

## مقایسه اثر تجویز مزمن مورفین و ترامادول در دوره شیرخواری بر تشنج حاد حاصل از پنتیلن تترازول در موش صحرایی نابالغ

### چکیده

مرتضی غلامی<sup>۱</sup>

اکبر حاجی‌زاده مقدم<sup>۱</sup>

احسان صبور<sup>۲\*</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه،

دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه

علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۳/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۷/۱۶

**زمینه و هدف:** مورفین و ترامادول بر تشنج موثرند اما تاکنون چگونگی عملکرد تشنجی این دو دارو با افزایش سن مقایسه نشده است. هدف این مطالعه مقایسه اثر برخورد با این دو دارو در دوره شیرخواری بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول در دوره قبل از بلوغ موش صحرایی می‌باشد.

**روش بررسی:** ۴۶ نوزاد نر موش صحرایی به طور تصادفی انتخاب و به گروه‌های سالیین (n=۲۱)، مورفین (n=۱۲) و ترامادول (n=۱۳) تقسیم شدند. در سن ۱۴-۸ روزه به ترتیب سالیین، مورفین یا ترامادول تزریق شد. در سن ۲۲ روز بعد از تولد گروه سالیین در سه زیر گروه مجدداً سالیین (n=۸)، مورفین (n=۸) یا ترامادول (n=۵) دریافت کرد. گروه مورفین در دو زیر گروه برابر مجدداً مورفین یا سالیین (n=۶) و گروه ترامادول سالیین (n=۶) یا ترامادول (n=۶) دریافت کردند. در روز ۲۹ با تزریق پنتیلن تترازول موش‌ها از نظر تشنج مطالعه شدند.

**یافته‌ها:** تعداد تشنج تونیک-کلونیک در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و گروه ترامادول+ سالیین افزایش داشت (P<۰/۰۵). دوره تشنج تونیک-کلونیک در گروه ترامادول+ سالیین نسبت به سایر گروه‌های ترامادول کاهش داشت (P<۰/۰۵). زمان تاخیری تشنج تونیک-کلونیک در گروه سالیین+ ترامادول نسبت به گروه کنترل کاهش داشت (P<۰/۰۵). اما در گروه ترامادول+ سالیین نسبت به تمامی گروه‌ها به‌جز گروه سالیینی افزایش داشت (P<۰/۰۵). زمان تاخیری انقباضات میوکلونیک در گروه‌های سالیین+ مورفین و سالیین+ ترامادول نسبت به کنترل کاهش داشت (P<۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** احتمالاً تغییرات وابسته به سن مشابهی در اثر تماس مزمن با مورفین و ترامادول در دوره نوزادی موش‌های صحرایی ایجاد می‌شود که در روزهای ۲۸-۲۲ بعد از تولد بر شدت تشنج اثر افزایشی می‌گذارد. اثر مورفین و ترامادول در این مورد باهم تفاوت معنی‌داری ندارند.

**کلمات کلیدی:** مورفین، تشنج، ترامادول، پنتیلن تترازول.

\* نویسنده مسئول: ارومیه، جاده نازلو، دانشکده پزشکی،  
گروه فیزیولوژی، کدپستی ۵۷۵۶۱۱۵۱۱

تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۷۰۶۹۸

E-mail: saboory@umsu.ac.ir

### مقدمه

درصد افراد جهان مبتلا به صرع هستند.<sup>۱،۲</sup> تشنج از علائم اصلی این بیماری است درمان‌های رایج صرع نیز به طور عموم به صورت مهار تشنج است.<sup>۳</sup> به دلیل این‌که مدار نورونی پایه سلولی صرع به مقدار ناچیزی روشن شده است و نظر واحدی در مورد مکانیسم ایجاد این بیماری وجود ندارد، هنوز روش درمان قطعی برای آن پیدا نشده است.<sup>۴</sup> در طی دهه‌های گذشته از اپیپیدها برای اثر ضد دردی آن‌ها

عوامل گوناگونی باعث بروز صرع (Epilepsy) می‌شود، در این مورد می‌توان صدمات نورونی، بدخیمی، عفونت‌ها و صدمات باقیمانده از دوران جنینی - اختلالات مغزی متابولیک و استعداد ژنتیکی را نام برد.<sup>۵</sup> اهمیت این بیماری به این دلیل زیاد است یک

طریق تداخل با اعصاب حد واسط گاباآرژیک (GABAergic) در ایجاد وابستگی به اپیوئیدها نقش دارد به طوری که در مراحل اولیه، فعالیت اعصاب سروتونینرژیک افزایش و در زمان قطع مصرف اپیوئیدها با فعال شدن اعصاب گاباآرژیک فعالیت اعصاب سروتونینی در ناحیه هسته رافه خلفی کاهش می‌یابد.<sup>۲۳</sup>

از طرفی مشخص شده که دوران نوزادی و شیرخواری (دو تا ۲۱ روزه) در موش صحرایی دوران حساسی است که تکامل سیستم عصبی و شکل‌گیری و گسترش سیناپس‌ها به‌طور عمده در این مرحله شکل می‌گیرد. این مرحله معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان می‌باشد<sup>۲۴</sup> و از طرفی از نظر فیزیولوژیکی در حالت نابالغ قرار دارند.<sup>۲۴</sup> همان‌طور که گفته شد از آن‌جا که این دو دارو کاربرد گسترده‌ای به عنوان مسکن‌های درد در نوزادان دارند و همان‌طور که انتظار می‌رود تماس زودرس به مورفین یا ترامادول می‌تواند تغییرات زیادی را در سیستم عصبی و شکل‌پذیری سیستم درد به‌وجود آورد،<sup>۲۵-۲۷</sup> بنابراین اجرای مطالعات وسیع و گسترده در خصوص اثرات فرعی این دو دارو ضروری می‌باشد. در راستای بررسی اثرات فرعی مورفین و ترامادول مطالعه حاضر به گونه‌ای طراحی شده است تا اثر مواجهه اولیه با مورفین و ترامادول در دوران نوزادی بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول (Pentylentetrazol, PTZ) در موش‌های صحرایی نابالغ را مورد بررسی و مقایسه قرار دهد، به علاوه اثر سن بر نحوه و قدرت عملکردی این دو دارو (بر تشنج ناشی از PTZ) نیز مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

در این پژوهش تجربی موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار ۱۲ هفته از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه گرفته و به مدت دو هفته برای تطابق با محیط در حیوان‌خانه گروه نگهداری شد (بهار و تابستان ۱۳۹۰). این موش‌ها با موش‌های نر هم نژاد خود دو به دو آمیزش جنسی شده و پس از مشاهده پلاگ واژینال به معنی تایید جفت‌گیری، موش‌های ماده به‌صورت گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های جدا از موش‌های نر نگهداری شدند. فرزندان نر متولد شده از موش‌ها با هم مخلوط شده و به صورت مساوی و تصادفی بین مادران توزیع و تا پایان شیردهی کنار موش مادر نگهداری شدند.

در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان (NICU) استفاده گسترده‌ای شده است.<sup>۸</sup> فعالیت‌های تشنجی به عنوان یکی از اشکال‌های تجویز اپیوئیدهای اندروژن در انسان و حیوانات آزمایشگاهی گزارش شده است. در حالی که مکانیسم دقیق القا شده توسط اپیوئیدها به‌طور دقیق مشخص نیست.<sup>۹</sup> مشخص شده که اپیوئیدها هر دو اثر ضد تشنجی (Anticonvulsant) و تشنج‌زایی (Proconvulsant) را در مدل‌های مختلف تشنج دارند. تجویز حاد مورفین، یک الگوی دوگانه وابسته به دوز را نشان می‌دهد. دوزهای کم مورفین (۵-۵/۵ mg/kg) در مقابل مدل‌های تشنجی القا شده توسط بلوکرهای GABA مثل پیکروتوکسین، بیکوکولین و پنتیلن تترازول، اثر ضد تشنجی نشان داده است و دوزهای بالای مورفین (۱۰۰-۲۰ mg/kg) یک اثر حاد تشنج‌زایی را به همان مدل از تشنج نشان می‌دهد که علت آن تاکنون مشخص نشده است.<sup>۱۰</sup> از طرفی مشخص شده است که اثرات مورفین بر روی استعداد ابتلا به تشنج، اثراتی وابسته به سن است.<sup>۱۱</sup>

ترامادول یک داروی ضد درد به نسبت جدید است که برای تسکین دردهای ملایم تا شدید تجویز می‌شود.<sup>۱۲-۱۵</sup> این دارو از نظر ساختمانی شباهت زیادی به کدیین دارد و نیمه عمر آن در بدن حدود شش ساعت است.<sup>۱۶</sup> ولی خواص کلاسیک آگونیست‌های اپیوئیدی را نشان نمی‌دهد. در عین حال استفاده از ترامادول برخی از عوارض مشابه با مصرف اپیوئیدها مثل استفراغ و تهوع را باعث می‌شود.<sup>۱۷،۱۸</sup> در مورد ترامادول باید گفت با توجه به تداخلات دارویی و برخی عوارض خطرناک این دارو مانند تشنج مرگ‌بار، برنامه‌ریزی آموزشی برای پزشکان عمومی و محدودیت در توزیع آن توصیه گردیده است.<sup>۱۹</sup> ترامادول و مورفین هر دو از داروهای ضد درد هستند که کاربرد وسیعی در مراکز درمانی دارند و از طرفی هر دو این داروها برای نوزادان نیز به‌طور گسترده استفاده می‌شوند.<sup>۲۰</sup> ترامادول و مورفین هر دو به رسپتور اپیوئیدی متصل می‌شوند، ترامادول تمایل کم‌تری (در مقایسه با مورفین) برای اتصال به این گیرنده دارد.<sup>۱۴</sup> اثر ضد دردی ترامادول که اثر اصلی این دارو است، تنها از طریق سیستم اپیوئیدی نیست بلکه اثرات مهارتی بر روی بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین نیز دارد.<sup>۲۱</sup> هنوز به درستی مکانیسم دقیقی برای وابستگی به مورفین و سندرم قطع مصرف مشخص نیست ولی در موقع قطع مصرف مورفین (Withdrawal) توازن عملکردی بسیاری از میانجی‌های عصبی بر هم می‌خورد.<sup>۲۲</sup> اعصاب سروتونینرژیک از

(Tramadol+Tramadol, n=۶) گروه ترامادول که بعد سالیین دریافت کرد (Tramadol+Saline, n=۷) لازم به ذکر است که گروه بندی بر اساس نوع ماده تزریق شده در دوره نوزادی و قبل از بلوغ (سالیین، ترامادول یا مورفین) صورت گرفت. تزریق PTZ به صورت داخل صفاقی در حجم ثابت ۰/۱ ml و با دوز ۸۰ mg/kg و در فاصله زمانی بین ساعت ۲-۳ بعد از ظهر برای تمامی موش ها در روز ۲۹ بعد از تولد انجام گرفت. سپس رفتار موش ها به مدت ۳۰ دقیقه توسط دوربین ثبت شد.

سولفات مورفین و ترامادول خریداری شدند. همه داروها در نرمال سالیین استریل ۰/۹٪ حل شدند. آنالیز آماری داده ها با نرم افزار SPSS ویراست ۱۶ انجام شد. از آنجا که داده ها از توزیع نرمال برخوردار بودند برای آنالیز چند گروهی از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون مکمل Post-hoc از نوع Tukey و برای مقایسه دو گروهی از Independent samples t-test استفاده شد. سطح معنی داری  $P < ۰/۰۵$  انتخاب و نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار می باشد.

## یافته ها

تحقیق حاضر بر روی موش آزمایشگاهی نابالغ صورت گرفت، که در هفت گروه متفاوت از نظر تزریق سالیین، مورفین یا ترامادول قرار گرفتند. تعداد تشنج تونیک-کلونیک در تمامی گروه های مورد آزمایش افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل و گروه ترامادول+ سالیین نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ , Independent t-test). دوره تشنج تونیک-کلونیک در گروه های مختلف با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد ( $F(۶, ۴۱) = ۱/۴۰$ ,  $P > ۰/۰۵$ ) اما گروه ترامادول+ سالیین کاهش معنی داری نسبت به گروه های ترامادول+ ترامادول و سالیین+ ترامادول نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ , Independent t-test). زمان تاخیری شروع تشنج تونیک-کلونیک در گروه سالیین+ ترامادول کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ , Independent t-test). از طرفی این زمان در گروه ترامادول+ سالیین افزایش معنی داری نسبت به تمامی گروه ها به جز گروه سالیین نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ , Independent t-test). تعداد مرگ و میر در گروه های مختلف تفاوت معنی داری نسبت به هم نشان نداد. بی حرکتی در گروه های سالیین+

محل نگه داری حیوانات دارای دوره روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته (شروع روشنایی ساعت هفت صبح) و دمای  $22 \pm 2^\circ C$  بود. موش ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. کلیه مراحل تحقیق و عملیات آزمایشگاهی روی موش ها، با رعایت مقررات بین المللی (معاهده هلسینکی) اخلاق عملی و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. در انتهای هفته اول بعد از تولد نوزادان به سه گروه سالیینی ( $n=24$ )، گروه ترامادولی ( $n=13$ ) و گروه مورفینی ( $n=12$ ) تقسیم شدند. از آنجا که دوران نوزادی و شیرخواری (دو تا ۲۱ روزه) در موش صحرائی دوران حساسی است، تکامل سیستم عصبی، شکل گیری و گسترش سیناپس ها به طور عمده در این مرحله شکل می گیرد. این مرحله معادل سه ماهه سوم جنینی در انسان می باشد<sup>۲۲</sup> و از طرفی از نظر فیزیولوژیکی در حالت نابالغ قرار دارند.<sup>۲۸، ۲۴</sup> از روز ۸-۱۴ بعد تولد بر اساس مقاله Rozisky به مدت هفت روز متوالی، هر روز بین ساعت ۹-۱۰ صبح به صورت زیر جلدی و از ناحیه پشت گردنی و در حجم ثابت ۰/۰۶ ml مورفین، ترامادول یا سالیین تزریق شد.<sup>۲۹</sup>

دوزهایی افزایشی مورفین (Morphine sulfate, Temad Co., Tehran, Iran) و ترامادول (Tramadol Atlantis life sciences Pvt. Ltd, Mumbai, India) به ترتیب زیر، بر اساس مقاله Gholami، تزریق شد: مقادیر ۳ mg/kg، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸، ۲۱. روز هشتم بعد تولد از دوز ۳ mg/kg شروع شده و به دوز ۲۱ mg/kg در روز ۱۴ ختم شد. موش ها کنار مادر نگه داری شده و در روز ۲۱ از شیر گرفته شدند.<sup>۲۹</sup> در این روز هر گروه به زیر گروه هایی تقسیم شد ( $n=8-5$ ) و از روز ۲۲ الی ۲۸ بعد تولد به مدت هفت روز متوالی هر روز بین ساعت ۹-۱۰ صبح از همان ناحیه و با همان دوز که در نوزادی (از روز هشت الی ۱۴ بعد از تولد) صورت پذیرفت، مورد تزریق مجدد قرار گرفتند. این موش ها برای بار دوم بر اساس نوع ماده تزریق شده به صورت زیر گروه بندی شدند:

گروه سالیین که دوباره سالیین دریافت کرد (Slaine+Saline, n=۸).  
گروه سالیین که بعد مورفین دریافت کرد (Slaine+Morphine, n=۸).  
گروه سالیین که بعد ترامادول دریافت کرد (Slaine+Tramadol, n=۵).  
گروه مورفین که دوباره مورفین دریافت کرد (Slaine+Morphine, n=۶).  
گروه مورفین که بعد سالیین دریافت کرد (Morphine+Saline, n=۶).  
گروه ترامادول که برای بار دوم ترامادول دریافت کرد

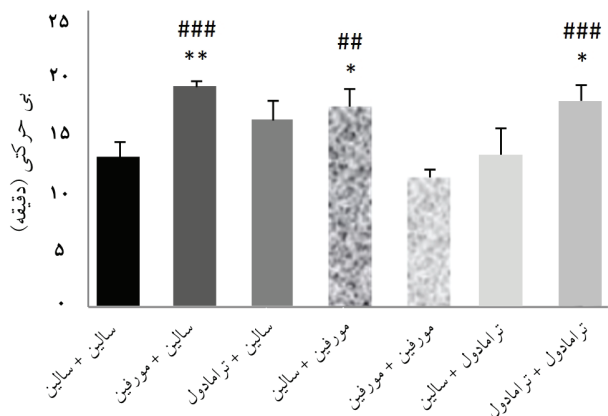
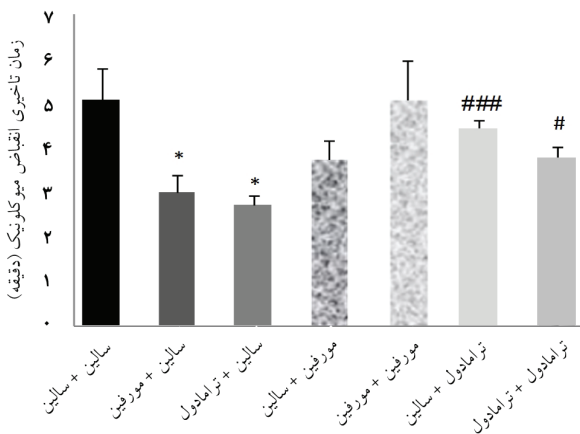
مورفین و سالین + ترامادول نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ )، این زمان برای گروه سالین ترامادول نسبت به گروه‌های ترامادولی دیگر نیز کاهش معنی داری نشان داد (با ترامادول + سالین ( $P = 0/001$ ) و با گروه مورفین + مورفین ( $P < 0/05$ )).

مورفین، مورفین + سالین و ترامادول + ترامادول نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ( $P < 0/05$ )، در حالی که این افزایش نسبت به گروه ترامادول + ترامادول معنی داری بیش تری دارد ( $P < 0/001$ ). زمان تاخیری انقباضات میوکلونیک در گروه‌های سالین +

جدول ۱: رفتارهای تشنجی ایجاد شده تا ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دوز  $80 \text{ mg/kg}$  PTZ در موش‌های صحرایی ۲۹ روزه

گروه‌ها	تعداد تونیک-کلونیک	دوره تونیک-کلونیک (ثانیه)	زمان تاخیری تونیک-کلونیک (ثانیه)	درصد مرگ و میر
سالین + سالین	$0/75 \pm 0/16$	$23/5 \pm 5/64$	$13/81 \pm 3/95$	۰
سالین + مورفین	$*1/25 \pm 0/16$	$41/4 \pm 15/37$	$4/73 \pm 0/6$	۲۵
سالین + ترامادول	$*1/25 \pm 0/16$	$37/8 \pm 8/26$	$\#4/11 \pm 0/32$	۲۵
مورفین + سالین	$*1/33 \pm 0/21$	$35 \pm 9/9$	$5/87 \pm 1/44$	۰
مورفین + مورفین	$*1/33 \pm 0/21$	$33/83 \pm 7/24$	$6/2 \pm 0/53$	۰
ترامادول + سالین	$0/4 \pm 0/25$	$\#9/4 \pm 5/86$	$\#23/16 \pm 4/19$	۰
ترامادول + ترامادول	$*1/25 \pm 0/16$	$35/2 \pm 9/54$	$5/43 \pm 1/52$	۰

تعداد تشنج تونیک-کلونیک در تمام گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و گروه ترامادول + سالین افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). دوره تشنج تونیک-کلونیک در گروه ترامادول + سالین نسبت به گروه ترامادول + ترامادول و گروه سالین + ترامادول کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). زمان تاخیری تونیک-کلونیک در گروه سالین + ترامادول نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ( $P < 0/05$ ) و این زمان در گروه ترامادول + سالین نسبت به تمامی گروه‌ها به جز گروه کنترل افزایش یافت ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۲: مقایسه میانگین زمان تاخیری شروع تشنج تونیک-کلونیک در موش نا-بالغ ۲۹ روزه، در ۳۰ دقیقه، بعد از تزریق داخل صفاقی  $80 \text{ mg/kg}$  پنتیلین. این زمان در گروه‌های سالین + مورفین و سالین + ترامادول نسبت به گروه کنترل و در گروه سالین + ترامادول نسبت به ترامادول + سالین و ترامادول + ترامادول معنی داری یافت.  $P < 0/05^*$ ، نسبت به گروه کنترل،  $\#P < 0/01$ ،  $\#\#\#P \leq 0/001$ ، نسبت به گروه سالین + ترامادول است.

نمودار ۱: مقایسه میانگین مدت زمان بی‌حرکتی موش‌ها صحرایی نابالغ ۲۹ روزه، در طی ۳۰ دقیقه، بلافاصله بعد از تزریق داخل صفاقی دوز  $80 \text{ mg/kg}$  پنتیلین. این زمان در گروه‌های سالین + مورفین، مورفین + سالین و ترامادول + ترامادول نسبت به گروه کنترل و مورفین + مورفین افزایش معنی داری یافت.  $P < 0/05^*$ ،  $\#\#\#P \leq 0/001$  نسبت به گروه کنترل،  $\#P < 0/01$ ،  $\#\#\#P \leq 0/001$ ، نسبت به گروه مورفین + مورفین است.

## بحث

مشخص شد که ترامادول داخل صفاقی می‌تواند یک اثر ضد تشنجی وابسته به دوز و زمان بر روی تشنج کلونیک ناشی از PTZ داشته باشد که توسط مسیر نیتریک اکساید و رسپتورهای اپیویدی کلاسیک کنترل می‌شود. در واقع تزریق ترامادول با چند دوز در محدوده بین دوزهای ۰/۵-۵۰ mg/kg (۰/۵، ۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰، ۵۰) نیم ساعت قبل از تزریق PTZ نشان داد که (به غیر از دوز ۱۵) آستانه تشنج را افزایش دادند. از طرفی بیش‌ترین اثر برای ترامادول در دقیقه ۱۵ بعد از تزریق ایجاد شد.<sup>۳۳</sup> مشخص شده است که اثر تشنجی ترامادول در دوزهای بالا و سمی ایجاد می‌گردد.<sup>۳۴-۳۶</sup> بنابراین در مورد تشنج برای ترامادول نیز (مانند مورفین) یک عملکرد دوگانه را می‌توان متصور شد. از آنجا که مدار نورونی پایه سلولی تشنج به مقدار ناچیزی روشن شده است و نظری واحد در مورد مکانیسم ایجاد این بیماری وجود ندارد<sup>۳۷</sup> و در واقع در اثر بهم خوردن تعادل بین سیستم‌های تحریکی و مهارتی ایجاد می‌گردد، چگونگی بررسی دقیق مکانیسم این اثرات ترامادول، خود یک آزمایش جداگانه‌ای را می‌طلبد.

اثر مورفین بر تشنج ناشی از PTZ: نتایج مطالعه حاضر مشخص کرد که مواجهه با مورفین در دوره نوزادی و همانند مواجهه با مورفین در دوره قبل از بلوغ، اثر افزایشی بر شدت تشنج دارد که این اثر برای گروهی از موش‌های صحرایی نابالغ که برای اولین بار مورفین دریافت کردند (سالین+ مورفین) بیش‌تر بود. نتایج این مطالعه در راستای نتایج سایر محققین می‌باشد. گزارش‌های زیادی بیان می‌کند که دو سیستم گابارژیک و گلوتاماترژیک می‌تواند تحت تاثیر مورفین و سیستم اپیویدی مغز قرار گیرد.<sup>۳۹،۴۰</sup>

به نظر می‌رسد که گیرنده اپیویدی در دو مسیر مهارتی Gi/o و تحریکی Gs اثر می‌گذارد.<sup>۴۱،۴۲</sup> در مورد نوزادان موش‌های صحرایی نشان داده شده که اپیویدها باعث تغییر در استعداد تشنج می‌گردد.<sup>۱۱</sup> مشخص شده که اپیویدها هر دو اثر ضد تشنجی و تشنج‌زایی را در مدل‌های مختلف تشنج دارند.<sup>۹</sup> گزارش شده که تزریق مورفین در دوران بارداری بر استعداد تشنج فرزندان اثرات وابسته به زمان دارد به‌طوری که در ۱۵ روزگی بعد تولد اثری ندارد ولی در ۲۵ روزگی آستانه تشنج را کاهش می‌دهد.<sup>۳۲</sup>

از طرفی هم جهت با اثر افزایشی مورفین و ترامادول (مواجهه موش‌های صحرایی تازه از شیر گرفته شده با این دو دارو) گزارش

در این مطالعه موش‌های صحرایی نوزاد هشت تا ۱۴ روزه سالین، مورفین یا ترامادول دریافت کردند. بعد از شیرگیری با تزریق مجدد سالین، مورفین یا ترامادول رفتارهای تشنجی القا شده با پنتیلن تترازول مورد مطالعه قرار گرفت. هدف این بود که اثرات مواجهه با مورفین و ترامادول به‌صورت دوزهای افزایشی در نوزادی و برخورد مجدد با آن‌ها در دوران قبل از بلوغ بر رفتار تشنجی ناشی از تزریق داخل صفاقی PTZ در موش‌های صحرایی نابالغ با یکدیگر مقایسه گردد. پنتیلن تترازول به عنوان یک آنتاگونیست غیر رقابتی برای رسپتور GABA-A عمل می‌کند و باعث عدم ممانعت از پروسه‌های تحریکی وابسته به مغز و هم‌چنین فعالیت سیستم مونوآمینرژیک می‌شود.<sup>۳۰</sup> بنابراین با بلوک کردن سیستم مهارتی گابا به عنوان یک مدل آزمایشگاهی ایجاد کننده صرع مورد استفاده تحقیقاتی قرار می‌گیرد.

اثر ترامادول بر تشنج ناشی از PTZ: نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مواجهه با ترامادول در نوزادی (گروه ترامادول+ سالین) باعث کاهش شدت تشنج ناشی از PTZ گردید، در حالی که مواجهه مجدد یا اولیه با همان دوزها از ترامادول بر موش‌های صحرایی نابالغ (گروه‌های ترامادول+ ترامادول و سالین+ ترامادول) بر شدت تشنج اثر افزایشی دارد و این اثر برای موش‌های صحرایی نابالغی که برای اولین بار ترامادول دریافت کردند (سالین+ ترامادول) شدیدتر بود. بنابراین عملکرد ترامادول بر تشنج ناشی از PTZ در موش‌های صحرایی، وابسته به سن و دوگانه می‌باشد، به‌طوری‌که مواجهه در دوره نوزادی باعث کاهش، ولی مواجهه در دوره بعد از شیرگیری باعث تشدید تشنج شد.

نتایج مطالعه ما با مطالعات دیگر محققین سازگار است. گزارش شده که در مورد مصرف ترامادول محدودیت‌هایی وجود دارد و این محدودیت به اثر تشنج‌زایی این دارو مربوط می‌باشد.<sup>۱۹</sup> مطالعات اخیر مشخص کرده است که ترامادول در مدل کیندلینگ ماکزیمم الکترو شوک اثر ضد تشنجی نشان داده است، مکانیسم اثر آن از تداخل چندین نوروترانسمیتر ایجاد می‌شود.<sup>۳۱</sup> برای مثال ترامادول می‌تواند با مهار بازجذب مونوآمین‌ها و یا از طریق مکانیسم اثر ترامادول بر رسپتور اپیویدی باعث کاهش توان تشنجی شود،<sup>۳۲</sup> از سویی دیگر

گونه‌ای که این دو دارو در روزهای ۲۲ تا ۲۸ بعد از تولد اثرات افزایشی بر شدت تشنج در موش‌های صحرایی نابالغ دارند و مقدار این اثرات برای مورفین و ترامادول تفاوت بسیار اندکی باهم نشان داد که نشان‌دهنده شباهت عملکردی این دارو در پاسخ به تشنج ناشی از PTZ می‌باشد.

سپاسگزاری: با تشکر از دانشگاه مازندران و دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که شرایط لازم برای اجرای این تحقیق را فراهم آوردند.

شده که تحریک‌پذیری و استعداد به تشنج در موش‌های صحرایی وابسته به سن می‌باشد. در تایید این مطلب گزارش شده که در موش‌های صحرایی استعداد تشنج نوزادان در بین ۱۴ تا ۲۱ روزه افزایش و بین ۳۰ تا ۳۵ روزگی کاهش نشان می‌دهد.<sup>۳۳</sup> با توجه به نتایج به دست آمده و تمام مواردی که گفته شد، می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که سن در اثرات مورفین و ترامادول بر تشنج ناشی از پنتیلن تترازول نقش زیادی دارد و تغییرات وابسته به سن مشابهی از تماس مزمن با مورفین و ترامادول در دوره نوزادی ایجاد می‌شود به

## References

1. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992;22(6):434-46.
2. Adams RD, Victor M, Rapper AH. Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed. Boston: McGraw Hill; 1997. p. 605-8.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of Neural Science. 4<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill (Health Professions Division); 2000. p. 910-1.
4. Martinove M. Epilepsy and dependence. *Neuropsychopharmacol Hung* 2010;12(1):295-300.
5. Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. *Neurology* 2005;64(12 Suppl 3):S2-11.
6. Sugaya E, Sugaya A. Cellular physiology of epileptogenic phenomena and its application to therapy against intractable epilepsy. *Comp Biochem Physiol C* 1991;98(1):249-70.
7. Solbrig MV, Koob GF. Epilepsy, CNS viral injury and dynorphin. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(2):98-104.
8. Cain DP, Corcoran ME. Intracerebral beta-endorphin, met-enkephalin and morphine: kindling of seizures and handling-induced potentiation of epileptiform effects. *Life Sci* 1984;34(25):2535-42.
9. El Sayed MF, Taddio A, Fallah S, De Silva N, Moore AM. Safety profile of morphine following surgery in neonates. *J Perinatol* 2007;27(7):444-7.
10. Shih CJ, Doufas AG, Chang HC, Lin CM. Recurrent seizure activity after epidural morphine in a post-partum woman. *Can J Anaesth* 2005;52(7):727-9.
11. Honar H, Riazi K, Homayoun H, Sadeghipour H, Rashidi N, Ebrahimkhani MR, et al. Ultra-low dose naltrexone potentiates the anticonvulsant effect of low dose morphine on clonic seizures. *Neuroscience* 2004;129(3):733-42.
12. Vathy I, Velísková J, Moshé SL. Prenatal morphine exposure induces age-related changes in seizure susceptibility in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60(3):635-8.
13. Apaydin S, Uyar M, Karabay NU, Erhan E, Yegul I, Tuğlular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci* 2000;66(17):1627-37.
14. Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res* 2007;56(1):80-5.
15. Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996;15(1):8-29.
16. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267(1):331-40.
17. Sevcik J, Nieber K, Driessen B, Illes P. Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. *Br J Pharmacol* 1993;110(1):169-76.
18. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47(4):291-6.
19. Grond S, Meuser T, Zech D, Hennig U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 1995;62(3):313-20.
20. Shamsi Meimandi M, Nakhaei N, Shojaei Baghini M, Mazheri Sh, Sharifi S, Sharifi F. Knowledge of Kerman general practitioners about Tramadol in 2004. *J Kerman Univ Med Sci* 2005;12(3):202-8.
21. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998;5:155-82.
22. Vathy I, Rimanoczy A, Eaton RC, Katay L. Modulation of catecholamine turnover rate in brain regions of rats exposed prenatally to morphine. *Brain Res* 1994;662(1-2):209-15.
23. Maldonado R. Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21(1):91-104.
24. Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK. Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience* 2000;95(2):433-43.
25. Pattinson D, Fitzgerald M. The neurobiology of infant pain: development of excitatory and inhibitory neurotransmission in the spinal dorsal horn. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29(1):36-44.
26. Rabinowicz T, de Courten-Myers GM, Petetot JM, Xi G, de los Reyes E. Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss late during gestation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55(3):320-8.
27. Kim JJ, Foy MR, Thompson RF. Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(10):4750-3.
28. Bishop B. Neural plasticity: Part 2. Postnatal maturation and function-induced plasticity. *Phys Ther* 1982;62(8):1132-43.
29. Rozisky JR, Dantas G, Adachi LS, Alves VS, Ferreira MB, Sarkis JJ, et al. Long-term effect of morphine administration in young rats on the analgesic opioid response in adult life. *Int J Dev Neurosci* 2008;26(6):561-5

30. Gholami M, Zare S. Effect of repeated morphine and tramadol administration on the motor behavior in the neonatal period. *Physiol Pharmacol* 2012;16(1):86-94.
31. Becker A, Grecksch G, Thiemann W, Höllt V. Pentylene-tetrazol-kindling modulates stimulated dopamine release in the nucleus accumbens of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66(2):425-8.
32. Manocha A, Sharma KK, Mediratta PK. Tramadol, a centrally acting opioid: anticonvulsant effect against maximal electroshock seizure in mice. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42(3):407-11.
33. Raffa RB, Stone DJ Jr. Unexceptional seizure potential of tramadol or its enantiomers or metabolites in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325(2):500-6.
34. Lesani A, Javadi-Paydar M, Khodadad TK, Asghari-Roodsari A, Shirkhodaie M, Norouzi A, et al. Involvement of the nitric oxide pathway in the anticonvulsant effect of tramadol on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):290-5.
35. Friderichs E, Felgenhauer F, Jongschaap P, Osterloh G. Pharmacological studies on analgesia, dependence on and tolerance of tramadol, a potent analgetic drug (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1978;28(1a):122-34.
36. Osterloh G, Friderichs E, Felgenhauer F, Günzler WA, Henmi Z, Kitano T, et al. General pharmacological studies on tramadol, a potent analgetic agent (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1978;28(1a):135-51.
37. Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett* 1998;95(1):63-71.
38. Quilichini PP, Diabira D, Chiron C, Ben-Ari Y, Gozlan H. Persistent epileptiform activity induced by low Mg<sup>2+</sup> in intact immature brain structures. *Eur J Neurosci* 2002;16(5):850-60.
39. Jahromi SS, Wentlandt K, Piran S, Carlen PL. Anticonvulsant actions of gap junctional blockers in an in vitro seizure model. *J Neurophysiol* 2002;88(4):1893-902.
40. Fereidoni M, Javan M, Semnianian S, Ahmadiani A. Chronic forced swim stress inhibits ultra-low dose morphine-induced hyperalgesia in rats. *Behav Pharmacol* 2007;18(7):667-72.
41. Shen KF, Crain SM. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res* 1997;757(2):176-90.
42. Koyuncuoğlu H, Aricioğlu F. Prenatal exposure to morphine or naloxone intensifies morphine dependence at maturity. *Pharmacol Biochem Behav* 1993;44(4):939-41.
43. Vathy IU, Etgen AM, Barfield RJ. Effects of prenatal exposure to morphine on the development of sexual behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;22(2):227-32.
44. Vela G, Fuentes JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz J, Ruiz-Gayo M. Perinatal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res* 1995;680(1-2):142-7.



## Comparison of the effects of chronic administration of morphine and tramadol in infancy on acute Pentylenetetrazol-induced seizure in prepubertal rats

Morteza Gholami M.Sc.<sup>1</sup>  
Akbar Hajizadeh-Moghaddam  
Ph.D.<sup>1</sup>  
Ehsan Saboory Ph.D.<sup>2\*</sup>

1- Department of Biology, Faculty  
of Basic Sciences, University of  
Mazandaran, Babolsar, Iran.  
2- Neurophysiology Research  
Center, Urmia University of  
Medical Sciences, Urmia, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Physiology, Faculty of Medicine, Nazlo  
Road, Urmia, Iran.  
P.o. Box: 5756115111  
Tel: +98- 441- 2770698  
E-mail: saboory@umsu.ac.ir

### Abstract

Received: May 28, 2012 Accepted: October 01, 2012

**Background:** It is demonstrated that morphine and tramadol affects seizure but the mode of action of these drugs on seizure has not been compared yet with increasing of age. The aim of this study was to compare the impact of exposure to these drugs on Pentylenetetrazol-induced seizure in immature rat.

**Methods:** Male neonate rats were randomly chosen and divided into three groups namely Saline (n=21), Morphine (n=12) and Tramadol (n=13). On postnatal days 8-14, Saline group received normal saline and two other groups received morphine and tramadol with additive doses, respectively. On postnatal days 22-28, the saline treated rats divided into three subgroups and received saline (n=8), morphine (n=8) or tramadol (n=5). Morphine treated rats received saline or morphine (each n=6), and tramadol treated rats received saline (n=7) or tramadol (n=6). At postnatal day 29, they were evaluated for PTZ-induced seizure.

**Results:** Number of tonic-clonic seizure was increased in all groups compared with control and tramadol+saline groups ( $P<0.05$ ). Duration of tonic-clonic seizure was decreased in tramadol+saline group compared with other tramadol groups ( $P<0.05$ ). Latency of tonic-clonic seizure was decreased in tramadol+saline group compared with control rats ( $P<0.05$ ), But it was increased in saline+tramadol group compared with other groups except to saline group ( $P<0.05$ ). Latency of myoclonic contractions in saline+morphine and saline+tramadol groups was lower than in control rats ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** Similar age-related changes may occur in chronic exposure to morphine and tramadol in the neonatal period which leads to an increase in severity of seizures in rats on postnatal days 22-28. The effect of morphine and tramadol does not show any significant difference.

**Keywords:** morphine, tramadol, pentylenetetrazol, seizure.