

## مهار و برگشت تحمل به مرفین در اثر تزریق داخل نخاعی اپی نفرین در موش صحرائی

لیلا ستاریان، محمد جوان\* و یعقوب فتح الهی  
گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

دریافت: اسفند ۱۳۸۴ بازبینی: اردیبهشت ۱۳۸۵ پذیرش: تیر ۱۳۸۵

### چکیده

**مقدمه:** یافته های تحقیقاتی دال بر این است که استرس با فعال سازی محور HPA (هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال) مانع از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود. بنابراین در این مطالعه سعی شده است اثر اپی نفرین (محصول بخش مرکزی غده فوق کلیه) بر تحمل اپیوئیدی بررسی شود.  
**روشها:** برای القاء تحمل به مرفین، دوز ۱۵ میکروگرم مرفین دو بار در روز به مدت پنج روز به شیوه داخل نخاعی (i.t.) به موشهای صحرائی نر تزریق می شد. برای بررسی اثر اپی نفرین، بیست دقیقه قبل از مرفین اپی نفرین با دوز ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم به طور داخل نخاعی تجویز می گردید. اثر ضد دردی مرفین توسط آزمون Tail- Flick سنجیده می شد.  
**یافته ها:** نتایج نشان داد در گروهی از حیوانات که بمدت پنج روز همزمان با دریافت مرفین، اپی نفرین را هم در یکی از دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم دریافت می کردند، مرفین در روز ششم بی دردی بارزی ایجاد کرد. پس از ایجاد تحمل با ۵ روز مصرف مرفین، تزریق داخل نخاعی اپی نفرین با دوز ۱۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$  از روز ششم همزمان با ادامه مصرف مرفین داخل نخاعی، باعث گردید که مرفین در روز یازدهم در مقایسه با روز ششم همان گروه بی دردی بیشتری ایجاد کند.  
**نتیجه گیری:** بر اساس این یافته ها، اپی نفرین درون نخاعی نه تنها از ایجاد تحمل جلوگیری می کند، بلکه آن را نیز درمان می نماید. پس بخشی از اثرات استرس در کاهش ایجاد تحمل به مرفین می تواند از فعال شدن بخش مرکزی غده فوق کلیه و افزایش سطح اپی نفرین ناشی شود.

**واژه های کلیدی:** تحمل، مرفین، اپیوئید، اپی نفرین.

### مقدمه

مطالعات بالینی نشان داده اند هنگامی که اپیوئیدها برای کنترل درد مورد استفاده قرار می گیرند تحمل و وابستگی به عنوان اثرات جانبی مصرف اپیوئیدها کمتر بروز می کنند [۱۸]. در توجیه این اثر نظر بر این است که درد بعنوان یک فشار روانی، باعث افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) می شود [۳۱].  
گفته می شود که محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) در پاسخ به تحریکات استرس زا از جمله تحریکات مکانیکی [۴] و تزریق فرمالین به کف پا [۳۱ و ۱۳] فعال می گردد و از این طریق باعث مهار روند تحمل می گردد. مشخص شده که آدرنالکتومی و هیپوفیزکتومی اثر آنتاگونیستی درد بر روند تحمل را حذف می کنند. همچنین هورمون آدرنو کورتیکو تروپین (ACTH) از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری می کند [۹]. در سوبه ای از موشهای صحرائی که فاقد محور HPA هستند، درد قادر به مهار روند تحمل به مرفین نمی باشد [۳۰]. مصرف مکرر و طولانی مدت مرفین منجر به هیپرتروفی آدرنال [۲۶] و تحریک ترشح ACTH گشته که بصورت افزایش سطوح پلاسمایی

مرفین و داروهای اپیوئیدی با فعال سازی گیرنده های اپیوئیدی بی دردی ایجاد می کنند. این داروها برای کنترل درد استفاده گسترده ای در مراکز درمانی دارند، هر چند مصرف آن ها از دیر باز به علت بروز تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مکرر و طولانی محدود شده است. با توجه به اهمیت اپیوئیدها در کنترل درد و همچنین مصرف نا متعارف و فزاینده آن ها، هر یافته تحقیقاتی که به راهکارهایی مؤثر در مهار تحمل به این داروها منجر شود، ارزش فراوانی خواهد داشت [۱۷].  
به دنبال مصرف مزمن مرفین، طیفی از تغییرات و سازشها در درون یاخته های عصبی از جمله کاهش گیرنده های اپیوئیدی، فرار گیرنده ها به درون یاخته و جفت و جور نشدن گیرنده ها با پروتئینهای G ایجاد می شود که این وقایع با غیر حساس شدن گیرنده های اپیوئیدی در ارتباط است [۲۳ و ۲۲].

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:

mjavan@modares.ac.ir

انجام جراحی ثابت می شد. یک برش کوچک به طول ۲ سانتی متر از خط بین گوشهها به طرف پایین ایجاد و عضلات گردنی کنار زده می شد و به آرامی از روی تیغه اکسی پیتال جمجمه آزاد می شدند. سپس در وسط غشاء اطلس-اکسی پیتال سوراخ کوچکی ایجاد می شد که منجر به خروج مایع مغزی-نخاعی میگردید که نشانه ای از دسترسی به فضای زیر عنکبوتیه بود. یک لوله پلی اتیلن ۱۰ به طول ۱۱ سانتی متر آماده و ۸ سانتی متر آن به آرامی در فضای زیر عنکبوتیه به طرف قطعه کمری نخاع پیش برده می شد. ۳ سانتی متر لوله خارج از نخاع قرار می گرفت و برای تزریق دارو استفاده می شد.

### سنجش میزان بی دردی

برای برآورد اثر ضد دردی از آزمون Tail-Flick استفاده شد [۵]. در ابتدا زمان تاخیر قبل از مصرف مرفین (BL) اندازه گیری می گردید و زمان تاخیر پس از مصرف مرفین (TL) نیز بیست دقیقه بعد از تزریق اندازه گیری می شد. شدت نور دستگاه طوری تنظیم شد که زمان تاخیر پایه بین ۳ تا ۴ ثانیه باشد. برای جلوگیری از صدمه بافتی تابش نور پس از ۸ ثانیه قطع می شد (زمان cut off). در هر مورد زمان تاخیر برای کشیدن دم سه بار با فواصل یک دقیقه ای اندازه گیری می شد و میانگین به عنوان زمان تاخیر قبل و یا بعد از مصرف دارو محاسبه می شد. برای مقایسه گروههای مختلف پاسخ تاخیر آزمون Tail-Flick با استفاده از فرمول زیر به درصد بی دردی از حداکثر بی دردی ممکن (MPE %) تبدیل می شد.

$$MPE\% = [(TL-BL) / (Cut\ off\ time - BL)] \times 100$$

### القاء تحمل به مرفین

از تزریق مزمن مرفین بصورت داخل نخاعی [۷]  $15 \mu\text{g}/\text{rat}$  بار در روز (صبح و عصر) به مدت ۵ روز برای القاء تحمل به مرفین استفاده می شد و برای بررسی اثر اپی نفرین روی تکوین تحمل به مرفین، اپی نفرین با دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بصورت داخل نخاعی بیست دقیقه قبل از مرفین تزریق می شد. در روز ششم (۱۶ تا ۲۱ ساعت پس از آخرین تزریق مرفین) اثر ضد دردی مرفین  $15 \mu\text{g}/\text{rat}/i.t$  توسط آزمون Tail-Flick بررسی می شد. گروههای کنترل حیواناتی بودند که با همان الگو سالیین + سالیین، اپی نفرین + سالیین و یا سالیین + مرفین می گرفتند.

### گروههای آزمایشی

گروه های مختلف به شرح زیر مورد استفاده بودند:

- ۱- گروه دریافت کننده سالیین + سالیین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)،
- ۲- گروه دریافت کننده سالیین + مرفین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)،
- ۳- گروه دریافت کننده اپی نفرین + سالیین مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز)،
- ۴- گروه های دریافت کننده اپی نفرین (۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکروگرم) + مرفین به طور مزمن (دو بار در روز به مدت ۵ روز).

کورتیکواسترون منعکس می شود [۱۰].

با استفاده از متی راپون، مهاری کننده سنتز کورتیزول، دیده شده که گلوکوکورتیکوئیدها از ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری می کنند [۳۱]. در بررسی محور HPA نشان داده شده است که استرس با فعال کردن آن منجر به رهايش هورمونهای CRH، ACTH، گلوکوکورتیکوئیدها و اپی نفرین می شود. در مطالعات قبلی اثر ACTH [۹] و گلوکوکورتیکوئیدها [۳۰ و ۳۱] بر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسی و گزارش شده است، بطوریکه هر دوی آنها می توانند از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری کنند. تا کنون نقش احتمالی محور HPA از طریق فعال کردن بخش مرکزی غده فوق کلیه و رهايش اپی نفرین، در مهاری تحمل گزارش نشده است.

ACTH تحت شرایط استرس مستقیماً روی مدولای آدرنال اثر کرده و باعث افزایش سطوح فعالیت آنزیمهای تیروزین هیدروکسیلاز و دوپامین بتا هیدروکسیلاز می شود [۳]. در واقع تحریک طولانی مدت HPA بیوستنز اپی نفرین را القاء می کند [۲۶]. از طرفی اپی نفرین و نور اپی نفرین هم باعث رهايش ACTH از لوب قدامی هیپوفیز می شوند [۳]. با توجه به گزارشهای متعدد از تغییرات بوجود آمده در عملکرد نرونهای کاتکولامینرژیک به دنبال مصرف حاد و مزمن مرفین، و اثر مهاری فعالیت محور HPA بر ایجاد تحمل، در پژوهش حاضر این فرضیه که اپی نفرین بعنوان محصول بخش مرکزی غده فوق کلیه نیز قادر است از ایجاد تحمل به اپیونیدها جلوگیری کند و آنرا بر گشت دهد، مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش نقش احتمالی بخش مرکزی آدرنال از طریق شبیه سازی فعالیت آن با کاربرد مستقیم اپی نفرین به داخل نخاع بررسی شده است.

### مواد و روشها

#### حیوانات

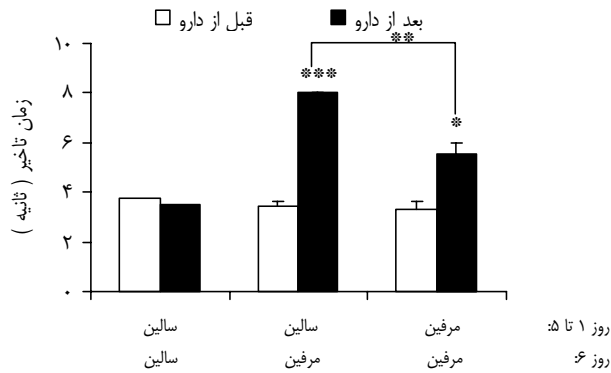
موشهای صحرایی نر نژاد Wistar با محدوده وزنی  $20 \pm 20$  گرم که تصادفی در گروههای حداقل ۶ تایی قرار گرفتند، مورد استفاده بود. حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می شدند.

#### مواد

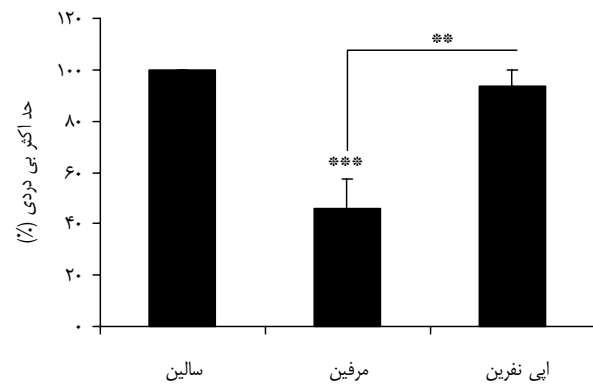
مرفین سولفات (شرکت تماد ایران) در سالیین حل شده و بصورت داخل نخاعی (i.t.) در حجم  $10 \mu\text{l}/\text{rat}$  تزریق می گردید. اپی نفرین نیز بصورت i.t. با حجم  $10 \mu\text{l}/\text{rat}$  تزریق می شد.

#### تزریق داخل نخاعی

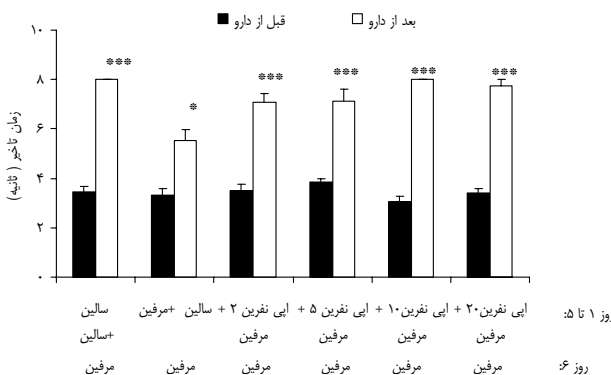
تزریق i.t. بر اساس روش Ruddy و Yaksh (1976) [۳۵] انجام گرفت. دو روز قبل از آزمایش های رفتاری حیوانات با تزریق کتامین ( $100 \text{ mg}/\text{kg}$ ) و زایلازین ( $2 \text{ mg}/\text{kg}$ ) به طریق داخل صفاقی بیهوش می شدند. سپس سر حیوان در دستگاه استریوتاکس جهت



**شکل ۱-** کاهش اثر ضد درد مورفین به دنبال استفاده داخل نخاعی و مکرر آن (ایجاد تحمل). مصرف مزمن مورفین با دوز ۱۵ μg/rat/i.t. به مدت پنج روز باعث کاهش میزان بی دردی ناشی از همان دوز در روز ششم و تکوین تحمل نسبت به اثر ضد درد مورفین گردید (p < ۰/۰۵). در حالیکه در گروه دریافت کننده سالیین مزمن بی دردی شدیدی ایجاد کرد (p < ۰/۰۰۱). نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.



**شکل ۲-** عدم ایجاد تحمل به مورفین در حضور مصرف داخل نخاعی اپی نفرین. مصرف مزمن مورفین با دوز ۱۵ μg/rat/i.t. به مدت پنج روز باعث کاهش میزان بی دردی ناشی از همان دوز مورفین در روز ششم گردید، در صورتیکه در گروههایی که فقط سالیین با حجم ۱۰ μl و یا اپی نفرین با دوز ۱۵ μg/rat/i.t. به مدت پنج روز می گرفتند در روز ششم در پاسخ به دوز مشابه مورفین به تنهایی بی دردی قابل ملاحظه ای ایجاد شد. (p < ۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه مورفین. نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.



**شکل ۳-** اثر اپی نفرین مزمن توأم با تزریق مورفین بر ایجاد تحمل به اثر ضد درد مورفین. مصرف مزمن مورفین به تنهایی باعث بی دردی شد (p < ۰/۰۵). در حالیکه تزریق توأم اپی نفرین و مورفین باعث ایجاد بی دردی قوی و باارزی گردید (p < ۰/۰۰۱). نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.

این گروهها در روز ششم (یک روز پس از آخرین تزریق) برای بررسی بی دردی ایجاد شده به دنبال مصرف داخل نخاعی ۱۵ μg مورفین با آزمون Tail-Flick مورد مطالعه قرار می گیرند.

برای بررسی امکان برگشت تحمل به مورفین توسط اپی نفرین از سه گروه آزمایشی استفاده شد: ۱- گروه دریافت کننده مورفین به تنهایی تا پنج روز که از روز ششم تا دهم بیست دقیقه قبل از مورفین، اپی نفرین دریافت می کردند. پاسخ بی دردی حیوانات این گروه در روزهای اول، ششم و یازدهم، پس از دریافت مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت. ۲- گروه دریافت کننده مورفین به تنهایی تا پنج روز که از روز ششم تا دهم بیست دقیقه قبل از مورفین، سالیین دریافت می کردند. پاسخ بی دردی حیوانات این گروه نیز در در روزهای اول، ششم و یازدهم، پس از دریافت مورفین مورد ارزیابی قرار گرفت. ۳- گروه دریافت کننده مورفین به تنهایی تا روز دهم که پاسخ بی دردی آنها در روزهای اول، ششم و یازدهم پس از دریافت مورفین مورد ارزیابی بی دردی قرار گرفتند.

### تجزیه و تحلیل آماری

نتایج بصورت میانگین + SEM ارائه شده اند. تفاوت آماری بین زمان تاخیر در آزمون Tail-Flick در قبل و بعد از مصرف دارو با آزمون Paired t-student برآورد شده است. تفاوت بین میانگین اثر بی دردی از حداکثر اثر ممکن در گروههای مختلف با کمک آزمون ANOVA یک طرفه و به دنبال آن آزمون Tukey برآورد شد. p < ۰/۰۵ بعنوان حداقل سطح معنی دار بودن تفاوت میانگین ها مورد استفاده قرار گرفته است.

### یافته ها

در حیوانات دریافت کننده سالیین به مدت ۵ روز، تزریق سالیین در روز ششم موجب بی دردی نشد اما تزریق دوز ۱۵ μg/rat/i.t. مورفین باعث بی دردی شد (p < ۰/۰۰۱)، البته این دوز مورفین در گروه دریافت کننده مورفین مزمن بی دردی کمتری را ایجاد نمود (p < ۰/۰۵) (شکل ۱).

در مقایسه با گروه دریافت کننده مورفین مزمن، در گروهی که حیوانات فقط اپی نفرین با دوز ۱۰ μg/rat/i.t. را به مدت پنج روز دریافت کرده بودند، مورفین با دوز ۱۵ μg/rat/i.t. در روز ششم باعث ایجاد بیدردی بارزی شد (p < ۰/۰۱) (شکل ۲).

در گروهی از حیوانات که بمدت پنج روز همزمان با دریافت مورفین، اپی نفرین را هم در یکی از دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و یا ۲۰ میکروگرم دریافت می کردند، مورفین در روز ششم بی دردی قوی ایجاد کرد. (p < ۰/۰۰۱ در هر چهار گروه) (شکل ۳).

همانطور که شکل ۴ نشان می دهد مصرف اپی نفرین با دوز ۱۰ μg/rat/i.t. از روز ششم همزمان با ادامه مصرف مورفین داخل نخاعی، باعث گردید که مورفین در روز یازدهم در مقایسه با روز ششم همان گروه بی دردی معنی داری ایجاد کند (p < ۰/۰۵) در صورتیکه این

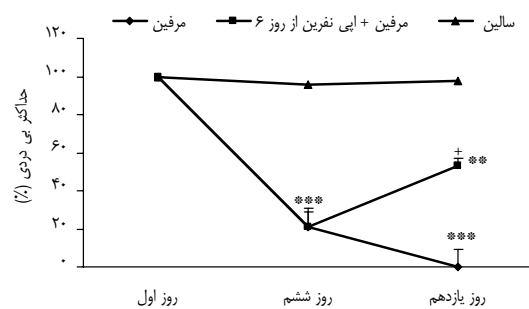
تحریکات استرس زا از جمله تحریکات مکانیکی [۴] و تزریق کف پایی فرمالین [۳۱] باعث مهار روند تحمل می شود و گفته می شود که این اثر نتیجه فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در پاسخ به استرس می باشد. بطوریکه آدرنالکتومی و هیپوفیزکتومی اثر آنتاگونیستی درد بر روند تحمل را حذف می کند [۹]. در سویه هایی از موشهای صحرایی که فاقد پاسخ محور HPA هستند، درد قادر به مهار روند تحمل به مرفین نمی باشد [۳۰].

در بررسی محور HPA نشان داده شده است که استرس با فعال کردن آن منجر به رهائش هورمونهای ACTH، CRH، گلوکورتیکوئیدها و اپی نفرین می شود. در مطالعات قبلی اثر ACTH [۹] و گلوکورتیکوئیدها [۳۱] بر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسی و گزارش شده است که هر دوی آنها می توانند از تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین جلوگیری کنند. محرکات دردزا رهائش نخاعی اپی نفرین را بعد از تحریکات فزایک [۲۸] یا تونیک مثل تست فرمالین [۲۰] و یا یک نروپاتی محیطی مزمن [۲۴] افزایش می دهند. بدین ترتیب این احتمال مطرح می گردد که اپی نفرین آزاد شده از بخش مرکزی آدرنال در پاسخ به انواع تحریکات استرس زا و یا دردزا نیز در اعمال اثر مهاری این تحریکات بر روند ایجاد تحمل نقش داشته باشد. در مطالعه حاضر اثر اپی نفرین بر تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین بررسی و بدین منظور از چهار دوز متفاوت اپی نفرین یعنی دوزهای ۲، ۵، ۱۰ و ۲۰ میکرو گرم بصورت داخل نخاعی قبل از تجویز مرفین استفاده شد. در مجموع مطالعه انجام شده نشان داد که اپی نفرین در هر یک از دوزهای مذکور قادر است جلو روند تحمل به اثر ضد دردی مرفین را بگیرد و آنرا کند نماید.

استرس با فعال نمودن محور HPA باعث افزایش رهائش هورمونهای ACTH، CRH، کورتیزول و اپی نفرین می شود. از طرفی اپی نفرین و نور اپی نفرین آزاد شده رهائش ACTH را از لوب قدامی هیپوفیز [۳] و رهائش CRH از هیپوتالاموس [۱۵] را افزایش می دهد. حتی حدس می زنند که اثر اپیوئیدها بر فعالیت محور HPA بطور غیر مستقیم بواسطه تغییر در عملکرد اپی نفرین انجام می شود [۲۲ و ۲۷]. هر چند نقش سیستم نورآدرنرژیک در ترشح نرونهای CRH قابل بحث است. مطالعات اخیر نشان می دهد که نرونهای PVN هیپوتالاموس دارای رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  آدرنرژیک است [۲۱] و همچنین اپی نفرین بیان ژن CRH را در PVN تحریک می کند [۱۲]. به عبارت دیگر اپی نفرین نه تنها بطور مستقیم مهار تحمل را سبب می شود، بلکه به طور غیرمستقیم نیز با افزایش فعالیت محور HPA اثر خود و گلوکورتیکوئیدها را تقویت می کند.

پژوهشگران گزارش نموده اند که، القاء تحریک سنتز کاتکولامینها در مغز موش صحرایی باعث فقدان تکوین تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود، هر چند در دیگر گونه ها نتایج مختلف به دست آمد [۱] که این نتیجه در تعامل با نتایج پژوهش حاضر است.

اپی نفرین اثرات ضد دردی اپیانهای درون زا یا برون زا را احتمالاً از طریق رسپتورهای آلفا دو تقویت می کند [۶]. ضایعه یا مهار آورانهای نور آدرنرژیک هیپو آلژیای ایجاد کرده و اثر ضد دردی اپیانها را کاهش می



شکل ۴- اثر مصرف همزمان اپی نفرین و مرفین از روز ششم به بعد بر تحمل ایجاد شده به مرفین داخل نخاعی. در حالیکه ادامه مصرف مرفین در روزهای ۱۱ باعث تقویت تحمل به اثر ضد دردی مرفین می شود تجویز همزمان اپی نفرین در دوره زمانی فوق تحمل ایجاد شده به اثر ضد دردی مرفین را عکس می نماید.  $p < 0/01$  \*\*\* در مقایسه با گروه دریافت کننده سالیین و  $p < 0/05$  \*\* در مقایسه با گروه دریافت کننده سالیین و  $p < 0/05$  + در مقایسه با همان گروه در روز ششم همان گروه در روز ششم. نتایج به صورت میانگین + خطای استاندارد نشان داده شده است.

میزان بی دردی در حیواناتی که فقط مرفین می گرفتند بطور معنی داری کمتر بوده است ( $p < 0/01$ ).

## بحث

در این مطالعه برای القاء تحمل به اثر ضد دردی مرفین از تزریق داخل نخاعی آن به میزان  $15 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{i.t.}$  به مدت پنج روز، دو بار در روز، صبح و عصر استفاده شد.

نتایج به دست آمده حاکی از کاهش معنی دار اثر ضد درد مرفین در این گروه از حیوانات در روز ششم بود و نشان داد که مصرف مزمن مرفین با الگوی مذکور قادر است تا نسبت به اثر ضد دردی همان دوز مرفین ایجاد تحمل نماید.

اپی نفرین یک هورمون و یک نوروترانسمیتر است که اعمال گسترده ای در CNS دارد و نقش اصلی را در واکنش استرس ایفا می کند. اپی نفرین در گروهی از سلولهای نورآدرنرژیک CNS، نرونهای سمپاتیکی محیطی و بخش مرکزی آدرنال ساخته می شود.

رسپتورهای آدرنرژیک شامل آلفا و بتا می باشند که در سر تا سر CNS توزیع شده اند. رسپتورهای آلفا دو آدرنرژیک تراکم بالایی در نخاع دارند و معتقدند که تحریک این رسپتورها از طریق پروتئینهای  $G_i/G_o$  با مهار آدنیلیل سیکلاز، بلوک کانالهای کلسیمی دریچه دار ولتاژی و فعال کردن کانالهای پتاسیمی رو به داخل باعث پاسخ بی دردی می شوند [۱۶]. در این مطالعه هم نشان داده شد که تزریق اپی نفرین به تنهایی با دوز  $10 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{i.t.}$  منجر به ایجاد پاسخ بی دردی شد.

همچنین در گروهی از حیوانات که اپی نفرین با دوز  $15 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{i.t.}$  را به مدت پنج روز دریافت کرده بودند، مرفین با دوز  $15 \mu\text{g}/\text{rat}/\text{i.t.}$  در روز ششم باعث ایجاد بیدردی بارزی شد که نشان می دهد مصرف مزمن اپی نفرین در الگوی مورد استفاده در این مطالعه باعث ایجاد تحمل متقابل به اثر ضد دردی مرفین نمی گردد. قبلاً نیز فقدان تحمل متقابل نخاعی بین اپیوئیدها و آگونیستهای آلفا دو آدرنرژیک گزارش شده است [۳۴].

- AN, The effects of prior fentanyl administration and pain on fentanyl administration: tolerance to and enhancement of narcotic analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 213 (1980) 418-426.
- [5] D Amour FE, Smith DL, A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 72 (1941) 74-79.
- [6] Grabow TS, Hurley RW, Banfor PN, Hmmond DL, Supraspinal, spinal delta (2) opioid receptor-mediated antinociceptive synergy is mediated by spinal alpha(2) adrenoceptors. *Pain* 83 (1999) 47-55.
- [7] Granados-soto V, Kaleheva I, Hua X, Newton A and Yaksh TL, Spinal PKC activity and expression, role in tolerance produced by continuous spinal morphine infusion. *Pain* 85 (2000) 395-404.
- [8] Greenamyre JT, Young AB, Penney JB, Quantitative autoradiographic distribution of L-[<sup>3</sup>H] glutamate-binding sites in rat central nervous system. *J Neurosci* 4 (1984) 2133-2144.
- [9] Hendrie CA, ACTH: a single pretreatment enhances the analgesic efficiency of and prevents the development of tolerance to morphine. *Physiol Behave* 42 (1988) 41-45.
- [10] Houshyar H, Galigniana MD, Pratt WB, Woods JH, Differential responsivity of the hypothalamic-pituitary- adrenal axis to Glucocorticoid negative-feedback and corticotropin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses. *J Neuroendocrinol* 13 (2001) 875.
- [11] Hylden JL, Thomas DA, Iadarola MJ, Nahin RL, Dubner R, Spinal opoiod analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation/hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanisms. *Eur J Pharmacol* 194 (1991)135-143.
- [12] Itoi K, Suda T, Tozawa F, Dobashi I., Ohmori N, Sakai Y, Abe K, Demura H, Microinjection of norepinephrine into the hypothalamus stimulates corticotrophin- releasing factor gene expression in conscious rats. *Endocrinol* 135 (1994) 2177-2182.
- [13] Javan M, Ahmadiani A, Motamadi F, Kazemi B, Changes in G proteins genes expression in rat lumbar

دهد [۱۱، ۲ و ۲۴]. با توجه به این گزارشها و شباهت مکانیزمی هیپرالژزی و تحمل بیش بینی می گردد که کاهش اپی نفرین یکی از علل ایجاد تحمل باشد و با تزریق توام اپی نفرین و مرفین و جبران کاهش آن بتوان تا حدی از ایجاد تحمل ممانعت کرد که نتایج ما این مسئله را تایید نمود.

ثابت شده که یکی از پروتئینهای دخیل در ایجاد تحمل در بافت نخاع رسپتور N متیل دی آسپاراتات (NMDA) می باشد [۲۹].

آنتاگونیستهای NMDA مانع از ایجاد تحمل ایپوئیدی می شوند [۳۳]. همچنین اطلاعات رادیوگرافی حضور تعداد بارزی از محل های باند شدن NMDA و گلوتامات را در شاخ خلفی نخاع ثابت می کند [۱۹ و ۸]. و انتظار می رود رهایش افزایش یافته گلوتامات در نخاع بتواند منجر به بروز تحمل گردد. نور اپی نفرین بطور معنی داری رهایش گلوتامات از سیناپتوزومهای نخاع را کاهش می دهد [۱۴]. بنابراین شاید بتوان پیشنهاد کرد که اپی نفرین با کاهش رهایش گلوتامات باعث کاهش کنداکتانس رسپتورهای NMDA و مانع از تکوین تحمل ایپوئیدی می شود. بعبارت دیگر اپی نفرین از نقش گلوتامات در ایجاد تحمل ممانعت می کند.

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد در صورتیکه تحمل به اثر ضد دردی مرفین با تجویز مزمین دوز ۱۵ μg/rat/i.t. ایجاد گردد، کاربرد اپی نفرین به صورت مزمین و همراه با ادامه مصرف مرفین، قادر است تا تحمل ایجاد شده به اثر ضد دردی مرفین را کاهش دهد. به عبارت دیگر در سطح نخاعی اپی نفرین نه تنها قادر به جلوگیری از ایجاد تحمل است بلکه قادر است آن را درمان نیز بنماید. این نتیجه همچنین نشان می دهد که اصولاً "تحمل ایجاد شده به مرفین در سطح نخاع تا حد زیادی قابل برگشت می باشد.

اپی نفرین علاوه بر مهار روند تحمل خود نیز باعث بی دردی می شود. بنابراین در صورتیکه بتوان از آن به عنوان کمک دارو برای ایپوئیدها استفاده کرد، در حضور آن دوزهای پایین تری از ایپوئیدها لازم می شود و خود روند تحمل را نیز به تاخیر می اندازد. به عبارت دیگر به نظر می رسد در حضور اپی نفرین هم دوز کمتری از ایپوئید لازم باشد و هم روند ایجاد تحمل به ایپوئید مهار می شود. بررسی ابعاد این مسئله می تواند موضوع مطالعات بعدی باشد.

## منابع

- [1] Anderson T, Slotkin T, Effects of morphine on the rat adrenal medulla. *Biochem Pharmacol* 24 (1975) 671-679.
- [2] Basbaum AI, Fields HL, Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 7 (1984) 309-338.
- [3] Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, *Physiology*. Fifth edition, Missouri, Mosby (2004) 909.
- [4] Colpaert FC, Nuenegers CRE, Jansen PAJ, Maroli

- spinal cord in rats with pripheral mononeuropathy. *Brain Res* 728 (1996)27-36.
- [26] Simonyi A, Kanyicska B, Szentendrei T, Fekete IK, Effect of chronic morphine treatment on the adrenaline biosynthesis in adrenals and brain regions of the rat. *Biochem Pharmacol* 37 (1988) 749-752.
- [27] Suemaru S, Dallman MF, Darlington DN, Cascio CS, Shinsako J, Role of alpha adrenergic mechanisms in effect of morphine on the hypothalamo- pituitary-adrenortical and cardio- vascular systems in the rat. *Neuroendocrinol* 49 (1989)181-190.
- [28] Takagi H, Shiomi H, Kuraishi Y, Fukuki K, Ueda H, Pain and the bulbospinal noradrenergic system: pain-induced increase in normetanephrine content in the spinal cord and its modification by morphine. *Eur J Pharmacol* 54 (1979) 99-107.
- [29] Trujillo KA, Akill H, Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 251(1991) 85-87.
- [30] Vaccarino AL, Couret TR. Relationship between hypothalamic- pituitary- adrenal activity and blockade of tolerance to morphine analgesia by pain: a strain comparison. *Pain* 63 (1995) 385-389.
- [31] Vaccarino AL, Nores WL, Soignier RD, Olson RD, The role of corticosterone in the blockade to morphine analgesia by formalin- induced pain in the rat. *Neurosci Lett* 232 (1997) 139-142.
- [32] Williams JT, McDonald JC, Manzoni O, Cellular and synaptic adaptation mediating opioid dependence. *Physiol Rev* 81 (2001) 299- 343.
- [33] Wong CS, Su YF, Chang KJ, Watkins WD, Intrathecal pertusis toxin treatment attenuates opioid analgesia and reduces high- affinity state of opioid receptors. *Anesthesiol* 77 (1992) 691-699.
- [34] Yaksh TL, Reddy SVR, Studies in the primate on the analgesic effects associated with intrathecal actions of opiates  $\alpha$ -adrenergic agonists and baclofen.. *Anesthesiol* 54 (1981) 451-467.
- [35] Yaksh TL, Ruddy TA, Chronic catheterization of the spinal sub-arachnoid space. *Physiol Biochem Behav* 17 (1976) 1031-1036.
- spinal cord support the inhibitory effect of chronic pain on the development of tolerance to morphine analgesia. *Neurosci Res* 53 (2005) 250-256.
- [14] Kamisaki Y, Hamada T, Maeda K, Ishimura M, Itoh T, Presynaptic alpha- 2 adrenoreceptors inhibit glutamate release from rat spinal cord synaptosomes. *J Neurochem* 60 (1993) 522-529.
- [15] Kandel ER, Disorders of mood: depression, mania and anxiety disorders, In: Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM (Eds.), *Principles of Neural Science*. New York MC, Grawhill (2000) 1220.
- [16] Limbird LE, Receptyors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J* 2 (1988) 2686-2695.
- [17] Mayer J, Mao J, Price DD, The development of morphine tolerance and dependence is associated with translocation of protein kinase C. *Pain* 61 (1995) 365- 374.
- [18] Melzack R, The tragedy of needles pain. *Sci Am* 262 (1991) 27-33.
- [19] Monaghan DT, Cotman CW, Distribution of N- methyl-D-aspartate- sensitive L-[<sup>3</sup>H] glutamate- binding sites in rat brain. *J Neurosci* 5 (1985) 2909- 2919.
- [20] Omote K, Kawamata T, Kawamata M, Namiki A, Formaline- induced nociception activates a monoaminergic descending inhibitory system. *Brain Res* 814 (1998)194-198.
- [21] Owens MJ, Nemeroff CB, Physiology and pharmacology of corticotrophin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 43 (1991)425-473.
- [22] Pechnick R.N, Effect of opioids on the hypothalamo-pituitary- adrenal axis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32 (1993) 353-382.
- [23] Polastron J, Meunier JC, Jauzac P, Chronic morphine induces tolerance and desensitization of mu- opioid receptore but not downregulation in rabbit. *Eur J Pharmacol* 266 (1994) 139-146.
- [24] Sagen J, Proudfit HK, Effect of intrathecally administered noradrenergic antagonists on nociception in the rat. *Brain Res* 310 (1984) 295-301.
- [25] Satoh O, Omote K, Roles of monoaminergic, glycinergic and GABAergic inhibitory systems in the