مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره نهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۹، ۲۸۰-۲۷۳

تعیین ارتباط بین وابستگی به مورفین و تغییرات هیستوپاتولوژیک مغزی در موش صحرایی

رضا ملک‌پور افشار[۱]، رستم سیف‌الدینی[۲]، احسان کوهپایه‌زاده‌اصفهانی[۳]، نوذر نخعی[۴]، طاهره اسلام‌منش[۵]

دریافت مقاله: ۸۸/۷/۲۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۱۲/۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۹/۳/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۹/۴/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: سیستم عصبی مرکزی، یکی از اولین هدف‌های آسیب در سوء مصرف مواد مخدر می‌باشد. مواد اپیوئیدی شایع‌ترین داروهایی هستند که مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند، ولی اطلاعات کمی درباره اثرات جانبی آنها بر روی ساختارهای مغز وجود دارد. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات پاتولوژیک وابسته به مورفین؛ در موش‌های صحرایی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۴۸ موش صحرائی نر از نژاد ویستار به ۶ گروه یکسان تقسیم گردیدند. گروه‌های وابسته (۳ گروه) ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر مورفین در آب آشامیدنی برای ۷، ۲۸ و ۵۶ روز دریافت کردند، گروه‌های کنترل (۳ گروه) محلول ساکاروز در آب آشامیدنی برای مدت مشابه دریافت نمودند. مطالعات هیستوپاتولوژیک از نظر معیارهای آسیب مغزی روی نمونه‌های سیستم عصبی مرکزی نواحی کورتکس پیشانه‌ای، آهیانه و هیپوکامپ انجام شد. تعداد نورون‌ها و معیارهای بافت‌شناسی آسیب مغزی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: کاهش قابل توجه نورون‌ها در لوب‌های مغزی پیشانی و آهیانه‌ای و ناحیه هیپوکامپ که حساس‌ترین نواحی مغزی در مواجه با آسیب می‌باشند، دیده شد. همچنین مطالعه حاضر یک ارتباط چشمگیر بین مدت زمان مصرف مورفین و کاهش تعداد نورون‌ها را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که مواد اپیوئیدی می‌توانند بعد از مصرف طولانی مدت، آسیب نورونی به شکل کاهش تعداد نورون‌ها و آتروفی بافت مغزی ایجاد کنند. این تغییرات در سوءمصرف مزمن شدیدتر است. از آن جایی که آتروفی مغزی شایع‌ترین نمای پاتولوژی در دمانس است، بررسی‌های بیشتر برای یافتن رابطه احتمالی بین دمانس و اعتیاد به مواد اپیوئیدی پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: وابستگی، سیستم عصبی مرکزی، هیستوپاتولوژی، مورفین، موش صحرایی

۱- دانشیار گروه آموزشی پاتولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲- استادیار گروه آموزشی نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۴- دانشیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۵- (نویسنده مسئول) پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تلفن: ۰۳۴۱-۲۲۳۳۶۰۰، دورنگار: ۰۳۴۱-۲۲۳۲۶۰۰، پست الکترونیکی: dr.eslammanesh@yahoo.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

مقدمه

ترکیبات اپیوئیدی مثل مورفین و هروئین از شایع‌ترین ترکیباتی هستند که مورد سوءاستفاده دارویی قرار می‌گیرند [۱]. بر اساس گزارشات بین‌المللی، ایران بالاترین میزان از معتادان به مواد مخدر را در جهان دارد که معادل ۲/۸٪ از جمعیت بالای ۱۵ سال می‌باشد [۲] سیستم مغز و اعصاب یکی از اولین هدف‌هایی هستند که به وسیله این ترکیبات آسیب می‌بینند [۳]. بافت مغزی که در برابر اثرات مورفین قرار می‌گیرد، به طور قابل توجهی متفاوت از بافت مغزی طبیعی می‌باشد. علت این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تغییرات حاصل از این ترکیبات روی فعالیت‌های متابولیک، رسپتوری، تغییرات ژنی و پاسخ به محرک‌های محیطی باشد [۴]. تاکنون مطالعات زیادی به بررسی اثرات سوءاستفاده از داروهای مختلف و از جمله اپیوئیدها پرداخته‌اند اما اغلب این مطالعات روی تغییرات بیوشیمیایی ساختاری و همچنین رادیولوژی در مغز معطوف شده‌اند [۷-۵]. یک یافته دیگر در رابطه با اثرات اپیوئیدها، سمیت تأخیری این مواد در بیمارانی است که به منظور کنترل دردهای سرطانی به مدت طولانی مدت از این ترکیبات استفاده می‌کنند [۸]. با توجه به محدود بودن مطالعات پاتولوژیک در زمینه سوءمصرف اپیوئیدها و عدم وجود مطالعه حیوانی برای بررسی سمیت تأخیری، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین وابستگی به مورفین و تغییرات پاتولوژیک مغز با تأکید به طول مدت وابستگی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

برای این مطالعه تجربی ۴۸ موش صحرایی نر ۱۶ ماهه با میانگین وزن ۲۳۰ گرم از نژاد ویستار انتخاب گردید. تمامی موش‌ها تحت شرایط زیستی و غذایی استاندارد (بر اساس European Community Guidelines) نگهداری شدند. در این مطالعه، دریافت مورفین در نمونه‌های حیوانی به صورت خوراکی بود [۹].

از ابتدا موش‌ها به شش گروه ۸ تایی تقسیم گردیدند: ۳ گروه از موش‌ها به روش استاندارد و بین‌المللی، با افزایش تدریجی غلظت مرفین خوراکی، معتاد شدند [۱۱-۱۰]. گروه‌های مطالعه به شرح زیر بود: گروه یک یا «گروه وابسته برای ۷ روز»: که با محلول ۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر از مورفین در آب آشامیدنی برای مدت ۷ روز تغذیه گردیدند. گروه دو یا "گروه وابسته برای ۲۸ روز": حیوانات در این گروه، محلول ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر مورفین در آب آشامیدنی خود را برای مدت ۴۸ ساعت اول این مطالعه دریافت نمودند. مقدار مورفین بعد از آن هر ۴۸ ساعت ۰/۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر افزایش داده شد، به طوری که روز سوم و چهارم ۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و روز پنجم و ششم ۰/۳میلی‌گرم در میلی‌لیتر مورفین در آب آشامیدنی موش‌ها حل گردید. از روز هفتم به بعد، موش‌ها با حداکثر مقدار مورفین (۰/۴میلی‌گرم در میلی‌لیتر) تا پایان هفتهٔ چهارم تغذیه گردیدند.

گروه سوم یا «گروه وابسته برای ۵۶ روز»: در این گروه، مصرف مورفین همانند گروه دوم شروع گردیده و از روز هفتم تا پایان هفته هشتم با حداکثر دوز مورفین (۰/۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) تغذیه گردیدند.

در آب آشامیدنی تمامی گروه‌ها ساکاروز به میزان ۰/۳٪ (۳ گرم در لیتر) اضافه گردید. علت این کار از بین بردن مزهٔ تلخ مورفین و قابل آشامیدن نمودن آب مصرفی موش‌ها بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

از گروه‌های دوم و سوم، در روز ۲۱ مطالعه (پایان هفتهٔ سوم) به طور تصادفی ۱۰٪ موش‌ها خارج گردیده و بعد از تزریق نالوکسان ۲ میلی‌گرم در هر کیلوگرم، از نظر بروز علایم سندرم محرومیت از مورفین مورد بررسی قرار گرفتند. علایم محرومیت مشاهده شده در موش‌های وابسته به مورفین عبارت بودند: پرش، لرزش سر، اسهال، تحریک‌پذیری، لرزش پنجه، افتادگی پلک،کشیدگی بدن و به هم خوردن دندان‌ها. بروز ۴ علامت یا بیشتر در مدت ۲۰ دقیقه جهت اثبات وابستگی به مورفین، کافی می‌باشد [۱۲].

در سه گروه کنترل، موش‌های صحرایی فقط محلول ساکارز ۰/۳٪ را برای مدت ۷، ۲۸ و ۵۶ روز مصرف نمودند.

در پایان هر دوره، حیوانات با اتر بیهوش گشته و با تزریق فرمالین در قلب کشته شدند. بعد از انجام کرانیوتومی، مغز حیوانات با دقت از جمجمه خارج گردید. جهت کورسازی مطالعه، تمامی نمونه‌ها با اعداد انتخاب شده از جدول اعداد تصادفی کدگذاری گردیده و جهت بررسی هیستوپاتولوژیک به آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان آموزشی درمانی شهید باهنر کرمان ارسال شدند. در آزمایشگاه جهت یکسان‌سازی محل برداشت، قطعات مورد نظر به ضخامت ۵ میلی‌متر به ترتیب از نواحی ذیل تهیه شد: فواصل ۳/۷-۳/۲ میلی‌متر جلوتر از برگما برای کورتکس پیشانی، ۳/۲ میلی‌متر عقب‌تر از برگما برای کورتکس آهیانه‌ای و هیپوکامپ [۱۳]. مراحل بعدی شامل پاساژ بافتی با دستگاه اتوماتیک (Duplex tissue processor) (Shandon ساخت کشور آمریکا) تهیه بلوک‌های پارافینی، تهیه برش‌های ۵ میکرونی با میکروتوم (Leitz Rotary 1512) و رنگ‌آمیزی استاندارد به روش هماتوکسیلین و ائوزین بود. لام‌ها توسط پاتولوژیست بدون اطلاع ازگروه‌بندی مورد شمارش سلولی قرار گرفتند. جهت یکسان‌سازی شمارش نورونی در نواحی پیشانی و آهیانه‌ای، ۱۰ میدان میکروسکپی (با بزرگ‌نمایی ۴۰۰×) مورد شمارش قرار گرفت و میانگین ثبت شد. در ناحیه هیپوکامپ با توجه به شرایط نورونی متفاوت، شمارش سلولی صرفاً در ناحیه CA1 صورت گرفت [۱۴]. سایر متغیرهای مطالعه شامل وجود یا فقدان نکروز، خونریزی مغزی یا داخل بطنی و ارتشاح سلول‌های التهابی بود. همچنین وزن حیوانات به صورت روزانه اندازه‌گیری و در جداول جداگانه ثبت گردید.

آنالیز آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS-12 انجام گرفت. جهت مقایسه داده‌ها در بین گروه‌ها با توجه به میزان مورفین داده شده و ارزیابی نواحی پیشانی، آهیانه‌ای و هیپوکامپ از روش One-Way Anova و برای Post hoc از آزمون Bonferroni استفاده گردید.

نتایج

در این مطالعه، تفاوت میانگین وزن حیوانات در گروه‌های وابسته و در گروه‌های کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول۱). شمارش نورونی در بخش‌های مختلف در مقایسه بین گروه‌ها با توجه به طول مدت استفاده از مورفین (۷ ،۲۸ و ۵۶ روز)، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه ۱ و گروه کنترل (گروه ۴) نشان نداد. اما در گروه ۲ (یا گروه وابسته به مورفین برای ۲۸ روز) شمارش نورونی در قسمت‌های پیشانی و آهیانه‌ای به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل آن یعنی گروه ۵ کاهش داشت. (به ترتیب با $p<0/001$ و $p=0/02$).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

در مقایسه گروه ۳ با گروه ۶، کاهش نورونی در تمام قسمت‌ها (هیپوکامپ p<۰/۰۰۱، پیشانی p<۰/۰۰۱ و آهیانه‌ای p=۰/۰۲) قابل ملاحظه بود.

برای مقایسه تأثیر طول مدت استفاده از مورفین روی تعداد نورون‌ها، آنالیز آماری بین گروه‌های ۱، ۲ و ۳ انجام شد که نتایج نشان‌دهندهٔ کاهش معنی‌دار تعداد نورون‌ها بین گروه‌های ۱ و ۳ در تمام قسمت‌های مورد بررسی بود؛ هیپوکامپ (p<۰/۰۰۱)، پیشانی (p<۰/۰۰۱) و آهیانه‌ای (p=۰/۰۴۵).

جدول ۱- میانگین وزن حیوانات در گروه‌های وابسته و کنترل

گروه‌ها	میانگین± انحراف معیار	مقدار *P*
گروه ۱ (روز ۷)	۲۲۱/۱±۱۰/۲	NS
گروه ۲ (روز۳۰)	۲۲۸/۴±۱۶/۴	
گروه ۳ (روز۶۰)	۲۴۰/۲±۴۰/۲	
گروه کنترل	۲۳۰/۳±۳۰/۳	

NS= Not significant

در مقایسه بین تعداد نورون‌های قسمت‌های مورد بررسی، بین گروه‌های ۲ و ۳، تنها تفاوت معنی‌دار در نورون‌های هیپوکامپ (p=۰/۰۰۴) قابل مشاهده بود. جدول ۲ میانگین تعداد نورون‌ها را در نواحی مختلف مغز مقایسه می‌کند.

جدول ۲- میانگین تعداد نورون‌ها در نواحی مختلف مغز در گروه‌های وابسته و کنترل

		گروه	میانگین±انحراف معیار	مقدار P
روز ۷	هیپوکامپ	وابسته	۱۲/۶۴±۸۲/۵۷	NS
		کنترل	۹/۶۵±۹۰/۳۷	
	پیشانی	وابسته	۱۲/۸۲±۸۵/۶۲	NS
		کنترل	۱۲/۰۱±۸۹	
	آهیانه‌ای	وابسته	۱۶/۱۵±۸۲/۷۵	NS
		کنترل	۱۰/۸۱±۹۱/۸۷	
روز ۲۸	هیپوکامپ	وابسته	۹/۰۷±۷۴	NS
		کنترل	۱۸/۹±۸۸/۱۲	
	پیشانی	وابسته	۴/۹۸±۶۶/۸۵	۰/۰۰۱<
		کنترل	۳/۱۷±۸/۹۸	
	آهیانه‌ای	وابسته	۱۵/۶۵±۷۴	۰/۰۲
		کنترل	۱۵/۵±۹۴/۳۷	
روز ۵۶	هیپوکامپ	وابسته	۸±۵۵/۵	۰/۰۰۱<
		کنترل	۱۶/۸±۹۴/۶۲	
	پیشانی	وابسته	۵/۵±۷۱/۵	۰/۰۰۱<
		کنترل	۹/۲۱±۸۹/۸۷	
	آهیانه‌ای	وابسته	۶/۳۶±۶۵/۳۷	۰/۰۲
		کنترل	۱۴/۹۶±۹۰/۶۲	

NS= Not significant

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

بحث

استفاده از مواد اپیونیدی در مقادیر بالا و به مدت طولانی، می‌تواند منجر به مشکلات نورولوژیک شدید به علت ایسکمی یا خونریزی در سلول‌های مغزی گردد [۱۵] اما در مطالعه حاضر، تغییرات پاتولوژیک ناشی از آسیب شدید مغزی شامل نکروز، خونریزی و ارتشاح التهابی در هیچ‌کدام از گروه‌ها مشاهده نگردید. در مقادیر مورد استفاده جهت اعتیاد، آسیب‌های شدید مغزی رخ نمی‌دهد و در مطالعات مشابه نیز اشاره‌ای به بروز این تغییرات در این مقادیر نشده است [۱۶]. در مطالعه انجام شده، کاهش سلول‌های نورونی به طور معنی‌داری در نواحی پیشانی و گیجگاهی کورتکس مغزی در موش‌های وابسته به مورفین مشاهده گردید. این نتیجه می‌تواند نشان‌دهندهٔ اثر نوروتوکسیک مورفین باشد که می‌تواند موجب مرگ برنامه‌ریزی شده نورونی زودرس یا آپوپتوز گردد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با تأکید بر طول مدت وابستگی، نشان داد که تجویز در مدت طولانی‌تر مورفین همراه با تغییرات ساختمانی مشخص‌تری بوده است. بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که عارضه نوروتوکسیسیتی مورفین یک عارضه وابسته به مقدار یا در واقع یک مسمومیت دیررس نورونی می‌باشد که منجر به تغییرات ساختمانی قابل توجه در مغز می‌گردد. این ایده در مطالعه Broadbent و همکاران نیز مورد تأکید قرار گرفته است که مسمومیت تأخیری با ترکیبات اپیوئیدی یک عارضه بالقوه در بیماران با متاستازهای دردناک استخوانی می‌باشد که از این ترکیبات در مقادیر بالا و به مدت طولانی جهت کاهش درد استفاده می‌کنند [۸]. با این حال Zohar و همکاران در بررسی خود روی اثرات محافظت‌کنندهٔ مورفین در موش‌های دچار صدمات مغزی، بیان می‌کنند که مصرف مورفین می‌تواند اثرات مفیدی در این زمینه داشته باشد [۱۷]. در بین مطالعات مختلف انجام شده، این تنها مطالعه‌ای است که اثر محافظت‌کننده مرفین روی نورون‌ها را بیان کرده است. مطالعه Pezawas و همکارانش نشان‌دهندهٔ این مطلب می‌باشد که تماس طولانی‌مدت با داروهای اپیوئیدی می‌تواند منجر به تغییرات ساختمانی و همچنین اختلالات عصبی پایدار از جمله توانایی‌های شناختی در افراد وابسته به این ترکیبات گردد[۷]. در مطالعه Li و همکاران، کاهش دانسیته دندریتی در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی به میزان ۲۷٪ نشان داده شد [۱۸] در مطالعه Sklair و همکاران، کاهش نورون‌های دوپامینی ۲۵٪ بوده است [۶].

Lyoo و همکاران در مطالعه خود کاهش تراکم قشر خاکستری را در نواحی پیش پیشانی و همچنین گیجگاهی گزارش نموده و نتیجه‌گیری کردند که علت بروز بیشتر اختلالات رفتاری و عصبی روانشناختی در این افراد، آتروفی مغزی می‌باشد [۱۹]. بررسی دقیق شمارش نورونی در لب‌های پیشانی و آهیانه‌ای در مطالعه حاضر می‌تواند تأییدکنندهٔ نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی و مؤید این مطلب باشد که مصرف مزمن ترکیبات اپیوئیدی از جمله مورفین، می‌تواند منجر به بروز آتروفی مغزی به ویژه در نواحی پیشانی، آهیانه‌ای و گیجگاهی گردد.

یافته دیگری که از نتایج این مطالعه حاصل می‌شود کاهش قابل توجه در نورون‌های هیپوکامپ، از مهم‌ترین قسمت‌های درگیر در یادگیری و حافظه، می‌باشد [۲۰]. در مطالعه Guobin و همکاران گزارش شده است که تماس مزمن با اپیوئیدها می‌تواند موجب کاهش تعداد نورون‌ها و همچنین اختلال در انتقالات سیناپس‌های این ناحیه گردد [۱]. همچنین اثرات پایدار در سیستم شناختی همراه با نقص حافظه و یادگیری در بیماران وابسته به اپیوئید

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

می‌تواند تأییدکننده کاهش نورونی در ناحیه هیپوکامپ باشد [۲۱] که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

از آنجایی که آتروفی مغزی و کاهش تعداد نورون‌ها، یک یافته شایع در بیماران مبتلا به دمانس مغزی می‌باشد و افزایش ابتلا به دمانس در معتادان به اپیونیدها نشان داده شده است [۲۱]، بررسی‌های بیشتر برای یافتن رابطه‌های احتمالی بین دمانس و اعتیاد به اپیوئیدها پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

چنین استنتاج می‌شود که اپیوئیدها از جمله مورفین، ترکیبات نوروتوکسیک بالقوه‌ای می‌باشند که اثرات خود را با کاهش تعداد نورون‌ها که در نهایت منجر به آتروفی مغزی می‌شود، اعمال می‌کنند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر منتج از طرح پژوهشی مصوب شورای پژوهشی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان به شماره ع /۱۷-۸۵ است. نویسندگان مقاله از حمایت‌های مادی و معنوی این مرکز کمال امتنان و سپاس را دارند.

References

[1] Guobin B, Lin K, Haobang L. Morphine and Heroin differentially modulate invivo hippocampal LTP in opiate dependent rat. *Neuropsychopharmacol* 2007; 11(32): 1738-49.

[2] Worl drug report (2008); *Trends in organized crime* 2009; 12(3-4): 325-51.

[3] Borne J, Riascos R, Cuellar H, Vargas D, Rojas R. Neuroimaging in drug and substance abuse part II: opiods and solvents. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16(3): 239-45.

[4] Bierczynska-Krzysik A, Bonar E, Drabik A, Noga M, Suder P, Dylag T, et al. Rat brain proteome in morphine dependence. *Nurochem Int* 2006; 49(4): 401-6.

[5] Boronat M, Garcia-Fuster MJ, Garcia-Sevilla JA. Chronic morphine induces up-regulation of the pro-apoptotic Fas receptor and down-regulation of the anti-apoptotic Bcl-2 oncoprotein in rat brain. *Br J Pharmacol* 2005 134(6): 1263-70.

[6] Sklair-Tavron L, Shi WX, Lane SB, Harris HW, Bunney BS, Nestler EJ. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(20): 11202-7.

[7] Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, et al. Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res* 1998; 83(3): 139-47.

[8] Broadbent A, Glare P. Neurotoxicity from chronic opioid therapy after successful palliative treatment for painful bone metastases. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(5): 520-4.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

[9] Binsack Ralf, Zheng Ming-lan, Zhang Zhan-sai: Chronic morphine drinking establishes morphine tolerance, but not addiction in Wistar rats. *J Zhejiang Univ Sci B* 2006; (7): 892-8.

[10] Badawy AA, Evans CM, Evan M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J pharmacol* 1982; 75(3): 485-91.

[11] Gullert VF, Holtzman SG. Development and maintenance of morphine tolerance in the rat by scheduld access to morphine drinking Solutions. *J pharmacol Exp ther* 1978; 205(3): 539-46.

[12] Karimi-Mobarakah M, Malekpour-Afshar R, Shamsi-Meymandi M, Mahdavi-Jaffari F. Effects of morphine dependency on bone healing in rat. *J Kerman Univ Med Sci* 2004; 11(1): 1-6. [Farsi]

[13] Asadi shekari M, Malekpour Afshar R. kalantaripor TP, Zangiabadi N. Effect of feeding with hilsa fish extract on focal cerebral ischemia In male rat. *J Babol Univ Med Sci* 2007; 8(7): 1-4. [Farsi]

[14] Eftekhar Vagefi H. Shahedi A, Sheibani V, Abbasnejad M, Malekpour R. Neuroprotective effect of post ischemic treatment of Acetylsalicylic acid on CA, hippocampus neurons and spatial Learning in transient MCA occlusion in Rat. *J Med Sci* 2008; 8(4): 357-63. [Farsi]

[15] Kivisaari R, Kahkonen S, Puuskari V, Jokela O, Rapeli P, Autti T. Magnetic resonance imaging of severe, long-term, opiate-abuse patients without neurologic symptoms may show enlarged cerebrospinal spaces but no signs of brain pathology of vascular origin. *Arch Med Res* 2004; 35(5): 395-400.

[16] Atici S, Cinel L, Cinel I, Doruk N, Aktekin M. Akca A, et al. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model . *Int J Neurosci* 2004; 114(8); 1001-11.

[17] Zohar O, Getslev V, Miller AL, Schreiber S, Pick CG. Morphine protects for head trauma induced cognitive deficits in mice. *Neurosci Lett* 2006; 394 (3): 239-42.

[18] Li Y, Wang H, Niul, Zhou Y. Exposure alters the dendritic morphology of pyramidal neurons in visual cortex of rats. *Neurosci Lett* 2007; 418(3): 227-31.

[19] Lyoo IK, Pollack MH, Silveri MM, Ahn KH, Diaz CI, Hwang J, et al. Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 184(2): 139-44.

[20] Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principle of neurology 7th ed. McGrawhill. 2005; pp: 1049-57.

[21] Hamzaee Moghaddam A, Yasemi MT, Seyfaddini RA. Case-control study to detect relationship between opium addiction,cigarette smoking and Alzheimer disease. Thesis, *Kerman Univ Med Sci* 1998. [Farsi]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

Opium Dependency and Histopathologic Changes of Brain in Rat

R. Malekpour Afshar[1], R. Seyfaddini[2], E. Koohpayehzadeh Esfahani[3], N. Nakhaee[4], T. Eslammanesh[5]

Received: 19/10/09 Sent for Revision: 25/02/10 Received Revised Manuscript: 12/06/10 Accepted: 03/07/10

Background and Objectives: Central nervous system is one of the primary targets of the detrimental effects of narcotics. Although opiates are among the most drugs of abuse, little is known about their side effects on the brain structures. Most investigations in this field are about their biochemical or psychological side effects. In this study pathologic changes in morphine dependent rats have been investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, 48 male wistar rats were divided into 6 groups. The dependent groups received 0.4mg/ml morphine in drinking water for 7, 28 and 56 days. The control groups received a solution of saccharose in drinking water for the same periods and then the histological studies of the brain samples were done.

Results: Significant neuronal loss in frontal and parietal lobes and hippocampus was observed. Results also showed a significant relationship between the duration of morphine intake and neuronal loss.

Conclusion: The results of this study, in line with the other studies in this field indicate that opiate drugs might induce neuronal damage after long term exposure. These changes could be more significant in chronic addiction. Since brain atrophy is the most common pathology in dementia, further investigations for finding probable relations between dementia and opiate dependency is suggested.

Key words: Dependency, Central nervous system, Histopathology, Morphine, Rat

Funding: This research was funded by Kerman Neuroscience Research Center (KNRC).

Conflict of Interest: None declared.

Ethical Approval: The Ethics Committee of Kerman University of Medical Sciences approved the study.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-20]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1389.9.4.5.4]

1- Associate Prof., Dept. of Pathology, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Assistant Prof., Dept. of Neurology, Faculty of Medical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- General Practitioner, Faculty of Medical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

4- Associate Prof., Dept. of Social Medicine, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Pathologist, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding autor , Tel: (0341) 2233600, Fax:(0341) 2232600, E-mail: dr.eslammanesh@yahoo.com