اثر منیزیم بر علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش صحرایی

محمد صوفی‌آبادی[1]، محمد حسین اسماعیلی[1]، هاشم حق دوست یزدی[1]، حسن اژدری زرمهری[1]

[1] استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

نشانی نویسنده مسؤول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، دکتر محمد صوفی‌آبادی
E-mail: mohasofi@yahoo.com

وصول:۸۸/۱۲/۱۵، اصلاح:۸۹/۲/۱۹، پذیرش:۸۹/۳/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: سیستم گلوتامینرژیک در بروز علایم سندرم ترک اعتیاد به مرفین نقش داشته و منیزیم دارای اثر مهاری بر گیرنده‌های NMDA گلوتامانی می‌باشد. در این تحقیق، اثر تزریق منیزیم بر علایم سندرم ترک مرفین در موش صحرایی نر و ماده مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ٤٨ موش صحرایی نر و ماده بالغ با وزن حدود ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. ابتدا موش‌ها به ٦ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه‌های مورد مطالعه عبارت بودند از دو گروه کنترل نر و ماده و چهار گروه متشکل از رت‌های نر و ماده که منیزیم سولفات با دوز ۱۵۰ یا ۳۰۰ Mg/kg/ ip دریافت کردند. همه گروه‌ها به روش خوراکی (مرفین ۰/٤ Mg/ml به همراه ساکارز ۳ درصد به‌مدت ۲۱ روز) معتاد شدند. در هنگام آزمون به حیوانات منیزیم یا سرم نمکی تزریق شد و پس از نیم ساعت هم نالوکسان تزریق گردید. سپس علایم سندرم ترک مورد مشاهده و ثبت قرار گرفت. نتایج حاصله از گروه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس و آزمون‌های تعقیبی مقایسه گردید و $P<۰/۰۵$ تفاوت معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق منیزیم با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلو، علایم مهم سندرم ترک را در موش‌های صحرایی نر [پرش ٦٢/٩٦ درصد (١/١٤ ±٢/٥)، روی دو پا ایستادن ٤٥/٤ درصد (١/٤٥ ±٦/٦٢)] و در موش‌های صحرایی ماده معتاد [پرش ٧٧/٧٥ درصد (٠/٥٤±١/٢٥)، صعود ٢٤/٥١ درصد (١/٦٥±٨/٨٧)، ایستادن ٥٢/٥٧ درصد (١/٢٦±٥/٧٥)] به‌طور معناداری کاهش داد. همچنین منیزیم با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلو نیز این علایم را در موش‌های صحرایی نر [پرش ٨٧/٠٣ درصد (١/٦٦±٦/٧٥)، صعود ٣٤/٣٤ درصد (١/٢٧±١٢/٨٧)، ایستادن ٥٦/١٢ درصد (١/٧٢±١٢/١٢٥)] و ماده [پرش ٨٤/٤٣ درصد (٠/٢٥±٠/٨٧٥)، صعود ٣٦/١٧ درصد (١/٠٨±٧/٥)، ایستادن ٦٩/٠٧ درصد (٠/٦٤±٣/٧٥)] را به‌طور چشمگیری کاهش بخشید. تجویز منیزیم در هر دو دوز موجب تخفیف معنادار بسیاری از علایم ترک شد و میزان تأثیر آن در هر دو جنس تقریباً مشابه بود.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که تجویز منیزیم به هنگام ترک مصرف مرفین قادر است تا حد قابل ملاحظه‌ای علایم سندرم ترک را در موش-های صحرایی کاهش دهد. ***(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره۱۷/شماره ۱ / صص۱۲-۶).***

واژه‌های کلیدی: *منیزیم سولفات؛ مرفین؛ سندرم ترک مرفین؛ موش صحرایی.*

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر در جهان در حال حاضر به صورت پدیده‌های ناخوشایند اجتماعی، بروز مشکلات متعدد اقتصادی، ابتلا به انواع بیماری‌های عفونی و ناهنجاری‌های خانوادگی و ناهنجاری‌های روحی در آمده است (۱,۲). مرفین ماده‌ای است که از تریاک جدا شده و اثر تخریبی عمیق دارد، اگر با مصرف مکرر مرفین، بدن در معرض مزمن مرفین قرار بگیرد، اثرات سوء آن مانند تحمل و وابستگی بروز می‌کند. وابستگی به مرفین ابعاد جسمی و روحی دارد که مشخصه آن سندرم محرومیت به دنبال قطع سریع مواد است که در انسان پس از ۳٦ الی ٤۸ ساعت به اوج خود می‌رسد و با علائمی مانند دردهای عضلانی، تحریک‌پذیری شدید عصبی، اضطراب، اسهال، خصومت و تشنج همراه است که فرایند ترک را دشوار می‌سازد. لذا مصرف داروهای غیر مخدر در دوران ترک سریع که از شدت علایم ترک بکاهند، از اهمیت فراوانی برخوردار است (۳).

منیزیم چهارمین کاتیون اصلی بدن انسان و دومین یون مهم داخل سلولی است که به‌عنوان کوفاکتور در بسیاری از سیستم‌های آنزیمی نقش داشته و در بروز بیش از سیصد واکنش آنزیمی شرکت دارد. همچنین در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی مهم بوده و برای اجزای سلولی نظیر غشاء میتوکندری لیزوزم کروموزوم و پدیده تشکیل اسیدهای نوکلئیک جهت انجام فعالیت‌های زیستی مورد نیاز است (٤). سیستم گلوتامینرژیک در پدیده وابستگی به مرفین نقش دارد و منیزیم مهارکننده فیزیولوژیک گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی است لذا به نظر می‌رسد که منیزیم به سبب مهار سیستم گلوتاماتی و بالابردن آستانه درد و تشنج داروی کمکی خوبی هنگام ترک اعتیاد باشد (٥,٦)، مثلاً در چندین مطالعه مختلف، به‌همراه تزریق روزانه مرفین، منیزیم هم به موش‌ها تجویز گردید و مشاهده شد که میزان وابستگی و تحمل به مرفین در این حیوانات نسبت به گروهی که تنها مرفین دریافت کرده بودند کاهش چشمگیری پیدا می‌کند (۹-۷). روش‌های موجود برای ترک اعتیاد کاملاً مطلوب نبوده و از طرفی هم ممکن است تأثیر مواد شیمیایی مانند داروهای ضد درد و مخدر بر بدن و به‌ویژه سیستم عصبی در دو جنس متفاوت باشد (۱۰). بنابراین، مطالعه حاضر به‌منظور تعیین اثر تزریق منیزیم بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین در موش‌های صحرایی نر و ماده، این مطالعه انجام شد.

مواد و روش‌ها

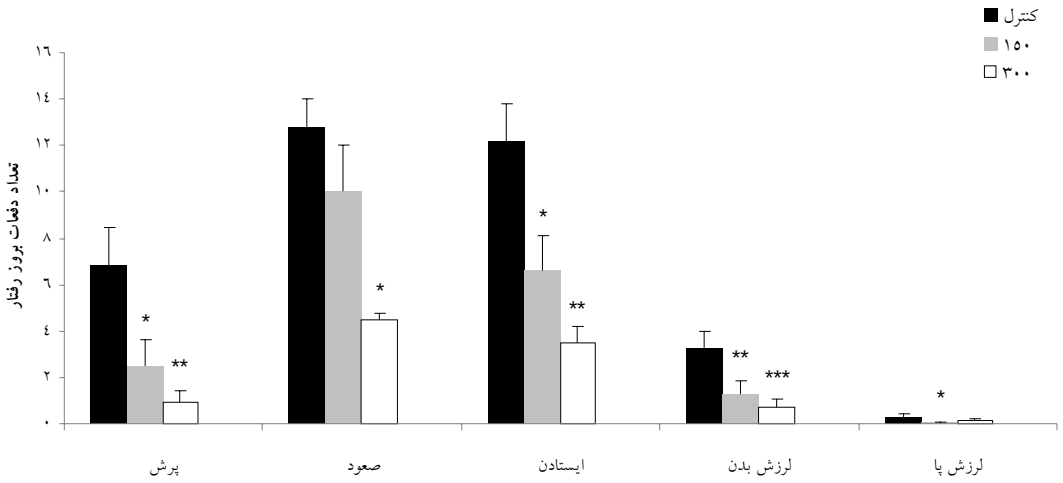
در این تحقیق از ٤۸ موش صحرایی نر و ماده از نژاد اسپرواگ داولی با وزن ۲۰۰ تا ۲٥۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور خریداری شده بودند. حیوانات غذا و آب به مقدار کافی دریافت می‌کردند؛ طول دوره روشنایی ۱۲ ساعت و تاریکی ۱۲ ساعت بود و دمای حیوان خانه در حدود ۲۳ درجه تنظیم گردیده بود.

در ابتدا طی ۲۱ روز وابستگی به مرفین به روش خوراکی ایجاد و ادامه یافت. در طی این دوره، گروه کنترل و گروه‌های تجربی، مرفین به میزان ۰/٤ میلی‌گرم/میلی‌لیتر دریافت کردند که برای کاهش طعم تلخ مرفین، سوکروز ۳ درصد در آب آشامیدنی حل شد. در پایان روز بیست و یکم با تزریق نالوکسان، اعتیاد حیوانات تأیید شد (۱۱). سپس موش‌ها به‌صورت تصادفی به ٦ گروه ۸ عددی تقسیم شدند: (۲ و۱) گروه کنترل نر و گروه کنترل ماده که در روز آزمون محلول نرمال سالین دریافت کردند؛ (٤ و۳) گروه‌های نر و ماده دریافت‌کننده منیزیم سولفات با دوز ۱٥۰ Mγ/κγ، (٦ و ٥) گروه‌های نر و ماده دریافت‌کننده منیزیم سولفات با دوز ۳۰۰ Mγ/κγ بودند. در روز آزمون به موش‌ها منیزیم (محلول سولفات منیزیم ۲۰ درصد ساخت انستیتو پاستور ایران) یا ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی تزریق و نیم ساعت بعد نالوکسان با دوز ۲ میلی گرم/کیلو/درون صفاقی تزریق گردید. هر حیوان پس از آخرین تزریق در درون استوانه شیشه‌ای قرار گرفته و علائم ترک اعتیاد مانند بالا پریدن،

صعود از دیواره شیشه‌ای، روی دو پا ایستادن، لرزش بدن، لرزش پا، اسهال، دندان قروچه و کشیدن بدن، برای مدت ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار گرفت (۱۲). داده‌های جمع-آوری شده با استفاده از نرم‌افزار ΣΠΣΣ نسخه ۱۱/۵ و آزمون آماری آنالیز واریانس و آزمون تعقیبی دانت برای مقایسه رفتارهای مورد مشاهده در بین گروه‌ها استفاده و Π<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

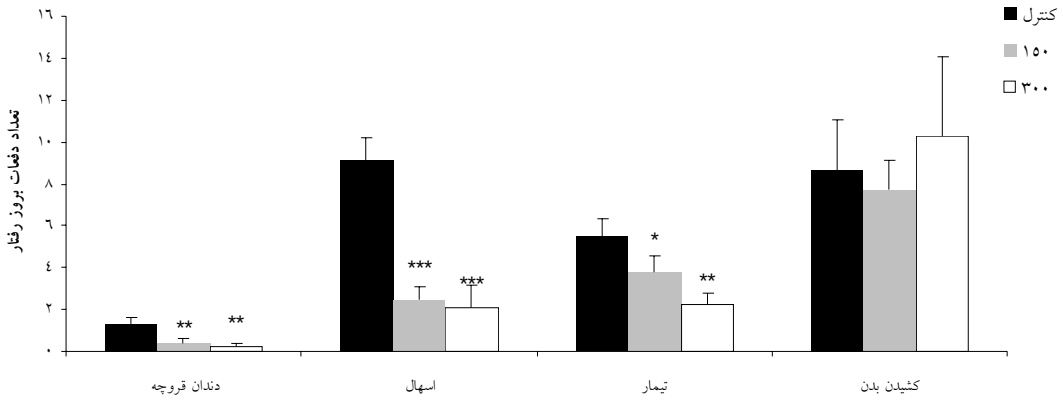
یافته‌ها

این مطالعه نشان داد که تزریق منیزیم به موش‌های صحرایی نر معتاد با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/ کیلو وزن توانست به‌صورت معناداری میزان علایم سندرم ترک مانند پرش (۲/۵±۱/۱٤)، روی دو پا ایستادن (٦/٦۲±۱/٤٥)، لرزش بدن (۱/۲٥±۰/٦٦)، لرزش پا (۰)، دندان قروچه (۰/۳۷٥±۱/٦٦)، اسهال (۲/٥±۰/٥۹) و تیمار کردن (۳/۷٥±۰/۸۳) را نسبت به موش‌های صحرایی گروه کنترل نر [پرش (٦/۷٥±۱/٦٦)، صعود (۱۲/۸۷±۱/۲۷)، روی دو پا ایستادن (۱۲/۱۲٥±۱/۷۲)، لرزش بدن (۳/۲٥±۰/۷٦)، لرزش پا (۰/۲٥±۰/۲۳)، دندان قروچه (۱/۳۷±۰/۳۲)، اسهال (۹/۱۲٥±۱/۰٤)، تیمار کردن (٥/٥±۰/۸۰۱) و کشیدن بدن (۸/٦۲±۰/۲۱)] ، کاهش



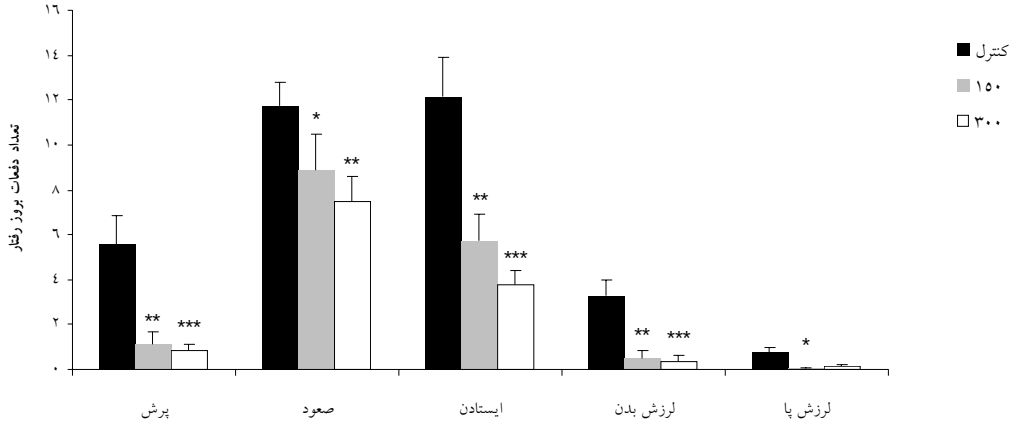
نمودار ۱: میانگین تاثیر مصرف منیزیم با دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر علایم ترک مرفین در موش های نر در مقایسه با گروه کنترل

*=p<۰.۰۵ ,**=p<۰.۰۱ ,***=p<۰.۰۰۱ ,n=۸



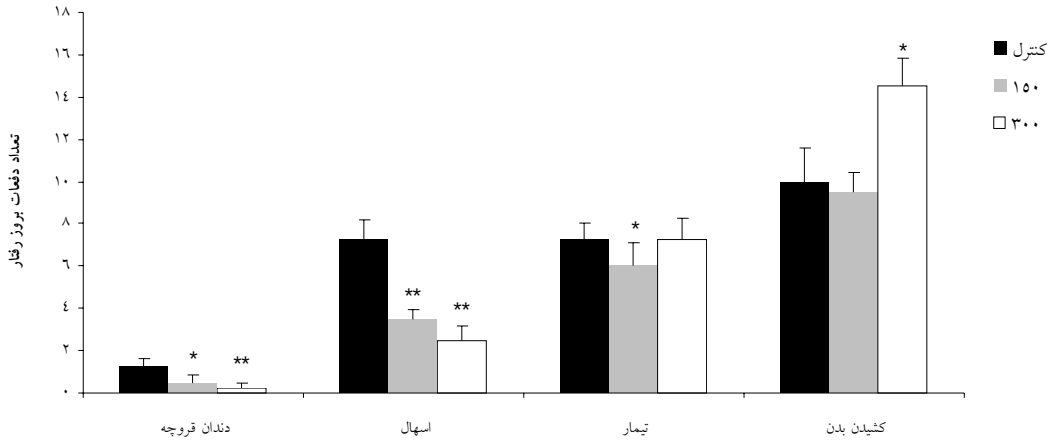
نمودار ۲: میانگین تاثیر مصرف منیزیم با دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر علایم ترک مرفین در موشهای نر در مقایسه با گروه کنترل

*=p<۰.۰۵ ,**=p<۰.۰۱ ,***=p<۰.۰۰۱ ,n=۸



نمودار۳: میانگین تاثیر مصرف منیزیم با دوز۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر علایم ترک مرفین در موشهای ماده در مقایسه با گروه کنترل

p<۰.۰۵ ,**=p<۰.۰۱ ,***=p<۰.۰۰۱ ,n=۸=*



نمودار ٤: میانگین تاثیر مصرف منیزیم با دوز۱۵۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر علایم ترک مرفین در موشهای ماده در مقایسه با گروه کنترل

p<۰.۰۵ ,**=p<۰.۰۱ ,***=p<۰.۰۰۱ ,n=۸=*

دهد. همچنین تجویز منیزیم با دوز ۳۰۰ تقریباً مشابه با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/ کیلو توانست به‌صورت معناداری میزان علایم پرش (۰/۸۷۵±۰/۵۸)، صعود (۸/٤٥±۰/۳۷)، روی دو پا ایستادن (۵/۳۲±۰/۷۵)، لرزش بدن (۰/٦۲±۰/٤۱)، لرزش پا (۰/۱۲۵±۰/۱۲)، دندان قروچه (۰/۲۵±۰/۱٦)، اسهال (۲/۱۲۵±۱/۰۵) و تیمار کردن (۲/۲۵±۰/۵۵) را نسبت به موش‌های صحرایی گروه کنترل نر کاهش دهد (نمودارهای ۱ و ۲).

به‌علاوه، تزریق منیزیم به موش‌های صحرایی ماده با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلو وزن، به‌صورت معناداری علایم سندرم ترک مانند پرش (۱/۲۵±۰/٥٤)، صعود (۸/۸۷±۱/٦٥)، روی دو پا ایستادن (۵/۷۵±۱/۲٦)، لرزش بدن (۰/۵±۰/۳۷)، لرزش پا (۰)، دندان قروچه (۰/۵±۰/۳۲) و اسهال (۳/۵±۰/٤۲) را در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل [پرش (۵/٦۲±۱/۵۲)، صعود (۱۱/۷۵±۱/۰۱)، روی دو پا ایستادن (۱۲/۱۲۵±۱/۸۱)، لرزش بدن (۳/۲۵±۰/۷٤)، لرزش پا (۰/۷۵±۰/۲۱)، دندان قروچه (۱/۲۵±۰/٤۱)، اسهال (۷/۲۵±۰/۹۲)، تیمار کردن (۷/۲۵±۰/۷۵) و کشیدن بدن (۱۰/۰۲±۱/٦۹)] کم نمود. همچنین تجویز منیزیم با دوز ۳۰۰ به موش‌های ماده، مشابه با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلو توانست به‌صورت معناداری میزان علایم پرش

(۰/۸۷۵±۰/۲۵)، صعود (۷/۵±۱/۰۸)، روی دو پا ایستادن (۳/۷۵ ±۰/٦٤)، لرزش بدن (۰/۳۷±۰/۲٦)، لرزش پا (۰/۱۲۵±۰/۱۰)، دندان قروچه (۰/۲۵±۰/۱٦)، اسهال (۲/۵۱ ±۰/٦۵) و کشیدن بدن (۱٤/۵±۱/۳٦) را نسبت به موش‌های گروه کنترل ماده کاهش دهد (نمودارهای ۳ و ٤).

بحث

در مطالعه حاضر، تأثیر منیزیم بر علایم ترک در رت‌های نر و ماده معتاد به مرفین مورد بررسی قرار گرفت و تزریق منیزیم در هر دو دوز مورد استفاده توانست بسیاری از علایم سندرم ترک مرفین را در موش‌های صحرایی معتاد کاهش دهد. همچنین نوع تأثیر آن در هر دو جنس تقریباً مشابه بود و در هر دو دوز منیزیم موجب تخفیف علایم ترک شد.

جلوگیری از ایجاد وابستگی به مرفین مورد بررسی قرار گرفت. بدین صورت که مرفین با دوز ۹۰-۵ میلی‌گرم/ کیلو وزن به‌مدت ۱۰ روز به همراه منیزیم به موش‌ها تزریق شد. در پایان با تزریق نالوکسان علایم ترک با گروه کنترل مقایسه گردید و مشاهده شد که میزان علایم در موش‌های دریافت‌کننده منیزیم کمتر از موش-های دریافت‌کننده مرفین بدون منیزیم است یعنی منیزیم میزان وابستگی به مرفین را کم کرد (۷).

حبیبی و همکاران به گروهی از موش‌ها فقط مرفین و به گروهی دیگر ترکیب مرفین- منیزیم را به‌مدت ٤ روز تجویز نموده و سپس میزان تحمل و وابستگی به مرفین و نیز علایم ترک آن را با تزریق نالوکسان بررسی کردند و نتایج نشان داد که تجویز منیزیم به همراه مرفین موجب کاهش وابستگی و تحمل و نیز کاهش علایم ترک (پرش و صعود) می‌شود(۸). در مطالعه دیگری تأثیر منیزیم بر ایجاد وابستگی به مواد مخدر مختلف مانند نیکوتین، کوکایین، آمفتامین و اتانول بررسی شد و مشاهده گردید که تجویز منیزیم همزمان با دوره مصرف این مواد، موجب کاهش وابستگی دارویی به آن‌ها شده و از شدت علایم سندرم ترک آن‌ها می‌کاهد (۹).

نتایج مطالعات مذکور با یافته‌های تحقیق حاضر همخوانی دارد، البته مکانیسمی که منیزیم از طریق آن موجب کاهش علائم ترک اعتیاد می‌شود به‌طور قطع مشخص نشده است ولی عمده محققان بر اثر مهاری منیزیم بر سیستم گلوتاماتی و به‌ویژه نقش گیرنده NMΔA گلوتاماتی که یک کانال کلسیمی محسوب شده و در فرایند وابستگی و ترک مرفین مؤثر است، تأکید می‌کنند. منیزیم به‌طور فیزیولوژیک، کانال‌های گیرنده NMΔA را مهار می‌کند که این اثر مانع القا و حساس شدن مرکزی سیستم حسی و موجب کاهش درد می‌شود که یکی از علایم تحمل‌ناپذیر ترک است (٦,۱۳,۱٤). از طرف دیگر، حذف منیزیم به‌مدت چند روز از رژیم غذایی باعث کاهش چشمگیر غلظت منیزیم سرم شده و در نتیجه آستانه درد کاهش یافته و حساسیت مسیرهای درد در نخاع موش‌ها به شدت بالا می‌رود (۱۵). همچنین در نورون‌های کشت داده شده از عقده ریشه خلفی نخاع رت نشان داده شده است که افزایش موقت منیزیم می‌تواند با تأثیر برگیرنده پورینی نوع Π2Ξ3، جریان ATΠ را تضعیف و بر انتقال درد با واسطه ATΠ اثر منفی بگذارد (۱٦).

همچنین نشان داده شده است که منیزیم می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را تقویت و مانع افزایش اسید آمینه‌های تحریکی مغز مانند آسپارتات شده و اثر پیش و پس سیناپسی کلسیم را مهار نموده و غشاء سلول‌های عصبی را تثبیت نماید (۱۷). در مطالعه دیگری که بر روی بیماران افسرده مقاوم به درمان صورت گرفت، کمبود منیزیم و کاهش همزمان غلظت سروتونین در مغز مشاهده گردید و نشان داده شد که تجویز منیزیم موجب بهبود پاسخ درمانی می‌گردد (۱۸). لذا در صورت افزایش سروتونین متعاقب مصرف منیزیم، انتظار می‌رود که عمل سیستم‌های تحریکی مغز که به هنگام سندرم ترک فعالیت

اغراق‌آمیزی می‌یابند متأثر شده و تعدیل شـوند. از سـوی دیگر به هنگام تـرک مصـرف مـرفین، سـطح اپیوئیـدهای درون‌زا مانند مت انکفالین کاهش می‌یابد که ایـن امـر بـا تزریق نالوکسان خود را به‌صورت پر دردی نشان می‌دهـد (۳). در چنین حالتی استفاده از ماده‌ای همچون منیزیم کـه سیستم‌های تحریکی و مسیرهای انتقال درد را مهـار مـی-سازد، می‌تواند موجب کاهش چشمگیر بسیاری از علایـم سندرم ترک باشد.

به‌طور کلی، مطالعه حاضـر نشـان داد کـه منیـزیم قادر است تا حد قابل توجهی از شدت علایم ترک اعتیـاد به مرفین بکاهد. در این رابطه برای کشف مکانیسم دقیـق سلولی این آثار، انجام مطالعات تکمیلی ضروری است.

تشکر و قدردانی

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قـزوین در تأمین منابع مالی این پژوهش صمیمانه قـدردانی مـی-شود.

References

1. Adib AM, Ghafghazi T, Medical pharmacology, 2nd ed. Tehran: Many publication; 1387. p: 343-357.
2. Kathzong GB. Basic and therapeutic pharmacology. 18th ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2006; p: 590.
3. Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. European Neuropsychopharmacology. 2003; 13: 424-434.
4. Siggins GR, Martin G, Roberto M, Nie Z, Madamba S, De Lecea L. Glutamatergic transmission in opiate and alcohol dependence. Ann N Y Acad Sci. 2003; 1003:196-211.
5. Maurice J. Arnaud Update on the assessment of magnesium statue. British Journal of Nutrition, 2008; 3:s24 - 36.
6. Carobrez AP. Glutamatergic neurotransmission as molecular target in anxiety. Rev Bras Psiquiatr. 2003, 25 (2):52-8.
7. Nechifor M, Chelarescu D, Miftode M. Magnesium influence on morphine--induced pharmacodependence in rats. Magnes Res. 2004; 17(1):7-13.
8. Habibi-Asl B, Hassanzadeh K, Vafai H, Mohammadi S. Development of morphine induced tolerance and withdrawal symptoms is attenuated by lamotrigine and magnesium sulfate in mice. Pak J Biol Sci. 2009, 12(10):798-803.
9. Nechifor M .Magnesium in drug dependences. Magnes Res. 2008; 21(1):5-15.
10. Loyd DR, Murphy AZ. The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different? Neural Plast. 2009; 209: 462-79.
11. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. Pathophysiology. 2005; 12: 103-107.
12. Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in rat by simple administration of morphine in drinking water. Br J Pharmacology. 1982; 75: 485-91.
13. Mert T, Gunes Y, Ozcengiz D, Gunay I. Magnesium modifies fentanyl-induced local antinociception and hyperalgesia, Naunyn-Schmied Arch Pharmacol. 2009; 380: 415-20.
14. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by magnesium: Part I. Anesth Analg. 2001; 92(5):1173-81.
15. Alloui A, Begon S, Chassaing C, Eschalier A, Gueux E, Rayssiguier Y, e al. Does Mg^{2+} deficiency induce a long-term sensitization of the central nociceptive pathways? Eur J Pharmacol. 2003; 469(1-3): 65-9.
16. Giniatullin R, Sokolova E, Nistri A. Modulation of P2X3 receptors by Mg2+ on rat DRG neurons in culture. Neuropharmacology. 2003; 44(1): 132-40.

17. Safar MM, Abdallah DM, Arafa NM, Abdel-Aziz MT. Magnesium supplementation enhances the anticonvulsant potential of valproate in pentylenetetrazol-treated rats. Brain Res. 2010; 2: 58-64.

18. Eby GA, Eby KL. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. Med Hypotheses. 2010; 74(4): 649-60.