

## بررسی تفاوت بروز سندرم ترک اعتیاد در زمانهای مختلف در موشهای سفید آزمایشگاهی نر و ماده در طول دوره اعتیاد

حکیمه زنگی‌آبادی<sup>۱</sup>، فرشته معتمدی<sup>۱</sup>، پروین رستمی<sup>۲</sup>، هما مناہجی<sup>۱</sup> و سمیرا دانیالی<sup>۱</sup>  
۱- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی ۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب  
۳- دانشگاه تربیت معلم، گروه زیست‌شناسی و دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

### چکیده

گزارشات متفاوت و متناقض در مورد تفاوت احساس درد و بروز سندرم ترک اعتیاد (Withdrawal signs) در پاسخ به تجویز حاد و مزمن مرفین ارائه شده است. طول دوره اعتیاد به مواد مخدر نیز یکی از عواملی است که در ترک اعتیاد مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه تفاوت اثر تجویز مزمن مرفین بر درد حاد، مزمن و مرحله اینترفاز در تست فرمالین در موشهای نر و ماده در زمانهای مختلف (۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۲۶ روز) مصرف مرفین مورد بررسی قرار گرفت. همچنین میزان وابستگی به مرفین با مشاهده علائم ترک در بین حیوانات نر و ماده با استفاده از نالوکسان هیدروکلراید مورد بررسی قرار گرفت. گروههای معتاد (در هر گروه  $n=8$ ) سولفات مرفین و گروههای شاهد (در هر گروه  $n=8$ ) فقط محلول سوکروز در آب آشامیدنی دریافت کردند. در این مطالعه مشاهده شد که درد حاد و مرحله اینترفاز در حیوانات ماده در زمانهای مختلف (۱۰، ۲۰ و ۲۶ روز) اعتیاد بطور معنی‌داری بیشتر از حیوانات نر می‌باشد، اما هیچ تفاوت جنسی در نر و ماده معتاد در درد مزمن دیده نشد. انقباضات شکمی و خوابیدن در کف قفس (writhing) که از علائم ترک می‌باشند در حیوانات ماده معتاد بیشتر از نرهای معتاد می‌باشد. اما دیگر علائم ترک، مانند اسهال، دندان‌ساییدن، افتادگی پلک، بی‌قراری و کاهش وزن در دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشت. نتایج فوق نشان می‌دهد که درد حاد و درد مرحله اینترفاز و بعضی از علائم ترک در موشهای ماده معتاد بیشتر از موشهای نر معتاد می‌باشد. این تفاوت‌های جنسی ممکن است متأثر از تفاوت حساسیت سیستم اعصاب مرکزی نسبت به ویژگیهای مصرف مرفین در نرها در مقایسه با ماده‌ها باشد.

واژه‌های کلیدی: تفاوت‌های جنسی، وابستگی به مرفین، علائم ترک، تست فرمالین.

### مقدمه

Cicero و همکاران در سال ۲۰۰۰ گزارش کردند تفاوت‌های جنسی بارزی در مصرف مرفین توسط مردها و زن‌ها وجود دارد. زن‌ها مصرف مرفین را در دوزهایی که حتی ممکنست منجر به مرگ آنها شود ادامه می‌دهند [۶] همچنین گزارشات متناقض و اندکی در تفاوت میزان وابستگی (Dependency) به مرفین و بروز علائم ترک در موشهای نر و ماده معتاد وجود دارد. Craft و همکاران در سال ۱۹۹۹ با تجویز نالوکسان با دوز ۱ mg/kg علائم سندرم ترک بیشتری در نرها نسبت به ماده‌ها مشاهده کردند [۷]. Ali و همکاران در سال ۱۹۹۵ با ایجاد وابستگی به مرفین بمدت ۳ تا ۷ روز و تجویز نالوکسان با دوز ۲/۵ mg/kg مشاهده کردند که علائم ترک در ماده‌های معتاد بیشتر از نرهای معتاد می‌باشد [۵]. از سوی دیگر Cicero و همکاران در سال ۲۰۰۲ با تجویز مرفین بمدت ۳ روز و بدنال آن نالوکسان، با دوزهای ۰/۱ mg/kg، ۰/۱ mg/kg و ۱ mg/kg هیچ تفاوت جنسی مشاهده نکردند [۸].

از این رو هدف از مطالعه حاضر بررسی تفاوت اثرات تجویز مزمن

مسئله اعتیاد به مواد مخدر و مشکلات ایجاد شده بر اثر آن همواره از مهمترین مسائل اجتماعی و فرهنگی در هر جامعه‌ای بوده و قطع داروهای اعتیادآور بعلا و وابستگی روانی و فیزیکی باعث بروز عوارضی می‌شود که ترک اعتیاد را مشکل می‌سازد. این عوارض را می‌توان با تزریق آنتاگونیستی نظیر نالوکسان که اثر مرفین را مهار می‌کند، ایجاد کرد. درد به عنوان مشکل جدی در حیات انسان از دیرباز مطرح بوده است، و انسان در جهت شناختن علل و راههای کنترل و درمان آن تلاش زیادی نموده است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد شیوع دردهای مزمن در زن‌ها به مراتب بیش از مردان است [۱]. برخی از محققین بر این عقیده‌اند که تحمل به بی‌دردی مرفین در بعضی از مدل‌های القاء درد در حیوانات نر وابسته به مرفین بیشتر از ماده‌هاست [۲، ۳ و ۴] در حالیکه بعضی معتقدند هیچ تفاوت جنسی در بی‌دردی مرفین در حیوانات وابسته به این دارو دیده نمی‌شود [۵].

**جدول ۱- نحوه درجه‌بندی علائم ترک بر طبق جدول تعدیل یافته Gellert-Holtzman (۹)**

Weighting Factor	علائم درجه‌بندی شده
	تعداد کوشش برای فرار
۱	۲-۴
۲	۵-۹
	تعداد انقباضات شکمی
به تعداد	Wet Shake
۱	۱-۲
۲	۳ یا بیشتر
	علائم قابل مشاهده
ضریب	اسهال
۲	دندان ساییدن
۲	افتادگی پلک
۳	بی‌قراری
۳	کشیدگی تمام بدن و خوابیدن در کف قفس (Writhing)
	جمع

### بررسی درک درد حاد در موش‌های نر و ماده در روزهای مختلف اعتیاد (۱۰، ۱۵، ۲۰ - ۲۶ روز)

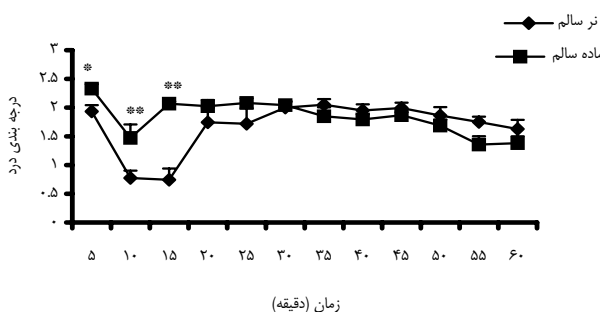
همانطور که در شکل ۲-A ملاحظه می‌شود درک درد حاد در حیوانات ماده در روزهای مختلف اعتیاد بیشتر از حیوانات نر می‌باشد این افزایش درد در روزهای (۱۰-۲۰ و ۲۶) با  $P < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد.

### بررسی مرحله اینترفاز در حیوانات نر و ماده در زمانهای مختلف اعتیاد

درک درد در مرحله اینترفاز در حیوانات ماده در روزهای مختلف اعتیاد بیشتر از حیوانات نر می‌باشد این افزایش درد در روزهای ۱۵ و ۲۶ با  $P < 0.01$  و در روز ۲۰ با  $P < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد. (شکل ۲-B)

### مقایسه درک درد مزمن در حیوانات نر و ماده در زمانهای مختلف اعتیاد

درک درد مزمن در حیوانات نر و ماده در روزهای مختلف اعتیاد با یکدیگر تفاوتی ندارد. (شکل ۲-C)



**شکل ۱- نمودار مقایسه درد در موش‌های نر و ماده غیر معتاد (کنترل) در تست فرمالین** داده‌ها به صورت  $\text{mean} \pm \text{sem}$  نشان داده شده‌اند. در هر گروه  $n=8$  می‌باشد.  $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$  نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در همان زمان می‌باشند.

مرفین بر درد حاد، مزمن و مرحله اینترفاز با استفاده از آزمون فرمالین در موش‌های نر و ماده در روزهای مختلف مصرف مرفین می‌باشد. همچنین تفاوت سندرم ترک در موش‌های نر و ماده وابسته به مرفین در روزهای مختلف اعتیاد را نیز مورد بررسی قرار دادیم.

## مواد و روش‌ها

در این تحقیق ۱۴۴ موش سفید آزمایشگاهی نر و ماده نژاد (Sprague-Dawley) با وزن بین ۲۰۰ - ۱۵۰ گرم به ۱۸ گروه ۸ تایی تقسیم شدند.

۱۶ گروه معتاد (۸ گروه موش‌های بالغ نر و ۸ گروه موش‌های بالغ ماده) در روزهای مختلف (۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۶) مرفین خوراکی دریافت کردند. در ۸ گروه معتاد، ۴ گروه موش‌های بالغ ماده و ۴ گروه موش‌های بالغ نر میزان درد بررسی شد. در ۸ گروه دیگر معتاد، ۴ گروه موش‌های بالغ ماده و ۴ گروه موش‌های بالغ نر میزان وابستگی به مرفین و علائم ترک بررسی شد. ۲ گروه بقیه موش‌های بالغ نر و ماده بمدت ۲۶ روز سوکروز در آب آشامیدنی (سه درصد وزن حجم) دریافت کردند و میزان درد بررسی شد.

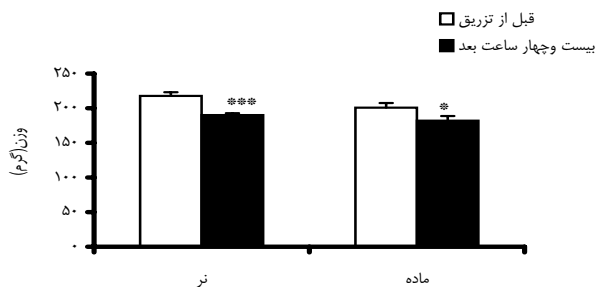
ایجاد اعتیاد به مرفین با الگوی خاص انجام گرفت به طوری که به ترتیب ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر سولفات مرفین هر یک بمدت ۴۸ ساعت و  $0.4 \text{ mg/ml}$  در طی روزهای بعد در آب آشامیدنی حیوان اضافه شد، به منظور پوشاندن طعم تلخ مرفین، سوکروز (سه درصد وزن حجم) به محلول مرفین اضافه می‌شد برای بررسی رفتار درد برای کلیه گروه‌ها ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به ناحیه کف پای راست حیوان تزریق می‌شد و بلافاصله تغییرات رفتاری عکس‌العمل به درد ارزیابی و ثبت می‌شد.

به منظور بررسی تفاوت وابستگی مرفین در حیوانات نر و ماده و علائم سندرم ترک با تجویز نالوکسان هیدروکلراید ( $2 \text{ mg/kg}$ ) به حیوانات معتاد به مرفین مطابق جدول تعدیل یافته Gellert - Holtzman [۹] بمدت ۳۰ دقیقه در هر حیوان مشاهده و ثبت شد (جدول ۱) داده‌های تجربی از نظر آماری با استفاده از  $\text{unpaired t-test}$  تجزیه و تحلیل گردید در مقایسه گروه‌های چهارتایی از آزمون ANOVA یک طرفه استفاده شد در صورت معنی‌دار بودن بدنبال آن از آزمون Tukey استفاده شد.

## نتایج

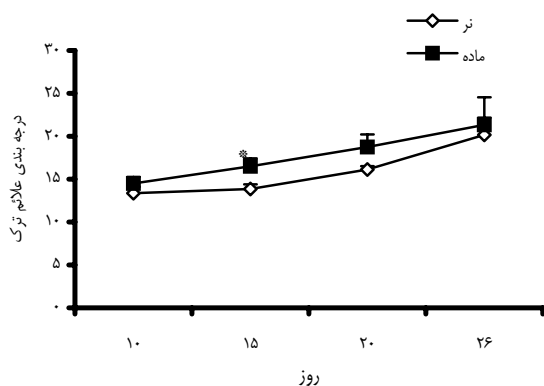
### مقایسه درک درد (حاد - اینترفاز - مزمن) در بین حیوانات نر و ماده غیرمعتاد

همانطور در شکل ۱ مشاهده می‌شود درک درد (حاد و مرحله اینترفاز) در حیوانات ماده غیرمعتاد بیش از حیوانات نر غیرمعتاد است.



شکل ۴- مقایسه کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان در موشهای نر و ماده معتاد به مرفین.

داده ها به صورت  $mean \pm sem$  نشان داده شده اند. در هر گروه  $n=8$  می باشد.  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.001$  \*\*\* اختلاف معنی دار در مقایسه با قبل از تزریق نالوکسان



شکل ۵- مقایسه کلی علائم سندرم ترک در روزهای مختلف اعتیاد به مرفین بین موشهای نر و ماده.

داده ها به صورت  $mean \pm sem$  نشان داده شده اند. در هر گروه  $n=8$  می باشد.  $P < 0.05$  \* اختلاف معنی دار نسبت به همان زمان می باشند.

### بررسی تعداد انقباضات شکمی در حیوانات نر و ماده در زمانهای مختلف اعتیاد

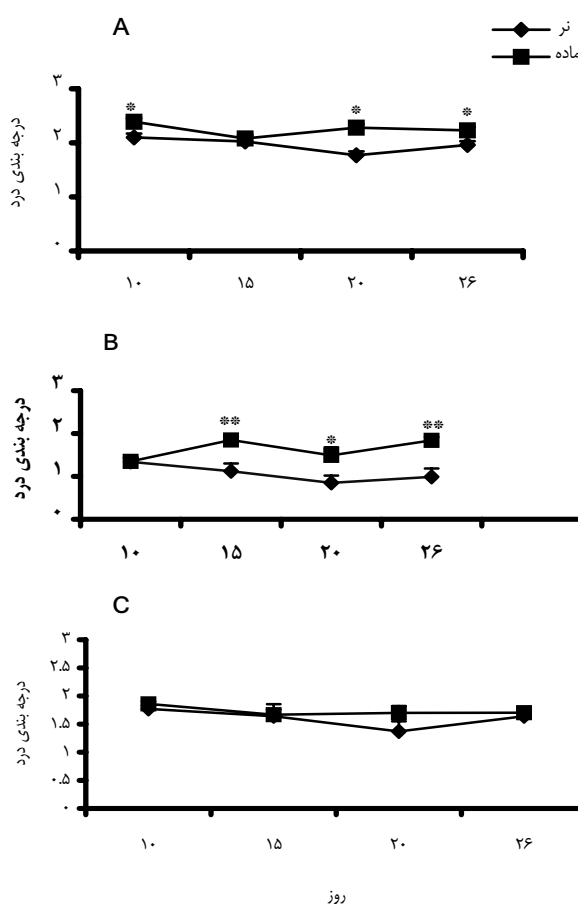
تعداد انقباضات شکمی که یکی از علائم ترک اعتیاد به مرفین می باشد در حیوانات ماده بیشتر از حیوانات نر می باشد. این افزایش در روزهای ۱۵ و ۲۰ اعتیاد با  $P < 0.05$  معنی دار می باشد. (شکل ۳- A)

### بررسی Writhing (خوابیدن در کف قفس) در حیوانات نر و ماده در زمانهای مختلف اعتیاد

Writhing در حیوانات ماده در روزهای (۱۵، ۲۰ و ۲۶) اعتیاد بیشتر از حیوانات نر می باشد، که در روز ۲۰ اعتیاد با  $P < 0.05$  معنی دار می باشد. (شکل ۳- B)

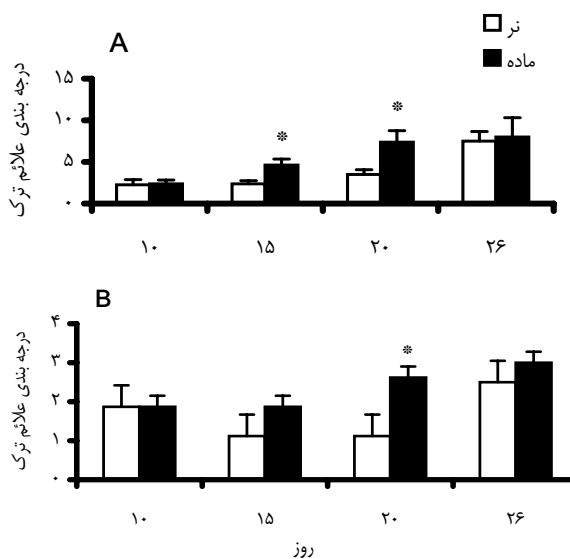
### بررسی کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان در هر گروه از موشهای نر و ماده معتاد به مرفین

همانطور در شکل ۴ ملاحظه می شود ۲۴ ساعت پس از تزریق نالوکسان، وزن در هر دو جنس کاهش یافته و این کاهش وزن در موشهای نر ۳۱٪ و در موشهای ماده ۹٪ می باشد. اما این کاهش وزن که یکی از علائم سندرم ترک اعتیاد به مرفین می باشد در بین دو جنس از لحاظ آماری تفاوتی ندارد.



شکل ۲- مقایسه درد در مراحل حاد (A)، اینترفاز (B) و مزمن (C) در موشهای نر و ماده معتاد به مرفین

نتایج به صورت  $mean \pm sem$  نشان داده شده اند. در هر گروه  $n=8$  می باشد.  $P < 0.05$  \* و  $P < 0.001$  \*\*\* اختلاف معنی دار در همان زمان می باشند.



شکل ۳- مقایسه تعداد انقباضات شکمی (A) و تعداد writhing (B) به عنوان علائم ترک در موشهای نر و ماده معتاد به مرفین.

داده ها به صورت  $mean \pm sem$  نشان داده شده اند. در هر گروه  $n=8$  می باشد.  $P < 0.05$  \* اختلاف معنی دار در همان زمان می باشند.

## بررسی تفاوت کلی وابستگی به مرفین و علائم ترک (Withdrawal signs) در حیوانات نر و ماده در روزهای مختلف اعتیاد

بطور کلی وابستگی به مرفین در موشهای ماده در روزهای مختلف اعتیاد بیشتر از موشهای نر می‌باشد. این تفاوت وابستگی به مرفین در روز ۱۵ اعتیاد با  $P < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد. (شکل ۵)

### بحث

تفاوت پاسخ به بی‌دردی مرفین در دو جنس نر و ماده در دو دهه اخیر بسیار بحث‌انگیز بوده است. همچنین گزارشات متفاوت و متناقضی در مورد تفاوت احساس درد و بروز سندرم ترک اعتیاد در دو جنس نر و ماده در پاسخ به تجویز حاد و مزمن مرفین ارائه شده است [۵ و ۱۰] در نتایج بدست آمده از این پژوهش در مورد بررسی تفاوت درد حاد و درد مزمن و درد مرحله اینترفاز در دو جنس، پاسخ جنس ماده به تحریکات دردناک بیش از نرها می‌باشد، که در فاز حاد و مرحله اینترفاز این افزایش معنی‌دار می‌باشد. این مطلب مشابه با نتایج برخی از مطالعات و تحقیقات می‌باشد. به عنوان مثال Fine و همکاران در سال ۱۹۹۱ گزارش کردند اختلاف شدت محرک دردناک و درجه‌بندی آن را زنها بهتر از مردها تشخیص می‌دهند [۱]. Fesler و Beatly گزارش کردند حساسیت موشهای ماده نسبت به شوک الکتریکی بیش از موشهای نر می‌باشد [۱۱] از طرف دیگر تستوسترون بر روی درد حاد که ناشی از تحریک مستقیم گیرنده‌های درد است اثر گذارده و درد را کاهش می‌دهد و تستوسترون بر روی فاز دوم تست فرمالین که ناشی از فرآیندهای التهابی یا نوروبلاستستیمه مرکزی در سطح نخاع یا فوق نخاع است بی‌تأثیر می‌باشد [۱۲].

در آزمایشات ما مشخص شد که ماده‌های معتاد نسبت به نرهای معتاد در روزهای مختلف اعتیاد (۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۶) درد را در مرحله حاد و اینترفاز بیشتر حس می‌کنند. پژوهشگران متعددی گزارش کردند که مورفین (آگونست مخدري گیرنده مو) در جوندگان نر ترکیب ضد درد قویتری نسبت به جوندگان ماده به شمار می‌آید [۷]. در مطالعات نشان داده شده است که موش‌های نر سطوح بیشتری مرفین در مغز نسبت به ماده‌ها دارند [۱۳] و تفاوت جنس شاید به علت تفاوت حساسیت CNS نسبت به مرفین در نر و ماده باشد [۲]. در مطالعه‌ای که Boyer و همکارانش در سال ۱۹۹۸ با تزریق مرفین در داخل ناحیه (RVM=Rostromedulla) انجام دادند گزارش کردند بی‌دردی بیشتری در نرها نسبت به ماده‌ها دیده شد [۱۴]. بعضی از محققین گزارش کردند بی‌دردی حاصل از مرفین در نرها (خرگوش و رت‌ها و موشهای سوری) بیشتر از ماده‌هاست و نشان دادند که سیستم تعدیل و راه‌های تعدیل‌کننده درد توسط مرفین در نرها حساستر و فعال‌تر از ماده‌هاست [۱۵]. در گزارشات نیز ذکر شده است که خود تزریقی آگونست‌های گیرنده اویپوئیدی mu در موش‌های ماده بیشتر از موش‌های نر می‌باشد [۱۶].

در آزمایشات ما مشخص شد که درد در مرحله اینترفاز در ماده‌های معتاد بیشتر از نرهای معتاد می‌باشد. علت ایجاد مرحله اینترفاز بر طبق گزارش Henry و همکاران در ۱۹۹۲ یک پدیده جانبی و غیرفعال (Passive) نبوده بلکه یک پدیده مهارى فعال (Active) می‌باشد [۱۷] به نظر می‌رسد علت افزایش درد در مرحله اینترفاز در ماده‌های معتاد در گزارش ما کاهش مهار فعال (Active) درد می‌باشد.

در بخشی دیگر از این تحقیق با ایجاد وابستگی به مرفین در زمانهای مختلف اعتیاد (۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۶ روز) و تزریق نالوکسان  $2 \text{ mg/kg}$  در بین حیوانات نر و ماده مشاهده کردیم که علائم ترک (Withdrawal sign) بطور معنی‌داری در روز ۱۵ اعتیاد در ماده‌ها بیشتر از نرها می‌باشد. در مورد سندرم ترک بدنبال تجویز نالوکسان گزارشات متناقض و متعددی بیان شده است. Cicero و همکاران در سال ۲۰۰۲ گزارش کردند با مصرف مرفین بمدت ۳ روز و با تجویز نالوکسان با دوزهای  $0.1 \text{ mg/kg}$ ،  $0.8 \text{ mg/kg}$  و  $1 \text{ mg/kg}$  هیچ تفاوت جنسی مشاهده نکردند [۸]. Craft و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند با تجویز مرفین به مدت ۷ روز و بدنبال آن نالوکسان با دوز  $1 \text{ mg/kg}$  و علائم سندرم ترک در نرها نسبت به ماده‌ها بیشتر بوده است [۷]. که با نتایج تحقیق حاضر متفاوت است. از سوی دیگر Ali و همکاران در سال ۱۹۹۵ با ایجاد وابستگی به مرفین بمدت ۳ تا ۷ روز و تجویز نالوکسان با دوز  $2/5 \text{ mg/kg}$  و دانیالی و همکاران در سال ۱۳۷۹ با مصرف نالوکسان  $2 \text{ mg/kg}$  با مصرف مرفین بمدت ۳۰ روز بصورت خوراکی علائم ترک را در ماده‌های معتاد بیشتر از نرهای معتاد گزارش کرده‌اند [۵ و ۱۸].

علت تشابه گزارش ما با این محققین دوز تجویزی نالوکسان  $2 \text{ mg/kg}$  می‌باشد که به دوز تجویزی این محققین نزدیک می‌باشد. و شاید علت تفاوت نتایج ما با دیگر محققین در سندرم ترک بین دو جنس نر و ماده، تجویز دوزهای مختلف نالوکسان باشد. علاوه بر آن شاید علت دیگر، روش ایجاد وابستگی است که در آزمایشات ما بصورت آشامیدنی و مطابق با نیاز خود حیوان می‌باشد و در آزمایشات محققین ذکر شده بصورت تزریقی بوده است.

در بخشی دیگر از این پژوهش تفاوت بروز هر یک از علائم ترک بر طبق جدول Gellert-Holtzman [۹] در اثر تجویز نالوکسان به حیوانات وابسته به مرفین در دو جنس مورد بررسی قرار گرفت. اسهال - دندان سائیدن - افتادگی پلک در هر دو جنس یکسان بود. انقباضات شکمی در موشهای ماده در روزهای مختلف اعتیاد بیشتر از حیوانات نر می‌باشد و این افزایش در روزهای (۱۵، ۲۰) اعتیاد معنی‌دار بود. انقباضات شکمی در اثر تجویز نالوکسان به تحریک واگ شکمی نسبت داده شده است [۷]. شاید دلیل تفاوت دو جنس مشاهده شده بهمین علت باشد. البته بجز تحریکات واگ شکمی پارامترهای دیگری نیز ممکنست دخیل باشند که نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

در آزمایشات ما Writhing (کشیدگی تمام بدن و خوابیدن در کف قفس) در موشهای ماده بطور معنی‌داری در روز ۲۰ اعتیاد بیشتر از موشهای نر بود. Craft و همکاران در سال ۱۹۹۶ [۱۳] و Ali و

- 91-96.
- [7] Craft, R.M., Stratman, J.A., Bartok, R.F., Walpole, T.I. and King, S.J. Sex differences in development of morphine tolerance and dependence in the rat, *Psychopharmacology*, 143 (1999) 1-7.
- [8] Cicero, T.J., Nack, B. and Meyer, E.R. Gender – Linked differences in the expression of physical dependence in the rat, *Pharmacol Biochem Behav*, 72 (2002) 691-697.
- [9] Gellert, V. and Holtzman, S.G. Development and maintenance of Morphine tolerance and dependence in the rat by scheduled access to Morphine drinking solution, *J Pharm Exp Ther*, 205 (1978) 536-546.
- [10] Bartok, R.K and Craft, R.M. Sex differences In opioid antinociception *The J Pharmacol Exp Ther*, 282 (1997) 769-778.
- [11] Beatly, W.W. and Fessler, R.G., Gonadectomy and sensitivity to electric shock in the rat, *Physiol Behav*, 19 (1977) 1-6.
- [12] Dubuisson, D. and Dennis, S.G., The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine and brain stem stimulation in rats and cats, *Pain*. 42 (1977) 147- 161.
- [13] Craft, R., Kaliva, S.P. and Stratman, J. Sex difference in discriminative stimulus effects of Morphine in the rat, *Behav Pharmacol*, 279 (1996) 767-773.
- [14] Boyer, J.S., Morgan, M.M. and Craft, R.M. Micro injection of Morphine into the Rostral Ventromedial Medulla Produces greater antinociception in male compared to female rats, *Brain Res*, 769 (1998) 315-320.
- [15] Romoro, M. T. and Bodnar, R.J. Gender differences in two forms of cold water swim analgesia, *Physiol Behav*, 37 (1986) 893-897.
- [16] Cicero, T.J., Aylward, S.C. and Meyer E.R. Gender differences in the intravenous self-administration of mu opiate agonists, *Pharmacol Biochem Behav*, 74 (2003) 541-549.
- [17] Henry, J. I., Yashpal, K., Pitcher, G.M. and Coderre, T.J. Physiological evidence that the interphase in the formalin test is due to active inhibition, *Pain*, 82 (1992) 57-63.
- همکاران در سال ۱۹۹۵ [۵] با تجویز نالوکسان مشاهده کردند که علائم ترک در ماده‌های معتاد بیشتر از نرهای معتاد می‌باشد. که گزارش این محققین مشابه پژوهش ما بوده است.
- در مکانیسم سندرم ترک علاوه بر سیستم اپیوئیدی سیستم‌های عصبی دیگر بخصوص سیستم آدرنژیک - دوپامینژیک - کولینژیک نیز فعال می‌شوند [۱۹] با توجه به مطالب ذکر شده به نظر می‌رسد که شاید هورمون‌های جنسی ماده با تأثیر بر روی بخش‌هایی از سیستم عصبی بعضی پاسخ‌های علائم ترک از جمله Writhing و انقباضات شکمی را ایجاد می‌کنند که نیاز به مطالعه بیشتری دارد.
- کاهش وزن یکی از نشانه‌های بارز و پایدار سندرم ترک است [۹]. در آزمایشات ما کاهش وزن ۲۴ ساعت بعد از تزریق نالوکسان در موش‌های نر و ماده معتاد در هر دو جنس معنی‌دار بود. این کاهش در موش‌های نر معتاد بیشتر از موش‌های ماده معتاد بود (۳۱ درصد مقابل ۹ درصد) که با یکدیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند.
- نتایج فوق مؤید آن است که درد حاد و درد مرحله اینترفاز و بروز علائم ترک در حیوانات ماده معتاد بیشتر از حیوانات نر معتاد می‌باشد که ممکن است متأثر از تفاوت حساسیت سیستم اعصاب مرکزی نسبت به ویژگی‌های مصرف مرفین در نرها در مقایسه با ماده‌ها باشد.

## منابع

- [1] Feine, J.S., Bushnell, M.C., Miron, D. and Duncan, G.H. Sex differences in the perception of noxious heat stimuli, *Pain*, 44 (1991) 255-262
- [2] Cicero, T.J., Nock, B. and Meyer, E.R. Gender – related differences in the antinociceptive properties of morphine, *J Pharmacol Exp Ther*, 279 (1996) 767-773.
- [3] Kasson, B. and George R. Endocrine Influence on the actions of morphine, IV, Effects of sex strain, *Life Sci*, 34 (1984) 1627-1634.
- [4] Stoffel E.C., Ulibarri C.M., Folk J.E., Rice K.C. and Craft R.M., Gonadal hormone modulation of mu, Kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats, *J pain*, 64 (2005) 261-274.
- [5] Ali, B.H., Sharif, Sh. and Elkad, A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine- induced antinociception and dependence in rats and mice, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 22 (1995) 342-344.
- [6] Cicero, T.J., Ennis, T., Ogden, J. and Meyer, E.R., Gender difference in the reinforcing properties of morphine *Pharmacol Biochem Behav*, 65 (2000)

[19] Bhargava, H.N. Diversity of agents that modify opioid tolerance physical dependence, abstinence syndrome, and self – administrative behavior, *Pharmacological Rev*, 46 (1994) 293-324.

[۱۸] دانیالی، س.، معتمدی، ف.، واعظ مهدوی، م. مقایسه تفاوت درد و ایجاد وابستگی در موش‌های نر و ماده معتاد به مرفین در حضور و عدم حضور عدد جنسی با تست فرمالین، *مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی*، جلد ۶، شماره ۱، (۱۳۸۱) صفحات ۱۹-۱۱.

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)