مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره هجدهم / بهار۱۳۹۲/ ۳۹-۲۷

بررسی تاثیر کاربنوکسولون برعلائم قطع مصرف مورفین در موش صحرایی

سارو خطیبی بانه[۱]، اسماعیل ایزدپناه[۲]، سهیلا ابراهیمی وسطی کلایی[۳]، علی عبدالملکی[۴]، مجید قادری[۵]، کامبیز حسن زاده[۶]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، مجتمع علوم پایه و کشاورزی، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

۲. استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳. استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

۴. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی همدان، همدان، ایران

۵. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۶. استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسئول) تلفن ثابت: ۰۸۷۱-۶۱۳۱۴۰۱
kambizhassanzadeh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: مکانیسمهای دقیق وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز به طور کامل شناخته نشده اند. از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با مواد و داروهایی که بتوانند این علایم را کاهش دهند صورت گرفته است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر کاربنوکسولون (مهار کنندهٔ اتصالات شکافی) بر علایم قطع مصرف مورفین در موش صحرایی نر می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه که به‌صورت تجربی انجام شده، موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague Dawley در محدودهٔ وزنی ۲۷۵- ۲۲۵ گرم بطور تصادفی در گروه‌های ۸ تایی وارد مطالعه شدند. به منظور القای وابستگی مورفین به روش دوزهای فزاینده در یک دورهٔ ۹ روزه به صورت زیر جلدی به هر حیوان تزریق شد (روز اول ۵ mg/kg، روز دوم و سوم ۱۰mg/kg، روز چهارم و پنجم ۱۵ mg/kg، روز ششم و هفتم ۲۰ mg/kg و روز هشتم و نهم ۲۵mg/kg). در روز نهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مورفین، به گروه کنترل سالین (۱ ml/kg) و به ۴ گروه درمانی به ترتیب کاربنوکسولون دردوزهای ۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد و مجدداً نیم ساعت بعد به همهٔ گروه‌ها نالوکسان (۴ mg/kg, ip) تزریق گردید و به مدت ۶۰ دقیقه علایم سندرم محرومیت شامل (پرش، ایستادن روی پاها، تیمار کردن آلت تناسلی، کشیدن شکم روی زمین، تیمار کردن بدن و حرکات شبیه سگ خیس) ثبت شد.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که کاربنوکسولون نه تنها علایم قطع مصرف را به صورت جداگانه کاهش داد، بلکه توانست علایم تام سندرم ترک را نیز به طور معنی داری کاهش دهد ($P< ۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده، کاربنوکسولون در کاهش علایم قطع مصرف مورفین موثر بوده است.

کلمات کلیدی: کاربنوکسولون، مورفین، علایم قطع مصرف مورفین، وابستگی

وصول مقاله:۹۰/۱۲/۶ اصلاحیه نهایی:۹۱/۳/۲۲ پذیرش:۹۱/۶/۱۹

مقدمه

امروزه مورفین به عنوان ضد درد مخدری قوی به طور عمده برای تسکین دردهای شدید مورد استفاده قرار می گیرد. از دیرباز وابستگی به اپیوئیدها از مشکلات مصرف مزمن این دسته از داروها بوده است. در این زمینه یافتن داروها و یا

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

مسیرهای کاهندهٔ وابستگی و علایم قطع مصرف، به ترک اعتیاد خصوصاً در مرحلهٔ سم زدایی کمک شایانی خواهد کرد. وابستگی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تعادلی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی در سیستم عصبی می‌شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، چون این سطح تعادلی به هم می‌خورد، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف مادهٔ اپیوئیدی از بین می‌رود (۱). وابستگی به اپیوئیدها دارای علایم جسمی (وابستگی جسمی) و روانشناختی (وابستگی روانی) می‌باشد. وابستگی شدیدی که به این داروها از لحاظ جسمانی و روانی پیش می‌آید درمان را با مشکلات زیادی روبرو کرده و ترک اعتیاد را مشکل تر می‌سازد. مطالعات مختلف در زمینه‌ی داروها و عواملی که بتواند تحمل و وابستگی را کاهش دهند صورت گرفته و همگی بیان‌کننده‌ی این هستند که جهت کاهش این علایم شناخت مکانیسم‌های دخیل در وابستگی ضروری است (۲، ۳). یکی از مهمترین شاخه‌های مطالعه در نوروفارماکولوژی بررسی مکانیسم‌های بروز وابستگی به اپیوئیدها و یافتن راه‌هایی برای جلوگیری و یا به تعویق انداختن آن‌ها می‌باشد که در صورت توانایی جلوگیری از بروز این پدیده‌ها، قادر خواهیم بود تا برای یکی از بزرگترین معضلات ناشی از مصرف مواد مخدر یعنی مسئله اعتیاد نیز راه حل پیدا بکنیم.

تاکنون مطالعات زیادی در این خصوص صورت پذیرفته و مکانیسم‌های متعددی برای بروز وابستگی پیشنهاد شده است. مطالعات حاکی از دخالت مراکز مختلف سیستم اعصاب مرکزی از جمله لوکوس سرلئوس در بروز علایم محرومیت هستند (۴). سیستم نورآدرنرژیک لوکوس سرلئوس از طریق انشعابات وسیعی که به هسته‌های مختلف مغز ارسال می کند، درحافظه، یادگیری و تمرکز و در کل فعالیت‌های شناختی نقش موثری دارد. مصرف اپیوئیدها به شکل حاد، میزان تخلیه های نورونی در لوکوس سرلئوس را کاهش می‌دهند که این کار از طریق مهار آدنیلیل سیکلاز (AC) و فعال شدن کانال‌های پتاسیمی صورت می گیرد (۵). تحت درمان مزمن با اوپیوئیدها میزان تخلیه نورونی در لوکوس سرلئوس به سمت سطح قبل از درمان پیش می رود که دلیل آن افزایش جبرانی در فعالیت و حساسیت AC و تولید cAMP است. بازگشت تخلیه‌های نورونی از سطوح مهاری به سطوح قبل از درمان نشانگر افزایش وابستگی و تحمل نسبت به اوپیوئیدها می‌باشد. توقف ناگهانی در درمان اپیوئیدی یا مصرف آنتاگونیست‌ها سبب افزایش تخلیه‌های نورونی در لوکوس سرلئوس به میزان بیشتر از دوره قبل از مصرف می‌شود (۵). همچنین محققین با مشاهده تاثیر بلوک کننده‌های اتصالات شکافی (Gap Junction) بر عملکرد لوکوس سرلئوس به وجود و نقش احتمالی این ساختارها در فعالیت لوکوس سرلئوس پی بردند (۶). اتصالات شکافی ساختارهای تشکیل دهنده‌ی کانال در غشاهای پلاسمایی سلول‌ها هستند که سبب برقراری ارتباطات الکتریکی و متابولیک در انواع سلول‌های موجود در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) می شوند (۷).

با توجه به نقش ارتباطات الکتریکی در آزادسازی نوراپی‌نفرین از لوکوس سرلئوس، به نظر می رسد عوامل مهار کنندهٔ اتصالات شکافی بتوانند آزادسازی نوراپی‌نفرین از این ناحیه را کاهش دهند. مطالعات پیشین حاکی از نقش مهار کننده‌های اتصالات شکافی از جمله کاربنوکسولون در مهار تشنج در مدل های مختلف ایجاد صرع می باشند (۸، ۹).

بدین منظور پس از بررسی متون، با توجه به تشابه تخلیه‌های الکتریکی تشنج و علایم قطع مصرف اپیوئیدها، کاربنوکسولون که یک ماده‌ی مشتق از عصارهٔ گیاه شیرین بیان و دارای اثرات قدرتمند مهار کنندگی اتصالات شکافی (Gap Junction) می باشد، انتخاب گردید تا تاثیر آن بر علایم قطع مصرف مورفین بررسی شود. لازم به ذکر است

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

که در رابطه با تاثیر کاربنوکسولون بر علایم قطع مصرف اپیوئیدها تاکنون مطالعه‌ای صورت نگرفته است.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تجربی بوده و حیوانات مورد مطالعه موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی (Sprague Dawley) در محدوده‌ی وزنی ۲۷۵-۲۲۵ گرم بودند. تمامی رت‌ها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات انستیتو پاستور تهران تهیه و بعد از انتقال به حیوانخانه‌ی دانشگاه علوم پزشکی کردستان در قفس‌های جداگانه و در دمای ۲ °C ±۲۲ و سیکل ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی نگهداری شدند. در تمام مدت حیوانات آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. در تمامی گروه ها سه روز قبل از انجام آزمایشات و مطالعات رفتاری هر روز دوبار و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه حیوانات با محیط آزمایش، آزمایشگر و محفظه‌ی استوانه‌ای آشنا می‌شدند تا استرس ناشی از تغییر محل زندگی و تماس با آنها به حداقل ممکن برسد. همچنین هر روز قبل از انجام تزریقات، موش ها با ترازوی دیجیتالی وزن شده و مقدار تزریقات، برحسب وزن حیوانات تنظیم می‌شد.

گروههای مورد مطالعه

تعداد ۸ گروه موش صحرایی نر (۸ سر در هر گروه) به ترتیب زیر و به صورت تصادفی وارد مطالعه شدند:

-گروه های کنترل

دو گروه از حیوانات به مدت ۹ روز (روزی ۲ بار)، نرمال سالین(۱ ml/kg, ip) یا مورفین (طبق الگوی دوز افزایشی) دریافت کرده و در روز آخر نیم ساعت بعد از تجویز نرمال سالین (حامل کاربنوکسولون)، نالوکسان (۴ mg/kg, ip)، تجویز و بلافاصله پس از انتقال به محفظه‌ی استوانه‌ای به مدت ۶۰ دقیقه رفتار حیوانات توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید.

گروه های دریافت کننده کاربنوکسولون یا دیزوسیلپین (MK-801)

شش گروه از حیوانات پس از ایجاد وابستگی به مورفین مشابه گروه‌های قبلی در روز نهم، نیم ساعت بعد از تزریق دوز صبحگاهی مورفین، به ترتیب کاربنوکسولون با دوزهای (۱۰۰ mg/kg ,ip و۵۰ و۲۵ و۵) یا MK-801 mg/kg ۰/۱ یا موثرترین دوز کاربنوکسولون (۱۰۰ mg/kg ,ip) به همراه MK-801 ۰/۰۵ mg/kg به صورت تک دوز دریافت کردند، پس از نیم ساعت، نالوکسان (mg/kg, ip ۴) تجویز شد و بلافاصله علایم سندرم محرومیت به مدت ۶۰ دقیقه توسط دوربین فیلمبرداری ثبت گردید (۱۰).

روش ایجاد وابستگی

جهت ایجاد وابستگی به مورفین، حیوانات به مدت ۹ روز، روزی دوبار هر ۱۲ ساعت یک بار (۸ صبح-۸ شب) مورفین طبق الگوی دوز افزایشی دریافت کردند. روز اول mg/kg, Sc ۵ ، روز دوم و سوم mg/kg, Sc ۱۰ ، روز چهارم و پنجم mg/kg, Sc ۱۵، روز ششم و هفتم mg/kg, Sc ۲۰، روز هشتم و نهم mg/kg, Sc ۲۵ و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد (۱۱).

القاء سندرم محرومیت مورفین

پس از وابسته کردن حیوانات، در روز نهم یک ساعت بعد از دریافت دوز صبحگاهی مورفین (آخرین دوز مورفین) و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان ۴ mg/kg به صورت داخل صفاقی(ip) به حیوان تزریق شد.

بررسی میزان بروز علایم قطع مصرف در گروه‌های درمانی و کنترل:

جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز ۴ mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه‌ی استوانه‌ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندرم محرومیت شامل: پرش (Jumping)، ایستادن روی پاها

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

(Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake)، تیمار کردن آلت تناسلی (Genital grooming) و تیمار کردن بدن (Body grooming) در طی ۶۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۰).

محاسبه‌ی امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score)

به منظور جمع بندی علایم و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده و تعیین شدت سندرم قطع مصرف بر اساس مطالعات پیشین و سیستم تعدیل شده‌ی محققان دیگر (۹)، علایم مختلف قطع مصرف، ارزش گزاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد (طبق جدول ۱) تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمع بندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علایم تحت عنوان امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت‌های حیوانات در بروز علایم مختلف، بکار گیری این رابطه به ما کمک می کند تا شاخصی کلی برای بروز علایم داشته باشیم.

جدول ۱: ارزش های داده شده به علایم مختلف سندرم ترک (۱۰)

رفتار (علامت سندرم ترک)	فاکتور وزنی (ارزش داده شده به علامت مورد نظر)
تعداد پرش	۵
تعداد ایستادن روی پاها	۵
تعداد کشیدن شکم روی زمین	۱۰
تعداد حرکات شبیه سگ خیس	۱۰
مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی	۱۰
مدت زمان تیمار کردن بدن	۲۰

آنالیز آماری

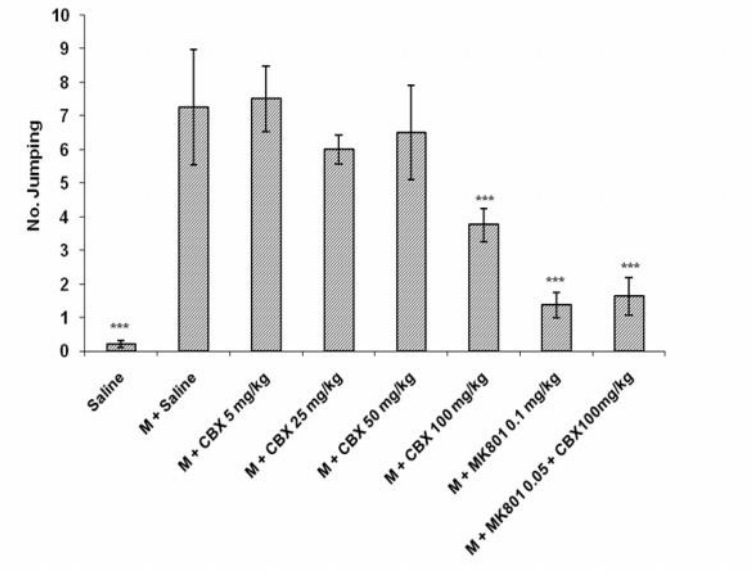
نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شد. اختلاف بین گروه ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تحلیل گردید. در صورت وجود رابطه ی معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

مقایسه تعداد پرش در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود، کاربنوکسولون در دوز mg/kg ۱۰۰ در مقایسه با گروه کنترل (مورفین- سالین) به طور معنی‌داری رفتار پرش را کاهش داد ($P< ۰/۰۰۱$). ولی در دوزهای۲۵،۵ و ۵۰ mg/kg اثر معنی‌داری بر این رفتار نداشت.

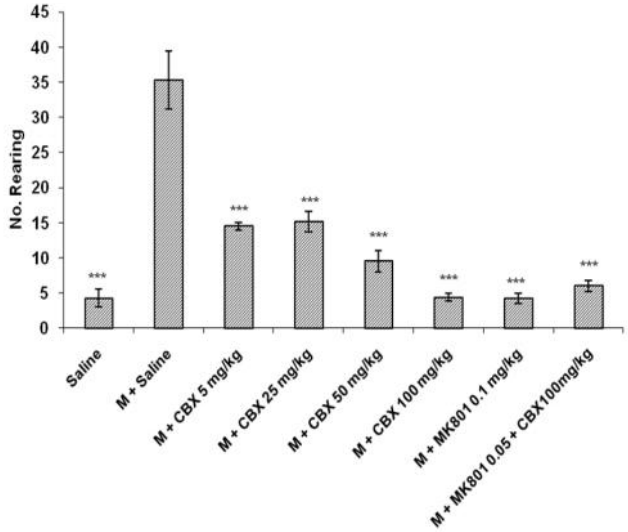
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]



نمودار ۱: مقایسه تعداد پرش (Jumping) در گروه‌های مختلف دریافت کننده‌ی سالین، مورفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون، و مرفین- دیزوسیلپین (MK801) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.
$N= ۸$ ، $P< ۰/۰۰۱$ ***، مرفین = M، کاربنوکسولون = CBX

مقایسه تعداد ایستادن روی دوپا در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۲ مشاهده می شود، کاربنوکسولون در تمام دوزها به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل مورفین – سالین تعداد ایستادن روی دوپا را کاهش داد ($P< ۰/۰۰۱$).

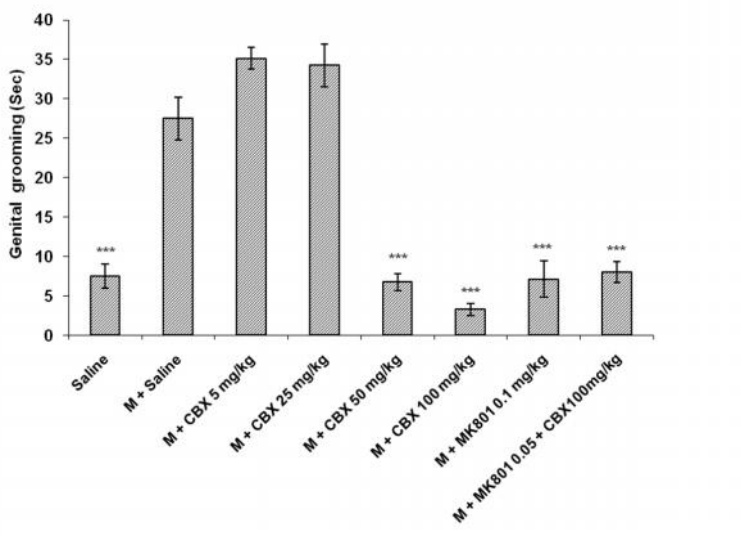


نمودار ۲: مقایسه تعداد ایستادن روی پاها (**Rearing**) در گروه‌های دریافت کننده‌ی سالین، مرفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین(**MK801**) **در مدت ۶۰ دقیقه**. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با $P< ۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد. $N=۸$ ، $P< ۰/۰۰۱$ ***، مرفین = **M**، کاربنوکسولون = **CBX**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

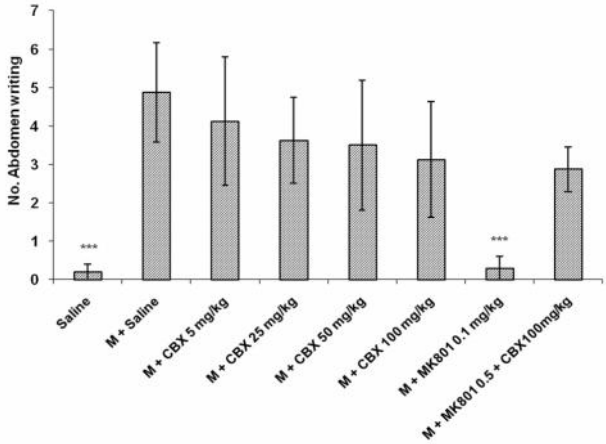
مقایسه مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۳ مشاهده می شود، کاربنوکسولون در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg به طور معنی‌داری مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی را کاهش داد (P< ۰/۰۰۱). ولی در دوزهای mg/kg ۵ و۲۵ اثر معنی‌داری بر این رفتار نداشت.



نمودار ۳: مقایسه مدت زمان تیمار کردن آلت تناسلی(**Genital grooming**) درگروههای دریافت کننده ی سالین، مرفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین (**MK801**) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد می باشد. تفاوت با P< ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد. N=۸ ، P< ۰/۰۰۱ ***، مرفین = **M**، کاربنوکسولون = **CBX**

مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین در گروه های مختلف تحت مطالعه: همانطور که در نمودار ۴ مشاهده می شود، کاربنوکسولون درتمام دوزهای این مطالعه اثر معنی‌داری بر رفتار کشیدن شکم روی زمین نداشت.

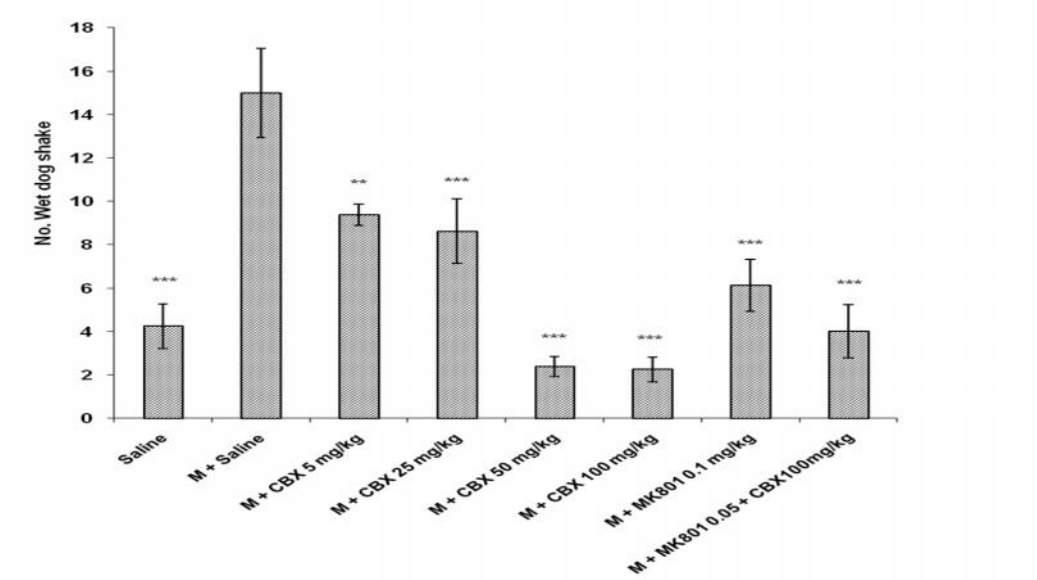


نمودار ۴: مقایسه تعداد کشیدن شکم روی زمین (**Abdomen writing**) در گروه های دریافت کننده ی سالین، مرفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین (**MK801**) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد می باشد. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد می باشد. تفاوت با p< ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد. N=۸ ، P< ۰/۰۰۱ ***، مرفین = **M**، کاربنوکسولون = **CBX**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس در گروه های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۵ مشاهده می شود، کاربنوکسولون در دوزهای mg/kg ۵۰،۲۵ و۱۰۰با $P< ۰/۰۰۱$ و در دوز mg/kg ۵ با $P< ۰/۰۱$ رفتار حرکات شبیه سگ خیس را کاهش داد.

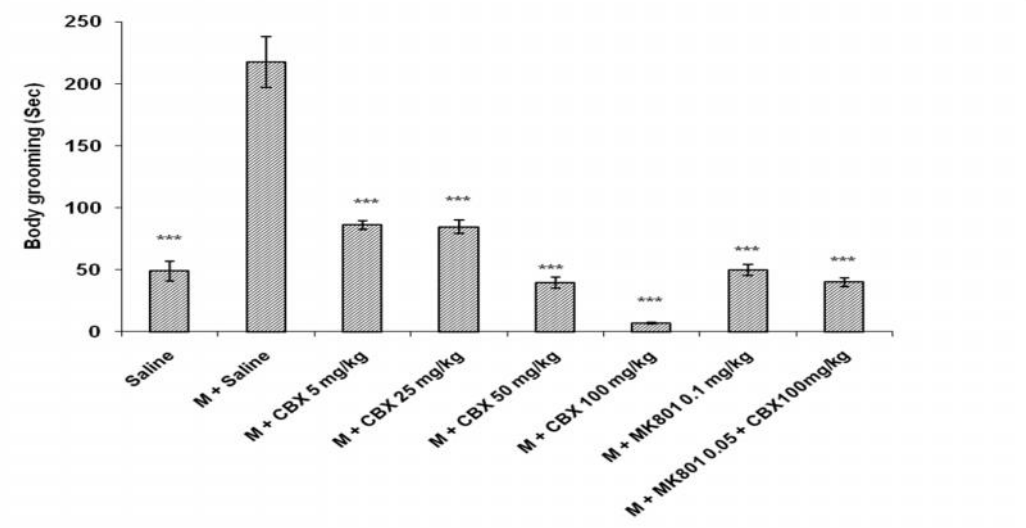


نمودار۵: مقایسه تعداد حرکات شبیه سگ خیس(Wet dog shake) در گروه های دریافت کننده ی سالین، مرفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین(MK801) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با $P< ۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد. $N=۸$ ، $P< ۰/۰۰۱$ ***،$P< ۰/۰۱$ **، مرفین = M، کاربنوکسولون = CBX

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

مقایسه مدت زمان تیمار کردن بدن در گروه های مختلف تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۶ مشاهده می شود، کاربنوکسولون در تمامی دوزها بـه طـور معنـی‌داری مـدت زمـان تیمـار کـردن بـدن را کاهش داد (P< ۰/۰۰۱).



نمودار ۶: مقایسه مدت زمان تیمار کردن بدن(Body grooming) در گروه های دریافت کننـده ی سـالین، مـرفین- سـالین، مـرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین(MK801) در مدت ۶۰ دقیقه. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد می باشـد. هـر سـتون بیـانگر میـانگین ± خطـای اسـتاندارد مـی باشـد. تفـاوت بـا P< ۰/۰۵ معنـی دار تلقـی شـد. N =۸ ، P< ۰/۰۰۱ *، مـرفین = M، کاربنوکسولون = CBX**

تاثیر مصرف دیزوسیلپین بر روند بروز علایم قطـع مصرف مورفین

بر اساس نتایج بدست آمـده کـه در همـه نمودارهـا مشـاهده می‌شود، دیزوسـیلپین بـا دوز ۰/۱ mg/kg بـه عنـوان گـروه کنترل مثبت به طور معنی داری تمامی علایـم قطـع مصـرف مورفین را کاهش داد (P< ۰/۰۰۱).

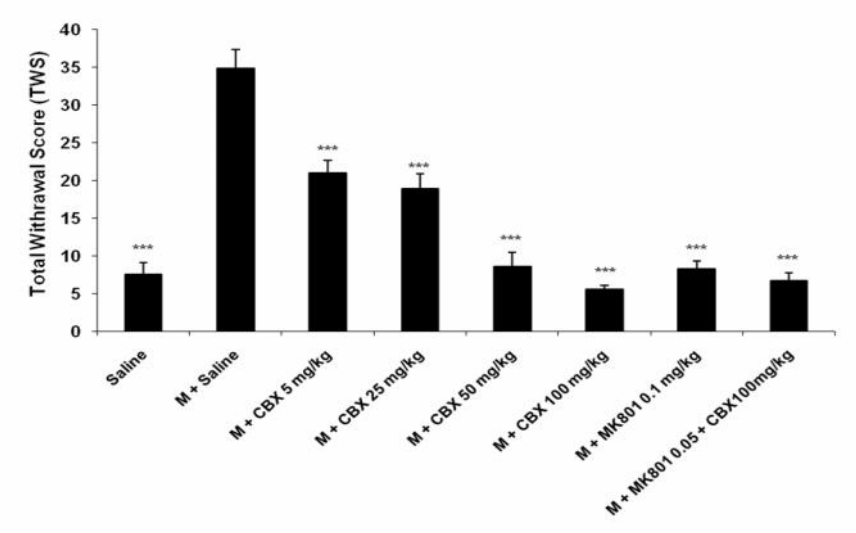
تاثیر مصرف توام کاربنوکسولون و دیزوسیلپین بـر روند بروز علایم قطع مصرف مورفین

نـتایج نشـان داد که تجـویز موثرترین دوز کاربنوکسـولون (۱۰۰ mg/kg) به همراه دیزوسیلپین (MK801) با دوز (۰/۰۵ mg/kg) به طور معنی داری تمام علایم قطع مصرف (به جز تعداد کشیدن شکم روی زمین) را با P< ۰/۰۰۱ کاهش داد (نمودارهای ۱ تا ۷).

مقایسه مجموع علایم سندرم ترک بر اساس امتیـاز کل (TWS) در گروه های تحت مطالعه

همانطور که در نمودار ۷ مشاهده می شـود، کاربنوکسـولون در تمامی دوزهای مورد استفاده در این مطالعه، بطـور معنـی داری علایم تام سندرم ترک را کاهش داد (P< ۰/۰۰۱).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]



نمودارv: نمودار مجموع علایم سندرم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه های مختلف دریافت کننده ی سالین، مرفین- سالین، مرفین- کاربنوکسولون و مرفین- دیزوسیلپین(MK801) نشان داده شده است. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. هر ستون بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد می باشد. تفاوت با $p<0/05$ معنی دار تلقی شد. N=۸ ، P< ۰/۰۰۱ ***، مرفین = M، کاربنوکسولون = CBX

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار نشان که کاربنوکسولون علایم قطع مصرف مورفین را به طور معنی داری کاهش می‌دهد (P< ۰/۰۰۱). مطالعات نشان داده اند که مصرف حاد مورفین، آنزیم آدنیلیل سیکلاز را مهار می کند و با این عمل باعث کاهش تشکیل cAMP می‌شود. از طرفی مصرف مزمن مورفین سبب یک افزایش ثانویه در بیان آدنیلیل سیکلاز شده تا اینکه تولید cAMP در حضور مورفین به حالت طبیعی برگردد. همچنین در هنگام ترک حاد مورفین یک افزایش جهشی در تولید cAMP اتفاق می‌افتد که باعث بروز علایم سندرم ترک می‌شود (۱۲). همچنین نشان داده شده است که با مزمن شدن مصرف اپیوئیدها تحمل و وابستگی اتفاق می‌افتد که ناشی از تغییرات تطابقی در گیرنده‌ها، ترانسپورترها و پیامبرهای ثانویه است. همچنین طی پروسه های مزبور حوادث دیگری از جمله افزایش آدنیلیل سیکلاز و برخی نوروترانسمیترها صورت می پذیرد که عمدتاً این تغییرات ناشی از تداخل در بیان ژنی فاکتورهای موثر در این پروسه ها می باشد (۱۳). علایم سندرم قطع مصرف در ترک ناگهانی مورفین همراه با تغییراتی در سطح نوروترانسمیترها از جمله گلوتامات است (۱۴). علایم قطع مصرف به عنوان یک شاخص موثر در مفهوم وابستگی مطرح می باشند، به این معنی که هر چه میزان وابستگی شدیدتر باشد، بروز علایم قطع مصرف نیز شدیدتر خواهد بود. در رابطه با مفهوم وابستگی بر اساس مطالعات پیشین این پدیده در دو فاز مورد بررسی قرار گرفته است: ۱- فاز القاء که در آن در مسیرهای سیگنالینگ سیستم عصبی یک تطابق ایجاد می شود. ۲- فاز بروز علایم قطع مصرف.

نتایج بررسی‌های پیشین حاکی از آن است که یکی از هسته‌های مغزی که در بروز رفتارهای قطع مصرف از اهمیت خاصی برخوردار است، هسته‌ی لوکوس سرلئوس نام دارد. لوکوس سرلئوس، که مکانش روی منطقه‌ی جانبی شکمی بطن چهارم است، شامل حدود ۱۵۰۰ نورون در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

موش‌های صحرایی برآورد شده است (۱۵). بر اساس یافته‌های پیشین تعداد گیرنده های اپیوئیدی در هسته‌های لوکوس سرلئوس خیلی بالا است از این رو این هسته منطقه‌ی خوبی برای مطالعه علایم قطع مصرف شناخته شده است (۱۶). لوکوس سرلئوس در رها کردن نور آدرنالین در ارتباطات الکتریکی نقش دارد و بر اساس مطالعات گذشته با مشاهده‌ی اثر مهار کننده‌های شکافی بر عملکرد این هسته (۶). به نظر می رسد، نقش احتمالی آن در ارتباط با اتصالات شکافی مطرح باشد. مطالعات قبلی نشان داده اند که با تزریق آنتاگونیست‌های اپیوئیدی درون هسته‌ی لوکوس سرلئوس یک موش وابسته به مورفین، علایم قطع مصرف را می توان القاء کرد (۴). افزایش فعالیت نورون‌های لوکوس سرلئوس علت اصلی بروز برخی از نشانه‌های مشاهده شده متعاقب بروز علایم قطع مصرف می‌باشد. تصور می شود بخشی از این افزایش فعالیت به تغییرات ذاتی نورون‌های این مسیر بخصوص در افزایش بیان ژنی آدنوزین مونو فسفات حلقوی(cAMP) وابسته باشد (۱۷، ۱۸). همچنین تغییرات تطابقی مشابهی در مناطق دیگری از مغز، از قبیل ناحیه ی تگمنتال شکمی (VTA) بعد از مصرف مزمن اپیوئیدها مشاهده شده است (۱۹، ۲۰).

نتایج مطالعات دیگر نقش NO و NMDA را در وابستگی و بروز علایم سندرم محرومیت نشان داده اند (۲۱، ۲۲). همان طور که در مقدمه بیان شد، رسپتورهای اسیدهای آمینه‌ی تحریکی خصوصا رسپتور NMDA در تحمل و وابستگی به اپیوئیدها نقش دارند (۲۱، ۲۳). آنتاگونیست‌های رسپتورهای NMDA و مهارکننده‌های نیتریک اکساید (NO) سنتتاز تحمل و وابستگی به اپیوئیدها را کاهش می‌دهند (۲۴).

نتایج حاصل از مطالعه ی حاضر نشان داد که تجویز دوزهای فزاینده‌ی مورفین به مدت ۹ روز سبب ایجاد وابستگی به مورفین و متعاقب آن تجویز نالوکسان (۴mg/kg,ip) به صورت معنی‌داری باعث ایجاد علایم سندرم محرومیت شد ($P<۰/۰۰۱$).

در بخش دیگری از مطالعه‌ی حاضر، کاربنوکسولون به عنوان مهارکنندهٔ اتصالات شکافی اثر معنی‌داری بر کاهش علایم سندرم ترک داشته و در دوزهای مختلف به غیر از رفتار (کشیدن شکم روی زمین) سایر رفتارهای تحت مطالعه را به طور معنی‌داری کاهش داد.

نتایج حاصل از مطالعات دیگرنشان داده است که مهار کننده‌های اتصالات شکافی از جمله کاربنوکسولون در مهار تشنج در مدل‌های مختلف ایجاد صرع موثر بوده اند (۸، ۹). بعضی یافته های دیگر حاکی از آنند که کاربنوکسولون به همراه داروهایی مانند والپروات سدیم، گاباپنتن، دیازپام و فنوباربیتال سبب بهبود عملکرد داروها و کنترل مناسب و پیشگیرانه‌ی تشنج در مدل‌های ایجاد صرع شد (۲۵). از طرف دیگر تجویز سیستمیک کاربنوکسولون (mg/kg ۴۰-۵) توانست شدت تشنجهای جنرالیزه ابسنس را کاهش دهد. با توجه به تشابه تخلیه های الکتریکی تشنج و علایم قطع مصرف اپیوئیدها، انتظار بر این بود که کاربنوکسولون به عنوان مهارکننده‌ی اتصالات شکافی علایم قطع مصرف مورفین را کاهش دهد. یافته های به دست آمده از این مطالعه در رابطه با کاهش بروز علایم قطع مصرف، موید نتایج قبل بوده است. البته لازم به ذکر است همانطور که در مقدمه نیز اشاره شد، در رابطه با تاثیر کاربنوکسولون بر علایم قطع مصرف تا کنون مطالعه ای صورت نگرفته است.

هر چند که در رابطه با وابسته به دوز بودن نتایج این بررسی مطالعات تکمیلی لازم است، اما با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می رسد که تاثیر کاربنوکسولون بر علایم قطع مصرف وابسته به دوز باشد. در رابطه با احتمال بروز عوارض جانبی ناشی از کاربنوکسولون به عنوان مهار کننده اتصالات شکافی، اشاره به این نکته لازم است که با توجه به اینکه در مطالعات دیگر از دوزهای مشابه جهت پیشگیری از بروز

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

تشنج استفاده شده و در عین حال عوارض خاصی گزارش نشده (۲۵، ۲۶) و از طرفی در مطالعه ما نیز رفتار غیر طبیعی یا عوارض خاصی مشاهده نشد، بنابراین به نظر می رسد کاربنوکسولون در دوزهای بکار رفته و بصورت تک دوز عارضه جانبی شدیدی نداشته باشد.

به دلیل تنوع بروز علایم قطع مصرف و تاثیر بروز یک یا چند رفتار بر فرکانس بروز سایر رفتارها، بررسی تاثیر داروها بر شدت بروز عوارض قطع مصرف امری پیچیده است، لذا بررسی تاثیر عوامل مختلف بر شدت بروز علائم قطع مصرف با در نظر گرفتن هر یک از علایم به تنهایی با توجه به بزرگ بودن خطای معیار امری مشکل است، بنابراین برای رفع این نقیصه بر اساس مطالعات قبلی برای هر یک از علایم سندرم قطع مصرف امتیازی در نظر گرفته شد و مجموع امتیازها، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه براساس سیستم امتیازبندی تعدیل شده (۱۰) و استفاده از این سیستم، در مجموع شاخصی مناسب برای بررسی شدت سندرم قطع مصرف بر اساس امتیاز کل به دست آمد. همچنین به دلیل فیلمبرداری و مشاهده‌ی دقیق رفتارها، اکثر علایم رفتاری ثبت شد و به دلیل قرار دادن حیوان‌ها در محفظه‌ی استوانه‌ای و حذف عوامل مزاحم محیطی، امکان ثبت دقیق تر رفتارهای حیوانات با مشاهده ی دقیق فیلم ها میسر شد. در بخش دیگری از مطالعه، به بررسی اثر یک آنتاگونیست گیرنده ی NMDA به نام دیزوسیلپین (MK801) پرداختیم. با توجه به اینکه تاثیر مفید آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA در کاهش علایم قطع مصرف به اثبات رسیده است لذا از این دارو به عنوان یک عامل کنترل مثبت با تاثیرات شناخته شده بر علایم قطع مصرف پرداختیم تا روند کاهش علایم را با کاربنوکسولون مقایسه نماییم. نتایج نشان داد که دیزوسیلپین (MK801) با دوز(۰/۱ mg/kg) به طور معنی داری ($P< ۰/۰۰۱$) تمامی علایم قطع مصرف مورفین را کاهش داد. همانطور که پیشتر در مقدمه توضیح داده شد، گیرنده های NMDA نقش مهمی در پدیده‌ی تحمل و وابستگی دارند و عوامل آنتاگونیزه کننده‌ی این گیرنده ها شدت وابستگی و علایم قطع مصرف را کاهش می دهند، بنابراین در این مطالعه از دیزوسیلپین (MK801) به عنوان یک داروی استاندارد در کاهش علایم قطع مصرف و مقایسه‌ی اثر آن با کاربنوکسولون استفاده شد. همانطور که در بخش نتایج مشاهده شد موثرترین دوز سیستمیک کاربنوکسولون دوز ۱۰۰ mg/kg بود، اثر این دوز، مشابه دیزوسیلپین (MK801) با دوز (۰/۱ mg/kg) بوده و از آن جا که دیزوسیلپین دارای اثرات سمی نسبتا زیادی است، در بخشی از کار به ترکیب کاربنوکسولون با دوز ۱۰۰ mg/kg و دیزوسیلپین با دوز ۰/۰۵ mg/kg پرداختیم. نتایج نشان داد که این ترکیب نیز تا حدود زیادی و با اختلاف معنی‌داری علایم قطع مصرف مورفین را کاهش می دهد و نتایج این گروه با گروه دیزوسیلپین با دوز ۰/۱ mg/kg تفاوت معنی‌داری نداشت. با توجه به اینکه نتایج بدست آمده از این دو گروه اختلاف معنی داری نداشت به نظر می رسد که ترکیب کاربنوکسولون و دیزوسیلپین تاثیرات سینرژیستی در کاهش علایم قطع مصرف نداشته باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که کاربنوکسولون علایم سندرم محرومیت مورفین را کاهش داد و احتمالا مکانیسم این اثر مهار اتصالات شکافی در سیستم اعصاب مرکزی می باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر گرفته از پایان نامه دانشجوی و با مساعدت دانشگاه علوم پزشکی کردستان و دانشگاه پیام نور تهران

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

انجام شد و نویسندگان این مقاله بدین وسیله مراتب قدردانی خود را ابراز می دارند.

References

1. Nestler E J. Molecular neuropharmacology. 4 th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001.p. 355-380.
2. Ueda H, Ueda M. Mechanism's underlying morphine analgesic tolerance and dependence. Front Biosci 2009;1:5260-5272.
3. Raith K, Hochhaus G. Drugs used in the treatment of opioid tolerance and physical dependence: a review. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42:191-203.
4. Nakai T, Hayashi M, Ichihara K, Wakabayashi H, Hoshi K. Noradrenaline release in rat locus coeruleus is regulated by both opioid and alpha (2)-adrenoceptors. Pharmacol Res 2002; 45:407–12.
5. Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science 1997; 278: 58–63.
6. Travagli RA, Dunwiddie TV, Williams JT. Opioid inhibition in locus coeruleus. J Neurophysiol 1995; 74:518-528.
6. Kandel ER. Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.p.166-168.
7. Nilsen KE, Kelso AR, Cock HR. Antiepileptic effect of gap-junction blockers in a rat model of refractory focal cortical epilepsy. Epilepsia 2006; 47:1169-1175.
8. Uusisaari M, Smirnov S, Voipio J, Kaila K. Spontaneous epileptiform activity mediated by GABA(A) receptors and gap junctions in the rat hippoccampal slice following long-term exposure to GABA(B) antagonists. Neuropharmacology 2002; 43:563-572.
9. Rasmussen K, Hsu MA, vandergriff J. The selective mGlu2/3receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine withdrawal induced activation of locus coeruleus. Neuropharmacology 2004; 46: 620-8.
10. Charkhpour M, Mohajjel Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. Pharmaceutical Sciences (Journal of Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences) 2006; 12: 33-40.
11. Webster RA. Neurotransmitters, drugs and brain function. London: 2001.p. 499-521.
12. Ujcikova H, Dlouha K, Roubalova L, Vosahlikova M, Kagan D, Svoboda P. Up regulation of adenylyl cyclase I and II induced by long-term adaptation of rats to morphine fades away 20 days after morphine withdrawal. Biochimica et Biophysica Acta 2011; 1810: 1220-1229.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2004.p.614-617.
14. Williams J, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiol Rev 2001; 81:299–343.
15. Carvalho LAV, Azevedo LO. A model for the cellular mechanisms of morphine tolerance and dependence. Math Comput Model 2000; 32: 933–53.
16. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci 2005; 28:403-450.
17. Guitart X, Thompson MA, Mirante CK, Greenberg ME, Nestler EJ. Regulation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB), phosphorylation by acute and chronic morphine in the rat locus coeruleus. J Neurochem 1992; 58:1168–71.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]

18. Seo YJ, Kwon MS, Choi HW, Jang JE, Lee JK, Jung JS and et al. The differential effect of morphine and beta-endorphin administered intracerebroventricularly on pERK and pCaMK-II expression induced by various nociceptive stimuli in mice brains. Neuropeptides 2008; 42: 319–30.
19. Bonci A, Williams JT. Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. J Neurosci 1997; 17:796–803.
20. Cao JL, Liu HL, Wang JK, Zeng YM. Cross talk between nitric oxide and ERK1/2 signaling pathway in the spinal cord mediates naloxone-precipitated withdrawal in morphine dependent rats. Neuropharmacology 2006; 51:315–326.
21. Keith A, Trujillo. Are NMDA receptors involved in opiate - induced neural and behavioral plastisity? Psychopharmacology 2000; 151: 121-141.
22. Trujillo KA. The neurobiology of opiate tolerance, dependence and sensitization: mechanisms of NMDA receptor-dependent synaptic plasticity. Neurotox Res 2002; 4:373-391.
23. Bichoy H Gabra, Elham A. The role of the NO/NMDA pathway in the development of morphine withdrawal induced by viaioxane invitro. Pharmacol Re 2005; 51: 319-327.
24. Gareri P, Condorelli D, Belluardo N, Russo E, Loiacono A, Barresi V and et al. Anticonvulsant effects of carbenoxolone in genetically epilepsy prone rats (GEPRs). Neuropharmacology 2004; 47: 1205-1216.
25. Gareri P, Condorelli D, Belluardo N, Citraro R, Barresi V, Trovato-Salinaro A and et al. Antiabsence effects of carbenoxolone in two genetic animal models of absence epilepsy . Neuropharmacology 2005; 49: 551-63.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-27]