



Comparison of the effects of Chronic Morphine and Tramadol Administration during neonatal period on pain threshold of immature rat

Morteza Gholami¹, Ehsan Saboory^{2*}

1. Dept. biology, Faculty of Sciences, University of Urmia, Urmia, Iran

2. Dept. physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Received: 31 Jan 2012

Accepted: 15 March 2012

Abstract

Introduction: Amongst the medications to reduce pain, morphine as an important natural and tramadol as an important synthetic drug have been mostly considered. There are few studies on the comparison of the analgesic effect of these drugs in neonatal and perpubertal periods.

Methods: Neonate rats (n=49) were randomly divided into three groups. On postnatal days 8-14, one group received saline and the two other groups received tramadol and morphine with increasing doses. On postnatal day 21, each group was divided into subgroups, which received each of morphine, tramadol or saline on postnatal days 22-28 (either for the first time or re-exposure). On postnatal days of 22 and 28, the pain-related behavior was tested by hot plate test.

Results: Exposure to morphine significantly increased latency of reaction in hot plate test; chronic morphine administration (p28) had a greater effect compared to single dose morphine administration (p22). Tramadol had no significant effect. Morphine and tramadol significantly increased pain latency in re-exposure. In case of tramadol, this increase was greater for single-dose compared to increasing-dose, while in case of morphine, this effect was greater for increasing-dose compared to single-dose.

Conclusion: It seems that analgesic effect of re-exposure to tramadol in perpubertal rats is more than morphine and morphine's effect in the neonatal has a greater dose-dependency. Changes in the brain systems evolution influenced by exposure to these drugs and different functional mechanisms of morphine and tramadol are probably the basis for these results.

Key words: Morphine, Tramadol, Perpubertal, Chronic, Hot plate

* Corresponding author e-mail: Saboory@umsu.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

مقایسه اثر تجویز مزمن مرفین و ترامادول در دوره نوزادی بر آستانه درد موش صحرایی نابالغ

مرتضی غلامی^۱، احسان صبوری^{۲*}

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه

پذیرش: ۲۵ اسفند ۹۰

دریافت: ۱۱ بهمن ۹۰

چکیده

مقدمه: بشر همواره به دنبال دستیابی به داروهایی برای کاهش احساس درد بوده، در این راستا مرفین از داروهای مخدر مهم و ترامادول از داروهای صنعتی مهم است. اما در مورد مقایسه عملکرد ضد دردی این داروها در دوران نوزادی و قبل از بلوغ مطالعات اندکی وجود دارد.

روش‌ها: نوزادان نر موش صحرایی (۴۹ سر) به طور تصادفی انتخاب و به سه گروه تقسیم شدند. در سن ۸ الی ۱۴ روزه یک گروه سالیان، دو گروه دیگر ترامادول یا مرفین به صورت دوز افزایشی دریافت کردند. در سن ۲۱ روزه، موش‌ها به گروه‌های کوچک‌تر تقسیم شدند و در سن ۲۲ الی ۲۸ بعد از تولد (برای بار اول یا مواجهه مجدد) سالیان، مرفین و ترامادول دریافت کردند. در روز ۲۲ و ۲۸ آزمون صفحه‌داغ از آن‌ها گرفته شد.

یافته‌ها: مواجهه با مرفین زمان تأخیری درد را به طور معنی‌داری افزایش داد، این افزایش برای مرفین مزمن (P28) بیشتر از مرفین تک دوز (P22) بود، اما ترامادول اثر معنی‌داری نداشت. مرفین و ترامادول در مواجهه مجدد، به طور معنی‌داری زمان تأخیری درد را افزایش دادند. که برای ترامادول تک دوز بیشتر از ترامادول دوز افزایشی بود و برای مرفین با دوز افزایشی بیشتر از مرفین تک دوز بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اثر ضد دردی مواجهه مجدد با ترامادول در موش‌های نابالغ بیشتر از مرفین است و اثر مرفین در نوزادی وابستگی بیشتری به دوز مصرفی دارد. احتمالاً تغییر در تکامل سیستم‌های مغزی در اثر مواجهه با این داروها و مکانیسم عملکردی متفاوت مرفین و ترامادول مبنای این نتایج باشد.

واژه‌های کلیدی: مرفین، ترامادول، نابالغ، مزمن، صفحه‌داغ

مقدمه

زیادی صورت گرفته از جمله این اقدامات استفاده از داروهای ضد دردی مخدر (اپیوئیدها) و داروهای صنعتی می‌باشد. اپیوئیدها از دیر باز برای ایجاد بی‌دردی استفاده می‌شدند و اکنون اپیوئیدها به عنوان یکی از بهترین گروه‌های دارویی جهت کاهش دردهای شدید حاد و مزمن همچنان به طور گسترده کاربرد دارند. از آنجاکه نوزادان اغلب در معرض دردهایی با علل مختلف قرار دارند. در طی دهه‌های گذشته از اپیوئیدها برای اثر ضد دردی آن‌ها در واحد مراقبت‌های شدید از نوزادان (NICU) استفاده گسترده‌ای شده است [۱۴]. در حالی که مصرف مزمن داروهای اپیوئیدی دارای

یکی از احساس‌هایی که همواره با انسان در مواجهه با بیماری‌های گوناگون همراه است احساس درد است که تمام سیستم فیزیولوژیک و عصبی انسان را در بر می‌گیرد، لذا از زمانهای گذشته تا به حال برای کاهش احساس درد اقدامات

Saboory@umsu.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

مصرف ترامادول با آنکه تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مکرر مرفین در مواجهه مکرر با ترامادول برای انسان، بجز در گزارشات موردی [۳۳]، وابستگی آن مشاهده نشده است [۶، ۳۴، ۴۶، ۴۹]. اما مطالعات حاکی از بروز وابستگی بعد از تزریق مکرر ترامادول در برخی حیوانات آزمایشگاهی است [۱۸، ۲۹، ۵۰]. در عین حال استفاده از ترامادول باعث ایجاد برخی از عوارض مشابه با مصرف اپیوئیدها مثلاً استفراغ و تهوع را باعث می‌شود [۱۹، ۴۹]. نتایج نشان می‌دهد که آثار ضد دردی ترامادول همانند مرفین سریع و موثر است. اثر حاد ترامادول در دردهای بعد از عمل جراحی مشابه با مرفین گزارش شده است، همچنین درمان بلند مدت با ترامادول برای برخی از دردها مثلاً درد با ریشه عصبی^۲، اثرات مشابه با مرفین دارد [۶، ۴۹]. ترامادول را به آسانی می‌توان در پروتکل‌های درمانی اورژانس مورد استفاده قرار داد. در برخی از کشورها مثل استرالیا ترامادول برای کودکان تجویز نمی‌شود، اما در اکثر کشورهای دنیا اجازه استفاده از ترامادول برای کودکان بالاتر از یک سال وجود دارد [۳].

ترامادول و مرفین از داروهای ضد درداند که به گیرنده اپیوئیدی μ متصل می‌شوند، ولی ترامادول آگونیست ضعیفی برای گیرنده اپیوئیدی μ است و تمایل بسیار کمتری نسبت به مرفین برای اتصال به این گیرنده دارد [۳۶]. اثر ضد دردی ترامادول که اثر اصلی این دارو است، تنها از طریق سیستم اپیوئیدی نیست بلکه اثرات مهارى بر روی بازجذب نور اپیفرین و سرتونین نیز دارد [۴۸].

از سوی دیگر دوران نوزادی و شیر خواری (۲ تا ۲۱ روزه) در موش صحرایی دوران حساسی است که تکامل سیستم عصبی و شکل‌گیری و گسترش سیناپس‌ها به طور عمده در این مرحله شکل می‌گیرد. این مرحله معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان می‌باشد [۲۶] و از طرفی از نظر فیزیولوژیکی در حالت نابالغ قرار دارند [۳۱]. لذا انتظار می‌رود تماس زودرس به مرفین یا ترامادول می‌تواند تغییرات زیادی را در سیستم عصبی و شکل‌پذیری سیستم درد بوجود آورد [۵، ۲۴، ۳۵]. مشخص شده است که تماس با مرفین در دوران جنینی (هفته دوم و سوم در موش صحرایی) با تغییرات دایمی در هر سه

محدودیت‌هایی است، بطوریکه استفاده از دوزهای بالای مرفین در درمان درد شدید موجب بروز عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ و حتی دپرسیون تنفسی می‌شود [۱۰]. تجویز مکرر آن‌ها در دردهای مزمن باعث بروز تحمل و بدنبال آن بروز وابستگی به آنها می‌شود. در تحمل اپیوئیدی به عنوان مثال برای مرفین اثر ضد دردی یک دوز مشخص از مرفین تدریجاً کاهش می‌یابد و برای رسیدن به همان اثر بی دردی اولیه باید مرفین در مقادیر بالاتری مصرف گردد [۴، ۱۷، ۴۲، ۴۴]. تحمل، وابستگی و عدم ایجاد اثر ضد دردی مطلوب اپیوئیدها خصوصاً به اثرات ضد دردی مرفین یکی از مشکلات محدودکننده مصرف این داروها در بیماران مبتلا به دردهای مزمن و حاد است که استفاده از اپیوئیدها را محدود نموده، بطوریکه استفاده همزمان از داروهای همراه را مطرح می‌سازد. جهت کاهش این علایم شناخت مکانیسم‌های دخیل در تحمل و وابستگی ضروری است [۲۵، ۲۷]. تاکنون به درستی مکانیسم دقیقی برای وابستگی به اپیوئیدها و سندرم قطع مصرف مشخص نشده است ولی در موقع قطع مصرف مرفین^۱ توازن عملکردی بسیاری از میانجی‌های عصبی برهم می‌خورد [۲۶]. به عنوان مثال مشخص شده، اعصاب سروتونرژیک از طریق تداخل با اعصاب حدواسط گابارژیک در ایجاد وابستگی به اپیوئیدها نقش دارد بطوری‌که 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 [۲۲].

ترامادول از جمله داروهای ضد درد مخدر، از نوع صنایع می‌باشد که برای تسکین دردهای ملایم تا شدید تجویز می‌شود [۱، ۷، ۳۶، ۳۷]. اولین بار در سال ۱۹۷۷ این دارو در کشور آلمان تولید و به کل دنیا معرفی شد [۴۵]. این دارو از نظر ساختمانی شباهت زیادی به کدئین دارد و نیمه عمر آن در بدن حدود ۶ ساعت است [۴۳]. ولی خواص کلاسیک آگونیست‌های اپیوئیدی را نشان نمی‌دهد. در مورد عوارض

1. Withdrawal

2. Neurogenic

کنار مادر نگهداری شده و در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند. در این روز هر گروه به زیر گروه‌هایی تقسیم شد ($n=8-6$) که این گروه‌ها از روز ۲۲ مجدداً در معرض مرفین، ترامادول یا سالین به مدت ۷ روز و به صورت تکرار همان دوزهای افزایشی مرحله اول، قرار گرفتند. بنابراین گروه‌ها به صورت زیر نام گذاری می‌شوند:

گروه سالین که حجم مجدد سالین دریافت کرد
(slaine+saline).

گروه سالین که بعد مرفین دریافت کرد
(saline+morphine).

گروه مرفین که بعد دوباره مرفین دریافت کرد
(morphine+morphine).

گروه مرفین که بعد سالین دریافت کرد
(morphine+saline).

گروه سالینی که بعد ترامادول دریافت کرد
(saline+tramadol).

گروه ترامادولی که بعد دوباره ترامادول دریافت کرد
(tramadol+tramadol).

گروه ترامادولی که بعد سالین دریافت کرد
(tramadol+saline).

از تمامی گروه‌ها در روز ۲۲ و ۲۸ بعد از تولد آزمون صفحه داغ گرفته شد. لازم به ذکر است که گروه‌بندی بر اساس نوع ماده ترریق شده در دوره نوزادی و قبل از بلوغ (سالین، ترامادول یا مرفین) و سن موش‌ها برای آزمون (۲۲ یا ۲۸) صورت گرفت.

داروها: سولفات مرفین از شرکت تماد، تهران، ایران و ترامادول از شرکت Atlantis life sciences pvt. Ltd. هند خریداری شدند. همه داروها در نرمال سالین استریل ۰/۹ درصد حل شدند. در مورد ارزیابی آستانه درد موش‌ها از دستگاه Hot plate (HP) استفاده شد. دستگاه صفحه ای می‌باشد که به وسیله جریان الکتریسیته داغ می‌شود. حداقل یک ساعت قبل از آزمون موش‌ها برای آشنایی با شرایط در اتاق آزمایش قرار داده و بعد به طور تصادفی مورد آزمایش قرار گرفتند. زمان آزمون برای تمامی موش‌ها بین ساعت ۹ الی ۱۱ صبح بود. در این آزمایش، تمامی موش‌ها به طور جداگانه قبل از ترریق روی این صفحه که

گیرنده اصلی اپیوئیدها همراه می‌شود و دامنه این تغییر بسیاری از هسته‌های مغزی را شامل می‌شود [۳].

با توجه به مطالب گفته شده، تحقیق حاضر اثرات ضد دردی تزریق مزمن مرفین و ترامادول به موش‌های صحرایی نوزاد (در سنی که سیستم عصبی موش‌ها بیشترین شباهت‌ها را با سیستم عصبی نوزادان انسان دارد)، و تفاوت عملکرد ضد دردی این داروها را در قطع مصرف و مصرف مجدد در موش‌های صحرایی نابالغ مورد ارزیابی قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته از حیوانخانه دانشگاه گرفته 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 به صورت گروه‌های ۵ تایی در قفس‌های جدا از موش‌های نر نگهداری شدند. فرزندان نر متولد شده از موش‌ها به صورت تصادفی، در هر قفس ۷ موش نوزاد ($n=49$) بین مادران توزیع 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 ± 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. در انتهای هفته اول بعد از تولد نوزادان به ۳ گروه سالینی ($n=21$)، گروه ترامادولی ($n=14$) و گروه مرفینی ($n=14$) تقسیم شدند. از روز ۸ الی 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 یا سالین تزریق شد. دوزهایی افزایشی مرفین و ترامادول به ترتیب زیر تزریق شد: مقادیر ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸، ۲۱، که در روز ۸ بعد تولد از دوز ۳ ml/kg شروع شده و به دوز ۲۱ ml/kg در روز ۱۴ ختم شد. سپس موش‌ها

حال همچنان نسبت به گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0.05$). در حالی که در ۶۰ دقیقه اثر ترامادول نسبت به گروه کنترل تغییر نکرد ($p < 0.001$). در ۹۰ دقیقه تنها اثر ترامادول نسبت به گروه کنترل باقی ماند ($p < 0.005$). با این حال نسبت به ۶۰ دقیقه اول بعد از تزریق ترامادول کاهش زیادی یافت ($P < 0.01$). اثر مرفین در ۳۰ دقیقه آخر نسبت به ۳۰ دقیقه اول بعد از تزریق کاهش زیادی یافت ($P = 0.001$) و برای گروه‌هایی که در نوزادی مرفین و یا ترامادول دریافت کردند ($\text{tramadol} + \text{saline}$ & $\text{morphine} + \text{saline}$) تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. این نتایج به صورت نمودار در شکل ۱ آورده شدند.

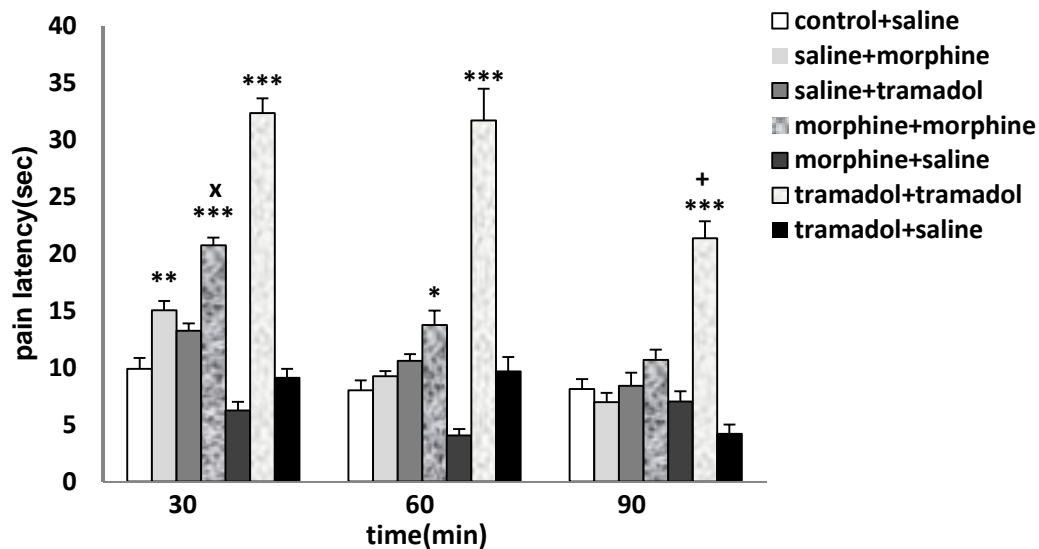
نتایج حاصل از آزمون صفحه داغ برای موش‌های P28 زمانی که آخرین دوز دارو را دریافت کردند نشان داد، مواجهه با مرفین از روز ۲۲ تا ۲۸ با دوز افزایشی ($\text{saline} + \text{morphine}$) باعث افزایش زمان تأخیری درد نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.001$) که این افزایش در ۳۰ دقیقه اول بیشتر بود و تا ۹۰ دقیقه پایدار بود. اما اثر آن نسبت به ۳۰ دقیقه اول کاهش یافت ($P < 0.01$). در حالی که تزریق ترامادول با دوزهای مشابه از روز ۲۲ تا ۲۸ بر روی زمان تأخیری درد تأثیر معنی داری نداشت. همچنین مشاهده شد، مواجهه مجدد با دوز افزایشی مرفین یا ترامادول ($\text{morphine} + \text{morphine}$ & $\text{tramadol} + \text{tramadol}$) باعث افزایش زمان تأخیری درد نسبت به گروه کنترل شد، که به مرور زمان تا ۹۰ دقیقه از اثر آن کاسته شد. اما این افزایش در ۶۰ دقیقه اول برای گروه ترامادولی بیشتر از گروه مرفینی بود و در هر دو گروه تفاوت زیادی با گروه کنترل داشت ($p < 0.001$). در ۹۰ دقیقه برای گروه ترامادولی کاهش چشمگیری در زمان تأخیری درد نسبت به ۶۰ دقیقه اول مشاهده شد ($P < 0.001$), اما همچنان زمان تأخیری درد در گروه ترامادولی بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0.005$). گروه مرفینی در ۹۰ دقیقه کاهش اندکی در زمان تأخیری درد نسبت به ۶۰ دقیقه نشان داد ($P < 0.05$). اما بازهم نسبت به گروه کنترل افزایش آن معنی دار بود ($p < 0.001$). تزریق سالیین برای گروهی که در نوزادی مرفین دریافت کرده بود ($\text{morphine} + \text{saline}$) در ۳۰ دقیقه اول باعث کاهش معنی داری در زمان تأخیری درد نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.05$), در حالی که در ادامه در دقایق ۶۰ و ۹۰ این

تا حد ۵۵ درجه سانتیگراد داغ شده بود، قرار گرفته و به محض شروع لیسیدن دست‌ها یا تغییر خاص در قدم گذاری موش‌ها، میزان تحمل پایه ($BL = \text{Base Latency Time}$) حیوان ثبت گردد. پس از آن به گروه‌ها سالیین یا دارو تزریق شد. سپس ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بعد، میزان تحمل آن‌ها سنجیده ($TL = \text{Test Latency Time}$) و با میزان تحمل پایه مقایسه گردید. حداکثر ۵۰ ثانیه زمان برای حضور موش‌ها بر صفحه داغ در نظر گرفته شد. در نهایت زمان تأخیری درد (Pain latency) بدست آمد و به صورت نمودار آورده شد.

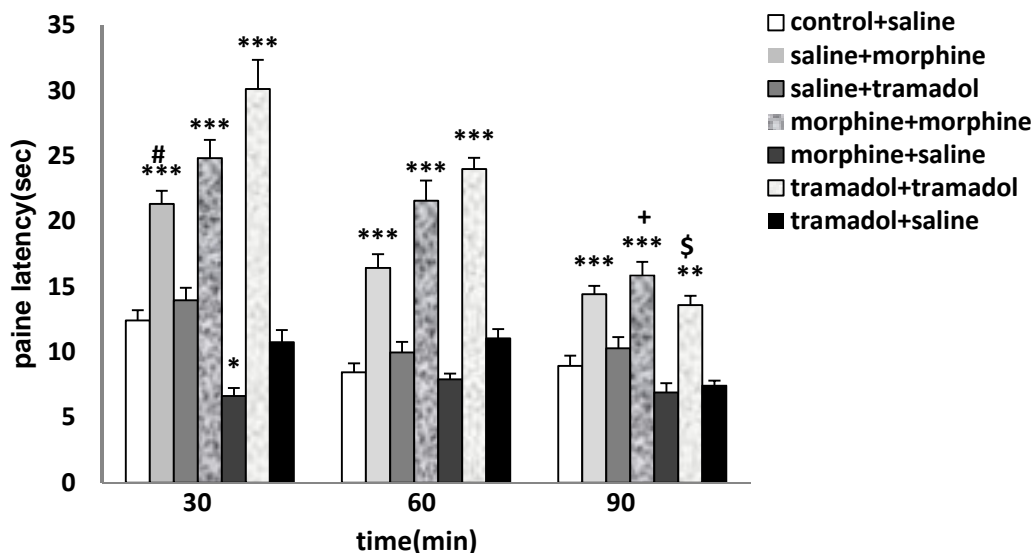
روش تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار SPSS انجام شد. از آنجا که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند برای آنالیز چند گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) با آزمون مکمل post hoc از نوع Tukey و برای مقایسه دو گروهی از Independent-sample T Test استفاده شد. سطح معنی داری $p < 0.05$ انتخاب شده و نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شده است.

یافته‌ها

تحقیق حاضر بر روی ۴۹ سر موش آزمایشگاهی نابالغ صورت گرفت، که در ۷ گروه متفاوت از نظر تزریق سالیین، مرفین یا ترامادول قرار گرفتند. از آنجا که آزمون صفحه داغ در دو روز P22 و P28 انجام گرفت، نتایج به صورت دو نمودار جداگانه آورده شد. نتایج به صورت مقایسه در ۳ زمان ۳۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه بین گروه‌های متفاوت بدست آمد. نتایج حاصل از آزمون صفحه داغ برای موش‌های P22 نشان داد که، در این سن مواجهه با مرفین برای بار اول ($\text{saline} + \text{morphine}$) در ۳۰ دقیقه اول باعث افزایش زمان تأخیری درد نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.005$), در حالی که ترامادول با همان دوز این توانایی را نداشت. ترامادول یا مرفین با دوز مجدد ($\text{tramadol} + \text{tramadol}$ & $\text{morphine} + \text{morphine}$) زمان تأخیری درد را نسبت به گروه کنترل در ۳۰ دقیقه اول افزایش داد ($p < 0.001$). در ۶۰ دقیقه اثر مرفین در مورد زمان تأخیری درد نسبت به ۳۰ دقیقه اول کاهش یافت ($P = 0.001$) با این



شکل ۱- نتایج آزمون صفحه داغ در روز ۲۲ بعد از تولد بر حسب (Pain latency) در گروه‌های مختلف سالین، مرفین و یا ترامادولی. مواجهه مجدد با ترامادول در موش‌های نابالغ اثر ضد دردی بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد. داده‌ها به شکل میانگین \pm خطای معیار نشان داده شدند. ($P < 0.001$, $***P < 0.005$, $**P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل در زمان مشابه. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه‌ها هم نام در دقایق ۳۰ و ۶۰ دقیقه. $P < 0.001$ در مقایسه با گروه‌ها هم نام در دقایق ۶۰ و ۹۰ دقیقه).



شکل ۲- نتایج آزمون صفحه داغ در روز ۲۸ بعد از تولد بر حسب (Pain latency) در گروه‌های مختلف سالین، مرفین و یا ترامادولی. در دوران قبل از بلوغ مواجهه با مرفین مزمن برای بار اول اثر ضد دردی ایجاد می‌کند که بیشتر از ترامادول دارد. اما مواجهه مجدد با ترامادول مزمن اثر ضد دردی بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد. داده‌ها به شکل میانگین \pm خطای معیار نشان داده شدند. ($P < 0.001$, $***P < 0.005$, $**P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل در زمان مشابه. $\#P < 0.01$ نسبت به گروه‌های هم نام در دقایق ۶۰ و ۹۰. $P < 0.001$, $\$P < 0.05$ نسبت به گروه‌های هم نام در دقایق ۳۰ و ۶۰).

ترامادول به موش‌های صحرائی نوزاد و تفاوت عملکرد ضد دردی این داروها را در قطع مصرف و مصرف مجدد در موش‌های صحرائی نابالغ مورد ارزیابی قرار می‌دهد. از موش‌های صحرائی نوزاد استفاده شد زیرا تکامل سیستم عصبی، شکل‌گیری و گسترش سیناپس‌ها به طور عمده در این دوره صورت می‌گیرد و معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان

کاهش جبران شد. این نتایج به صورت نمودار در شکل ۲ آورده شدند.

بحث

تحقیق حاضر اثرات ضد دردی تزریق مزمن مرفین و

شده که تحمل به تزریق تکراری مرفین در نوزادی نسبت به حالت بلوغ کمتر است [۳۲]. درحالیکه تزریق تکراری مرفین در موش‌های بالغ می‌تواند باعث ایجاد تحمل به مرفین گردد اما تحمل متقابل به ترامادول ایجاد نمی‌کند [۲۸]. از طرفی ایجاد تحمل به مرفین در نتیجه تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی پیچیده ناشی می‌شود که به درستی شناخته نشده است [۴۰، ۴۷]. تعدادی از این تغییرات در ایجاد تحمل به مرفین می‌تواند وابسته به فاکتورهای متدولوژیکی مداخله‌گر تحت تحقیق از قبیل دوز مرفین، پاسخ ضد درد و روش تجویز مرفین آن باشد که منجر به ایجاد تفاوت‌هایی در حساس شدن به مرفین در زمان ایجاد تحمل کافی به مرفین توسط تجویز ادامه دار آن می‌شود [۸، ۱۱]. در مورد ترامادول با آنکه مطالعات حاکی از بروز وابستگی بعد از تزریق مکرر ترامادول در برخی حیوانات آزمایشگاهی است [۱۸، ۲۹، ۵۰]. در مورد ایجاد تحمل به ترامادول، بر روی موش‌های بالغ تزریق تکراری ترامادول به مدت چند روز پشت سر هم نتوانست باعث ایجاد تحمل به ترامادول و یا تحمل متقابل به مرفین^۲ گردد [۲۳، ۲۸]. اما در تحقیق حاضر، توان ضد درد ترامادول با افزایش دوز و سن در روز ۲۸ افزایش نیافت که می‌تواند نشان دهنده ایجاد تحمل به ترامادول تکراری در موش‌های نابالغ است.

مشاهده شد که در مواجهه مجدد با مرفین یا ترامادول اثر ضد درد ترامادول نسبت به مرفین در موش‌های نابالغ بیشتر است. در توجیه می‌توان به نحوه عملکرد ضد درد آن‌ها اشاره کرد، که با هم متفاوت است. ترامادول یک ماده ضد درد با تمایل کم برای اتصال به رسپتورهای اپیوئیدی است، زیرا که توان آن برای جایجایی DAMGO [3H] از سایت اتصال اپیوئید در مغز موش‌های صحرایی نسبت به مرفین ۶۰۰۰ بار کمتر است [۲۰، ۳۸]. این مقدار کم تمایل برای رسپتورهای اپیوئیدی برای فعالیت ضد درد ترامادول کافی نیست و پیشنهاد می‌شود مکانیسم‌های غیر اپیوئیدی مهار بازجذب نورآدرنالین و سرتونین ممکن است در فعالیت ضد درد ترامادول موثر باشد [۱۲، ۲۱، ۳۸]. در ضمن تحریک گیرنده‌های μ باعث فعال شدن سیستم نورآدرنژیک، سیستم سروتونرژیک و کاهش درد می‌شود [۹]. اما اثر مرفین در

می‌باشد [۲۶] و از طرفی از نظر فیزیولوژیکی در حالت نابالغ قرار دارند [۳۱]. لذا انتظار می‌رود تماس زودرس به مرفین یا ترامادول می‌تواند تغییرات زیادی را در سیستم عصبی و شکل پذیرسی سیستم درد بوجود آورد [۵، ۲۴، ۳۵].

نتایج تحقیق بر موش‌های نابالغ حاضر نشان داد، مواجهه مجدد با مرفین یا ترامادول بعد از گذشت چند روز، اثر ضد دردی بیشتری القاء می‌کند، که این اثر در ترامادول بیشتر از مرفین است. اما اثر ضد دردی مرفین وابستگی بیشتری نسبت به دوز دارد بطوریکه برای مرفین اثر ضد دردی در مواجهه مجدد با دوز افزایشی (P28) بیشتر از حالت تک دوز (P22) است. اما در مواجهه مجدد با ترامادول دوز افزایشی (P28) اثر بیشتری نسبت به حالت تک دوز (P22) نداد.

اثر ضد دردی آگونیست‌های اپیوئیدی در نوزادی با دوران بلوغ متفاوت است [۳۹]. برخی از مطالعات بیان کردند، توان ضد دردی مواجهه با مرفین با افزایش سن افزایش می‌یابد که به عللی چون، ازدیاد رسپتورهای اپیوئیدی [۲، ۵۱]، بلوغ مهار نزولی فوق نخاعی^۱ که در ۳ هفته‌گی توانایی عملکردی پیدا می‌کند [۳۰]، وابسته است و اگرچه مکانیسم‌های نزولی مهار تا قبل از ۳ هفته‌گی به طور کامل شکل نمی‌گیرند [۴۱]، اما به دلیل حضور رسپتورهای اپیوئیدی نخاعی در زمان تولد، مرفین و سایر آگونیست‌های اپیوئیدی در دوران اولیه زندگی موثرند [۳۹]. همچنین بیان شده، در مواجهه با مرفین طی روزهای ۸ الی ۱۴ بعد از تولد، اثر ضد دردی مرفین در روز ۱۴ بیشتر از روز ۸ است، بنابراین تکراری در نوزادی باعث افزایش اثر ضد دردی می‌شود [۴۱]. در این تحقیق، مواجهه با مرفین در ابتدای هفته چهارم (p22) اثر ضد دردی کمتری نسبت به مواجهه در به آخر هفته چهارم (P28) دارد، که نشان دهنده افزایش اثر ضد دردی مرفین با افزایش سن است، که با مطالعات فوق سازگار می‌باشد.

همچنین، مواجهه با مرفین در طی روزهای ۲۲ الی ۲۸ بعد از تولد، چه به صورت مواجهه مجدد (گروهی که در نوزادی هم مرفین دریافت کرده بود) و چه به صورت مواجهه در یک دوره (گروهی که در نوزادی هم مرفین دریافت نکرده بود)، نتوانست باعث ایجاد تحمل به مرفین گردد. در تایید این مورد گزارش

1. Supra-spinal descending inhibition

2. Cross tolerance

می‌شوند [۳۰]. با توجه به تمامی موارد ذکر شده، تغییرات ناشی از حساسیت به مرفین در دوران بعد از تولد ممکن است بخشی از سازماندهی مجدد کلی در ساختار و عملکرد نورون‌های اولیه آوران، بیان و عملکرد نوروترانسمیتر/رئسپتور و فرکانس‌های مهارى و تحریکی در مراکز بالای مغز باشد [۱۶].

در نهایت، به نظر می‌رسد اثر ضد دردی مواجهه مجدد با ترامادول در موش‌های نابالغ بیشتر از مرفین است و اثر مرفین در نوزادی وابستگی بیشتری به دوز مصرفی دارد. احتمالاً تغییر در تکامل سیستم‌های مغزی (در اثر مواجهه با این دو دارو) و مکانیسم عملکردی متفاوت این دو دارو مبنای این نتایج باشند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از دانشگاه ارومیه و دانشگاه علوم پزشکی ارومیه بخاطر فراهم کردن امکان این مطالعه تشکر می‌نمایم.

کاهش درد به این صورت است که باعث متوقف شدن سیستم گلوتامینرژیک و کاهش آزاد سازی گلوتامات می‌شود. این اثر بازدارندگی به طور مستقیم و به صورت پس سیناپسی صورت می‌گیرد [۱۳] و اثر مرفین روی سیستم گابانرژیک به صورت پیش سیناپسی و غیرمستقیم است. مرفین سبب فعال شدن سیستم گابانرژیک و متوقف شدن درد می‌گردد [۱۵]. از طرفی شواهد بیانگر این است که قرار گیری در معرض مرفین حاد در اوایل زندگی باعث القای پی آمدهای طولانی مدتی می‌گردد. با توجه به اینکه تماس با مرفین در دوران جنینی (هفته دوم و سوم در موش صحرایی) با تغییرات دایمی در هر سه گیرنده اصلی اپیوئیدها همراه می‌شود و دامنه این تغییر بسیار از هسته‌های مغزی را شامل می‌شود [۳]. همچنین مشخص شده است که در نوزادی آوران‌های نخاعی و فوق نخاعی درد دستخوش تغییرات قابل توجه ای می‌شوند و در این زمان نوزادان قادر به پاسخ به آسیب بافتی بوسیله ایجاد نشانه‌های اتونومیک، هورمونی و متابولیک استرس و پریشانی

pain in rats. *Pharmacol Res* 56 (2007) 80-85.

References

- [1] Apaydin S, Uyar M, Karabay N, Erhan E, Yegul I, Tuglular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci* 66 (2000) 1627-37.
- [2] Auguy-Valette A, Cross J, Gouarderes C, Gout R, and Pontonnier G. Morphine analgesia and cerebral opiate receptors: a developmental study. *Br J Pharmacol* 63 (1978) 303-308.
- [3] Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 5 (1998) 155-182.
- [4] Basbaum AI, Jessell TM. perception of pain. In: Kandel ER. *Principles of neural science* 24 (2000) 472-91.
- [5] Bishop B. Neural plasticity. Part 2. Postnatal maturation and function-induced plasticity. *Phys Ther* 62 (1982) 1132-43.
- [6] Budd K. Chronic pain. Challenge and response. *Drugs* 47 (1994) 33-38.
- [7] Carole Loram L, Mitchell D, Skosana M, Gayle Fick L. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal
- [8] Craft RM, Ulibarri C, Leidl MD, Sumner JE. Dose- and time-dependent estradiol modulation of morphine antinociception in adult female rats. *Eur J Pain* 12 (2008) 472-9.
- [9] Davidson EM, Coggeshal RE, Carlto SM. Peripheral NMDA and non-NMDA glutamate receptors contribute to nociceptive behaviors in rat formalin test. *Neuroreport* 8 (1997) 641-646.
- [10] Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv* 21 (1994) 5-16.
- [11] Dighe SV, Madia PA, Sirohi S, and Yoburn BC. Continuous morphine produces more tolerance than intermittent or acute treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 92 (2009) 537-42.
- [12] Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol* 105 (1992) 147-151.
- [13] Elisabetsky E, Amador TA. Analgesic activity of psychotria colorata muellarg alkaloids. *J Ethnopharmacol* 23 (1995) 77-83.
- [14] El Sayed MF, Taddio A, Fallah S, De Silva N, Moore

- AM. Safety profile of morphine following surgery in neonates. *J Perinatol* 27 (2007) 444-47.
- [15] Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5 (2004) 565-575.
- [16] Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiology of pain: developmental aspects. *Neuroscientist* 7 (2001) 246-57.
- [17] Foley KM. Opioids. *Neurol Clin* 11 (1993) 503-22.
- [18] Friderichs E, Felgenhauer F, Jongschaap P, Osterloh G. Pharmacological studies on analgesia, dependence on and tolerance of tramadol, a potent analgetic drug. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 28(1978) 122-34.
- [19] Gron S, Meuser T, Zech D, Henning U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: A randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 62 (1995) 313-20.
- [20] Hennies HH, Friderichs E, Schneider J. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 38 (1988) 877-80.
- [21] Hennies HH, Friderichs E, Wilsmann K, Flohé L. Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. *Biochem Pharmacol* 31 (1982) 1654-5.
- [22] 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. *Neuroscience* 95 (2000) 433-43.
- [23] Kayser V, Besson JM, Guilbaud G. Effect of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: Comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. *Eur J Pharmacol* 195 (1991) 37-45.
- [24] Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (1996) 4750-53.
- [25] Leonard AS, Hell JW. Cyclic AMP – dependent protein kinase and protein kinase C phosphorylate N- methyl – D – aspartate receptors at different sites. *J Biology Chem* 272 (1997) 12107-15.
- [26] Maldonado, R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 21(1) (1997) 91-104.
- [27] Mayer DJ, Mao J. Mechanisms of opioid tolerance current view of cellular mechanisms. *Pain Forum* 8 (1999) 14-18.
- [28] Miranda HF, Pinardi G. Antinociception, Tolerance, and Physical Dependence Comparison Between Morphine and Tramadol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 61 (1998) 357-60.
- [29] Murano T, Yamamoto H, Endo N, Kudo Y, Okada N, Masuda Y, Yano I. Studies of dependence on tramadol in rats. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 28 (1978) 152-158.
- [30] Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur J Pain* 9 (2005) 105-108.
- [31] Pattinson D, Fitzgerald M. The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory neurotransmission in the spinal dorsal horn. *Reg Anesth Pain Med* 29 (2004) 36-44.
- [32] Praag HV, Frenk H. Evidence for opiate tolerance in newborn rats. *Dev Brain Res* 60 (1991) 99-102.
- [33] Prakash J, Saini R. Tramadol Dependence: A Case Report. *MJAFI* 66 (2010) 93-94.
- [34] Preston K, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend* 27 (1991) 7-17.
- [35] Rabinowicz T, de Courten-Myers GM, Petetot JM, Xi G, and de los Reyes E. Human cortex development: estimates of neural numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 (1996) 320-8.
- [36] Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drugs*, 15 (1996) 8-29.
- [37] Raffa R, Friderichs E, Reimann W, Shank R, Codd E, Vaught J, et al. Supplementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 267 (1993) 331-40.
- [38] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank R P, 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.
- [39] Rahman W, Dickenson AH. Development of spinal opioid systems. *Reg Anesth Pain Med* 24 (1999) 383-

- 385.
- [40] Riley JL, Robinson ME, Wise EA, and Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 81 (1999) 225-235.
- [41] Ripoll Rozisky J, Dantas G, Spezia Adachi L, Soares Alves V, Beatriz Cardoso Ferreira M, Freitas Sarkis J, and Lucena Da Silva Torres I. Long-term effect of morphine administration in young rats on the analgesic opioid response in adult life. *Int J Devl Neuroscience* 26 (2008) 561-5.
- [42] Sawynok j. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev* 55 (2003) 1-20.
- [43] Sevciky J, Nieber K, Driessen B, Illes P. Effect of central analgesic tramadol and its main metabolite, O desmethyl tramadol, on rats locus coeruleus. *Br J pharmacol* 110 (1993) 169-76.
- [44] Shen J, Benedict GA, Gallader A, Stafford K, Yoburn BC. Role of cAMP-dependent protein kinase (PKA) in opioid agonist-induced mu-opioid receptor down regulation and tolerance in mice. *Synapse* 38 (2000) 322-27.
- [45] 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.
- [46] Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs* 47 (1994) 8-18.
- [47] Ueda H, Ueda M. Mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and dependence. *Front Biosci* 14 (2009) 5260-72.
- [48] 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) 209-15.
- [49] Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, and Yoshizumi J. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 47 (1992) 291-6.
- [50] Yanagita T. Drug dependence potential of 1-(m-Metoxyphenyl)-2-(dimethylaminoethyl)-cyclohexan-1-ol hydrochloride (tramadol) tested in monkeys. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 28 (1978) 158-163.
- [51] Zhang AZ, Pasternak GW. Ontogeny of opioid pharmacology and receptors: high and low affinity site differences. *Eur J Pharmacol* 73 (1981) 29-40.