



## Effect of repeated morphine and tramadol administration on the motor behavior in the neonatal period

Morteza Gholami<sup>1\*</sup>, Samad Zare<sup>2</sup>

*1. Dept. Biology, Faculty of Science, University of Urmia, Iran*

Received: 22 Nov 2011

Accepted: 16 Jan 2012

### Abstract

**Introduction:** Motor behavior and coordination impairment are known side effects of opioid treatment, yet very few studies have investigated the effects of tramadol on motor behavior, or compared its effect with the effect of an opioid. This study investigates the effects of chronic injection of morphine and tramadol on rat motor function during infancy.

**Methods:** Neonate rats (n=56) were randomly divided into three groups. On postnatal days 8-14, one group received saline and two other groups received tramadol and morphine with a dose-dependent manner. On postnatal day 21, each group was divided into subgroups, which received morphine, tramadol or saline again on postnatal days 22-26. Finally, on postnatal days of 22 and 26, the motor behavior was studied.

**Results:** On postnatal day 23, tramadol caused an increase the falling rate from Rotarod ( $P<0.001$ ), But there was not any significant difference between morphine groups. On postnatal day 26 rat, there was a significant difference only for morphine groups that received additive doses.

**Conclusion:** The last dose of morphine (15 mg/kg) interferes with motor behavior of immature rats, whereas tramadol with additive doses on the first two days (3-6 mg/kg) caused an impairment in motor behavior of immature rats, but could not maintain this ability for the rest of the days of the injection (until 26 day).

**Key words:** tramadol, rotarod, morphine, neonatal period

\* Corresponding author e-mail: [Biologhygholami@gmail.com](mailto:Biologhygholami@gmail.com)  
Available online at: [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)

## بررسی اثر تجویز مکرر مرفین و ترامادول در دوره نوزادی بر رفتار حرکتی موش صحرایی نابالغ

مرتضی غلامی<sup>۱\*</sup>، صمد زارع<sup>۲</sup>

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه

پذیرش: ۲۶ دی ۹۰

دریافت: ۱ آذر ۹۰

### چکیده

**مقدمه:** تخریب رفتار و هماهنگی حرکتی از اثرات فرعی درمان اپیوئیدی می باشد، تاکنون مطالعات بسیار اندکی در مورد اثر ترامادول بر رفتار حرکتی یا مقایسه اثرات ترامادول بر رفتار حرکتی با یک اپیوئید صورت پذیرفت. بنابراین، مطالعه حاضر به بررسی اثرات تزریق مزمن مرفین و ترامادول در نوزادی، بر رفتار حرکتی موش‌های نابالغ می پردازد.

**روش‌ها:** نوزادان موش صحرایی (۵۶ سر) به طور تصادفی انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. در سن ۸-۱۴ روزه یک گروه سالیین و دو گروه دیگر به صورت وابسته به دوز ترامادول و مرفین دریافت کردند. هر گروه در سن ۲۱ روزه، به گروه‌های کوچکتری تقسیم شد تا در سن ۲۲-۲۶ بعد از تولد با توجه به نوع گروه دوباره مرفین، ترامادول یا سالیین دریافت کنند. نهایتاً، در روز ۲۳ و ۲۶ رفتار حرکتی مورد مطالعه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در موش‌های ۲۳ روزه ترامادول باعث افزایش دفعات افتادن از روتارود شد ( $P < 0.001$ )، اما برای گروه‌های مرفینی تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در موش‌های ۲۶ روزه برای گروه‌های مرفینی وابسته به دوز، افزایش معنی داری مشاهده شد ( $P < 0.001$ )، اما ترامادول و مرفین با دوز ثابت تغییری نسبت به گروه کنترل ایجاد نکردند.

**نتیجه‌گیری:** مرفین به صورت وابسته به دوز در دوزهای انتهایی (۱۵ mg/kg) بر رفتار حرکتی موش‌های نابالغ اختلال ایجاد می‌کند در حالیکه ترامادول وابسته به دوز در دو روز اول (۳، ۶ mg/kg) باعث اختلال حرکتی موش‌های نابالغ می‌شود اما نمی‌تواند این توانایی را در طی روزهای دیگر تزریق (تا روز ۲۶) حفظ کند.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، روتارود، مرفین، دوره نوزادی

### مقدمه

اپیوئیدی  $\mu$  متصل می‌شوند، ترامادول تمایل کمتری نسبت به مرفین برای اتصال به این گیرنده دارد ولی مرفین آگونیست اختصاصی این گیرنده است [۳]. اثر ضد دردی ترامادول که اثر اصلی این دارو است، تنها از طریق سیستم اپیوئیدی نیست بلکه اثرات مهارتی بر روی باز جذب نور اپی نفرین و سرتونین نیز دارد [۶]. اما در مورد مرفین، هنوز به درستی مکانیسم دقیقی برای وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف مشخص نیست ولی در موقع قطع مصرف مرفین<sup>۱</sup> توازن عملکردی بسیاری از میانجی‌های عصبی برهم می‌خورد [۷]. اعصاب

ترامادول یک داروی ضد درد جدید است که برای تسکین دردهای ملایم تا شدید تجویز می‌شود [۱، ۲، ۳، ۴]. اولین بار این دارو در آلمان در سال ۱۹۷۷ تولید و به کل دنیا معرفی شد [۵]. ترامادول و مرفین از داروهای ضد درداند که به رسپتور

\* نویسنده مسئول مکاتبات: [Biologhygholami@gmail.com](mailto:Biologhygholami@gmail.com)  
وبگاه مجله: [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)  
1. Withdrawal

معمول می‌باشد. در این مطالعه توانایی حفظ تعادل حیوان بر روی روتارود به عنوان یک نوع اختلال در رفتار حرکتی مورد بررسی قرار می‌گیرد. بطوریکه از مطالعات گذشته مشخص شده است که آزمون روتارود یک روش استاندارد برای بررسی اختلال در تعادل حرکتی ناشی از آسیب‌های مغزی و یا داروها در حیوانات است [۲۲].

با توجه به اینکه اکثر مطالعات گذشته در مورد مقایسه عملکرد ضد دردی مرفین و ترامادول صورت پذیرفت و در مورد اثرات این دو دارو بر رفتار حرکتی دانسته‌ها کم است. بنابراین، این مطالعه به بررسی این نکته می‌پردازد که اثرات تزریق مزمن مرفین و ترامادول در نوزادی (در سنی که سیستم عصبی موش‌ها بیشترین شباهت‌ها را با سیستم عصبی نوزادان انسان دارد)، بر رفتار حرکتی موش‌های نابالغ چگونه است و چه تفاوت و یا شباهتی در مورد قدرت عملکرد این دو دارو بر روی رفتار حرکتی وجود دارد. از آنجا که تزریق داروها در دو دوره زمانی جدا یکدیگر صورت می‌پذیرد، لذا اثر قطع مصرف و مصرف مجدد این داروها بر رفتار حرکتی موش‌های نابالغ نیز مورد بررسی قرار می‌گردد.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته از حیوانخانه دانشگاه گرفته شد و به مدت دو هفته برای تطابق با محیط در حیوانخانه گروه نگهداری شد. این موش‌های ماده با موش‌های نر هم نژاد خود دو به دو آمیزش جنسی شده و پس از مشاهده پلاگ واژینال به معنی تایید جفت‌گیری، موش‌های ماده بصورت گروه‌های ۶ تایی در قفس‌های جدا از موش‌های نر نگهداری شدند. فرزندان متولد شده از موش‌ها به صورت تصادفی به ۸ گروه ۷ تایی ( $n=56$ ) تقسیم شده و بین مادران توزیع شدند و تا پایان شیردهی کنار موش مادر نگهداری شدند. محل نگهداری حیوانات دارای دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت ۷ صبح) و دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتیگراد بود. موش‌ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. لازم به ذکر است که کلیه مراحل تحقیق و عملیات آزمایشگاهی روی جانوران، با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق عملی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت.

سروتونرژیک از طریق تداخل با اعصاب حدواسط گابارژیک در ایجاد وابستگی به اپیوئیدها نقش دارد بطوری که در مراحل اولیه، فعالیت اعصاب سروتونرژیک افزایش و در زمان قطع مصرف اپیوئیدها با فعال شدن اعصاب گابارژیک فعالیت اعصاب سروتونینی در ناحیه هسته راف خلفی کاهش می‌یابد [۸]. تجویز مکرر و متناوب داروهای اعتیاد آور مانند مرفین، باعث افزایش مزمن رفتار حرکتی [۹] و خصوصیات انگیزشی [۱۰] می‌شود که به آن حساسیت رفتاری<sup>۱</sup> می‌گویند، همان افزایش رفتار حرکتی و دیگر پاسخ‌های ناشی از گرفتن این قبیل داروها است [۱۱]. تماس با مرفین طی بارداری موجب عقب افتادگی کلی رشد و تکامل و اختلالاتی در تکامل سیستم عصبی مرکزی از قبیل اشکال در تطابق خود با شرایط جامعه، خشم غیر قابل کنترل، اعتماد به نفس ضعیف، پرخاشگری می‌شود [۱۲، ۱۳].

اپیوئید درمانی<sup>۲</sup> امری شناخته شده در مورد اثرات فرعی<sup>۳</sup> اپیوئیدها است. در مورد مرفین و ترامادول مشخص شده است که دوز مشابه مرفین اثرات فرعی بیشتری نسبت به ترامادول دارد [۱۴]. تأثیر بر رفتار حرکتی از اثرات فرعی اپیوئیدها است. تاکنون مطالعات بسیار اندکی در مورد اثر ترامادول بر روی تخریب رفتار حرکتی موش‌های صحرایی و یا در مورد مقایسه اثرات ترامادول در این مورد با یک اپیوئید صورت گرفت [۱۵، ۱۶]. از طرفی در مورد موش‌های ماده این نکته مشخص شده است که، ترامادول و مرفین در مدل تزریق تک دوز در دوزهای بالا می‌توانند مهارت حرکتی را کاهش دهند، که این کاهش در برای گروه‌های مرفینی بیشتر است [۱۷].

در بررسی رفتار حرکتی با روتارود چندین فاکتور، مثلاً مهارت، هماهنگی حرکتی، یادگیری، استقامت و تعادل می‌تواند بررسی شود. در بین چندین تستی که رفتار حرکتی را بررسی می‌کنند، تست روتارود برای اندازه‌گیری مهارت حرکتی [۱۸، ۱۹] و میزان اختلالات رفتار حرکتی [۲۰، ۲۱] موش‌های سوری و موش‌های صحرایی در آزمایشاتی که به سیستم عصبی مرکزی آسیب‌های جزئی تا کلی وارد شده است،

1. Behavioral sensitization
2. Opioid therapy
3. side-effects

موش‌ها برای آشنایی به مدت ۳ دقیقه قبل از تست بر روی روتارود (با قطر استوانه ای ۹ سانتی متر و تایمر و صفحه حساس اتوماتیک) قرار گرفتند. در ادامه تعداد دفعات افتادن موش‌ها از روی استوانه گردان روتارود که با دور آهسته (10 rpm, 2.8 m/min) برای مدت ۱۰ دقیقه ثبت شد. موش‌ها بعد از هر بار افتادن سریع بر روتارود قرار می گرفتند. زمان انجام تست برای تمامی موش‌ها بین ساعت ۹/۵ الی ۱۰/۵ صبح بود یعنی ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دارو از هر موش بطور جداگانه تست گرفته شد.

داروها: سولفات مرفین از شرکت تمداد ایران و ترامادول ساخت هند از شرکت Atlantis life sciences pvt. Ltd. خریداری شدند. همه داروها در نرمال سالین حل شدند. روش تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار SPSS انجام شد. از آنجا که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند برای آنالیز چند گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) با آزمون مکمل post hoc از نوع Tukey و برای مقایسه دو گروهی از Independent-sample T Test استفاده شد. سطح معنی داری  $P < 0.05$  انتخاب شده و نتایج بصورت میانگین  $\pm$  خطای معیار نشان داده شده است.

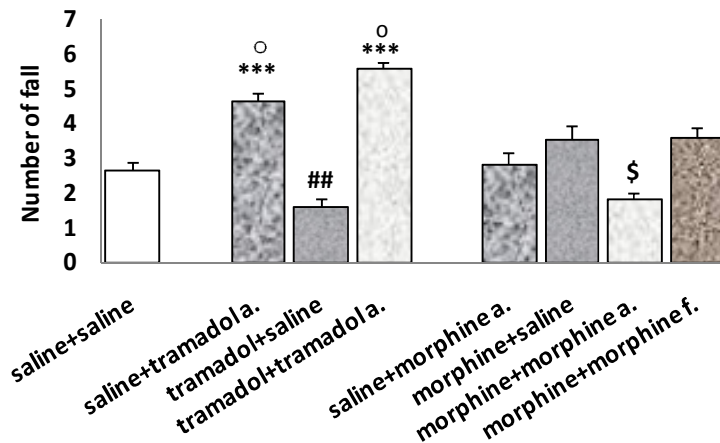
## یافته‌ها

آزمون آماری نشان داد که اختلاف مشاهده شده بین گروه‌های مختلف آزمایش در میانگین تعداد افتادن موش‌ها از صفحه گردان روتارود از نظر آماری متفاوت است. این نتایج در شکل ۴ زیر آورده شدند. ابتدا در مورد موش‌های ۲۳ روزه آزمایش نشان داد که مواجهه با ترامادول در نوزادی بعد از گذشت ۹ روز از آخرین دوز ترامادول (گروه ترامادول+سالین) باعث تفاوت معنی داری در تعداد دفعات افتادن موش‌ها از روتارود نشد، اما در گروه‌های سالین+ترامادول و ترامادول+ترامادول افزایش معنی دار با گروه کنترل مشاهده شد ( $P < 0.001$ ) و از طرفی گروه ترامادول+سالین کاهش معنی داری نسبت به دو گروه دیگر ترامادولی نشان داد ( $P < 0.001$ ). برای تمامی گروه‌های مرفینی نیز تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد، از طرفی مشاهده شد که برخورد مجدد با دوز افزایشی

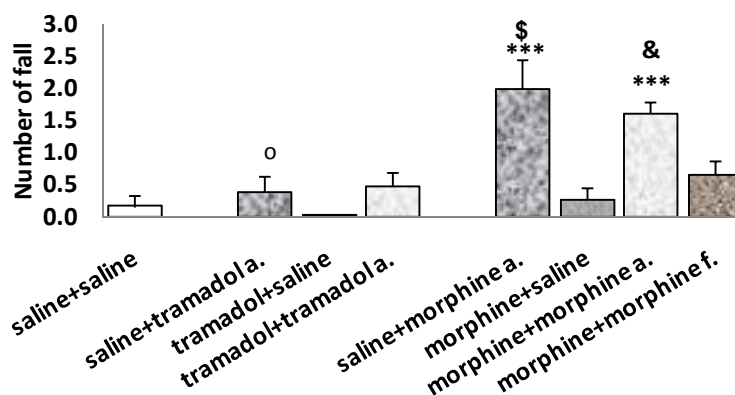
در روز اول بعد از تولد نوزادان به ۳ گروه به نام‌های، گروه سالینی ( $n=18$ )، گروه مرفینی ( $n=24$ ) و ترامادولی ( $n=14$ ) تقسیم شدند. از روز ۸ تا ۱۴ بعد تولد به مدت ۷ روز متوالی هر روز بین ساعت ۹-۱۰ صبح به صورت زیر جلدی و از ناحیه پشت گردنی و در حجم ثابت ۰/۰۶ ml مرفین، ترامادول و سالین تزریق شد. دوزهای افزایشی به ترتیب زیر تزریق شد: مقادیر ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸، ۲۱، که در روز ۸ بعد تولد از دوز ۳ mg/kg شروع شده و به دوز ۲۱ mg/kg در روز ۱۴ ختم شد. سپس موش‌ها کنار مادر نگهداری شده و در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند. در این روز هر گروه به گروه‌های کوچکتری تقسیم شد ( $n=6-8$ ) که این گروه‌های کوچکتر از روز ۲۲ مجدداً در معرض مرفین، ترامادول یا سالین به مدت ۵ روز و به صورت تکرار همان دوزهای افزایشی (۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵) مرحله اول قرار گرفتند. بنابراین گروه‌ها به صورت زیر نام گذاری می‌شوند:

۱. گروه سالین که حجم مجدد سالین دریافت کرد (saline+saline).
۲. گروه سالین که مرفین افزایشی دریافت کرد (saline+morphine additive).
۳. گروه سالین که ترامادول افزایشی دریافت کرد (saline+tramadol additive).
۴. گروه مرفین که سالین دریافت کرد (morphine+saline).
۵. گروه مرفین که مرفین با دوز ثابت دریافت کرد (morphine+morphine fixed).
۶. گروه مرفین که مرفین با دوز افزایشی دریافت کرد (morphine+morphine additive).
۷. گروه ترامادولی که سالین دریافت کرد (tramadol+saline).
۸. گروه ترامادولی که ترامادول با دوز افزایشی دریافت کرد (tramadol+tramadol additive).

در آخر رفتار تعادلی هر گروه در روز ۲۳ و ۲۶ بعد از تولد توسط تست روتارود مطالعه شد. لازم به ذکر است که گروه بندی بر اساس نوع ماده ترریق شده در دوره نوزادی و قبل از بلوغ (سالین یا مرفین) و سن موش‌ها برای تست روتارود (۲۳ یا ۲۶) صورت گرفت. در روش استفاده شده برای تست ابتدا



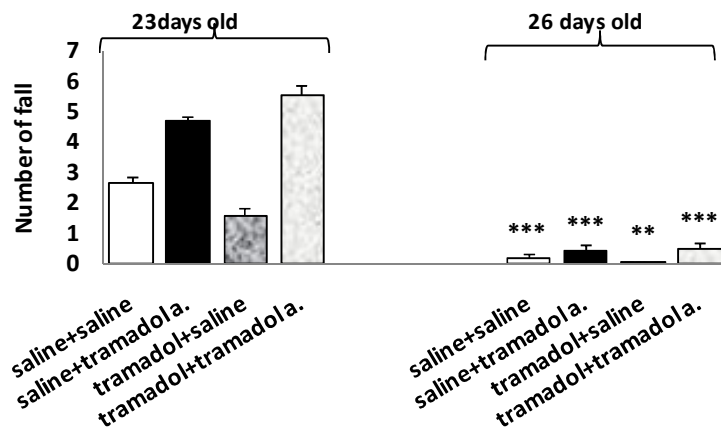
شکل ۱- مقایسه میانگین تعداد دفعات افتادن از روی دستگاه روتارود بین گروه های مختلف در سن ۲۳ روزگی در بازه زمانی ۳۰ دقیقه ( $P \leq 0.001$  با \*\*\* با گروه کنترل،  $P \leq 0.001$  با ## گروه دیگر ترامادولی،  $P \leq 0.001$  با O گروه مشابه مرفینی و  $P \leq 0.001$  با \$ گروه های morphine+saline و morphine+morphine S).



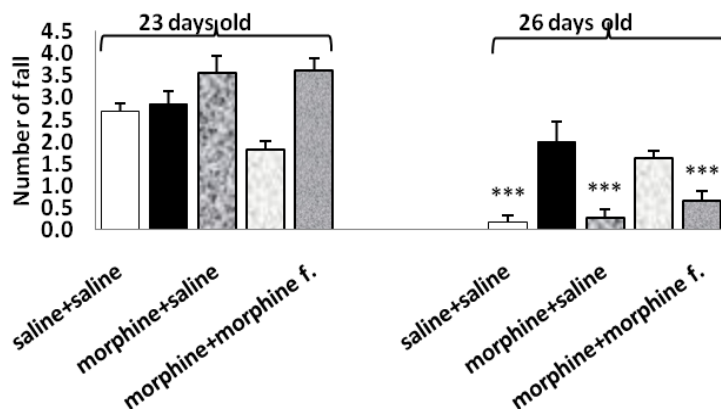
شکل ۲- مقایسه میانگین تعداد دفعات افتادن از روی دستگاه روتارود بین گروه های مختلف در سن ۲۶ روزگی در بازه زمانی ۳۰ دقیقه ( $P \leq 0.001$  با \*\*\* با گروه کنترل،  $OP \leq 0.001$  با گروه های مشابه مرفینی و  $P \leq 0.005$  و  $P < 0.05$  با & با گروه های morphine+saline و morphine+morphine S).

نسبت به دو گروه مرفین+ مرفین دوز ثابت ( $P=0.005$ ) و مرفین+ سالین با دوز افزایشی ( $P \leq 0.001$ )، مشاهده شد. در مورد مقایسه گروه های مرفینی و ترامادولی با دوز و روش عملکرد مشابه باید گفت که گروه های سالین+ ترامادول نسبت به گروه سالین+ مرفین ( $P=0.001$ ) و ترامادول+ ترامادول با دوز افزایشی نسبت به مرفین+ مرفین دوز افزایشی ( $P < 0.001$ ) دوز افزایشی کاهش مشاهده شد (شکل ۲). مقایسه بین گروه های ترامادولی ۲۳ روزه با ۲۶ روزه نشان داد که، تعداد دفعات افتادن در گروه های ۲۶ روزه نسبت به تمامی گروه های مشابه ۲۳ روزه کاهش نشان داد. بطوریکه برای گروه کنترل، سالین+ ترامادول و گروه ترامادول+ ترامادول  $P < 0.001$  بود و برای گروه ترامادول+ سالین  $P=0.03$  بود (شکل ۳). مقایسه بین گروه های مرفینی ۲۳ روزه با ۲۶ روزه نشان داد که، تعداد دفعات افتادن در گروه های ۲۶ روزه نسبت به تمامی گروه های مشابه ۲۳ روزه کاهش نشان داد. بطوریکه

مرفین نسبت به گروه هایی که دوز مجدد ثابت مرفین دریافت کردند یا در مرحله دوم سالین دریافت کردند سبب کاهش ( $P \leq 0.001$ ) افتادن موش ها از روتارود می شود. در مورد مقایسه گروه های مرفینی و ترامادولی با دوز و روش عملکرد مشابه باید گفت که در گروه های ترامادول+ ترامادول و سالین+ ترامادول با دوز افزایشی تعداد افتادن موش ها نسبت به گروه های مرفین+ مرفین و سالین+ مرفین با دوز افزایشی، بیشتر بود ( $P \leq 0.001$ ) (شکل ۱). در مورد موش های ۲۶ روزه آزمایش نشان داد که تعداد دفعات افتادن موش ها در تمامی گروه های ترامادولی نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد. درحالی که برای گروه های مرفینی افزایش در گروه مرفین+ مرفین دوز افزایشی نسبت به گروه کنترل ( $P < 0.001$ ) و نسبت به دو گروه مرفین+ مرفین دوز ثابت ( $P=0.045$ ) و مرفین+ سالین ( $P=0.001$ ) مشاهده شد. همچنین افزایشی در گروه سالین+ مرفین نسبت به گروه کنترل ( $P < 0.001$ ) و



شکل ۳- مقایسه میانگین تعداد دفعات افتادن از روی دستگاه روتارود بین گروه های مشابه ۲۳ روزه و ۲۶ روزه ترامادولی در بازه زمانی ۳۰ دقیقه (\*\*\*)  $P < 0.001$ ، (\*\*  $P < 0.005$ ).



شکل ۴- مقایسه میانگین تعداد دفعات افتادن از روی دستگاه روتارود بین گروه های مشابه ۲۳ روزه و ۲۶ روزه مرفینی در بازه زمانی ۳۰ دقیقه (\*\*\*)  $P < 0.001$ .

توانایی موش‌ها در باقی ماندن بر روی روتارود می‌شود (شکل ۱). اما با گذشت ۳ روز و افزایش یافتن دوزها این مرفین است که باعث کاهش توانایی باقی ماندن بر روی روتارود می‌شود (شکل ۲). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که در مقایسه بین دوز افزایشی مرفین و ترامادول، ترامادول در دوزهای اولیه (۳، ۶ mg/kg) بر روی تخریب توانایی حرکتی موش‌های نابالغ موثر است در صورتی که اثر مرفین در دوزهای بالاتر (۱۵ mg/kg) قابل مشاهده است (شکل ۱ و ۲). از طرفی مقایسه بین گروه های مشابه ۲۳ و ۲۶ روزه نشان داد که در اکثر موارد در روز ۲۶ تعداد افتادن موش‌ها از روتارود کاهش یافت (شکل ۳ و ۴)، علت آن می‌تواند این دو عامل باشد، اولاً تجربه قبلی روتارود در روز ۲۳ ثانیاً، این موش‌ها در سن رشد هستند و با گذشت زمان توانایی آنها در باقی ماندن بر روی روتارود بیشتر می‌شود، اما نکته جالب این است که تعداد افتادن موش‌ها برای گروه های مرفینی با دوز افزایشی در روزهای ۲۳

برای گروه مرفین + سالیین و گروه مرفین + مرفین با دوز ثابت  $P < 0.001$  بود. از طرفی بین گروه ۲۶ روزه سالیینی نسبت به گروه ۲۳ روزه سالیینی کاهش نشان داد ( $P < 0.001$ ) (شکل ۴).

## بحث

در این مطالعه از موش‌های صحرائی نوزاد در سنی که بیشترین شباهت را از نظر سیستم عصبی مرکزی با نوزادان تازه متولد شده انسان دارند، استفاده شد. هدف آن بود که مشخص شود عملکرد مرفین و ترامادول با دوزهای افزایشی در نوزادی بر روی رفتار حرکتی موش‌هایی که تازه از شیر گرفته شدند (موش‌های نابالغ) چگونه است و دوزهای مجدد افزایشی بر این عملکرد چه اثری دارد. نتایج نشان داد که، در ابتدا مواجهه با دوز افزایشی مرفین بر توانایی حفظ موش‌ها بر روی روتارود تأثیری ندارد ولی ترامادول افزایشی باعث کاهش

احتمالاً باعث بروز نقص و تأخیر در تکامل اندام های جنین می گردد [۲۶]. همچنین مشخص شده است که مصرف مرفین در بارداری می تواند باعث ایجاد نقص در ساختار بافتی و تأخیر زمانی در تکامل صفحه عصبی [۲۷]، لوله عصبی [۲۸] و قشر مخ [۲۹] در جنین موش های صحرایی می شود. مطالعات افزایش سطح اتصال گیرنده های مو و تغییر میزان mRNA مربوط به پپتیدهای اپیوئیدی در هسته های درگیر در اعتیاد را نشان می دهد [۳۰]. از آنجا که دخالت سیستم اپیوئیدی در تعادل تایید شده [۱۷]، به نظر می رسد تغییر سطح فعالیت این سیستم با توجه به مواجهه مزمن با مرفین و ترامادول در نوزادی می تواند، در رفتار حرکتی موش ها دخیل باشد. با توجه به مطالب بالا، به نظر می رسد که تماس زودرس به مرفین یا ترامادول و ایجاد وابستگی به آنها در دوران نوزادی از طریق تغییر بیان ژنی در هسته ها و مراکز مغزی، می تواند توانایی حفظ تعادل را تغییر دهد. از سوی دیگر دوران نوزادی و شیر خواری (۲ تا ۲۱ روزه) در موش صحرایی دوران حساسی است که تکامل سیستم عصبی و شکل گیری و گسترش سیناپس ها بطور عمده در این مرحله شکل می گیرد. این مرحله معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان می باشد [۳۱] و لذا به نظر می آید تماس زودرس به مرفین یا ترامادول می تواند تغییرات زیادی را در سیستم عصبی به وجود آورد. در مجموع با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه نتیجه گیری می شود که مرفین با دوز افزایشی در دوزهای انتهایی (۱۵ mg/kg) بر رفتار حرکتی موشهای نابالغ اختلال ایجاد می کند در حالیکه استفاده از ترامادول با همان دوزهای افزایشی در دو روز اول (۳ mg/kg -۶) باعث اختلال در رفتار حرکتی موش های نابالغ می شود ولی نمی تواند این توانایی را در طی روزهای دیگر تزریق (تا روز ۲۶) حفظ کند.

### سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه ارومیه انجام شده است. از جناب آقای دکتر برنوسی و آقای فرزاد شریفی به خاطر همکاری صمیمانه در امور رایانه قدردانی می گردد.

و ۲۶ تفاوتی با هم ندارند (شکل ۳ و ۴). همانطوریکه بیان شد، در مورد مرفین و ترامادول مشخص شده است که دوز مشابه مرفین اثرات فرعی بیشتری نسبت به ترامادول دارد [۱۴]. ولی در مورد مقایسه فعالیت رفتاری در سال ۲۰۰۷ مطالعه Lisa Carole Loram در مورد اثر دوزهای مختلف مرفین و ترامادول به صورت داخل صفاقی بر روی رفتار حرکتی موش های صحرایی ماده Sprague-Dawley که به صورت تمرینی تا ۸ روز پشت سرهم بر روی روتارود (ابتدا از ۱۰ دقیقه با ۱۴ rpm تا ۴۰ دقیقه با ۲۵ rpm) قرار گرفتند، نشان داد، بعد از تمرین روتارود طی ۸ روز تک دوز مرفین ۵ mg/kg و ترامادول ۱۵ mg/kg رفتار حرکتی روی روتارود را تخریب می کند. اما در این تحقیق ترامادول با دوز کم و مرفین با دوز بالاتر بر روی رفتار حرکتی اثر دارد. در توجه باید گفت در این تحقیق روش و شرایط آزمایش متفاوت بود یعنی تزریق زیر جلدی بود، به موش ها تمرین های مکرر برای افزایش توانایی باقی ماندن بر روی روتارود داده نشد، همچنین اثر مواجهه با دوز مزمن در آنها تست شد نه تک دوز و در نهایت در تحقیق حاضر از موش های نوزاد استفاده شد نه موش های بالغ، در این راستا شواهدی وجود دارد که تماس با مرفین در دوران جنینی (هفته دوم و سوم در موش صحرایی) با تغییرات دائمی در هر سه گیرنده اصلی اپیوئیدها همراه می شود و دامنه این تغییر بسیاری از هسته های مغزی را شامل می شود [۲۳]. مواجهه با مرفین در نوزادی احتمالاً می تواند سیستم های مغزی را تحت تأثیر قرار دهد. در تأیید این مطلب آماده است که مصرف مواد مخدر و کانابینوئیدها در دوران نوزادی تمایل و الگوی مصرف مواد مخدر و سایر مواد اعتیاد آور را تغییر می دهد. یعنی نشان داده شده که تماس با تتراهیدروکانابینول در دوران نوزادی موجب افزایش c-fos immunoreactivity در بسیاری از مراکز و هسته های مغزی شده که سیستم لیمبیک و بویژه هسته آمیگدال و هیپوکامپ از جمله آنهاست [۲۴]. مشاهده شده است که مواد مخدر و در رأس آنها مرفین می تواند باعث تأثیر بر روی سیستم عصبی جنین و نوزاد شود که اثرات آن تا بلوغ هم پایدار است [۲۵]. تحقیقات قبلی نشان می دهند که مرفین با اثر بر گیرنده های اپیوئیدی جفت و انقباض عروق جفتی باعث کاهش خون رسانی به جنین می شود و در نتیجه

## References

- [1] Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, Yegul E I, Tuglular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci* 66 (2000)1627-37.
- [2] Loram LC, Mitchell D, Skosana M, fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res* 56 (2007) 80-85.
- [3] Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drugs* 15 (1996) 8-29.
- [4] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 267(1993) 331-41.
- [5] Sher GD, Cartmell SM, Gelgor L, Mitchell D. Role of N-methyl-d-aspartate and opiate receptors in nociception during and after ischaemia in rats. *Pain Rev* 49(1992) 241-8.
- [6] Vela G, Fuentes JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz J, Ruiz-Gayo M. Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res* 680(1195) 142-147.
- [7] Cartmell SM, Cartmell SM, Mitchell D. a revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. *J Pharmacol Methods* 26 (1991)149-159.
- [8] Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neurosciences* 95(2000) 433-443.
- [9] Shippenberg TS, Heidbreder C. Sensitization to the conditioned rewarding effects of cocaine: pharmacological and temporal characteristics. *J Pharmacol Exp Ther* 273(1995) 808-815.
- [10] Freye E, Latasch L, Von Bredow G, Neruda B. The opioid tramadol demonstrates excitatory properties of non-opioid character-a preclinical study using alfentanil as a comparison. *Schmerz* 12(1998)19-24.
- [11] Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L. Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. *Brain Res* 662(1994) 209-215.
- [12] Siddiqui A, Haq S, Shah BH. Perinatal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cyclicity, and sexual receptivity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 58(1) ( 1997) 243-248.
- [13] Siddiqui A, Haq S, Shaharyar S, Haider SG. Morphine induces reproductive changes in female rats and their male offspring. *Reprod Toxicol* 9(2) (1995) 143-151.
- [14] Singh ME, McGregor IS, Mallet PE. Perinatal Exposure to D9-Tetrahydrocannabinol Alters Heroin-Induced Place Conditioning and Fos-Immunoreactivity. *Neuropsychopharmacology* 31(2006) 58-69.
- [15] Cacston J, Jones N, Stelz T. Role of preoperative and postoperative sensorimotor training on restoration of the equilibrium behavior in adult mice following cerebellectomy. *Neurobiol Learn Mem* 64(1995) 195-202.
- [16] McDaid J, Dallimore JE, Mackie AR, Mickiewicz AL, Napier TC. Cross-sensitization to morphine in cocaine-sensitized rats; Behavioral assessments correlate with enhanced responding of ventral pallidal neurons to morphine and glutamate, with diminished effects of GABA. *pharmacology and Experimental Therapeutics* 313(2005) 1182-1193.
- [17] Crespo JA, Manzanares J, Oliva JM, Corchero J, Palomo T, Ambrosio E. Crespo, J. Extinction of cocaine self-administration produces a differential time-related regulation of proenkephalin gene expression in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 25(2001) 185-194.
- [18] Lalonde R, Bensoula AN, Filali M. Rotarod sensorimotor learning in cerebellar mutant mice. *Neurosci Res* 22(1995) 423-426.
- [19] Raffa R B, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260(1992) 275-285.
- [20] Ding Y, Li J, Lai Q, Rafols JA, Luan X, Clark J, Diaz FG. Motor balance and coordination training enhances functional outcome in rat with transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience* 123(2004) 667-674.
- [21] Yan XB, Wang SS, Hou HL, Ji R, Zhou JN. Lithium



- improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res* 177(2007) 282-289.
- [22] Hamm RJ, Pike BR, O'Dell DM, Lyeth BG, Jenkins LW. The rotarod test: an evaluation of its effectiveness in assessing motor deficits following traumatic brain injury. *Neurotrauma* 11(1994) 187-196.
- [23] Bamigbade T. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 5 (1998) 155-82.
- [24] Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med* 101(1996) 47-53.
- [25] Ostrea Jr, Brady M, Gause S, Raymundo AL, Stevens MS. Drug screening of newborns by meconium analysis: a large-scale, prospective, epidemiologic study. *Pediatrics* 89(1) (1992) 107-113.
- [26] Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neurosciences* 95(2000) 433-443.
- [27] Nasiraei-Moghadam S, Bahadoran H, Saeedabadi S, Shams J, Sahraei H. Oral administration of morphine delay neural plate development of rat embryos (Persian). *Physiology and Pharmacology* 12(4) (2009) 314-319.
- [28] Nasiraei-Moghadam S, Sahraei H, Bahadoran H, Sadooghi M, Salimi SH, Kaka GR, Imani H, Mahdavi-Nasab H, Dashtnavard H. Effects of maternal oral morphine consumption on neural tube development in Wistar rats. *Dev Brain Res* 159(1) (2005) 12-17.
- [29] Sadraie SH, Kaka GR, Sahraei H, Dashtnavard H, Bahadoran H, Mofid M, Nasab HM, Jafari F. Effects of maternal oral administration of morphine Sulfate on developing rat fetal cerebrum: a morphometrical evaluation. *Brain Res* 1245(2008) 36-40.
- [30] Vathy I, Veliskova J, Moshe SL. Prenatal morphine exposure induces age-related changes in seizure susceptibility in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 60(1998) 635-638.
- [31] Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 21(1997) 91-104.