

مطالعه اثر تجویز خوراکی مورفین بر تکوین عقده‌های قاعده‌ای در جنین رت

دکتر ملک سلیمانی^{۱*}، دکتر هدایت صحرائی^۲، دکتر مهرانگیز صدوقی^۳، پریسا مالکی^۴

۱- استادیار، بافت شناسی و جنین شناسی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک

۲- استادیار، فیزیولوژی اعصاب، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ...

۳- دانشیار، جنین شناسی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

۴- کارشناس ارشد، جنین شناسی

تاریخ دریافت ۸۵/۱/۲۳، تاریخ پذیرش ۸۵/۳/۱۰

چکیده

مقدمه: تحقیقات نشان داده است که مصرف مورفین قبل از تولد می‌تواند در نوزادان رت منجر به بروز وابستگی دارویی و عوارض رفتاری گردد. در این تحقیق به بررسی اثر مصرف مورفین توسط مادر بر تکوین جنینی عقده‌های قاعده‌ای در رت پرداخته شده است.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۶ رت ماده با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم به صورت تصادفی انتخاب و پس از باروری، به شش گروه ۱۲ روزه کنترل و مورفینی، ۱۴ روزه کنترل و مورفینی و ۱۷ روزه کنترل و مورفینی تقسیم شدند. گروه‌های مورفینی، مورفین را بادوز ۰/۰۱ میلی گرم در میلی لیتر در آب آشامیدنی (۲۰ میلی لیتر آب برای هر رت) دریافت کردند. در روزهای ۱۲، ۱۴ و ۱۷ بارداری رت‌های آبستن با استفاده از کلروفورم بیهوش و جنین‌ها از رحم خارج گردید. وزن و طول فرق سری- نشیمنگاهی آنها اندازه‌گیری و فیکس شدند. بعد از مراحل پردازش بافتی، برش‌های ۵ میکرونی تهیه و با روش H&E رنگ آمیزی انجام شد. برای اندازه‌گیری رشد عقده‌های قاعده‌ای، برش‌های رنگ شده به کمک نرم‌افزار موتیک مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: کاهش وزن و طول جنین‌هایی که مادرشان مورفین دریافت کرده بودند نسبت به گروه کنترل در روزهای ۱۲ و ۱۴ معنی‌دار بود. همچنین مشاهده شد که مصرف روزانه مورفین تکوین عقده‌های قاعده‌ای را در روزهای ۱۲، ۱۴ و ۱۷ به تأخیر می‌اندازد.

نتیجه‌گیری: از این مشاهدات نتیجه‌گیری می‌شود که مصرف مورفین در دوران بارداری باعث بروز نقص‌هایی در تکوین عقده‌های قاعده‌ای جنین می‌گردد.

واژگان کلیدی: تکوین، عقده‌های قاعده‌ای، مورفین، مورفومتري، جنین

نویسنده مسئول: اراک، سردشت، دانشگاه اراک، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، تلفن: ۰۸۶۱ - ۴۱۷۳۴۰۱

E-mail: M - Soleimani @ araku. ac. ir

مقدمه

اعتیاد در کشور ما شیوع زیادی دارد و مشکلات ایجاد شده در اثر اعتیاد فقط به فرد معتاد منتهی نمی‌گردد، بلکه فرزندان او را نیز در برمی‌گیرد که می‌تواند از عوارض اعتیاد به مواد مخدر محسوب شود. مطالعات نشان می‌دهد که مصرف مواد مخدر در طی دوران بارداری منجر به تأخیر در تکامل جنینی و بروز علائمی مانند کاهش وزن و نقائص عصبی می‌شود (۱-۳). علاوه بر این، علائم زیادی در نوزادان مادران معتاد به اوپیوئیدها گزارش شده است (۴). این کودکان ناهنجاری‌های رفتاری مانند بیش‌فعالی، کاهش توان ذهنی و کاهش توانایی رشد حرکتی را نشان داده‌اند (۱، ۳). مطالعه در مدل‌های حیوانی نشان داده است که تزریق روزانه مورفین به کاهش فعالیت در جوجه منجر می‌شود (۵)، هم‌چنین داروهای حاوی تریاک اثرات نامناسبی بر رشد جنین انسان دارند. این اثرات به صورت کاهش قد و وزن هنگام تولد، کوچکتر بودن سر و بالا بودن میزان مرگ و میر می‌باشد (۶-۸). از طرفی مصرف مورفین موجب کاهش وزن مغز، کبد، کلیه و طول سری - دمی جنین رت می‌شود (۹). هم‌چنین، آزمایشات نشان داده‌اند که مورفین می‌تواند به راحتی از سد خون و جفت گذشته و بر سلول‌های جنینی اثر بگذارد (۱۰، ۱۱). گیرنده‌های اپیوئید به گیرنده‌های μ و δ و K طبقه‌بندی شده‌اند (۱۴-۱۲). مصرف مورفین با اثر بر روی ساختمان گیرنده‌های اپیوئیدی مستقر در غشای سلولی، اثرات تخریبی خود را ظاهر می‌کند (۱۷-۱۵). همه گیرنده‌های اپیوئید به شدت از نظر وزن مولکولی و توالی اسید آمینه مشابه بایکدیگرند (۲). فعال شدن این گیرنده‌ها منجر به کاهش آدنوزین منوفسفات حلقوی و افزایش خروج یون پتاسیم و کاهش ورود یون کلسیم به سلول می‌شود (۱۷-۱۶).

۱۵). اثر فیزیکی مصرف حاد مورفین با آزاد شدن نوروترانسمیترهای مهار (۱۸) و دوپامین (۱۹، ۲۰) ظاهر می‌شود. هم‌چنین در طی تحقیقات مشخص شده که تجویز مورفین قبل و یا بعد از تولد نوزاد، گیرنده‌های N متیل D اسپارات (NMDA) را تحت تأثیر قرار دهد. نتایج نشان می‌دهد که فعالیت گیرنده‌های NMDA در نواحی خاص مغز در اولین مراحل زندگی جنین ممکن است در اثر قرار گرفتن در معرض مورفین قبل و بعد از تولد تغییر پیدا کند (احتمالاً بیش از حد فعال می‌شوند و موجب می‌گردد که تنظیم عمل گیرنده‌های NMDA کاهش پیدا کند) (۲۱، ۲۲).

بررسی‌های انجام گرفته با روش تزریق مورفین به حیوانات فقط در طی روزهای معینی از بارداری بوده است که نمی‌تواند الگوی مناسبی برای مصارف دارویی در انسان باشد (۲۳) و با توجه به این که تزریق مورفین، منجر به القای استرس در حیوانات می‌شود، برای جلوگیری از آن و ایجاد تشابه بیشتر با الگوی مصرف دارو در انسان، در این تحقیق، از روش تجویز مورفین در آب خوراکی حیوانات استفاده شد که تشابه بیشتری با الگوهای انسانی مصرف دارو داشته باشد (۲۴). از آنجا که تکامل طبیعی عقده‌های قاعده‌ای نقش اساسی در تنظیم حرکات دستگاه عصبی دارد (۲۷-۲۵) و نقص در این مرحله می‌تواند به بروز ناهنجاری‌های حرکتی منجر شود، لذا در این مطالعه اثر مصرف مورفین خوراکی بر تکوین عقده‌های قاعده‌ای در جنین رت مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

در این تحقیق از ۳۶ رت ماده از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. در طول دوره آزمایش آب و غذای کافی در اختیار رت‌ها قرار

تهیه شد. سپس توسط میکروتوم برش گیری از بلوک‌ها انجام شد و برش‌های سریال به صورت عرضی و به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه گردید. سپس لام‌ها با نرم افزار موتیک مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده با استفاده از روش آماری تی زوج مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و در صورتی که مقدار p کمتر از ۰/۰۵ بود تفاوت بین میانگین‌ها معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

الف: مطالعه ماکروسکوپی: نتایج مربوط به اندازه گیری طول فرق سری - نشیمنگاهی جنین‌ها بر حسب میلی‌متر و وزن آنها بر حسب گرم نشان داد که تجویز خوراکی مورفین به رت‌های باردار موجب کاهش معنی دار طول فرق سری - نشیمنگاهی و وزن جنین آنها در روزهای ۱۲ و ۱۴ بارداری می‌شود [جدول ۱ و شکل ۱ (الف، ب، ج، د، ه، و)].

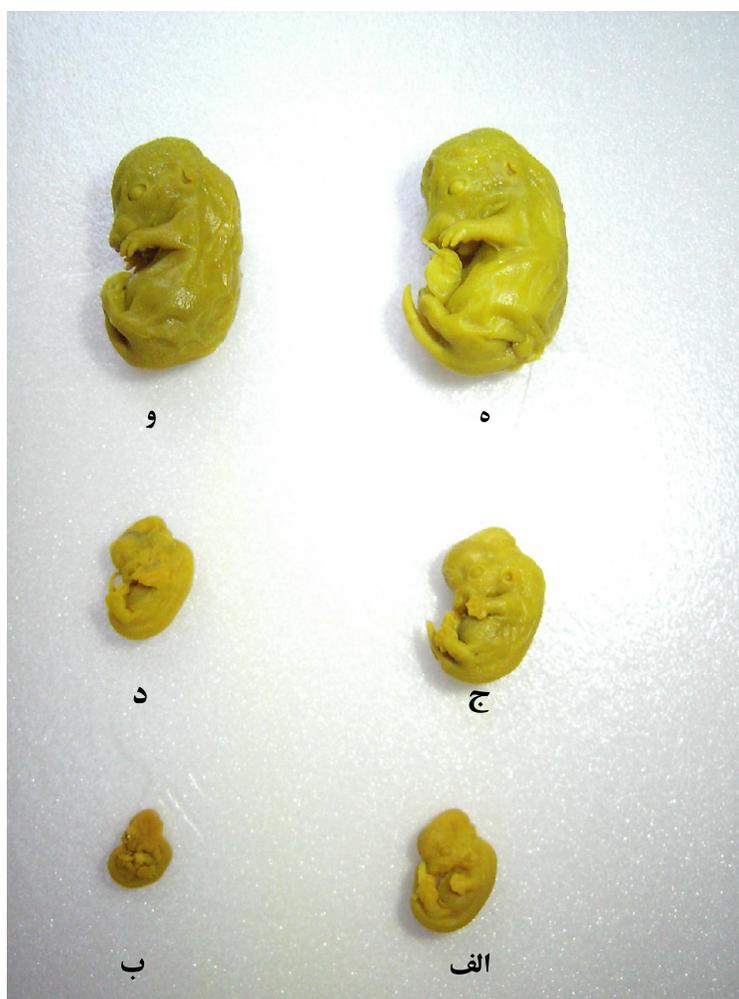
ب: مطالعه میکروسکوپی: از بررسی لام‌های میکروسکوپی در گروه‌های مختلف رت مشخص شد که عقده‌های قاعده‌ای در روز ۱۲ بارداری تشکیل نشده و ضخامت موجود، مربوط به لایه نوروایی تلیال می‌باشد. هم‌چنین مشاهده شد که در روز ۱۴ بارداری، لایه میانی و داخلی و در روز ۱۷ هر سه لایه تشکیل می‌شود.

ج: مطالعه مورفومتریک: اطلاعات به دست آمده از محاسبه ضخامت عقده‌های قاعده‌ای نشان داد این میزان در جنین مادران مورفینی در روز ۱۲، ۱۴ و ۱۷ بارداری نسبت به گروه کنترل مربوطه دارای تفاوت معنی دار بود [جدول ۲ و شکل ۲ (الف، ب، ج، د، ه، و)].

گرفت. این رت‌ها به طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: (۱) گروه ۱۲ روزه مورفینی (۲) گروه ۱۲ روزه طبیعی (کنترل) (۳) گروه ۱۴ روزه مورفینی (۴) گروه ۱۴ روزه طبیعی (کنترل) (۵) گروه ۱۷ روزه مورفینی (۶) گروه ۱۷ روزه طبیعی (کنترل) که هر گروه شامل ۶ سر رت ماده بود. رت‌های نر بالغ با رت‌های ماده جفت شدند و پس از حصول اطمینان از بارداری و مشاهده پلاک واژنی، صبح روز بعد، از رت‌های نر جدا شده و در گروه‌های ۳ تایی در قفس نگهداری شدند. از این به بعد (روز صفر بارداری)، گروه‌های مورفینی مقدار ۰/۰۱ میلی گرم مورفین (مورفین سولفات تهیه شده از شرکت نماد ایران) در هر میلی لیتر آب آشامیدنی به صورت روزانه دریافت کردند. به دلیل مزه تلخ مورفین و برای پیش‌گیری از امتناع رت‌ها از خوردن آب دارای مورفین، از مقدار ۰/۵ گرم شکر در ۱۰۰ میلی لیتر آب استفاده شد. پس از گذشت ۱۲، ۱۴ و ۱۷ روز (۲۸، ۲۹) از زمان مشاهده پلاک واژنی، رت‌ها با کلروفورم بیهوش و جنین‌ها به همراه رحم از بدن مادر خارج (در هر گروه حداقل ۲۰ جنین) و به محلول فرمالین ۱۰ درصد برای مدت یک هفته منتقل گردیدند. پس از آن رحم‌های حاوی جنین به محلول فیکساتیو بوئن برای مدت ۲۴ ساعت انتقال یافت. در این مرحله، جنین‌ها از صفاق رحم جدا و با ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم (ساخت کشور آلمان) توزین و به وسیله کولیس ورنیه با دقت ۰/۰۵ میلی متر (ساخت کشور ژاپن)، طول فرق سری - نشیمنگاهی آنها اندازه‌گیری شد. آن‌گاه جنین‌ها در دستگاه پردازش بافتی قرار داده و قالب‌گیری انجام شد. برای قالب‌گیری، جنین‌ها از سمت قدامی (سر) خود در داخل پارافین مذاب قرار داده و بلوک‌های مورد نیاز

جدول ۱. مقایسه وزن (گرم) ، طول فرق سری - نشیمنگاهی (میلی متر)، جنین‌های ۱۲، ۱۴ و ۱۷ روزه مادران مورفینی با جنین مادران طبیعی در رت نژاد ویستار

P	طول فرق سری - نشیمنگاهی		P	وزن		گروه‌های مختلف
	میانگین گروه مورفینی	میانگین گروه کنترل		میانگین گروه مورفینی	میانگین گروه کنترل	
۰/۰۰۱	۴/۶۸ ± ۰/۲۵	۸/۱۵ ± ۰/۷۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴ ± ۰/۰۲	۰/۰۸ ± ۰/۰۲	جنین ۱۲ روزه
۰/۰۰۱	۸/۸۹ ± ۰/۳۵	۱۰/۸۲ ± ۰/۶۴	۰/۰۰۱	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	۰/۱۹ ± ۰/۰۱	جنین ۱۴ روزه
۰/۰۶۲	۱۶/۱۳ ± ۱	۱۶/۳۶ ± ۰/۹۴	۰/۰۰۸	۰/۵۹ ± ۰/۰۷	۰/۶۹ ± ۰/۱۴	جنین ۱۷ روزه



شکل ۱. تصویر ماکروسکوپی برای مقایسه اندازه جنین‌های ۱۲، ۱۴ و ۱۷ روزه طبیعی (کنترل) و جنین‌های مادران مورفینی

الف: جنین ۱۲ روزه طبیعی (کنترل)

ب: جنین ۱۲ روز از مادران مورفینی

ج: جنین ۱۴ روزه طبیعی (کنترل)

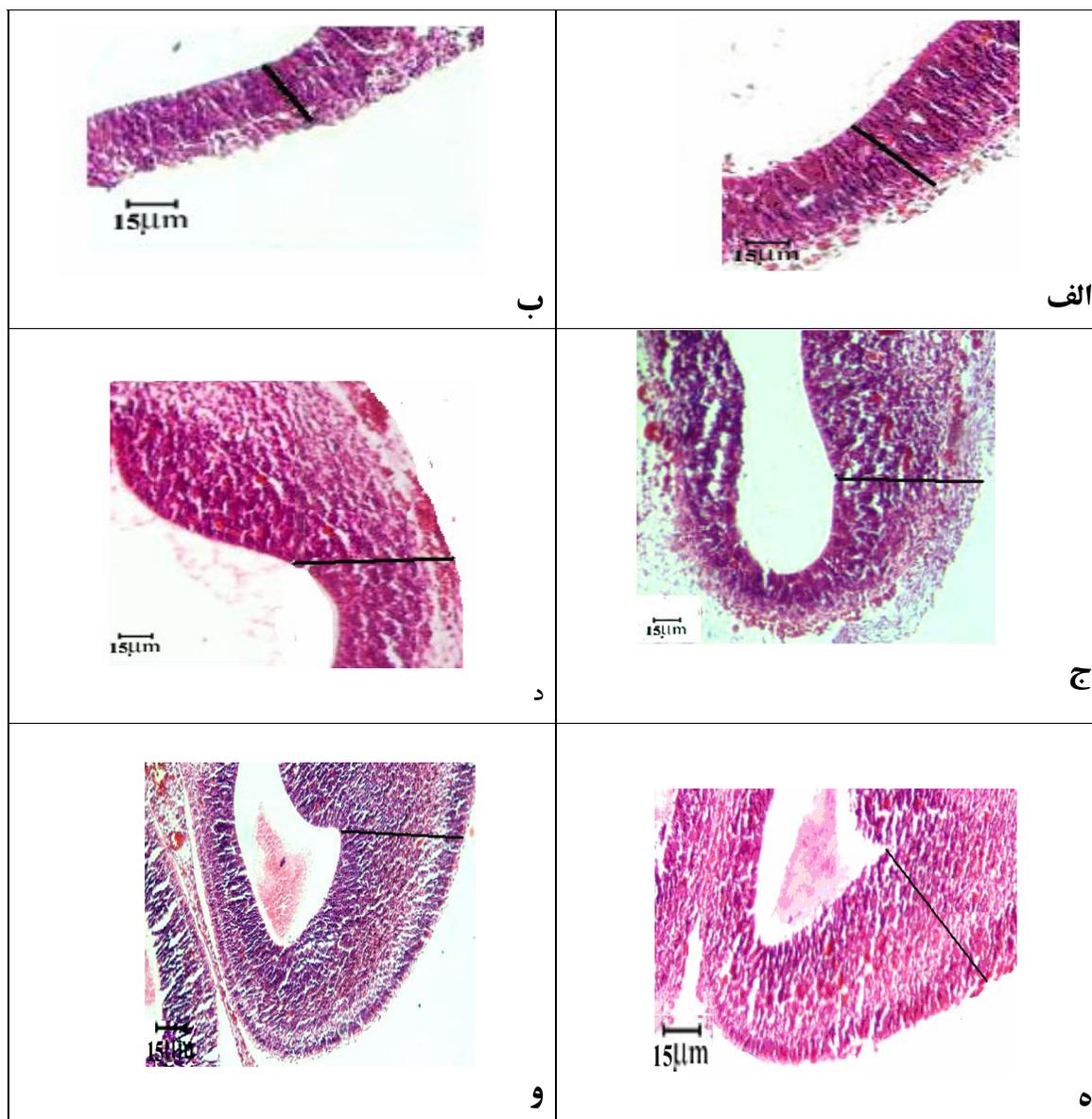
د: جنین ۱۴ روز از مادران مورفینی

ه: جنین ۱۷ روزه طبیعی (کنترل)

و: جنین ۱۷ روز از مادران مورفینی

جدول ۲. مقایسه ضخامت عقده‌های قاعده‌ای (میکرومتر) در جنین‌های ۱۲، ۱۴ و ۱۷ روزه مادران مورفینی نسبت به گروه کنترل (جنین مادران طبیعی) در رت نژاد ویستار

گروه آزمایشی	میانگین گروه کنترل	میانگین گروه مورفینی	p
گروه ۱۲ روزه	۲۰۸/۴۲ ± ۲/۹۲	۹۷/۷۱ ± ۳/۱۶	۰/۰۰۱
گروه ۱۴ روزه	۲۶۸/۱۲ ± ۷/۲۸	۲۵۰/۶۲ ± ۵/۱۴	۰/۰۰۱
گروه ۱۷ روزه	۴۲۵/۶۷ ± ۱۲/۳۳	۴۱۱/۷۴ ± ۴	۰/۰۱



شکل ۲: تصویر میکروسکوپی (برش‌های ۵ میکرونی، رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی ۱۰۰X) از عقده‌های قاعده‌ای در گروه‌های مختلف جنین رت نژاد ویستار نشان دهنده:

- الف: ضخامت لایه نورویی تلیال در جنین ۱۲ روزه (کنترل) ب: ضخامت لایه نورویی تلیال در جنین ۱۲ روزه مادران مورفینی
 ج: ضخامت عقده‌های قاعده‌ای در جنین ۱۴ روزه (کنترل) د: ضخامت عقده‌های قاعده‌ای در جنین ۱۴ روزه مادران مورفینی
 ه: ضخامت عقده‌های قاعده‌ای در جنین ۱۷ روزه (کنترل) و: ضخامت عقده‌های قاعده‌ای در جنین ۱۷ روزه مادران مورفینی

بحث

بر اساس مطالعه حاضر، تجویز خوراکی مورفین به صورت محلول در آب آشامیدنی باعث بروز تأخیر در رشد و تکامل عقده‌های قاعده‌ای می‌گردد. این نتیجه برای اولین بار مشاهده شده است و نشان می‌دهد که تجویز مورفین می‌تواند در یک دوره تیمار باعث بروز تأخیر در تکوین عقده‌های قاعده‌ای در رت نژاد ویستار گردد. آزمایش‌های اخیر با نتایج تحقیقات قبلی در مورد لوله عصبی مطابقت دارد زیرا در مطالعات پیشین مشخص شده است که تجویز مورفین خوراکی باعث به تأخیر افتادن رشد لوله عصبی می‌گردد (۳۰). به این ترتیب به نظر می‌رسد که اثر مورفین بر تأخیر در تکوین لوله عصبی ممکن است که تا روزهای پایانی بارداری ادامه داشته باشد و به تدریج کاهش یابد. مکانیسم یا مکانیسم‌هایی که در این مورد دخالت می‌کنند به درستی شناخته نشده‌اند ولی یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها ممکن است بروز تحمل به مورفین در رت باشد که در برخی مطالعات به آن اشاره شده است و نشان داده‌اند که تجویز مکرر مورفین با دوز ثابت باعث بروز تحمل به اثرات مختلف مورفین می‌شود (۳، ۴). در تحقیق حاضر نیز چون تجویز خوراکی مورفین از روز چهارم بارداری به بعد با دوز ثابت ادامه یافت، ممکن است که تا حدود زیادی نواحی معینی از جفت و جنین و هم‌چنین عروق دیواره رحم که به مورفین پاسخگویی داشتند در این مورد دچار تحمل شده باشند و بنابراین فعالیت و عملکرد اولیه خود را باز یافته باشند که نتیجه آن جبران عقب ماندگی در رشد و تکوین دستگاه عصبی به ویژه عقده‌های قاعده‌ای باشد. تحقیقات گسترده قبلی نشان داده‌اند که در موارد انسانی مصرف اپیوئیدها مانند متادون در دوران بارداری باعث بروز ناهنجاری‌های رفتاری مانند بیش‌فعالی، کاهش

توان ذهنی و کاهش توانایی تمایز حرکتی می‌گردد که علت تأخیر در تمایز دستگاه عصبی ذکر شده است (۳). (۴). علاوه بر این مطالعات حیوانی نیز نشان داده‌اند که حساسیت جنین‌ها به موارد آگزوژن بسیار زیاد است و این حساسیت بیشتر از همه در روزهای نهم تا دوازدهم زندگی جنینی که مصادف با دوران اندام زایی در رت است، دیده می‌شود (۲۳). از سوی دیگر تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تجویز داروهای مختلف به صورت تزریقی ممکن است باعث بروز استرس در حیوان شود و این استرس به کاهش بیشتر تکوین جنین منتهی گردد (۲۴). به همین دلیل مطالعه حاضر با استفاده از روش خوراکی انجام شد که از اثرات استرس ناشی از تزریق اجتناب گردد. هم‌چنین نتایج این تحقیق نشان داد که رشد جنین‌های ۱۷ روزه در مادران مورفینی جبران شده است که می‌تواند دلیل بر بروز تحمل در مادر یا جنین باشد. نقش عقده‌های قاعده‌ای در دو عملکرد مهم دستگاه عصبی یعنی انجام حرکات (قسمت پشتی عقده‌های قاعده‌ای) و حرکات وابسته به غریزه (قسمت شکمی عقده‌های قاعده‌ای) آن قدر مهم است که این تحقیق به بررسی اثر مورفین بر تکامل آن پرداخته است. باید اشاره شود که تکوین و تکامل عقده‌های قاعده‌ای از روز دوازدهم جنینی شروع شده و به تدریج تا روز هفدهم کامل می‌شود. در تحقیق حاضر نشانه‌ای از شروع تکامل عقده‌های قاعده‌ای در روز دوازدهم مشاهده نشد. اما در روز چهاردهم زندگی جنینی لایه‌هایی از عقده‌های قاعده‌ای کاملاً قابل تمایز بود.

نتیجه‌گیری

باید توجه داشت که عقده‌های قاعده‌ای یکی از غنی‌ترین مناطق دستگاه عصبی از نظر نوروترانسمیترها می‌باشد و در این ناحیه،

8. Fujinaga M, Mazze RI. Teratogenic and postnatal developmental studies of morphine in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 1988; 38(5), 401-10.
9. Dohler KD. The pre - and postnatal influence of hormones and neurotransmitters on sexual differentiation of the mammalian hypothalamus . *Int Rev Cytolo* 1991; 131 : 1-75.
10. Ahmed MS, Timothy S, Zhou DH , Quarles C. Kappa opioid receptors of human placental villi modulate acetylcholine . *Life Sci* 1989; 45 : 2383-2393 .
11. Leslie FM, Chen Y, Winzer - Serhan UH. Opioid receptor and peptide mRNA expression in proliferative zones of fetal rat central nervous system. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76:284-293 .
12. Iordanova MD, et al. Opioid receptors in the nucleus accumbens regulate attentional learning in the blocking paradigm. *Neuroscience* 2006; 12;26(15):4036-45.
13. Pickel VM, et al. Compartment-specific localization of cannabinoid 1(CB1)and μ -Opioid reseptours in rat nucleus Accumbens. *Neuroscience* 2004;127:101-112.
14. Reisine T, et al. Opioid analgesics and antagonists. In: Harden JG, et al editors. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. New york:Mc Grow-Hill; 1996.p. 521-556.
15. Ray SB, Wadhwa S. Mu opioid receptors in developing humane spinal cord. *J Anat* 1999; 195:11-18.
16. Solomon H, et al. Historical review: Opioid receptors. *Pharmacological Science* 2003; 24: 198-205.
17. Wilson I , Gamble M. The hematoxylyns and eosin . In: Bancroft JD, Gamble M, editors. *Theory and practice of histological*. 5th Edition. London:Churchill Livingston;2000.p.125-138.
18. Smart D, Lambert DG. The stimulatory effects of and their possible role in development of tolerance . *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17,264-269.
19. Feigenbaum JJ, Howard SG. Effects of naloxone on amphetamine induced striatal dopamine release in vivo:a microdialysis study. *Life Sci* 1997; 50(19):1959-68.

نوروتراسمیتراهای مختلفی مانند گابا، دوپامین، استیل کولین، انکفالین، دینورفین، گلو تامات، سروتونین و نیترواکساید یافت می‌گردد. لذا بررسی تغییرات به وجود آمده در هر یک از این نوروترانسمیترها و نوروهای حاوی آنها نیز می‌تواند به روشن شدن اثر تجویز مورفین بر بروز ناهنجاری‌های حرکتی در جنین‌ها کمک کند، بنابراین بر اساس مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که ناهنجاری حرکتی در نوزادان به دنیا آمده از مادران معتاد به اوپیوئید ممکن است به دلیل نقص در تکامل عقده‌های قاعده‌ای در آنها باشد.

منابع

1. Ornoy A , Michailovskaya V, Lukooshov I. The developmental outcome of children born to heroin - dependent mothers , raised at home or adopted. *Child Abuse Negl* 1996; 20:385-396.
2. Reisine T, et al. Opioid analgesics and antagonists. In: Harden JG, et al, editos. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New york :Mc Grow-Hill ;1996.p.521-556.
3. Zagon IS , Mclaughlin PJ. Naltrexone's influence on Neurobehavioral development. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:507-511.
4. Chooa RE, Huestis MA , Schroeder JR , Shin AS , Jones HE. Neonatal abstinence syndrome in methadone - exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure . *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 75 : 253 - 260 .
5. Williams JT , Christie MJ , Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiological Reviews* 2001; 81:299-343.
6. Little BB, Snell L, Klein VR, Gilstrap LC, Knoll KA, Breckenridinge JD. Maternal and fetal effects of heroin addiction during pregnancy. *J Reporod Med* 1990; 35:159-162.
7. Enters EK, Guo H, Pandey U, Ko D, Robinson SE. The effect of prenatal methadone exposure on development and nociception during the early postnatal period of the rat. *Neurotoxicol Teratol* 1991; 13:161-166.

20. Oshoib M, Spanagel R, Stohr T, Shippenberg TS. Strain differences in the rewarding and dopamine-releasing effects of morphine in rats. *Psycholopharmac Berl* 1995; 117(2),240-7.
21. Bajo M, et al. Chronic morphine treatment alters expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the extended amygdale. *Neuroscience* 2006; 83(4):532-7.
22. Tao PL, Yeh GC, Su CH, Wu YH. Co-administration of dextromethorphan during pregnancy and throughout lactation significantly decreases the adverse effects associated with chronic morphine administration in rat offspring. *Taipen Taiwan* 2001; 69:2439-2450.
23. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In :Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. New york:McGraw - Hill; 1996.p.557-577 .
- 24.Oshoib M, Spanagel R, Stohr T, Shippenberg TS. Strain differences in the rewarding and dopamine-releasing effects of morphine in rats. *Psycholopharmac, Berl* 1995; 117(2),240-7.
25. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Development* 2000; 1:44-56.
26. Doya K. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Neurobiology* 2000;10:1-19.
27. Kopcky EA , Simone C, Knie B , Koren G. Transfer of morphine across the human placenta and it's interaction with naloxone. *Life Science*1999; 65: 2359-71.
- 28.Bayer SA, Altman J. Neurogenesis and Neuronal Migration. *Rat Nervous System*1995; 1065-1066.
29. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure , defects. *Human Molecular Genetic* 2000; 9:993 - 1000.
۳۰. نصیرایی مقدم ش. تأثیر مصرف خوراکی مورفین بر تکوین لوله عصبی در جنین موش‌های صحرایی حامله. پایان‌نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، سال ۱۳۸۳.

Effects of prenatal Morphine exposure on the Basal Ganglia development in rat embryo

Soleimani M¹, Sahraei H², Sadooghi M³, Maleki P⁴

Abstract

Introduction: Investigations has showed that prenatal exposure to Morphine causes drug dependency and behavioral complications in new born rats. In this study effect of prenatal Morphine on the development of basal ganglia in rat embryos is investigated.

Materials and Methods: In this experimental study 36 female rats with body weight between 250-300 grams were selected. After crossing with male rats they were divided into six groups of 12days control-Morphine, 14days control-Morphine and 17days control-Morphine groups. Morphine groups received 0.01mg/ml Morphine through their drinking water until the 12, 14 and 17th day of pregnancy (20ml each rat). Then rats were anesthetized and embryos were taken out and fixed. Their body weight and crown-rump length were measured. Then 5 micrometers sections were provided and stained using H & E method which were then evaluated using mutic program.

Results: Body weight and length of embryos were reduced significantly in the 12&14th day of Morphine group rats in compare to their controls. The significant reduction of Basal Ganglia thickness was also found in all Morphine groups compared to their controls.

Conclusion: Results showed that prenatal Morphine exposure may cause impairment in change development of Basal Ganglia.

Key words: Rat, embryo, Basal Ganglia, development, morphometry, Morphine

1- Assistant professor of histology and embryology, department of biology , School of science , Arak University.

2- Assistant professor of physiology, department of physiology and biophysicas, Baqiyatallah University of medical sciences.

3- Associate professor of embryology, department of Biology, Islamic Azad University, Tehran north branch.

4- MSc. in embryology.