بررسي اثرات سلژيلين وآمانتادين بر تحمل و علايم قطع مصرف ناشي از مورفين در موش سوري

بهلول حبيبي اصل*، عليرضا پرويزپور، كامبيز حسن زاده، مجيد مهدي خاني

مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز

تاريخ دريافت: ۸٤/۸/۱۰ ، تاريخ پذيرش: ۸۵/۱۱/۲۹

Evaluation of the effects of selegiline and amantadine on morphine induced tolerance and dependence in mice

* Habibi Asl B., Parvizpur A., Hassanzadeh K., Mahdikhani M.

Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical sciences

Received: 2005/11/1 , Accepted: 2007/2/18

Objectives: Several studies have indicated that co-administration of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists could attenuate the development of morphine induced tolerance and dependence in mice. The aim of this study was to investigate the effects of selegiline (MAO-B inhibitor and NMDA receptor inhibitor) and amantadine (NMDA receptor antagonist and Dopaminergic system activator) or their co administration on tolerance (to analgesic effect) and withdrawal syndrome in mice. **Methods:** In different groups of mice morphine (50 mg/kg, ip) or morphine (50 mg/kg, ip) + selegiline (10, 20, 40 mg/kg, ip) or morphine (50 mg/kg, ip) + amantadine (20, 40, 80 mg/kg , ip) or morphine (50 mg/kg, ip) + amantadine (20 mg/kg, ip) + selegiline (10 mg/kg, ip) was administrated once a day for four days. The drugs (selegiline or amantadine) administered 30 minutes before daily administration of morphine (50 mg/kg, ip). Tolerance was assessed by administration of morphine (9 mg/kg, ip) and using hot plate test on fifth day. To investigate the withdrawal symptoms (jumping and standing on feet) in different groups morphine (50 mg/kg, ip) injected for 4 days. In the forth day half hour after the last injection, different doses of selegiline, amantadine or their co-administration were injected and after 1.5 hour later naloxone (5 mg/kg, ip) was injected and immediatly the withdrawal symptoms were detected during 30 minutes. **Results:** The results showed that different doses of amantadine, increased the tolerance to analgesic effects of morphine significantly (P<0.001), withdrawal syndroms in the doses of 40 & 80 decreased significantly (P<0.01). But selegiline (10, 20, 40 mg/kg, ip) did not have a siginificant effect on the inhibition of tolerance and withdrawal syndromes. Co administration of selegiline and amantadine didn't decrease the tolerance to morphine in hot plate test significantly. **Conclution:** It is concluded that, Probably amantadine in this study has a mechanism of activation of dopaminergic system in the administered doses. On the other hand selegiline potentiated adrenergic system with these doses.

Key words: *Morphine, Selegiline, Amantadine, Tolerance, Withdrawal.*

زمينه و هدف: مطالعات زيادي نقش مهار كننده هاي سيستم NMDA (N-methyl-D-aspartate) در مهار تحمل و وابستگي ناشي از مرفين را نشان داده است. هدف از مطالعه حاضر بررسي اثرات سلژيلين (مهار كننده MAO-B) وآمانتادين (مهار كننده NMDA و فعال كننده سيستم دوپامين) در كاهش تحمل (به اثرات ضد دردي) و علايم قطع مصرف ناشي از مصرف مورفين در موش سوري بود. **روش ها:** براي اين منظور در گروهاي مختلفي از موش‌هاي سوري نر نيم ساعت قبـــل از تزريق روزانه مورفين (۵۰ mg/kg, ip) دوزهاى مختلفى از آمانتادين (۸۰ mg/kg, ip، ٤٠، ۲۰) و سلژيلين (٤٠ mg/kg, ip، ۲۰، ۱۰) و تجويز توام آمانتادين و سلژيلين صورت گرفت. در روز پنجم اثر بي‌دردي ناشي از مورفين (۹ mg/kg, ip) به روش Hot-plate اندازه‌گيري شد. جهت ارزيابي تاثير دوز هاي مختلفي از سلژيلين و يا آمانتادين برعلايم قطع مصرف در گروههاي متعددي از موشهاي سوري كه به مدت ٤ روز فقط مورفين (۵۰ mg/kg, ip) دريافت كرده بودند در روز چهارم نيم ساعت پس از دريافت آخرين دوز مورفين، دوزهاي مختلفي از سلژيلين و آمانتادين و نيز دوز توام (آمانتادين وسلژيلين) تزريق شد. ۱/۵ ساعت بعد نالوكسان (۵ mg/kg, ip) تزريق شده و به مدت نيم ساعت علائم قطع مصرف شامل (پرش و ايستادن روي پاها) ثبت گرديد. **يافته ها:** نتايج نشان داد كه دوزهاي مختلف آمانتادين به طور معني‌داري (P<0.001) تحمل به اثرات ضددردي مورفين را افزايش مي‌دهد، در حاليكه علايم قطع مصرف (پرش) در دوزهاي ۸۰ و ٤۰ آمانتادين به طور معني‌داري كاهش مي‌يابد (P < 0.01). سلژيلين (٤۰ mg/kg, ip، ۲۰، ۱۰) تاثير معني‌داري در مهار تحمل و يا كاهش علايم قطع مصرف ايجاد نكرد. تجويز توأم دو داروي فوق به طور معني‌داري تحمل به مورفين را كاهش نداد. **نتيجه گيري:** احتمالاًآمانتادين در دوزهاي تجويزي در مطالعه حاضر بامكانيسم تقويت سيستم دوپامينرژيك عمل مي‌نمايد در حاليكه سلژيلين با مكانيسم افزايش فعاليت سيستم آدرنرژيك با دوزهاي مذكور عمل مي‌نمايد.

واژه هاي كليدي: *مرفين، سلژيلين،آمانتادين، تحمل، قطع مصرف.*

*نويسنده مسئول: دكتر بهلول حبيبي اصل، استاديار، مركز تحقيقات كاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشكي تبريز، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۳۴۳۵۷، نمابر: ۰٤۱۱-۳۳۴۴۷۹۸

**Corresponding Author: Dr Bohlool Habibi Asl, Assistant Professor, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical sciences, Tel: 09143134357; Fax: 0411-3344798; E-mail: habibb_85@yahoo.com*

۱- مقدمه

مهمترين مسئله در زمينه استفاده از ضد دردهاي مخدر، تحمل و وابستگي به اثرات آنها مي‌باشد (۱ و ۲). تجويز مكرر درماني اوپيوئيدها و همچنين سوء مصرف آنها باعث معضل اجتماعي بزرگي به نام اعتياد مي‌گردد. در اين حالت براي بدست آوردن پاسخ اوليه مقادير بيشتري از دارو بايد تجويز گردد. با پيشرفت تحمل، وابستگي فيزيولوژيك نيز رخ مي‌دهد (۳).

تحمل و وابستگي بدليل تغييرات زيادي است كه در سطح سلولي و مولكولي در اثر مصرف مزمن اوپيوئيدها ايجاد مي‌شود (٤ و٥). در مكانيزم ايجاد پديده‌هاي فوق‌الذكر (تحمل و وابستگي) نقش مهمي براي گيرنده‌هاي NMDA (N - متيل- D آسپارتات) و دو پامپني مطرح مي باشد. تحقيقات نشان داده‌اند كه گيرنده‌هاي NMDA در پيدايش تحمل و وابستگي به اپيوئيدها نقش قابل توجهي دارند (٦). به طوري كه مهار اثرات گلوتامات توسط آنتاگونيست‌هاي رقابتي و غيررقابتي گيرنده‌هاي NMDA تحمل و وابستگي نسبت به اپيوئيدها از بين رفته و يا كاهش مي‌يابد (۷ و ۸). مطالعات قبلي حاكي از كاهش عملكرد سيتم دوپامپني در زمان قطع مصرف اپيوييدهاست (۹). در مطالعه حاضر نقش احتمالي سلژيلين (افزايش دهنده فعاليت سيستم دوپامپني با مهار آنزيم MAO-B (۱۰ و ۱۱) كاهش دهنده فعاليت گيرنده‌هاي NMDA (۱۲ و ۱۳) و آمانتادين هيدروكلرايد (فعال كننده سيستم دوپامين، آنتاگونيسيت رقابتي رسپتورهاي NMDA (١٤ و ١٥) و تا حدودي اثار آنتي موسكارين) به صورت منفرد و توأم در روند تحمل به اثرات ضد دردي مرفين و علائم قطع مصرف در حيوانات (موش سوري) وابسته به مرفين مورد ارزيابي قرار گرفت.

۲- مواد وروشها

۲-۱: حيوانات مورد آزمايش

در اين مطالعه از موشهاي سوري نر در محدوده وزني ۳۰-۲۰ گرم جهت انجام كار آزمايشگاهي استفاده شد.

داروها: داروها شامل مورفين سولفات (آمپول، شركت دارو پخش ـ ايران) نالوكسان هيدروكلرايد (آمپول، توليد دارو ـ ايران) سلژيلين: (پودر، زهراوي)آمانتادين: (پودر ـ زهراوي) بود. سلژيلين و آمانتادين محلول در آب بوده و در نرمال سالين حل مي شدند.

۲-۲: روشها

۲-۲-۱: تست **Hot-plate**

براي ارزيابي تاثير رژيم‌هاي داروي مختلف در ايجاد بي‌دردي ابتدا، دماي دستگاه را در محدوده°C۲±۵۵ تثبيت كرده، سپس حيوان را روي سطح دستگاه Hot-plate قرار داده و حيوان در صورت احساس درد دستهايش را مي ليسيد. ليسيدن دستها معيار و ماركر تعيين زمان تاخير در پاسخ دهي (Latency time) در نظر گرفته مي‌شد. در صورت پاسخ ندادن به حرارت بعد از گذشتن ٤٥ ثانيه آزمايش متوقف مي‌شد (cut off).

۲-۲-۲: روش ايجادتحمل **(Tolerance)**

گروههاي هشت تايي از موشهاي سوري به طور تصادفي انتخاب شدند. مورفين (۵۰ mg/kg, ip) به تنهايي و گروههاي درماني مورفين (۵۰ mg/kg, ip) + سلژيلين (٤٠ ،۲۰ ،۱۰ mg/kg, ip) و مورفين (۵۰ mg/kg, ip) +آمانتادين (۸۰ ،٤٠ ،۲۰ mg/kg, ip) و مورفين (۵۰ mg/kg, ip) + سلژيلين (۱۰ mg/kg, ip) +آمانتادين (۲۰ mg/kg, ip) روزي يك بار به مدت ٤ روز تزريق شد. جهت ارزيابي ميزان تحمل ايجاد شده، اثرات ضد دردي مورفين با تزريق (۹ mg/kg, ip) بعد از ۲٤ ساعت از آخرين دوز مورفين در هر يك از گروههاي كنترل و تست با استفاده از دستگاه Hot-plate اندازه‌گيري شد.

۲-۲-۳: روش ايجاد وابستگي

ابتدا در گروههاي مختلف هشت تايي از موش هاي سوري نر (۳۰-۲۰) گرم، به مدت چهار روز (يكبار در روز) مورفين (۵۰ mg/kg, ip) تزريق گرديد.

سپس جهت ارزيابي اثرات دوزهاي مختلفي از سلژيلين (٤٠ ،۲۰ ،۱۰ mg/kg, ip) وآمانتادين (۸۰ ،٤٠ ،۲۰ mg/kg, ip) در ميزان اثرگذاري در علايم قطع مصرف (پرش و ايستادن روي پاها)، نيم ساعت پس از آخرين دوز مورفين در روز چهارم سلژيلين و آمانتادين با دوزهاي فوق‌الذكر تزريق شد و يك و نيم ساعت بعد نالوكسان (۵ mg/kg, ip) تزريق و علايم قطع مصرف (پرش و ايستادن روي پاها) طي نيم ساعت ثبت گرديد.

۲-۲-٤: آناليز آماري

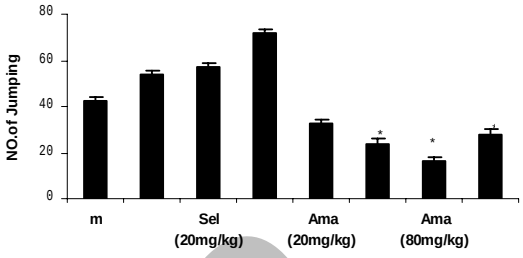
نتايج به صورت Mean±SE براي هر گروه ۸ تايي بيان شد براي بررسي و مقايسه نتايج گروههاي مختلف و تعيين اختلاف معني‌داري بين آنها، از آزمون آناليز واريانس يك طرفه (ANOVA و POST TEST TUKEY) استفاده شد. اختلافهاي با $p<0.05$ معني‌دار تلقي شد.

۳- نتايج

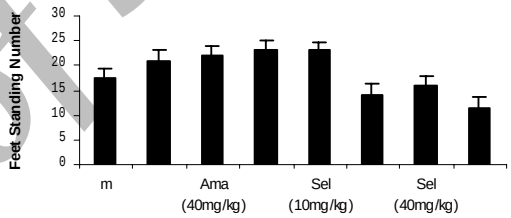
۳-۱: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين **(mg/kg, ip** ٤٠ ،۲۰ ،۱۰)، آمانتادين **(mg/kg, ip** ۸۰ ،٤٠ ،۲۰) وسلژيلين+آمانتادين بر علايم قطع مصرف (تعداد پرش) ناشي از تزريق نالوكسان

همانگونه كه در نمودار(۱) آمده است، تزريق دوزهاي مختلفي از سلژيلين (٤٠ ،۲۰ ،۱۰ mg/kg, ip) نيم ساعت بعد از آخرين دوز مورفين (در روز چهارم) علايم قطع مصرف مورفين، (تعداد پرش و ايستادن روي پاها) القاء شده با نالوكسان را به طور معني داري تغيير نداد. در حاليكه تزريق دوزهاي مختلفي ازآمانتادين

(۸۰ ،۴۰ ،۲۰ mg/kg, ip) نيم ساعت بعد از آخرين دوز مورفين (در روز چهارم) علايم قطع مصرف مورفين، (تعداد پرش) القاء شده با نالوکسان را به طور معني داري تغيير داد (P<0.05).



نمودار ۱: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين وآمانتادين ويا تزريق توام آنها در ميزان علايم قطع مصرف (پرش) در حيوانا ت وابسته به مرفين. هر ستون عبـارت است از Mean± SE بـــــراي هشت موش سوري. *p<0.05 ,**p<0.01مقايسه شده با گروه کنترل (مرفين) M (Morphine) ,Ama (Amantaine) ,Sel (selegiline).



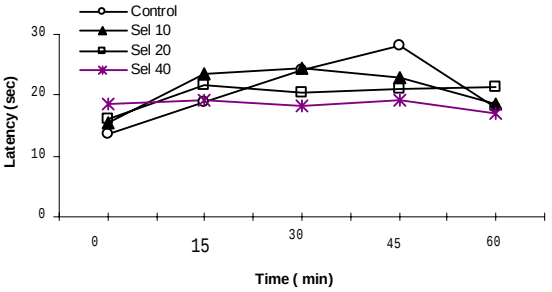
نمودار ۲: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين وآمانتادين ويا تزريق توام آنها در ميزان علايم قطع مصرف (ايستادن روي پا) در حيوانا ت وابسته به مرفين. هر ستون عبارت است از Mean± SE براي هشت موش سوري. Ama, Sel (selegiline) (Amantaine) , M (Morphine)

۳-۲: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين (۱۰ ،۲۰ ،۴۰ mg/kg, ip) آمانتادين (۲۰ ،۴۰ ، ۸۰ mg/kg, ip) وسلژيلين+آمانتادين بر علايم قطع مصرف (تعدادايستادن روي پاها) ناشي از تزريق نالوکسان

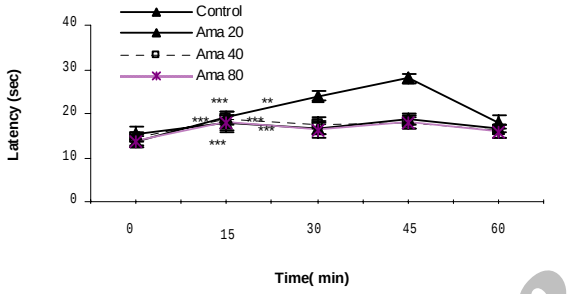
همانـــگونه که در نمودار(۲) آمده است، تزريق دوزهاي مختلفي از سلژيـــلين (۱۰ ،۲۰ ،۴۰ mg/kg, ip) و يـــا آمانتـادين (۲۰ ،۴۰ ، ۸۰ mg/kg, ip) و سلژيلين+آمانتادين نيم ساعت بـــعد از آخرين دوز مورفين (در روز چهارم) علايم قطع مصرف مورفين، (ايستادن روي پاها) القاء شده با نالوکسان را به طور معني داري تغيير نداد.

۳-۳: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين (۱۰ ،۲۰ ،۴۰ mg/kg, ip) بر تحمل ناشي از دريافت مورفين توسط تست Hot-Plate

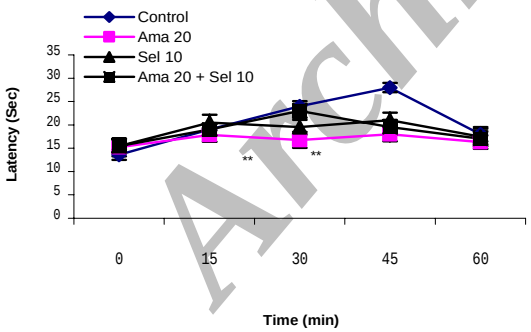
همانطوريکه در نمودار(۳) آمده است، تزريق دوزهاي مختلفي از سلژيلين (۱۰ ،۲۰ ،۴۰ mg/kg, ip)، نيم ساعت قبل از تجويز روزانه مورفين (50 mg/kg, ip) به مدت ٤ روز، تحمل به اثرات ضد دردي مورفين را به طور معني داري تغيير نداد.



نمودار ۳: تاثير دوزهاي مختلف سلژيلين (10,20,40 mg/kg, ip) در تحمل ناشي ازمرفين در تست Hot- plate. هر نقــطه عبارت است از Mean±SE در هشت موش سوري.



نمودار ٤: تاثير دوزهاي مختلف آمانتادين (20,40,80 mg/kg, ip) در تحمل ناشي ازمرفين در تست Hot- plate. هر نقطه عبارت است از Mean±SE در هشت موش سوري. ***p<0.001,**p<0.01 مقايسه شده با گروه کنترل.



نمودار ٥: تاثير آمانتادين (▲20 mg/kg, ip) سلژيلين (□10 mg/kg, ip) وتــزريق توام (■) آمانتادين (20 mg/kg, ip)+ سلژيلين (10 mg/kg, ip) در تحمل ناشي ازمرفين در تست Hot- plate. هر نقطه عبارت است از Mean±SE در هشت موش سوري. ***p<0.001,**p<0.01 مقايسه شده با گروه کنترل (○).

٤-۳: تاثير دوزهاي مختلف آمانتادين (۲۰ ،۴۰ ، ۸۰ mg/kg, ip) بر تحمل ناشي از دريافت مرفين

همانطوريکه در نمودار ٤ آمده است، تزريق دوزهاي مختلفي ازآمانتادين (۸۰ ،۴۰ ،۲۰ mg/kg, ip) نيم ساعت قبل از تجويز روزانه مرفين (۵۰ mg/kg, ip) به مدت ٤ روز، تحمل به اثرات

ضد دردي مورفين را به طور معني‌داري افزايش داده است ($P<0.01$)، به عبارتي ديگر دوزهاي مذكور از آمانتادين موجب مهار تحمل نگرديده است.

۵-۳: تاثير دوزهاي توام سلژيلين (۱۰ mg/kg, ip) و آمانتادين (۲۰ mg/kg, ip) بر تحمل ناشي از دريافت مرفين

همانگونه كه در نمودار(۵) آمده است، تـــــزريق توام [آمانتادين (۲۰ mg/kg, ip) + سلژيلين (۱۰ mg/kg, ip)] نيم ساعت قبل از تجويز روزانه مورفين (۵۰ mg/kg, ip) به مدت ٤ روز، تحمل به اثرات ضد دردي مورفين را به طور معني‌داري تغيير نداده است.

٤- بحث

مطالعات پيشين نقش آنتاگونيست‌هاي گيرنده‌هاي NMDA در مهار تحمل و كاهش علايم قطع مصرف را به اثبات رسانيده‌اند (۸-٦). تحريك گيرنده‌هاي NMAD در خلال مصرف مزمن اپيوئيدها بوقوع مي‌پيوندد اين امر سبب باز شدن كانالهاي كلسيمي شده و حوادث سلولي زير را صورت مي پذيرد:

۱- تنظيم فيدبك مثبت فعاليت پروتئين كيناز C (PKC) كه خود به شكل فيدبك مثبت آدنيليل سيكلاز را فعال كرده و اين عمل در لوكوس سرلئوس كه به عنوان مركز مهم و دخيل در پيدايش علايم قطع مصرف اوپيوئيدهاي شناخته شده است، سبب مي‌شود تا در حين قطع مصرف تخليه‌هاي نوروني (آدرنرژيك) افزايش پيدا كرده و علايم نـــــاشي از فعال شدن سيستم سمپاتيك بروز نمايد.

۲- تسهيل فعاليت (Calcium kalmodolin kinase II)

۳- ورود بيشتر كلسيم از كانالهاي كلسيم وابسته به ولتاژ كه ممكن است فعاليت پروتئين كينازها را افزايش دهد.

نهايتاً با مكانيسم‌هاي فوق روند تحمل و وابستگي به اپيوئيدها شكل مي‌گيرد، حوادث درون سلولي ناشي از مصرف مزمن اوپيوئيدها تا حدي است كه بيان ژني سلولهاي تحت اثر نيز تغيير مي‌يابد (١٦). از طرفي بررسي‌ها بر روي ديگر مسيرهاي دخيل در قطع مصرف اپيوئيدها و تحمل به آنها حاكي از نقش سيستم دوپامينرژيك در روند ايجاد علايم قطع مصرف است. (١٦، ١٧، ۹) مصرف مزمن مورفين سبب افزايش ريليز دوپامين در بخشهاي از نوكلئوس آكومبنس و Ventral tegmental area (VTA) مي‌شود، اما بـه هنگام قطع مصرف مورفين ريليز دوپامين كاهش پيدا مي‌كند و اين خود در ايجاد ديسفوري بوجود آمده نقش دارد، بنابراين در اين مطالعه بر آن شديم تا نقش داروهاي مؤثر بر سيستم دوپامين (سلژيلين به عنوان افزايش دهنده فعاليت سيستم دوپامينې، آمانتادين به عنوان آنتاگونيست NMDA و افزايش دهنده فعاليت دوپامينې) را به تنهايي و بصورت توأم بر روند تحمل و علايم قطع مصرف بررسي كنيم. نتايج مطالعه حاضر حاكي از آن بود كه آمانتادين كه يك آنتاگونيست گيرنده‌هاي NMDA مي‌باشد، اثرات مطلوبي در مهار تحمل ندارد. در حاليكه مصرفآمانتادين ۱/۵ ساعت قبل از القاء علايم قطع مصرف بتوسط نالوكسان موجب كاهش معني‌داري در علايم قطع (پرش) مصرف گرديد ($P < 0.01$).

تزريق دوزهاي مختلف آمانتادين (۸۰ mg/kg , ip، ٤۰، ۲۰) بطور معني‌داري ($P < 0.001$) تحمل به اثرات ضد دردي مورفين را افزايش داد .كه اين امر احتمالاً به جهت نقش آمانتادين در تقويت سيستم دوپامينې در مصرف به همراه مورفين باشد (مصرف مورفين همراه با افزايش فعاليت سيستم دوپامينې است، تقويت فعاليت سيستم دوپامينې بيشتر بتوسط آمانتادين منجر به افزايش شكل‌گيري روندهايي است كه قادر به تكوين تحمل مي‌باشد).

در بررسي اثرات مهار تحمل به توسط داروهاي سلژيلين بايد گفـت كه اين دارو با دوزهاي بكار رفته نتوانست، تحمل به اثرات ضد دردي مورفين را كاهش دهد. مطالعات قبلي نقش آنتاگونيستي گيرنده‌هاي NMDA را براي سلژيلين و متابوليت فعال آن (دي متيل سلژيلين) پيشنهاد كرده‌اند كه از اين فعاليت به عنوان يـــك اثر نوروپروتكتيو بـراي سلژيلين مطرح شده است (۱ و ۱۲). نتايج حاصل از مطالعه حاضر حاكي از آن است كه سلژيلين در دوزهاي بكار رفته موجب كاهش تحمل به اثرات ضد دردي مرفين نشده است. بنابراين به نظر مي‌رسد احتمالاً سلژيلين در دوزهاي تجويزي در مطالعه حاضر اثرات مهاري بر سيستم NMDA را نداشته و از طريق مكانيسم‌هاي ديگري عمل مي‌نمايد (۱۰ و ۱۱). در رابطه بـا مصرف توأم دو داروي سلژيلين (۱۰ mg / kg , ip) +آمانتادين (۲۰ mg / kg , ip) و اثرات احتمالي تقويت اثر (سينرژيستي) آنها مورد مطالعه قرار گرفت. نتايج حاكي از آن بود كه دوزهاي تزريقي نيز بطور معني‌داري تحمل به مورفين را در تست Hot-plate كاهش نمي‌دهند.

در بخش ديگري از مطالعه نقش داروهاي فوق در كاهش علايم قطع مصرف بررسي شد. نتايج تأثير آمانتادين بر علايم قطع مصرف (تعداد پرش، تعداد ايستادن روي پاها) نشان داد كه تعداد پرش در دوزهاي ٤۰ و ۸۰ ميلي گرم ازآمانتادين بطور معني‌داري كاهش مي يابد ($P < 0.01$). اين اثر احتمالاً ناشي از افزايش فعاليت سيستم دوپامينې توسط آمانتادين باشد. (چرا كه قبلاً اشاره گرديد در علايم قطع مصرف اوپيوئيدها سيستم رسپتوري NMDA افزايش فعاليت مي‌يابد و سيستم دوپامينې كاهش فعاليت دارد). در مطالعه حاضر در روند تحمل چون آمانتادين موجب افزايش تحمـل گرديده است بنابراين نقش افزايش فعاليت دوپامينې بيشتر مطرح مي‌شود. علايم قطع (تعداد ايستادن روي پاها) مصرف ناشي از تزريق آمانتادين افزايش يافت اما نتايج با گروه كنترل تفاوت معني‌داري نداشت، اين اثر احتمالاً ناشي از عدم

اثرگذاري آمانتادين در مسيرهاي نوروني است که مسئول پيدايش ايستادن روي پاها مي‌باشد.

اما در مورد سلژيلين و نقش آن در کاهش علايم قطع مصرف نتايج بدست آمده با فرضيات ما مطابقت نداشت قبلا ذکر گرديد که سلژيلين يك مهار کننده آنزيم MAO-B است که بطور انتخابي متابوليسم دوپامين را مهار کرده و غلظت سرمي آن را افزايش مي‌دهد از طرفي با توجه به کاهش غلظت سرمي دوپامين در حين علايم قطع مصرف انتظار داشتيم که سلژيلين با افزايش غلظت سرمي دوپامين و تزريق آن قبل از ايجاد ترك (قطع مصرف) علايم و نشانه‌هاي قطع مصرف را کاهش دهد. نتايج حاکي از آن بود که تزريق سلژيلين علايم قطع مصرف (پرش) را افزايش داده است. در رابطه با ماركر ايستادن روي پاها تأثير معني‌داري مشاهده نشد. مکانيسم احتمالي که در اين جا شايد قابل ذکر باشد اين است که احتمالاً سلژيلين با مقادير مصرفي در اين مطالعه علاوه بر مهار MAO-B تا حدودي مهار متابوليسم آمين هاي ديگري از جمله نوراپي نفرين را نيز تحت تاثير قرار داده است (۱۸ و ۱۹). و افزايش فعاليت سيستم سمپاتيك باعث شده علايم قطع مصرف افزايش يابد. اين نکته نياز به مطالعات بيشتري در اين زمينه را ضروري مي‌سازد. چرا که علايم ترك (قـــطع مصرف) در بـــــعضي از حيوانات خيلي زياد بود (۲۵۰ بار در نيم ساعت). بنابراين احتمالاً تقويت سيستم آدرنرژيکي که در خلال علايم قطع مصرف بوقوع مي‌پيوندد با مصرف سلژيلين تقويت بيشتري مي‌يابد. البته موضوع نياز به مطالعات بيشتري خواهد داشت.

۵- نتيجه گيري

استفاده ازآمانتادين و سلژيلين با دوزهاي بکار رفته در مطالعه حاضر در موش‌هاي سوري قادر به مهار تحمل ناشي از مصرف مورفين نيست.

آمانتادين در حيوانات وابسته به مورفين قادر به کاهش علايم قطع مصرف (پرش) مي‌باشد. در حالي که اســـــفاده از سلژيلين (۱۰ ،۲۰ ،۴۰ mg/kg , ip) موجب افزايش علايم قطع مصرف مي‌گردد. بنابراين درمطالعات بعدي استفاده از دوزهاي کمتري از سلژيلين جهت بررسي بيشتري پيشنهاد مي شود.

6- References:

1- Chan S.L., Chou C.C., Wong C.S., Wu C.C. Tao P.L. Study the effect and mechanism of dextromethorphan on preventing the development of morphine tolerance and dependence in rats. J. Med. Sci, 2002, 22:171-176.
2. Tokuyama S., Wakabayashi H., Ho I.K. Direct evidence for a role of glutamate in the expression of the opioid withdrawal syndrome. Eur J Pharmacol, 1999, 295, 123-9.
3. Gutstein H.B., Akil H., Opioid analgesics. In: Hardman, J.G., Limbard, L.E. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, New York, 2001, 569– 620.
4. Hughes C.E., Sigmon S.C., Pitts R.C., Dykstra LA. Morphine tolerance as a function of ratio schedule: response requirement or unit price? J Exp Anal Behav, 2005, 83:281-96.
5. John T. Williams, MacDonald J. Christie, and Olivier ManzoniCellular and Synaptic Adaptations Mediating Opioid Dependence. Physiological Reviews, 2001, 81: 299-343.
٦. Jianver M., Donald D., Price and David J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance. Pain, 1995, 62: 259-274.
۷. Elliott K., Kest B., Man A., Kar B., Intarrisi C.E. N-Methyl-D- aspartate (NMDA) receptors, mu and Kappa, Opioids perspective on new analgesic drug development. Neuropsychopharmacol, 1997, 13: 326-347.
۸. Rasmussen K., Fuller R.W., stokton ME perry K.W., Swim ford R.M., Ornestein P.L. NMDA receptor antagonist suppress behaviors but not norpinephrin turnover or locus coeruleus activity induced by opiate withdrawal. Eur J Pharmacol, 1991, 117: 9-16.
9. Rang H.P., Dale M.M. Ritter J.M. Pharmacology, Drug dependence and drug abuse, 1999, 470-482.
10. Rang H.P., Dale M.M. Ritter J.M. Drugs used in affective disorders, In: Pharmacology, 4th edition, Edinburgh, UK: Harcourt Publishers Ltd, 2001:550–565.
11. Rang H.P., Dale M.M. Ritter J.M. Noradrenergic transmission, In: Pharmacology, 4th edition. Edinburgh, UK: Harcourt Publishers Ltd, 2001:139–163.
12- Takahata K., Katsuki H., Kobayashi Y., Muraoka S., Yoneda F., Kume T., Kashii S., Honda Y., Akaike A. Protective effects of selegiline and desmethylselegiline against N-methyl-D-aspartate-induced rat retinal damage. Eur J Pharmacol., 2003, 458:81-9.
13. Niittykoski M., Haapalinna A., Sirvio J. Selegiline reduces N-methyl-D-aspartic acid induced perturbation of neurotransmission but it leaves NMDA receptor dependent long-term potentiation intact in the hippocampus. J Neural Transm., 2003, 110:1225-40.
14. Kraus M.F., Smith G.S., Butters M., Donnell A.J., Dixon E., Yilong C., Marion D. Effects of the dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: a study using positron emission tomography (PET). Brain Inj., 2005, l, 19: 471-9.
15. Kos T., Popik P.A. comparison of the predictive therapeutic and undesired side-effects of the NMDA receptor antagonist, memantine, in mice. Behav Pharmacol., 2005, 16: 155-61.

16. Boundy V.A., Gold S.J., Messer C.J., Chen J., Son J.H., Joh T.H., Nestler E.J. Regulation of tyrosine hydroxylase promotor activity by chronic morphine in TH9.0-lacZ transgenic mice. J Neurosci, 1998, 19: 9989-9995.
17. Sklair-Tavron L., Shi W.X., Lane S.B., Harris H.W., Bunney B.S., Nestler E.J. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 11202-11207.
18. Magyar K., Palfi M., Tabi T., Kalasz H., Szende B., Szoko E. Pharmacological aspects of (-)-deprenyl. Curr Med Chem., 2004, 11:2017-3.
19. Haberle D., Magyar K., Szoko E. Determination of the norepinephrine level by high-performance liquid chromatography to assess the protective effect of MAO-B inhibitors against DSP-4 toxicity. J Chromatogr Sci., 2002, 40:495-9.