

ملاتونین تحمل و وابستگی به ترامادول را کاهش می‌دهد: نقش احتمالی آپوپتوز، التهاب و آسیب اکسیداتیو میتوکندری

فاطمه شکی^۱، محمد شوکتی صیاد^{۲*}، مطهره کوهساری^۳، نعمت الله آهنگر^۴

۱- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴- دکتری تخصصی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

محمد شوکتی صیاد: mohammad.shokati69@gmail.com

چکیده

هدف: ترامادول یک آگونیست گیرنده اپیوئیدی است که برای کنترل درد استفاده می‌شود، با این حال، تجویز طولانی مدت ترامادول منجر به تحمل ضدردی می‌شود. پیشنهاد شد که افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب ممکن است در تحمل درد نقش داشته باشد. ملاتونین دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است. هدف از این تحقیق بررسی اثر ملاتونین بر تحمل درد ناشی از ترامادول و همچنین مکانیسم مولکولی زیربنایی آن بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بالغ و بیستار به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه‌های دریافت کننده ترامادول (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، گروه فقط ملاتونین (۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، سه گروه دریافت کننده دوزهای مختلف ملاتونین (۱، ۱/۵، ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه ویتامین C، که ترامادول با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به آن‌ها داده می‌شد. تزریق داخل صفاقی به مدت ۳ هفته متوالی انجام شد. برای ارزیابی تحمل درد از تست های Hot plate و Tail flick استفاده شد. بافت‌های مغز برای ارزیابی عوامل استرس اکسیداتیو (ROS)، پراکسیداسیون لیپیدی، گلووتاتیون، اکسید نیتریک، پروتئین کربونیل و سوپراکسید دیسموتاز، عملکرد میتوکندری (MTT)، پتانسیل غشای میتوکندری و تورم میتوکندری) از هم جدا شدند. همچنین بیان ژن مرتبط با التهاب (α -TNF و IL-1 β ، κ B -NF) و بیان ژن مرتبط با آپوپتوز (Bax و Bcl-2) با واکنش زنجیره‌ای پلیمرز Real-time مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: ملاتونین فاقد فعالیت ضد درد ذاتی بود اما به طور معنی داری تحمل درد ناشی از ترامادول و افزایش آپوپتوز ناشی از آن، استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری و سایتوکاین‌های التهابی (α -TNF و IL-1 β ، κ B -NF)، در بافت‌های مغز موش با درمان ملاتونین کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: اثر ملاتونین در بازگرداندن تحمل به ترامادول به همراه خواص ایمنی و تحمل پذیری آن می‌تواند برای جلوگیری از عوارض جانبی ترامادول استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: ترامادول، ملاتونین، بی‌دردی، تحمل، استرس اکسیداتیو، التهاب



Melatonin attenuates Tramadol tolerance and dependence: Possible role of apoptosis, inflammation and mitochondrial oxidative damage

Fatemeh Shaki¹, Mohammad Shokati Sayyad^{2*}, Motahareh Koohsari³, Nematollah Ahangar⁴

1- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- PhD, student, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

4- PhD, Department of toxicology and pharmacology, Scholl of Pharmacy, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Mohammad Shokati Sayyad: mohammad.shokati69@gmail.com

Introduction: Tramadol is an opioid receptor agonist that is used for pain management. However, long-term administration of tramadol results in antinociceptive tolerance. It was suggested that increased oxidative stress and inflammation may contribute to pain tolerance. Melatonin has been shown to have antioxidant and anti-inflammatory properties. This research aimed to explore melatonin's effect on pain tolerance induced by tramadol and its underlying molecular mechanism.

Methods and Materials: Adult Wistar rats were randomly divided into four groups: a control group, a group receiving tramadol (50 mg/kg), a group that received only melatonin 1.5 mg/kg, three groups receiving different doses of melatonin (1, 1.5, 2.5 mg/kg) and vitamin C group, which after half an hour they were given tramadol at a dose of 50 mg/kg. Injections were given intraperitoneally for 3 consecutive weeks. Hot plate and tail flick tests were used to assess the pain tolerance. Brain tissues were separated to evaluate oxidative stress factors (ROS, lipid peroxidation, glutathione, nitric oxide, protein carbonyl, and superoxide dismutase) mitochondrial function (MTT, mitochondrial membrane potential, and mitochondrial swelling). Also, Inflammatory-related gene expression (NF- κ B, IL-1 β , and TNF- α) and apoptosis-related gene expression (Bax and Bcl-2) were evaluated by Real-time polymerase chain reaction.

Results: Melatonin was devoid of intrinsic analgesic activity but significantly attenuated tramadol-induced pain tolerance and the tramadol-induced increases of apoptosis, oxidative stress, mitochondrial damage, and neuroinflammatory cytokines (NF- κ B, IL-1 β , and TNF- α) in rat brain tissues were decreased by melatonin treatment.

Conclusion: Melatonin efficacy in restoration of tramadol tolerance, along with its safety and tolerability properties, can be used to prevent tramadol side effects.

Keywords: Tramadol, Melatonin, Analgesia, Tolerance, Oxidative stress, Inflammation

