مقاله اصیل

بررسی اثر ضددردی کورکومین، ماده مؤثر زردچوبه، در موش صحرایی دیابتی و ارزیابی نقش پراکسیداسیون لیپیدی

مهرداد روغنی[۱،۲*]، توراندخت بلوچ‌نژادمجرد[۳]

۱- استاد، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۴۱۵۶۳۵۱۱۱، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده (دهکده)، دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی
Email: mehjour@yahoo.com

دریافت مقاله: ۹۰/۰۹/۱۶ پذیرش مقاله: ۹۱/۰۲/۱۷

چکیده

هدف: در این مطالعه اثر ضد دردی کورکومین در موش‌های صحرایی دیابتی در دو آزمون فرمالین و غوطه‌ور کردن دم در آب داغ بررسی شد.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی به شش گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با کورکومین، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات، و دو گروه دیابتی تحت تیمار با کورکومین (۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. کورکومین ۷ روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین به‌مدت ۵ هفته تجویز شد.

نتایج: تیمار با کورکومین در دوز بالا موجب کاهش معنی‌دار در نمرات درد موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه دیابتی در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین شد ($P<0/05$). تزریق سدیم سالیسیلات نیز موجب کاهش معنی‌دار درد در مرحله مزمن آزمون فرمالین شد ($P<0/05$). به علاوه؛ در گروه دیابتی یک کاهش معنی‌دار در مدت زمان تأخیر در بیرون کشیدن دم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P<0/01$) و تیمار موش‌های دیابتی با کورکومین در دوز بالا موجب افزایش معنی‌دار این زمان تأخیر در مقایسه با گروه دیابتی شد ($P<0/05$). همچنین موش‌های دیابتی افزایش معنی‌داری را در سطح سرمی مالون دی آلدئید ($P<0/01$) نشان دادند و تیمار با کورکومین در دوز بالا میزان مالون دی آلدئید را به‌صورت معنی‌دار کاهش داد ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز کورکومین موجب کاهش شدت احساس درد در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در موش‌های دیابتی می‌شود و آستانه درد حرارتی را افزایش می‌دهد و بخشی از آثار سودمند آن از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی اعمال می‌شود.

کلیدواژگان: کورکومین، دیابت قندی، درد، پراکسیداسیون لیپیدی

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۵، شماره ۱، بهار ۱۳۹۱، صفحات: ۲۳-۳۲

مقدمه

دیابت قندی (Diabetes Mellitus) در دراز مدت با درگیر نمودن سیستم اعصاب، با عوارض نامطلوب متعدد نظیر نوروپاتی (Neuropathy) همراه است [۱، ۲]. درد ناشی از

Archive of SID
www.SID.ir

نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می‌شود [۳، ٤]. بروز هیپرگلیسمی (Hyperglycemia) با اعمال آثار سمی بر سیستم عصبی محیطی یکی از علل بروز نوروپاتی دردناک است [۵، ٦]. با توجه به این‌که تاکنون ترکیبات دارویی مناسب [نظیر سالیسیلات‌ها (Salicylates) و ترکیبات ضد التهابی غیر استرویيدی] عاری از عوارض جانبی برای درمان برخی حالات درد حاد و مزمن به‌ویژه در حالت دیابت قندی نبوده است [۷]، بنابراین گیاهان دارویی و مواد مؤثر استخراج شده از آن‌ها مورد توجه محققان قرار گرفته است. در این باره کورکومین (Curcumin) مهم‌ترین مادهٔ مؤثر گیاه زردچوبه با نام علمی کورکومین لونگا (*Curcuma longa*) است که دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجه است [۸، ۹]، سبب کاهش رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) می‌شود [۱۰]، دارای اثر ضد التهابی است [۱۱]، سبب کاهش چربی و قند خون [۱۲] و موجب بهبود حافظه در مدل تجربی آلزایمر (Alzheimer's) ناشی از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) می‌شود [۸]. به علاوه اثر ضد دردی آن در هیپرآلژزی حرارتی (Thermal Hyperalgesia) در مدل تجربی و مزمن دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین در موش سوری [۱۳، ١٤] و اثر ضد دردی آن در مدل تجربی درد نوروپاتیک (Neuropathic Pain) با استفاده از فشردگی مزمن عصب تأیید شده است [۱۵]. بنابراین با در نظر گرفتن آثار ضد دیابتی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی کورکومین و فقدان مطلب در مورد اثر ضد دردی تجویز دراز مدت آن و این‌که آثار ضد دردی آن در سایر آزمون‌های سنجش درد نظیر آزمون فرمالین نیز مطرح است، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر ضد دردی تجویز خوراکی و دراز مدت دو دوز پایین و بالای این ماده در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط داروی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر به کمک دو آزمون فرمالین و غوطه‌ور کردن دم در آب داغ بود و به علاوه دخالت پراکسیداسیون لیپیدی در بروز اثر آن نیز تعیین شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ٤٨ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (Wistar) (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۲۱۵–۲۸۵ گرم استفاده شد. تمام حیوان‌ها در دمای ۲۱–۲۳ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ٤ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش به‌مدت ٦ هفته دسترسی داشتند. در ضمن بررسی براساس برنامه‌ها و دستورالعمل‌های توصیه شده توسط انستیتو ملی بهداشت آمریکا (National Institutes of Health: NIH) برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راه‌کارهای عملی موجود در داخل کشور به انجام رسید.

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی و در حالت روزه‌داری (به‌مدت یک شب)، میزان گلوکز سرم آن‌ها کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. در این خصوص از شبکه رتروارویتال (Retro Orbital) و لوله موئینه برای خونگیری استفاده شد. حجم خون اخذ شده از هر حیوان نیز حدود ۱ میلی‌لیتر بود. موش‌ها به‌طور تصادفی به ٦ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با کورکومین (Sigma، آلمان) (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت) و دو گروه دیابتی تحت تیمار با کورکومین (۱۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. کورکومین هفت روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین به‌مدت ۵ هفته (داخل صفاقی و روزانه) تجویز شد. برای دیابتی نمودن موش‌ها از داروی استرپتوزوتوسین (Sigma، آمریکا) به‌صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ٦۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین (Saline Solution) فیزیولوژیک سرد استفاده شد. سدیم سالیسیلات نیز به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ٦۰ دقیقه قبل از انجام آزمون فرمالین به‌طور داخل صفاقی تزریق شد. یک هفته پس از تزریق برای اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکویاب، تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی با میزان قند ادرار بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر که با میزان قند خون بالاتر

Archive of SID

www.SID.ir

از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر با در نظر گرفتن آستانه فیزیولوژیک ظهور قند در ادرار برابری می‌کند به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. البته در روزهای بعد علایم بارز دیابت نظیر پرخوری، پرنوشی، دیورز (Diuresis) و کاهش وزن نیز در برخی موش‌ها به تدریج دیده شد. ضمناً کاهش وزن در پایان کار در تمام موش‌ها دیده شد. تعیین میزان وزن حیوانات قبل از انجام کار و طی هفته‌های ۳ و ٦ پس از بررسی به انجام رسید. همچنین اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست‌شیمی، تهران) با استفاده از اسپکتروفتومتر (اسپکترونیک ۲۰، Thermospectronic، آمریکا) انجام شد.

آزمون فرمالین

از نظر زمانی این آزمون در مورد تمام موش‌ها در بین ساعات ۱۲–۱۷ و ۲–۳ روز پس از انجام آزمون غوطه‌ور کردن دم در آب گرم انجام پذیرفت. برای انجام آن نیز از روش متداول دابیسون و دنیس (Dubuisson and Dennis) استفاده شد [١٦]، بدین‌ترتیب که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی‌گلاس (Plexiglass) (٤٠ × ٤٠ × ٤٠ سانتی‌متر) تحت شرایط آرام قرار گرفته و پس از گذشت ۱۵ دقیقه، ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین ۲/۵ درصد به‌صورت زیر جلدی به کف پای حیوان تزریق شد و شدت درد حیوان براساس تقسیم‌بندی زیر به چهار درجه تفکیک شد: ۰– حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می‌نشیند یا راه می‌رود. ۱– پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن بدن خود را بیشتر روی پای سالم خود می‌اندازد. ۲– حیوان پنجه دردناک را کاملاً از سطح محفظه بلند می‌نماید. ۳– حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می‌لیسد، گاز می‌گیرد یا به شدت تکان می‌دهد. ثبت پاسخ‌های رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و تا دقیقه ٦٠ ادامه یافت. در این ارتباط پاسخ در هر ۱۵ ثانیه ثبت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته شد. با استفاده از این روش اعداد ۰ تا ۳ برای امتیاز درد در زمان‌های مختلف به‌دست آمد. میانگین درد در ده دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به عنوان مرحله اول یا حاد و در دقایق ١٦ تا ٦٠ به عنوان مرحله دوم یا مزمن در نظر گرفته شد.

آزمون غوطه‌ور کردن دم در آب داغ

این آزمون به روش توصیف شده توسط کورتیکس (Courteix) و همکاران [۱۷] انجام پذیرفت. برای انجام این کار حیوان به‌مدت ۱۵ دقیقه در داخل محفظه محدود کننده موش در تحت شرایط استاندارد آزمایشگاه قرار گرفته و سپس دم حیوان در داخل آب گرم در دمای ٤٩ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و میزان تأخیر در بیرون کشیدن دم از آب با استفاده ار زمان‌سنج اندازه‌گیری شد. هر آزمایش در مورد هر حیوان ٤ بار با فاصله زمانی ۵ دقیقه تکرار شد و در نهایت میانگین داده در مورد هر موش ثبت شد. زمان قطع آزمایش در صورت بیرون نکشیدن دم نیز ۳۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

سنجش مالون دی آلدیید (Malondialdehyde: MDA) سرم

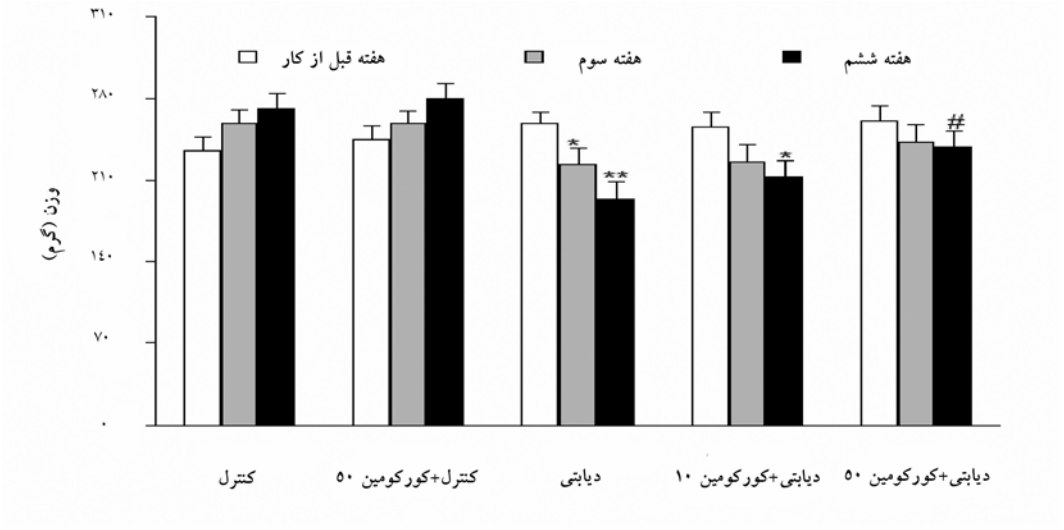
در پایان کار، خونگیری از شبکه رتروارتبیتال تحت بیهوشی ملایم انجام و پس از جداسازی سرم، شاخص پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری سطح MDA با توجه به روشی است که اساس آن واکنش تیوباربیتوریک اسید (Thiobarbituric Acid: TBA) است که در دمای جوش انجام می‌گیرد. در این آزمایش MDA یا مواد شبه MDA با TBA واکنش داده و رنگ صورتی ایجاد می‌کند که حداکثر جذب نوری آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر است. این واکنش در pH: ۲–۳ و در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۷۵ دقیقه انجام شد. بعد از سرد کردن نمونه، محلول‌ها در دور ۳۰۰۰ دور به‌مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد و جذب نوری آن‌ها در طول موج ۵۳۲ نانومتر در دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد. منحنی استاندارد نیز براساس رقت‌های تترا اتوکسی پروپان (Tetraethoxypropane) تهیه و جذب‌های نوری به‌دست آمده

Archive of SID
www.SID.ir

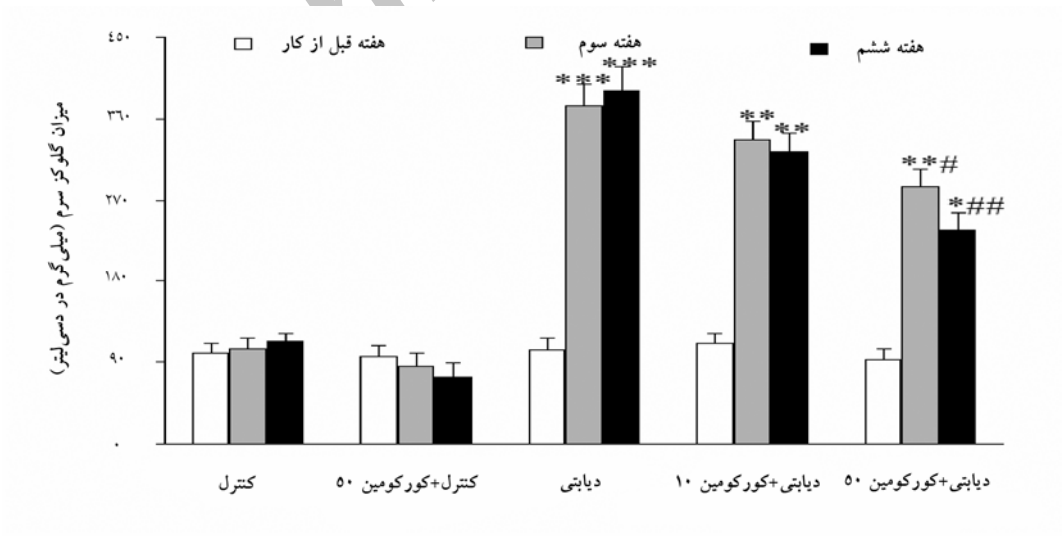
از نمونه‌ها روی منحنی استاندارد تطبیق داده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام داده‌ها در بررسی حاضر به‌صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد (Mean ± SEM) بیان شد. برای تجزیه و تحلیل آماری در مورد نتایج وزن و گلوکز از آزمون آنووا (ANOVA) با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. در مورد نتایج درد نیز از آزمون آنووای یک‌طرفه (one way ANOVA) و آزمون توکی (Tukey Test) استفاده شد. به علاوه، P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱ تغییرات میزان وزن حیوان‌ها در هفته قبل از کار و هفته‌های سوم و ششم بعد از کار در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده، * P<۰/۰۵، ** P<۰/۰۱ (در مقایسه با نتایج هفته قبل از کار در هر گروه)، # P<۰/۰۵ (در مقایسه با گروه دیابتی)



نمودار ۲ میزان گلوکز سرم در هفته قبل از کار و هفته‌های سوم و ششم بعد از کار در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تحت تیمار، * P<۰/۰۱، ** P<۰/۰۰۵، *** P<۰/۰۰۰۵ (در مقایسه با نتایج هفته قبل از کار در هر گروه)، # P<۰/۰۵، ## P<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه دیابتی)

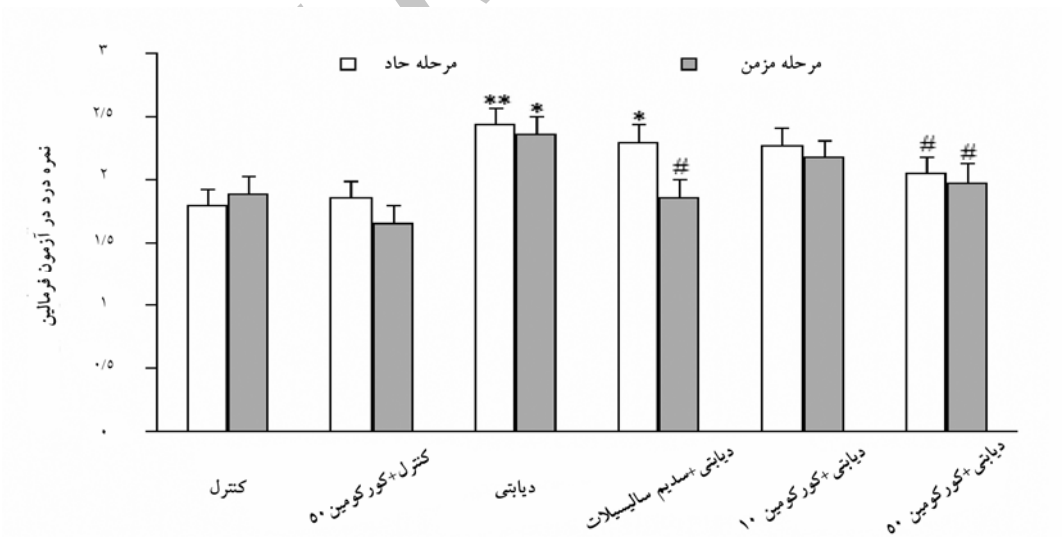
www.SID.ir

نتایج

هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری از نظر وزن بین گروه‌ها در هفته قبل کار (سطح پایه) مشاهده نشد. گروه کنترل تحت تیمار با دوز بالای کورکومین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشابه گروه کنترل، یک افزایش طبیعی وزن را در پایان هفته ششم نشان داد. در گروه دیابتی در هفته ششم یک کاهش معنی‌دار در مقایسه با هفته قبل بررسی ($P<۰/۰۱$) مشاهده شد. همین وضعیت در مورد گروه دیابتی دریافت‌کننده کورکومین به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ولی در حد کمتر وجود داشت ($P<۰/۰۵$). از طرف دیگر؛ کاهش وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای کورکومین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه دیابتی در هفته ششم به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<۰/۰۵$) (نمودار ۱).

درباره میزان گلوکز سرم در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. در هفته ششم میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی و گروه‌های دیابتی تحت تیمار با کورکومین در حد معنی‌دار ($P<۰/۰۰۰۵$ تا $P<۰/۰۰۵$) بیشتر از گروه کنترل بود؛ هر چند که با افزایش دوز کورکومین، افزایش میزان گلوکز سرم تخفیف یافت. به علاوه؛ در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای کورکومین، میزان گلوکز سرم در هفته ششم به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه دیابتی تیمار نشده بود ($P<۰/۰۱$). به علاوه گروه کنترل تحت تیمار با کورکومین کاهش معنی‌دار این پارامتر را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد (نمودار ۲).

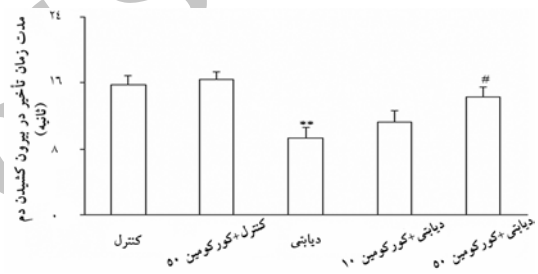
در آزمون فرمالین (نمودار ۳)، تزریق کف پایی فرمالین یک پاسخ بارز دو فازی را در تمام گروه‌ها ایجاد نمود. هیپرآلژزی ظاهر شده به دنبال تزریق کف پایی فرمالین در موش‌های دیابتی تیمار نشده در هر دو مرحله آزمون به‌ویژه مرحله حاد بیشتر از گروه کنترل بود ($P<۰/۰۱$–$۰/۰۵<P$). به علاوه تجویز سدیم سالیسیلات به موش‌های گروه دیابتی موجب کاهش معنی‌دار نمره درد فقط در مرحله دوم آزمون فرمالین در مقایسه با گروه‌های دیابتی تیمار نشده شد ($P<۰/۰۵$). از طرف دیگر؛ تیمار با کورکومین در دوز بالا به‌مدت پنج هفته موجب کاهش معنی‌داری در نمرات درد در مقایسه با گروه دیابتی در دو مرحله حاد و مزمن آزمون شد ($P<۰/۰۵$).



نمودار ۳ شدت درد در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تحت تیمار پس از گذشت ۶ هفته، * $P<۰/۰۵$، ** $P<۰/۰۱$ (در مقایسه با گروه کنترل)، # $P<۰/۰۵$ (در مقایسه با گروه دیابتی)

www.SID.ir

در آزمون غوطه‌ور کردن دم در آب داغ که برای سنجش آستانه درد حرارتی کاربرد دارد (نمودار ٤) در گروه دیابتی یک کاهش معنی‌دار در مدت زمان تأخیر در بیرون کشیدن دم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۱) که خود نشان‌دهنده بروز هیپرآلژزی حرارتی در موش‌های دیابتی شش هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین است. به علاوه؛ تیمار موش‌های دیابتی با کورکومین در دوز بالا به‌مدت ۵ هفته موجب افزایش معنی‌دار این زمان تأخیر در مقایسه با گروه دیابتی شد (P<۰/۰۵). همچنین تیمار موش‌های گروه کنترل با کورکومین نیز تفاوت معنی‌داری را از این نظر در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد.



نمودار ٤ مدت زمان تأخیر در بیرون کشیدن دم از آب داغ در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تحت تیمار پس از گذشت ٦ هفته، * P<۰/۰٥، ** P<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه کنترل)، # P<۰/۰٥ (در مقایسه با گروه دیابتی)

با اندازه‌گیری سطح MDA در سرم در گروه‌های مختلف در پایان هفته ششم که شاخصی از استرس اکسیداتیو و یک شاخص معتبر پراکسیداسیون لیپیدی در نواحی محیطی بدن محسوب می‌شود، مشخص شد که این پارامتر در گروه کنترل تحت تیمار با کورکومین در دوز بالا یک کاهش مختصر و غیر معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. در گروه دیابتی در پایان هفته ششم سطح MDA یک افزایش قابل ملاحظه و معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۱) و در گروه دیابتی تحت تیمار با کورکومین در دوز بالا میزان افزایش MDA نسبت به گروه دیابتی کمتر بود به‌طوری که در گروه دیابتی تحت تیمار با دوز بالای کورکومین، سطح MDA در هفته ششم به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی تیمار نشده بود (P<۰/۰٥) (نمودار ٥).

نمودار ٥ میزان MDA سرم در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کورکومین، * P<۰/۰٥، ** P<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه کنترل)، # P<۰/۰٥ (در مقایسه با گروه دیابتی)

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تیمار با کورکومین در دوز بالا موجب کاهش معنی‌دار در نمرات درد موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه دیابتی در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین می‌شود، تجویز سدیم سالیسیلات به موش‌های دیابتی کاهش معنی‌دار در نمره درد فقط در مرحله مزمن را به‌دنبال دارد. در مورد آزمون غوطه‌ور کردن دم در آب داغ نیز در گروه دیابتی کاهش معنی‌دار در مدت زمان تأخیر در بیرون کشیدن دم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد و تیمار موش‌های دیابتی با کورکومین در دوز بالا موجب افزایش معنی‌دار این زمان تأخیر در مقایسه با گروه دیابتی شد. همچنین موش‌های دیابتی افزایش معنی‌داری را در سطح سرمی MDA نشان دادند و تیمار با کورکومین در دوز بالا میزان MDA را به‌صورت معنی‌دار کاهش داد.

نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین به‌طور غیر منتظره یک رفتار تشدید شده مربوط به درد را در آزمون فرمالین به دنبال تجویز محرک‌های شیمیایی به داخل پنجه پا پس از گذشت حداقل ۳ تا ٤ هفته نشان می‌دهند که خود دلالت بر وجود مکانیسم‌های غیر طبیعی و متعدد در پردازش پیام‌های

Archive of SID
www.SID.ir

محیطی درد دارد [۱۸، ۱۹]. قبلاً وجود هیپرآلژزی مکانیکی به عنوان اولین نشانگان نوروپاتی دیابتیک به اثبات رسیده است که علت آن تا حدودی به آثار سمی مقادیر بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی و فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی آلدوز ردوکتاز (Aldose Reductase) و الکل‌های با چند گروه هیدروکسیل نسبت داده شده است [۱۸]. به علاوه وجود حالت دیابت پردازش پیام‌های درد را در ناحیه نخاع تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۹]. همچنین کاهش آستانه درد حرارتی در موش‌های دیابتی شده در آزمون غوطه‌ور کردن دم در آب داغ نیز اثبات شده است [۲۰]. از طرف دیگر؛ نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین را می‌توان به عنوان مدل درد مزمن به حساب آورد که در مورد آن نشانه‌های هیپرآلژزی و آلودینی (Allodynia) در کوتاه مدت (۱ الی ۲ ماه) به خوبی مشاهده می‌شود [۲۱]. با توجه به این‌که در فاز مزمن آزمون فرمالین در موجودات سالم و دیابتی شده مکانیسم‌های محیطی و در فاز حاد آن مکانیسم‌های مرکزی دخالت دارد [۲۲، ۲۳] و تزریق داخل صفاقی سدیم سالیسیلات به موش‌های گروه کنترل و دیابتی موجب کاهش میزان احساس درد فقط در فاز دوم آزمون شد، بنابراین این ماده از طریق یک مکانیسم محیطی آثار خود را اعمال می‌کند که نتایج تحقیق حاضر بیانگر این نظر است.

نتایج به‌دست آمده در این بررسی نشان داد که تجویز دراز مدت کورکومین در دوز بالا به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گروه دیابتی موجب کاهش معنی‌دار پاسخ درد در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در موش‌های دیابتی می‌شود که خود دلیلی بر اعمال آثار مرکزی و محیطی آن و بخشی از آن احتمالاً به علت اعمال آثار ضد التهابی است. در همین ارتباط شواهد تحقیقاتی قبلی نشان می‌دهد که اثر ضد دردی تجویز سیستمیک کورکومین تا حدی نیز مربوط به کاهش سطح متابولیت‌های نیتریک اکسید نظیر نیتریت و نیترات در بافت مغز [۱۴] و بخشی هم می‌تواند به علت کاهش یافتن سطح فاکتور نکروز تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor Alpha) در سرم [۱۴] و اعمال اثرهای آنتاگونیستی (Antagonism Effects) از طرف کورکومین بر کانال‌های وانیلوییدی تیپ ۱ (Vanilloid Type 1) باشد [۲۴]. به علاوه؛ برخی محققان بر این باورند که تجویز محیطی و دراز مدت کورکومین موجب تغییر فعالیت سیستم منوآمینرژیک (Monoaminergic System) نخاع می‌شود که خود این سیستم با سیستم ضد دردی اوپیوایدرژیک (Opioidergic System) شاخ خلفی در ارتباط است [۱۵]. بنابراین تشدید فعالیت این مسیر به علت تجویز کورکومین می‌تواند سرکوب نسبی پاسخ‌های درد را در بدن به دنبال داشته باشد [۱۵]. در تأیید این گفته‌ها، محققان نشان داده‌اند که تزریق آنتاگونیست‌های سروتونرژیکی و آدرنرژیکی (Adrenergic and Serotonin Antagonists) موجب حذف معنی‌دار آثار ضد دردی کورکومین در مدل‌های تجربی درد نوروپاتیک می‌شود [۱۵]. با توجه به این‌که کورکومین می‌تواند به راحتی و به مقدار کافی از میان سد خونی مغزی عبور نماید [۲۵] بنابراین این احتمال وجود دارد که بخشی از اثرهای ضد دردی آن در این تحقیق به علت اثر آن در تسهیل انتقال در مسیر سروتونرژیکی و آدرنرژیکی باشد که این نکته به تحقیقات بیشتری نیاز دارد.

بخشی دیگر از آثار سودمند کورکومین بر پاسخ درد در این بررسی را می‌توان به توانایی آن در حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اعمال آثار آنتی‌اکسیدانی توسط آن نسبت داد [۹]. در نتایج بررسی‌های قبلی این باره نشان می‌دهد که کورکومین از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی موجب کاهش شدت التهاب و در نتیجه کاهش شدت عوارض بافتی می‌شود [۹، ۱۰] که از این طریق احتمالاً می‌تواند شدت درد را در آزمون فرمالین کاهش دهد. همچنین بخش دیگر از آثار ضد دردی کورکومین در این تحقیق را می‌توان به اثر پایین آورندگی گلوکز توسط این ماده نسبت داد که موجب کاهش تغییرات در اعصاب محیطی و التهاب ناشی از آن می‌شود که در تحقیق حاضر به خوبی مشاهده شد. در همین رابطه دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی به‌ویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می‌شود [۱]. بنابراین بخشی از آثار

Archive of SID
www.SID.ir

سودمند کورکومین در تحقیق حاضر را می‌توان به کاهش دادن پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress) نسبت داد که این با نتایج تحقیقات قبلی در مورد اثر کورکومین همخوانی دارد [۹].

به‌طور خلاصه تجویز دراز مدت کورکومین موجب کاهش شدت احساس درد در دو مرحله حاد و مزمن آزمون فرمالین در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین می‌شود و آستانه درد حرارتی را افزایش می‌دهد و بخشی از آثار سودمند این ماده از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در نواحی محیطی بدن اعمال می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی برای کمک در انجام آزمایش‌ها اعلام می‌دارند.

منابع

[1] Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006, 12(7): RA130-47.

[2] Gleckman R, Morr J. Diabetes-related foot infections. Contemp Intern Med 1994; 6(8): 57-64.

[3] Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47(2): 123-8.

[4] Dobretsov M, Hastings SL, Romanovsky D, Stimers JR, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia. Brain Res 2003; 960(1-2): 174-83.

[5] Dobretsov M, Hastings SL, Stimers JR, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. J Neurosci Methods 2001; 110(1-2): 9-15.

[6] Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN. Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats. Diabetes 1988; 37(9): 1253-9.

[7] Nakamura-Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. Pain 1995; 63(1): 33-7.

[8] Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Ataee R, Moghaddam SN. Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain. J Med Food 2010; 13(4):821-6.

[9] Dairam A, Fogel R, Daya S, Limson JL. Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate. J Agric Food Chem 2008; 14;56(9):3350-6.

[10] Shukla PK, Khanna VK, Ali MM, Khan MY, Srimal RC. Anti-ischemic effect of curcumin in rat brain. Neurochem Res 2008; 33(6):1036-43.

[11] Wang Y, Yu C, Pan Y, Yang X, Huang Y, Feng Z, Li X, Yang S, Liang G. A novel synthetic mono-carbonyl analogue of

Archive of SID
www.SID.ir

curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects in vivo by inhibition of inflammatory mediators. Inflammation 2012; 35(2):594-604.

[12] Patumraj S, Wongeakin N, Sridulyakul P, Jariyapongskul A, Futrakul N, Bunnag S. Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats. Clin Hemorheol Microcirc 2006; 35(4):481-9.

[13] Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. Phytother Res 2007; 21(3):278-83.

[14] Sharma S, Kulkarni SK, Agrewala JN, Chopra K. Curcumin attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2006; 536(3):256-61.

[15] Zhao X, Xu Y, Zhao Q, Chen CR, Liu AM, Huang ZL. Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved. Neuropharmacology 2012; 62(2):843-54.

[16] Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977; 4(2):161-74.

[17] Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain 1993; 53(1):81-8.

[18] Ceseña RM, Calcutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. Neurosci Lett 1999; 262(2):101-4.

[19] Sharma S, Kulkarni SK, Chopra K. Effect of resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, on thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21(1):89-94.

[20] Calcutt NA. Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. Int Rev Neurobiol 2002; 50: 205-28.

[21] Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, Bingham S. Thermal, but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status. J Diabet Complications 1999; 13(3):163-9.

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

[23] Rosland JH, Tjølsen A, Maehle B, Hole K. The formalin test in mice: effect of formalin concentration. Pain 1990; 42(2):235-42.

[24] Yeon KY, Kim SA, Kim YH, Lee MK, Ahn DK, Kim HJ, Kim JS, Jung SJ, Oh SB. Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. J Dent Res 2010; 89(2):170-4.

[25] Tsai YM, Chien CF, Lin LC, Tsai TH. Curcumin and its nano-formulation: the kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration. Int J Pharm 2011; 416(1):331-8.

Archive of SID

www.SID.ir