

اثرات استرس با آب سرد و تحریک الکتریکی زیرجلدی به صورت منفرد و توأم بر کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش

حسین جعفری* دکتر محمد رضا واعظ مهدوی** رضا قره‌باغی***

Effects of ICWS and TENS on reduction of withdrawal syndrome signs in rats

H. Jaffari M.R. Vaez Mahdavi R. Gharebaghi

Abstract

Background : Drug addiction is a destructive misfortune that leads to recession in all fields. Accordingly , proper treatment of addiction is of great importance.

Objective : To evaluate the efficiency of TENS and ICWS on reduction of withdrawal syndrome signs of morphine.

Methods : Four groups of Spruge-Dawley type rats were dependent with morphine subcutaneously in a standard condition. After dependency , the first group was considered as the control , the second and third group were affected with high frequency of TENS and ICWS respectively and the forth group was affected by ICWS and TENS together. In all groups naloxone was injected in the peritonium and the withdrawal syndrome signs of morphine were studied. Statistical analysis were done by ANOVA , LSD , Kruskal-Walis and Mann-Witny.

Findings : TENS was very effective in reduction of jumping and climbing and also ICWS was very effective in reduction of petosis and rearing ($P < 0.05$). The interacted effect of TENS and ICWS didnot reduce some of the signs for example jumping , rearing , petosis and climbing. On the contrary , diarrhea , weight loss , yamning , abnormal posture and facial fasciculation were reduced significantly.

Conclusion : The interacted effect of TENS & ICWS reduced only few signs and each method could reduce the signs seperately. More studies on human mechanism is suggested.

Key words : Withdrawal Syndrome Signs , Transcutaneous Electerical Nerve Stimulation (TENS) , Intermittent Cold Water Stress (ICWS) , Naloxone.

چکیده :

زمینه : بلای خانمان‌سوز اعتیاد به مواد مخدر باعث رکود جوامع بشری است و درمان صحیح آن ضرورت دارد.
هدف : این تحقیق به منظور تعیین اثر توأم دو روش تحریک الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب آب سرد بر علائم وابستگی به مرفین در موش صحرائی انجام شد.

مواد و روش‌ها : مطالعه بر روی چهار گروه شش تایی موش صحرائی از نژاد Spruge-Dawley که در شرایط استاندارد قرار داشتند ، انجام شد. پس از ایجاد وابستگی در حیوانات از طریق تزریق مرفین زیرجلدی ، یک گروه به عنوان شاهد ، گروهی تحت تأثیر تحریک الکتریکی با فرکانس بالا ، گروهی تحت تأثیر استرس متناوب با آب سرد و گروه چهارم تحت تأثیر توأم دو روش تحریک الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب آب سرد قرار داده شدند. علائم محرومیت از مرفین در تمام گروه‌ها با تزریق داخل صفاقی نالوکسان بررسی شد. سپس داده‌ها توسط آزمون‌های آنالیز واریانس ، مان ویتنی و کروسکال والیس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها : تحریک الکتریکی زیرجلدی ، پرش و صعود حیوان و استرس متناوب با آب سرد ، افتادگی پلک و ایستادن روی دو پا را به طور معنی‌داری کاهش دادند ($P < 0/05$). در بررسی توأم تحریک الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب با آب سرد ، پارامترهای فوق کاهش پیدا نکردند ولی نشانه‌های اسهال ، وزن ، خمیازه و دندان فروچه کاهش چشمگیری داشتند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری : به کارگیری توأم دو روش استرس با آب سرد و تحریک الکتریکی زیرجلدی فقط تعدادی از نشانه‌های قطع مرفین را کاهش می‌دهد ، در حالی که هر روش به تنهایی اکثر علائم را کاهش می‌دهد.

کلید واژه‌ها : نشانه‌های قطع مرفین ، تحریک الکتریکی زیرجلدی ، استرس متناوب با آب سرد ، نالوکسان

* مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** استادیار فیزیولوژی دانشگاه شاهد

*** دانشجوی پزشکی دانشگاه شاهد

□ مقدمه :

موش صحرایی سبب تغییرات هورمونی می‌شود. (۳ و ۴ و ۶) اثر استرس متناوب با آب سرد در آزاد شدن بتا اندورفین‌ها در یک مطالعه اثبات شده و سال‌هاست که تأثیر تحریک الکتریکی زیرجلدی بر بی‌دردی مورد مطالعه قرار گرفته است. (۳ و ۶)

در این تحقیق اثر متقابل و توأم دو روش استرس متناوب با آب سرد و تحریک الکتریکی زیرجلدی بر علائم وابستگی به مرفین بررسی می‌شود.

□ مواد و روش‌ها :

۲۴ موش صحرایی نر از نژاد *Spruge-Dawley* با میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از انستیتو تحقیقاتی رازی تهیه و در شرایط استاندارد نگه‌داری شدند. حیوان‌ها ۱۲ ساعت از شبانه‌روز را در تاریکی و ۱۲ ساعت را در روشنایی می‌گذرانند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. موش‌ها ۲ ساعت قبل از آزمایش از حیوان‌خانه به آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی شاهد منتقل می‌شدند تا با محیط تطابق حاصل نمایند.

برای ایجاد وابستگی در حیوان‌ها از سولفات مرفین استفاده شد. مرفین و نالوکسان هیدروکلراید (شرکت داروپخش) از واحد نظارت بر مواد مخدر معاونت دارویی دانشگاه علوم پزشکی ایران تهیه شد. برای القاء تحریک الکتریکی از استیمولاتور مدل هاروارد و برای کنترل و ثبت تحریک‌ها از اسیلوسکوپ مدل هاروارد استفاده شد. یک ظرف بزرگ پلاستیکی با حجم حدود ۲۰ لیتر و ارتفاع ۹۰

اعتیاد به مواد مخدر بلای خانمان‌سوز جوامع بشری است. براساس آمارهای منتشر شده بیش از ۲۱۴ میلیون معتاد در سراسر جهان و بیش از ۱/۲ میلیون نفر معتاد در ایران وجود دارند که درمان قطعی و صحیح آن باید مورد توجه قرار گیرد. (۱ و ۲)

مرفین و سایر مشتقات طبیعی شیره خشخاش را اپیات (*Opiate*) گویند. اپیات‌ها، داروهای صنعتی و ترکیب‌های درون‌زادی که اثرات شبه مرفینی دارند را در مجموع اویپوئید می‌نامند که اثر آنها برگزیده‌های اختصاصی موجود در سلسله اعصاب مرکزی (مو، دلتا، کاپا و ...) و بافت‌های محیطی است. (۵ و ۷)

مواد مخدر با فعال نمودن طولانی مدت گیرنده‌های اویپوئید از اویپوئیدهای درون‌زا تقلید می‌کنند که این عمل موجب تسکین درد، آرامش بخشی، نشنگی، تضعیف تنفسی، بی‌بوست و تهوع می‌شود. (۷ و ۱۱) اثرات طولانی مدت ناشی از مصرف مواد اویپوئیدی، تحمل و وابستگی جسمی و روانی است. نالوکسان با اثر کوتاه مدت خود نشانه‌های قطع دارو را شدت می‌بخشد و در طب بالینی به عنوان آنتاگونیست داروهای ضد درد مخدر استفاده می‌شود. (۸ و ۱۱) تجویز طولانی مدت اویپوئیدها ممکن است تولید درونی آنها را از طریق بازخورد منفی متوقف نماید و قطع دارو نیز باعث کمبود موقت اویپوئیدهای درون‌زا می‌شود و نشانه‌های قطع پدیدار می‌گردد. (۵ و ۸)

استرس جریانی است که شرایط هموستاتیک موجود زنده و در نتیجه غلظت هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی را تغییر می‌دهد. استرس در

تحت تأثیر تحریک الکتریکی با ویژگی‌های اشاره شده در گروه سوم قرار گرفتند که این تحریکات به مدت دو هفته ادامه داشت. در این گروه نیز پس از ایجاد دو نوع استرس با تزریق نالوکسان علائم سندرم قطع مرفین بررسی شد. در همه گروه‌ها علائم رفتاری پرش، اسهال، روی دو پا ایستادن، کاهش وزن، خمیازه، انقباضات شکمی، به هم خوردن دندان‌ها (دندان قروچه)، صعود کردن، تحریک پذیری، بی‌قراری، وضعیتی غیرطبیعی و افتادگی پلک طبق روش استاندارد مورد بررسی کیفی و کمی قرار گرفتند. (۱۲)

پس از امتیازبندی علائم رفتاری فوق، برای بررسی آماری ۸ پارامتر اولیه از آزمون‌های ANOVA (یک طرفه) و LSD و برای ۴ پارامتر کیفی از آزمون‌های کروسکال والیس و مان ویتنی استفاده شد.

📌 یافته‌ها :

میانگین اسهال در گروه اول با $0/5 \pm 3/9$ بود که در گروه دوم به ترتیب به میزان $0/12 \pm 0/7$ و $0/3 \pm 0/75$ و در گروه چهارم به $0/1 \pm 0/3$ کاهش یافت. دیگر یافته مهم این بررسی یکسان بودن میانگین نشانه بی‌قراری در گروه‌های دوم، سوم و چهارم بود.

در کاهش صعود حیوان میانگین به دست آمده در گروه‌های دوم و سوم به هم نزدیک بود، در حالی که در گروه چهارم کاهش قابل توجهی نداشتیم. (جدول شماره ۱).

سانتی متر محتوی آب سرد با دمای ۳ درجه سانتی‌گراد وجود داشت که برای ایجاد استرس آب سرد در حیوان‌ها استفاده شد. یک ظرف بزرگ لاکتی به ابعاد $40 \times 60 \times 80$ نیز برای مشاهده علائم سندرم قطع مرفین تعبیه شد.

ایجاد وابستگی در همه حیوان‌ها با تزریق مرفین زیرجلدی طی ۴ روز و روزانه سه بار (صبح، ظهر و عصر) انجام شد. غلظت‌های مختلف مرفین در روز اول ۹، ۱۶ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روز دوم ۱۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روز سوم هر بار ۵۰، ۱۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و روز چهارم ۵۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. (۱۰) سپس حیوان‌ها به چهار گروه تقسیم شدند. به گروه اول فقط ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان داخل صفاقی تجویز و علائم سندرم قطع در آنها بررسی شد. گروه دوم به مدت دو هفته، هر روز سه نوبت (صبح، ظهر و عصر) به مدت دو دقیقه وارد آب سرد می‌شدند. سپس به همه نمونه‌های این گروه نالوکسان تجویز و علائم سندرم قطع بررسی شد. گروه سوم به مدت دو هفته هر روز صبح، ظهر و عصر به مدت ۳۰ دقیقه تحت تأثیر تحریک الکتریکی توسط استیمولاتور قرار می‌گرفتند. دستگاه تحت فرکانس ۸۰ هرتز، ولتاژ ۲۵/۰ ولت و تناوب ۲ میلی ثانیه تنظیم می‌شد و الکترودهای آن از طریق دم جریان را به بدن حیوان منتقل می‌نمود. سپس این گروه نیز تحت تأثیر داروی نالوکسان به روش بالا قرار گرفتند. گروه چهارم به مدت دو هفته روزانه دو بار و هر بار به مدت دو دقیقه تحت تأثیر آب سرد با دمای ۳ درجه قرار داده شدند و در خلال استرس آب سرد دو بار نیز

جدول ۱ :

علائم سندرم قطع مرفین در گروه‌های مورد مطالعه

علائم	گروه	اول	دوم	سوم	چهارم
خمیازه		۱۰/۸۰ ± ۰/۴	۰/۹۰ ± ۰/۴	۰/۷۰ ± ۰/۱۵	۰/۳۵ ± ۰/۲
کاهش وزن		۱۸ ± ۲/۵	۳/۷۰ ± ۰/۷۵	۳/۲۰ ± ۰/۵	۱/۸۰ ± ۰/۶۵
اسهال		۳/۹۰ ± ۰/۵	۰/۷۵ ± ۰/۳	۰/۷۰ ± ۰/۱۲	۰/۳۰ ± ۰/۱
پرش		۵/۵۰ ± ۰/۸	۲/۱۰ ± ۰/۵۶	۰/۲۰ ± ۰/۰۳	۴/۹۰ ± ۰/۰۲
تحریک پذیری		۰/۹۰ ± ۰/۳	۰	۰/۳۰ ± ۰	۰/۱۰ ± ۰
روی دوبا ایستادن		۶/۶۰ ± ۰/۱	۳ ± ۰/۵	۱/۶۰ ± ۰/۵	۴/۷۰ ± ۱
به هم خوردن دندان‌ها		۱۲/۶۰ ± ۲/۴	۱/۹۰ ± ۰/۷	۶/۷۰ ± ۱	۱/۳۰ ± ۰/۶
وضعیت غیر طبیعی		۱/۳۰ ± ۰/۶	۰/۶۰ ± ۰/۲	۰/۲۰ ± ۰	۰/۱۵ ± ۰
بی‌قراری		۲/۷۰ ± ۰/۳	۰/۷۰ ± ۰/۲	۰/۷۰ ± ۰/۲۵	۰/۷۰ ± ۰/۳
اقتادگی پلک		۲ ± ۰/۵	۰/۴۰ ± ۰/۱	۱/۳۰ ± ۰/۲	۱/۸۰ ± ۰/۵
انقباض‌های شکمی		۲۰/۲۰ ± ۴/۲	۹/۷۰ ± ۳	۳/۸۰ ± ۱/۴	۷/۳۰ ± ۲
صعود کردن		۲/۲۰ ± ۰/۹	۰/۷۰ ± ۰/۲	۰/۶۰ ± ۰/۱	۱/۳۰ ± ۰/۶

بحث و نتیجه‌گیری :

نتایج این تحقیق نشان داد که به کارگیری توأم دو روش تحریک الکتریکی زیرجلدی و استرس متناوب با آب سرد تنها علائمی نظیر اسهال ، خمیازه ، دندان قروچه ، وضعیت غیر طبیعی و وزن را به نحو بارزی کاهش داد. به نظر می‌رسد متفاوت بودن پیتیدهای درون‌زا در انواع استرس ، تنوع گیرنده‌های اوبیوئیدی در مناطق مختلف مغز ، فعال شدن سیستم‌های غیراوبیوئیدی ، فعال شدن پیامبرهای ثانویه و وجود تحمل متقاطع (*Cross Tolerance*) که در جریان انواع استرس پیش می‌آید ، زمینه‌ساز تناقض‌های به دست آمده از نتایج این مطالعه باشد. (۶ و ۸) به هر

حال بنا به دلایل فوق اثر متقابل استرس با آب سرد و تحریک الکتریکی در مورد بعضی علائم به صورت افزایشی و در مورد دیگر علائم به صورت کاهش‌ی نمایان شده است. شناخت مکانیسم این تغییرات نیاز به مطالعه‌های وسیع‌تری دارد.

سپاسگزاران :

بدین وسیله از همکاری مسئولین دانشگاه علوم پزشکی قزوین و شاهد و همچنین خانم‌ها مینو شهیدی، سوده جعفری و مریم هوشمند و آقایان دکتر جمشید نارنج‌کار ، عبدالمجید شیبانی و سید محمد وکیل نهایت تشکر را می‌نماید.

7. Katzung Bertram G. *Basic and clinical pharmacology*. USA , Lange medical book , 1997 , 466-8
8. Kenzie L , George E. *Pharmacological advance in addiction treatment*. *J Addict Dis* 1985 ; 20 (687) : 845-67
9. Pinelli A , Trivulzio S , Tomasoni. *Effect of administration on opioid withdrawal syndrome observed in rat*. *Eur J pharmacol* 1997 ; 340 (2-3) : 111-2
10. Ramanda K , Tanaka M , Shibata K , Furukava V. *Involvement of septal and striatal dopamine d-2 receptors in yawning in rat*. *Psychopharmacology* 1980 ; 90 : 9-13
11. Trevor Anthony J , Katzung Bertram G. *Examination and board review pharmacology*. USA , Lange medical book , 1996 , 256-7
12. Way E , Loh H , Shen FH. *Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence*. *J Pharmacol Exp Ther* 1969 ; 167 :1-8

□ مراجع :

- ۱- گزارش همایش علمی کاربردی اعتیاد در دانشکده علوم اجتماعی دانشگاه علامه طباطبائی ، رسالت دانشجو ، اسفند ۱۳۷۷ ، شماره ۲ ، ۲۹-۳۶
- ۲- جعفری حسین ، واعظ مهدوی محمدرضا ، قره‌باغی رضا. بررسی میزان کفایت TENS و ICWS در درمان اعتیاد به مرفین در rat و مقایسه این دو روش. مجله دانشور دانشگاه شاهد شماره (۲۹) آبان ماه ۱۳۷۹
3. Amir S , Brown Z , Amit Z. *The role of endorphins in stress*. *Neurosci Biobehav Rev* 1980 ; 4 : 44-86
4. Bhargava HN. *Rapid induction and quantification of morphine dependence in the rat*. *Psychopharmacology* 1977 ; 52 : 55-62
5. Chance WT. *Opiate and non-opiate mechanisms*. *Neurosci Biobehav Rev* 1980 ; 4 : 55-67
6. Giradot M , Holloway A. *Intermittent cold water stress analgesia in rat*. *Pharmacol Biochemist Behavior* 1984 ; 20 : 637-3