پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره نوزدهم شماره ۷۱ مرداد و شهریور سال ۱۳۸۸ (۲۶-۲۰)

تفاوت شدت علایم سندرم قطع در بعضی از روش های ایجاد وابستگی به مرفین

علی شمسی زاده[1] وحید شیبانی[2] غلامرضا سپهری[2] افروز آذرنگ[2] آذر نامجو[2]

چکیده

سابقه و هدف : در این مطالعه شدت وابستگی فیزیکی به مرفین (با بررسی علائم سندرم قطع)، میزان مرگ و میر و تغییرات وزن در برخی از روش‌های رایج القاء وابستگی به مرفین با هم مقایسه شده‌اند.

مواد و روش ها : در این مطالعه شش روش شایع ایجاد وابستگی به مرفین انتخاب شدند. در تمام این روش‌ها وابستگی به مرفین در موش‌های وستار نر مورد بررسی قرار گرفت. در تمام این روش‌ها وابستگی به مرفین با تزریق مکرر مرفین انجام شد. علائم سندرم قطع در تمام گروه ها در روز آخر تزریق و چهار ساعت پس از مصرف آخرین دوز مرفین به مدت ۲۰ دقیقه بررسی شد. این علائم شامل پرش عمودی، اسهال، دندان قروچه، پتوز، تکان دادن سر، تکاندن بدن مثل سگ خیس و ایستادن روی دو پا هستند.

یافته ها : نتایج نشان داد که در همه گروه‌ها متعاقب مصرف نالوکسان تمامی علائم سندرم قطع آشکار خواهند شد اما به هرحال شدت بروز این علایم (پرش عمودی، اسهال، دندان قروچه، تکان دادن سر، تکاندن بدن مثل سگ خیس و ایستادن روی دو پا) درگروه‌های مختلف متفاوت بود. همچنین میزان مرگ‌ومیر و تغییرات وزن نیز در گروه‌های مختلف متفاوت بود.

استنتاج : به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که روش‌های متفاوت ایجاد وابستگی به مرفین منجر به درجات متفاوتی از علائم و رفتارهای سندرم قطع، مرگ و میر و تغییرات وزن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به مرفین، علایم سندرم قطع، نالوکسان

مقدمه

روند استعمال مواد افیونی با سیر صعودی همراه است و منجر به یک معضل اجتماعی شده است. شناخت دقیق مکانیزم‌های ایجاد وابستگی فیزیکی و روانی به مواد مخدر به یافتن راه‌های پیشگیری از اعتیاد کمک می‌کند. وابستگی به اپیوییدها یک اختلال مزمن و برگشت‌پذیر است که در آن تمایل به مصرف اپیوئیدها افزایش می‌یابد(۱). تاکنون امکان استفاده از اثرات ضد دردی اپیوئیدها بدون ایجاد عارضه وابستگی ممکن نشده است(۲،۱). به‌همین خاطر القای وابستگی به مرفین در جوندگان به‌عنوان یک مدل، جهت مطالعه مکانیسم‌های

مولف مسئول: علی شمسی زاده– رفسنجان: دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی E-mail:alishamsy@gmail.com
۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲. مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تاریخ دریافت : ۸۸/۳/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۸/۴/۹ تاریخ تصویب : ۸۸/۵/۹

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]

وابستگی به اپیوییدها، عوارض جانبی مصرف آن‌ها و عوارض سندرم قطع اپیوئیدها رایج است. برای القای وابستگی فیزیکی از روش‌های متفاوتی مثل استفاده از قرص‌های مرفینی(۳-۵)، تزریق مرفین(۶-۹) و مصرف خوراکی مرفین(۱۰،۱۱) استفاده می‌شود.

یکی ازعوامل مهم در انتخاب روش القای وابستگی میزان، مرگ‌ومیر و مدت زمان لازم جهت ایجاد وابستگی است(۱۱). میزان مرگ و میر به خصوص در حیواناتی که در آنها جراحی‌های مختلف مانند کانول‌گذاری و... انجام می‌شود، اهمیت بیشتری می‌یابد. روش‌های متفاوت تزریقی استفاده شده توسط محققان جهت ایجاد وابستگی به مرفین در فاکتورهایی مثل دوز اولیه تزریق، دوز انتهایی تزریق، مدت زمان دریافت دارو، فرکانس تزریق و روش تزریق (زیرجلدی، صفاقی و ...)، با هم با یکدیگر تفاوت دارند. گزارشاتی مبنی بر اینکه شدت وابستگی فیزیکی تحت تاثیر عواملی مانند دوز، فرکانس و مدت زمان مصرف خوراکی مرفین قرار دارد، موجود است(۱۳،۱۲). بنابراین ممکن است که روش مصرف مرفین بر شدت علایم وابستگی فیزیکی موثر باشد.

اطلاعات کمی در مورد مقایسه شدت علایم سندرم قطع ناشی از وابستگی به مرفین، میزان مرگ و میر و تغییرات وزن در روش‌های متفاوت تزریقی مرفین وجود دارد. اخیراً سپهری و همکارانش میزان مرگ و میر را در ۵ روش ایجاد وابستگی به مرفین مقایسه کرده‌اند و نشان داده‌اندکه در روش‌های متفاوت، ایجاد وابستگی متفاوت است(۱۱). مطالعه حاظر جهت بررسی شدت وابستگی فیزیکی (با اندازه‌گیری علایم سندرم قطع)، میزان مرگ و میر و تغییرات وزن در برخی از رایج ترین روش‌های تزریقی ایجاد وابستگی به مرفین طراحی و انجام شد.

مواد و روش ها

الف- حیوان ها

در این مطالعه از موش‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های سه‌تایی و در دمای ۱ ± ۲۵ درجه سانتیگراد و در سیکل روشنی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان تهیه شدند. کلیه آزمایش‌ها در زمان چرخه روشنایی انجام شد. غذا و آب بطور آزاد در دسترس حیوان‌ها قرار داشت. حیوان‌ها به صورت تصادفی به‌گروه‌های آزمایشی تقسیم شدند. تعداد حیوان‌ها درهرگروه ۱۵-۱۰ سر بود. در انتهای آزمایش‌ها هر موش با تزریق دوز بالای تیوپنتال کشته شد. تمام آزمایش‌های انجام شده تحت نظر کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان بود (مجوز شماره ۸۶/۶۰۹/EEC).

ب- داروها :

سولفات مرفین (تهیه شده از شرکت دارو پخش) در سرم فیزیولوژیک حل شد. هیدرو کلرید نالوکسان (تهیه شده از شرکت دارو پخش ایران) به فرم آمپول‌های تزریقی (۰/۴ mg/ml) تهیه شد.

ج- روش استفاده از مرفین

از میان روش‌های تزریقی ایجاد وابستگی به مرفین ۶ روش رایج انتخاب شد که جزییات این روش‌ها به شرح زیر است:

روش ۱ : در این روش مرفین بصورت داخل صفاقی با دوز پلکانی افزایش یابنده ۵۰ mg/kg-۱۰ بصورت دوبار در روز و بمدت ۵ روز تزریق شد. روش استفاده به این ترتیب بود که در روز اول مرفین با دوز ۱۰ mg/kg درساعت۸ صبح و۴ عصر تزریق شد. در روز دوم با دوز ۲۰mg/kg، در روز سوم با دوز۳۰mg/kg، در روز چهارم با دوز ۴۰mg/kg و در روز پنجم با دوز ۵۰mg/kg در ساعت ۸ صبح و ۴ عصر تزریق شد(۱۴).

روش ۲ : در این روش مرفین با دوز پلکانی افزایش یابنده ۴۰mg/kg-۱۰ به صورت زیر جلدی به مدت ۵ روز تزریق شد. مرفین در روز اول با دوز ۱۰mg/kg، روز دوم با دوز ۲۰mg/kg، روز سوم با دوز ۳۰mg/kg،

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]

www.SID.ir

روز چهارم و پنجم با دوز ۴۰mg/kg در ساعت ۸ صبح به صورت زیر جلدی یک بار در روز تزریق شد(۷).

روش ۳: در این روش مرفین با دوز پلکانی افزایش یابنده ۵۰mg/kg -۵ به صورت داخل صفاقی دو بار در روز، به مدت پنج روز استفاده شد. در روز اول مرفین با دوز ۵ mg/kg در ساعت ۸ صبح و با دوز ۱۰mg/kg در ساعت ۴ عصر تزریق شد. در روز دوم مرفین با دوز۱۵mg/kg در ساعت ۸ صبح و با دوز ۲۰mg/kg در ساعت ۴ عصر تزریق شد. در روز سوم با دوز۲۵mg/kg در ساعت ۸ صبح و با دوز ۳۰mg/kg در ساعت ۴ عصر تزریق شد. در روز چهارم مرفین با دوز۳۵mg/kg در ساعت ۸ صبح و با دوز ۴۰mg/kg در ساعت ۴ عصر و در روز پنجم با دوز۴۵mg/kg در ساعت ۸ صبح و با دوز ۵۰mg/kg در ساعت ۴ عصر تزریق شد(۹).

روش ۴: در این روش مرفین با دوز ثابت ۲۰mg/kg روزانه یک بار و به مدت پنج روز به صورت زیرجلدی استفاده شد(۸).

روش ۵: در این روش مرفین با دوز ثابت ۱۰mg/kg روزانه یک بار و به مدت ۷ روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد(۱۵).

روش ۶: در این روش مرفین با دوز ثابت ۱۵mg/kg روزانه یک بار و به مدت ۸ روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد(۱۶).

حیوان‌های گروه کنترل، سرم فیزیولوژیک را بر اساس همان الگوی مصرف مرفین در هر روش دریافت می‌کردند. در روز آخر در تمام روش‌های مصرف مرفین ۴ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین، علائم سندرم قطع با تزریق ۴mg/kg/i.p نالوکسان القاء شده و به مدت ۲۰ دقیقه پس از مصرف نالوکسان اندازه‌گیری شد(۱۷). علائم سندرم قطع شامل پرش عمودی (Vertical jumping)، اسهال(Diarrhea)، دندان قروچه (teeth chattering)، پتوز (ptosis)، تکان دادن سر (head shake)، تکاندن بدن مثل سگ خیس (Wet dog shake) و علامت ایستادن روی دو پا (rearing) هستند(۱۸). درتمام روش‌ها علائم سندرم قطع ارزیابی شد. وزن حیوان‌ها در همه گروه‌ها در روز اول و آخر ثبت شد. میزان مرگ و میر نیز اندازه‌گیری شد.

ارزیابی آماری

داده‌ها با کمک نرم افزارهای excel و SPSS آنالیز شدند. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده است. اختلاف داده های به دست آمده در گروه های مختلف با کمک آزمون one-way ANOVA followed by tuckey post hoc ارزیابی شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انتخاب شد.

یافته ها

در ابتدا علائم سندرم قطع در هر گروه آزمایشی با حیوان‌های کنترل همان گروه مقایسه شدند. در تمامی گروه‌ها تزریق مرفین منجر به القای علایم سندرم قطع شد که این علایم به صورت معنی‌داری بیشتر از حیوانات گروه کنترل بود (نتایج نشان داده نشده‌اند) (t-test all P<0.05).

نمودار شماره ۱ میزان پرش عمودی را در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان می‌دهد. میزان پرش عمودی در گروه‌های مختلف متفاوت بود (P<۰/۰۵). به طوری که گروهی که مرفین را طبق روش ۱ (مواد و روش‌ها) دریافت کرده بودند، بیشترین پرش را داشتند (۲/۰۴ ± ۱۱/۵). این مقدار در گروهی که مرفین را طبق روش ۳ دریافت کرده بودند حداقل بود (۰/۵ ± ۳).

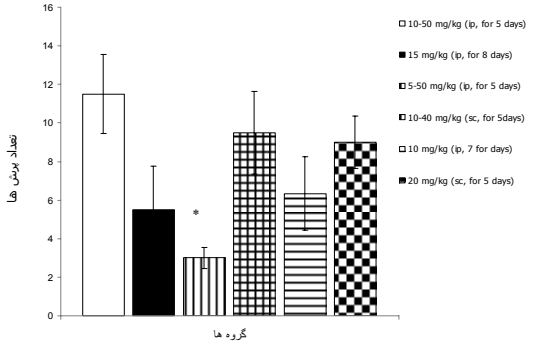
مقایسه علامت تکاندن بدن مثل سگ خیس در گروه‌های مختلف نشان دادکه بیشترین تعداد این رفتار در گروهی که مرفین را با دوز پلکانی طبق روش ۱ دریافت کرده بودند، دیده شد (۲ ± ۱۱/۳). کمترین میزان این رفتار در گروهی که مرفین را طبق روش

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]

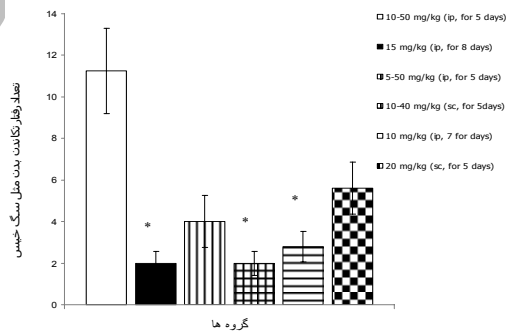
www.SID.ir

۶ (۰/۵ ± ۲) دریافت کرده بودند، دیده شد (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱ : پرش عمودی (vertical jumping) در گروه های مختلف آزمایش

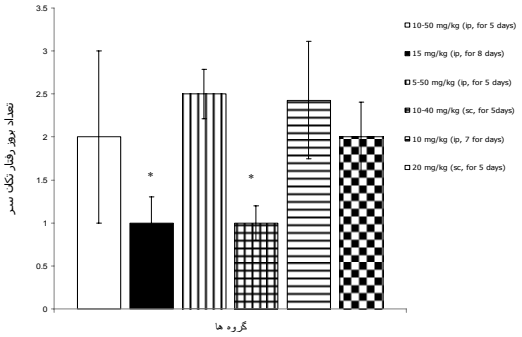
* اختلاف معنی‌دار بین گروه ۱۰-۵۰ mg/kg (ip,for 5 days) و گروه ۵ -۵۰ mg/kg (ip,for 5 days) (P<۰/۰۵). داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شده‌اند.



نمودار شماره ۲ : علامت تکاندن بدن مشابه سگ خیس (wet dog shake) در گروه های مختلف آزمایش

* اختلاف معنی دار بین گروه ۱۰-۵۰ mg/kg (ip, for 5 days) و گروه ۱۵ mg/kg (ip,8 for days) (P< ۰/۰۵).

نمودار شماره ۳ میزان تکان سر را در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان می‌دهد. میانگین تعداد حرکت سر در گروه‌های مختلف با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت(P<۰/۰۵). بطوریکه بیشترین و کمترین تعداد این رفتار در گروهی که مرفین را با دوز پلکانی طبق روش ۱ به ترتیب دریافت کرده بودند، و گروهی که مرفین را طبق روش ۲ دریافت کرده بودند، دیده شد.



نمودار شماره ۳ : علامت تکان دادن سر (head shake) در گروه های مختلف آزمایش

* اختلاف معنی دار بین گروه ۵ -۵۰ mg/kg (ip, for 5 days) و گروه ۱۵ mg/kg (ip,8 for days) (ANOVA followed by tukey,all P<۰/۰۵).

رفتار ایستادن روی دو پا (Rearing) در گروه‌های مختلف مورد مطالعه در نمودار شماره ۴ نمایش داده شده است. حداقل و حداکثر این رفتار به ترتیب در گروه‌هایی دریافت کنند. مرفین طبق روش ۶ (۳/۵ ± ۲۶/۳) و روش ۴ (۰/۷ ± ۱۱/۴) دیده شد (P<۰/۰۵).

در جدول شماره ۱ میزان اسهال، دندان قوروچه، پتوز، مرگ و میرو کاهش وزن در گروه‌های مختلف نمایش داده شده است. پتوز در همه گروه‌ها حداکثر بود (۱۰۰ درصد).

اسهال در گروههایی که مرفین را طبق روش ۲ و روش ۵ دریافت کرده بودند بترتیب ۶۰ درصد و ۷۷ درصد بود اما در بقیه گروه‌ها ۱۰۰ درصد بود (P<۰/۰۵).

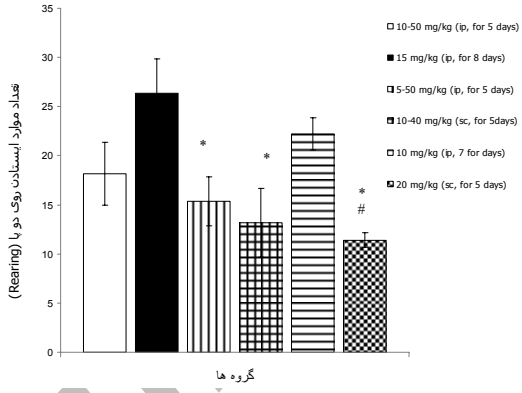
حداکثر دندان قروچه درگروهی که مرفین را طبق روش ۱ استفاده کرده بودند، به میزان ۱۰۰ درصد گزارش شد. حداقل دندان قروچه درگروهی که مرفین را طبق روش ۲ استفاده کرده بودند، به میزان ۲۰ درصد دیده شد (P<۰/۰۵).

میزان مرگ و میر در گروه‌هایی که مرفین را با دوز ثابت طبق روش۵ (۱۰ درصد) و روش۶ (۸ درصد) استفاده کرده بودند، حداقل بود. این در حالیست که در بقیه گروه‌ها مرگ و میر تا ۵۰ درصد دیده شد (P<۰/۰۵).

گروهی که مرفین را با دوز ثابت بر اساس روش ۵ و ۶ دریافت کرده بودند، کاهش وزن مشاهده نشد و حتی

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]
www.SID.ir

در این گروه‌ها اندکی افزایش وزن نیز دیده شد. در حالی که در دیگر گروه‌ها کاهش وزنی بین ۱/۵-۵/۱ درصد دیده شد(P<۰/۰۵).



نمودار شماره٤: علامت ایستادن روی دو پا (rearing) در گروه های مختلف آزمایش

* اختلاف معنی‌دار بین گروه(15 mg/kg (ip, for 8 days با گروه های (ip, for 5 days) mg/kg ۵۰-۵ و (sc, for 5days) mg/kg ۴۰-۱۰ و (sc, for 5 days) mg/kg ۲۰.

اختلاف معنی دار بین گروه (ip, 7 for days) mg/kg ۱۰ با گروه (sc,for 5days) mg/kg ۲۰ (P<۰/۰۵)

بحث

روش‌های متفاوتی جهت ایجاد وابستگی به مرفین در حیوان‌ها استفاده می‌شود. اطلاعات کمی درمورد اختلاف این روش‌ها در القائ درجات متفاوت وابستگی وجود دارد. مطالعه ما نشان داد شدت وابستگی فیزیکی (ارزیابی شده از طریق سنجش علایم سندرم قطع)، میزان مرگ و میر و تغییرات وزن در الگوهای مختلف وابستگی به مرفین، متفاوت است.

یافته‌های ما پیشنهاد می‌کنند که تمام گروه‌های آزمایشی، علائم سندرم قطع را متعاقب مصرف نالوکسان نشان دادند (پرش عمودی، اسهال، دندان قروچه، پتوز، تکان دادن سر، ایستادن روی دو پا و تکاندن بدن مشابه سگ خیس). اما شدت این علائم در گروه‌های مختلف با یکدیگر تفاوت داشت. یافته‌های قبلی نیز نشان می‌دهند که در الگوی مصرف خوراکی مرفین، درجه وشدت وابستگی می‌تواند تحت تاثیر دوز اولیه، فرکانس و مدت زمان مصرف مرفین متفاوت باشد(۱۳،۱۲).

مکانیسم‌های در گیر در پدیده ایجاد وابستگی به مورفین و بروز علایم سندرم قطع به خوبی شناخته نشده‌اند. گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت گیرنده‌های NMDA نخاع در موش‌های سوری متعاقب مصرف مرفین افزایش می‌یابد(۱۹). همچنین مصرف پلکانی مرفین موجب افزایش رسپتورهای تیروزین کینازی EphB در نخاع می‌شود(۲۰). علاوه بر آن به تازگی نشان داده شده است که تزریق فاکتور رشد نرونی (BDNF) در ناحیه تگمنتوم قدامی (VTA) سبب تقویت رفتارهای ناشی از مصرف مرفین مانند جستجوی دارو و غیره می‌شود(۲۱).

القائ سریع وابستگی از محاسن مهم روش‌های

جدول شماره۱: مقایسه علائم سندرم قطع مصرف مرفین درگروه های مختلف آزمایشی

گروه	علائم سندرم قطع				
	دندان قروچه (٪)	اسهال (٪)	پتوز (٪)	مرگ و میر (٪)	کاهش وزن (٪)
۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۷ روز)	۴۴/۴۴	۷۷/۷۷ #	۱۰۰	۱۰ $	-۳ &
۱۵- ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۵ روز)	۱۰۰ *	۱۰۰	۱۰۰	۵۰	-۵/۱ &
۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۸ روز)	۴۵/۴۵	۱۰۰	۱۰۰	۸ $	-۰/۳۱
۵۰- ۵ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۵ روز)	۴۰	۱۰۰	۱۰۰	۵۸	۴/۱
۴۰- ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۵ روز)	۲۰	۶۰ #	۱۰۰	۵۰	۱/۵
۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم (داخل صفاقی، برای ۵ روز)	۴۰	۱۰۰	۱۰۰	۵۰	۳/۲

*اختلاف معنی دار در درصد دندان قروچه بین گروه ۲ با سایر گروه ها (P<۰/۰۵).

اختلاف معنی دار در درصد اسهال بین گروه های ۱و ۵ با سایر گروه ها (P<۰/۰۵).

$ اختلاف معنی دار در درصد مرگ بین گروه های ۱ و ۳ با سایر گروه ها (P<۰/۰۵).

& اختلاف معنی دار در درصد کاهش وزن بین گروه های ۱ با ۲ (P<۰/۰۵).

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]

www.SID.ir

تزریقی است. اما بهر حال میزان مرگ و میر بالا یکی از محدودیت‌های روش‌های تزریقی ایجاد وابستگی است. و همان‌طور که نتایج این مطالعه نشان داد در سه روش تزریق پلکانی افزایش یابنده مرفین، میزان مرگ و میر تا ۵۰ درصد بالا بود. میزان مرگ و میر در روش‌هایی که دوز ثابت و کم مرفین دریافت می‌کردند، پائین بود. بنابراین به نظر می‌رسد که استفاده از مرفین در دوزهای پلکانی افزایش یابنده موجب افزایش احتمال مرگ و میر شود. البته برای نتیجه‌گیری بهتر، انجام مطالعات بیشتر ضروری است. مطالعه ما همچنین نشان داده که در روشی که مرفین با دوز اولیه ۲۰ mg/kg/s.c استفاده شد، نیز میزان مرگ و میر بالا است (۵۰ درصد). مطالعات قبلی نشان دادند که دوز اولیه استفاده از مرفین، فاکتور موثری در تعیین مرگ و میر است(۱۱). بنابراین به نظر می‌رسد که در روش‌هایی که دوز ابتدایی مرفین کمتر است و همچنین مرفین در دوز ثابت مصرف می‌شود، احتمال مرگ و میر کمتر از حالاتی است که دوز اولیه مرفین بالا است و مرفین به صورت پلکانی مصرف شود.

از طرف دیگر به نظر می‌رسد که استفاده از مرفین در دوز پلکانی وابستگی شدیدتری ایجاد می‌کند به طوریکه تزریق مرفین با دوز پلکانی ۱۰-۵۰ mg/kg/i.p بصورت داخل صفاقی به مدت ۵ روز و دوبار در روز بیشترین شدت علائم سندرم قطع را ایجاد می‌کرد. به هر حال مطالعات بیشتری جهت بررسی این موضوع پیشنهاد می‌شود.

همچنین به نظر می‌رسد که در روش‌هایی که دوز ابتدایی مرفین کمتر است و همچنین مرفین در دوز ثابت مصرف می‌شود کاهش وزن کمتر از حالاتی است که دوز اولیه مرفین بالا و همچنین مرفین به صورت پلکانی مصرف شود.

به طور خلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که روش‌های متفاوت ایجاد وابستگی به مرفین منجر به درجات متفاوتی از علائم و رفتارهای سندرم قطع و مرگ و میر و تغییرات وزن می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه توسط مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان حمایت شده است که بدینوسیله نویسندگان مراتب تشکر خود را از این مرکز اعلام می‌کنند. همچنین از خانم فریده سیستانی و آقای دین یار نوشادی بخاطر کمک در انجام مطالعه قدردانی می‌شود.

References

1. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. Trends Neurosci 2003; 26: 184-192.
2. Cami J, Farre M. Drug addiction. N Engl J Med 2003; 349: 975-986.
3. Aricioglu F, Paul IA, Regunathan S. Agmatine reduces only peripheral-related behavioral signs, not the central signs, of morphine withdrawal in nNOS deficient transgenic mice. Neurosci Lett 2004; 354: 153-157.
4. Bhargava HN. Attenuation of tolerance to, and physical dependence on, morphine in the rat by inhibition of nitric oxide synthase. Gen Pharmacol 1995; 26: 1049-1053.
5. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER. Gender-linked differences in the expression of physical dependence in the rat. Pharmacol Biochem Behav 2002; 72: 691-697.
6. Afify EA, Daabees TT, Gabra BH, Abou Zeit-Har MS. Role of nitric oxide in catalepsy and hyperthermia in morphine-dependent rats. Pharmacol Res 2001; 44: 533-539.
7. Fiserova M, Consolo S, Krsiak M. Chronic morphine induces long-lasting changes in acetylcholine release in rat nucleus accumbens

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]
www.SID.ir

core and shell: an in vivo microdialysis study. Psychopharmacology (Berl) 1999; 142: 85-94.

8. Maeda T, Kishioka S, Inoue N, Shimizu N, Fukazawa Y, Ozaki M, et al. Naloxone-precipitated morphine withdrawal elicits increases in c-fos mRNA expression in restricted regions of the infant rat brain. Jpn J Pharmacol 2002; 90: 270-275.
9. Trang T, Sutak M, Quirion R, Jhamandas K. Spinal administration of lipoxygenase inhibitors suppresses behavioural and neurochemical manifestations of naloxone-precipitated opioid withdrawal. Br J Pharmacol 2003; 140: 295-304.
10. Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. Br J Pharmacol 1982; 75: 485-491.
11. Sepehri GS, Baghaiee V, Farazi F. Proposal of a new modified injection method for development of morphine dependency in male rats. Int J Pharmacology 2006; 2: 177-180.
12. Suzuki T. Pharmacological studies on drug dependence in rodents: dependence on opioids and CNS depressants. Jpn J Pharmacol 1990; 52: 1-10.
13. Suzuki T, Shimada M, Yoshii T, Uesugi J, Yanaura S. Development of physical dependence on and tolerance to morphine in rats treated with morphine-admixed food. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1983; 7: 63-71.
14. Chou WB, Zeng YM, Duan SM, Zhou WH, Gu J, Yang GD. M2 muscarinic receptor of spinal cord mediated increase of nNOS expression in locus coeruleus during morphine withdrawal. Acta Pharmacol Sin 2002; 23: 691-697.
15. Li JX, Zhang Q, Liang JH. Valproate prevents the induction, but not the expression of morphine sensitization in mice. Behav Brain Res 2004; 152: 251-257.
16. Esmaeili Mahani S, Motamedi F, Javan M, Ahmadiani A. Involvement of hypothalamic pituitary adrenal axis on the effects of nifedipine in the development of morphine tolerance in rats. Pharmacol Biochem Behav 2005; 81: 152-157.
17. Ferrari F, Baggio G. Influence of lisuride on morphine withdrawal signs in the rat: a dopamine-mimetic effect. Psychopharmacology (Berl) 1982; 78: 326-330.
18. 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; 205: 536-546.
19. Ueda H, Ueda M. Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. Front Biosci 2009; 14: 5260-5272.
20. Liu WT, Li HC, Song XS, Huang ZJ, Song XJ. EphB receptor signaling in mouse spinal cord contributes to physical dependence on morphine. FASEB J 2009; 23: 90-98.
21. Vargas-Perez H, Kee RT, Walton CH, Hansen DM, Razavi R, Clarke L. Ventral tegmental area BDNF induces an opiate-dependent-like reward state in naive rats. Science 2009; 324: 1732-1734.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-20]

www.SID.ir