

## اثر مخالف بوپروپیون در هسته VTA روی رفتارهای جویدن و فرار از قفس در موش‌های وابسته به مرفین پس از القاء محرومیت بوسیله نالوکسان

دکتر فیروز قادری پاکدل<sup>۱\*</sup>، سمیه نادری<sup>۲</sup>، دکتر صمد زارع<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۸۹/۰۶/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۳۸۹/۰۸/۰۴

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** بوپروپیون برای درمان افسردگی ساخته شده ولی برای ترک سیگار استفاده می‌شود. آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی و مهارکننده بازجذب دوپامین-نوراپی نفرین است. برخی از علائم محرومیت از نیکوتین را کاهش می‌دهد. نورون‌های دوپامینرژیک نقش اصلی را در وابستگی دارویی داشته و وابستگی مکانیسمی مشابه یادگیری و حافظه دارد. در این مطالعه اثرات حاد تزریق بوپروپیون درون هسته VTA روی علائم فرار از قفس و جویدن ناشی از تجویز نالوکسان بررسی شده است.

**مواد و روش کار:** گروه شاهد سالین و گروه‌های تیمار داروی بوپروپیون را با دوزهای ۰/۲۵، ۱/۲۵ و ۲/۵ میلی‌گرم/میکرولیتر/دقیقه در درون هسته VTA دریافت کرده، ولی گروه‌های کنترل هیچ تزریقی نداشتند. وابستگی مرفینی بصورت داخل صفاقی در طی چهار روز و هر روز سه نوبت با دوزهای افزایشی القا شد. علائم محرومیت با تزریق نالوکسان (1.2 mg/Kg, s.c.) ایجاد و تا ۳۰ دقیقه مشاهده و درج شده و برای بررسی متعاقب توسط سه دوربین دیجیتالی ضبط می‌گردید.

**یافته‌ها:** تجزیه و تحلیل علائم در داخل گروه‌ها و بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه صورت گرفت. بررسی نتایج نشان داد که بوپروپیون بطور معنی‌دار بصورت وابسته به دوز رخداد رفتار فرار از قفس را کاهش، در حالی که رفتار جویدن را به‌صورت وابسته به دوز افزایش داد. اختلاف بین مقادیر گروه شاهد و گروه‌های تیمار از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

**بحث و نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد استفاده از برخی داروهای جدید یا استفاده ترکیبی از داروها می‌توانند در کنترل علائم محرومیت از مرفین موثر بوده و عامل کمکی برای تخفیف علائم وابستگی به مواد باشد.

**کلید واژه‌ها:** وابستگی به مرفین، علائم محرومیت، بوپروپیون، نالوکسان، VTA

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و یکم، شماره پنجم، ص ۴۲۲-۴۱۵، بهمن و اسفند ۱۳۸۹

**آدرس مکاتبه:** ارومیه، بلوار رسالت، انتهای خیابان جهاد، ستاد دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، معاونت تحقیقات و فناوری، مدیریت تحقیقات و فناوری. صندوق پستی ۱۱۳۸، تلفن: ۰۴۴۱-۲۲۴۰۶۴۳، همراه: ۰۹۱۴۴۴۳۲۴۳۲

Email: info@fgpakdel.com

### مقدمه

اعتیاد به مصرف ماده ای چون تنباکو می‌تواند سوء مصرف مواد دیگر را افزایش دهد (۶). سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک نقش اصلی را در سیستم پاداش (reward system) در بسیاری از وابستگی‌های دارویی مثل وابستگی به تنباکو و مواد اوپیوئیدی بازی می‌کند (۷).

از دلایل اصلی مرگ و میر و عامل بیماری‌های قلبی-عروقی در بسیاری از کشورها، وابستگی به سیگار است. تعداد مصرف کنندگان سیگار علی‌رغم آموزش‌های همگانی مداوم و دیگر تلاش‌ها برای ترک آن، همچنان رو به افزایش است (۵-۱).

<sup>۱</sup> استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

<sup>۳</sup> دانشیار زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه

زیادی نشان دادند که برخی داروهای ضدافسردگی می‌توانند پاسخ دهی مدارهای پاداش مغز را تغییر دهند (۲۴-۲۲). در سالیان اخیر با توجه به اثرات مفید بوپروپیون روی وابستگی به سیگار، اثرات این دارو روی برخی از وابستگی‌های دارویی نظیر وابستگی به مت‌آمفتامین‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعات نشان داده شده است که بوپروپیون قادر است به‌طور موثری علائم مربوط به محرومیت از مت‌آمفتامین را تحت تاثیر قرار داده و می‌تواند برای درمان وابستگی به مت‌آمفتامین دارویی مناسبی باشد (۲۷-۲۵). با توجه به تشابه مکانیسم‌های وابستگی به داروها انتظار می‌رود که این دارو بتواند علائم سندرم محرومیت از مرفین را نیز کاهش دهد. در این تحقیق اثرات تزریق بوپروپیون در درون هسته VTA روی برخی علائم سندرم محرومیت از مرفین بررسی شده است.

## مواد و روش‌ها

### ۱) حیوانات

آزمایشات روی ۵۶ سر موش نر نژاد ویستار (۲۰۰ الی ۲۹۰ گرم) انجام شد. حیوانات از موسسه انستیتو پاستور ایران خریداری شده بودند. حیوانات در دمای مناسب ( $23 \pm 2$  °C) و روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعت (شروع روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری می‌شدند. حیوانات به آب و غذای کافی دسترسی داشته و هر موش فقط یک بار آزمایش می‌شد. حیوانات به شش گروه تقسیم شدند. گروه کنترل دست نخورده ( $n=12$ )، گروه کنترل جراحی شده ( $n=6$ )، گروه شاهد وابسته ( $n=13$ ) و سه گروه تیمار دارویی با بوپروپیون با دوزهای ۰/۲۵ ( $n=6$ )، ۱/۲۵ ( $n=7$ ) و ۲/۵ ( $n=12$ ) میلی‌گرم/میلی میکرولیتر/دقیقه در VTA تقسیم شدند. در گروه شاهد و گروه کنترل وابسته، سالی‌به‌عنوان حامل دارو تزریق شد. در گروه کنترل دست نخورده هیچ تزریقی در VTA وجود نداشت.

### ۲) جراحی با دستگاه استریوتاکسی

موش‌ها با مخلوطی از کتامین (20 mg/kg) و رومپون (10mg/kg) بی‌هوش شده و در دستگاه استریوتاکسی (Narishige, Japan) قرار می‌گرفتند. سرسوزن‌های با نمره ۲۳ به‌عنوان کانول راهنما در هسته VTA براساس مشخصات اطلس پاکسینوس و واتسون (فاصله از برگما ۶- میلی‌متر، فاصله از خط میانی ۰/۵ میلی‌متر، فاصله از سطح تراز صفر اطلس ۸ میلی‌متر) قرار می‌گرفت (۲۸). کانول‌ها تعبیه شده در استخوان جمجمه با کمک آکریل دندانپزشکی سرد فیکس می‌شد. برای تزریق در هسته VTA از سرسوزن با نمره ۲۷ استفاده می‌شد. الکتروود تزریق به لوله پلی اتیلن و سر دیگر آن هم به سرنگ همیلتون مناسب متصل می‌شد. جراحی‌ها و تزریقات در شرایط استریل

تغییرات و برهم خوردگی این سیستم یکی از دلایل تداوم وابستگی و برگشت فرد وابسته به مصرف مجدد ترکیبات اوپیوئیدی است (۸،۹). تغییرات در نوروترانسمیترهای نورآدرنژیک و سروتونرژیک همچنین در وابستگی اوپیوئیدی و غیر اوپیوئیدی و نیز بروز علائم محرومیت از ترکیب وابسته شده، نقش دارند (۱۰). از طرفی نشان داده شده است که برخی از داروهای ضدافسردگی مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین مثل فلاوکسامین (fluvoxamine) و سرتالین (sertraline) شدت علائم فیزیکی محرومیت اوپیوئیدی ناشی از نالوکسان را کاهش می‌دهند (۱۱). هسته VTA یک هسته دوپامینرژیک بوده و نقش کلیدی در رفتارهای پاداش طبیعی و تقویت غیرطبیعی آن دارد. سازش‌های بلند مدت و کوتاه مدت در VTA در وابستگی نقش داشته و این سازش‌ها با تغییرات در کارآیی سیناپس‌های آن اتفاق می‌افتد (۱۲). بخشی از رفتارهای برگشت به اعتیاد نیز نتیجه تغییرات عملکردی در سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک است که از تحریک مداوم دوپامین ناشی می‌شود (۱۳).

بوپروپیون یک داروی ضدافسردگی آتیپیک است که میزان موفقیت در ترک سیگار را افزایش می‌دهد و علی‌رغم طبقه بندی آن در دسته داروهای ضد افسردگی به عنوان داروی ترک سیگار استفاده می‌شود. مکانیسم کاهش افسردگی و اثرات ترک سیگار بوپروپیون هنوز به روشنی شناخته نشده است. این دارو می‌تواند به‌طور موثری آنتاگونیست گیرنده‌های نوع نیکوتینی استیل کولین و همچنین مهارکننده بازجذب سیناپسی دوپامین و نورآدرنالین باشد (۱۴). عمل ترکیبی مهارکنندگی این ناقلین و گیرنده‌های نوروترانسمیترها شاید دلیلی باشد برای این‌که بوپروپیون بتواند داروی خوبی برای ترک سیگار و افسردگی باشد (۱۵). مطالعات اخیر نشان داده اند که بوپروپیون می‌تواند فعالیت پاداش مغزی را در افراد سیگاری به‌طور موثری کاهش دهد (۱۶). علی‌رغم توان این دارو در توقف وابستگی به سیگار یکسری عوارض جانبی نیز برای آن ذکر شده است که مکانیسم‌های پیچیده ای دارد (۱۷).

اعتیاد به اوپیوئیدها یک ناهنجاری نامنظم مغزی پیچیده با دلایل اجتماعی و فیزیولوژیک است. مکانیسم توسعه وابستگی و بازگشت به مصرف اوپیوئیدی هنوز مشخص نشده است. سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک نقش کلیدی را در مراحل پاداش و تقویت دارد اما شواهد دیگری مبنی بر درگیری نوروترانسمیترهای غیر دوپامینی وجود دارد. نشان داده شده است که بکارگیری نوروترانسمیترهای استیل کولین، سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین می‌تواند وابستگی به مرفین را تعدیل کنند (۲۱-۱۸). اگرچه ساختار داروهای ضدافسردگی در هر گروه از آن‌ها دارای تشابهاتی است و انتظار می‌رود دارای اثرات مشابهی باشند ولی تحقیقات

## ۵) تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های حاصل از رفتارهای ثبت شده در هر دقیقه برای موش‌های گروه‌های مختلف جمع شده و مورد آنالیز آماری قرار می‌گرفت. داده‌های حاصل از نظر پراکندگی با آزمون کولموگراف-اسمیرنوف آنالیز شده و آزمون مناسب آماری انتخاب می‌شد. تفاوت بین میانگین رفتارهای مشاهده شده در درون گروه‌ها و بین گروه‌ها با آنالیز آماری Kruskal-Wallis One-Way ANOVA مورد ارزیابی قرار گرفت.

## یافته‌ها

## ۱) رفتارهای محرومیت از مرفین در گروه‌های کنترل

در این تحقیق دو گروه کنترل وجود داشت. گروه اول کنترل گروهی از موش‌ها بودند که هیچگونه جراحی نداشته و وابستگی به مرفین هم نداشتند. در این موش‌ها تزریق نالوکسان هیچگونه علائم محرومیت از مرفین را نشان نداد. گروه دوم کنترل موش‌هایی بودند که تحت جراحی استریوتاکسی قرار می‌گرفتند ولی وابستگی به مرفین در آن‌ها القاء نمی‌شد. در این موش‌ها نیز تزریق نالوکسان هیچگونه علامت وابستگی را موجب نگردید. به این ترتیب جراحی و کانول گذاری در درون هسته VTA اثری بر روی بروز رفتار در حیوانات نداشته است.

## ۲) رفتارهای محرومیت از مرفین در گروه شاهد و گروه کنترل وابسته

گروه شاهد در این تحقیق حیواناتی بودند که ابتداء جراحی استریوتاکسی روی آن‌ها انجام می‌گرفت و پس از طی دوران نقاهت تحت پروتوکل وابسته سازی به مرفین قرار می‌گرفتند. در این گروه از موش‌ها بجای داروی بوپروپیون حامل دارو یا سرم فیزیولوژیک در هسته VTA تزریق شده و مطابق روند مربوط به گروه‌های تیمار نالوکسان دریافت داشته و سپس رفتارهای حاصله مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. چون این موش‌ها وابسته بودند و از طرفی در موش‌های گروه کنترل هیچگونه علامت محرومیت از مرفین قابل ثبت نبود، بنابراین در موش‌های شاهد رفتارهای محرومیت مشاهده شده به عنوان معیار مقایسه آماری برای داده‌های حاصل از گروه‌های تیمار خواهد بود. مقایسه آماری بین رفتار صفر در موش‌های کنترل جراحی شده و شاهد آورده نشده است.

## ۳) رفتارهای محرومیت از مرفین در گروه‌های شاهد و تیمارهای دارویی

## الف) رفتار فرار از قفس یا پرش

رفتار فرار از قفس از رایج ترین رفتارهای قابل مطالعه در محرومیت از مواد وابسته شده می‌باشد. در شکل ۱ نمودار ستونی

انجام می‌شدند. بعد از جراحی حیوانات حداقل یک هفته دوره نقاهت را طی کرده و سپس مورد آزمایش قرار می‌گرفتند. تمام آزمایش‌ها و روش‌ها بر اساس کدهای حفاظت آزمودنی‌های حیوانی طراحی و اجرا شده و معاهدات هلسینکی در باره کار با حیوانات آزمایشگاهی مد نظر قرار می‌گرفت. مراحل مربوط به اجرای آزمایشات در کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی و زیستی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه طرح و مورد تایید قرار گرفته بود.

## ۳) داروها و مواد شیمیایی استفاده شده

مرفین سولفات (شرکت تماد، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید (سیگما آلدریج، آمریکا)، بوپروپیون هیدروکلراید (DiPharma، ایتالیا، اهدایی شرکت داروسازی دکتر عبیدی، ایران). داروها در سرم فیزیولوژی استریل (رازی، ایران) حل شده و استفاده می‌شدند. برای بی‌هوشی از مخلوط کتامین (Ketanest, Parke-20 mg/Kg, Davies, Freiburg, Germany) و گزایلازین یا رومپن (Bayer, Leverkusen, Germany, 10 mg/kg) استفاده می‌شد. نمک‌های مورد استفاده برای تهیه بافر فسفات، فرمالین استفاده شده برای تثبیت بافتی و رنگ‌های لازم برای رنگ آمیزی مقاطع بافتی از شرکت Merck آلمان تهیه شده بودند.

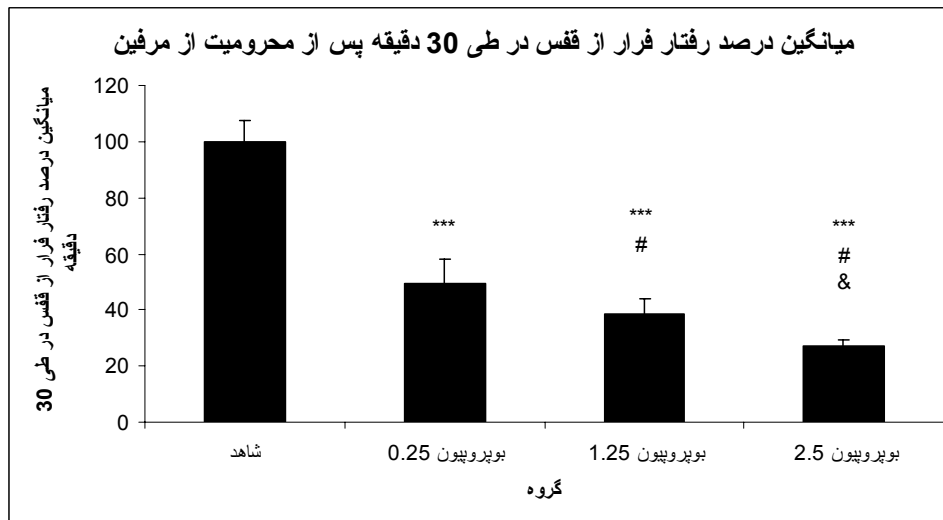
## ۴) دستور العمل القاء وابستگی به مرفین

وابستگی به مرفین تحت پروتکل استاندارد انجام می‌شد. مرفین به صورت داخل صفاقی ۳ بار در روز و به صورت افزایشی با فاصله چهار ساعت و در چهار روز متوالی تزریق می‌شد (ساعات ۸:۰۰، ۱۲:۰۰ و ۱۶:۰۰). دوزها افزایشی و به ترتیب زیر بودند [آرقام داخل پرانتز mg/Kg]: روز اول (۱۵، ۱۵، ۲۰)، روز دوم (۲۰، ۲۰، ۲۵)، روز سوم (۲۵، ۲۵، ۳۰)، و روز چهارم (۳۰، ۳۰، ۳۰). دوز روز چهارم تا انجام آزمایش حفظ می‌شد. گروه‌های کنترل سرم فیزیولوژی را با همین برنامه دریافت می‌کردند. در روز پنجم علائم محرومیت از مرفین ناشی از تزریق زیر جلدی نالوکسان (1.2 mg/kg) نیم ساعت بعد از آخرین دریافت مرفین ثبت می‌شد (۲۹).

برای تشخیص اثر حاد بوپروپیون روی رفتارهای محرومیت مرفین ناشی از نالوکسان، دوزهای مختلف بوپروپیون ۰/۲۵، ۱/۲۵ و ۲/۵ (mg/μl/min) در درون هسته VTA نیم ساعت قبل از نالوکسان تزریق می‌شد. علائم محرومیت به طور مداوم مشاهده و به طور زنده در هر دقیقه ثبت وضبط می‌شدند. موش‌ها قبل از آزمایش ۱۰ دقیقه در جعبه مخصوص آزمایش به منظور سازش قرار می‌گرفتند. در هر دقیقه رفتارهایی چون فرار از قفس، جویدن، افتادگی پلک، اسهال، ادرار، مدفوع، بیقراری و لیسیدن آلت مورد بررسی قرار می‌گرفت. رفتارها با سه دوربین دیجیتالی از زوایای مختلف برای آنالیز متعاقب ضبط می‌شدند.

فرار از قفس در موش‌های هر گروه نشان می‌دهد بوپروپیون به صورت وابسته به دوز قادر است میزان رخداد این رفتار را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد.

مربوط به این رفتار در موش‌های شاهد و تیمارهای دارویی آورده شده است. در صورتی که میانگین رخداد این رفتار در گروه شاهد را ۱۰۰ درصد فرض کنیم، مقایسه آماری میانگین رخداد رفتار

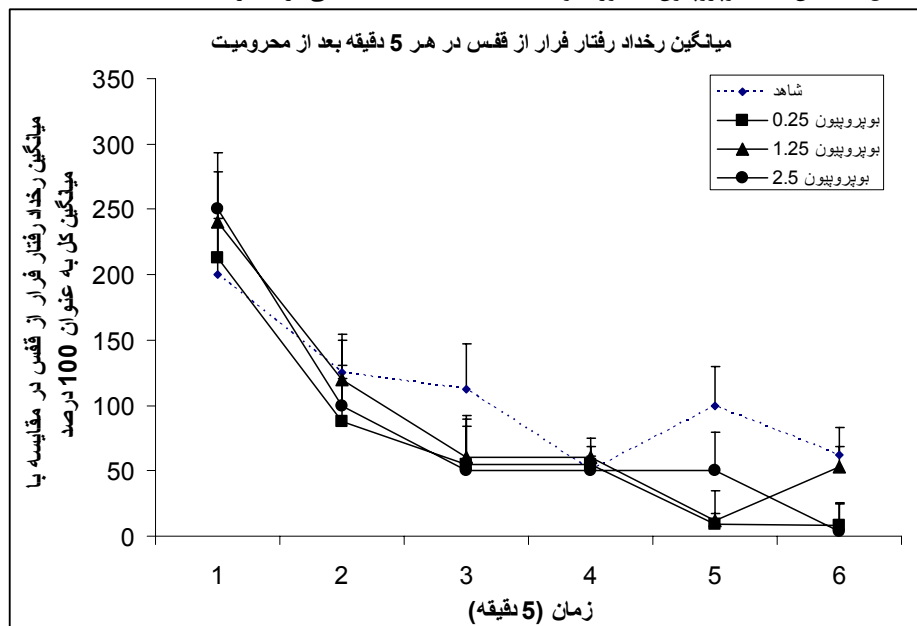


شکل شماره (۱): نمودار مقایسه میانگین رخداد فرار از قفس در موش‌های شاهد و تحت تیمار داروی بوپروپیون با آزمون آماری one-way ANOVA.

\*\*\* تفاوت آماری با  $p < 0.001$  نسبت به گروه شاهد، # تفاوت آماری با  $p < 0.05$  نسبت به گروه تیمار بوپروپیون ۰/۲۵، & تفاوت آماری با  $p < 0.05$  نسبت به گروه تیمار بوپروپیون ۱/۲۵.

به دوز قادر است میزان رخداد این رفتار را کاهش دهد و این کاهش در هر نقطه نمایشی نسبت به گروه شاهد و دوز بالاتر اختلاف معنی‌داری دارد.

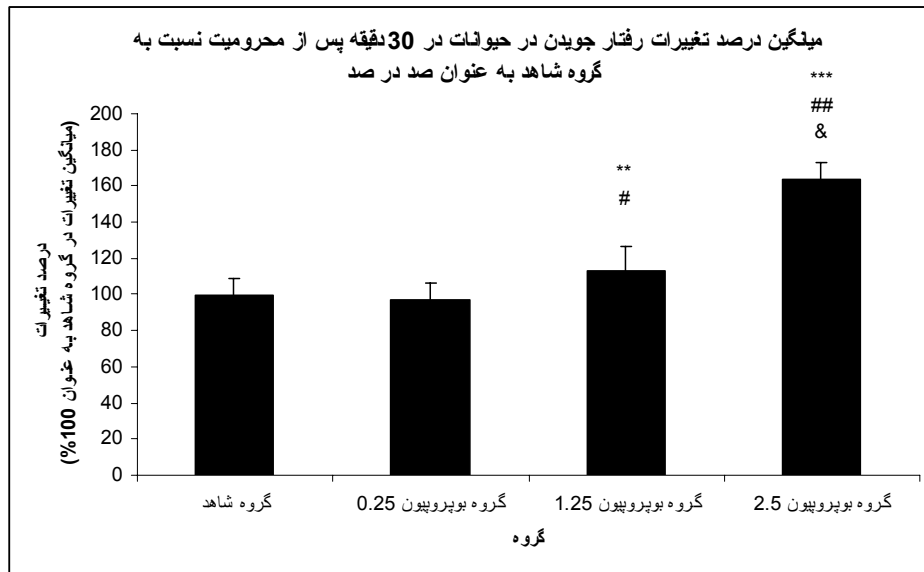
در شکل شماره ۲ نمودار تغییرات رفتار فرار از قفس در هر پنج دقیقه به‌صورت میانگین در هر گروه نشان داده شده است. همچنان‌که در شکل مشخص است بوپروپیون به‌صورت وابسته



شکل شماره (۲): نمودار میانگین تغییرات در رفتار فرار از قفس در گروه‌های مختلف موش‌های تحت آزمایش در بازه‌های زمانی ۵ دقیقه‌ای. در این نمودار میانگین رخداد در کل زمان گروه شاهد به عنوان صد در صد انتخاب شده و تغییرات رفتار نسبت به آن مقایسه شده است.

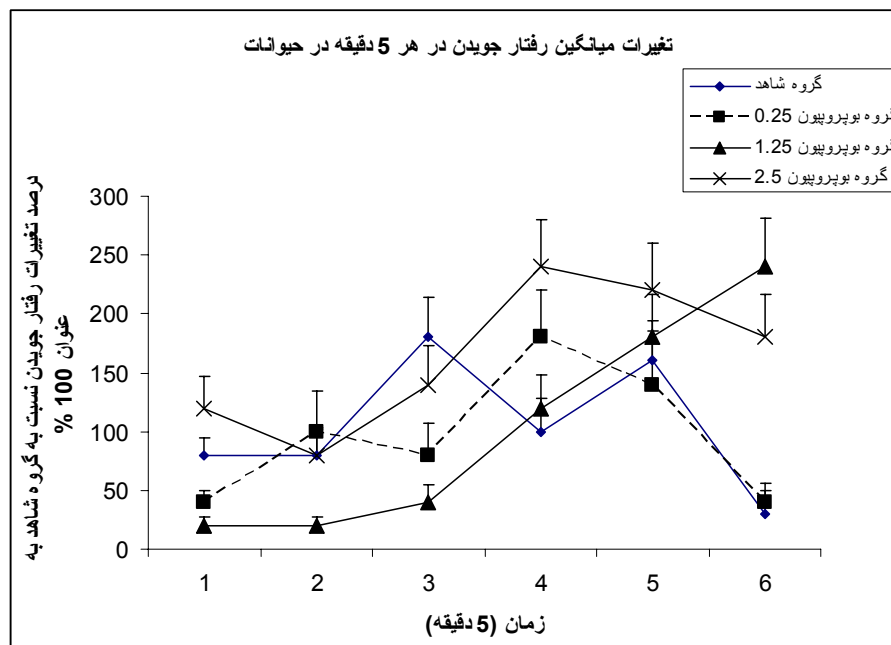
در این نمودار دیده می‌شود با افزایش دوز داروی بوپروپیون میزان رخدادهای رفتار افزایش می‌یابد و این افزایش نسبت به گروه کنترل و نیز دوزهای بیشتر نسبت به دوزهای کمتر به‌طور آماری معنی‌دار است.

(ب) رفتار جویدن رفتار جویدن حرکتی است که در محرومیت از ترکیبات وابسته کننده ظاهر می‌شود. در شکل ۳ نمودار تغییرات رفتار جویدن در حیوانات گروه‌های مختلف آورده شده است. همچنان‌که



شکل شماره (۳): نمودار مقایسه میانگین رخدادهای رفتار جویدن در موش‌های شاهد و تحت تیمار داروی بوپروپیون

\*\*\* تفاوت آماری با  $p < 0.001$  نسبت به گروه شاهد، \*\* تفاوت آماری با  $p < 0.01$  نسبت به گروه شاهد، # تفاوت آماری با  $p < 0.05$  نسبت به گروه تیمار بوپروپیون 0.25، ### تفاوت آماری با  $p < 0.0001$  نسبت به گروه تیمار بوپروپیون 1.25، & تفاوت آماری با  $p < 0.05$  نسبت به گروه تیمار بوپروپیون 2.5.



شکل شماره (۴): نمودار میانگین تغییرات در رفتار جویدن در گروه‌های مختلف موش‌های تحت آزمایش در بازه‌های زمانی ۵ دقیقه‌ای. در این نمودار میانگین رخدادهای رفتار جویدن در کل زمان گروه شاهد به عنوان صد در صد انتخاب شده و تغییرات رفتار نسبت به آن مقایسه شده است.

## بحث و نتیجه گیری

اعتیاد به مواد در انسان فرآیند پیچیده ای است که در حال حاضر دیگر به عنوان سوء رفتار نبوده و نوعی بیماری جسمی تلقی می‌شود. مصرف مجدد و نیز کاوش برای یافتن داروی وابسته شده از علایم اصلی وابستگی بوده و محرومیت از عامل وابسته شده موجب بروز رفتارهای خاصی می‌گردد (۳۰). تحقیقات در خصوص بسیاری از داروهای وابسته کننده به کاهش علایم و برطرف ساختن بروز علایم ختم می‌شود تا با کم شدن علایم مذکور شوق و گرایش برای مصرف مجدد کاهش یابد. در این تحقیق مشخص شده است که بوپروپیون برخی علایم را کاهش و برخی را نیز افزایش می‌دهد و با برهم زدن الگوی بروز برخی رفتارها می‌تواند داروی جالب توجهی برای موارد درمانی سوء مصرف مواد باشد.

همچنان‌که در مقدمه بیان شد، مشخص شده است که بوپروپیون از طریق گیرنده‌های مختلف عمل می‌کند و بر روی سطح دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین سیناپسی می‌تواند تاثیرگذار باشد. البته بیشتر جنبه‌های ضد افسردگی دارو نیز به افزایش سطح دوپامین و نورآدرنالین توسط بوپروپیون نسبت داده می‌شود (۳۱). بوپروپیون از این نظر که روی چندین گیرنده نوروترانسمیتر اثر می‌گذارد شاید در بین داروها از داروهای شاخصی باشد. به این ترتیب با توجه به اثرات متفاوت این دارو روی چندین گیرنده انتظار می‌رود اثرات آن روی رفتارهای جمع‌بندی شونده مثل رفتارهای محرومیت از مرفین از پیچیدگی‌های قابل توجهی برخوردار باشد. از سالیان قبل محققان می‌دانستند که در هنگام بروز علایم محرومیت از مرفین میزان دوپامین مغز افزایش یافته و این افزایش با رفتارهای حرکتی مثل پرش یا فرار از قفس ارتباط مستقیمی دارد (۳۲). البته رفتارهای حرکتی در بیماری‌هایی مثل پارکینسون نیز، بیانگر نقش بسیار مهم دوپامین مغز در بروز یا بقاء این نوع رفتارها بوده و با توجه به درگیری هسته‌های مربوطه احتمال تداخلات دوپامینی در رفتار پرش دور از انتظار نیست. البته مطالعات دکتر زرین دست و همکاران وی روی رفتار پرش در موش‌های وابسته به مرفین بیانگر کاهش این رفتار تحت تاثیر فعال شدن گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی است (۳۳). اگرچه برخی مطالعات نشان داده اند که بروز رفتارهای حرکتی در غیاب دوپامین در مغز به تاخیر افتاده و

اهمیت دوپامین در بروز این رفتارها مورد تایید قرار می‌گیرد (۳۴) اما به نظر می‌رسد گیرنده‌های دخیل در بروز این رفتار در حالت طبیعی و حالت وابستگی تفاوت داشته و رفتار پرش یا فرار از قفس در موش‌های وابسته به مرفین پس از بروز محرومیت توسط نالوکسان کاهش می‌یابد. مطالعه Joshi و همکاران نیز نشان داده است که تیمار مزمن و حاد با بوپروپیون در موش‌های وابسته می‌تواند بروز رفتار پرش یا فرار از قفس در موش‌های وابسته را کاهش دهد (۳۵). در این مطالعه نیز میزان رفتار فرار از قفس در تزریق بوپروپیون کاهش یافت و به نظر می‌رسد این یافته موید درگیری گیرنده D1 و D2 دوپامینی در این رفتار وابستگی به مرفین باشد.

درخصوص رفتار جویدن نیز برخی مطالعات رفتاری در موش‌ها درخصوص اثرات بوپروپیون روی رفتار جوشی صورت گرفته است. تزریق SK&F 83959 که یک آگونیست گیرنده نوع شبه D1 دوپامینی است موجب تحریک رفتار جوشی در موش می‌گردد (۳۶). تغییر گیرنده‌ها در تیمارهای روی گیرنده‌های دوپامینی نیز نشان داده است که نقش گیرنده‌های نوع شبه D1 دوپامینی در بروز رفتار جویدن بیشتر از بقیه گیرنده‌ها است (۳۷). این در حالی است که اگر میزان گیرنده‌های نوع D2 افزایش یافته و گیرنده‌های نوع D1 دوپامینی کم یا وجود نداشته باشند رفتار جویدن عملاً متوقف یا کاهش معنی‌داری خواهد یافت. مطالعات اتورادیوگرافی موید چنین عملکردی از گیرنده‌های دوپامینی در استریاتوم است (۳۸). البته برخی یافته‌ها موید تعامل گیرنده‌های دوپامینی در بروز و تداوم رفتار جویدن در حیوانات تحت آزمایش می‌باشد (۳۹). در نتایج تحقیق حاضر نیز میزان رفتار جویدن در موش‌های وابسته به مرفین تحت تاثیر بوپروپیون در هسته VTA افزایش یافته و احتمالاً این افزایش از طریق گیرنده‌های D1 دوپامینی صورت می‌گیرد.

به نظر می‌رسد داروی بوپروپیون می‌تواند برای کاهش برخی از علایم محرومیت از مرفین در موارد وابستگی به مرفین موثر بوده و با توجه به اثرات آن در روی سایر گیرنده‌های نوروترانسمیترها استفاده از آن در کنترل رفتارهای محرومیت از مرفین مفید باشد.

## References

1. McRobbie H, Thornley S. [The importance of treating tobacco dependence]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61: 620-8.
2. Bosetti C, Gallus S, Peto R, Negri E, Talamini R, Tavani A, et al. Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 2008;167: 468-73.

3. Stead LF, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 18;(3):CD005231.
4. Hebert R. What's new in Nicotine & Tobacco Research? *Nicotine Tob Res* 2009;11: 577-83.
5. Lerman C, Patterson F, Berrettini W. Treating tobacco dependence: state of the science and new directions. *J Clin Oncol* 2005;23: 311-23.
6. Benowitz NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009;49: 57-71.
7. Kieffer BL, Simonin FT. Molecular Mechanisms of Opioid Dependence by Using Knockout Mice. In *Molecular Biology of Drug Addiction*, 2003; pp. 3-25.
8. Herz A, Blasig J. [Opiate addiction: New perspectives in research (author's transl)]. *Nervenarzt* 1979;50: 205-11.
9. Ramsey NF, Van Ree JM. Reward and abuse of opiates. *Pharmacol Toxicol* 1992;71: 81-94.
10. Lichtermann D, Franke P, Maier W, Rao ML. Pharmacogenomics and addiction to opiates. *Eur J Pharmacol* 2000;410: 269-79.
11. Gray AM. The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: A combined in vivo cerebral microdialysis and behavioural study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12: 245-54.
12. Kauer JA. Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol* 2004;66: 447-75.
13. Self DW. Dopamine Receptor Subtypes in Reward and Relapse. In *The Dopamine Receptors*, ed. Humana Press, New York 2010; pp. 479-524.
14. Mansvelder HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, McGehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Biochem Pharmacol* 2007;74: 1283-291.
15. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2006;12: 178-207.
16. Weinstein A, Greif J, Yemini Z, Lerman H, Weizman A, Even-Sapir E. Attenuation of cue-induced smoking urges and brain reward activity in smokers treated successfully with bupropion. *Journal of psychopharmacology*. 2010;24(6):829-38.
17. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6: 159-66.
18. Cami J, Farré M. Mechanisms of disease Drug Addiction. *New England Journal of Medicine* 2003;349: 975-86.
19. Maldonado R. *Molecular Biology of Drug Addiction*. Totowa, New Jersey: Humana Press. 2003; p.358.
20. Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Gessa GL. Dramatic depletion of mesolimbic extracellular dopamine after withdrawal from morphine, alcohol or cocaine: a common neurochemical substrate for drug dependence. *Ann N Y Acad Sci* 1992;654: 513-16.
21. Vetulani J. Drug addiction. Part III. Pharmacotherapy of addiction. *Pol J Pharmacol* 2001;53: 415-34.
22. Waldmeier PC. Effects of chronic antidepressant treatment on pre- and post-synaptic dopaminergic mechanisms. A short review of the literature and some complementary experiments. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984;36: 201-16.
23. Jones CN, Howard JL, McBennett ST. Stimulus properties of antidepressants in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;67: 111-8.

24. Balsara JJ, Jadhav SA, Gaonkar RK, Gaikwad RV, Jadhav JH. Effects of the antidepressant trazodone, a 5-HT 2A/2C receptor antagonist, on dopamine-dependent behaviors in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;179: 597-605.
25. Reichel CM, Murray JE, Grant KM, Bevins RA. Bupropion attenuates methamphetamine self-administration in adult male rats. *Drug Alcohol Depend* 2009;100: 54-62.
26. Elkashef A, Vocci F, Hanson G, White J, Wickes W, Tiihonen J. Pharmacotherapy of methamphetamine addiction: an update. *Subst Abus* 2008;29: 31-49.
27. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, Li SH, Holmes T, Smith EV, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):1162-70.
28. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego, CA: Academic Press Inc 2005.
29. Bläsing J, Herz A, Reinhold K, Zieglängsberger S. Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. *Psychopharmacology* 1973;33: 19-38.
30. Tyndale R. Drug addiction: a critical problem calling for novel solutions. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83: 503-6.
31. Wolf K. Approval of the noradrenaline dopamine reuptake inhibitor bupropion for the treatment of depression. *Depressionen: Noradrenalin-dopaminwiederaufnahmehemmer bupropion zugelassen* 2007;33: 206.
32. Blasig J, Gramsch C, Laschka E, Herz A. The role of dopamine in withdrawal jumping in morphine dependent rats. *Arzneimittelforschung* 1976;26: 1104-106.
33. Zarrindast MR, Habibi M, Borzabadi S, Fazli-Tabaei S, Hossein Yahyavi S, Rostamin P. The effects of dopamine receptor agents on naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur J Pharmacol* 2002;451: 287-93.
34. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215: 127-34.
35. Joshi D, Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK. Protective effect of bupropion on morphine tolerance and dependence in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26: 623-26.
36. Downes RP, Waddington JL. Grooming and vacuous chewing induced by SKF 83959, an agonist of dopamine 'D1-like' receptors that inhibits dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Eur J Pharmacol* 1993;234: 135-36.
37. Ikeda H, Adachi K, Hasegawa M, Sato M, Hirose N, et al. Effects of chronic haloperidol and clozapine on vacuous chewing and dopamine-mediated jaw movements in rats: evaluation of a revised animal model of tardive dyskinesia. *J Neural Transm* 1999;106: 1205-216.
38. Knable MB, Hyde TM, Egan MF, Tosayali M, Wyatt RJ, Kleinman JE. Quantitative autoradiography of striatal dopamine D1, D2 and re-uptake sites in rats with vacuous chewing movements. *Brain Res* 1994;646: 217-22.
39. Naidu PS, Kulkarni SK. Differential role of dopamine D1 and D2 receptors in isoniazid-induced vacuous chewing movements. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22: 747-51.