مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکي رفسنجان
دوره یازدهم، آذر و دي ۱۳۹۱، ۴۳۶-۴۲۷

بررسی اثر سیتالوپرام بر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر

سعید عباسی‌ملکی[۱]، سیده‌زهرا موسوی[۲]، مسعود رهبری‌فرزو[۳]، میرهادی خیاطنوری[۴]

دریافت مقاله: ۹۰/۱/۲۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۰/۴/۲۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۰/۸/۱ پذیرش مقاله: ۹۰/۸/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: سیستم سروتونرژیک در روند وابستگی و بروز علایم سندرم محرومیت مورفین نقش دارد. از سویی دیگر نشان داده شد که داروهای ضد افسردگی ممکن است سبب کاهش استعداد سوء مصرف اوپیوئیدها شوند. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر سیتالوپرام به عنوان یک داروی ضد افسردگی از دسته مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین بر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI (۲۰ الی ۳۰ گرم) استفاده شد. وابستگی به مورفین توسط برنامه ۴ روزه و به ترتیب با مقادیر ۵۰، ۵۰، ۷۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. در روز چهارم ۲ ساعت بعد تک دوز مورفین؛ نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شده و علایم سندرم محرومیت در طی ۳۰ دقیقه به شکل تعداد پرش و علایمی چون اسهال، خودتیماری، دندان قروچه، سگ خیسی، بالا رفتن، روی دو پا ایستادن و دل پیچه از شدت صفر تا ۳ ثبت گردید. گروه تحت درمان، مقادیر مختلف سیتالوپرام را (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ به شکل داخل صفاقی) دریافت نمودند.

یافته‌ها: سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل به شکل وابسته به دوز و معنی داری($p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۰۱$) سبب کاهش بروز علایم سندرم محرومیت مورفین (به استثناء اسهال) گردید.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر همسو با سایر گزارشات نشان داد که استفاده از افزاینده‌های غلظت سروتونین در درمان علایم سندرم محرومیت مورفین ممکن است درمانی امیدبخش باشد.

واژه‌های کلیدی: سیتالوپرام، مورفین، سیستم سروتونرژیک، سندرم محرومیت، موش سوری

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر به عنوان یکی از مشکلات بهداشتی، درمانی و اجتماعی قرن حاضر شناخته شده است. اعتیاد، نه‌تنها منجر به صدمات شدید و عمیق جسمی و روانی در فرد می‌گردد بلکه آسیب‌های اجتماعی نظیر افزایش طلاق، بزهکاری، فحشا و بیکاری را نیز در بر

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه، ارومیه، ایران
تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۱۹۹۰۰، دورنگار: ۰۴۴۱- ۳۴۶۰۹۸۰، پست الکترونیکی: dr.s.a.maleki@gmail.com
۲- استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران، تهران، ایران
۳- دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران، تهران، ایران
۴- استادیار گروه آموزشی فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

دارد [۱]. اعتیاد دارویی با مصرف غیر قابل کنترل و اشتیاق وسواسی جهت مصرف و جستجوی دارو خود را نشان می‌دهد [۲]. مورفین از جمله داروهای اوپیوئیدی و آلکالوئید اصلی تریاک بوده که از خاصیت اعتیادآوری بسیار بالایی برخوردار می‌باشد. امروزه از مورفین به طور بالینی جهت تسکین دردهای حاد و مزمن استفاده می‌گردد ولی مصرف آن همچون برخی داروهای اعتیادآور می‌تواند سبب سرخوشی و یا رفتار منفی تنفرآمیزی چون علایم سندرم محرومیت شود [۴-۳]. در انسان و حیوانات وابسته به مورفین به دنبال قطع مصرف دارو، سندرم محرومیت با علایمی چون اسهال، تحریک‌پذیری شدید عصبی، تشنج، تهوع و استفراغ، درد، افزایش فشار خون و افزایش ضربان قلبی خود را نشان می‌دهد [۵]. نورون‌های دوپامینی که از ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventral tegmental area) شروع شده و تا هسته آکومبنس (Nucleus accumbence) و قشر پره‌فرونتال (Prefrontal cortex) کشیده شده‌اند؛ سیستم دوپامینی مزوکورتیکولیمبیک را تشکیل می‌دهند. شواهد معتبری نشان داده‌اند که این سیستم نقش اساسی را در مکانیسم وابستگی به اوپیوئیدها ایفا می‌کند [۷-۶]. از سویی، گزارش نموده‌اند که غلظت سروتونین (5-hydroxytryptamine) در مغز موش‌های سوری در طی تجویز حاد مورفین افزایش یافته و بر عکس، در موارد تجویز طولانی مدت آن کاهش می‌یابد؛ این مسئله باعث تأیید ارتباط قوی بین سیستم سروتونرژیک و اوپیوئیدرژیک می‌شود [۹-۸].

سیتالوپرام از جمله داروهای ضد افسردگی دسته مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (Selective serotonin reuptake inhibitors) بوده که با افزایش غلظت سروتونین در شکاف سیناپسی عمل می‌کند. نشان داده‌اند که سرترالین، فلووکسامین و پاروکستین سبب کاهش شدت بروز علایم سندرم محرومیت متعاقب تجویز نالوکسان در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین شده است [۱۱-۱۰]. در مطالعه دیگری نیز گزارش نموده‌اند که فلوکستین و سیتالوپرام به طور وابسته به دوز سبب کاهش رفتار کشش و خمیازه کشیدن ناشی از سندرم محرومیت مورفین در نوزادان موش‌های صحرایی شده است [۱۲]. با توجه به مطالعات قبلی برخی داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین سبب کاهش علایم سندرم محرومیت مورفین می‌شوند. سیتالوپرام در بین سایر داروهای این گروه (مثل فلوکستین، فلووکسامین، پاروکستین و سرترالین) دارای مزایایی چون فارماکوکینتیک خطی، حداقل تداخل با بقیه داروها و حداقل ریسک علایم محرومیت به دنبال قطع مصرف آن می‌باشد. مطالعات قبلی تنها به تأثیر سیتالوپرام بر روی دو رفتار کشش شکمی و خمیازه کشیدن ناشی از سندرم محرومیت مورفین پرداخته‌اند و تاکنون مطالعه‌ای بر روی سایر علایم مهم ناشی از سندرم محرومیت مورفین (از جمله تعداد پرش و غیره) صورت نگرفته است، بنابراین هدف تحقیق حاضر بررسی تجویز حاد سیتالوپرام بر روی سایر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش‌های سوری نر وابسته به مورفین می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۹ و در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی تهران انجام گرفت؛ از ۴۰ سر موش سوری نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه (۵ گروه ۸ تایی) در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد و سیکل منظم روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. غذا و آب کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت و از هر حیوان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

یک‌بار استفاده شد. تمام آزمایشات در طی سیکل روشنایی و در محدوده ساعت ۸ الی ۱۶ صورت گرفتند. در بررسی حاضر، اصول اخلاقی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردیدند.

مواد مورد استفاده در این تحقیق شامل مورفین سولفات (شرکت تماد، ایران)، سیتالوپرام هیدروکلراید (باختر بیوشیمی، ایران) و نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو، ایران) بود. تمام داروها در نرمال سالین ۰/۹٪ حل شده و به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم تزریق شدند.

جهت القاء وابستگی به مورفین از روش ۴ روزه متوالی و به شکل زیر استفاده شد: در روز اول تا سوم حیوانات به ترتیب مقادیر ۵۰، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین را در طی برنامه منظم و ساعات ۸، ۱۱ و ۱۵ هر روز دریافت نمودند. در روز چهارم موش‌ها مورفین را فقط در ساعت ۸ و با مقدار ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نموده و ۲ ساعت بعد، نالوکسان به شکل داخل صفاقی و با مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به آن‌ها تزریق شد.

بررسی حاضر در ۵ گروه ۸ تایی و مطابق گروه‌بندی زیر انجام گرفت:

۱- گروه شاهد: در این گروه در طی چهار روز (به جای مقادیر مختلف مورفین)، موش‌ها ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم نرمال سالین دریافت نموده و در روز چهارم نیز ۲ ساعت بعد اولین تزریق نرمال سالین، به آن‌ها نالوکسان تزریق شده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید.

۲- گروه کنترل: در این گروه بعد از معتادسازی موش‌ها در روز چهارم ۲ ساعت بعد اولین تزریق مورفین، نالوکسان را دریافت نموده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید.

۳- گروه تحت درمان با سیتالوپرام: این گروه از موش‌ها بعد از معتادسازی و در روز چهارم، ۳۰ دقیقه قبل تزریق نالوکسان مقادیر مختلف سیتالوپرام (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را دریافت نموده و علایم سندرم محرومیت آن‌ها ثبت گردید.

سپس موش‌ها سریعاً به داخل استوانه‌های شیشه‌ای با قطر ۲۵ و ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر منتقل شده و علایم سندرم محرومیت مورفین در طی۳۰ دقیقه بر اساس تعداد پرش و بقیه علایم شامل بالا رفتن، روی دو پا ایستادن، خودتیماری، سگ خیسی، اسهال، دل پیچه و دندان قروچه با درجه‌بندی صفر (عدم وجود علامت)، یک (وجود علامت با شدت کم) ، دو (وجود علامت با شدت متوسط) و سه (وجود علامت با شدت زیاد) ثبت گردیدند [۱۳-۱۴].

در این مطالعه، داده‌های کمی به صورت میانگین± انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت میانه (۷۵٪-۲۵٪) بیان شده و جهت تجزیه و تحلیل داده‌های کمی از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست توکی و جهت آنالیز داده‌های کیفی از آزمون من-ویتنی استفاده گردید و سطح معنی‌داری در آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق مقادیر مختلف سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل به صورت وابسته به دوز سبب کاهش تعداد پرش (Jumping) در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. با توجه به آزمون توکی مشخص شد که این کاهش در مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (به ترتیب $p<0/05$ و $p<0/001$) معنی‌دار می‌باشد (جدول ۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

جدول ۱- اثر تزریق داخل صفاقی مقادیر مختلف سیتالوپرام بر علایم سندرم محرومیت مورفین در موش سوری نر

پارامتر گروه	تعداد پرش	خود تیماری	دندان قروچه	بالا رفتن	روی دو پا ایستادن	سگ خیسی	دل پیچه	اسهال
نرمال سالین	***۳/۱۲۵±۱/۶۲	*۰ (۰-۰)	۰ (۰-۰)*	*۰/۵ (۰/۵-۱)	۰ (۰-۰)*	۰ (۰-۰)*	۰ (۰-۰)*	۰ (۰-۱)*
کنترل	۱۰۶/۰۹±۳۶/۲۴	۲/۵ (۳-۳)	۲ (۲-۲/۷۵)	۲ (۱/۲۵-۲)	۱/۵ (۱-۳)	۲ (۱-۲/۷۵)	۱/۵ (۱-۲)	۳ (۲-۳)
سیتالوپرام ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۱±۱۲/۴۲	۱/۵ (۱-۲)	۱/۵ (۱-۳)	۱/۵ (۱-۲)	۱/۵ (۱-۲)	۲ (۱/۲۵-۲)	۰/۵ (۰-۱)	۲/۵ (۱/۲۵-۳)
سیتالوپرام ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	*۶۵/۵±۸/۶۶	*۱ (۱-۱/۷۵)	۱ (۰-۱/۷۵)	۱ (۱-۱)	۱ (۱-۱/۷۵)	۱ (۱-۱/۷۵)	*۰ (۰-۱)	۲ (۱/۲۵-۲/۷۵)
سیتالوپرام ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	***۱۴/۶۶۶±۳/۳۷	*۱ (۰-۱)	*۰/۵ (۰-۱)	*۱ (۰/۲۵-۱)	*۱ (۰/۲۵-۱/۷۵)	*۰/۵ (۰-۱)	*۰ (۰-۰/۷۵)	۲ (۱-۲)

در جدول داده‌های کمی به صورت انحراف معیار ± میانگین یا به صورت (۷۵٪ - ۲۵٪) میانه برای ۸ سر موش سوری نر در هر گروه ارایه شده است. *: p<۰/۰۵ و ***: p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل می‌باشند.

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل به صورت وابسته به دوز سبب کاهش رفتارهای دندان قروچه (Teeth chattering)، بالا رفتن (Climbing)، روی دو پا ایستادن (Rearing) و سگ خیسی (Wet dog shakes) در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. با توجه به آزمون من‌ویتنی‌یو مشخص شد که هر چهار رفتار، تنها در مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (p<۰/۰۵) به طور معنی‌داری کاهش می‌یابند (جدول ۱).

همچنین تزریق مقادیر مختلف سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل به صورت وابسته به دوز سبب کاهش دو رفتار دل‌پیچه (Writhing) و خود تیماری (Grooming) در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود. با توجه به آزمون من- ویتنی هر دو رفتار، در مقادیر ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (p<۰/۰۵) به طورمعنی‌داری کاهش می‌یابند (جدول ۱).

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که تزریق مقادیر مختلف سیتالوپرام در مقایسه با گروه کنترل به صورت وابسته به دوز سبب کاهش اسهال (Diarrhea) شده ولی با توجه به آزمون من- ویتنی این کاهش در مقایسه با گروه کنترل در هیچ یک از مقادیر مورد مطالعه معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر مختلف سیتالوپرام به استثناء اسهال، سبب کاهش بروز برخی علایم سندرم محرومیت (تعداد پرش، دندان قروچه، سگ خیسی، خودتیماری، بالا رفتن، دل پیچه و روی دو پا ایستادن) در موش‌های وابسته به مورفین متعاقب تزریق نالوکسان می‌شوند. پرش و اسهال از جمله علایم رایج سندرم محرومیت به دنبال قطع مصرف مورفین در موش‌های سوری می‌باشند [۱۵]. مطالعات دیگری همسو با تأثیر سیتالوپرام، به نقش سروتونین در پرش ناشی از قطع مصرف مورفین اشاره نموده و نشان داده‌اند که فلوکستین نیز باعث تضعیف تولرانس (کاهش تعداد پرش) و وابستگی به مورفین می‌شود [۱۶].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

از طرف دیگر Veeranjaneyulu و همکاران موافق با نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که (mCPBG) m-Chlorphenylbiguanide (آگونیست گیرنده سروتونینی) تأثیر معنی‌داری بر تغییر اسهال ندارد ولی برعکس اوندانسترون (آنتاگونیست گیرنده سروتونینی) به طور وابسته به دوز و معنی‌داری سبب مهار اسهال در موش‌های وابسته به مورفین می‌شود [۱۵]. در بررسی دیگری نیز Pourshanazari و همکاران با تحریک الکتریکی هسته رافه خلفی (که تحریک این بخش سبب افزایش آزادسازی سروتونین می‌شود) نشان دادند که رفتارهای پرش، سگ خیسی و دل پیچه در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین کاهش می‌یابند [۱۷]. در مطالعه دیگری نیز گزارش گردید که α-Me-5HT (آگونیست گیرنده سروتونینی) علاوه بر کاهش تعداد پرش و سگ خیسی، سبب کاهش رفتارهای خودتیماری و دندان قروچه در موش‌های صحرایی وابسته به مورفین می‌شود [۱۸] مطالعات قبلی همچنین نشان داده‌اند که برخی علایم سندرم محرومیت مورفین با تجویز حاد پاروکستین (سبب کاهش تنفر مکانی ناشی از سندرم محرومیت)، سرترالین و فلووکسامین (سبب کاهش آزاد سازی نورآدرنالین متعاقب تزریق نالوکسان) کاهش می‌یابند [۱۱-۱۰]. مطالعه دیگری نیز نشان داد که سیتالوپرام و فلوکستین به‌طور وابسته به دوز سبب کاهش دو رفتار کشش شکمی و خمیازه کشیدن ناشی از سندرم محرومیت در نوزادان موش‌های صحرایی وابسته به مورفین می‌شود [۱۲]. علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سیتالوپرام دو رفتار بالارفتن و روی دو پا ایستادن را هم در موش‌های وابسته به مورفین کاهش می‌دهد. یافته‌های مطالعه حاضر همسو با سایر مطالعات مؤید نقش مهم سیستم سروتونرژیک مرکزی در وابستگی به اوپیوئیدها می‌باشد.

هسته رافه خلفی (Dorsal raphe nucleus) عمده منبع اتصال سیستم سروتونرژیک به هسته آکومبنس بوده و در اثرات رفتاری اوپیوئیدها نقش دارد. اوپیوئیدها سبب افزایش سروتونین (5HT) در هسته آکومبنس و سایر نواحی (که توسط هسته رافه تعصیب می‌شوند) می‌گردند [۱۹]. مورفین با مهار نورون‌های گاباارژیک (GABAergic) آوران وارده به هسته رافه، سبب افزایش آزاد سازی سروتونین می‌شود [۲۰]. در تأیید این مسئله، مطالعات مختلف گزارش نموده‌اند که تجویز حاد مورفین در موش‌ها سبب افزایش تولید مجدد سروتونین می‌شود. ولی بر عکس در طی علایم سندرم محرومیت (و به دنبال مصرف مزمن مورفین) مقدار سروتونین در بسیاری از نواحی دستگاه اعصاب مرکزی به طور چشمگیری کاهش یافته و این عامل ممکن است مسئول علایم جسمانی و ذهنی قطع مصرف مورفین باشد [۲۲-۲۱]. علاوه بر این، کاهش مقدار سروتونین (در مواردی چون سندرم محرومیت) با افسردگی و رفتار جستجوی وسواسی نیز همراه است به طوری که مطالعات اخیر نشان داده است هر دو حالت در بروز رفتارهای اعتیادآور نقش دارند [۲۲]. امروزه از داروهای ضد افسردگی و اوپیوئیدها اغلب جهت درمان درد استفاده می‌شود. مصرف توأم داروهای ضد افسردگی با اوپیوئیدها دارای سه مزیت افزایش اثر (تأثیر سینرژیستیک) ضددردی اوپیوئیدها؛ کاهش عوارض جانبی آن‌ها و همچنین کاهش سوء مصرف اوپیوئیدها (به‌طور مستقیم با کاهش اثرات پاداشی و یا به طور غیرمستقیم و با بهبود افسردگی ناشی از سندرم محرومیت آن‌ها) می‌باشد [۲۴-۲۳]. سیتالوپرام از جمله

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

داروهای ضد افسردگی دسته مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین بوده که با مهار بازجذب سروتونین و افزایش غلظت آن در شکاف سیناپسی عمل می‌کند. داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین در مقایسه با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای از عوارض قلبی- عروقی، آنتی‌کولینرژیک و آرام‌بخشی کمتری برخوردار بوده و بیمار آن‌ها را به‌خوبی تحمل می‌کند [۲۶-۲۵].

مطالعات نشان داده‌اند که مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک یک مسیر حیاتی برای آغاز وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها می‌باشد [۲۷] در همین راستا، تحقیقات نشان داده‌اند که در طی سندرم محرومیت مورفین علاوه بر سروتونین، فعالیت سیستم دوپامینی مزولیمبیک و آزادسازی دوپامین نیز کاهش یافته و این کاهش سبب ادامه یافتن علایم جسمانی سندرم محرومیت می‌شود [۲۸]. از سویی، تأثیر سروتونین بر روی سیستم دوپامینرژیک بسیار مهم و حیاتی می‌باشد؛ به طوری که گزارش نموده‌اند که ورودی سروتونرژیک به نواحی بدنه سلول دوپامینی یا اطراف انشعابات آن؛ به طور غیرمستقیم سبب فعال نمودن سیستم دوپامینی در هسته آکومبنس شده [۳۰-۲۹] و به عبارتی در این بین سروتونین به عنوان محرک آزادسازی دوپامین عمل می‌کند [۳۱]. در تأیید این فرضیه، تحریک الکتریکی هسته رافه خلفی سبب افزایش آزادسازی دوپامین در هسته آکومبنس می‌شود [۳۲]. Fletcher و همکاران نیز در بررسی خود نشان دادند که رفتارهای وابسته به نوروترانسمیتر دوپامینی را می‌توان با افزایش فعالیت سروتونرژیک کاهش داد و از طرفی، کاهش آزادسازی سروتونین می‌تواند باعث افزایش رفتارهای وابسته به دوپامین (از جمله یادگیری وابسته به پاداش) شود [۳۳]. در مطالعه دیگری نیز گزارش گردید که تجویز طولانی مدت فلوکستین ممکن است با افزایش آزادسازی دوپامین (در هسته آکومبنس) باعث افزایش پاسخ به اثر تقویت‌کننده شرطی شود [۳۰]. البته Alex و Pehek نشان دادند که اثر گیرنده‌های سروتونینی بر روی نوروترانسمیتر دوپامینی متفاوت می‌باشد. آن‌ها نشان دادند که تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$، $5\text{-}HT_{1B}$، $5\text{-}HT_{2A}$، $5\text{-}HT_3$ و $5\text{-}HT_4$ سبب تسهیل در آزادسازی دوپامین و تحریک گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2C}$ باعث مهار آزاد سازی آن می‌شود [۳۴]. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (از جمله سیتالوپرام) اثرات فارماکولوژیک خود را با وساطت گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ به‌جا می‌گذارند [۳۶-۳۵].

بنابراین، بر اساس یافته‌های تحقیقات قبلی و نتایج مطالعه حاضر احتمالاً سیتالوپرام همچون بقیه داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین، با افزایش مقدار سروتونین در شکاف سیناپسی و از سویی تحریک آزادسازی دوپامین، باعث کاهش بروز برخی از علایم سندرم محرومیت مورفینی که مربوط به کاهش سروتونین و دوپامین در مغزمی‌باشند؛ می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر همسو با مطالعات قبلی نشان داد که استفاده از افزاینده‌های غلظت سروتونین (مثل داروهای مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین) در کاهش بروز برخی علایم سندرم محرومیت می‌تواند مفید باشد و از این دسته می‌توان به عنوان جزئی از طراحی درمان‌های فارماکولوژیک در درمان اعتیاد به مورفین استفاده نمود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از جناب آقای دکتـر بیرامـی (در ادراه کل نظارت بر ارزیابی دارو و مواد مخدر وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی) به‌خاطر همکـاری صـمیمانه در تحویـل پـودر مورفین کمال تشکر را دارند.

References

[1] Abedin A, Bagheri Yazdi SA, Mostashari G, Shams Alizadeh N, Vazirian M. Prevetnion and treatment of substance use disorders.1st ed. Tehran:Salman. 2006; pp: 5-15. [Farsi]

[2] Ackroff K, Rozental D, Sclafani A. Ethanol-conditioned flavor preferences compared with sugar- and fat-conditioned preferences in rats. *Physiol Behav 2004*; 81(4): 699-713.

[3] Rothwell PE, Thomas MJ, Gewirtz JC. Distinct profiles of anxiety and dysphoria during spontaneous withdrawal from acute morphine exposure. *Neuro Psychopharmacology* 2009 ; 34(10): 2285-95.

[4] Tripathi KD. Essentials of Medical Pharmacology. 5th ed.India: Jaypee press. 2003; pp: 419-34 .

[5] Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience* 2000; 95(2): 433-43.

[6] Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20(10): 3864 –73.

[7] O'Donnell P. Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *Eur J Neurosci* 2003; 17(3): 429-35.

[8] Harris GC, Aston-Jones G. Augmented accumbal serotonin levels decrease the preference for a morphine associated environment during withdrawal. *Nuropsychopharmacology* 2001; 24(1): 75-85.

[9] Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L. Effect of ondansetron on opioid withdrawal syndrome observed in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 340(2-3): 111-9.

[10] Gray AM. The effect of fluvoxamine and sertraline on the opioid withdrawal syndrome: a combined in vivo cerebral microdialysis and behavioural study. *Eur Neuropsychopharmacol*ogy 2002; 12(3): 245-54.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

[11] Rafieian-Kopaei M, Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. Contrasting actions of acute or chronic paroxetine and fluvoxamine on morphine withdrawal-induced place conditioning. *Eur J Pharmacol* 1995; 275(2): 185-9.

[12] Wu CC, Chen JY, Tao PL, Chen YA, Yeh GC. Serotonin reuptake inhibitors attenuate morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. *Eur J Pharmacol* 2005; 512 (1): 37-42.

[13] Kumarnsit E, Keawpradub N, Vongvatcharanon U, Sawangjaroen K, Govitrapong P. Suppressive effects of dichloromethane fraction from the Areca catechu nut on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Fitoterapia* 2005; 76(6): 534-9.

[14] Rabbani M, Jafarian A, Sobhanian M. Comparison between Acute and Long-Term Effects of Verapamil on Naloxane Induced Morphine Withdrawal in Mice. *J Res Med Sci* 2004; 1: 26-33.

[15] Veeranjaneyulu A, Sridhar N, Babu RJ, Gupta CN, Malavika R, Shobana SKS. Morphine withdrawal-induced diarrhoea and acetic acid-induced abdominal constriction: animal models for the evaluation of 5-ht_3 ligands in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharm Pharmacol Comm* 2000; 6(11): 513-6.

[16] Singh VP, Jain NK, Kulkarni SK. Fluoxetine suppresses morphine tolerance and dependence: modulation of NO-cGMP/DA/serotoninergic pathways. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003; 25(4): 273-80.

[17] Pourshanazari AA, Alaei H, Rafati A. Effects of electrical stimulation of nucleus raphe dorsalis on intiation of morphine self-administration in rats. *Med J Islam Acad Sci* 2000; 13(2): 63-7.

[18] Charkhpour M, Mohajjel Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT2 receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *J Pharm Sci Tabriz Univ Med Sci* 2006; 12(1): 33-40. [Farsi]

[19] Tao R, Auerbach SB. Involvement of the dorsal raphe but not median raphe nucleus in morphine-induced increases in serotonin release in the rat forebrain. *Neuroscience* 1995; 68(2): 553-61.

[20] Jolas T, Aghajanian GK. Opioids suppress spontaneous and NMDA-induced inhibitory postsynaptic currents in the dorsal raphe nucleus of the rat in vitro. *Brain Res* 1997; 755(2): 229-45.

[21] Tao R, Ma Z, Aurebach SB. Altration in regulation of serotonin release in rat dorsal raphe nucleus after prolonged exposure to morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286 (1): 481-8.

[22] Tao R, Aurebach SB .GABAergic and glutamatergic afferents in the dorsal raphe nucleus mediate morphine-induced increases in serotonin efflux in the rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(2): 704-10.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

[23] Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.

[24] Ventafridda V, Bianchi M, Ripamonti C, Sacerdote P, De Conno F, Zecca E, et al. Studies on the effects of antidepressant drugs on the antinociceptive action of morphine and on plasma morphine in rat and man. *Pain* 1990; 43(2): 155-62.

[25] Waller DG, Renwik AG, Hillier K. Medical pharmacology and therapeutics. 2th ed. USA: Elsevier Saunders. 2005; pp: 291-304.

[26] Pato MT. Beyond depression: citalopram for obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20(5): 419-33.

[27] Spielewoy C, Gonon F, Roubert C, Fauchey V, Jaber M, Caron MG, et al. Increased rewarding properities of morphine in dopamine-transporter knockout mice. *Eur J Neurosci* 2000; 12(5): 1827–37.

[28] Diana M, Muntoni LA, Pistis M, Melis M, Gessa GL. Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal. *Eur J Neurosci* 1999; 11(3): 1037-41.

[29] Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28(4)**:** 415-31.

[30] Sasaki-Adams DM, Kelley AE. Serotonin-dopamine interactions in the control of conditioned reinforcement and motor behavior. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(3): 440-52.

[31] Benloucif S, Keegan MJ, Galloway MP. Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265(1): 373–7.

[32] De Deurwaerdere P, Bonhomme N, Lucas G, Le Moal M, Spampinato U. Serotonin enhances striatal dopamine outflow in vivo through dopamine uptake sites. *J Neurochem* 1996; 66(1): 210–5.

[33] Fletcher PF, Korth KM, Chambers JW. Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-hydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward. *Psychopharmacol* 1999; 147: 291-9.

[34] Alex KD , Pehek EA . Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 2007; 113(2): 296-320.

[35] Noble S, Benfield P. Citalopram: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; 8: 410-31.

[36] Yoshino T, Nisijima K, Katoh S, Yui K, Nakamura M. Tandospirone potentiates the fluoxetine-induced increases in extracellular dopamine via 5-HT(1A) receptors in the rat medial frontal cortex. *Neurochem Int* 2002; 40(4): 355-60.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]

Evaluation of the Effect of Citalopram on Morphine Withdrawal Signs in Male Mice

S. Abbasi Maleki[1], S.Z. Mosavi[2], M. Rahbari Farzoo[3], M.H. Khayatnouri[4]

Received: 16/04/2011 Sent for Revision: 11/07/2011 Received Revised Manuscript: 23/10/2011 Accepted: 16/11/2011

Background and Objectives: Serotonergic system has a role in procedure of morphine dependence and withdrawal signs incidence. On the other hand it has been shown that antidepressants may reduce the abuse susceptibility of opioids. So, the aim of this study was to investigate the effect of citalopram as a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) antidepressant on morphine withdrawal signs in male mice.

Materials and Methods: In this experimental study forty male NMRI mice (20-30 g) were used. Morphine dependency was induced using a four- day schedule method with 50, 50, 75 and 50 mg/kg dosing respectively. In the fourth day 2 hours after single dose of morphine, naloxone was injected (5 mg/kg) and withdrawal signs were recorded with number of jumping and diarrhea, grooming, wet dog shake, teeth chattering, writing ,climbing based on the scores of 0 to 3 for 30min.Treatment group received different doses of citalopram(5, 10 and 20 mg/kg; Intraperitoneally).

Results: Different doses of citalopram dose-dependently and significantly decreased the morphine withdrawal signs (except diarrhea) in the experimental group ($p<0.05$ and $p<0.001$).

Conclusion: The present study is in accordance with other reports indicated that 5-HT enhancing agents (e.g. SSRIs) may be promising treatments for morphine withdrawal signs.

Key words: Citalopram, Morphine, Serotonergic system, Withdrawal syndrome, Mice

Funding: This research was funded by Islamic Azad University, Tehran Pharmaceutical Branch

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Tehran University of Medical Science approved this study.

How to cite this article: Abbasi Maleki S, Mosavi S.Z, Rahbari Farzoo M, Khayatnouri MH. Evaluation of the Effect of Citalopram on Morphine Withdrawal Signs in Male Mice. *J Rafsanjan Univ Med Scie* 2012; 11(5): 427-36. [Farsi]

1- Assistant Prof., Dept. of Pharmacology and Toxicology, Veterinary Faculty, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

(Corresponding Author) Tel: (0441) 2719900, Fax: (0441) 3460980, Email: dr.s.a.maleki@gmail.com

2- Assistant Prof., Dept. of Pharmacology and Toxicology, Pharmacy Faculty, Tehran Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran,Iran

3-Pharmacy Student, Dept. of Pharmacology and Toxicology,Pharmacy Faculty, Tehran Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Assistant Prof., Dept. of Pharmacology and Toxicology, Veterinary Faculty, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.5.3.8]