

اثرات تزریق عوامل دوپامینرژیک گیرنده های D_1 در هسته ی لوکوس سرولئوس بر علائم قطع مصرف القاء شده به وسیله ی نالوکسان در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر وابسته به مورفین

ایرج میرزایی دیزگاه^۱، مرتضی کریمیان^۱، محمدرضا زرین دست^۲ و حمید سوهانکی^۱

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

چکیده

اعتیاد به اویپوئیدها یکی از مشکلات عمده ی جوامع بشری به ویژه ایران است و درمان آن از اولویت های بهداشتی جامعه به شمار می رود و مطالعه در این زمینه نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است. مکانیسم دقیق وابستگی به اویپوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز بدرستی شناخته نشده است. به نظر می رسد که سیستم دوپامینی و همچنین هسته لوکوس سرولئوس نقش مهمی در بروز علائم جسمی ناشی از سندرم قطع مصرف دارند. مطالعه حاضر به تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های دوپامینرژیک D_1 تجویز شده در هسته ی لوکوس سرولئوس بر شدت بروز علائم قطع مصرف در موش های بزرگ آزمایشگاهی وابسته به مورفین پرداخته است؛ برای این منظور ۶۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر در گروه های ۸ تایی تقسیم گردیدند. هسته لوکوس سرولئوس به صورت دوطرفه طبق اطلس پاکسینوس و واتسون با دستگاه استریوتاکس کانول گذاری شد. یک هفته پس از بهبودی، ۷ گروه از حیوانات با تزریق مورفین زیر جلدی روزانه به مدت یک هفته وابسته گردیدند. در یک گروه نیز نرمال سالین تزریق شد. در روز هشتم ابتدا در هسته لوکوس سرولئوس نرمال سالین و یا سه دوز از آگونیست (SKF 38393) یا آنتاگونیست (SCH 23390) گیرنده های دوپامینی D_1 و سپس جهت القای عوارض قطع مصرف نالوکسان (زیر جلدی) تزریق شد. امتیاز کل به عنوان شاخصی در ارزیابی شدت عوارض، با تجویز دوزهای $20 \mu\text{g}/\text{site}$ از داروی SKF 38393، کاهش یافت؛ در حالی که SCH 23390 تغییری در آن ایجاد نکرد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که احتمالاً سیستم دوپامینی در هسته ی لوکوس سرولئوس در بروز سندرم قطع مصرف مورفین در موش های بزرگ آزمایشگاهی نقش دارد.

واژه های کلیدی: سندرم قطع مصرف، دوپامین، مورفین، وابستگی، نالوکسان، لوکوس سرولئوس، SKF 38393، SCH 23390.

مقدمه

اشاره کرد. سیستم دوپامینی در بروز برخی از اثرات مورفین نظیر فعالیت حرکتی [۳ و ۲]، تغییر در دمای بدن [۴]، مهار خمیازه [۵]، نعوظ [۶] و بروز عوارض قطع مصرف [۷ و ۸] نقش دارد. همچنین در موش های بزرگ آزمایشگاهی، به دنبال مصرف مزمن مورفین تغییراتی در ساختار نورون های دوپامینی [۹]، افزایش بیان ژن های گیرنده های آن [۱۰]، ازدیاد رهایش دوپامین و تشکیل متابولیت های آن رخ می دهد و به هنگام قطع مصرف عکس حالات یاد شده پدید می آید [۱۱].

در بروز علائم قطع مصرف مورفین، هسته های لوکوس سرولئوس و آکومبسن مغز نقش بارزی دارند [۱۲، ۱۳ و ۱۴]. نقش سیستم دوپامینرژیک در هسته آکومبسن مورد بررسی قرار گرفته [۸] ولی تا بحال گزارشی در مورد هسته ی لوکوس سرولئوس ارائه نشده است؛ از سوی دیگر در این هسته مقدار قابل توجهی دوپامین وجود داشته [۱۵] که نورونهای دوپامینرژیک آن از هیپوتالاموس و VTA سرچشمه می گیرد [۱۶ و ۱۷].

اثرات فارماکولوژیکی اویپوئیدها به عنوان داروهای تسکین دهنده درد، از قرن ها پیش شناخته شده بود. در روزگار قدیم، مورفین داروی مؤثری برای آرام بشر محسوب می شد، اما به مرور، این ماده ی مسکن مورد سوء استفاده قرار گرفت و خود منشأ یکی از بزرگترین آسیب های اجتماعی یعنی اعتیاد گردید. اعتیاد به مورفین و دیگر آکالوئیدهای تریاک باعث شد که تحقیقات وسیعی در باره ی اثرات مطلوب (ضددردی) و نامطلوب (اعتیاد) این ترکیبات صورت گیرد.

گرچه مکانیسم دقیق وابستگی به اویپوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز بدرستی مشخص نشده به نظر می رسد که در موقع قطع مصرف مورفین (withdrawal)، توازن در عملکرد بسیاری از میانجی های عصبی بر هم می خورد [۱] که از آن جمله می توان به سیستم دوپامینرژیک

هسته لوکوس سرولئوس به آرامی در مدت ۱ دقیقه تزریق گردید. برای ممانعت از پس زدن دارو ۳۰ ثانیه بعد کانول تزریق خارج گردید. سالین SKF38393 (آگونیست گیرنده های دوپامینی D₁) ۱۵ دقیقه و SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی D₁) ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسان (۲ mg/kg) به صورت زیر جلدی) مورد استفاده قرار گرفت. در دو گروه کنترل وابسته و غیروابسته به مورفین، ۱ μl/site، سالین، در گروه های تحت درمان با SKF38393 دوزهای ۲،۴،۸ μg/site و در گروه های تحت درمان با SCH23390 دوزهای ۵،۱۰،۲۵ ng/site در هسته ی لوکوس سرولئوس تزریق گردید.

ثبت علائم قطع مصرف

به منظور بروز علائم قطع مصرف (withdrawal)، ۲۴ ساعت بعد از آخرین تزریق مورفین، نالوکسان ۲ mg/kg به صورت زیرجلدی تزریق گردید. بلافاصله بعد از تزریق نالوکسان، برای ثبت رفتارهای مربوط به قطع مصرف، حیوان در درون محفظه ی شیشه ای به ابعاد ۲۴cm×۱۴cm×۳۵cm قرار داده شد. جهت کاهش تأثیر عوامل محیطی در نتیجه آزمایش و همچنین افزایش دقت کار، محفظه ی فوق درون محفظه ی تاریک بزرگتری مجهز به دوربین فیلمبرداری کوچک دیجیتالی متصل به کامپیوتر جهت ذخیره اطلاعات قرار گرفت. علائم رفتاری ترک ناشی از تزریق نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه ثبت گردید و سپس مورد بازبینی قرار گرفت.

از میان علائم قطع مصرف ثبت شده، علائم ۲۰ گانه که در زیر اشاره شده مورد بررسی و امتیازبندی قرار گرفت و سپس بررسی تأثیر داروها بر سندرم قطع مصرف، براساس "سیستم امتیازبندی علائم قطع مصرف" یا "Total withdrawal score" (براساس روش تعدیل شده Rasmussen [۱۹]) انجام گردید.

رفتارهای مورد مطالعه جهت سهولت پردازش در ۳ گروه به شرح ذیل دسته بندی شد:

الف) رفتارهای مطالعه شده بر اساس تعداد: ۱- پرش ۲- بلند شدن روی پاها به منظور جستجوی اطراف ۳- راه رفتن همراه با بوکشیدن ۴- بوکشیدن ۵- واکنش سگ خیس ۶- لرزش سر ۷- لرزش دست ۸- تمیز کردن بدن ۹- تمیز کردن صورت ۱۰- لیسیدن آلت تناسلی ۱۱- جویدن ۱۲- دندان قروچه ۱۳- بلع ۱۴- کشیدن بدن
ب) رفتارهای مطالعه شده بر اساس درصد: ۱- درصد زمان خماری ۲- درصد کاهش وزن بدن

ج) رفتارهای مطالعه شده بر اساس شدت: ۱- اسهال: (۴=خیلی شدید، ۳=شدید، ۲=متوسط، ۱=ضعیف، ۰=فقدان) ۲- افتادگی پلک (۳=شدید، ۲=متوسط، ۱=ضعیف، ۰=فقدان) ۳- پرش چشم (۱=وجود، ۰=عدم وجود) ۴- تحریک پذیری (۱=وجود، ۰=عدم وجود)

امتیاز کل (total withdrawal score)، از مجموع امتیازهای بدست آمده از هر رفتار به طریق ذیل محاسبه گردید:

الف- امتیاز رفتارهای مطالعه شده بر اساس تعداد و درصد زمان خماری

لذا در این مطالعه اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های دوپامینرژیک D₁ در هسته ی لوکوس سرولئوس بر علائم قطع مصرف القاء شده به وسیله ی نالوکسان در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر وابسته به مورفین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

حیوانات

در این مطالعه از موش های بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر نژاد سفید در محدوده ی وزنی ۲۸۰-۲۲۰ گرم (در شروع آزمایش) استفاده گردید. حیوانات به تعداد ۴ سر در هر قفس در حیوان خانه ی گروه فیزیولوژی تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی و دمای ۲۲±۲ °C نگهداری گردیدند. در این مدت حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. موش ها به صورت تصادفی در ۸ گروه (n=۸) کنترل سالم، کنترل وابسته به مورفین، وابسته تحت درمان با SCH23390 ۵،۱۰،۲۵ ng/site و SKF38393 ۲،۴،۸ μg/site تقسیم بندی شدند. ۷ گروه به مدت ۷ روز مورفین و یک گروه سالین دریافت کرد. مسائل اخلاقی مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

جراحی

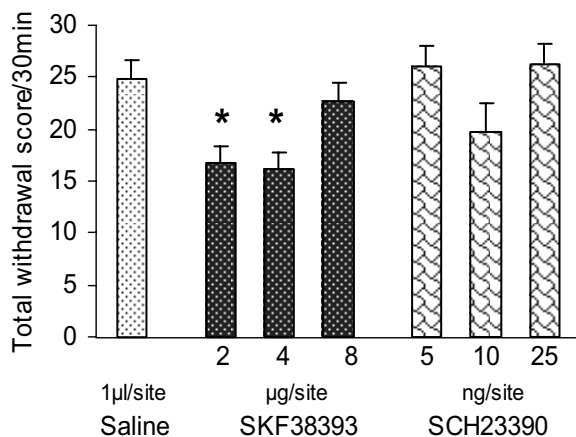
کلیه ی موش ها ابتدا با تزریق سدیم پنتوباریتال (۴۰ mg/kg) داخل صفاقی بی هوش شدند. به کمک دستگاه استریوتاکس، در هریک از دو هسته ی لوکوس سرولئوس به صورت دوطرفه طبق اطلس پاکسینوس و واتسون [۱۸] کانول راهنمای تهیه شده از سر سوزن شماره ۲۳ به طول ۱۳ میلی متر از جنس استیل ضدزنگ کاشته شد [A.P.=+۰/۸ mm عقب خط بین گوشه (interaural line)، M.L.=±۱/۳ mm طرفین خط وسط جمجمه، D.V.=+۶/۳ mm از سطح جمجمه و میله ی دندان ۳/۳ mm] به طوری که نوک کانول راهنما ۱ میلی متر بالاتر از مرکز هسته قرار گرفت. برای ثابت نمودن کانول ها بر روی جمجمه، از دو عدد پیچ عینک به عنوان پایه و سیمان دندان پزشکی استفاده گردید. بهبود زخم جراحی در دوره ی ۵ تا ۷ روزه کامل گردید.

ایجاد وابستگی نسبت به مورفین

برای ایجاد وابستگی، از دوزهای افزایشی مورفین زیر جلدی به ترتیب ۶، ۱۶، ۲۶، ۳۶، ۴۶، ۵۶ و ۵۶ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن حیوان به مدت ۷ روز استفاده شد.

تزریق دارو در هسته لوکوس سرولئوس

سالین و داروها در حجم ۱ μl/site به صورت دوطرفه به کمک کانول تزریق شماره ۳۰ به طول ۱۴ mm (۱ mm بلندتر از کانول راهنما) از طریق لوله ی پلی اتیلن شماره ۱۰ متصل به سرنگ هاملتون ۲ μl، در



شکل ۱- اثر SKF38393 و SCH23390 در هسته لوكوس سرولتوس بر امتیاز کل عوارض سندرم قطع مصرف (به عنوان شاخص شدت بروز علائم سندرم قطع مصرف مورفین) القاء شده با نالوکسان. در تمامی ۷ گروه ابتدا به صورت دوطرفه در هسته ی فوق کانول گذاشته شد و پس از گذشت یک هفته، همگی با تزریق زیر جلدی مورفین به مدت ۷ روز وابسته شدند در روز هشتم قبل از تزریق نالوکسان به منظور القای عوارض قطع مصرف، در هسته مذکور سالیین و یا سه دوز از آگونیست (SKF38393) و یا آنتاگونیست (SCH23390) گیرنده های دوپامینی D₁ تزریق گردید. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین (n=8) نشان داده شده اند. * نشان دهنده P<0/05 در مقایسه با گروه کنترل وابسته (سالیین) با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی است.

جستجو به همراه بو کشیدن، جویدن، دندان قروچه، بلع، اسهال، افتادگی پلک و تحریک پذیری در گروه کنترل وابسته نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی دار افزایش نشان داد و این تغییر در امتیاز کل نیز مشاهده گردید. به دلیل تنوع بروز علائم قطع مصرف و تأثیر بروز یک یا چند رفتار بر فرکانس بروز سایر رفتارها، بررسی تأثیر داروها بر شدت بروز عوارض قطع مصرف امری پیچیده است؛ لذا در این مطالعه از امتیاز کل به عنوان شاخصی برای تعیین شدت سندرم قطع مصرف استفاده گردید.

مصرف مزمن مورفین، موجب کاهش وزن حیوانات (۷ تا ۹ درصد) و افزایش میزان مرگ و میر (۱۰ درصد) گردید.

اثرات تزریق آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی D₁ بر سندرم قطع مصرف

آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی نشان می دهد که SKF38393 (در مقایسه با گروه کنترل وابسته) با دوزهای ۲،۴ µg/site، امتیاز کل را کاهش داده است [F(3,28)= 8.44, P<0/05].

برابر است با تعداد یا درصد تقسیم بر فاکتور وزنی هریک که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

ب- امتیاز رفتارهای مطالعه شده بر اساس شدت به روش فوق.

ج- امتیاز مربوط به کاهش وزن برابر است با درصد کاهش وزن بدن.

تعیین محل تزریق دارو در هسته

پس از ثبت رفتار، حیوان را با اتر بی هوش کرده، رنگ pontamine sky blue به حجم ۱ µl/site در هسته تزریق گردید. بدنبال آن فرمالین ۱۰٪ داخل قلبی تزریق شده، مغز حیوان خارج گردید و درون فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. برش های بافتی بدست آمده از مغز، پس از رنگ آمیزی، جهت تعیین صحت محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت. موارد کانول گذاری نادرست از مطالعه حذف گردید.

داروها

داروهای مورد استفاده شامل سولفات مورفین (تماد، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (داروپخش، ایران)، SKF38393 و SCH23390 (TOCRIS) بوده که در نرمال سالیین حل گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه گردیده است. اختلاف میانگین دو گروه کنترل وابسته و کنترل سالم با روش آماری Student's unpaired t-test و اختلاف میانگین گروه ها با روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست تکمیلی توکی مورد بررسی قرار گرفت. اختلاف در سطح P<0/05 معنی دار تلقی شد.

نتایج

بروز علائم قطع مصرف القاء شده توسط نالوکسان

ابتدا حیوانات به دو گروه ۸ تایی تقسیم شدند. یک گروه تحت عنوان گروه کنترل وابسته، برای ایجاد وابستگی، به صورت زیر جلدی مورفین دریافت کرد و گروه دیگر تحت عنوان گروه کنترل سالم، به جای مورفین، سالیین (۲ ml/kg) دریافت نمود. نتایج حاصل در جدول ۲ نشان داده شده است. با تزریق نالوکسان، بسیاری از علائم سندرم قطع مصرف از جمله درصد کاهش وزن، درصد زمان خماری، پرش، لرزش دست ها،

جدول ۱- فاکتور وزنی (Weighing factors) رفتارهای مربوط به علائم قطع مصرف مورفین.

Behavior signs	Weighing factor	Behavior signs	Weighing factor	Behavior signs	Weighing factor
Jumping	4	penile licking	5	teeth chattering	10
writhing	5	walk sniffing	10	swallowing	10
wet dog shake	5	sniffing	10	dysphoria	10
head shake	5	body grooming	10	rearing	20
fore-paw tremor	5	face wiping	10	Chewing	20

جدول ۲- اثر SKF38393 و SCH23390 در هسته لوکوس سرولئوس بر شدت بروز علائم سندرم قطع مصرف القاء شده با نالوکسان.

Signs	Group	Nondependent Control	Dependent Control	SKF38393 (2µg/site)	SKF38393 (4µg/site)	SKF38393 (8µg/site)	SCH23390 (5ng/site)	SCH23390 (10ng/site)	SCH23390 (25ng/site)
Weight lost%		0.50±0.17	*2.28±0.47	1.77±0.48	1.99±0.26	2.86±0.28	2.67±0.37	1.15±0.53	2.12±0.40
Dysphoria time%		1.18±1.180	*65.02±2.48	33.59±4.73#	41.73±7.70#	50.79±3.46	57.96±4.15	76.34±2.66	67.50±4.17
Jumping		0.00±0.00	*9.38±2.22	2.00±1.59	3.50±1.75	7.13±2.56	2.00±1.47	0.38±0.37#	7.50±3.56
Writhing		6.00±2.18	2.38±1.95	4.63±1.29	6.50±2.21	5.50±2.84	13.63±5.35	36.63±12.92#	1.75±0.97
Wet-dog shake		2.29±0.80	3.13±0.95	3.62±1.74	2.25±0.97	2.25±0.86	0.63±0.18#	0.25±0.16#	2.75±0.72
Head shake		4.00±0.87	3.50±1.01	6.50±1.89	2.75±1.06	3.75±1.27	4.38±2.20	0.63±0.32	6.25±2.29
Fore-paw tremor		0.29±0.18	*3.63±1.11	2.00±0.53	1.38±0.62	5.00±2.50	3.62±1.82	0.25±0.25	8.75±4.39
Rearing		10.00±1.85	14.38±2.89	14.38±2.07	10.63±2.32	16.25±1.92	11.00±3.37	6.13±2.66	1.58±14.38
Walk sniffing		5.14±0.85	*10.50±1.99	8.88±1.73	11.25±2.47	14.25±1.86	9.00±1.35	6.00±1.18	9.75±2.48
Sniffing		4.14±1.12	5.25±0.99	6.63±1.99	6.25±1.31	7.63±1.20	6.75±0.72	10.25±3.53	6.63±1.76
Swallowing		0.37±1.00	*13.75±5.15	2.00±1.01#	0.75±0.31#	1.75±0.59#	22.25±5.75	5.75±2.48	4.75±0.99
Chewing		1.47±3.71	*14.63±4.38	1.00±0.50#	2.62±1.38#	2.62±1.38#	15.25±6.04	10.50±4.04	25.37±6.62
Teeth chattering		0.64±1.29	*13.00±4.12	1.88±1.87#	0.50±0.37#	4.00±1.89	7.50±1.40	2.25±1.33	20.13±5.47
Body grooming		1.49±5.43	2.75±0.79	4.88±0.95	3.38±1.03	2.75±1.03	1.13±0.39	0.50±0.26	3.00±0.82
Face wiping		1.70±10.43	7.38±1.61	10.63±1.41	6.38±1.40	6.75±1.60	6.00±1.19	1.50±0.59	9.25±1.59
Penile licking		1.50±3.86	1.25±0.41	2.13±0.61	1.88±0.69	1.13±0.47	6.00±2.33	0.50±0.26	1.63±0.73
Diarrhea		0.00±0.00	*2.63±0.26	1.50±0.26#	2.00±0.26	3.88±0.12#	2.38±0.32	0.38±0.26#	1.88±0.29
Ptosis		0.00±0.00	*3.00±0.00	2.13±0.29	2.13±0.35	2.63±0.18	3.00±0.00	2.63±0.26	2.63±0.18
Eye twitching		0.00±0.00	*1.00±0.00	0.63±0.18	0.75±0.16	1.00±0.00	1.00±0.00	0.88±0.12	1.00±0.00
Irritability		0.00±0.00	*1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Total withdrawal score		7.94±0.91	*24.90±1.67	16.69±1.68#	16.09±1.58#	22.64±1.82	26.00±1.94	19.73±2.69	26.3±1.92

در تمامی ۸ گروه ابتدا به صورت دوطرفه در هسته ی فوق کانول گذاشته شد و پس از گذشت یک هفته، ۷ گروه با تزریق زیر جلدی مورفین به مدت ۷ روز وابسته شدند و گروه کنترل سالم به جای مورفین سالیین دریافت کرد. در روز هشتم، قبل از تزریق نالوکسان، در هسته مذکور سالیین (در گروه های کنترل) و یا سه دوز از آگونیست (SKF38393) و یا آنتاگونیست (SCH23390) گیرنده های دوپامینی D₁ تزریق گردید. مقادیر به صورت میانگین±خطای معیار میانگین (n=۸) نشان داده شده اند. * نشان دهنده P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل سالم و # نشان دهنده P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل وابسته به ترتیب با استفاده از آزمون آماری Student's unpaired t-test و آنالیز واریانس یک طرفه (پست تست توکی) است.

آنتاگونیست های گیرنده های دوپامینی به صورت پس سیناپسی تغییری در شدت بروز عارضه ی ترک داشته باشند چرا که آنتاگونیست می بایستی اثر دوپامین آندوژن را معکوس کند؛ در حالی که دوپامین آندوژن در این شرایط بسیار کم است.

تحقیق حاضر، همچنین نشان داد که تزریق SKF38393 به عنوان آگونیست گیرنده های دوپامینی D₁ [۲۲،۲۱،۷] با دوزهای ۲۰۴ µg/site در لوکوس سرولئوس توانست از شدت عارضه ی ترک مورفین بکاهد هرچند دوز ۸ µg/site تأثیری بر آن نداشت. این یافته مشابه نتایج مطالعات دکتر زرین دست [۷] و ورماو کالکارینی [۲۳] است. لذا به نظر می رسد که تحریک گیرنده های دوپامینی D₁ در لوکوس سرولئوس می تواند بر شدت بروز عارضه ی ترک تأثیر داشته باشد. مطالعات نشان می دهد که در طی بروز عارضه ی ترک القاء شده با نالوکسان، میزان فعالیت نورون های هسته ی لوکوس سرولئوس، به

آنالیز واریانس یک طرفه همچنین نشان می دهد که SCH23390 (در مقایسه با گروه کنترل وابسته) تأثیری بر امتیاز کل [F (3, 28) = 0.9, P > 0.05] نداشت.

بحث

مطالعه ی حاضر، نشان داد SCH23390 به عنوان آنتاگونیست گیرنده های دوپامینی D₁ [۲۰] با هیچ یک از دوزهایی که مورد استفاده قرار گرفت، تأثیری بر شدت بروز عارضه ی ترک نداشت. این یافته مشابه نتیجه ی مطالعه ی دکتر زرین دست در موش سوری است که آنتاگونیست به صورت محیطی تزریق شده بود [۷]. از آن جایی که در طی بروز عارضه ی ترک مصرف مورفین القاء شده با نالوکسان، مقدار دوپامین مغز به شدت کاهش می یابد [۱۱]، نمی توان انتظار داشت که

- mechanism: possible D-1 and D-2 receptor involvement, *Gen Pharmacol*, 23 (1992) 1221–1225.
- [3] Druhan, J.P., Walters, C.L. and Aston-Jones, G. Behavioral activation induced by D (2)-like receptor stimulation during opiate withdrawal, *J Pharmacol Exp Ther*, 294 (2000) 531–538.
- [4] Zarrindast, M.R., Mamanpush, S.M. and Rashidy-pour, A. Morphine inhibits dopaminergic and cholinergic induced ejaculation in rats, *Gen Pharmacol*, 25(1994) 803–808.
- [5] Zarrindast, M.R. and Jamshidzadeh, A. Inhibitory effect of morphine on yawning induced by cholinergic and dopamine D2 receptor activation in rats, *Br J Pharmacol*, 105 (1992) 675–678.
- [6] Zarrindast, M.R., Vahedy, A., Heidari, M.R. and Ghazi-Khansari, M. On the mechanism(s) of morphine-induced hypothermia, *J Psychopharmacol*, 8 (1994) 222–226.
- [7] Zarrindast, M.R., Habibi, M., Borzabadi, S., Fazli-Tabaei, S., Yahyavi, S.H. and Rostamin, P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behavior in morphine-dependent mice, *Eur J Pharmacol*, 451(2002) 287–293.
- [8] Harris, G. and Aston-Jones G. Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome, *Nature (Lond)*, 371(1994)155–157.
- [9] Sklair-Tavron, L., Shi, W.X., Lane, S.B., Harris, H.W., Bunney, B.S. and Nestler, E.J. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(1996) 11202–11207.
- [10] Georges, F., Stinus, L., Bloch, B. and Le Moine, C. Chronic morphine exposure and spontaneous withdrawal are associated with modifications of dopamine receptor and neuropeptide gene expression in the rat striatum, *Eur J Neurosci*, 11(1999)481–490.
- [11] Ahtee, L., Attila, L.M.J., Carlson, K.R. and Haikala H. Changes in brain monoamine metabolism during withdrawal from chronic oral self-administration of morphine and in response to a morphine challenge in the withdrawn state, *J Pharmacol Exp Ther*,

شدت افزایش یافته و رهایش نورآدرنالین از پایانه ی این نورون ها در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی تشدید می یابد. ورودی های اسیدهای آمینه ی تحریکی از جمله گلوتامات و آسپاراتات سهم عمده ای در بروز آن به عهده دارند [۱۷].

رسپتورهای NMDA در بروز تحمل، وابستگی و عارضه ی ترک نقش کلیدی دارند [۲۵،۲۴]. از سوی دیگر، مطالعات نوروشیمیایی نشان داده که در طی بروز عارضه ی ترک مورفین، مقدار رهایش گلوتامات در لوکوس سرولئوس به شدت افزایش می یابد [۲۶] و تزریق آنتاگونیست های گیرنده های NMDA مثل MK801 در لوکوس سرولئوس باعث کاهش شدت بروز عارضه ی ترک شده [۲۷] و تزریق گلوتامات در این هسته شدت بروز عارضه ی ترک را به شدت افزایش می دهد [۲۸].

اثر SKF38393 در کاهش شدت عارضه ی ترک در لوکوس سرولئوس را، شاید بتوان با اثر تعدیل کنندگی آن در عملکرد نوروترانسمیترهای تحریکی دخیل در بروز عارضه ی ترک مثل گلوتامات توجیه کرد.

زیرواحد NR₁ رسپتورهای NMDA نقش بارزی در وابستگی به مورفین دارد [۲۹] و در طی مصرف مورفین میزان سنتز mRNA زیرواحد فوق در لوکوس سرولئوس زیاد شده و در نتیجه حساسیت گیرنده های NMDA افزایش می یابد و منجر به افزایش شدید فعالیت نورون های لوکوس سرولئوس در هنگام قطع مصرف مورفین می گردد [۳۰]. رسپتورهای دوپامینی D₁ با زیر واحد NR₁ رسپتورهای NMDA واکنش نشان می دهند که حاصل آن کاهش میزان عبور یون ها از کانال های دریچه دار لیگاندی NMDA است [۳۱]. به نظر می رسد که SKF38393 با فعال کردن رسپتورهای دوپامینی D₁، اندرکنش این رسپتور را با زیر واحد NR₁ رسپتورهای NMDA افزایش داده و باعث کاهش فعالیت NMDA می گردد.

آگونیست های گیرنده های دوپامینی D₁ همچنین قادرند علاوه بر مهار مستقیم، با افزایش تولید آدنوزین، میزان رهایش گلوتامات را کاهش دهند. آدنوزین از طریق گیرنده های A₁، با کاهش فعالیت کانال های کلسیمی از رهایش گلوتامات جلوگیری می کند [۳۳،۳۲].

لذا به نظر می رسد که آگونیست گیرنده های دوپامینی D₁ (SKF38393) احتمالاً از طریق اندرکنش با گیرنده های NMDA باعث کاهش شدت عارضه ی ترک در لوکوس سرولئوس می شود که نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است.

منابع

- [1] Maldonado, R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence, *Neurosci Biobehav Rev*, 21(1997) 91–104.
- [2] Zarrindast, M.R. and Zarghi, A. Morphine stimulates locomotor activity by an indirect dopaminergic

- Neuropachol*, 5(1995)81-87.
- [24] Trujillo K.A. Cellular and molecular mechanisms of opioid tolerance and dependence: progress and pitfalls. *Pain Forum*, 8(1999)29–33.
- [25] Zhu H. and Barr G.A. Inhibition of morphine withdrawal by the NMDA receptor antagonist MK-801 in rat is age dependent. *Synapse*, 40(2001)282-293.
- [26] Aghajanian G.K., Kogan J.H. and Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: an in vivo microdialysis study. *Brain Res*, 636(1994)126-130.
- [27] Akaoka H. and Aston-Jones G. Opiate withdrawal induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *J Neurosci*, 11(1991)3830-3839.
- [28] Tokuyama S., Zhu H., Wakabayashi H., Feng Y.Z. and Ho I.K. The role of glutamate in the locus coeruleus during opioid withdrawal and effects of H-7, a protein kinase inhibitor, on the action of glutamate in rats. *J Biomed Sci*, 5(1998)45–53.
- [29] Zhu H., Jang C.G., Ma T., Oh S., Rockhold R.E. and Ho I.K. Region specific expression of NMDA receptor NR1 subunit mRNA in hypothalamus and pons following chronic morphine treatment. *Eur J Pharmacol*, 365(1999)47-54.
- [30] Noda Y. and Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-d-aspartate receptors. *Eur J Pharmacol*, 500(2004)121–128.
- [31] Lee F.J., Xue S., Pei L., Vukusic B., Chery N., Wang Y., Wang Y.T., Niznik H.B., Yu X.M. and Liu, F. Dual regulation of NMDA receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor. *Cell*, 111(2002)219–230.
- [32] Stella L., De Novellis V., Vitelli M.R., Capuano A., Mazzeo F., Berrino L., Rossi F. and Filippelli A. Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 368(2003)113–118.
- [33] Seamans J.K. and Yang C.R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(2004)1–57.
- 249(1989)303–310.
- [12] Maldonado, R., Stinus, L. and Koob, G.F. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome, *Pharmacol. Exp Ther*, 261 (1992) 669– 677.
- [13] Redmond DE, Jr. and Krystal, J.H. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs, *Annu. Rev Neurosci* 7 (1984) 443–478.
- [14] Self, D.W. and Nestler, E.J. Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction, *Annu Rev Neurosci*, 18 (1995) 463– 495.
- [15] Versteeg D.H.G., Van der Gugten J., De Jong W. and Palkovits M. Regional concentrations of noradrenaline and dopamine in rat brain. *Brain Res*, 113(1976)563-574.
- [16] Ornstein K., Milon H., McRae-Deguerce A., Alvarez C., Berger B. and Wurzner H.P. Biochemical and radioautographic evidence for dopaminergic afferents of the locus coeruleus originating in the ventral tegmental area. *J Neural Transm*, 70(1987)183-191.
- [17] Singewald N. and Philippu A. Release of Neurotransmitters in the Locus Coeruleus. *Progress in Neurobiology*, 56(1998)237-267.
- [18] Paxinos, G. and Watson, C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, New York, (1986).
- [19] Rasmussen, K., Hsu, M.A. and Vandergriff, J. The selective mGlu2/3 receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal induced activation of locus coeruleus neurons, *Neuropharmacology*, 46(2004) 620–628.
- [20] Hyttel, J. Functional evidence for selective dopamine D-1 receptor blockade by SCH23390, *Neuropharmacology*, 23(1984) 1395-1401.
- [21] Setler, P.E., Sapau, H.M., Zirkle, C.L. and Saunders H.L. The central effects of a novel dopamine agonist, *Eur J Pharmacol*, 50(1978) 419- 430.
- [22] Stoof, J.C. and Keababian, J.W. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology, *Life Sci*, 35(1984) 2281-2296.
- [23] Verma A. and Kulkarni SK. Role of D1/D2 dopamine and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice. *Eur*