

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری - گرایش فیزیولوژی

عنوان:

اثر ترکیبی دو داروی متادون و هالوپریدول بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر

استاد راهنما:

دکتر زهرا کیاسالاری

استاد مشاور:

دکتر محسن خلیلی

دانشجو:

عصمت یاقوت پور

دی ۱۳۹۱

چکیده

مقدمه و هدف : از مهمترین معضلات مصرف مزمین اپیوئیدهایی مانند مورفین بروز دو پدیده تحمل و وابستگی می‌باشد. به همین دلیل در این تحقیق به بررسی اثر ترکیبی متادون و هالوپریدول بر اکتساب و بیان تحمل و وابستگی به مورفین در موش‌های سوری نر پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها : ۹۸ سر موش سوری نر از نژاد NMRI انتخاب و در ۲ گروه اکتساب و بیان قرار گرفتند. هر گروه به ۷ زیرگروه شامل: سالین، مورفین، متادون، هالوپریدول، متادون+هالوپریدول، نسبت-۲ به ۱ متادون+هالوپریدول و نسبت ۱ به ۲ متادون+هالوپریدول تقسیم شد. همه موش‌ها با دریافت دوزهای افزایشی مورفین به مدت ۷ روز معتاد شدند. تمامی داروها در گروه اکتساب ۳۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در مدت ۷ روز و در گروه بیان ۶۰ دقیقه قبل از تزریق مورفین در روز هشتم (روز تست) تزریق می‌شدند. برای بررسی تحمل، در روز تست، ۳۰ دقیقه قبل و بعد از تزریق مورفین آزمون درد با آب داغ انجام می‌شد. جهت بررسی وابستگی با تزریق نالوکسان، موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه مشاهده رفتاری می‌شدند.

نتایج : تزریق مزمین مورفین موجب القای تحمل و وابستگی در موش‌ها گردید. درصد حداکثر اثر ممکن به عنوان شاخص تحمل، در ۲ گروه اکتساب و بیان، در ترکیب دارویی متادون ۱+هالوپریدول ۲ نسبت به مورفین افزایش معنی داری پیدا کرد. همچنین در بررسی وابستگی، کاهش بارز رفتارهای سندرم ترک شامل تعداد دفعات پریدن، ایستادن، لیسیدن اندام‌های جلویی و اسهال در گروه‌های درمان ترکیبی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری : به طور کلی نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که احتمالاً ترکیب دارویی متادون و هالوپریدول، خصوصاً با نسبت ۱ به ۲ در کاهش تحمل و وابستگی به مورفین از اثربخشی تک تک داروها موثرتر می‌باشد.

کلمات کلیدی : تحمل؛ وابستگی؛ مورفین؛ متادون؛ هالوپریدول.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و کلیات

- ۱-۱- کلیاتی در مورد اعتیاد..... ۱
- ۲-۱- سیستم اپیوئیدی..... ۲
- ۱-۲-۱- اپیوئیدهای درون زاد..... ۲
- ۲-۲-۱- گیرنده‌های اپیوئیدی..... ۴
- ۳-۲-۱- مکانیسم سلولی عمل اپیوئیدها..... ۶
- ۴-۲-۱- مورفین..... ۸
- ۱-۴-۲-۱- اثرات مورفین بر دستگاه عصبی مرکزی..... ۸
- ۲-۴-۲-۱- اثرات مورفین بر دستگاه عصبی محیطی..... ۸
- ۳-۱- تحمل و وابستگی..... ۹
- ۱-۳-۱- تحمل..... ۹
- ۲-۳-۱- وابستگی..... ۹
- ۱-۲-۳-۱- وابستگی روانی..... ۱۰
- ۲-۲-۳-۱- وابستگی فیزیکی..... ۱۰
- ۳-۳-۱- مکانیسم‌های نوروشیمیایی تحمل و وابستگی..... ۱۰
- ۴-۱- سیستم دوپامینرژیک..... ۱۳
- ۱-۴-۱- سنتز دوپامین..... ۱۴
- ۲-۴-۱- آزاد شدن دوپامین..... ۱۴
- ۳-۴-۱- غیرفعال شدن دوپامین..... ۱۴
- ۴-۴-۱- گیرنده‌های دوپامین..... ۱۵

- ۱۵-۴-۵- مسیره‌های دوپامینرژیک.....
- ۱۷-۴-۶- نقش سیستم دوپامینرژیک در اعتیاد.....
- ۱۸-۵-۵- سیستم نیتریک اکساید.....
- ۱۸-۵-۱- سنتز نیتریک اکساید.....
- ۱۹-۵-۲- انتشار و تنظیم فعالیت نیتریک اکساید در مغز.....
- ۱۹-۵-۳- خانواده نیتریک اکساید سنتتاز.....
- ۱۹-۵-۴- فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز نورونی.....
- ۲۰-۵-۵- نقش سیستم نیتریک اکساید در اعتیاد.....
- ۲۱-۶-۱- سیستم گلوتاماترژیک.....
- ۲۱-۶-۱- گیرنده‌های گلوتامات.....
- ۲۲-۶-۲- نقش سیستم گلوتاماترژیک در اعتیاد.....
- ۲۲-۷-۱- متادون.....
- ۲۳-۸-۱- نالوکسان.....
- ۲۴-۹-۱- هالوپریدول.....
- ۲۵-۱۰-۱- اضطراب.....
- ۲۶-۱۱-۱- افسردگی.....
- ۲۷-۱۲-۱- هدف تحقیق.....

فصل دوم: مواد و روش‌ها

- ۲۹-۱-۲- وسایل و داروهای استفاده شده.....
- ۲۹-۲-۲- حیوانات مورد مطالعه.....
- ۳۰-۲-۳- نحوه گروه‌بندی حیوانات.....
- ۳۰-۲-۴- نحوه ایجاد تحمل و وابستگی.....
- ۳۱-۲-۴-۱- دسته اکتساب.....

- ۲-۴-۲- دسته بیان..... ۳۱
- ۲-۵- آزمون تحمل درد..... ۳۲
- ۲-۶- روش القاء سندرم ترک و انواع رفتارهای مورد مطالعه..... ۳۳
- ۲-۷- مدل‌های سنجش اضطراب ۳۴
- ۲-۷-۱- آزمون ماز بعلاوه مرتفع..... ۳۴
- ۲-۷-۲- آزمون جعبه باز..... ۳۶
- ۲-۸- مدل‌های سنجش افسردگی..... ۳۷
- ۲-۸-۱- آزمون معلق ماندن..... ۳۷
- ۲-۸-۲- آزمون مقیم- مهمان..... ۳۸
- ۲-۹- روش‌های آماری..... ۳۹

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱- بررسی اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اکتساب تحمل به مورفین..... ۴۱
- ۳-۲- بررسی اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر بیان تحمل به مورفین..... ۴۲
- ۳-۳- بررسی اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اکتساب وابستگی به مورفین..... ۴۳
- ۳-۴- بررسی اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر بیان وابستگی به مورفین..... ۴۵
- ۳-۵- اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های ماز بعلاوه مرتفع و جعبه باز..... ۴۷
- ۳-۶- بررسی اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های ماز بعلاوه مرتفع و جعبه باز..... ۴۹
- ۳-۷- بررسی اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های معلق ماندن و مقیم- مهمان..... ۵۱
- ۳-۸- بررسی اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های معلق ماندن و مقیم- مهمان..... ۵۳

فصل چهارم: بحث و پیشنهادات

فصل پنجم: منابع

فهرست اشکال و جداول

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲- دستگاه ماز بعلاوه مرتفع	۳۵
شکل ۲-۲- دستگاه جعبه باز	۳۶
شکل ۳-۲- آزمون معلق ماندن	۳۷
شکل ۴-۲- آزمون مقیم- مهمان	۳۸
نمودار شماره ۱-۳- اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اکتساب تحمل به مورفین	۴۱
نمودار شماره ۲-۳- اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر بیان تحمل به مورفین	۴۲
نمودار شماره ۳-۳- اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اکتساب وابستگی به مورفین	۴۴
نمودار شماره ۴-۳- اثر متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر بیان وابستگی به مورفین	۴۶
جدول ۱-۳- اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های ماز بعلاوه مرتفع و جعبه باز	۴۸
جدول ۲-۳- اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر اضطراب ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های ماز بعلاوه مرتفع و جعبه باز	۵۰
جدول ۳-۳- اثر مصرف مزمن متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های معلق ماندن و مقیم- مهمان	۵۲
جدول ۴-۳- اثر مصرف حاد متادون، هالوپریدول و ترکیب آن دو بر میزان افسردگی ناشی از ترک مورفین در آزمون‌های معلق ماندن و مقیم- مهمان	۵۴

سپاس و ستایش خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

از استاد فرهیخته، فرزانه و دلسوزم **سرکار خانم دکتر کیاسالاری**، به خاطر تمام کمک‌ها و راهنمایی‌های بی‌چشمداشت ایشان که بسیاری از سختی‌ها را برایم آسانتر نمودند و همواره مرا مورد لطف و محبت خود قرار داده‌اند، بسیار سپاسگزارم.

از استاد گرامی و ارجمندم **جناب آقای دکتر خلیلی** که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

و با تشکر خالصانه خدمت همه کسانی که صمیمانه و مشفقانه به نوعی در به انجام رساندن این پایان نامه مرا یاری نموده‌اند.

تقدیم به پدرم :

به او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی، سخاوت، سکوت، مهربانی و ...

پدرم راه تمام زندگیست.

تقدیم به مادرم :

دریای بی کران فداکاری و عشق،

که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر.

فصل اول

مقدمه و کلیات

۱-۱- کلیاتی در مورد اعتیاد

اعتیاد به استفاده اجباری از دارو، بدون توجه به عواقب ناخوشایند آن، اطلاق می‌شود. به بیان دیگر می‌توان گفت، اعتیاد بیماری مزمنی است که در آن یک وسواس اجباری فکری برای جستجو و استفاده از ماده-ای که در فرد مصرف کننده حالت مطبوع را القاء و یا پریشانی او را برطرف می‌سازد، وجود دارد. برخی از محققین از اعتیاد به عنوان یک معضل اجتماعی یاد می‌کنند که عوارضی جسمانی و روانی را به دنبال دارد. همچنین اعتیاد به مواد مخدر یکی از مهمترین مشکلات اجتماعی، اقتصادی و بهداشتی است که عوارض ناشی از آن تهدیدی جدی برای جامعه بشری محسوب شده و موجب رکود اجتماعی در زمینه‌های مختلف می‌گردد. تحقیقات نشان می‌دهد که در حال حاضر میلیون‌ها انسان در سرتاسر دنیا به موادی نظیر الکل، نیکوتین، اوپیات‌ها و محرک‌ها اعتیاد دارند. در این افراد در پی استفاده مکرر از مواد، بسیاری از حالات اعتیاد، به صورت تدریجی و مرحله به مرحله ایجاد شده و تا مدت‌های طولانی پس از قطع مصرف دارو در فرد باقی می‌مانند. داروهای اعتیاد آور در شخص مصرف کننده آثاری را برجای می‌گذارند که از آن‌ها به عنوان مراحل چرخه اعتیاد یاد می‌شود. این آثار شامل مراحل زیر می‌باشد:

۱ - توانایی کنترل استفاده از دارو را مختل می‌کنند.

۲ - آسیب‌های فیزیکی و روانی قابل توجهی در شخص ایجاد می‌کنند که با گذشت زمان بدتر می‌شوند.

۳ - در شخص مصرف کننده به تدریج و با تکرار زیاد مصرف مواد باعث ایجاد تحمل به اثرات دارو شده و اگر این فرد به صورت ناگهانی مصرف مواد را قطع کند، بروز علائم ترک با احتمال عود مجدد وجود دارد.
(۱).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که در بیماری اعتیاد دلایل متعددی از جمله عوامل محیطی، ژنتیکی و نوروبیولوژیکی نقش داشته و باعث ایجاد تغییرات مولکولی و فیزیولوژیکی در بدن فرد معتاد می‌شوند.
(۲،۳).

۱-۲- سیستم اپیوئیدی

اپیوئیدها مواد شیمیایی هستند که با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی موجود در سیستم عصبی مرکزی و محیط داخلی مانند مجرای معده‌ای- روده‌ای، نقش خود را ایفا می‌کنند. برخی از خواص این مواد شامل سرخوشی، بی‌دردی، ضد اسهال و خواب‌آوری می‌باشد.

اپیوئیدها به چهار گروه عمده شامل اپیوئیدهای طبیعی (مانند مورفین^۱ و کدئین^۲ که از گیاه خشخاش بدست می‌آیند)، اپیوئیدهای نیمه مصنوعی (مثل هروئین^۳، هیدروکدون^۴ و اکسی کدون^۵)، اپیوئیدهای کاملاً صنعتی (نظیر متادون^۶، ترامادول^۷) و اپیوئیدهای درون زاد (شامل انکفالین^۸، اندورفین^۹ و دینورفین^{۱۰}) که به صورت طبیعی در بدن تولید می‌شوند، تقسیم می‌گردند (۴).

۱-۲-۱- اپیوئیدهای درون زاد

کشف گیرنده‌های اپیوئیدی در مغز منجر به شناسایی اپیوئیدهای درون زاد گردید. امروزه سه خانواده از این اپیوئیدهای درون زاد شامل انکفالین، اندورفین و دینورفین شناسایی شده‌اند. هر خانواده از یک پیش ساز پلی پپتیدی خاص که از نظر ژنتیکی کاملاً از بقیه مجزا می‌باشد به وجود آمده است.

-
- 1- Morphine
 - 2- Codeine
 - 3- Heroin
 - 4- Hydrocodone
 - 5- Oxycodone
 - 6- Methadone
 - 7- Tramadol
 - 8- Enkephalin
 - 9- Endorphin
 - 10- Dynorphin

انکفالین

انکفالین نخستین اپیوئید درون زایی بود که در سال ۱۹۷۵ از مغز پستانداران استخراج شد. پیش ساز این ماده پروانکفالین^۱ است که شامل ۲۶۳ اسید آمینه می‌باشد. انکفالین‌ها شامل لو-انکفالین^۲ و مت-انکفالین^۳ می‌باشند. لو-انکفالین و مت-انکفالین تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده دلتا^۴ دارند (۵،۶).

اندورفین

این خانواده از پپتیدهای درون زاد اولین بار از هیپوفیز استخراج شدند. پیش ساز اندورفین پرواپیوملانوکورتین^۵ است که شامل ۲۶۵ اسید آمینه می‌باشد. اندورفین‌ها شامل چهار نوع آلفا-اندورفین، بتا-اندورفین، گاما-اندورفین و سیگما-اندورفین می‌باشند که در ایجاد بی‌دردی نقش دارند. احتمالا بتا-اندورفین یک آگونیست قوی برای گیرنده‌های مو^۶ و دلتا می‌باشد (۵،۶).

دینورفین

پپتید درون زاد دینورفین در سال ۱۹۷۹ شناسایی شد. پیش ساز آن، پرودینورفین^۷ با ۲۶۵ اسید آمینه است. دینورفین در بسیاری از مناطق مغز همراه با اندورفین وجود دارد. دینورفین در مناطقی نظیر هیپوتالاموس، هیپوکامپ و طناب نخاعی تولید می‌شود و به عنوان یک نورومدولاتور در پاسخ به درد عمل می‌کند. عمدتاً دینورفین به عنوان آگونیست قوی گیرنده کاپا^۸ شناخته شده است (۵،۶).

-
- 1- pro-enkephalin
 - 2- Leu-enkephalin
 - 3- Met-enkephalin
 - 4- Delta
 - 5- pro-opiomelanocortin
 - 6- Mu
 - 7- pro-dynorphin
 - 8- Kappa

۱-۲-۲- گیرنده‌های اپیوئیدی

برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ Martin و همکارانش با بررسی رفتاری و نوروفیزیولوژی نخاع سگ وجود سه نوع گیرنده برای اپیوئیدها که شامل گیرنده‌های μ (مو)، K (کاپا) و δ (سیگما) می‌باشد را تشخیص دادند (۷). در سال بعد از آن Lord و همکارانش چهارمین گیرنده به نام δ (دلتا) را شناسایی کرد. اما در سال ۱۹۸۶ Mannalack نشان داد که گیرنده δ (سیگما) طبیعت غیر اپیوئیدی دارد و با پپتیدهای اپیوئیدی درون زاد فعال نمی‌شود و بنابراین از گروه گیرنده‌های اپیوئیدی متمایز گردید. حدود ۶۰ درصد توالی اسیدهای آمینه‌ای موجود در گیرنده‌های مو، کاپا و دلتا شبیه یکدیگر هستند (۸).

بر اساس مطالعات انجام شده در سال‌های بعد انواع دیگری از این گیرنده‌ها مانند گیرنده اپسیلون^۲ و زتا^۳ شناسایی شده‌اند. گیرنده اپسیلون، لیگاندش بتا- اندورفین بوده و دارای عمل ضددردی می‌باشد (۹). گیرنده زتا توسط مت- انکفالین فعال می‌شود و به عنوان گیرنده فاکتور رشد مطرح است (۱۰). در سال‌های اخیر نیز سیستم اورفانین- نوسی سپتین^۴ کشف شده است. اصلی‌ترین گیرنده این سیستم، گیرنده شبه اپیوئیدی اورفانین زیر گروه ۱ می‌باشد. لیگاند درون زاد این گیرنده توسط گروهی از محققان نوسی سپتین و توسط گروهی دیگر اورفانین FQ نامیده شده است. از اینرو این سیستم لیگاند- گیرنده در حال حاضر با نام سیستم N/OFQ شناخته می‌شود (۶).

گیرنده μ

گیرنده μ در سال ۱۹۷۵ شناسایی و به دو گروه μ_1 و μ_2 تقسیم گردید. نام این گیرنده از واژه مورفین گرفته شده است. گیرنده μ_1 دارای ۳۹۱ اسید آمینه می‌باشد و میل ترکیبی زیادی به مورفین و انکفالین دارد. موقعیت قرارگیری این گیرنده نشان دهنده نقش مهم آن در ایجاد بی‌دردی است. گیرنده μ_2

1- Sigma

2- Epsilon

3- Zeta

4- orphanin FQ/nociceptine

دارای ۴۰۰ اسید آمینه بوده و تمایل کمتری به مورفین و انکفالین دارد. این گیرنده در بروز مشکلات تنفسی و مهار رفلکس معده‌ای-روده‌ای نقش دارد. تحریک گیرنده μ باعث بی‌دردی، کاهش تنفس، کاهش حرکات دستگاه گوارش و سرخوشی می‌شود و همچنین در تقویت مثبت، تسکین، اعمال جسمی-حرکتی و بروز مشکلات قلبی-عروقی نقش دارد. لیگاند درون زاد گیرنده μ اندورفین می‌باشد و این گیرنده تمایل کمتری به دینورفین دارد. در حقیقت اندورفین انتقال درد را در نخاع از طریق این گیرنده مهار می‌کند. گیرنده مو در اثرات پاداشی و تقویتی اوپیوئیدها نقش بسیار مهمی دارد. به طور کلی گیرنده مو در تالاموس^۱، هیپوکامپ^۲، نئوکورتکس^۳، هسته اکومبنس^۴، هسته دمدار-پوتامن^۵، ناحیه تگمنتوم شکمی^۶، آمیگدال^۷، ماده سیاه^۸ و هسته آبی^۹ وجود دارد. آنتاگونیست اختصاصی آن نالوکسان^{۱۰} و آگونیست‌های اختصاصی آن مورفین و متادون می‌باشند (۱۱-۱۳).

گیرنده K

گیرنده K در سال ۱۹۷۶ شناسایی و به سه گروه K_1 و K_2 و K_3 تقسیم گردید. لیگاند درون زاد گیرنده کاپا دینورفین می‌باشد. نقش این گیرنده در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای، کنترل دما، حرکات روده و بی‌دردی و عملکردهای مرتبط با سیستم نورواندوکرین است. حضور این گیرنده در تالاموس، هسته آبی، هسته اکومبنس، هسته پوتامن، ناحیه پراپتیک^{۱۱}، ماده سیاه و پیاز بویایی^{۱۲} ثابت گردیده است. در مغز

¹- Thalamus

²- Hippocampus

³- Neocortex

⁴- Nucleus Accumbens

⁵- Caudate-Putamen

⁶- ventral tegmental area

⁷- Amygdala

⁸- Substantia Nigra

⁹- Locus Coeruleus

¹⁰- Naloxone

¹¹- preoptic

¹²- olfactory bulb

موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، گیرنده K الگوی پراکنش مشخص تری در مقایسه باگیرنده‌های μ و δ دارد. آنتاگونیست این گیرنده کتوسیکلازوسین^۱ و آگونیست اختصاصی آن اسپیرادولین^۲ می‌باشد (۱۴).

گیرنده δ اپیوئیدی

گیرنده δ در سال ۱۹۷۷ شناسایی شد و دارای دو نوع δ_1 و δ_2 می‌باشد. لیگاند درون زاد گیرنده دلتا انکفالین می‌باشد. این گیرنده در بی دردی، بویایی، فعالیت‌های حرکتی و عملکردهای شناختی و تنظیم هورمون رشد و رها سازی دوپامین نقش دارد. همچنین مانند گیرنده مو باعث سرخوشی و وابستگی فیزیکی و روانی می‌شود. گیرنده‌های اپیوئیدی عمدتاً در نواحی پیش سیناپسی یافت می‌شوند تا جایگاه‌های پس سیناپسی. اما گیرنده دلتا در این مورد از بقیه متفاوت است و اغلب در درون سلول‌ها به همراه وزیکول‌ها وجود دارد. محل قرارگیری آن احتمالاً بیانگر آن است که محل گیرنده‌ها ثابت نبوده و ممکن است بسته به فعالیت به طور قابل توجهی تغییر کنند (۱۵). این گیرنده در نواحی از مغز شامل نئوکورتکس، استریاتوم^۳، هیپوکامپ، پیاز بویایی، هسته اکومبئس، پوتامن، گلبوس پالیدوم^۴، پالیدوم شکمی^۵ و آمیگدال یافت می‌شود (۱۶). از آگونیست‌های اختصاصی آن دلتورفین^۶ و آنتاگونیست‌های آن نالتریندل^۷ می‌باشد (۵).

۱-۲-۳- مکانیسم سلولی عمل اپیوئیدها

قرار گرفتن اپیوئیدها و یا آگونیست آن‌ها بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی و برهمکنش آن‌ها با یکدیگر موجب نمایان شدن آثار اپیوئیدها می‌شود. این آثار بر روی سلول‌های عصبی شامل کاهش تحریک پذیری

1- Ketocyclazocine
2- Spiradoline
3- Striatum
4- globus pallidus
5- ventral pallidum
6- Deltrophin
7- Naltrindole

نورون، کاهش شلیک نورون و مهار رهایی میانجی عصبی می‌باشد. آثار مذکور موجب مهار انتقال عصبی و ایجاد بی‌دردی و سرخوشی در شخص می‌شود (۱۷). به عنوان مثال می‌توان به مهار آزاد سازی ماده P و پپتیدهای مرتبط با ژن کلسیتونین از پایانه‌های عصبی نورون‌های حسی مرکزی و محیطی توسط اپیوئیدها اشاره کرد (۱۸،۱۹).

با وجود آنکه شواهد بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی موید این مطلب است که گیرنده‌های مو، دلتا و کاپا ماهیت مولکولی مجزایی دارند، اما هر سه دسته گیرنده اپیوئیدی در برخی از ویژگی‌ها مشابه یکدیگر هستند. گیرنده‌های اپیوئیدی متعلق به خانواده گیرنده‌های متصل به G-پروتئین هستند. با اتصال اپیوئیدها به این گیرنده‌ها، فعالیت آدنیلات سیکلاز مهار شده و میزان $cAMP^1$ درون سلولی کاهش می‌یابد. این امر باعث مهار پروتئین کیناز وابسته به cAMP شده و در نهایت منجر به کاهش رهایی میانجی‌های عصبی می‌شود (۲۰،۲۱).

همچنین تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی در بسیاری از مناطق مغزی انتقال پتاسیم را از کانال‌های پتاسیمی افزایش می‌دهد و در نتیجه باعث هیپرپلاریزاسیون نورون و کاهش تحریک پذیری آن می‌گردد (۲۲). از اینرو برخی از محققین معتقد هستند که کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP^2 در بروز اثرات مورفین بر روی سیستم عصبی مرکزی و محیطی نقش موثری دارند (۲۳،۲۴).

اپیوئیدها همچنین می‌توانند مستقیماً از طریق G-پروتئین‌ها، کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ را مسدود کنند، در نتیجه باعث کاهش ورود کلسیم به داخل نورون پیش سیناپسی و مهار آزاد سازی میانجی عصبی گردند (۲۱،۲۵).

1- cyclic adenosine monophosphate (cAMP)
2- Adenosine triphosphate (ATP)

۱-۲-۴- مورفین

در سال ۱۸۰۳، داروساز آلمانی به نام Serturmer توانست از تریاک، یک ماده خالص قلیایی فعال را جداسازی کند. او نام این ماده را مورفین نهاد. مورفین از واژه یونانی مورفئوس که خدای رویا و خواب است گرفته شده است، زیرا پس از مصرف باعث بروز حالت خواب آلودگی و سرخوشی می‌شد. مورفین متعلق به گروه اوپیات‌ها است و در واقع آلکالوئید مشتق شده از تریاک می‌باشد. تریاک از شیر خشک شده گیاه خشخاش با نام علمی *Papavera somniferum* بدست می‌آید و بین ۷ تا ۱۷ درصد مورفین دارد. تریاک بیش از ۲۰ نوع آلکالوئید مختلف دارد که مورفین یکی از مهمترین آن‌ها محسوب می‌شود (۲۶، ۲۲).

۱-۲-۴-۱- اثرات مورفین بر دستگاه عصبی مرکزی

بیشترین اثرات مورفین بر دستگاه عصبی مرکزی صورت می‌گیرد. این اثرات به دوز مصرفی مورفین وابسته بوده و با تمایل برای اتصال به گیرنده مو (μ) ظاهر می‌گردد. از مهمترین اثرات آن می‌توان به بی‌دردی، سرخوشی، شادی، آرامبخشی، کاهش تنفس و تضعیف آن، خواب آلودگی، مهار سرفه، افزایش تونوس عضلات بزرگ تنه و انقباض مردمک اشاره کرد (۲۷، ۲۵).

۱-۲-۴-۲- اثرات مورفین بر دستگاه عصبی محیطی

مورفین با تغییر در تونوس و حرکات معده و روده منجر به یبوست می‌شود و به همین دلیل برای کنترل اسهال از آن استفاده می‌گردد. این ماده باعث کاهش عملکرد کلیه‌ها شده و در نتیجه اثر ضد ادراری ایجاد می‌کند. همچنین می‌تواند تونوس رحم در هنگام زایمان را کاهش بدهد و زایمان را به تعویق بیندازد (۲۵).

۱-۳- تحمل^۱ و وابستگی^۲

مصرف مزمن اپیوئیدهایی نظیر مورفین باعث ایجاد آثار نامطلوبی در بدن مانند تحمل و وابستگی

می‌شود.

۱-۳-۱- تحمل

کاهش اثربخشی دارو پس از تجویز متوالی آن با یک دوز ثابت و یا نیاز به یک دوز بیشتر برای

دست یابی به اثرات قبلی، تحمل یا تولرنس نامیده می‌شود (۲۲،۲۸).

تحمل متقابل^۳ نیز به عنوان یکی از ویژگی‌های مهم اپیوئیدها محسوب می‌شود، به این معنی که

تحمل به یکی از مواد اپیوئیدی مثل مورفین باعث ایجاد تحمل به تمام آگونیست‌های اپیوئیدی به خصوص

آن موادی که آگونیست گیرنده μ (مثل متادون) هستند، می‌گردد (۲۵).

۱-۳-۲- وابستگی

وابستگی به این معناست که مصرف مزمن دارو باعث تغییراتی در مغز شده به طوری که برای

حفظ عملکرد طبیعی بدن حضور این دارو ضروری است (۲۵). وابستگی به صورت روانی یا فیزیکی و یا هر

دو حالت ایجاد می‌گردد.

1- Tolerance
2- Dependence
3- Cross- tolerance

۱-۳-۲-۱- وابستگی روانی^۱

این نوع از وابستگی به صورت رفتار جستجوگرانه اجباری برای دست یابی به دارو^۲ بروز می‌کند. به طوری که فرد علی‌رغم اینکه دارو برای سلامتی او مضر است، برای ارضای شخصی خود به صورت مکرر آن را مصرف می‌کند. در واقع می‌توان گفت که مصرف اپیوئیدها احساس سرخوشی، نشاط، بی‌تفاوتی نسبت به محرک‌ها و آرامش را به دنبال دارد و این امر باعث پیدایش تمایل و حرص و ولع روحی برای استفاده مجدد از آن می‌شود. وابستگی روانی تقریباً همیشه زمینه‌ای برای ایجاد وابستگی فیزیکی است (۲۵، ۲۹).

۱-۳-۲-۲- وابستگی فیزیکی^۳

وابستگی فیزیکی هنگامی بروز می‌کند که محرومیت از دارو موجب ایجاد سندرم ترک^۴ می‌گردد. سندرم ترک نشان دهنده واکنش بدن نسبت به رهایی اثرات فارماکولوژیک مصرف اپیوئیدها می‌باشد. برخی از علائم سندرم ترک عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، اضطراب، پرخاشگری، هذیان، بی‌قراری، تحریک پذیری، کند شدن تنفس، سختی عضلانی، لرز، تاکی کاردی و افزایش فشارخون می‌باشد (۲۵). یکی از مهمترین علل عدم تمایل معتاد برای ترک مواد بروز این علائم سخت و دردناک است.

۱-۳-۳- مکانیسم‌های نوروشیمیایی تحمل و وابستگی

بر اساس مطالعات مختلف شناخت مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل و وابستگی ناشی از مصرف ترکیبات اپیوئیدی جهت کاهش این پدیده‌ها ضروری است. اگرچه مکانیسم دقیق تحمل، وابستگی و سندرم

1- Psychological dependence
2- Drug- seeking behavior
3- Physiological dependence
4- Withdrawal syndrome