تاثیر مورفین خوراکی بر بافت کبد جنین موش صحرائی نژاد ویستار در هفته دوم جنینی: یک مطالعه هیستوپاتولوژیک

نرگس محمدی: کارشناسی ارشد زیست شناسی تکوینی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. narges_seemly@yahoo.com
وحید بیاتی: استادیار گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران. vahid_bayati@yahoo.com
* **رضا نجات بخش:** استادیار گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران (*نویسنده مسئول). reza_nejat@yahoo.com
محمد حسن حیدری: دانشیار گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. hdr@sbmu.ac.ir
معصومه دادپی: استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. mdadpay@yahoo.com
آزاده توسل: کارشناسی ارشد زیست شناسی تکوینی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران. azadeh_tl@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: بیشتر از ۹۰٪ زنان از انواع داروها در دوران بارداری استفاده می‌کنند. هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات بافتی کبد جنین موش صحرایی (رت) نژاد ویستار در اثر مصرف مورفین خوراکی توسط مادر باردار می باشد.

روش کار: رتها پس از بارداری به چهار گروه تقسیم شدند در گروه های تجربی از روز ۸ بارداری تا روز ۲۰ بارداری با دوزهای ۰/۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۳mg/ml مورفین سولفات در ۲۵ml آب مصرفی روزانه رت ها ریخته شد. در روز ۲۱ بارداری جنین ها طی عمل جراحی خارج و با استفاده از استریومیکروسکوپ کبد جنین ها برداشته شد. نمونه های بافتی با روش هماتوکسیلین- ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شده وبا توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها توسط نرم افزار SPSS ارزیابی شدند.

یافته ها: بخش های کبدی از نظر پارامترهایی مانند هپاتوسیت های واکوئله، اتساع سینوزوئیدی و افزایش تعداد سلول های کوپفر، لنفوسیت ها و نوتروفیل ها بررسی شدند. هرچند تاثیر کمترین دوز مورفین (۰/۱mg/ml) با گروه کنترل معنی دار بود ($p\leq ۰/۰۵$)، اما دوز های میانی ۰/۲mg/ml و دوز بالا ۰/۳mg/ml اختلاف بسیار معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($p\leq ۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که کمترین دوز مورفین (۰/۱mg/ml) در جنین تاثیرات کمتری دارد، ولی دوز های میانی ۰/۲mg/ml و دوز بالا ۰/۳mg/ml باعث ایجاد ناهنجاری و آسیب های بافتی قابل توجهی در جنین می شود. این اثرات مضر تابع میزان دوز مصرفی، دوره و مدت زمان استفاده از دارو می باشد.

کلیدواژه‌ها: مورفین، داروهای ضددرد اوپیوئیدی (Opioids)، کبد جنین، هیستوپاتولوژی

مقدمه

یکی از مهمترین دوران زندگی زنان، بارداری است. بیشتر از ۹۰٪ زنان از انواع داروها در دوران بارداری استفاده می‌کنند (۱). شیوع زیاد مصرف دارو توسط زنان باردار بر اهمیت اطلاع از نحوه‌ی گسترش دارو در جنین تاکید دارد. توافق عمومی بر این است که تقریبا همه‌ی داروها تا حدی از میان جفت عبور می کنند. چندین فاکتور در تاثیر گذاری دارو مثل باند شدن به پروتئین، یونیزاسیون، متابولیسم جنینی و تبادل فعال جفتی شناخته شده است (۲). متابولیسم جنینی به عنوان قسمت مهمی از کلیرانس (Clearance) داروئی شناخته شده است (۳). تقریبا یک سوم دفع مورفین از اجزای جنینی توسط متابولیسم کبدی تخمین زده شده است (۴). اپیوئیدها قویترین و مؤثرترین داروهای ضد درد موجود می‌باشند و برای درمان دردهای حاد سرطانی و درمان درد مزمن غیر سرطانی مناسب ترین می باشند (۵،۶) مورفین که معمولاً برای درمان درد شدید استفاده می شود در کبد، دستگاه معدی- روده ای و کلیه ها متابولیزه می شود. تجویز طولانی مدت یک داروی اوپیوئیدی برای درمان درد غیر سرطانی همیشه با مشکلاتی روبرو بوده است (۷). مورفین یک اوپیوئید پروتوتیپیک μ رسپتور و از مشتقات فنانترن‌ها بوده و از لحاظ نوری فعال است و تنها ایزومر چپگرد ضددرد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

می‌باشد (۸). مورفین اوپیوئیدی قوی و یکی از داروهای پر مصرف برای درمان دردهای شدید و مزمن سرطانی (۹) و دردهای حاد بعد از عمل جراحی، آنژین (گلو درد)، انفارکتوس میوکارد و تروما (ضربه) می باشد (۱۰). مورفین به عنوان اوپیوئید طولانی اثر توصیف می شود. اثرات جانبی آن بی دردی، رضایتمندی، آرامش، تسکین، دپرسیون تنفسی، خارش، ترشح پرولاکتین، وابستگی فیزیکی و روانی، بی اشتهایی می باشد. اوپیوئیدها به طور معمول لیپوفیل هستند که به آن ها اجازه می دهد تا از غشای سلول ها عبور کنند و به بافت هدف برسند. متابولیسم داروها نهایتا منجر به ساختن دارویی می شود که هیدروفیل است و از طریق ادرار دفع می شود (۱۱). بر اساس مطالعات انجام شده مصرف مورفین منجر به افزایش میزان مرگ و میرجنینی طی لانه گزینی، مهار ترشح FSH و LH و اوولاسیون و اسپرماتوژنز، تغییر در ساختار جفت، کاهش بیان ژن cAMP که باعث مسدود شدن پاسخ های سلولی به هورمون ها، در زمان تقسیم سلولی و تسهیم می گردد (۱۱). در دوران بارداری، بدن مادر به منظور آمادگی در دوران شیردهی اقدام به ذخیره چربی می کند. این مسئله از آن جهت حائز اهمیت است که داروها یا عوامل سمی که قابلیت حل بیشتری در چربی دارند با سهولت بیشتری در سد جفتی نفوذ می کنند. از طرف دیگر هر چه وزن مولکولی یک ماده کمتر باشد شانس عبور آن از جفت بیشتر است. تغییرات در جفت در جریان سه ماهه سوم سبب افزایش احتمال عبور دارو از جفت می گردد. مصرف مزمن اوپیوئیدها توسط مادر، ممکن است سبب اعتیاد جنین و نوزاد شود و همینطور صدمات جبران ناپذیری را در نوزاد ایجاد کند (۱۲،۱۳).

تحقیق حاضر به دلیل شیوع مصرف مشتقات مورفین در خانم ها و عدم انجام تحقیقات پایه ای قابل توجه بر روی جنین مادران مصرف کننده مواد مخدر صورت گرفت.

با در نظر گرفتن ملاحظات اخلاقی تحقیق بر روی نمونه انسانی و از آنجایی که ساختار کبد موش صحرایی شباهت بسیار نزدیکی به کبد انسان دارد و از آنجایی که غالبا می توان نتایج آن را به انسان تعمیم داد، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مصرف مورفین در طی بارداری بر تغییرات بافت کبد جنین موش صحرایی نژاد ویستار انجام شد.

روش کار

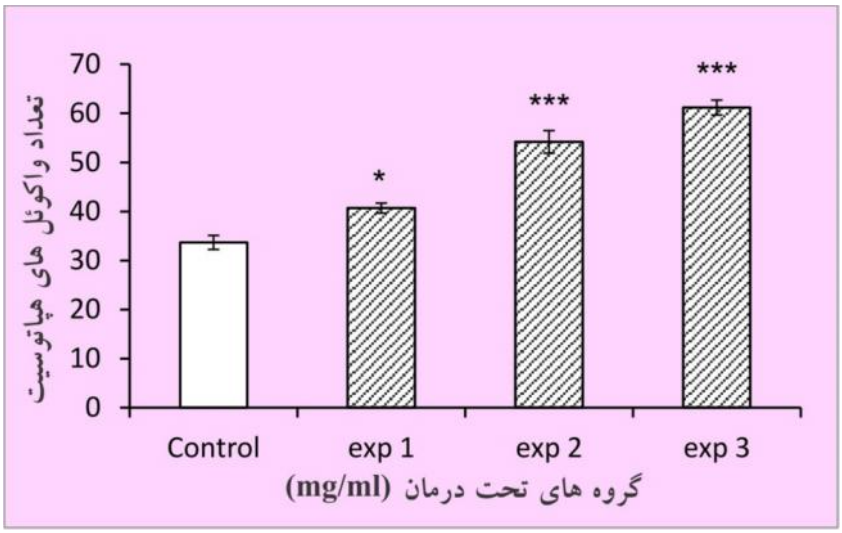
در این مطالعه از ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم و همچنین موش بزرگ آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ گرم استفاده شد. موشها که از انستیتو پاستور تهران تهیه شده بودند در اتاق مخصوص پرورش حیوانات با شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در درجه حرارت محیط ۱±۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش آب و غذای پلت آماده در اختیار موش ها قرار می گرفت. بعد از گذشت یک هفته به جهت سازگاری با محیط جدید، هر موش ماده با یک نر بالغ جفت شده و پس از بررسی واژنیال پلاک، روز صفر حاملگی مشخص شد. موش های ماده به طور تصادفی در ۴ گروه و در هر گروه ۶ سر قرار داده شد که به یک گروه کنترل و سه گروه تجربی تقسیم شدند.

در گروه های تجربی از روز ۸ بارداری تا روز ۲۰ بارداری (۱۴) با دوزهای ۰/۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۳mg/ml مورفین سولفات به شکل خوراکی در ۲۵ml آب مصرفی روزانه رت‌ها ریخته شد (۱۱). (دارو از شرکت داروسازی داروپخش به شکل آمپول‌های حاوی ۱۰mg/ml تهیه گردید) گروه کنترل بدون تجویز هیچ دارویی بررسی شدند. در روز ۲۱ رت های آبستن با استفاده از کلروفرم بیهوش شده و رحم حاوی جنین ها طی عمل جراحی از بدن حیوان خارج گردید. سپس جنین‌ها از رحم خارج و شستشو داده شد و بلافاصله جنین ها از ناحیه شکم جراحی شده و کبد آنها خارج و به منظور فیکس شدن در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. برای آبگیری، از الکل با درجات صعودی ۱۰۰-۷۰ استفاده گردید. پس از شفاف کردن (با گزیلل برای برداشتن الکل) و آغشته شدن در

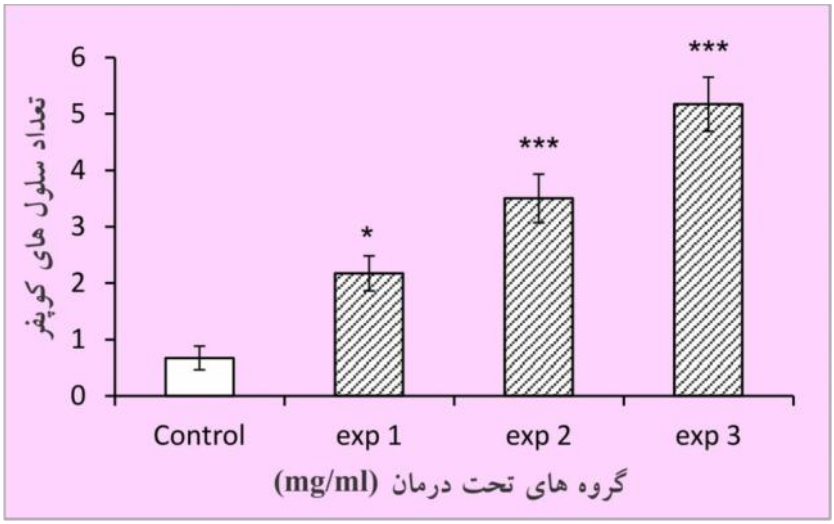
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

پارافین، نمونه ها در پارافین قالب گیری شدند، سپس برش هایی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین- ائوزین (H&E) انجام شد، لام ها به کمک میکروسکوپ نوری با درشت نمایی ۱۰۰۰، ده میدان میکروسکوپی از هر لام از نظر پارامترهای زیر: اتساع سینوزوئیدی، هپاتوسیت های واکوئل دار، تعداد کوپفر، نوتروفیل و لنفوسیت بررسی و ثبت گردید؛ لازم به ذکر است که پاتولوژیست ارزیابی کننده نسبت به گروه نمونه ها بی اطلاع بود و عمل ارزیابی توسط همکار وی تکرار شده و میانگین اعداد ملاک تحقیق قرار گرفته شد.

تمامی داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA one-way) و تست Tukey مورد تحلیل قرار گرفتند. نتایج به صورت Mean±S.E.M ارائه گردید. میزان معنی دار بودن در سطح $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.



نمودار ۱- اثر تجویز مورفین خوراکی در دوزهای exp1=۰/۱، exp2=۰/۲، exp3=۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر، بر تعداد واکوئل های هپاتوسیت در بافت کبد جنین رت ماده باردار. تعداد جنین ها در هر گروه ۶ سر می باشد. داده ها شامل میانگین ± خطای استاندارد می باشند. علامت * نشان دهنده اختلافی معنی دار گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل می باشد (p ≤ ۰/۰۵*). علامت *** نشان دهنده اختلاف بسیار معنی دار گروه تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل می باشد (p ≤ ۰/۰۰۱***).



نمودار ۲- اثر تجویز مورفین خوراکی در دوزهای exp1=۰/۱، exp2=۰/۲، exp3=۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر، بر تعداد سلول های کوپفر در بافت کبد جنین رت ماده باردار. تعداد جنین ها در هر گروه ۶ سر می باشد. داده ها شامل میانگین ± خطای استاندارد می باشند. علامت * نشان دهنده اختلافی معنی دار گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل می باشد (p ≤ ۰/۰۵*). علامت *** نشان دهنده اختلاف بسیار معنی دار گروه تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل می باشد (p ≤ ۰/۰۰۱ ***).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

یافته ها

رت های ماده در سه گروه تجربی یعنی، تجربی ۱ (۰/۱mg/ml)، تجربی ۲ (۰/۲mg/ml) و تجربی ۳ (۰/۳mg/ml) با گروه کنترل بررسی شدند (۱۱). تعداد جنین ها در گروه های تجربی نسبت به گروه شاهد، با افزایش دوز مورفین کاهش می یافت و اما این کاهش معنی دار نبود؛ همچنین وزن جنین ها نسبت به گروه کنترل کمتر بود که این کاهش هم معنی دار نمی باشد.

در گروه تجربی ۱، اتساع سینوزوئیدی (S) نسبت به گروه کنترل اندکی مشاهده شد ولی در گروه تجربی ۲ اتساع سینوزوئیدی افزایش یافته بود، گروه ۳ تجربی اتساع سینوزوئیدی بسیار واضح دیده می شود (شکل ۱، تصاویر A,B,C,D).

تعداد واکوئل های هپاتوسیت (HV) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که این افزایش معنی دار بود، همچنین در گروه های تجربی ۲ و ۳ تعداد واکوئل های هپاتویست افزایش معنی داری را نشان داد (شکل ۱، تصاویر A,B,C,D و نمودار ۱).

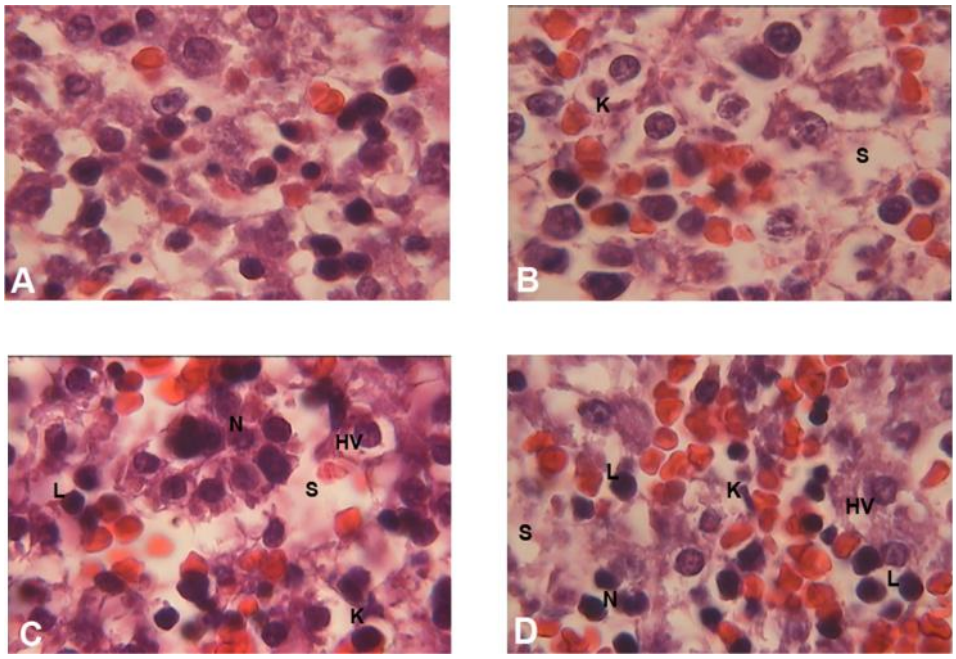
افزایش تعداد سلول های کوپفر (K) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل معنی دار بود و در گروه های تجربی ۲ و ۳ بسیار معنی دار بود (شکل ۱، تصاویر A,B,C,D و نمودار ۲).

تعداد لنفویست ها (L) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل افزایش داشته که معنی دار بود و در گروه های تجربی ۲ و ۳ این افزایش بسیار معنی دار بود (شکل ۱، تصاویر A,B,C,D و نمودار ۳).

تعداد نوتروفیل ها (N) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل افزایش داشته که معنی دار بود و در گروه های تجربی ۲ و ۳ این افزایش بسیار معنی دار بود (شکل ۱، تصاویر A,B,C,D و نمودار ۴).

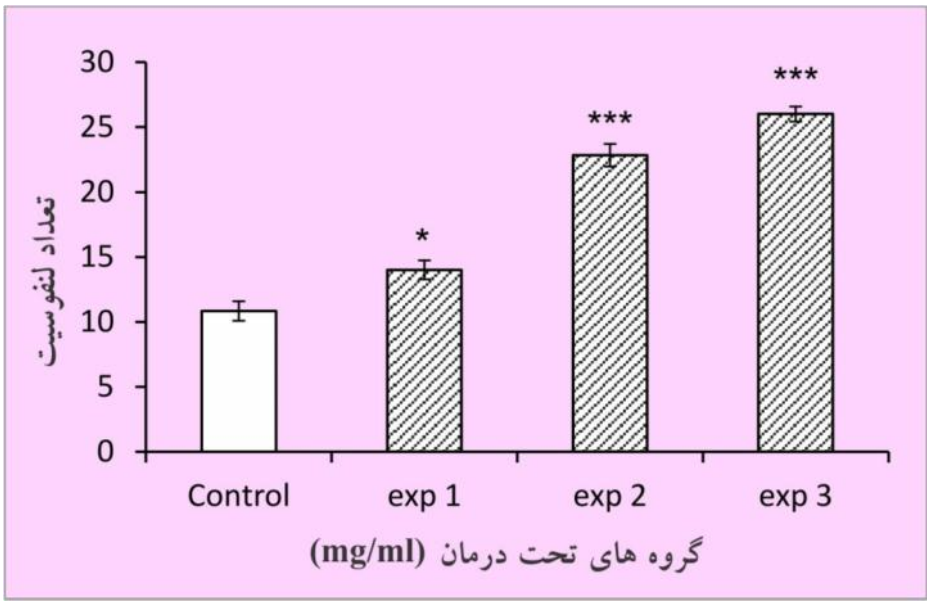
بحث و نتیجه گیری

طبق مطالعه حاضر، تجویز مورفین سولفات باعث القای تأثیرات هیستو پاتولوژیک در بافت کبد گردید. تغییرات برجسته ایجاد شده در کبد جنین به علت دریافت مورفین خوراکی توسط مادر باردار از روز هشتم بارداری، اتساع سینوزوئیدها، افزایش تعداد سلول های نوتروفیل و لنفوسیت

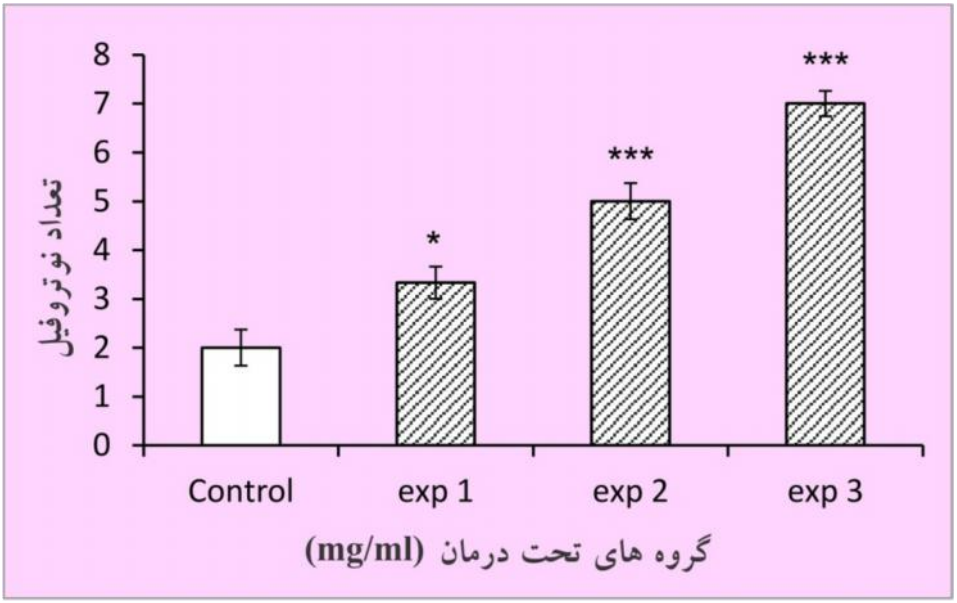


شکل ۱- تصاویر میکروسکوپی بخشی از کبد جنین در روز ۲۱ بارداری رت ماده نشان می دهد. تصویر **A**، گروه کنترل. تصویر **B**، گروه تجربی ۱ با دوز **mg/ml** ۰/۱ مورفین. تصویر **C**، گروه تجربی ۲ با دوز **mg/ml** ۰/۲ مورفین. و در تصویر **D**، گروه تجربی ۳ با دوز **mg/ml** ۰/۳ مورفین. تعداد سلول های کوپفر(**K**)، سینوزوئیدها (**S**)، هپاتوسیت های واکوئل دار (**HV**)، لنفوسیت ها (**L**) و نوتروفیل ها (**N**) در گروه تجربی ۲ و۳ نسبت به گروه کنترل و تجربی ۱ بیشتر مشاهده می شود. (بزرگنمایی **x**۱۰۰۰ ، رنگ آمیزی هماتوکسیلین– ائوزین)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]



نمودار۳ – اثر تجویز مورفین خوراکی در دوزهای۰/۱=exp1،۰/۲=exp2،۰/۳=exp3 میلی گرم بر میلی لیتر، بر تعداد لنفوسیت ها در بافت کبد جنین رت ماده باردار. تعداد جنین ها در هر گروه ۶ سر می باشد. داده ها شامل میانگین ± خطای استاندارد می باشند. علامت * نشان دهنده اختلافی معنی دار گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل می باشد (۰/۰۵ ≥ p*). علامت *** نشان دهنده اختلاف بسیار معنی دار گروه تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل می باشد (۰/۰۰۱ ≥ p ***).



نمودار ۴ – اثر تجویز مورفین خوراکی در دوزهای۰/۱=exp1،۰/۲=exp2،۰/۳=exp3 میلی گرم بر میلی لیتر، بر تعداد نوتروفیل ها در بافت کبد جنین رت ماده باردار. تعداد جنین ها در هر گروه ۶ سر می باشد. داده ها شامل میانگین ± خطای استاندارد می باشند. علامت * نشان دهنده اختلافی معنی دار گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل می باشد (۰/۰۵ ≥ p*). علامت *** نشان دهنده اختلاف بسیار معنی دار گروه تجربی ۲ و ۳ نسبت به گروه کنترل می باشد (۰/۰۰۱ ≥ p ***).

(نشان‌دهنده التهاب سلولی)، افزایش سلول های کوپفر و همچنین واکوئل دار شدن هپاتویست ها را نشان داد.

تجویز مورفین در هفته دوم بالاترین درصد ناهنجاری ها را ایجاد می کند، مورفین سولفات می تواند در ماهیچه های اسکلتی، کبد، کلیه و

شش ها ذخیره شود. هفته سوم زمانی است که اندام ها رشد می کنند (۱۱)؛ در تحقیق حاضر وزن جنین ها در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش داشت هر چند این اختلاف کاهش معنی دار نبود. کاهش قابل توجه در وزن بدن جنین شاید به خاطر فاکتور های تغذیه ای و یا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

جدول ۱- مقایسه میانگین ± خطای استاندارد در گروه های کنترل و تجربی

گروه ها	واکوئل هپاتوسیت	سلول های کوپفر	نوتروفیل	لنفوسیت
کنترل	۳۳/۷ ± ۱/۴۳	۰/۷ ± ۰/۲۱	۲ ± ۰/۳۷	۱۰/۸ ± ۰/۷۵
تجربی ۱	۴۰/۷ ± ۱/۰۲	۲/۲ ± ۰/۳۱	۳/۳ ± ۰/۳۳	۱۴ ± ۰/۷۳
تجربی ۲	۵۴/۲ ± ۲/۳	۳/۵ ± ۰/۴۳	۵ ± ۰/۳۷	۲۲/۸ ± ۰/۸۷
تجربی ۳	۶۱/۲ ± ۱/۵۲	۵/۲ ± ۰/۴۸	۷ ± ۰/۲۶	۲۶ ± ۰/۵۸

سطح هورمون های رشد باشد. این مطلب، با نتایج حاصل از مطالعات قبلی همخوانی دارد (۱۱، ۱۵-۱۸).

بخیت و همکارانش تاثیرات مورفین خوراکی با دوز 5mg/ml/day روی بافت کبد رت های نر طی ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز بررسی نموده و دریافتند که برجسته ترین تغییرات اتساع سینوزوئیدها و پدیده هجوم سلول های التهابی تراوشی است که در ورید مرکزی آشکار می شود، هپاتوسیت ها دارای واکوئل های سیتوپلاسمی با هسته های تجزیه شده ای دیده می شوند. رگ خونی بزرگ و دچار گرفتگی شده است. به علاوه غشای سلولی برخی سلول های کبدی مشخص نبوده و پاره شده و فضای سینوزوئیدی فاقد شکل خاص خود است. همچنین، چندین هپاتوسیت با هم ادغام شده و نواحی تجزیه شده ای از سلول های تخریب شده را تشکیل داده و به نواحی نکروزی تبدیل شده اند. درضمن، هسته برخی از هپاتوسیت ها به طور کامل خراب شده و منجر به وجود سلول های تغییر شکل یافته ای شده اند. درجه تغییرات هیستو پاتولوژیک با بیشتر شدن زمان تجویز دارو شدیدتر شده است. وی مکانیزم آسیب را به آزادسازی فاکتور رشد به سینوزوئیدهای کبدی و فعال شدن سلول های ستاره ای و شروع فیبروژنز نسبت داده است (۱۹).

در سطح سلولی، منشأ فیبروژنز کبدی با آسیب هپاتوسیت‌ها شروع شده و منجر به احیای سلول‌های التهابی و پلاکت ها و فعالیت سلول‌های کوپفر و آزادسازی سیتوکین ها و فاکتورهای رشد می گردد. به نظر می رسد سلول های ستاره‌ای کبدی سلول های هدف اولیه برای این محرک‌ها التهابی باشند، زیرا در طی فیبروژنز آن ها فرآیند فعال شدن به یک سلول شبیه میوفیبروبلاست را پشت سر می گذارند که سلول اصلی تولید کننده ماتریکس می باشد. مسمومیت کبدی القا شده با مورفین در رت ها به متابولیت های مورفین ربط دارد تا به خود آن (۲۰-۲۲). این محصولات متابولیکی قادر به القای رادیکال های آزاد و یا اتصال به گلوتاتیون (GSH) هستند. کنژوگه شدن GSHو تخلیه بعدی آن باعث انباشتگی رادیکال آزاد شده و متابولیت های مورفین باعث القای مستقیم و غیرمستقیم مسمومیت سلول و غیر فعال شدن آنزیم ها، آسیب DNA و یا پراکسیداسیون لیپیدی می شوند. با توجه به این که متابولیت های واکنش دهنده تنها در کبد برای اکسیداسیون توسط سیتوکروم P450 وجود دارند می توان این نتایج را توضیح داد (۲۳). ژانگ و همکاران (۲۴) گزارش کردند که مورفین باعث استرس اکسیداتیو در کبد موش ها و مسمویت کبدی می شود. تجویز مورفین سولفات خوراکی تغییرات ریختی مشخصی را در بافت کبد القا می کند (تغییرات وزیکولی، تغییراتی چربی، افزایش سلول های کوپفر، التهاب مزمن و حاد کبد شامل افزایش لنفوسیت ها و نوتروفیل ها و سیروز) و شدت این تغییرات با افزایش زمان مصرف افزایش پیدا می کند (۱۹). نتایج دو مطالعه اخیر نیز نتایج مطالعه ما را تقویت می کند. از طرفی این مطالعه نشان می دهد که کمترین دوز مورفین تاثیرات کمتری بر بافت کبد جنین دارد. این یافته با نتایج مطالعه اخیر همخوانی دارد که نشان می دهد دوز ۱۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم مورفین و پیش تیمار حیوان با این ماده در برابر آسیب ناشی از ایسکمی کبد نرمال و سیروتیک رت اثرات حفاظتی دارد (۲۵).

نتایج این مطالعه نشان می دهد که کمترین دوز مورفین (۰/۱mg/ml) در جنین تاثیرات کمتری دارد، ولی دوز های میانی ۰/۲mg/ml و دوز بالا ۰/۳mg/ml باعث ایجاد ناهنجاری و همچنین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

آسیب های بافتی قابل توجهی در کبد (تغییرات سینوزوئیدی، واکنش التهابی حاد و مزمن شامل افزایش لنفوسیت ها و نوتروفیل ها، افزایش سلول‌های کوپفر و سلول های اندوتلیال سینوزوئیدی) جنین می شود. این اثرات مضر تابع میزان دوز مصرفی، دوره و مدت زمان استفاده از دارو می باشد.

تقدیر و تشکر

از بخش بیولوژی سلولی و علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر همکاری صمیمانه شان در پیشبرد این پژوهش قدردانی می شود.

منابع

1. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter and herbal medicine use in a rural, obstetric population. Am, J Obstet Gynecol; 2003.188:1039–1045.

2. Garland M. Pharmacology of drug transfer across the placenta. Obstet Gynecol Clin North Am; 1998. 25:21–42.

3. Garland M, Abildskov KM, Kiu TW, Daniel SS, Stark RI. The contribution of fetal metabolism to the disposition of morphine. Drug Metab Dispos; 2005b. 33:68–76.

4. Garland M, Abildskov K.M, Taylor S, Benzeroual K, Caspersen C.S, Arroyo S.E, et al. Drug Metabolism and Disposition. Fetal Morphine Metabolism and CLEARANCE ARE CONSTANT DURING January 27, 2006, doi:10.1124/ dmd.105.007567late gestation

5. Collet BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. Br. J. Anaesth; 2001. 87: 133-143.

6. Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain controls a chart review. Anesth. Analg; 2000. 90: 933-937.

7. McCarberg BH, Barkin RL. Long-acting opioids for chronic pain: pharmacotherapeutic opportunities to enhance compliance, quality of life, and analgesia. Am. J. Ther; 2001. 8: 181-186.

8. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. J.Pain Physician; 2008. 11: S133-S153.

9. Niwa T, Nakao N, Hoshi S, Yamada K, Inagakil K, Nishida N, Nabeshima T. Effect of Dietary Fiber on Morphine-induced Constipation in Rats. Biosci. Biotechnol. Biochem; 2002.66 (6): 1233–1240.

10. MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management, Pharmacol. Ther; 2000. 88: 163–185.

11. Shams Lahijani M, Ghorbani MG. The effect of oral administration of morphine sulphate on fetuses of Sprague-Dawley Rats. Iranian Journal of Science & Technology; 2004. Transaction A, Vol. 28, No. A1, Printed in Islamic Republic of Iran, Shiraz University.(Persian)

12. Yeh GC, Taoc PL, Chena YRJ, Lai MC, Gao FS, Hud CL. Dextromethorphan attenuates morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. Elsevier, European Journal of Pharmacology; 2002. 453:197– 202

13. Volpe JJ. Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In: Volpe, J.J. (Ed.), Neurology of the Newborn; W.B. Saunder, Philadelphia, PA; 1995. pp. 811 –850.

14. Christian MS. Testmethods for assessing female reproductive and developmental toxicology. In: Hayes, A.W. editor. Principles and method of toxicology. 4thed. Philadelphia: Taylor & Francis; 2001. p:1301–81.

15. Gaueriaux-Ruff C, Mathes HW, Peluse J, Jeiffer BB. Abolition of morphine immunosupression in mice lacking the opioid receptor gene. Proc. Natl. Acad. Scie; 1998. 95(11):815 819.

16. Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells- a key issue in liver fibrosis. Front. Biosci; 2002.7, d808-d826.

17. Zagon IS, McLaughlin PJ. Effects of chronic morphine administration on pregnant rats and their offspring. J. Pharmacol; 1977.15(4):302-310.

18. Zagon IS, McLaughlin PJ. Morphine and brain growth retardation in the rats. J. Pharmacol; 1977. 15(3): 276-282.

19. Bekheet SHM. Morphine sulfate induced histopatologycal and histochemical changes in the rat liver. TissueCell, doi; 2010.10.1016/ j.tice.2010.06.01.

20. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. J.Biosci; 2005. 30: 245-252.

21. Misra AL, Vadlamani NL, Pontani RB, Mule SJ. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver induced by morphine and protected by antioxidants. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol; 2004. 95:53-58.

22. Pavabvash S, Beheshtian A, Salmasi AH, Kiumehr S, Ghahremani MH, Tavangar SM, Sabzevari O, Dehpour AR. Chronic morphine treatment induces oxidant and apoptotic damage in the mice liver. Life Sci; 2006. 79, 972-980.

23. Cavallo F, Micheli L, Giorgi G, Capasso A. Dexamethasone antagonizes morphine effects on GSSG levels. Biomed. Res; 2007.18(2): 89-92.

24. Zhang YT, Zheng QS, Pan J, Zheng RL. Oxidative damage of biomolecules in mouse liver

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

induced by morphine and protected by antioxidants. Basic Clin, Parmacol, Toxicol; 2004. 95(5):52-58.

25. Wang Y, Wong GT, Man K, Irwin MG. Pretreatment with intrathecal or intravenous morphine attenuates hepatic ischaemia-reperfusion injury in normal and cirrhotic rat liver. Br J Anaesth. 2012 Oct; 109(4): 529-39.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]

Effect of oral morphine on the liver of Wistar rat fetuses in the second week of development: a histopathological study

Narges Mohammadi, Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Tehran North Branch, Tehran, Iran. narges_seemly@yahoo.com
Vahid Bayati, Department of Anatomy, Faculty of Medicine Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. vahid_bayati@yahoo.com
*** Reza Nejatbakhsh**, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran (*Corresponding author). reza_nejat@yahoo.com
Mohammad Hasan Heidari, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. hdr@sbmu.ac.ir
Masoomeh Dadpay, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Army University of Medical Sciences, Tehran, Iran. mdadpay@yahoo.com
Azadeh Tavassol, Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Tehran North Branch, Tehran, Iran. azadeh_tl@yahoo.com

Abstract

Background: More than 90% of women use drugs during pregnancy. The aim of this study was to investigate oral morphine-induced histopathological changes in Wistar rat fetuses' liver.

Methods: Animals were divided to 1 control and 3 drug level induced groups. 0.1, 0.2 and 0.3 mg/ml of morphine sulphate (99.98%) in drinking water (25 ml) were administered orally to pregnant rats from day 8 to 20. On gestation day 21, fetuses were removed surgically and after removing liver of fetuses, samples of tissue stained by hematoxylin and eosin (H&E) method and studied under light microscope. The data evaluated by SPSS software, ANOVA and analysis varieties.

Results: In the experimental groups with dose 0.1, 0.2 and 0.3 mg/ml of morphine, liver sections appeared with vacuolated hepatocytes, dilated sinusoids, and increased number of kupffer cells, lymphocytes and neutrophils. The results in experimental groups with doses 0.2 and 0.3mg/ml of morphine were significant comparing with control group ($p \leq 0.001$).

Conclusion: The results indicate that the lowest dose of morphine (0.1mg/ml) induced very low toxicity in fetuses but the middle dose (0.2mg/ml) and the high dose of morphine (0.3mg/ml) induced adverse reactions. It is concluded that oral morphine sulphate induces significant histopathological changes in the liver tissue, and the severity of these changes increases with time, period and dosage.

Keywords: Morphine, Opioids, Fetus liver, Histopathology

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-01-03]