Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهارم ـ شماره سوم ـ پاییز ۸۹
صفحات ۳ الی ۹

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر مورفین خوراکی بر تکوین شبکه کروئید و بطن چهارم جنین ۱۴ روزه موش‌های نژاد ویستار

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

[۱]کارشناس ارشد جنین‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.
[۲]دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.
[۳]دانشیار جنین‌شناسی، دانشگاه تربیت معلم، تهران، ایران.
[۴]استادیار علوم تشریح، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران.
[۵]کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور خراسان رضوی، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده است که تجویز مورفین می‌تواند به بروز ناهنجاری‌های رفتاری در انسان و مدل‌های حیوانی منجر شود. هدف از این پژوهش، بررسی اثر مصرف مورفین خوراکی توسط مادر بر تکوین بطن چهارم و شبکه کروئید جنین موش‌های نژاد ویستار می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰-۱۷۰ گرم استفاده شد. گروه‌های آزمایش پس از باروری، مورفین را با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم بر لیتر در آب آشامیدنی به صورت روزانه دریافت کردند. به گروه کنترل فقط آب شرب شهری داده شد. ۱۴ روز و ۱۲ ساعت پس از بارداری، موش‌های آبستن با استفاده از کلروفرم بیهوش شدند. سپس جنین‌ها به همراه رحم طی عمل جراحی از بدن حیوان خارج و به‌منظور فیکس شدن به مدت ۳۰ روز در محلول فرم آلدئید ۱۰٪ قرار گرفتند. در ادامه، جنین‌ها مراحل پردازش بافتی را طی کرده و پس از برش‌گیری و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین-ائوزین از نظر تکوین بطن چهارم و شبکه کروئید بررسی شدند. برای تعیین بافت بطن چهارم و شبکه کروئید از نرم‌افزار موتیک (Motic) استفاده گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه، سطح شبکه کروئید در گروه آزمایش افزایش نشان داد. همچنین سطح بطن چهارم در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف مورفین خوراکی می‌تواند از تکوین و عملکرد طبیعی شبکه کروئید و بطن چهارم جلوگیری کند. این نقص در جنین موش‌های باردار معتاد به اپیوئیدها قابل مشاهده است.

کلید واژه‌ها: بطن قلب؛ شبکه کروئید؛ مورفین؛ موش صحرایی؛ رشد و تکامل.

نویسنده مسئول مکاتبات: دانشگاه آزاد اسلامی واحدتهران شمال، تهران، ایران؛
تلفن: ۰۲۱-۴۴۰۷۳۶۰۶ آدرس پست الکترونیکی: mkazemih@ yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۳ تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۲/۲۴

مقدمه

در کشور ایران اعتیاد به داروهای اعتیادآور گسترش داشته و تقریباً ۲ میلیون نفر در کشور به این داروها معتاد می‌باشند (طبق گزارش ستاد مبارزه با مواد مخدر سال ۱۳۸۶). در این میان، عده‌ای از این معتادان را زنان تشکیل می‌دهند. از طرفی، عوارض اعتیاد مادران باردار فقط منوط به خود آنها نیست؛ بلکه جنین

www.SID.ir

Archive of SID

مادران معتاد نیز در معرض این آسیب قرار دارند. همچنین بیشترین اثر تخریبی اپیوئیدها مربوط به دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. دستگاه عصبی مرکزی از حفره‌های مغزی و مجاری مغزی که وظیفه انتقال مایع مغزی- نخاعی را به عهده دارند، تشکیل شده است. سنتز و ترشح مایع مغزی- نخاعی توسط شبکه کروئید از بطن‌های جانبی شروع و پس از گذشتن از مجاری و بطن سوم وارد بطن چهارم مغز و از آنجا جذب فضای زیرعنکبوتیه می‌شود و باقیمانده مایع مغزی- نخاعی در مجرای مرکزی جریان می‌یابد. مایع مغزی- نخاعی توسط ۴ شبکه کروئید در ۴ بطن، به‌طور ثابت و مدام سنتز و ترشح می‌شود (۱). در واقع، شبکه کروئید به‌عنوان مهم‌ترین منبع تأمین‌کننده مواد مغذی، نقش عمده‌ای در تکوین سلول‌های دستگاه عصبی و نیز عملکردهای سیستم عصبی دارد (۱). عملکرد اصلی شبکه کروئید جذب و ترشح مایع مغزی- نخاعی (CSF) است که عمده آن در آندوتلیوم عروق خونی شبکه کروئید سنتز و توسط سلول‌های آپاندیما به حفره‌های مغزی ترشح می‌شود، حدود ۳۰ـ۱۰٪ از این مایع منشأ خارج کروئیدی دارد (۳،۲). هرگونه اختلال در عملکرد این شبکه چه از نظر جذب و چه از نظر ترشح مایع مغزی- نخاعی موجب ناهنجاری دستگاه عصبی می‌گردد، مثلاً افزایش غیرطبیعی ترشح CSF توسط شبکه کروئید، موجب ناهنجاری هیدروسفالی شده که در اثر این ناهنجاری سطح بطن‌ها افزایش و ضخامت بافت مغزی کاهش می‌یابد (۴). طبق مطالعات میکروسکوپی، ساختمان شبکه کروئید در پستانداران تکامل زیادی یافته است. وجود پرزهای فراوان بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی که سبب افزایش سطح می‌شود، همچنین مشتقات عروق خونی حاصل از نرم شامه، شبکه کروئید را شدیداً رگ‌دار کرده است؛ به‌طوری‌که خون‌رسانی در شبکه کروئید موش‌ها ۱۰ برابر بیشتر از خون‌رسانی قشر مخ می‌باشد (۵،۱). سلول‌های اپی‌تلیال با ترشح مایع مغزی- نخاعی باعث تنظیم دستیابی مواد مختلف از خون به این مایع و نیز تنظیم مواد مؤثر بر عملکرد دستگاه عصبی مانند پروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها و سیتوکین‌ها از طریق این سلول‌ها می‌شود (۶،۱). از آنجا که مایع مغزی- نخاعی در تکامل سلول‌های عصبی نقش عمده‌ای دارد؛ لذا هرگونه اختلال در سنتز، تولید و ترشح این مایع حتی اختلال در جریان و حجم آن، موجب آسیب‌های غیرقابل جبران به دستگاه عصبی می‌گردد.

تحقیقات قبلی نشان داده است که تجویز مورفین خوراکی اثرات مخربی در تکوین لوله عصبی و بطن‌های جانبی مغز در موش بزرگ آزمایشگاهی دارد (۸،۷). بنابراین با توجه به نقش مهم شبکه کروئید در کنترل ترشح و جذب مایع مغزی- نخاعی، و اهمیت عملکرد سلول‌های دستگاه عصبی و فرآیند تکوین آن، این مطالعه با هدف تعیین اثر تجویز خوراکی مورفین توسط مادر باردار و تأثیر آن بر تکوین شبکه کروئید بطن چهارم دستگاه مرکزی در جنین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار صورت گرفت.

روش بررسی

در این پژوهش تجربی از موش صحرایی نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰-۱۷۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های ۲ تایی و در درجه حرارت محیط (۱±۲۴درجه سانتی‌گراد) با دوره نوری طبیعی (۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی) نگهداری شدند. در طول دوره آزمایش آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت.

این تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام شد. در این بررسی از سولفات مورفین تهیه شده در شرکت تماد ایران، به‌صورت خوراکی استفاده گردید. موش‌ها به دو گروه ۶ تایی تقسیم شدند. ۱۲ موش سالم ماده در گروه‌های ۲ تایی با یک موش نر بالغ جفت شدند، پس از حصول اطمینان از بارداری (با مشاهده توپی واژنی، وجود اسپرم در گسترش واژینال)، صبح روز بعد از موش‌های نر جدا شده و در همان گروه‌های ۲ تایی نگهداری شدند. از این زمان به بعد (روز صفر بارداری)، گروه‌های آزمایشی مقدار ۰/۰۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر مورفین به‌صورت روزانه دریافت کردند (برای ۶ موش ۵ میلی‌گرم مورفین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر آب شرب لوله‌کشی شهر). میزان مورفین مصرفی برای ۱۰ میلی‌لیتر آب به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن موش محاسبه گردید، اما سعی بر این بود که آب مورد نیاز حیوان در اختیار او قرار داده شود. در روز ۱۴ بارداری موش‌ها با کلروفرم بیهوش شده و جنین‌ها به همراه رحم از بدن موش‌های مادر خارج و به محلول فرمالین ۱۰٪ برای مدت ۴ هفته انتقال یافتند. پس از یک ماه، محلول فرمالین جنین‌ها تعویض شد، و جنین‌ها از آندومتر رحم جدا شدند. سپس در دستگاه پردازش بافتی قرار

www.SID.ir

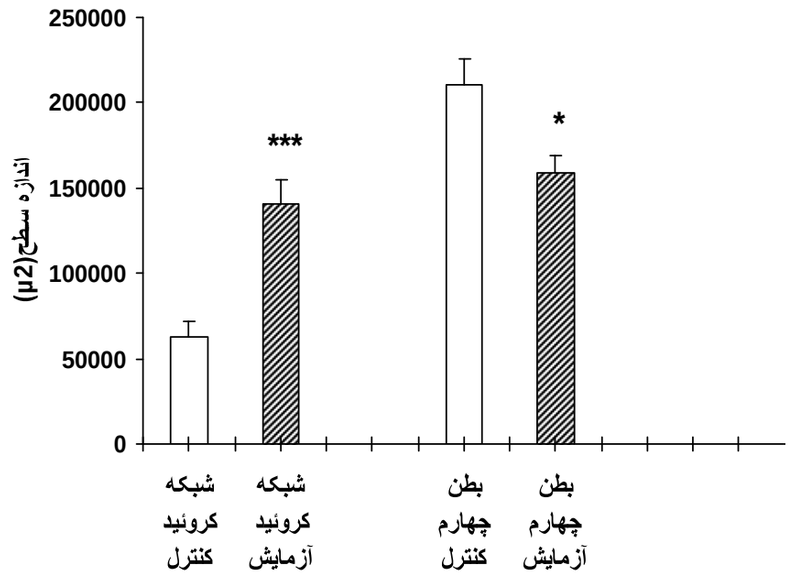
Archive of SID

گرفته و آماده قالب‌گیری شدند. برای قالب‌گیری، جنین‌ها به‌طور کامل داخل پارافین قرار گرفتند. در ادامه، مراحل برش‌گیری از بلوک‌ها توسط میکروتوم (ساخت FIST آلمان) انجام شد و برش‌هایی به‌صورت طولی (Longitudinal) و به ضخامت ۵ میکرومتر به‌صورت سریال تهیه گردید. سپس این برش‌ها روی لام‌ها قرار گرفته و به روش‌های هماتوکسیلین- ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. پس از رنگ‌آمیزی و آماده‌سازی، لام‌ها با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند. مساحت بطن چهارم و شبکه کروئید در گروه آزمایش و گروه کنترل با نرم‌افزار موتیک اندازه‌گیری شد. دستگاه مورد استفاده شامل میکروسکوپی نوری است که با یک رایانه و نمایشگر توسط یک نرم‌افزار ارتباط دارد. این نرم‌افزار امکان عکس‌برداری از لام‌ها را نیز فراهم می‌کند. اطلاعات به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان گردید. نتایج حاصل توسط نرم‌افزار کامپیوتری SPSS نسخه ۹/۱ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و از آزمون آماری تی تست استفاده شد. رسم نمودار مربوطه در Excl صورت گرفت. در تمام موارد $p<0/05$ سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سطح شبکه کروئید و بطن چهارم در برش طولی در دو گروه آزمایش و کنترل در نمودار نشان داه شده است. طبق نمودار، سطح شبکه کروئید در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می‌دهد. اختلاف سطح کروئید نیز در دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار بوده است ($p<0/001$). همچنین سطح بطن چهارم در گروه کنترل در مقایسه با گروه آزمایش افزایش یافته است. اختلاف این سطح در دو گروه معنی‌دار می‌باشد ($p<0/05$).

در اندازه‌گیری مورفومتریک مشخص گردید که جنین‌های ۱۴ روزه مربوط به مادران گروه تجربی دارای سطح بطنی کمتری بوده؛ ولی سطح شبکه کروئید در آنها نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می‌دهد (شکل شماره ۳،۲،۱)

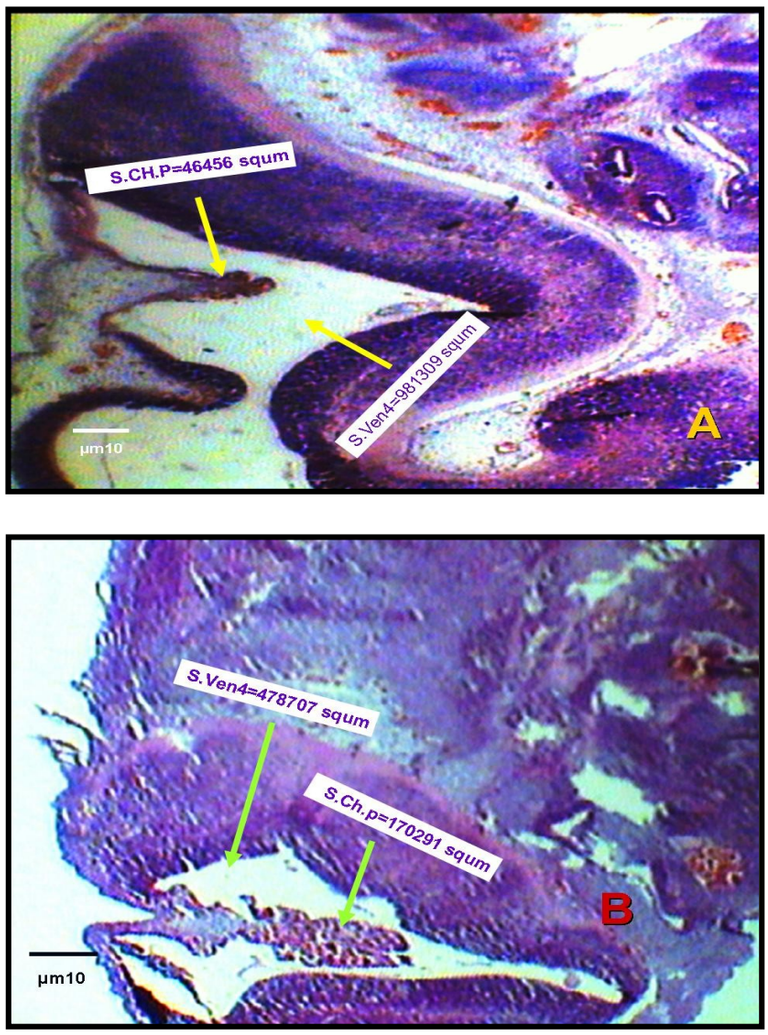


نمودار: اثر تجویز مورفین خوراکی بر شبکه کروئید و بطن چهارم در جنین‌های ١٤ روزه موش‌های باردار نژاد ویستار. اطلاعات به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ٦ سر بوده است $p<0/05$.

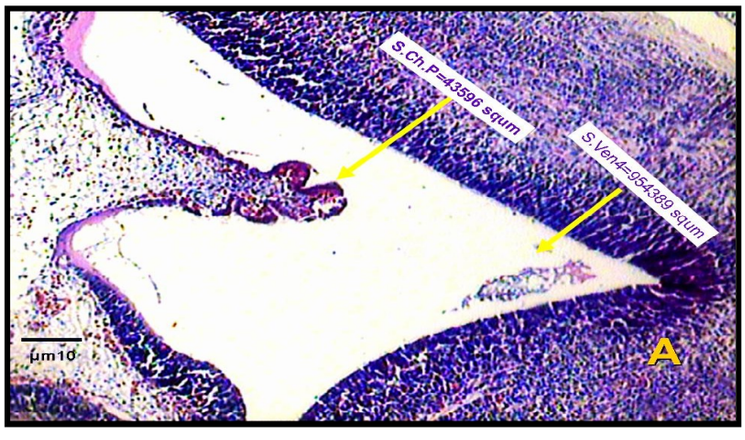
$p<0/05$ و $p<0/01$ ** نشانگر معنی‌دار بودن سطح بطن چهارم و سطح شبکه کروئید چهارم در گروه تجربی (E) نسبت به گروه کنترل (C) می‌باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

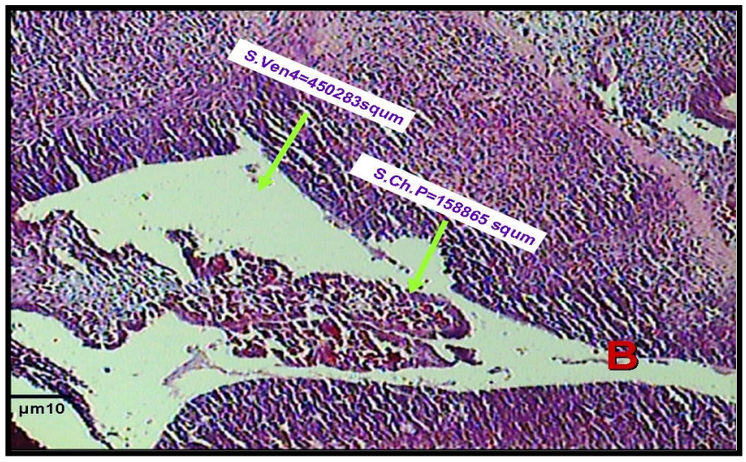


شکل شماره۱ (A1, B1): بطن چهارم به همراه شبکه کروئید بطن چهارم در جنین گروه کنترل (A۱) و آزمایش (B1) با بزرگنمایی X٤٠ با برش طولی، به تفاوت‌های بین دو شکل از نظر مساحت بطن چهارم (s.ven4) و نیز بزرگی سطح شبکه کروئید (s.ch.p) در گروه آزمایش توجه شود.

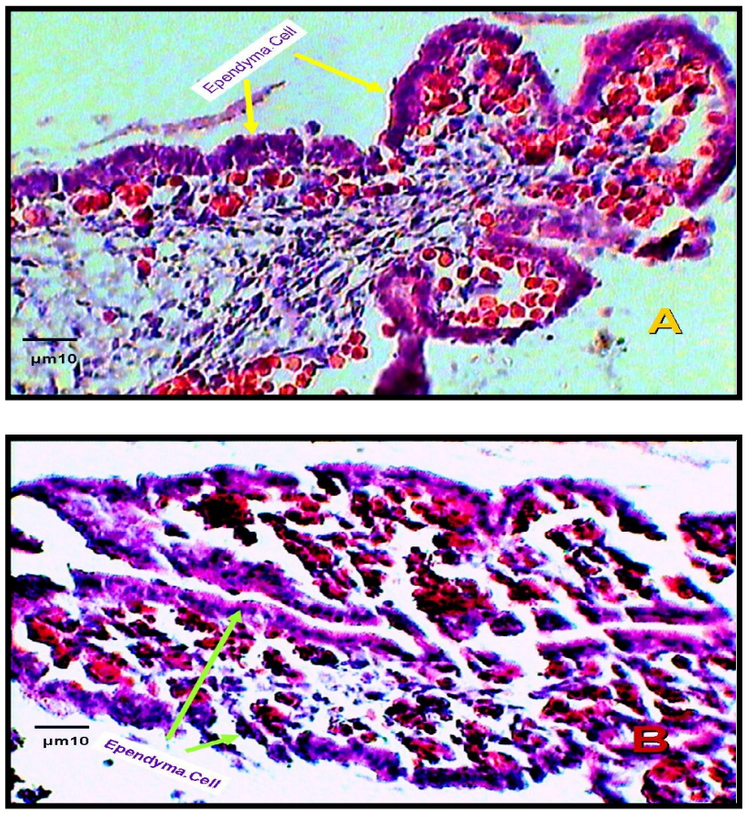


www.SID.ir

Archive of SID



شکل شماره ۲ (A2, B2)**: بطن‌چهارم به همراه شبکه کروئید بطن چهارم در جنین گروه کنترل** (A۲) **و آزمایش** (B۲) **با بزرگنمایی** X۱۰۰ **با برش طولی، در این شکل تفاوت‌های بین دو گروه آزمایش و کنترل از نظر مساحت بطن‌ها** (s.ven4) **و نیز بزرگی سطح شبکه کروئید** (s.ch.p) **با دقت بیشتری نمایان است.**



شکل شماره ۳ (A3, B3)**: شبکه کروئید به همراه سلول‌های آپاندیما در جنین گروه کنترل** (A۳) **و آزمایش** (B۳) **با بزرگنمایی** X٤۰۰ **با برش طولی، سلول‌های آپاندیمال دیواره شبکه کروئید نیز در تصویر مشخص هستند. به تفاوت‌های بین دو شکل از نظر انسجام بافتی و انسجام سلول‌های آپاندیما** (Ependyma.Cell) **و نیز بزرگی شبکه کروئید در دو گروه توجه شود.**

بحث

مصرف بی‌رویه اپیوئیدها اثرات نامطلوبی در تکوین دستگاه‌های بدن موجودات، به‌ویژه دستگاه عصبی مرکزی دارد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثر مورفین خوراکی سبب تأخیر در تکوین بطن چهارم،

www.SID.ir

Archive of SID

همچنین شبکه کروئید این بطن در جنین‌های رت ۱۴ روزه نژاد ویستار می‌شود. در بررسی‌های مورفولوژی و مورفومتریک مشخص گردید جنین‌های مربوط به مادران گروه آزمایش دارای سطح بطنی کمتری بوده؛ در حالی که سطح شبکه کروئید در آنها نسبت به گروه کنترل افزایش نشان می‌دهد. از آنجایی که عملکرد اصلی شبکه کروئید به‌عنوان مهم‌ترین منبع مغذی برای غذارسانی و ترمیم سلول‌های مغزی، جذب و ترشح مایع مغزی- نخاعی (CSF) به بطن‌های مغزی است (۹،۱)؛ لذا هر نوع اختلال به‌صورت کاهش یا افزایش در عمل ترشح و سنتز CSF شبکه کروئید، موجب ناهنجاری‌های زیادی می‌شود، مثلاً نتیجه هیدروسفالی مربوط به افزایش ترشح و سنتز CSF توسط شبکه کروئید، افزایش سطح بطن‌های مغزی می‌باشد (۴،۱۰). از طرف دیگر، چون عمده جذب CSF به فضای زیرعنکبوتیه از بطن چهارم است، بنابراین طبق نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌آید که مورفین با ایجاد اختلال در عملکرد شبکه کروئید، باعث کاهش ترشح CSF شده و ناهنجاری حاصل از کاهش CSF، سبب کم شدن سطح بطن‌های چهارم مغزی شده است. تحقیقات نشان دادند که مورفین به دلیل اندازه کوچک مولکولی و نیز حلالیت بالا در چربی به‌راحتی از سد جفتی گذشته و به جنین می‌رسد (۱۲،۱۱). شناسایی گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی پرزها و عروق جفتی و تحریک آنها توسط مورفین نیز می‌تواند به بروز انقباض عروقی و کاهش خون‌رسانی به جنین منجر شود (۱۳). در پژوهش حاضر، نتیجه اثر مورفین روی شبکه کروئید به‌صورت افزایش سطح شبکه کروئید، سلول‌های آپاندیما و کاهش انسجام بافتی و نیز پرخونی شبکه کروئید مشاهده گردید. مورفین با تأثیر بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی موجود بر آندوتلیوم عروق خونی شبکه کروئید، موجب اختلال در عملکرد اصلی سلول‌های آپاندیمای شبکه کروئید (ترشح مایع مغزی- نخاعی) شده که این امر سبب پرخونی و افزایش سطح شبکه کروئید می‌شود (۱۷،۱۶). عوارض این ناهنجاری به‌صورت کاهش سطح بطن چهارم و جریان مایع مغزی- نخاعی و نقص در اکسیژن‌رسانی و کاهش تغذیه به سلول‌های مغزی، از عوامل اصلی تأخیر در رشد دستگاه عصبی به شمار می‌رود (۱۴). از طرف دیگر، مطالعات قبلی معصومه کاظمی و همکارانش نشان داد مصرف مورفین خوراکی توسط مادر باردار در جنین موش‌های نژاد ویستار ۱۷ روزه سبب تأخیر در تکوین طبیعی بطن‌های جانبی و شبکه کروئید آن می‌شود (۸). تجویز مورفین باعث رها شدن هورمون‌های استرسی مانند کورتیکوسترون شده، که فعالیت این هورمون در معرض مورفین سبب افزایش فشار خون و پرخونی شبکه کروئید در موش می‌گردد (۲۲،۱۹،۱۸). همچنین مورفین موجب تکثیر سلول‌های کم‌تمایز می‌شود. کورتیکوسترون نیز در بعضی مواقع اثر مورفین را تقویت می‌کند. کورتیکوسترون با کوتاه کردن مرحله اینترفاز در تقسیم میتوز سلول، فرصت کافی برای پروتئین‌سازی و مضاعف شدن کروموزم‌ها و در نتیجه رشد و نمو پیدا نخواهد کرد، لذا این امر موجب تکثیر غیرطبیعی سلول و اختلال در عملکرد طبیعی تکوین سلول‌ها می‌شود. همچنین آزمایشات نشان دادند هنگامی که موش‌های ماده و نر به‌صورت مزمن در معرض مورفین قرار می‌گیرند، فعالیت‌های کورتیکوسترون در آنها افزایش می‌یابد (۲۴،۲۳،۱۵). افزایش سطح شبکه کروئید با اثر تجویز مورفین و افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسمای خون، احتمالاً با تکثیر سلولی مرتبط می‌باشد. از طرف دیگر، عمل اصلی سلول‌های آپاندیما شبکه کروئید، سنتز و ترشح مایع مغزی- نخاعی است (۱۹، ۲۰، ۲۱). کاهش CSF را نیز می‌توان به عملکرد مورفین و افزایش غلظت کورتیکوسترون نسبت داد. مورفین با اختلال در روند تکثیر و تکوین شبکه کروئید موجب افزایش سطح و با اختلال در عملکرد ترشحی شبکه کروئید سبب کاهش جریان CSF و در نتیجه سبب کاهش سطح بطن می‌گردد (۱۹، ۲۰، ۲۱).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد، مورفین خوراکی سبب تأخیر در تکوین بطن چهارم و شبکه کروئید در جنین ۱۴ روزه موش نژاد ویستار می‌شود. در واقع، این تغییرات می‌تواند در جنین مادران باردار معتاد موجب اختلال در عملکرد شبکه کروئید گردد. از طرفی، اثر اختلال در شبکه کروئید سبب نقص در تکوین و عملکرد سیستم عصبی مرکزی جنین می‌شود. در نتیجه، مصرف مواد اپیوئیدی (مورفین) توسط مادران باردار می‌تواند باعث تأخیر در تکوین دستگاه عصبی و نقص عملکرد این دستگاه گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کاربردی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) انجام گرفت. بدین وسیله از زحمات و همکاری این عزیزان قدردانی می‌شود. همچنین از زحمات و همکاری بی‌شائبه گروه علوم تشریح دانشگاه بقیه‌الله (عج) کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Janina Skipor J, Thiery JC. The Choroid Plexus. Cerebrospinal Fluid System: Undervaluated Pathway of Neuroendocrine Signaling Into the Brain. Acta Neurobiol Exp 2008;68:414-428.

2. Nilsson C, Lindvall Axelsson M, Owman CH. Neuroendocrine Regulatory Mechanisms in the Choroids Plexus-Cerebrospinal Fluid System. Brain Res Rev 1992;17:109-138.

3. Cserr H. Frole of Secretion and Bulk Flow of Brain Interstitial Fluid in Brain Volume Regulation. Annals 1988:529:9-20.

4. Thomas SW. Central Neuron System. Shacor M, Chehreh A. Langman Medical Embryology. Chehreh; 2004. p. 463-517.

5. Agnati LF, Zoli M, Stromberg I, Fuxe K. Intercellular Communication in the Brain: Wiring Versus Volume Transmission. Neuroscience 1995;69:711-726.

6. Chodobski A, Szmydynger Chodobska J. Choroid Plexus: Target for Polypeptides and Site of Their Synthesis. Microsc Res Tech 2001;52:865-882.

7. Nasiraei Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, Sadooghi M, Salimi SH, Kaka GR, Imani 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.

8. Kazemi M, Azarnia M, Sahraei H, Bahadoran H, Saeidabadi S. Oral Morphine Consumption Delayed Lateral Ventricles and Chroid Plexus in Wistar Rat Embryos. Kowsar Medical Journal 2009,14:11-20. [Full Text in Persian].

9. Meco C, Oberascher G, Arrer E, Moser G, Albegger K. Beta-Trace Protein Test: New Guidelines for the Reliable Diagnosis of Cerebrospinal Fluid Fistula. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;129:508-517.

10. Del Bigio MR. The Ependyma: A Protective Barrier between Brain and Cerebrospinal Fluid. Glia 1995;14:1-13.

11. Kirby ML. Effects of Morphine on Spontaneous Activity of 18-Day Rat Fetus. Dev Neurosci 1979;2:238-244.

12. Kusuhara H, Sugiyama Y. Efflux Transport Systems for Organic Anions and Cations at the Blood-CSF Barrier. Adv Drug Delivery Rev 2004;56:1741-1763.

13. Ahmed MS, Timothy S, Zhou DH, Quarles C. Kappa Opioid Receptors of Human Placental Villi Modulate Acetylcholine Release. Life Sci 1989;45:2383-93.

14. Collins LR, Hall RW, Dajani NK, Wendel PJ, Lowery CL, Kay HH. Prolonged Morphine Exposure in Utero Causes Fetal and Placental Vasoconstriction: A Case Report. J Matern Fetal Neonatal Med 2005 Jun; 17(6):417-21.

15. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. The Placenta and Intrauterine Programmin. J Neuroendocrinol 2008 Apr; 20(4):439-50.

16. Opioidergic Regulation of Astroglial/Neuronal Proliferation: Where are we Now? Journal of Neurochemistry November 2008;107(4):883-897.

17. Takemori E, Michael W. StenwickStudies on the Uptake of Morphine by the Choroid Plexus in Vitro. J Pharmacol 1966;154;586-596.

18. Ward JW, Wooding FBP, Fowden AL. The Effect of Cortisol on the Binucleate Cell Population in the Ovine Placenta during Late Gestation. Placenta 2002;23:451-458.

19. 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.

20. Del Bigio MR. The Ependyma: A Protective Barrier between Brain and Cerebrospinal Fluid. Glia 1995;14:1-13.

21. Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Choroid Plexus in the Central Nervous System: Biology and Physiopatholgy. J Neuropathol Exp Neurol 2000;59:561-574.

22. Lindvall-Axelsson M. Contact Information P Hedner C Owman. Corticosteroid Action on Choroid Plexus: Reduction in Na+K+ATPase Activity, Choline Transport Capacity, and Rate of CSF Formation. Brain Res 2004;77(3):605-10.

23. Bruce Nock, Theodore J, Cicero Michele. WichChronic Exposure to Morphine Decreases Physiologically Active Corticosterone in Both Male and Female Rats but by Different Mechanisms. J Pharmacol Exp Ther 1998;286(2):875-82.

24. Global Scientific Consulting LLC 15 Colton St Farmington, CT 06032, USA the Effects of Morphine on Cell Proliferation. Prug Drug Res 2000;55:33-80.

www.SID.ir