بسم الله الرحمن الرحیم

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
پایان‌نامه کارشناسی ارشد

خانم معصومه قائمی جندابی رشته **فیزیولوژی** پایان‌نامه **کارشناسی ارشد** خود را با عنوان **« بررسی اثرمهار گیرنده نوع۱ اورکسین در طی ایجاد تحمل به مورفین در نورون های هسته پاراژیگانتوسلولاریس »** در تاریخ **۱۳۹۱/۱۱/۹** ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر سعید سمنانیان	(استاد راهنما)	
دکترحسین عزیزی	(استاد مشاور)	
دکتر محمد جوان	(استاد ناظر)	
دکتر عباس حق پرست	(استاد ناظر)	
دکتر سید جواد میر نجفی زاده	(نماینده تحصیلات تکمیلی)	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب معصومه قائمی جندابی دانشجوی رشته فیزیولوژی ورودی سال تحصیلی ۸۹ مقطع کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضا

تاریخ

۹۲/۶/۶

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر سعید سمنانیان ، مشاوره دکتر حسین عزیزی از آن دفاع شده است.

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

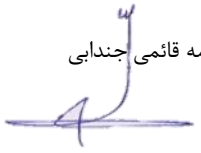
ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶ : اینجانب معصومه قائمی جندابی دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی

تاریخ و امضا

معصومه قائمی جندابی



دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی اثر مهار گیرنده نوع ۱ اورکسین در طی ایجاد تحمل به مورفین در نورون‌های هسته پاراژیگانتوسلولاریس

نگارش

معصومه قائمی جندابی

استاد راهنما

دکتر سعید سمنانیان

استاد مشاور

دکتر حسین عزیزی

۱۳۹۱

تقدیم به :

روح پاک پدرم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را تجربه نمایم؛

و به مادرم، دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

تشکر و قدردانی

اکنون که با لطف بیکران الهی دوره کارشناسی ارشد را با موفقیت به پایان رسانده‌ام، بر خود لازم می‌دانم که از همه عزیزانی که مرا در سپری نمودن این دوره کمک کرده‌اند تشکر و قدردانی نمایم.

از استاد محترم راهنما جناب آقای دکتر سعید سمنانیان که علاوه بر مسؤلیت راهنمائی این پایان‌نامه، کمک‌ها و راهنمایی‌های دلسوزانه خود را از من دریغ نکردند سپاسگذاری می‌نمایم. بدون دقت نظر و راهنمایی‌های ارزنده ایشان این تحقیق به نتیجه نمی‌رسید.

از استاد محترم مشاور، جناب آقای دکتر حسین عزیزی که در طول تحصیل همواره از مشاوره-های ارزشمند ایشان بهره برده‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از تلاش‌ها و زحمات اساتید محترم؛ جناب آقای دکتر یعقوب فتح الهی، جناب آقای دکتر سهراب حاجی‌زاده، جناب آقای دکتر علیرضا مانی، جناب آقای دکتر محمد جوان و مدیر محترم گروه فیزیولوژی جناب آقای دکتر سید جواد میرنجفی‌زاده کمال تشکر را دارم.

از استاد محترم و بزرگوار، جناب آقای دکتر حق‌پرست که نظارت این پایان‌نامه را بر عهده داشتند، قدردانی می‌نمایم.

از کمک‌های فراوان و دلسوزی‌های بی‌دریغ دوستان و همکلاسی‌های گرامی خانم افتخاری، آقای احمدی، آقای محمدپور، آقای رنجبر تشکر می‌نمایم.

از کارشناسان محترم گروه فیزیولوژی؛ جناب آقای نعیمی، جناب آقای سلیمی تشکر و قدردانی می‌نمایم.

از زحمات کارشناسان و کارمندان محترم واحدهای آموزش و پژوهش دانشکده علوم پزشکی به-ویژه جناب آقای سرمدی، جناب آقای موسویان و سرکارخانم دباغ تشکر می‌نمایم.

در نهایت سپاسگزارم از خانواده مهربانم که در همه مراحل زندگی به یاریم همت گماردند.

چکیده:

تجویز مکرر آگونیست‌های اوپیاتی به سرعت سبب ایجاد تحمل به اثرات اوپیات‌ها شده و استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند. یافته‌ها نقش اورکسین را در تحمل و وابستگی به اوپیات‌ها نشان می‌دهند.

هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) از نواحی مهم مغزی است که در تحمل و وابستگی به اوپیات-ها نقش ایفا می‌کند. اورکسین و گیرنده نوع یک آن نیز که در تحمل و وابستگی به اوپیات‌ها نقش دارند، در هسته PGi یافت شده‌اند.

در این مطالعه تأثیر مهار گیرنده نوع یک اورکسین بر فعالیت نورون‌های هسته PGi در طی ایجاد تحمل به اثر مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت. در این پژوهش، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به روش تزریقی به مورفین وابسته شدند. مورفین سولفات (10 mg/kg, i.p.) به مدت ۶ روز، یک‌بار در روز، تزریق می‌شد. تزریق آنتاگونیست گیرنده نوع یک اورکسین (SB-334867, 10 µg/10 µl, i.c.v.)، درست قبل از هر بار تزریق مورفین انجام می‌شد. برای بررسی ایجاد تحمل در سطح سلولی، میزان اثر مورفین (10 mg/kg, i.p.) بر فعالیت نورون‌های هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) به کمک روش ثبت خارج سلولی تک واحدی بررسی شد.

تزریق مورفین در طی شش روز سبب ایجاد تحمل در نورون‌های هسته‌ی PGi به صورت کاهش معنی‌دار پاسخ‌دهی این نورون‌ها به مورفین در هنگام ثبت گردید. تزریق آنتاگونیست گیرنده نوع یک اورکسین، قبل از هر بار تزریق مورفین سبب ممانعت از کاهش پاسخ‌دهی نورون‌های PGi به مورفین تزریق شده در هنگام ثبت گردید. در این مطالعه، مهار گیرنده‌ی نوع یک اورکسین در مغز توسط SB-334867 سبب جلوگیری از ایجاد تحمل به اثر مورفین شد. به نظر می‌رسد اثر SB-334867 در مهار ایجاد تحمل به اثر مورفین به واسطه‌ی هسته‌ی PGi صورت می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده نوع ۱ اورکسین، SB-334867، ثبت تک واحدی خارج سلولی، هسته PGi، تحمل، موش صحرایی

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. مقدمه و هدف ۲

۱-۱-۱. وابستگی به اوپیات‌ها ۴

۱-۲. عملکرد اوپیات‌ها ۵

۱-۲-۱. اوپیات‌های درون‌زاد ۵

۱-۲-۲. گیرنده‌های اوپیوئیدی ۶

۱-۳. سازش‌های سلولی ایجاد شده توسط کاربرد مزمن مورفین ۷

۱-۴. هسته‌ی پاراژیگانتوسلولاریس ۸

۱-۴-۱. نقش هسته‌ی PGi در بروز تحمل و وابستگی به اوپیات‌ها ۹

۱-۵. اورکسین (هیپوکرتین) ۱۰

۱-۵-۱. آوران‌ها و وابران‌های نورون‌های اورکسینرژیک ۱۱

۱-۵-۲. نقش اورکسین ۱۲

۱-۵-۳. گیرنده‌های اورکسین ۱۳

۱-۵-۴. توزیع گیرنده‌های اورکسین ۱۳

۱-۵-۵. آنتاگونیست‌ها و آگونیست‌های گیرنده‌های اورکسین ۱۴

۱-۵-۶. نقش اورکسین در تحمل و وابستگی به دارو ۱۵

۱-۵-۷. نقش اورکسین در سندرم محرومیت از دارو ۱۷

۱-۶. نقش هسته PGi و نوروپپتید اورکسین در تحمل و وابستگی به دارو ۱۸

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱. مواد و وسایل پژوهش ۲۰

۲-۲. روش انجام تحقیق..... ۲۳
۲-۲-۴. مطالعه‌ی الکتروفیزیولوژی..... ۲۵
۲-۲-۵. تجزیه و تحلیل آماری..... ۳۶

فصل سوم: نتایج و یافته‌ها

۳-۱. نتایج..... ۳۸
۳-۱-۱. مقایسه فعالیت پایه نورون‌های هسته PGi در دو گروه سالم و تحت تیمار با مورفین..... ۳۸
۳-۱-۲. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi..... ۴۰
۳-۱-۳. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi درموش‌هایی که شش روز مورفین دریافت کرده بودند..... ۴۲
۳-۱-۴. اثر مورفین برفعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi درموش‌هایی که شش روز مورفین به همراه SB (آنتاگونیست گیرنده نوع یک اورکسین) دریافت کرده بودند..... ۴۳
۳-۱-۵. اثر مورفین بر فعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi درموش‌هایی که شش روز مورفین به همراه حلال SB دریافت کرده بودند..... ۴۵
۳-۱-۶. اثر مورفین بر فعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi درموش‌هایی که شش روز سالین به همراه SB دریافت کرده بودند..... ۴۶
۳-۱-۷. مقایسه طول مدت اثر مورفین در سه گروه کنترل، تحت تیمار با مورفین و گروه دریافت-کننده SB به همراه مورفین..... ۴۸

فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۴-۱. بحث و نتیجه‌گیری..... ۵۱
۴-۱-۱. پاسخ‌های ناهمگن نورون‌های هسته PGi به مورفین حاد..... ۵۱
۴-۱-۲. تحمل به مورفین در نورون‌های هسته PGi ۵۲

۴-۱-۳. اثر SB بر ایجاد تحمل به مورفین در نورون‌های هسته PGi ۵۲
۴-۱-۴. اثر SB بر پاسخ‌دهی نورون‌های هسته PGi به مورفین حاد ۵۵
۴-۲. پیشنهادها..... ۵۵
فهرست منابع..... ۵۷
چکیده‌ی انگلیسی..... ۶۶

فهرست شکل‌ها

عنوان صفحه

شکل ۲-۱. جهت جریان‌های یونی در نورون‌ها در هنگام بروز پتانسیل عمل در جسم سلولی..... ۲۷
شکل ۲-۲. بساط تحقیقاتی استفاده شده برای ثبت‌های الکتروفیزیولوژیک..... ۳۰
شکل ۲-۳. نمونه‌ای از سیگنال ثبت شده به وسیله‌ی بورد PowerLab و نرم‌افزارChart..... ۳۱
شکل ۲-۴. نمونه‌ای از سیگنالهای ثبت شده از نورون‌های Pre-Botzinger در هنگام پایین بردن الکترود ثبت ۳۲
شکل ۲-۵. تأیید بافت‌شناسی محل ثبت سیگنال..... ۳۳
شکل ۲-۶. تفکیک اسپایک‌ها به وسیله‌ی جعبه ابزار Spike histogram در نرم افزار Chart..... ۳۴
شکل ۲-۷. آهنگ شلیک یک نورون در بازه‌های ۶۰ ثانیه‌ای..... ۳۵
شکل ۳-۱. نمونه فعالیت پایه یکی از نورون‌های PGi در یک موش سالم..... ۳۹
شکل ۳-۲. نمونه فعالیت پایه یکی از نورون‌های هسته PGi در یک موش تحت تیمار با مورفین..... ۳۹
شکل ۳-۳. میانگین فعالیت نورون‌های هسته PGi در دو گروه سالم و تحت تیمار با مورفین..... ۴۰
شکل ۳-۴. اثر مورفین بر فعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi (زیرگروه افزایشی)..... ۴۱
شکل ۳-۵. اثر مورفین بر فعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi (زیرگروه کاهشی)..... ۴۱
شکل ۳-۶. اثر مورفین بر فعالیت پایه‌ای نورون‌های هسته PGi (زیرگروه بی‌اثر)..... ۴۲
شکل ۳-۷. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌های تحت تیمار با مورفین..... ۴۳
شکل ۳-۸. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه افزایشی)..... ۴۴
شکل ۳-۹. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه کاهشی)..... ۴۴

شکل ۳-۱۰. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه بی‌اثر).....۴۵
شکل ۳-۱۱. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز مورفین به همراه حلال SB-334867 دریافت کرده بودند.....۴۶
شکل ۳-۱۲. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز حلال مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه افزایشی).....۴۷
شکل ۳-۱۳. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز حلال مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه کاهشی).....۴۷
شکل ۳-۱۴. پاسخ نورون‌های هسته PGi به مورفین در موش‌هایی که شش روز حلال مورفین به همراه SB-334867 دریافت کرده بودند (زیرگروه بی‌اثر).....۴۸
شکل ۳-۱۵. مقایسه میانگین طول مدت اثر مورفین در سه گروه کنترل، تحت تیمار با مورفین و گروه دریافت کننده SB-334867 به همراه مورفین.....۴۹

فصل اول

مقدمه و

مروری بر مطالعات انجام شده

۱-۱. مقدمه و هدف

سابقه‌ی استفاده از اوپیات‌ها به قدمت تاریخ تمدن است. توافق محققین بر این است که سومریان باستان اولین قومی بودند که در مبادرت به کشت خشخاش و استخراج تریاک از کپسول تخمدان آن نمودند. احتمالاً اولین بار تریاک برای ایجاد سرخوشی در مراسم مذهبی استفاده می‌شده است. رد پای تریاک به عنوان دارو و مسکن در متون باستانی مصر و یونان به وفور دیده می‌شود.

تا قرن شانزدهم میلادی تریاک به عنوان دارو و مخدر به بیشتر نقاط دنیا از جمله چین، هند و اروپا راه یافت. از این زمان به بعد دست‌نوشته‌هایی را می‌توان یافت که توصیف کننده‌ی سوء استعمال اوپیات‌ها و ایجاد تحمل به این مواد هستند [۱]. اگرچه در طب قدیم از اثرات بی‌دردی تریاک استفاده‌های زیادی می‌شد، اما به دلیل خطر مرگ در اثر مسمومیت، بسیاری از اطبا در تجویز آن احتیاط می‌کردند. خطرناک بودن تریاک بیشتر به دلیل تفاوت در توان[1] بسته‌های تجویز شده تریاک بود که اندازه‌گیری مقدار موثر آن را غیر ممکن می‌ساخت [۲،۱]. در سال ۱۸۰۶ میلادی فردریک سرتورنر[2] ماده‌ی موثر تریاک را استخراج و آن را به افتخار مورفئوس[3] الهه‌ی خواب‌ها و رؤیاها، مورفین نام‌گذاری کرد [۱]. خالص‌سازی مورفین امکان اندازه‌گیری مقدار دقیق آن را فراهم کرد و این سبب کاهش خطر استفاده از اوپیات‌ها در کلینیک و فراگیر شدن آن به عنوان مهم‌ترین داروی ضد درد در قرن نوزدهم شد. با این وجود یکی از اشکالات اصلی اوپیات‌ها، ایجاد وابستگی و تحمل در استعمال

[1] Potency
[2] Fredrick Sertürner
[3] Morpheus

مزمن بود که سبب محدود شدن استفاده بالینی از آن‌ها گردید [۲]. علاوه بر این، تحمل به اثر بی-دردی لزوماً با ایجاد تحمل به اثرات دیگر اوپیات‌ها مانند یبوست ناشی از مهار حرکات لوله‌ی گوارش، همراه نیست [۳]. تحمل به اوپیات‌ها به صورت کاهش اثر یا نیاز به مقادیر بیشتر برای ایجاد اثر اولیه به دنبال مصرف مزمن این مواد تظاهر می‌کند [٤]. تاکنون مطالعات فراوانی در جهت شناخت مکانیسم‌های درگیر در ایجاد تحمل با رویکردهای تحقیقاتی و درمانی صورت گرفته‌است. دستکاری‌های مختلف فارماکولوژیک و مولکولی در کاهش یا مهار ایجاد تحمل موثر بوده‌اند. این مطالعات نشان می‌دهند که مهار گیرنده‌های NMDA [۷،٦،٥]، تجویز گاباپنتین [٤]، مهار نیتریک اکساید سنتاز نورونی (nNOS[1]) [۹،۸]، دوزهای خیلی کم[2] آنتاگونیست گیرنده اوپیاتی و آنتاگونیست گیرنده‌ی α_2 آدرنرژیک [۱۳،۱۲،۱۱،۱۰]، و برخی موارد دیگر در مهار یا کاهش تحمل به اوپیات‌ها موثر بوده‌اند. به عقیده‌ی Garzon و همکاران [١٤] بیشتر رویکردهای فارماکولوژیک که تاکنون در کاهش یا مهار تحمل اوپیات‌ها موثر بوده‌اند، احتمالاً از طریق یک مسیر مشترک عمل می‌کنند. به عنوان مثال فعالیت NOS وابسته به غلظت کلسیم داخل سلول است که خود به واسطه فعالیت گیرنده‌های NMDA افزایش می‌یابد. فعال شدن گیرنده‌های اوپیاتی سبب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی به واسطه فسفولیپاز C_β و تقویت گیرنده‌های NMDA می‌گردد [١٤].

اخیراً نقش سیستم اورکسینرژیک در تغییرات ایجاد شده به واسطه‌ی اوپیات‌ها که منجر به ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی و روانی به این مواد می‌شوند، مشخص شده‌است [١٦،١٥]. محققین نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌های نوع ۱ اورکسین در مغز می‌تواند از ایجاد تحمل به اثرات ضددردی مورفین جلوگیری کند [۲۷].

فیبرهای اورکسینرژیک و گیرنده نوع یک آن (OXR1) در هسته پاراژیگانتوسلولاریس متراکم می-باشند [۲۹]. ازآنجایی که نوروپپتید اورکسین در بروز تحمل نقش دارد و پدیده تحمل در این هسته

[1] Neuronal nitric oxide synthase
[2] Ultralow doses

دیده شده‌است و تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با اثر اورکسین بر ویژگی‌های الکترفیزیولوژیک و مولکولی این هسته و نیز نقش آن در ایجاد تحمل به دارو به واسطه این مسیر انجام نشده‌است، دراین مطالعه سعی نمودیم به بررسی این موضوع بپردازیم.

۱-۱-۱. وابستگی به اوپیات‌ها

همواره یکی از اشکالات اصلی اوپیات‌ها، ایجاد وابستگی و تحمل در استعمال مزمن آن‌ها بوده است. وابستگی به دارو یک بیماری پایدار مغزی با ویژگی‌های جستجوی دارو، اشتیاق اجباری به دارو و مصرف آن علی‌رغم عواقب مضر دارو تعریف می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی وابستگی طی مصرف نامتعارف دارو به میزان زیادی ناشناخته باقی مانده‌است [۱۹].

سازمان بهداشت جهانی[1] (WHO)، وابستگی را به صورت زیر تعریف کرده است:

" وابستگی حالتی روانی و گاهی جسمانی است که ناشی از اثر متقابل ارگانیسم زنده و دارو بوده و با پاسخ‌های رفتاری و یا پاسخ‌های دیگر مشخص می‌شود، بطوری‌که همیشه فرد وابسته مجبور به دریافت مداوم و یا موقتی دارو برای ممانعت از بروز آثار روانی و گاهی بیماری‌های جسمی حاصل از کاهش دریافت آن می‌شود" [۲۰].

در بسیاری از مدل‌های وابستگی به دارو ترغیب مثبت و منفی از اجزاء کلیدی هستند. تداوم استفاده از دارو بخشی به دلیل ترغیب مثبت ناشی از آثار پاداشی دریافت دارو است و بخشی به خاطر ترغیب منفی ناشی از سندرم محرومیت است که با قطع دارو ایجاد می‌شود. قطع دارو سبب ایجاد علائم محرومیت می‌گردد که آن را به دو بخش علائم جسمی (فیزیکی) و روانی (هیجانی) تقسیم می-کنند. بعضی از شواهد پیشنهاد می‌کنند که این بخش‌ها به وسیله سیستم‌های نورونی مجزایی میانجی‌گری می‌شوند [۲۱]. در افراد وابسته به ترکیب خاص، قطع دارو یا عامل وابستگی و یا کاهش غلظت پلاسمایی آن باعث بروز علایم روانی و فیزیولوژیک خاصی می‌گردد که همراه با تظاهرات

[1] World Health Organization

جسمانی موجب تمایل شدید فرد برای مصرف مجدد و یا استعمال دوز زیادتر می‌شود. برای هر نوع داروی خاص این علایم می‌تواند متفاوت باشد و بسته به نوع و شدت وابستگی میزان علایم متغیر است [۲۳،۲۲]. حیوان وابسته به دارو به هنگام بروز علایم سندرم محرومیت تمایل زیادی به یافتن دارو و استفاده از آن پیدا می‌کند. سندرم محرومیت می‌تواند به علت کاهش دسترسی به دارو و یا کاهش آن در بدن ایجاد گردد. این نوع از سندرم را سندرم محرومیت خودبخودی[1] می‌نامند. همچنین می‌توان آنرا با وارد ساختن عامل ممانعت کننده عمل دارو (آنتاگونیست) ایجاد نمود که آنرا سندرم محرومیت القایی[2] می‌نامند [۲٤].

۱-۲. عملکرد اوپیات‌ها

۱-۲-۱. اوپیات‌های درون‌زاد

با حذف اثرات ضددردی حاصل از تحریک برخی مناطق مغزی به‌وسیله‌ی نالوکسان، دانشمندان به وجود سیستم اوپیوئیدی درون‌زاد پی بردند [۳۱،۳۰]. پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد در سه خانواده مجزا شامل انکفالین‌ها، دینورفین‌ها و اندورفین‌ها شناسایی شده‌اند. هر خانواده از یک پیش‌ساز مجزا با ژن‌های جداگانه حاصل شده و توزیع متفاوتی در قسمت‌های مختلف بدن دارد. در بین این پپتیدها توالی Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met or Leu) مشترکاً در پایانه آمینی وجود دارد که محدوده اوپیوئیدی نامیده می‌شود [۳۰].

پپتیدهای اوپیوئیدی معمولاً به صورت ترانسمیتر همراه[3] در سیناپس‌ها ذخیره و ترشح می‌شوند. بیشتر این پپتیدها به صورت نوروترانسمیتر و نوروهورمون عمل می‌کنند. این پپتیدها در اعمال ضددردی، کنترل رفتارها، سیستم‌های هورمونی-گوارشی و بسیاری از اعمال دیگر نقش دارند. اغلب این پپتیدها به صورت پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند. علاوه بر این پپتیدها، برخی ترکیبات شبه

[1] Spontaneous Withdrawal Syndrome
[2] Precipitated Withdrawal Syndrome
[3] Cotransmitter

مورفینی و شبه‌کدئینی نیز در بافت‌های پستانداران وجود دارد. این ترکیبات معمولاً بصورت کونژوگه یا متصل به پروتئین‌ها دیده می‌شوند [۳۳،۳۲]

۱-۲-۲. گیرنده‌های اوپیوئیدی

بر اساس نظریه لزوم وجود گیرنده برای مواد درون‌زاد و عملکرد داروها از طریق آنها، گیرنده‌هایی برای عملکرد ضددردی مرفین مطرح شد. مطالعات مختلف وجود ۳ نوع گیرنده مو (μ)، کاپا (κ) و دلتا (δ) را برای مرفین مطرح کردند [۳٤]. این ۳ نوع گیرنده را در حال حاضر گیرنده‌های کلاسیک اوپیوئیدی می‌نامند [۳۷،۳٦،۳۵] پراکندگی آناتومیک و سلولی گیرنده‌های اوپیوئیدی برای شناسائی سیستم‌ها و شبکه‌های درگیر در شروع عمل دارو و گسترش سازش‌های ایجاد شده در نتیجه مصرف مکرر دارو اهمیت دارد [۳۹،۳۸]. میزان پراکندگی این گیرنده‌ها نشان می‌دهد که اوپیوئیدها روی سیستم‌های مختلف، هم به صورت هورمونی و هم نوروترانسمیتری تأثیر دارند. پراکندگی سلولی گیرنده‌های مو و کاپا بیشتر در غشای پلاسمایی جسم سلولی و نیز در دندریت‌ها و پایانه‌های عصبی است. گیرنده‌ها معمولاً در مناطق پیش‌سیناپسی و ترجیحاً در نواحی زیر سیناپسی یافت می‌شوند [٤۰]. گیرنده‌ی دلتا بیشتر در درون سلول‌ها و در غشای وزیکول‌ها یافت می‌شوند [٤۱]. پراکندگی وابسته به فعالیت گیرنده‌های کاپا و دلتا پیشنهاد می‌کند که تراکم این گیرنده‌ها ثابت نیست و با فعالیت سلول به شکل قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌کند [۱۷]. فعال شدن هر یک از این سه نوع گیرنده اعمال سلولی مشترکی را فعال می‌کند. هر گیرنده با G پروتئین‌های حساس به سم پرتوسیس زوج می‌شود. با این وجود G_z که به سم پرتوسیس حساس نیست، نیز در ارتباط با گیرنده‌های اوپیوئیدی شناسایی شده‌است. طرح کلی زوج شدن این سه نوع گیرنده با G پروتئین‌ها تقریباً مشابه است [٤۲]. اعمال کلی و مشترک این گیرنده‌ها شامل مهار آدنیلیل سیکلاز، فعال شدن هدایت پتاسیمی، مهار هدایت کلسیمی و مهار رهایش نوروترانسمیتر می‌باشد.

مطالعات زیادی نشان داده‌است که اعمال اوپیوئیدها نظیر فعال کردن پروتئین کیناز C، رهـایش کلسیم از ذخایر خارج سلولی، فعال کردن آبشار پروتئین کیناز فعـال کننـده‌ی میتـوژن (MAPK) و نقش آن‌ها در تجمع گیرنده‌ها می‌تواند اثر مهمی در تنظیم عملکرد گیرنده‌ها داشته باشد [۱۷].

۱-۳. سازش‌های سلولی ایجاد شده توسط کاربرد مزمن مورفین

غیر حساس شدن گیرنده به دو شکل هومولوگ و هترولوگ دیده می‌شود. مکانیسـم هومولـوگ محدود به گیرنده‌ای است که توسط آگونیست اشغال شده و مربوط به برهمکنش‌هـای خـاص آن در مسیر انتقال سیگنال درون‌سلولی است. مکانیسم هترولوگ، رسپتورهای دیگر موجود در سلول یا اجزا دیگر انتقال سیگنال در سلول نظیر G پروتئین‌ها و کانال‌های یونی که به آن گیرنده مربوط می‌شـوند را درگیر می‌کند. بنابراین به کار بردن آگونیست یک نوع گیرنده سبب غیر حساس شدن گیرنده‌ای از نوع دیگر می‌شود [۱۸،۱۷]. فرایند اینترنالیزاسیون نیز با برداشتن سطحی گیرنـده‌هـا، بـر حساسـیت سلول در پاسخ به آگونیست تأثیر دارد. Pak و همکاران نشان دادند که غیر حساس شدن گیرنده‌ی مو با کاهش محل‌های باند شدن در غشـا پلاسـمایی در ارتبـاط اسـت [٤٣]. اینترنالیزاسـیون بیشـتر در حفره‌های کلاترین ایجاد می‌شود [٤٤].

سازش‌های دراز مدتی که در مصرف مزمن اپیوئیدها رخ می‌دهد احتمالاً سبب جـدایی گیرنـده-های مو از مسیرهای انتقال سیگنال درون‌سلولی می‌شود که شـاید در نتیجـه‌ی سـازش معکـوس یـا تنظیم کاهشی گیرنده‌های سطحی باشد [۱۷]. تفکیک شدن زیر واحدهای γ، β و α توسط پروتئین-های تنظیم‌کننده G پروتئین[1]، احتمالاً نقش مهمی در غیر حساس شدن طولانی مـدت گیرنـده‌هـای اوپیوئیدی دارد [١٤].

[1] Regulators of G-protein signaling (RGSs)