

مطالعه اثرات تزریق مرفین بر ساختمان میکروسکوپیک جفت در موش

دکتر علیرضا محمودیان^۱ - دکتر مختار جعفر پور^۲ - دکتر سیدحسن علوی^۳ -
دکتر حسن مفید پور^۲ - دکتر علیرضا ابراهیمزاده^۴

چکیده

زمینه و هدف: مصرف مواد مخدر در دوران بارداری احتمال سقط جنین را افزایش می‌دهد؛ اما این که مواد مخدر با چه مکانیسمی باعث افزایش سقط جنین می‌شود، هنوز به صورت یک سؤال باقی است. یکی از مکانیسم‌های احتمالی، افزایش سقط جنین، تغییرات ساختاری جفت به دنبال مصرف مواد مخدر می‌باشد. این پژوهش با هدف تعیین تغییرات هیستولوژیک جفت به دنبال مصرف مرفین انجام شد.

روش تحقیق: به منظور انجام این پژوهش ۴۰ سر موش ماده دو ماهه نژاد Balb/c با وزن تقریبی ۳۰-۳۵ گرم تحت شرایط استاندارد اتاق حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه ده تایی، شامل دو گروه تجربی و دو گروه شاهد تقسیم شدند. با قرار دادن این موش‌ها در معرض موش‌های نر و رویت واژینال پلاک روز صفر حاملگی مشخص گردید. گروه تجربی ۱، به مدت ده روز و گروه تجربی ۲ به مدت پانزده روز، روزانه به میزان ۱۰ میلی‌گرم مرفین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. گروه‌های شاهد، مطابق الگوی فوق، سرم فیزیولوژی به جای محلول مرفین دریافت نمودند. بعد از طی مدت‌های فوق، موش‌های گروه شاهد و گروه تجربی بیهوش و جفت آنها از رحم خارج گردید و پس از ثبوت و پاساژ بافتی، برشهایی به ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید و با هماتوکسیلین و اتوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند؛ سپس نمونه‌ها با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند و از موارد انتخابی تصویر تهیه گردید.

یافته‌ها: در گروه تجربی ۱، تعداد ۲ سر موش در حین بارداری تلف شدند و ۱ مورد سقط جنین مشاهده گردید. در گروه تجربی ۲، تعداد ۴ سر موش در حین بارداری تلف شدند و تعداد سقط‌ها نیز ۲ مورد بود. در گروه‌های شاهد، مرگ و میر مادری و سقط جنین مشاهده نگردید. مقایسه میزان مرگ و میر مادری و سقط جنین در گروه‌های مورد تحقیق، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$). در بررسی میکروسکوپیک نمونه‌های گروه تجربی ۱، بی‌نظمی پرزهای جفت قابل توجه بود و تغییرات بافتی به صورت تکثیر فیبروبلاستی در جفت مشاهده گردید. در گروه تجربی ۲، فیروز شدید بافتی در جفت قابل ملاحظه بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این تحقیق، مصرف مرفین می‌تواند موجب سقط جنین، مرگ مادری و تغییرات ساختاری در ساختمان میکروسکوپیک جفت می‌شود؛ همچنین این تغییرات ساختمانی جفتی می‌تواند موجب سقط جنین و یا عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی شود.

کلید واژه‌ها: جفت؛ موش، مرفین؛ تغییرات ساختاری

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۳؛ شماره ۴؛ زمستان سال ۱۳۸۶)

دریافت: ۱۳۸۶/۱۰/۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۳/۱۰ پذیرش: ۱۳۸۷/۳/۲۱

^۱ استادیار گروه آموزشی علوم تشریحی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۲ دانشیار گروه آموزشی علوم تشریحی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۳ استادیار گروه آموزشی علوم تشریحی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۴ نویسنده مسؤل؛ استادیار گروه آموزشی علوم پایه، دانشکده علوم پزشکی گناباد

آدرس: گناباد- حاشیه جاده آسیایی- دانشکده علوم پزشکی گناباد- گروه علوم پایه

تلفن: ۰۵۳۵-۷۲۲۳۰۲۸ نامبر: ۰۵۳۵-۷۲۲۳۴۰۱ پست الکترونیکی: ebrahimzadeh43@yahoo.com

مقدمه

شیوع اعتیاد به مواد مخدر در جوامع امروزی و بویژه نسل جوان رو به افزایش می‌باشد و آثار مخرب جسمی، روانی و اجتماعی آن گریبان‌گیر بسیاری از جوامع بشری است (۱). اثرات سوء مصرف مرفین بر عملکرد طبیعی بسیاری از اعضای بدن از جمله جفت گزارش شده است (۲-۵). تحقیقات نشان می‌دهد که مصرف مرفین باعث اختلال در فرایند تکامل جفت می‌گردد (۶)؛ همچنین برخی محققین، اختلالات ترشحی هورمون‌های جفت را به مصرف مرفین نسبت داده‌اند (۷). گزارشهای متفاوتی در مورد عوارض ناشی از مصرف مرفین بر روی جفت وجود دارد؛ به طوری که اظهار نظر قطعی در این خصوص نیاز به بررسی بیشتری دارد؛ بنابراین باید عوارض حاصل از مصرف مرفین را با مطالعات تجربی بررسی نمود و نیز تغییرات ساختاری ارگان‌های مختلف دخیل در فرایند تولید مثل از جمله جفت را از نظر هیستولوژیکی به دقت مورد مطالعه قرار داد. از طرفی چون مصرف مرفین در برخی جوامع رایج می‌باشد و سقط جنین نیز در این جوامع بطور نگران‌کننده‌ای افزایش یافته است، این احتمال وجود دارد که رابطه‌ای بین میزان مصرف مرفین و افزایش سقط جنین وجود داشته باشد. این واقعیت ما را آن داشت تا با استفاده از موشهای آزمایشگاهی، تغییرات احتمالی ساختمان هیستولوژیکی جفت را در پی مصرف مرفین، که تاکنون به طور تجربی و دقیق، کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است، بررسی نماییم.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش ماده دو ماهه از نژاد Balb/c با وزن تقریبی ۳۰-۳۵ گرم از بخش حیوانات بیمارستان قائم (عج) وابسته دانشگاه علوم پزشکی مشهد انتخاب شدند و از آنها در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای محیطی حدود ۲۴ درجه سانتیگراد و آب و غذای کافی) در همان بخش نگهداری شد.

موش‌های ماده در قفسهای سه تایی در معرض موش‌های نر (در هر قفس سه تایی یک موش نر) قرار داده شدند و روز بعد با مشاهده پلاک واژینال روز صفر حاملگی تعیین گردید سپس موش‌های حامله به طور تصادفی به دو گروه تقسیم

شدند؛ به نحوی که ۲۰ موش در گروه تجربی و ۲۰ موش در گروه شاهد قرار گرفتند.

گروه تجربی خود به دو دسته ده تایی تقسیم شدند که به ده تای اول ۱۰ روز و به ده تای دوم ۱۵ روز تزریق داخل صفاقی مرفین به میزان روزانه ۱۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد (۸). گروه شاهد نیز مشابه گروه تجربی به دو زیرگروه ۱۰ تایی تقسیم شدند و تزریق سرم فیزیولوژی به جای مرفین به همان صورت و روش گروه تجربی انجام شد.

برای تهیه دوز مورد نیاز مرفین، ویال‌های ۱ میلی‌لیتر مرفین که حاوی ۱۰۰۰۰ میکروگرم سولفات مرفین بودند با نرمال سالین رقیق گردید؛ به طوری که حجم هر ویال به ۲۲ سی‌سی رسید. از این محلول به میزان ۱ سی‌سی برای تزریق روزانه هر موش برداشته و با استفاده از سرنگ انسولین تزریق انجام گردید. همان‌طور که ذکر شد موش‌های گروه تجربی ۱ و گروه شاهد ۱ در پایان ده روز تزریق به ترتیب مرفین و سرم فیزیولوژی و گروه تجربی ۲ و گروه شاهد ۲ در پایان پانزده روز تزریق به آزمایشگاه تحقیقاتی گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد منتقل شدند و تحت بی‌هوشی با کلرفرم قرار گرفتند؛ سپس جفت‌های آنها خارج گردید و به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ ثابت شدند؛ سپس به منظور آگیری نمونه‌ها از الکل‌های مختلف با درجات صعودی عبور داده شدند و پس از قرار گرفتن نمونه‌ها در گزلیل، در مرحله بعدی با استفاده از پارافین قالبگیری شدند. در هر قالب یک نمونه جای داده شد؛ سپس با استفاده از میکروتوم برشهایی به ضخامت ۵ میکرون از هر نمونه تهیه و به روی لام منتقل گردید؛ نمونه‌ها به روش هماتوکسیلین-اؤزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند و برای مطالعه با میکروسکوپ نوری آماده گردیدند.

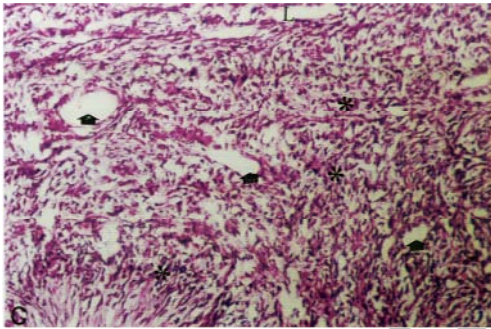
با استفاده از میکروسکوپ آموزشی چند نفره در آزمایشگاه تحقیقاتی گروه علوم تشریحی بررسی دقیق نمونه‌ها انجام شد و از موارد انتخابی تصویربرداری گردید.

یافته‌ها

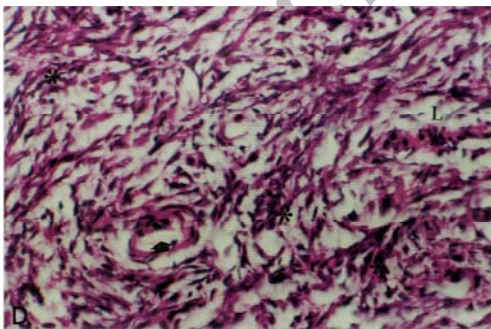
نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که در موش‌های گروه تجربی ۱، تعداد ۲ سر موش باردار به همراه جنین‌های مربوطه

مشاهده بود (شکل ۳ و ۴).

مقایسه نمونه‌های بافتی نشان داد که تغییرات بافتی حاصل از مصرف مورفین وابسته مدت مصرف بوده است؛ به طوری که در جفتهای گروه تجربی ۱، پرزها از هم گسیخته شده و تغییرات بافتی به صورت تکثیر فیبروبلاستی تقریباً تمام جفت را در بر گرفته بود؛ در حالی که در جفتهای گروه تجربی ۲ از هم گسیختگی کامل بافت جفت و نیز فیروز شدید قابل مشاهده بود و این تغییرات متاپلازیک به حدی بود که در دو مورد از جفتهای گروه تجربی ۲ نکروز به طور منتشر در بافت جفت قابل تشخیص بود؛ همچنین لاکوناها تقریباً از بافت پیوندی پر شده و عروق خونی نمای طبیعی خود را از دست داده بودند (شکل ۴)؛ به نحوی که شراین بسیار کم به چشم می‌خورد و برخی عروق که ظاهر وریدی داشتند، بیش از حد معمول ظاهر شده بودند (شکل ۳ و ۴).

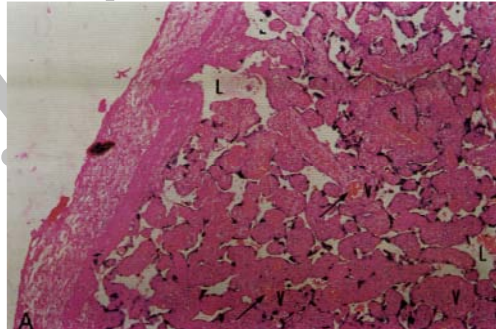


شکل ۳- مقطع میکروسکوپی جفت مربوط به موش‌های گروه تجربی ۱ که به مدت ۱۰ روز مورفین دریافت نمودند، با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی $\times 100$ (فلش = لاکونا؛ ستاره = تجمع فیبروبلاستی در محور پرزها)

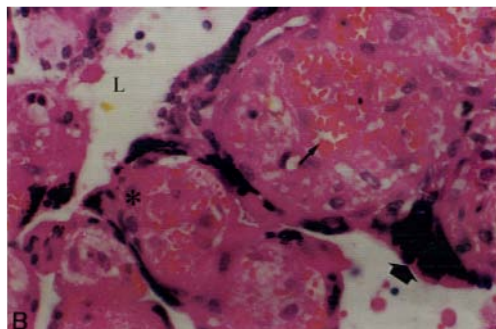


شکل ۴- مقطع میکروسکوپی جفت مربوط به موش‌های گروه تجربی ۲ که به مدت ۱۵ روز مورفین دریافت نمودند، با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی $\times 200$ برابر (ستاره = تجمع سلول‌های فیبروبلاستی؛ L = لاکونا؛ فلش = پرزهای تخریب شده)

در حین بارداری که مورفین دریافت نمودند، تلف شدند و نیز در یک مورد از موش‌های گروه تجربی، ۱ سقط جنین مشاهده گردید. در گروه تجربی ۲، تعداد تلفات ۴ و تعداد سقطها، ۲ سر بودند؛ در حالی که در گروههای شاهد هیچ تلفاتی مشاهده نگردید. مقایسه میزان مرگ و میر مادران بین گروههای تجربی و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان داد؛ همچنین مقایسه تعداد جنین‌های سقط شده بین گروههای تجربی و شاهد معنی‌دار بود. بررسی نمونه‌های میکروسکوپی تهیه شده از جفت موش‌های گروههای تجربی و شاهد، نشان داد که در گروههای شاهد جفتهای نمای کاملاً طبیعی و سالم داشتند (شکل ۱ و ۲)؛ در حالی که در گروههای تجربی چیزی که بیشتر از همه قابل مشاهده بود، از هم گسیختگی پرزهای جفتی و افزایش سلول‌های فیبروبلاست و در نتیجه رشد بافت پیوندی بود؛ به نحوی که درجاتی از متاپلازی و تبدیل آن به بافت فیروزه قابل



شکل ۱- مقطع میکروسکوپی جفت مربوط به موش‌های گروه شاهد که به مدت ۱۰ روز نرمال سالیین دریافت نمودند، با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی $\times 40$ (V = پرز؛ فلش = رگ خونی؛ L = لاکونا)



شکل ۲- مقطع میکروسکوپی جفت مربوط به موش‌های گروه شاهد که به مدت ۱۵ روز نرمال سالیین دریافت نمودند، با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی $\times 400$ (فلش کوچک = رگ خونی؛ ستاره = سیتوتروفوبلاست؛ L = لاکونا؛ فلش بزرگ = سن‌سی سیتوتروفوبلاست)

بحث

در مورد آثار سوء مصرف مرفین بر روند بارداری از جمله سقط جنین، گزارشات مختلفی توسط محققین ارائه گردیده است اما دلایل قطعی در مورد تراژون بودن آن وجود ندارد؛ از طرف دیگر امکان مطالعه اثرات آنها در مورد انسان خیلی مشکل است. با این وجود مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که نوزادان متولد شده از مادران معتاد، بیشتر از نوزادان متولد شده از مادران غیر معتاد دچار مرگ و میر دوره نوزادی می‌شوند (۲-۵).

در مطالعه حاضر با توجه به ارقامی که در نتایج ذکر گردید، سقط جنین در مادران بارداری که از مرفین به عنوان یک ماده مخدر، استفاده می‌کردند، به طور معنی‌داری افزایش یافته است؛ بنابراین یافته‌های این تحقیق با مطالعات قبلی در این زمینه همخوانی دارد (۲-۵).

با توجه به نمونه‌های بافتی که از جفتها، به دنبال سقط جنین تهیه گردید و تغییرات بافتی شدیدی که قابل ملاحظه بود (شکل ۳ و ۴)، به نظر می‌رسد یکی از دلایل سقط جنین در مادران معتاد، تغییرات ساختار در جفت باشد. با توجه به این که تغذیه جنین از طریق جفت صورت می‌گیرد و افزایش بافت پیوندی در اطراف پرزها و نكروزی که در بافت جفت به دنبال مصرف مورفین صورت می‌گیرد، موجب افزایش ضخامت سدّ خونی- جفتی می‌شود و در نتیجه تغذیه جنین دچار اختلال شده، مرگ و سقط جنین در پی آن رخ می‌دهد.

تحقیقات نشان می‌دهد که در حیوانات آزمایشگاهی که در دوران بارداری مرفین دریافت نمودند زمان بارداری کاهش یافته و موجب سقط جنین و یا زایمان زودرس می‌شود. در این مطالعه نیز زمان بارداری در گروههای تجربی، در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافت که این یافته نیز با نتایج سایر تحقیقات انجام شده در این زمینه مطابقت دارد (۲-۵). به نظر می‌رسد کوتاهی زمان بارداری احتمالاً با تغییرات بافتی جفت ارتباط داشته باشد.

مکانیسم دیگری که می‌توان برای بیان ارتباط پدیده افزایش سقط جنین و تغییرات بافتی جفت که در نمونه‌ها قابل مشاهده بود، بیان کرد این است که به علت افزایش بافت همبندی که در

بافت جفت رخ می‌دهد، علاوه بر این که ضخامت سدّ خونی- جفتی را افزایش می‌دهد و تغذیه جنین را دچار مشکل می‌نماید، موجب سستی پیوند جفت با رحم شده، بتدریج جفت نکروتیک و از جدار رحم جدا می‌گردد؛ بدین ترتیب جفت غیرطبیعی زودتر از معمول عملکرد طبیعی خود را از دست داده و با ایجاد نقص در تغذیه و تنفس جنینی و جداسدن جفت از جدار رحم سقط صورت می‌گیرد.

نتایج تحقیقات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مصرف مرفین در حیوانات باردار موجب کوچک شدن تدریجی لاکوناها می‌شود (۹، ۱۰). در تحقیق حاضر نیز اندازه لاکوناها، جفت موش‌های گروههای تجربی در مقایسه با گروه شاهد بشدت تقلیل یافته و کوچک شد که در نتیجه موجب کاهش تدریجی جریان خون و عدم تکثیر طبیعی سلول‌های تروفوبلاستی شد و موجبات تکثیر شدید سلول‌های بافت پیوندی را فراهم آورد که این خود عامل کوچک شدن لاکوناها می‌گردد.

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر نوزادان مادران معتاد در مقایسه با مادران غیر معتاد به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۱۱-۱۴). نتایج تحقیق حاضر نیز نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر نوزادی در گروههای تجربی در مقایسه با گروههای شاهد به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. این پدیده احتمالاً به علت آثار سوء مصرف مرفین بر بافتهای بدن نوزاد از جمله مغز و عدم توانایی در خوردن شیر مادر بروز می‌کند. در مواردی نیز نقص سیستم عصبی در نوزادان متولد شده از مادران معتاد گزارش شده است (۱۵)؛ بنابراین یکی از علل مرگ جنین‌ها و نوزادان مادران معتاد احتمالاً اشکال در سیستم عصبی و برخی سیستم‌های دیگر بدن می‌باشد.

نتیجه‌گیری:

بر اساس نتایج این تحقیق، مصرف مرفین می‌تواند موجب سقط جنین، مرگ مادری و تغییرات ساختاری در ساختمان میکروسکوپی جفت می‌شود؛ همچنین این تغییرات ساختمانی جفتی می‌تواند موجب سقط جنین و یا عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی شود.

منابع:

- 1- Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B, Quick D, Bromley L. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth*. 1999; 82 (6): 929-31.
- 2- Kanhai HH, Keirse MJ. Low-dose sulprostone for pregnancy termination in cases of fetal abnormality. *Prenat Diagn*. 1993; 13 (2): 117-21.
- 3- Bazzani C, Arletti R, Bertolini A. Pain threshold and morphine activity in Vitamin D- deficient rat: *Life Sci*. 1984; 34 (5): 461-66.
- 4- Kovács L, Herczeg J, Szabó L. Premedication and pain relief with Nubain during second trimester therapeutic pregnancy terminations. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993; 40 (1): 51-58.
- 5- Hubbell KC. Opiates and narcotics, In: Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1990. pp: 711-14.
- 6- Corpening JW, Doerr JC, Kristal MB. Ingested placenta blocks the effect of morphine on gut transit in long- evans rats. *Brain Res*. 2004; 1016 (2): 217-221.
- 7- Corpening TW, Doerr JW, Kristal JC. Ingested bovine amniotic fluid enhances morphine antinociception in rats. *Physiol Behav*. 2000; 70 (1-2): 15-18.
- 8- Ernest A. Kopecky, Carmine Simone, Brenda Knie, Gideon Koren. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sciences*. 1999; 65 (22): 2359-71.
- 9- Largeaud M, El Guindi W, Perotti F, Montoya Y, Carles G, Seve B. Medical termination of pregnancy at 9-14 weeks gestation. Prospective study of 105 cases in Saint-Laurent-du-Maroni (French Guyana) *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004; 33 (2): 119-24.
- 10- Abbott P, Thompson AC, Ferguson EJ, Doerr JC, Tarapacki JA, Kostyniak PJ, et al. Placental opioid-enhancing factor (POEF): Generalizability of effects. *Physiol Behav*. 1991; 50: 933-40.
- 11- Zagon IS, Zagon E, McLaughlin PJ. Opioids and the developing organism: A comprehensive bibliography, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1989; 13 (4): 207-235.
- 12- Tarapacki JA, Piech M, Kristal MB. Ingestion of Amniotic fluid by postpartum rats enhances morphine antinociception without liability to maternal behavior. *Physiol Behav*, 1995; 57 (2): 209-212.
- 13- Robinson TM, Vanderwerf D, Dipirro JM, Caggiula AR, Kristal MB. The analgesia- enhancing component of ingested amniotic fluid does not affect nicotine- induced antinociception in naltrexone treated rats. *Pharmacol Biochem Behavior*. 1997; 58 (1): 147-51.
- 14- Kristal MB, Thompson AC, Heller SB, Barry R, Komisaruk BR. Placenta ingestion enhances analgesia produced by vaginal. Cervical stimulation in rats. *Physiol Behav*. 1986; 36 (6): 1017-20.
- 15- Kristal MB, Abbott P, Thompson AC. Dose-dependent enhancement of morphine-induced analgesia by ingestion of amniotic fluid and placenta. *Pharmacol Biochem Behavior*. 1988; 31 (2): 351-56.

Title: The study of morphine effects on microscopic structure of the placenta in mouse

Authors: A. Mahmoodian¹, M. Jafarpour², SH. Alavi³, H. Mofidpour², AR. Ebrahimzadeh⁴

Abstract

Background and Aim: Opioids consumption during pregnancy increase abortion. But the mechanisms that opioids increase abortion have been remained as a question. One of the mechanisms that may be caused to increase abortion is placental histological changes during pregnancy. The aim of this study was to determine histological changes after morphine consumption.

Materials and Methods: Forty intact adult female Balb/c mice with two months-age, weighing 30-35 gr were used in this study. The animals were maintained at the animal house under controlled conditions (12 h light and dark cycle, 21 °C and 50% relative humidity). Then they were mated overnight with 20 fertile males of the same strain. The day on which spermatozoa were found in vaginal smear was designated as embryonic day 0 (E₀). The pregnant mice were divided in 4 groups (2 experimental and 2 control groups). Experimental group 1 was received daily 10mg/kg morphine for 10 days and Experimental group 2 was received daily 10mg/kg morphine for 15 days. In Control group, mice were injected 10mg/kg normal saline parallel to experimental group as a placebo. After this, in both control and experimental groups, mice were anesthetized and placentae were removed from the body. Then they were fixed in formalin for 48 hours. After routine histological processing and embedding in paraffin, all the specimens were cut in to 5 µm thickness sections and stained by Hematoxylin-Eosin. Then specimens were observed by light microscopy and photographs were taken.

Results: In experimental group 1, two pregnant mice were died and one abortion was occurred. In experimental group 2, four mice were died and also two abortions were occurred. In control groups neither die nor abortion occurred. In experimental group 1 disruption of the placental villi were irregular and fibroblast cells were increased. In experimental group 2, intensive necrosis was seen.

Conclusions: Our research was showed that abortion; histological changes in placenta and significant neonate mortality rate and nervous system defect may be occurred after morphine consumptions.

Key Words: Placenta; Mouse; Morphine; Structural; Abnormality

¹ Assistant Professor, Department of Anatomy and Genetic, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

² Associate Professor, Department of Anatomy and Genetic, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

³ Assistant Professor, Department of Anatomy and Genetic, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran

⁴ Corresponding Author, Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Gonabad University of Medical Sciences. Gonabad, Iran ebrahimzadeh43@yahoo.com