

## مقایسه پاسخ ضددردی مرفین بعد از برداشتن رحم و تخمدان در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین

منظومه شمسی میمندی<sup>۱\*</sup>، غلامرضا سپهری<sup>۲</sup>، لیا سبزواری<sup>۳</sup>، آرمینا اسماعیلی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** داروهای ضددرد اپیوئیدی بهترین داروهایی هستند که جهت تسکین یا درمان دردهای جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ولی مصرف مزمن داروهای فوق موجب بروز تحمل در فرد می‌شود. با این حال میزان نیاز واقعی و پاسخ به مرفین پس از درد جراحی در افراد وابسته به مرفین دقیقاً مطالعه نشده است. لذا مطالعه حاضر بدین منظور صورت گرفت تا پاسخ ضددردی به مرفین پس از عمل جراحی اوارپوهیسترکتومی در موش‌های صحرایی وابسته در مقایسه با موش‌های صحرایی غیر وابسته به مرفین مقایسه گردد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه حاضر بر روی ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ صورت گرفت. موش‌های صحرایی ماده به چهار گروه ۶ تایی کنترل - اوارپوهیسترکتومی، کنترل-sham، وابسته-sham و وابسته- اوارپوهیسترکتومی تقسیم شدند. وابستگی به مرفین به روش مصرف خوراکی مرفین از طریق آب آشامیدنی به مدت ۲۱ روز ایجاد گردید. عمل جراحی اوارپوهیسترکتومی پس از بی‌هوشی حیوانات با اتر و پس از شکافتن شکم و خارج نمودن تخمدان و رحم در قسمت بالای سرویکس انجام گردید. در تمام گروه‌ها پاسخ ضددردی توسط آزمون Tail flick قبل و پس از عمل جراحی اندازه‌گیری شد. سپس همین آزمون قبل و پس از تزریق مرفین (4mg/kg) از طریق زیرپوستی نیز مجدداً اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل به صورت میانگین پاسخ تأخیری و درصد حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) بیان گردید.

**یافته‌ها:** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میانگین پاسخ تأخیری به محرک دردناک در آزمون Tail flick قبل و پس از عمل جراحی در چهار گروه موش‌های مورد آزمایش تفاوت معنی‌داری ندارد. بدین معنی که آستانه حس درد در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین (۹/۱±۰/۴ ثانیه) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل (۱۰/۱±۱/۲۵ ثانیه) ندارد. همچنین تزریق مرفین موجب افزایش معنی‌داری در میانگین پاسخ تأخیری در کلیه گروه‌های آزمایشی گردید. مقایسه حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) نشان داد که حداکثر اثر ضددردی مرفین فقط در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین پس از عمل اوارپوهیسترکتومی (۴۸/۷±۱۱/۸ ثانیه) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه وابسته-sham (۱۹/۶±۵ ثانیه) بود.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که اثر ضددردی مرفین متعاقب عمل جراحی اوارپوهیسترکتومی در موش‌های وابسته به مرفین و سالم تفاوت معنی‌داری را ندارد. اما عمل جراحی اوارپوهیسترکتومی فقط در موش‌های وابسته موجب افزایش معنی‌دار اثر ضددردی مرفین شده است.

**واژه‌های کلیدی:** درد پس از عمل جراحی، وابستگی به مرفین، پاسخ تأخیری

\*۱- دارو ساز و فوق لیسانس فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی کرمان (نویسنده مسئول)

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

## مقدمه

درد نوعی احساس ناخوشایند و تجربه عاطفی نامطبوعی است که در پاسخ به آسیب بافتی بوجود می‌آید و در واقع یک مکانیسم دفاعی برای جلوگیری از آسیب بیشتر می‌باشد. ایمپالس‌های درد توسط دو گروه عمده از فیبرهای عصبی انتقال می‌یابد. فیبرهای میلین دار A دلتا یا فیبرهای سریع که درد حاد و فیبرهای بدون میلین C یا فیبرهای آهسته که درد مزمن را به شاخه خلفی نخاع منتقل می‌کنند. از آنجا پیام از مسیر نخاعی - تالاموسی به تالاموس و به بخش‌های مختلف قشر مغز منتقل می‌شود. پیام درد در سطح نخاعی و فوق نخاعی تحت کنترل مهار نزولی قرار گرفته و دخالت مواد میانجی دیگر مانند نوراپی نفرین، دوپامین، سروتونین، استیل کلین و گابا، درک و احساس درد را در سطوح مختلف تغییر داده و کنترل می‌کنند [۵،۲۱].

درد پس از عمل جراحی نوعی درد حاد است که نقش مثبتی در جلوگیری از آسیب بافتی ندارد. این درد که منشاء پوستی، سوماتیک و عموماً احساسی دارد می‌تواند ثبات همودینامیک بدن را مختل کند و موجب عوارض فیزیولوژیکی مانند افزایش ترشحات گوارشی، حرکات روده‌ای، احتباس ادرار، افزایش کار قلب و از همه مهمتر اختلال در عملکرد تنفسی گردد [۱۹]. بنابراین تسکین آن هم بنا به لحاظ اصول انسانی و هم جهت برطرف ساختن عوارض ناخوشایند امری ضروری می‌باشد. بهترین روش درمان دردهای حاد استفاده از داروهای ضد درد اپیویدی می‌باشد [۱۹].

اعتیاد به مواد مخدر در ایران شیوع وسیعی دارد. بر طبق آمار رسمی وزارت بهداشت تعداد مصرف کنندگان مواد افیونی حدود ۴ میلیون نفر گزارش شده است. با توجه به نرخ رشد جمعیت بیم آن می‌رود که درصد مصرف کنندگان مواد مخدر رو به افزایش باشد. افزایش مصرف مزمن مواد مخدر علاوه بر خطراتی که برای مصرف کنندگان ایجاد می‌کند (از جمله ایدز، عفونت،...) موجب وابستگی و تحمل نیز می‌شود [۱۱]. در خصوص توجیه پدیده تحمل به اپیویدها مکانیسم‌های مختلفی از جمله کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیویدی، کاهش تحریک پذیری فیبرهای درد، تغییر در میزان اپیویدهای درون‌زا و کاهش فعالیت پیام‌آوران ثانویه

مانند پروتئین G مطرح شده است که کاهش اثر ضددردی مرفین را در افراد وابسته به مرفین توجیه می‌کند [۱۷]. از طرف دیگر مصرف مقادیر بالای مرفین جهت تسکین درد پس از عمل جراحی که نوعی درد حاد است در معتادین موجب بروز خطرات دیگری از جمله مشکلات قلبی، تنفسی و کبدی می‌گردد [۱۰، ۱۸]. از این‌رو در برخی مطالعات، از داروهای دیگر این گروه مانند متادون و بوپرنورفین جهت تسکین درد پیشنهاد شده‌اند [۶، ۹] و یا جهت تسکین فوری درد حاد پس از توراکتومی از تزریق داخل نخاعی مرفین با سوفنتانیل استفاده شده است [۱۲]. از آنجایی که تاکنون میزان دوز مورد نیاز مرفین در بیماران وابسته به مرفین بر اساس نیاز و درجه شکایت بیمار تعیین گردیده است در اغلب موارد بیماران وابسته به مرفین جهت تسکین درد مقادیر بالاتری از مواد مخدر درخواست و دریافت می‌دارند [۱۱]، اما آیا نیاز بیماران وابسته به مرفین به مخدرها جهت تسکین درد پس از عمل جراحی بیشتر از افراد غیروابسته به مرفین است؟ بنابراین مطالعه حاضر بدین منظور صورت گرفت تا پاسخ ضددردی به مرفین در موش‌های صحرایی وابسته به مرفین پس از عمل جراحی مورد بررسی قرار گیرد.

با توجه به این که در بررسی متون در بسیاری از مطالعات برداشتن رحم و تخمدان (اواریهیستریکتومی) به عنوان مدل درد پس از عمل جراحی مطرح شده است در این مطالعه نیز از روش فوق به عنوان مدل درد پس از عمل جراحی در موش‌های صحرایی ماده وابسته به مرفین استفاده شد [۶] و تغییرات آستانه حس درد و اثر ضد دردی مرفین توسط آزمون پس کشیدن دم یا (tail flick) اندازه‌گیری شده است.

## مواد و روش‌ها

**الف) حیوان‌ها:** حیوان‌های مورد استفاده ۳۶ سر موش صحرایی ماده از نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۳۰ گرم بودند. همه حیوان‌ها در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی نگهداری می‌شدند و در تمام مدت به جز زمان انجام آزمایش دسترسی به آب و غذای کافی داشتند. کلیه آزمایش‌ها بین ساعات ۱۸-۸ انجام

شدند. هر موش فقط یکبار مورد آزمون قرار می‌گرفت و پس از انجام آزمایش مربوطه بلافاصله توسط اتر بی‌هوش شده و قربانی می‌شد.

ب) روش ایجاد وابستگی: وابستگی به مرفین از طریق خوراکی و در طی بیست و یک روز انجام شد [۳]. بدین صورت که در ۴۸ ساعت اول، آب آشامیدنی حاوی ۰/۱ میلی‌گرم در ۴۸ ساعت دوم حاوی ۰/۲ میلی‌گرم و در ۴۸ ساعت سوم حاوی ۰/۳ میلی‌گرم مرفین در هر میلی‌لیتر بود. از روز چهارم تا بیست‌ویکم آب آشامیدنی موش‌های صحرایی حاوی ۰/۴ میلی‌گرم مرفین در هر میلی‌لیتر بود. وابستگی به مرفین با تزریق ۲mg/kg نالوکسان از طریق زیر جلدی و مشاهده علائم سندرم ترک پس از اتمام آزمایش تأیید گردید [۱].

ج) آزمون پس کشیدن دم یا Tail flick: جهت اندازه‌گیری پاسخ حیوان به محرک دردناک از آزمون Tail flick (TF) استفاده گردید [۱]. بدین معنی که توسط دستگاه TF نورحرارتی به مرزیک سوم ابتدایی دم تابانده شد. شدت نور چنان تنظیم شد که پاسخ پایه یا Base line ۱۲-۱۴ ثانیه باشد. بدین معنی که حیوان طبیعی در عرض ۱۲-۱۴ ثانیه به علت درد حرارتی دم خود را تکان دهد. که این مدت زمان به عنوان پاسخ تأخیری به محرک دردناک در نظر گرفته شد. به جهت جلوگیری از آسیب بافتی به دم حیوان حداکثر زمان تابش اشعه حرارتی (cut off point) حدود ۴۰ ثانیه در نظر گرفته شد.

د) روش انجام مطالعه: این مطالعه از نوع تجربی بوده و گروه‌های مورد مطالعه به شرح زیر می‌باشند. موش‌های صحرایی ماده به گروه‌های کنترل- اواریهیسترتکتومی، کنترل-Sham، وابسته- اواریهیسترتکتومی و وابسته-Sham تقسیم شدند. در تمام گروه‌ها آزمون Tail Flick سه بار به فاصله پنج دقیقه انجام و میانگین پاسخ تأخیری به عنوان آستانه حس درد حرارتی قبل از عمل جراحی محاسبه شد. در گروه کنترل- اواریهیسترتکتومی عمل جراحی انجام و تخمدان‌ها و رحم خارج گردید پس از به هوش آمدن حیوان و زمانی که حیوان‌ها فعالیت فیزیکی خود را کاملاً باز می‌یافتند (معمولاً یک ساعت پس از آغاز بی‌هوشی با اتر) مجدداً سه بار پاسخ

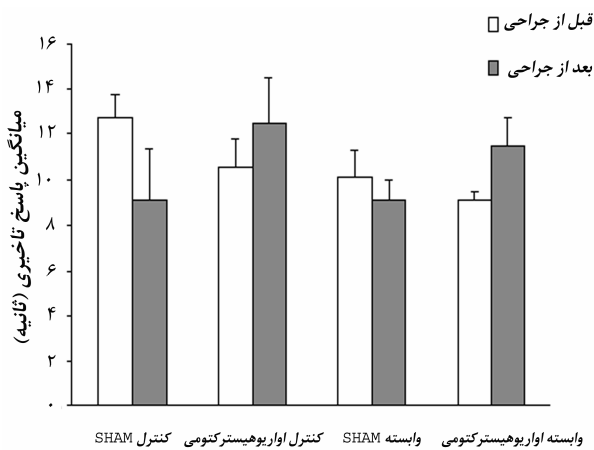
تأخیری به محرک دردناک اندازه‌گیری شد و میانگین پاسخ تأخیری به عنوان آستانه حس درد حرارتی پس از عمل جراحی محاسبه شد. سپس جهت بررسی اثر ضد دردی مرفین در تمام گروه‌های مورد مطالعه مرفین به مقدار ۴mg/kg به صورت زیر پوستی تزریق شد (مرفین سولفات خالص تهیه شده از شرکت تماد، ایران) و پس از ۳۰ دقیقه مجدداً سه آزمون Tail Flick به فواصل پنج دقیقه انجام شد و میانگین آن به عنوان پاسخ تأخیری بعد از تزریق مرفین محاسبه گردید. در گروه کنترل-Sham نیز تمام مراحل فوق انجام شد ولی در این گروه تخمدان‌ها و رحم خارج نشدند. در گروه وابسته- اواریهیسترتکتومی موش‌های صحرایی از طریق مصرف خوراکی مرفین در آب آشامیدنی به مدت بیست و یک روز وابسته به مرفین شدند و سپس مانند گروه کنترل- اواریهیسترتکتومی آستانه حس درد حرارتی قبل از عمل جراحی، بعد از عمل جراحی و پس از تزریق مرفین اندازه‌گیری شد. در گروه وابسته-Sham موش‌ها به روش خوراکی وابسته به مرفین شده و سپس تمام مراحل فوق انجام شد اما مانند گروه کنترل-Sham تخمدان‌ها و رحم خارج نگردیدند.

جهت بررسی اثر ضد دردی مرفین از درصد حداکثر پاسخ ممکن [Maximal Possible Effect] یا MPE% استفاده شد که بدین طریق محاسبه می‌گردد [۱].

$$x100 \text{ (پاسخ تأخیری قبل از تزریق مرفین)} - \text{(پاسخ تأخیری سی دقیقه پس از تزریق مرفین)} = \text{MPE}\%$$

(پاسخ تأخیری قبل از تزریق مرفین) - (Cut off point)

ه) روش اواریهیسترتکتومی: به عنوان یک مدل درد جراحی عمل جراحی اواریهیسترتکتومی یا برداشتن تخمدان‌ها و رحم مد نظر قرار گرفته است [۷]. پس از قرار دادن حیوان‌ها در یک ظرف در بسته که حاوی پنبه آغشته به ۴ میلی‌لیتر اتر بوده حیوان‌ها بی‌هوش شدند. سپس برشی عمودی به طول ۱/۵ سانتی‌متر در زیر شکم حیوان ایجاد شد. پس از کنار زدن پوست فاسیا و چربی شکم و پیدا کردن لوله‌های فالوپ قسمت بالای سرویکس را با نخ بخیه کات کوت بسته و رحم از ناحیه پروکزیمال بریده و همراه تخمدان‌ها و لوله‌های فالوپ خارج شدند. پس از ریختن مقداری سرم فیزیولوژیک به داخل شکم، عضلات با نخ بخیه نایلون (۴-۰) به طریق پیوسته بخیه زده شدند. سپس محل برش با بتادین



## نتایج

ضد عفونی گردید. در گروه sham تنها عضله برش داده شد ولی رحم و تخمدانها خارج نگردیدند.

(و روش آماری: پاسخ تأخیری به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  برای حداقل ۶ سر موش صحرایی در هر گروه محاسبه شد. مقایسه پاسخ تاخیری و MPE% در هر گروه توسط آزمون Paired- t test و مابین گروهها توسط آزمون t test انجام شد. نرم افزار مورد استفاده SPSS بود. تفاوت بین نتایج با  $p < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

### الف - پاسخ به محرک دردناک قبل و پس از عمل جراحی

مقایسه میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک قبل و پس از عمل جراحی به عنوان معیاری از آستانه حس درد در نظر گرفته شد. میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک در آزمون tail- flick قبل و پس از عمل جراحی در چهار گروه حیوانات مورد آزمایش (کنترل - اواریهیسترکتومی، کنترل - sham، وابسته - sham و وابسته - اواریهیسترکتومی) تفاوت معنی داری را نشان نداد. بدین معنی که میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک قبل از جراحی در گروه کنترل - اواریهیسترکتومی ( $10.6 \pm 1.8$  ثانیه) گروه کنترل - sham ( $12.7 \pm 1.0$  ثانیه) وابسته - sham ( $10.1 \pm 1.1$  ثانیه) و وابسته - اواریهیسترکتومی ( $9.1 \pm 0.4$  ثانیه) بدست آمد که تفاوت آماری معنی داری با مقادیر بعد از عمل جراحی: کنترل - اواریهیسترکتومی ( $12.5 \pm 1.7$  ثانیه) کنترل - sham ( $9.1 \pm 1.0$  ثانیه) وابسته - sham ( $9.1 \pm 1.1$  ثانیه) وابسته - اواریهیسترکتومی ( $11.4 \pm 1.3$  ثانیه) نداشت (نمودار ۱). هم چنین میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک در گروههای آزمایشی (کنترل - sham، وابسته - sham، و وابسته - اواریهیسترکتومی) تفاوت معنی داری را نسبت به گروه کنترل - اواریهیسترکتومی در زمان قبل و پس از عمل جراحی نشان نداد. به عبارت دیگر میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک به موشهای سالم و معتادی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند تفاوت معنی داری نشان نداد (نمودار ۱).

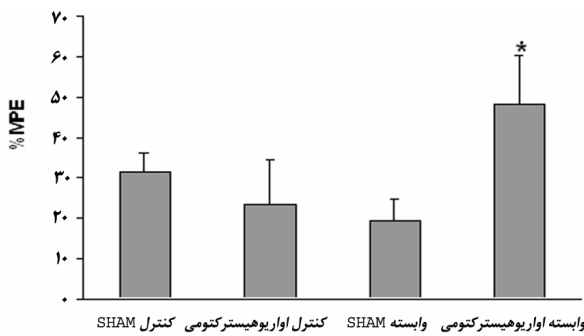
**نمودار ۱: میانگین پاسخ تاخیری به محرک دردناک در آزمون Tail flick قبل و بعد از عمل جراحی در موشهای صحرایی در چهار گروه کنترل - اواریهیسترکتومی، کنترل - sham و وابسته - sham وابسته - اواریهیسترکتومی. آستانه حس درد به محرک درد حرارتی تحت تاثیر عمل جراحی قرار نگرفته است. به طوری که پاسخ تاخیری در آزمون Tail flick قبل و بعد از عمل جراحی در هیچ یک از گروههای مورد آزمون تغییر معنی داری نکرده است.**

### ب - اثر ضددردی مرفین پس از عمل جراحی

جهت بررسی اثر ضد درد مرفین پس از عمل جراحی (Sham یا اواریهیسترکتومی) پاسخ تاخیری سی دقیقه پس از تزریق مرفین در همه گروهها اندازه گیری شد. میانگین پاسخ تاخیری پس از تزریق مرفین در همه گروههای مورد آزمایش به صورت معنی داری نسبت به میانگین پاسخ تاخیری قبل از عمل جراحی افزایش یافت به طوری که در گروههای وابسته - اواریهیسترکتومی، کنترل - اواریهیسترکتومی و وابسته - sham سطح معنی دار  $p < 0.01$  بود. در گروه کنترل - sham سطح معنی داری  $p < 0.05$  بدست آمد، بدین معنی که تزریق مرفین در همه گروههای مورد آزمون اثر ضددردی بارزی ایجاد نموده است (نمودار ۲).

اما میانگین پاسخ تاخیری پس از تزریق مرفین بین موشهای اواریهیسترکتومی کنترل ( $18.9 \pm 2.3$  ثانیه) با وابسته ( $25.5 \pm 3.3$  ثانیه) تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی دهد. هم چنین میانگین پاسخ تاخیری پس از تزریق مرفین در موشهای کنترل ( $18.4 \pm 3.5$  ثانیه) و وابسته ( $15.2 \pm 3.5$  ثانیه) که تحت عمل جراحی sham قرار گرفته اند تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد. به عبارت دیگر تزریق مرفین پس از عمل جراحی اواریهیسترکتومی موجب اثر ضد دردی بارزی در موشهای سالم و وابسته به مرفین گردید (نمودار ۲) و تفاوت معنی داری در اثر ضددردی مرفین بین

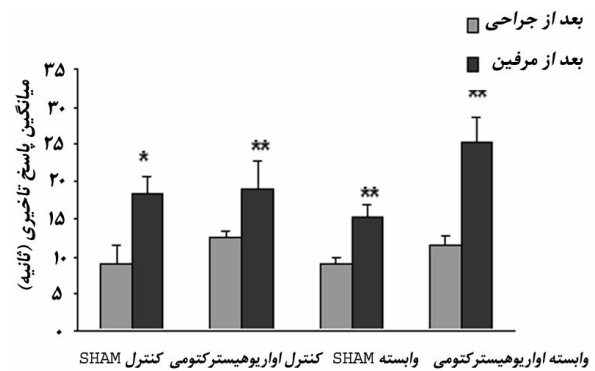
موش‌های سالم و وابسته به مرفین اواربوهیسترتکومی شده مشاهده نگردید.



**نمودار ۳: میانگین حداکثر پاسخ اثر ضددردی [%MPE] به مرفین [4 mg/kg /s.c.] در موش‌های صحرائی کنترل - sham - وابسته - اواربوهیسترتکومی، وابسته - sham - وابسته - اواربوهیسترتکومی. حداکثر پاسخ ضددردی در موش‌های وابسته هیسترتکومی به طور معنی‌داری بیش از وابسته Sham می‌باشد. بین بقیه گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. اختلاف معنی‌دار بین گروه وابسته - sham با وابسته اواربوهیسترتکومی  $P < 0.05$ \***

### بحث

درد جراحی نوعی درد حاد است که نقش مثبتی در جلوگیری از آسیب بافتی ندارد، بنابراین تسکین آن هم به لحاظ اصول انسانی و هم به جهت برطرف ساختن عوارض ناخوشایند آن ضروری به نظر می‌رسد. داروهای ضد درد اپیویدی بهترین داروهایی هستند که جهت تسکین یا درمان دردهای جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۱، ۱۹]. از آنجایی که اعتیاد به مواد مخدر به عنوان یکی از مشکلات اکثر جوامع بشری منجمله ایران تلقی می‌گردد و هر روزه تعداد زیادتری از این معتادان تحت اعمال جراحی مختلف قرار می‌گیرند و این بیماران جهت تسکین درد جراحی نیاز به مخدرها دارند، مع‌هذا هنوز مطالعه دقیقی بر روی تفاوت نیاز به مخدرها جهت تسکین درد بین معتادین و غیر معتادین صورت نگرفته است؛ لذا مطالعه حاضر بدین منظور انجام گرفت تا پاسخ ضددردی به مرفین در موش‌های صحرائی وابسته به مرفین که تحت عمل جراحی برداشتن رحم و تخمدان قرار گرفته بودند در مقایسه با موش‌های غیر وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گیرد.



**نمودار ۲: میانگین پاسخ تأخیری پس از عمل جراحی در موش‌های صحرائی: کنترل - sham کنترل - اواربوهیسترتکومی، وابسته - sham وابسته - اواربوهیسترتکومی. مرفین به میزان 4 mg/kg/s.c. به کلیه گروه‌ها پس از عمل جراحی تزریق شد. میانگین پاسخ تأخیری به محرک دردناک پس از تزریق مرفین به طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق مرفین افزایش یافت. مرفین در همه گروه‌ها اثر ضد دردی بارزی ایجاد کرده است.  $p < 0.05$  و  $P < 0.01$ \*\* اختلاف معنی‌دار بعد از تزریق مرفین با قبل از تزریق آن**

**ج- مقایسه حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) پس از تزریق مرفین**

میزان حداکثر پاسخ ممکن (%MPE) پس از تزریق مرفین در چهار گروه موش‌های صحرائی ماده نشان دهنده این مطلب است که میانگین %MPE در گروه کنترل - sham (۳۱/۴±۱۱/۶ ثانیه) تفاوت آماری معنی‌داری را با گروه وابسته - sham (۱۹/۶±۵/۶۰ ثانیه) نشان نمی‌دهد. به عبارت دیگر وابستگی به مرفین در گروه sham موجب تغییر معنی‌دار در %MPE نسبت به اثر ضددردی مرفین نشده است. میانگین %MPE پس از تزریق مرفین در موش‌های وابسته - اواربوهیسترتکومی (۴۸/۷±۱۱/۸) به طور معنی‌داری بیش از گروه وابسته - sham (۱۹/۶±۵/۲۰ ثانیه) است  $p < 0.05$  ولی میانگین %MPE در موش‌های وابسته - اواربوهیسترتکومی (۴۸/۷±۱۱/۸ ثانیه) تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل - اواربوهیسترتکومی (۲۳/۲±۴/۵) ندارد. به عبارت دیگر وابستگی به مرفین موجب تغییر معنی‌داری در پاسخ ضددردی به مرفین پس از عمل جراحی نگردیده است. (نمودار ۳).

همکاران نیز بر این عقیده‌اند که عمل جراحی شکمی موجب کاهش تحمل زودرس به مرفین می‌گردد در حالی که غلظت پلاسمایی مرفین پس از عمل جراحی تغییر معنی‌داری پیدا نمی‌کند. لذا افزایش اثر ضددردی مرفین مربوط به تغییرات فارماکوکینتیک نبوده و همان طوری که ذکر شد این اثر ناشی از تغییراتی در سطح گیرنده‌ها و یا مواد میانجی می‌باشد [۸].

برخلاف نتایج فوق در بیماران وابسته به مرفین به مواد مخدر نسبت به اثر ضددردی مرفین تحمل ایجاد شده و افراد وابسته به مرفین جهت تسکین درد حاد مانند درد پس از عمل جراحی مقادیر بالاتری از مواد مخدر درخواست و دریافت می‌کنند [۱۱]. این تناقص را می‌توان به جنبه روانی (psychological) درد نسبت داد. که در این مطالعه حذف شده است زیرا در این مطالعه از حیوان‌هایی استفاده شده است که همگی در شرایط یکسان غذا، نگهداری، نوع بی‌هوشی و جراحی بوده‌اند، دلیل دیگر این تناقص را می‌توان در ماهیت آزمون درد یافت. آزمون Tail flick یک اندازه‌گیری رفلکسی درد در سطح نخاع می‌باشد که محدودیت‌هایی در اندازه‌گیری احساس درد دارد. احساس درد در مراکز فوق نخاعی درک می‌گردد و مرفین با تحریک گیرنده‌های  $\mu$  در این مراکز باعث تضعیف احساس درد می‌شود [۱۱]. البته مصرف مزمن مرفین در سطح فوق نخاعی نیز موجب بروز تحمل به اثر ضددردی می‌شود [۱۱]. این پدیده‌ها توسط آزمون Tail flick قابل بررسی و اندازه‌گیری نمی‌باشد. زیرا آزمون Tail flick در موش‌هایی که تحت بی‌هوشی خفیف و یا حتی قطع نخاع شده‌اند نیز قابل اندازه‌گیری بوده یعنی این که تحت تأثیر مراکز فوقانی کنترل درد قرار نمی‌گیرد [۱۹]. بنابراین آزمون Tail flick در اندازه‌گیری احساس درد که در مراکز فوقانی سیستم عصبی مرکزی درک می‌گردد دچار محدودیت‌هایی می‌باشد. شاید بهتر باشد در مطالعات بعدی از مدل‌های دیگر اندازه‌گیری درد مانند van frey یا paw pressure استفاده کرد که ماهیت ایجاد درد پیوسته بوده و شدت درد با میزان شکایت حیوان (Vocalization) اندازه‌گیری می‌شود و مانند آزمون Tail flick محدود به اندازه‌گیری رفلکس نخاعی درد نمی‌باشد. به طور خلاصه مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مرفین در تمام گروه‌های مورد آزمایش اثر ضددردی بارزی

در این مطالعه آستانه حس درد حرارتی پس از عمل جراحی sham (در موش‌های صحرایی وابسته و غیر وابسته) ظاهراً کاهش یافته اما آنالیز آماری کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نمی‌دهد در حالی که برداشتن تخمدان و رحم (در موش‌های صحرایی وابسته و غیر وابسته) موجب افزایش ظاهری آستانه درد شده است. با وجودی که آنالیز آماری افزایش معنی‌داری را نشان نمی‌دهد اما به نظر می‌رسد که عمل اوریوهایستریکتومی (به عنوان مدل جراحی احشایی) موجب کاهش حساسیت حیوان به درد سوماتیک شده است. Gonzales و همکاران این اثر را به دلیل همگرایی فیبرهای درد احشایی رحم و تخمدان و فیبرهای درد سوماتیک دم و پای حیوان نسبت داده‌اند زیرا عصب لگنی که آوران درد سرویکس و کانال واژن می‌باشد از قطعه L6 تا S1 وارد نخاع می‌گردد و این در حالی است که آوران درد سوماتیک دم و پای حیوان نیز از همین مسیر وارد نخاع می‌گردد [۷].

تزریق مرفین در همه گروه‌های مورد مطالعه پس از عمل جراحی اثر ضددردی بارزی داشته است. حتی در موش‌های وابسته نیز تزریق زیر جلدی سولفات مرفین موجب افزایش معنی‌دار پاسخ تأخیری شده است. مرفین با تقویت مسیرهای پایین رونده مهاری به خصوص با تقویت گیرنده‌های پیش سیناپسی واقع در شاخ خلفی نخاع موجب کاهش آزاد شدن میانجی‌های عصبی اولیه آوران درد می‌گردد [۱۴]. در موش‌های وابسته به مرفین استفاده مزمن از مرفین موجب تغییراتی در پیام‌آوران ثانویه مانند پروتئین - G و سیستم آدنیل سیکلاز می‌گردد [۲۰، ۲۰]. در عمل جراحی (sham) و یا اوریوهایستریکتومی) افزایش قابل ملاحظه‌ای در بتا- اندورفین و کورتیزول خون بوجود می‌آید که با نیاز به آنالژزیک اپیویدی نسبت عکس دارد [۱۳]. به علاوه متعاقب عمل جراحی و آسیب بافتی میزان آدنوزین که یک مهار کننده در مسیر آوران درد است افزایش می‌یابد. آدنوزین با تزریق حاد مرفین نیز افزایش می‌یابد. [۴، ۱۵، ۲۱] این در حالی است که مصرف مزمن مرفین موجب کاهش فعالیت گیرنده‌های آدنوزین در نخاع شده [۱۶] بنابراین در موش‌های وابسته عمل جراحی از یک طرف و تزریق مرفین از طرف دیگر موجب تقویت مسیرهای مهاری و بی‌دردی مضاعف می‌گردد. HO و

میزان پاسخ ضددردی مرفین پس از عمل جراحی در موش‌های وابسته به مرفین مشابه یا موش‌های سالم می‌باشد.

ایجاد می‌کند. هم‌چنین اثر ضد درد مرفین متعاقب عمل جراحی اواریهیستریکتومی در موش‌های وابسته به مرفین تفاوت معنی‌داری با موش‌های سالم نشان نداد. به عبارت دیگر

## منابع

- [۱] احمدیانی ا، جسمانی ط، جوان م: نقش کانال پتاسیم وابسته به ATP در بی‌دردی، تحمل و وابستگی نلشی از مصرف مرفین. مجله فیزیولوژی فارماکولوژی ۱۳۷۸، سال سوم، شماره دوم، صفحات: ۱۰۹-۱۱۴.
- [2] Ammer H, Nice L, lang J, Schultz R: Regulation of G proteins by chronic opiate and clonidine treatment in the guinea pig myenteric plexus. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1991; 258(3): 790-96.
- [3] Badawy AA, Evans CM, Evans M: Production of tolerance and Physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol.* 1982; 75(3): 485-91.
- [4] De Lander GE, Kiel GJ2nd: Antinociception induced by intrathecal coadministration of selective adenosine receptor and selective opioid receptor agonists in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* ,1994; 268(2): 943-951.
- [5] Fields LH, Basbaum AI: Introducing pain, Text book of pain, Churchill livingstone, 2000 pp: 1-3.
- [6] Fultz JM, Senay EC: Guidelines for the management of hospitalized narcotics addicts. *Ann Intern Med.*, 1975; 82(6): 815-818.
- [7] Gonzalez MI, Field MJ, Bramwell S, McCleary S, Singh L: Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of preemptive analgesia? *Pain*, 2000; 88(1): 79-88.
- [8] Ho ST, Wang JJ, Liaw WJ, Lee HK, Lee SC: Surgical pain attenuates acute morphine tolerance in rats. *Br J Anaesth.*, 1999; 82(1): 112- 116.
- [9] Hughes JR, Bickel WK, Higgins ST: Buprenorphine for pain relief in a patient with drug abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse.*, 1991; 17(4): 451-455.
- [10] Jage J: Anesthesia and analgesia in opiate dependence. *Anesthesist.* 1998; 37(8): 470-482.
- [11] Katzung, B.G. "Basic & clinical pharmacology" 8th ed, lange medical books/ Mc Graw- Hill, 2001; pp: 512- 532.
- [12] Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F: Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth.*, 2001; 86(2): 236-240.
- [13] Pickar D, Cohen MR, Dubois M: The relationship of plasma cortisol and beta – endorphine immunoreactivity to surgical stress and postoperative analgesic requirement. *Gen Hosp Psychiatry.*, 1983; 5(2): 93-98.
- [14] Rang, Dale and Ritter, In: Analgesic drugs, Pharmacology, churchill, livingstone London. 1995; pp:579-602.
- [15]. Sawynok J, Liu XJ: Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol.*, 2003; 69(5): 313-340.
- [16] Tao PL, Liu CF, Tsai HC: Chronic intracerebroventricular administration of morphine down- regulates spinal adenosine A1 receptors in rats. *Eur J pharmacol.*, 1995; 278(3): 233-237.
- [17] Taylor DA, Fleming WW: Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids. *J pharmacol Exp Ther.*, 2001; 297(1): 11-18.
- [18] Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR: Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A

- quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scan.*, 2001; 45(7): 795-804.
- [19] Wall PD, Melzack R. In Acute and postoperative pain, Text book of pain, Churchill livingstone, London. 2 nd ed. 1989; pp: 290-293 and 284-305.
- [20] Wang L, Medina VM, Rivera M, Gintzler AR: Relevance of phosphorylation state to opioid responsiveness in opiate naive and tolerant/dependent tissue. *Brian Res.*, 1996; 723(1-2): 61-69.
- [21] Zarindast MR: Current debates on neurotransmitter basis of morphine dependency. A review. *Arch Irn Med.*, 2000; 3 (3): 136-146.



## Comparison of Analgesic Response to Morphine After Ovariohysterectomy in Morphine Dependent Rats

M. Shamsi Maimandi Pharm D<sup>1\*</sup>, GH. Sepehri PhD<sup>2</sup>, L. Sabzevari<sup>3</sup>, A. Esmaili<sup>3</sup>

1- Pharmacologist, Neuroscience, Research Center, Kerman, Iran

2- Associated Professor, Dept. of Physiology & Pharmacology, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Medical Students, University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Background:** The most effective groups of drugs for the treatment of surgical pain are opioid analgesics. But due to the development of tolerance, chronic use of opioids limits their effectiveness. However, the real need and analgesic response to opioids in postoperative pain has not been determined in addicted patients. Therefore this study was performed, to evaluate the analgesic response to morphine in postoperative pain of ovariohysterectomy in morphine dependent rats, compared with the non dependents.

**Materials and Methods:** The present study was carried out on 36 adult female rats. Animals were divided into four groups (6 in each group): Control– ovariohysterectomy, control – sham, dependent– sham and dependent – ovariohysterectomy groups. Rats became dependent to morphine by taking morphine in their drinking water for 21 days. Rats were anaesthetized with ether, and after incision of the abdomen, uterus and ovaries were removed above the cervix. Latency time was assessed by Tail flick test before and after the operation and after inducing morphine 4 mg/kg (sub cutaneously). Data were expressed as latency time and percent of maximal possible effect [%MPE].

**Results:** The results of present study showed that the mean latency time to noxious stimulus in tail flick test was not significantly different before and after the surgery in the four groups of animals Which indicated. that latency time in morphine dependent rats ( $9.1 \pm 0.4s$ ), was not significantly different from control rats ( $10.1 \pm 1.25s$ ) in tail flick test. Morphine injection increased the latency time in all of the groups significantly. The percent of MPE showed that the maximum analgesic effect of morphine in morphine dependent rats [ $48.7 \pm 11.8s$ ] after ovariohysterectomy was significantly higher than sham – dependent rats ( $19.6 \pm 5s$ ).

**Conclusion:** The present study showed that there was not a significant difference in analgesic response to morphine after ovariohysterectomy in normal and morphine dependent rats. But ovariohysterectomy only increased the analgesic effect of morphine in dependent animals.

**Key words:** Postoperative-pain, Morphine Dependency, latency time

\*Corresponding author, Tel: (0341) 2111010

*Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(2): 104-112*