

بررسی اثر و مکانیسم‌های اوپیویدی و دوپامینرژیک دکسترومتورفان بر پاسخ درد ایجاد شده با اسید استیک در موش‌ها با استفاده از تست Writhing شکمی

خاطره سورجی (M.D.)**

داوود فرزین (Ph.D.)*

چکیده

سابقه و هدف : دکسترومتورفان یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات می‌باشد که به عنوان یک داروی ضدسرفه OTC مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعه قبلی خود که نتایج آن در مجله Eur. J. Pharmacol., 1999, 377, 35-42 چاپ شده است نشان داده‌ام که دکسترومتورفان از طریق مسیرهای اوپیویدی و دوپامینرژیک قادر است علایم سندرم Withdrawal القاء شده توسط نالوکسون در موش‌های وابسته به مرفین را تقلیل دهد. مطالعات بالینی مختلفی نیز نشان داده است که دکسترومتورفان می‌تواند درد بعد از اعمال جراحی و همچنین نیاز به تجویز مرفین پس از اعمال جراحی مختلف را کاهش دهد. این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً دکسترومتورفان اثر ضد دردی دارد و ممکن است اثر ضد دردی آن از طریق مسیرهای اوپیویدی و دوپامینرژیک واسطه‌گری شود. در مطالعه حاضر، اثر دکسترومتورفان بر روی پاسخ درد القاء شده توسط اسید استیک در موش‌ها با استفاده از تست Writhing مورد آزمایش قرار گرفت. علاوه بر این نقش تعدیلی مکانیسم اوپیویدی و دوپامینرژیک بر روی اثر دکسترومتورفان مورد مطالعه واقع شد.

مواد و روش‌ها : تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم اسید استیک ۰/۶ درصد به موش‌ها ایجاد رفتار Writhing می‌کند که با درد مزمن مطابقت دارد. در مطالعه حاضر دوزهای مختلف دکسترومتورفان بر پاسخ Writhing در عدم حضور و حضور داروهای مختلف اوپیویدی و دوپامینرژیک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها : دکسترومتورفان در دوز داخل صفاقی ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌طور معنی‌داری رفتار Writhing ایجاد شده توسط اسید استیک را کاهش داد. این دوز از دکسترومتورفان در تست Rota rod فاقد اثر بر هماهنگی حرکتی موش بود که نشان‌دهنده اثر ضد دردی دکسترومتورفان است. دکسترومتورفان اثر ضد دردی مرفین را نیز تقویت نمود. اثر ضد دردی دکسترومتورفان و اثر تقویتی آن بر روی افزایش آستانه درد ناشی از تجویز مرفین توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیویدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید. اثر ضد دردی دکسترومتورفان توسط آگونیست گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین»، نیز آنتاگونیزه شد که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی «SCH 23390»، بلوکه گردید، در صورتی که آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید»، و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون»، در این رابطه بدون اثر بودند.

استنتاج : این نتایج نشان می‌دهد مکانیسم‌های گیرنده‌های اوپیویدی و D1 دوپامینی مرکزی در اثر ضد دردی دکسترومتورفان نقش تعدیلی دارند.

واژه‌های کلیدی : دکسترومتورفان، مرفین، آپومرفین، تست Writhing، موش

این تحقیق طی شماره ۹-۷۸ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

*متخصص فارماکولوژی- استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**پزشک عمومی

مقدمه

دکسترومتورفان یک داروی ضد سرفه OTC است (۲،۱) که به عنوان یک آنتاگونیست غیررقابتی در سطح گیرنده های NMDA عمل می کند (۳). آنتاگونیست های غیررقابتی گیرنده های NMDA نظیر MK-801 و دکسترومتورفان (۳،۱) دارای اثرات ضد اضطرابی، ضد تشنجی (۴) و ضد دردی هستند (۵،۶). Koyuncuoglu و همکاران (۷،۸) گزارش کرده اند که آگونیست های اندوژن گیرنده های NMDA «آسپاراتات و گلو تامات» می توانند بعضی از اثرات مرفین را آنتاگونیست نمایند. علاوه بر این، گزارش شده است که تجویز آگونیست های گیرنده اوپیویدی به موش ها می تواند اثرات آگونیست های گیرنده های NMDA آمینواسیدهای تحریکی را آنتاگونیست نماید (۹). مدارک خوبی نیز وجود دارد که نشان می دهد بلوکه کردن گیرنده NMDA با یک آنتاگونیست نظیر MK-801 مانع از بروز تحمل و وابستگی به مرفین می شود (۱۰،۱۱). تداخل بین سیستم های گلو تاماتریک با دوپامینریک نیز در ارتباط با وابستگی به مرفین گزارش شده است (۱۲). تحریک گیرنده های NMDA ریلیز دوپامین از Slice استریاتال را افزایش می دهد (۱۳،۱۴،۱۵،۱۶). بعضی از مطالعات نیز نشان داده اند تداخلی بین نورون های دوپامینریک و انکفالینریک در نواحی مختلف مغزی وجود دارد (۱۷). علاوه بر این، مشخص شده است که داروهای اوپیویدی می توانند بر روی سنتر (۱۸)، Turn over (۱۹) و ریلیز دوپامین از نورون های دوپامینریک (۲۰) مؤثر باشند. نتایج این مطالعات پیشنهاد می کند که فعالیت گیرنده های دوپامینریک ممکن است نقش تعدیلی بر روی اثر آنتاگونیست های غیر رقابتی NMDA در کاهش بروز وابستگی به مرفین یا اثر ضد دردی آن داشته باشد. این نظریه پیش بینی می کند که آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA

«دکسترومتورفان» حداقل بعضی از نشانه های سندرم Withdrawal مرفین را کاهش و اثر ضد دردی مرفین را افزایش می دهد. کاهش علائم سندرم Withdrawal مرفین توسط دکسترومتورفان طی مطالعه فرزین گزارش شده است (۲۱). منظور از این مطالعه تعیین اثر ضد دردی دکسترومتورفان بر پاسخ درد ایجاد شده توسط اسید استیک در تست Writhing شکمی در موش ها و تداخل احتمالی آن با مکانیسم های اوپیویدی و دوپامینریک می باشد.

مواد و روش ها حیوانات:

موش های سفید کوچک نر به وزن ۲۰ الی ۲۵ گرم در آزمایشات مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در قفس های پلاستیکی در اتاق حیوانات با میزان روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتی گراد نگهداری می شدند. غذا و آب به طور مداوم به جز هنگام آزمایش در اختیار حیوان قرار می گرفت و از هر حیوان یک بار استفاده می شد.

تست Writhing

در این تست، محلول اسید استیک ۰/۶ درصد با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم از راه داخل صفاقی به موش ها تزریق می شد. سپس تعداد Writhe به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق اسید استیک ثبت می گردید. تزریق داخل صفاقی اسید استیک به موش ها ایجاد درد تونیک می کند. در این حالت حیوان شروع به عمل Writhing می نماید. در طول آزمایش تعداد Writhe با Counter ثبت می شود. تقلیل تعداد Writhe در گروه دریافت کننده دکسترومتورفان یا داروهای دیگر نسبت به گروه کنترل بدون اختلال در هماهنگی حرکتی در تست Rota rod بیانگر اثرات ضد دردی داروها می باشد.

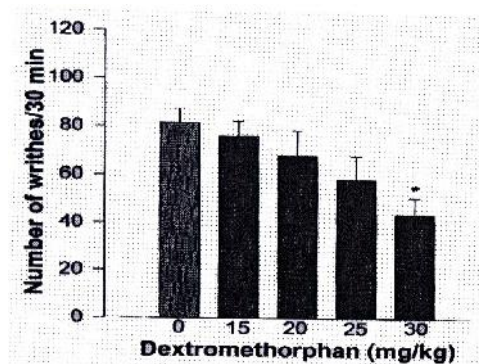
تست Rota rod

با $P < 0.05$ بین گروه‌های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

یافته‌ها

اثر دکسترومتورفان بر **Writhing** ایجاد شده توسط اسید استیک

تجویز داخل صفاقی دکسترومتورفان (۱۵ الی ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک (۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم، داخل صفاقی) آستانه درد را در دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم افزایش داد ($P < 0.011$)، $F(4,35) = 3.822$ (تصویر شماره ۱). دوزهای بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به علت ایجاد تشنج در موش مورد بررسی قرار نگرفت.



تصویر شماره ۱: اثر دکسترومتورفان بر روی Writhing ناشی از استیک اسید در موش‌ها. به حیوانات سالین و دکسترومتورفان ۳۰ دقیقه قبل از تزریق استیک اسید تجویز گردید. سپس تعداد Writhes به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق استیک اسید ثبت شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۱۲ الی ۱۴ موش بود.

$P < 0.01$ * تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر دکسترومتورفان

برهماهنگی حرکتی موش در تست **Rota rod**

دکسترومتورفان در دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی موش در تست Rota rod نداشت [$F(7,5) = 1.356$ ، $P > 0.2544$] (تصویر

هماهنگی حرکتی حیوانات براساس زمان تحمل حیوان بر روی میله دوار با یک دستگاه Rota rod (Harvard, UK) در سرعت ۱۶ دور در دقیقه ثبت می‌گردید. یک روز قبل از آزمایش حیوانات برای تطابق با دستگاه دوبار بر روی میله دوار قرار می‌گرفتند. در روز آزمایش فقط موش‌هایی که قادر بودند به مدت ۱۰۰ الی ۳۰۰ ثانیه (Cut-off time) روی میله دوار تعادل خود را حفظ کنند برای انجام آزمایش انتخاب می‌شدند. زمان تحمل حیوان قبل و بعد از تجویز داروها ثبت می‌شد.

داروها

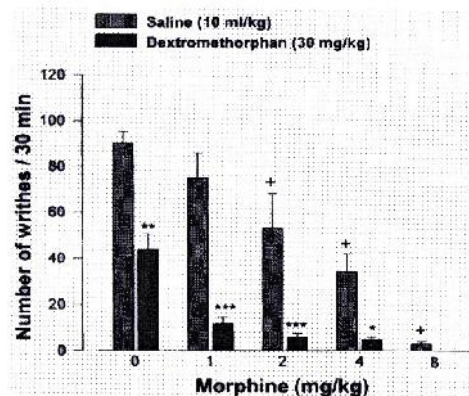
در این تحقیق داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفت: آپومرفین هیدروکلراید (RBI, USA)، دامپریدون (RBI, USA)، دکسترومتورفان (RBI, USA)، مرفین سولفات (MacFarlanSmith, UK)، نالوکسون هیدروکلراید (Sigma, UK)، SCH23390 (RBI, USA) و سولپیراید (Sigma, UK).

در تمام موارد به‌جز مرفین سولفات دوز گزارش شده برحسب Base می‌باشد. تمام داروها در سالین حل شدند به‌جز سولپیراید و دامپریدون که در یک قطره استیک اسید حل و با سالین رقیق گردیدند. Vehicle کنترل در موارد فوق اسید استیک در سالین می‌باشد. داروها در حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم تجویز و بلافاصله قبل از آزمایش تهیه می‌شدند. دوز، راه مصرف و زمان تجویز داروهای مورد آزمایش در مطالعات قبلی به‌کار گرفته شده بودند (۲۱، ۲۲، ۲۳).

تجزیه و تحلیل آماری

برای تست Writhing آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و برای تست Rota rod آنالیز واریانس مکرر (Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن تست Newman-Keuls مورد استفاده قرار می‌گرفت. تفاوت

ضد دردی مرفین را آنتاگونیست نمود (جدول شماره ۱).



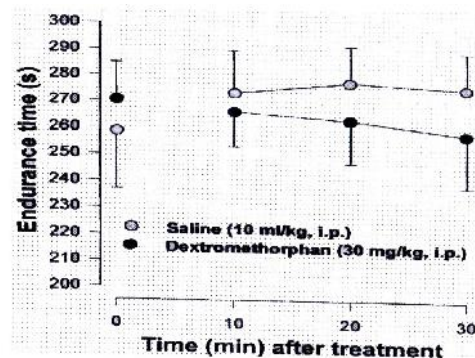
تصویر شماره ۳: اثر مرفین بر روی Writhing ناشی از استیک اسید در عدم حضور و حضور دکسترومتورفان. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود.
 $P < 0.05$ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین
 $P < 0.01$ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین
 $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالین در هر دوز مرفین
 $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالین در عدم حضور مرفین را نشان می دهد.

جدول شماره ۱: اثر آنتاگونیست گیرنده های اویپویدی «نالوکسون» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان، مرفین و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۸۸/۸ $\pm$ ۵/۹
SAL+DEX	۷	۳۹/۳ $\pm$ ۴/۲
SAL+MOR	۷	۴۴/۶ $\pm$ ۱۰/۴
SAL+NAL	۷	۱۰۸/۳ $\pm$ ۱۰/۸
SAL+C	۷	۱۲/۶ $\pm$ ۲/۹
NAL+MOR	۷	۸۱/۶ $\pm$ ۷/۹
NAL+DEX	۷	۱۱۱/۳ $\pm$ ۱۴/۷
NAL+C	۷	۸۵/۷ $\pm$ ۱۱/۲

به حیوانات سالین (SAL) همراه با نالوکسون (NAL, 0.5 mg/kg) و دکسترومتورفان (DEX, 30 mg/kg)، مرفین (MOR, 2 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین (C) یا نالوکسون به همراه دکسترومتورفان، مرفین و کوکتل دکسترومتورفان- مرفین

شماره ۲). دوز ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان به علت داشتن اثر ضد دردی برای انجام آزمایشات بعدی انتخاب گردید.



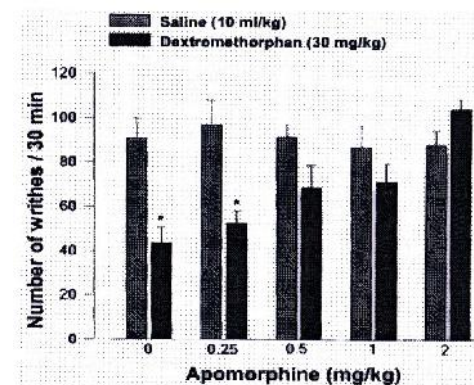
تصویر شماره ۲: اثر دکسترومتورفان بر روی هماهنگی حرکتی موش ها در تست Rota rod. در تست Rota rod زمان تحمل حیوان بر روی میله دوآر پیش و پس از تجویز سالین و دکسترومتورفان به مدت ۳۰ دقیقه ثبت شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان گردیده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش بود.

اثر دکسترومتورفان بر عملکرد ضد دردی مرفین در تصویر شماره ۳ مشاهده می شود که تجویز زیرجلدی مرفین در دوزهای ۱ الی ۸ میلی گرم/ کیلوگرم به طور وابسته به دوز اثرات ضد دردی اعمال می کند. دکسترومتورفان زمانی که به طور همزمان با مرفین تجویز شد اثر ضد دردی مرفین را در دوزهای ۱ و ۲ میلی گرم/ کیلوگرم تقویت نمود. اثر تقویتی برای دوز ۱ میلی گرم/ کیلوگرم مشهودتر بود
 $[F(24, 154) = 35.645, P < 0.001]$

اثر نالوکسون بر پاسخ Writhing در تجویز همزمان مرفین و دکسترومتورفان تجویز آنتاگونیست گیرنده های اویپویدی «نالوکسون» (۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، اثر ضد دردی دکسترومتورفان و اثر تقویتی دکسترومتورفان با پاسخ

تجویز شد. نالوکسون به صورت داخل صفاقی ۳۵ دقیقه، مرفین به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان شده است. $P < 0.01$ و $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالیین را نشان می‌دهد.

اثر آپومرفین بر پاسخ دکسترومتورفان تجویز آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» (۰/۲۵ الی ۲ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی)، به طور وابسته به دوز اثر ضد دردی دکسترومتورفان را مهار نمود [F(۸,۵۶) = ۳/۷۸۲، $P < 0.013$ ، دوز ۰/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم آپومرفین در این رابطه بی‌اثر بود.



تصویر شماره ۴: اثر آپومرفین بر روی پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان. آپومرفین به صورت زیرجلدی (۰/۲۵-۲ mg/kg)، دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی (۳۰ mg/kg) و سالیین به صورت زیرجلدی یا داخل صفاقی (۱۰ ml/kg) تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود. $P < 0.01$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر SCH 23390، سولپیراید و دامپیریدون بر پاسخ Writhing در تجویز همزمان آپومرفین و دکسترومتورفان تجویز داخل صفاقی دوز ۱ میلی گرم/کیلوگرم

SCH 23390، ۴۰ دقیقه قبل از اسیداستیک اثر مهاری آپومرفین بر پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان را آنتاگونیست نمود [F(۵,۳۸) = ۲۱/۴۳۵، $P < 0.001$] (جدول شماره ۲). در صورتی که آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید» (جدول شماره ۳) و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپیریدون» (جدول شماره ۴) در این رابطه بی‌اثر بودند.

جدول شماره ۲: اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D1 دوپامینی «SCH 23390»، به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان-آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۸۷/۳ $\pm$ ۶/۹۹
SAL+DEX	۷	*۴۳/۷ $\pm$ ۶/۹
SAL+SCH	۷	۷۰/۸ $\pm$ ۱۱/۱
SAL+C	۷	۱۰۲/۱ $\pm$ ۵/۳
SCH+DEX	۷	*۲۷/۷ $\pm$ ۵/۲
SCH+C	۷	*۱۷ $\pm$ ۶/۶

به حیوانات سالیین (SAL) همراه با SCH 23390 (SCH, 1 mg/kg) و دکسترومتورفان (DEX, 2 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان-آپومرفین (C) یا SCH 23390 به صورت داخل صفاقی ۴۰ دقیقه، آپومرفین صورت زیرجلدی ۳۵ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسید استیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان شده است. $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالیین را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۳: اثر آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان-آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	۱۰۰/۲ $\pm$ ۱۰/۷
SAL+DEX	۷	*۳۹/۴ $\pm$ ۵/۲
SAL+SUL	۷	۷۰/۸ $\pm$ ۸/۱
SAL+C	۷	۱۰۲/۷ $\pm$ ۳/۸
SUL+DEX	۷	*۲۷/۷ $\pm$ ۴/۱
SUL+C	۷	۹۰/۳ $\pm$ ۷/۱

اسید استیک را کاهش داد. این دوز از دکسترومتورفان در تست Rota rod فاقد اثر بود.

ب- دکسترومتورفان به طور معنی داری افزایش آستانه درد ناشی از مرفین را تقویت نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده های اویپویدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید.

ج- آپومرفین به طور معنی داری افزایش آستانه درد ناشی از دکسترومتورفان را آنتاگونیزه نمود.

د- اثر مهاری آپومرفین بر روی پاسخ ضد دردی دکسترومتورفان توسط آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SCH 23390» به طور معنی داری آنتاگونیزه شد ولی آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی «سولپیراید» و آنتاگونیست گیرنده های محیطی دوپامین «دامپریدون» در این رابطه بی اثر بودند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد دکسترومتورفان اثر ضد دردی دارد. اثر ضد دردی دکسترومتورفان در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است به طوری که در تحقیقی دوز خوراکی ۳۸۰ میلی گرم در روز دکسترومتورفان در افراد مبتلا به نوروپاتی دیابتیک درد حاصله را به طور معنی داری کاهش داد (۲۴). Suzuki و همکاران نیز در سال ۱۹۹۶ (۲۵) نشان دادند دوزهای ۹۰ و ۴۵ میلی گرم در روز دکسترومتورفان می تواند درد حاصله از Postherpetic neuralgia را کاهش دهد. مطالعات دیگر نشان داده است که تجویز دکسترومتورفان با دوز ۴۰ میلی گرم قبل از عمل یا بعد از عمل می تواند درد بعد از عمل Hysterectomy (۲۶)، Hemorrhoidectomy (۲۸، ۲۷) و laparoscopic cholecystectomy (۳۰) و همچنین نیاز به مصرف اویپویدها را کاهش دهد (۳۳، ۳۲، ۳۱، ۲۷). که این اثرات حاکی از اثر ضد دردی دکسترومتورفان می باشد. در مطالعات حیوانی نیز گزارشاتی از اثر ضد دردی دکسترومتورفان در دسترس است به طوری که

به حیوانات سالین (SAL) همراه با سولپیراید (SUL, 1 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) یا سولپیراید به همراه دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین تجویز شد. سولپیراید به صورت زیرجلدی ۴۰ دقیقه، آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۵ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان شده است.
 $P < 0.001$ * تفاوت از گروه سالین را نشان می دهد.

جدول شماره ۴: اثر آنتاگونیست گیرنده های محیطی دوپامین «دامپریدون» به تنهایی یا همراه با دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین بر روی Writhing ناشی از اسید استیک

دارو یا حامل	تعداد حیوانات	تعداد Writhing در ۳۰ دقیقه
SAL+SAL	۹	$97/4 \pm 9/1$
SAL+DEX	۷	$36/3 \pm 3/1$ *
SAL+DOM	۷	$85/6 \pm 6/7$
SAL+C	۷	$104/6 \pm 2/3$
DOM+DEX	۷	$30/4 \pm 3/6$ **
DOM+C	۷	$76/6 \pm 12/6$

به حیوانات سالین (SAL) همراه با دامپریدون (DOM, 10 mg/kg) و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین (C) یا دامپریدون به همراه دکسترومتورفان و کوکتل دکسترومتورفان- آپومرفین تجویز شد. دامپریدون به صورت زیرجلدی ۴۰ دقیقه، آپومرفین به صورت زیرجلدی ۳۵ دقیقه و دکسترومتورفان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از اسیداستیک تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین بیان شده است.
 $P < 0.001$ * و $P < 0.001$ * تفاوت از گروه سالین را نشان می دهد.

بحث

در این مطالعه اثر آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده های NMDA «دکسترومتورفان» بر Writhing ناشی از اسید استیک در موش مورد بررسی قرار گرفت. یافته های مهم در این رابطه به شرح زیر هستند:
الف- تجویز دوز ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان به طور معنی داری Writhing ناشی از

دکسترومتورفان قادر است در تست حرارتی Hot plate و Tail flick آستانه درد را افزایش دهد (۳۴).

در مطالعه حاضر دکسترومتورفان اثر ضد دردی مرفین را تقویت نمود که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیویدی «نالوکسون» آنتاگونیزه گردید. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که مسیرهای اوپیویدی در اثرات ضد دردی دکسترومتورفان دخیل هستند. ارتباط بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیویدی توسط مطالعات مختلف نشان داده شده است. به طور مثال، آگونیست‌های اندوژن گیرنده NMDA، آسپارتیک یا گلواماتیک اسید، می‌توانند بعضی از اثرات مرفین را مهار کنند (۸،۷) و متقابلاً تجویز آگونیست‌های گیرنده اوپیویدی به موش‌ها اثر آمینواسیدهای تحریکی بر روی گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیزه می‌کند (۹). مدارک دیگری نیز در دسترس می‌باشد که نشان می‌دهد بلوک کردن گیرنده‌های NMDA توسط آنتاگونیست‌هایی نظیر MK-801 می‌تواند بروز تحمل و وابستگی به مرفین را کاهش دهد (۱۰،۱۷). گزارش شده است که مرفین می‌تواند آنزیم‌های دخیل در تولید آسپارتیک و گلواماتیک اسید از آسپاراژین و گلوتامین را مهار کند (۳۵،۳۶). تولید و آزاد شدن گلواماتیک یا آسپارتیک اسید در طول بسط وابستگی فیزیکی به مرفین کاهش می‌یابد که ممکن است موجب Upregulation و ازدیاد حساسیت گیرنده‌های NMDA شود (۳۷،۳۸). مطالعه گروه Koyuncuoglu در سال ۱۹۹۲ (۳۸) و فرزین در سال ۱۹۹۹ (۲۱) در زمینه تشدید وابستگی به مرفین در حیواناتی که قبلاً تحت بلوک مزمن یا حاد گیرنده‌های NMDA قرار داشتند، نشان داد که تماس مزمن با آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب Upregulation یا افزایش حساسیت این گیرنده‌ها می‌شود. در صورتی که تجویز حاد آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA موجب کاهش سندرم Withdrawal

مرفین می‌گردد. از آنجایی که دکسترومتورفان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA می‌باشد بنابراین به نظر می‌رسد که تشدید اثر ضد دردی مرفین یا اثر آنتاگونیستی نالوکسون مربوط به تداخل مسیرهای اوپیویدی با گیرنده‌های NMDA باشد. در تحقیق دیگری نشان داده شده است که آگونیست‌های آمینواسیدهای تحریکی نظیر NMDA، Kainic acid و Quisqualate زمانی که به صورت i.t. در فضای زیر عنکبوتیه به کار گرفته شوند، یک پاسخ وابسته به دوز گاز گرفتن و خاراندن ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، NMDA در تست‌های Hot plate و Tail flick ایجاد اثر Hyperalgesic می‌نماید که این اثرات توسط اوپیویدها و آگونیست‌های رسپتورهای Sigma بلوک می‌شود. در مجموع، نتایج این تحقیق نشان داده است که رسپتورهای μ اوپیویدی و Sigma در بلوک اثر هیپرآلژیک NMDA نقش دارد (۹). با توجه به مطالعات فوق مشخص می‌شود که یک رابطه تنگاتنگی بین مسیرهای گلوتاماترژیک و اوپیویدی وجود دارد به طوری که تحریک فعالیت گلوتاماترژیک می‌تواند عملکرد مسیرهای اوپیویدی را تضعیف نماید. نظر به این که دکسترومتورفان یک آنتاگونیست غیر رقابتی رسپتورهای NMDA سیستم گلوتاماترژیک می‌باشد بنابراین تضعیف فعالیت گلوتامات در سطح رسپتورهای NMDA توسط دکسترومتورفان می‌تواند اثر مرفین در افزایش آستانه درد را تقویت نماید.

نتایج مطالعه ما همچنین نشان می‌دهد آگونیست Mixed گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» اثر ضد دردی دکسترومتورفان را آنتاگونیزه می‌کند. این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SCH 23390»، بلوک می‌شود ولی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی «سولپیراید» و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین «دامپریدون» در این رابطه بی‌اثر بودند.

این نتایج نشان می دهد تداخلی بین اثر ضد دردی دکسترومتورفان و مکانیسم های مرکزی گیرنده های D1 دوپامینی وجود دارد که این تداخل قبلاً در سال ۱۹۹۹ توسط اینجانب گزارش شده است. مطالعه فرزین در سال ۱۹۹۹ (۲۱) نشان داد که آپومرفین می تواند بعضی از اثرات دکسترومتورفان نظیر اثر مهارى آن بر سندرم Withdrawal مرفین را آنتاگونیست نماید که این یافته می تواند احتمال دخالت سیستم دوپامینرژیک در تعدیل اثر ضد دردی دکسترومتورفان را مطرح کند. تداخل بین انتقال گلو تاما ترژیک و دوپامینرژیک در ارتباط با بسط وابستگی به مرفین قبلاً نشان داده شده است (۱۲). سیستم گلو تاما ترژیک کورتیکال فیبرهایی به ساختمان های اکستراپیرامیدال و لیمبیک می فرستد. در این نواحی تراکم زیادی از گیرنده های NMDA وجود دارد (۱۶). فعالیت گیرنده های NMDA در این نواحی موجب تحریک آزاد شدن دوپامین می شود (۱۳). مطالعات نشان داده است که دوپامین در این نواحی نقش بسیار مهمی در عملکرد اوپیویدها بازی می کند (۳۹، ۱۷). در مطالعات In vivo از نوع میکرو دیالیز مشخص شده است که آگونیست های گیرنده mu اوپیویدی می توانند سطح دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را افزایش دهند (۲۰). مدارک دیگری نیز وجود دارد که نشان می دهد تجویز حاد یا مزمن مرفین می تواند سنتز و Turn over دوپامین در استریاتوم و Nucleus accumbens را بالا برد (۱۸، ۱۹). این مطالعات پیشنهاد می کنند که تداخل گلو تاما ترژیک / دوپامینرژیک در نواحی مختلف مغزی می تواند نقش مهمی در عملکرد اوپیویدها داشته باشد. مدارکی در دسترس است که این فرضیه را تأیید می کند. به طور مثال تجویز مزمن مرفین موجب افزایش پاسخ به آگونیست مختلط گیرنده های D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» در Rat می شود (۴۰، ۴۱). استریاتوم حاوی

دانسته زیادی از ترمینال های عصبی دوپامینرژیک (۴۲) و نورون های انکفالینرژیک (۴۳) با دانسته بالایی از گیرنده برای این دو نوروترانسمیتر است (۴۴، ۴۵). تجویز مزمن مرفین به موش ها می تواند تعداد گیرنده های D2 دوپامینی را بدون تغییر در Affinity آنها کاهش دهد، در صورتی که تعداد و Affinity گیرنده های D1 دوپامینی در این رابطه بدون تغییر باقی می ماند (۳۹). علاوه بر این در این حیوانات، نالوکسون قادر نیست کاهش فعالیت گیرنده های D2 دوپامینی را آنتاگونیست کند. مطالعات دیگر نشان داده است که آگونیست گیرنده D1 دوپامینی «SKF38393» ، می تواند علائم سندرم Withdrawal مرفین در Rat را تشدید کند (۴۶، ۴۷). در صورتی که آگونیست گیرنده D2 دوپامینی «بروموکریپتین» اثر متضادی در این رابطه دارد. گروه Verma و Kulkarni در سال ۱۹۹۵ (۴۷) گزارش کردند که تجویز بروموکریپتین می تواند توانایی آنتاگونیست های غیر رقابتی گیرنده NMDA در کاهش بسط وابستگی به مرفین را افزایش دهد، در صورتی که SKF38393 آن را تقلیل می دهد. لذا این فرضیه قابل پیش بینی است که در هنگام بلوک گیرنده های D1 دوپامینی توسط SCH23390 ، آپومرفین گیرنده های D2 دوپامینی را تحریک خواهد نمود که این تحریک می تواند اثر دکسترومتورفان در تعدیل پاسخ های مربوط به اوپیویدها را تقویت نماید.

تداخل بین گیرنده های سیگما و سیستم گلو تاما ترژیک در ارتباط با آزاد شدن دوپامین مشاهده شده است (۴۸). گیرنده های Sigma-1 در استریاتوم Rat آزاد شدن دوپامین از طریق تحریک گیرنده های NMDA را تنظیم می کند (۴۹). از آنجایی که دکسترومتورفان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده های سیگما دارد و فعالیت گیرنده های سیگما در بعضی از پاسخ های مربوط به مسیرهای اوپیویدی دخالت دارد (۵۰)، بنابراین ممکن

که عمل اسیدهای آمینه تحریکی در نخاع توسط آگونیست‌های گیرنده‌سیگما و اوپیویدی تعدیل می‌شود. در مجموع ما نشان دادیم که در بروز اثرات ضد دردی دکسترومتورفان هم مسیرهای اوپیویدی و هم مکانیسم‌های گیرنده D1 دوپامینی مرکزی نقش دارند.

است دکسترومتورفان بتواند اثر ضد دردی خود را با چنین مکانیسمی واسطه‌گری کند. مطالعات بعضی از پژوهشگران فرضیه ما را تأیید می‌کند. به طور مثال گروه Aanonsen and Wilcox در سال ۱۹۸۷ (۹) نشان دادند

فهرست منابع

1. Church J, Jones M.G, Davies S.N, Lodge D. Antiussive agents as N-methylaspartate antagonizes: further studies. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1989; 67(3): 561-7.
2. Tortella F.C, Pellicano M, Bowery N.G. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; 10(3): 501- 507.
3. Wong B.Y, Coulter D.A, Choi D.W, Prince D.A. Dextrophan and dextromethorphan, common antitussive, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. *Neurosci. Lett.* 1988; 85(2): 261-266.
4. Clineschmidt B.V, Martin G.E, Bunting P.R, Papp N.L. Central sympathomimetic activity of (+)-5-methyl-10.11-dihydro-5H-dibenzo [a,b] cyclohepten-5, 10-imine (MK-801), a substance with potent anticonvulsant, central sympathomimetic and apparent anxiolytic properties. *Drug Dev. Res.* 1982; 2(1): 135-45.
5. Elliott K, Brodsky M, Hyanansky A.D, Foley K.M, Inturrisi C.E. Dextromethorphan shows efficacy in experimental pain (nociception) and opioid tolerance. *Neurology.* 1995; 45: s66-8.
6. Elliott K, Brodsky M, Hyanansky A.D, Foley K.M, Inturrisi C.E. Dextromethorphan suppresses both formalin-induced nociceptive behavior and the formalin-induced increase in spinal cord c-fos mRNA. *Pain.* 1995; 61(2): 401-9.
7. Koyuncuoglu H, Gungor M, Eroglu L, Sagduyu H. The antagonistic effects of aspartic acid on some effects of morphine on rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1974; 27(1): 148-50.
8. Koyuncuoglu H, Gungor M, Eroglu L, Sagduyu H. The alterations of some effects of morphine in rats by glutamic acid and glycine. *Med. Bull. Istanbul.* 1976; 9(1): 56-64.
9. Aanonsen L.M, Wilcox G.L. Nociceptive action of excitatory amino acids in the mouse: effect of spinally administered opioids, phencyclidine and sigma agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987; 243(1): 9-19.
10. Marek P, Ben-Eliyahu S, Gold M, Liebeskind J.C. Excitatory amino acid antagonists (kynurennic acid and MK-801) attenuate the development of

- morphine tolerance in the rat. *Brain Res.* 1991; 547(1): 77-81.
11. Trujillo K.A, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science.* 1991; 251(1): 85-87.
 12. Huang N.K, Tseng C.J, Wong C.S, Tung C.S. Effects of acute and chronic morphine on DOPAC and glutamate as subcortical DA terminals in awake rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997; 56(2): 363-71.
 13. Imperato A, Scrocco M.G, Bacchi C, Angelucci L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 187(3): 555-6.
 14. Jin S, Fredholm B.B. Role of NMDA, NMDA and kainate receptors in mediating glutamate-and 4-AP-induced dopamine and acetylcholine release from rat striatal slices. *Neuropharmacology.* 1994; 331(6): 1039-48.
 15. Krebs M.O, Desce J.M, Kemel M.L, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A, Glowinski J. Glutamate control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals. *J. Neurochem.* 1991; 56(1): 81-5.
 16. Singh N.A, L.G, Gibb J.W, Hanson G.R. Role of N-methyl-D-aspartate receptors in dopamine D1, but not D2, mediated changes in striatal and accumbens neurotensin systems. *Brain Res.* 1992; 571(2): 260-264.
 17. Martin G, Nie Z, Siggins G.R. Mu opioid receptors modulate NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons. *J. Neurosci.* 1997; 17: 11-22.
 18. Urwyler S, Tabakoff B. Stimulation of dopamine synthesis and release by morphine and D-A1A2 D-LEU5 enkephalin in the mouse striatum in vivo. *Life Sci.* 1981; 28: 2277-2286.
 19. Guaza C, Torrellas A, Brorell J. The effects of acute and chronic administration of morphine on the turn over of brain and adrenal catecholamines in rats. *Psychopharmacology.* 1980; 68(1): 43-7.
 20. Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 244(6): 1067-80.
 21. Farzin D. Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 377(1): 35-42.
 22. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 404(1): 169-74.

23. Zarrindast M.R, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone- induced jumping behavior in morphine- dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 298(1): 1-6.
24. Nelson K.A, Park K.M, Robinovitz Tsigos C, Max M.B. High dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherptic neuralgia. *Neurology.* 1997; 48(9): 1212-8.
25. Suzuki T, Kato J, Sacki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherptic neuralgia. *Masui.* 1996; 45(3): 629- 633.
26. Henderson D.J, Withington B.S, Wilson J.A, Morrison L.M. Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. *Anesth. Analg.* 1999; 399-402.
27. Chang F.L, Wu C.T, Yeh C.C, Lin T.C, Ho S.T, Wong C.S. Postoperative intramuscular dextromethorphan injection provides postoperative pain relief and decreases opioid requirement after hemorrhoidectomy. *Acta Anaesthesiol. Sin.* 1999; 37(1): 179-83.
28. Liu S.T, Wu C.T, Yeh C.C, Ho S.T, Wong C.S, Jao S.W, Wu C.C, Kang J.C. Premedication with dextromethorphan provides posthemorrhoidectomy pain relirf. *Dis. Colon Rectum.* 2000; 43(4): 507-10.
29. Wong C.S, Wu C.T, Yu J.C, Yeh C.C, Lee M.M, Tao P.L. Preincisional dextromethorphan decreases postoperative pain and opioid requirement after modified radical mastectomy. *Can J. Anaesth.* 1999; 46(6): 1122- 1126.
30. Wu C.T, Yu J.C, Yeh C.C, Liu S.T, Li C.Y, Ho S.T, Wong C.S. Prencisional dextromethorphan treatment decreases postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth. Analg.* 1999; 88(8): 1331- 1334.
31. Chevlen E. Morphine with dextromethorphan: conversion from other opioid analgesics. *J.Pain Symptom Manage.* 2000; 19(1): 42-9.
32. Ilkjaer S, Bach L.F, Nielsen P.A, Wernberg M, Dahl J.B. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain.* 2000; 86(1): 19-24.
33. Wu C.T, Yu J.C, Liu S.T, Yeh C.C, Li C.Y, Wong C.S. Preincisional dextromethorphan treatment for postoperative pain management after upper abdominal surgery. *World J. Surg.* 2000; 24(3): 512-517.
34. Homffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but dose not reverse tolerance in rats. *Neuroreport.* 1996; 7(5): 838-40.

35. Bielarczyk H, Lysiak W, Szutowicz A. Synthesis of glutamate and aspartate in rat brain synaptosomes. *Acta Biochem. Pol.* 1986; 33(2): 239-51.
36. Koynuoğlu H, Keyer-Uysal M, Berkman K, Gungor M, Genc E. The relationship between morphine, aspartic acid and L-asparaginase in arts. *Eur. J. Pharmacol.* 1979; 60(2): 369-72.
37. Koyuncuoğlu H, Gungor M, Saduy H, Aricioglu F. Suppression by ketamine and dextromethorphan of precipitated abstinence syndrome in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990; 35(4): 829-32.
38. Koyuncuoğlu H, Dizdar Y, Aricioglu F, Sayin U. Effects of MK-801 on morphine physical dependence: attenuation and intensification. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992; 487-90.
39. Navarro M, Fernandez-Ruiz J.J, Fordiguez De Fonseca F, Hernandez M.L, Ceberia M, Ramos J.A. Modifications of striatal D2 dopaminergic postsynaptic sensitivity during development of morphine tolerance-dependence in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992; 43(3): 603-8.
40. Bharava H.V. Binding of 3H-spiroperidol to striatal membranes of rats treated chronically with morphine: influence of Pro-Leu-Gly-NH₂ and cyclo (Leu-Gly). *Neuropharmacology.* 1983; 22(6): 1357-61.
41. Ritzmann R.F, Lee J.M, Fields J.Z. Modification of morphine- induced changes in striatal 3H- spiroperidol binding and stereotype behavior by cyclo (Leu-Gly). *Life Sci.* 1982; 30(8): 1573-1580.
42. Dray A. The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationship. *Neuroscience.* 1979; 4(8): 1405- 39.
43. Khatchaturian H, Lewis M.E, Schafer M.K.H, Watson S.J. Anatomy of the CNS opioid systems. *Trans Pharmacol. Sci.* 1985; 7(1): 111-9.
44. Stoof J.C, Kebabian J.W. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* 1984; 35(11): 2281- 2296.
45. Tempel A, Zukin R.S. Neuroanatomical patterns of the mu-, delta- and kappa-opioid receptors of rat brain as determined by quantitative in vitro autoradiography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1988; 84(15): 4308- 4312.
46. Ben-Sreti M.M, Gonzalez J.P, Sewell R.D.E. The influence of selective dopaminergic and cholinergic agonists and antagonists on precipitated opiate abstinence *Alcohol.* 1983; 18(2): 353-7.
47. Verma A, Kulkarni S.K. Role of D1/D2 dopamine and N-methyl- D-aspartate (NMDA) receptors in morphine tolerance and dependence in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995; 5(1): 81-87.
48. Debonnel G, De Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands:

- possible implications for the treatment of psychiatric disorders. *Life Sci.* 1996; 58(3): 721-34.
49. Gonzalez-Alvear G.M, Werling L.L. Sigma-1 receptors in rat striatum regulate NMDA-stimulated [3H]-dopamine release via a presynaptic mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 294: 713-19.
50. Kreeger J.S, Yukhananov R.Y, Larson A.A. Altered N-methyl-D- aspartate (NMDA) activity in the mouse spinal cord following morphine is mediated by sigma activity. *Brain Res.* 1995; 672: 83-8.