

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Systemic Administration of Mefloquine on Morphine-Induced Withdrawal Symptoms in Rats

Hassan Amini¹,
Esmael Izadpanah²,
Mohammad Raman Moloudi³,
Kambiz Hassanzadeh²

¹ Medical Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

² Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

³ Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

(Received August 17, 2014 ; Accepted January 25, 2014)

Abstract

Background and purpose: The exact mechanisms of morphine dependence and withdrawal syndrome remain unclear. Many studies have been performed to find a drug for prevention of withdrawal symptoms. The aim of this study was to evaluate the effect of mefloquine (a gap junction inhibitor) on morphine withdrawal symptoms in male rats.

Materials and methods: In an experimental study, adult male Wistar rats weighting 225 ± 275 g were randomly divided into 6 groups ($n=8$ per group). In order to induce dependency, additive doses of morphine were injected subcutaneously for 13 days. At day 13, after the last dose of morphine, saline (1 ml/kg: control) or mefloquine (5, 15, 30 mg/kg) were injected intraperitoneally. After 30 min, all groups received naloxone (4 mg/kg, ip) and the withdrawal signs including jumping, rearing, genital grooming, abdominal writhing, body grooming and wet dog shake, were recorded for 60 minutes.

Results: The results showed that mefloquine in all used doses decreased the withdrawal symptoms and the total withdrawal scores compared to control group.

Conclusion: Mefloquine was found effective as a gap junction inhibitor in decreasing the symptoms of morphine withdrawal syndrome.

Keywords: Mefloquine, morphine, withdrawal symptoms

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(121): 86-93 (Persian).

بررسی اثر تجویز سیستمیک مفلوکین بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرائی

حسن امینی^۱

اسماعیل ایزدپناه^۲

محمد رامان مولودی^۳

کامبیز حسن زاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: مکانیسم‌های دقیق وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با عواملی که بتوانند علایم قطع مصرف را کاهش دهند، صورت گرفته است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر مفلوکین (یک مهار کننده اتصالات شکافی) بر علایم قطع مصرف مرفین در موش صحرائی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۵ تا ۲۷۵ گرم به طور تصادفی در گروه‌های ۸ تایی وارد مطالعه شدند. به منظور القای وابستگی، از روش تزریق زیر جلدی دوزهای فزاینده مرفین در یک دوره ۱۳ روزه استفاده شد. در روز سیزدهم نیم ساعت بعد از آخرین دوز تزریق مرفین، به گروه کنترل، سالین (۱ ml/kg) و به ۳ گروه درمانی به ترتیب مفلوکین در دوزهای ۵، ۱۵، و ۳۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد و نیم ساعت بعد به همه گروه‌ها نالوکسان (۴ mg/kg, ip) تزریق و به مدت ۶۰ دقیقه علایم قطع مصرف شامل (پرش، ایستادن روی پاها، تیمار کردن آلت تناسلی، کشیدن شکم روی زمین، تیمار کردن بدن و حرکات شبیه سگ خیس) ثبت گردید.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که مفلوکین نه تنها علایم قطع مصرف را به صورت جداگانه کاهش داد، بلکه توانست علایم تام سندرم ترک را نیز در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش دهد.

استنتاج: با توجه به نتایج به دست آمده، مفلوکین در کاهش علایم قطع مصرف مرفین موثر بوده است.

واژه‌های کلیدی: مفلوکین، مرفین، علایم قطع مصرف

مقدمه

مسئله‌ی تحمل و به دنبال آن بروز وابستگی به آن‌ها می‌باشد^(۱-۳). مکانیسم‌های دقیق وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. از دیر باز مطالعات زیادی در رابطه با مواد و داروهایی که بتوانند این علائم را کاهش دهند، صورت گرفته است.

اپیوئیدها جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن به طور وسیع به کار گرفته می‌شوند. یکی از آگونیست‌های اپیوئیدی مرفین است که از گذشته‌های دور به عنوان یک تسکین‌دهنده قوی درد استفاده می‌شده است. با این وجود مشکل عمده در مصرف طولانی مدت اپیوئیدها

مؤلف مسئول: کامبیز حسن زاده - سنتدج: خیابان پاسداران، پایین تر از بیمارستان قدس، پردیس دانشگاه علوم پزشکی کردستان گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی
E mail: kambizhassanzadeh@gmail.com

۱. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنتدج، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلوی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنتدج، ایران

۳. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنتدج، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۲۶ تاریخ ارجاع چهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۶/۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱/۱۵

تأیید نتایج فوق نشان داده شده که تخریب نورون‌های نورآدرنرژیک لوکوس سرلئوس منجر به کاهش علائم قطع مصرف شده است(۱۲). نتایج پژوهش‌های پیشین حاکی از نقش مهارکننده‌های اتصالات شکافی در کاهش بروز علائم قطع مصرف مرفین در مدل ایجاد وابستگی به مرفین می‌باشد(۱۳،۱۴).

مفلوکین هیدروکلرید یک کینولون صناعی با جذب عالی از روده بوده و به طور گسترده‌ای قابلیت ورود به بافت‌های مختلف را دارد. سایر اثراتی که از این دارو گزارش شده است شامل: مهار استیل کولین استراز، مهار اینوزیتول تری فسفات(۱۵) و همچنین مهار P-گلیکو پروتئین می‌باشد(۱۶). به همین دلیل می‌تواند غلظت داروها را در داخل سلول و مغز افزایش دهد(۱۷). مرادی و همکاران نشان داده‌اند که تزریق داخل بطن مغزی کاربنوکسولون و مفلوکین به عنوان مهار کننده‌های اتصالات شکافی، علائم قطع مصرف را در مدل‌های حیوانی کاهش داده‌اند(۱۳). در این مطالعه اثر مرکزی (داخل بطن مغزی) مفلوکین بررسی شده بود که قابل تعییم به مصرف سیستمیک در مطالعات انسانی نمی‌باشد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تجویز سیستمیک مفلوکین بر علائم قطع مصرف مرفین در موش صحرایی نر انجام شد. بدیهی است نتایج مطالعه سیستمیک به نحوه مصرف و احتمال بکارگیری بالینی دارو نزدیکتر می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۲۵ تا ۲۷۵ گرم استفاده گردید که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات انسیتو پاستور تهران تهیه و بعد از انتقال به حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی کردستان در قفس‌های جداگانه و در دمای ۱۲ ± ۲ درجه سانتی گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ساعته نگهداری شدند. در تمام مدت حیوانات آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. در تمامی گروههای

در این زمینه، یافتن داروها و یا مسیرهای کاهنده‌ی وابستگی و علائم قطع مصرف، مرحله‌ی سم‌زدایی ترک اعتیاد را تسهیل می‌کند. به طور کلی 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، این سطح تعادلی به هم خورده، حالت محرومیت یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف ماده‌ی اپیوئیدی از بین می‌رود. وابستگی ایجاد شده علائم جسمی (وابستگی جسمی) و روان‌شناختی (وابستگی روانی) دارد(۴،۵).

مطالعات حاکی از دخالت مراکز مختلف سیستم اعصاب مرکزی از جمله لوکوس سرلئوس در بروز علائم محرومیت هستند. سیستم نورآدرنرژیک لوکوس سرلئوس از طریق انشعابات وسیعی که به هسته‌های مختلف مغز ارسال می‌کند، در حافظه، یادگیری، تمرکز و فعالیت‌های شناختی نقش مؤثری دارد(۶). از طرفی محققین با مشاهده‌ی تأثیر بلوک کننده‌های اتصالات شکافی (Gap Junction) بر عملکرد لوکوس سرلئوس، به وجود و نقش احتمالی آنها در فعالیت لوکوس سرلئوس پی برده‌اند(۷). اتصالات شکافی، ساختارهای تشکیل دهنده‌ی کanal در غشای پلاسمایی سلول‌ها هستند که سبب برقراری ارتباطات الکتریکی و متابولیک در انواع سلول‌های موجود در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) می‌شوند(۸). هم‌چنین مشخص شده است که ارتباطات الکتریکی بین نورون‌های لوکوس سرلئوس در آزادسازی یکباره نوراپی نفرین از سیستم نورآدرنرژیک در خلال قطع مصرف نقش مهمی ایفا می‌کنند(۱۰). با توجه به نقش ارتباطات الکتریکی در آزادسازی نوراپینفرین از لوکوس سرلئوس، به نظر می‌رسد عوامل مهارکننده اتصالات شکافی بتوانند آزادسازی نوراپینفرین از این ناحیه را کاهش دهند. مطالعات نشان داده‌اند که ترک ناگهانی اپیوئیدها یا مصرف آنتاگونیست‌های اپیوئیدی سبب افزایش شدید تخلیه‌های نورونی در لوکوس سرلئوس می‌شود(۱۱). در

یک ساعت بعد از دریافت مرفین و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان 4 mg/kg , ip تجویز شد و بلافاصله پس از انتقال به محفظه استوانه‌ای به مدت ۶۰ دقیقه، رفتار حیوانات بادورین فیلمبرداری ثبت گردید.

۴-۲- ارزیابی علایم رفتاری

جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز 4 mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه استوانه‌ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندروم محرومیت شامل: پرش (Jumping)، ایستادن روی پاهای (Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake) و تیمار کردن ناحیه تناسلی (Genital grooming) و تیمار کردن بدن (body grooming) و وزن مدفوع در طی ۶۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند.^(۱۸)

به منظور جمع‌بندی علایم، و به دست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده، و تعیین شدت سندروم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعديل شده محققان دیگر^(۱۹)، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمع‌بندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علایم تحت عنوان امتیاز تام علایم سندروم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت‌های حیوانات در بروز علایم مختلف، به کارگیری این رابطه به ما کمک می‌کند تا شاخصی کلی برای بروز علایم داشته باشیم.^(۲۰)

مطابق با این روش، فاکتور وزنی علامت تعداد پرش 4 ، ایستادن روی دو پا 20 ، کشیدن شکم روی زمین 5 ، حرکت سگ خیس مانند 5 ، تیمار آلت تناسلی 5 و تیمار بدن 10 می‌باشد.^(۱۹)

سه روز قبل از انجام آزمایشات و مطالعات رفتاری هر روز دو بار و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه حیوانات با محیط آزمایش، آزمایشگر و محفظه استوانه‌ای آشنا می‌شوند تا استرس ناشی از تغییر محل زندگی و تماس با آنها به حداقل ممکن برسد. همچنین هر روز قبل از انجام تزریقات، موش‌ها با ترازوی دیجیتالی وزن شده و مقدار تزریقات، بر حسب وزن حیوانات تنظیم می‌شود.

۴-۱- گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌های شامل ۶ گروه بود که در هر گروه 8 موش قرار داشت که به ترتیب شامل:

- گروه اول : حیوانات به مدت 13 روز، نرمال سالین (1 ml/kg) به صورت زیر جلدی دریافت کردند.
- گروه دوم : حیوانات به مدت 13 روز مرفین (گروه کنترل) به صورت زیر جلدی دریافت کردند.
- گروه سوم تا پنجم: حیوانات پس از ایجاد وابستگی به مرفین مشابه گروه‌های قبلی در روز سیزدهم، نیم ساعت بعد از تزریق مرفین، به ترتیب مفلوکین با دوزهای (5 mg/kg , ip, 15 و 30)، دریافت کردند.
- گروه ششم نیز بدون القای وابستگی با مرفین فقط در روز سیزدهم نیم ساعت قبل از دریافت نالوکسان، مفلوکین با دوز 15 mg/kg , ip دریافت کردند.

۴-۲- روش ایجاد وابستگی

جهت ایجاد وابستگی به مرفین، حیوانات به مدت 13 روز، روزانه مرفین طبق الگوی دوز افزایشی دریافت کردند. روزهای اول تا سوم 5 mg/kg به صورت زیر جلدی، روزهای چهارم تا هفتم 10 mg/kg به صورت زیر جلدی، روزهای هشتم تا یازدهم 15 mg/kg به صورت زیر جلدی، و روزهای دوازدهم و سیزدهم 20 mg/kg به صورت زیر جلدی دریافت نمودند.

۴-۳- القاء سندروم محرومیت مرفین

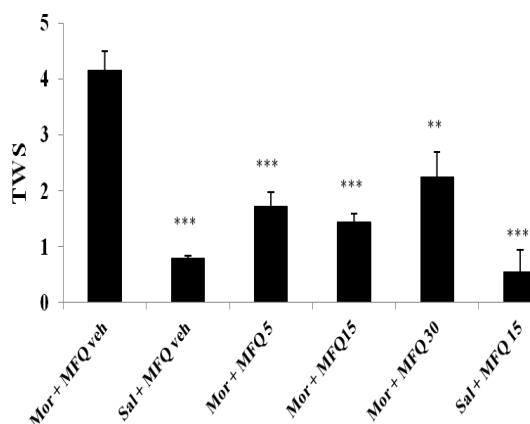
پس از وابسته کردن حیوانات، در روز سیزدهم

۲-۵-آنالیز آماری

نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شد. اختلاف بین گروه‌ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تحلیل گردید (16). در صورت وجود رابطه معنی‌دار از آزمون تعییبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

۳-۱- مقایسه علایم سندروم محرومیت در گروه‌های مختلف مورد مطالعه



نمونه شماره ۱: مقایسه مجموع علایم سندروم ترک بر اساس امتیاز کل (TWS) در گروه‌های مختلف دریافت کننده مرفین + حامل مفلوکین (کنترل)، سالین + حامل مفلوکین، مرفین + مفلوکین (۵، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) و سالین + مفلوکین (۱۵ mg/kg) در مدت ۶۰ دقیقه. هر سوتون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد می‌باشد. تفاوت با $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. $N=8$ ، $*** p < 0.001$. MFQ=Mefloquine ، Sal=Normal Salin ، Mor=Morfin ، Veh= Vehicle

همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، مفلوکین در دوز ۵ و ۱۵ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل (مر芬ین- حامل مفلوکین) به طور معنی‌داری رفتار پرش، کشیدن شکم روی زمین، تیمار ناحیه تناسلی، تیمار بدن و وزن مدفعه را کاهش داد. ضمناً در دوز ۱۵ mg/kg رفتار ایستادن رو دو پا نیز در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت. مفلوکین در دوز ۳۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری رفتار پرش، ایستادن رو دو پا، تیمار بدن و وزن مدفعه را کاهش داد. از طرفی علائم سندروم محرومیت در دوز ۱۵ mg/kg مفلوکین در حیوانات غیر وابسته به مر芬ین در مقایسه با گروه سالین- حامل مفلوکین اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول شماره ۱: مقایسه علایم سندروم محرومیت در گروه‌های مختلف تحت مطالعه

علائم گروه‌ها	نمونه شماره ۱: مقایسه علایم سندروم محرومیت در گروه‌های مختلف تحت مطالعه							
	وزن مدفعه	تیمار بدن	تیمار ناحیه تناسلی	کشیدن شکم روی زمین	حرکات شبیه سگ خیس	ایستادن روی پاهای پاش	پرش	
مر芬ین + حامل مفلوکین (کنترل)	8.75 ± 0.63	1.4 ± 0.18	1.4 ± 0.24	0.4 ± 0.08	0.05 ± 0.12	0.15 ± 0.03	0.25 ± 0.01	
سالین + حامل مفلوکین	0.0 ± 0.05^c	0.2 ± 0.04^c	$0.6 \pm 0.^a$	$0 \pm 0.^c$	$0 \pm 0.$	$0 \pm 0.^c$	$0 \pm 0.^b$	
مر芬ین + مفلوکین ۵	0.6 ± 0.4^a	0.6 ± 0.08^b	0.6 ± 0.08^a	$0 \pm 0.^c$	0.4 ± 0.11	0.12 ± 0.01	$0 \pm 0.^b$	
مر芬ین + مفلوکین ۱۵	0.4 ± 0.08^b	0.65 ± 0.03^b	0.5 ± 0.05^b	$0 \pm 0.^c$	0.3 ± 0.05	$0 \pm 0.^c$	$0 \pm 0.^b$	
مر芬ین + مفلوکین ۳۰	2.75 ± 0.75^c	0.6 ± 0.15^b	0.75 ± 0.15^b	0.3 ± 0.05	0.6 ± 0.29	$0 \pm 0.^c$	$0 \pm 0.^b$	
سالین + مفلوکین ۱۵	$0 \pm 0.^c$	0.05 ± 0.03^c	0.3 ± 0.24^b	$0 \pm 0.^c$	0.2 ± 0.14	$0 \pm 0.^c$	$0 \pm 0.^b$	

جدول شماره ۱، مقایسه تعداد پرش، ایستادن رو دو پا، حرکات شبیه سگ خیس، کشیدن شکم روی زمین، تیمار ناحیه تناسلی، تیمار بدن و وزن مدفعه در گروه‌های مختلف دریافت کننده مر芬ین + حامل مفلوکین (کنترل)، سالین + حامل مفلوکین، مر芬ین + مفلوکین (۵، ۱۵ و ۳۰ mg/kg) و سالین + مفلوکین در مدت ۶۰ دقیقه. هر سوتون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد می‌باشد. تفاوت با $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. $N=8$ ، $a=p < 0.01$ ، $b=p < 0.05$ ، $c=p < 0.001$. $=$ نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان که تجویز مرفين به روش دوزهای فراینده سبب ایجاد وابستگی در حیوانات شده و تزریق نالوکسان علائم قطع مصرف را ایجاد نمود. در رابطه با مکانیسم‌های ایجاد وابستگی و بروز علائم قطع مصرف، مطالعات چشمگیری صورت گرفته است. وابستگی ناشی از مصرف مزمن اپیوئیدها با تغییرات طابقی در گیرنده‌ها، ترانسپورترها و پیامبرهای ثانویه همراه است. هم‌چنین طی پروسه‌های مزبور حوادث دیگری از جمله افزایش آدنیلیل سیکلاز و برخی نوروترانسミترها صورت می‌پذیرد که عمدتاً این تغییرات ناشی از تداخل در بیان ژنی فاکتورهای موثر در این پروسه‌ها می‌باشد(۲۱).

اتصالات شکافی گزارش شده و تأثیر اختصاصی آن در دوزهای پایین از طریق مهار connexin^{۳۶} و connexin^{۵۰} به اعمال می‌گردد. از طرفی وجود Cx^{۳۶} در صورت قطعی در اتصالات شکافی نورون‌ها به اثبات رسیده است. این ترکیب در دوزهای بالاتر سبب مهار Cx^{۲۶}، Cx^{۴۳} و Cx^{۳۲} می‌شود(۲۴). با توجه به این که این دارو می‌تواند به راحتی از سد خونی مغزی عبور کند(۲۵)، در این مطالعه از روش تزریق سیستمیک آن به‌طور داخل صفاتی استفاده گردید. در رابطه با نقش مهارکننده‌های اتصالات شکافی، پیش‌تر اثر کاربنوکسولون به صورت تزریق داخل صفاتی و داخل مغزی بررسی شده و مشخص گردیده است که این عامل علائم قطع مصرف را در هر دو شیوه تجویز کاهش داده است(۱۴، ۱۳). همان‌طور که در مقدمه اشاره شد، تزریق داخل بطن مغزی مفلوکین به عنوان مهارکننده‌های اتصالات شکافی، علائم قطع مصرف را در مدل حیوانی کاهش داده بود(۱۳). این یافته‌ها با نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر که به بررسی تأثیر سیستمیک مفلوکین پرداخته است، همخوانی دارد. از طرفی در مطالعه تجویز داخل بطن مغزی، علائم تمام سندرم ترک در گروه دریافت کننده مفلوکین حتی از گروه سالین هم کمتر بود. بنابراین به نظر می‌رسد که مفلوکین در دوزها و روش بکار رفته احتمالاً اثر آرامبخشی بیشتری در کاهش علائم ترک ایجاد نموده باشد. بدیهی است نتایج مطالعه سیستمیک به نحوه مصرف و احتمال به کارگیری بالینی دارو نزدیکتر می‌باشد. در حالی که مطالعه تزریق داخل مغزی را نمی‌توان به روش مصرف روتین دارو تعیین داد. مطالعه دیگری نشان داده است که تزریق داخل هسته‌ای کاربنوکسولون سبب کاهش حملات تشنجی شده است که در مجموع مطالب فوق نشانگر اثر مهارکننده‌های اتصالات شکافی در ارتباطات نورونی و نقش احتمالی آن‌ها در کاهش بروز علائم قطع مصرف می‌باشد(۲۶).

به عنوان مثال، مصرف حاد مرفين آنزیم آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند و با این عمل باعث کاهش تشكیل cAMP می‌شود. از طرفی مصرف مزمن مرفين سبب یک افزایش ثانویه در بیان آدنیلیل سیکلاز شده تا اینکه تولید cAMP در حضور مرفين به حالت طبیعی بر گردد(۲۲). مهم‌ترین هسته مغزی دخیل در ایجاد علائم قطع مصرف مرفين هسته لوکوس سرلئوس گزارش شده است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که با تزریق آناتاگونیست‌های اپیوئیدی درون هسته لوکوس سرلئوس یک موش وابسته به مرفين، علایم قطع مصرف را می‌توان القاء کرد(۱۰). 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 برده‌اند(۷). هم‌چنین گزارش شده است که ارتباطات نورونی در هسته‌های دیگر نیز در فعل نمودن هسته لوکوس سرلئوس و بروز علائم قطع مصرف نقش مهمی ایفا می‌کنند(۲۳). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مفلوکین به عنوان یک مهارکننده اتصالات شکافی، در تمامی دوزهای به کار رفته علایم قطع مصرف مرفين را به طور معنی داری کاهش داد. مفلوکین به عنوان یک مهارکننده انتخابی

به دوز بودن نتایج حاصل از آن، به کارگیری دوزهای بیشتری نیاز باشد.
با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، مفلوکین به عنوان یک مهار کننده اتصالات شکافی در کاهش علایم قطع مصرف مرفین به موثر بوده است.

سپاسگزاری

نویسنده‌گان این مقاله بدینوسیله تشکر و سپاس خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان بخاطر حمایت‌های مالی اعلام می‌دارند. ضمناً نتایج این مطالعه از پایان نامه دانشجوی مقطع دکترای عمومی پزشکی با شماره ۹۲/۵۵ استخراج گردیده است.

References

- Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. Rang and Dales Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
- Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N-methyl-D-aspartate receptors at different sites. *J Biol Chem* 1997; 272(18): 12107-12115.
- Lane-Ladd SB, Pineda J, Boundy VA, Pfeuffer T, Krupinski J, Aghajanian GK, et al. CREB (cAMP response element-binding protein) in the locus coeruleus: biochemical, physiological, and behavioral evidence for a role in opiate dependence. *J Neurosci* 1997; 17(20): 7890-7901.
- Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004; 47(Suppl 1): 24-32.
- McClung CA, Nestler EJ, Zachariou V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area. *J Neurosci* 2005; 25(25): 6005-6015.
- Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21(1): 91-104.
- Travagli RA, Dunwiddie TV, Williams JT. Opioid inhibition in locus coeruleus. *J Neurophysiol* 1995; 74(2): 518-528.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
- Söhl G, Degen J, Teubner B, Willecke K. The murine gap junction gene connexin36 is highly expressed in mouse retina and regulated during brain development. *FEBS Lett* 1998; 428(1-2): 27-31.
- 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(5): 407-412.
- Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine

در این مطالعه جهت اعتبار بخشی به نتایج از روش محاسبه امتیاز تام سندرم ترک استفاده شد. در این زمینه لازم به ذکر است که به دلیل تنوع بروز علائم قطع مصرف و تأثیر یک رفتار بر فرکانس بروز سایر رفتارها، بررسی تأثیر داروها بر شدت بروز علائم قطع مصرف امری پیچیده است. بنابراین برای رفع این نقیصه در این مطالعه به محاسبه امتیاز تام سندرم ترک که مجموعی از تمام علائم ذکر شده می‌باشد، پرداخته شد. آنالیز داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دوزهای مورد استفاده مفلوکین از لحاظ امتیاز تام ترک وجود نداشت. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده از دوزهای مختلف مفلوکین به نظر می‌رسد برای روشن شدن وابسته

- system in optimal performance. *J Comp Neurol* 2005; 493(1): 99-110.
12. Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45(1): 38-78.
 13. Moradi S, Charkhpour M, Ghavimi H, Motahari R, Ghaderi M, Hassanzadeh K. Gap junction blockers: a potential approach to attenuate morphine withdrawal symptoms. *J Biomed Sci* 2013; 20: 77.
 14. Khatibibaneh S, Izadpanah E, Vosta Kolae S, Abdolmaleki A, Ghaderi M, Hassanzadeh K. The effect of Carbenoxolone Attenuated Morphine-Induced Withdrawal Syndrome In Rats. *SJKU* 2013; 18(1): 27-39 (Persian).
 15. Lim LY, Go ML. The anticholinesterase activity of mefloquine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985; 12(5): 527-531
 16. Pham YT, Régina A, Farinotti R, Couraud P, Wainer IW, Roux F, et al. Interactions of racemic mefloquine and its enantiomers with P-glycoprotein in an immortalised rat brain capillary endothelial cell line, GPNT. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1524(2-3): 212-219.
 17. Pussard E, Merzouk M, Barennes H. Increased uptake of quinine into the brain by inhibition of P-glycoprotein. *Eur J Pharm Sci* 2007; 32(2): 123-127.
 18. Charkhpour M, Mohajjal Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *Acta Pharmacologica Sinica* 27: 417-418
 19. Rasmussen K, Hsu MA, 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* 2004; 46(5): 620-628.
 20. Bardin L, Kim JA, Siegel S. The role of formalin-induced pain in morphine tolerance, withdrawal, and reward. *Exp Clin Psychopharmacol* 2000; 8(1): 61-67.
 21. Ujcikova H, Dlouha K, Roubalova L, Vosahlíkova M, Kagan D, Svoboda P. Up-regulation of adenylylcyclases I and II induced by long-term adaptation of rats to morphine fades away 20 days after morphine withdrawal. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1810(12): 1220-1229.
 22. Webster RA. Neurotransmitters, drugs and brain function 2nd ed. London: Wiley; 2001.
 23. Ivanov A, Aston-Jones G. Local opiate withdrawal in locus coeruleus neurons in vitro. *J Neurophysiol* 2001; 85(6): 2388-2397.
 24. Cruikshank SJ, Hopperstad M, Younger M, Connors BW, Spray DC, Srinivas M. Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(33): 12364-12369.
 25. Osifo NG. The regional uptake of chloroquine in the rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50(1): 109-114.
 26. Medina-Ceja L, Cordero-Romero A, Morales-Villagrán A. Antiepileptic effect of carbenoxolone on seizures induced by 4-aminopyridine: a study in the rat hippocampus and entorhinal cortex. *Brain Res* 2008; 1187: 74-81.