

بررسی اثرات هیپوتیروئیدیسم بر میزان وابستگی به مرفین در موش

دکتر ناصر میرازی^{۱*}، دکتر پریسا حسنین^۲

چکیده

در این بررسی پیدایش وابستگی جسمی موش های سالم نر Swiss-Webster هیپوتیروئید نسبت به مرفین، از طریق ارزیابی علائم تظاهرات قطع دارو در اثر تجویز نالوکسان بررسی شد. حیوانات در چهار گروه کنترل، معتاد، هیپوتیروئید و معتاد هیپوتیروئید تقسیم شدند. وضعیت هیپوتیروئیدی با تجویز داروی پروپیل تیواوراسیل به مقدار ۰/۱٪ در آب آشامیدنی به مدت دو هفته در موش ها ایجاد گردید. موش های کنترل فقط از آب آشامیدنی استفاده نمودند. با تجویز داخل صفاقی مرفین به مدت چهار روز طبق روش مارشال، حیوانات گروه دوم و چهارم به مرفین وابسته شدند. با تجویز نالوکسان به صورت داخل صفاقی یک ساعت پس از آخرین نوبت دریافت مرفین، تظاهرات قطع دارو در موش ها مورد ارزیابی قرار گرفت. تمام داده ها به صورت $SEM \pm$ Mean بیان گردید. برای تعیین تفاوت معنی دار بین گروه ها از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و دو طرفه و تست Tukey استفاده شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح آماری معنی دار در نظر گرفته شد. بر اساس یافته های این بررسی، میزان و شدت وابستگی به مرفین در حیوانات هیپوتیروئید بسیار بیشتر نسبت به گروه معتاد و کنترل نشان داده شد و علائم قطع دارو در آنان شدیدتر ظاهر گردید و اختلافات بین علائم دیده شده در گروه های حیوانی مورد مطالعه در این بررسی، نسبت به گروه کنترل معنی داری بودند ($P < 0.05$). نتایج این بررسی حاکی از این احتمال می باشد که پدیده هیپوتیروئیدی می تواند در میزان وابستگی به مرفین، که ممکن است از طریق تغییر در تعداد و یا تمایل گیرنده های اوپیوئیدی موجود در CNS صورت گرفته باشد، موثر واقع گردد.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئیدیسم، وابستگی، مرفین، تظاهرات قطع دارو

مقدمه

هیپوتیروئیدی ناشی از هر علتی، اثرات فیزیولوژیک

۱- گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی

سینا، همدان- ایران

۲- گروه آموزشی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی

سینا، همدان- ایران

*- نویسنده مسئول: mirazi@basu.ac.ir

و علائم تقریباً مشابهی را در پی دارد. این علائم نظیر خواب آلودگی، کندی فوق العاده شدید حرکات عضلانی، برادیکاردی، کاهش برون ده قلبی، کاهش حجم خون، افزایش وزن بدن، کندی اعمال مغزی و میکسدم می باشد. استفاده از مرفین به عنوان دارویی مسکن درد در بعضی مواقع صورت می پذیرد (۴). این نوع استفاده از مرفین در بیماران مبتلا به وضعیت

سندروم قطع موثر باشد، بر آن شدیم تا میزان وابستگی به مرفین را در موش های سالم نر سفید و متلا به هیپوتیروئید، مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم.

مواد و روش کار

الف- حیوانات - در این بررسی از ۱۲۰ عدد موش های نر بالغ سفید نژاد Swiss-Webster با میانگین وزن 25 ± 5 گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس های مخصوص و به تعداد ۱۰ عدد در هر قفس، در شرایط محیط حیوانخانه با دسترسی کافی به آب و غذا، در درجه حرارت $1^{\circ}\text{C} \pm 23$ و سیکل های روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته که از ساعت ۶ صبح شروع می شد قرار داشتند. حیوانات مورد آزمایش در چهار گروه کنترل، گروه هیپوتیروئید، گروه معتاد و گروه هیپوتیروئید معتاد تقسیم شدند که در هر گروه سه تکرار صورت گرفت.

ب- داروها

جهت انجام آزمایشات داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند

۱- مرفین هیدروکلراید- این دارو به صورت آمپول های ۱۰ میلی گرمی و از دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شد.

۲- پروپیل تیواوراسیل (PTU) - از طریق شرکت سیگما (Sigma, St.Louis, MO, USA) تهیه گردید.

۳- نالوکسان هیدروکلراید (Naloxon HCl) - از شرکت Sigma تهیه شد.

۴- سرم سالین نرمال (0.9%)

ج- انجام آزمایشات - پس از آماده سازی محیط حیوانخانه از نظر شرایط نگهداری و غذا، موش ها در چهار گروه که در هر گروه نیز سه قفس با ۱۰ عدد موش قرار داده شدند. گروه های مورد آزمایش عبارت بودند از گروه کنترل، گروه درمان شده با مرفین (M) و گروه هیپوتیروئیدی و گروه معتاد درمان شده با

هیپوتیروئیدی به عنوان داروی مسکن درد، چه به صورت داروی پیش بیهوشی و یا داروی کاهش دهنده شدت علائم درد، گزارش شده است (۱۴). تغییر در پاسخ دهی به متادون و مرفین در حیوانات دچار وضعیت هیپوتیروئیدی قبلاً گزارش شده است (۱۲). از طرف دیگر حیواناتی که دچار وضعیت تحمل نسبت به اویپوئیدها می شوند، فعالیت تیروئید آنها کمتر از حد معمول می باشد، هر چند که این دو پدیده ممکن است در ارتباط مستقیم با یکدیگر نباشد (۱۳). با این حال مطالعات بر روی نسوج ایزوله حاکی از بروز حساسیت کمتر نسبت به اثرات مرفین در شرایط هیپوتیروئیدی می باشد. در مطالعه ای که بر روی نوارهای کلون جدا شده از موش صحرائی صورت گرفت عدم حساسیت در پاسخ دهی به مرفین نشان داده شد (۶). استفاده از دوز بالای مرفین میتواند در بروز تشنج مداخله نموده و فعالیت تحریکی عصبی ناشی از اختلالات تشنجی را با اشغال گیرنده های اویپوئیدی تعدیل نماید (۱۱). تجربیات Pfeiffer و همکارانش (۱۹۸۴) نشان داد که اویپوئیدهای آندورژن در تنظیم بسیاری از اعمال نورآندوکرینی نقش دارند. در این رابطه هر سه اویپوئید آندورژن مشتمل بر β - آندورفین، انکفالین ها و داینورفین ها و رسپتورهای اویپوئیدی μ ، κ و δ نقش دارند. اویپوئیدها ترشح برخی از هورمونهای مترشحه از هیپوفیز قدامی مانند پرولاکتین، ACTH و هورمون رشد را افزایش می دهند (۱۰). در یک بررسی نشان داده شد که اویپوئیدها ترشح هورمون LH و تیروتروپین را در موش ها مهار می نمایند (۱۲). اویپوئیدها در سطح هیپوتالاموس از طریق آزاد سازی فاکتورهای آزاد کننده یا فاکتورهای مهار کننده هیپوتالاموسی، در کنترل فعالیت های نورآندوکرینی دخالت می نمایند (۱). تاثیر نیکوتین بر روی پیشرفت تحمل به مرفین و وابستگی با آن به خصوص در شرایط هیپوتیروئیدی، در موش نشان داده شده است (۵). با توجه به این تجربیات و این سؤال که آیا تضعیف فعالیت تیروئید می تواند بر علائم

نالوکسان هیدروکلراید به میزان 4mg/kg به موشهای گروه M و M+PTU بطور IP دریافت نمودند. بلافاصله بعد از تزریق داروی نالوکسان، علائم سندرم قطع دارو (Withdrawal syndrome) در تمامی موشهای مورد آزمایش به مدت یک ساعت مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. پس از مشاهده و ثبت علائم موشها توزین شدند.

د- روش آماری - تمام داده ها به صورت SEM \pm Mean بیان گردید. برای تعیین تفاوت معنی دار بین گروه ها از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و دو طرفه و تست Tukey استفاده شد و $P < 0.05$ به عنوان سطح آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

علائم سندرم قطع در موش عبارتند از بیقراری (Restlessness)، بالا رفتن (Climbing)، خود لیسیدن (Grooming)، روی دو پا ایستادن (Rearing)، تعداد پریدن (Jumping)، عدم تعادل (Ataxia)، پیچ و تاب خوردن (Writhing)، شدت بروز اسهال (Diarrhea) و کاهش وزن (Weight loss). علائم فوق را پس از مشاهده، بر حسب شدت و ضعف با مقیاس بین صفر و ۴ درجه بندی شد (درجه صفر، نداشتن علامت، درجه یک مثبت (+) علامت با شدت ضعیف، درجه دو مثبت (++) علامت با شدت متوسط، درجه سه مثبت (+++) علامت با شدت زیاد و درجه چهار مثبت (++++) علامت با شدت بسیار زیاد و مداوم). جدول ۲ اثر مرفین و تجویز PTU را در میزان بروز تظاهرات سندرم قطع نشان می‌دهد.

مرفین (M+PTU). قبل از شروع آزمایشات تمامی موشها توزین شده و وزن آنها ثبت گردید. ابتدا گروه هیپوتیروئیدی و گروه هیپوتیروئیدی معتاد را به مدت ۲ هفته تحت درمان با داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU) که مانع از یدیناسیون اسید آمینه تیروزین موجود در مولکول تیروگلوبولین می‌شود بطور خوراکی توسط آب آشامیدنی حاوی ۰/۱٪ PTU بود قرار گرفتند. در این مدت سایر گروه‌ها تنها از آب آشامیدنی استفاده نمودند. با اندازه گیری مقدار هورمون‌های TSH و T3 & T4 خون موشهای تمامی گروه‌ها در پایان دو هفته و مشخص شدن ابتلا به هیپوتیروئیدی (جدول ۱)، مرحله درمان با مرفین و ایجاد اعتیاد در گروه های معتاد هیپوتیروئیدی شروع گردید. جهت ایجاد اعتیاد در موش های گروه M و M+PTU از روش مارشال (۷) استفاده شد. در این روش از مرفین هیدروکلراید بطور تزریق داخل صفاقی (IP) و در چهار روز متوالی و هر روز سه نوبت صبح (ساعت ۷)، ظهر (ساعت ۱۲) و عصر (ساعت ۷ عصر) تزریق گردید. در روز اول دوز دارو 50mg/kg (در نوبت های صبح و ظهر و 75mg/kg در نوبت عصر)، در روز دوم دوز داروها نسبت به روز اول ۲۵٪ اضافه شد. در روز سوم نیز دوز دارو ۲۵٪ نسبت به روز دوم اضافه شده و تزریق گردید. در روز چهارم تنها یک نوبت صبح (بدون تغییر در دوز دارو نسبت به روز سوم) تزریق شد. در تمامی این روزها و نوبت های تجویز دارو، گروه کنترل و گروه هیپوتیروئید تنها سالین بطور IP دریافت کردند. یک ساعت پس از تجویز آخرین دوز در روز چهارم، داروی

جدول ۱- مقادیر هورمونهای T3، T4 و TSH در حیوانات کنترل و تحت درمان با مرفین و PTU. (*، n=10، P<0.05، ** P<0.01، *** P<0.001، Mean \pm SEM)

داروها	T ₃ (ng/ml)	T ₄ (ng/ml)	TSH(μU/ml)
کنترل	۰.۸۹ \pm ۰.۳۱	۵.۲۲ \pm ۰.۴۳	۰.۲۱ \pm ۰.۰۴
PTU	۰.۳۲ \pm ۰.۰۷	۲.۰۴ \pm ۰.۱۱ **	۳.۳۵ \pm ۰.۸۱ ***
مرفین	۰.۹۲ \pm ۰.۲۸	۵.۰۱ \pm ۰.۳۱	۰.۳۶ \pm ۰.۰۲
مرفین + PTU	۰.۳۸ \pm ۰.۲۲ *	۱.۱۶ \pm ۰.۱۷ ***	۲.۱۲ \pm ۰.۱۰ ***

جدول ۲- اثر تجویز مرفین به تنهایی و تجویز همزمان مرفین + PTU در حیوانات معناد و معناد هیپوتیروئید در تظاهرات سندرم قطع نسبت به گروه کنترل.

(n = 10 , * P < 0.05, ** P < 0.01 , *** P < 0.001 , Mean ± SEM)

علائم سندرم قطع	کنترل	PTU	مورفین	PTU + مورفین
تعداد پریدن	۱.۷۹ ± ۰.۰۱	۱.۵۳ ± ۰.۰۳	۱۶.۲۱ ± ۲.۲**	۱۹.۵۰ ± ۱.۷۰***
بی‌قراری	۰.۲۳ ± ۰.۰۳	۰.۵۷ ± ۰.۱۰	۲.۵۷ ± ۰.۲۹***	۳.۰۷ ± ۰.۲۲***
بالا رفتن	۱.۱۰ ± ۰.۱۱	۱.۳۴ ± ۰.۱۷	۲.۰۰ ± ۰.۱۵**	۳.۴۲ ± ۰.۱۴***
خودلیسیدن	۰.۸۹ ± ۰.۰۱	۰.۷۴ ± ۰.۱۸	۱.۰۰ ± ۰.۲۱	۳.۱۴ ± ۰.۲۱***
روی دو پا ایستادن	۱.۳۳ ± ۰.۱۲	۱.۲۱ ± ۰.۱۲	۲.۰۰ ± ۰.۲۸*	۳.۲۸ ± ۰.۲۷**
عدم تعادل	۰.۲۱ ± ۰.۰۱	۱.۳۹ ± ۰.۱۹*	۱.۶۴ ± ۰.۲۷**	۲.۷۱ ± ۰.۲۷***
پیچ و تاب خوردن	۲.۰۱ ± ۰.۵۵	۱.۸۸ ± ۰.۱۵	۲.۸۵ ± ۰.۱۴	۳.۵۰ ± ۰.۲۳**
اسهال	۰.۰۳ ± ۰.۰۰	۰.۱۷ ± ۰.۰۱	۱.۲۱ ± ۰.۱۹***	۳.۰۰ ± ۰.۱۸***
وزن بدن (g)	۲۴ ± ۲.۳	۲۵ ± ۱.۱۷	۲۰.۰ ± ۰.۲۵**	۱۶.۴۴ ± ۱.۲۹***

معنی‌داری برخوردار بود (P < 0.01).

بروز بسیاری از علائم سندرم قطع در حیوانات گروه معناد و گروه معناد هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل از اختلاف معنی‌داری برخوردار بودند. این علائم در حیوانات معناد هیپوتیروئید نسبت به حیوانات گروه معناد، شدیدتر و اختلاف بین آنان معنی‌داری بود (جدول ۳).

اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های T4 & T3 و TSH در گروه‌های درمان شده با مرفین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشتند. سطح سرمی هورمون‌های T3 در گروه معناد هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل (P < 0.05) و T4 در گروه معناد هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل (P < 0.001) دارای اختلاف معنی‌دار بودند. مقدار هورمون TSH در گروه معناد هیپوتیروئید نسبت به گروه کنترل و معناد نیز از اختلاف

جدول ۳- اثر تجویز همزمان مرفین + PTU در حیوانات معناد هیپوتیروئید نسبت به گروه معناد در تظاهرات سندرم قطع (n = 10 , * P < 0.05, ** P < 0.01 , *** P < 0.001 , Mean ± SEM)

علائم سندرم قطع	Morphine	Morphine+PTU
تعداد پریدن	۱۶.۲۱ ± ۲.۲	۱۹.۵۰ ± ۱.۷۰**
بی‌قراری	۲.۵۷ ± ۰.۲۹	۳.۰۷ ± ۰.۲۲*
بالا رفتن	۲.۰۰ ± ۰.۱۵	۳.۴۲ ± ۰.۱۴**
خودلیسیدن	۱.۰۰ ± ۰.۲۱	۳.۱۴ ± ۰.۲۱***
روی دو پا ایستادن	۲.۰۰ ± ۰.۲۸	۳.۲۸ ± ۰.۲۷**
عدم تعادل	۱.۶۴ ± ۰.۲۷	۲.۷۱ ± ۰.۲۷**
پیچ و تاب خوردن	۲.۸۵ ± ۰.۱۴	۳.۵۰ ± ۰.۲۳*
اسهال	۱.۲۱ ± ۰.۱۹	۳.۰۰ ± ۰.۱۸**
وزن بدن (g)	۲۰.۰ ± ۰.۲۵	۱۶.۴۴ ± ۱.۲۹**

بحث

بر افزایش وابستگی به مرفین در برخی از بیماریها کبدی نظیر کلتاز، که از نظر شدت وابستگی، مشابهتی با شرایط هیپوتیروئیدی دارند وجود دارد. در این گزارش علائم قطع دارو با تجویز نالوکسان به طور شدیدی مشاهده شده است. از مهمترین دلایل توجیه این افزایش وابستگی، احتمالاً وجود پدیده Up-Regulation در رسپتورهای اویپوئیدی می‌باشد (۲). هر چند در ارتباط با شرایط هیپوتیروئیدی و تأثیر آن در میزان وابستگی مطالعات بسیار کمی صورت گرفته است، با این حال، سعی شد با این بررسی قدری به چگونگی این تأثیر، نزدیکتر شویم. هر چند به واقع در ابتدای کار قرار داریم. نتایج این بررسی نشان داد که هیپوتیروئیدی شرایطی را ایجاد کرده است که حیوانات مورد آزمایش به مرفین وابستگی بیشتری نشان دهند. تمامی علائمی که موشهای معتاد هیپوتیروئید در زمان ایجاد سندرم قطع ملاحظه شد نسبت به گروه کنترل و گروه معتاد، از شدت بیشتر و با اختلاف معنی‌داری همراه بود. با توجه به نقش هورمون‌های تیروئیدی در فعالیت‌های فیزیولوژیک نوروها، بنظر می‌رسد احتمالاً یکی از علل افزایش میزان وابستگی به مرفین در موش‌های مورد آزمایش، بروز پدیده Up-Regulation در گیرنده‌های اویپوئیدی در مغز در شرایط هیپوتیروئیدی باشد. چرا که معمولاً افزایش تعداد گیرنده‌های μ و یا بالارفتن میل ترکیبی آنها از شناخته شده ترین مکانیسم‌های افزایش وابستگی به اویپوئیدها می‌باشد (۳). ما تصور می‌کنیم که شرایط هیپوتیروئیدی می‌تواند زمینه مناسبی را برای این تغییرات فراهم نماید. به هر حال، چگونگی تغییر در میزان اویپوئیدهای آندوژن، میزان و تمایل اتصال به گیرنده‌های اویپوئیدی، متابولیسم مرفین و مکانیسم‌های تطبیقی در سیستم عصبی مرکزی حیوانات تحت تجربه در شرایط هیپوتیروئیدی، تماماً سئوالاتی هستند که برای پاسخ‌دهی با آنان نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد که امید است بتوان در آینده با آزمایشات کامل تر نسبت به آنان شناخت بهتری پیدا نمود.

تغییرات فیزیولوژیک بدن از جمله تغییرات هورمونی، علاوه بر تغییرات رفتاری و شناختی، از مهمترین پیامدهای مصرف اویپوئیدهاست (۱). 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 تأثیر بگذارند (۱۳). فعالیت غده تیروئید متأثر از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است ولی مطالعات اثرات مواد اعتیاد آور بر عملکرد این محور متناقض است. در شرایط هیپوتیروئیدی تعداد گیرنده‌های μ اویپوئیدی تنظیم افزایشی (Up-Regulation) می‌یابد (۵). همچنین میل ترکیبی گیرنده‌های فوق به مرفین در این شرایط بالا می‌رود (۱۴). از طرف دیگر حیواناتی که دچار وضعیت تحمل نسبت به اویپوئیدها می‌شوند، فعالیت تیروئید آنها کمتر از حد معمول می‌باشد. علت این پدیده کاملاً شناخته نشده است (۱۳). مطالعات بر روی نسوج ایزوله حاکی از بروز حساسیت کمتر نسبت به اثرات مرفین در شرایط هیپوتیروئیدی می‌باشد (۱۶). اثرات مهارتی مرکزی نیکوتین و اشغال گیرنده‌های اویپوئیدی توسط آن بر روی تحمل به مرفین نشان داده شده است. این اثرات در شرایط هیپوتیروئیدی با تغییرات بیشتری بروز نموده است (۵). اثرات نیکوتین توانسته است در افرادی که بطور مزمن اعتیاد به مرفین دارند در ترشح هورمون‌های غده هیپوفیز بطور موضعی و سیستمیک تأثیر گذار گردد (۹). تجویز مرفین با دوز بالا میتواند منجر با بروز تشنج و ایجاد صرع در موش شود. این پدیده در شرایط تغییر در هورمون‌های هیپوفیزی نظیر TSH نیز قابل پیش بینی است (۱۱). در علائم قطع ناشی از توقف تجویز مرفین، وجود رادیکال‌های آزاد موثر بر بروز وابستگی فیزیکی به مرفین و تأثیر بیشتر آن گزارش شده است. امکان ایجاد این عوامل در غدد درون ریز به خصوص تیروئید نیز محتمل می‌باشد (۸). گزارشی مبنی

- 7- Marshall S, Bruni JF, Van VD, Meites J. (1977). **Effect of naloxane & morphine and methionin enkephalin on serum PRL, LH, FSH, TSH and GH.** *Life Sci.* 21:461-466.
- 8- Mori T, Ito S, Matsubayashi K, Sawaguchi T. (2007). **Comparison of nitric oxide synthase inhibitors, phospholipase A2 inhibitor and free radical scavengers as attenuators of opioid withdrawal syndrome.** *Behav pharmacol.* Dec; 18(8):725-729.
- 9- Moshtaghi-Kashanian GR, Esmaeeli F, Dabiri S. (2005). **Enhanced prolactin levels in opium smokers.** *Addict Biol.* Dec; 10(4):345-9.
- 10- Ogrin C, Schussler GC. (2005). **Suppression of thyrotropin by morphine in a severely stressed patient.** *Endocr J.* Apr; 52(2):265-9.
- 11- Pfeiffer DG, Pfeiffer A. (1987). **Opiate suppression of LH secretion involves central receptors different from those that mediating opiate effects on prolactin secretion.** *J. Endocrinol.* 114:469-476.
- 12- Saboory E, Derchasky M, Ismaili M, Jahromi SS, Brull R, Carlen PL, El Beheiry H. (2007). **Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity.** *Anesth Analg.* Dec; 105(6):1729-35.
- 13- Simpkins JW, Swager D, Millard WJ. (1991). **Evaluation of the sites of opioid influence on anterior pituitary hormone secretion using a quaternary opiate antagonist.** *Neuroendocrinology.* Oct; 54(4):384-90.
- 14- Singh P, Singal P. (2007). **Morphine-induced neuroimmunomodulation in murine visceral leishmaniasis: the role(s) of cytokines and nitric oxide.** *J Neuroimmune pharmacol.* Dec; 2(4):338-51.
- 15- Sung YC, Way E. (1951). **The effect of altered thyroid function on the action**

تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله بر خود لازم می دانند از زحمات و همکاری های بی شائبه جناب آقای مرتضی یاری زاده کارشناس محترم آزمایشگاه فیزیولوژی آموزشکده دامپزشکی کمال تشکر و قدردانی نمایند.

References:

- 1- Cicero TJ, Schainker BA, Meyer ER. (1979). **Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic-pituitary-luteinizing hormone axis and testosterone negative feed back control of luteinizing hormone.** *Endocrinology.* 104:1286-1291.
- 2- Dehpour AR, Sadeghipour HR, Nowroozi A, Akbarloo N. (2000). **The effect of the serotonergic system on opioid withdrawal-like syndrome in a mouse model of cholestasis.** *Hum psychopharmacol.* Aug; 15(6):423-428.
- 3- Diaz SL, Hermida MP, Joannas LD, Olivera M, Ridolfi A, Villaamil EC, Balerio GN. (2007). **Pharmacokinetic aspects of naloxone-precipitated morphine withdrawal in male and female prepubertal mice.** *Biopharm drug dispos.* Sep; 28(6):283-9.
- 4- Ganong WF. (2003). **Review of medical physiology.** *Lange Medical Book.* New York. 21ed. 320-335
- 5- Haghparast A, Khani A, Naderi N, Alizadeh AM, Motamedi F. (2007). **Repeated administration of nicotine attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice.** *Pharmacol Biochem Behav.* Sep 19 (Epub of print)
- 6- Huidobro-Toro JP, Harris RA, Loh HH, Way EL. (1978). **Effects of hypothyroidism on the response of the rat colon to morphine.** *Eur. J. Pharmacol.* Nov 15; 52(2):191-5.

and fate of d,1-methadone. J.Pharmacol
.Exptl.Therap.1:108-112.

- 16- Weingarten TN, Sprung J, Ackerman JD, Bojanic K, Watson JC, Dyck PJ.(2006). **Anesthesia and patients with congenital hyposensitivity to pain.** *Anesthesiology*. Aug;105(2):338-45.

