



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده دندانپزشکی

مرکز تحقیقات بیماریهای دهان و دندان

مرکز مولفه های اجتماعی موثر بر سلامت دهان و دندان

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای دندانپزشکی

عنوان:

بررسی اثر تجویز مورفین در دوران بارداری بر روند تکامل دندانی در موش صحرائی

اساتید راهنما:

دکتر مهسا کلانتری

دکتر سارا امان پور

استاد مشاور:

دکتر مسعود عزت آبادی

پژوهش و نگارش:

حورا السادات شجاع الساداتی

مریم اسلامی



**Kerman University of Medical Sciences
Dental School**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirement for the
Specialist Degree in Surgery Dentistry**

Title

The Effect of Morphine Administration during Pregnancy on Dental
Development on Rat

Supervisors

Dr. Mahsa Kalantari
Dr. Sara Aman pour

Advisor

Dr. Masoud Ezat Abadi

Submitted by

Hura Ossadat Shoja Ossadati
Maryam Eslami

Year 2020

Thesis No: 1172

چکیده:

مقدمه: اثرات مخرب اعتیاد به سولفات مورفین بر سیستم عصبی مرکزی به خوبی شناخته شده‌اند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که عبور مورفین از سد جفت می‌تواند بر تکامل طبیعی جنین تأثیر بگذارد. هدف از مطالعه حاضر تحقیق در مورد تأثیر سولفات مورفین بر تکامل دندان در موش‌های صحرائی بود.

روش کار: در این مطالعه، ۳۰ موش صحرائی ماده از نژاد ویستار به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه آزمایش سولفات مورفین در آب آشامیدنی با دوز نهایی ۰/۴ میلی گرم در هر میلی لیتر و گروه کنترل آب دریافت کردند. وابستگی به مورفین توسط نالوکسان تأیید شد. موش‌های ماده با موش‌های نر آمیزش انجام دادند. تأثیر سولفات مورفین بر تکامل مولرهای اول ماگزیلای جنین موش‌ها در روز ۱۹ زندگی داخل رحمی و در روز یک، چهار، هفت و ده پس از تولد بررسی شد. دو یا سه فرزند از هر مادر توسط کتامین با دوز ۲ میلی گرم در هر کیلوگرم بی‌هوش شده و سر آنها جدا شد. مقاطع پی در پی با ضخامت تقریبی ۵ میکرومتر از بلوک‌های پارافینی بافت‌ها تهیه و با هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۰) و تست‌های ANOVA و Post-hoc Tukey تجزیه و تحلیل شدند ($P < 0/05$).

یافته‌ها: در روز اول پس از تولد ضخامت ارگان مینایی در گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود ($P = 0/001$). در هر دو گروه جنین‌های ۱۹ روزه و نوزادان یک روزه، ضخامت پاپیلای دندانی در گروه کنترل به طور معناداری بالاتر از گروه آزمایش بود ($P = 0/001$). در تمامی گروه‌های مورد مطالعه، حداکثر عرض باکولینگولی جوانه‌های دندانی در گروه کنترل به طور معناداری بالاتر از گروه آزمایش بود ($P = 0/001$). در گروه‌های نوزادان ۱، ۴، ۷ و ۱۰ روزه، ضخامت مینا و عاج دندان در گروه کنترل به طور معناداری بیشتر از گروه آزمایش بود ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: این نتایج پیشنهاد می‌دهند که سولفات مورفین با تکامل جوانه دندانی تداخل ایجاد کرده و ترشح ماتریکس مینایی و عاج را کاهش داده است.

کلمات کلیدی: شکل‌گیری دندان، سولفات مورفین، مولر، موش صحرائی، جوانه دندان.

Abstract

Introduction: The deleterious effects of morphine sulphate addiction on the central nervous system are well recognized. Previous studies have shown that the passage of morphine from the placenta barrier can influence the normal development of embryos. The aim of the present study was to investigate the effects of morphine sulphate on tooth development in rats.

Methods: In this study, 30 Wistar female rats were randomly assigned to two groups. The experimental group received morphine sulphate in drinking water with the final dose 0.4 mg/ml and the control group received water. Morphine dependency was confirmed with the effect of naloxone. Female rats were mated with males. The influence of morphine sulphate was evaluated on the development of the upper first molars of rat fetuses at 19 days of intra-uterine life, and at one, four, seven and ten days postnatal. Two or three offsprings of each mother were anesthetized with ketamine at 2 mg/kg and beheaded. Serial sections of approximately 5 micrometers from paraffin-embedded tissue blocks were obtained and stained with hematoxylin and eosin. Data were analyzed with SPSS statistical software (Version 20) using ANOVA and Post-hoc Tukey tests (p-value <0.05).

Result: At postnatal day 1 the thickness of enamel organ was significantly higher in the control group (P = 0.001). In both 19-day-old fetuses and one-day-old neonates, the thickness of dental papilla was significantly higher in control group (P = 0.001). In all study groups, the maximum buccolingual width of tooth buds in the control group was significantly higher than the experimental group (P = 0.001). In groups of 1, 4, 7 and 10 days neonates, enamel thickness and dentin thickness were significantly higher in the control group than the experimental ones (P = 0.001).

Conclusion: These results suggest that morphine sulphate interfered with the development of the tooth germ and decreased the secretion of the enamel and dentin matrix.

Keywords: Tooth formation, morphine sulphate, molar, rat, tooth germ.

فهرست مطالب	
ب	عنوان
د	فهرست جداول
د	فهرست تصاویر
ه	چکیده فارسی
و	چکیده انگلیسی
۱	فصل اول کلیات تحقیق
۲	۱-۱- بیان مسئله
۴	اهداف:
۴	۱-۲-۱- هدف اصلی
۴	۱-۲-۲- اهداف فرعی
۵	۱-۲-۳- هدف کاربردی
۵	۱-۲-۴- سوالات و فرضیات پژوهش
۶	فصل دوم مروری بر کتب و مقالات
۷	۲-۱- مقدمه
۱۳	۲-۲- مروری بر مقالات
۱۷	فصل سوم روش تحقیق
۱۸	۳-۱- نحوه اجرا
۲۱	۳-۲- ابزار جمع آوری داده های پژوهش
۲۱	۳-۳- روش محاسبه حجم نمونه و تجزیه و تحلیل داده ها
۲۲	۳-۴- ملاحظات اخلاقی
۲۳	فصل چهارم یافته ها
۳۲	فصل پنجم بحث و نتیجه گیری
۳۳	۵-۱- بحث
۳۸	۵-۲- نتیجه گیری
۳۹	۵-۳- محدودیت ها و پیشنهادات
۴۰	منابع

فهرست جداول	
صفحه	عنوان
۲۷	جدول ۱-۴: میانگین ضخامت ارگان مینایی، پاپیلای دندان، مینا، عاج و ضخامت باکولینگوالی جوانه دندان در گروه های کنترل و آزمایش

فهرست تصاویر	
صفحه	عنوان
۲۹	تصویر ۱-۴: جوانه دندان مولر اول ماگزیلا در روز نوزدهم زندگی جنینی در گروه کنترل (a) و گروه آزمایش (b). ارگان مینایی (EO)، پاپیلای دندان (DP) و فولیکول دندان (DF) و دنثال لامینا (DL) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، x100)
۲۹	تصویر ۲-۴: جوانه دندان مولر اول ماگزیلا در روز اول پس از تولد در گروه کنترل (a) و گروه آزمایش (b). اپیتلیوم مینایی خارجی (OEE)، رتیکولوم ستاره‌ای (SR)، اپیتلیوم مینایی داخلی (IEE)، آملوبلاست‌ها (Am)، ادونتوبلاست‌ها (Odo)، مینا (E)، عاج (D) و استخوان آلوئولار (B) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، x100)
۳۰	تصویر ۳-۴: جوانه دندان مولر اول ماگزیلا در روز چهارم پس از تولد در گروه کنترل (a) و گروه آزمایش (b). آملوبلاست‌ها (Am)، ادونتوبلاست‌ها (Odo)، مینا (E)، عاج (D) و پالپ (P) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، x100)
۳۰	تصویر ۳-۴: جوانه دندان مولر اول ماگزیلا در روز چهارم پس از تولد در گروه کنترل (a) و گروه آزمایش (b). آملوبلاست‌ها (Am)، ادونتوبلاست‌ها (Odo)، مینا (E)، عاج (D) و پالپ (P) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، x100)
۳۱	تصویر ۵-۴: جوانه دندان مولر اول ماگزیلا در روز دهم پس از تولد در گروه کنترل (a) و گروه آزمایش (b). آملوبلاست‌ها (Am)، ادونتوبلاست‌ها (Odo)، مینا (E)، عاج (D) (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، x100)

1. [Beltrán-Campos V](#), [Silva-Vera M](#), [García-Campos ML](#), [Díaz-Cintra S](#). Effects of morphine on brain plasticity. *Neurologia* 2015; 30(3):176-80.
2. [Plein LM](#), [Rittner HL](#). Opioids and the immune system - friend or foe. *Br J Pharmacol* 2018; 175(14):2717-2725.
3. [Oland JW](#), [Pockley AG](#). Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol* 2018; 175(14):2726-2736.
4. Shams Lahijani S, Ghorbani Mg. The effects of oral administration of morphine sulphate on fetuses of Sprague-Dawley rats. *Iranian Journal of Science & Technology* 2004; 28: 85-96.
5. Elvenes J, Andjelkov N, Figenschau Y, Seternes T, Bjørkøy G, Johansen O. Expression of functional μ -opioid receptors in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *Biochem biophys res commun* 2003; 311(1): 202-207.
6. Higuchi S, Li M, Zhu P, Ashraf M. Delta-opioid receptor activation promotes mesenchymal stem cell survival via PKC/STAT3 signaling pathway. *Circ J* 2012; 76(1): 204-212.
7. Jernvall J, Aberg T, Kettunen P, Keranen S, Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development* 1998; 125(2):161–169.
8. Butler PM. Dental merism and tooth development. *J Dent Res* 1967; 46(5):845–850.
9. Khaejornbut J, Wilson DJ, Owens PD. The development and fate of the dental lamina of the mandibular first molar tooth in the rat. *J Anat* 1991; 179: 85-96.
10. Sant'Anna LB, Tosello DO. A histomorphometrical study of the effects of ethanol on enamel formation in rat mandibular molars during pregnancy. *Braz J morphol Sci* 2005; 22(3):155-159.
11. Chowdhury I, Bromage T. Effects of fetal exposure to nicotine on dental development of the laboratory rat. *The Anatomical Record* 2000; 258:397-405.
12. Silva IHM, Leão JC, Evêncio LB, Porter SR, de Castro RM, Morphological analysis of the enamel organ in rats treated with fluoxetine. *Clinics* 2010; 65(1):61-6.

13. Avsar A, Topaloglu B, Hazar-Bodrumlu E. Association of passive smoking with dental development in young children. *Eur J Paed Den* 2013; 14(3): 215- 218.
14. Listos J, Łupina M, Talarek S, Mazur A, Orzelska-Górka J, Kotlińska J. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview. *Int J Mol Sci* 2019; 20(17):4302.
15. Eidson LN, Murphy AZ. Inflammatory mediators of opioid tolerance: Implications for dependency and addiction. *Peptides* 2019; 115:51-58.
16. Mohammadian J, Miladi-Gorji H. Age- and sex-related changes in the severity of physical and psychological dependence in morphine-dependent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2019; 187:172793.
17. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1451(1):5-28.
18. Horseman C, Meyer A. Neurobiology of Addiction. *Clin Obstet Gynecol* 2019; 62(1):118-127.
19. Mohebbi E, Haghdoost AA, Noroozi A. Awareness and attitude towards opioid and stimulant use and lifetime prevalence of the drugs: A study in 5 large cities of Iran. *Int J Health Policy Manag* 2019;8(4):222-232.
20. Amin-Esmaeili M, Rahimi-Movaghar A, Sharifi V. Epidemiology of illicit drug use disorders in Iran: prevalence, correlates, comorbidity and service utilization results from the Iranian Mental Health Survey. *Addiction* 2017;112(4):733-734.
21. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry* 2019;76(2):208-216.
22. Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet* 2019; 393(10182):1760-1772.
23. Kim MS, Kim YS, Moon YH, Jung NR, Moon JS, Kim SH, et al. Apoptosis during Rat Tooth Development. *International Journal of Oral Biology* 2011; 36(1): 31-35.
24. Kameli S, Moradi-Kor N, Tafaraji R, Ghorbani R, Farzadmneesh H, Sameni H. Effects of Amoxicillin on the Structure and Mineralization of Dental Enamel and Dentin in Wistar Rats. *Front Dent* 2019; 16(2):130-135.
25. Abbassy MA, Watari I, Bakry AS, et al. Diabetes detrimental effects on enamel and dentine formation. *J Dent* 2015; 43(5):589-596.

26. de Souza JF, Gramasco M, Jeremias F, et al. Amoxicillin diminishes the thickness of the enamel matrix that is deposited during the secretory stage in rats. *Int J Paediatr Dent* 2016; 26(3):199-210.
27. Sant'Anna LB, Tosello DO, Pasetto S. Effects of maternal ethanol intake on immunoexpression of epidermal growth factor in developing rat mandibular molar. *Arch Oral Biol* 2005; 50(7):625-634.
28. Li X, Sundquist J, Kane K, Jin Q, Sundquist K. Parental occupation and preterm births: a nationwide epidemiological study in Sweden. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010; 24:555-563.
29. Hernández-Guerrero JC, Portilla-Robertson J, LedesmaMontes C, Ponce-Bravo S, Miranda-Gómez A, AriasRivera EM. Immunoexpression of epidermal growth factor in odontogenesis of the offspring of alcoholic mice. *Bol Estud Med Biol* 1996; 44: 25-30.
30. Campos RM, Duranza MC. Efectos del consumo prolongado de etanol sobre las etapas tempranas del desarrollo dentario en ratones. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998; 7:30-35.
31. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A. Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 2005; 164:775-778.
32. Abe T, Miyajima H, Okada K. Effects of a macrolide antibiotic on enamel formation in rat incisors— primary lesion of ameloblast at the transition stage. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 985–988.
33. Westergaard J. Structural changes induced by tetracycline in secretory ameloblasts in young rats. *Scand J Dent Res* 1980; 88: 481–495.
34. Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res* 2009; 88: 877– 893.
35. Kuscu OO, Sandalli N, Dikmen S et al. Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 1422–1433.
36. Kumazawa K, Sawada T, Yanagisawa T, Shintani S. Effect of single-dose amoxicillin on rat incisor odontogenesis: a morphological study. *Clin Oral Investig* 2012; 16: 835–842.
37. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol* 2013; 58: 1434–1442.

38. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, Koutis AD, Kogevinas M. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr* 2010; 169:741-748.
39. Rodríguez JP. Effects of maternal ethanol intake on second alcoholic generation murine skull and mandibular size. *Arch Med Res* 1998; 29: 297-302.



بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده دندانپزشکی

« صور تجلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی »

با تاییدات خداوند متعال جلسه دفاع از پایان نامه مریم اسلامی و حورا السادات شجاع الساداتی دریافت درجه دکترای حرفه ای در رشته دندانپزشکی تحت عنوان " بررسی اثر تجویز مورفین در دوران بارداری در روند تکامل دندانی در موش صحرایی " در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی به تاریخ ۹۹/۶/۴ برگزار گردید. هیات داوران که قبلا پایان نامه ایشان را مطالعه نموده اند، پس از شنیدن دفاعیات و پرسشهای لازم از ایشان نتیجه را به شرح زیر اعلام می کنند. پایان نامه در وضع فعلی مورد قبول است و نامبرده با نمره ۱۸/۲۶ امتیاز بسیارخوب را دریافت نموده است.

امضاء	نام و نام خانوادگی:	هیات داوران
	دکتر مهسا کلانتری	استاد راهنما
	دکتر سارا امان پور	استاد راهنما
	دکتر مسعود عزت آبادی	استاد مشاور
	دکتر فاطمه السادات سجادی	معاون پژوهشی
		اساتید مدعو
		دکتر حمید رضا پور اسلامی
		دکترراضیه حسینی قر
		دکتر علی طاهری

مراتب فوق مورد تایید است

رئیس دانشکده دندانپزشکی

دکتر علی اسکندری زاده



بسمه تعالی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده دندانپزشکی

« صورتجلسه دفاع از پایان نامه تحصیلی »

با تاییدات خداوند متعال جلسه دفاع از پایان نامه مریم اسلامی و حورا السادات شجاع الساداتی دریافت درجه دکترای حرفه ای در رشته دندانپزشکی تحت عنوان "بررسی اثر تجویز مورفین در دوران بارداری در روند تکامل دندانی در موش صحرایی" در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به تاریخ ۹۹/۶/۴ برگزار گردید. هیات داوران که قبلاً پایان نامه ایشان را مطالعه نموده اند، پس از شنیدن دفاعیات و پرسشهای لازم از ایشان نتیجه را به شرح زیر اعلام می کنند. پایان نامه در وضع فعلی مورد قبول است و نامبرده با نمره ۱۸/۲۶ امتیاز بسیارخوب را دریافت نموده است.

امضاء	نام و نام خانوادگی:	هیات داوران
	دکتر مهسا کلانتری	استاد راهنما
	دکتر سارا امان پور	استاد راهنما
	دکتر مسعود عزت آبادی	استاد مشاور
	دکتر فاطمه السادات سجادی	معاون پژوهشی
		اساتید مدعو
		دکتر حمید رضا پور اسلامی
		دکترراضیه حسینی فر
		دکتر علی طاهری

مراتب فوق مورد تایید است

رئیس دانشکده دندانپزشکی
دکتر علی اسکندری زاده