

اثر ضد دردی عوامل گابائترژیک و تأثیر آن بر تولرانس مرفین در درد حاصل از گره زدن عصب سیاتیک

میترا محمودی^۱، محمدرضا زرین دست^۲

۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی مازندران، دانشکده پزشکی ساری، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

چکیده

در تحقیق حاضر اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ها گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) بر درد حاصل از بستن عصب سیاتیک در موش سوری مطالعه شده است. اثر ضد دردی مرفین یا آگونیست‌های گیرنده‌های گابا در روز چهاردهم بعد از بستن یک طرفه عصب سیاتیک توسط آزمون صفحه داغ بررسی شده است. تزریق صفاقی مقادیر مختلف مرفین (۹ mg/kg و ۶ و ۳)، موسیمول (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) یا باکلوفن (۵ mg/kg و ۲/۵، ۱)، اثر ضد دردی وابسته به مقدار در موش‌های سالم و موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده، نشان داده‌اند که اثر ضد دردی مرفین فقط در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده به صورت معنی‌دار کمتر از موش‌های سالم بوده است. اثر ضد دردی موسیمول و باکلوفن در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده به ترتیب توسط آنتاگونیست‌ها، بیکوکولین و CGP35348 کاهش یافته است. مصرف مقادیر مختلف موسیمول یا باکلوفن همراه با مرفین ۳ mg/kg در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده، سبب افزایش اثر ضد دردی مرفین شده است. تجویز زیر پوستی مقادیر مختلف نالوکسون (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) قبل از موسیمول یا باکلوفن در موش‌های با عصب سیاتیک بسته شده سبب کاهش اثر ضد دردی موسیمول و باکلوفن به ترتیب از طریق گیرنده‌های گابا A و گابا B می‌شود و حداقل قسمتی از اثر ضد دردی ایجاد شده توسط تحریک گیرنده گابا A از طریق گیرنده‌های اویوئیدی وساطت می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اثر ضد دردی، موسیمول، باکلوفن، محدودیت عصب سیاتیک، موش سوری

مقدمه

آنها ضد دردی می‌باشد [۹].
گابا ممکن است بر خاصیت ضد دردی مخدرها
اثرگذاری نماید [۱۸، ۱۳]. تداخل و باهم قرار گرفتن
گیرنده‌های مخدر و گیرنده‌های گابا در CNS منجر به
انجام مطالعات زیادی به منظور درک ارتباط میان

گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) به عنوان یک میانجی
شیمیایی مهارى در سیستم اعصاب مرکزی پستانداران
مشخص شده است. گابا به سه نوع گیرنده به نام‌های گابا A،
گابا B و گابا C اتصال می‌یابد [۲۰]. عوامل گابائترژیک
اعمال فارماکولوژیک زیادی را به عهده دارند که از جمله

سیستم‌های اویپوئیدی و گابائترژیک شده است [۲۸، ۲۴].

دردهای عصبی که به دلیل صدمه به اعصاب ایجاد می‌شوند، می‌توانند سبب حساسیت بیشتر به تحریکات درد و ایجاد Hyperalgesia و نیز حساسیت بیشتر تحریکات غیردردی و بروز Allodynia شوند و تغییرات نوروپلاستیک در نخاع ایجاد نمایند که از جمله آنها افزایش ترشح میانجی‌های عصبی چون دینورفین و یا کاهش ترشح گابا می‌باشد [۲۷، ۲۱ و ۵].

به دلیل پاسخ ضعیف این دردهای عصبی به اویپوئیدها، درمان این گونه دردهای عصبی مقاوم، در بیماران با مشکل مواجه شده است [۱۶ و ۱۱]. یک مدل حیوانی ایجاد نوروپاتی مزمن یک طرفه، محدود ساختن عصب سیاتیک می‌باشد که قبلاً مطالعه شده است [۲۷ و ۵]. در تحقیق حاضر مکانیسم مداخله عوامل گابائترژیک در درد عصبی و تأثیر این سیستم بر اثر ضد درد مرفین در موش‌های سوری با عصب سیاتیک بسته شده (Unilateral Chronic Constriction Injury of Sciatic nerve = CCI) مطالعه شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: برای انجام این تحقیق، از موش‌های سوری نر به وزن تقریبی ۲۵-۲۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه گردیده، استفاده شد. موش‌ها به تعداد ۹ سر در هر قفس در شرایط حرارت محیطی ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) و دوره نوردی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و دسترسی کافی به آب و غذا را به استثنای زمان انجام آزمایشات داشتند. هر حیوان تنها یک بار مورد استفاده قرار می‌گرفت و پس از انجام آزمون مربوطه حذف می‌گردید.

روش ایجاد نوروپاتی محیطی: در سال ۱۹۸۸، Xie و Bennet مدلی را جهت ایجاد دردهای نوروپاتیک ارائه

دادند که از آن زمان تا به امروز در بسیاری از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است. در پژوهش اخیر از همان مدل با کمی تغییر استفاده شده است [۱]. پس از بیهوشی حیوانات توسط تیوپنتال سدیم ($80-40 \text{ mg/kg i.p.}$) و ثابت نمودن حیوان بر تخته تشریح، موهای پوست پای راست در ناحیه محل برش به اندازه ۲ سانتیمتر مربع با قیچی چیده و موضع برش با الکل ۷۰٪ ضد عفونی گردید. عصب سیاتیک از ناحیه فرورفتگی بین استخوان ران و شیار نخاعی عبور می‌کند. در این ناحیه شیار ظریفی ایجاد کرده و عضله برش داده شد. بلافاصله در زیر محل برش، عصب سیاتیک که رشته سفید رنگ و نسبتاً قطوری است، دیده می‌شود. بافت پیوندی اطراف عصب را جدا نموده و با قرار دادن سوند در زیر آن با استفاده از یک رشته سیم مسی نازک عصب بسته می‌شد (گروه‌ای کاملاً مماس روی عصب) و متعاقب آن عصب جای خود قرار می‌گرفت. سپس عضلات و پوست را بخیه زده و حیوان به حال خود رها می‌شد تا به تدریج دژنره شدن عصب به صورت مزمن ایجاد شود.

حیوانات گروه sham را نیز پس از جراحی و آشکار شدن عصب سیاتیک، بدون هیچگونه دستکاری در روی عصب سیاتیک، مجدداً بخیه زده و سپس حیوانات در گروه‌های جداگانه sham، CCI برای روز آزمایش نگهداری می‌شدند.

آزمون بی‌دردی: حساسیت نسبت به درد با استفاده از «آزمون صفحه داغ» با روش (Eddy و Leimbach, 1953) سنجیده می‌شد [۸]. حیوان روی یک صفحه داغ (قطر ۱۹ سانتیمتر) که توسط دیواره‌ای از جنس پلکسی گلاس (به ارتفاع ۱۲ سانتیمتر) محصور شده بود، قرار داده می‌شد. دستگاه دارای زمان سنج و ترموستات است. ترموستات در درجه حرارت $30 \pm 0.5^\circ\text{C}$ تنظیم شده بود و لیسیدن پاهای جلویی یا بالابردن پاهای عقبی (پرش) به عنوان رفتار

۹ mg/kg و ۶، ۳)، مقادیر مختلف موسیمول (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) و یا مقادیر مختلف باکلوفن (۵ mg/kg و ۲/۵، ۱) دریافت داشته‌اند و پاسخ ضد درد هر ۱۵ دقیقه به مدت ۷۵ دقیقه متعاقب تزریق سالین یا داروها با آزمون صفحه داغ اندازه‌گیری شده است.

ب- در آزمایش دوم، موش‌های سوری CCI تزریقات صفاقی حامل، مقادیر مختلف بیکوکولین (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) در حضور یا غیاب موسیمول (۲ mg/kg) دریافت داشته‌اند و پاسخ ضد درد در مدت ۷۵ دقیقه بعد از تزریق حامل یا آگونست ثبت شده است.

ج- در آزمایش سوم در موش‌های سوری CCI، تزریقات صفاقی سالین، مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۵۰ mg/kg و ۱۰۰) در حضور یا غیاب باکلوفن (۵ mg/kg) انجام شده است و پاسخ ضد درد در مدت ۷۵ دقیقه بعد از تزریق سالین یا آگونست اندازه‌گیری شده است.

د- در آزمایش چهارم موش‌های سوری CCI مقادیر مختلف موسیمول (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) یا باکلوفن (۳ mg/kg و ۲/۵، ۱) در حضور یا غیاب مرفین (۳ mg/kg) دریافت داشته‌اند. پاسخ ضد درد در مدت ۷۵ دقیقه بعد از تجویز داروها ثبت شده است.

ه- در آزمایش پنجم موش‌های سوری CCI مقادیر مختلف نالوکسون (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵) در حضور یا غیاب موسیمول (۲ mg/kg) یا باکلوفن (۵ mg/kg) دریافت کرده‌اند. پاسخ ضد درد در مدت ۷۵ دقیقه بعد از تجویز آگونست ثبت شده است.

تجزیه و تحلیل آماری: جهت تعیین وجود اختلاف بین گروه‌ها آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن آزمون Newman-Keuls استفاده شده و $P < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شده است. یک سری آزمون مقایسه‌ای با درجه آزادی یک، جهت ارزیابی تداخل میان

شاخص درد در نظر گرفته شد. در صورت عدم واکنش نسبت به درد، زمان پایان آزمایشی (Cut off) ۴۵ ثانیه در نظر گرفته شده و پس از طی این مدت حیوان از روی صفحه داغ برداشته می‌شد. بی‌دردی ایجاد شده توسط داروها دقیقاً در روز چهاردهم پس از بستن عصب سیاتیک، برای یک زمان ۷۵ دقیقه‌ای و به صورت هر ۱۵ دقیقه یک بار ثبت می‌شد و سپس در محاسبات به صورت درصد حداکثر پاسخ بی‌دردی (MPE%) بر اساس روش (Keil Delander, 1995) طبق فرمول ذیل برای هر موش محاسبه می‌شد [۱۹].

$$MPE\% = 100 \times \frac{[(\text{test-control latency}) - 45\text{s-control latency}]}{45\text{s-control latency}}$$

داروها: داروهای مورد استفاده شامل:

- ۱- موسیمول (سیگما، انگلستان)
- ۲- باکلوفن (سیاگایگی، سوئیس)
- ۳- بیکوکولین (+) (سیگما، انگلستان)
- ۴- CGP₃₅₃₄₈ (سیاگایگی، سوئیس)
- ۵- مرفین سولفات (تماد، ایران)
- ۶- نالوکسون هیدروکلراید (سیگما، USA)
- ۷- تیوپنتال سدیم (RHONE-POULENC RORER، فرانسه)

روش تجویز داروها: کلیه تزریقات به صورت داخل صفاقی انجام شده است به جز نالوکسون که زیر پوستی تجویز شده است. همه داروها به جز بیکوکولین که ابتدا قطره‌ای اسید استیک گلاسیال به آن اضافه شد در ۱۰ میلی‌لیتر سالین حل شدند. تزریق آنتاگونست‌ها ۳۰ دقیقه قبل از آگونست انجام شده است. فقط نالوکسون ۲۰ دقیقه قبل از آگونست‌ها تزریق شده است.

الف- در آزمایش اول گروه‌های مختلف موش‌های سوری سالم و CCI تزریقات صفاقی سالین، مقادیر مختلف مرفین

درمان یک و درمان دو انجام شده است و برای کنترل خطای نوع اول $\alpha = \frac{0.05}{3} = 0.017$ در نظر گرفته شده است.

نتایج

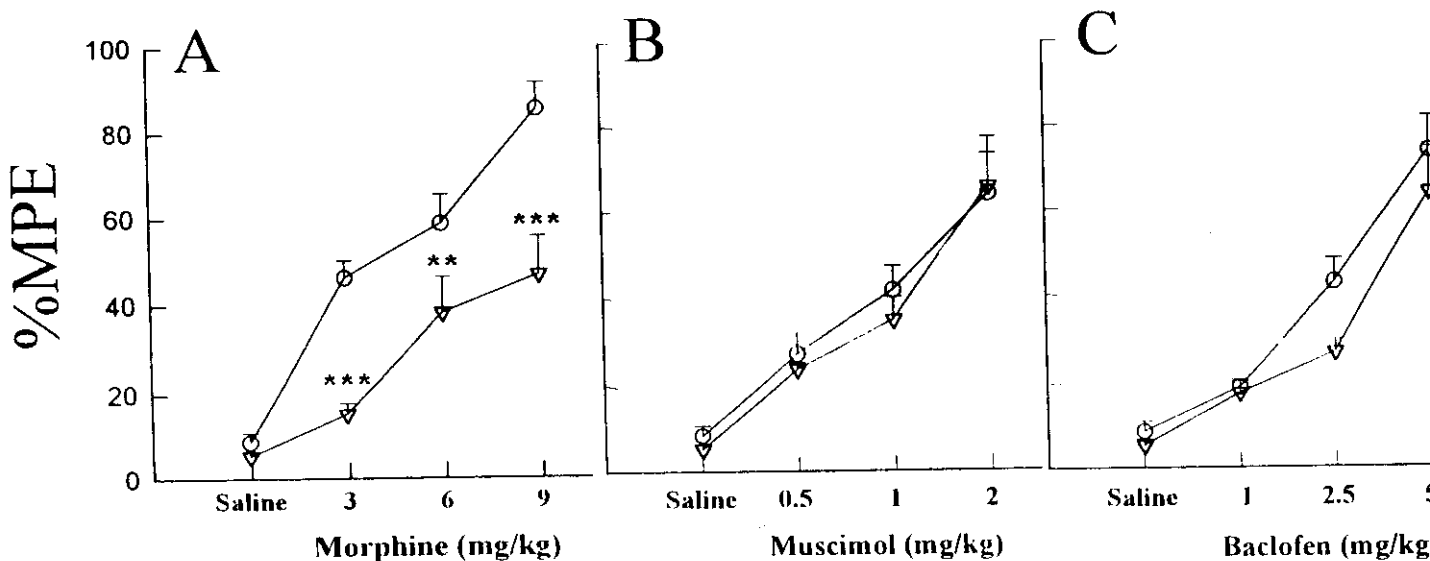
۱- اثرات ضد درد مرفین و آگونیسست‌های سیستم گابائرتزیک در موش‌های سوری سالم و CCI :

شکل ۱- (A, B, C) اثر ضد درد مرفین، موسیمول و باکلوفن را در موش‌های سوری سالم و CCI در آزمون صفحه داغ نشان می‌دهد.

شکل A اثر تزریق داخلی صفای مقادیر مختلف مرفین (۳، ۶ و ۹ mg/kg i.p.) در موش‌های سالم و CCI را نشان می‌دهد. ANOVA دو طرفه نشان دهنده اثر حاصل از بستن عصب سیاتیک می‌باشد [F(۱,۵۶)=۳۹/۶، P<۰/۰۰۰۱]. مقادیر مختلف مرفین

نیز ضد درد وابسته به مقدار نشان می‌دهد [F(۳,۵۶)=۳۶/۹، P<۰/۰۰۰۱] و تداخلی میان ضد درد مرفین و بستن عصب سیاتیک وجود دارد [F(۳,۵۶)=۳/۴۳، P<۰/۰۵] و نیز پاسخ‌دهی مرفین نسبت به درد در حیوانات CCI کاهش می‌یابد.

شکل B ضد درد ناشی از مقادیر مختلف موسیمول، آگونیسست گیرنده گابا A (۱ و ۲ mg/kg i.p.) را در موش‌های سالم و CCI نشان می‌دهد. آنوای دو طرفه تفاوتی را میان پاسخ‌دهی در موش‌های سالم و CCI نشان نمی‌دهد [F(۱,۵۶)=۰/۴۷، P<۰/۰۵] اما مقادیر مختلف موسیمول اثر ضد درد با [P<۰/۰۰۰۱]، [F(۳,۵۶)=۳۲/۳] را نشان می‌دهد. میان پاسخ‌دهی موسیمول و محدودیت عصب سیاتیک نیز تداخلی وجود ندارد [F(۳,۵۶)=۰/۱۷، P>۰/۰۵]. بیشترین پاسخ با مقدار ۲ mg/kg از موسیمول به دست آمده است.

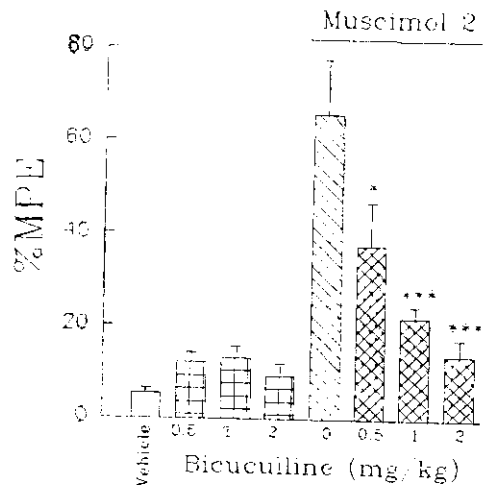
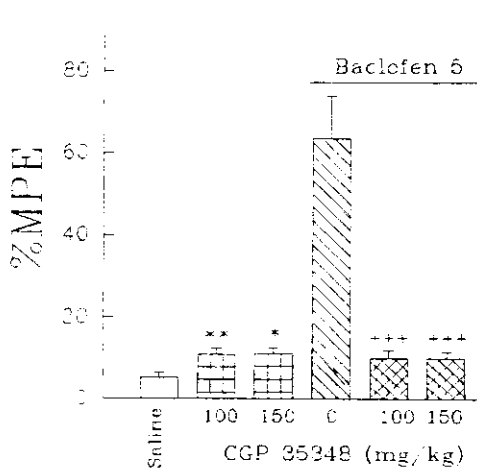


شکل ۱- (A, B & C) اثرات ضد درد مقادیر مختلف مرفین موسیمول و باکلوفن در موش‌های سوری سالم و موش‌هایی با عصب سیاتیک بسته شده در آزمون صفحه داغ را نشان می‌دهد. تجویز صفای مقادیر مختلف مرفین (A: ۳، ۶ و ۹ mg/kg)، موسیمول (B: ۰/۵، ۱ و ۲ mg/kg) و باکلوفن (C: ۱، ۲/۵ و ۵ mg/kg) در موش سوری انجام شده است. درصد حداکثر پاسخ (%MPE) نشان دهنده حداکثر پاسخ ضد درد در هر گروه می‌باشد. هر نقطه میانگین \pm انحراف معیار از %MPE بعد از تجویز داروها در حیوانات سالم (O) یا با عصب سیاتیک بسته (▽) می‌باشد. تعداد موش سوری برای هر نقطه ۸ نفر می‌باشد. $***P<۰/۰۰۱$ ، $**P<۰/۰۱$ تفاوت میان گروه‌ها با گروه کنترل که سالیین دریافت کرده است.

شکل ۲- نشان دهنده اثر مقادیر مختلف بیکوکلین آگونست گیرنده گابا A (۲ mg/kg i.p. و ۱، ۰/۵) به تنهایی یا قبل از موسیمول (۲ mg/kg i.p.) در موش‌های سوری CCI می‌باشد. آنوای دو طرفه تداخلی را میان پاسخ‌دهی موسیمول و بیکوکلین $[P < 0.0001]$ نشان می‌دهد. تحلیل‌های بعدی میان آن است که بیکوکلین به تنهایی اثر معنی‌دار ندارد ولی تجویز بیکوکلین قبل از موسیمول ضد دردی حاصل از موسیمول را کاهش می‌دهد.

شکل C ضد دردی مقادیر مختلف باکلوفن آگونست گیرنده گابا B (۵ mg/kg i.p. و ۲/۵، ۱) را نشان می‌دهد. آنوای دو طرفه میان آن است که بستن عصب سیاتیک تغییری معنی‌دار در پاسخ‌دهی حیوانات ایجاد نکرده است $[F(1,56)=3.8, P > 0.05]$. باکلوفن اثر ضد دردی وابسته به مقدار با $[F(3,56)=48.7, P < 0.0001]$ نشان داده است و تداخلی میان اثر باکلوفن و بستن عصب سیاتیک وجود ندارد $[F(3,56)=0.7, P > 0.05]$.

۲- اثرات آنتاگونست گیرنده‌های گابا بر ضد دردی ناشی از آگونست گیرنده‌های گابا در موش‌های سوری CCI :



شکل ۳- اثر CGP₃₅₃₄₈ در حضور یا غیاب باکلوفن در موش سوری با عصب سیاتیک بسته شده. تزریقات صفاقی حامل ۵ mg/kg (یک قطره اسید استیک گلاسیال در ۵ میلی‌لیتر سالین)، بیکوکلین (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵)، موسیمول (۲ mg/kg) یا مقادیر مختلف بیکوکلین ۳۰ دقیقه قبل از موسیمول انجام شده است. هر نقطه میانگین \pm انحراف معیار از %MPE بعد از تجویز CGP₃₅₃₄₈ یا باکلوفن می‌باشد. تعداد موش سوری برای هر نقطه ۸ سر می‌باشد. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ تفاوت میان گروه‌ها با گروه کنترل که سالین دریافت کرده است. $P < 0.001$ تفاوت میان گروه‌ها با گروه کنترل که باکلوفن دریافت کرده است.

شکل ۲- اثر بیکوکلین در حضور و غیاب موسیمول در موش سوری با عصب سیاتیک بسته شده. تزریقات صفاقی حامل ۵ mg/kg (یک قطره اسید استیک گلاسیال در ۵ میلی‌لیتر سالین)، بیکوکلین (۲ mg/kg و ۱، ۰/۵)، موسیمول (۲ mg/kg) یا مقادیر مختلف بیکوکلین ۳۰ دقیقه قبل از موسیمول انجام شده است. هر نقطه میانگین \pm انحراف معیار از %MPE بعد از تجویز بیکوکلین یا موسیمول می‌باشد. تعداد موش سوری برای هر نقطه ۸ سر می‌باشد. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ تفاوت میان گروه‌ها با گروه کنترل موسیمول است.

ماده مصرفی	سالمین	مرفین (۳ mg/kg)
سالمین	۵/۲۵±۱/۲۶	۱۵/۲۲±۲/۶۷
موسیمول	۰/۵ mg/kg	۲۸/۷۵±۴/۱۹
	۱ mg/kg	۵۷/۳۸±۸/۹۷ ***
	۲ mg/kg	۹۸/۱۱±۱/۸۹ ***
باکلوفن	۱ mg/kg	۳۵±۸/۰۲
	۱ mg/kg	۳۲/۸۹±۸/۶۵
	۵ mg/kg	۷۴±۱۱ ***

تزریقات صفاقی سالمین ۱۰ mg/kg، موسیمول (۲ mg/kg i.p. و ۱، ۰/۵) و باکلوفن (۵ mg/kg i.p. و ۱، ۲/۵) به تنهایی یا همراه با مرفین (۳ mg/kg i.p.) در موش سوری انجام شده است. هر نقطه میانگین ± انحراف معیار از درصد حداکثر پاسخ (MPE%) بعد از تجویز موسیمول یا باکلوفن می باشد. تعداد موش سوری برای هر نقطه ۸ سر می باشد.
 $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ تفاوت میان گروه ها با گروه کنترل است.

شکل ۳- مبین اثرات بی دردی ناشی از مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۵۰ و ۱۰۰ mg/kg i.p.) به تنهایی یا در حضور باکلوفن (۵ mg/kg i.p.) در حیوانات CCI می باشد. آنوای دو طرفه بیان گر تداخلی میان اثرات باکلوفن به تنهایی و باکلوفن در حضور CGP₃₅₃₄₈ می باشد [$P < 0.0001$]. تحلیل های بعدی نشان دهنده اثر ضد دردی CGP₃₅₃₄₈ به تنهایی است و آنتاگونیست گابا B قادر به کاهش اثر ضد دردی باکلوفن می باشد.

شکل ۴- (A، B) پاسخ ضد دردی آگونیست گیرنده های گابا را در حضور و غیاب آنتاگونیست گیرنده اوبیونیدی نشان می دهد.

شکل A نشان دهنده پاسخ ضد دردی موسیمول (۲ mg/kg i.p.) به تنهایی و یا در حضور مقادیر مختلف نالوکسون (۲ mg/kg S.C.، ۱، ۰/۵) است. آنوای یک طرفه تفاوتی معنی دار میان پاسخ موسیمول به تنهایی یا در حضور مقادیر مختلف نالوکسون را نشان می دهد [$F(3,28) = 9.96$ ، $P < 0.001$]. نالوکسون اثر ضد دردی ناشی از موسیمول را کاهش داده است.

شکل ۳- مبین اثرات بی دردی ناشی از مقادیر مختلف CGP₃₅₃₄₈ (۱۵۰ و ۱۰۰ mg/kg i.p.) به تنهایی یا در حضور باکلوفن (۵ mg/kg i.p.) در حیوانات CCI می باشد. آنوای دو طرفه بیان گر تداخلی میان اثرات باکلوفن به تنهایی و باکلوفن در حضور CGP₃₅₃₄₈ می باشد [$P < 0.0001$]. تحلیل های بعدی نشان دهنده اثر ضد دردی CGP₃₅₃₄₈ به تنهایی است و آنتاگونیست گابا B قادر به کاهش اثر ضد دردی باکلوفن می باشد.

۳- اثر آگونیست گیرنده های گابا در حضور یا غیاب آگونیست و آنتاگونیست گیرنده اوبیونید در

موش های سوری CCI

جدول ۱- اثر ضد دردی مقادیر مختلف موسیمول یا باکلوفن در حضور و غیاب مرفین را نشان می دهد. آنوای دو طرفه نشان دهنده آن است که مقادیر مختلف موسیمول (۲ mg/kg i.p. و ۱، ۰/۵) با [$F(3,56) = 66.6$ ، $P < 0.0001$] و باکلوفن (۱، ۲/۵ و ۵ mg/kg i.p.) با [$P < 0.0001$]

شکل B پاسخ ضد دردی باکلوفن (۵ mg/kg i.p.) به تنهایی یا در حضور مقادیر مختلف نالوکسون (۰/۵، ۱ و ۲ mg/kg S.C) را نشان می‌دهد. آنوای یک طرفه تفاوتی معنی‌دار را میان پاسخ باکلوفن به تنهایی یا در حضور نالوکسون نشان نمی‌دهد [F(۳,۲۸)=۱/۸۹ P=۰/۱۵].

تزریق نالوکسون به تنهایی در موش‌های سوری CCI نسبت به سالین تفاوتی معنی‌دار نداشته است که در شکل نشان داده نشده است.

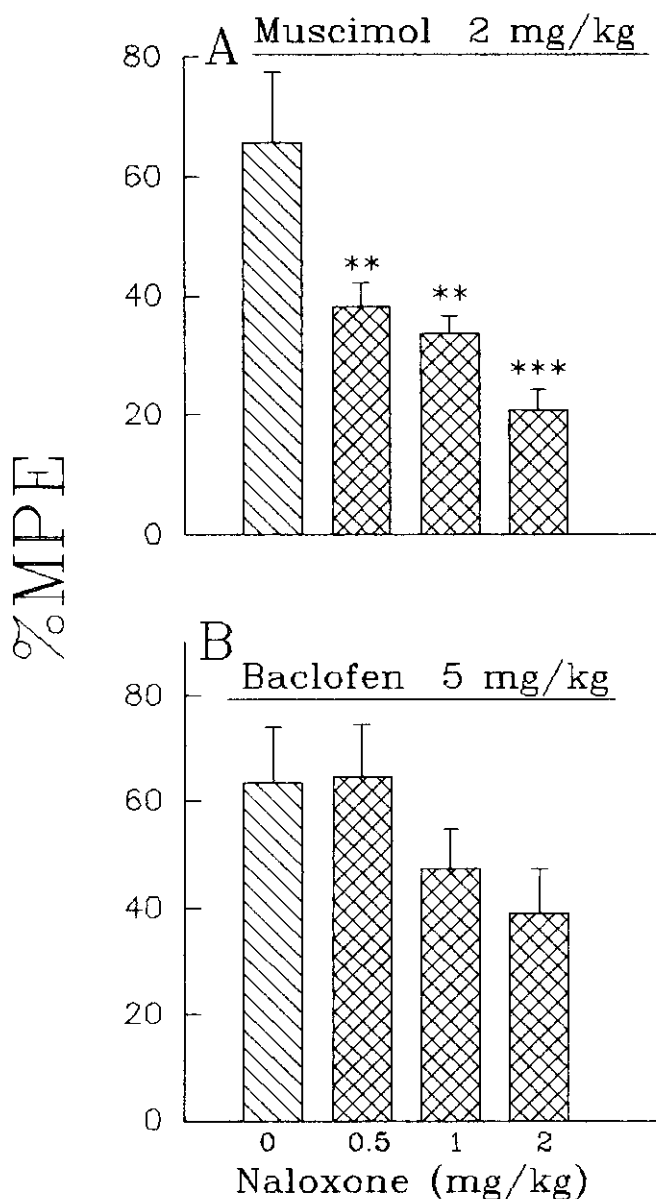
بحث

در مطالعه اخیر تزریق صفاقی مرفین با مقادیر مختلف در موش‌های سوری سالم و CCI بی‌دردی ایجاد نمود. میزان بی‌دردی حاصله از مرفین در موش‌های CCI نسبت به موش‌های سالم به طور مشخص کمتر است. این امر حاکی از ایجاد مقاومت نسبت به اثرات بی‌دردی مرفین می‌باشد. نتیجه اخیر یافته‌های قبلی را مبنی بر تقسیم‌بندی دردهای نوروپاتی در گروه دردهای «مقام به اویپوئیدها» تأیید می‌کند [۲۱ و ۳۰].

شواهد موجود نشان می‌دهد، حساسیت نسبت به درد در روز چهاردهم متعاقب بستن عصب ماکزیمم است [۱۷ و ۱۰] یافته‌های این تحقیق نیز با آن مطابق است.

در این تحقیق موسیمول تقریباً وابسته به مقدار در موش‌های سالم و CCI باعث کاهش درد شده است که با یافته‌های دیگران مطابقت دارد [۵]. اثر ضد دردی موسیمول، آگونیست گیرنده $GABA_A$ [۳] و باکلوفن، آگونیست گیرنده $GABA_B$ قبلاً بررسی شده است [۲۶].

Yaksh و Hwang, 1997 گزارش داده‌اند که آگونیست گابا A به صورت وابسته به مقدار باعث کاهش آلودینیا در مدل‌های درد نوروپاتی در موش‌های صحرایی شده است [۱۵]. باکلوفن وابسته به مقدار در موش‌های



شکل ۴- (A & B) اثر نالوکسون بر ضد دردی ناشی از موسیمول یا باکلوفن در موش سوری با عصب سیاتیک بسته شده. تجویز زیر پوستی مقادیر مختلف نالوکسون (۰/۵، ۱ و ۲ mg/kg s.c.) قبل از موسیمول (A : ۲ mg/kg i.p.) و یا قبل از باکلوفن (B : ۵ mg/kg i.p.) در موش سوری با عصب سیاتیک بسته شده انجام شده است. هر نقطه میانگین \pm انحراف معیار از %MPE بعد از تجویز موسیمول یا باکلوفن می‌باشد. تعداد موش سوری برای هر نقطه ۸ سر می‌باشد.

تفاوت میان گروه‌ها با گروه کنترل است. $***P < 0.001$, $**P < 0.01$, $*P < 0.05$

آزمون فرمالین می‌شود و یا تداخل گابا با یک سیستم مهاري فعال مثلا نورون‌های بینایینی مهاري، ممکن است در واقع سبب تسهیل پاسخ ضد دردی گردد [۶].

مقادیر کم باکلوفن اثر مهار مهار روی نورون‌های سروتونرژیک و ابران داشته و با ترشح سروتونین، مسیرهای حس درد آوران، مهار می‌شوند و اثر ضد دردی نخاعی و فوق نخاعی خواهیم داشت [۱۲]. باکلوفن همچنین با آثار مهاري پیش سیناپسی و پس سیناپسی در مسیرهای حسی و مهار ریلیز ماده P اثر ضد دردی ایجاد می‌کند [۱۴]. قبل‌نیز گزارش شده که مراکز نخاعی و فوق نخاعی در اثر ضد دردی حاصل از تحریک گیرنده گابا B دخالت دارند [۲۰].

در مطالعه حاضر CGP_{35348} به تنهایی در موش‌های CCI ضد دردی نشان داده است که احتمالاً به دلیل اثر آنتاگونیستی روی گیرنده‌های گابا B پیش سیناپسی منجر به ترشح بیشتر گابا می‌گردد [۵، ۲] و مطالعات دیگری نیز اثر ضد دردی این آنتاگونیست گیرنده گابا B را نشان داده‌اند [۲۵].

مقادیر مختلف موسیمول یا باکلوفن همراه با مرفین در موش‌های سوری CCI اثر مرفین را تقویت نموده‌اند که این تداخل اثر به صورت افزایشی یا Additive می‌باشد. قبل‌نیز آثار سینرژیک نخاعی این آگونیست‌ها با مرفین گزارش شده بود [۱۳].

همچنین تداخل اثر موسیمول با گیرنده‌های کاپا، مو، اپسیلون و دلتا در سطح مغزی اشاره شده است [۲۸، ۲۴].

تجویز نالوکسون، آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدها، در موش‌های سوری CCI تفاوت معنی‌دار نسبت به سالین نداشته است. چون موش‌های سوری CCI در کل، آستانه درد پایین‌تری نسبت به موش‌های سالم دارند که سبب پوشیده شدن اثر هیپرالجزیا ناشی از نالوکسون شده است اما تجویز نالوکسون قبل از موسیمول یا باکلوفن در موش‌های سوری CCI پاسخ ضد دردی موسیمول و باکلوفن را

سوری سالم و CCI باعث کاهش درد شده است. در یافته‌های دیگران نیز باکلوفن اثر ضد دردی نشان داده است [۲۵]. قبل‌نشان داده شده است که در جراحات عصب سیاتیک در موش صحرايي همراه با آلودینیا، میزان گابا خارج سلولی در طناب نخاعی پستی کاهش می‌یابد و تحریک طناب نخاعی در شاخ پستی نخاع در موش‌های صحرايي نوروپاتیك سبب افزایش ترشح گابا شده و آلودینیا را جلوگیری می‌کند [۲۷، ۷، ۵]. قبل‌مشخص شده است که رسپتورهای گابا B به مقدار زیاد در پایانه‌های آوران اولیه فیبرهای نوع C، A δ قرار دارند و عملشان مهار پیش سیناپسی این پایانه‌ها می‌باشد [۲۳، ۴]. در تحقیقی که توسط Yang, 1998 انجام شده است، دریافته‌اند که تجویز یا تحریک ترشح سروتونین در فیبرهای مهاري پایین‌رو نخاعی سبب ترشح گابا از نورون‌های بینایینی نخاع شده و مولکول‌های گابا سبب فعالیت گیرنده‌های پیش سیناپسی گابا B و گیرنده‌های پس سیناپسی گابا A شده و اثر جلوگیری کننده در انتقال حس درد در نخاع نشان می‌دهند [۳۱].

در تجربه اخیر با موش‌های سوری اثر ضد دردی موسیمول و باکلوفن در موش‌های سالم و CCI فرقی با هم نداشته است که احتمالاً نشان می‌دهد که در موش‌های سالم و CCI مکانیسم‌های ضد دردی گیرنده‌های گابا یکسان می‌باشد.

بیکوکولین، آگونیست گیرنده $GABA_A$ [۲۹] و CGP_{35348} ، آنتاگونیست گیرنده $GABA_B$ [۲۲] به ترتیب باعث کاهش اثر ضد دردی موسیمول و باکلوفن شده‌اند و نشان می‌دهند که اثر ضد دردی موسیمول و باکلوفن در موش‌های سوری CCI به ترتیب از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌ای گابا A و گابا B وساطت می‌گردد. اثرات مهاري گابا روی مسیرهای تسهیل کننده تحریک در نخاع، سبب ایجاد ضد دردی در فاز مزمن

گابائترژیک اثر غیر مستقیم دارند، یعنی روی ترشح سلول‌هایی که در مقابل اعصاب گابائترژیک قرار دارند، اثر می‌کنند.

گیرنده مو در نورون‌های گابا در (Periaqueductal) PAG سبب مهار مهار نورون‌های تحریکی که از PAG به RVM (Rostroventrolateral Medulla) می‌روند می‌شود، نیز گیرنده مو روی اعصاب گابائترژیک در RVM سبب مهار مهار اعصاب بولبو اسپینال مربوط به RVM می‌شود. گیرنده‌های مو تحریکات آوران به این اعصاب گابائترژیک را تنظیم و ایجاد ضد دردی می‌کنند [۱۸].

به هر حال تحقیقات بیشتر و دقیق‌تر برای شناسایی تداخل سیستم گابائترژیک با اثر ضد دردی مرفین لازم است تا بتوان از ترکیب آگونیست‌های گابائترژیک با مرفین در تسکین دردهای نوروپاتیک استفاده کرد.

کاهش داده است که کاهش اثر ضد دردی فقط در مورد موسیمول معنی‌دار است و نشان دهنده آن است که حداقل قسمتی از پاسخ ضد دردی ناشی از تحریک گیرنده‌های گابا A در دردهای نوروپاتیک از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی دلالت می‌گردد.

از آنجایی که نالوکسون اثر باکلوفن را به طور مشخص کاهش نداده است، احتمالاً به دلیل تفاوت مکانیسم‌های تداخلی اوپیوئیدی گیرنده گابا A در مقابل تداخل اوپیوئیدی گیرنده گابا B می‌باشد [۱۳].

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد گیرنده اوپیوئیدی مو مستقیماً در تنظیم فعالیت اعصاب گابائترژیک در مغز دخالت دارد (شامل اعصابی که در بی دردی فوق نخاعی اوپیوئیدی در مغز درگیر هستند) در حالی که گیرنده‌های اوپیوئیدی دلتا در تنظیم فعالیت اعصاب

منابع

- [1] Bennett, G.J. and Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain*, 33, (1988) 87-107.
- [2] Bittiger, H., Froestl, W., Hall, R., Karlsson, G., Klebs, K. et al. Biochemistry, Electrophysiology and pharmacology of a new GABA_B antagonist; CGP₃₅₃₄₈. In: N.G. Bowery, H., Bittiger and H.R., Olpe (Eds.), *Receptors in mammalian function*. Wiley, London, (1990) 47-60.
- [3] Bowery, N.G., Price, G.W., Hudson, A.L., Hill, D.R., Wilkin, G.P. and Turnbull, M.J., GABA receptor multiplicity: Visualization of different receptor types in the mammalian CNS, *Neuropharmacology*, 23 (1984) 219-231.
- [4] Castro-Lopes, J.M., Malcangi, M., Pan, B.H. et al. Complex changes of GABA_A and GABA_B receptor binding in the spinal cord dorsal horn following peripheral inflammation or neurectomy, *Brain Res.*, 679 (1995) 289-297.
- [5] Cui, J.G., O'Connor, W.T., Ungerstedt, U. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism, *Pain*, 73 (1997) 87-95.
- [6] Dirig, D.M. and Yaksh, T.L. Intrathecal Baclofen and Muscimol, but not Midazolam are antinociceptive using the rat-formalin model, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275 (1995) 219-227.

- [7] Eaton, M.J., Martinez, M.A. and Karamally, A. A single intrathecal injection of GABA permanently reverses neuropathic pain after nerve injury, *Brain Res.*, 835 (1999) 334-339.
- [8] Eddy, N.B. Andleimbach, D., Synthetic analgesic. II. Dithienylbutyl and dithienylbutylamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 107 (1953) 385-393.
- [9] Enna, S.J., GABA receptors, In: S.G. Enna (ed.), *The GABA receptors*, Human Press, Clifton, New Jersey (1983) 1-23.
- [10] Filliatreau, G., Attal, n., Hassig, R. Time-course of nociceptive disorders induced by chronic loose ligatures of the rat sciatic nerve and changes of the acetylcholinesterase transport along the ligated nerve, *Pain*, 59 (1994) 405-413.
- [11] Foley, K.M., Clinical tolerance to opioids. In: A.I., Bashaum and J.M., Besson (eds), *Towards a New Pharmacology of Pain*, John Wiley, Chicester (1991) 181-204.
- [12] Hammond, D.L., nelson, V. and Thomas, D.A. Intrathecal methysergide antagonized the antinociception but not the hyperalgesia produced by microinjection of baclofen in the ventromedial medulla of the rat, *Neurosci. Lett.*, 244 (1998) 93-96.
- [13] Hara, K., Saito, Y., Kirihara, Y. The interaction of antinociceptive effects of morphine and GABA receptor agonists within the rat spinal cord, *Anesth. Anaig.* 89 (1999) 422-427.
- [14] Hering-Hanit, R., Baclofen for prevention of migraine, *Cephalalgia*, 19 (1999) 589-591.
- [15] Hwang, J.H. and Yaksh, T.L., The effect of spinal GABA receptor agonists on tactile allodynia in a surgically-induced neuropathic pain model in the rat, *Pain*, 70 (1997) 15-22.
- [16] Inturrisi, C.E., Opioid analgesic therapy in cancer pain. In: Foley, K.M., J.J., Bonica and Ventafridds, V. (Eds), *Advances in Pain Research and Therapy*, Raven Press, New York (1990) 133-154.
- [17] Jacobs, J.M., The role of the saphenous nerve in experimental sciatic nerve mononeuropathy produced by loose ligatures: a behavioral study, *Pain*, 52 (1993) 359-369.
- [18] Kalyuzhny, A.E. and Wessendorf M.W. Relationship of mu- and delta-opioid receptors to GABAergic neurons in the central nervous system, including antinociceptive brain stem circuits, *J. Comp. Neurol.*, 392 (1998) 528-547.
- [19] Keil, G.J. and Delander, G.E., Time-dependent antinociceptive interactions between opioid and nucleoside transport inhibitors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 274 (1995) 1387-1392.
- [20] malcangio, M. and Bowery, N.G., GABA and its receptors in the spinal cord, *Trends Pharmacol. Sci.*, 17 (1996) 457-462.
- [21] Nichols, M.L., Lopez, Y., Ossipov, M.H. Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A (1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy, *Pain*, 69 (1997) 317-322.
- [22] Olpe, H.R., Karlsson, G., Pozza, M.F., Brugger, F., Steinmann, N. CGP₃₅₃₄₈: a centrally active blocker of GABA_B receptors, *Eur. J. Pharmacol.*, 187 (1990) 27-38.
- [23] Price, G.W., Kelly, J.S. and Bowery, N.G., The location of GABA_B receptor binding sites in mammalian spinal cord, *Synapse*, 1 (1987) 530-536.
- [24] Rady, J.J. and Fujimoto, J.M. Supraspinal delta₂ opioid agonist analgesia in Swiss-Webster mice involves spinal GABA_A receptors, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 54 (1996) 363-369.
- [25] Sebetkasai, M., Khansefid, N., Yahyavi, S.H. and Zarrindast, M.R. Baclofen and antidepressant-induced antinociception in formalin test: possible GABA_B mechanism involvement, *Psychopharmacol.*, 142 (1999) 426-431.
- [26] Sawynok, J., GABAergic mechanisms of analgesia: an update, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 26 (1987) 463-474.
- [27] Stiller, C.R., Cui, J.G., O'Connor, W.T. Release of δ -Aminobutyric Acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats, *Neurosurgery*, 39 (1996) 367-374.
- [28] Suh, H.W., Song, D.K., Kim, Y.H.

- Differential modulation by muscimol and baclofen on antinociception induced by morphine, beta-endorphin, D-Pen₂, 5-enkephalin and U₅₀, 488H administered intracerebroventricularly in the mouse, Naunyn. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 352 (1995) 614-619.
- [29] Ticku, M.K. and Maksay, G., Convulsant/depressant site of action at the allosteric benzodiazepine-GABA receptor-ionophore complex, *Life Sci.*, 33 (1983) 2363-2375.
- [30] Yaksh, T.L., Pogrel, J.W., Lee, Y.W. Reversal of nerve ligation-induced allodynia by spinal alpha-2 Adrenoceptor agonists, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275 (1995) 207-214.
- [31] Yang, S.W., Guo, Y.Q., Kang, Y.M. Different GABA receptor types are involved in the 5-HT-induced antinociception at the spinal level: a behavioral study, *Life Sci.*, 62 (1998) 143-148.