Archive of SID

تحقیقی

اثر استرس بر علایم قطع مرفین در موش‌های صحرایی

هادی صفری[۱]، دکتر شاهرخ مکوند حسینی[۲]، دکتر حسین میلادی گرجی*[۳]

۱- کارشناس ارشد روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر، دانشگاه سمنان، سمنان. ۲- دانشیار گروه روانشناسی، دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر، دانشگاه سمنان، سمنان. ۳- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

چکیده

زمینه و هدف : *مواجهه با محرک‌های استرس‌آور موجب ایجاد گستره متنوعی از پاسخ‌های سازگارانه و تغییراتی در اثرات دارویی اوپیوییدها می‌شود. مسیرهای عصبی مشترکی توسط مرفین و استرس فعال می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر استرس بی‌حرکتی مزمن و استرس حاد غرقه‌سازی در آب بر شدت نشانگان ترک مرفین به‌دنبال تزریق نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل بدون استرس مزمن بی‌حرکتی وابسته به مرفین (گروه اول، کنترل)، وابسته به مرفین با استرس مزمن بی‌حرکتی روزانه (گروه دوم)، وابسته به مرفین با استرس حاد غرقه‌سازی در آب (گروه سوم) و وابسته به مرفین با استرس مزمن بی‌حرکتی روزانه به همراه استرس حاد غرقه‌سازی در آب (گروه چهارم) بودند. حیوانات در یک دوره ۱۰ روزه (دو بار در روز به فاصله ۱۲ ساعت به میزان ۱۰ mg/kg) همزمان با یا بدون استرس بی‌حرکتی روزانه (یک ساعت در روز) وابسته به مرفین شدند. نشانه‌های قطع مرفین در روز ۱۱ دو ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین به‌دنبال تزریق داخل صفاقی نالوکسان (۲ mg/kg) مورد ارزیابی قرار گرفت. استرس غرقه‌سازی در آب در گروه‌های سوم و چهارم قبل از تزریق نالوکسان انجام شد.*

یافته ها : *نشانه‌های کلی قطع مرفین در گروه استرس بی‌حرکتی مزمن و گروه استرس بی‌حرکتی مزمن + استرس حاد غرقه‌سازی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P<۰/۰۵). نشانه‌های درجه‌بندی شده شامل تعداد انقباضات شکمی و پرش در گروه‌های استرس بی‌حرکتی مزمن و استرس بی‌حرکتی مزمن + استرس حاد غرقه‌سازی در آب در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (P<۰/۰۵). نشانه‌های چک شده شامل لیسیدن آلت تناسلی به میزان ۲۵ درصد در گروه استرس بی‌حرکتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری : *استرس بی‌حرکتی مزمن با یا بدون استرس حاد غرقه‌سازی در آب شدت نشانه‌های وابستگی در مرفین را کاهش می‌دهد. بنابراین استرس بی‌حرکتی می‌تواند به عنوان یک روش در بهبود برخی نشانه‌های رفتاری به‌دنبال قطع مرفین به کار گرفته شود.*

کلید واژه‌ها : *مرفین ، استرس ، موش صحرایی*

* نویسنده مسؤول : دکتر حسین میلادی گرجی ، پست الکترونیکی miladi331@yahoo.com

نشانی : سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، تلفن ۳۳۶۵۴۱۷۰-۰۲۳ ، نمابر ۳۳۶۵۴۲۰۹

وصول مقاله : ۱۳۹۳/۲/۱۶ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹۳/۹/۸ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹۳/۹/۲۳

مقدمه

وابستگی به مرفین یک عامل استرس‌آور مزمن بوده (۱) و موجب فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (Hypothalamos – Pituitary – Adrenal: HPA) و ترشح هورمون رهاکننده کورتیکوتروپین (CRH) می‌شود (۲). این پاسخ استرس به بدن اجازه می‌دهد تا تغییرات فیزیولوژیک و متابولیک لازم را برای مواجهه با چالش‌های موردنظر هومئوستاتیک (تعادل حیاتی) انجام دهد (۳). محور HPA در مدل‌های جانوری نقش کلیدی را در تمامی جنبه‌های وابستگی به کوکائین ایفاء می‌نماید (۴). خودتجویزی داروهای اوپیوییدی ممکن است آبشاری از پاسخ‌های استرس را شروع نماید که نقش مهمی را در پاسخ آلوستاتیک (Allostatic) بازی می‌کند. پاسخ آلوستاتیک یک انحراف مزمن سیستم تنظیمی از سطح عمل کننده طبیعی (هومئوستازیس) است که در اعتیاد موجب حفظ پایداری عملکرد ظاهری پاداش از راه تغییر در مدارهای نورونی سیستم پاداشی و استرس می‌گردد (۵). وابستگی به مرفین و نیز قطع مرفین در موش‌های وابسته موجب افزایش رفتارهای شبه‌اضطرابی در ماز مرتفع به‌علاوه‌ای شکل می‌گردد (۶).

www.SID.ir

Archive of SID

در مواجهه با استرس مزمن، افزایش مداوم غلظت گلوکوکورتیکوئید و دوپامین می‌تواند منجر به حساس شدن سیستم پاداشی و آسیب‌پذیری بیشتر نسبت به اعتیاد شود (۷). هرچه استرس غیرقابل پیش‌بینی‌تر و غیرقابل کنترل‌تر باشد؛ آسیب‌پذیری نسبت به مواد و حساسیت به آن بیشتر است و باعث فعالیت بیشتر در محور HPA می‌شود (۸). در مطالعه دیگری نشان داده شد در معرض‌گذاری محرک‌های استرس‌زا با ایجاد تنوع وسیع از پاسخ‌های سازگارانه، تولید اثرات سلولی، ایمنی، اندوکرینی و رفتاری می‌نماید. پاسخ به استرس با بازیابی هومئوستاز باعث افزایش توانایی مقابله با وضعیت‌های استرس‌آور می‌شود (۹). این استرس‌ها در واقع با ایجاد تغییراتی در سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدرنرژیک، محور HPA، ترشح اوپیوییدهای درونزاد و بازتاب‌های بی‌دردی موجب ایجاد این پاسخ‌های سازگارانه می‌شوند (۱۰). در همین راستا نشان داده شده فعال شدن محور HPA و اپی‌نفرین از افزایش تحمل مرفین جلوگیری می‌کند (۱۱). از سویی استرس بی‌حرکتی در موش موجب فعالیت گیرنده‌های اوپیوئیدی مو در روده می‌شود که می‌تواند به‌طورکامل اثر تحریک‌پذیری روده‌ای ناشی از استرس شوک الکتریکی را خنثی کند (۱۲). همچنین استرس بی‌حرکتی، بی‌دردی ناشی از مرفین را افزایش می‌دهد (۱۳). مکانیسم‌های مؤثر در تغییرات ناشی از استرس در گیرنده‌های درد شامل فعال شدن سیستم‌های اوپیوئیدی درون‌زاد، سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و محور HPA است (۱۴). از طرفی استرس شنا (در آب ۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳-۰/۵ دقیقه) همزمان با تزریق مرفین به میزان ۲۵ mg/kg به مدت ۳ روز موجب تقویت پدیده تحمل نسبت به اثر بی‌دردی مرفین گردید (۱۵). یافته‌های قبلی ما نشان داد استرس بی‌حرکتی همراه با غرقه‌سازی در آب موجب کاهش رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش‌های وابسته به مرفین می‌گردد (۱۶). در مطالعه دیگر در معرض‌گذاری شوک متوسط با و یا بدون استرس بی‌حرکتی موجب افزایش وابسته به دوز ترجیح مکان شرطی شده و فعالیت حرکتی ناشی از مرفین گردید (۱۷).

چون مسیر مشترک عصبی به‌وسیله داروهای سوء مصرف و استرس فعال می‌شود؛ به‌نظر می‌رسد پاسخ‌های ناشی از استرس بی‌حرکتی ممکن است اثرات رفتاری ناشی از اوپیوییدها را تغییر دهد (۱۸). تفاوت در ماهیت استرس (روانی یا فیزیکی- حاد یا مزمن) و آزاد شدن اوپیوییدهای درون‌زاد را می‌توان دلیل تفاوت اثر انواع استرس دانست (۱۹). با توجه به اثرات متفاوت استرس بی‌حرکتی و شنا بر ضددردی ناشی از مرفین، لذا در این مطالعه نقش استرس مزمن بی‌حرکتی و استرس حاد غرقه‌سازی در آب بر نشانه‌های قطع مرفین به‌دنبال تزریق نالوکسان در موش‌های وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار استفاده شد که در محدوده وزنی ۲۱۰- ۱۹۰ گرم قرار داشتند و از مؤسسه سرم‌سازی رازی تهیه شدند. حیوانات در یک اتاق با درجه حرارت ثابت (۲±۲۴ درجه سانتی‌گراد) و با شرایط مناسب از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی) نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار داشتند.

استرس روزانه بی‌حرکتی یک ساعته به مدت ۱۰ روز از نوع مزمن و با شدت خفیف انجام شد و یک‌بار استرس غرقه‌سازی ۱۰ ثانیه‌ای در آب سرد از نوع حاد با شدت زیاد تعریف گردید (۲۰و۲۱).

القای وابستگی به مرفین با تزریق زیرجلدی مرفین (۱۰ mg/kg) دو بار در روز با فاصله ۱۲ ساعته به مدت ۱۰ روز انجام گردید (۶و۲۲). پودر مرفین سولفات از شرکت تماد دارو تهیه شد.

برای القای استرس بی‌حرکتی از یک محدود کننده از جنس پلکسی گلاس (Restrainer) استفاده شد. حیوانات همزمان با القای وابستگی ۱۰ روزه (۲ ساعت بعد از تزریق مرفین روزانه در صبح) روزی یک ساعت تحت استرس بی‌حرکتی قرار گرفتند (۱۶و۲۳).

برای القای استرس حاد غرقه‌سازی در آب موش‌ها به مدت ده‌ثانیه در یک ظرف استوانه‌ای شکل به ارتفاع یک متر و عرض ۳۰ سانتی‌متر با دمای بین ۲۳ تا ۲۶ درجه سانتی‌گراد در زیر آب نگه داشته شدند (۱۶و۲۴). سپس موش‌ها با حوله خشک شدند و مطابق گروه‌های آزمایشی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

برای ارزیابی شدت وابستگی در روز ۱۱، دو ساعت بعد از آخرین تزریق مرفین به حیوانات وابسته، رفتارها و علایم سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید (۲ mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۳۰ دقیقه مطابق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman مشاهده و ثبت شد (جدول یک). در این مدل دو سری نشانه‌های رفتاری و اوتونومیک درجه‌بندی شده (بر حسب تعداد وقوع) و نشانه‌های چک شده شامل اسهال، افتادگی پلک، دندان قروچه، Writhing، لیسیدن آلت تناسلی و بی‌قراری (وجود یا عدم آنها) مورد ارزیابی قرار گرفت. امتیاز کل از مجموع امتیازهای به دست آمده از هر رفتار (که در نمره امتیاز مربوط به خود ضرب شد) محاسبه گردید (۲۷-۲۵).

گروه‌های آزمایشی و زمانبندی به شرح زیر بودند.

گروه اول (کنترل) : تزریق ۱۰ روزه مرفین + بدون استرس (D/NS) روزانه بی‌حرکتی. در روز یازدهم ۲ ساعت بعد از تزریق مرفین صبح، نالوکسان تزریق شد و بلافاصله نشانه‌های قطع مرفین به مدت نیم‌ساعت ارزیابی شد.

www.SID.ir

Archive of SID

گروه دوم : تزریق ۱۰ روزه مرفین همزمان با القای استرس روزانه بی‌حرکتی (D/R). در روز یازدهم، یک ساعت بعد از تزریق مرفین صبح، حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی یک ساعته قرار گرفتند. پنج دقیقه بعد از استرس بی‌حرکتی نالوکسان تزریق شد و بلافاصله نشانه‌های قطع مرفین به مدت نیم ساعت ارزیابی شد.

گروه سوم : تزریق ۱۰ روزه مرفین همزمان با القای استرس روزانه بی‌حرکتی + استرس حاد غرقه‌سازی در آب (D/R+WI). به‌دنبال تزریق ۱۰ روزه مرفین همزمان با القای استرس روزانه بی‌حرکتی، در روز یازدهم، یک ساعت بعد از تزریق مرفین صبح، حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی یک ساعته قرار گرفتند. سپس به‌دنبال آن ۱۰ ثانیه در زیر آب نگه داشته شدند و سپس با حوله خشک شدند. پنج دقیقه بعد از آن نالوکسان تزریق شد و بلافاصله نشانه‌های قطع مرفین به مدت نیم ساعت بررسی شد.

گروه چهارم : تزریق ۱۰ روزه مرفین (بدون استرس روزانه بی‌حرکتی) + استرس حاد غرقه‌سازی در آب (D/WI). موش‌ها به مدت ۱۰ روز تحت تزریق زیرجلدی مرفین قرار گرفتند. سپس در روز ۱۱، دو ساعت پس از تزریق مرفین القای استرس حاد غرقه‌سازی در آب انجام شد. پنج دقیقه بعد از آن نالوکسان تزریق شد و بلافاصله نشانه‌های قطع مرفین به مدت نیم ساعت بررسی شد.

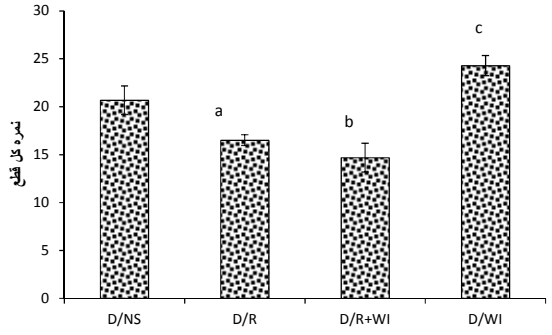
جدول ۱ : ارزیابی شدت وابستگی به مرفین با استفاده از مدل Gellert-Holtzman

علایم درجه بندی شده		عامل وزنی
از دست دادن وزن	هر یک درصد کاهش وزن	۱
تعداد پرش	۱-۴	۱
	۵-۹	۲
	بیش از ۱۰	۳
تعداد انقباضات شکمی		به تعداد
تعداد تکان سگ خیس	۱-۲	۲
	بیش از ۳	۴
نشانه‌های چک شده	اسهال	۲
	دندان ساییدن	۲
	افتادگی پلک	۲
	Wrighing	۳
	لیسیدن آلت تناسلی	۳
	پی قراری	۳

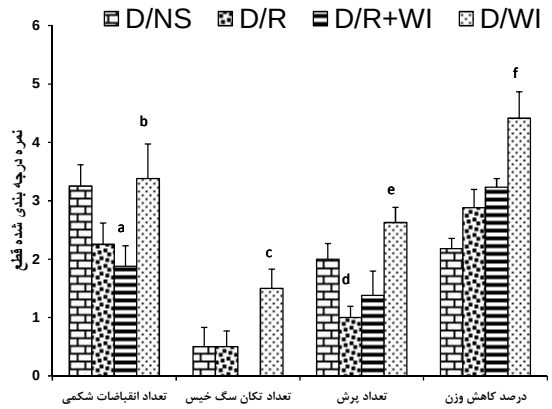
داده ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون های آماری ANOVA یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی برای ارزیابی نشانگان درجه‌بندی شده استفاده گردید. همچنین برای ارزیابی نشانه‌های چک شده از آزمون من‌ویتنی استفاده شد که به‌صورت درصد تعداد موش‌های هر گروه که نشانه چک شده را داشتند؛ بیان گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

موش‌های وابسته به مرفین که تحت استرس بی‌حرکتی و نیز استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب قرار گرفتند (P<۰/۰۰۹)؛ نمره کل قطع مرفین پایین‌تری نسبت به موش‌های وابسته به مرفین بدون استرس بی‌حرکتی (گروه کنترل) داشتند (P<۰/۰۰۰۱). همچنین نمره کل قطع مرفین در گروه استرس حاد غرقه‌سازی در آب بیشتر از گروه استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب بود (P<۰/۰۰۰۱) (نمودار یک).



نمودار ۱ : اثر استرس بی‌حرکتی و استرس حاد غرقه سازی در آب بر نمره کل قطع مرفین ناشی از نالوکسان
D/NS : گروه کنترل؛ D/R : گروه دوم
D/R+WI : گروه سوم؛ D/WI : گروه چهارم
a مقایسه بین گروه‌های دوم و کنترل در نمره کل قطع مرفین (P<۰/۰۲۲)؛ b مقایسه بین گروه‌های سوم و کنترل در نمره کل قطع مرفین (P<۰/۰۰۹)؛ c مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم در نمره کل قطع مرفین (P<۰/۰۰۰۱)



نمودار ۲ : اثر استرس بی‌حرکتی و استرس حاد غرقه سازی در آب بر نشانه های قطع مرفین ناشی از نالوکسان
D/NS : گروه کنترل؛ D/R : گروه دوم
D/R+WI : گروه سوم؛ D/WI : گروه چهارم
a مقایسه بین گروه‌های سوم و کنترل در تعداد انقباضات شکمی (P<۰/۰۲)؛ b مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم در تعداد انقباضات شکمی (P<۰/۰۲)؛ c مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم در تعداد تکان سگ خیس (P<۰/۰۰۲)؛ d مقایسه بین گروه‌های دوم و کنترل در تعداد پرش (P<۰/۰۵)؛ e مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم در تعداد پرش (P<۰/۰۳۳)؛ f مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم در کاهش وزن یک ساعته (P<۰/۰۴۳).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲ : نشانه‌های چک شده قطع مرفین در بین موش‌های وابسته به مرفین تحت استرس بی‌حرکتی و استرس حاد غرقه‌سازی در آب

نشانه‌های چک شده	گروه کنترل (درصد)	گروه دوم (درصد)	گروه سوم (درصد)	گروه چهارم (درصد)
اسهال	۱۰۰	۷۵	۰ *	۵۰ **
افتادگی پلک	۱۰۰	۸۷/۵	۸۷/۵	۱۰۰
دندان قروچه	۸۷/۵	۵۰	۳۷/۵ ***	۱۰۰ #
Writhing	۸۷/۵	۸۷/۵	۶۲/۵	۸۷/۵
لیسیدن آلت تناسلی	۷۵	۲۵ ##	۵۰	۷۵
بی‌قراری	۷۵	۷۵	۷۵	۸۷/۵

گروه اول (کنترل) : مرفین + بدون استرس روزانه بی‌حرکتی + نالوکسان
گروه دوم : مرفین همزمان با القای استرس روزانه بی‌حرکتی (D/R) + نالوکسان
گروه سوم : مرفین همزمان با القای استرس روزانه بی‌حرکتی + استرس حاد غرقه‌سازی در آب + نالوکسان
گروه چهارم : مرفین (بدون استرس روزانه بی‌حرکتی) + استرس حاد غرقه‌سازی در آب + نالوکسان
* مقایسه بین گروه‌های سوم و کنترل (P<۰/۰۰۰۱)؛ ** مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم (P<۰/۰٤)؛ *** مقایسه بین گروه‌های سوم و کنترل (P<۰/۰۲۲)؛ # مقایسه بین گروه‌های چهارم و سوم (P<۰/۰۲۵)؛ ## مقایسه بین گروه‌های دوم و کنترل (P<۰/۰٤۷)

نشانه‌های درجه‌بندی شده مانند انقباضات شکمی (P=۰/۰۳۲، F۲۸،۳=۲/۹۳) در موش‌های وابسته به مرفین تحت استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب و تعداد پرش (P=۰/۰۵، F۲۸،۳=۵/۸) در گروه استرس بی‌حرکتی کمتر از گروه کنترل بود. همچنین تعداد انقباضات شکمی (P=۰/۰۲، F۲۸،۳=۲/۹۳)، تعداد تکان سگ خیس (P=۰/۰۰۲، F۲۸،۳=۵/۵۴)، تعداد پرش (P=۰/۰۳۳، F۲۸،۳=۲/۹۳) و کاهش وزن یک ساعته (P=۰/۰۴۳، F۲۸،۳=۹/۷۱) در گروه استرس حاد غرقه‌سازی در آب بیشتر از گروه استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب بود (نمودار ۲).

با توجه به تعیین نمره کل شدت قطع مرفین در مدل Gellert-Holtzman با استفاده از محاسبه عوامل وزنی مناسب؛ استرس بی‌حرکتی و استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب موجب کاهش معنی‌داری در نشانه‌های درجه‌بندی و نیز نمره کل قطع مرفین ناشی از نالوکسان گردید.

نشانه‌های چک شده در موش‌های وابسته به مرفین تحت استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب مانند اسهال (P<۰/۰۰۰۱) و دندان قروچه (P<۰/۰۲۲) نسبت به گروه کنترل از شدت کمتری برخوردار بودند. نشانه‌های چک شده در گروه استرس حاد غرقه‌سازی در آب مثل اسهال (P<۰/۰۴) و دندان‌قروچه (P<۰/۰۲۵) نسبت به گروه استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب از شدت بیشتری برخوردار بود. راست شدن یا لیسیدن آلت تناسلی (P<۰/۰۴۷) در گروه استرس بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل شدت کمتری داشت. هیچ تغییر آماری معنی‌داری در افتادگی پلک، به خود پیچیدن و بی‌قراری در بین گروه‌ها مشاهده نگردید (جدول ۲).

نشانه‌های چک شده قطع مرفین طی ۳۰ دقیقه مشاهده و به درصد در موش های هر گروه تبدیل گردید. استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب موجب کاهش آماری معنی‌داری در نشانه‌های چک شده قطع مرفین ناشی از نالوکسان گردید (P<۰/۰۵).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه موش‌های وابسته به مرفین در معرض استرس بی‌حرکتی و نیز استرس بی‌حرکتی همراه استرس حاد غرقه‌سازی در آب شدت وابستگی کمتری به مرفین به‌دنبال نالوکسان نشان دادند. موش‌های وابسته به مرفین در معرض استرس حاد غرقه‌سازی در آب شدت وابستگی بالاتری به مرفین به‌دنبال نالوکسان نشان دادند. استرس بی‌حرکتی نقش تعدیل‌کننده‌ای در شدت علایم ترک داشت. در تایید این یافته مطالعات قبلی نشان داده استرس بی‌حرکتی بعضی از شاخص‌های شدت وابستگی را کم می‌کند (۱۲). در مطالعه حاضر استرس بی‌حرکتی موجب کاهش نشانه‌های درجه‌بندی شده مثل تعداد پرش و نشانه‌های چک شده مثل لیسیدن آلت تناسلی گردید. در تایید این یافته در مطالعاتی استرس بی‌حرکتی اثرات نالوکسان را در ایجاد پرش القا شده توسط مرفین کاهش داده و نیز موجب کاهش مدفوع شده است (۱۰و۱۴).

احتمالاً اثر استرس بی‌حرکتی از طریق آزاد شدن اوپیوییدهای درونزاد اعمال می‌شود (۱۲و۲۷). در همین راستا برخی تحقیقات نشان می‌دهند که ACTH به‌دنبال فعال شدن محور HPA در طول استرس مانع افزایش تحمل به اثرات ضددردی مرفین می‌گردد (۱۱).

در مطالعه ما تعداد انقباضات شکمی و نیز اسهال و دندان قروچه در موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی همراه با استرس حاد غرقه‌سازی در آب کمتر از گروه کنترل (بدون استرس) بود. انقباضات شکمی به‌دنبال نالوکسان می‌تواند ناشی از درد و کاهش اوپیوییدهای درونزاد باشد که منطبق با یافته‌های Parikh و همکاران (۲۸) است. بی‌دردی ناشی از استرس از طریق تولید مواد شبه افیون در مغز اعمال می‌گردد (۲۸). در مطالعه جعفری و همکاران استرس آب سرد و شوک الکتریکی به صورت توأم، نشانه‌های اسهال،

www.SID.ir

Archive of SID

خمیازه و دندان قروچه را کاهش داد (۲۹) که منطبق با یافته مطالعه حاضر است. در مطالعه طاهریان و همکاران استرس ناشی از شنا و تزریق گلوکوکورتیکوئید به‌طور قابل توجهی علایم ترک را کاهش دادند (۳۰). احتمالاً استرس شنای حاد به‌دنبال استرس بی‌حرکتی موجب فعال شدن بیشتر محور HPA و نیز افزایش اپی‌نفرین و در نتیجه کاهش نشانه‌های قطع مرفین می گردد (۱۱). در مطالعه Thorsell و همکاران استرس مکرر بی‌حرکتی از طریق کاهش نوروپپتید Y موجب تعدیل نشانه‌های قطع مرفین و خنثی کردن اثر استرس حاد گردید (۳۱). لذا احتمالاً کاهش نوروپپتید Y به‌دنبال استرس بی‌حرکتی نشانه‌های قطع مرفین را کاهش داده است. همچنین نشان داده شده استرس مزمن بی‌حرکتی موجب افزایش دوپامین مغزی می‌شود (۱۷) که تامین کننده کاهش دوپامین مغزی به‌دنبال سندرم ترک است.

در مطالعه Pitman و همکاران اعمال استرس بی‌حرکتی دو ساعت در روز به مدت ۷ یا ۲۱ روز به عنوان استرس مزمن با شدت کم بیان گردید که هیچ کاهش معنی‌داری در سطح کورتیکوسترون در طول ۷ یا ۲۱ روز مشاهده نشد و تغییرات پاسخ کورتیکوسترون در طول روزها نیز معنی‌دار نبود و نتیجه گیری شد احتمال دارد پدیده عادت به محرک‌های مکرر استرس‌زا موجب سازگاری بهتر موجودات به استرس گردد که در نتیجه عدم پاسخ به محرک‌های تکراری روزانه مشاهده می‌شود(۲۰). از سویی دیگر مشاهده شده استرس غرقه‌سازی روزانه در آب در طول ۵ روز (مکرر) موجب تضعیف تغییرات رفتاری می‌گردد و این اثر به‌دنبال تجویز نالتروکسون بلوکه شده است. بنابراین احتمال دارد پپتیدهای اوپیوییدی درونزاد موجب برقراری هومئوستاز در طول استرس مزمن تکراری غرقه‌سازی در آب شده باشند. برعکس استرس غرقه‌سازی در آب برای یک‌بار موجب تغیرات شدید رفتاری گردید که تجویز پلاسمای موش های صحرایی استرس دیده مزمن به این موش های صحرایی موجب تضعیف تغییرات رفتاری مشاهده شده در موش‌های در معرض یک‌بار غرقه‌سازی در آب (به عنوان استرس حاد با شدت بالا) گردید (۲۱). در مطالعه ما نیز مشاهده شد که پاسخ رفتار قطع مرفین به دنبال غرقه‌سازی در آب در موش‌های دچار استرس مزمن با شدت کم تضعیف می‌گردد که احتمالاً پپتیدهای اوپیوییدی درونزاد موجب برقراری هومئوستاز در این موش‌های وابسته به مرفین شده است. در مطالعه قبلی ما نیز مشاهده شد استرس مزمن بی‌حرکتی همراه با یک‌بار غرقه‌سازی در آب موجب کاهش نشانه‌های شبه‌اضطرابی در موش‌های وابسته به مرفین می‌گردد (۱۶).

بر اساس شواهد دیگر ممکن است استرس غرقه‌سازی در آب به عنوان یک مدل آزمایشگاهی PTSD موجب کاهش گیرنده‌های $\alpha 2$ آدرنرژیک شده باشد (۲۴) که به دنبال آن نشانه‌های قطع مرفین افزایش یافته است. چرا که نقش بی‌نظمی سیستم نورآدرنرژیک در سندرم ترک و PTSD مشهود است (۸). برخی تحقیقات نشان می‌دهند هم در مدل آزمایشگاهی و هم انسانی آگونیست‌های آدرنرژیک ازجمله $\alpha 2$، باعث بهبود علایم PTSD و سندرم ترک می‌شود و آنتاگونیست آنها علایم را بدتر می‌کند (۱۷). لذا در مطالعه ما یک‌بار غرقه‌سازی در آب به عنوان استرس حاد با شدت بالا علایم رفتاری قطع مرفین را تشدید نموده است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد استرس حاد با شدت بالا موجب افزایش نشانه‌های قطع در موش‌های وابسته به مرفین می‌گردد که این اثر به‌دنبال استرس مزمن با شدت پایین‌تر خنثی می‌شود. لذا استرس مزمن با شدت کم با یا بدون استرس حاد ناگهانی می‌تواند به عنوان یک روش درمانی در قطع مرفین مطرح باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه هادی صفری برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته روانشناسی از دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر دانشگاه سمنان بود. بدین‌وسیله از آقای رمضان فیروزجایی کارمند دانشکده روانشناسی و علوم تربیتی مهدیشهر تشکر می‌نماییم.

References

1. Houshyar H, Cooper ZD, Woods JH. Paradoxical effects of chronic morphine treatment on the temperature and pituitary-adrenal responses to acute restraint stress: a chronic stress paradigm. J Neuroendocrinol. 2001 Oct;13(10):862-74.

2. Amir S, Brown ZW, Amit Z. The role of endorphins in stress: evidence and speculations. Neurosci Biobehav Rev. 1980; 4(1): 77-86.

3. Goeders NE. The impact of stress on addiction. Eur Neuropsychopharmacol. 2003; 13(6): 435-41.

4. Goeders NE. Stress and cocaine addiction. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Jun; 301(3):785-9.

5. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. Am J Psychiatry. 2007 Aug; 164(8): 1149-59.

6. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y. Anxiety profile in morphine-dependent and withdrawn rats: effect of voluntary exercise. Physiol Behav. 2012; 105(2): 195-202.

7. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. Biochem Pharmacol. 2008 Jan; 75(1): 266-322.

8. Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. J Psychiatry Neurosci. 2000 Mar; 25(2): 125-36.

9. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Trends Neurosci. 1997 Feb; 20(2):78-84.

10. del Rosario CN, Pacchioni AM, Cancela LM. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors. Behav

www.SID.ir

Archive of SID

Brain Res. 2002 Aug; 134(1-2):229-38.

11. Satarian L, Javan M, Fathollahi Y. Epinephrine inhibits analgesic tolerance to intrathecal administrated morphine and increases the expression of calcium-calmodulin-dependent protein kinase IIalpha. Neurosci Lett. 2008 Jan; 430(3): 213-7.

12. Tsukada F, Ohuchi Y, Terunuma T, Sugawara M, Kohno H, Ohkubo Y. Activation of mu-opioid pathway is associated with the canceling effect of footshock stimulus on the restraint stress-induced inhibition of small intestinal motility in rats. Biol Pharm Bull. 2001 Nov; 24(11): 1332-4.

13. Calcagnetti DJ, Holtzman SG. Potentiation of morphine analgesia in rats given a single exposure to restraint stress immobilization. Pharmacol Biochem Behav. 1992 Feb; 41(2): 449-53.

14. King CD, Devine DP, Vierck CJ, Rodgers J, Yezierski RP. Differential effects of stress on escape and reflex responses to nociceptive thermal stimuli in the rat. Brain Res. 2003 Oct; 987(2):214-22.

15. Fazly-Tabatabaey S, Yahyavy H, Farhoudy A, Ebrahimy P, Nikanjam N, Zarindast M. [Effect of swim stress on morphine tolorance in mice]. Physiol Pharmacol. 2004;8(2):109-14. [Article in Persian]

16. Safari H, Miladi Gorji H. [Anxiety-like behavior profile in morphine dependent rats exposed to acute and chronic stress]. Tehran Univ Med J. 2013;70(11):709-16. [Article in Persian]

17. Ferguson AR, Patton BC, Bopp AC, Meagher MW, Grau JW. Brief exposure to a mild stressor enhances morphine-conditioned place preference in male rats. Psychopharmacology (Berl). 2004 Aug; 175(1):47-52.

18. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. Brain Res Brain Res Rev. 1991 Sep-Dec;16(3):223-44.

19. Gameiro GH, Gameiro PH, Andrade Ada S, Pereira LF, Arthuri MT, Marcondes FK, et al. Nociception- and anxiety-like behavior in rats submitted to different periods of restraint stress. Physiol Behav. 2006 Apr; 87(4):643-9.

20. Pitman DL, Ottenweller JE, Natelson BH. Plasma corticosterone levels during repeated presentation of two intensities of restraint stress: chronic stress and habituation. Physiol Behav. 1988; 43(1):47-55.

21. Agrawal A, Jaggi AS, Singh N. Pharmacological investigations on adaptation in rats subjected to cold water immersion stress. Physiol Behav. 2011 Jun; 103(3-4):321-9.

22. Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. J Neurosci. 2002 Mar; 22(5):1914-21.

23. Poor motaabed A, Azizhkany F, Tohydy A. [The effect retraint stress on morphine dependency withdrawal in mice]. Physiol Pharmacol. 2004; 8(1):23-30. [Article in Persian]

24. Cohen H, Zohar J, Matar MA, Zeev K, Loewenthal U, Richter-Levin G. Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder. Neuropsychopharmacology. 2004 Nov; 29(11):1962-70.

25. Gellert VF, Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to morphine drinking solutions. J Pharmacol Exp Ther. 1978 Jun; 205(3):536-46.

26. Miladi-Gorji H, Rashidy-Pour A, Fathollahi Y, Akhavan MM, Semnanian S, Safari M. Voluntary exercise ameliorates cognitive deficits in morphine dependent rats: the role of hippocampal brain-derived neurotrophic factor. Neurobiol Learn Mem. 2011 Oct; 96(3):479-91.

27. Skelton KH, Oren D, Gutman DA, Easterling K, Holtzman SG, Nemeroff CB, et al. The CRF1 receptor antagonist, R121919, attenuates the severity of precipitated morphine withdrawal. Eur J Pharmacol. 2007 Sep; 571(1):17-24.

28. Parikh D, Hamid A, Friedman TC, Nguyen K, Tseng A, Marquez P, et al. Stress-induced analgesia and endogenous opioid peptides: the importance of stress. Eur J Pharmacol. 2011; 650 (2-3): 563-7.

29. Jafari H, Vaez Mahdavi M, GHarabaghy R. [Effects of ICWS and TENS on reduction of withdrawal syndrome signs in rats]. J Qazvin Univ Med Sci. 2001; 5(2): 12-16. [Articel in Persian]

30. Taherian A, Vafaei A, Rashidy-Pour A. [The role of acute stress and glucocorticoids in withdrawal syndrome sings in morphine dependent mice]. Koomesh. 2003; 4(3):33-38. [Articel in Persian]

31. Thorsell A, Carlsson K, Ekman R, Heilig M. Behavioral and endocrine adaptation, and up-regulation of NPY expression in rat amygdala following repeated restraint stress. Neuroreport. 1999 Sep; 10(14):3003-7.

www.SID.ir

Archive of SID

Original Paper

Effect of stress on morphine withdrawal signs in rats

Safari H (M.Sc)[1], Makvand-Hosseini Sh (Ph.D)[2], Miladi-Gorji H (Ph.D)*[3]

[1]Master of Psychology, Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Semnan, Semnan, Iran. [2]Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Semnan, Semnan, Iran. [3]Assistant Professor, Research Center and Department of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Exposure to a stressor generates a wide variety of adaptive responses and alters the pharmacological effects of opioids. Common neural pathways are activated by morphine and stress. This study was done to determine the effect of chronic restraint stress and acute water immersion stress on the severity of naloxone precipitated morphine withdrawal manifestation in morphine-dependent rats.

Methods: In this experimental study, 32 adult male Wistar rats were allocated into four groups equally including: morphine-dependent - no chronic restraint stress (D/NS) (Control), morphine-dependent with chronic restraint stress (D/R), morphine-dependent with acute water immersion stress (D/WI) and morphine-dependent with chronic restraint stress under acute water immersion stress (D/R+WI). Rats were injected with bi-daily doses (10 mg/kg/bw, sc, at 12h intervals) of morphine over a period of 10 days in the presence or absence of restraint stress (1 h/day). On day 11, immediately after naloxone hydrochloride injection (2mg/kg/bw, ip), withdrawal manifestation were recorded. Water immersion stress was performed prior to naloxone injection in D/WI and D/R+WI groups.

Results: The overall score of morphine withdrawal was significantly lower in D/RS and D/RS+WI rats in compared to controls ($P<0.05$). Among the graded signs, the mean number of abdominal contractions and jumps was reduced in D/RS+WI and D/RS rats in compared to control groups ($P<0.05$). Among the checked signs, the number of rats per group with erection and genital grooming were reduced in restraint rats by 25% than control group ($P<0.05$).

Conclusion: Chronic restraint stress with or no acute water immersion stress diminished severity of dependency on morphine. Thus, restraint stress may be applied as a method to ameliorate some of the withdrawal behavioural consequences of morphine.

Keywords: Morphine dependence, Stress, Rat

*** Corresponding Author: Miladi-Gorji H (Ph.D), E-mail: miladi331@yahoo.com**

Received 6 May 2014 **Revised** 29 Nov 2014 **Accepted** 14 Dec 2014

Cite this article as: Safari H, Makvand-Hosseini Sh, Miladi-Gorji H. [Effect of stress on morphine withdrawal signs in rats]. J Gorgan Uni Med Sci. 2015; 17(2): 45-51. [Article in Persian]
www.SID.ir