

## اثرات متضاد تجویز حاد و مزمن لووتیروکسین بر سندرم قطع مرفین در موش نر سفید آزمایشگاهی

خدیدجه غلامی<sup>۱</sup>، مهناز کسمتی<sup>۱\*</sup>، سید رضا کاظمی نژاد<sup>۱</sup>، فریده ظفری زنگنه<sup>۲</sup>، عبدالرحمن راسخ<sup>۳</sup>

۱- بخش زیست شناسی، دانشگاه شهید چمران، اهواز.

۲- گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه جندی شاپور، اهواز.

۳- دانشکده آمار و ریاضی دانشگاه شهید چمران، اهواز.

دریافت: مرداد ۸۵      بازبینی: دی ۸۵      پذیرش: اسفند ۸۵

### چکیده

**مقدمه:** در افراد وابسته به مرفین میزان هورمونهای تیروئیدی تغییر یافته و نتایج متفاوتی در خصوص فعالیت محور هیپوتالاموس هیپوفیز و تیروئید گزارش شده است. در این مطالعه تغییرات فعالیت غده تیروئید با تجویز حاد و مزمن لووتیروکسین بر علائم قطع مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** ۴۲ موش سفید آزمایشگاهی نر بالغ در ۶ گروه استفاده شد. گروههای دریافت کننده لووتیروکسین داخل صفاقی (۰/۵ mg/kg) (بصورت حاد، مزمن ۴ روزه و مزمن ۱۶ روزه) و گروههای شاهد همگی توسط مرفین در مدت چهار روز (۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/kg) معنادار شده و توسط نالوکسان پدیده سندرم قطع مرفین القاء گردید. علائم سندرم قطع شامل ایستادن روی دو پا، صعود از دیواره، پرش و کاهش وزن به مدت ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که لووتیروکسین حاد علائم سندرم قطع مرفین را افزایش می‌دهد. مصرف لووتیروکسین به مدت ۴ روز باعث کاهش تعداد پرش و صعود از دیواره و مهار کاهش وزن شد. مصرف لووتیروکسین به مدت ۱۶ روز فقط تعداد ایستادن روی دو پا را کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تیروکسین با اثر بر میزان هورمونهای تیروئیدی در تشدید و یا تضعیف علائم ناشی از قطع مرفین اثر نموده و این اثر بصورت وابسته به مدت تغییر می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: هیپرتیروئید، تیروکسین، سندرم قطع مرفین.

### مقدمه

کرد. تحقیقات انجام گرفته نشان داده است که مصرف انواع مواد مخدر مانند الکل، تمامی ترکیبات تریاک و یا حتی داروهای وابسته کننده می‌توانند بر روند کارکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز تاثیر بگذارند [۳، ۶]. فعالیت غده تیروئید هم متأثر از محور هیپوتالاموس - هیپوفیز می‌باشد ولی مطالعات در باره اثرات مواد اعتیاد آور مختلف بر عملکرد این محور متناقض است. بر اساس مطالعات انجام شده مصرف حاد [۲۱، ۲۰، ۷، ۲] و

تغییرات فیزیولوژیک بدن علاوه بر تغییرات رفتاری و شناختی از مهمترین پیامدهای مصرف اپیوئیدهاست، که از جمله آنها می‌توان به تغییرات هورمونی اشاره

\* نویسنده مسئول مکاتبات: mahnazkessmati@yahoo.com  
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

## مواد و روشها

حیوانات مورد استفاده در این آزمایش موشهای کوچک سفید آزمایشگاهی نر از نژاد ان-ماری با وزن متوسط ۳۰-۴۰ گرم بودند که، در خانه حیوانات با دمای متوسط  $C \pm 2^{\circ}$  در دوره های ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی نگهداری شدند. حیوانات به ۶ گروه تقسیم شدند. جهت ایجاد وابستگی به تمام گروهها در یک دوره چهار روزه، دوزهای فزاینده مرفین (۲۰، ۴۰، ۸۰ mg/kg) و به شکل (S.C) تجویز گردید و در صبح روز چهارم (روز تست) دوز آخر به میزان ۴۰ mg/kg تزریق شد و سه ساعت پس از آن ۵ mg/kg نالوکسان بصورت داخل صفاقی استفاده شد [۱۲]. گروههای دریافت کننده لووتیروکسین به شکل حاد (IP) (۰/۵ mg/kg) [۲۳] سی دقیقه قبل از دریافت نالوکسان و لووتیروکسین مزمن با دوز فوق چهار روزه (همزمان با دوره وابستگی به مرفین) و ۱۶ روزه (مدل هیپرتیروئید) که مصرف لووتیروکسین از ۱۲ روز [۲۳] قبل از وابستگی شروع و تا پایان وابستگی ادامه داشت. گروه کنترل در هر سه گروه حلال لووتیروکسین را هم حجم داروی تزریقی دریافت داشتند. لازم به ذکر است که در گروههای مزمن چهار روزه و در مدل هیپرتیروئید زمانی که علاوه بر دارو، مرفین نیز دریافت می نمودند؛ لووتیروکسین هر روز صبح یکساعت و سی دقیقه قبل از دریافت مرفین تزریق می شد. این زمان در حیوانات پایلوت و بصورت تجربی بدست آمد. کاهش این زمان باعث مرگ و میر حیوانات پس از دریافت مرفین می شد. در مدل هیپرتیروئید، از کاهش وزن معنی دار حیوان برای تأیید هیپرتیروئیدی استفاده گردید. در کلیه گروههای فوق پس از دریافت نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه علائم سندرم ترک شامل ایستادن روی دوبا، صعود از دیواره، پرش و کاهش وزن اندازه گیری گردید. هر موش بلافاصله پس از تزریق نالوکسان به مدت ۳۰ دقیقه در استوانه شیشه ای قرار گرفته، تعداد رفتارهای پرش، ایستادن روی دو پا و بالا رفتن از دیواره محفظه شیشه ای شمرده و ثبت شد. همچنین از آنجا که یکی از علائم متداول سندرم ترک پس از اعتیاد مزمن، بروز حالت

مزمین مرفین [۳] سبب کاهش TSH پلاسما می شود. برعکس در برخی گزارشات به عدم تغییر TSH در اثر مرفین [۳، ۱۷] و آنالوگ قوی انکفالین [۱۷] اشاره دارند. نشان داده شده مرفین اثرات کوتاه مدت تحریکی بر غده تیروئید دارد که همراه با اعمال مهار بر سیستم هیپوتالاموسی-هیپوفیزی TSH می باشد [۲۱] اما بطور مستقیم در سطح هیپوفیزی در مهار ترشح TSH اثر نمی کنند [۷، ۱۷] و به نظر می رسد این مواد رهایش TRH را از هیپوتالاموس مهار می نمایند [۱۳، ۱۷] احتمال دارد اثر مهاری مرفین بر TSH از طریق افزایش حساسیت به فیدبک منفی هورمونهای تیروئیدی صورت گیرد [۳]. در بیشتر مطالعات فوق اثر کوتاه مدت مرفین مورد بررسی قرار گرفته و مشاهده گردید که مرفین به شکل حاد سبب افزایش T3 و T4 می شود که پس از ۶۰ دقیقه تمایل به بازگشت به سطح اولیه را دارد [۲۱]. همچنین در مطالعه ای که در *In vitro* بر روی غده تیروئید صورت گرفت، مشاهده گردید زمانی که غده تیروئید برای مدت دو ساعت در بافر بیکربنات کربس - رینگر انکوبه شود؛ مرفین افزایش چشمگیری را در میزان غلظت T4 در محیط کشت موجب می شود که سبب تجمع cAMP می گردد. اما نالوکسان رهایش T4 را تغییری نداد ولی انکوباسیون آن با مرفین از تغییرات تیروئید ناشی از مرفین جلوگیری نموده و تجمع cAMP را مهار می نماید [۲۲]. هر چند در برخی مطالعات به عدم تغییر این هورمونها در حضور مرفین اشاره شده است [۴]. اما در برخی مطالعات نیز نشان داده شده مصرف مزمن مرفین سبب کاهش T3 و T4 می گردد [۱، ۳]. در مجموع به نظر می رسد مصرف مزمن مرفین سبب کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی می گردد، حال اگر مصرف مزمن مرفین موجب کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی گردد، آیا تقویت فعالیت غده تیروئید می تواند بر علایم ناشی از سندرم قطع مرفین مؤثر باشد. برای دستیابی به پاسخ این سؤال از تجویز حاد و مزمن داروی لووتیروکسین در حیوان در حال اعتیاد استفاده گردید تا اثر این داروی موثر بر غده تیروئید بر سندرم قطع مرفین مشخص گردد.

جدول ۱- تغییر وزن در حیوانات هیپرتیروئید مورد آزمایش.

گروه	وزن حیوان در روز صفر (گرم)	وزن حیوان در روز ۱۲ (گرم)	وزن حیوان قبل از نالوکسان (گرم)	وزن حیوان ۳۰ دقیقه پس از نالوکسان (گرم)
Levo 16	۳۳	۲۹/۴۳*	۲۷/۳۳	۲۵/۴
control	۳۲/۸	۳۳/۴	۳۰	۲۸/۹

\* گروه Levo 16 یعنی گروه دریافت کننده لووتیروکسین به مدت ۱۶ روز (مدل هیپرتیروئید)، ۱۲ روز پس از دریافت مرفین کاهش وزن معنی داری را در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین (کنترل) به مدت ۱۶ روز (با  $P < 0.01$ ) نشان می دهد.

## یافته‌ها

شکل ۱ مصرف لووتیروکسین حاد به مقدار ۰/۵ mg/kg و شکل شماره ۲ مصرف همزمان لووتیروکسین را با دوره وابستگی و شکل شماره ۳ مصرف لووتیروکسین را در دوره ۱۶ روزه را بر علائم ترک شامل تعداد ایستادن روی دویا، صعود از دیواره و پرش و شکل شماره ۴ مقایسه وزن را در گروههای فوق نسبت به گروه کنترل نشان میدهد. همچنانکه ملاحظه می شود لووتیروکسین حاد افزایش معنی داری را در تعداد ایستادن روی دویا، صعود از دیواره و پرش نسبت به گروه کنترل ایجاد نمود ( $P < 0.05$ )، اما در مورد کاهش وزن مستند به شکل شماره ۴، تغییر معنی داری را سبب نشد. همانطور که در شکل شماره ۲ ملاحظه می شود استعمال لووتیروکسین در دوره چهار روزه (همزمان با دوره وابستگی دارو دریافت نمودند) در تعداد ایستادن روی دویا اثری نداشت، اما موجب مهار معنی دار در صعود از دیواره، پرش و کاهش وزن گردید ( $P < 0.05$ ). تجویز لووتیروکسین به مدت ۱۶ روز باعث کاهش معنی دار ایستادن روی دویا گردید ( $P < 0.05$ ) و بر صعود از دیواره و

اسهال می باشد وزن هر موش قبل از تزریق نالوکسان و ۳۰ دقیقه پس از دریافت نالوکسان مقایسه شد تا میزان کاهش وزن مشخص شود [۵].

پروتکل آزمایشات شامل:

Levo a: مرفین (۴ روز) + لووتیروکسین حاد mg/kg

۰/۵ + نالوکسان mg/kg ۵

Levo4: لووتیروکسین mg/kg ۰/۵ به مدت ۴ روز

(روزی یکبار) همزمان با دوره مصرف مرفین + نالوکسان mg/kg ۵

Levo16: دریافت کننده لووتیروکسین ۱۲ روزه mg/kg

۰/۵ (روزی یکبار) + مرفین (۴روز) و ادامه دریافت

لووتیروکسین + نالوکسان mg/kg ۵

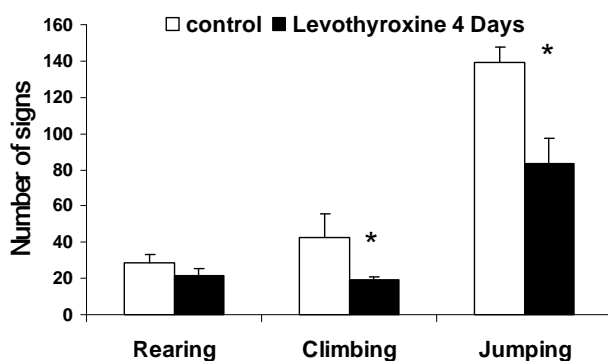
نتایج با استفاده از روش آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA)

مورد بررسی قرار گرفت. آزمون مقایسه چندگانه دانکن جهت

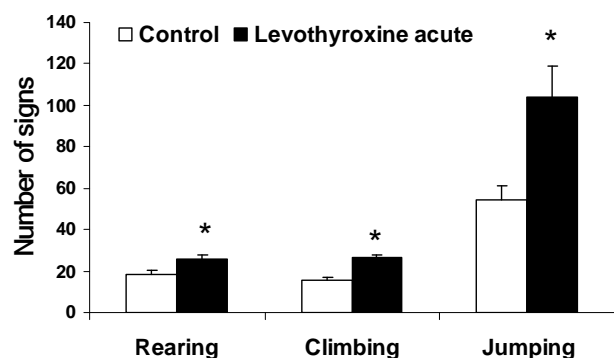
تشخیص اختلاف بین گروههای مختلف مورد استفاده قرار

گرفت. سطح معنی داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد. نمودارها

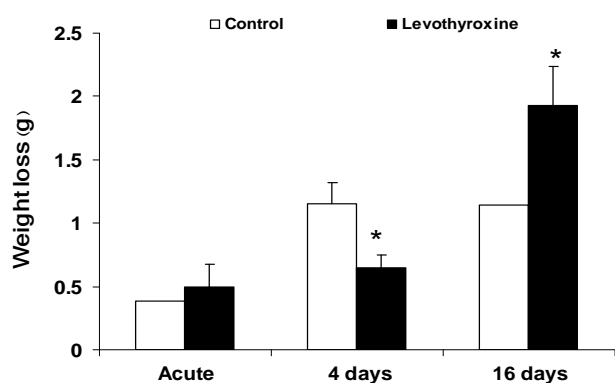
بصورت  $Mean \pm SEM$  رسم شد.



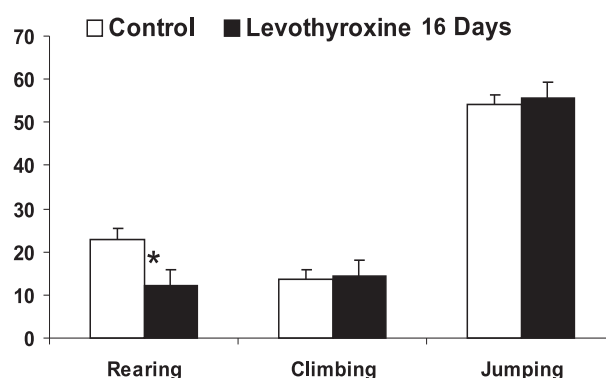
شکل ۲- اثر لووتیروکسین ۰/۵ mg/kg در ۴ (Levo 4) روز بر علائم سندرم قطع مرفین. نتایج بصورت  $mean \pm SEM$  آورده شده اند. ( $P < 0.05$ )



شکل ۱- اثر لووتیروکسین حاد ۰/۵ mg/kg (Levo a) بر علائم سندرم قطع مرفین. نتایج بصورت  $mean \pm SEM$  آورده شده اند. ( $P < 0.05$ )



شکل ۴- اثر لووتیروکسین ۰/۵ mg/kg در دوره های مختلف تجویز بر میزان کاهش وزن ناشی از سندرم قطع مرفین. نتایج بصورت mean±SEM آورده شده اند. (\* P<0.05)



شکل ۳- اثر لووتیروکسین ۰/۵ mg/kg در ۱۶ روز (مدل هیپرتیروئید) (Levo 16) بر علائم سندرم قطع مرفین. نتایج بصورت mean±SEM آورده شده اند. (\* P<0.05)

دارد. شواهدی مبنی بر وجود اثرات ژنومیک و غیر ژنومیک برای هورمونهای تیروئیدی ارائه گردیده است. مشخص شده که بیشترین اثرات T3 از طریق تنظیم نسخه برداری در سلولهای هدف، توسط گیرنده های هورمونهای تیروئیدی روی می دهد اما گزارشاتی در باره اثرات غیر ژنومیک T3 و T4 ارائه شده است [۱۶]. از اثرات غیر ژنومیک هورمونهای تیروئیدی بکارگیری مکانیسم آدنیل سیکلاز و سیستم کینازها و کالمودولین می باشد و مطالعات نشان داده است همین مکانیسم نیز در پدیده قطع مصرف مرفین نیز بکار گرفته می شود [۸،۱۴،۲۰] پس به نظر می رسد اثر تشدید تجویز حاد تیروکسین بر رفتارهای ناشی از قطع مصرف مرفین به دلیل مشترک بودن مسیرهای درون سلولی توسط تیروکسین و نالوکسان باشد که پدیده قطع مصرف مرفین را القا نموده است. در واقع رفتارهای مختلف ناشی از سندرم ترک توسط مدارهای متفاوت وساطت شده و نواحی آناتومیکی دخیل در سندرم ترک در کل CNS پراکنده اند و یک ساختار منفرد مغزی مسئول همه علائم نمی باشد [۱۱]، پس شاید بتوان گفت تفاوت مشاهده شده در نوع رفتار (کاهش یا افزایش) به دلیل مدار عصبی و یا نوع گیرنده تیروئید باشد که در آن شرایط از وضعیت ویژه هورمون تیروئید متأثر شده است که برای اثبات این نکته نیاز به مطالعه بیشتری می باشد.

در ارتباط با اثر مهارتی لووتیروکسین مزمن چهار روزه بر علائم سندرم ترک وجود شواهد دیگری مؤید نتایج این تحقیق می باشد. نشان داده شده اپیوئیدها باعث افزایش آزاد شدن دوپامین در سیستم مزوکورتیکولیمبیک می شوند [۱۵]. از سوی

پرش اثری نداشت، اما موجب کاهش وزن بیشتری در مقایسه با گروه کنترل گردید (P<0.05).

جدول شماره ۱ تغییرات وزن گروههای مورد آزمایش را را نشان می دهد. همچنانکه ملاحظه می شود گروه دریافت کننده لووتیروکسین ۱۶ روزه کاهش وزن معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهند (P<0.01) که حاکی از هیپر تیروئید شدن حیوانات این گروه می باشد.

## بحث

همانطور که در نتایج مشاهده شد مصرف حاد لووتیروکسین سبب افزایش علائم سندرم قطع گردید در حالیکه مصرف لووتیروکسین در حالت مزمن در دوره ۴ روزه سبب مهار تعدادی از علائم شد و نیز موجب مهار کاهش وزن گردید. در مدل هیپرتیروئید این اثر مهارتی کاهش یافت بطوریکه مصرف ۱۶ روزه لووتیروکسین فقط سبب کاهش تعداد ایستادن روی دو پا گردید و حتی کاهش وزن ناشی از سندرم ترک را تشدید نمود. بدین ترتیب مشاهده می شود که اثر لووتیروکسین بر علائم سندرم ترک وابسته به مدت تجویز آن است، بطوریکه تجویز حاد آن اثر تشدید و مصرف مزمن آن اثر مهارتی اعمال می کند. اما با افزایش مدت مصرف این دارو اثر مهارتی آن تضعیف شده و در برخی موارد حتی اثر تحریکی نشان می دهد. با توجه به تفاوت مشاهده شده در تجویز حاد و مزمن لووتیروکسین احتمال وجود دو مکانیسم مختلف با دو نوع گیرنده توسط این هورمون وجود

## منابع

- [1] خلیلی نجف آبادی محسن، باقری علی، هداوندخانی علی، بررسی اثر مصرف مزمن مرفین بر فعالیت غده تیروئید در موشهای صحرایی نر. غدد درون ریز و متابولیسم ایران ۱ (۱۳۸۴) ۶۷ تا ۷۳.
- [2] Berglund LA, Millard WJ, Gabriel SM, Simpkins JW, Opiate-thyroid hormone interactions in the regulation of thyrotropin secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 52 (1990) 303-8.
- [3] Bhargava HN, Sumantra D, Myalarao B, Rameshwar P, The binding of  $^3\text{H}$ -(3-MeHis $^2$ ) thyrotropin releasing hormone to brain and pituitary membranes of morphine tolerant-dependent and abstinent rats. *Pharmacol Biochem Be* 34 (1989) 7-12.
- [4] Chan V, Wang C, Yeung RT, Effect of heroin addiction on thyrotropin, thyroid hormones and prolactin secretion in mice. *Clin Endocrinol* 10 (1979) 557-65.
- [5] Compton P, Miotto K, Elashoff D, Precipitated opioid withdrawal across acute physical methods. *Pharmacol Biochem Be* 2 (2004) 263-268.
- [6] Del Valle-Soto ME, Iglesias L, Calzada B, Vega JA, Hernandez LC, Perez-Casas A, Effects of morphine on the pituitary-thyroid axis: morphological and analytical studies. *Funct Dev Morphol* 1 (1991) 3-6.
- [7] Gabriel SM, Simpkins JW, Millard WJ, The effects of chronic naloxone on pituitary hormone secretion in female rats. *Brain Res Bull* 12 (1984) 359-62.
- [8] Guo-Huang F, Ling-Zhi W, Hao-Chun Q, Lan M, Gang P, Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat hippocampus attenuates morphine tolerance and dependence. *Mol Pharmacol* 56 (1999) 39-45.
- [9] Hermann D, Hen ZA, Mann K, Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in alcoholism. *Addiction* 97 (2002) 1369-1381.
- [10] Idanpaan HJJ, Rauhala P, Tuominen RK, Tuomainen P, Zolotov N, Mannisto PT, Morphine withdrawal alters anterior pituitary hormone secretion, brain endopeptidase activity and brain monoamine metabolism in the rat. *Pharmacol Toxicol* 78 (1996) 129-35.
- [11] Jones KL, Gordon AB, Injections of an opioid antagonist into the locus coeruleus and preaqueuductal gray but not the amygdala precipitates morphine withdrawal in the 7-day-old rat. *Synapse* 39 (2001) 139-151.
- [12] Kest B, Hopkines E, Assessment of acute and chronic

دیگر مشاهده شده درمان با لووتیروکسین همراه با کاهش دوپامین، تیروزین، فنیل آلانین و تریپتوفان مابع مغزی نخاعی است [۱۹] ظاهراً لووتیروکسین بر عکس مرفین بر روی دوپامین اثر می‌کند. بر اساس مطالعات انجام شده آگونیستهای دوپامین قادر به تقویت علائم سندرم قطع می‌باشند در حالیکه آنتاگونیستهای گیرنده‌های D1 و D2 در کاهش برخی علائم مانند پرخاشگری و پرش در محرومیت از مرفین نقش دارد [۱۸،۲۴]. در واقع به نظر می‌رسد مصرف مزمن لووتیروکسین در این مطالعه، درست شبیه آنتاگونیستهای دوپامین عمل نموده است. همانطور که ذکر شد دوپامین طی درمان با تیروکسین کاهش می‌یابد [۱۹]. بدیهی است وقتی دوپامین کاهش می‌یابد مرفین بخوبی نمی‌تواند با افزایش دوپامین وابستگی کاملی ایجاد نماید و در نتیجه سندرم محرومیت از مرفین که توسط نالوکسان القا می‌شود دارای شدت کمتری است که در نتایج این مطالعه کاملاً مشهود بود اما اینکه چرا هر چه طول مدت مصرف لووتیروکسین افزایش می‌یابد این اثر مهاری تضعیف می‌گردد نیاز به مطالعه جامعتری دارد که در آن دوپامین طی مراحل مختلف در مغز اندازه‌گیری شود تا مشخص شود آیا نسبت به مصرف لووتیروکسین تحمل بوجود می‌آید یا خیر.

بطور خلاصه می‌توان گفت که استعمال لووتیروکسین بطور وابسته به مدت میزان وابستگی به مرفین را تغییر می‌دهد و در حالت مزمن سبب تضعیف علائم سندرم ترک می‌گردد، اما با رسیدن به وضعیت هیپرتیروئیدی از میزان مهار کاسته شد و حتی سبب کاهش وزن زیادی می‌گردد. چون نشان داده شده مصرف مزمن مرفین سبب کاهش میزان هورمونهای تیروئیدی می‌گردد ولی تغییر چندانی در میزان TSH ایجاد نمی‌کند که در این رابطه پیشنهاد شده است عواملی خارج از محور هیپوتالاموس - هیپوفیز در تغییر این هورمونها موثر می‌باشد. با توجه به اینکه میزان جذب T3 با مصرف مرفین افزایش می‌یابد، احتمال افزایش ساخت پروتئینهای متصل شونده به هورمونهای تیروئیدی بالا رفته که می‌توان کاهش هورمونهای مذکور را توجیه کرد [۱]، پس شاید استفاده از تیروکسین در این مطالعه این کاهش را جبران نموده و سبب تضعیف علائم سندرم ترک گردیده است، پس میتوان چنین نتیجه گیری نمود که احتمالاً افزایش میزان هورمونهای تیروئیدی در افراد معتاد بتواند در بهبود سندرم ترک مؤثر باشد. برای اثبات این مسئله نیاز به مطالعه بیشتری می‌باشد.

- neurotransmitter levels in the cerebrospinal fluid of hypothyroid patient: a pilot study. *Eur J Pharmacol* 139 (1998) 493-497.
- [20] Takayoshi M, Yukihiko N, Xiuhai R, Moustafa H, Shoei F, Tsutomu K, Kiyofumi Y, Toshitaka N, Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor. *Brit J Pharmacol* 132 (2001) 1111-1117.
- [21] Tal E, Koranyi L, Kovacs Z, Endroczi E, Short-term effect of morphine on the thyroid gland in male rats. *Acta Endocrinol* 105 (1984) 511-514.
- [22] Tal E, Kovacs Z, Koranyi L, Endroczi E, Morphine induced thyroxine release from rat thyroid gland in vitro. *Horm Metab Res* 18 (1980) 238-240.
- [23] Upreti MC, Srivastava RB, Possible amelioration of hyperthyroidism by the leaf extract of *Annona squamosa*. *Curr Sci India* 11 (2003) 1402.
- [24] Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazel-Tabaei S, Yahyavi H, Rostami P, The effect of dopaminergic receptor agents on naloxane-induced jumping behaviour in morphine-dependence mice. *Eur J Pharmacol* 451 (2002) 287-293.
- morphine dependence in male and female mice. *Pharmacol Biochem Be* 70 (2001) 149-156.
- [13] Muraki T, Nakadate T, Tokunaga Y, Kato R, Effect of morphine on the release of thyroid-stimulating hormone stimulated by exposure to cold, thyroidectomy and the administration of thyrotrophin releasing hormone in male rats. *J Endocrinol* 86 (1980) 357-62.
- [14] Nestler EJ, Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 25 (2004) 210-218.
- [15] Nestler EJ, Molecular mechanisms underlying opiate addiction: implications for medications development. *Sem Neuroscience* 9 (1997) 84-93.
- [16] Paul MY, Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81 (2001) 1097-1142.
- [17] Ruzsas C, Mess B, Opioidergic regulation of thyroid activity: possible interference with the serotonergic system. *Psychoneuroendocrinol* 8 (1983) 89-94.
- [18] Silvina LD, Alma KK, Modesto CR, Gracidela NB, Morphine withdrawal syndrome: involvement of the dopaminergic system in prepubertal male and female mice. *Pharmacol Biochem Be* (2005) 1-7.
- [19] Stefan S, Mat E, conny N, L-thyroxine treatment and