مجله علوم پزشکی زانکو/ دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ بهار ۱۳۹۸/ ۸۳-۷۴

مقاله پژوهشی
(Originalpaper)

تاثیر تزریق داخل صفاقی آگونیست های گابا بر میزان درد ناشی از آزمون فرمالین در مدل تحمل به مورفین

شیما مهرآبادی[۱]، هما مناهجی[*۲]

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استاد مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۲۱۲۳۸۷۲۵۲۲ فکس: ۰۲۱۲۲۴۳۹۹۷۱

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0288-034X

چکیده

زمینه و هدف: اپیوئیدها به عنوان خط اول داروهای تسکین دهنده درد در بیماران مبتلا به دردهای مزمن شناخته می شود. استفاده مکرر از مورفین باعث کاهش اثرات بی دردی آن در بیماران شده و به ناچار باعث افزایش دوز مصرفی آن می شود. از مهمترین مکانیسم های دخیل در ایجاد این تحمل به اثرات بی دردی مورفین، کاهش اثر مهاری نورون‌های گاباارژیک می باشد. هدف این مطالعه بررسی اثرات آگونیست‌های گابا بر روی میزان بی دردی مورفین در درد حاد و مزمن آزمون فرمالین می باشد.

مواد و روش کار: برای انجام این مطالعه، از ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده گردید. موش ها، به صورت تصادفی به ۷ گروه: ۱- کنترل، ۲- دریافت کننده تک دوز مورفین، ۳- تحمل به مورفین ۴- دریافت کننده تک دوز موسیمول، ۵- تک دوز باکلوفن، ۶- دریافت کننده آگونیست گابا A (موسیمول)+مورفین و ۷- دریافت کننده آگونیست گابا B (باکلوفن)+مورفین تقسیم بندی شدند. آگونیست های گابا به صورت داخل صفاقی یک روز قبل از ایجاد تحمل به مورفین و روزهای ۷،۵،۳،۱ تزریق می شدند. در روز هشتم نیز تحمل به اثرات بی دردی مورفین با آزمون فرمالین سنجیده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که موسیمول وکلوفن زیر دوز موثر (۰/۵ mg/kg) همراه با مورفین توانستند سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز اول و دوم آزمون فرمالین شوند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می دهد که کاهش نوروترانسمیتر گابا در شرایط تحمل به مورفین به وجود می آیدکه تزریق داخل صفاقی گابا با اثر برروی رسپتورهای نوع A و یا B خود، این کاهش را جبران و اثرات بی دردی مورفین را افزایش می دهد.

واژه‌های کلیدی : تحمل به مورفین،گابا، آزمون فرمالین

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

مقدمه

اپیوئیدها بخصوص مورفین به عنوان یکی از بهترین گروه‌های دارویی می باشند که جهت کاهش درد به کار گرفته می‌شوند (۱). مشکل عمده مصرف طولانی مدت اپیوئیدها بروز تحمل و وابستگی به آن‌ها می‌باشد (۲). فرضیه‌هایی در مورد ایجاد تحمل به مورفین وجود دارد که شامل غیر حساس شدن گیرنده اپیوئیدی، تنظیم افزایشی مسیر cAMP، القای مسیر نیتریک اکسید cGMP-(NO) و تغییرات سازشی نورونی وابسته به پروتئین کینازها در مسیرهای آبشاری انتقال پیام عصبی می‌باشد (۲-۴). یکی از مهمترین مکانیسم-های ایجاد تحمل به مورفین، احتمالاً کاهش اثر مهاری نورون‌های گاباارژیک نخاع می‌باشد (۵, ۶). تحقیقات نشان داده است که تجویز حاد و یا مزمن مورفین اثرات متمایزی روی سیستم گابا در مغز دارد. گرچه تغییرات گابا در قسمت‌های مختلف مغز نیاز به تحقیقات بیشتری دارد، ولی بنظر می‌رسد که این تغییرات در ایجاد تحمل به مورفین نقش دارند (۷). مطالعات نشان داده است که مورفین با اثر بر روی گیرنده‌های اپیوئیدی موجود در ناحیه ماده خاکستری دور قنات مغزی (PAG) و یا هسته میخی شکل (cnf) باعث فعال شدن نورون‌های گاباارژیک می‌شود که در مسیر مهاری نزولی درد نقش دارند. اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که در تجویز طولانی مدت مورفین نه تنها رهایش گابا از مسیر مهاری نزولی درد افزایش نمی یابد بلکه احتمالاً رهایش آن نیز از نواحی PAG و cnf کاهش نیز می‌یابد (۸, ۹). با توجه به کاهش اثر این سیستم در تحمل به مورفین مطالعات محدودی در زمینه تاثیر آن بر بی‌دردی ناشی از مورفین صورت گرفته است. به علاوه نتایج متناقضی از تاثیر این سیستم بر روی میزان بی دردی مورفین نیز وجود دارد. به عنوان مثال در بعضی مطالعات دیده شده که استفاده از آگونیست های سیستم گابا مانند موسیمول یا باکلوفن باعث افزایش بی‌دردی مورفین شده است اما در بعضی مطالعات آگونیست‌های سیستم گابا بر روی میزان بی‌دردی مورفین تاثیری نداشته است و یا حتی آن را کاهش داده است برای مثال تجویز سیستمیک موسیمول باعث افزایش بی‌دردی مورفین در تست Hot plate شده است ولی تجویز داخل بطن‌های مغزی موسیمول در بی دردی مورفین در تست Tail flick تاثیری نداشته است (۱۰, ۱۱). همچنین به علت تاثیر بی‌دردی آگونسیت-های گابا در مطالعات رفتاری در این مطالعه سعی شد که دوز غیر موثر آگونیست‌های گابا پیدا شود و همراه با مورفین تزریق گردد تا احتمالا اگر اثری از بهبود در بی دردی مشاهده شد مربوط به تاثیر آگونیست گابا در بهبود بی‌دردی مورفین باشد. به همین منظور هدف این مطالعه بررسی اثرات رفتاری آگونیست‌های سیستم گابا زیر دوز موثر بر روی میزان بی دردی مورفین در موش های تحمل یافته به مورفین می‌باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه از موشهای صحرایی نر نژاد Wistar با وزن ۲۳۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش ها از مرکز پرورش حیوانات گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهیه شدند. موش ها در قفس‌های سه یا چهارتایی و در دوره تاریکی و روشنایی کنترل شده ۲۴ ساعته نگه داری و غذا و آب بدون محدودیت در دسترس حیوان ها قرارگرفت. در مطالعات رفتاری، هر گروه شامل ۶ سر موش بود. موش ها به ۷ گروه تقسیم‌بندی شدند. تمام آزمایشات بر اساس دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی موسسه ملی آمریکا (NIH) انجام شده و کلیه روش‌ها مورد تایید

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود (SBMU.REC.1394.26). گروه‌ها شامل: ۱- گروه کنترل: در این گروه نرمال سالین به میزان ۲۰ میکرولیتر هر روز به موشها به صورت داخل صفاقی به مدت ۸ روز تزریق می‌شد، ۲- گروه تک دوز مورفین: تزریق تک دوز مورفین به میزان ۱۰mg/kg، ۳-گروه تحمل یافته به مورفین: تزریق مورفین هر روز به صورت تک دوز به میزان ۱۰ mg/kg به مدت ۸ روز به صورت داخل صفاقی (۱۲)، ۳- گروه موسیمول تک دوز: جهت پیدا کردن دوز غیر موثر موسیمول، موسیمول به صورت تک دوز به میزان ۰/۵mg/kgو ۱ به موش های سالم تزریق می‌شد، ۴-گروه باکلوفن تک دوز: همچنین جهت پیدا کردن دوز غیر موثر باکلوفن ، تزریق باکلوفن به صورت تک دوز به میزان ۰/۵mg/kgو ۱ به موش های سالم تزریق می‌شد. ۵- گروه موسیمول+ مورفین: در این گروه علاوه بر تزریق هر روزه مورفین، تزریق موسیمول به صورت داخل صفاقی به میزان ۰/۵ mg/kgیک روز قبل از تزریق مورفین و در روزهای ۱ و ۳ و ۵ و ۷ به منظور بررسی اثرات آگونیست گابا A زیر دوز موثر در موش های تحمل یافته تزریق می‌شد. ۶- گروه باکلوفن + مورفین: در این گروه نیز علاوه بر تزریق هر روزه مورفین، تزریق باکلوفن نیز به صورت داخل صفاقی به میزان ۰/۵mg/kgیک روز قبل از تزریق مورفین و در روزهای ۱و ۳ و۵ و۷ به منظور بررسی اثرات آگونیست گابا B زیر دوز موثر در موشهای تحمل یافته تزریق می شد. در نهایت در همه گروه‌ها در روز ۸ آزمون فرمالین انجام گرفت.

آزمون فرمالین: از آزمون فرمالین به روش متداول (Dubuisson &Dennis 1977) استفاده گردید. بدین ترتیب که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر) تحت شرایط آرام قرار گرفته و در قسمت زیر محفظه آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه قرار داشت تا وضعیت کف پای حیوان کاملا مشخص باشد. پس از گذشت ۲۰ دقیقه ۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای حیوان تزریق می‌شد و شدت درد حیوان براساس تقسیم‌بندی زیر به چهار درجه تفکیک گردید: ۱- حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می نشیند و یا راه می‌رود، ۲- پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن خود را بیشتر بر روی پای سالم خود می‌اندازد، ۳- حیوان پنجه دردناک را کاملا از سطح محفظه بلند می‌نماید و ۴- 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 ۶۰ ادامه می‌یافت. پاسخ در هر ۱۵ ثانیه ثبت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته می‌شد. میانگین درد در ۵ دقیقه اول به عنوان درد حاد و در دقایق ۲۰ تا ۶۰ دقیقه به عنوان مرحله درد مزمن در نظر گرفته می‌شد (۱۳).

آزمون آماری

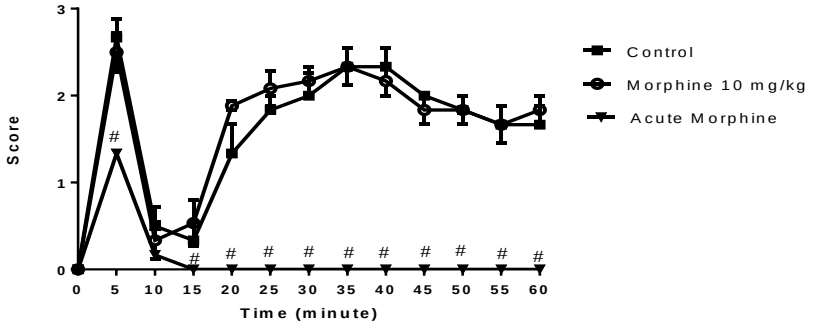
پس از انجام آزمون های رفتاری به منظور تجزیه و تحلیل آماری، داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری Graph pad prism 6 و آنالیز واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی ارزیابی و سطح معنی-داری $p<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که به دنبال تجویز ۸ روزه داخل صفاقی مورفین به میزان ۱۰ mg/kg، تحمل نسبت به اثر ضد دردی مورفین ایجاد شده است. مقایسه نتایج حاصل از آزمون فرمالین در گروه تحمل یافته به مورفین با گروه کنترل در فاز اول (۱-۵ دقیقه) و فاز دوم (۶۰-۲۰ دقیقه) تغییر معنی‌داری نشان نداد.

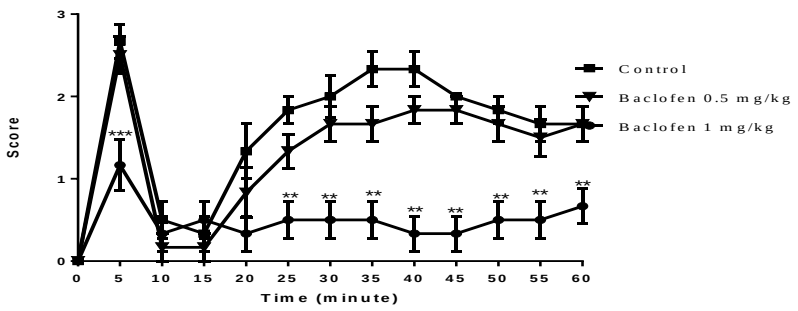
[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

همچنین نتایج بررسی مقایسه رفتاری گروه تحمل یافته به مورفین و کنترل با گروه دریافت‌کننده تک دوز مورفین اختلاف معنی‌داری را در هر دو فاز آزمون فرمالین نشان داد (P<0.0001) به طوری که در گروه دریافت‌کننده تک دوز مورفین، مورفین توانست کاهش معنی‌دار درد در هر دو فاز آزمون فرمالین را نشان دهد (شکل ۱).



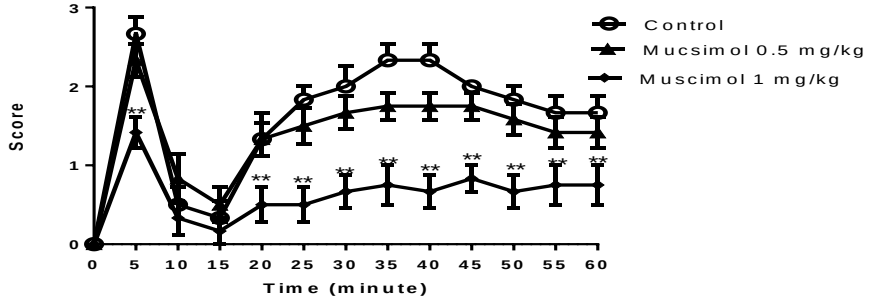
شکل ۱: نتایج رفتاری حاصل از آزمون فرمالین ۲.۵٪ اختلاف معنی‌داری را بین گروه تحمل یافته به مورفین و گروه کنترل نشان نداد. گروه دریافت‌کننده تک دوز مورفین اختلاف معنی‌داری را در هر دو فاز آزمون فرمالین با هر دو گروه تحمل یافته به مورفین و گروه کنترل نشان داد (P<0.0001). نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است، (n=6). مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون Two way ANOVA و تست تعقیبی Tukey انجام شد.

به منظور تعیین دوز غیر موثر آگونیست‌های گابا، باکلوفن از ۲ دوز متفاوت باکلوفن ۰/۵ mg/kg، ۱به صورت تک دوز در موشهای صحرایی سالم استفاده گردید. نتایج حاصل از تجویز به تنهایی باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا‌B) با دوز ۰/۵ mg/kg، ۱۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین ۲.۵٪ در حیوانات سالم (تحمل نیافته) نشان داد که باکلوفن بر روی درد هر دو فاز آزمون فرمالین به تنهایی اثری ندارد و در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد، اما تجویز باکلوفن ۱ mg/kg ده دقیقه قبل از آزمون فرمالین ۲.۵٪ باعث کاهش معنی‌دار درد در هر دو فاز آزمون فرمالین شد (p<0.001، p<0.01) (شکل ۲). همچنین نتایج حاصل از تجویز به تنهایی موسیمول (آگونیست گیرنده گابا‌A) با دوز ۰/۵ mg/kg، ۱۰ دقیقه قبل از آزمون فرمالین ۲.۵٪ در حیوانات سالم (تحمل نیافته) نشان داد که موسیمول نیز بر روی درد هر دو فاز آزمون فرمالین به تنهایی اثری ندارد و در مقایسه با گروه کنترل و تحمل نیافته به مورفین تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد، اما با دوز ۱ mg/kg باعث ایجاد بی‌دردی در هر دو آزمون فرمالین شد (P<0.01). (شکل ۳).



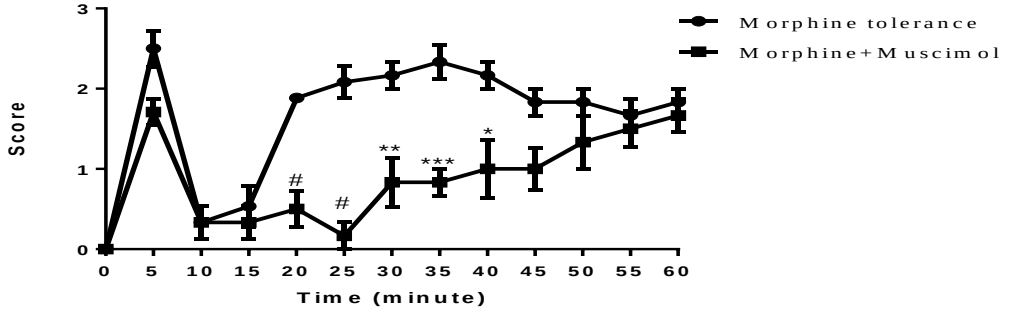
[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

شکل ۲: تجویز تک دوز باکلوفن در موش‌های سالم به میزان ۰/۵ mg/kg نتوانست باعث کاهش درد در فاز اول و فاز دوم آزمون فرمالین شود اما به میزان ۱ mg/kg باعث کاهش معنی‌دار درد در هر دو فاز آزمون فرمالین شد. نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است، (n=6) مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون Two way ANOVA و تست تعقیبی Tukey انجام شد(P<0.01،P<0.001).



شکل ۳: تجویز تک دوز موسیمول در موش‌های سالم به میزان ۰/۵ mg/kg نتوانست باعث کاهش درد در فاز اول و فاز دوم آزمون فرمالین شود اما به میزان ۱ mg/kg باعث کاهش معنی دار درد در هر دو فاز آزمون فرمالین شد . نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است، (n=6) مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون Two way ANOVA و تست تعقیبی Tukey انجام شد(P<0.0001) , (P<0.01).

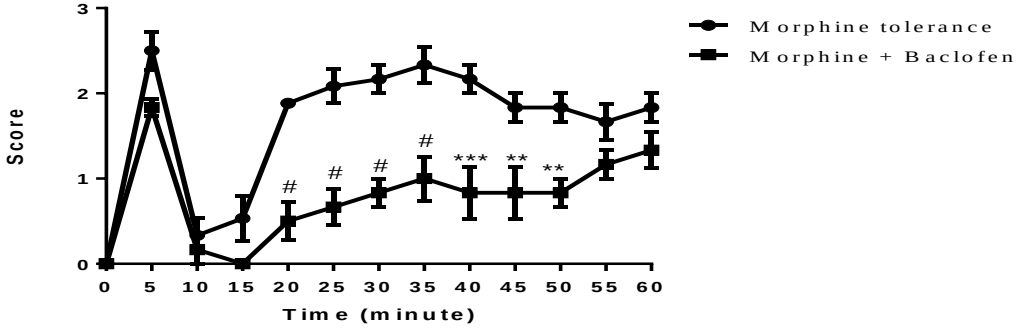
نتایج نشان داد که تجویز موسیمول در روزهای ۷،۵،۳،۱ بعد از ایجاد تحمل به مورفین به طور معنی داری باعث کاهش درد یا به عبارتی کاهش ایجاد تحمل به مورفین در فاز ۲ آزمون فرمالین شده است، که از دقیقه ۲۰ تا دقیقه ۴۰ فاز ۲ آزمون فرمالین قابل مشاهده است. (P<0.0001، P<0.001، P<0.01) (شکل ۴). ولی در دقایق ۵۰ تا ۶۰ فاز ۲ این کاهش معنی دار نبوده است.



شکل ٤: موسیمول به همراه مورفین باعث کاهش معنی دار درد در فاز دوم از دقیقه ۲۰ تا ٤۰ شده است. (P<0.05, P<0.01, P<0.001, P<0.0001) نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است، (n=6) مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون Two way ANOVA وتست تعقیبی Tukey انجام شد.

نتایج نشان داد که تجویز باکلوفن با دوز غیر موثر یک روز قبل از ایجاد تحمل و در روزهای ۷،۵،۳،۱ قبل از تزریق مورفین روی فاز اول فرمالین تاثیری نداشته است ولی به طور معنی داری باعث کاهش درد یا به عبارتی کاهش ایجاد تحمل به مورفین در فاز ۲ آزمون فرمالین شده است که از دقیقه ۲۰ تا دقیقه ۵۰ فاز ۲ آزمون فرمالین قابل مشاهده است. (P<0.01, P<0.001, P<0.0001) نمودار (۴-۳). ولی در دقایق ۵۵ تا ۶۰ فاز ۲ این کاهش معنی دار نبوده است (شکل ۵).

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]



شکل۵) باکلوفن به همراه مورفین باعث کاهش معنی دار درد در فاز دوم از دقیقه ۲۰تا ۵۰ شده است (P<0.01, P<0.001, P<0.0001). نتایج به صورت Mean±SEM بیان شده است، (n=6) مقایسه گروه‌ها با استفاده از آزمون Two way ANOVA وتست تعقیبیTukey انجام شد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۱۰mg/kg مورفین به مدت ۸ روز باعث بروز تحمل به اثرات ضد دردی مورفین در موش های صحرایی نر می‌شود. نتایج تفاوت معنی‌داری را بین گروه کنترل و تحمل یافته به مورفین در آزمون فرمالین نشان نداد. همسو با این نتایج Javan و همکاران (۲۰۰۵) با تزریق داخل صفاقی مورفین با دوز ۲۰mg/kg به مدت ۴ روز تحمل به اثرات ضد دردی مورفین در تست Tail flick را گزارش نمودند (۱۴). Sepehri و همکاران (۱۳۸۷) نیز در تایید این نتایج با تزریق داخل صفاقی مورفین با دوز ۱۵mg/kg به مدت ۸ روز تحمل به اثرات ضددردی مورفین در تست Tail flick مشاهده نمودند (۱۵). در مطالعه دیگری Asl و همکاران (۲۰۱۱) با تزریق زیر جلدی مورفین با دوز ۵۰mg/kg به مدت ۴ روز ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را ایجاد نمودند که با تست Hot-plate اندازه‌گیری شد (۱۶). گرچه مکانیسم‌های دخیل در ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین مشخص نمی باشد اما مکانیسم‌های مختلفی را برای ایجاد آن ذکر کرده‌اند. گلوتامات و گابا کاندیدای اساسی برای توضیح پدیده ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین می‌باشند (۱۷, ۱۸). اثرات مغزی گابا درایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین در مغز به اثبات رسیده است. بدین صورت که نورون های دوپامینی ناحیه VTA و جسم سیاه[1] بدنبال تحریکات دردناک و رفلکس‌های حرکتی از خود فعالیت انفجاری[2] نشان می‌دهند (۱۹) که این فعالیت توسط اینترنورون های گاباارژیک موجود در VTA مهار می شود (۲۰). مطالعات نشان داده است که مورفین با تاثیر بر رسپتورهای μ (MORs) در VTA و جسم سیاه سبب کاهش آزادسازی گابا و درنتیجه کاهش مهار نورون های دوپامینی و ایجاد تحمل به اثرات ضد دردی مورفین و همچنین پردردی ناشی از تحمل به مورفین می‌شود (۲۱). مطالعه دیگری نشان داده است که بیکوکولین (آنتاگونیست رسپتورگابا A) با افزایش تولید cGMP و NO فرآیند تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را تسریع می‌کند در صورتی که گابای اندوژن با مهار تونیک، فعالیت سیستم NOS/sGC کورتکس، تحمل به اثرات ضد دردی مورفین را کاهش می‌دهد (۲۲). شواهدی نیز مبنی بر کاهش اثر مهاری نورون های گاباارژیک در ایجاد تحمل به اثر ضد دردی مورفین وجود دارد. مطالعات بسیاری نشان داده است که آگونیست‌های گابا می-

1- Substantia nigra
2- Bursting

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

توانند در کاهش تحمل و وابستگی به اثرات ضد دردی مورفین نقش داشته باشند (۲۳, ۲۴).در بخش دیگر پژوهش حاضر از موسیمول آگونیست گیرنده گابا A و باکلوفن آگونیست گیرنده گابا۵B mg/kg/ ۰(زیر دوز موثر) و یک روز قبل از تزریق مورفین و سپس در روزهای ۷,۵,۳,۱ قبل از تجویز مورفین استفاده شد. نتایج نشان داد تجویز موسیمول و باکلوفن به همراه مورفین با افزایش آستانه درد، درد در هر دو فاز آزمون فرمالین کاهش داده است. لذا بنظر می‌رسد آگونیست های گابا حتی به مقادیرغیر موثر و همزمان با مورفین نقش بسزایی در کاهش تحمل به اثر ضد دردی مورفین داشته باشند. همسو با این نتایجHasanein و همکاران (۲۰۱۴) گزارش نمودند که تجویز ۷ روزه پره گابالین (آگونیست غیر اختصاصی گیرنده گابا) اثر پرقدرتی در کاهش تحمل به اثر ضد دردی مورفین داشته است از اینرو می‌تواند به عنوان یک داروی موثر همراه با مورفین برای افزایش اثرات بی‌دردی آن مورد استفاده قرار گیرد (۲۵). ASL و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که پیش درمانی با میدازولام (آگونیست گیرنده گابا A) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق هر روزه مورفین و به مدت ۴ روز توانسته است کاهش معنی‌داری روی تحمل به اثرات ضد دردی مورفین بگذارد (۱۶). همانطور که از این مطالعات به نظر می‌رسد احتمالا بخشی از کاهش تحمل به اثر ضد دردی مورفین و افزایش بی‌دردی مورفین در رابطه با اثر ضد دردی آگونیسته‌ای گابایی می‌باشد که طی مطالعات استفاده شده است. ولی ما در مطالعه خود از دوز غیر موثر آگونیست‌های گابا همراه مورفین استفاده نمودیم که منجر به کاهش اثر ضد دردی مورفین گشت. از این‌رو کاهش تحمل به اثرات ضد دردی مورفین که در آزمایشات این پژوهش بدست آمد در رابطه با اثر ضد دردی آگونیست گابا نبوده و احتمالا مکانیسم دیگری درگیر می باشد. مطالعات کاهش اثر مهاری نورون‌های گاباارژیک را در ایجاد تحمل به مورفین به اثبات رسانیده است (۲۴). پژوهش های دیگر در بیان مکانیسم ایجاد تحمل به مورفین، آزاد شدن اسیدآمینه-های تحریکی را بصورت پیش سیناپسی در شاخ خلفی نخاع می‌دانند و علت آنرا کاهش برداشت مجدد آن ها (اسیدهای آمینه تحریکی) ذکر کرده‌اند. تجویز گاباپنتین (آگونیست گابا) توانسته است با مهار این مسیرها از ایجاد تحمل به مورفین جلوگیری کند (۲۶). شواهد قابل توجهی در دست است که فعالیت تعدیل کنندگی سیستم گاباارژیک در مسیر درد اشاره می‌کند (۲۷). بنابراین بی دردی القا شده توسط سیستم گاباارژیک غیر حساس به نالوکسان می‌باشد (۲۸). از نتایج حاصل از پژوهش حاضر چنین بر می‌آید که موسیمول و باکلوفن با زیر دوز موثر و به همراه مورفین بطور معنی‌داری موجب کاهش تحمل به اثر ضددردی مورفین شده‌اند. شاید آگونیست‌های گابا حتی زیر دوز موثر هم در کاهش تحمل به اثر ضد دردی مورفین، از مکانیسم‌های فوق الذکر یا مکانیسم‌های کمتر شناخته-شده‌تری که به آن‌ها اشاره نشده است بهره گرفته باشند. بنابراین این مطالعه نشان داد که می‌توان از آگونیست‌های گابا حتی در دوزهای پایین به همراه مورفین در مصارف طولانی مدت مورفین مانند استفاده در دردهای سرطانی و مزمن بهره گرفت تا بتوان تحمل به اثرات بی دردی آن را به تعویق انداخته و یا حتی از آن جلوگیری کرد. همچنین این مطالعه نشان داد که آگونیست‌های گابا در دوزهای غیر موثر خود که بی دردی القا نخواهد کرد می‌تواند بی دردی مورفین را افزایش دهد که این اطمینان را می‌دهد که این افزایش بی‌دردی ناشی از بهبود اثرات بی دردی مورفین است و کاهش اثر گابا نقش اساسی در ایجاد تحمل به مورفین خواهد داشت. به منظور تکمیل اطلاعات در مورد

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

اثرات گابا در شرایط تحمل به مورفین می‌توان در بازه-های طولانی مدت‌تری نسبت به این مطالعه و استفاده از سایر آگونیست‌ها و حتی آنتاگونیست‌های دیگر گابا و همچنین تاثیر تزریق آن ها بر پارامترهای مولکولی تغییر یافته در شرایط تحمل یافته به مورفین به فهم بهتری در مورد تغییرات این نوروترانسمیتر مهم در شرایط تحمل به مورفین دست یابیم.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد به شماره: ۱۵۹۵۶۲ بوده است که در مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسیده است.

References

1- Vihavainen T, Mijatovic J, Piepponen TP, Tuominen RK, Ahtee L. Effect of morphine on locomotor activity and striatal monoamine metabolism in nicotine-withdrawn mice. Behavioural brain research. 2006; 173(1): 85-93.

2- Gursoy S, Ozdemir E, Bagcivan I, Altun A, Durmus N. Effects of alpha 2-adrenoceptor agonists dexmedetomidine and guanfacine on morphine analgesia and tolerance in rats. Upsala journal of medical sciences. 2011; 116(4): 238-46.

3- Tamagaki S, Suzuki T, Hagihira S, Hayashi Y, Mashimo T. Systemic daily morphine enhances the analgesic effect of intrathecal dexmedetomidine via up- regulation of alpha 2 adrenergic receptor subtypes A, B and C in dorsal root ganglion and dorsal horn. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2010; 62(12): 1760-7.

4- Shimoyama M, Shimoyama N, Inturrisi CE, Elliott KJ. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. Pain. 1997; 72(3): 375-82.

5- Polgár E, Todd A. Tactile allodynia can occur in the spared nerve injury model in the rat without selective loss of GABA or GABAA receptors from synapses in laminae I–II of the ipsilateral spinal dorsal horn. Neuroscience. 2008; 156(1): 193-202.

6- Miletic G, Miletic V. Loose ligation of the sciatic nerve is associated with TrkB receptor-dependent decreases in KCC2 protein levels in the ipsilateral spinal dorsal horn. PAIN®. 2008; 137(3): 532-9.

7- Tzeng S, Ho I. Acute and continuous morphine administration on the! g-aminobutyric acid system in the mouse. Progress in neuro-psychopharmacology. 1978.

8- Renno WM, Beitz AJ. Peripheral inflammation is associated with decreased veratridine-induced release of GABA in the rat ventrocaudal periaqueductal gray: microdialysis study. Journal of the neurological sciences. 1999; 163(2): 105-10.

9- Rezvanipour M, Milan H, Haghparast A, editors. The role of a GABA A receptor antagonist on morphine antinociception action in cuneiformis nucleus. Experimental Neurobiology proceding for the 3rd FAONS congress; 2002.

10- Cutting D, Jordan C. Alternative approaches to analgesia: baclofen as a model compound. British journal of pharmacology. 1975; 54(2): 171-9.

11- Sawynok J, LaBella F. On the involvement of GABA in the analgesia produced by baclofen, muscimol and morphine. Neuropharmacology. 1982;21(5):397-403.

۱۲- علی پ، انتظار من، فائزه ث، سحر م، هایده حز، مسعود ط. اثر وابستگی به مرفین بر یادگیری و حافظه فضایی موش صحرایی نر.

13- 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;4:161-74.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

14- Javan M, Motamedi F, Ahmadiani A, Masoudnia F. Possible relevance of tolerance to analgesic effect of morphine due to chronic inflammatory pain and the role of lumbar spinal cord in this interaction. Physiology and Pharmacology. 2003;7(1):3-11.
15- Sepehri G, Sheibani V, Azarang A, Shamsizadeh A, Afarinesh MR, Azizollahi S, et al. The intracerebroventricular (ICV) administration of W-7, a calmodulin inhibitor, attenuates the development of morphine tolerance in rats. Pak J Pharm Sci. 2010;23(2):170-4.
16- Habibi Asl B, Hassanzadeh K. Evaluation of effects of dextrometorphan and midazolam on morphin-induced tolerance and dependence in mice. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008;4(4):253-60.
17- Hull L, Gabra B, Bailey C, Henderson G, Dewey W. Reversal of morphine analgesic tolerance by ethanol in the mouse. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2013;345(3):512-9.
18- Noda Y, Nabeshima T. Opiate physical dependence and N-methyl-D-aspartate receptors. European journal of pharmacology. 2004;500(1-3):121-8.
19- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. Neuron. 2010;68(5):815-34.
20- Bolam J, Smith Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. Brain research. 1990;529(1-2):57-78.
21- Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. Journal of Neuroscience. 1992;12(2):483-8.
22- Pepicelli O, Brescia A, Gherzi E, Raiteri M, Fedele E. GABAA, but not NMDA, receptors modulate in vivo NO-mediated cGMP synthesis in the rat cerebral cortex. Neuropharmacology. 2004;46(4):480-9.
23- Asl BH, Hassanzadeh K, Moosazadeh S. Effects of ketamine and magnesium on morphine induced tolerance and dependence in mice. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005;13(3):110-5.
24- Tejwani GA, Rattan AK, Sribanditmongkol P, Sheu M-J, Zuniga J, McDonald JS. Inhibition of morphine-induced tolerance and dependence by a benzodiazepine receptor agonist midazolam in the rat. Anesthesia and analgesia. 1993;76(5):1052-60.
25- Hasanein P, Shakeri S. Pregabalin role in inhibition of morphine analgesic tolerance and physical dependency in rats. European journal of pharmacology. 2014;742:113-7.
26- Lin J-A, Lee M-S, Wu C-T, Yeh C-C, Lin S-L, Wen Z-H, et al. Attenuation of morphine tolerance by intrathecal gabapentin is associated with suppression of morphine-evoked excitatory amino acid release in the rat spinal cord. Brain research. 2005;1054(2):167-73.
27- Bonci A, Williams JT. Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. Journal of Neuroscience. 1997;17(2):796-803.
28- Sivam S, Ho I. GABAergic drugs, morphine and morphine tolerance: a study in relation to nociception and gastrointestinal transit in mice. Neuropharmacology. 1983;22(6):767-74.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]

Original paper

Intraperitoneal effect of GBA agonists on pain induced by formalin test in morphine tolerance model

Mehrabadi Shima[1], Manaheji Homa[2*]
1- PhD student. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Professor of Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

***Corresponding Author:** Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran ,Iran Tel: +982123872522 fax: +982122439971

Abstract

Background and Aim: Opioids are known as the first line of pain relief medications in patients with chronic pain. Frequent use of morphine reduces its analgesic effects in patients, which inevitably leads to an increase in its dosage. One of the most important mechanisms involved in morphine is the reduction of the inhibitory effect of GABAergic interneurons. The aim of this study was to investigate the effects of GABA agonists on morphine antinociception in acute and chronic pain induced by formalin test.

Material and Method : 42 male Wistar male rats were divided into 7 groups, randomly: 1- Control 2- Single dose of morphine, 3- Morphine tolerance 4- Single injection of muscimol. 5- Single injection of baclofen 6- $GABA_A$ agonist (Musimol) + Morphine 7- $GABA_B$ agonist (Baclofen)+Morphine. GABA agonists were injected intraperitoneally one day before induction of morphine tolerance and on days 1, 3, 5, 7. On the eighth day, morphine analgesic tolerance was measured by formalin test.

Results : The results showed that muscimol and baclofen (at subtherapeutic dose 0.5 mg/kg) could reduce pain behaviors in the first and second phases of formalin test.

Conclusion : These results show that GABA neurotransmitter reduces morphine tolerance when intraperitoneal injection of GABA with effect on type A or B receptors will compensate for this decrease and increase the morphine antinociceptive effect.

Keywords : Morphine tolerance, GABA, Formalin test

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2026-11-27]