

## اثر مصرف نیکوتین بر علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک در موش صحرائی نر وابسته با تک دوز یا دوزهای مکرر مورفین

احمد تقوی رفسنجانی<sup>۱</sup>، سیدعلی حائری روحانی<sup>۲</sup>، علی اصغر پورشانظری<sup>۱</sup>، علی شمس‌زاده<sup>۱</sup>، محمد الله توکلی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات فیزیولوژی- فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی تهران واحد علوم و تحقیقات

نشانی نویسنده مسؤول: رفسنجان، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی- فارماکولوژی، دکتر علی شمس‌زاده

Email: ashamsi@rums.ac.ir

وصول: ۹۱/۸/۱۴، اصلاح: ۹۱/۱۰/۲۲، پذیرش: ۹۱/۱۲/۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** اعتیاد به مورفین و سندرم ترک ناشی از آن، از معضلات اصلی جوامع بشری است. در این مطالعه اثر نیکوتین بر شدت وابستگی فیزیکی و روانی ایجاد شده با تک دوز و دوزهای مکرر مورفین مطالعه شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه رتھای نر نژاد ویستار به دو روش تک دوز و دوزهای مکرر به مورفین وابسته شدند. در روش تک دوز، رتھای تنها یک دوز مورفین دریافت کرده و ۲۴ ساعت بعد از آن نالوکسان دریافت کردند و در روش دوزهای مکرر، رتھای دوزهای افزایشی مورفین را به مدت ۷ روز دریافت کردند و ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز (روز هشتم)، نالوکسان دریافت کردند. در روش تک دوز رتھای ۳۰ دقیقه قبل از دریافت نالوکسان یک دوز نیکوتین دریافت کردند اما در دوزهای مکرر از روز چهارم تا هفتم به مدت چهار روز، ۱۵ دقیقه قبل از دریافت مورفین نیکوتین دریافت کردند. ۵ دقیقه بعد از دریافت نالوکسان، رفتارهای مربوط به سندرم ترک، از رتھای به مدت سی دقیقه فیلم برداری شد. سپس علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک مورفین ثبت گردید.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد تزریق دوزهای مکرر مورفین و حتی تنها یک دوز مورفین می‌تواند وابستگی ایجاد نماید. مصرف نیکوتین شدت علائم سندرم ترک خصوصاً وزن مدفوع و امتیاز کل ترک را در روش تک دوز و افزایش وزن مدفوع، کاهش وزن، تنفر مکانی و امتیاز کل ترک را در دوزهای مکرر کم کرد.

**نتیجه‌گیری:** بر پایه داده‌های ما، حتی یک دوز مورفین می‌تواند در رتھای وابستگی ایجاد نماید. از طرفی، مصرف نیکوتین می‌تواند شدت علائم سندرم ترک را تضعیف نماید.

**واژه‌های کلیدی:** مورفین، نیکوتین، سندرم ترک.

### مقدمه

بهداشتی جامعه به‌شمار می‌رود. اثرات فارماکولوژیکی اوپیوئیدها به‌عنوان داروهای تسکین‌دهنده درد از قرن‌ها پیش شناخته شده بود اما به‌مرور این ماده مسکن مورد

اعتیاد به اوپیوئیدها یکی از مشکلات عمده جوامع بشری به‌ویژه ایران است و درمان آن از اولویتهای

سوءاستفاده قرار گرفت و خود منشأ یکی از بزرگترین آسیب‌های اجتماعی یعنی اعتیاد گردید. شناخت دقیق مکانیسم‌های ایجاد وابستگی فیزیکی و روانی به مواد مخدر، به یافتن راه‌های پیشگیری از اعتیاد و ترک آن کمک می‌کند. وابستگی به اویپوئیدها یک اختلال مزمن و برگشت‌پذیر است که در آن تمایل به مصرف اویپوئیدها افزایش می‌یابد. تاکنون استفاده از اثر ضددردی اویپوئیدها بدون ایجاد وابستگی ممکن نشده است (۱). به‌همین دلیل القای وابستگی به مورفین در جوندگان، به‌عنوان یک مدل جهت مطالعه مکانیسم‌های وابستگی به اویپوئیدها و عوارض جانبی مصرف آنها و عوارض سندرم ترک اویپوئیدها رایج است. وابستگی اویپوئیدی یک حالت رفتاری نیازمند ادامه مصرف اویپوئیدها برای اجتناب از یک‌سری عوارض تفرانگیز سندرم ترک اویپوئیدها می‌باشد (۲). سندرم ترک اویپوئیدی عبارت است از یک‌سری تغییرات فیزیولوژیکی و رفتاری همراه با تحریک انگیزشی تفری به دنبال تجویز تک دوز یا دوزهای مکرر یک عامل شبه‌مورفینی که با یک آنتاگونیست اویپوئیدی پایان یافته است. سندرم ترک با علائم فیزیکی و رفتاری مختلفی مشخص می‌گردد، علائم فیزیکی آن شامل ایستادن روی دو پا، پرش عمودی، اسهال، تکان دادن بدن مثل سگ خیس و ... می‌باشد. علائم روانی مختلفی که اغلب تفرانگیز یا استرس‌زا می‌باشند نیز برای آن در نظر گرفته می‌شود، مثلاً تفر مکانی یک حالت انگیزشی تفری است که با راهنماهای مکانی در یک مکان شرطی‌سازی همکاری می‌کند (۳). ایجاد استرس هم در سندرم ترک اویپوئیدی دیده شده که با رفتارهای گرومینگ شامل خاراندن بدن، لیسیدن ناحیه تناسلی، لیسیدن پنجه‌ها و ... میزان استرس ایجاد شده بررسی می‌شود (۴). امروزه سندرم ترک اویپوئیدی به‌عنوان یک معضل شناخته شده و سد راه معتادان اویپوئیدی برای ترک مواد مخدر می‌باشد.

بازگشت و عود مصرف مواد مخدر ناشی از

اجتناب از علائم تفری ترک، افزایش خلق و حالت هیجانی بوده و ترک دارو باعث تقویت مکانیسم‌های یادگیری شده، نهایتاً خطر بازگشت را بالا می‌برد (۵). گرچه مکانیسم دقیق وابستگی به اویپوئیدها و سندرم قطع مصرف هنوز به‌درستی مشخص نشده، به‌نظر می‌رسد که در موقع قطع مصرف مورفین توازن در عملکرد بسیاری از میانجی‌های عصبی به‌هم می‌خورد، که از آن جمله می‌توان به سیستم دوپامینرژیک اشاره کرد. سیستم دوپامینی در بروز برخی اثرات مورفین مثل فعالیت حرکتی، تغییر در دمای بدن، مهار خمیازه، نعوظ و بروز عوارض قطع مصرف نقش دارد. هم‌چنین به‌دنبال مصرف مزمن مورفین تغییراتی در ساختار نورونهای دوپامینی، افزایش بیان ژنهای گیرنده‌های آن، ازدیاد رهایش دوپامین و تشکیل متابولیت‌های آن رخ می‌دهد، که هنگام قطع مصرف عکس حالات یاد شده پدید می‌آید. در بروز عوارض قطع مصرف مورفین هسته‌های لوکوس سرولئوس و آکومبسن مغز نقش بارزی دارند (۶). در هنگام بروز عارضه سندرم ترک، مقدار دوپامین مغز بسیار کاهش یافته و مقدار رهایش گلوتامات در لوکوس سرولئوس افزایش می‌یابد. لذا آگونیست گیرنده‌های دوپامینی  $D_1$  و  $D_2$  در لوکوس سرولئوس شدت سندرم ترک را کاهش داده و هم‌چنین رسپتور NMDA در بروز تحمل و وابستگی به مورفین نقش کلیدی ایفا می‌کند (۶،۷).

نیکوتین هم مثل آگونیست‌های رسپتور  $D_1$  و  $D_2$  دوپامینی می‌تواند شدت سندرم ترک را تضعیف نماید. مطالعه‌ای نشان داد نیکوتین فعالیت دوپامینرژیک و کولینرژیک را افزایش داده و آزادسازی دوپامین از سیستم لیمبیک و اجسام مخطط را افزایش می‌دهد (۲). نیکوتین آزادسازی دوپامین را در NAC (هسته‌های آکومبسن) افزایش می‌دهد. دوپامین اطلاعات برجسته مشوق و انتظار پاداش را رمز می‌کند (۸،۹)، نیکوتین بیان ژن C-FOS را در CeA (هسته‌های مرکزی آمیگدال) افزایش داده و در فعال‌سازی سیستم اویپوئیدی نقش دارد (۱۰،۲۰). نیکوتین

گروههای کنترل، وابسته به مورفین، وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین، و نهایتاً گروه تحت درمان با نیکوتین برای دو روش ایجاد وابستگی تقسیم‌بندی شدند. در روش ایجاد وابستگی با دوزهای مکرر مورفین، دو گروه وابسته به مورفین و وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین به مدت ۷ روز مورفین را به صورت دوز افزایشی، و دو گروه تحت درمان با نیکوتین و وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین به صورت داخلی صفاقی دریافت کردند. در گروه کنترل، سالین به جای مورفین و نیکوتین به صورت داخلی صفاقی تزریق شد. در روش ایجاد وابستگی با دوز تک مورفین، دو گروه وابسته به مورفین و وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین فقط یک دوز مورفین، و دو گروه تحت درمان با نیکوتین و وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین یک دوز نیکوتین، و گروه کنترل، سالین به جای مورفین و نیکوتین به صورت داخلی صفاقی دریافت کردند. نیکوتین هیدروژن تارتارات و مورفین سولفات و نالوکسان هیدروکلراید در این آزمایشات به کار رفتند. داروها در نرمال سالین ۰/۹ درصد حل می‌شد و به صورت داخلی صفاقی تزریق می‌شد. داروها به صورت روزانه تهیه می‌شدند. مسائل اخلاقی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید و هر حیوان فقط یک بار مورد آزمایش قرار گرفت.

#### ب- آزمایشات:

۱) بررسی اثر مصرف نیکوتین بر وابستگی ایجاد شده با تک دوز مورفین:

هر کدام از رت‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه تنفر مکانی قرار داده شدند تا آزادانه آن‌را شناسایی کنند. حیواناتی که بیشتر از ۲۵۰ ثانیه در یک اتاقک ماندند از آزمایش حذف شدند. دستگاه شامل دو اتاقک چوبی به ابعاد ۳۰ × ۳۵ × ۲۵ سانتی‌متر بود که توسط یک درب گیوتینی به هم راه داشتند. کف یک اتاقک توسط کاغذ

سبب رها شدن انواع متفاوتی از اویپوئیدهای درون‌زا مثل انکفالینها در هسته‌های مغزی معین و سلولهای کرومافینی آدرنال می‌شود. به علاوه بیان ژن اویپوئیدها را در مناطق مختلف مغزی افزایش می‌دهد، که این هم دلیلی برای تداخل کار نیکوتین و اویپوئیدها است. اثبات شده است که، افراد سیگاری و افراد وابسته به اویپوئیدها، اثرات ناخوشایند احساسی مشترکی را در طی زمان ترک ابراز می‌کنند. پس می‌توان انتظار داشت نیکوتین و مورفین بتوانند برخی اثرات یکدیگر را خنثی سازند. تحمل متقابل بین مورفین و نیکوتین در بروز اثرات ضددردی و وابستگی فیزیکی دو دارو نیز قبلاً نشان داده شده است (۱۱).

از آنجا که تاکنون درمان قاطعی برای وابستگی به مورفین یافت نشده است و با توجه به گزارشاتی دال بر تعامل بین نیکوتین و مورفین، در این مطالعه بررسی تأثیر مصرف نیکوتین بر علائم مختلف فیزیکی و روانی سندرم ترک در رت‌هایی که با دو روش تک دوز و دوزهای مکرر مورفین معتاد شده‌اند، بررسی شده است. مطالعات گذشته اثر مصرف نیکوتین را فقط در یکی از روشهای ایجاد وابستگی و با بررسی یکی از علائم سندرم ترک مورد بررسی قرار داده‌اند. هر دو روش و علائم مختلف با هم، تاکنون در یک پژوهش بررسی نشده است.

### مواد و روش‌ها

#### الف- حیوانات و گروه‌ها:

در این مطالعه از موشهای صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۷۰-۲۰۰ گرم به تعداد ۶۴ عدد در شروع آزمایش استفاده گردید. حیوانات به تعداد ۴ عدد در هر قفس حیوان‌خانه دانشکده پزشکی رفسنجان تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲۰ ± ۲ °C در این مدت حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. حیوانات به‌طور تصادفی در ۸ گروه هشت تایی (n= ۸) شامل

سمباده ۲۰ و کف اتاقتک دیگر بدون کاغذ سمباده و با همان چوب مانند دیواره‌ها فرش شده بود. رنگ دیواره‌ها و کف هر دو اتاقتک قهوه‌ای تیره انتخاب شد (۱۲). در روز دوم به هر کدام از رت‌ها از همه گروه‌ها  $1 \text{ mg/kg}$  سالیین تزریق، و بعد از ۱۵ دقیقه در یکی از اتاقتک‌های دستگاه تنفر مکانی به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند، این اتاقتک جفت نشده با درمان نامیده می‌شود. در طول مدت ۳۰ دقیقه با دوربین حرکات آنها ضبط شد. در روز سوم  $15 \text{ mg/kg}$  مورفین، به گروه‌های وابسته به مورفین و وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین، و به رت‌های دو گروه دیگر  $1 \text{ mg/kg}$  سالیین تزریق شد و به قفسه‌هایشان برگردانده شدند. به منظور بروز علائم قطع مصرف در روز چهارم (۲۴ ساعت بعد از تزریق مورفین یا سالیین) به همه گروه‌ها  $0.5 \text{ mg/kg}$  نالوکسان تزریق شد و ۵ دقیقه بعد هر کدام نیم ساعت در اتاقتک مقابل روز دوم که اتاقتک جفت شده با درمان نام دارد قرار داده شدند و رفتارهای مربوط به سندرم قطع مصرف آنها با دوربین فیلمبرداری، ضبط شد و علائم فیزیکی سندرم ترک شامل وزن مدفوع، کاهش وزن، ایستادن روی دو پا، تکان دادن بدن مثل سگ خیس، و پریدن بررسی شد (۱۲، ۱۳). علائم روانی سندرم ترک شامل استرس و تنفر مکانی می‌باشد. استرس از طریق ثبت رفتارهای گرومینگ که شامل خاراندن بدن، لیسیدن پنجه‌های جلویی و لیسیدن ناحیه تناسلی و شستن سر می‌باشد بررسی شد (۴)؛ میزان تنفر مکانی شرطی شده، با قرار دادن آزادانه رت‌های همه گروه‌ها ۴۸ ساعت بعد از تزریق نالوکسان در دستگاه تنفر مکانی و ثبت زمان ماندن آنها در اتاقتکها مشخص شد (۱۲، ۱۳). برای بررسی اثر نیکوتین روز چهارم، نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان به رت‌های گروه تحت درمان با نیکوتین و گروه وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین  $0.1 \text{ mg/kg}$  نیکوتین به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۳). برای بررسی کاهش وزن رت‌ها که از علائم فیزیکی سندرم ترک است، وزن آنها قبل از تزریق نالوکسان و نیم

ساعت بعد از آن اندازه‌گیری شد. وزن مدفوع نیز نشان دهنده اسهال است که از علائم فیزیکی مهم سندرم ترک می‌باشد، برای اندازه‌گیری آن کاغذی در اتاق جفت شده با درمان قرار داده شد و بعد از نیم ساعت توزین و از وزن اولیه کاغذ کم شد.

از میان علائم روانی و فیزیکی قطع مصرف مورفین علائم زیر مورد بررسی و امتیازبندی قرار گرفت و سپس براساس روش تعدیل شده Rasmussen (۱۴) امتیاز کل ترک مصرف یا total withdrawal score به دست آمد. رفتارهای مورد مطالعه جهت سهولت پردازش در سه گروه به شرح ذیل تقسیم‌بندی شدند: الف) رفتارهای مطالعه شده بر اساس تعداد: ۱- پرش عمودی ۲- ایستادن روی دو پا ۳- تکان دادن بدن مثل سگ خیس ۴- خاراندن بدن ۵- لیسیدن پنجه‌های جلویی ۶- لیسیدن ناحیه تناسلی ۷- شستن سر؛ ب) رفتارهای مطالعه شده براساس درصد: شامل کاهش وزن بدن؛ ج) رفتارهای مطالعه شده براساس شدت: شامل اسهال (خیلی شدید = ۴، شدید = ۳، متوسط = ۲، ضعیف = ۱ و فقدان = ۰). امتیاز کل ترک (total withdrawal score) از مجموع امتیازهای به دست آمده از هر رفتار به صورت زیر محاسبه شد: الف) امتیاز رفتارهای مطالعه شده براساس تعداد، برابر است با تعداد رفتار، تقسیم بر فاکتور وزنی هر یک، که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است؛ ب) امتیاز رفتارهای مطالعه شده براساس شدت با روش فوق؛ ج) امتیاز مربوط به کاهش وزن برابر است با درصد کاهش وزن بدن (۷).

## ۲) بررسی اثر مصرف نیکوتین بر وابستگی ایجاد شده با دوزهای مکرر مورفین:

در روز اول و دوم مشابه کارهایی که در روش ایجاد وابستگی با تک دوز انجام شده بود، عمل شد. برای ایجاد وابستگی به دوزهای مکرر مورفین از روز سوم تا روز نهم به رت‌های گروه وابسته به مورفین و گروه وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین به ترتیب دوزهای

افزایشی مورفین از ۶ mg/kg تا ۶۶ mg/kg به طور روزانه یک بار در ساعت ۹ صبح تزریق شد؛ به رتهای گروههای دیگر سالین به مقدار ۱ mg/kg هر روز در همان ساعت تزریق شد (۱۵). برای بررسی اثر نیکوتین به رتهای گروه نیکوتین و گروه وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین از روز ششم تا روز نهم به مدت ۴ روز هر روز ۱۵ دقیقه قبل از تزریق مورفین مقدار ۰/۱ mg/kg نیکوتین تزریق شد (۲). به منظور بروز علائم قطع مصرف در روز دهم یعنی ۲۴ ساعت بعد از تزریق آخرین دوز مورفین مقدار ۲ mg/kg نالوکسان، به هر کدام از رتها از همه گروهها تزریق شده و ۵ دقیقه بعد آنها در اتاق جفت شده با درمان قرار گرفتند و به مدت نیم ساعت رفتارهای مربوط به سندرم قطع مصرف آنها با دوربین فیلمبرداری ثبت شد (۱۵). امتیاز کل ترک مشابه روش تک دوز محاسبه شد. ۴۸ ساعت بعد هر کدام از رتها به طور آزادانه اجازه داشتند در دستگاه تنفر مکانی گردش نموده و زمان ماندن آنها در هر کدام از اتاقها ثبت شد (۱۲، ۱۳).

#### تجزیه و تحلیل آماری:

برای تجزیه و تحلیل دادهها از نرم افزار SPSS استفاده شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شده است. برای مقایسه دادهها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تعیین گروههایی که با هم اختلاف داشتند از پس آزمون Tukey استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافتهها

**الف) اثر مصرف نیکوتین بر علائم سندرم ترک در رتهای وابسته با تک دوز مورفین:**

نالوکسان به رتهای گروههای چهارگانه به صورت داخل صفاقی ۲۴ ساعت بعد از دریافت تک دوز مورفین تزریق گردید. نتایج علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک در جدول ۱ نشان داده شده است. بسیاری از علائم از جمله وزن مدفوع و امتیاز کل ترک در گروه وابسته به

مورفین نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش نشان داد، که نشان دهنده پیشرفت وابستگی ایجاد شده با تک دوز مورفین می باشد ( $P < 0/005$ ). به دلیل تنوع بروز علائم قطع مصرف و تأثیر بروز یک یا چند رفتار بر فرکانس بروز سایر رفتارها، بررسی تأثیر نیکوتین بر شدت بروز عوارض قطع مصرف امری پیچیده است، لذا در این مطالعه از امتیاز کل به عنوان شاخصی برای تعیین شدت سندرم ترک مصرف استفاده گردید. مصرف حاد مورفین موجب کاهش وزن حیوانات به میزان ۰/۴ درصد شد، ولی مرگ و میری مشاهده نشد. آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی نشان داد که تزریق داخل صفاقی نیکوتین با دوز ۰/۱ mg/kg نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسان، امتیاز کل ترک را کاهش داده است (نمودار شماره ۰/۰۰۵، ۱). در میان علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک، وزن مدفوع اختلاف معنی دار بیشتری بین گروه وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین و گروه وابسته به مورفین نشان داد ( $P < 0/005$ ، نمودار شماره ۲). مصرف نیکوتین اثری روی تضعیف تنفر مکانی القا شده با نالوکسان در رتهای وابسته با تک دوز مورفین نداشت ( $p > 0/05$ ).

**ب) اثر مصرف نیکوتین بر علائم سندرم ترک در رتهای وابسته با دوزهای مکرر مورفین:**

جدول ۲ نتایج علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک القا شده با تزریق داخل صفاقی نالوکسان به رتهای گروههای چهارگانه که با دوزهای افزایشی مورفین طی ۷ روز متوالی وابسته شده اند را نشان می دهد. بسیاری از این علائم از جمله وزن مدفوع، کاهش وزن ترک، ایستادن روی دو پا، تکان دادن بدن مانند سگ خیس و شستن سر، در گروه وابسته به مورفین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان می دهند و این اختلاف در امتیاز کل ترک نیز مشاهده شد که این امر نشان دهنده پیشرفت وابستگی ایجاد شده با دوزهای مکرر مورفین می باشد ( $P < 0/001$ ). مصرف مزمن مورفین با دوزهای افزایشی باعث کاهش

جدول ۱: اثر نیکوتین بر شدت بروز علائم قطع مصرف مورفین در وابستگی با تک دوز مورفین

علائم	گروه ها			
	کنترل	مورفین	نیکوتین	مورفین+نیکوتین
پرش عمودی	.	.	.	.
ایستادن رو پاها	۶/۲±۳/۲	۱۸/۶±۱	۸/۲±۲/۸	۱۱/۸±۳/۶
تکان سگ خیس	.	۱/۵±۰/۷	۰/۷۵±۰/۴	۰/۷±۰/۳
لیسیدن پنجه‌ها	۹/۷±۶/۴	۲۱/۸±۱/۴	۱۶±۵/۱	۱۴/۱±۳/۹
لیسیدن تناسلی	۹/۵±۵	۱۸/۶±۱/۷	۱۲/۷±۳/۱	۱۱/۳±۴
خاراندن بدن	۱/۵±۱/۵	۰/۳±۰/۲	۰/۵±۰/۵	۰/۸±۰/۵
شستن سر	۵/۵±۳/۵	۱۰/۸±۰/۸	۲/۵±۱	۵±۳
درصد کاهش وزن	۰/۷±۰/۰۸	۲/۹±۰/۱	۲/۱±۱/۸	۰/۹±۰/۲
وزن مدفوع	<sup>a</sup> .	۳/۶±۰/۵	.	<sup>b</sup> ۰/۸±۰/۳
نمره کل ترک	<sup>c</sup> ۵/۵±۲/۵	۱۵±۰/۴	۸/۷±۲/۱	<sup>d</sup> ۷/۹±۱/۶

a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با گروه مورفین و مورفین+نیکوتین  $P < 0/001$ ، b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین و مورفین+نیکوتین  $P < 0/001$ ، c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با گروه مورفین  $P < 0/001$ ، d نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین و مورفین+نیکوتین  $P = 0/002$ ، سطوح معنی‌داری: میزان اختلاف بین گروه‌های مورفین+نیکوتین و مورفین

جدول ۲: اثر نیکوتین بر شدت بروز علائم سندرم ترک مورفین در وابستگی با دوزهای مکرر مورفین

علائم	گروه			
	کنترل	مورفین	نیکوتین	مورفین+نیکوتین
پرش عمودی	<sup>a</sup> .	<sup>a</sup> ۵/۲±۱/۲	.	<sup>b</sup> ۱/۹±۰/۵
ایستادن رو پاها	۹/۷۵±۴/۵	۱۲/۸±۱/۸	۱۸/۵±۶/۳	۷/۹±۲/۲
تکان سگ خیس	<sup>c</sup> ۰/۵±۰/۲	<sup>c</sup> ۷/۴±۱/۳	<sup>e</sup> ۰/۱۶±۰/۱۶	<sup>d</sup> ۲/۴±۰/۷
لیسیدن پنجه‌ها	<sup>f</sup> ۱۹/۵±۲/۵	۱۰/۱±۲/۴	۱۳/۵±۲/۷	۶/۳±۱/۷
لیسیدن تناسلی	<sup>g</sup> ۱±۰/۵	۶/۴±۴/۵	۰/۸±۰/۳	<sup>h</sup> ۱/۴±۰/۶
خاراندن بدن	۱۷/۷±۲/۶	۱۱/۵±۳/۳	۱۲/۶±۲/۵	۶/۲±۲/۳
شستن سر	<sup>i</sup> ۱۰±۰/۹	۳/۹±۱/۲	۴/۱±۱/۴	۲/۱±۰/۷
درصد کاهش وزن	<sup>k</sup> ۰/۷±۰/۱	۴/۱±۰/۴	۰/۶±۰/۲	<sup>l</sup> ۲/۱±۰/۲
وزن مدفوع	<sup>m</sup> ۱±۰/۴	۱/۷±۰/۳	.	<sup>n</sup> ۳/۴±۰/۴
نمره کل ترک	<sup>*</sup> ۸/۹±۰/۳	۱۶/۳±۱/۵	۵/۵±۱/۲	<sup>#</sup> ۷/۸±۱/۱

a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه مورفین همچنین بین گروه مورفین با گروه نیکوتین  $P < 0/001$ ، b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین و گروه مورفین  $P < 0/001$ ، c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه مورفین همچنین بین گروه مورفین با گروه نیکوتین  $P < 0/001$ ، d نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین و نیکوتین  $P < 0/05$ ، e نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و نیکوتین  $P < 0/05$ ، f نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه مورفین همچنین بین گروه مورفین با گروه نیکوتین  $P < 0/001$ ، g نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه مورفین همچنین بین گروه مورفین با گروه نیکوتین  $P = 0/003$ ، h نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین با سایر گروه‌ها  $P = 0/001$ ، i نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها  $P < 0/001$ ، j نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین با سایر گروه‌ها  $P < 0/001$ ، k نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با مورفین+نیکوتین و گروه مورفین  $P < 0/001$ ، l نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین با گروه مورفین و نیکوتین  $P < 0/05$ ، m نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با گروه مورفین+نیکوتین و نیکوتین  $P < 0/001$ ، n نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین با سایر گروه‌ها  $P < 0/05$ ، o نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه مورفین  $P < 0/05$ ، p نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه مورفین+نیکوتین و گروه مورفین  $P < 0/05$ ، سطوح معنی‌داری: میزان اختلاف بین گروه‌های مورفین+نیکوتین و مورفین

مورفین تحت درمان با نیکوتین و گروه وابسته به مورفین نشان داد ( $P < 0/001$ )، نمودارهای ۴ و ۵). نمودار ۶ نشان می‌دهد که تنفر مکانی القا شده با نالوکسان توسط مصرف نیکوتین با دوز ۰/۱ mg/kg و ۱۵ دقیقه قبل از دریافت مورفین در روزهای ۴ و ۵ و ۶ و ۷ تضعیف شده و اختلاف معنی‌داری در گروه وابسته به مورفین تحت درمان با نیکوتین در مقایسه با گروه وابسته به مورفین که

وزن حیوانات به میزان ۴/۱ درصد گردید و افزایش مرگ و میر به میزان ۱۰ درصد مشاهده شد. آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تکمیلی توکی نشان داد که تزریق داخل صفاقی نیکوتین با دوز ۰/۱ mg/kg، پانزده دقیقه قبل از دریافت مورفین در روزهای ۴، ۵، ۶ و ۷ امتیاز کل ترک را کاهش داد ( $P < 0/001$ )، نمودار ۳). وزن مدفوع و کاهش وزن ترک، اختلاف معنی‌دار بیشتری بین گروه وابسته به

جدول ۳: فاکتور وزنی رفتارهای مربوط به علائم ترک مصرف مورفین

فاکتور وزنی	علائم رفتاری
۴	پرش عمودی
۲۰	ایستادن روی دو پا
۵	تکان سگ خیس
۵	لیسیدن پنجه‌ها
۵	لیسیدن تناسلی
۱۰	خاراندن بدن
۱۰	شستن سر

به‌جای نیکوتین سالین دریافت کرده‌اند وجود دارد ( $P < 0.001$ ).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق تنها یک دوز مورفین به‌صورت داخل صفاقی به رت‌ها می‌تواند وابستگی ایجاد نماید. قبلاً هم گزارش شده است که تک دوز مورفین می‌تواند باعث ایجاد وابستگی گردد (۳،۱۲،۱۳). اما در اکثر مطالعات فقط یکی از علائم سندرم ترک و در بیشتر موارد تنفر مکانی بررسی شده است. در مطالعه حاضر علائم فیزیکی و روانی مختلفی بررسی شد و از امتیاز کل ترک به‌عنوان شاخصی برای تعیین شدت سندرم ترک مصرف استفاده گردید و مشاهده شد در رت‌هایی که یک دوز مورفین دریافت کرده‌اند تعدادی از علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک خصوصاً افزایش وزن مدفوع که دلیل بارزی برای ایجاد وابستگی می‌باشد، اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه وابسته به مورفین وجود دارد، و این اختلاف در امتیاز کل ترک هم مشاهده شد. مطالعه‌ای نشان داد CeA (هسته‌های مرکزی آمیگدال) یک ناحیه ویژه‌ای است که به‌طور نزدیک وابستگی حاد (با تک دوز) مانند وابستگی مزمن به اوپیوئیدها را نشان می‌دهد (۱۰)، تزریق نالوکسان به رت‌هایی که تک دوز مورفین دریافت کرده‌اند به‌طور معنی‌داری بیان ژن C-FOS را فقط در CeA افزایش می‌دهد (۱۶). افزایش فعالیت آدنیلات سیکلاز هنگام یک

پاسخ سازگاری به فعالیت طولانی مدت رسپتور اوپیوئیدی  $\mu$  (MOR) توسط مورفین اتفاق افتاده و یک سازگاری ایجاد شده توسط همه آگونیستهای MOR می‌باشد که باعث عدم حساسیت سریع MOR و درونی‌سازی آن می‌شوند (۱۷،۱۸). مصرف اوپیوئیدها از قبیل مورفین باعث مهار آدنیلات سیکلاز می‌شود، در نتیجه تولید CAMP کاهش یافته و این امر باعث افزایش بیان ژن آدنیلات سیکلاز گردیده و طی یک سیستم فیدبک منفی تولید CAMP در حضور مورفین به‌حالت اولیه برمی‌گردد، و هنگام قطع مصرف مورفین تولید CAMP بیش از حد افزایش می‌یابد که باعث ظهور علائم ترک مصرف مورفین می‌شود و تا زمانی که افزایش بیان ژنی آدنیلات به‌حالت طبیعی برگردد ادامه می‌یابد. تنظیم افزایشی آدنیلات سیکلاز در جانورانی که به‌طور حاد مورفین دریافت کرده‌اند گزارش شده است. مطالعه‌ای نشان داد پروتئین کینازهای فعال کننده میتوزن (MAPKs) در درمان مورفینی حاد (تک دوز) توسط تعدادی G پروتئین جفت شده با رسپتور اوپیوئیدی فسفریله شده و در برخی نواحی مغزی مثل قشرهای ارتباطی و LC (لوکوس سرولئوس) افزایش می‌یابند، اما سطح MAPKs فعال شده در NAC و آمیگدال کاهش می‌یابد (۱۸).

نتایج مطالعه حاضر هم‌چنین نشان داد تزریق نالوکسان به رت‌هایی که با دوزهای افزایشی مورفین طی ۷ روز متوالی وابسته شده‌اند باعث بروز علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک می‌گردد؛ اما علائم بیشتری در اینجا دارای اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه وابسته به مورفین بوده‌اند که در یافته‌ها به آنها اشاره گردید. هم‌چنین در رت‌های وابسته با دوزهای مکرر و افزایشی مورفین امتیاز کل ترک اختلاف معنی‌دار بیشتری بین گروه‌های کنترل و وابسته به مورفین نشان داد، که با مطالعات قبلی مطابقت دارد. مکانیسم دقیق وابستگی به اوپیوئیدها و سندرم ترک هنوز به‌درستی مشخص نشده است. به‌نظر می‌رسد میانجی‌ها و مسیرهای عصبی مختلفی

در آن درگیر بوده و در موقع ایجاد وابستگی و ترک مصرف مورفین، توازن در عملکرد بسیاری از میانجی‌های عصبی به هم خورد. اویپوئیدها و همه داروهای اعتیادآور مثل نیکوتین آزادسازی دوپامین را در هسته‌های آکومبس (NAC) افزایش می‌دهند (۸). اویپوئیدها انتقال دوپامینرژیک را در مسیر مزولیمبیک با دو مکانیسم افزایش می‌دهند: الف- نورونهای گابارژیک را در تگمنتوم شکمی (VTA) مهار کرده، پس مهار شدید گابارژیک روی نورونهای دوپامینرژیک VTA متوقف شده و باعث انتقال دوپامین از VTA به NAC می‌گردد. ب- به‌طور مستقیم نورونهای NAC را تعدیل نموده که باعث افزایش مستقیم آزادسازی دوپامین می‌گردد (۴۰) از خروجی‌های اصلی دوپامینرژیک به NAC (۱۵). نورونهای VTA انجام می‌شود. ورودی‌های اصلی تحریکی به VTA خروجی‌های گلوتامینرژیک از کورتکس پروفرونتال (PFC)، هسته‌های bed از استریاترمنالیز و آمیگدال و هسته پونتومزسفالیک تگمنتال (PMT) می‌باشد. خروجی‌های PMT به VTA در آثار پاداشی چند داروی زیان‌آور به‌خصوص نیکوتین اهمیت دارد (۸، ۱۹). یک ارتباط عملکردی بین هسته مرکزی آمیگدال با پوسته NAC از طریق هسته‌های bed از استریاترمنالیز در جنبه تفری ترک نقش ایفا کرده و در نشان دادن بسیاری از علائم سوماتیک ترک مؤثر است، و PAG (periaqueductal gray) نقش مرکزی را در اینجا بر عهده دارد (۱۷). ورودی‌های مهاری اصلی به نورونهای دوپامینی VTA گابارژیک هستند که با تحریک لترال هابنولا (LHb) آغاز می‌شود؛ که از تخلیه نورون دوپامینی در پاسخ به تحریک محیطی تفری ممانعت می‌کند (۲۰، ۲۱). شواهد الکتروفیزیولوژیکال نشان داده‌اند که انتقال سیناپسی گابارژیک در PAG و NAC (۸) در طول مدت ترک افزایش می‌یابد که نتیجه‌ای از مسیرهای تنظیم افزایشی CAMP بوده و تجزیه MOR به G پروتئین‌ها را در PAG (۱۷)؛ و فوق‌فعالیت آدنیلات سیکلاز (AC) در

استراتیوم، آمیگدال، کورتکس و لوکوس سرولئوس را به‌دنبال درمان مزمن اویپوئیدها نشان می‌دهد (۱۷، ۱۸). اما مطالعه‌ای نشان داد اگر دوزهای پائین مورفین استفاده شود تغییراتی در فعالیت AC در مناطق مغزی فوق دیده نمی‌شود و علائم سوماتیک ترک لزوماً با افزایش فعالیت AC در مناطق مغزی همراه نیست (۱۷). مطالعات نشان می‌دهند تحریک گیرنده‌های دوپامینی D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> در هسته لوکوس سرولئوس می‌تواند بر شدت بروز عارضه ترک مؤثر باشد و از آن بکاهد. در هنگام بروز عارضه ترک القا شده با نالوکسان، مقدار رهایش گلوتامات در لوکوس سرولئوس زیاد شده که آزادسازی نورآدرنالین از پایانه نورونهای هسته لوکوس سرولئوس را افزایش می‌دهد. آگونیستهای رسپتور دوپامینی با فعال کردن این رسپتور و اندرکنش آن با زیرواحد NR<sub>1</sub> رسپتورهای NMDA باعث کاهش فعالیت این رسپتور می‌شوند و با افزایش تولید آدنوزین نیز میزان رهایش گلوتامات را کاهش داده، در نتیجه از شدت سندرم ترک کاسته می‌شود. لوکوس سرولئوس یکی از نواحی مغزی مهم مرتبط با بروز عوارض ترک اویپوئیدها شناخته شده است (۶، ۷).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف نیکوتین قبل از تزریق مورفین در رتهایی که با تک دوز یا دوزهای متعدد مورفین وابسته شده‌اند علائم فیزیکی و روانی مختلفی را از سندرم ترک تضعیف می‌کند. در اینجا هم مثل ایجاد وابستگی، نتایج مشاهده شده در دو روش متفاوت بود. در روش ایجاد وابستگی با تک دوز مورفین، مصرف نیکوتین اثر معنی‌دار بیشتری در تضعیف افزایش وزن مدفوع نسبت به سایر علائم فیزیکی و روانی سندرم ترک داشته و امتیاز کل ترک را هم کاهش داد. اما در روش ایجاد وابستگی با دوزهای مکرر مورفین که نیکوتین طی ۴ روز قبل از مورفین مصرف شد، علائم بیشتری از سندرم ترک به‌خصوص تنفر مکانی، کاهش وزن ترک و افزایش وزن مدفوع تضعیف شد و امتیاز کل ترک هم بیشتر کاهش یافت. نتایج مطالعه حاضر در اکثر



موارد با مطالعات گذشته مطابقت دارد ولی در بعضی موارد مثل عدم وجود اختلاف معنی‌دار در گروه تحت درمان با نیکوتین نسبت به گروه کنترل با برخی مطالعات قبلی مغایرت دارد. مطالعه‌ای نشان داد تجویز مکرر نیکوتین برای ۳ روز باعث پریدن ناشی از ترک القا شده با نالوکسان با بیشترین تعداد پریدن در دوز  $0.1 \text{ mg/kg}$  می‌گردد. این یعنی خود نیکوتین قادر به ایجاد وابستگی است و نالوکسان آنتاگونیست رسپتور اوبیوئیدی می‌تواند اثرات پاداشی آن را مهار ساخته و پریدن ناشی از ترک را القا نماید (۲). اما در مطالعه حاضر رت‌های گروه نیکوتین افزایش در علائم سندرم ترک را نشان ندادند که این تفاوت احتمالاً ناشی از دوز یا گونه متفاوت حیوان است. رسپتور نیکوتینی استیل‌کولین (nAChR) کانال یونی دریچه‌دار لیگاندی می‌باشد که باز شدن آن اجازه ورود به یون‌های کلسیم و سدیم را می‌دهد و نوع  $\alpha 4\beta 2$  آن بالاترین وابستگی را به نیکوتین داشته و غالباً مسئول اعتیاد به نیکوتین می‌باشد (۹). نیکوتین یک ماده لیوفیلیک می‌باشد، پس ممکن است بدون ایتراکشن با nAChR هم وارد نورون‌ها گردد (۲۲). نیکوتین آزادسازی دوپامین را در کورتکس پروفرونتال، بازال گانگلیا و مسیرهای مزولیمبیک تحریک نموده و فعالیت رسپتورهای  $\alpha 4\beta 2$  مرکزی، و نه محیطی آن، به‌خصوص در ناحیه VTA باعث آزادسازی دوپامین به‌سوی NAC می‌شود (۹،۲). چون رسپتور نیکوتین در هر دوی نورون‌های دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک وجود دارد، نیکوتین می‌تواند آزادسازی دوپامین را مستقیم، یا از طریق فعال‌سازی نورون‌های گلوتامینرژیک تحریک نماید (۱۹). مطالعات متعددی نشان داده‌اند اثر نیکوتین روی تضعیف تنفر مکانی توسط پیش‌درمانی با آنتاگونیست‌های رسپتور دوپامینی مهار می‌شود که نشان می‌دهد نیکوتین تنفر مکانی القا شده با نالوکسان را از طریق انتقال دوپامینی تضعیف می‌سازد (۳،۱۳). نیکوتین در دوزهای پائین به‌طور غیرمستقیم باعث مهار سندرم ترک از طریق تحریک

گیرنده  $D_1$  دوپامینی می‌گردد و در دوزهای بالاتر نیکوتین، رسپتورهای  $D_1$  و  $D_2$  دوپامینی ممکن است در مخالفت مستقیم با نیکوتین عمل کرده و مانع از تضعیف سندرم ترک گردند. بالاترین اثر نیکوتین در تضعیف سندرم ترک توسط دوز  $0.1 \text{ mg/kg}$  به‌دست آمده که معادل یک نخ سیگاری است که انسان می‌کشد. به‌همین علت اغلب سیگاری‌ها این دامنه از سیگار کشیدن را انتخاب می‌کنند که ممکن است به رسپتورهای  $D_1$  و  $D_2$  دوپامینی مربوط باشد (۲). شایان ذکر است در مطالعه حاضر دوزهای نیکوتین  $0.1$ ،  $0.2$  و  $0.3$  میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد آزمون قرار گرفت که دوزهای  $0.2$  و  $0.3$  خصوصاً  $0.3$  آن باعث ایجاد تشنج در رت‌ها گردید و دوز مناسب  $0.1 \text{ mg/kg}$  برای رت‌های گروه‌های اصلی انتخاب شد. مطالعه دیگری نشان می‌دهد که سطح پروتئین C-FOS یا MRNA آن در CeA به‌طور معنی‌داری به‌دنبال تجویز حاد نیکوتین در رت‌هایی که یک دوز تک مورفین گرفته بودند افزایش می‌یابد. همین مطالعه نشان می‌دهد تجویز آنتاگونیست‌های رسپتور  $\alpha 7\text{nAChR}$  مرکزی قبل از تجویز نیکوتین به‌طور معنی‌داری تعداد سلول‌های مثبت C-FOS را در CeA کاهش می‌دهد. پس  $\alpha 7\text{nAChR}$  در CeA نقش مهمی در تضعیف سندرم ترک بازی می‌کند. اصولاً رسپتورهای  $\alpha 7\text{nAChR}$  برای سندرم ترک اوبیوئیدی اهداف درمانی مهمی به‌شمار می‌روند (۱۰).

نیکوتین ممکن است آزادسازی اوبیوئیدهای درون‌زا و بیوستز آنها را با فعال‌سازی زیاد رسپتورهای اوبیوئیدی تحریک کند. نالوکسان به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوبیوئیدی می‌تواند اثرات ضددردی نیکوتین را مهار سازد که به معنای وجود تداخل بین دو سیستم اوبیوئیدی و نیکوتینی است و نشان می‌دهد، هم رسپتور نیکوتینی استیل‌کولین و هم رسپتورهای اوبیوئیدی  $\mu$  در ضددردی القا شده با نیکوتین درگیر می‌باشند (۲). نیکوتین و مورفین هر دو می‌توانند آزادسازی سروتونین را افزایش دهند و نیز با تحریک آنزیم نیتریک اکساید

ایجاد نماید و امتیاز کل ترک را در آنها افزایش دهد. مصرف نیکوتین قبل از مورفین در رتهایی که با دوز تک مورفین وابسته شدند وزن مدفوع را کاهش داده و امتیاز کل ترک را کم کرد. همچنین مصرف نیکوتین قبل از مورفین در رتهایی که با دوزهای مکرر وابسته شدند امتیاز کل ترک، درصد کاهش وزن و وزن مدفوع را کاهش داده و تنفر مکانی القا شده با نالوکسان را تضعیف نمود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل کار تحقیقاتی است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را ابراز می دارند.

ستتاز بخشی از اثرات پاداشی خود را القا نمایند. سیگاری‌ها و افراد وابسته به اویپوئیدها مشکلات مشابهی را هنگام ترک تحمل می‌کنند و شاید دلیل اینکه اغلب معتادان اویپوئیدی هنگام ترک، سیگار زیادی مصرف می‌کنند همین تداخلات و تشابهات در عملکرد این دو دارو باشد (۱۱). مطالعه حاضر نیز وجود تشابه در عملکرد مورفین و نیکوتین را نشان داد. دکتر صحرایی نشان داد، نیکوتین و مورفین هر کدام می‌توانند نسبت به دیگری حساسیت متقابل ایجاد کنند؛ هر چه حساسیت متقابل بیشتر شود خطر مربوط به مصرف توأم چند دارو هم بیشتر می‌شود و شاید به همین دلیل کسانی که مورفین یا الکل مصرف می‌کنند تمایل زیادی برای کشیدن سیگار دارند (۲۳).

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف دوزهای مکرر و حتی یک دوز مورفین می‌تواند در رتها وابستگی

### References

1. Gerdeman GL, patridge JG, lupica CR, lovinger DM. it could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends neurosci* 2003; 26:184-192.
2. Haghparast A, Khani A, Naderi N, Alizadeh AM, Motamedi F. Repeated administration of nicotine attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 2008; 88:385-392.
3. Cui R, Suemaru K, Li B, Kohnomi S, Araki H. Tropisetron attenuates Naloxone-induced place aversion in single-dose morphine-treated rats: role of  $\alpha 7$  nicotinic receptors. *European journal of pharmacology*.2009; 609:74-77.
4. Kaluef V.A, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioral stress research. *Journal of Neuroscience Methods* 2005; 143: 169-177.
5. Dong Z, Zhong W, Tian M, Han H, Mao R, Cao J, et al. Morphine withdrawal affects both delayed-escape-behavior in morris water maze and hippocampal NR2A/2B expression ratio. *Brain research* 2008; 1207:164-173
6. Dizgah IM, zarrindast MR, Sohanaki H. The effect of intra-locus coeruleus injection of dopamine D1 receptor agents on Naloxone-induced withdrawal signs. *Physiology and pharmacology journal* 2006; 9(2):167-172.
7. Dizgah IM, Karimian M, Zarrindast MR, Sohanaki H. The effect of intra-locus coeruleus injection of doamine D2 receptor agents on Naloxone-induced withdrawal signs in morphine-dependent rats. *Tehran university medical journal* 2007; 65(3):7-12.
8. Mao D, Daniel S, McGehee. Nicotine and behavioral sensitization. *J mol neurosci* 2010; 40:154-163.
9. Ross S, Peselow E. *Pharmacotherapy of Addictive Disorders*. *Clinical neuropharmacology* 2009; 32(5): 277-289.
10. Ishida S, Kawasaki Y, Araki H, Asanuma M, Matsunaga H, Sendo T, et al.  $\alpha 7$  Nicotine Acetylcholine Receptors in the Central Amygdaloid Nucleus Alter Naloxone-Induced Withdrawal Following a Single Exposure to Morphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214(4): 923-31.
11. Sahraei H, Ghoshoni H, Faraji N, Rostami P, Zarrindast M, Jalili S. Tolerance and cross- tolerancebetween morphine and nicotine for induction of conditioned plase preference in mice. *Kowsar medical journal* 2003;

- 7(4):269-274.
12. Parker LA, Joshi A. Naloxone-Precipitated Morphine Withdrawal Induced Place Aversion: Effect of Naloxone at 24 Hours Postmorphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998; 61(3):331-333
  13. Araki H, Kawasaki K.Y, Jin C, Suemaro K, Kitamura Y, Nagata M, et al. Nicotine attenuates place aversion induced by Naloxone in single-dose, morphine-treated rats. *Psychopharmacology*. 2004; 171:398-404.
  14. Rasmussen K, Hsu MA, Vandergiff J. The selective mGlu2/3receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal induced activation of locus coeruleus neurons. *Neuropharmacology* 2004; 46:620-628.
  15. Dizgah IM, Ojaghi R, Sadeghipour-roodsari HR, Karimian SM, Sohanaki H . Attenuation of morphine withdrawal signs by low level laser therapy in rats. *Behavioral Brain Research* 2009; 196:268-270.
  16. Jin C, Araki H, Nagata M, Shimosaka R, Shibata K, Suemaru K, et al. Expression of C-Fos in the Rat Central Amygdala Accompanies the Acquisition but not Expression of Conditioned Place Aversion by Withdrawal from Acute Morphine Dependence. *Behave. Brain Res*. 2005; 161:107-112.
  17. Contet C, Filliol D, Matifas A, Kieffer BL. Morphine-induced analgesic tolerance, loco motor sensitization and physical dependence do not require modification of mu opioid receptor, cdk5 and Adenylate Cyclase activity. *Neuro pharmacology* 2008; 54:475-486
  18. Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Current opinion in pharmacology*. 2005; 5: 60-68.
  19. Defranza J.R, Wellman J.R. Sensitization to nicotine: how the animal literature might inform future human research. *Nicotine and tobacco research* 2007;9(1):9-20.
  20. Matsumoto M, Hikosaka O. Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature* 2007; 447:1111-1115.
  21. Ji H, Shepard P. D. Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABAA receptor mediated mechanism. *Journal of Neuroscience* 2007; 27: 6923-6930.
  22. Ferrea S, Winterer G. Neuroprotective and neurotoxic effects of nicotine. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42:255-265.
  23. Sahraei H, Faraji N, Ghoshoni H, Rostami P, Zarrindast MR, Zardooze H. sensitization and cross-sensitization to morphine and nicotine in induction of conditioned place preference in mice. *Kowsar medical journal* 2005; 9(4):253-259.

# Effect of nicotine administration on physical and psychological signs of withdrawal syndrome induced by single or repeated doses of morphine in rat

**Ahmad Taghavi Rafsanjani.,**

Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran  
Dept. of physiology, Basic Sciences College, Azad University of Tehran, Science & Research Unit

**Sayed Ali Haeri Rohani.,**

Dept. of physiology, Basic Sciences College, Azad University of Tehran, Science & Research Unit

**Aliasghar Pourshanazari.,**

Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

**Ali Shamsizadeh.,**

Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

**Mohammad Allahtavakoli.,**

Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Received:05/11/2011, Revised:12/01/2012, Accepted:22/02/2012

---

## Corresponding author:

Physiology-Pharmacology  
Research Center, Rafsanjan  
University of Medical Sciences,  
Rafsanjan, Iran, e-mail:  
ashamsi@rums.ac.ir

## Abstract

**Background and purpose:** Morphine addiction and morphine withdrawal syndrome are of main problems in human societies. In the present study, effect of nicotine on the strength of physical and psychological dependency, produced by single and repeated doses of morphine, was investigated.

**Material and method:** Male wistar rats were dependent to morphine with single and repeated dose protocols. In the single dose protocol, rats received only one dose of morphine and 24h later were given Naloxone. In the repeated dose protocol, rats received incremental doses of morphine for 7 days and 24h after the last dose (8th day) were given Naloxone. In the single dose protocol, rats were given one dose of nicotine 30 min before Naloxone. However in the repeated doses they received nicotine 15 min before morphine for 4 days from 4th day to 7th day. 5 min after Naloxone each rat's behavior was captured for 30 min. then physical and psychological signs of withdrawal syndrome were recorded.

**Results:** Results showed that injection of repeated and even single dose of morphine can produce dependency. Nicotine consumption attenuated strength of withdrawal syndrome signs, specially increasing weight excrement and total withdrawal score in single dose protocol and weight excrement increasing, weight decreasing, place aversion, and total withdrawal score in repeated dose treatment.

**Conclusion:** Based on our data, even a single dose of morphine can produce dependency in rats. Conversely, Nicotine consumption attenuates strength of withdrawal syndrome signs.

**Key word:** Morphine, Nicotine, withdrawal syndrome