دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری – گرایش فیزیولوژی

عنوان :

تداخل نیتریک اکساید ناحیه CA1 هیپوکامپ با نالوکسان در بیان رفتار جستجوی دارو در مدل شرطی

استاد راهنما :

دکتر منیژه کرمی

استاد مشاور :

دکتر محمد رضا جلالی ندوشن

دانشجو :

معصومه پیروزی

شهریور ۱۳۹۱

بسم الله الرحمن الرحيم

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه

۱-۱هیپوکامپ..... ۱

۱-۲- سیستم اپیوئیدی..... ۳

۱-۲-۱-پپتید های اپیوئیدی درونزاد..... ۳

۱-۲-۲-رسپتور های اپیوئیدی..... ۴

۱-۲-۳-پراکندگی رسپتور های اپیوئیدی در تشکیلات هیپوکامپ..... ۶

۱-۳- نالوکسان..... ۷

۱-۴-وابستگی و ترک..... ۱۱

۱-۴-۱-وابستگی..... ۱۱

۱-۴-۲-ترک و محرومیت..... ۱۲

۱-۴-۳-مکانیسم وابستگی و ترک..... ۱۳

۱-۴-۴- معرفی مراکز درگیر در بروز چند مولفه ترک..... ۱۴

۱-۵-سیستم پاداش..... ۱۷

۱-۶- رفتار جستجوی دارو..... ۱۸

۱-۷- روش شرطی شدن مکانی ۱۹

۱-۸- نیتریک اکساید ۲۰

۱-۹- ال – آرژینین.....۲۱

۱-۱۰- LNAME.....۲۲

فصل دوم : مواد و روش ها

۲-۱- حیوانات مورد آزمایش ۲۵

۲-۲- مواد و وسایل.....۲۶

۲-۲-۱ وسایل مورد نیاز جهت تزریق و کاشت کانول در ناحیه ی مربوطه و بررسی بافتی ۲۶

۲-۲-۲- مواد و داروهای مورد استفاده.....۲۷

۲-۲-۳-دستگاه های مورد نیاز ۲۸

۲ -۳- روش ها.....۳۰

۲-۳-۱- بیهوشی.....۳۰

۲-۳-۲-تثبیت حیوان در دستگاه استروتاکس.....۳۰

۲-۳-۳- جراحی استروتاکسیک.....۳۱

۲-۳-۴- روش کانول گذاری.....۳۲

۲-۴- تزریق ها.....۳۳

۲-۵ - دستگاه CPP.....۳۴

۲-۶- مراحل شرطی سازی.....۳۵

۲-۶-۱- مرحله آشنایی.....۳۵

۲-۶-۲- مرحله ی شرطی سازی.....۳۶

۲-۶-۳- مرحله ی آزمون.....۳۷

۲-۷- بررسی بافتی.....۳۸

۲-۷-۱- روش تهیه ی مغز.....۳۸

۲-۷-۲- مراحل آماده سازی بافت و تهیه برش بافتی.....۳۸

۲-۷-۳- رنگ آمیزی اختصاصی.....۳۸

۲-۷-۴- آبگیری و شفاف سازی.....۳۹

۲-۸- بررسی های آماری.....۳۹

فصل سوم : نتایج

۳-۱-اثر تزریق نالوکسان بر القا سندرم ترک در ناحیه CA1 هیپوکامپ.....۴۱

۳-۱-۱-اثر تزریق نالوکسان بر پاسخ فرار القایی (شرطی شدن معکوس) در دستگاه CPP.....۴۲

۳-۱-۲- اثر تزریق نالوکسان بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاهCPP.....۴۳

۳-۲-اثر عوامل نیتریک اکساید بر القا سندرم ترک ناشی از نالوکسان.....۴۴

۳-۲-۱-تداخل عمل L-Arginine (پیش ساز نیتریک اکساید) و نالوکسان در ناحیه CA1 هیپوکامپ.....۴۴

۳-۲-۱-۱-اثر تزریق L-Arginine بر پاسخ فرار القایی (شرطی شدن معکوس) نالوکسان در دستگاه CPP..۴۵

۳-۲-۱-۲ اثر تزریق L-Arginine بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاه CPP.....۴۶

۳-۲-۲- تداخل عمل L-NAME (مهار کننده ی نیتریک اکساید) و نالوکسان در ناحیه CA1 هیپوکامپ...۴۷

۳-۲-۲-۱-اثر تزریق L-NAME پیش از تزریق L-Arginine بر بیان پاسخ فرار القایی (شرطی شدن معکوس)در دستگاه CPP ۴۸

۳-۲-۲-۲- اثر تزریق L-NAME بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاه CPP ۴۹

۳-۳-یافته های بافتی ۵۰

فصل چهارم: بحث

پیشنهادات

فصل پنجم: منابع

فهرست اشکال و جداول

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- آناتومی هیپوکامپ..... ۲

شکل ۱-۲- پراکندگی پپتید های اپیوئیدی و نورون های تولید کننده ی آنها..... ۴

شکل ۱-۳- ساختار شیمیایی نالوکسان ۷

شکل ۲-۱- ترازوی مخصوص توزین موش (Animal scale) ۲۹

شکل ۲- ۲- دستگاه مخصوص جراحی و کانول گذاری حیوان مورد آزمایش (استروتکس stoleing) ۲۹

شکل ۲-۳- : A موقعیت ناحیه CA1 در هیپوکامپ پشتی در رت..... ۳۱

شکل ۲-۳- : Bبرش عرضی از مغز..... ۳۱

شکل ۲-۴- روش کانول گذاری..... ۳۲

شکل ۲-۵- تزریق داخل مغزی و داخل صفاقی ۳۳

شکل ۲-۶- دستگاه شرطی شدن مکانی..... ۳۴

شکل ۳-۱- اثر تزریق نالوکسان در القا پاسخ گریز یا فرار مکانی در مدل شرطی ۴۱

شکل ۳-۱-۱- اثر نالوکسان در القای پاسخ فرار (شرطی شدن معکوس) در دستگاه CPP ۴۲

شکل ۳-۱-۲- اثر تزریق نالوکسان بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاه CPP ۴۳

شکل۳-۲-اثر عوامل نیتریک اکساید برپاسخ ناشی از نالوکسان ۴۴

شکل ۳-۲-۱-تداخل L-Arginine (پیش ساز نیتریک اکساید) در ناحیه CA1 هیپوکامپ و نالوکسان ۴۴

شکل ۳-۲-۱-۱-اثر تزریق داخل هیپوکامپ L-Arginine بر پاسخ فرار(شرطی شدن معکوس) القایی نالوکسان در دستگاه CPP.....۴۵

شکل۳-۲-۱-۲ اثر تزریق L-Arginine بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاهCPP ۴۶

شکل ۳-۲-۲- تداخل L-NAME (مهار کننده ی نیتریک اکساید) در ناحیه CA1 هیپوکامپ و نالوکسان ..۴۷

شکل۳-۲-۲-۱-اثر تزریق L-NAME پیش از تزریق L-Arginine بر بیان پاسخ فرار ۴۸

شکل ۳-۲-۲-۲- اثر تزریق L-NAME بر بروز فعالیت و علائم رفتاری در دستگاه CPP ۴۹

شکل-۳-۷- الف: نمایی از برش بافت مغزی در گروه هایی که تنها سالین را دریافت کردند ۵۰

شکل ۳-۸- ب: نمایی از برش بافت مغزی در گروه هایی که نالوکسان ۰,۱ را دریافت کردند.....۵۱

شکل ۳-۹- پ: نمایی از برش بافت مغزی در گروه هایی که ال-آرژینین را دریافت کردند ۵۲

شکل ۳-۱۰- ت: نمایی از برش بافت مغزی درگروه هایی L-NAME را دریافت کردند.....۵۳

چکیده

نالوکسان آگونیست نسبی رسپتور مو است و منجر به ایجاد رفتار جستجوی دارو می شود. در این پژوهش، اثر نالوکسان بر بیان رفتار جستجوی دارو و تداخل آن با نیتریک اکساید درناحیه ی CA1 هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت. به موش های Wistar (گرم ۳۵۰-۲۵۰) در مدل شرطی سازی مکانی غیر طرفدار نالوکسان داخل صفاقی (0.1-0.4 mg/kg) تزریق شد. ناحیه CA1 هیپوکامپ موش به صورت دو طرفه کانول گذاری شد. مطالعات رفتاری بعد از recovery انجام گرفت. در ابتدا نالوکسان گریز مکانی را القا کرد. تزریق L-آرژینین (0.003-3 µg/rat) به عنوان پیش ساز نیتریک اکساید به ناحیه CA1 قبل از آزمون پاسخ نالوکسان انجام گرفت. مهارگر سنتز نیتریک اکساید L-NAME (0.03-3 µg/rat) پیش از تزریق L - آرژینین به ناحیه CA1 تزریق شد. اطلاعات حاصل توسط آزمون ANOVA آنالیز شد. نتایج نشان می دهد که نالوکسان یک گریز مکانی را در مقایسه با گروهی که تنها سالین را دریافت کردند، القا کرد. L - آرژینین(0.003-3 µg/rat) تزریق شده به ناحیه CA1 به طور معنی داری گریز مکانی القا شده توسط نالوکسان را تقویت کرد و این پاسخ های گریز توسط پیش تزریق L-NAME (0.03-3 µg/rat, intra-CA1) معکوس شد. علاوه بر این، گروهی که نالوکسان را به تنهایی دریافت کردند یک افزایش در میزان تردد به دو بخش دستگاه شرطی سازی و تکاندن مشابه سگ خیس را نشان دادند در حالیکه گروهی که نالوکسان و L- آرژینین را با هم دریافت کردند یک کاهش در تکاندن و افزایش در تردد به دو بخش دستگاه را نشان دادند. گروه سوم که پیش تزریق L-NAME و L- آرژینین را داشتند افزایش در میزان ایستادن را نشان دادند. این یافته ها نشان می دهد که نیتریک اکساید ناحیه ی CA1 هیپوکامپ با نالوکسان در بیان رفتار جستجوی دارو تداخل دارد.

کلید واژه ها: هیپوکامپ، ناحیه CA1، نیتریک اکساید، نالوکسان, گریز مکانی، فعالیت حرکتی

پیشگفتار

اعتیاد به مواد مخدر در انسان فرآیند پیچیده ای است که فقط به عنوان سو رفتار نبوده، بلکه نوعی بیماری جسمی تلقی می شود. مصرف مجدد و نیز کاوش برای یافتن دارو از علائم اصلی وابستگی است و محرومیت از عامل مولد وابستگی موجب بروز رفتار های خاصی می گرد(۱).

اپیوئید ها در موجودات زنده دو نوع وابستگی القا می کنند که شامل وابستگی فیزیکی و وابستگی روانی می باشد. وابستگی فیزیکی به حالتی گفته می شود که در هنگام عدم دسترسی به مواد مخدر به بروز علائم ناخوشایندی مانند لرز و احساس سرما، درد زیاد و اسهال (عوامل تقویت کننده منفی) منجر می شود. این علائم را می توان در حیوان یا انسان وابسته به اپیوئید ها با تزریق نالوکسان نیز ایجاد کرد (سندرم ترک)(۲).

نالوکسان یک آنتاگونیست اپیوئیدی است که برای آشکار ساختن وابستگی حاصل از مصرف دارو ها به کار می رود (۳) این داروی مخدر به عنوان آگونیست نسبی گیرنده مو اپیوئیدی نیز شناخته می شود و از طریق همین گیرنده علائم رفتاری جستجوی دارو را در مدل شرطی سازی مکانی القا می کند(۴، ۵).

سیستم نیتریک اکساید در شرطی سازی ناشی از مرفین نقش مثبت دارد و تداخل این سیستم در سطح هیپوکامپ پشتی با مرفین نشان داده شده است(۶).

قابل ذکر است که نیتریک اکساید در ارتباط با تشکیل حافظه در هیپوکامپ نقش اساسی دارد. همچنین تحقیقات نشان داده اند که هیپوکامپ در ترجیح مکانی شرطی نیز دخالت دارد. ال-آرژینین (L-Arginine) به عنوان پیش ساز مولکول نیتریک اکساید (NO) و (L-NAME) به عنوان مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز (NOS)شناخته می شوند(۷).در این پژوهش اثر نالوکسان در مدل شرطی در القای پاسخ فرار مورد بررسی قرار گرفت. اثرات عوامل محرک و بازدارنده سیستم نیتریک اکساید بر این پاسخ نالوکسان نیز بررسی شد. همچنین تداخل سیستم مذکور در سطح هیپوکامپ با نالوکسان در بروز علائم رفتاری متعدد مطالعه شد.

فصل اول

مقدمه

Abstract:

Naloxone is a partial agonist of mu receptor that produces drug seeking behavior. In this project, effects of naloxone on expression of drug-seeking behavior and interaction between naloxone and nitric oxide (NO) into the CA1 were investigated. The animals, Wistar rats (250-350 g), were injected naloxone (0.1-0.4 mg/kg, i.p.) using an unbiased place conditioning task. The animals were bilaterally cannulated in accordance with the rat hippocampal CA1. After recovery the behavioral measurements began. The place aversion was initially induced by naloxone. The NO producer, L-arginine (0.003-3 μg/rat, intra-CA1) was injected into the CA1 once prior to naloxone response testing. An inhibitor of NO production, the L-NAME (0.03-3 μg/rat, intra-CA1), was pre-microinjected to the injection of L-arginine. All data were analyzed by ANOVA. According to the results naloxone induced a conditioned place aversion in comparison to saline treated group. L-Arginine (0.003-3 μg/rat, intra-CA1) significantly amplified the conditioned place aversion produced by naloxone. However, this response was reversed when L-NAME (0.03-3 μg/rat, intra-CA1) was pre-injected to L-arginine. In addition, naloxone treated groups showed increase in compartment entering and wet dog shaking (WDS) though L-arginine plus naloxone treated animals provided data indicating a depressed WDS but increased compartment entering. The third category, L-NAME pre-treated group, showed increase in rearing-induced by L-arginine plus naloxone. This finding may indicate that the NO into CA1 area interacts with naloxone in inducing the seeking behavior.

Key Words: Hippocampus, *CA1, Nitric oxide, Naloxone, Place aversion, Seeking behavior*

۱-۱-هیپوکامپ

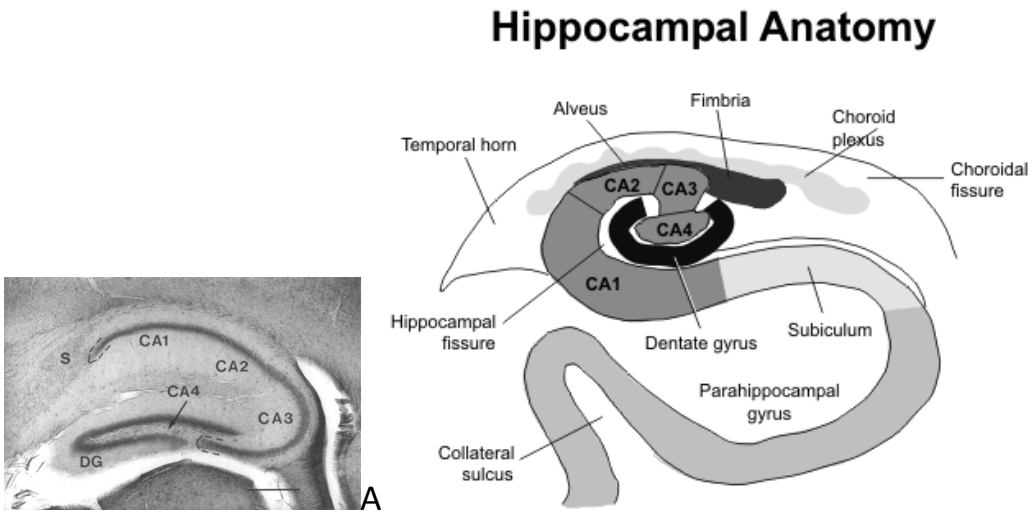
هیپوکامپ بخش مهم و اساسی مغز انسان و سایر پستانداران محسوب می شود. این ناحیه در ارتباط با سیستم لیمبیک است و نقش مهمی را در حافظه طولانی مدت و یادگیری فضایی ایفا می کند. هیپوکامپ همانند قشر مغز یک ساختمان قرینه دارد و از دو نیمه ی مساوی تشکیل شده که در دو سمت راست و چپ مغز واقع شده اند. این ساختار در انسان و سایر نخستیان، در داخل لوب گیجگاهی زیر سطح قشری واقع شده است. در بیماری آلزایمر هیپوکامپ جز اولین نواحی مغزی آسیب دیده می باشد. مشکلات حافظه و عدم جهت یابی مناسب اولین علائم آشکار شده می باشد. علاوه بر این آسیب ناحیه ی هیپوکامپ از کاهش اکسیژن (هیپوکسی)، انسفالی و صرع در ناحیه ی لوب گیجگاهی نیز حاصل می شود. افراد با آسیب گسترده در ناحیه هیپوکامپ دچار مشکلاتی چون فراموشی (عدم تشکیل حافظه ی جدید و یادآوری خاطرات گذشته) می شوند. در جوندگان هیپوکامپ به طور گسترده ای به عنوان ناحیه ای از مغز که مسئول حافظه ی فضایی می باشد مورد بررسی قرار گرفته است.

نورون هایی در هیپوکامپ موش و رت وجود دارند که فیبرهایشان مسئول ایجاد پتانسیل عمل می باشند. تشکیل انعطاف پذیری سیناپسی که تحت عنوان LTP[1] مطرح می شود. اولین بار در هیپوکامپ شناسایی شد و مطالعات بعدی در این زمینه نیز در ناحیه صورت گرفت. LTP به عنوان یکی از مهمترین مکانیسم های نورونی در ذخیره ی حافظه محسوب می شود.

از نظر بافت شناسی هیپوکامپ سیستم بویایی را شامل می شود. اما بعدها نشان داده شد که این نظریه که هیپوکامپ فیبرهای ورودی را از جوانه ی بویایی دریافت می کند صحیح نیست. در طی سال ها سه نظریه ی اصلی در مورد عملکرد هیپوکامپ مطرح شد: مهار، حافظه و فضا. دانشمندان علوم اعصاب و روانشناسان در مورد نقش هیپوکامپ در تشکیل حافظه ی جدید از وقایع اتفاق نظر دارند.

1- long term potentiating

از نظر آناتومی هیپوکامپ جزئی از لبه قشر مخ محسوب می شود. این ناحیه زمانی که قشر به یک لایه نازک از تراکم نورونی تیدیل می شود به صورت S شکل قابل تشخیص می باشد. ساختاری که در لبه ی قشر قرار دارد سیستم لیمبیک نام دارد که شامل هیپوکامپ، شکنج سینگولیت، قشر بویایی و آمیگدال می باشد. به طور کلی هیپوکامپ ساختاری مشابه با لوله ی خمیده دارد و از نظر ظاهری مشابه با اسب دریایی می باشد که دارای چهار ناحیه ی (CA1-CA4) می باشد. این ساختار از دو بخش شکمی و پشتی تشکیل شده است که هر دو بخش از قسمت های مساوی تشکیل شده اند اما دارای مدار بندی متفاوت نورونی می باشند(۸).



شکل ۱-۱- آناتومی هیپوکامپ(۸)

۱-۲-سیستم اپیوئیدی

۱-۲-۱-پپتید های اپیوئیدی درونزاد

اپیوئیدهای درون زا مولکول های کوچکی هستند که در بدن تولید می شوند و اثراتی مشابه با داروهای اپیوئیدی مانند مرفین و هروئین دارند. سه گروه اصلی از پپتید های اپیوئیدی دورن زا وجود دارند: اندورفین، انکفالین و دینورفین. هرکدام از این پپتید ها از مولکول های پیش ساز بزرگتری حاصل شده اند و با توجه به آنزیم موجود در سلول ها به مولکول های اپیوئیدی کوچکتری تبدیل و از سلول رها شده اند(۹).

۱- β- اندورفین[۱] از پیش ساز پرواپیوملانوکورتین[۲]

در هیپوفیز پیشین و در لوب میانی هیپوفیز در جوندگان)، در نورون های هسته ی قوسی هیپوتالاموس تشکیل می شود. فیبر های حامل اندورفین از هسته ی قوسی به سایر هسته های هیپوتالاموسی، نوکلئوس اکومبنس، ماده ی خاکستری دور قناتی، آمیگدال، سپتوم و هیپوکامپ ارسال می شود.

۲- مت و لو انکفالین[۳] از پیش ساز پروانکفالین و پرودینورفین[۴] سنتز می شود، نورون های سنتز کننده ی پروانکفالین به طور گسترده ای در مغز پراکنده شده اند.

۳- دینورفین[۵] از پرودینورفین[۶] ایجاد می شود. سلول های حاوی دینورفین در هیپوتالاموس، کورتکس، آمیگدال و سایر نواحی مغزی یافت می شوند(۱۰).

1-β-Endorphin

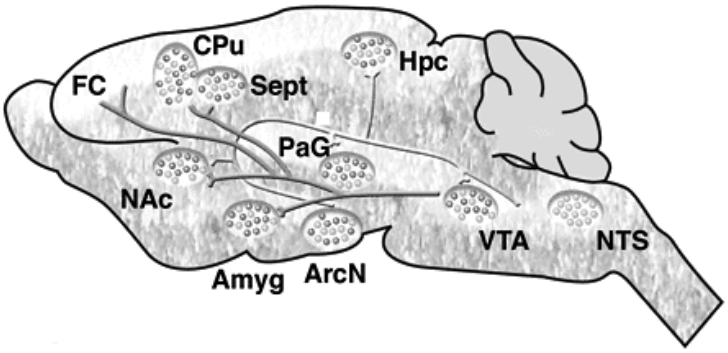
2- pro-opiomelanocortin(POMC)

3-Met- and Leu-enkephalin

4-prodynorphin

5-Dynorphin

6-prodynorphin



NOTE: Amy = amygdala; CPu = caudate putamen; FC = frontal cortex; Hpc = hippocampus; NAc = nucleus accumbens; PaG = periaqueductal gray area; Sept = septum.

شکل ۱-۲- پراکندگی پپتید های اپیوئیدی و نورون های تولید کننده ی آنها(۱۱)

۱-۲-۲-رسپتور های اپیوئیدی

گیرنده های اصلی اپیوئید ها شامل: گیرنده های میو[۱]، دلتا[۲] و کاپا[۳] هستند. زیر گروه این گیرنده ها شامل (میو ۱ و میو ۲، دلتا ۱ و دلتا ۲، کاپا ۱ و کاپا ۲) بوده و برخی گیرنده های دیگر نیز شامل سیگما[۴] ، اپسیلون[۵] و گیرنده های اورفان[۶] نیز جز گیرنده های اپیوئیدی می باشند(۱۲).

۱- رسپتور مو: تمایل اتصال بالایی به بتا اندورفین و تمایل کمتری به انکفالین دارد.

۲- رسپتور دلتا: تمایل بالایی به انکفالین و تمایل کمتری به اندورفین ها دارد.

۳- رسپتور کاپا: به طور انتخابی برای دینورفین ها می باشد(۱۳).

1-Mu

2-Kappa

3-Delta

4-Sigma

5-Epsilon 6-Orphan

فعال سازی گیرنده های مخدری عموما باعث آثار مهاری بر فعالیت عصبی می شود. با این حال، شواهد اخیر نشان می دهد که اپیوئید ها می توانند علاوه بر آثار مهاری، اثرات تحریکی نیز بر پتانسیل حرکت نورون های حسی داشته باشند. مقادیر بسیار اندک آنتاگونیست های اپیوئیدی می توانند این اثرات تحریکی را متوقف کنند.

برخی محققان پیشنهاد کرده اند که مخدر ها در دوز های بسیار اندک، به گیرنده های جفت شده به G-S متصل می شوند. گیرنده های جفت شده به G-S، آدنیلیل سیکلاز را فعال می کند و به پروتئین کیناز متصل می شوند، هدایت کانال های یونی کلسیم را افزایش می دهند و کانال های پتاسیمی را می بندد. بدین ترتیب ممکن است اتصال اپیوئید ها به گیرنده های جفت شده با پروتئین G-S مسئوول برخی عوارض ناخواسته ی مخدر ها از جمله مقاوم شدن به مخدر ها یا خارش و تهوع و استفراغ باشد. این محققان همچنین پیشنهاد کردند که دوز های اندک آنتاگونیست های مخدر ها ممکن است با مهار ترکیبات وابسته به پروتئین G-S عوارض جانبی مخدر ها را کاهش داده و کیفیت بی دردی ناشی از آنها را افزایش دهد(۱۴).

فعال شدن رسپتور های اپیوئیدی در سلول های عصبی سبب:

۱- مهار آدنیلات سیکلاز

۲- افزایش نفوذ پذیری غشا به یون پتاسیم

۳- کاهش نفوذ پذیری غشا به یون کلسیم می شود(۱۵).

۱-۲-۳-پراکندگی رسپتور های اپیوئیدی در تشکیلات هیپوکامپ

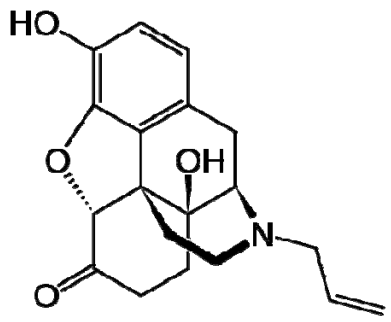
تشکیلات هیپوکامپ دارای میزان نسبتا کمی از رسپتور های اپیوئیدی است و سطح لیگاند های اپیوئیدی اندوژن هیپوکامپ در مقایسه با دیگر نواحی مغزی اندک می باشد(۱۶). با این وجود همین میزان اندک رسپتور های اپیوئیدی در عملکرد معمولی و پاتولوژیکی تشکیلات هیپوکامپ نقش موثر و پر اهمیتی دارند(۱۷). پراکندگی اپیوئید های اندوژن و رسپتور های اپیوئیدی در تشکیلات هیپوکامپ متناسب با گونه ی مورد نظر متغییر می باشد. تحقیقات نشان داده اند که در میان رسپتور هایی که در اینترنورون های مهاری ناحیه CA1 هیپوکامپ بیان می شوند رسپتور های مو و کاپا اپیوئیدی وجود دارند(۱۸، ۱۹).

Lee و همکارانش نشان داده اند که آگونیست های رسپتور مو، کاپا و دلتا منجر به القا فعالیت صرعی در هیپوکامپ می شود که این خود نشان دهنده ی حضور رسپتور های اپیوئیدی در این ناحیه می باشد(۲۰).

رسپتور های اپیوئیدی به خصوص زیر گروه مو در تمام نواحی هیپوکامپ وجود دارد. این رسپتور ها در لایه های سلول های هرمی هیپوکامپ متمرکز شده اند(۲۱). علاوه بر این مطالعات اتورادیوگرافی رسپتورهای اپیوئیدی نشان داده است که رسپتور کاپا داخل و در اطراف لایه های سلولی اصلی هیپوکامپ دیده می شود. با استفاده از آنتی بادی mAb KA8 برای تعیین مکان رسپتور کاپا در موقعیت های سلولی و داخل سلولی هیپوکامپ رت مشخص شده است که این رسپتور در شکاف های دندریتی و ناحیه ی CA1 هیپوکامپ وجود دارد(۲۲).

۱-۳- نالوکسان

نالوکسان یک داروی آگونیست نسبی اپیوئیدی است(۲۳) که توسط Sankyo در دهه ی ۱۹۶۰ شناسایی شد. نام های تجاری متفاوتی از جمله نارکان[۱] ، نالون[۲] و نارکانتی[۳] دارد. نالوکسان از Thebaine سنتز می شود و از نظر ساختار شیمیایی مشابه با اکسی مرفین[۴] است با این تفاوت که زیر گروه ان– متیل[۵] آن با گروه آلیل[۶] جایگزین شده است و نام نالوکسان از **N- all**yl and **ox**ymororpho**ne** مشتق شده است .



شکل ۱-۳- ساختار شیمیایی نالوکسان(IUPAK)

روش تجویز نالوکسان: وریدی، عضلانی، داخل لوله تراشه، زیر جلدی، زیر زبانی و گاهی در بافت های نعوضی آلت تناسلی.

1- Narcan

2- Nalone

3- Narcanti

4- Oxymorphone

5- N-methyl group

6 -Allyle

شروع اثر نالوکسان بعد از مصرف وریدی سریع و در حدود ۱ تا ۲ دقیقه است. مدت اثر دارو ۶۰-۲۰ دقیقه است و برای ۱ تا ۱,۵ ساعت اثر آن بطول می انجامد. تجویز نالوکسان، به فردی که به اپیوئیدها آلوده نیست، حتی در دوز های زیاد و بالاتر از دوز درمانی نیز بدون اثر و دست کم اثرات کمتری دارد.

بوپرنورفین یک اپیوئید جدید است که هم اکنون به صورت قرص های زیر زبانی برای درمان وابستگی اپیوئیدی یه کار می رود و فرم ترکیبی آن با نالوکسان suboxone نام دارد.

نالوکسان داروی بی خطر است و شایعترین عوارض جانبی آن شامل اضطراب، تهوع، استفراغ، اسهال، کرامپهای شکمی، پیلوارکسیون، خمیازه، اختلال تمرکز و حواس، بی اشتهایی، تغییرات فشار خون و رینوره است که در اثر سندرم محرومیت از اپیوئید ها حاصل می شود . مهمترین مصرف نالوکسان برای درمان آلودگی به اپیوئید ها می باشد(۲۴، ۲۵، ۲۶،۲۷، ۲۸)

همچنین نالوکسان به عنوان آنتاگونیست عمومی سیستم اپیوئیدی قادر است در حیواناتی که به آنالوگ های آدنوزینی وابسته شده اند سندرم ترک ایجاد نماید(۲۹) نالوکسان با توجه به اینکه ساختار شیمیایی مرتبط با مرفین دارد از نظر کیلینیکی استفاده ی گسترده ای دارد. نالوکسان در غیاب آگونیست های اپیوئیدی خود به تنهایی هیچ پاسخ سلولی معنی داری را ایجاد نمی کند(۳۰). شواهدی در دست است که نشان می دهد نالوکسان در دوز های مختلف، اثرات متفاوتی بر دریافت درد دارد(۳۱، ۳۲، ۳۳). برخی مطالعات قبلی نشان داده بودند که مقادیر اندک نالوکسان وریدی، آثار جانبی مخدر ها را کاهش می دهد(۳۴). هر چند که کاربرد نالوکسان در دوز های پائین اثرات ضد دردی را پس از عمل جراحی ایجاد می کند(۳۵).

نالوکسان یک اثر آگونیستی را بر روی رسپتور های اپیوئیدی می گذارد. مکانیسم های ضد دردی نالوکسان به طور کامل مشخص نیست زیرا پاسخ های سلولی القا شده بر روی رسپتورهای اپیوئیدی توسط نالوکسان تا بحال با جزئیات کامل مطالعه نشده است. نالوکسان یک افزایش در فعالیت (GTPase) در رسپتور های کاپا و مو را القا می کند که این خود نشان دهنده ی فعال شدن G پروتئین در سلول های دارای این رسپتورها است. Fukuda و همکاران نشان دادند که نالوکسان یک اثر آگونیستی بر روی رسپتور های مو و کاپا در سلول های CHO(ovary Chinese hamster) دارد که از مهار آدنیلات سیکلاز حاصل می شود(۳۶).