**مقاله پژوهشی**

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

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

**چکیده:**

از آنجاکه نیتریک اکساید یکی از نروترانسمیترهائی است که در برداشت (Reuptake) دوپامین در استریاتوم نقش دارد و از طرف دیگر دوپامین یکی از مهمترین نروترانسمیترهایی است که دخیل در سیستم پاداش مغز میباشد و نقش اساسی در وابستگی، تمایل و تحمل نسبت به مورفین دارد بنابر این 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 نر 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 ۰/٤ ) و مورد ۷ موش ( تزریق داخل صفاقی L- NAME به میزان mg/kg ٤٥روزانه 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 هیپرآلرژی 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 :**

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 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 آماری که در سال ۱۹۹۳ توسط موسسه Institue for helth policly منتشر شده هزینه اقتصادی ناشی از اعتیاد را ( اعم از الکل، مرفین، سیگار و ...) بالغ بر ۲۳۰ میلیون دلار میداند. همچنین گزارش حاکی از

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

** استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

این میباشد که ۱/۴ از ۲ میلیون مرگ سالانه در آمریکا ۱/۲تا 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 پیداکردن پایه های نوروبیولوژی اعتیاد میسرمی 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 نروترانسمیتری 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 داروئی، تحمل و علائم ترک مواد مخدر نقش دارد (۷-۵). بعنوان مثال ماش لگا و همکارانشان معتقدند که مصرف مزمن مرفین باعث افزایش بیوسنتز Nitric oxide synthase(NOS) از طریق افزایش NOS mRNA میباشد (۸). همچنین نتایج تحقیقات Kumar و همکارانشان دال بر این است که تغیرات در NOS متعاقب مصرف مزمن مرفین با میانجیگری گیرنده های اپیوئیدی انجام میگیرد (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.

## 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 حیوانها در لانه حیوانات دانشکده پزشکی پرورش داده میشوند و در کل ۲۱ موش با میانگین وزنی ۲۰ ± ۲۵۰بصورت 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 L-NAME ۴۵ mg/kg (۸) بصورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از مصرف مورفین روزانه به آنها تزریق میشد) تقسیم شدند.

**ب: مواد و وسایل :**

در این پژوهش ازمورفین 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 درگروه 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 روشهائی 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 adminstration)(۱۰)

کـه در ایـن روش مـرفین سولفات همراه با سـوکروز (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، ۰/۲و۰/۳ میلی گرم در هر میلی لیتر میباشد. پس از آن تا پایان آزمـایش بـا غلظت مرفین ۰/۴ میلی گـرم در هـر میلـی لیتـر ادامـه یافت که کل آزمایش ۲۰ روز طول میکشـد کـه در ایـن مدت با توجه به حجم آب مصرفی دریافت روزانه مرفین توسط موش بایدm g/ Kg/ day ۵۰- ۴۲ باشد (۱۱).

۲- ارزیابی میزان تمایل به مرفین در موش با استفاده از Maze مستقیم: این دستگاه از یـک جعبـه چـوبی بـا دو محفظه کوچک و یک راهرو بلند تشکیل شده اسـت کـه جهت سنجش حرکات هدف دار حیوان بکار برده میشود (۱۲). بطوریکه حیوان در یکـی از محفظـه هـا گذاشـته شده و پس از یک زمان مشـخص تشـنگی، حیـوان یـاد میگیرد که باید راهرو را طی کرده تا بـه محفظـه مقابـل رسیده و آب بنوشد و در حین آزمایش به آب مصرفی با برنامه ریزی ذکر شده در بالا، مـرفین لازم جهـت ایجـاد وابستگی اضافه میگردد و پس از اطمینـان از مصـرف در طی روزهای متـوالی انجـام آزمـایش از میـزان تشـنگی کاسته میشود تا جائیکه چنانچه حیوان بدون تشنگی به سمت محفظه دیگر رفته و مرفین مصـرف کنـد دال بـر وابستگی میباشد. پس از اطمینان از وابسـتگی حیوانـات هر سه گروه پس از ۱۲ ساعت تشنگی بطور انفرادی در Maze قرار می گرفتند و مدت زمان عبور آنهـا از راهـرو Maze برای رسیدن به مخزن نوشیدنی به تعداد ۵ بار در هر روز تعیین می گردید و در پایـان دوره پـنجم اجـازه داده می شد کـه بمـدت ۱۰ سـاعت دسترسـی آزاد بـه نوشیدنی مخصوص خود داشته باشند این آزمایش بـرای مدت ۵ روز متوالی برای حیوانات هـر سـه گـروه تکـرار می شد و میـانگین زمـان عبـور از Maze و نیـز میـزان مصرف نوشیدنی بعنـوان معیـاری بـرای میـزان تمایـل تعیین می گردید.

۳- ارزیـابی آسـتانه تحمـل درد (Tolerance) : در ایـن 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 زیـر نـور متمرکز دستگاه قرار می گرفت و مدت زمان تاخیـر در پس کشیدن دم بعنوان میزان تحمل محرک دردزا ثبـت میگردید. بالاترین زمان از بین زمانهای سه گانـه بـرای هر حیوان بعنوان آسـتانه درد در نظـر گرفتـه مـی شـد. حداکثر زمانیکه دم حیوان در زیر نور میتواند قرار گیرد، ۱۵ ثانیه است و در صورتیکه در طی ایـن مـدت حیـوان دم خود را از زیر نور بیرون نمی کشید برای جلوگیری از ضایعه پوستی آزمایش قطع میگردید. برای اینکه تـابش نور به سطح پشتی دم در همه حیوانـات یکسـان باشـد، سطح پشتی دم همه حیوانات را کاملا تمیز نمـوده و بـا ماژیک مشکی رنـگ مـی کـردیم. میـانگین زمـان پـس کشیدن دم بعنوان معیاری برای میـزان تحمـل محـرک درد زا توسط حیوانات هر گروه تعیین گردید.

۴- ایجاد سندرم ترک مرفین و سنجش علائـم ناشـی از ترک در موش : پس از گذشت ۲۱ روز از شروع آزمـایش و اطمینان از مصرف مقدار لازم مورفین جهـت سـنجش میزان وابستگی سندرم ترک ناگهانی بعنوان معیار نشـان دهنده وابستگی فیزیکی بـه مـرفین در موشـها بوسـیله تزریق نالوکسان هیدروکلراید به مقدار mg/kg ۲ بصورت داخل صـفاقی ایجـاد و بلافاصـله پـس از تزریـق علائـم سندرم قطع از جمله تعداد دفعات پرش، روی پا ایستادن، قدکشیدن یا Wet dog shaking ولـرزش پنجـه هـا بـه لحاظ اینکه براحتی قابل شمارش میباشند و یک پارامتر کمی هستند بـرای مـدت ۳۰ دقیقـه بـرای هـر مـوش مشاهده و ثبت میگردید (۱۴). همچنین در همین فاصله زمانی شدت اسهال بعنوان یـک پـارامتر کیفـی بصـورت خیلی زیاد، زیاد و کم گزارش میشد.

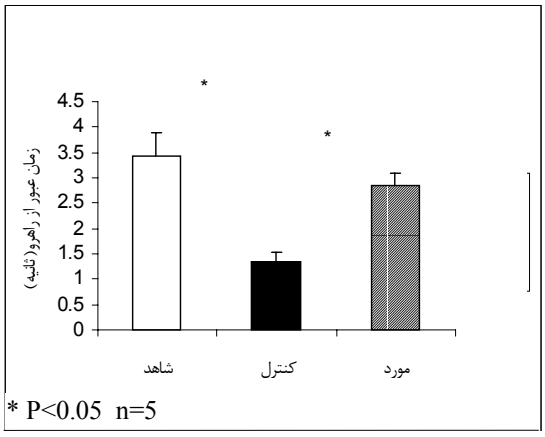
**د: روش تجزیه و تحلیل داده ها :** نتایـــج بدسـت آمـده از گروههای کنترل، شاهد و مورد با اسـتفاده از نـرم افـزار کامپیوتری SPSS و روشهای آماری t-test و آنالیز واریانس یکطرفه مـورد تجزیـه و تحلیـل قـرار گرفـت و$P\leq 0.05$ بعنوان معیـاری بـرای معنـی دار بـودن تفاوتهـا در نظـر گرفته شد.

## نتایج :

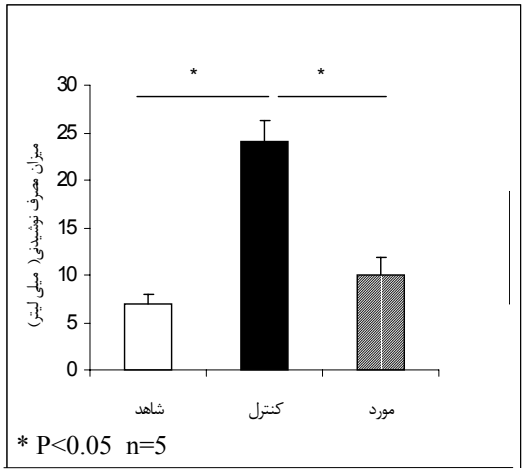
نتایج بدست آمده از ایـن پـژوهش در ۴ بخـش بـه شرح زیر گزارش میگردد :

**الف : تعیین اثر L- NAME بر میزان تمایـل :** نتـایج بدسـت آمده نشان داد میانگین زمان عبـور حیوانـات گروههـای شـــاهد،کنترل و مـــورد بترتیـــب (۰/۴۵۵ ± ۳/۴۳ و ۰/۱۷۳ ± ۱/۳۶ و ۰/۲۲۸ ± ۱/۸۵) بود( نمـــودار ۱) و

میانگین میزان مصرف نوشیدنی برای گـــروههای فوق بترتیب ۱ ± ۷ و۲/۲۸ ± ۲۴ و۱/۸ ± ۱۰ بود(نمودار۲) که مقایسه آماری میانگینها بیانگر اختلاف معنی داری از نظـر سرعت عبور و نیز میزان مصرف نوشیدنی بین گروههای کنترل و مورد می باشد (بترتیب P<0.05 و P<0.01 ). تفاوت این پارامتر ها بین گروههای شاهد و کنتـرل نیـز معنـی دار بـود بترتیـب (P<0.05 و P<0.001 ) ولـی مقایسه این پارامترها در بین گروهـــهای مورد و شاهد معنی دار نبود (P >0.05).

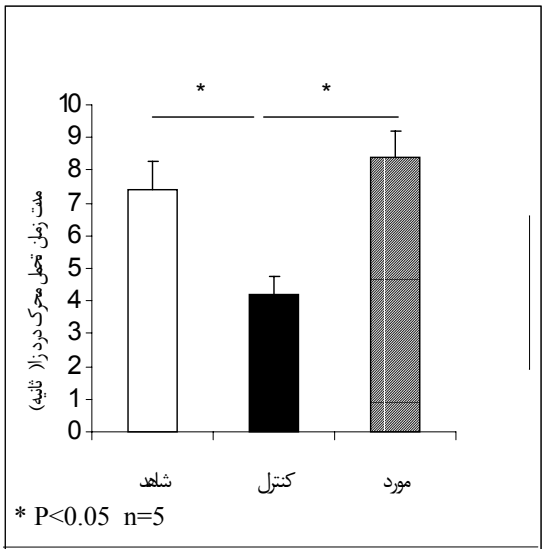



**نمودار ۱ : میانگین زمان عبور از راهروی Maze در گروههای شاهد (مصرف آب) ، کنترل (مصرف مورفین) و مورد (تزریق L-NAME و مصرف مورفین)**




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

**ب : تعیین اثر L- NAME بـر میـزان تحمـل درد :** میـانگین زمـــان پـــس کشـــیدن دم بـــر حســـب ثانیـــه در حیوانـات گروههـای شـاهد، کنتـرل و مـورد بترتیـب ۰/۸۷ ± ۷/۴ و ۰/۵۸ ± ۴/۲ و ۰/۸۱ ± ۸/۴ بـــــــود (نمودار ۳) که مقایسه آمـاری بیـانگر تفـاوت معنـی دار بین گروههای کنترل، مورد و کنتـرل، شـاهد (P<0.05) بـــود در حالیکـــه ایـــن پـــارامتر در مقایســـه بـــین گروههـای شـاهد و مـورد تفـاوت معنـی داری نشـان نداد.




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

**ج : تعیین اثر L-NAME بر علائم سندرم ترک معیاری بـرای میزان وابستگی:** بارزترین علائم سندرم قطع قابل شمارش شـــامل پـــرش ، روی پـــا ایســـتادن و قدکشـــیدن (Wet dog shiking) بود که هـر سـه پـارامتر در گـروه مورد نسبت به گروه کنتـرل کـاهش معنـی داری نشـان دادند بترتیب P< 0.001, P<0.005 و P<0.05 همچنـین پارامترهای دیگر نظیرلرزش پنجـه هـا و اسـهال نیـز در گروه کنترل بیش از گروه مورد مشاهده شد(جدول ۱) از آنجا که پارامترهای مربـوط بـه علائـم سـندرم قطـع در گروه شاهد بجز در مـوارد معـدودی مشـاهده نگردیـد از مقایسه آماری نتایج این گروه با گروههای دیگر صرفنظر گردید.

**جدول۱: علائم سندرم قطع وابستگی به مورفین درگروههای شاهد( دریافت آب )، کنترل (دریافت مورفین ) و آزمون ( تزریق L-NAME قبل ازدریافت مورفین ) بعد از تزریق داخل صفاقی نالوکسان هیدرو کلراید (2 mg/kg)**

| علائم<br>گروه ها(۱) | تعداد پرش<br>X ± SEM | دفعات بلند شدن روی پاها<br>X ± SEM | قد کشیدن مثل سگ<br>X ± SEM | تکرار پدیده دندان قروچه<br>X ± SEM | اسهال |
|---|---|---|---|---|---|
| شاهد | ۲/۹ ±۱/۲ | ۳/۴ ± ۲/۳ | ۰ | ۰ | ۰ |
| کنترل | ۱۱/۶ ± ۰/ ۷۸ | ۲۰/۴ ±۰ /۹۲ | ۴/۶ ± /۶۸ | ۶/۴۲ ± ۱/۱ | +++ |
| آزمون | ۷/۹ ± /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:**

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 می کند، باعث میشود که سیستمهای حیاتی بدن با تغییرات وسیعی روبرو شوند. یکی از عمده ترین 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 (Reinforcment) در اثرمصرف مورفین میباشد. در این راستا مشاهده شده است که خود مصرفی (Self-administration) مورفین در حیوانات سریعا 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 داده اند که نه تنها مورفین و سایر اپیوئیدها بر روی سیستم دوپامینرژیک مرکزی تاثیر دارند (۱۸) بلکه سوء مصرف اغلب داروها و مواد شیمیائی باعث تغییر در فعالیت نرونهای دوپامینرژیک مزولیمبیک می شوند برای مثال مصرف مزمن مورفین تغییراتی در این سیستم مشابه آنچه در مورد مصرف کوکائین دیده میشود بوجود می آورد (۱۹)، همچنین تجویز آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی علائم سوماتیک وابستگی به مورفین و الکل را در دوره ترک کاهش می دهد( ۱۹). گروه های متعددی از محققین کاهش رهایش دوپامین و فعالیت الکتریکی این نرونها را در دوره ترک الکل، مورفین و کوکائین گزارش کرده اند (۱۹). عده ای از محققین تقویت آزاد سازی دوپامین را توسط اپیوئیدها پیشنهاد کرده اند(۲۰). همچنین تحقیقات نشان دهنده تغییرات پارامترهای بیوشیمیائی و ساختمانی نرونهای دوپامینرژیک متعاقب مصرف مکرر کوکائین در این هسته می باشند که از جمله این تغییرات میتوان از تغییر در میزان حامل ماده میانجی دوپامین در غشاء فیبر پیش سیناپسی، تغییر در سطح گیرنده های 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 جنبه های 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 اکومبنس میشود که همگی نتیجه حضور مداوم مورفین اگزوژن میباشد (۲۱).

مطالعات زیادی نشان دهنده این است که نیتریک اکسید انتقال دوپامین و گلوتامات را در فضای سیناپسی مهار می کند. 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)

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 دارکاهش داده است(۲۳).

Insop و همکاران اثر مهارکننده های سنتز نیتریک اکسید را بر وابستگی به نیکوتین مورد بررسی قرارداده و نتیجه گیری کردند که مهارکننده های Constitutive نیتریک اکسید سنتاز 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 مواد 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 دویامینرژیک 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 l. 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 بوجودآمدن 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 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 اخیرا مسئله (OIH) Opiad - induced hxperalgesia متعاقب مصرف مزمن مرفین 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 داروهائی که بتواند عمل این سیستم ها را مهار کنند مانند L-NAME موجب کاهش ایجاد تحمل (tolorance ) نسبت به داروهای ضد درد می گردد(۲۹).

نتایج مطالعه حاضر نیز در مورد اثر L-NAME بر تحمل درد ناشی از محرک دردزا 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

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 همیاری 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 poten mixture of Natural lipids. Eur J Pharmacol 1982; 83: 25.
4. Robinson TE. The neural basis of drug caraving 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. Nitrix 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 synthas activity following chronic treatment with morphine in mouse. Gen Pharmacol 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 exteracellular release of dopamin nuaunyn- schmiedeberts. 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- hrdroxydopamine 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 venteral tegmental area. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12: 965-968.
18. Wood PL. Opioid regulation of CNS dopaminergic pathways: A review of methology, receptor types, regional variations and species differences. Peptides 1983; 4: 595-601.
19. Michael JK, Nancy S. Pilotte; Neurochemical changes in cocaine withdrawal. TIPs1996 Jul : 260-263.
20. Lubetzki C. Modulation of dopamine release in rat stiatal 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

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 bx acute administration of NOS inhibitors. Pyshopharmacol 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 nerotoxic 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.