Archive of SID

دانشور
پزشکی

بررسی اثرات متقابل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی و سیستم اوپیوییدی بر تعدیل درد حاد و مزمن در موش سوری

نویسندگان: دکتر عباسعلی وفایی*[1] و عباسعلی طاهریان[2]

۱. دانشیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان
۲. مربی مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

* نویسنده مسئول: Email: aavaf43@yahoo.com

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال پانزدهم – شماره ۷۳
اسفند ۱۳۸۶

وصول: ۸۵/۶/۶
ارسال اصلاحات: ۸۵/۱۲/۱۴
دریافت اصلاحات: ۸۵/۱۲/۲۱
پذیرش: ۸۶/۳/۱

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوییدها احتمالاً نقش مهمی در تعدیل دردهای حاد و مزمن دارند و این نقش ممکن است از طریق اثرهای متقابل با سیستم اوپیوییدی اعمال گردد. بر این اساس پژوهش حاضر جهت تعیین اثرهای متقابل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی و سیستم اوپیوییدی بر تعدیل دردهای حاد و مزمن در مدل آزمون فرمالین، Hot Plate و Tail Flick در موش سوری انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی موش‌های نر سوری نژاد آلبینو (۱۵۰ سر) با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. دگزامتازون (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم) به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییدی یا هم حجم آن حامل دارو (Vehicle) به صورت زیر جلدی ۳۰ دقیقه قبل از انجام تست‌های مورد نظر در گروه‌های مختلف تزریق شد. همچنین در برخی از گروه‌ها همزمان نالوکسان (۱ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ارزیابی واکنش‌ها نسبت به درد بر اساس ملاک‌های استاندارد ارزیابی درد در مدل‌های مورد نظر صورت گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که تزریق دگزامتازون با دوز ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم در همه آزمون‌ها به طور قابل توجهی واکنش نسبت به درد حاد و مزمن را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است ($p<0/01$). در حالی که تزریق نالوکسان به همراه دگزامتازون اثرهای ضد دردی دگزامتازون را در مورد دردهای حاد کاهش داد ($p<0/01$). ولی در مورد دردهای مزمن تأثیر معناداری نداشت ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهد که فعال شدن گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی نقش مهمی در تعدیل واکنش به دردهای حاد ومزمن دارند و احتمالاً یکی از سیستم‌های مداخله‌گر در این نقش به‌ویژه در مورد دردهای حاد، سیستم اوپیوییدی است.

واژه‌های کلیدی: درد، گلوکوکورتیکوییید، سیستم اوپیوییدی، موش سوری

مقدمه

درد به عنوان یک عامل هشداردهنده مطرح بوده و از مواردی است که محققین همواره در جستجوی مکانیسم‌های مداخله‌گر در بروز و کنترل آن هستند. درد به دو فرم حاد (که زودگذر است) و مزمن (که طولانی مدت است) دیده می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که احتمالاً هورمون‌های گلوکوکورتیکوییدی می‌توانند بر تعدیل واکنش درد تأثیرگذار باشند[۱و۲]. در این خصوص شواهد قبلی نشان می‌دهند که گلوکوکورتیکوییدها در طی بروز حالات التهابی، استرس و احتمالاً درد از قشر غدد فوق کلیوی رها می‌شوند و چون بسیار لیپوفیلیک هستند، فوراً وارد مغز شده، مستقیماً

www.SID.ir

Archive of SID

به گیرنده‌های داخل سلولی خود یعنی گیرنده گلوکوکورتیکوییدی (Type II) متصل می‌شوند و اثرهای خود را اعمال می‌کنند[۳و۴].

شواهد نشان داده که عملکرد گلوکوکورتیکوییدها در سیستم اعصاب مرکزی به فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری گوناگونی از قبیل آدرنرژیک، سروتونرژیک، اوپیوییدرژیک و ... وابسته است[۵]. بسیاری از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که اثرهای تعدیلی گلوکوکورتیکوییدها بر روی درد احتمالاً از طریق تداخل با سیستم اوپیوییدی اعمال می‌شود و نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوییدهای داخلی و اوپیوییدها در بسیاری از عملکردهای ارگانیسم که شامل اثرهای ضددردی و تحریک‌پذیری مغزی و استرس و موارد دیگر است با هم اثرهای متقابل دارند. به‌علاوه نشان دادند که گلوکوکورتیکوییدها احتمالاً با تغییردادن سطح پلاسمایی اندورفین‌ها می‌توانند موجب تعدیل دردهای محیطی گردند[۶]. همچنین دیده شده که تزریق دگزامتازون به‌طور سیستمیک، اثرهای ضد دردی ایجادشده به‌وسیله اگونیست انتخابی مو (دامگو) را کاهش می‌دهد، ولی اثرهای ایجادشده توسط آگونیست کاپا را احتمالاً از طریق سنتز پروتیین تقویت می‌کند[۷].

از طرفی، تزریق داخل بطنی مغزی دگزامتازون (به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوییید) ۱۰ دقیقه قبل از مرفین به صورت وابسته به دوز، اثرهای ضد دردی مرفین را کاهش داد؛ در حالی که RU38486 به عنوان آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییید این اثر راتقویت کرد. وقتی هر دو داروی دگزامتازون و RU38486 با هم داده شدند اثر کاهشی دیده شد. این مطالعه، یک جایگاه مرکزی را برای گلوکوکورتیکوییدها و اثر متقابل آن‌ها را با مرفین معرفی می‌کند[۸].

بر اساس مطالعات فوق احتمال می‌رود که در خصوص تأثیر گلوکوکورتیکوییدها بر درد، سیستم و گیرنده‌های اوپیوییدی دخالت داشته باشند. لذا هدف پژوهش حاضر نیز تعیین اثرهای تعدیلی دگزامتازون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییدی بر دردهای حاد و مزمن و تداخل این اثرها با سیستم اوپیوییدی است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه ۱۵۰ سر موش نر سوری نژاد آلبینو (Albino) با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها به صورت گروه‌های ده تایی در قفس‌های پلاستیکی و در اتاقی با شرایط محیطی و درجه حرارت حدود ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در حالی که غذا و آب به طور آزادانه در اختیار داشتند نگهداری شدند.

روش ارزیابی درد

۱. **Tail Flick (TF):** به منظور ارزیابی اثر ضد دردی در مدل درد حاد، دستگاه TF (شرکت پویای ارمغان مشهد) مورد استفاده قرار گرفت. شدت نور مورد استفاده برابر ۵۰ بود و از زمان ۱۳ ثانیه به عنوان زمان قطع نوردهی (cut off time) به منظور ممانعت از آسیب بافتی استفاده شد. مدت زمان تأخیر در کشیدن دم (latency) به عنوان پاسخ به درد حاد اندازه‌گیری شد.

۲. **Hot Plate (HP):** این دستگاه برای سنجش حساسیت نسبت به درد حاد استفاده می‌شود. دستگاه، شامل یک صفحه به قطر ۱۹ سانتی‌متر است که از طریق مقاومت الکتریکی داغ می‌شود و مجهز به زمان‌سنج و ترموستات است. دیواره‌ای از جنس پلکسی‌گلاس به ارتفاع ۱۲ سانتی‌متر این صفحه را محصور می‌کند. در این آزمایش، درجه گرمای صفحه ۵۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم گردید. حیوان را روی صفحه داغ قرار داده، زمان‌سنج را روشن می‌کنیم و زمانی که حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی و یا بالا بردن پاهای عقبی (پرش) می‌کند به عنوان نقطه پایان و شاخص درد در نظر گرفته شده، فوراً زمان‌سنج را متوقف می‌کنیم. در صورت عدم واکنش حیوان در برابر درد بعد از ۲۰ ثانیه (cut off) آزمایش را خاتمه داده، حیوان را از روی صفحه داغ بر می‌داریم.

۳. **آزمون فرمالین:** در این آزمونT وسیله انجام آزمایشT شامل یک چهارپایه آلومینیومی است که روی آن T صفحه شیشه‌ای قرار گرفته و بر روی صفحه شیشه‌ای T قیف دهان گشادی قرار دارد. در فاصله‌ای از

www.SID.ir

Archive of SID

سطح شیشه‌ای و سطح افقT آیینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه قرارگرفته که مشاهدات را آسان‌تر می‌کند. در روز انجام آزمایشT موش‌ها جداگانه و به منظور تطابق با محیط ۳۰ دقیقه قبل از تزریق فرمالین در زیر قیف شیشه‌ای قرار داده شدند. در زمان آزمایشT فرمالین ۳ درصد با دوز ۲۰ میکرولیتر به صورت زیرجلدی، به کف پای راست و عقبی موش سوری تزریق شد [۹]. کل زمان (برحسب ثانیه) که برای لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده صرف شده بود، در پریودهای زمانی ۵ دقیقه اول برای درد حاد و ۱۵ تا ۴۰ دقیقه بعد به عنوان شاخص درد مزمن اندازه‌گیری شد. به‌طور معمول و بر اساس شواهد و مطالعات قبلیT بعد از ۵ دقیقه اول (فاز اول)، در فاصله ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بعد از تزریق فرمالینT حیوان رفتار خاصی از خود نشان نمی‌دهد؛ اما بعد از ۱۵ تا ۲۰ دقیقه، فاز دوم درد شروع می‌شود و حیوان دوباره به لیسیدن کف پای مربوط می‌پردازد که حدود ۴۰ دقیقه طول می‌کشد.

آماده‌سازی داروها

در این پژوهش از دگزامتازون به عنوان آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوییید استفاده شد. این دارو، ابتدا در اتانول صددرصد حل و سپس محلول به دست آمده به‌تدریج با سالین رقیق گردید تا درصد اتانول موجود به ۲ درصد تقلیل یابد. در گروه کنترل، حجم مساوی از حامل دارو (Vehicle) (اتانول ۲ درصد و سالین) به صورت زیرجلدی تزریق شد. برای ارزیابی تست فرمالین، از فرمالین ۳ درصد که از محتوی فرمالین ۳۷ درصد استاندارد و به دنبال رقیق کردن آن به‌وسیله آب مقطر تهیه شده بود استفاده شد. ترکیب به‌دست‌آمده در همه گروه‌ها به صورت زیر جلدی به میزان ۲۰ میکرولیتر در کف پای راست حیوان تزریق شد.

روش اجرا و گروه‌های آزمایشی

در این بررسی از ۱۵ گروه ده تایی موش سوری به صورت زیر استفاده شد:

گروه‌های ۱ و ۲: که دگزامتازون (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه ۳ و ٤: گروه شاهد که ۳۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین دگزامتازون با دوزهای (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به صورت زیرجلدی دریافت کردند و هم‌زمان سالین هم‌حجم دارو به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه ۵: گروه کنترل که ۳۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین، هم‌حجم دگزامتازون، Vehicle زیر جلدی دریافت کردند و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه‌های ۶ و ۷: که ۳۰ دقیقه قبل از آزمونHP دگزامتازون (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به صورت زیر جلدی دریافت کردند و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه ۸ و ۹: گروه‌های شاهد که دگزامتازون با دوزهای (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از تست HP دریافت کردند و هم‌زمان سالین هم‌حجم دارو به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

گروه ۱۰: گروه کنترلی که قبل از تست HP هم‌حجم دگزامتازون، حامل دارو زیر جلدی دریافت کردند و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شد.

گروه‌های ۱۱ و ۱۲: که ۳۰ دقیقه قبل از تست TF دگزامتازون (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به صورت زیرجلدی و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شد.

www.SID.ir

Archive of SID

گروه۱۳ و ۱٤: گروه شاهدی که دگزامتازون (با دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) به‌صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از تست TF دریافت کردند و هم‌زمان سالین هم‌حجم دارو به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق شد.

گروه ۱۵: گروه کنترلی که ۳۰ دقیقه قبل از تست TF هم‌حجم دگزامتازون Vehicle زیر جلدی دریافت کردند و هم‌زمان نالوکسان ۱ میلی‌گرم با ازای هر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

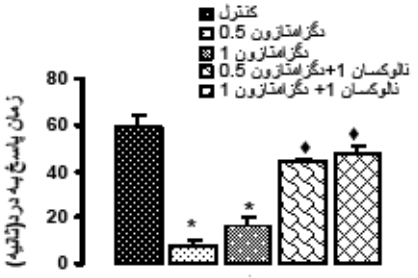
روش تجزیه و تحلیل آماری

پس از به‌دست آوردن اطلاعات گروه‌های آزمایشی مختلف، نتایج، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و $p<0/05$ به عنوان ملاک معنادار بودن در نظر گرفته شد. برای بررسی تفاوت آماری گروه‌ها از آنالیز واریانس استفاده شد و در مواردی که مقدار عددی به‌دست‌آمده معنادار بود برای ارزیابی اختلاف معنادار بودن بین گروه‌ها، تست توکی انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد از میانگین (Mean ± SEM) ارائه شدند.

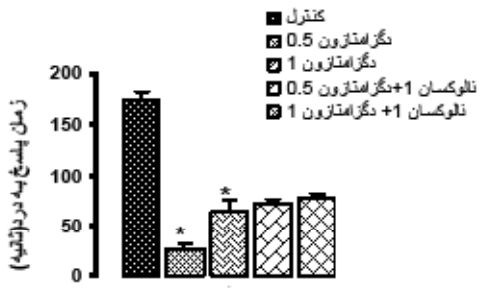
یافته‌ها

نتایج حاصل از ارزیابی آزمون فرمالین، حاکی از این است که تزریق دگزامتازون با دوزهای ۰/۵ و ۱ به صورت زیر جلدی، نیم ساعت قبل از تزریق فرمالین، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنادار زمان واکنش به درد حاد و مزمن را کاهش داده است ($p<0/01$)؛ در حالی‌که در گروه‌هایی که نالوکسان همراه با دگزامتازون دریافت کرده بودند فقط در مورد دردهای حاد، اثرهای کاهش‌دهندگی درد ناشی از دگزامتازون به‌طور معنادار به دنبال تزریق نالوکسان، تعدیل (کاهش) یافته بود ($p<0/01$)، اما در مورد دردهای مزمن نالوکسان، اثر معناداری بر اثرهای ضد دردی دگزامتازون نداشت ($p>0/05$) (شکل ۱ الف و ب).

نتایج حاصل از ارزیابی تست HP و TF نشان داد که تزریق دگزامتازون با دوزهای ۰/۵ و ۱ به صورت زیر جلدی، نیم ساعت قبل از HP و TF در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنادار، زمان پاسخ به درد حاد را افزایش داده است ($p<0/01$). در گروه‌هایی که نالوکسان همراه با دگزامتازون دریافت کرده بودند نیز اثرهای کاهش‌دهندگی درد ناشی از دگزامتازون به‌طور معنادار تعدیل (کاهش) یافته است ($p<0/01$) (شکل۲ الف و ب).



الف) بررسی درد حاد در تست فرمالین



ب) بررسی درد تأخیری (مزمن) در تست فرمالین

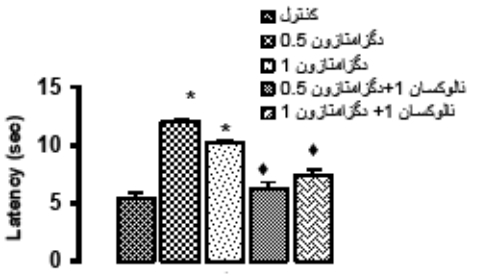
شکل ۱ اثرهای تعدیلی تزریق دگزامتازون با دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر الف) درد حاد، ب) درد مزمن همراه با اثرهای نالوکسان بر تأثیر دگزامتازون در مدل ارزیابی درد آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل در موش سوری. محور عمودی، نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد بر حسب ثانیه است
(*$p<0.01$ مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون با گروه کنترل).
(♦$p<0.01$ مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون + نالوکسان با گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون).

بحث

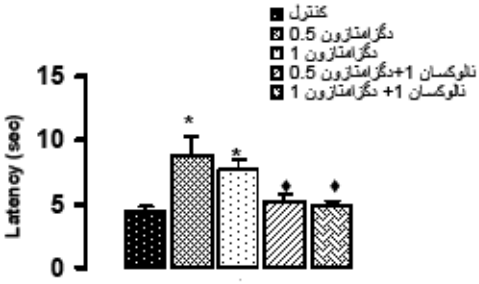
یافته‌های پژوهش حاضر به دنبال تزریق دگزامتازون نشان داد که احتمالاً گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی، نقش مهمی در تعدیل دردهای حاد و مزمن در مدل‌های مختلف ارزیابی درد دارند. ضمناً اثرهای تعدیلی دگزامتازون، به‌ویژه در مورد دردهای حاد (در هر سه مدل) و نه بر درد مزمن احتمالاً از طریق دخالت سیستم

www.SID.ir

Archive of SID



الف) بررسی درد حاد در مدل HP



ب) بررسی درد حاد در مدل TF

شکل ۲ اثرهای تعدیلی تزریق دگزامتازون با دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم، بر درد حاد، همراه با اثرهای نالوکسان بر تأثیر دگزامتازون در مدل‌های ارزیابی درد (الف) HP و (ب)TF در مقایسه با گروه‌های کنترل در موش سوری. محور عمودی، نشان‌دهنده زمان پاسخ به درد بر حسب ثانیه است.

(p<0.01*مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون با گروه کنترل).

(p<0.01♦ مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون + نالوکسان با گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون).

اوپیوییدی اعمال می‌شود، چون در حیواناتی که همراه با دگزامتازون، نالوکسان تزریق شده بود اثرهای تعدیلی دگزامتازون در مورد دردهای حاد کاهش یافته بود، ولی این اثر در مورد دردهای مزمن دیده نشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی که نشان دادند کورتیکوستروییدها احتمالاً اثرهای ضد دردی دارند همخوانی دارد[۱۰]. همچنین احتمال دخالت سیستم اوپیوییدی را بر اثرهای تعدیلی گلوکوکورتیکوییدها بر درد، مورد تأیید قرار می‌دهد.

سؤال اساسی این است که اثرهای تعدیلی گلوکوکورتیکوییدها (دگزامتازون) بر درد و تداخل آن‌ها با سیستم اوپیوییدی چگونه اعمال می‌شود. مطالعات قبلی نشان دادند که گلوکوکورتیکوییدهای داخلی و اوپیوییدها در بسیاری از عملکردهای ارگانیسم که شامل اثرهای ضددردی، تحریک‌پذیری مغزی و استرس و موارد دیگر است اثرهای متقابل دارند [۳]. به‌علاوه دیده شده که گلوکوکورتیکوییدها (دگزامتازون) با افزایش غلظت بتااندورفین‌های پلاسما به تعدیل آستانه درد محیطی کمک می‌کند و ضمناً این افزایش باعث تغییر سطوح و آزاد شدن بتااندورفین‌های هیپوفیز می‌شود [۱۱] که از این طریق می‌تواند در کنترل درد به‌طور مرکزی هم دخالت داشته باشد [۱۲]. بر اساس این نتایج احتمالاً مکانیسم‌های عصبی متعددی در سطوح ترمینال‌های محیطی، طناب نخاعی، تنه مغزی – تالاموس و هیپوتالاموس و قشرمغز هستند که در این امر دخالت دارند[۱۱]. ضمناً تغییرات سطح پپتیدهای اوپیوییدی گردش خون در بخش اندورفین‌ها احتمالاً هر دو راه احشایی و سوماتیک را تحت تأثیر قرار داده، بر روی اعصاب محیطی و مرکزی اثر دارند و از این طریق می‌توانند موجب تغییر شدت درد شوند [۱۳]. همچنین نتایج آزمایش‌های قبلی نشان داده که کورتیکوستروییدها احتمالاً نقش تعدیل‌کننده در اثرهای ضد دردی ایجادشدهٔ ناشی از استرس در محور آدرنوهیپوفیز از طریق تعدیل سیستم اوپیوییدی داخلی دارند [۵و۱۴].

شواهد قبلی نشان داده‌اند که احتمالاً اثرهای ضددردی سیستم اوپیوییدی، ناشی از تداخل با سیستم‌های دیگر، از جمله گلوکوکورتیکوییدها است [۳]. مطالعه دیگری نشان داد که استفاده سیستمیک از یک کورتیکوستروییدقوی، مانند دگزامتازون، اثرهای ضد دردی ایجادشده به‌وسیله آگونیست کاملاً انتخابی گیرنده مو را تعدیل می‌کند و همچنین دگزامتازون اثرهای ایجادشده توسط آگونیست کاپا (Kappa) را احتمالاً از طریق دخالت در سنتز پروتیین تقویت می‌کند[۶].

بنابراین یک احتمال قوی وجود دارد که در مغز یک اثر مهم تداخلی بین کورتیکوستروییدها و سیستم اوپیوییدی در سطح گیرنده‌های اوپیوییدی مو و کاپا وجود داشته باشد، به‌طوری که تزریق داخل‌بطنی دگزامتازون موجب تعدیل اثرهای ضد دردی مرفین می‌شود [۱۰،۱۵و۱۶].

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج تحقیقات دیگر هم نشان داد که تزریق داخل‌بطنی و داخل‌صفاقی دگزامتازون در برخی از نژادهای موش سوری بر اثر ضددردی مرفین تأثیر معنادار داشت[۱۷]؛ به طوری که تزریق داخل بطنی مغزی دگزامتازون ۱۰ دقیقه قبل از مرفین، اثرهای ضددردی مرفین را به صورت وابسته به دوز کاهش داد، در حالی‌که RU38486 این اثر را در TF تقویت کرد و وقتی هر دو دارو با هم قبل از مرفین داده شد اثر کاهشی دیده شد. این مطالب مؤید این فرضیه است که اثرهای متقابل گلوکوکورتیکوییدها و گیرنده‌های اوپیوییدی در یک جایگاه مرکزی مغز صورت می‌گیرد[۱۸].

نتایج مطالعه دیگری که طی آن، ارزیابی درد در مدل HP انجام شد نشان داد تجویز دگزامتازون به‌طور داخل صفاقی ۱۲۰ دقیقه قبل از مرفین، اثر ضددردی مرفین را کاهش داده، ولی وقتی که ۱۰ دقیقه قبل داده شد اثری نداشت و دادن دگزامتازون به‌طور داخل بطنی در هر دو زمان ۱۰ و ۱۲۰ دقیقه، اثرهای ضددردی مرفین را کاهش داد که اثرهای وابسته به زمان استروییدها را مطرح می‌کند. تزریق RU۳۸۴۸۶ به فرم داخل بطنی فقط در ۱۲۰ دقیقه قبل از مصرف مرفین، اثرهای ضد دردی آن را افزایش داد، در حالی‌که این اثر در ۱۰ دقیقه قبل از تزریق مرفین دیده نشد[۱۰].

مطالعه دیگری نشان داد که استروییدها بر فاز مزمن مؤثر هستند و پیشنهاد شد که داروها در فاز مزمن، بیش‌تر از طریق مهار سنتز پروستا گلاندین‌ها و اثرهای ضد التهابی می‌توانند موجب کاهش درد شوند؛ ولی در فاز حاد، اثر مستقیم دارو ناشی از اثر بر گیرنده‌های دردی است که می‌توانند تحت تأثیر سیستم اوپیوییدی قرار گیرند[۱۱و۱۲].

مطالعات دیگر نشان داد که اثرهای تعدیلی گلوکوکورتیکوییدها بر درد ممکن است ناشی از تداخل بین آن‌ها و سیستم گاباارژیک باشد[۱۲و۱۹]. از سوی دیگر، دگزامتازون باعث افزایش فعالیت آنزیماتیک پروستاگلاندین نوع لیپوکایین در سلول‌های مغزی می‌شود[۲۰] و احتمالاً از این طریق می‌تواند اثرهای تعدیلی بر درد داشته باشد و بر این اساس احتمال می‌رود که اثرهای متقابل گلوکوکورتیکوییدها به‌طور غیرمستقیم و از طریق گیرنده‌های گاباارژیک هم اعمال شود.

در بررسی دیگری دیده شد که آنتاگونیست ماده P فاز حاد درد را مهار می‌کند و مرفین، هردو فاز را کاهش داده، نالوکسان در فاز مزمن ایجاد هیپرآلژزی می‌کند و از طرفی، سیستم اوپیوییدی داخلی به وسیله فرمالین فعال می‌شود و تفسیر درد تعدیل می‌گردد. بر اساس این تحقیق پیش‌بینی می‌شود که درد در فاز اول به وسیله تحریک مستقیم فیبرهای عصبی فراخوانی می‌شود و در فاز دوم بر اساس روند التهابی این اثر دیده می‌شود[۶و۱۶]. از آن‌جا که اثرهای تعدیلی استروییدها بر روندهای التهابی اثبات شده، ممکن است در این مسیر، سیستم اوپیوییدی با گیرنده‌های گلوکوکورتیکوییدی تداخل داشته باشد.

به‌طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که گلوکوکورتیکوییدها می‌توانند موجب تعدیل واکنش به دردهای حاد و مزمن شوند و این اثرها، به‌ویژه در مورد دردهای حاد از طریق تداخل سیستم اوپیوییدی در یک جایگاه مرکزی در مغز صورت می‌گیرد.

تقدیر و تشکر

از کلیه همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی، بخصوص آقای صادقی و رجبی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای با ما داشتند تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

منابع

1. Bogdanov AI, Yarushkina NI, The role of adreno-corticotropic hormone in the inhibition of pain reaction in conscious rats. Neurosci Behav Physiol, 2004; 34(6): 575-8.

2. Pilatti GL, Andredos-Santos F, Bianchi A, Cavassim R, Tozetto CW, The use of celecoxib and dexamethasone for the prevention and control of postoperative pain after periodontal surgery. J Periodontol, 2006; 77(11):1809-14.

3. Rashidy-Pour A, Sadeghi H, Taherian AA, Vafaei AA, Fathollahi Y, The effects of acute restraint stress and dexamethasone on retrieval of long term memory in rats: an interaction with opiate system. Behavioral Brain Research, 2004, 154, 193-198.

4. Peetrs, BW, Breakup CL., Involvement of corticosteroids in the processing of stressful life – events. A possible implication for the development of depression. J Steroid-Biochem-Mol-Biol, 1994; 49: 417-427.

5. Bogdanov AI, Yarushkina NI, Mechanisms of the effects of adreno-corticotropic hormone on pain sensitivity in rats. Neurosci Behav Physiol, 2003; 33(8): 795-8.

www.SID.ir

Archive of SID

6. Kanaan SA., Safieh-Garabedian B., Effect of various analgesic and anti-inflammatory drugs on endotoxin – induced hyperalgesia in rats and mice. Pharmacology 1997; 54: 285-97.

7. Capasso A, Digiannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L. Differential sensitivity to dexamethasone influence on morphine antinociception in two different strains of mice: DBA/2J and C57BL/6. Life Sci 1993; 52(9): 835-44.

8. Bianchi M, Maggi R, Panerai AE, Martini L. Morphine-induced analgesia in mice, but steroid receptors arenot involved. Pharmacology 1996; 52(6): 387-91.

9. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain 1989; 38(3): 347-52.

10. Pieretti S, Digiannuario A, Domenici MR, Sagratella S, Capasso A. Sorrentino L, Loizzo A., Dexamethasone-induced selective inhibition of the central mu opioid receptor: functional in vivo and in vitro evidence in rodents. Br J Pharmacol. 1994; 113:1416-22.

11. Williams L. Effect of Steroids on post tonsillectomy pain in adults, archives of OHNS, Chicago, 1999; 125: 1361-5.

12. Capasso A, Loizzo A. Clonidine-induced antinociception and locomotor hypoactivity are reduced by dexamethasone in mice. J Pharmacol. 2001; 53(3): 351-60.

13. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Kudo T, Inoki R. Studies of inflammatory pain response: related pain producing substance and endogenous opioid system. NipponYakurigaku Zasshi, 1986; 87(4): 405-15.

14. Takasaki I, Kurihara T, Saegusa H, Zong S, Tanabe T. Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. Eur J Pharmacol, 2005; 524(1-3): 80-3.

15. Capasso A, Digiannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L, Central interaction of dexamethasone and RU-38486 on morphine antinociception in mice. Life Sci, 1992; 51: 139-43.

16. Pieretti S, Capasso A, Digiannuario A, Loizzo A, Sorrentino L, The interaction of peripherally and centrally administered dexamethasone and RU-38486 0n morphine analgesia in mice. Gen pharmacol. 1991; 22: 929-33.

17. Mousa S., Corticosteroid modulation and stress induced analgesia in rats. 1981; 33: 317-19.

18. Capasso A, Centeral interaction of Dexamethasone and RU38486 on morphine antinociception in mice. Life Sci.1992; 14: 139-43.

19. Capasso A, Digiannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L, Dexamethasone reduces the behavioral effects induced by baclofen in mice. J Pharmacol. 1995; 47: 425-30.

20. Garcia-Fernandez LF, Iniguaz MA, Eguchi N, Fresno M, Urade Y, Munoz A, Dexamethasone induced lipocain-type prostaglandin D synthase gene expression in mouse neural cells. J Neurochem. 2000; 75: 460-70.

www.SID.ir