Archive of SID

تاثیر مرفین بر عفونت لشمانیا ماژور در موش‌های نژاد BALB/c و نژاد C57BL/6

*دکتر علی گرگین کرجی(Ph.D.)[1]- دکتر سمیه شعبانی(M.D.)[2]- دکتر مهین اکبری(M.D.)[2]

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

پست الکترونیک: ali4459@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله:۸۹/۵/۲۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۲۸

چکیده

مقدمه: مرفین با تعدیل پاسخ‌های ایمنی بر واکنش به برخی عفونت‌های میکروبی مؤثر است.

هدف: بررسی اثر حاد مرفین بر عفونت لشمانیا ماژور در موش‌های نژاد حساس (BALB/c) و مقاوم (C57BL/6).

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه تجربی، دوز کم (2mg/kg) و دوز زیاد (10mg/kg) مرفین بصورت دو دوز، یک دوز همزمان با تجویز انگل و دوز بعدی ۱۵ روز بعد، به دو گروه از هر نژاد تجویز شد(هر گروه با ۵ عضو). به‌عنوان کنترل به گروه‌هایی از موش‌ها قبل از تجویز مرفین، به‌میزان دو برابر نالوکسان و به یک گروه نیز سرم فیزیولوژی تزریق شد. هفته‌ای یک بار واکنش موضعی محل تزریق انگل ارزیابی شد.

نتایج: در موش‌های C57BL/6 واکنش موضعی در محل تزریق انگل تا هفته پنجم افزایش و سپس کاهش یافت و به وضع طبیعی برگشت. در مقابل، در موش‌های BALB/c در حالی‌که واکنش موضعی در گروه دریافت‌کننده دوز کم مرفین و گروه‌های کنترل تا پایان آزمایش مرتب افزایش یافت و به چند برابر رسید، در موش‌های با تجویز 10mg/kg واکنش موضعی افزایش محسوسی پیدا نکرد و تفاوت با گروه کنترل معنی‌دار بود($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: تجویز حاد مرفین تاثیر محسوسی بر واکنش موش های C57BL/6 در برابر عفونت لشمانیا ماژور ندارد، اما به‌صورت دو فازی و وابسته به دوز بر موش‌های BALB/c تاثیر دارد.

کلید واژه‌ها: دارو درمانی/ لشمانیا / مرفین/ موش‌ها/ نتیجه درمان

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیستم شماره ۷۸، صفحات: ۷-۱

مقدمه

لشمانیوز جلدی یا زخم حاره‌ای بیماری انگلی ناشی از گونه‌های تک‌یاخته لشمانیاست. این انگل با خونخواری پشه خاکی ماده به انسان یا حیوان منتقل می‌شود. عفونت پوستی موش با لشمانیا ماژور(Leishmania major) مدل تجربی بیماری مزمن پوستی توسط این انگل داخل سلولی است(۱). اکثر نژادهای موش مانند CH3، C57BL/6 و CBA مقاوم به عفونت با لشمانیا هستند. درمقابل، برخی نژادهای دیگر مانند BALB/c به این انگل حساس بوده و پس از ایجاد زخم‌های پوستی بزرگ و غیربهبودیابنده، سرانجام انگل در تمام بدن حیوان پخش می‌شود(۲و۳). نژادهای مقاوم موش در عفونت، پاسخ حفاظتی ازنوع Th 1(T helper type 1) بروز می‌دهند که با فعال‌سازی ماکروفاژها موجب حذف انگل و بهبود عفونت می‌شود. وجه مشخصه این نوع پاسخ ایمنی تولید مقدار زیاد IFN-γ (Interferon gamma) است. در مقابل، در موش‌های حساس(مانند BALB/c) پاسخ ازنوع Th2 (T helper type 2) ایجاد می‌شود که سبب تولید پادتن بر علیه انگل می شود، اما این پاسخ اثر حفاظتی در برابر عفونت لشمانیا ندارد. مشخصه این نوع پاسخ تولید مقدار زیاد IL-4 (Interleukin- 4) است(۶-۴). مرفین و ترکیبات اپیوئیدی علاوه بر خواص ضددرد و تاثیری که بر خلق وخو و رفتار دارند فعالیت‌های مختلف ایمنی را نیز تعدیل می‌کنند. نشان داده شده که پپتیدهای اپیوئیدی اندوژن مانند β- اندورفین اغلب اثر مهاری بر ایمنی سلولی دارند(۷). مرفین برخی پارامترهای ایمنی را نیز سرکوب می‌کند(۸). با این وجود غلظت‌های مختلف مرفین تاثیر متفاوت بر دستگاه ایمنی دارند و در حالی‌که دوز پایین مرفین سبب افزایش تولید GM-CS (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor) و M-CSF (Monocyte Colony Stimulating Factor) می‌شود، دوز بالای آن تولید این سیتوکین‌ها را کاهش می‌دهد(۹). گزارش‌ها حاکی از آن است که مرفین در حیوانات

www.SID.ir

۱. کرمانشاه، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی ۲. کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده داروسازی

Archive of SID

آزمایشگاهی موجب حساس‌شدن نسبت به برخی عفونت‌های میکروبی و انگلی شامل لیستریا منوسیتوژنز(۱۰)، استرپتوکوک پنومونیه(۱۱)، کلبسیلا پنومونیه(۱۲) و توکسوپلاسما گوندی (۱۳) می‌شود. با این وجود هنوز مطالعه‌ای در خصوص تاثیر مرفین بر عفونت لشمانیا ماژور انجام نشده است. این مطالعه برای بررسی تاثیر تجویز حاد مرفین بر حساس‌شدن موش‌های نژاد C57BL/6 و BALB/c به لشمانیوز انجام شده‌است.

مواد و روش‌ها

حیوان: دراین مطالعه از موش های نر نژاد C57BL/6 و نژاد BALB/c در محدوده وزنی به ترتیب ۱۸-۱۶ gr و ۲۰-۱۸ gr و محدوده سنی ۸-۶ هفتگی استفاده شد. تمام موش‌ها از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و درحیوانخانه با درجه حرارت محیط (۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد) و چرخه نور استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند، به آب وغذای کافی دسترسی داشته و از بستر استریل برخوردار بودند. این حیوانات برای تطابق با شرایط جدید پیش ازشروع آزمایش به مدت ۲ هفته در حیوانخانه نگهداری شدند. موش‌های هر نژاد به ۵ گروه، هرگروه شامل ۵ سر موش، تقسیم شدند.

انگل: انگل لشمانیا ماژور (کد بین الملل: WRHO/IR/75/ER) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد و درمحیط کشت RPMI 1640 غنی شده با ۲۰٪ سرم جنین گاوی (FBS)، ۱۰ mM بافر هپس، 2 mM ال- گلوتامین، ۲ گرم Na HCO3، ۱۰۰۰۰ Unit/ml پنی‌سیلین و ۱۰۰ µg/ml استرپتومایسین کشت داده شد.

آلوده‌سازی حیوان: برای آلوده‌سازی حیوانات از پروماستیگوت انگل لشمانیا ماژور درفاز ایستایی رشد انگل استفاده شد. فاز ایستایی، زمانی است که انگل حداکثر رشد را پشت سر گذاشته و رشد آن متوقف شده است. به هرحیوان یک میلیون پروماستیگوت لشمانیا ماژور به کمک سرنگ هامیلتون به‌صورت زیرجلدی به کف یک پای‌عقبی تزریق‌شد.

دارو: تجویز نالوکسان هیدروکلراید (تولید دارو ایران) و مرفین سولفات (داروپخش ایران) در۲ نوبت انجام شد.

تجویز مرفین به صورت زیر جلدی یک نوبت در روز صفر (۲ ساعت بعد ازتزریق انگل) و نوبت دوم ۱۵ روز پس از آلودگی با انگل انجام شد. تجویز نالوکسان (نیم ساعت قبل از تجویز مرفین) در روز صفر و پانزدهم، به صورت داخل صفاقی انجام شد. الگوی تجویز دارو به این صورت بود که در هریک از دو نژاد موش، به اعضای یک گروه، ۲mg/kg مرفین، گروه دوم ۲mg/kg مرفین + ۴ mg/kg نالوکسان، گروه سوم ۱۰mg/kg مرفین، گروه چهارم ۱۰mg/kg مرفین + ۲۰mg/kg نالوکسان و گروه پنجم به‌عنوان کنترل، سرم فیزیولوژی تجویز شد.

تعیین اندازه واکنش موضعی: تزریق انگل در هر دو نژاد موش منجر به ایجاد واکنش موضعی در محل تزریق انگل می‌شود. این واکنش قابل اندازه‌گیری است. پس از ظاهرشدن واکنش موضعی در محل تزریق انگل ضخامت پای محل تزریق انگل که بواسطه واکنش مذکور متورم شده بود، هفته‌ای یک‌بار به کمک ابزار کولیس و همزمان، به‌عنوان کنترل، ضخامت پای مقابل اندازه‌گیری شده درصد افزایش اندازه واکنش موضعی طبق معادله زیرمحاسبه شد:

۱۰۰× [(ضخامت پای مقابل) /(ضخامت پای مقابل) – (ضخامت پای مورد تزریق انگل)]

به این ترتیب، درصد افزایش ضخامت پای محل تزریق انگل به‌عنوان معیاری از افزایش اندازه واکنش در طول دوره اندازه‌گیری تعیین شد. اندازه‌گیری در موش‌های BALB/c به مدت ۷ هفته و در نژاد C57BL/6 به‌مدت ۹ هفته انجام شد.

محاسبه آماری: تجزیه وتحلیل داده‌های آماری با روش آنالیز واریانس (ANOVA) و استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون Tukey انجام شد و $P<0.05$ مبنای معنی‌داربودن قرار گرفت.

نتایج

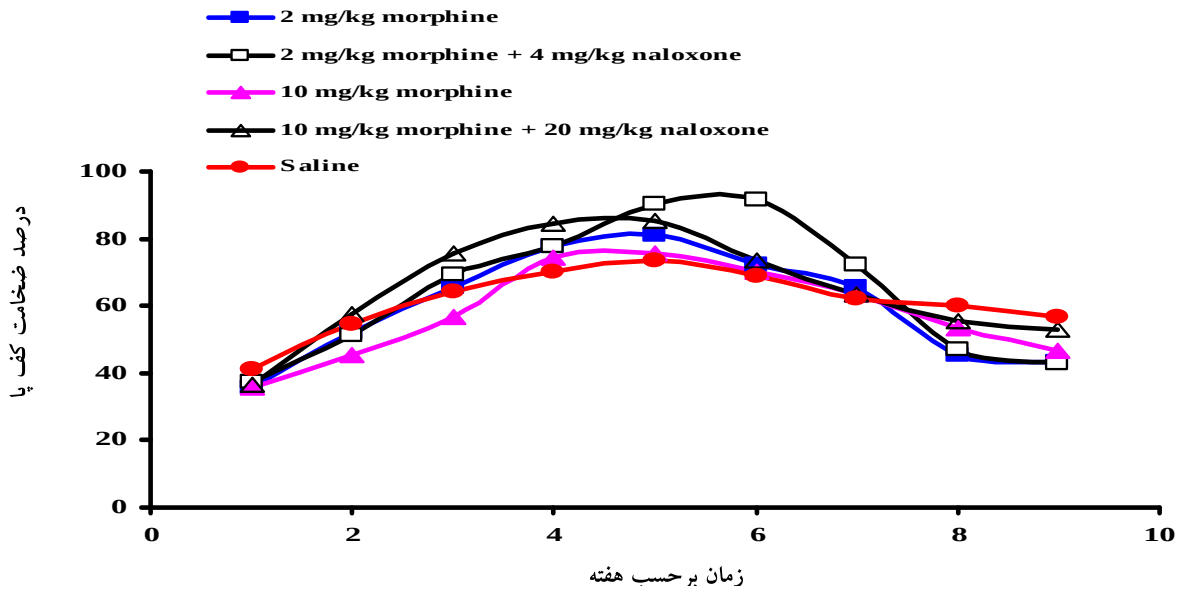
مرفین واکنش موضعی در موش های BALB/c را تحت تاثیر قرار می‌دهد

واکنش موضعی در محل تزریق انگل، در کف پای عقبی هر دو نژاد C57BL/6 و BALB/c در حدود ۱۵ روز پس از تزریق انگل ظاهر شد. روند تغییر اندازه واکنش و سرنوشت نهایی آن در دو نژاد کاملا متفاوت بود. درموش‌های نژاد

www.SID.ir

Archive of SID

C57BL/6، واکنش موضعی در تمام موش‌ها(صرف نظر از دوز مرفین یا دریافت نالوکسان) تا هفته پنجم اندازه‌گیری، به‌صورت مشابه با شیب ملایمی افزایش یافت سپس سیر نزولی طی کرده و تا هفته نهم به شکل طبیعی و اولیه نزدیک شد (شکل ۱). در هر یک از اعضای این نژاد، واکنش موضعی کمتر از ۲ برابر افزایش یافت و در پایان نیز عارضه خاصی بر جا نگذاشت. به عبارت بهتر تجویز مرفین در دو دوز بالا (۱۰mg/kg) و پایین (۲mg/kg) و تجویز این دو دوز همراه با نالوکسان تاثیر محسوسی بر واکنش موش‌های نژاد C57BL/6 نسبت به عفونت با لشمانیا ماژور نداشت.



شکل ۱: اثر تجویز حاد مرفین بر واکنش موضعی نسبت به لشمانیا ماژور در موش‌های نژاد C57BL/6. موش‌ها در دو نوبت (همزمان با تجویز انگل و پانزده روز بعد) تحت تجویز مرفین یا مرفین + نالوکسان قرار گرفتند. همزمان با اولین دوز مرفین یک میلیون پروماستیگوت لشمانیا به کف یک پای موش‌ها تجویز شد. واکنش موضعی به‌مدت ۹ هفته اندازه‌گیری شد و مطابق معادله زیر محاسبه گردید:

۱۰۰× [(ضخامت پای مقابل) /(ضخامت پای مقابل)−(ضخامت پای مورد تزریق انگل)]

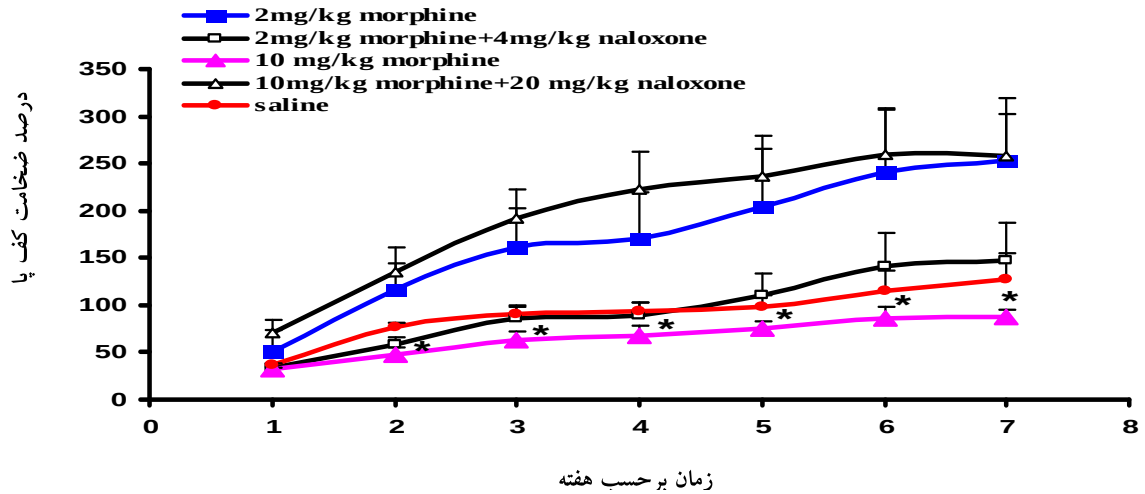
اطلاعات به صورت میانگین ± ا نحراف معیار برای تعداد ۶-۵ سر موش در هر گروه بیان شده است.

در موش‌های نژاد BALB/c برخلاف موش‌های نژاد C57BL/6، واکنش موضعی از زمان آشکار شدن تا پایان ۷ هفته اندازه‌گیری شده در تمام گروه‌ها(با اندکی تفاوت) مرتباً افزایش اندازه داشت، تا چند برابر افزایش یافت و اغلب منتهی به نکروز و گاهی قطع اندام شد. با این وجود، میزان این افزایش در تجویز مقادیر مختلف مرفین یا مرفین + نالوکسان یکسان نبود و تفاوت قابل توجه داشت(شکل ۲). درحالی‌که حیوانات دریافت کننده ۲mg/kg مرفین (گروه ۱) و ۱۰mg/kg مرفین + ۲۰mg/ kg نالوکسان (گروه ۴) در یک روند مشابه ، بیشترین افزایش اندازه را نشان دادند، موش‌های دریافت کننده دوز بالای مرفین (۱۰ mg/kg یا گروه سه) کمترین افزایش را داشتند به‌نحوی که تفاوت با موش‌های گروه ۴ قابل توجه بود($P<0.05$). به این ترتیب تجویز دوز پایین مرفین (۲mg/kg) سبب تشدید واکنش و تجویز دوز بالا (۱۰mg/kg) باعث تخفیف واکنش موضعی شد. تاثیر دوز پایین مرفین با تجویز نالوکسان قابل برگشت بود یعنی تجویز نالوکسان سبب حذف اثر مرفین و برگشت آن به حد طبیعی شد(گروه ۲). در مقابل، در دوز بالای مرفین، تجویز نالوکسان ضمن حذف اثر مرفین سبب تشدید واکنش موضعی و ارتقای آن به حد واکنش حاصل از دوز پایین مرفین شد که تفاوت محسوسی با واکنش ناشی از دوز بالای مرفین داشت. از طرف دیگر روند تغییر اندازه واکنش موضعی در موش‌های کنترل(تجویز سرم فیزیولوژی) و موارد تجویز ۲mg/kg مرفین+ ۴mg/ kg نالوکسان (گروه ۲) مشابه و بیش از واکنش

www.SID.ir

Archive of SID

در گروه ۳ بود. در کل، میزان واکنش و سیر افزایش آن در موش‌های گروه ۱ و ۴ بیش از گروه کنترل، گروه ۲ و ۳ بود و شدت و حدت بیشتری داشت و اغلب منتهی به نکروز یا حتی قطع اندام در اعضای این دو گروه شد. در مقابل، در گروه سه (دریافت کننده ۱۰mg/kg مرفین) واکنش محل تزریق انگل در مدت اندازگیری افزایش مختصری نشان داد ولی منتهی به نکروز یا عارضه دیگری نشد در حالی‌که شدیدترین واکنش مربوط به اعضای گروه ۴ بود. اعضای گروه ۳ در مقایسه با سایر گروه‌ها خفیف‌ترین واکنش را نشان دادند.



شکل ۲: اثر تجویز حاد مرفین بر واکنش موضعی نسبت به لشمانیا ماژور در موش‌های نژاد BALB/c .

موش‌ها در دو نوبت (همزمان با تجویز انگل و پانزده‌روز بعد) تحت تجویز مرفین یا مرفین+ نالوکسان قرار گرفتند. همزمان با اولین دوز مرفین یک میلیون پروماستیگوت لشمانیا به کف یک پای موش‌ها تجویز شد. واکنش موضعی بمدت ۷ هفته اندازه‌گیری شد و مطابق معادله زیر محاسبه گردید:

۱۰۰× [(ضخامت پای مقابل) /(ضخامت پای مقابل)- (ضخامت پای مورد تزریق انگل)]

اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار برای تعداد ۶-۵ سر موش در هر گروه بیان شده است. واکنش موضعی در گروه.سه (دریافت‌کننده ۱۰mg/kg مرفین) خفیف‌تر از همه گروه‌ها بوده و پس از رشد اولیه تغییر محسوسی نداشت، اما این تفاوت تنها با گروه چهار (دریافت کنندهkg ۱۰mg/ مرفین + ۲۰mg/ kg نالوکسان) از نظر آماری معنی دار بود (P<0.05).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در موش‌های نژاد C57BL/6 تجویز حاد مرفین بر واکنش حیوان و مقاومت آن نسبت به عفونت با لشمانیا ماژور اثر محسوسی ندارد. در مقابل در موش‌های نژاد BALB/c سبب تاثیر دو فازی و وابسته به دوز بر واکنش موضعی می‌شود. در موش‌های این نژاد در حالی‌که تجویز دوز پایین مرفین (۲mg/kg) سبب تشدید واکنش موضعی و افزایش حساسیت نسبت به انگل در مقایسه با گروه دریافت کننده سرم فیزیولوژی شد، تجویز دوز بالای مرفین (۱۰mg/kg) سبب کاهش حساسیت حیوان و تخفیف واکنش موضعی نسبت به گروه سرم فیزیولوژی شد.

نتایج این مطالعه، مشابه مطالعات قبلی، نشان داد که موش‌های نژاد C57BL/6 مقاوم به عفونت با لشمانیا ماژور هستند اما موش‌های نژاد BALB/c به عفونت با این انگل حساسند. از طرف دیگر در حالی‌که تجویز حاد غلظت‌های مختلف مرفین اثری بر واکنش نژاد C57BL/6 نسبت به عفونت با انگل لشمانیا نداشت، بر واکنش موش‌های نژاد BALB/c موثر بود به‌نحوی که دوز کم مرفین سبب تشدید واکنش و دوز بالای آن سبب مهار واکنش در مقایسه با گروه کنترل (دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی) شد. تفاوت این دو نژاد در پاسخ به تجویز حاد مرفین می‌تواند ناشی از تفاوت در ژنتیک و نیز تفاوت در سیستم ایمنی آنها باشد. در تایید این مطلب، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در موش‌های نژاد BALB/c تجویز anti-

www.SID.ir

Archive of SID

CTLA-4 سبب تشدید عفونت با لشمانیا ماژور می‌شود اما اثری بر واکنش‌موش نژادC57BL/6 ندارد(١٤).

مرفین تاثیر متفاوت بر پارامترها و سلول‌های ایمنی دارد که نه تنها به دوز آن بلکه به نحوه تجویز(حاد یا مزمن)، شرایط تزریق، نوع و نژاد حیوان و عوامل دیگر بستگی دارد. در تایید این نکته در مطالعه‌ای در سال ١٣٧٩ در اهواز، نشان داده شد که تجویز موضعی اپیوم(تریاک) که مهم‌ترین آلکالوئید آن مرفین است در محل زخم سالک در افراد انسانی، اثر محسوسی در بهبود این زخم ندارد(١٥). همچنین، تجویز یک دوز مرفین به‌میزان ٢٠mg/kg، ٥،١٠،١٥ قبل از حساس‌سازی در موش‌های صحرایی نسبت به دی نیتروفلوروبنزن (DNFB)، تاثیری بر واکنش حیوان در مواجهه مجدد با این ماده و واکنش DTH حاصل از آن ندارد، اما پس ازآنکه حیوان حساس شد، تجویز مرفین، به‌صورت وابسته به دوز سبب افزایش واکنشDTH بدنبال تماس با این ماده شده ونیز سبب افزایش تولید IFN-γ می‌شود. جالب این‌که بیشترین واکنش و بالاترین میزان تولید IFN-γ در دوز ٢٠mg/kg ایجاد شده‌است(١٦). در مطالعه ما نیز، تجویز دوز بالای (١٠mg/kg) مرفین در موش‌های BALB/c سبب تخفیف عفونت لشمانیا شد.

تاثیر دو فازی و وابسته به دوز مرفین در مطالعات دیگر نیز گزارش شده هرچند نتایج آنها و تضاد یافته‌های مطالعه ماست. در مطالعه Singal در سال ٢٠٠٣ بر هامستر تجویز دوز پایین مرفین (٢/٥mg/kg– ١/٧٥) به‌صورت دو دوز (یک دوز همزمان با تجویز انگل و دوز دوم درروز ١٥ بعد از تجویز اول) سبب مهار عفونت لشمانیا دنووانی شد، در حالی‌که تجویز دوز بالا (٥٠mg/kg و٢٠) سبب تشدید عفونت در حیوان می‌شود(١٧). همچنین، این محقق در مطالعه دیگری با استفاده از موش نژاد BALB/c و انگل لیشمانیا دنووانی نتایج مشابهی بدست آورده و اعلام کرد در حالی‌که اثر دوز پایین مرفین با تجویز نالوکسان قابل برگشت است، تاثیر دوز بالای مرفین با نالوکسان قابل کنترل نیست(١٨). گرچه شرایط مطالعه و نوع انگل در مطالعه ما و این دو مطالعه یکسان نیست ولی این یافته‌ها نشان می‌دهد که مرفین به‌صورت وابسته به دوز قادر است آثار متضادی بر حساسیت حیوان در برابر یک بیماری عفونی اعمال کند. از طرف دیگر بایستی در نظر داشت که این اثر مرفین فقط در برخی عفونت‌ها و برخی نژادها دیده شده‌است. به‌علاوه اثر مهاری یا تشدیدکنندگی مرفین بر یک بیماری عفونی، در تجربه‌های مختلف، دوزهای متفاوت و گاه متضاد حاصل شده‌است. در مطالعه‌ای در سال ٢٠٠٦ نشان داده شد که تزریق مرفین به‌میزان ١٠٠mg/kgبه مدت ١٤ روز باعث افزایش حساسیت موش‌های نژاد BALB/c نسبت به عفونت با لیستریا مونوسیتوژنز و سالمونلا انتری‌تیدیس نیز انتشار عفونت و مرگ حیوان‌ها می‌شود در حالی‌که تاثیری بر حساسیت حیوان نسبت به عفونت با شیگلا فلکس‌نری، یرسینیا انتری‌کولی‌تیکا و اشریشیا کولی نداشته‌است(١٠) اما تزریق مرفین با دوز 440mg/kg سبب بیماری‌زایی اشرشیاکولی شد(١٩). همچنین، در مطالعه دیگری نشان داده شد تجویز مرفین به صورت ٤ روز در میان به‌مدت ٤٢ روز تاثیری بر پاسخ هومورال به آنتی‌ژن باکتری و ویروسی و مقاومت حیوان نسبت به میکروب‌های که حیوان نسبت به آنها ایمن شده ندارد(٢٠). به این ترتیب تاثیر مرفین بر سیستم ایمنی نه تنها به نژاد حیوان، شرایط و وضعیت سیستم ایمنی، بلکه به نوع عفونت و دوز مرفین وابسته بوده و بدون توجه به این عوامل نمی‌توان اثر مرفین را پیش‌بینی کرد. اما به هرحال بایستی توجه داشت که اپیوئیدها از جمله مرفین، به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم و از راه اثر بر دستگاه عصبی مرکزی و افزایش میزان سطح کورتیکواستروئیدها بر سیستم ایمنی موثرند اما میزان این تاثیر و نوع آن وابسته به عوامل مختلف است که در تفسیر نتایج بایستی مورد توجه قرار گیرد.

در کل نتایج این مطالعه نشان داد که مرفین می‌تواند به‌صورت دو- فازی و وابسته به دوز، بر واکنش موش‌های نژاد BALB/c نسبت به عفونت لشمانیا ماژور موثر باشد اما تأثیری بر واکنش موش‌های نژاد C57BL/6 نسبت به عفونت با این انگل ندارد. این مطالعه و بررسی‌های مشابه می‌تواند اطلاعات ما را در خصوص اثر اپیوئیدها افزایش داده و راه را برای استفاده منطقی و مناسب این مواد در مقاصد درمانی و موارد مشابه فراهم سازد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Reiner SL, Locksley RM. The Regulation of Immunity to Leishmania Major. Annu Rev Immunol 1995; 13: 151-77.

2. Detolla LJ, Scott PA, Farrell JP. Single Gene Control Of Resistance To Cutaneous Leishmaniasis In Mice. Immunogenetics 1981; 14(1-2): 29-39.

3.Howard JG, Hale C, Chan-Liew WL. Immunological Regulation of Experimental Cutaneous Leishmaniasis. 1. Immunogenetic Aspects of Susceptibility to Leishmania Tropica In Mice. Parasite Immunol 1980; 2(4): 303-14.

4.Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, Coffman RL, Locksley RM. Reciprocal Expression of Interferon Gamma or Interleukin 4 during the Resolution or Progression of Murine Leishmaniasis. Evidence for Expansion of Distinct Helper T Cell Subsets. J Exp Med 1989; 169(1): 59-72.

5.Locksley RM, Heinzel FP, Sadick MD, Holaday BJ, Gardner KD Jr. Murine Cutaneous Leishmaniasis: Susceptibility Correlates With Differential Expansion Of Helper T-Cell Subsets. Ann Inst Pasteur Immunol 1987; 138(5): 744-9.

6.Scott P, Natovitz P, Coffman RL, Pearce E, Sher A. Immunoregulation Of Cutaneous Leishmaniasis. T Cell Lines That Transfer Protective Immunity Or Exacerbation Belong To Different T Helper Subsets And Respond To Distinct Parasite Antigens. J Exp Med 1988; 168(5): 1675-84.

7.Manfredi B, Sacerdote P, Bianchi M, Locatelli L, Veljic-Radulovic J, Panerai AE. Evidence For An Opioid Inhibitory Effect On T Cell Proliferation .J Neuroimmunol 1993; 44(1): 43-8.

8. Page G G. Immunologic Effects of Opioids In The Presence Or Absence Of Pain. J Pain Symptom Manage 2005; 29(5 Suppl): S25-31.

9. Singal P, Singh PP. Leishmania Donovani Amastigote Component-Induced Colony-Stimulating Factor Production By Macrophages: Modulation By Morphine. Microbes Infect 2005; 7(2): 148-56.

10.Asakura H, Kawamoto K, Igimi S, Yamamoto S, Makino S. Enhancement Of Mice Susceptibility To Infection With Listeria Monocytogenes By The Treatment Of Morphine. Microbiol Immunol 2006; 50(7): 543-7.

11. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine Impairs Host Innate Immune Response and Increases Susceptibility To Streptococcus Pneumoniae Lung Infection. J Immunol 2005; 174(1): 426-34.

12.Tubaro E, Borelli G, Croce C, Cavallo G, Santiangeli C. Effect Of Morphine On Resistance To Infection. J Infect Dis 1983; 148(4): 656-66.

13.Chao CC, Sharp BM, Pomeroy C, Filice GA, Peterson PK. Lethality Of Morphine In Mice Infected With Toxoplasma Gondii. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252(2): 605-9.

14.Heinzel FP, Maier RA Jr. Interleukin-4-Independent Acceleration Of Cutaneous Leishmaniasis In Susceptible BALB/C Mice Following Treatment With Anti-CTLA4 Antibody. Infect Immun 1999; 67(12): 6454-60.

15. Mapar MA, Kavoosi H, Dabagh MA. Assesment Of Topical Opioid In Traetment Of Cutaneous Leishmaniasis, Ahvaz University Of Medical Sciences, 1379 {Text In Persian}, Available From: Http://Asp.Irteb.Com/Article/Article.Aspx?Page=9.

16. Nelson CJ, How T, Lysle DT. Enhancement Of The Contact Hypersensitivity Reaction By Acute Morphine Administration At The Elicitation Phase. Clin Immunol 1999; 93(2): 176-83.

17.Singal P, Kinhikar AG, Singh S, Singh PP. Neuroimmunomodulatory Effects Of Morphine In Leishmania Donovani-Infected Hamsters. Neuroimmunomodulation 2002; 10(5): 261-9.

18.Singh PP, Singal P. Morphine-Induced Neuroimmunomodulation In Murine Visceral Leishmaniasis: The Role(S) Of Cytokines And Nitric Oxide. J Neuroimmune Pharmacol 2007; 2(4): 338-51.

19.Bhaskaran M, Reddy K, Sharma S, Singh J, Radhakrishnan N, Kapasi A, Singhal Pc. Morphine-Induced Degradation Of The Host Defense Barrier: Role Of Macrophage Injury. J Infect Dis 2001; 184(12): 1524-31.

20.Molitor TW, Morilla A, Risdahl JM, Murtaugh MP, Chao CC, Peterson PK. Chronic Morphine Administration Impairs Cell-Mediated Immune Responses In Swine. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260(2): 581-6.

www.SID.ir

Archive of SID

Effect of Morphine on Leishmania Major Infection in BALB/c and C57BL/6 Mouse Strains

*Gorgin Karaji A.(Ph.D.)[1]- Shabani S.(M.D.)[2]-Akbari M.(M.D.)[2]

***Corresponding Address:** Department of Immunology, Faculty of Medicine, Daneshgah Ave, Kermanshah, IRAN

E-mail: ali4459@gmail.com

Received: 17/Aug/2010 Accepted: 19/Nov/2010

Abstract

Introduction: Morphine effect on reaction to some microbial infections by modulation of immune response.

Objective: To evaluate the effect of acute morphine injection on Leishmania major infection in sensitive (BALB/c) and resistant (C57BL/6) mouse strains.

Materials and Methods: In this experimental study, a low dose (2mg/kg) and a high dose (10mg/kg) of morphine in two doses were injected to two groups of each mouse, the first concordant with parasite inoculation and the second 15 days later (N=5 for each group). As controls, groups of mice received naloxone before injections of morphine and also a group of mice received saline. Local reaction at the site of parasite inoculation was measured once a week.

Results: Local reaction at the site of parasite inoculation increased till fifth week, then decreased and back to the normal size, In contrast, local reaction increased continuously and became multiple in control groups and mice which received low dose morphine. Local reaction did not increase substantially in mice which injected with 10mg/kg morphine so that there was a significantly difference between them and control group ($P<0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that acute morphine injection didn't have a significant effect on the reaction to infection with Leishmania major of C57BL/6 mice, but had a biphasic dose-dependent effect on BALB/c mice reaction to infection with this parasite.

Key words: Drug Therapy/ Leishmania/ Mice/ Morphine/ Treatment Outcome

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 78, Pages: 1-7

www.SID.ir

1. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Daneshgah Ave., Kermanshah, IRAN
2. Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, IRAN