادی از فرزندان که از مادران معتاد به مورفین متولد شده‌اند علاوه بر داشتن وزن پایین، اختلالاتی در رشد و تکامل سیستم عصبی مرکزی را نیز داشته‌اند (۱۷). از آنجایی که مخچه یک هدف انتخابی برای بررسی تأثیر عوامل

تجویز مورفین به موش‌های سوری و صحرایی باردار در دوره حساس رشد جنین ممکن است باعث ایجاد اختلالات رفتاری در فرزندان آنها شود. افزایش مرگ‌ومیر فرزندان، کاهش میزان رشد بعد از تولد در فرزندان موش‌های صحرایی که قبل یا حین بارداری با مورفین تیمار شده بودند، گزارش شده است (۱ و ۲). مصرف هروئین یا مورفین در دوره بارداری اثرات سوء متعددی شامل تولد نارس، مرگ جنین، اختلالات کروموزومی، کاهش وزن جنین و عقب‌ماندگی رشد را به‌همراه خواهد داشت (۳ و ۴). از آنجایی که مخدرها به‌راحتی از سد جفتی عبور می‌کنند، اثرات مخربی را در جنین‌ها بر جا می‌گذارند (۵). چنانچه موش‌های صحرایی^۱ در دوره بارداری در معرض مخدرها قرار گیرند وقایعی نظیر خطر افزایش مرگ جنین و نوزاد، کاهش وزن در زمان تولد که در انسان اتفاق می‌افتد در این حیوانات نیز رخ می‌دهد (۸-۷). کیربی^۲ نشان داد که تجویز مورفین در جنین‌های ۱۵ تا ۲۱ روزه سبب اختلال در فعالیت حرکتی می‌شود (۹). اطلاعات

¹ Rat

² Kirby

در این تحقیق برای معنادار کردن موش‌ها از مورفین سولفات (تماد- ایران) استفاده شد. موش‌ها در یک دوره ۲۱ روزه قبل از بارداری و ۱۷ روز ضمن بارداری بدین ترتیب معنادار شدند که در ۴۸ ساعت اول به ازای هر میلی‌لیتر آب آشامیدنی ۰/۱ میلی‌گرم سولفات مورفین اضافه شد. در ۴۸ ساعت دوم این مقدار به ۰/۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر آب آشامیدنی افزایش یافت و در ۴۸ ساعت سوم و چهارم مقدار مورفین به ترتیب به ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر آب آشامیدنی رسید. مقدار ۰/۴ میلی‌گرم مورفین تا پایان روز ۱۷ بارداری ثابت باقی ماند. جهت تعیین اعتیاد حیوانات، از تجویز داخل صفاقی نالوکسان با دوز ۲mg/kg استفاده شد (۳۲) و علایم ترک مصرف دارو مانند پرش و به‌خصوص اسهال پس از گذشت ۳۰ دقیقه از زمان تزریق در موش‌های ماده معنادار مشاهده شد. موش‌هایی که این علایم را از خود نشان نمی‌دادند از دور آزمایش حذف می‌شدند.

پس از مشاهده درپوش واژنی و تعیین روز صفر بارداری، نرها از ماده‌ها جدا شده و پس از گذشت ۱۷ روز از شروع بارداری ابتدا موش‌های ماده با اتر کشته شدند سپس رحم، جفت و جنین‌های آنها خارج شد. تعداد جنین‌ها شمارش و تعداد پلاک‌های جفتی نیز به‌عنوان جنین‌هایی که نتوانسته‌اند دوره تکامل را طی کنند، مورد شمارش قرار گرفت. میزان وزن موش‌های باردار و مقدار غذا و آبی که دریافت کرده بودند، اندازه‌گیری و ثبت گردید.

تعداد چهار تا پنج جنین از میان تمام جنین‌های هر موش به‌صورت تصادفی انتخاب شده وزن و طول سری-دمی جنین‌ها اندازه گرفته شد. تمام جنین‌ها به دو نیم چپ و راست تقسیم شده و برای فیکس شدن به مدت ۲۴ ساعت در محلول بوین قرار داده شدند. سپس توسط محلول اتانول صعودی آبیگری شده و در پارافین قالب‌گیری شدند. تعداد پنج مقطع ساجیتال از هر نیمه چپ و راست هر جنین توسط میکروتوم به ضخامت ۵ میکرون تهیه و توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین^۴ جهت مطالعه بر روی لام آماده گردید.

ضخامت لایه‌های مختلف قشر مخچه به‌طور مستقیم توسط سیستم نرم‌افزاری و سخت‌افزاری موتیک با استفاده از لنز شیئی با درشت‌نمایی $\times 40$ اندازه‌گیری شد. در بررسی اختلافات ناحیه‌ای احتمالی در ضخامت لایه‌های قشر مخچه در حال تکامل تعداد پنج مقطع پاراساجیتال از هر نیمکره چپ و راست جنین ۱۷ روزه تهیه شد. برای هر مقطع، سه اندازه در سه نقطه غیرمجاور از لایه‌های کورتکس مخچه به‌طور تصادفی، توسط

مختلف سمیت عصبی^۱ می‌باشد، مخدرها از جمله مورفین پدیده رشد و تکامل نورون‌ها در مخچه جنین را مختل می‌سازند. آسیب مخچه نیز می‌تواند منجر به اختلالات حرکتی در روند تکامل نوزاد یا کودک شود (۱۸ و ۱۹). تکامل نهایی مخچه در جوندگان پس از تولد رخ می‌دهد (۲۰). در موش‌های صحرایی تکثیر نورون‌های اصلی مخچه مانند سلول‌های دانه‌دار در زمان تولد یا حدوداً در انتهای هفته سوم بارداری اتفاق می‌افتد (۲۰). سلول‌های دانه‌دار مخچه از جمله سلول‌های مهم دستگاه اعصاب مرکزی بوده که در لایه دانه‌دار خارجی^۲ مخچه تولید و به سمت ایجاد لایه دانه‌دار داخلی^۳ مهاجرت می‌کنند و در آنجا نورون‌ها به تمایز نهایی خود می‌رسند. از روز صفر تا ۶ پس از تولد، سلول‌های دانه‌دار خارجی به سرعت تکثیر یافته و یک حوضچه بزرگی از سلول‌های پیش‌ساز مخچه را به‌وجود می‌آورند. نهایتاً در روز ۱۵ پس از تولد، توده سلول‌های دانه‌دار خارجی در لایه دانه‌دار داخلی مستقر شده و تا روز ۲۱ پس از تولد اکثر سلول‌های دانه‌دار به تمایز نهایی خود خواهند رسید (۲۰ و ۲۱). هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات سمیت عصبی مورفین در دوره بارداری بر روی شکل‌گیری لایه‌های کورتکس مخچه و نورون‌های تشکیل‌دهنده آنها در جنین موش بوده است.

روش کار

در این تحقیق از موش کوچک آزمایشگاهی بالغ نژاد balb/c (تهیه شده از مؤسسه رازی تهران) با میانگین سن ۷۰-۵۰ روز و وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط طبیعی آزمایشگاهی شامل سیکل طبیعی شبانه‌روز، دمای محیط ۲۵-۲۱ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی $10 \pm 5\%$ نگهداری شدند. ضمناً غذا به مقدار کافی و آب به‌میزان ۵ میلی‌لیتر در شبانه‌روز به ازای هر سر موش در دسترس قرار داشت. بعد از معنادار شدن موش‌های ماده در یک دوره ۲۱ روزه در هر قفس یک سر موش بالغ نر غیرمعنادار در کنار ۴ سر موش ماده معنادار نگهداری شد. بعد از مشاهده درپوش واژنی در هر موش ماده، آن روز به‌عنوان روز صفر بارداری تلقی گردید. موش‌های باردار به‌طور تصادفی در دو گروه شش‌تایی قرار گرفتند؛ یک گروه کنترل که در آب آشامیدنی آنها چیزی حل نمی‌شد و یک گروه تجربی که در آب آشامیدنی آنها مورفین حل می‌شد.

¹ Neurotoxic

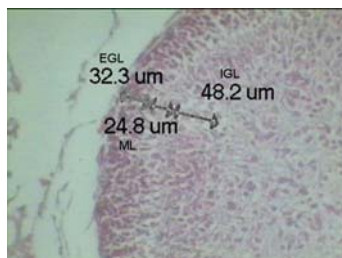
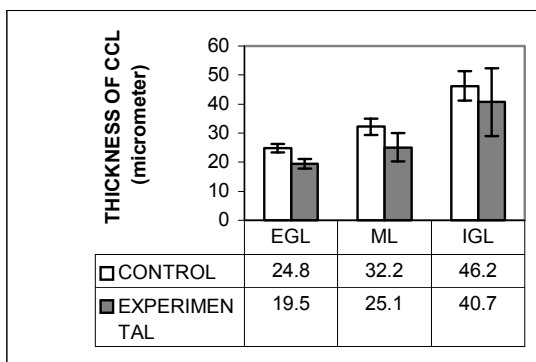
² External Granular Layer (EGL)

³ Internal Granular Layer (IGL)

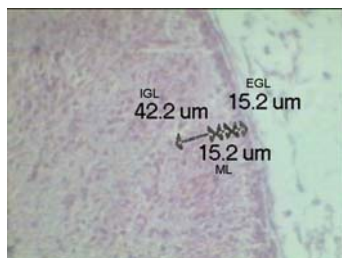
⁴ Hematoxylin & Eosin (H&E)

مطالعات مورفومتری لایه‌های کورتکس مخچه نشان داد که میانگین ضخامت EGL گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یافته ($p < 0.02$) و میانگین ضخامت ML در گروه تجربی نیز کاهش نشان داده لکن در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری نداشته است. این در حالی است که میانگین ضخامت IGL نیز در گروه تجربی با وجود این که در مقایسه با گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت ولی معنادار نبود ($p = 0.06$) (نمودار ۱).

نمودار ۱- ضخامت لایه‌های مختلف قشر مخچه بین گروه‌های تجربی و کنترل را نشان می‌دهد



تصویر ۱- فتومیکروگراف از لایه‌های ماده خاکستری مخچه در گروه کنترل رنگ آمیزی H&E و بزرگ‌نمایی ۴۰۰



تصویر ۲- فتومیکروگراف از لایه‌های ماده خاکستری مخچه در گروه تجربی رنگ آمیزی H&E و بزرگ‌نمایی ۴۰۰

سیستم نرم‌افزار مخصوص اندازه‌گیری شد. این نکته نیز مورد توجه بود که انجام مراحل فیکس کردن، آگیری و بلوک‌گیری سبب یک چروکیدگی ۲۵٪ تا ۴۰٪ نسبت به حجم بافت مخچه نرمال می‌شود. بنابراین مقدار حجم، ضخامت و شمارش سلول در مطالعات مختلف ممکن است فرق کند. اما از آنجایی که مطالعه سنجش مقادیر فوق با یکدیگر در شرایط کاملاً یکسان در گروه‌های مختلف بوده است بنابراین اطلاعات باارزشی را درباره مخچه در حال تکامل ارائه می‌کند.

تعداد سلول‌های عصبی در لایه‌های کورتکس مخچه (EGL، IGL، ML) با استفاده از میکروسکوپ موتیک^۲ مجهز به یک قطعه چشمی مدرج و لنز شیئی با درشت‌نمایی $\times 100$ شمارش شد. شمارش سلول‌های عصبی با کمک یک لنز چشمی مجهز به کادر مستطیل‌مانندی به ابعاد 25×50 میکرومتر در سطحی برابر با 1250 میکرومتر مربع انجام شد. فقط هسته سلول‌هایی که در داخل کادر قرار می‌گرفتند، همچنین آنهایی که با اضلاع بالا و چپ تقاطع داشتند، شمارش می‌شدند. در هر مقطع سه ناحیه مختلف در هر سه لایه شمارش شد.

میزان ضخامت لایه‌های قشری مخچه^۳ و شمارش سلول‌های عصبی در اسلایدهای کُگذاری شده انجام شد. اطلاعات با استفاده از آزمون تی استیودنت^۴ در برنامه SPSS-Version 9 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان سطح معناداری برای تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج، هیچ‌گونه اختلاف معناداری را بین گروه‌های کنترل و تجربی در خصوص میزان مصرف آب و غذای موش‌های باردار نشان نداد. همان‌گونه که جدول ۱ نشان می‌دهد میانگین تعداد، وزن و طول فرق سری-دمی جنین‌ها در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنادار داشته است ($p < 0.001$) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین تعداد، وزن و طول فرق سری-دمی جنین‌ها بین گروه‌های تجربی و کنترل

گروه	کنترل*	تجربی*	p
تعداد جنین‌ها	63 ± 0.13	35 ± 0.09	< 0.001
وزن جنین‌ها	1.06 ± 0.03	0.95 ± 0.03	< 0.001
طول فرق سری-دمی جنین‌ها	2.028 ± 0.12	1.919 ± 0.13	< 0.001

* خطای معیار ± میانگین

¹ Migratory Layer (ML)

² Motoc

³ Cerebellar Cortical Layer (CCL)

⁴ Unpaired student t-test

عصبی در ML گروه تجربی برابر با $3/4 \pm 0/16$ در سطح فوق بود که $9/8\%$ سلول‌های عصبی قشر مخچه را تشکیل می‌داد. بدین ترتیب میانگین تعداد سلول‌های عصبی در ML گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معناداری نداشت. اما در مورد IGL، میانگین تعداد سلول‌های عصبی در گروه کنترل برابر با $13/4 \pm 0/42$ در سطح ثابت فوق بود که $34/4\%$ از کل سلول‌های عصبی قشر مخچه را تشکیل می‌داد. این در حالی است که میانگین تعداد سلول‌های عصبی در IGL گروه تجربی معادل $12/1 \pm 0/48$ در سطح فوق بود که $34/88\%$ از کل سلول‌های عصبی قشر مخچه را تشکیل می‌داد. بدین ترتیب میانگین تعداد سلول‌های عصبی در IGL گروه تجربی نیز در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معناداری نشان نداد (جدول ۳).

در EGL گروه کنترل، میانگین تعداد سلول‌های عصبی (موجود در سه لایه کورتکس مخچه) برابر با $22/25 \pm 0/75$ (خطای معیار \pm میانگین) در 1250 میکرومتر مربع بود که $57/24\%$ از تمام سلول‌های عصبی لایه‌های کورتکس مخچه را تشکیل می‌داد. در حالی که در EGL گروه تجربی، میانگین تعداد سلول‌های عصبی در همین سطح برابر با $19/2 \pm 0/94$ بود که $55/32\%$ سلول‌های عصبی لایه‌های کورتکس مخچه را تشکیل می‌داد. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که میانگین تعداد سلول‌های عصبی در EGL گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری پیدا کرده است ($p < 0/02$). میانگین تعداد سلول‌های عصبی در ML گروه کنترل برابر با $3/25 \pm 0/16$ در سطح مذکور بود که $8/36\%$ از کل سلول‌های عصبی قشر مخچه را تشکیل می‌داد. میانگین تعداد سلول‌های

جدول ۲- میانگین تعداد سلول‌های عصبی و درصد پراکندگی آنها در لایه‌های مختلف قشر مخچه در گروه‌های تجربی و کنترل

گروه تجربی			گروه کنترل			لایه قشر مخچه
IGL	ML	EGL	IGL	ML	EGL	
$12/1 \pm 0/48$	$3/4 \pm 0/16$	$19/2 \pm 0/94$	$13/4 \pm 0/42$	$3/25 \pm 0/16$	$22/25 \pm 0/75$	تعداد سلول‌های عصبی
$34/88$	$9/8$	$55/32$	$34/4$	$8/36$	$57/24$	درصد پراکندگی سلول‌های عصبی
NS	NS	$< 0/02$	-	-	-	سطح معناداری**

P** خطای معیار \pm میانگین

بحث و نتیجه گیری

شده و بدین طریق باعث کاهش جریان خون جفت و متعاقب آن کاهش میزان جریان خون به رویان می‌شود (۵)؛ بنابراین تأثیر مورفین بر وزن جنین می‌تواند به علت اثر مستقیم مورفین بر عروق خونی جفت موش‌ها در دوره بارداری باشد. نتایج حاصل از تحقیق ما که همان اثر مورفین بر کاهش وزن جنین‌ها است مشابه نتایج صدیقی^۱ و همکاران در سال ۱۹۹۷ می‌باشد که گزارش کردند تجویز مورفین به موش‌های باردار سبب کاهش معنادار وزن جنین‌ها گشته است (۲۷). از سویی این نتایج با یافته‌های وتی^۲ و کتی^۳ (۱۹۹۲) مغایرت دارد زیرا ایشان پس از تجویز مورفین به موش‌های باردار گزارش کردند که مورفین سبب افزایش معنادار وزن جنین‌ها شده است (۲۸). احتمال دارد که میزان دوزهای مختلف مورفین در وزن جنین‌ها بتواند اثرات متفاوتی داشته باشد زیرا در مطالعه اخیر (۲۸) از دوز پایین مورفین استفاده شده است. از آنجایی که مخدرها مانند مورفین می‌تواند از سد جفتی عبور کند

تحقیقات نشان می‌دهد چنانچه مادر در دوره بارداری در معرض داروها یا مواد مخدر قرار گیرد ممکن است سبب مرگ جنین‌ها یا نوزادان و یا بروز اختلالات کروموزومی، کاهش وزن یا عقب‌ماندگی رشد و نمو در جنین شود (۳ و ۴). مطالعه حاضر نشان داد تجویز مورفین در موش‌های باردار منجر به کاهش معنادار میانگین وزن جنین‌ها و طول فرق سری-نشیمنگاهی آنها شده است که این نتایج با یافته‌های قبلی مطابقت دارد (۲۳). نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که دوز مورفین مورد استفاده در این مطالعه قادر بوده است سبب القای اثرات سمی در رشد جنین شود. بعضی تحقیقات نشان داده‌اند که تغییر در وزن جنین‌های مادران معتاد، ارتباطی با اثرات تغذیه مادر ندارد (۴) بررسی میزان غذای مصرفی موش‌های معتاد به مورفین و موش‌های گروه کنترل در تحقیق ما نشان داد که تفاوت معناداری در میزان مصرف غذای مصرف شده در این مادران معتاد و مادران گروه کنترل وجود نداشته است که این یافته با نتایج بعضی از محققین دیگر که کم مصرف کردن غذا در دوره بارداری را عامل کاهش وزن جنین‌ها نمی‌دانند موافق است (۲۵ و ۲۶). به نظر می‌رسد مورفین موجب انقباض عروقی

¹ Siddiqui

² Vathy

³ Cathy

هیستومورفومتربیک در مخچه جنین گردد که با نتایج دیگر محققین مطابقت دارد (۳۲-۳۰). از سوی دیگر مشاهده شده که تجویز مورفین در دوره بارداری به جنین می‌تواند اثری مشابه مثل عامل استرس‌زای خفیف در دوره جنینی در حیوانات جوان و بالغ بر جای گذارد (۳۵-۳۳). مطالعه حاضر نشان داد تجویز مورفین در دوره بارداری به موش‌های باردار باعث کاهش رشد کورتکس مخچه جنین‌ها در مقایسه با گروه کنترل شده است. چنین به نظر می‌رسد مخدرها در مرحله‌ای که سلول‌ها به شدت در حال همانندسازی هستند اجازه نمی‌دهند تا سلول‌ها به اندازه کافی و لازم تکثیر و تولید شوند؛ بنابراین به نظر می‌رسد تجویز مورفین در دوره بارداری باعث اختلال در تکثیر و مهاجرت نورون‌ها در کورتکس مخچه جنین‌ها شده است. در نتیجه‌گیری نهایی می‌توان گفت تجویز مورفین در دوره بارداری، اثرات سمی بر رشد جنین‌ها و نیز اثرات سمیت عصبی بر تکامل کورتکس مخچه آنها داشته است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج) به سبب حمایتش از تحقیق حاضر تقدیر و تشکر می‌شود.

¹ Patricia

² Opiate growth factor

References

- 1- Davis WM, Lin CH. Prenatal morphine effects on survival and behavior of rat offspring. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1972; 3: 205-214.
- 2- Friedler G. Long-term effects on growth of mice offspring following morphine treatment of mothers. *Pharmacologist* 1971; 13:262.
- 3- Besunder JB, Blumer JL. Neonatal drug withdrawal syndromes. In: Koren G (ed). *Maternal-fetal toxicology*. New York: Marcel Dekker Inc; 1990: 161-177.
- 4- Chasoff IJ. Effects of maternal narcotic vs non narcotic addiction on neonatal neurobehavior and infant development. In TM Pinkert (ed.). *Consequences of maternal drug abuse*. Washington DC: National Institute on Drug Abuse; 1985: 84- 95.
- 5- Zagon IS, Wylie JD, Hurst WJ, et al. Transplacental transfer of the opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, in rats. *Brain Res Bull* 2001; 55:341- 6.
- 6- Hans SL, Marcus J, Jeemy RF, et al. Neurobehavioral development of children exposed in utero to opioid drugs.
- 7- Lichtblau L, Sparber SB. Opiate withdrawal in utero increases neonatal morbidity in the rat. *Science* 1981; 212:943-945.
- 8- Smith AA, Hui FW, Crawford MJ. Inhibition of growth in young mice treated with d,l-methadone. *Eur J Pharmacol* 1973; 43:307-314.
- 9- Kirby ML. Effects of morphine and naloxone on spontaneous activity of fetal rats. *Exp Neurol* 1981; 73:430-439.
- 10- Levy M, Koren G. Obstetric and neonatal effects of drug abuse. *Emerg Asp Drug Abuse* 1990; 633-653.
- 11- Chasoff IJ, Hatcher R, Burns WJ. Early growth patterns of methadone- addicted infants. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1049.
- 12- Wilson GS, McCreary R, Kean J, et al. The development of preschool children of heroin-addicted mothers: a controlled study. *Pediatrics* 1979; 63: 135-141.
- 13- Ito YK, Tabata M, Makimura H. Acute and chronic intracerebroventricular morphine infusions affect long-term

(۵ و ۲۹) اثرات مخربی را بر اعضای مختلف جنین می‌گذارد. بدین ترتیب تجویز مورفین به مادر باردار در دوره بارداری می‌تواند تأثیر مستقیم روی رشد جنین بگذارد و سبب کاهش تعداد سلول‌ها در اعضای مختلف شود (۳۰). از سوی دیگر تحقیقات دیگری نشان داده است که مورفین در دوره بارداری احتمالاً منجر به ایجاد آسیب‌های رشد و نمو در سیستم عصبی مرکزی جنین‌ها می‌گردد که نتیجه آن ایجاد اختلالات رفتاری متعدد در دوره پس از تولد خواهد بود (۱۲ و ۱۱). پاتریشیا^۱ و همکاران نشان داده‌اند وزن بدن موش‌های صحرایی که در معرض فاکتور رشد مخدر^۲ قرار گرفته‌اند در مقایسه با گروه کنترل به طور معنادار کاهش یافته است. همچنین ایشان نشان دادند که وزن تازه مغز در زمان تولد در گروه موش‌های صحرایی که در معرض فاکتور رشد مخدر قرار گرفته‌اند به طور معنادار کاهش یافته است. همچنین آنها نسبت وزن اعضا به وزن بدن را اندازه‌گیری کرده و گزارش نمودند که نسبت وزن مغز در مقایسه با وزن بدن در گروه مخدر بسیار کم شده و مغز بیشتر آسیب دیده است (۳۱). اخیراً نیز مشخص شده است مصرف مورفین در دوره بارداری میزان تراکم گیرنده‌های اپیوئیدی را در دوره بلوغ کاهش می‌دهد (۳۲). نتایج مورفومتربی و شمارش سلول‌ها در مطالعه ما نشان داد که مورفین در دوره بارداری پرولیفراسیون سلولی را در لایه دانه‌دار خارجی مخچه مهار کرده و مهاجرت نورونی را در لایه داخلی به سمت ناحیه کورتیکال کند می‌کند. در مطالعه حاضر مشخص شد که تجویز مورفین می‌تواند در جنین تأثیر گذارده و منجر به تغییرات

In: Yanai J (ed). *Neurobehavioral teratology*. New York: Elsevier; 1984:143-168.

- potentiation differently in the lateral perforant path *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 353–358.
- 14- Henry CM, Kabbaj H, Simon M, et al. Prenatal stress increases the hypothalamo–pituitary–adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 341–345.
 - 15- Niesink RJ, Vanderschuren LJ, Van Ree JM. Social play in juvenile rats after in utero exposure to morphine. *Neurotoxicol* 1996; 17: 905–912.
 - 16- Lamberov R, Schindler CJ, Vathy I. Impact of maternal morphine and saline injections on behavioral responses to a cold water stressor in adult male and female progeny. *Physiol Behav* 2002; 75: 723–732.
 - 17- Heishman SJ, Stitzer ML, Biegelow GE, et al. Acute opioid physical dependence in humans: Effect of varying the morphine-naloxone interval. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 485-491.
 - 18- Fonnum F, Lock EA. Cerebellum as a target for toxic substances. *Toxicol Lett* 2000: 112-113.
 - 19- Pellegrino LJ, Altman J. Effects of differential interference with postnatal cerebellar neurogenesis on motor performance, activity level, and maze learning of rats: a developmental study. *J Comp Physiol Psychol* 1979; 93: 1–33.
 - 20- Altman J, Bayer SA. Development of the cerebellar system. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996:26-57.
 - 21- Miale IL, Sidman RL. An autoradiographic analysis of histogenesis in the mouse cerebellum. *Exp Neurol* 1961; 4: 277–296.
 - 22- Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 1996; 298: 1-6.
 - 23- Tao PL, Yeh GC, Su CH, et al. Co-administration of dextromethorphan during pregnancy and throughout lactation significantly decreases the adverse effects associated with chronic morphine administration in rat offspring. *Life Sci* 2001; 69: 2439-2450.
 - 24- Friedler G, Cochin J. The effect of cross- fostering on growth patterns in offspring of morphinized and withdrawn female rats. *Fed Proc* 1968; 27:754.
 - 25- Abel EL, Dintcheff BA, Day N. Effects of marihuana on pregnant rats and their offspring. *Psychopharmacol* 1980; 71:71-4.
 - 26- Abel EL, Bush R, Dintvheff BA, et al. Critical periods for marihuana-induced intrauterine growth retardation in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981; 3:351-4.
 - 27- Siddiqui A, Soofia H, Shah BH. Perinatal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cyclicity, and sexual receptivity in rats. *Pharm Biochem Behav* 1997; 58: 243-248.
 - 28- Vathy I, Kathy L. Effects of prenatal morphine on adult sexual behavior and brain catecholamines in rats. *Dev Brain Res* 1992; 68:125-131.
 - 29- Kopecky EA, Simone C, Knie B, et al. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sci* 1999; 65: 2359-2371.
 - 30- Naeye RL, Blane W, Leblance W, et al. Fetal complications of maternal heroine addiction: Abnormal growth, infection, and episodes of stress. *J Pediat* 1973; 83:1055-1061.
 - 31- McLaughlina PJ, Wylie JD, Blooma JW, et al. Chronic exposure to the opioid growth factor, [Met5]-enkephalin, during pregnancy: maternal and preweaning effects. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 171– 181.
 - 32- Rimanoczy A, Vathy I. Prenatal exposure to morphine alters brain mu opioid receptor characteristics in rats. *Brain Res* 1995; 90: 245-248.
 - 33- Castellano C, Ammassari-Teule M. Prenatal exposure to morphine in mice: enhanced responsiveness to morphine and stress. *Pharmacol Biochem Behav* 1984; 21: 103–108
 - 34- Henry C, Kabbaj M, Simon H, et al. Prenatal stress increases the hypothalamo–pituitary–adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994; 6: 341–345.
 - 35- Niesink RJ, Vanderschuren LJ, Van Ree JM. Social play in juvenile rats after in utero exposure to morphine. *Neurotoxicol* 1996; 17: 905–912.