

اثرات اجباری ناشی از نوروپاتیک ناشی از نوروپاتیک مزمن - سبب سیاتیک - نت فر

حسینعلی صفاخواه^۱ (M.Sc)، عطیه بازرگانی^۲ (M.D Student)، علی قنبری^۳ (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

هدف: ضایعه اعصاب محیطی مرکزی بر ناتوانی حرکتی مزمن نوروپاتیک بسیاری از افراد مصدوم می‌باشد. این به عنوان یک رفتار غیر ارادی ناشی از مدت طولانی شرایط حاد بی‌بهره‌ای است. از این و اهداف این مطالعه، ارزیابی اثر درد نوروپاتیک ناشی از مزمن ناشی از (Chronic constriction injury, CCI) سیاتیک بود.

روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های حراری نژاد ویستار با وزن 20 ± 2 گرام استفاده شد. حیوانات به‌طور تصادفی به پنج گروه‌های نوروپاتی، هم‌نام، پیش از نوروپاتی و پس از نوروپاتی تقسیم شدند. از بی‌بهره‌ای حیوانات، رای ایحاد نوروپاتی، راحی CCI روی سبب سیاتیک ناشی از سپس حیوانات در قفس‌های نگهداری و تا به مدت ۱۰ روز جهت جلوگیری از کالکشن ارت با حوله‌ای پوشانده شدند. آلودینیای کانیکسی‌های آلژزی - رارتی - ترتیب استفاده از **Plantar Test** و **von Frey Filament** تعیین شد.

افته‌ها: آلودینیای پاسخ به تحریک کانیکسی - حرارتی در نوروپاتی (CCI) به معنی‌اری ($P < 0.05$) نسبت به گروه‌های هم‌نام پایین‌تر شد. شش متعاقب CCI کاهش معنی‌ار ($P < 0.05$) آلودینیای کانیکسی نسبت به گروه CCI گردید هم چنین آلودینیای عقب کشیدن پاسخ به تحریک درد رارتی - زش پس از CCI افزایش معنی‌ار ($P < 0.05$) به گروه CCI نشان داد.

نتیجه‌ری: فعالیت فیزیکی - درد نوروپاتی - کاهش درد ناشی از مکانیکسی - حرارتی می‌دهد.

اژه‌ها: کلیدی: باض - زش - درد - سبب - زش - رای - رای

مقدمه

ضایعه اعصاب محیطی و مرکزی علاوه بر ناتوانی حرکتی موجب درد مزمن نوروپاتیک در بسیاری از افراد مصدوم می‌گردد [۲، ۱]. به‌طور طبیعی درد زمانی ایجاد می‌شود که محرک دردناک شدید یا محرک صدمه‌زا، نورون‌های حسی اولیه درد را که آستانه فعالیت بالایی دارند فعال کند اما در درد نوروپاتیک آستانه فعالیت نورون‌های هدایت‌کننده درد کاهش

پیدا می‌کند و غالباً درد به دو صورت تظاهر می‌یابد، یکی درد خودبه‌خودی (مستقل از محرک) و دیگری درد برانگیخته شده (وابسته به محرک) که به‌واسطه وجود یک محرک پس از ایجاد ضایعه ایجاد می‌شود. درد برانگیخته دارای دو خصوصیت آلودینیا (پاسخ دردناک به محرک غیر دردزا) و هایپرالژیا (افزایش شدت پاسخ به محرک دردناک) است [۳]. در ضایعات عصب محیطی نورون‌های رده اول و در

ورزش که یک روش درمانی غیرتهاجمی است به‌طور بالقوه دارای اثرات زیادی در شرایط ضایعه نخاعی است. هدف اصلی از ورزش به‌دنبال ضایعه نخاعی در شرایط آزمایشی یا بالینی بازیابی عمل‌کرد حرکتی بوده است، اما با این وجود آن‌چه تاکنون به‌عنوان قابل توجه‌ترین اثر دیده شده کاهش درد نوروپاتیکی ناشی از ضایعه نخاعی است [۱۳].

مکانیزم دقیق هایپوآلژزیای متعاقب ورزش به‌طور دقیق معلوم نیست ولی اعتقاد بر این است که فعالیت سیستم اویپوئیدی درونی و ره‌ایش بتا- اندورفین‌های مرکزی محیطی [۱۴، ۱۵] نقش مهمی در این پدیده دارند.

مطالعات ying و همکاران [۱۶] نشان داده که ورزش اجباری یا اختیاری سطوح نوروتروفین‌ها را در نواحی مرکزی و محیطی سیستم عصبی حیوانات سالم و دچار ضایعه افزایش می‌دهد. اگرچه در این مطالعات وابستگی بین تظاهرات رفتاری درد با میزان این نوروتروفین‌ها ارزیابی نشده ولی این تصور که افزایش سطح نوروتروفین‌ها در طول ورزش ممکن است در بهبود وضعیت درد نوروپاتیکی نقش داشته باشند بعید به نظر نمی‌رسد. هم‌چنین گزارشات دیگری نشان داده که ورزش با کاهش سطح فاکتورهای التهابی موجب تضعیف درد نوروپاتیکی می‌گردد [۱۷]. به‌هر حال بدون در نظر گرفتن مکانیسم دقیق اثرات ورزش در شرایط بیماری آن‌چه مسلم به‌نظر می‌رسد اثرات مفید ورزش در بیماری‌های مختلف است که ارزش آن را به‌عنوان یک روش کمک درمانی گوشزد می‌کند.

با توجه به این‌که درد نوروپاتیکی در بیماری‌های متعددی از جمله دیابت قندی، قطع عضو و بسیاری شرایط دیگر رخ می‌دهد که به شدت کیفیت زندگی فرد را مختل می‌کند و نیز با توجه به عدم کارایی قطعی روش‌های فارماکولوژیکی معمول که دارای عوارض جانبی زیادی نیز می‌باشد، مداخلات رفتاری و تغییر سبک زندگی روزانه ممکن است به افزایش اثر درمانی داروها کمک کند بنابراین در مطالعه حاضر، اثر ورزش به‌عنوان یک روش غیر دارویی و غیر تهاجمی بر درد نوروپاتیکی محیطی مورد ارزیابی قرار گرفت.

ضایعات مرکزی نوع نخاعی، نورون‌های رده دوم دچار آسیب می‌شوند که در حالت اول درد ایجاد شده را درد نوروپاتیکی محیطی و در حالت دوم درد نوروپاتیکی مرکزی گویند [۴]. نوروپاتی محیطی یک سندرم پیچیده است که ناشی از صدمه به سیستم عصبی محیطی در نتیجه ضربه، فشار، نوروتوکسین‌ها، عفونت، بیماری‌های متابولیک و خودایمنی، تومورها و عوامل دیگر حاصل می‌شود [۵]. مدل‌های مختلف حیوانی برای مشابه‌سازی شرایط نوروپاتی محیطی در انسان ایجاد شده است که امکان مطالعه و بررسی بیماری‌های مختلف از جمله درد نوروپاتیکی را فراهم کرده است. بیش‌تر این مدل‌ها وابسته به روش‌هایی است که در روی عصب سیاتیکی یا نزدیک آن انجام می‌شود. این روش‌ها شامل فشاری Chronic Constriction Injury (CCI) عصب سیاتیکی یکی از روش‌های معمول برای ایجاد ضایعه نوروپاتیکی محیطی است [۶] که در این مطالعه برای ایجاد مشابه‌سازی درد نوروپاتیکی به‌کار برده شده است.

بیماری‌های متعددی در انسان منجر به درد نوروپاتیکی می‌شوند از جمله بیماری‌های خودایمنی مثل مولتیپل اسکلروز، بیماری‌های متابولیکی مثل دیابت، بیماری‌های عروقی مانند سکتة مغزی، تروما و سرطان [۷]. معمول‌ترین نوروپاتی در انسان، پلی‌نوروپاتی دیابتی و نوروپاتی‌های ناشی از درد مزمن کمری است [۸]. علی‌رغم تمام روش‌های درمانی دارویی که تاکنون ارائه شده (داروهای ضد درد غیراستروئیدی، اویپوئیدها، ضد افسردگی‌ها و ضد تشنج‌ها) نه تنها هیچ‌کدام از آن‌ها در درمان یا جلوگیری از پیشرفت درد نوروپاتیکی به‌طور کامل مؤثر نبوده است بلکه دارای عوارض جانبی نیز بوده است [۹]. از این‌رو به‌کارگیری روش‌هایی که دارای هیچ عارضه جانبی نباشد یا دارای حداقل عوارض جانبی باشد دارای اهمیت بسیاری است.

ورزش و به‌خصوص ورزش منظم به‌عنوان یک روش رفتاری و غیر دارویی دارای اثرات مفیدی بر سلامت عمومی در شرایط عادی و بیماری است [۱۰، ۱۱]. گزارش شده که ورزش اثرات مفیدی بر ضایعات مغزی ناشی از سکتة مغزی در مدل‌های حیوانی دارد [۱۲]. هم‌چنین نشان داده شده که

مواد و روش‌ها

انسان در این مطالعه از موش‌های صحرایی (Rat) نر بالغ، نژاد Wistar در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده گردید. آب و غذا به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، با درجه حرارت ثابت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. تمام روش‌های جراحی مطابق با استانداردهای مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شده و ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق استانداردهای دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان رعایت شده است.

روش‌ها - ایجاد نورپاتی ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (با دوز 80 mg/kg) و زایلازین (با دوز 10 mg/kg) بی‌هوش شده، بعد از اطمینان از عمیق بودن بی‌هوشی موهای بالا و پشت ران حیوان را کاملاً تراشیده و با استفاده از تیغ جراحی شکافی به طول ۲ سانتی‌متر بر روی ران پای چپ ایجاد کرده پس از برش و کنار زدن عضلات ناحیه، و رویت قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک، با استفاده از ۲ میلی‌کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب را جدا کرده و به وسیله نخ بخیه کات کوت $4/0$ چهار گره شل به فواصل یک میلی‌متر قبل از سه شاخه شدن عصب زده می‌شود (شکل ۱). گره‌ها به شکلی ایجاد می‌گردد که اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیامورد و سپس با استفاده از نخ بخیه $4/0$ سیلیک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته می‌شود [۶].



شکل ۱. جراحی جهت ایجاد CCI در عصب سیاتیک و گره‌های روی عصب.

تمام حیوانات پس از جراحی به مدت ۲۴ ساعت در قفس‌های انفرادی نگهداری می‌شوند تا کاملاً به هوش آمده و خوردن آب و غذا را شروع نمایند.

گروه‌های آزمایشی پروتکل اجرای ورزش در این مطالعه از ۴۵ سر موش صحرایی استفاده گردید که به‌طور تصادفی به ۵ گروه (گروه‌های سالم، نوروپاتی، شم، ورزش پیش از نوروپاتی و ورزش پس از نوروپاتی) تقسیم شد استفاده گردید. دو سر موش به دلیل ناتوانی در دویدن روی تردمیل در مرحله آموزش (مرحله آشنایی با تردمیل)، یک سر به علت مقاومت در برابر بی‌هوشی و یک سر به علت فلج به دنبال جراحی از مطالعه خارج شدند. هر گروه شامل ۹-۶ سر موش بود.

ورزش اجباری به مدت ۱۴ روز [۱۸] بر روی دستگاه تردمیل Rat انجام شد، به این ترتیب که در طول ۲ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۶ متر در دقیقه روی تردمیل دویدند. پیش از شروع برنامه ورزشی اصلی، جهت سازگاری حیوانات با شرایط ورزش، به مدت ۵ روز، روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی تردمیل دویدند و حیوانات ناتوان از مطالعه خارج شدند [۱۴].

گروه ۱ (سالم): در این گروه بدون هرگونه مداخله‌ای آزمایش‌های رفتاری انجام شد.

گروه ۲ (نوروپاتی): در این گروه عصب سیاتیک پای چپ حیوان به وسیله نخ بخیه کات کوت $4/0$ چهار گره شل زده شد. در این گروه هیچ‌گونه مداخله ورزشی اعمال نشده و دو هفته بعد از پس از دوره بازتوانی (۳ روز) [۱۹] تست‌های رفتاری انجام شد.

گروه ۳ (شم): این گروه مانند گروه ۲ بود ولی در قسمت جراحی فقط پوست و عضلات برش داده می‌شد و مداخله‌ای روی عصب سیاتیک انجام نمی‌شد.

گروه ۴ (ورزش بعد از نوروپاتی): در این گروه مانند گروه ۲ نوروپاتی ایجاد شد و پس از گذشت ۳ روز (دوره بازتوانی) برنامه ورزشی به مدت ۲ هفته اجرا و سپس آزمایش‌های رفتاری انجام شد.

جدول ۱. گروه‌های آزمایش و زمان بندی انجام آزمایش‌ها

روزها	۱۴ روز قبل از جراحی لغایت روز جراحی (روز ۰)	روز جراحی (روز ۰)	روز ۱-۳	روز ۴-۱۷	روز ۱۸
سالم	-	-	-	-	آزمایش‌های رفتاری
نوروپاتی	-	جراحی (CCI)	-	-	آزمایش‌های رفتاری
شم	-	جراحی (sham)	-	-	آزمایش‌های رفتاری
ورزش بعد از نوروپاتی	-	جراحی (CCI)	بازتوانی	ورزش	آزمایش‌های رفتاری
ورزش قبل از نوروپاتی	ورزش	جراحی (CCI)	-	-	آزمایش‌های رفتاری

گرفته می‌شد. نتایج در جدول جمع‌آوری و مورد آنالیز قرار گرفت [۲۰].

هایپرآلژزیای حرارتی. در این تست حیوان را در محفظه مخصوص دستگاه Plantar Test قرارداده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید منبع تابش اشعه مادون قرمز را در زیر پای حیوان قرار داده و تاباندن اشعه مادون قرمز با شدت ۶۰ را شروع می‌کردیم. با روشن شدن دستگاه اشعه به پای حیوان تابیده شده و دستگاه شروع زمان تابش اشعه را ثبت می‌نماید و در صورتی که حیوان پای خود را به دلیل سوختن حرکت دهد دستگاه خاموش و تایمر دستگاه مدت زمان تحمل حیوان را به ثانیه نشان می‌دهد. این آزمایش بر روی پایی که عصب سیاتیک آن تحت CCI قرار گرفته انجام شده و سه بار متوالی به فاصله ۵ دقیقه انجام می‌شد و سپس میانگین سه زمان به دست آمده را به عنوان پاسخ در نظر می‌گرفتیم. زمان قطع آزمایش ۶۰ ثانیه در نظر گرفته می‌شد [۶].

روش تست. تحلیل داده‌ها برای آزمودن آماری داده‌ها از روش آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون توکی استفاده گردید. تمام داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار متغییر مورد نظر بیان شده و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار اختلاف داده‌ها در نظر گرفته شد.

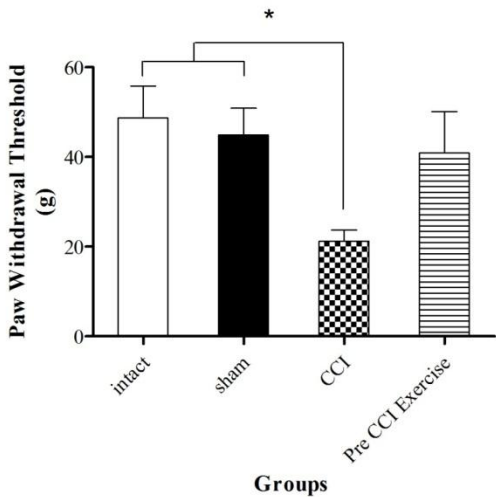
نتایج

آلودینیای مکانیکی فعالیت ورزشی با استفاده از تردمیل موجب افزایش معنی‌دار ($P < 0.01$, $Df = 28$, $F = 6/5$) آستانه پاسخ به تحریک مکانیکی (تضعیف آلودینیای مکانیکی) در

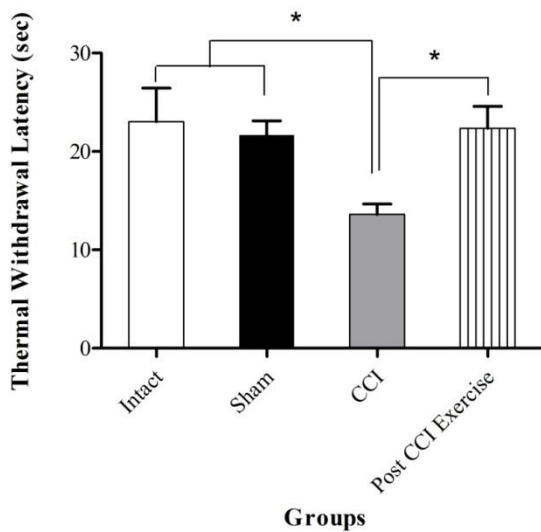
گروه ۵ (ورزش قبل از نوروپاتی): در این گروه تمام شرایط مانند گروه ۲ بود ولی حیوانات به مدت دو هفته بلافاصله قبل از ایجاد نوروپاتی، ورزش کرده بودند.

روش. جهت بررسی اثرات ورزش بر درد نوروپاتی به وسیله تست‌های زیر مورد سنجش قرار گرفت.

آلودینیای مکانیکی. حیوانات را بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی‌گلاس به ابعاد 20×20 سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید به مدت ۱۰ دقیقه، از تارهای مختلف Von Frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده شد. این تارها به شکلی ساخته شده اند که هر چه نیروی وارده از طرف آزمایشگر افزایش یابد، بعلت انعطاف پذیر بودن تارها میزان نیروی وارده به سطح تغییر نمی‌کند. هر تار متناسب با قطر آن میزان نیروی مشخصی به سطح وارد می‌کند (بر حسب گرم). در این آزمایش از تارهایی که ۲-۶۰ گرم نیرو به سطح وارد می‌کنند و ساخت شرکت Stoelting است استفاده گردید. نیروی وارده به سطح توسط این تارها در محدوده ۲-۴-۶-۸-۱۰-۱۵-۲۶-۶۰ گرم می‌باشد که از کم‌ترین شماره تار شروع کرده و به ترتیب در صورت عدم پاسخ، شماره‌های بالاتر انتخاب گردید. هر تار را سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده و چنانچه ۲ بار متوالی پاسخ داد (پای خود را بلند کند) به عنوان آستانه پاسخ بوده و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نداد عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر



شکل ۳. اثر ورزش قبل از ایجاد نوروپاتی بر پاسخ به درد ناشی از تحریک مکانیکی. آستانه پاسخ به محرک مکانیکی در گروهی که قبل از نوروپاتی ورزش کرده بودند تفاوت معنی داری نسبت به گروه نوروپاتی (CCI) نشان نداد. آستانه پاسخ به تحریک مکانیکی در گروه نوروپاتی بطور معنی داری پایین تر از گروه کنترل شم و سالم بود. اطلاعات مربوط به پاسخ پای سمت ضایعه بوده و بصورت میانگین \pm انحراف معیار با $n=6-9$ در هر گروه بیان شده است.



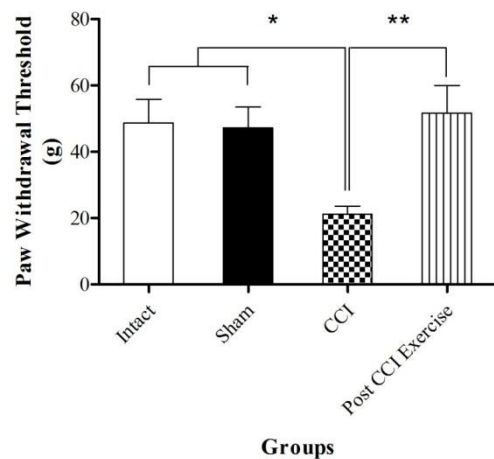
شکل ۴. اثر ورزش بعد از ایجاد نوروپاتی بر پاسخ به درد ناشی از محرک حرارتی. آستانه عقب کشیدن پا در گروه ورزش متعاقب نوروپاتی بطور معنی داری بالاتر از گروه نوروپاتی (CCI) بود. آستانه پاسخ به تحریک حرارتی در گروه نوروپاتی بطور معنی داری پایین تر از گروه کنترل شم و سالم بود. اطلاعات مربوط به پاسخ پای سمت ضایعه بوده و بصورت میانگین \pm انحراف معیار با $n=6-9$ در هر گروه بیان شده است.

* $P < 0.05$

پای ضایعه دیده نسبت به گروه نوروپاتی گردید. ورزش روی ترمیم بعد از ایجاد نوروپاتی موجب کاهش آلودینبای مکانیکی پس از ضایعه نسبت به گروه نوروپاتی گردید (شکل ۲) در حالی که ورزش پیش از ایجاد نوروپاتی تفاوت معنی داری در آلودینبای مکانیکی نسبت به گروه نوروپاتی ایجاد نکرد اگرچه آستانه پاسخ به تحریک مکانیکی را افزایش داده است (شکل ۳).

های آلتزسای ~ ارقی ورزش روی ترمیم منجر به افزایش معنی دار ($F=5/2, Df=27 P < 0.05$) زمان پاسخ به درد حرارتی در پای سمت ضایعه نسبت به گروه نوروپاتی گردید (شکل ۴).

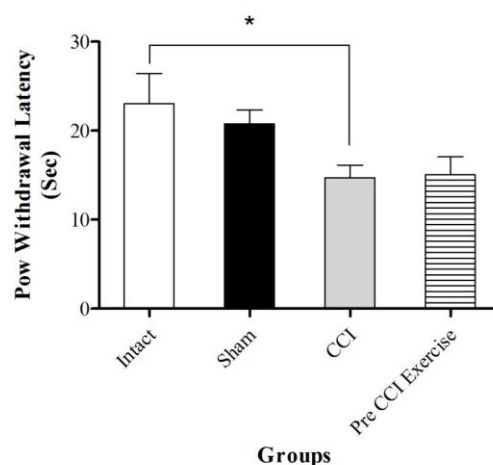
در گروهی که ورزش روی ترمیم را قبل از ایجاد نوروپاتی شروع کرده بودند هیچ تفاوت معنی داری در میزان درد ناشی از تحریک حرارتی نسبت به گروه نوروپاتی دیده نشد (شکل ۵) اما در گروهی که ورزش روی ترمیم را بعد از ایجاد نوروپاتی شروع کرده بودند، کاهش معنی دار درد به دنبال تحریک حرارتی نسبت به گروه نوروپاتی مشاهده گردید.



شکل ۵. اثر ورزش بعد از ایجاد نوروپاتی بر پاسخ به درد ناشی از تحریک مکانیکی. آستانه پاسخ به تحریک مکانیکی در گروهی که بدنال نوروپاتی ورزش کردند بطور معنی داری نسبت به گروه نوروپاتی (CCI) بالاتر بود. آستانه پاسخ به تحریک مکانیکی در گروه نوروپاتی بطور معنی داری پایین تر از گروه کنترل شم و سالم بود. اطلاعات مربوط به پاسخ پای سمت ضایعه بوده و بصورت میانگین \pm انحراف معیار با $n=6-9$ در هر گروه بیان شده است.

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$

فیزیکی مشاهده گردید. این نتیجه هم‌خوان با نتایجی است که نشان داده ورزش هوازی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی و هایپرآلزی حرارتی حاصل از صدمه عصب محیطی می‌شود [۱۸]. هم‌چنین Chen و همکاران [۲۳] گزارش کردند که ورزش تردمیل منجر به کاهش آلودینیای مکانیکی و درد حرارتی ناشی از CCI در موش صحرایی می‌گردد. Chen و همکارانش در این گزارش نشان دادند که به دنبال ورزش تردمیل یا شنا میزان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ در موش‌های دچار درد نوروپاتی ناشی از CCI به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. ما قبلاً نشان دادیم که ۲ هفته پس از ضایعه نخاعی، هم‌زمان با ایجاد آلودینیای مکانیکی میزان نوروترانسمیتر گلوتامات در تالاموس افزایش پیدا می‌کند [۲۴]. بر پایه این گزارشات ممکن است در این مطالعه به دنبال ایجاد CCI میزان فاکتورهای التهابی از جمله سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و یا نوروترانسمیترهای تحریکی در نخاع یا نواحی مغزی مرتبط با درد افزایش یافته و تا حدی مسؤل درد ایجاد شده باشد که با فعالیت ورزشی و کاهش آن، شدت درد تضعیف شده است. مطالعه دیگری که در آن نتایجی مشابه نتایج ما به‌دست آمده، نشان داده که انجام ورزش هوازی متعاقب ضایعه نخاعی منجر به نرمال شدن سطح GDNF در نخاع شده و به این ترتیب از جوانه زدن زیاد آوران‌های درد جلوگیری نموده که نهایتاً موجب کاهش شدت آلودینیای مکانیکی گردیده است [۲۵]. Sluka و همکاران در سال ۲۰۱۳ گزارش کرد که ورزش با تحریک ره‌ایش اوبیوئیدهای درون‌زاد مانند بتا‌اندورفین و مت‌انکفالین به کاهش میزان درد نوروپاتیک کمک می‌کند به این دلیل که با تزریق نالوکسان به عنوان آنتاگونیست اوبیوئید، اثر هیپوآلژزیک ورزش مهار گردید [۲۶]. ما در مطالعه حاضر تغییرات سلولی را مورد بررسی قرار ندادیم اما احتمالاً هایپوآلژزی مشاهده شده در آزمایشات ما ممکن است به‌واسطه مکانیسم‌های ذکر شده در بالا و یا مکانیسم‌های دیگری ایجاد شده باشد. با توجه به این‌که مکانیسم‌های مختلفی در ایجاد درد نوروپاتی نقش دارند و از طرفی طبق



شکل ۵. اثر ورزش قبل از ایجاد نوروپاتی بر پاسخ به درد ناشی از محرک حرارتی. پاسخ به تحریک حرارتی در گروهی که پیش از نوروپاتی ورزش کرده بودند تفاوتی با گروه نوروپاتی (CCI) نداشت. آستانه پاسخ به تحریک حرارتی در گروه نوروپاتی بطور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل شم و سالم بود. اطلاعات مربوط به پاسخ بای سمت ضایعه بوده و بصورت میانگین \pm انحراف معیار با $n=6-9$ در هر گروه بیان شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

درد‌های نوروپاتیک یکی از مشکلاتی است که موجب مراجعه مکرر افراد مبتلا به مراکز درمانی می‌شود. این نوع درد که به دنبال بیماری‌هایی همچون دیابت، سرطان و ضایعات فشاری روی اعصاب اتفاق می‌افتد به‌طور طولانی‌مدت شخص را درگیر می‌کند [۲۱،۷]. تا کنون هیچ‌یک از درمان‌های معرفی شده در رفع کامل این درد مؤثر نبوده، به‌علاوه این‌که عوارض جانبی بسیاری بر بیماران تحمیل می‌نماید [۲۲].

در این مطالعه اثر ورزش به عنوان یک روش غیر تهاجمی و غیر دارویی در بهبود درد نوروپاتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه حاضر تمرکز ما بر بازیابی عمل‌کرد حسی به دنبال ضایعه عصب سیاتیک بوده است.

نتایج ما نشان داد که فعالیت ورزشی با شدت متوسط متعاقب ایجاد درد نوروپاتی موجب کاهش آلودینیای مکانیکی و افزایش آستانه درد حرارتی می‌گردد. در این مطالعه با نیم ساعت ورزش روزانه، پس از دو هفته اثر آنالژزیک فعالیت

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که انجام فعالیت فیزیکی پس از ایجاد نوروپاتی می‌تواند موجب کاهش درد شده و بنابراین به عنوان یک روش کمک درمانی غیر دارویی در شرایط درد نوروپاتیک قابل توصیه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان انجام شده که نویسندگان مقاله بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را به عمل می‌آورند.

منابع

- [1] Boucher TJ, McMahon SB. Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 66-72.
- [2] Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010; 81: 92-887.
- [3] Tasker RR, Dostrovsky JO, Dolan EJ. Computerized tomography (CT) is just as accurate as ventriculography for functional stereotactic thalamotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 57: 157-166.
- [4] Hulsebosch CE. Mechanisms and treatment strategies for chronic central neuropathic pain after spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2003; 8: 76-91.
- [5] Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 949-965.
- [6] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- [7] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.
- [8] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihofner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 81-91.
- [9] Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123-139.
- [10] Zogaib FG, Monte-Alto-Costa A. Moderate intensity physical training accelerates healing of full-thickness wounds in mice. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44: 1025-1035.
- [11] Pagnussat AS, Michaelsen SM, Achaval M, Ilha J, Hermel EE, Back FP, Netto CA. Effect of skilled and unskilled training on nerve regeneration and functional recovery. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 753-762.
- [12] Chen YW, Chen SH, Chou W, Lo YM, Hung CH, Lin MT. Exercise pretraining protects against cerebral ischaemia induced by heat stroke in rats. *Br J Sports Med* 2007; 41: 597-602.
- [13] Hutchinson KJ, Gomez-Pinilla F, Crowe MJ, Ying Z, Basso DM. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats. *Brain* 2004; 127: 1403-1414.
- [14] Stagg NJ, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, Philip Malan T. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain

گزارشات مختلف که نشان می‌دهد ورزش موجب کاهش شدت این درد می‌گردد بنابراین ممکن است مکانیسم اثر ورزش در کاهش درد از طرق متفاوتی اعمال گردد که نیاز به مطالعه دقیق‌تر و بیش‌تر در سطح سلولی- مولکولی دارد.

در این مطالعه گروهی از حیوانات که قبل از ضایعه ورزش کرده بودند آستانه پاسخ به درد مکانیکی در آن‌ها افزایش قابل توجهی نشان داده است ولی با این وجود تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت و زمان تأخیر عقب کشیدن پا به دنبال تحریک حرارتی نیز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. Li و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که سه هفته ورزش پیش از ایجاد ایسکمی‌گذرای مغزی اثرات مفید معنی‌داری روی تقایص نورولوژیکی ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن که یک هفته پس از ایجاد ایسکمی مورد بررسی قرار گرفت دارد [۲۷]. در این مورد نتیجه مطالعه ما برخلاف نتیجه مطالعه Li اثر مثبتی نشان نداده که یک دلیل آن می‌تواند تفاوت فاصله زمانی بین ایجاد مشکل و زمان بررسی و آزمایش باشد چه بسا که اگر ما نیز زمان بررسی درد را به یک هفته پس از ایجاد نوروپاتی کاهش می‌دادیم، اثر معنی‌دار پیش ورزش را مشاهده می‌کردیم. بر این اساس به نظر می‌رسد که هر چه از فعالیت فیزیکی دور می‌شویم اثرات مثبت آن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر گزارشی نشان داده که شدت فعالیت فیزیکی یک عامل مهم در رژنراسیون نورون محیطی ضایعه دیده است که باید متناسب با میزان ضایعه تنظیم شود [۲۸]. همچنین Stagg و همکاران در گزارشی نشان دادند که ورزش ترمیم به دنبال قطع عصب نخاعی موجب افزایش آهسته آستانه حسی می‌شود که با قطع ورزش کاهش یافته و از بین می‌رود [۱۴]. بر اساس گزارش Stagg و Udina این احتمال وجود دارد که اگر در مطالعه ما از ورزش با شدت بالا به جای ورزش با شدت متوسط استفاده می‌شد و یا مدت زمان بیش‌تری قبل از ایجاد ضایعه، برنامه ورزشی اجرا می‌گردید هایپوآلژزی مکانیکی و حرارتی در روز تست به سطح معنی‌داری می‌رسید که با توجه به این نتیجه در تحقیق بعدی به این موضوع خواهیم پرداخت.

- [22] Gosselin RD, Suter MR, Ji RR, Decosterd I. Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist* 2010; 16: 519-531.
- [23] Chen YW, Li YT, Chen YC, Li ZY, Hung CH. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve. *Anesth Analg* 2012; 114: 1330-1337.
- [24] Ghanbari A, Asgari AR, Kaka GR, Falahatpishe HR, Naderi A, Jorjani M. In vivo microdialysis of glutamate in ventroposterolateral nucleus of thalamus following electrolytic lesion of spinothalamic tract in rats. *Exp Brain Res* 2014; 232: 415-421.
- [25] Detloff MR, Smith EJ, Quiros Molina D, Ganzer PD, Houle JD. Acute exercise prevents the development of neuropathic pain and the sprouting of non-peptidergic (GDNF- and artemin-responsive) c-fibers after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2014; 255: 38-48.
- [26] Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol* 2013; 114: 725-733.
- [27] Li J, Luan X, Clark JC, Rafols JA, Ding Y. Neuroprotection against transient cerebral ischemia by exercise pre-conditioning in rats. *Neurol Res* 2004; 26: 404-408.
- [28] Udina E, Cobianchi S, Allodi I, Navarro X. Effects of activity-dependent strategies on regeneration and plasticity after peripheral nerve injuries. *Ann Anat* 2011; 193: 347-353.
- model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology* 2011; 114: 940-948.
- [15] Bement MK, Sluka KA. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1736-1740.
- [16] Ying Z, Roy RR, Edgerton VR, Gomez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005; 193: 411-419.
- [17] Okamoto K, Martin DP, Schmelzer JD, Mitsui Y, Low PA. Pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression in rat sciatic nerve chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2001; 169: 386-391.
- [18] Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Exp Neurol* 2013; 240: 157-167.
- [19] Gaffuri J, Meireles A, Rocha BP, Rosa CT, Artifon EL, Silva LI, et al. Physical exercise assessment as an analgesia factor in a sciatica experimental model. *Rev Bras Med Esporte* 2011; 17: 115-118.
- [20] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994; 53: 55-63.
- [21] Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 57-77.

Effects of forced exercise on neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in male rat

Hossein Ali Safakhah (M.Sc)¹, Atiye Bazargani (M.D Student)², Ali Ghanbari (Ph.D)^{*1}

1 – Research Center and Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Semnan University of medical sciences, Semnan, Iran

2 - Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 30 Jul 2015; Accepted: 21 Oct 2015)

Introduction: Central and peripheral nerve injuries may lead to chronic neuropathic pain in addition to immobility in many injured persons. Exercise as a non-medical procedure has beneficial effects on the well being of individuals in normal and diseased state. Therefore, in the current study we aimed to measure the alleviating effect of physical exercise on neuropathic pain.

Materials and Methods: Male wistar rats weighting 200 ± 20 gram were divided into 5 groups: Intact, sham, neuropathic, exercise before neuropathy, and exercise after neuropathy. After anesthesia, rats underwent chronic constriction injury (CCI) procedure to induce neuropathic injury on the left sciatic nerve. After surgery animals were transferred to individual cages and covered with a towel to prevent hypothermia until regaining consciousness. Mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were detected using von Frey Filament and Plantar test, respectively.

Results: Mechanical and thermal withdrawal response thresholds were reduced significantly ($P<0.05$) in the CCI group than sham and intact groups. On the other hand, there was a significant increase in the mechanical ($P<0.01$) and thermal ($P<0.05$) allodynia withdrawal response thresholds in post neuropathic exercise groups than the CCI group.

Conclusion: Physical activity following certain models of neuropathic pain may lead to significant reduction in mechanical and thermal allodynia.

Keywords: Constriction, Exercise, Hyperalgesia, Neuralgia, Rats

* Corresponding author. Tel: +98 23 33654207
ghanbari@semums.ac.ir