

## اثر میدان مغناطیسی بر علایم رفتار سندرم محرومیت از مرفین در موش کوچک آزمایشگاهی

دکتر فیروز قادری پاکدل<sup>۱</sup>، دکتر سعید نفیسی<sup>۲</sup>، دکتر امیر احمدی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت ۸۷/۰۵/۱۶، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۰/۲۵

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** علایم وابستگی به مواد و ترکیبات دارویی و همچنین محرومیت از آن‌ها از دیر باز مورد توجه اطباء و دانشمندان بوده است. درمان‌های مختلفی برای رهایی انسان از آسیب مواد وابسته کننده ارایه شده است. در بین درمان‌های مذکور؛ درمان دارویی بیشتر رشد داشته است. استفاده انسان از میدان‌های مغناطیسی برای درمان برخی آسیب‌ها یا بیماری‌ها سابقه دیرینه‌ایی دارد. بررسی اثرات میدان‌های مغناطیسی در سالیان اخیر مجدداً مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. در طب مکمل نیز از میدان‌های مغناطیسی برای درمان برخی بیماری‌ها به‌طور گسترده استفاده می‌شود.

**مواد و روش کار:** در این پژوهش تعداد ۶ راس موش نر به‌عنوان گروه کنترل و ۸ راس موش نر به‌عنوان گروه آزمایش پس از وابسته شدن به مرفین مورد استفاده قرار گرفتند. در موش‌های گروه کنترل هیچ‌گونه تیماری صورت نگرفت ولی موش‌های گروه آزمایش قبل از ایجاد سندرم محرومیت از مرفین، به مدت دو ساعت تحت تاثیر میدان مغناطیسی (شدت ۰/۰۷ میلی‌تسلا، ۱۰ هرتز) قرار گرفتند. علایم سندرم محرومیت از مرفین برای هر موش در جدولی در هر دقیقه تا مدت ۴۵ دقیقه با مشاهده علامت درج می‌گردید. علایم مطالعه شده شامل: بی‌قراری، دفع ادرار، دفع مدفوع، اسهال، پریدن، لیس زدن آلت تناسلی، لرزش و تکانش مشابه سگ خیس بوده است.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از این پژوهش مشخص نمود که موش‌های گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل دو علامت لرزش و لیس زدن آلت را نشان ندادند در حالی که همه یا بخش اعظم موش‌های گروه کنترل علایم مورد نظر را نشان دادند. تعداد کمتری از موش‌های گروه آزمایش دو رفتار اسهال و دفع ادرار را نشان دادند که در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود. موش‌های گروه آزمایش از نظر تاخیر در زمان ظهور رفتارهای سندرم محرومیت تاخیر بیشتری را در ظاهر شدن رفتار دفع ادرار، دفع مدفوع نشان داده ولی تفاوت معنی‌داری از این جهت در رفتارهای پریدن و لرزش مشابه سگ خیس از خود نشان ندادند.

**بحث و نتیجه گیری:** رفتارهای سندرم محرومیت مهم‌ترین عامل تداوم وابستگی به مواد بوده و شیوع و زمان بروز آن‌ها از پیچیدگی خاصی برخوردار است. اگرچه اثر عمده میدان‌های مغناطیسی به کانال‌های کلسیمی نسبت داده می‌شود ولی به‌نظر می‌رسد این اثرات در برگیرنده مکانیسم‌های بیشتری باشد. کاهش یا حذف برخی از رفتارهای درد و نیز رفتارهای سندرم محرومیت از مرفین شاخصی از تاثیر گذاری بر مکانیسم‌های بروز این رفتارها است. به‌نظر می‌رسد میدان‌های مغناطیسی قادر هستند برخی از این رفتارها را تحت تاثیر قرار دهند.

**کلید واژه‌ها:** سندرم محرومیت از مرفین، نالوکسان، میدان مغناطیسی، موش کوچک آزمایشگاهی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره اول، ص ۴۹-۴۰، بهار ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: ارومیه، جاده نازلو، دانشکده پزشکی ارومیه، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی ۱۱۳۸. تلفن تماس: ۰۴۴۱-۲۷۷۰۹۶۹

Email: fgpkaddell@umsu.ac.ir, info@fgpkaddel.com

### مقدمه

وابستگی‌های اپیوئیدی و برخی درمان‌های غیر دارویی مثل؛ گروه درمانی، هیپنوتیزم درمانی، شرطی کردن انزجاری، روش مداخله، روان درمانی، اجتماع درمانی از آن جمله‌اند. وابستگی به مواد ضمن صرف بخش عمده منابع طبیعی جوامع، باعث مشکلات عدیده‌ایی از جمله بروز بیماری‌های نوظهور، مقاومت

وابستگی به مواد از مهم‌ترین بیماری‌ها و ناهنجاری‌های بشری است. راهبردهای درمانی مختلف از گذشته تا به حال برای درمان اعتیاد ارائه شده است که برخی درمان‌های دارویی مثل؛ سم زدایی کوتاه مدت به کمک متادون خوراکی، سم زدایی کوتاه مدت به کمک کلونیدین خوراکی، درمان نگهدارنده با

<sup>۱</sup> استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> استادیار فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

<sup>۳</sup> دکترای دامپزشکی

برخی پروتئین‌های کیناز را افزایش می‌دهد زمانی که فعالیت کانال‌های یونی غشاء توسط سیگنال‌های میدان مغناطیسی با فرکانس خاصی تداخل می‌یابد. پدیده رزونانس به‌وجود آمده و در نتیجه نوسانات زمینه‌ای غشاء به نوسانات منظم و قوی تبدیل شده و بدین ترتیب رفتار سلول تغییر می‌یابد (۸).

امروزه از تحریکات مغناطیسی به‌عنوان کم‌ضررترین محرک‌ها در کلینیک و درمان بیماری‌ها استفاده می‌کنند. تحریک هسته‌های عمقی مغز به‌صورت انتخابی، تحریک برخی هسته‌های CNS برای درمان برخی بیماری‌ها مثل پارکینسون و تهیه نقش‌های عملی مغز از روش‌های مدرنی هستند که در کلینیک استفاده می‌گردد (۹). در طی دهه‌های گذشته پژوهش‌های دانشمندان مختلف موید تاثیر میدان‌های مغناطیسی بر علائم درد بوده و این اثرات عمدتاً از طریق تغییرات در کارکرد سیستم اویپوئیدی مخصوصاً سیستم عصبی صورت می‌گیرد (۱۵-۱۰).

در یک تحقیق نشان داده شده است که موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که ۳۰ دقیقه در معرض میدان مغناطیسی حاصل از موج‌های سینوسی با فرکانس ۷ الی ۲۰ هرتز بوده‌اند (میدان مغناطیسی معادل ۱-۰/۵ میکروتسلا) تغییرات شاخصی را در رفتارهای خود نشان دادند (۱۳). در سال ۱۹۹۴ میلادی Fleming, Koren, Persinger نشان دادند که قرار دادن کل بدن حیوان در یک میدان مغناطیسی ۱ میکروتسلا به مدت ۲۰ دقیقه موجب بروز افزایش آستانه ضد دردی در درد حاصل از تحریک الکتریکی می‌گردد. این بی‌دردی تا ۲۰ دقیقه بعد از قطع میدان نیز ادامه یافته و مشابه رفتار ضدردی حاصل از تزریق 4 mg/Kg مرفین می‌باشد. البته در آزمایشات روی درد حاصل از تحریکات حرارتی تاثیر چنین میدانی تا ۳۰ دقیقه نیز طول می‌کشد. تزریق نالوکسان موجب حذف هر دو نوع تاثیر میدان مغناطیسی می‌گردد (۱۶، ۱۳، ۱۰). این احتمال وجود دارد که میدان با فرکانس کم و میدان استاتیک مغناطیسی و بسیاری دیگر از میدان‌های مغناطیسی با الگوهای متفاوت از طریق بیرون راندن کلسیم از درون سلول عمل می‌کنند. این نوع اثر بر کلسیم به‌نام cyclotron resonance مشهور است (۱۸، ۱۷).

Thomas و همکاران نشان داده‌اند که میدان‌های مغناطیسی ترکیبی و ضعیف رفتارهای حیوانات تحت مطالعه را به‌صورت وابسته به شدت و الگوی میدان تغییر داده و از طریق تشدیدهای میدانی روی جریان‌های کلسیمی در غشاء سلول‌ها موجب بروز تغییرات الکتروشیمیایی در شیب‌ها و جایجایی یون‌ها در وراء غشاء و نیز در ذخایر داخل سلولی و خارج سلولی یون‌ها مخصوصاً کلسیم می‌گردد (۱۹-۲۱). مطالعه Vorobyov و همکاران نشان داده است که میدان مغناطیسی ترکیبی در موش‌های صحرایی

به داروها، رفتارهای ناهنجار و ... می‌گردد. آمار مربوط به شیوع وابستگی به مواد در کشورهای مختلف نشان دهنده گسترش روزافزون وابستگی به مواد مختلف بوده و علاوه بر آن مواد جدیدتری به جرگه مواد وابسته کننده در می‌آیند (۳-۱).

بیشتر مواد وابسته کننده به‌طور حاد سیستم پاداش مغز را تحریک می‌کنند و موجب بروز یک نوع پاداش یا تقویت مثبت<sup>۱</sup> می‌شوند. اما باید دانست که در دراز مدت این مواد موجب بروز تحمل یعنی نیاز به افزایش مصرف دارو برای ایجاد سرخوشی و سایر پدیده‌ها می‌گردند. این اثرات به‌نظر می‌رسد که در ارتباط با افزایش پاسخ دهی سیستم cAMP در بعضی نرون‌ها و تنظیم‌های افزایشی و کاهش‌ی بعضی رستپورها باشد. وابستگی به اویپوئیدها جز شایع‌ترین و خطرناکترین وابستگی‌ها بوده و به واسطه گیرنده‌های خاص مواد اویپوئیدی در مغز، نخاع، اعصاب خودکار، دستگاه گوارش، قلب، کلیه و سایر اندام‌ها علائم مختلف وابستگی را بروز می‌دهند. گیرنده‌های اصلی اویپوئیدی شامل: گیرنده‌های میو<sup>۲</sup>، دلتا<sup>۳</sup> و کاپا<sup>۴</sup> هستند. زیر گروه این گیرنده‌ها شامل (میو ۱ و میو ۲، دلتا ۱ و دلتا ۲، کاپا ۱، کاپا ۲) بوده و برخی گیرنده‌های دیگر نیز شامل سیگما<sup>۵</sup>، اِپسیلون<sup>۶</sup> و گیرنده‌های اورفان<sup>۷</sup> نیز جزء گیرنده‌های اویپوئیدی می‌باشند (۵، ۴).

سابقه استفاده بشر از ابزارهای مغناطیسی در برخی درمان‌ها به ۲۸۰۰ سال قبل از میلاد مسیح می‌رسد. در طب قدیم پزشکان از سنگ آهنربای طبیعی که خاصیت مغناطیسی داشته و مگنتیت نامیده می‌شدند، در طب سوزنی، درمان برخی بیماری‌ها، تسکین و کنترل درد استفاده می‌کردند. چنان‌چه از تاریخ طب قدیم برمی‌آید اطبا از جمله بقراط و جالینوس از مغناطیس درمانی استفاده می‌کردند. به‌نظر می‌رسد با ظهور روش‌های درمانی دارویی جدید، روش‌های درمانی قدیمی از قبیل گیاه درمانی، آروماتراپی، هامیوپاتی و مغناطیس درمانی به افول گرائیده‌اند. امروزه مغناطیس درمانی یکی از مهم‌ترین روش‌های طبی است که در کنار لیزرتراپی و فیزیوتراپی و دیگر روش‌های درمانی مراحل ترقی خود را طی می‌کند و برای پیدا کردن جایگاه درمانی مناسب نیاز به تفحص و بررسی بیشتری دارند (۷، ۶).

میدان‌های مغناطیسی معمولاً با دستکاری کانال‌های یونی مخصوصاً کانال‌های کلسیمی، غلظت کلسیم سیتوزولی نورون را دستخوش تغییر می‌کنند. کلسیم به‌عنوان پیامبر ثانویه فعالیت

<sup>1</sup> positive reinforcement

<sup>2</sup> Mu

<sup>3</sup> Delta

<sup>4</sup> Kappa

<sup>5</sup> Sigma

<sup>6</sup> Epsilon

<sup>7</sup> Orphan

به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. رطوبت تابع شرایط رطوبتی هوای آزاد بود. شرایط نگهداری و محیط قفس‌ها و نیز نحوه به‌دست‌گیری و تزریق موش‌ها بر اساس شرایط اعلام شده در قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و مطابق توصیه‌های معاهدات هلسینکی بوده است.

داروهای مصرفی: داروهای مصرف شده در این پژوهش مرفین (تهیه شده از شرکت تمد - ایران) و نالوکسان (تهیه شده از شرکت Sigma-آمریکا) بودند. از مرفین برای وابسته سازی موش‌ها استفاده شده و از نالوکسان برای ایجاد سندرم محرومیت حاد استفاده گردیده است. موش‌ها به تعداد ۴۰ راس به صورت تصادفی با استفاده از ارقام تصادفی حاصل از ماشین حساب، و نسبت به تعلق دو رقم انتهایی به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم گردیدند. متغیر اصلی میدان مغناطیسی بوده و در یک گروه اثر آن بررسی شد. برای ایجاد وابستگی به مرفین در موش‌ها از روش استاندارد شده تزریق مکرر مرفین استفاده شد. به این ترتیب که طی چهار روز، در هر روز سه بار برای هر موش مرفین به صورت داخل صفتی و محلول در سرم فیزیولوژی تزریق می‌شد. وابسته سازی موش‌ها به مرفین، از لحاظ روز تزریق و دوز مرفین، طبق جدول ۱ به صورت زیر می باشد:

جدول شماره (۱): دوز مرفین با تزریق داخل صفاقی برای القای وابستگی

تزریق سوم	تزریق دوم	تزریق اول
75 mg/ kg	50 mg/ kg	50 mg/ kg
100 mg/ kg	75 mg/ kg	75 mg/ kg
125 mg/ kg	100 mg/ kg	100 mg/ kg
150 mg/ kg	125 mg/ kg	125 mg/ kg

آمپر جریان، با هسته آهنی نرم به ابعاد ۲ × ۲ سانتی‌متر ساخت کارخانه phywe آلمان که با فاصله ۲۰ سانتی‌متر از هم به صورت روبرو قرار گرفته و به حالت موازی به منبع تغذیه بسته می‌شده‌اند. (۲) یک دستگاه منبع تغذیه با قدرت خروجی ۱۰ ولت موثر و ۲ آمپر که توسط یک موج ساز قادر به تولید امواج مربعی دو فازی - سینوسی - مثلثی بوده و یک سیگنال ژنراتور که قادر به تولید فرکانس در محدوده ۱۱۰ KHz - ۱ Hz می‌باشد.

(۳) Box: جهت قرار دادن حیوانات که از جنس فیبر نازک به ابعاد ۳۰ × ۲۵ × ۲۰ سانتی‌متر که در ساخت آن فلز به کار نرفته و در دو دیواره آن (دیواره طولی) پنجره‌هایی به ابعاد ۲×۲ سانتی‌متر جهت تعبیه هسته‌های آهنی قرار داده شده است. در شکل ۱ تصاویری از سیستم مولد میدان مغناطیسی استفاده شده آورده شده است.

آزمایشگاهی وابسته و غیر وابسته به مرفین می‌تواند باعث تغییر فعالیت مغز شده و این تغییر در موش‌های وابسته به مرفین بیشتر از موش‌های غیر وابسته است (۲۲). البته گیرنده‌های اوبیوئیدی و برخی گیرنده‌های دیگر مثل گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۱ و آلفا-۲ در بروز اثرات میدان‌های مغناطیسی بر روی درد برهم کنش دارند (۱۳،۲۳). در این پژوهش سعی شده است با بکارگیری میدان مغناطیسی کنترل شده در موش‌های وابسته به مرفین اثر میدان مغناطیسی بر روی برخی رفتارهای قابل مشاهده سندرم محرومیت از مرفین حاصل از تزریق نالوکسان به صورت زیر جلدی مطالعه گردد.

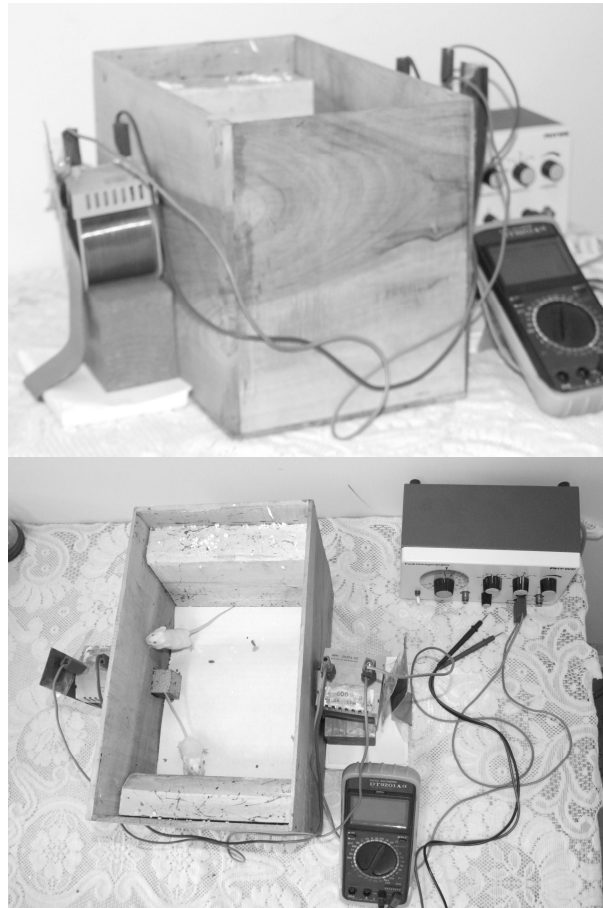
### مواد و روش کار

در این پژوهش موش‌های کوچک سفید آزمایشگاهی و نر (Musculus albinos) برای بررسی اثرات میدان مغناطیسی استفاده شده‌اند. محدوده وزنی موش‌های استفاده شده بین ۲۵ تا ۳۵ گرم بود. حیوانات در قفس‌های استاندارد بزرگ و در هر قفس به تعداد ۸ راس نگهداری می‌شدند. موش‌ها به صورت آزادانه به آب و غذای استاندارد و کافی دسترسی داشتند. درجه حرارت اتاق در حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد بوده و شرایط نوری اتاق موش‌ها

فاصله تزریق‌ها حداقل ۴ ساعت و حداکثر ۶ ساعت بوده است. لازم به ذکر است که متأسفانه این روش دارای تلفات بیشتری بوده و برای به‌دست آوردن تعداد کافی موش جهت تحقیق، تعداد بیشتری موش مورد تزریق قرار گرفتند. در انتهای روز چهارم موش‌ها کاملاً به مرفین وابسته می‌شدند. جهت ایجاد سندرم محرومیت، از تزریق 3 mg/kg نالوکسان هیدروکلراید به صورت زیر جلدی استفاده می‌شد. حدود ۱ الی ۲ دقیقه پس از تزریق نالوکسان، علائم سندرم محرومیت ظاهر می‌شد.

مشخصات فنی سیستم مولد میدان الکترومغناطیس: در این پژوهش از یک سیستم مولد میدان الکترومغناطیسی ساخت داخل با مشخصات زیر استفاده شده است.

(۱) چشمه مولد شامل دو عدد سیستم پیچ با تعداد دور ۶۰۰، به طول کلی ۶۰ متر، مقاومت داخلی ۲/۵ اهم، قابلیت تحمل حداکثر دو



شکل شماره (۱): تصاویری از سیستم مولد میدان مغناطیسی به کار رفته در آزمایشات

وابسته شده در دو گروه قرار گرفتند. یک گروه از موش‌های وابسته به مرفین تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار گرفته و گروه دیگر تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار نگرفتند. با تزریق نالوکسان به میزان  $3\text{mg/Kg}$  به صورت زیر جلدی علایم حاصل از محرومیت ایجاد و بر اساس روش مشاهده‌ای در هر دقیقه نوع علامت دیده شده یادداشت می‌شد. برای این کار ابتداء جدول خاصی تهیه و در هر دقیقه شروع و یا وجود علایم سندروم محرومیت در جدول مشخص می‌گردید. علایم در هر دو گروه ثبت و سپس توسط آزمون‌های آماری مناسب (t-test, Chi-Square) از نظر زمان شروع، میزان زمان حضور و تعداد علامت مشاهده شده مورد آنالیز و مقایسه قرار می‌گرفتند. سطح معنی‌داری در این آزمون‌ها  $0.05$  بوده است.

مهم‌ترین علائمی که معمولاً محققان با مشاهده آن‌ها رفتار محرومیت از مرفین را مطالعه می‌کنند شامل؛ دفع ادرار<sup>۱</sup>، دفع مدفوع<sup>۲</sup>، اسهال<sup>۳</sup>، پریدن<sup>۴</sup>، لرزش<sup>۵</sup> [مشابه لرزش حاصل از سرما]

لازم به ذکر است سیستم فوق قادر به تولید میدانی با شدت  $70 \pm 20$  میلی‌گوس در مرکز آن می‌باشد. مقدار شدت میدان مغناطیسی به وسیله تسلا متر کنترل می‌شد. در این پژوهش فرکانس استفاده شده  $10$  هرتز، موج استفاده شده مربعی - دو فازی، مقدار شدت میدان مغناطیسی معادل  $0.07$  میلی تسلا ( $70$  میکروتسلا) بوده است. حیوانات به صورت جمعی در درون جعبه میدان مغناطیسی قرار گرفته و در هر آزمایش  $4$  موش هم‌زمان تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گرفتند.

روش استفاده از میدان مغناطیسی: برای مطالعه اثر حاد میدان مغناطیسی روی علایم سندروم محرومیت از مرفین، پس از این‌که همه موش‌ها دچار وابستگی کامل به مرفین گردیدند، موش‌های تحت آزمایش ابتدا به مدت  $2$  ساعت در محوطه میدان مغناطیسی به اندازه  $100-70$  میکروتسلا قرار می‌گرفتند. برای این‌که رفتار جستجو در موش‌های مذکور موجب دور شدن از محدوده مرکزی قفس نگردد حدود نیم ساعت قبل از تابش میدان مغناطیسی اجازه داده می‌شد تا موش‌های با محیط جدید سازش یابند.

سندروم محرومیت از مرفین: پس از این‌که موش‌ها در طی یک دوره کامل با تزریق صفاقی به مرفین وابسته شدند، حیوانات

<sup>1</sup> Urination

<sup>2</sup> Defecation

<sup>3</sup> Diarrhea

<sup>4</sup> Jumping

<sup>5</sup> Shivering

در نمودار شماره ۱ تعداد رفتارهای مشاهده شده در کل موش‌های گروه کنترل و آزمایش آورده شده است. تعداد موش‌هایی که هر رفتار را نشان داده‌اند بر حسب بروز یا عدم بروز رفتار ثبت شده است.

در گروه آزمایش دو علامت؛ لرزش و لیس زدن آلت در هیچ کدام از موش‌ها مشاهده نگردیده و تنها در ۳ علامت بی‌قراری، پریدن و اسهال همه آن‌ها دچار رفتارهای محرومیت از مرفین گشتند. در گروه موش‌های کنترل همچنان که در نمودار ۱ آورده شده است، تمامی موش‌های گروه کنترل (تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار نگرفته بودند) ۵ رفتار بی‌قراری، دفع ادرار، دفع مدفوع، پریدن و لرزش سگ خیس را نشان دادند و در ۲ رفتار اسهال و لرزش بیش از ۵۰ درصد آن‌ها رفتار محرومیت را نشان داده‌اند. در این گروه از رفتارهای یاد شده مواردی وجود نداشتند که همه موش‌های آن گروه آن‌را نشان ندادند.

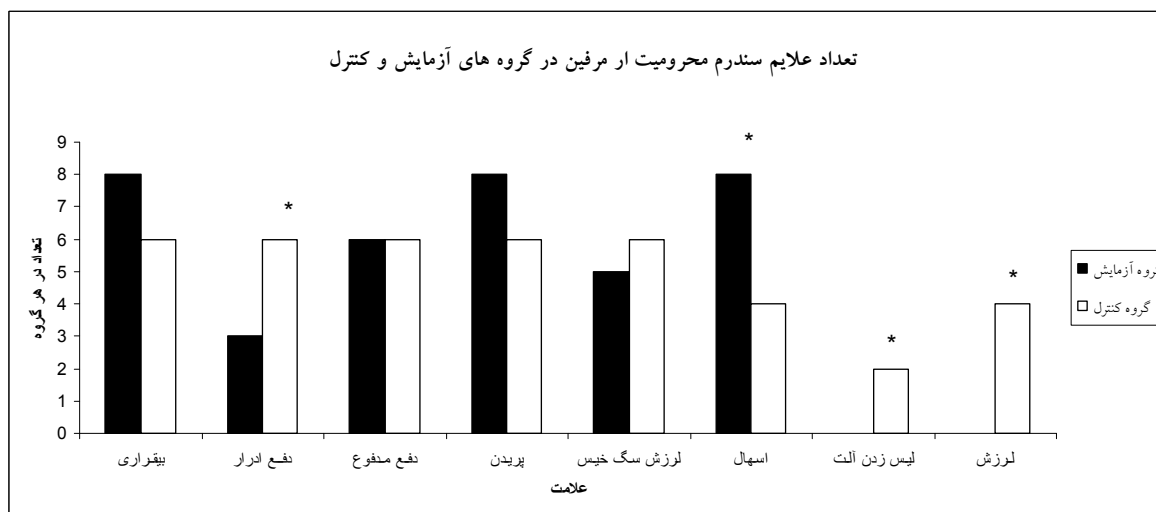
مقایسه آماری تعداد جور شده رفتارهای ثبت شده در دو گروه با استفاده از آنالیز آماری Chi-squared و Fisher's exact test نشان داد که رفتارهای مشاهده شده در دو گروه در برخی از موارد دارای اختلاف معنی دار ( $p < 0.05$ ) بوده است. سطح معنی‌داری در این آزمون‌ها ۰/۰۵ انتخاب شده بود. نمودار ۱ این اختلاف را نیز نشان می‌دهد.

سرما، حرکات تکانشی مثل سگ خیس<sup>۱</sup>، جیغ زدن<sup>۲</sup>، به هم پیچیدن بدن<sup>۳</sup>، لیس زدن آلت تناسلی<sup>۴</sup>، افتادن پلک<sup>۵</sup> و بی‌قراری<sup>۶</sup> قرار می‌باشد. در این مطالعه محققان بروز یا تکرار هر کدام از علایم مذکور را در چک لیستی ثبت می‌کردند. به این ترتیب که برای هر موش در هر دقیقه رخداد هر کدام از علایم ثبت شده و تا ۴۵ دقیقه ثبت علایم تداوم می‌یافت.

## یافته‌ها

در گروه وابسته به مرفین که تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار داشتند (گروه آزمایش)، تعداد ۸ سر موش در آزمایش مربوط به مشاهده علایم سندرم محرومیت از مرفین مورد مطالعه قرار گرفته در حالیکه در گروه وابسته به مرفین و بدون تاثیر میدان مغناطیسی (گروه کنترل) ۶ راس موش مورد مطالعه رفتارهای محرومیت از مرفین قرار گرفتند. برای هر گروه ۲ موش غیر از موش‌های وارد شده در مطالعه به صورت جداگانه جهت تایید وابسته شدن به مرفین (بدون هیچ‌گونه تیمار قبلی) با تزریق نالوکسان استفاده شد.

الف) تعداد رفتارهای مشاهده شده در موش‌های گروه کنترل و آزمایش و مقایسه آن‌ها:



نمودار شماره (۱): تعداد و تفاوت تعداد رفتارهای سندرم محرومیت از مرفین مشاهده شده در دو گروه موش‌های آزمایش و کنترل.

\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با  $p < 0.05$

- 1 Wet-dog shake
- 2 Screaming
- 3 Writting
- 4 Penis licking or Ejaculation
- 5 Ptosis
- 6 Restlessness

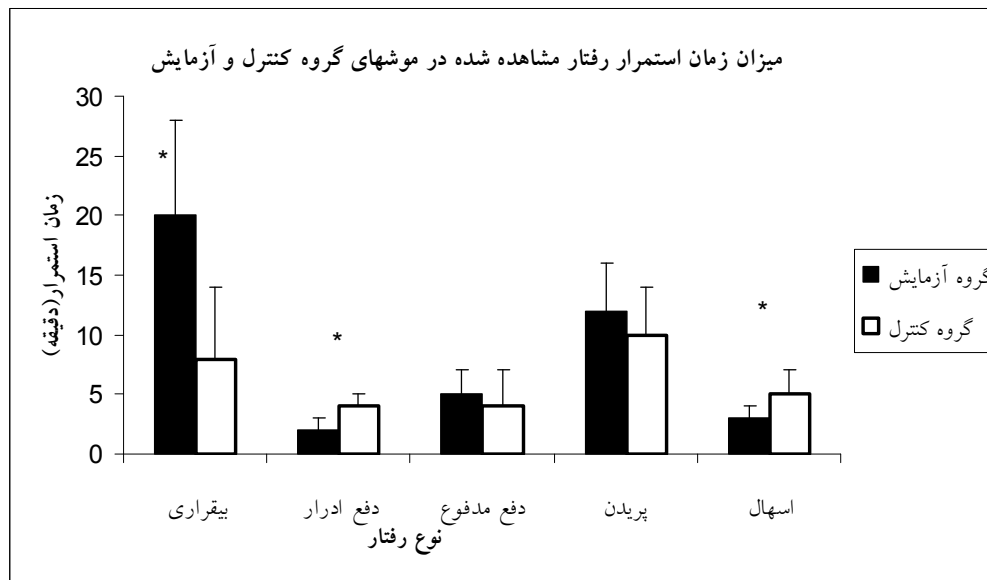
در مطالعه حاضر برای بررسی تاثیر میدان مغناطیسی علاوه بر تعداد رفتار مشاهده شده در زمان ثبت علایم محرومیت از مرفین، درخصوص میزان زمان استمرار رفتار، تاخیر در شروع رفتار و در برخی رفتارها از دوره‌های قطع رفتار نیز استفاده شده است.

ب) تاثیر میدان مغناطیسی بر میزان زمان استمرار رفتارهای ثبت شده

مقایسه آماری میزان زمان استمرار رفتارهای بی‌قراری، دفع ادرار، دفع مدفوع، پریدن، اسهال با استفاده از تست Wilcoxon rank sum test نشان داد که دو گروه در برخی از رفتارها از جمله اسهال و بی‌قراری اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهند. نمودار ۲ نشان دهنده این مقایسه می‌باشد.

همچنان‌که مشاهده می‌گردد دو گروه در دو علامت لیس زدن آلت و لرزش دارای اختلاف شدیدی بوده و این دو رفتار در گروه موش‌های آزمایش که تحت میدان مغناطیسی قرار گرفته بودند مشاهده نشده است، و این در حالی است که در دو رفتار اسهال و دفع ادرار نیز دارای اختلاف معنی‌داری می‌باشند.

اختلاف در تعداد رفتارهای مشاهده شده یکی از ساده‌ترین شاخص‌های نشان‌گر اثرات میدان مغناطیسی در بافت‌ها و موجود زنده می‌باشد اما تنها شاخص و قوی‌ترین آن‌ها نمی‌باشد. مطالعه دقیق‌تر در تحقیقات مشاهده‌ای<sup>۱</sup> نیازمند مانیتور دقیق و دستگاهی رفتاری می‌باشد. البته باید خاطر نشان ساخت که در مطالعات رفتاری پیگیری رفتارها برای استدلال اختلاف آن‌ها در همه رفتارها یکسان نبوده و بسته به ماهیت رفتار روش‌های خاصی اتخاذ می‌گردد.



نمودار شماره (۲): مقایسه آماری میزان زمان استمرار رفتارهای بی‌قراری، دفع ادرار، دفع مدفوع، پریدن، اسهال

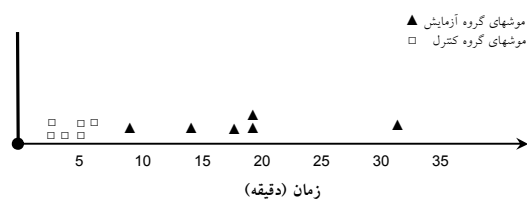
\* سطح معنی‌داری ۰/۰۵

زمانی نقاط اختلاف در رفتارها برای این کار استفاده گردید. در نمودار ۳ پراکندگی زمان بروز رفتار دفع ادرار و دفع مدفوع نشان داده شده است. همچنان‌که دیده می‌شود پراکندگی ظهور رفتار دفع ادرار در موش‌های گروه کنترل عمدتاً در شروع تزریق بوده در حالی‌که در موش‌های گروه آزمایش در زمان‌های دورتر و حتی گاهی بیشتر از ۳۰ دقیقه رخ می‌داد. مقایسه آماری بیان‌گر معنی‌دار بودن این اختلافات با  $p < 0.05$  می‌باشد.

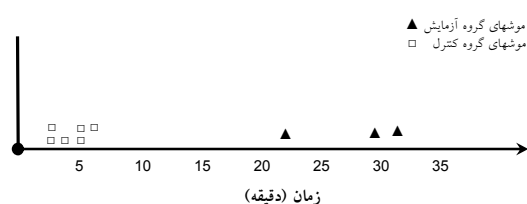
همچنان‌که در نمودار ۲ دیده می‌شود در زمان استمرار و دوام رفتارهای بی‌قراری، دفع ادرار و اسهال اختلاف معنی‌داری وجود دارد با این تفاوت که در رفتار بی‌قراری میزان بی‌قراری در موش‌های آزمایش بیشتر از موش‌های کنترل می‌باشد در حالی‌که در رفتارهای دفع ادرار و اسهال میزان استمرار در موش‌های آزمایش کمتر می‌باشد. مطالعه پراکندگی زمانی شروع رفتارها می‌تواند اطلاعات بهتری را ارائه نماید. آنالیز تحلیلی با استفاده از سری‌های

<sup>۱</sup> Observational

پراکندگی تاخیر در بروز رفتار دفع مدفوع در موشهای گروه کنترل و گروه آزمایش



پراکندگی تاخیر در بروز رفتار دفع ادرار در موشهای گروه کنترل و گروه آزمایش

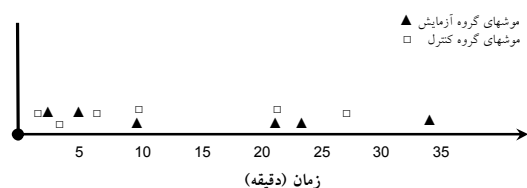


**نمودار شماره (۳): توزیع زمان بروز رفتار دفع ادرار و دفع مدفوع در موشهای گروه آزمایش و کنترل**

همچنان که از نمودار استنتاج می‌گردد تفاوت معنی‌داری در زمان بروز این رفتارها قابل مشاهده نیست و تقریباً تمامی موشها بلافاصله بعد از تزریق این رفتار را نشان می‌دادند. به نظر می‌رسد پراکندگی بروز این رفتارها دارای تراکم کمتری در زمان خاص بوده و بروز آن را نمی‌توان در همه موشها در یک زمان خاص مشاهده نمود.

در رفتار دفع مدفوع نیز پراکندگی بروز رفتار در بازه زمانی ۳۰ دقیقه از هم متفاوت بوده و موش‌های تحت میدان مغناطیسی در زمان‌های دیرتری رفتار را نشان داده‌اند. مقایسه آماری بیان‌گر معنی‌دار بودن این اختلافات با  $p < 0.05$  می‌باشد. در نمودار ۴ پراکندگی زمان‌های بروز رفتار پریدن و رفتار تکانش مثل سگ خیس در دو گروه از موش‌ها نشان داده شده است.

پراکندگی تاخیر در بروز اولین رفتار لرزش همانند سگ خیس در موشهای گروه کنترل و گروه آزمایش



پراکندگی تاخیر در بروز رفتار پریدن در موشهای گروه کنترل و گروه آزمایش



**نمودار شماره (۴): توزیع زمان بروز رفتار پریدن و تکانش مثل سگ خیس در موشهای گروه آزمایش و کنترل**

## بحث و نتیجه گیری

استفاده انسان از ذرات بسیار ریز یا نانو که دارای خصلت مغناطیسی هستند افق‌های روشنی برای درمان برخی بیماری‌ها از جمله سرطان و بیماری‌های پیچیده دیگر باز کرده است. در حال حاضر تکنولوژی نانومغناطیس رشد سریعی داشته و به نظر می‌رسد نه تنها در پزشکی بلکه در سایر علوم نیز تغییرات شگرفی را ایجاد نموده است. روند تاثیر مغناطیس بر درمان برخی بیماری‌ها باعث شده است از نظر برخی پزشکان استفاده مداوم و روزمره آن برای جلوگیری از بروز برخی بیماری‌ها توصیه گردد (۸).

بحث بر سر اثر میدان‌های مغناطیسی بر آستانه تحمل درد یا تغییرات رفتاری‌های درد حاصل از عوامل مختلف روشن‌گر این مطلب است که میدان‌های مغناطیسی بر اساس نوع میدان و نیز شدت آن‌ها موجب بروز یا تغییر رفتارهای درد می‌گردند. این مطالعات به دنبال مکانیسم‌های مولکولی هستند که بتوانند این تغییرات را تفسیر نمایند (۱۵،۱۶). همچنان‌که در بخش نتایج آورده شده است، تعداد موش‌های نشان دهنده رفتارها در هر دو گروه آزمایش و کنترل مشابه نیستند و به نظر می‌رسد در گروه آزمایش برخی از رفتارها شامل لیس زدن آلت و لرزش در موش‌های تحت میدان مغناطیسی از بین رفته‌اند و برخی رفتارها نیز کاهش یافته‌اند. اختلاف معنی‌دار این تغییرات موید این مطلب است که میدان مغناطیسی قادر به تاثیر شدید در بافت‌ها و سلول‌های بدن برای بروز برخی رفتارها است.

میدان مغناطیسی ضعیف دارای اثرات آهسته و کمی روی بدن حیوانات در استفاده‌های حاد و کوتاه مدت می‌باشد. تاثیر این نوع میدان‌ها در استفاده‌های طولانی مدت بیشتر و بهتر ظاهر می‌گردد. البته مطالعه روی درد حاصل از حرارت در موش‌ها نشان داده است که رفتار درد حاصل از حرارت می‌تواند حتی با میدان مغناطیسی با مدت بسیار کمتر (۳۰ دقیقه) تغییر معنی‌داری یابد (۱۳). این نوع مطالعات نشان داده‌اند که تاثیر میدان‌های مغناطیسی ضعیف نیز روی بافت‌ها در زمان بسیار کوتاه قابل توجه و قابل ارزیابی می‌باشد. در تحقیقات حاضر موش‌های آزمایشگاهی مدت زمان بیشتری در میدان مغناطیسی قرار داده شده (۲ ساعت) بنابراین تاثیر میدان مغناطیسی با اطمینان بیشتری در روی بدن حیوان رخ داده است.

همچنان‌که در بخش نتایج عنوان شد میدان مغناطیسی اعمال شده توانست در برخی رفتارها کاملاً تغییر ایجاد کرده و منجر به حذف آن در موش‌های آزمایش گردد. درحالی‌که در برخی دیگر الگو بیان رفتار را از نظر زمانی بهم زده و توانست شروع و استمرار آن را تغییر دهد.

قطعاً تغییرات مشاهده شده از نظر سلولی مولکولی اهمیت زیادی دارند و می‌توان اذعان نمود که تغییرات در سطح سلول‌ها در سیستم عصبی و حتی سایر سیستم‌ها جمع بندی شده و مجموعه خروجی از سیستم عصبی به عنوان یک رفتار خودنمایی می‌کند. رفتار درد در سندرم محرومیت از مرفین رفتاری پیچیده بوده و مسیرهای درد پیکری و احشایی در آن به شدت دچار دگرگونی می‌گردند. این رفتارها که در انسان نیز در اثر عدم دسترسی به مواد وابسته شده ایجاد می‌گردد، شاید عامل اصلی برگشت مصرف کننده مواد به استفاده از آن‌ها می‌باشد.

مطالعات Shupak و همکاران که در سال ۲۰۰۴ منتشر شده است موید این مطلب است که برخی از میدان‌های مغناطیسی قادر هستند اثرات ضد دردی مانند مرفین در موش‌ها یا برخی حیوانات ایجاد کنند و بنوعی از شدت علائم محرومیت آن بکاهند (۱۴). همچنین میدان‌های مغناطیسی قادر هستند الگوهای EEG را در موش‌های تیمار نشده و نیز تیمار شده با مرفین را تغییر دهند. این تغییرات در تغییر رفتارهای حاصل از محرومیت مرفین می‌توانند دخیل باشند (۲۲).

آنچه که درخصوص اثرات میدان‌های مغناطیسی عنوان شده است بیشتر بر حول محور تاثیرات آن بر عملکرد کانال‌های یونی به خصوص یون‌های سدیم و کلسیم می‌گردد. کانال‌های کلسیمی به‌ویژه بیشتر در تحقیقات بیان می‌گردند چون این کانال‌ها به‌طور مشخص دارای ویژگی‌های رزونانسی هستند و می‌توانند تحت تاثیر میدان‌های مغناطیسی با تغییر رزونانس عملکردی خود تغییرات موثری را در سطح سلولی ایجاد نمایند. کانال‌های کلسیمی در حضور تحریکات الکتریکی با ویژگی‌های متفاوت پاسخ‌های متفاوتی را ارایه می‌دهند و حتی در فرآیند یادگیری و حافظه با این نوع تغییرات قادر هستند رفتارهای سیستمی و ارگانسمی موجود زنده را برهم زنند. این نوع تاثیرات در سطح اندامی و بافتی براحتی قادر به تغییرات عملکردی می‌گردد (۱۸،۱۹،۲۴،۲۵).

دخالتهای برخی نوروترانسمیترها و مدیاتورها نیز در بروز اثرات میدان‌های مغناطیسی توسط برخی مطالعات مطرح شده‌اند. گلوتامات به‌عنوان یکی از موثرترین نوروترانسمیترهای تحریکی مغز عمدتاً از طریق گیرنده‌های وابسته به کلسیم در سطح سلول‌ها عمل می‌نماید. در فرآیندهای مختلف نقش گلوتامات از طریق تغییر سطح و مقدار کلسیم داخل سلولی مشخص شده است. علاوه بر کلسیم گلوتامات از طریق سایر نوروترانسمیترها نیز عمل می‌نماید که خود آن‌ها مستقیماً وابسته به حضور کلسیم و یا تغییرات و الگوی تغییرات کلسیم بوده و یا با آن به‌طور غیرمستقیم در ارتباط می‌باشند. فرکانس‌های تحریکی با ایجاد شرایط تغییر



می‌دهد. البته برای بروز چنین اثراتی مواجه طولانی حیوانات آزمایشگاهی با میدان مغناطیسی لازم و ضروری است (۲۳). نتایج این مطالعه در کل نشان‌گر این مطلب است که بروز، تکرار و استمرار رفتارهای محرومیت از مرفین به‌طور یکسان و مشابه تحت تاثیر میدان‌های مغناطیسی قرار نگرفته‌اند و این مسئله گواه این مطلب است که مکانیسم‌های درگیر در بروز و تداوم رفتارهای مختلف یکسان نبوده و شاید به‌دلیل درگیری بسیاری از هسته‌های مغزی در رفتارهای مورد مطالعه تاثیر میدان مغناطیسی نیز به‌طور یکسان در رفتارها رخ نمی‌دهد. به‌نظر می‌رسد برای روشن شدن نقش مسیرها و هسته‌های عصبی در این تاثیرات باید تحقیقات دقیق‌تری صورت بگیرد.

ورود و رهایش کلسیم از منابع داخل سلولی و خارج سلولی موجب بروز رفتارهای مختلف در سلول‌ها و موجود زنده می‌گردند (۲۶). گزارشات دیگری هم وجود دارند که نشان داده‌اند که میدان‌های مغناطیسی قادر هستند. در حضور نالوکسان با بکارگیری مکرر نیز قادر است به‌همراه میدان مغناطیسی باعث بروز بی‌دردی گردد (۱۲). این نکته را باید خاطر نشان ساخت که تقریباً تمامی اعمال و رفتارهای حیوانات و انسان‌ها نتیجه جمع‌بندی اطلاعات در سیستم عصبی مرکزی بوده و هرگونه تغییر در آن موجب بروز تغییر رفتار می‌گردد. در برخی مطالعات اخیر نیز گزارش شده است که تغییرات دامنه‌دار و گسترده‌ایی در مواجهه با میدان‌های مغناطیسی در برخی نوروترانسمیترها و یا گیرنده‌های آن‌ها رخ

## References:

01. Hayes HR, Queler JM. The social consequences of drug and alcohol abuse. In: Lessenger JE, Roper GF, editors. Drug courts: a new approach to treatment and Rehabilitation. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2007. P. 112-26.
02. United Nations. 2006 World Drug Report. United Nations Publication, Office on Drugs and Crime (UNODC); 2006.
03. Katz NB, Katz OA, Mandel S. The Pharmacologic treatment of alcohol and drug addiction. In: Lessenger JE, Roper GF, editors. Drug courts: a new approach to treatment and rehabilitation. New York: Springer Science+Business Media; 2007. P. 127-40.
04. Katz OA, Katz NB, Mandel S. The biologic basis of drug and alcohol addiction. In: Lessenger JE, Roper GF, editors. Drug courts: a new approach to treatment and rehabilitation. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2007. P. 34-50.
05. Maldonado R. Molecular biology of drug addiction. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003.
06. Schiegl H. Healing magnetism, the transference of vital force. York Beach, ME: Weisner; 1987.
07. Valone TF. Bioelectromagnetic healing: a rationale for its use. Washington DC: Integrity Research Institute; 2007.
08. Kitchen S, Bazin S. Glayton's electrotherapy. London: Saunders Ltd.; 1996.
09. Herzog W. Biomechanical analysis of human and animal movement. In: Windhorst U, Johansson H, editors. Modern techniques in neuroscience research. Umea: Springer; 2003. P. 869-92.
10. Fleming JL, Persinger MA, Koren SA. Magnetic pulses elevate nociceptive thresholds: comparisons with opiate receptor compounds in normal and seizure-induced brain-damaged rats. *Electromagnetobiol* 1994; 13:67-75.
11. Kavaliers M, Ossenkopp KP. Opioid systems and magnetic field effects in the land snail, *Cepaea nemoralis*. *Biol Bull* 1991; 180: 301-9.
12. Kavaliers M, Ossenkopp KP. Repeated naloxone treatments and exposures to weak 60-Hz magnetic fields have 'analgesic' effects in snails. *Brain res* 1993; 620.
13. Martin LJ, Persinger MA. Thermal analgesia induced by 30-min exposure to 1 microT burst-firing magnetic fields is strongly enhanced in a dose-dependent manner by the alpha2 agonist clonidine in rats. *Neurosci lett* 2004; 366: 226-9.
14. Shupak NM, Hensel JM, Cross-Mellor SK, Kavaliers M, Prato FS, Thomas AW. Analgesic

- and behavioral effects of a 100 microT specific pulsed extremely low frequency magnetic field on control and morphine treated CF-1 mice. *Neurosci lett* 2004; 354:30-3.
15. Ossenkopp KP, Kavaliers M. Morphine-induced analgesia and exposure to low-intensity 60-Hz magnetic fields: inhibition of nocturnal analgesia in mice is a function of magnetic field intensity. *Brain res* 1987; 418:356-360.
  16. Ryczko MC, Persinger MA. Increased analgesia to thermal stimuli in rats after brief exposures to complex pulsed 1 microTesla magnetic fields. *Percept Motor Skills* 2002; 95:592-8.
  17. Bawin SM, Adey WR. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1976; 73:1999-2003.
  18. Bawin SM, Adey WR, Sabbot IM. Ionic factors in release of  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  from chicken cerebral tissue by electromagnetic fields. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1978; 75:6314-18.
  19. McLeod BR, Smith SD, Liboff AR. Calcium and potassium cyclotron resonance curves and harmonics in diatoms *A. Coffeaformis*. *J Bioelectric* 1987; 6:153-68.
  20. Smith SD, McLeod BR, Liboff AR, Cooksey K. Calcium cyclotron resonance and diatom mobility. *Bioelectromagnetics* 1987; 8:215-27.
  21. Thomas JR, Schrot J, Liboff AR. Low-intensity magnetic fields alter operant behavior in rats. *Bioelectromagnetics* 1986; 7:349-57.
  22. Vorobyov VV, Sosunov EA, Kukushkin NI, Lednev VV. Weak combined magnetic field affects basic and morphine-induced rat's EEG. *Brain res* 1998; 781:182-7.
  23. Wang X, Liu Y, Lei Y, Zhou D, Fu Y, Che Y, et al. Extremely low-frequency electromagnetic field exposure during chronic morphine treatment strengthens downregulation of dopamine D2 receptors in rat dorsal hippocampus after morphine withdrawal. *Neurosci lett* 2008; 433:178-82.
  24. Bawin SM, Adey WR. Amplitude-modulated, very high frequency (VHF) electric fields. *Neurosci Res Prog B* 1977; 15:36-38.
  25. Liboff AR, McLeod BR. Kinetics of channelized membrane ions in magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1988; 9:39-51.
  26. Haberditzl W, Muller K. Change of enzyme activities in the magnetic field. I. External magneto-catalytic effect in glutamate dehydrogenase. *Z Naturforsch* 1965; 20:517-20.