مجله‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره‌ی ۱۷, شماره‌ی ٦۹, زمستان ۱۳۸۸, صفحات ۱ تا ۱۲

# مقایسه‌ی اثر ضد دردی فلونیکسین مگلومین و کتوپروفن در درد حاصل از پراکسی نیتریت در خوکچه‌ی هندی

ایرج مقدمی[۱]، دکتر مینو ایلخانی‌پور[۲]، دکتر گودرز صادقی‌هشجین[۳]
**نویسنده‌ی مسئول:** زنجان، سازمان آموزش و پرورش استان زنجان I_moghaddami@yahoo.com
دریافت: ۸۶/۱۱/۱۰ پذیرش: ۸۸/۷/۱۱

## چکیده

***زمینه و هدف:*** *داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) به طور وسیع در درمان التهاب، درد و تب مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پژوهش با هدف ایجاد التهاب تجربی با یک ماده‌ی بیولوژیک با خاصیت اکسیداتیو قوی به نام پراکسی نیتریت و درمان با دوداروی فلونیکسین و کتوپروفن انجام گردید.*

***روش بررسی:*** *به‌این منظور ۲۴ قطعه خوکچه هندی در ۴گروه ۶ تایی تقسیم شدند. به سه گروه پراکسی نیتریت و به گروه کنترل (شاهد منفی) سرم فیزیولوژی به طریق زیر جلدی در کف پا تزریق شد. پس از ایجاد و حصول یقین از بروز التهاب دو داروی فلونیکسین مگلومین (۱ میلی‌گرم در کیلوگرم) و کتوپروفن (۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) به ترتیب در گروه‌های سه و چهار به تعداد ۵ بار به فواصل ۱۲ ساعت و به گروه‌های یک و دو نیز به همان ترتیب سرم فیزیولوژی تزریق شد.یک ساعت قبل و بعد از هر تزریق میزان مقاومت در برابر درد فشاری در کف پای مربوطه اندازه‌گیری شد.*

***یافته‌ها:*** *نتایج مطالعه نشان داد که حساسیت پا به درد فشاری در کلیه‌ی گروه‌هایی که پراکسی نیتریت دریافت کرده بودند با افزایش همراه بود ($P<0/05$). تزریق اول و دوم هر دو دارو به‌صورت موثری حساسیت به درد را کاهش داد ولی چنین اثری بعد از تزریق سوم ،چهارم و پنجم مشاهده نشد.*

***نتیجه‌گیری:*** *بر اساس مشاهدات انجام شده، به نظر می‌رسد که اثر داروهای NSAIDs در ساعات اولیه‌ی درمان دردهای حاصل از فشار بسیار بالاست. لیکن رفته‌رفته در ساعات پایانی درمان اثر داروها کاهش یافته و خوکچه هندی با فشار اندکی در پنجه‌ی پای خود واکنش نشان می‌دهد. این موضوع در بیمارانی که به‌صورت طولانی مدت از داروهای NSAIDs استفاده می‌کنند، حائز اهمیت است، زیرا ممکن است در طول درمان اثر داروها کاهش یابد.*

***واژگان کلیدی:*** ***التهاب، درد، فلونیکسین مگلومین، کتوپروفن، پراکسی نیتریت***

## مقدمه

پراکسی نیتریت یک عامل اکسید کننده‌ی قوی و یک ترکیب بسیار فعال همراه با اثرات مضر بر روی سلول‌ها می‌باشد. پراکسی نیتریت ماده‌ای است که از واکنش سریع بین نیتریک اکساید و سوپراکساید حاصل می‌شود (۱). نیمه عمر پراکسی نیتریت در PH برابر ۷/٤ و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد فقط یک دقیقه است (۲). یکی از عملکردهای

---

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، آموزش و پرورش استان زنجان
۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه ارومیه
۳- دکترای تخصصی فارماکولوژی، دانشیار دانشگاه تهران

برجسته‌ی پراکسی نیتریت، فعالیت سیتوتوکسیک آن است که تحت تاثیر پاتوژن‌ها رخ می‌دهد و این ترکیب ممکن است در بعضی از اعمال سیتوتوکسیک دخالت داشته باشد. این ترکیب، به‌عنوان کلید شروع پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون سولفیدریلی و نیتراسیون آمینواسیدهای آروماتیک مثل تیروزین شناخته شده است. برخی از واکنش‌ها ممکن است باعث آسیب غیر قابل برگشت متعاقب فعالیت تخریبی گردند. همچنین، این آنیون قادر است مولکول‌های مختلفی نظیر دی اکسید ریبوز، و فسفولیپیدهای غشایی را با فعال ساختن رادیکال هیدروکسیل اکسید نماید (۳). پراکسی نیتریت در داخل سلول مراحل اولیه‌ی التهاب را با اثر بر لوکوسیت‌ها اعمال می‌کند. این ماده، به طور اختصاصی موجب فعال شدن ERK (Extracellular Signal Regulated Kinase) در نوتروفیل‌ها شده که منجر به UP Regulation می‌گردد و در نتیجه موجب بیان ژن *CD4/CD8* گردیده که در پی افزایش لوکوسیت‌های چند هسته‌ای به اندوتلیال می‌چسبند. در نتیجه برای زدودن آن از محل آسیب دیده، لکوسیت‌ها با ایجاد التهاب و جدا کردن بافت آسیب دیده از سایر بافت‌ها موجب جلوگیری از پیشرفت ضایعه به سایر بافت‌ها می‌شوند (۴). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که پراکسی نیتریت مانند یک پیام‌رسان درون سلولی، میانجی ژن اینترلوکین ۸ در لیپوپلی ساکاریدها، فاکتور تومور نکروزیس و *اینترلوکین ۱* است که موجب تحریک گلبول‌های سفید شده و آنها را فعال می‌کند. اینترلوکین ۸ به عنوان یک راه‌انداز و فعال‌کننده‌ی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها در مدل‌های تجربی التهاب نقش دارد. هر گونه جلوگیری از شکل‌گیری آن ممکن است، موجب مهار *IL-8* شده که این امر می‌تواند یک اثر ضد التهابی مفید باشد (۵). این متابولیت قادر است لیپیدها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌هاو اسیدهای نوکلئیک را اکسید کند که با هیدروکسیله و نیتراته کردن موجب حالات التهابی، آرترواسکلروزیس، آرتریت و بیماری *تنگی نفس* می‌گردد (۶). پراکسیداسیون لیپیدهای غشا، توسط پراکسی نیتریت، موجب صدمه به بافت می‌شود. همچنین این باور وجود دارد که به کانال‌های سدیم نیز در شش‌ها صدمه می‌زند. استفاده‌ی مستقیم از پراکسی‌نیتریت در مسیرهای هوایی موجب پیدا شدن التهاب و صدمه‌ی بافتی می‌گردد (۷). پاسخ‌های التهابی شامل پاسخ‌های بسیار هماهنگ سلولی و خونی است. پاسخ‌های سلولی با مهاجرت لوکوسیت‌ها به محل صدمه دیده همراه است. این لوکوسیت‌ها شامل ماکروفاژها و لوکوسیت‌های چند هسته‌ای (PMNS) و همچنین لنفوسیت‌های که به طور پیوسته میانجی‌هایی چون پروتئین فاز حاد، اکوزانوئیدها، اینترلوکین‌ها و سیتوکین‌ها را ترشح می‌کنند، هستند (۸). شرینگتون درد را یک عامل کمک روانی برای یک رفلکس حفاظتی اجباری می‌داند. محرک‌های درد موجب بروز پاسخ عقب‌کشنده و اجتناب‌کننده‌ی قوی می‌شود. درد به طور عمده مکانیسم دفاعی بدن است و هنگامی که بافت دچار آسیب شده‌است، موجب واکنش شخص می‌شود و استیمولوس مولد درد را از میان برمی‌دارد (۹). داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی خاصیت ضد درد، ضد التهاب و ضد تب دارند. و در درمان انواع دردهای مزمن و حاد به کار می‌روند (۱۰). داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی با مهار آنزم سیکلواکسیژناز که دارای دو ایزوفرم *COX-2*، *COX-1* است، (ایزوفرم‌ها، پروتئین‌هایی هستند که عمل شبیه هم دارند و اسیدهای آمینه آن‌ها یکی است، اما از ژن‌های متفاوتی تولید شده‌اند و همچنین در بافت‌های مخصوص به خود یافت می‌شوند) عمل می‌کنند. *COX-2* با درد، التهاب و تب در ارتباط است. فاکتورهای التهابی و سیتوکین‌ها افزایش می‌یابند و در مواقعی که جراحاتی در بدن رخ دهد، بیشتر دیده می‌شوند (۱۱).

هدف از انجام این تحقیق ایجاد التهاب و درد با سوپراکساید پراکسی‌نیتریت به روش تزریق مستقیم زیر جلدی در کف پای خوکچه هندی، سنجش میزان تحمل درد در مدل حیوانی خوکچه هندی توسط دستگاه دردسنج فشاری، بررسی اثرات

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی فلونیکسین مگلومین (با مصرف دامی) و کتوپروفن (با مصرف انسانی) که هر دو به طور غیر انتخابی موجب مهار سیکلواکسیژناز شده، نقش ضدالتهابی و ضددرد دارند، بود. وجود شکل دارویی تزریقی این دو دارو دلیل انتخاب آن‌ها بود.

## روش بررسی

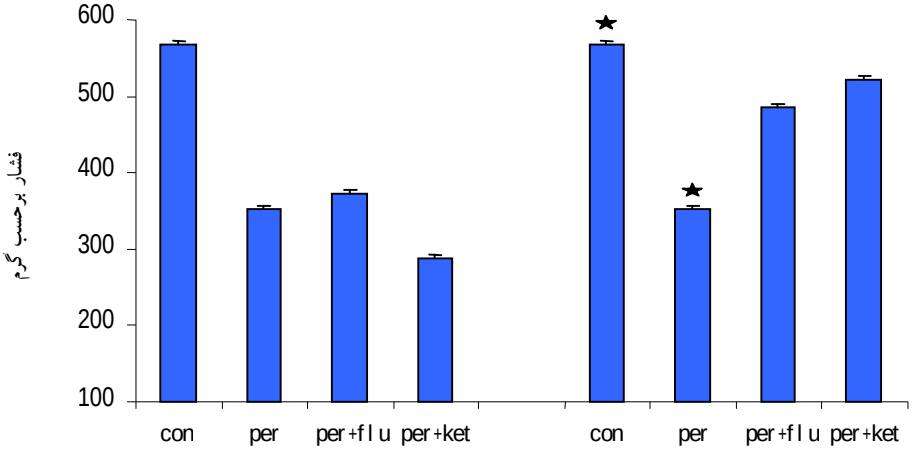
برای سنتز این ماده‌ی شیمیایی از یک راکتور Quenched Flow استفاده گردید. محلول‌های $NaNo_2$ ۶ درصد نرمال، Hcl ۶ درصد نرمال، H2O2 ۷ درصد نرمال به داخل راکتور شیشه‌ای با اتصال T با سرعت ۲۵ میلی‌لیتر در دقیقه پمپ شد و در داخل لوله‌ی شیشه‌ای مخلوط گردیدند. محلول حاصله نیتروز اسید بود که با افزوده شدن محلول ۱/۵ مولار هیدروکسید سدیم با همان سرعت و از لوله‌ی شیشه‌ای سوم با اتصال T در انتهای لوله‌ی شیشه‌ای به اسید پروکسی نیتروز تبدیل گردید. محلول نهایی به مدت یک هفته در فریزر ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. به‌دلیل تفاوت در نقطه‌ی انجماد، پراکسی نیتریت یک لایه‌ی زرد رنگ را در بالایی‌ترین بخش محلول منجمد شده تشکیل داد. این بخش تراشیده شد و برای آنالیز بعدی و استفاده از آن در فریزر نگهداری گردید. غلظت پراکسی‌نیتریت در این لایه با استفاده از اسپکتروفتومتر نوری در نقطه‌ی جذب ۳۰۲ نانومتر تعیین گردید. محلول‌های استاک (غلیظ) پراکسی نیتریت در فریزر و در محیط قلیایی نگهداری، و غلظت آنها هر بار پیش از استفاده تعیین گردید (۳). کلیه‌ی مواد شیمیائی مورد استفاده در این پژوهش از شرکت مرک آلمان خریداری گردید. برای انجام این پژوهش تجربی تعداد ۲۴ قطعه‌ی خوکچه‌ی هندی نر با فنوتیپ یکسان از حیوان خانه‌ی دانشگاه ارومیه تهیه گردید. خوکچه‌ها فاقد بیماری مشخص با علائم بالینی بودند، آن‌ها توزین شدند و متوسط وزن حیوان‌ها ۵۰۰ گرم تعیین گردید. حیوان‌ها در شرایط کنترل از لحاظ نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای ۲± ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک هفته برای سازگاری با محیط نگهداری شدند.

خوکچه‌های هندی در ۴ گروه ۶ تایی به‌ترتیب در گروه‌های کنترل (گروه۱)، گروه پراکسی نیتریت (گروه ۲)، گروه فلونیکسین مگلومین با پراکسی نیتریت (گروه۳) و گروه کتوپروفن با پراکسی نیتریت (گروه۴) قرار گرفتند. به میزان ۷۲ میکرولیتر از پراکسی‌نیتریت خالص سنتز شده با ۹ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی رقیق گردید به کف پای چپ حیوان در گروه‌های دو سه و چهار و پنج سی‌سی به طریق زیر جلدی تزریق شد. جهت اطمینان به پای راست حیوان نیز سرم فیزیولوژی تزریق شد. گروه کنترل نیز ۵ سی‌سی سرم فیزیولوژی دریافت نمود. (پس از سه روز با مشاهده‌ی نشانه‌های التهاب مانند گرمی، قرمزی و تورم و اندازه‌گیری ضخامت کف پا با کولیس و مقایسه با پای راست و اطمینان از بروز التهاب ۵ بار با فاصله‌ی ۱۲ ساعت، به گروه‌های یک و دو سرم فیزیولوژی (۰/۵ میلی‌لیتر) و به گروه‌های ۳ و٤ به ترتیب فلونیکسین مگلومین با دوز ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم و کتوپروفن با دوز ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم به طریق زیر جلدی تزریق شد (۱۲). تزریق ساعت ۷ صبح در طرف شانه‌ی چپ و در ساعت ۱۹ در طرف شانه‌ی راست حیوان انجام گردید. قبل و بعد از هر تزریق دردسنجی توسط دستگاه دردسنج فشاری با مارک CAT ساخت ایتالیا انجام گرفت. این دستگاه مختص دردسنجی در حیواناتی چون موش، گربه و خوکچه‌ی هندی است. نحوه‌ی کار به این ترتیب است، که پنجه‌ی پا در بین اهرم و تکیه‌گاه قرار گرفته، سپس با به‌کارگیری پدال مربوطه میزان فشار بر عضو به‌تدریج افزایش می‌یابد. همزمان بر روی خط‌کش مدرج (بر حسب‌گرم) نمایش داده می‌شود، با افزایش فشار میزان تحمل حیوان مشخص می‌گردد. حیوان در جایی شروع به تقلا می‌نماید، بلافاصله فشار را قطع و پای حیوان را آزاد نموده، عدد مربوطه یاداشت می‌شود (۱۴و۱۳).

میانگین نتایج گروه‌های چهارگانه ارزیابی و نتایج قبل و بعد از تزریق در گروه‌ها با استفاده از آنالیز موسوم به آزمون T مقایسه شد و در صورتی که P<۰/۰۵ بود، تفاوت از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

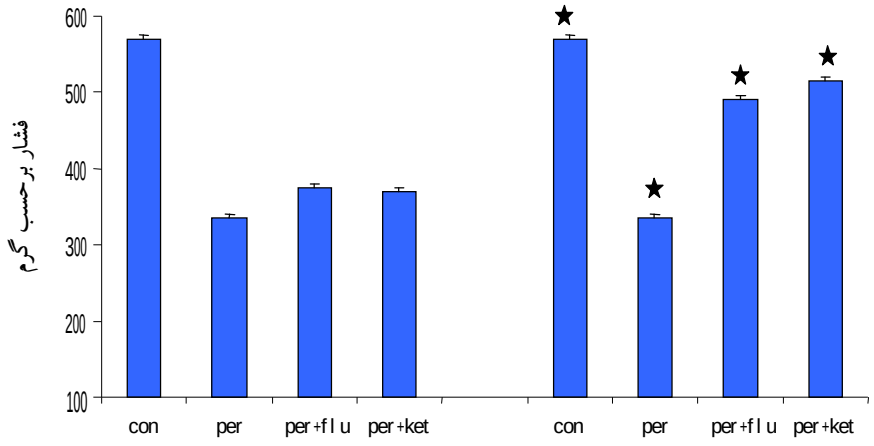
## یافته‌ها

در گروه کنترل نتایج درد سنجی قبل از تزریق سرم فیزیولوژی و بعد از تزریق سرم یکسان بود و در تحمل درد حیوان، تغییری حاصل نشد این مسئله از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲). در گروه دوم آستانه‌ی تحمل درد در یک ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی تنها ۰/۷ درصد تفاوت نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳). در گروه سوم، نتایج درد سنجی یک ساعت پس از تزریق دارو به میزان ۲۷/۱۵ درصد تحمل حیوان به درد را افزایش داد، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۰۹). در گروه چهارم تحمل درد در حیوان یک ساعت پس از تزریق دارو به میزان قابل توجه ۸۱/۷ درصد افزایش یافت، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۱) (نمودار ۱).



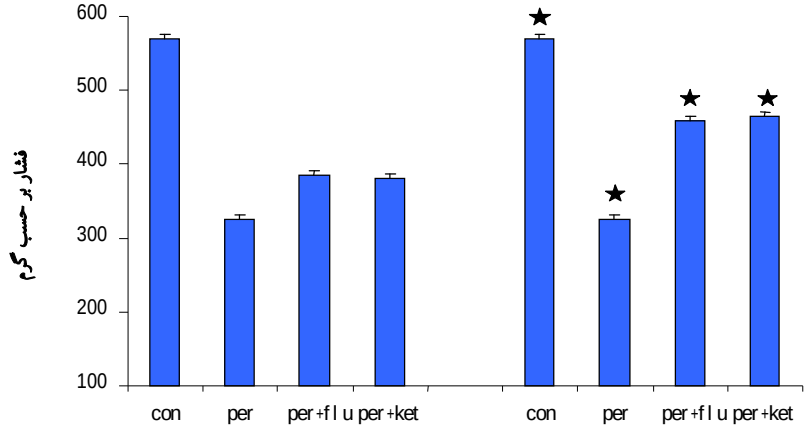

***نمودار ۱: مقایسه‌ی دردسنجی یک ساعت قبل از تزریق (سمت چپ) مقایسه‌ی درد سنجی یک ساعت بعد از تزریق (سمت راست)، Con: گروه تزریق سرم فیزیولوژی، Per: گروه تزریق پراکسی نیتریت، Flu: گروه تزریق فلونیکین، Keto: گروه تزریق کتوپروفن P<۰/۰۵ * (نمودار مقایسه‌ای در ساعت صفر)***

اندازه‌گیری درد در ۱۲ ساعت بعد در گروه کنترل نشان داد که تغییری محسوس در این گروه قبل و پس از تزریق سرم فیزیولوژی از لحاظ آستانه‌ی تحمل به درد رخ نداد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳). در گروه پراکسی نیتریت یک کاهش تحمل به درد به میزان ۱/۴۹ درصد مشاهده گردید که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۴). در گروهی که داروی فلونیکسین را دریافت نموده بود، یک افزایش تحمل به درد به میزان ۲۲/۹۵ درصد را نشان داده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳). در گروهی که داروی کتوپروفن را دریافت نموده بود، یک افزایش تحمل به درد به میزان ۲۵/۶۷ درصد را نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۵) (نمودار۲).



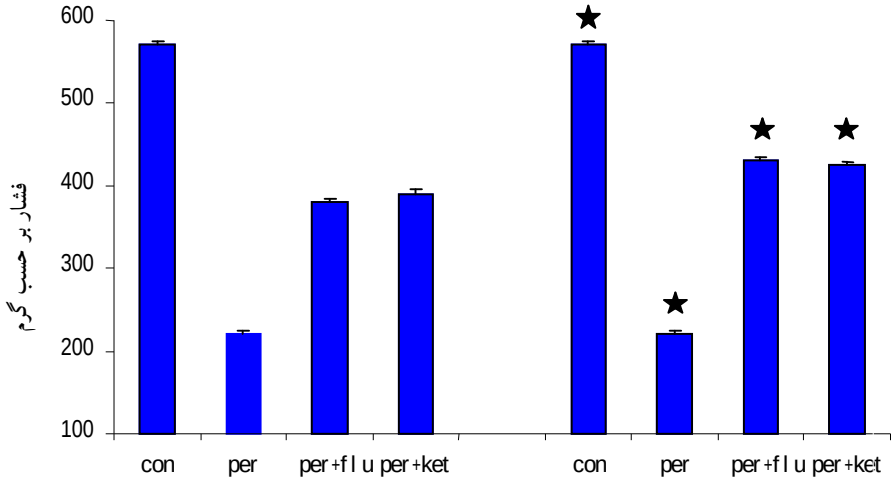

***نمودار ۲: مقایسه‌ی دردسنجی یک ساعت قبل از تزریق سمت چپ، مقایسه‌ی درد سنجی یک ساعت بعد از تزریق (سمت راست).***
***Con: گروه تزریق سرم فیزیولوژی، Per: گروه تزریق پراکسی نیتریت، Flu: گروه تزریق فلونیکین، Keto: گروه تزریق کتوپروفن P<۰/۰۵ ****
***(نمودار مقایسه‌ای ساعت ۱۲)***

اندازه‌گیری درد ۲۴ ساعت بعد در گروه کنترل نشان داد که تغییری حاصل نشده بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲). در گروه پراکسی نیتریت یک کاهش تحمل به درد به میزان ۱/۵درصد نشان داده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۴). در گروهی که داروی فلونیکسین دریافت نموده بودند، یک افزایش تحمل به درد ۲/۷درصد نشان داده شد و از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲). در گروهی که داروی کتوپروفن دریافت نموده بودند یک افزایش تحمل به درد ۷/۸ درصد را نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۳) (نمودار۳).

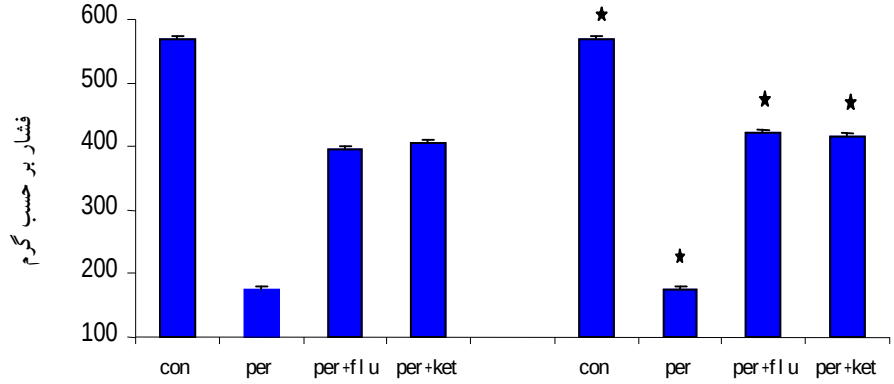



***نمودار ۳: مقایسه‌ی دردسنجی یک ساعت قبل از تزریق سمت چپ، مقایسه‌ی درد سنجی یک ساعت بعد از تزریق (سمت راست).***
***Con: گروه تزریق سرم فیزیولوژی، Per: گروه تزریق پراکسی نیتریت، Flu: گروه تزریق فلونیکین، Keto: گروه تزریق کتوپروفن P<۰/۰۵ ****
***(نمودار مقایسه‌ای ساعت ۲۴)***

اندازه‌گیری درد در ۳۶ ساعت بعد در گروه کنترل تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان داده نشده است و از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۰۳) در گروه دوم نسبت به روز قبل یک کاهش تحمل به درد مشاهده شده بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۲)، در گروه سوم یک افزایش تحمل به درد به میزان ۸/۷ درصد بعد از تزریق دارو مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۴) در این گروه نیز تحمل به درد کاهش یافته بود. در گروه چهارم یک افزایش تحمل به درد به میزان ۲/۴ درصد مشاهده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۳) (نمودار۴).



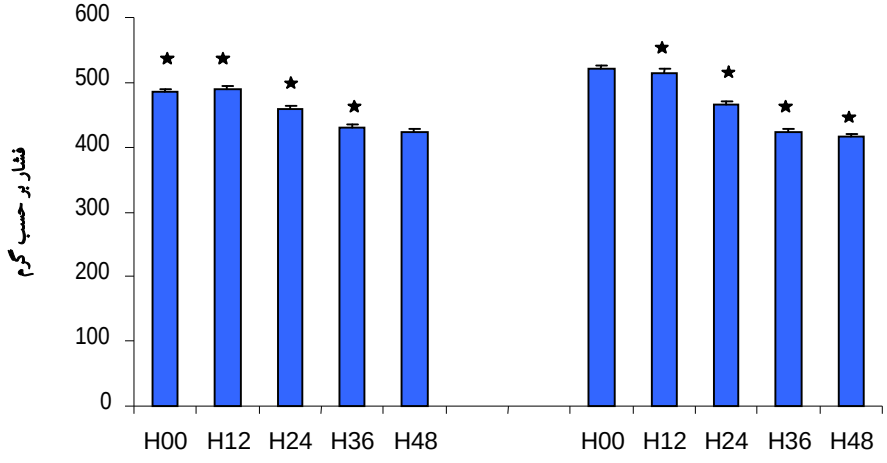

*نمودار ۴: مقایسه‌ی دردسنجی یک ساعت قبل از تزریق سمت چپ، مقایسه‌ی درد سنجی یک ساعت بعد از تزریق (سمت راست).*
*Con: گروه تزریق سرم فیزیولوژی، Per: گروه تزریق پراکسی نیتریت، Flu: گروه تزریق فلونیکین، Keto: گروه تزریق کتوپروفن P<۰/۰۵ **
*(نمودار مقایسه‌ای ساعت ۳۶)*




*نمودار ۵: مقایسه‌ی دردسنجی یک ساعت قبل از تزریق (سمت چپ)، مقایسه‌ی درد سنجی یک ساعت بعد از تزریق (سمت راست).*
*Con: گروه تزریق سرم فیزیولوژی، Per: گروه تزریق پراکسی نیتریت، Flu: گروه تزریق فلونیکین، Keto: گروه تزریق کتوپروفن P<۰/۰۵ **
*(نمودار مقایسه‌ای ساعت ۴۸)*

اندازه‌گیری درد در ۴۸ ساعت تغییری را در گروه کنترل نشان نداد که این مسئله از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۲). در گروه پراکسی نیتریت یک تغییر ۲۰درصد کاهش تحمل به درد مشاهده گردید که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۲). گروه فلونیکسین بعد از تزریق دارو یک افزایش تحمل به درد ۸/۱ درصد را نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۳)، گروه کتوپروفن بعد از تزریق دارو یک افزایش تحمل به درد ۲/۶ درصد را نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۲) (نمودار۵). اندازه‌گیری درد در ساعت صفر نشان داد که اثر داروها در این ساعت بسیار بالا بود، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵) در ساعت ۱۲ نیز اثر داروها از لحاظ افزایش تحمل به درد بالا بود که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در ساعت‌های ۲۴ و ۳۶ و۴۸ میزان تحمل به درد در حیوان کاهش یافت و حتی یک ساعت بعد از تزریق دارو نیز افزایش تحمل درد مانند ساعت‌های صفر و ۱۲ را نشان نداد که تفاوت‌ها در این ساعات‌ها از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

**مقایسه‌ی اثر فلونیکسین مگلومین و کتوپروفن:** اثر داروی کتوپروفن و فلونیکسین مگلومین در ساعت صفر هردو بالا بود ولی اما از نظر آماری معنی‌دار نبود، به‌طوری که برای فلونیکسین P=۰/۰۹ و برای کتوپروفن P=۰/۱ بود. در ساعت ۱۲ اثر هر دو دارو مانند ساعت صفر بالا، که از نظر آماری نیز برای فلونیکسین (P=۰/۰۳) و کتوپروفن (P=۰/۰۵) معنادار بود. در ساعات ۲۴، ۳۶ و ۴۸ اثر داروها نسبت به ساعات اولیه بسیار کاهش نشان داد که از نظر تحمل درد در حیوان محسوس بود (P<۰/۰۵). همچنین اثر داروی کتوپروفن تا ساعت ۲۴ بالاتر از فلونیکسین بود و اما در ساعت‌های ۳۶و۴۸ اثر فلونیکسین مگلومین بالاتر از کتوپروفن گردید. ممکن است علت این مساله، اثر بالای داروی کتوپروفن در روزهای اول و ایجاد تحمل به درد در بدن حیوان پس از روز دوم باشد. اثر هر دو دارو در طی سه روز درمان کاهش نشان داد، اما در مقایسه با گروه پراکسی نیتریت که فقط سرم فیزیولوژی دریافت نموده است، تحمل حیوان به درد بالاتر بود (نمودار۶).




*نمودار۶: سمت چپ درد سنجی بعد از تزریق داروی فلونیکسین مگلومین است و سمت راست دردسنجی بعد از تزریق داروی کتوپروفن می‌باشد. زمان با H نشان داده شده است (P<۰/۰۵) **

## بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سوپر اکساید پراکسی نیتریت موجب ایجاد پروسه‌ی التهاب و متعاقب آن درد می‌گردد. با اینکه دو داروی فلونیکسین مگلومین و کتوپروفن باعث مهار سیکلواکسیژناز شدند، اما اثرات متفاوتی در کاهش درد از خود نشان دادند، اثر ضد درد هر دو دارو در روزهای اول بالا، اما در روزهای بعد کاهش یافت. در یک مطالعه‌ی انجام شده از کاراژینان، به‌عنوان عامل التهاب آور در کف پا استفاده شد. اندازه‌گیری کف پا با کولیس انجام شده، داروهای نوسکاپین و یا ایندومتاسین به‌صورت داخل صفاقی تزریق گردید. (ایندومتاسین در این آزمایش به عنوان یک داروی استاندارد ضد التهاب استفاده شده است). ضخامت کف پای حیوان قبل و بعد از تزریق زیرجلدی، اندازه‌گیری شد و پس از تزریق دارو با دوزهای متفاوت BW ۱، ۲، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم در یک، دو و سه ساعت کف پای حیوان با کولیس اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که اثرات ضد التهاب نوسکاپین از مقادیر BW ۰/۵ تا ۵ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم به‌صورت وابسته به دوز از ساعت اول تا ساعت سوم افزایش داشت و با دوز ۵ میلی‌گرم به حداکثر رسیده است، به‌طوری‌که در این دوز کاهش التهاب تقریباً معادل کاهش ناشی از ایندومتاسین است. اما دوز بالاتر نوسکاپین (BW ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم)، اثر ضد التهابی کمتری دارد. نتایج این بررسی حاکی از آن بود که منحنی پاسخ به مقدارنوسکاپین به‌صورت یک منحنی سهمی‌وار دارای ماکزیمم است. به‌طوری‌که با افزایش مقدار، پاسخ ضد التهابی افزایش می‌یابد، اما در مقدار بالاتر پاسخ ضدالتهابی کاهش می‌یابد (۱۵).

مطالعات انجام شده به طریقه‌ی غیر مستقیم نشان داده است که سوپر اکساید یکی از مدیاتورهای ایجاد کننده‌ی درد شدید می‌باشد. در التهاب ایجاد شده در کف پای موش صحرایی نشانه‌های چون ادم پای موش صحرایی، آزاد شدن سیتوکین‌ها، شکل‌گیری نیتروتیروزین (به‌عنوان یک نشانه‌گر وجود پراکسی نیتریت) حاکی از احتمال دخیل بودن متابولیت حاصل از واکنش این رادیکال با نیتریک اکساید و تشکیل پراکسی نیتریت می‌باشد (۱۶). در مطالعه دیگری در درد حاصل از آسیب تجربی عصب سیاتیک نیز رد پایی از پراکسی نیتریت دیده شده است (۱۷).

در مطالعه‌ایی مشابه اثر پراکسی نیتریت در بروز التهاب موثر شناخته شد. از اثرات این ماده می‌توان به افزایش جریان خون عروق مویینه و بروز نشت عروقی و ایجاد درد اشاره کرد. لذا با تزریق پراکسی نیتریت به صورت زیر جلدی در پنجه‌ی پای موش صحرایی پس از صفر تا ۴۵ دقیقه این اثرات یعنی افزایش جریان خون مویینه در محل بروز نشت عروقی دیده می‌شود. اگر پراکسی نیتریت (۱۰۰تا۲۰۰ نانومول) به کف پای حیوان تزریق شود، ۳۰ دقیقه بعد به طور معنی‌داری دچار نشت عروقی می‌شود و این حالت تا ۳۶۰ دقیقه باقی می‌ماند. در مطالعه‌ی فوق پراکسی نیتریت به عنوان یک سوپراکساید موجب افزایش هر دو نشت عروقی و جریان خون مویینه می‌شود. حدس زده می‌شود که پراکسی نیتریت موجب پروسه‌ی التهاب پاتولوژیک می‌شود (۱۸). تزریق کاراجینان (*Carrageenan*) در پنجه‌ی پای موش موجب التهاب موضعی می‌شود. در این حالت معمولا نیتروتیروزین تشکیل می‌گردد، که نشانه‌گر تشکیل پراکسی‌نیتریت است. احتمالاً حدس زده می‌شود، که ایجاد التهاب قابل مشاهده در موش حاکی از شکل‌گیری سوپراکساید پراکسی نیتریت است (۱۹). همان‌طور که می‌دانیم واکنش بین رادیکال‌های آزاد با نیتریک‌اکساید موجب شکل‌گیری پراکسی نیتریت می‌شود. در صورتی که اگر در ناحیه‌ی عصب سیاتیک ضایعه‌ای ایجاد کنیم، موجب تشکیل پراکسی‌نیتریت می‌شود. مشخص شده است که موش‌های مسن برای بهبودی زمان بیشتری لازم دارند، ولی در موش‌های جوان روند بهبودی زودتر انجام می‌گیرد و این مساله می‌تواند حاکی از افزایش تشکیل

سوپراکسایدها در موش‌های پیر باشد (۲۰). در تحقیقات ذکر شده اثر سوپراکسایدها بالاخص پراکسی‌نیتریت در ایجاد التهاب و درد در کف‌پای حیوان ثابت شده‌است که علت اصلی این امر، تشکیل نیتروتیروزین به عنوان دلیل اصلی وجود پراکسی‌نیتریت می‌باشد. پژوهش حاضر به طور مستقیم از پراکسی‌نیتریت سنتز شده در آزمایشگاه جهت ایجاد التهاب و متعاقب آن درد استفاده نموده بود. لذا این تحقیق و سایر تحقیقات به طور واضح مشخص می‌سازد که سوپراکسایدی مانند پراکسی‌نیتریت می‌تواند حتی در مقادیر اندک موجب التهاب پاتولوژیک و درد گردد. در پژوهش انجام یافته بر روی گاو مشاهده شد که پس از ایجاد جراحت در بافت گاو و سنجش کراتین کینازسرم خون در جهت تشخیص مقدار جراحت و درمان با داروهای فلونیکسین مگلومین و کتوپروفن و فنیل بوتازون مشاهده شده است که دو داروی فلونیکسین مگلومین و فنیل بوتازون به طور قابل توجه و معنی‌داری موجب پایین آمدن مقدار کراتین کیناز شده بود اما کتوپروفن اثر قابل توجهی نشان نداده است (۲۱). این مطالعه نشان داده است که حتی با وجود مکانیسم اثر مشابه داروها یک دارو در روند درمان موثر تاثیر چندانی ندارد در مطالعه انجام یافته نیز این مساله به خوبی مشخص شد که اثر داروهای کتوپروفن و فلونیکسین متفاوت بودند. در مطالعه‌ای دیگر اثر داروهای Rofecoxib, Celecoxib, Nimesulide وایندومتاسین بر روی التهاب پنجه‌ی پای موش نشان داده شد که با دوز ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم موجب کاهش التهاب ودرد به میزان ۴۰/۶درصد با rofecoxib، ۲۱/۶درصد با celecoxib، ۲۰/۳ درصد با nimesulide و ۶۴ درصد با ایندومتاسین شده بود. با دوز ۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم کاهش التهاب ودرد به میزان ۵۰/۶۰ درصد با rofecoxib، ۲۷درصد با celecoxib، ۳۳درصد با nimesulide و ۸۶/۱ درصد با ایندومتاسین مشاهده شد. سه داروی Celecoxib, Nimesulide وایندومتاسین به طور معنی‌داری موجب کاهش التهاب و درد شدند. اما، کاهش درد و التهاب با rofecoxib معنی‌دار نبود (۲۲). این پژوهش ازاین لحاظ با مطالعه‌ی ما هم‌خوانی دارد که همه‌ی داروها اثر مشابه‌ای در مهار سیکلواکسیژناز دارند و دوز آن‌ها برابر است ولی اثر متفاوتی در خصوص کاهش التهاب و درد از خود نشان می‌دهند. با آنکه از چهار داروی فوق، داروی ایندومتاسین به طور غیرانتخابی بر روی سیکلواکسیژناز اثر می‌کند و داروهای دیگر اثر انتخابی دارند، اما اثر ایندومتاسین بیشتر است. همچنین تفاوت این تحقیق با تحقیق مابه کار بردن دوزهای متفاوت در طول دوره‌ی درمان است به‌طوری‌که ما در طول دوره‌ی درمان از یک دوز ثابت استفاده نمودیم. این مطالعه نشان داده است که استفاده از دوز بالا موجب مهار درد به طور قابل توجهی شده است. پس لزوم بررسی اثر داروهای از این رده که در برخی بیماری‌ها به مدت طولانی مصرف می‌شود، امکان ایجاد بهبودی در مدت زمان کمتر را مهیا می‌سازد.

## نتیجه‌گیری

سوپراکسایدهایی چون پراکسی‌نیتریت حتی با مقدار جزئی می‌تواند یک عامل مهم در ایجاد التهاب پاتولوژیک باشد. اثرضددرد داروهای NSAIDs در ساعات اولیه درمان بسیار بالاست، لیکن رفته رفته در ساعات پایانی درمان، اثر دارو کاهش چشمگیری نشان داد. با اینکه هر دو داروی NSAIDs سنتز سیکلواکسیژناز ۲ را مهار می‌کند، اما اثر متفاوتی از لحاظ تحمل درد از خود نشان دادند. با توجه به اینکه داروهای NSAIDs در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند آرتریت‌روماتوئید و التهاب‌های مزمن به کار گرفته می‌شود، لذا ایجاب می‌کند که به اثرات دراز مدت دارو توجه ویژه‌ای شود.

## تقدیر و تشکر

به‌این‌وسیله از بخش بیوشیمی و فیزیولوژی

دانشکده‌ی علوم و دانشکده‌ی دامپزشکی دانشگاه ارومیه که در مراحل انجام تحقیق ما را یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

## References

1- Sadeghi-Hashjin G, Folkerts G, Henricks PAJ, Rmuijsers RB, Nijkamp FP. Peroxynitrite in airway diseases. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28: 1464-73.

2- Sadeghi-Hashjin G. Folkerts G, Jhenricks PA, et al. Peroxynitrite induces airway hyperresponsiveness in guinea-pigs in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 1697-701.

3- Sadeghi-Hashjin G, Folkerts G, Henricks PA, Vandeloop G, Dik IE, Nijkamp FP. Relaxation of guinea pig trachea by sodium nitroprusside:cyclic GMP and nitric oxide not involved. *Br J Pharmacol* .1996; 118: 466-70.

4- Pool AJ, Whipp BJ, Skasick A, Malavi J, Bland JS. Axford serum cortisol reduction and abnormal prolactin and $CD^{+}4/CD8^{+}$ T-Cell response as a result of controlled exercise in patient with rheumatoid arthritis and systemic lupos erythematosus despite unaltered muscle energetics. *J Rheumatol*. 2004; 43: 43-8.

5- Jozsef L, Zouki C, Petasis NA, Serhan CN, Filep JG. Lipoxin $A_4$ and aspirin-triggered 15-epi-Lipoxin $A_4$ inhibitory peroxynitrite formation, NF-κB and AP-1 activation, and IL-8 gene expression in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 1366-71.

6- Fernandez P, Guillen MI, Ubeda A et al.Nitric oxide related therapeutic phenomenon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003; 368: 26-32.

7- Farshid A, Sadeghi-Hashjin G, Ferdosi GF. Histopathological studies on the effect of peroxynitrite on the lungs and trachea of rabbits. *Eur Respir J*. 2002; 20: 1-3.

8- Harms CA, Lewbart GA, Swanson CR, Kishimori JM, Boylan SM. Behavioral and clinical pathology changes in koi carp(cyprinus carpio) subjected to anesthesia and surgery with and without intra-operative analgesics. *Comp Med*. 2005; 55(3): 221-26.

9- Shadan F, Motamedi F. [Translation] Ganong VF. Physiology. Tehran: Ghehr pub; 2000.

10- Coruzzi G, Menozzi A, Dobrilla G. Novel Non-steroidal anti inflammatory drugs. *Current Drug Targets Inflam Allergy*. 2004; 3: 43-61.

11- Yoon JB, Kim SJ, Hwang SG, Chang S, Kang SS, Chun JS. Non steroidal anti inflammatory drugs inhibits nitric oxide induced apoptosis and dediffer entiation of articular chondrocytes independent of cyclooxygenase activity.*J Biol Chem*. 2003; 278: 15319-25.

12- MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA.Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1993; 202: 71-7.

13-Ridger VC, Greenacre SA, Handy RL, et al. Effect of peroxynitrite on plasma extravasation, microvascular blood flow and nociception in the Rat.*Br J Pharmacol.*1997; 122: 1083-8.

14- Chipkin RE, Latranyi MB, Iorio LC, Barnett A. Determination of analgesic drug efficacies by modification of the Randall and Selitto rat yeast paw test. *J Pharmacol Methods*. 1983; 10: 223-9.

15- Khakpoor M, Shafiei M, Rostami P, Sadoghi M, Mahmoodian M. Noskapin effect on karanginan in flammation in rat. *J of Iran Biology*. 1384; 18: 18-25.

16- Ting ST, Earley B, Hughes JM, Crowe MA. Effector ketoprofen, lidocaine local anesthesia,and combined xylazine and lidocaine caudal epidural anesthesia during castration of beef cattle on stress responses, immunity, growth, behavior. *J Anim Sci*. 2003; 81: 1281-93.

17- Liu T, Knight KR, Tracey DJ. Hyperalgesia due to nerve injury-role of peroxynitrite. *Neuroscience*. 2000; 97: 125-31.

18- Ridger VC, Greenacre SA, Handy RL, et al. Effect of peroxynitrite on plasma extravasation,microvascular blood flow and nociception in the rat. *Br J Pharmacol*. 1997; 122: 1083-8.

19- Salvemini D, Wang ZQ, Bourdon DM, Stern MK, Currie MG, Manning PT. Evidence of peroxynitrite involvement in the carrageenan-induced rat paw edema. *Eur J Pharmacol*. 1996; 303: 217-20.

20- Salvemini D,Wang ZQ, Stern MK, Currie MG, Misko TP. Peroxynitrite decomposition catalysts therapeutics for peroxynitrite-mediated pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 2659-63.

21- Pyorala S, Laurila T, Lehtonen S, Leppa S, Kaartinen L. Local tissue damage in cows after intramuscular administration of preparations containing phenylbutazone, flunixin, ketoprofen and metamizole. *Acta Vet Scand*. 1999; 40: 145-50.

22- Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y, Oztaşan N, Suleyman B. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. *Pol J Pharmacol*. 2004; 56: 775-80.