

بررسی اثرات استرس حاد و دگزامتازون بر علائم ناشی از قطع مرفین در موش‌های سوری معتاد

عباسعلی طاهریان* (M.D)، عباسعلی وفایی (Ph.D)، علی رشیدی پور (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: تحمل و وابستگی دو مشکل عمده در مصرف مرفین بوده که می‌توانند منجر به ایجاد عوارض و خطرات جدی به خصوص علائم شدید ناشی از قطع مصرف آن شوند. مطالعات قبلی پیشنهاد نمودند که احتمالاً داروهای استروئیدی و استرس می‌توانند بر تعدیل علائم ناشی از قطع مرفین مؤثر باشند. بر همین اساس پژوهش حاضر که هدف آن بررسی اثرات استرس و دگزامتازون (به عنوان یک آگونیست گلوکوکورتیکوئیدها بر تعدیل علائم ناشی از قطع مرفین (سندرم Withdrawal) بود طراحی و انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موش‌های نر سوری سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. برای معتاد کردن حیوانات از روش مارشال استفاده شد؛ در این روش موش‌ها طی سه روز متوالی و در هر روز سه دوز ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش در ساعات ۸، ۱۲ و ۱۶ مرفین زیرجلدی دریافت کردند. در روز چهارم، دو ساعت پس از تزریق دوز ۵۰ میلی‌گرم، برای بررسی علائم قطع به حیوانات نالوکسان با دوز ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت داخل صفاقی تزریق شد. برای ارزیابی علائم قطع از شاخص‌های استاندارد مانند تعداد پریدن و سنجش وزن مدفوع ناشی از اسهال استفاده شد. جهت ارزیابی اثر گلوکوکورتیکوئیدها از تزریق زیرجلدی دگزامتازون (۰/۳، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوئیدها) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان استفاده شد. برای ایجاد استرس، حیوان به مدت یک دقیقه در آب سرد حدود ۱۸ درجه سانتی‌گراد شنا می‌کرد. جهت انجام آزمایشات، حیوانات معتاد به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه کنترل بودند که بدون دریافت دارو و یا استرس فقط ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، وهیکل (سالین و اتانول ۲٪) زیرجلدی دریافت کردند. گروه‌های آزمایش که دوزهای مختلف دگزامتازون (۰/۳، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) دریافت کردند. گروه سوم قبل از تزریق نالوکسان، استرس ناشی از شنای آب سرد دریافت کردند. گروه چهارم ضمن تزریق فقط دوز ۰/۳ دگزامتازون (با توجه به اینکه این دوز بهترین پاسخ را داده بود) استرس نیز دریافت کردند.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که استرس ناشی از شنای آب سرد و تزریق دگزامتازون با دوز ۰/۳ و ۱ میلی‌گرم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، به طور قابل توجهی علائم قطع را کاهش می‌دهد ولی دوز ۲ میلی‌گرم دگزامتازون اثر معنی‌داری نداشت. در ضمن اثرات استرس به تنهایی یا همراه با دگزامتازون نسبت به مصرف دگزامتازون به تنهایی بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که استرس و فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی نقش مهمی در کاهش علائم قطع مرفین دارند که برای پی بردن به نقش نوروترانسمیتری و دیگر عوامل مداخله‌گر مغزی نیاز به مطالعات بیشتری احساس می‌شود.

واژه‌های کلیدی: استرس، دگزامتازون، وابستگی، موش سوری، نالوکسان، سندرم قطع مرفین.

مقدمه

اثرات درمانی تریاک از زمان‌های گذشته به خوبی شناخته شده و فواید عصاره خشخاش نیز در قرن سوم قبل از میلاد برای نسل‌های آینده ثبت شده بود. در سال ۱۸۰۳ آلكالوئیدی به نام مرفین از تریاک جدا شد. در طب امروزی نیز مرفین از داروهای بسیار مهم و مؤثر در کاهش دردهای شدید که به مسکن‌های معمولی پاسخی نمی‌دهند می‌باشد. متأسفانه از محدودیت‌های اصلی ناشی از تجویز و مصرف مرفین به عنوان یک عامل ضددرد، ایجاد تحمل و وابستگی به آن و در نهایت علائم شدید و زجرآور ناشی از قطع آن می‌باشد. هرچند تحقیقات زیادی در مورد شناخت علل ایجاد پدیده‌های فوق انجام شده است؛ هنوز مکانیسم دقیق چگونگی بروز تحمل و یا ایجاد علائم ناشی از وابستگی و قطع مرفین مشخص نشده است [۱]. شواهد متعددی وجود دارند که گیرنده‌های "کاپا" و "مو" اپیوئیدها را مسئول بروز اثر بی‌دردی (تحمل) و وابستگی ناشی از مصرف مرفین می‌دانند و از طرفی مصرف درازمدت مرفین، اثرات بی‌دردی آن را کاهش می‌دهد که برای حصول همان نتیجه، نیاز به مصرف دوز بالاتری می‌باشد. احتمالاً کاهش تعداد گیرنده‌ها، کاهش حساسیت گیرنده نسبت به آگونیست خود و یا کاهش حساسیت در عملکرد پیامبرهای ثانویه (مسئول انتقال پیام گیرنده به درون سلول) مسئول ایجاد پدیده تحمل می‌باشند [۱]. مواد شیمیایی شناخته شده‌ای وجود دارند که با اثر بر گیرنده‌های فوق بر میزان تحمل و در نهایت بر علائم ناشی از وابستگی و قطع مرفین تأثیر می‌گذارند. براساس مطالعات قبلی یکی از این عوامل احتمالاً تغییر غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در خون می‌باشد. در این راستا، نشان داده شده است که افزایش غلظت این هورمون‌ها در طی استرس و یا مصرف دگزامتازون (به عنوان یک آگونیست گلوکوکورتیکوئید) می‌تواند ضمن کاهش احساس درد، احتمالاً موجب کاهش علائم ناشی از قطع مرفین (سندرم Withdrawal) نیز شوند [۱۱].

با وجود انجام تحقیقاتی در این زمینه، متأسفانه نتایج روشن و مشخصی بیان نشده است [۲]. بر همین اساس، پژوهش

حاضر برای تعیین و مقایسه اثر استرس و دگزامتازون بر علائم ناشی از قطع وابستگی به مرفین در موش سوری انجام شد.

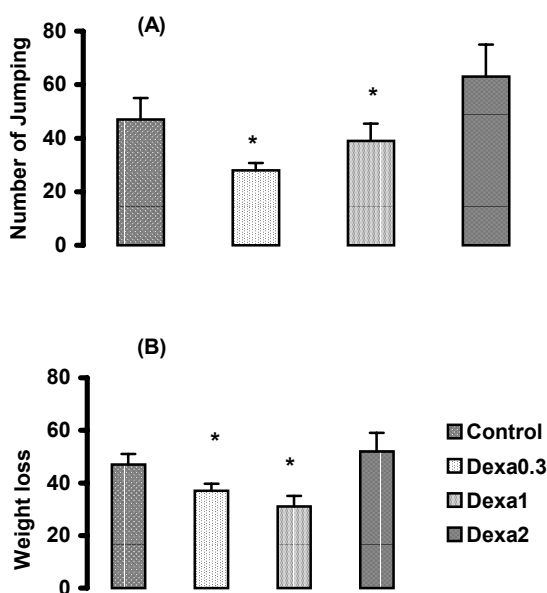
مواد و روش‌ها

حیوانات. در این مطالعه، ۱۰۰ سر موش نر سوری سفید آزمایشگاهی نژاد آلبینو با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم برای آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها به صورت گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های فلزی و در اتاقی با شرایط محیطی و حرارت مطلوب حدود ۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی که غذا و آب به طور آزادانه در اختیار داشتند، نگهداری شدند.

داروها. دگزامتازون (۰/۳، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت زیرجلدی) به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئید ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان استفاده شد. دوز داروها براساس مطالعات قبلی تعیین شدند [۳، ۱]. لازم به ذکر است که دگزامتازون، ابتدا در اتانول صددرصد حل گردید و سپس محلول به دست آمده به تدریج با سالین رقیق شد تا درصد اتانول به ۲ درصد تقلیل یابد. در مورد مرفین با توجه به روش مارشال، میزان مرفین مورد نیاز برای هر موش در دوزهای روزانه محاسبه و پس از توزین و مشخص کردن مقدار مورد نیاز؛ در نرمال سالین حل و سپس به صورت زیرجلدی تزریق شد و نهایتاً برای بررسی علائم ناشی از قطع مرفین، به حیوانات نالوکسان با دوز ۲ میلی‌گرم به ازاء هرکیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

روش ایجاد استرس. برای ایجاد استرس از روش یک دقیقه شنا در آب سرد (۱۸ تا ۲۰ درجه سانتی‌گراد) استفاده شد. روش ایجاد اعتیاد. برای ایجاد اعتیاد از روش مارشال استفاده شد که در این روش حیوانات طی سه روز متوالی و در هر روز سه دوز ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن (در ساعات ۸ صبح، ۱۲ ظهر و ۴ بعدازظهر) مرفین دریافت کردند. در روز چهارم نیز آخرین دوز (۵۰ میلی‌گرم در ساعت ۸ صبح) تزریق شد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این روش می‌تواند به طور مطلوبی موش‌ها را معتاد نماید.

از تزریق نالوکسان، هیچ دارو و یا استرسی دریافت نکردند (n = 10).



نمودار ۱. مقایسه اثرات تزریق زیرجلدی دگزامتازون با دوزهای ۰/۳، ۱، و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن موش با گروه کنترل در کاهش علائم ناشی از قطع مرفین. محور عمودی A: تعداد پرش‌ها B: کاهش وزن (میلی‌گرم) می‌باشد.

اما گروه دوم قبل از تزریق نالوکسان، استرس ناشی از آب سرد (شنا کردن به مدت یک دقیقه) دریافت کردند (n = 10). نتایج حاصله دال بر این بود که استرس ناشی از آب سرد در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری علائم ناشی از قطع مرفین را کاهش داده است (P<0.01).

آزمایش ۳. در این آزمایش اثرات توأم استرس و دگزامتازون بر علائم ناشی از قطع مرفین، مورد بررسی قرار گرفت و با توجه به تأثیر مشخص‌تر دگزامتازون با دوز ۰/۳ میلی‌گرم نسبت به دو دوز دیگر (۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بر علائم ناشی از قطع مرفین، اثر دگزامتازون فقط با دوز (۰/۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) به فرم زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، به همراه استرس ناشی از آب سرد (شنا کردن به مدت یک دقیقه) قبل از تزریق نالوکسان بر علائم ناشی از قطع مرفین مورد بررسی قرار گرفت. ۳۰ سر موش سوری معتاد که قبلاً در آنها سازگاری با محیط ایجاد شده بود به طور تصادفی به چهار گروه آزمایشی زیر تقسیم شدند:

روش بررسی آماری. پس از به دست آوردن داده‌های گروه‌های آزمایشی مختلف، نتایج گروه‌های فوق تجزیه و تحلیل و P<0.05 به عنوان ملاک معنی‌دار بودن مطرح گردید. داده‌ها به صورت Mean ± S.E.M ارائه شد. برای بررسی تفاوت آماری بین دو گروه مستقل، از آزمون T-test و برای بیشتر از دو گروه مستقل از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده و تست Tukey استفاده شد.

آزمایش‌ها و نتایج

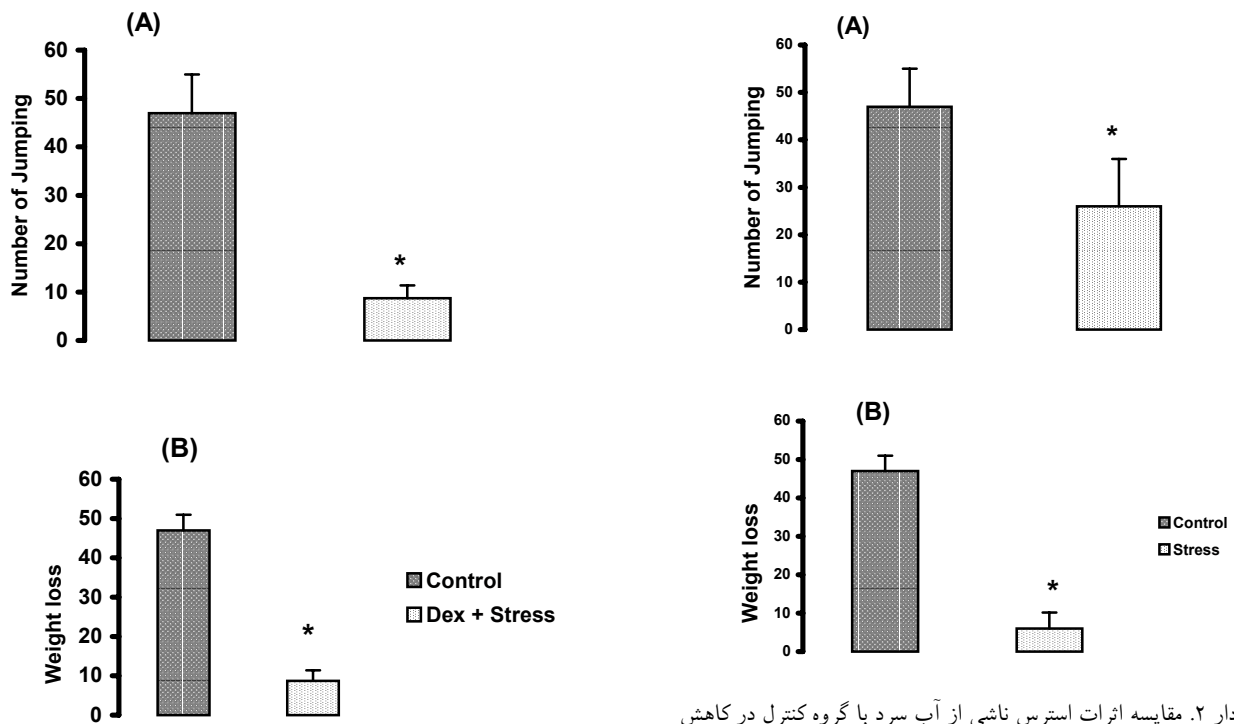
آزمایش ۱. هدف از این آزمایش، بررسی اثرات وابسته به دوز دگزامتازون (۰/۳، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان بر علائم ناشی از قطع مرفین بود. ۴۰ سر موش سوری معتاد که قبلاً در آنها سازگاری با محیط ایجاد شده بود، به طور تصادفی به گروه‌های آزمایشی زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، وهیکل (سالین + اتانول ۲٪) زیرجلدی دریافت کردند (n = 10).

۲- گروه‌های مورد آزمایش که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، دگزامتازون زیرجلدی با دوزهای (۰/۳، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) دریافت کردند (n= 30).

نتایج حاکی از این بود که تزریق دگزامتازون به صورت زیرجلدی با دوزهای ۰/۳ (در کاهش تعداد پرش‌ها) و دوز یک میلی‌گرم (در کاهش وزن) در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری علائم ناشی از قطع مرفین را کاهش داده است (P<0.01). درحالی‌که با دوز ۲ میلی‌گرم اثرات معنی‌داری نداشت.

آزمایش ۲. هدف از این آزمایش، بررسی اثر استرس ناشی از آب سرد (شنا کردن به مدت یک دقیقه) به‌تنهایی قبل از تزریق نالوکسان بر علائم ناشی از وابستگی به مرفین بود. ۲۰ سر موش سوری که قبلاً در آنها سازگاری با محیط ایجاد شده بود انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول قبل



نمودار ۲. مقایسه اثرات استرس ناشی از آب سرد با گروه کنترل در کاهش علائم ناشی از قطع مرفین. محور عمودی A: تعداد پرش‌ها B: کاهش وزن (میلی‌گرم) می‌باشد.

نمودار ۳. مقایسه اثرات تزریق زیرجلدی دگزامتازون با دوز ۰/۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن موش به همراه استرس ناشی از آب سرد با گروه کنترل در کاهش علائم ناشی از قطع مرفین. محور عمودی A: تعداد پرش‌ها B: کاهش وزن (میلی‌گرم) می‌باشد.

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که ۱- تزریق آگونیست گلوکوکورتیکوئید (دگزامتازون) زیرجلدی به صورت وابسته به دوز به خصوص با دوز ۰/۳ میلی‌گرم وزن بدن، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان به طور قابل توجهی بر علائم ناشی از قطع مرفین علی‌الخصوص بر تعداد پرش‌ها اثر داشته و منجر به کاهش آنها می‌شود. این اطلاعات تا حدود زیادی نتایج تحقیقات قبلی مبنی بر تأثیر کاملاً مشخص دگزامتازون بر گیرنده‌های مو در سندرم قطع مرفین در آزمایشگاه و حدس این‌که تداخل عملی مهمی بین کورتیکوستروئیدها و سیستم اویپوئیدی در سطح گیرنده مو وجود داشته باشد [۶] و همچنین اثر دگزامتازون مبنی بر کاهش علائم وابستگی‌های فیزیکی حاد به مرفین در بافت ایزوله شده در خوکیچه‌های را توجیه می‌کند [۱۰].

۱- گروه کنترل که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، و هیکل زیرجلدی دریافت کردند ($n = 10$).
 ۲- گروه دوم که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، دگزامتازون زیرجلدی (۰/۳ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) استرس ناشی از آب (شنا کردن به مدت یک دقیقه) قبل از تزریق نالوکسان دریافت کردند ($n = 10$).
 ۳- گروه سوم که قبل از تزریق نالوکسان فقط استرس شنای آب سرد دریافت نمودند ($n = 10$).
 ۴- گروه چهارم که در این گروه قبل از تزریق نالوکسان، دگزامتازون با دوز (۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند ($n = 10$).
 نتایج حاکی از این است که تزریق دگزامتازون با دوز ۰/۳ میلی‌گرم به همراه استرس ناشی از آب سرد در مقایسه با گروه کنترل که تنها استرس دریافت کرده بودند بر تعداد پرش‌ها اثر معنی‌داری داشت ($P < 0.01$)؛ اما اثر معنی‌داری بر کاهش وزن نداشت ($P > 0.05$).

البته نتایج پژوهش‌های قبلی دال بر این است که دگزامتازون اثرات انتخابی کاهش‌دهنده در گیرنده‌های اوبیوئیدی مو در سیستم عصبی مرکزی دارد [۸].

۲- ایجاد استرس ناشی از شنا در آب نیز منجر به کاهش علائم سندرم قطع مرفین می‌شود. این نتیجه نیز مؤید این است که استرس، حساسیت به داروهایی مانند مرفین را که مورد استفاده سوء قرار می‌گیرند تغییر می‌دهد. هر چند در مورد تغییرات رفتارهای پاسخی وابسته به استرس، در مورد اوبیوئیدها اطلاعات بسیار محدودی در دسترس است اما به نظر می‌رسد که تعدیل تأثیرات لوکوموتوری مربوط به مرفین ناشی از ایجاد استرس ممکن است از طریق آزاد کردن کورتیکوستروئیدهای آندوژن باشد. دیده شده است که در استفاده مکرر متناوب و مزمن از کورتیکوسترون و کورتیکوستروئیدهای صناعی مانند دگزامتازون و ایجاد عوامل مختلف استرس‌زا، فعالیت لوکوموتوری وابسته به مرفین کاهش می‌یابد [۵].

به نظر می‌رسد فعالیت‌های لوکوموتوری وابسته به مرفین، مربوط به سیستم لیمبیک باشد که این نظریه در تحقیقات گروه اندوکرینولوژی مونیخ در آلمان مورد بررسی قرار گرفت و تا حدود زیادی تأیید شد [۱۲].

۳- استفاده همزمان از دگزامتازون و استرس منجر به کاهش مشخصی در علائم ناشی از قطع مرفین شد که نشان داد، استفاده درمانی مزمن از مرفین منجر به ایجاد تغییراتی در ایجاد پاسخ به تحریکات استرس‌زا در محور هیپوفیز- آدرنال می‌شود. نتایج پژوهش‌های انجام شده دال بر این است که استفاده مزمن مرفین باعث افزایش غلظت کورتیکوسترون و ACTH پلازما شده که ۳۶ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین به حداکثر رسیده و ۸۴ ساعت بعد مجدداً به حالت طبیعی برمی‌گردد. قطع حاد مرفین در رت، باعث کاهش ACTH اما افزایش پاسخ کورتیکوسترون به استفاده از CRH می‌شود. ACTH طبیعی و افزایش پاسخ‌های کورتیکوسترون به استرس در قطع حاد مرفین در رت‌ها منجر به کاهش حساسیت به سیستم فیدبک منفی به

گلوکوکورتیکوئیدها، کاهش حساسیت هیپوفیز به CRH و افزایش حساسیت آدرنال به ACTH می‌شود [۹،۱۱،۱۲]؛ لذا استفاده همزمان از دگزامتازون و استرس می‌تواند با تغییراتی که در محور فوق ایجاد می‌کند منجر به کاهش واضح علائم ناشی از قطع مرفین شود.

این یافته‌ها مؤید این نکته هستند که استرس و فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید نقش مهمی در کاهش علائم ناشی از قطع مرفین دارند.

با توجه به اهمیت مصرف مرفین در طب امروزی که از داروهای بسیار مهم و مؤثر در کاهش دردهای بسیار شدید مقاوم به مسکن‌های معمولی است و همچنین اعتیاد به مواد مخدر که ترکیبات مشابه دارند و از آنجایی که این مواد می‌توانند منجر به ایجاد پدیده تحمل و وابستگی شوند، لذا احتمالاً تغییر غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در خون در طی استرس و یا مصرف دگزامتازون (به عنوان یک آگونیست گلوکوکورتیکوئید) می‌تواند ضمن کاهش احساس درد احتمالاً موجب کاهش علائم ناشی از وابستگی به مرفین (سندرم Withdrawal) شوند [۱۳،۴].

با وجود انجام تحقیقاتی در این زمینه، متأسفانه نتایج روشن و مشخصی در خصوص مکانیسم‌های دقیق دخیل در آن بیان نشده است [۲]. بر این اساس انجام پژوهش‌های بیشتری در جهت شناخت سیستم‌های نورترانسمیتر و یا دیگر سیستم‌های دخالت‌کننده مغزی ضروری به نظر می‌رسد.

به طور کلی، نتایج حاصله از آزمایشات فوق که به دنبال تزریق دگزامتازون و ایجاد استرس ناشی از آب سرد به دست آمد، حاکی از این بود که ضمن این که استرس و دگزامتازون هرکدام به تنهایی در کاهش علائم قطع مرفین مؤثر هستند؛ در صورتی که استرس و دگزامتازون با هم مورد استفاده قرار گیرند، تأثیر آنها به مراتب بیشتر از استفاده هرکدام به تنهایی است. البته اثرات دگزامتازون وابسته به دوز بوده و با دوز ۰/۳ میلی‌گرم نسبت به دوزهای دیگر پاسخ مناسب‌تری نشان می‌دهد.

dependence in Guina-pigs, *Eur. J. Pharmacol.*, 241 (1993) 149 - 56.

[4] Capasso, A., Di-Giannuario, A., Loizza, A., Pieretti, S., Sagratella, S. and Sorrentino, L., Dexamethasone selective inhibition of the acute opioid physical dependence in isolated tissue, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 276 (1999) 743-51.

[5] Di-chiara, G. and Alan-north, R., Neurobiology of opiate abuse, *Trends Pharmacol. Sci.*, 13 (1992) 185-193.

[6] Fagan, D., Paul, D.L., Tiplady, B. and Scott, D.B., A dose-response study of the effects of inhaled nitrous on psychological performance and mood, *psychopharmacology*, 116 (1994) 333-338.

[7] Houshyar, H., Galigniana, M.D., Pratt, W.B. and Woods, J.H., Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis to glucocorticoid negative feedback and corticotropin hormon in rats undergoing morphin withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses, *J. Neuroendocrinol.*, 13 (2001) 875 - 86.

[8] Koob, G.F., Stress, corticotropin-releasing factor and drug addiction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 898 (1999) 27 - 54.

[9] Pieretti, S., Di-Giannuario, A., Domenici, M.R., Sagratella, S., Capasso, A., Sorrentino, L. and Loizzo, L., Dexamethasone-induced selective inhibition of the central mu opioid receptor: functional invivo and invitro evidence in rodents, *Br. J. Pharmacol.*, 113 (1994) 1416 - 22.

[10] Spanagel, B., Stohor, T., Barden, N. and Hosboer, F., Morphin-induced locomotor and neurochemical stimulation is enhanced transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function, *neuroendocrinol.*, (1996) 93-7.

[11] Stohr, T., Almedia, O.F., Landgraf, R., Shippenberg, T.S., Holsboer, F. and Spangel, R., Stress- and corticosteroid- induced modulation of the locomotor response to morphine in rats, *Behav. Brain Res.*, 103 (1999) 85-93.

[12] Takahashi, M. and Sugimashi, K., Role of adrenal glucocorticoids in the blocked of the development of analgesic tolerance to morphine by foot shock stress exposure in mice, *J. P. N. Pharmacol.*, 51(1989) 329-36.

نظر به این‌که علائم ایجاد شده در هنگام قطع مرفین در افراد معتاد از مهم‌ترین عواملی است که باعث می‌شود تا شخص مجدداً به مواد مخدر روی آورد لذا یافتن هر عاملی که بتواند باعث کاهش علائم قطع مرفین شود در بازپروری افراد معتاد و عدم مراجعه مجدد آنها به مواد مخدر بسیار مهم و مؤثر می‌باشد. از آنجایی‌که اثرات گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش علائم قطع مرفین تا حدود زیادی مشخص شده، ولی هنوز مکانیسم یا مکانیسم‌های احتمالی اثرات خیلی واضح نیست. لذا انجام تحقیقاتی در موارد زیر پیشنهاد می‌شود:

۱- تحقیقی در خصوص مکانیسم‌های احتمالی و یا قطعی تأثیرات گلوکوکورتیکوئیدها بر کاهش علائم قطع مرفین.

۲- بررسی هر چه بیشتر در مورد سیستم‌های نوروترانسمیتری مؤثر در موارد فوق.

سپاسگزاری

از کلیه همکاران محترم بخش فیزیولوژی به‌خصوص جناب آقای جراحی، میلادی گرجی، صفاخواه، صادقی و رجبی تشکر و قدردانی می‌نمایم.

منابع

[۱] احمدیانی، ا. و همکاران، نقش کانال پتاسیم وابسته به بی‌دردی، تحمل و وابستگی ناشی ATP در اثر مصرف مرفین، *مجله علمی پژوهشی فیزیولوژی و فارماکولوژی*، سال سوم شماره ۲، ۱۳۷۸، ۱۱۴-۱۰۹.

[۲] فؤادالدینی، م. و همکاران، اثر آل آرژنین و مرفین در موش آزمایشگاهی، L-NAME بر خودتزریقی، *مجله علمی پژوهشی فیزیولوژی و فارماکولوژی*، سال دوم، شماره ۱، ۱۳۷۷، ۳۹-۳۳.

[3] Brent, P.J., Chahl, L.A., Cantarell, P.A. and Kavanagh, C., The Kappa - opioid receptor agonist U50, 488H induces acute physical