

بررسی نقش مهار کننده انتخابی سنتز اکسید نیتریک (L-NAME) بر پیشگیری از اعتیاد به مورفین در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

دکتر علی رفعتی*، دکتر محمدحسین دشتی*، دکتر علی اصغر پورشانظری**

چکیده:

از آنجاکه نیتریک اکساید یکی از نوروترانسمیترهائی است که در برداشت (Reuptake) دوپامین در استریاتوم نقش دارد و از طرف دیگر دوپامین یکی از مهمترین نوروترانسمیترهائی است که دخیل در سیستم پاداش مغز میباشد و نقش اساسی در وابستگی، تمایل و تحمل نسبت به مورفین دارد بنابراین در این مطالعه نقش ماده L-NAME (N omega- nitro- L- arginin methyl ester) بعنوان یک مهار کننده آنزیم نیتریک اکسید سنتاز بر جلوگیری از اعتیاد به مورفین و همچنین کاهش هیپرآلجزی در اثر مصرف مورفین (morphine induced hyperalgesia) در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی در مورد مطالعه قرار گرفت.

در این مطالعه تغییرات رفتاری همچون خود تجویزی مورفین بعنوان معیاری برای تمایل، وابستگی با مشاهده علائم سندرم قطع (به عنوان مثال پرش و Wet dog shaking) و پاسخ به محرک دردزا را با تابش نور متمرکز به وسیله دستگاه Tail Flick در گروههای شاهد ۷ موش (دریافت آب معمولی)، کنترل ۷ موش (دریافت محلول مورفین سولفات با دوزهای افزایشی از ۰/۱ میلی گرم در میلی لیتر تا ۰/۴) و مورد ۷ موش (تزیق داخل صفاقی L-NAME به میزان ۴۵ mg/kg روزانه نیم ساعت قبل از دریافت محلول مورفین سولفات) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این مطالعه بیانگر این می باشد که تزریق قبلی L-NAME در گروه مورد باعث کاهش معنی دار میزان تمایل، وابستگی و همچنین برگشت معنی دار هیپرآلژی مشاهده شده در گروه کنترل در اثر مصرف مزمن مورفین شده است.

نتیجه کلی اینکه تجویز L-NAME میتواند بصورت بالقوه بعنوان عاملی برای جلوگیری از اعتیاد به مورفین در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: نیتریک اکساید سنتاز / مورفین / موش / وابستگی به مواد

مقدمه:

اساس اجتماع و شالوده خانواده ها را تهدید به فنا و سقوط می کند.

آمار و ارقام نشاندهنده خسارات جانی و مالی فراوان میباشد. بطوریکه طبق آمارهای که در سال ۱۹۹۳ توسط موسسه Institute for health policy منتشر شده هزینه اقتصادی ناشی از اعتیاد را (اعم از الکل، مورفین، سیگار و ...) بالغ بر ۲۳۰ میلیون دلار میداند. همچنین گزارش حاکی از

مدت استفاده بشر از تریاک به هزاران سال قبل از میلاد میرسد که در موارد مختلف از قبیل بیماریها و جنگها و غیره استفاده شده است. این روند استعمال از مواد افیونی که با یک سیر صعودی همراه بوده است منجر به معضل اجتماعی شده است. امروزه اعتیاد به مواد مخدر بصورت بحران و یک مسئله پیچیده و بغرنج در آمده است که

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

** استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

روش کار:

الف: حیوان مورد استفاده و روش نمونه گیری:

روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه: در این مطالعه از موشهای سفید بزرگ آزمایشگاهی (RAT) نر از نژاد Wistar استفاده گردیده است این حیوانات در لانه حیوانات دانشکده پزشکی پرورش داده میشوند و در کل ۲۱ موش با میانگین وزنی 20 ± 250 بصورت تصادفی از حیوانات انتخاب گردیده و همگی تحت شرایط یکنواخت محیطی و غذایی نگهداری میشدند و جهت انجام آزمایش به ۳ گروه ۷ تایی (برای اطمینان از تلفات تعداد بیشتری در هر گروه انتخاب شد) شامل گروه شاهد (گروهی که در طول آزمایشات مختلف آب معمولی بعنوان نوشیدنی مصرف می کردند)، کنترل (گروهی که در طول آزمایش محلول مرفین بعنوان نوشیدنی استفاده می کردند)، مورد (گروهی که در طول آزمایش محلول مورفین بعنوان نوشیدنی استفاده می کردند و روزانه 45 mg/kg L-NAME (۸) بصورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از مصرف مورفین روزانه به آنها تزریق میشد) تقسیم شدند.

ب: مواد و وسایل:

در این پژوهش از مورفین سولفات تهیه شده از کارخانه تماد تهران، L-NAME تهیه شده از شرکت سیگما، سوکروز ساخت شرکت Merck آلمان، نالوکسان هیدروکلراید تهیه شده از شرکت تولید دارو تهران، دستگاه سنجش میزان تحمل درد ساخت شرکت پویا ارمغان مشهد، Maze مستقیم جهت سنجش میزان تمایل به مصرف (طراحی و ساخت در گروه فیزیولوژی) جعبه مخصوص مشاهده علائم سندرم ترک (طراحی و ساخت در گروه فیزیولوژی) استفاده گردید.

ج: روش اجراء طرح:

جهت ارزیابی نقش مهارکننده NOS بر روی اعتیاد به مرفین، آزمایشات مختلف رفتاری به شرح زیر بر روی سه گروه حیوانات شاهد، کنترل و مورد به عمل آمد:

۱- ایجاد وابستگی فیزیکی به مرفین در موشها: از روشهایی که برای انجام این امر معرفی شده است اضافه کردن مرفین به آب حیوان میباشد. از امتیازات این روش اینکه مرفین به مقدار لازم در اختیار حیوان میباشد و میتواند به مقدار دلخواه مصرف کند. (Self administration) (۱۰)

این میباشد که ۱/۴ از ۲ میلیون مرگ سالانه در آمریکا ۱/۲ تا ۲/۳ خودکشی ها و بزه های سنگین و ۱/۳ میزان ازدواجهای ناموفق بنوعی مربوط به مصرف مواد اعتیادآور میباشد (۱) و از طرفی آمار نشاندهنده این است که روشهای درمانی رایج که تاکنون مورد استفاده قرار گرفته موفقیت آمیز نبوده است (۲). علائم دردناک و سخت سندرم ترک مواد مخدر یکی از اصلی ترین موانع تمایل به ترک در بازپروری روانی و اجتماعی معتادان می باشد (۳).

جا دارد که با شناخت دقیق از مکانیزمهای ایجاد وابستگی فیزیکی و روحی با مواد مخدر در پی راههای پیشگیری از اعتیاد باشیم، که مطمئناً همچون بقیه بیماریها موفقیت بیشتری در پی خواهد داشت و این مهم با تحقیقات پایه در این زمینه و پیدا کردن پایه های نوروبیولوژی اعتیاد میسر می شود. اگرچه مکانیسم های فیزیولوژیک اعتیاد به مورفین، وابستگی روانی و تحمل به مورفین مورد مطالعه فراوان قرار گرفته است اما هنوز نکات مبهم زیادی وجود دارد. در این پدیده سیستمهای نوروترانسمیتری زیادی درگیر هستند که میتوان از جمله مهمترین آنها به سرتونین، دوپامین و نیتریک اکسید (NO) اشاره نمود (۴).

NO یک پیام رسان بین سلولی است که از L-arginine ساخته میشود. NO در بسیاری از روندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک از جمله حافظه، یادگیری، وابستگی دارویی، تحمل و علائم ترک مواد مخدر نقش دارد (۵-۷). بعنوان مثال ماش لگا و همکارانشان معتقدند که مصرف مزمن مرفین باعث افزایش بیوسنتز Nitric oxide synthase (NOS) از طریق افزایش mRNA می باشد (۸). همچنین نتایج تحقیقات Kumar و همکارانشان دال بر این است که تغییرات در NOS متعاقب مصرف مزمن مرفین با میانگیری گیرنده های اپیوئیدی انجام میگردد (۹).

از آنجا که نیتریک اکسید یکی از میانجی های عصبی درگیر در وابستگی و تحمل به مرفین در سیستم عصبی مرکزی میباشد (۸)، در این پژوهش نقش L-NAME که یک مهار کننده انتخابی سنتز NO میباشد (۹) در پیشگیری اعتیاد به مرفین در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

پس کشیدن دم بعنوان میزان تحمل محرک دردزا ثبت میگردد. بالاترین زمان از بین زمانهای سه گانه برای هر حیوان بعنوان آستانه درد در نظر گرفته می شد. حداکثر زمانیکه دم حیوان در زیر نور میتواند قرار گیرد، ۱۵ ثانیه است و در صورتیکه در طی این مدت حیوان دم خود را از زیر نور بیرون نمی کشید برای جلوگیری از ضایعه پوستی آزمایش قطع میگردد. برای اینکه تابش نور به سطح پشتی دم در همه حیوانات یکسان باشد، سطح پشتی دم همه حیوانات را کاملا تمیز نموده و با ماژیک مشکی رنگ می کردیم. میانگین زمان پس کشیدن دم بعنوان معیاری برای میزان تحمل محرک درد را توسط حیوانات هر گروه تعیین گردید.

۴- ایجاد سندرم ترک مرفین و سنجش علائم ناشی از ترک در موش: پس از گذشت ۲۱ روز از شروع آزمایش و اطمینان از مصرف مقدار لازم مورفین جهت سنجش میزان وابستگی سندرم ترک ناگهانی بعنوان معیار نشان دهنده وابستگی فیزیکی به مرفین در موشها بوسیله تزریق نالوکسان هیدروکلراید به مقدار ۲ mg/kg بصورت داخل صفاقی ایجاد و بلافاصله پس از تزریق علائم سندرم قطع از جمله تعداد دفعات پرش، روی پایستادن، قد کشیدن یا Wet dog shaking و لرزش پنجه ها به لحاظ اینکه براحتی قابل شمارش میباشند و یک پارامتر کمی هستند برای مدت ۳۰ دقیقه برای هر موش مشاهده و ثبت میگردد (۱۴). همچنین در همین فاصله زمانی شدت اسهال بعنوان یک پارامتر کیفی بصورت خیلی زیاد، زیاد و کم گزارش میشد.

د: روش تجزیه و تحلیل داده ها: نتایج بدست آمده از گروههای کنترل، شاهد و مورد با استفاده از نرم افزار کامپیوتری SPSS و روشهای آماری t-test و آنالیز واریانس یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $P \leq 0.05$ بعنوان معیاری برای معنی دار بودن تفاوتها در نظر گرفته شد.

نتایج:

نتایج بدست آمده از این پژوهش در ۴ بخش به شرح زیر گزارش میگردد:

الف: تعیین اثر NAME-I بر میزان تمایل: نتایج بدست آمده نشان داد میانگین زمان عبور حیوانات گروههای شاهد، کنترل و مورد بترتیب $(0.455 \pm 0.3/43)$ و $(0.173 \pm 0.1/36)$ و $(0.228 \pm 0.1/85)$ بود (نمودار ۱) و

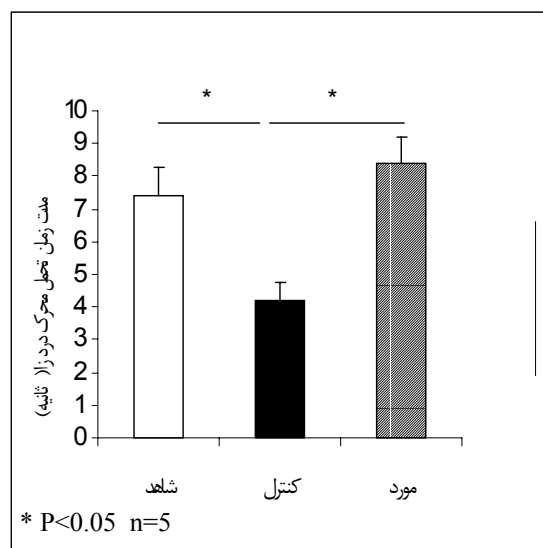
که در این روش مرفین سولفات همراه با سوکروز (به میزان ۳ درصد وزن به حجم) به آب آشامیدنی اضافه گردید.

میزان مرفین سولفات در آب آشامیدنی در ۴۸ ساعت اول، دوم و سوم به ترتیب برابر با ۰/۱، ۰/۲ و ۰/۳ میلی گرم در هر میلی لیتر میباشد. پس از آن تا پایان آزمایش با غلظت مرفین ۰/۴ میلی گرم در هر میلی لیتر ادامه یافت که کل آزمایش ۲۰ روز طول میکشد که در این مدت با توجه به حجم آب مصرفی دریافت روزانه مرفین توسط موش باید $50 - 42 \text{ mg/Kg/day}$ باشد (۱۱).

۲- ارزیابی میزان تمایل به مرفین در موش با استفاده از Maze مستقیم: این دستگاه از یک جعبه چوبی با دو محفظه کوچک و یک راهرو بلند تشکیل شده است که جهت سنجش حرکات هدف دار حیوان بکار برده میشود (۱۲). بطوریکه حیوان در یکی از محفظه ها گذاشته شده و پس از یک زمان مشخص تشنگی، حیوان یاد میگیرد که باید راهرو را طی کرده تا به محفظه مقابل رسیده و آب بنوشد و در حین آزمایش به آب مصرفی با برنامه ریزی ذکر شده در بالا، مرفین لازم جهت ایجاد وابستگی اضافه میگردد و پس از اطمینان از مصرف در طی روزهای متوالی انجام آزمایش از میزان تشنگی کاسته میشود تا جائیکه چنانچه حیوان بدون تشنگی به سمت محفظه دیگر رفته و مرفین مصرف کند دال بر وابستگی میباشد. پس از اطمینان از وابستگی حیوانات هر سه گروه پس از ۱۲ ساعت تشنگی بطور انفرادی در Maze قرار می گرفتند و مدت زمان عبور آنها از راهرو Maze برای رسیدن به مخزن نوشیدنی به تعداد ۵ بار در هر روز تعیین می گردید و در پایان دوره پنجم اجازه داده می شد که بمدت ۱۰ ساعت دسترسی آزاد به نوشیدنی مخصوص خود داشته باشند این آزمایش برای مدت ۵ روز متوالی برای حیوانات هر سه گروه تکرار می شد و میانگین زمان عبور از Maze و نیز میزان مصرف نوشیدنی بعنوان معیاری برای میزان تمایل تعیین می گردید.

۳- ارزیابی آستانه تحمل درد (Tolerance): در این روش از آزمایش پس کشیدن دم یا Tail - flick استفاده گردید (۱۳) که در آن ۱/۳ ابتدای دم در حیوانات هر سه گروه سه بار متوالی با فاصله زمانی ۳۰ ثانیه در زیر نور متمرکز دستگاه قرار می گرفت و مدت زمان تاخیر در

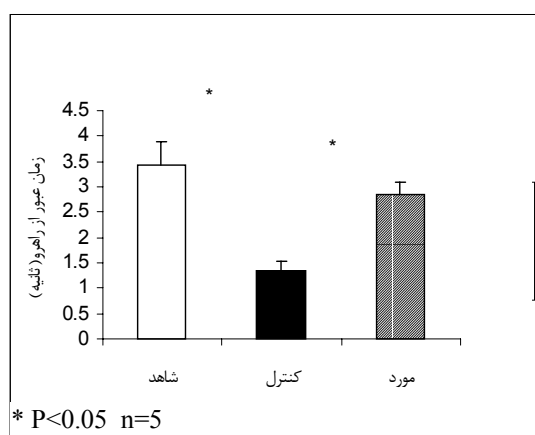
ب: تعیین اثر L-NAME بر میزان تحمل درد: میانگین زمان پس کشیدن دم بر حسب ثانیه در حیوانات گروههای شاهد، کنترل و مورد به ترتیب $8/4 \pm 0/81$ و $4/2 \pm 0/58$ و $7/4 \pm 0/87$ (نمودار ۳) که مقایسه آماری بیانگر تفاوت معنی دار بین گروههای کنترل، مورد و شاهد ($P < 0.05$) بود در حالیکه این پارامتر در مقایسه بین گروههای شاهد و مورد تفاوت معنی داری نشان نداد.



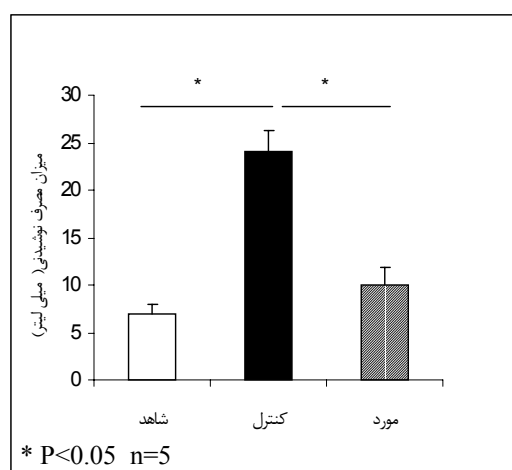
نمودار ۳: میانگین میزان تحمل درد در گروههای شاهد (مصرف آب)، کنترل (مصرف مورفین) و مورد (تزیق L-NAME و مصرف مورفین)

ج: تعیین اثر L-NAME بر علائم سندرم ترک معیاری برای میزان وابستگی: بارزترین علائم سندرم قطع قابل شمارش شامل پرش، روی پا ایستادن و قدکشیدن (Wet dog shiking) بود که هر سه پارامتر در گروه مورد نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان دادند به ترتیب $P < 0.005$, $P < 0.001$ و $P < 0.05$ همچنین پارامترهای دیگر نظیر لرزش پنجه ها و اسهال نیز در گروه کنترل بیش از گروه مورد مشاهده شد (جدول ۱) از آنجا که پارامترهای مربوط به علائم سندرم قطع در گروه شاهد بجز در موارد معدودی مشاهده نگردید از مقایسه آماری نتایج این گروه با گروههای دیگر صرفنظر گردید.

میانگین میزان مصرف نوشیدنی برای گروههای فوق به ترتیب $1 \pm 0/7$ و $24 \pm 2/28$ و $10 \pm 1/8$ بود (نمودار ۲) که مقایسه آماری میانگینها بیانگر اختلاف معنی داری از نظر سرعت عبور و نیز میزان مصرف نوشیدنی بین گروههای کنترل و مورد می باشد (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$). تفاوت این پارامترها بین گروههای شاهد و کنترل نیز معنی دار بود به ترتیب ($P < 0.05$ و $P < 0.001$) ولی مقایسه این پارامترها در بین گروههای مورد و شاهد معنی دار نبود ($P > 0.05$).



نمودار ۱: میانگین زمان عبور از راهروی Maze در گروههای شاهد (مصرف آب)، کنترل (مصرف مورفین) و مورد (تزیق L-NAME و مصرف مورفین)



نمودار ۲: میانگین مصرف نوشیدنی در گروههای شاهد (مصرف آب)، کنترل (مصرف مورفین) و مورد (تزیق L-NAME و مصرف مورفین)

جدول ۱: علائم سندرم قطع وابستگی به مورفین در گروه‌های شاهد (دریافت آب)، کنترل (دریافت مورفین) و آزمون تزریق L-NAME قبل از دریافت مورفین (بعد از تزریق داخل صفاقی نالوکسان هیدرو کلراید (2 mg/kg))

علائم گروه‌ها (۱)	تعداد پرش X ± SEM	دفعات بلند شدن روی پاها X ± SEM	قد کشیدن مثل سگ X ± SEM	تکرار پدیده دندان قروچه X ± SEM	اسهال
شاهد	۲/۹ ± ۱/۲	۳/۴ ± ۲/۳	.	.	.
کنترل	۱۱/۶ ± ۰/۷۸	۲۰/۴ ± ۰/۹۲	۴/۶ ± ۱/۶۸	۶/۴۲ ± ۱/۱	+++
آزمون	۷/۹ ± ۱/۹۲*	۱۲/۶ ± ۱/۳۲**	۳/۹ ± ۱/۲۴	۳/۱ ± ۰/۸۴*	++

خطای معیار میانگین = SEM، میانگین = X، زیاد = +++، کم = ++
N=۵

*P<0.05, ** P<0.01

بحث:

میشود بوجود می‌آورد (۱۹)، همچنین تجویز آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی علائم سوماتیک وابستگی به مورفین و الکل را در دوره ترک کاهش می‌دهد (۱۹). گروه‌های متعددی از محققین کاهش رهایش دوپامین و فعالیت الکتریکی این نرون‌ها را در دوره ترک الکل، مورفین و کوکائین گزارش کرده‌اند (۱۹). عده‌ای از محققین تقویت آزاد سازی دوپامین را توسط اپیوئیدها پیشنهاد کرده‌اند (۲۰). همچنین تحقیقات نشان دهنده تغییرات پارامترهای بیوشیمیایی و ساختمانی نرون‌های دوپامینرژیک متعاقب مصرف مکرر کوکائین در این هسته می‌باشند که از جمله این تغییرات میتوان از تغییر در میزان حامل ماده میانجی دوپامین در غشاء فیبر پیش سیناپسی، تغییر در سطح گیرنده‌های دوپامینی و تغییر در آنزیم‌های موثر در متابولیسم دوپامین نام برد، این تغییرات که باعث اختلال در فعالیت طبیعی این نرون‌ها میشود احتمال دارد که بنوبه خود اساس بعضی از جنبه‌های برگشت مجدد برای مصرف مواد مخدر باشد (۱۹). Nestler و همکارانشان اعتقاد بر این دارند که تجویز مزمن مورفین باعث تغییرات سازشی (adaptive change) متعددی در نرون‌های هسته اکومینس میشود که همگی نتیجه حضور مداوم مورفین اگزوزن میباشد (۲۱).

مطالعات زیادی نشان دهنده این است که نیتریک اکسید انتقال دوپامین و گلوتامات را در فضای سیناپسی مهار می‌کند. از جمله Welsh و همکاران در مطالعات خود اعتقاد دارند که مهار آنزیم NOS (نیتریک اکسید سنتتاز) و بدنبال آن کاهش سطح NO (نیتریک اکسید)

اگرچه مصرف اپیوئیدها بعنوان یک ماده اعتیادآور در دنیا در مقایسه با مصرف کوکائین رشد کمتری داشته است ولی سوء مصرف آن گستردگی جهانی دارد، بعنوان مثال در سال ۱۹۹۲ بیش از دو میلیون نفر معتاد از هروئین (diacetylmorphine) استفاده میکردند (۱۵) و بنظر میرسد که این آمار رشد هجومی داشته باشد (۱۶). مورفین بدلیل خصوصیت اعتیادآور و اثرات گسترده‌ای که بر روی مکانیسم‌های مختلف بدن اعمال می‌کند، باعث میشود که سیستم‌های حیاتی بدن با تغییرات وسیعی روبرو شوند. یکی از عمده‌ترین این تغییرات بروز پدیده وابستگی و تمایل به مورفین میباشد. یکی از دلایل بارز ایجاد وابستگی و اجبار در مصرف مورفین خصوصیت قوی ایجاد پاداش (Reward) و تجدید نیرو (Reinforcement) در اثر مصرف مورفین میباشد. در این راستا مشاهده شده است که خود مصرفی (Self-administration) مورفین در حیوانات سریعاً باعث ایجاد ترجیح مکانی (Place preference) شده است (۱۷) و اعتقاد بر این است که سیستم نرونی دوپامینرژیک مزولیمبیک نقش مهمی در خواص ایجاد پاداش و تجدید نیرو توسط مورفین دارد (۱۶). تحقیقات نشان داده‌اند که نه تنها مورفین و سایر اپیوئیدها بر روی سیستم دوپامینرژیک مرکزی تاثیر دارند (۱۸) بلکه سوء مصرف اغلب داروها و مواد شیمیایی باعث تغییر در فعالیت نرون‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک می‌شوند برای مثال مصرف مزمن مورفین تغییراتی در این سیستم مشابه آنچه در مورد مصرف کوکائین دیده

دارد بلکه مسئول پیدایش این پدیده نیز می باشد (۲۶). نتایج حاصل از پژوهش حاضر که هم جهت با نتایج محققین فوق می باشد نیز مؤید اثر پیش گیری کننده L-NAME در ایجاد وابستگی و کاهش تمایل به مصرف مورفین درموش سفید بزرگ آزمایشگاهی میباشد و بیانگر کاهش معنی داری در میزان تمایل به مصرف مورفین و کاهش علائم سندرم ترک در بین گروه مورد نسبت به گروه کنترل میباشد.

علیرغم اینکه مصرف اپیوئیدها جایگاه خاصی در تسکین انواع مختلف درد دارد ولی از طرفی اثر بخشی آن در تسکین درد متعاقب مصرف طولانی باعث دغدغه خاطر خیلی از محققین شده است چراکه مصرف طولانی آن از طرفی باعث بروز مشکلات پسیکولوژیک از جمله وابستگی و اعتیاد شده و از طرف دیگر مشکلات فیزیولوژیک از جمله ایجاد تحمل نسبت به اثر ضد دردی در پی خواهد داشت. همچنین اخیراً مسئله (OIH) Opioid - induced hyperalgesia متعاقب مصرف مزمن مورفین مطرح میباشد (۲۷). سایر مطالعات نشان دهنده این می باشد که تجویز L-NAME بعنوان مهار کننده NOS بطور وابسته به دوز Opioid - induced hyperalgesia را کاهش می دهد (۲۸).

Kissin و همکاران گزارش کرده اند که مکانیسم تحمل به اثرات ضد دردی آلفنتانیل بستگی به مشارکت سیستم های متعدد دخیل در پدیده سازش نظیر سیستم N - methyl- D- aspartic - nitricoxide دارد. لذا داروهایی که بتواند عمل این سیستم ها را مهار کنند مانند L-NAME موجب کاهش ایجاد تحمل (tolerance) نسبت به داروهای ضد درد می گردد (۲۹). نتایج مطالعه حاضر نیز در مورد اثر L-NAME بر تحمل درد ناشی از محرک در دوز توسط حیوانات مورد آزمایش در راستای گزارشات فوق میباشد و افزایش زمان تحمل درد ایجاد شده بوسیله تابش نور متمرکز بر سطح پشتی دم حیوان در گروه مورد نسبت به گروه کنترل میباشد که این ناشی از رفع تحمل ایجاد شده در اثر مصرف مزمن مورفین بوده است.

توجه به یافته های محققین مختلف در مورد روند اعتیاد و مکانیسمهای مربوط به آن و نیز یافته های تحقیق حاضر مشخص کننده اثر L-NAME در پیشگیری از اعتیاد به مورفین و تقلیل جنبه های مختلف

باعث تسهیل در برداشت (Reuptake) گلوتامات و دوپامین در مغز موش میشود که این افزایش در برداشت، در مورد دوپامین از ده دقیقه بعد از تجویز مهارکننده NOS شروع شده و ۱۲۰ دقیقه باقی می ماند در این مطالعه از NG Nitro- D arginine بعنوان مهارکننده استفاده شده است (۲۲).

همچنین شواهد زیادی بیانگر نقش سیستم NO در وابستگی به اپیوئیدها در موش می باشد تزریق L - NAME بعد از یک دوره شش روزه مصرف مورفین علائم سندرم ترک را بطور معنی دار کاهش داده است (۲۳).

Insop و همکاران اثر مهارکننده های سنتز نیتریک اکسید را بر وابستگی به نیکوتین مورد بررسی قرار داده و نتیجه گیری کردند که مهارکننده های Constitutive نیتریک اکسید سنتز نظیر L-NAME ایجاد وابستگی به نیکوتین (nicotine-Induced behavioral sensitization) را مهار می کند در حالیکه مهار کننده های القائی آن نظیر aminoguanidine چنین اثری را نشان نمی دهند (۲۴).

نتایج تحقیق Isabel Colado و همکارانش نشان دهنده تخریب انتهای اعصاب دوپامینرژیک ناحیه استریاتوم مغز موش در اثر مصرف دراز مدت مخدر میباشد که این پدیده با تجویز قبلی مهارکننده های سنتز نیتریک اکسید نظیر L-NAME محو می گردد که این امر دال بر نقش سیستم NO در تخریب دراز مدت پایانه های نرونهای دوپامینرژیک مسئول پاداش و تمایل به مصرف مواد اعتیاد آور می باشد که متعاقب تخریب این نرونها جهت تامین سطح خونی دوپامین معتاد مجبور به رجوع مصرف روزافزون ماده مخدر میشود و لذا جهت رفع این نقیضه می توان از مهارکننده های نیتریک اکسید مثل L-NAME بعنوان محافظت کننده عصبی (Neuro protection) استفاده کرد (۲۵).

John I. Haracz و همکاران نیز با تجویز مهارکننده سنتز نیتریک اکسید (L - NAME) به موشها ۳۰ دقیقه قبل از دریافت کوکائین روزانه به این نتیجه رسیدند که مهار سنتز NO شدیداً از بوجود آمدن وابستگی به کوکائین در این حیوانات جلوگیری بعمل می آورد. آنها از یافته های تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که نیتریک اکسید نه تنها در تظاهر علائم وابستگی نقش

- 1997 Aug; 29(2): 223-7.
10. Barg PJ. Involvement of MU- and delta opioid receptors in the effects of systemic and local perfused morphine on extracellular release of dopamine. *Pharmacol* 1997 May; 33(50): 5.
 11. Linnoila M. Facts about tobacco, alcohol and other drugs. *Brain Res* 1992 Jul; 582(1-2): 1-6.
 12. George R, Breese T. Dopamine agonist- induced locomotor activity in rats treated with 6- hydroxydopamine at differing ages. *J Pharm Exp Ther* 1985; 234(2): 447-455.
 13. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 72: 74-79.
 14. Heron DS, Shinitzky M. Lipid-induced modulation of opiate receptors in mouse brain membranes. *Eur J Pharmacol* 1982; 83: 253-261.
 15. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 5274-5278.
 16. Winick C. Epidemiology of alcohol and drug abuse. In: substance abuse a comprehensive text book. Lowinson JH, Millman RB(eds) 2nd ed. Baltimore : Williams and Wilkins , 1992 : 15-29.
 17. Phillips AC, Piane EG. Reinforcing effects of morphine microinjection in to the ventral tegmental area. *Pharmacol Biochem Behav* 1980; 12: 965-968.
 18. Wood PL. Opioid regulation of CNS dopaminergic pathways: A review of methodology, receptor types, regional variations and species differences. *Peptides* 1983; 4: 595-601.
 19. Michael JK, Nancy S. Pilotte; Neurochemical changes in cocaine withdrawal. *TIPs* 1996 Jul : 260-263.
 20. Lubetzki C. Modulation of dopamine release in rat striatal slices by delta opiate agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 222: 435-440.
 21. Nestler DJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction: a model for the

علائم سوء آن میباشد . لذا پیشنهاد میشود با توجه به نقش گسترده ای که سیستم نیتریک اکسید در فیزیولوژی بدن اعمال می کند تحقیقات بیشتری در مورد عوارض مصرف دراز مدت L-NAME به انجام برسد و در صورتیکه عارضه خاصی بر سیستم های مختلف ایجاد نکرد مصرف آن بعنوان پیشگیری و درمان اعتیاد توصیه شود.

سپاسگزاری:

بدینوسیله از کلیه همکاران گروه فیزیولوژی بخاطر همکاری در انجام این پروژه سپاسگزاری می شود. هزینه این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تأمین شده است که بدینوسیله قدردانی می گردد.

منابع:

1. Gold M. The neurobiology of addictive disorders, norm miller the principal and practice of addictions psychiatry. Philadelphia : WB Saunders ,1997: 5769.
2. Golds MS. Is there attraction for drug abuse or addiction. *Contem Psychol* 1993; 38: 117-20.
3. Heron DS. Alleviation of drug withdrawal symptom by treatment with a potent mixture of Natural lipids. *Eur J Pharmacol* 1982; 83: 25.
4. Robinson TE. The neural basis of drug craving and incentive sensitization theory of addiction. *Rev Brain Res* 1993 Sep-Dec; 18(3) : 247-91.
5. Dawson VL, Dawson TM, Bartle DA, Uhl GR, Synder SH. Mechanisms of nitric oxide mediated neurotoxicity in primary brain cultures. *J Neurosci* 1991; 13: 2651-2661.
6. Garthwaite JG. Nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci* 1991;14: 60-67.
7. Moncada S. The L- arginine- nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* 1991;145: 201- 227.
8. Machelska M. Chronic morphine Increases biosynthesis of nitric oxide synthase in rat in spinal cord. *Neuro Rep* 1997 Aug;18:8.
9. Kumar S. Time course of the changes in central nitric oxide synthase activity following chronic treatment with morphine in mouse. *Gen Pharmacol*

- molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993; 11: 995-1006.
22. Welsh CJ , Liberto J. In - vivo Nitric Oxide Synthase (NOS) inhibition facilitates dopamine and glutamate transport. *Behavioral Exp J* 2001 Jan; 7(1); 15-31.
23. Naltrone. Precipitated morphine withdrawal in infant rat is attenuated by acute administration of NOS inhibitors. *Psychopharmacol* 2000 Jun; 150(3); 325-36.
24. Insop S, Hyun TK. Role of nitric oxide synthase inhibitors and NMDA receptor antagonist in nicotine induced behavioral sensitization in the rat. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 119-124.
25. Colado MI, Camarero J. A study of the mechanisms involved in the neurotoxic action of 3,4 methylene dioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy ') on dopamine neurones in mouse brain. *Br J Pharmacol* 2001 ; 134: 1711-1723.
26. Haracz JL, James S, MacDonall RS. Effects of nitric oxide synthase inhibitors on cocaine sensitization. *Brain Res* 1997; 746: 183-189.
27. Ali NM. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine . *Anesthesiology* 1986;65: 449.
28. De Conno F , Caraceni A, Martini C, Spoldi E, Salvetti M, Ventafridda V. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high - dose morphine. *Pain* 1991; 47: 337-339.
29. Kissin I, Bright CA, Bradley EL, Edwin LJr. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: The role of cholecystokinin and N-Methyl- d- aspartate- nitric oxide systems. *Anesthesia J* 2000 Jul; 91(1) :110-116.