



چکیده

زمینه و هدف: اسیداسکوربیک به عنوان یک ویتامین آنتی‌اکسیدان در سیستم عصبی مرکزی (CNS) پستانداران یافت می‌شود. اگرچه تاکنون نقش مرکزی اسیداسکوربیک به خوبی مشخص نشده، ولی شواهدی مبنی بر اثر تعدیلی آن در سندرم محرومیت اویپوئیدها وجود دارد. در این مطالعه، اثر اسیداسکوربیک بر علائم و نشانه‌های سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خوکی‌های هندی وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

دوش بردی: در این مطالعه تجربی، ۱۲۰ سر خوکی‌های هندی نر (۳۰۰ الی ۴۰۰ گرم) در ۱۵ گروه ۸ تایی، مرفین سولفات را به صورت زیر جلدی ۳ بار در روز به مدت سه روز دریافت می‌کردند تا به آن وابسته گردند. در روز چهارم، نالوکسون با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، ۲ ساعت پس از دهمین تزریق مرفین به حیوانات تزریق شد تا سندرم محرومیت ایجاد شود. سپس حیوانات به صورت انفرادی در داخل سیلندرهای شیشه‌ای (قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۸۰ سانتی‌متر) قرار گرفتند و علائم سندرم محرومیت با روش مشاهده‌ای در مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. داروهای مورد آزمایش شامل اسیداسکوربیک، آپومرفین (آگونیست مختلط گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2)، SCH23390 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده D1 دوپامینی)، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی) و دامپریدون (آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین) بودند.

یافته‌ها: تزریق زیر جلدی و مزمن اسیداسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سه بار در روز به مدت سه روز) به حیوانات، نشانه‌های پرش، حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل‌پیچه، تمیز کردن صورت، تکان دادن سر و بدن، لیسیدن آلت تناسلی و همچنین اسهال را کاهش داد. آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) اثر مهار اسیداسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت را آنتاگونیزه نمود. اثر مهار آپومرفین بر پاسخ اسیداسکوربیک توسط SCH23390 (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) آنتاگونیزه گردید. ولی تحت تاثیر سولپیراید (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) و دامپریدون (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) قرار نگرفت. نتیجه‌گیری: تجویز مزمن اسیداسکوربیک، نشانه‌های سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خوکی‌های هندی وابسته به مرفین را از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌ای D1 مرکزی دوپامینی مهار می‌کند.

کلید واژه‌ها: اسیداسکوربیک - سندرم محرومیت - مرفین - گیرنده‌های دوپامینرژیک -

خوکی‌های هندی

دکتر داوود فرزین

دانشیار فارماکولوژی، بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی مازندران

عباس ارجمند

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

فرشته آقابواری

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نویسنده مسؤل: دکتر داوود فرزین

پست الکترونیکی: davoodfarzin@yahoo.com

نشانی: ساری، بلوار خزر، دانشکده پزشکی

آزمایشگاه فارماکولوژی

تلفن: ۰۱۵۱-۳۳۴۱۰۳۱

نمابر: ۳۲۴۷۱۰۶

وصول مقاله: ۸۵/۳/۱۶

اصلاح نهایی: ۸۵/۸/۱۵

پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۸

مقدمه

گرفت. علت انتخاب خو کچه هندی، عدم توانایی آن در سنتز اسید اسکوربیک می‌باشد. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. غذای مخصوص خو کچه هندی (پارس، ایران) و آب به طور دائم به جز در هنگام آزمایش در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت و از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده می‌شد.

۱۵ گروه زیر برای ۸ اسکور سندرم محرومیت مورد مطالعه قرار گرفت:

(۱) گروه سالین + سالین، (۲) گروه آپومرفین + سالین، (۳) گروه اسید اسکوربیک + سالین، (۴) گروه اسید اسکوربیک + آپومرفین (C)، (۵) گروه SCH0.5 + سالین، (۶) گروه SCH1 + سالین، (۷) گروه C+SCH0.5، (۸) گروه C+SCH1، (۹) گروه حامل + vehicle + سالین، (۱۰) گروه اسید اسکوربیک + vehicle، (۱۱) گروه آپومرفین + vehicle، (۱۲) گروه سولپیراید + سالین، (۱۳) گروه سولپیراید + C، (۱۴) گروه دامپریدون + سالین و (۱۵) گروه دامپریدون + C

در هر گروه آزمایشی ۸ خو کچه هندی بود. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری انجام گرفت.

القاء وابستگی به مرفین

برای القاء وابستگی از روش مارشال (۱۹۷۱) (۱۵) با کمی تغییر، فرزین (۱۹۹۹) (۱۳) استفاده شد. بدین منظور، مرفین سولفات با دوزهای افزایش یابنده به صورت زیر جلدی ۳ بار در روز (ساعات ۹:۳۰، ۱۳:۳۰ و ۱۷:۳۰) به مدت سه روز به حیوانات تزریق می‌شد. سه دوز روز اول به ترتیب ۱۵، ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، سه دوز روز دوم به ترتیب ۳۰، ۳۰ و ۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و سه دوز روز سوم به ترتیب ۴۵، ۴۵ و ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بود. در روز چهارم، مرفین سولفات با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۲ ساعت قبل از تزریق نالوکسون به صورت زیرجلدی تزریق می‌شد.

سندرم محرومیت

برای القاء سندرم محرومیت، دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نالوکسون به صورت داخل صفاقی، ۲ ساعت پس از دهمین تزریق مرفین سولفات در روز چهارم (۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)

اسید اسکوربیک به عنوان یک ویتامین آنتی‌اکسیدانت از طریق جریان خون وارد مغز شده و در آنجا تجمع می‌یابد (۲۱). این ویتامین علاوه بر نقش کوفاکتوری در واکنش‌های مختلف شیمیایی و آنزیمی، نقش نوروترانسمیتری در سیستم عصبی مرکزی (CNS) پستانداران را دارا می‌باشد (۵-۳). اسید اسکوربیک از نورون‌های گلوتاماترژیک به عنوان قسمتی از روند برداشت مجدد گلوتامات، آزاد می‌شود. این روند حداقل در قسمتی از مسیر خود، توسط مکانیسم‌های دوپامینرژیک گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود. بنابراین ترکیباتی مانند آمفتامین‌ها، آپومرفین و دیگر آگونیست‌های D1 و D2 می‌توانند آزاد شدن اسید اسکوربیک از پایانه‌های عصبی گلوتاماترژیک را تسهیل نمایند. این اثر توسط آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی بلاک می‌شود (۳-۸). بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که اسید اسکوربیک می‌تواند تحمل و وابستگی به مرفین را در انسان و جوندگان کاهش دهد (۹-۱۲) و متقابلاً مرفین نیز می‌تواند غلظت خارج سلولی دوپامین و اسید اسکوربیک را افزایش دهد (۹ و ۱۰). گروه Johnston و Chahl در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند که تجویز مزمن اسید اسکوربیک می‌تواند علائم سندرم محرومیت مرفین در خو کچه‌های هندی را مهار کند، ولی مکانیسم اثر آن را مشخص نکردند (۱۲). نظر به این که عملکرد سیستم دوپامینرژیک در تعدیل علائم سندرم محرومیت مرفین نقش دارد (۱۳ و ۱۴) و اسید اسکوربیک نیز اثر تعدیلی بر فعالیت دوپامینرژیک دارد، این طور استنباط می‌شود که اسید اسکوربیک بتواند بعضی از علائم سندرم محرومیت مرفین را از طریق مسیرهای دوپامینرژیک تعدیل نماید. در مطالعه حاضر، اثر و مکانیسم‌های دوپامینرژیک اسید اسکوربیک در سندرم محرومیت القاء شده توسط نالوکسون در خو کچه‌های هندی مورد بررسی قرار گرفت (۱۲).

روش بررسی

حیوانات

آزمایش‌ها روی ۱۲۰ سر خو کچه هندی نر از نژاد انگلیسی (انستیتو پاستور ایران) با وزن ۳۰۰ الی ۴۰۰ گرم صورت

تزریق، توسط هیدروکسید سدیم ۲ مولار در محدوده 0.7 ± 0.2 تنظیم می‌گردید. حجم محلول تزریقی داروها، ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم بود. دوز، راه مصرف و زمان تجویز بر طبق نتایج مطالعات قبلی که محدوده دوز موثر آنها را نشان می‌داد، تعیین گردید (۱۶-۱۲).

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز واریانس (ANOVA) متعاقب آن از تست Newman-Keuls استفاده شد. تفاوت با $P < 0.05$ در بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اثر اسید اسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت القاء شده با نالوکسون

در خو کچه هندی وابسته به مرفین، تزریق مزمن اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، سه بار در روز به مدت سه روز) به طور معنی‌داری رفتارهای پرش، حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل پیچه، لیسیدن آلت تناسلی، تمیز کردن صورت و تکان دادن سر و بدن و همچنین اسهال را کاهش داد (شکل ۱).

اثر آپومرفین بر پاسخ مهارتی اسید اسکوربیک

آپومرفین (آگونیست مختلط عمل کننده گیرنده D1 / D2 دو پامینی) (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی، نیم ساعت قبل از تزریق نالوکسون) اثر مهارتی اسید اسکوربیک بر رفتارهای پرش $[F(3/30)=7/756, P<0.05, n=8-9]$ ، روی دوپا ایستادن $[F(3/33)=16/153, P<0.05, n=9-10]$ ، حفاری کردن $[F(3/30)=3/443, P<0.05, n=8-9]$ ، تمیز کردن صورت $[F(3/30)=4/508, P<0.05, n=8-9]$ ، دل پیچه $[F(3/31)=3/357, P<0.05, n=8-9]$ و اسهال $[F(3/31)=3/357, P<0.05, n=9]$ را آنتاگونیست نمود. تجویز منفرد آپومرفین خود به تنهایی، لیسیدن آلت تناسلی را افزایش و تکان دادن سر و بدن را کاهش داد (شکل ۱).

اثر SCH23390 روی عملکرد مهارتی آپومرفین بر پاسخ

اسید اسکوربیک

تجویز داخل صفاقی SCH 23390 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده D1 دوپامینی، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۴۵ دقیقه قبل از نالوکسون) اثر مهارتی آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم،

به حیوانات تزریق می‌شد. سپس حیوانات به صورت انفرادی در داخل سیلندرها شیشه‌ای (قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۸۰ سانتی‌متر) قرار می‌گرفتند که بر کف آنها کاغذهایی با وزن معلوم برای جمع‌آوری مواد خشک و مرطوب مدفوعی قرار گرفته بودند. پس از انتقال حیوانات به داخل سیلندرها شیشه‌ای، علائم سندرم محرومیت به روش مشاهده‌ای و با استفاده از شمارشگرهای دستی در مدت ۶۰ دقیقه ثبت می‌گردید. رفتارهای ثبت شده شامل رفتارهای پرش، حفاری کردن، روی دوپا ایستادن، دل پیچه، تکان دادن سر و بدن، تمیز کردن صورت و لیسیدن آلت تناسلی بودند. برای ثبت اسهال در پایان آزمایش، کاغذ حاوی مواد خشک و تر مدفوعی وزن می‌شد تا با تفریق آن از وزن کاغذ، وزن توده مدفوعی به دست آید. نتایج مربوط به اسهال به صورت میلی‌گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن خو کچه در مدت یک ساعت گزارش شده است.

تجویز مزمن اسید اسکوربیک

بدین منظور، دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زیر جلدی اسید اسکوربیک سه بار در روز به مدت سه روز، هم‌زمان با تزریق مرفین سولفات تزریق می‌شد. در روز چهارم نیز آخرین دوز اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، دو ساعت قبل از تزریق نالوکسون به حیوانات تزریق می‌گردید.

داروها

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

آپومرفین هیدروکلراید (RBI, USA)، اسکوربیک اسید (Merck, Germany)، دامپریدون (RBI, USA)، مرفین سولفات (McFarlan- Smith UK)، نالوکسون هیدروکلراید (Sigma, USA) SCH23390 (RBI, USA)، سولپیراید (Sigma, USA) بودند.

در تمامی موارد (به جز مرفین سولفات)، دوز داروها برحسب میزان ماده موثره در نمک آنها گزارش شده است. تمامی داروها به جز سولپیراید و دامپریدون در سالیین حل شدند. سولپیراید و دامپریدون ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس در سالیین نرمال رقیق می‌شدند تا غلظت مورد نظر ایجاد شود. کنترل حامل برای سولپیراید و دامپریدون، اسید استیک در سالیین بود. pH محلول اسید اسکوربیک قبل از

جدول ۱: اثر آنژانویست گیرنده DI دوپامینی "SCH 23390 (SCH)" به تنهایی یا در ترکیب با اسکوربیک اسید (ASA) و کوکتل آپومرفین (APO) روی علائم سندرم Withdrawal/لغاء شده توسط نالوکسون در خوکی‌های هندی وابسته به مورفین. به حیوانات سالمین (SAL) (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم)، سالمین در ترکیب با SCH 23390 (۰/۵) و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و یک کوکتل آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) + اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا SCH 23390 در ترکیب با سالمین یا یک کوکتل آپومرفین + اسید اسکوربیک تزریق گردید. اسید اسکوربیک و آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه، SCH 23390 به صورت داخل صفاقی ۴۵ دقیقه قبل از تجویز نالوکسون تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد خوکی‌ها در هر گروه ۸ الی ۱۰ سر حیوان بود.

رفتار	SCH+C	SCH0.5+C	SCH1+ASA	SCH0.5+ASA	SCH1+APO	ASA+APO(C)	SCH0.5+ASA	SCH1+ASA	SCH0.5+ASA	SCH1+APO	SAL+ASA	SAL+ASA
پرش	9/5±7/1***	7/4±5/5**	3/9/1±3/4	4/5/6±5/5**	4/4±5/5	8/5/7±1/4/1**	4/5/6±5/5**	3/9/1±3/4	4/5/6±5/5**	7/6/7±11/5	7/5±7/1**	7/5±7/1**
حفاری کردن	3/5±7/1***	5/1±7/5**	3/6/8±5/7	4/4±5/5	4/4±5/5	4/7/4±11/5	4/4±5/5	3/6/8±5/7	4/4±5/5	5/7/1±8/6	1/5/4±3/7*	1/5/4±3/7*
روی دو پا ایستادن	7/1±2/8**	1/0/4±2/9**	7/2/6±3/4	3/2±4/6	3/2±4/6	4/6/1±9/7	3/2±4/6	7/2/6±3/4	3/2±4/6	4/0/3±7/8	8±2/7**	8±2/7**
دل پیچه	7/4±0/9**	2/3±0/9**	1/0/3±1/4	1/0/5±1/7	1/0/5±1/7	7/4±2/2	1/0/5±1/7	1/0/3±1/4	1/0/5±1/7	7/1±1/2	1/7±0/5*	1/7±0/5*
اسهال	1/3/4±0/7/1	1/3/17/1±1/8/2	1/0/5±1/0/5	1/0/47/5±8/7/7	1/0/47/5±8/7/7	1/0/7±9/8/2	1/0/47/5±8/7/7	1/0/5±1/0/5	1/0/47/5±8/7/7	7/8/0/9±1/0/3	5/5/3±6/6/3*	5/5/3±6/6/3*
تمیز کردن صورت	2/9/2±4/7/7**	4/4/0±4/9**	9/6/1±7/5	9/47/5±8/7/7	9/47/5±8/7/7	8/2/4±15/2	9/47/5±8/7/7	4/4/0±4/9**	9/47/5±8/7/7	11/0/9±16/9	4/8/5±7/4**	4/8/5±7/4**
تکان دادن سر و بدن	11/7±1/9**	17/1±2/2**	27/2±2/4**	2/8/2±5/1*	2/8/2±5/1*	6±1/9**	2/8/2±5/1*	17/1±2/2**	2/8/2±5/1*	2/5/5±6/9*	4/7±1/2**	4/7±1/2**
لیسیدن آلت تناسلی	±0/0***	1±0/5***	11/1±2/2***	12±2/2***	12±2/2***	8/7±2/6***	12±2/2***	11/1±2/2***	12±2/2***	47/1±6/6**	8/1±3/1**	8/1±3/1**

تفاوت از گروه کنترل سالمین + سالمین و ۰/۵، $a, P < 0.01$ و $b, P < 0.01$ و c تفاوت از گروه اسید اسکوربیک (ASA) + آپومرفین (APO) (C) را نشان می‌دهد. $P < 0.001$ ***، $P < 0.01$ **، $P < 0.05$ *

جدول ۲: اثر سولپیراید (SUL) و دامپیدون (DAM) به تنهایی یا در ترکیب با اسکوربیک اسید (ASA) و کوکتل آپومرفین (APO) و اسید اسکوربیک (C) روی علائم سندرم محوریت لغاء شده توسط نالوکسون در خوکی‌های هندی وابسته به مورفین. به حیوانات سالمین (SAL) (۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم) یا اسکوربیک اسید (ASA) (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا دامپیدون (DAM) (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) یا اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و یک کوکتل آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) + اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تزریق گردید. اسید اسکوربیک و آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه، سولپیراید یا دامپیدون به صورت زیرجلدی ۴۵ دقیقه قبل از تجویز نالوکسون تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد خوکی‌ها در هر گروه ۸ الی ۱۰ سر حیوان بود.

رفتار	DOM+C	DOM+ASA	SUL+C	SUL+ASA	ASA+APO(C)	VEH+APO	VEH+ASA	VEH+ASA	VEH+ASA
پرش	5/3/5±1/2/2	7/0/7±10/6	9/4/3±25/1	6/1/1±13/6**	9/0/3±10/2**	7/6/7±11/5	7/6/7±11/5	7/6/7±11/5	7/6/7±11/5
حفاری کردن	2/1±1/1	3/3/8±5/4	5/9/8±11/2	2/5/6±3/7	4/7/4±11/5	5/2/1±8/6	5/2/1±8/6	5/2/1±8/6	5/2/1±8/6
روی دو پا ایستادن	5/9/6±6/5	4/4±1/4/1	5/1/9±10/4	2/8/6±4/6	4/6/1±9/7	4/0/3±7/8	4/0/3±7/8	4/0/3±7/8	4/0/3±7/8
دل پیچه	1±2/2/1	8/1±2/2*	2/7/2±1/4**	8/3±1/2	7/4±2/2	7/1±1/2	7/1±1/2	7/1±1/2	7/1±1/2
اسهال	9/8/0/1±11/2/4	9/3/8/7±14/4/7	1/3/8/6±30/2/7	1/0/81/4±11/3/8	1/0/47/5±9/0/2	8/47/5±7/4/6	8/47/5±7/4/6	8/47/5±7/4/6	8/47/5±7/4/6
تمیز کردن صورت	4/9/4±15/1	7/1/6±11/2	6/6/5±12/3/5	6/8/1±10/5	1/0/9±13/5	11/0/9±16/9	11/0/9±16/9	11/0/9±16/9	11/0/9±16/9
تکان دادن سر و بدن	11/1±2/7	22/2/4±2/3/6	12/2/8±2/3/3**	22/2/7±3/7/7*	6±1/9**	2/8±6/4	2/8±6/4	2/8±6/4	2/8±6/4
لیسیدن آلت تناسلی	2/1±1/1	3/3/8±5/4	1/3±1/2***	5±3/1***	8/7±2/6***	47/1±6/6**	47/1±6/6**	47/1±6/6**	47/1±6/6**

* $P < 0.05$ ، ** $P < 0.01$ ، *** $P < 0.001$ تفاوت از گروه کنترل سالمین + vehicle را نشان می‌دهد.

آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی، SCH23390 آنتاگونیست
گردید.

(د) اثر مهار آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوربیک تحت
تاثیر آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی، سولپیراید و
آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، دامپریدون قرار
نگرفت.

نتایج فوق نشان می‌دهد اثر مهار اسید اسکوربیک بر
علائم سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خو کچه‌های
هندی وابسته به مرفین از طریق مکانیسم گیرنده D1 دوپامینی
مرکزی واسطه‌گری می‌شود. آپومرفین یک آگونیست مختلط
گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 است. این دارو در هنگام
بلاک گیرنده D1 دوپامینی با SCH23390، گیرنده D2
دوپامینی را تحریک می‌کند و چون در این حالت اثر مهار
اسید اسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت آنتاگونیست نشد،
دخاله مکانیسم‌های گیرنده D2 دوپامینی در اثر مهار
اسید اسکوربیک غیر محتمل است. بر خلاف حالت فوق، در
هنگام بلاک گیرنده D2 دوپامینی با سولپیراید، آپومرفین
گیرنده‌های D1 دوپامینی را تحریک می‌کند و چون در این
حالت اثر اسید اسکوربیک توسط آپومرفین آنتاگونیست گردید
بنابراین مکانیسم‌های گیرنده‌ای D1 دوپامینی در اثر مهار
اسید اسکوربیک بر سندرم محرومیت نقش دارند.

اثر مهار اسید اسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت
اوپیوئیدها در حیوانات و انسان گزارش شده است. به طور مثال
گروه Johnston و Chahl در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند،
تجویز مزمن اسید اسکوربیک با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم،
سه بار در روز و به مدت سه روز، با مکانیسم نامشخصی علائم
سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خو کچه‌های هندی
وابسته به مرفین را کاهش می‌دهد (۱۲). گروه Evangelou نیز
در سال ۲۰۰۰، اثر اسید اسکوربیک بر علائم سندرم
محرومیت در افراد معتاد به هروئین را بررسی کردند. در این
مطالعه، دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز اسید اسکوربیک
به همراه دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ویتامین E به
صورت خوراکی و به مدت ۴ هفته به افراد معتاد به هروئین
تجویز شد. نتایج مربوط به این مطالعه، بر اساس معیار
DSM-III ارزیابی و با گروه کنترل که شامل افراد معتاد به

زیرجلدی، ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسون) بر پاسخ اسید
اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۲ ساعت
قبل از نالوکسون) در رفتارهای حفاری کردن [n=۸-۹،
P<۰/۰۵، n=۸-۱۰]، پرش [F(۷/۵۸)=۷/۵۹۳، P<۰/۰۵،
n=۸-۱۰]، روی دو پا ایستادن [F(۷/۶۰)=۱۷/۶۹،
P<۰/۰۵، n=۸-۱۰]، تمیز کردن صورت [F(۷/۶۲)=۹/۰۹۵،
P<۰/۰۵، n=۸-۹] و دل پیچه [F(۷/۵۹)=۸/۲۸۲،
P<۰/۰۵، n=۸-۹] را آنتاگونیست نمود. در صورتی که اسهال و
رفتارهای تکان دادن سر و بدن و لیسیدن آلت تناسلی را تحت
تاثیر قرار نداد (جدول ۱).

اثر سولپیراید و دامپریدون روی عملکرد مهار آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوربیک

تجویز زیرجلدی سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2
دوپامینی، ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۴۵ دقیقه قبل از نالوکسون)
و دامپریدون (آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین،
۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۴۵ دقیقه قبل از نالوکسون)،
اثر مهار آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰
دقیقه قبل از نالوکسون) بر پاسخ اسید اسکوربیک (۲۰۰
میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۲ ساعت قبل از نالوکسون) در
رفتارهای پرش، حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل پیچه،
تکان دادن سر و بدن، تمیز کردن صورت، لیسیدن آلت تناسلی
و همچنین اسهال را تغییر معنی‌داری نداد (جدول ۲).

بحث

در این مطالعه، اثر و مکانیسم‌های دوپامینرژیک
اسید اسکوربیک در کاهش علائم سندرم محرومیت ناشی از
نالوکسون در خو کچه‌های هندی وابسته به مرفین مورد بررسی
قرار گرفت. مهم‌ترین نتایج به دست آمده بدین شرح بود:

(الف) تجویز مزمن اسید اسکوربیک به خو کچه‌های هندی
وابسته به مرفین، رفتارهای پرش، حفاری کردن، روی
دوپایستادن، دل پیچه، تکان دادن سر و بدن، تمیز کردن
صورت، لیسیدن آلت تناسلی و همچنین اسهال را کاهش داد.

(ب) آپومرفین اثر مهار اسید اسکوربیک بر رفتارهای
پرش، حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل پیچه، تمیز کردن
صورت و همچنین اسهال را آنتاگونیست نمود.

(ج) اثر مهار آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوربیک توسط

مزمین می‌تواند ازدیاد حساسیتی برای رفتارهای استرنوتاپی ایجاد نماید. علاوه بر این، در حیوانات دریافت کننده دوزهای بالای اسید اسکوربیک و هالوپریدول، آپومرفین یک اثر تقویتی قوی‌تری در القاء رفتارهای استرنوتاپی نسبت به گروه هالوپریدول تنها اعمال می‌کند که این یافته مربوط به اتصال هالوپریدول به گیرنده D2 دوپامینی نبوده و احتمالاً مربوط به عملکرد اسید اسکوربیک در سطح گیرنده‌های D1 دوپامینی است (۸). این یافته با نتایج مطالعه حاضر که یک مکانیسم آنتی دوپامینی D1 را برای اسید اسکوربیک پیشنهاد داده است، هم‌خوانی دارد.

همانند تعدیل رفتارهای دوپامینی، اسید اسکوربیک توانایی تعدیل انتقال گلو تاما ترژیک و مجموعه رفتارهای ناشی از آن را نیز دارد (۳ و ۱۱). مطالعات مختلف نشان داده است که تحریک گیرنده‌های NMDA سیستم گلو تاما ترژیک موجب آزاد شدن دوپامین (۲۵-۲۳) و تعدیل اثرات اپیویدی در محور جسم سیاه- استریاتوم می‌شود (۲۸-۲۶). با توجه به اثر مهارتی اسید اسکوربیک بر گیرنده NMDA و مجموعه رفتارهای ناشی از فعالیت آن (۳ و ۱۱)، به نظر می‌رسد قسمتی از اثر تعدیلی اسید اسکوربیک بر سندرم محرومیت مرفین از طریق مکانیسم‌های گلو تاما ترژیک واسطه‌گری شود. این فرضیه با مطالعات تکمیلی قابل بررسی است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تصویب و تقبل هزینه‌های طرح مذکور تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- 1) Stamford JA, Isaac D, Hicks CA, Ward MA, Osborne DJ, O'Neill MJ. *Ascorbic acid is neuroprotective against global ischaemia in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data*. Brain Res. 1999;835(2):229-40.
- 2) Stamford JA, Kruk ZL, Millar J. *Regional differences in extracellular ascorbic acid levels in the rat brain determined by high speed cyclic voltammetry*. Brain Res. 1984;299(2):289-95.
- 3) Rebec GV, Pierce RC. *A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission*. Prog Neurobiol. 1994; 43(6):537-65.
- 4) Gardiner TW, Armstrong-James M, Caan AW, Wightman RM, Rebec GV. *Modulation of neostriatal activity by iontophoresis of*

هرئین دریافت کننده درمان‌های رایج بودند، مقایسه گردید. این مطالعه نشان داد که اسید اسکوربیک خوراکی می‌تواند علائم و نشانه‌های سندرم محرومیت در افراد معتاد به هرئین را بهبود بخشد (۱۷).

در هنگام تجویز مزمین مرفین، افزایش سنتز و آزاد شدن دوپامین در ترمینال‌های عصبی دوپامینرژیک گزارش شده است (۱۳ و ۱۸ و ۱۹). علاوه بر این، مرفین می‌تواند اثر آپومرفین و دیگر آگونیست‌های دوپامینی را در بعضی از آزمون‌های رفتاری تقویت نماید (۲۰). محور جسم سیاه- استریاتوم حاوی نورون‌های اپیوئیدارژیک با تراکم زیاد از رسپتورهای اپیوئیدی μ و δ است. فعال شدن رسپتورهای μ و δ موجب تحریک آزادسازی دوپامین و فعال شدن رسپتورهای K اپیوئیدی موجب مهار آزادسازی دوپامین می‌شود (۲۱ و ۲۲). این محور، محل کلیدی آزاد شدن اسید اسکوربیک با مکانیسم‌های دوپامینرژیک می‌باشد. اسید اسکوربیک آزاد شده در این محل می‌تواند فعالیت رسپتورهای دوپامینی را هم به عنوان یک مهار کننده آلو استریک و هم به عنوان یک القاء کننده پراکسیداسیون لیپید وابسته به آهن تعدیل نماید (۳ و ۴). این اثر منطبق با اثر آنتی دوپامینی اسید اسکوربیک در تست‌های رفتاری مختلف می‌باشد. به طور مثال، تزریق داخل مغزی یا نئواستریاتال اسید اسکوربیک می‌تواند اثر رفتاری آفتماین‌ها را کاهش دهد، در صورتی که پاسخ رفتاری هالوپریدول را تقویت می‌کند (۵ و ۸). Pierce و همکاران در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که آپومرفین (۵/۰ میلی گرم/کیلوگرم) در حیوانات دریافت کننده هالوپریدول

ascorbic acid. Brain Res. 1985;344(1):181-5.

5) Ewing AG, Alloway KD, Curtis SD, Dayton MA, Wightman RM, Rebec GV. *Simultaneous electrochemical and unit recording measurements: characterization of the effects of D-amphetamine and ascorbic acid on neostriatal neurons*. Brain Res. 1983; 261(1):101-8.

6) Gulley JM, Rebec GV. *Modulatory effects of ascorbate, alone or with haloperidol, on a lever-release conditioned avoidance response task*. Pharmacol Biochem Behav. 1999;63(1):125-9.

7) Miquel M, Aguilar MA, Aragon CM. *Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field*. Pharmacol Biochem Behav. 1999; 62(2):361-6

8) Pierce RC, Rowlett JK, Bardo MT, Rebec GV. *Chronic*

ascorbate potentiates the effects of chronic haloperidol on behavioral supersensitivity but not D2 dopamine receptor binding. Neuroscience. 1991;45(2):373-8.

9) Desole MS, Esposito G, Fresu L, Migheli R, Enrico P, Mura MA, et al. *Effects of morphine treatment and withdrawal on striatal and limbic monoaminergic activity and ascorbic acid oxidation in the rat.* Brain Res. 1996;723(1-2):154-61.

10) Enrico P, Esposito G, Mura MA, Fresu L, De Natale G, Miele E, Desole MS, Miele M. *Effect of morphine on striatal dopamine metabolism and ascorbic and uric acid release in freely moving rats.* Brain Res. 1997;745(1-2):173-82.

11) Enrico P, Mura MA, Esposito G, Serra P, Migheli R, De Natale G, et al. *Effect of naloxone on morphine-induced changes in striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats.* Brain Res. 1998;797(1):94-102.

12) Johnston PA, Chahl LA. *Chronic treatment with ascorbic acid inhibits the morphine withdrawal response in guinea-pigs.* Neurosci Lett. 1992;135(1):23-7

13) Farzin D. *Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice.* Eur J Pharmacol. 1999;377(1):35-42.

14) Zarrindast MR, Farzin D. *Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice.* Eur J Pharmacol. 1996;298(1):1-6.

15) Marshall I, Grahame-Smith DG. *Evidence against a role of brain 5-hydroxytryptamine in the development of physical dependence upon morphine in mice.* J Pharmacol Exp Ther. 1971;179(3):634-41.

16) Farzin D, Attarzadeh M. *Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat.* Eur J Pharmacol. 2000;404(1-2):169-74.

17) Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vezyraki P, Iliopoulou L, et al. *Ascorbic acid (vitamin C) effects on withdrawal syndrome of heroin abusers.* In Vivo. 2000;14(2):363-6.

18) Urwyler S, Tabakoff B. *Stimulation of dopamine synthesis and release by morphine and D-ala2-D-leu5-enkephalin in the mouse striatum in vivo.* Life Sci. 1981;28(20):2277-86.

19) Guaza C, Torrellas A, Borrell S, Borrell J. *The effects of acute and chronic administration of morphine on the turnover of brain and adrenal catecholamines in rats.* Psychopharmacology (Berl). 1980;68(1):43-9.

20) Ritzmann RF, Lee JM, Fields JZ. *Modification of morphine-induced changes in striatal (3H)-spiroperidol binding and stereotype-behavior by cyclo (Leu-Gly).* Life Sci. 1982;30(18):1573-80.

21) Walker JM, Thompson LA, Frascella J, Friederich MW. *Opposite effects of mu and kappa opiates on the firing-rate of dopamine cells in the substantia nigra of the rat.* Eur J Pharmacol. 1987;134(1):53-9.

22) Werling LL, Frattali A, Portoghese PS, Takemori AE, Cox BM. *Kappa receptor regulation of dopamine release from striatum and cortex of rats and guinea pigs.* J Pharmacol Exp Ther. 1988;246(1):282-6.

23) Huang NK, Tseng CJ, Wong CS, Tung CS. *Effects of acute and chronic morphine on DOPAC and glutamate at subcortical DA terminals in awake rats.* Pharmacol Biochem Behav. 1997;56(3):363-71.

24) Singh NA, Bush LG, Gibb JW, Hanson GR. *Role of N-methyl-D-aspartate receptors in dopamine D1-, but not D2-, mediated changes in striatal and accumbens neurotensin systems.* Brain Res. 1992;571(2):260-4.

25) Imperato A, Scrocco MG, Bacchi S, Angelucci L. *NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus.* Eur J Pharmacol. 1990;187(3):555-6.

26) Martin G, Nie Z, Siggins GR. *mu-Opioid receptors modulate NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons.* J Neurosci. 1997;17(1):11-22.

27) Navarro M, Fernandez-Ruiz JJ, Rodriguez de Fonseca F, Hernandez ML, Cebeira M, Ramos JA. *Modifications of striatal D2 dopaminergic postsynaptic sensitivity during development of morphine tolerance-dependence in mice.* Pharmacol Biochem Behav. 1992;43(2):603-8.

28) Di Chiara G, Imperato A. *Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats.* J Pharmacol Exp Ther. 1988;244(3):1067-80.