



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 20, Issue 4 (Autumn 2018), 603-807

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

بررسی اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو فلوکستین در یک مدل تجربی درد نوروپاتی در موش سفید آزمایشگاهی

ابوالفضل عباس زاده^۱ (M.D)، امین حسونند^{۲*} (Ph.D)، علی خوارزم کیا^۳ (Ph.D)، مهدی گودرزی^۴ (Ph.D)، شکوفه احمدی پور^۵ (M.D)، سحر کوشکی^۶ (M.D Student)

۱- گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- مرکز تحقیقات بهداشت تغذیه، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۳- دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۴- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۶- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۲۱

dr.hasanvand@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۶۶۲۳۱۲۰۲۴۲

چکیده

هدف: یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی بعد از آسیب‌های عصبی، درد نوروپاتی می‌باشد. افزایش سطح سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد درد بازی می‌کنند. فلوکستین یکی از مهم‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی می‌باشد که نشان داده شده دارای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو می‌باشد. هدف این مطالعه، بررسی اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو فلوکستین در مدل تجربی درد نوروپاتی (Chronic constriction injury, CCI) بود.

مواد و روش‌ها: برای انجام این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد (با وزن ۲۳۰-۲۵۰ گرم، تعداد هر گروه = ۱۰). حیوانات در چهار گروه شامل: گروه شاهد، گروه CCI، گروه CCI + فلوکستین (۲mg/kg)، به صورت تزریق زیر جلدی، به مدت ۱۴ روز، گروه CCI + فلوکستین (۵mg/kg)، به صورت تزریق زیر جلدی، به مدت ۱۴ روز (تقسیم شدند. در روزهای اول، هفتم و چهاردهم تست‌های رفتاری (هیپرآلژی حرارتی، آلودینیای حرارتی و مکانیکی) انجام شد و بعد از روز ۱۴، طناب نخاعی برای بررسی میزان TNF- α ، (Tumor necrosis factor- α)، IL-6 (Interleukin-6)، MDA (Malondialdehyde) و SOD (Superoxide dismutase) جدا شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تجویز فلوکستین باعث کاهش علائم دردهای نوروپاتی شده است. همچنین فلوکستین سبب کاهش سطح TNF- α ، IL-6 و MDA و افزایش سطح SOD گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که فلوکستین در مدل تجربی درد نوروپاتی دارای اثرات ضد درد موثری است که احتمالاً این اثر ناشی از اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو آن است.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتی، فلوکستین، ضد التهاب، آنتی‌اکسیداتیو، رت

مقدمه

درد نوروپاتی یک بیماری قابل تحمل و پیچیده است که می‌تواند یکی از پیامدهای آسیب عصبی و همچنین اختلال عمل‌کرد عصب باشد [۱]. پاتوفیزیولوژی درد نسبتاً پیچیده است که مکانیسم‌های محیطی و مرکزی را شامل می‌شود که می‌توان به تغییر بیان کانال‌های یونی، تغییر در رها سازی نوروترانسمیترهای عصبی، تغییر در مسیر درد مهارتی و اشاره داشت [۲،۳]. درد نوروپاتی، همراه با ایجاد حس ناخوشایند سوزش و گزگز، افزایش حساسیت به محرک‌های

دردناک و احساس درد در مواجهه با محرک‌های غیر دردناک می‌باشد [۴]. در زمان تخریب بافتی و هم‌چنین بهبود زخم، یک واکنش التهابی به وجود می‌آید که این امر هم می‌تواند منجر به فعال شدن گیرنده‌های درد گردد [۵]. مشخص شده است که هم هیپرآلژی و هم آلودینیای در دردهای التهابی و دردهای نوروپاتی وجود دارد [۶،۷]. نقش مارکرهای التهابی [۸] و اکسیداتیو [۹] در انواع بیماری‌ها به خوبی بررسی شده است. و هم‌چنین مشخص شده است که سطح سیتوکین‌های التهابی [۱۰] و اکسیداتیو استرس [۱۱] در دردهای نوروپاتی

نمایان شدن عصب سیاتیک پوست و عضله بدون دست‌کاری عصب، با نخ بخیه ۴/۰ سیلک بخیه زده شدند. در گروه دوم جهت القاء CCI، بعد از نمایان شدن عصب سیاتیک پای چپ حیوان، عصب مربوطه را با نخ بخیه کرومیک به صورت چهار گره شل و با فاصله یک میلی‌متر تحت فشار قرار دادیم. در گروه سوم CCI انجام گرفت و فلوکستین (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی به حیوان داده شد. در گروه چهارم، بعد از انجام CCI، فلوکستین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی مورد استفاده قرار خواهد. نرمال سالین به عنوان حلال دارو مورد استفاده قرار گرفت. تزریق دارو از روز بعد از القاء CCI و به مدت ۱۴ روز انجام گرفت.

روش جراحی مدل CCI. در این مطالعه جهت ایجاد مدل CCI از روش Xie و Bennett استفاده شد [۲۳]. بعد از بی‌هوش کردن حیوانات موهای بالا و پشت ران حیوان کاملاً تراشیده و با استفاده از تیغ بیستوری شکافی به طول ۲ سانتی‌متر بر روی ران پای چپ ایجاد می‌گردد. پس از بریدن عضلات، سعی شد که تا قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک رویت شود، سپس با استفاده از دو میله کوچک شیشه‌ای بافت‌های اطراف عصب، جدا و به وسیله نخ بخیه کات کوت ۴/۰، چهار گره شل به فواصل یک میلی‌متر قبل از سه شاخه شدن عصب زده شود. گره‌ها به شکلی زده شدند که اختلالی در جریان خون عصب به وجود نیاید. در انتها با استفاده از نخ بخیه ۴/۰ سیلک عضله و پوست به صورت جداگانه دوخته شدند.

بررسی اعمال رفتاری. تست‌های بررسی رفتار حسی حیوانات در روزهای اول، هفتم و چهاردهم (بعد از جراحی) به ترتیب زیر انجام شدند:

۱- هیپرالژی حرارتی

برای انجام این تست از دستگاه Hot Plate استفاده شد. این دستگاه در واقع یک صفحه می‌باشد که به وسیله جریان الکتریسیته داغ می‌شود. در این آزمایش، تمامی موش‌ها در روزهای آزمایش روی این صفحه داغ که در این جا تا حد $25/5 \pm 3/0$ درجه سانتی‌گراد داغ می‌شد، قرار گرفتند و زمان شروع (صفر) مشخص می‌شد. به محض شروع لیسیدن پاها یا تغییر خاص در قدم‌گذاری موش‌ها، میزان تحمل پایه حیوان ثبت گردید. حداکثر زمان در نظر گرفته شده برای سطح تحمل موش‌ها ۱۵ ثانیه در نظر گرفته شد [۲۴].

۲- آلودینای حرارتی

افزایش می‌یابند. بررسی مکانیسم‌های مختلف در القاء دردهای نوروپاتیک مشخص کرد که فعال شدن گیرنده‌های [۱۲] NMDA (N-methyl-D-aspartate)، تحریک گیرنده‌های درد به وسیله واسطه‌هایی مانند هیستامین و کینین [۱۳]، افزایش فاکتورهای التهابی از جمله TNF (Tumor necrosis factor) α [۱۴]، IL [۱۵] و افزایش MDA (Malonedialdehyde) [۱۶] و کاهش SOD (Superoxide dismutase) [۱۷] می‌تواند نقش مهمی در ایجاد درد داشته باشند. فلوکستین (Fluoxetine) دارویی شایعی در درمان ضدافسردگی می‌باشد که از خانواده‌ی داروهای مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین می‌باشد [۱۸]. مشخص شده است که فلوکستین می‌تواند با افزایش رسپتورهای سروتونینی در ناحیه طناب نخاعی دارای اثرات ضد درد باشد [۱۹]. در مطالعه‌ای دیگر اثرات ضد دردی فلوکستین در مدل تجربی نوروپاتی دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته بود که نتایج آن تحقیق مشخص کرد که فلوکستین می‌تواند مانع از پیشرفت نوروپاتی و دردهای ناشی از آن شود [۲۰]. مطالعات اخیر نشان داده است که فلوکستین دارای اثرات ضد التهابی می‌باشد و تجویز آن با اثر روی سیتوکین‌های التهابی، باعث مهار تولید آن‌ها می‌شود [۲۱]. در مطالعه‌ای که توسط Ludka و همکارانش انجام شد، نشان داده شده که تجویز فلوکستین می‌تواند دارای اثرات آنتی‌اکسیداتیو باشد و موجب مهار اختلالات میتوکندریایی شود [۲۲]. با توجه به اهمیت دردهای نوروپاتیک، بررسی اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو فلوکستین در پیشگیری از نوروپاتی در مدل تجربی CCI Chronic Constriction Injury) در رت، هدف مطالعه حاضر می‌باشد. لذا در این راستا اثرات دوزهای مختلف فلوکستین بر روی تست‌های شایع درد و سطح سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن ۲۳۰-۲۵۰ گرم (تهیه شده از مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، خرم‌آباد، لرستان) انجام شد. در زمان انجام تحقیق، آب و غذا به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داده شد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت مناسب نگهداری شدند. قبل از انجام آزمایش حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند، که در هر گروه ۱۰ سر موش قرار گرفت. در گروه شاهد، پوست و عضله در ناحیه بالای ران برش داده شده و پس از

مربوطه تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich مورد استفاده قرار گرفت [۲۷].

آنالیز آماری. تمامی داده‌ها به صورت Mean±SD مشخص کرده و سپس با استفاده از تست one-way ANOVA و پست تست Dunnett: Compare all columns vs. Control column و با $P \leq 0.05$ به صورت معنی‌دار مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

بررسی تغییرات هیپرآلژزی حرارتی طی درمان با دوزهای مختلف فلوکستین. در موش‌های CCI شد، پاسخ حیوانات به شکل عقب کشیدن پای نورپاتی شده یا لیس زدن آن سریع‌تر شد؛ بدین معنا که مدت زمانی که نیاز بود تا پای مجروح شده نسبت به گرمای دستگاه هات پلیت واکنش دهد در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از القاء CCI، کوتاه‌تر شده بود (به ترتیب، $P \leq 0.05$ و $P \leq 0.01$). این در حالی بود که در گروه شم، تغییر قابل توجهی در این پاسخ مشاهده نگردید. تجویز فلوکستین در رت‌های CCI شده، نشان داد که فلوکستین با دوز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم نتوانست در روز هفتم تفاوت معناداری را ایجاد نماید. این در حالی بود که تجویز فلوکستین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز هفتم توانست هیپرآلژزی را به خوبی مهار کند ($P \leq 0.05$). نتایج روز چهاردهم نشان داد که، فلوکستین به صورت وابسته به دوز به طور معناداری باعث بهبود هیپرآلژزی شده است (شکل ۱).

بررسی تغییرات آلودینای حرارتی طی درمان با دوزهای مختلف فلوکستین. نتایج این مطالعه نشان داده که در روز هفتم پس از جراحی، گروه CCI نسبت به گروه شم، از حساسیت بسیار بیشتری در مقابل پاشیدن استون به کف پای حیوانات برخوردار بودند که به معنای القای درد نوروپاتی می‌باشد. تجویز فلوکستین در گروه سوم و چهارم نشان داد که فلوکستین می‌تواند به صورت وابسته به دوز در روزهای هفتم و چهاردهم، به طور قابل توجهی از پاسخ موش‌ها در مقابل پاشیدن استون به کف پای حیوانات بکاهد و موجب بهبود آلودینای حرارتی ناشی از CCI نسبت به گروه دوم شود. این به معنای کاهش عقب کشیدن پا در مقابل پاشیدن استون (تعداد پاسخ) در موش‌ها می‌باشد (شکل ۲).

بررسی تغییرات آلودینای مکانیکی طی درمان با دوزهای مختلف فلوکستین. شکل ۳ آستانه تحمل آلودینای مکانیکی را که با تست فون فری سنجیده شده است را نشان می‌دهد. نتایج این تست رفتاری نشان داد که در گروه CCI، کاهش معنی‌داری در آستانه پاسخ در برابر تحریک مکانیکی ناشی از

از این تست جهت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلودینای حرارتی استفاده شد. در این روش، حیوان بر روی یک شبکه سیمی قرار گرفت و سپس به وسیله یک سرنگ انسولین یک قطره استون به کف پای چپ حیوان پاشیده شد. این آزمایش ۵ بار و هر بار به فاصله ۳ دقیقه انجام گرفت [۲۵]. زمانی که حیوان با پاشیده شدن استون پای خود را بلند کرد، پاسخ مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته شد. در پایان درصد پاسخ (R) به وسیله فرمول زیر محاسبه شد:

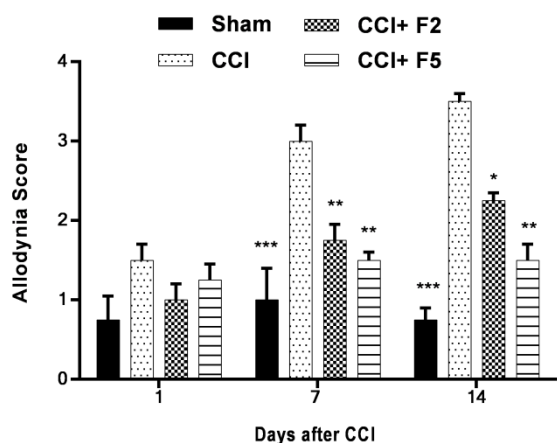
$$R = 100 \times (\text{دفعات تحریک} \div \text{تعداد پاسخ مثبت})$$

۳- آلودینای مکانیکی

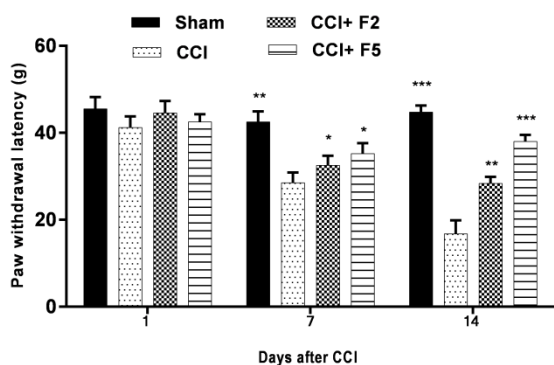
برای انجام این تست، حیوان بر روی یک شبکه سیمی و داخل محفظه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت. بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف Von Frey جهت سنجش آلودینای مکانیکی استفاده شد [۲۶]. در این آزمایش از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶، ۶۰) استفاده شد. آزمایش با استفاده از کم‌ترین شماره تار شروع و در صورت عدم پاسخ به ترتیب از شماره‌های بالاتر استفاده گردید. پاسخ‌دهی در این روش به این صورت بود که در صورت احساس درد، حیوان با واکنش‌هایی از قبیل کشیدن و بلند کردن پا، جیغ زدن، لیسیدن و گاز گرفتن پا به محرک پاسخ می‌داد. این عمل با هر شماره تار به تعداد ۵ بار و با فواصل ۳۰ ثانیه‌ای از یک‌دیگر انجام شده و ۳ بار نشان دادن پاسخ از طرف حیوان برای تار مورد نظر مثبت تلقی گردید.

۴- بررسی سطح فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو در نخاع:

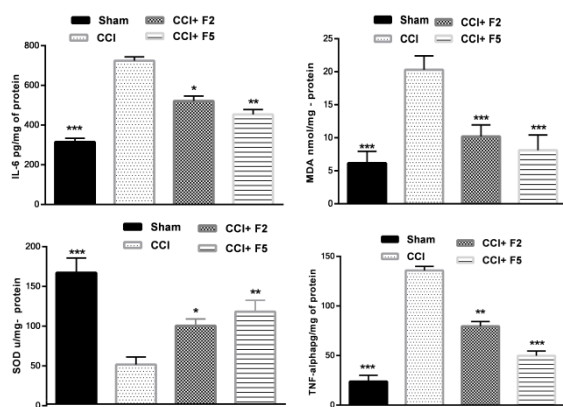
برای بررسی سطح فاکتورهای التهابی ($\text{TNF-}\alpha$, IL-6) و استرس اکسیداتیو (SOD, MDA) در نخاع، بعد از انجام تست‌های رفتاری در روز آخر (روز چهاردهم) حیوانات را با استفاده از پنتوباریتال بی‌هوش کردیم و بعد از آن موش‌ها را بر روی شکم خوابانیدیم. سپس با استفاده از قیچی پوست ناحیه پشتی حیوان را از گردن تا ناحیه دم جدا کرده و در مرحله بعد ماهیچه‌ها را با تیغ بیستوری از ستون مهره‌ها جدا کرده و با استفاده از قیچی از ناحیه گردنی و دمی ستون مهره‌ها را به صورت کامل جدا کردیم. سپس با استفاده از تزریق آب مقطر به داخل کانال نخاعی، نخاع را به صورت کامل خارج نمودیم. بعد از خارج‌سازی نخاع، آن را با بافر کامل (Tris HCl, pH 7.5 Sucrose, 0.01M 5mM MgCl₂, 1% Triton X100 0.3M) لیز کرده و با جداسازی پروتئین و سنجش آن به وسیله روش برادفورد، نهایتاً برای بررسی سطح فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو از کیت‌های الیز



شکل ۲. مقایسه پاسخ های رفتاری در گروه های شام، CCI، و گروه های CCI دریافت کننده فلوکستین (۲ و ۵ میلی گرم) نسبت به تحریک ناشی از پاشیدن استون (آلودینا حرارتی). $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دوم (CCI)



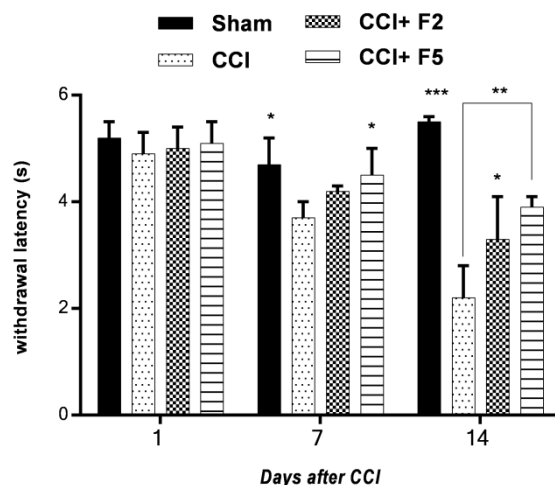
شکل ۳. مقایسه پاسخ های رفتاری در گروه های شام، CCI، و گروه های CCI دریافت کننده فلوکستین (۲ و ۵ میلی گرم) نسبت به تحریک ناشی از فیلامان های von-Frey (تغییرات آلودینای مکانیکی). $P < 0.05$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دوم (CCI)



شکل ۴. مقایسه پاسخ های رفتاری در گروه های شام، CCI، و گروه های CCI دریافت کننده فلوکستین (۲ و ۵ میلی گرم) نسبت به تغییرات سیتوکین های التهابی و استرس اکسیداتیو. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دوم (CCI)

فیلامان های von-Frey ایجاد می گردد، که به معنای القای درد نوروپاتیک در این گروه در روزهای ۷ و ۱۴ پس از القاء نوروپاتی در مقایسه با گروه سالم می باشد (به ترتیب، $P < 0.01$ و $P < 0.001$). گروه های دریافت کننده فلوکستین در دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم در مقایسه با گروه CCI در روزهای یاد شده، اختلاف معناداری را نشان می دهند و آستانه پاسخ نسبت به تحریک مکانیکی در آزمون آلودینای مکانیکی را افزایش می دهد. فلوکستین توانسته است که این پاسخ (افزایش آستانه درد مکانیکی) را در دوزهای بالاتر، بیش تر بهبود بخشد.

بررسی تغییرات سیتوکین های التهابی و اکسیداتیو طی درمان با دوزهای مختلف فلوکستین. بررسی سطح فاکتورهای التهابی (IL-6, TNF- α) و استرس اکسیداتیو (MDA, SOD) در نخاع انجام گرفت. نتایج این آزمایشات نشان داد که در گروه CCI سطح سیتوکین های IL-6, TNF- α و MDA به صورت معناداری افزایش یافته و سطح آنزیم SOD کاهش یافته بود. تجویز فلوکستین در دوزهای ۲ و ۵ میلی گرم نشان داد که، فلوکستین به صورت وابسته به دوز می تواند با اثر روی تولید سیتوکین های التهابی و اکسیداتیو، باعث کاهش سطح IL-6, TNF- α و MDA و افزایش سطح SOD در نخاع حیوانات شود (شکل ۴).



شکل ۱. مقایسه پاسخ های رفتاری در گروه های شام، CCI، و گروه های CCI دریافت کننده فلوکستین (۲ و ۵ میلی گرم) نسبت به گرمای ناشی از Hot Plate. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دوم (CCI)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه مشخص کرد در حیواناتی که تحت عمل جراحی CCI قرار گرفتند؛ علائمی چون هایپرآلژی‌ها و آلودینیای (حرارتی و مکانیکی) که نشان‌دهنده وجود درد نوروپاتی و موثر بودن آسیب به عصب است؛ دیده شده است. در گروه دوم که حلال دریافت نمودند آستانه درد کاهش نیافته بود که نشان می‌دهد مواد موجود در حلال نقشی در کاهش درد نداشته است. تجویز فلوکستین به مدت ۱۴ روز و با دوزهای ۲ و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت تزریقی، هایپرآلژی‌های و آلودینیای (حرارتی و مکانیکی) را بهبود بخشید. هم‌چنین نتایج حاصل از سیتوکین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو نشان داد که فلوکستین با کاهش سطح فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو می‌تواند نقش ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو در این مدل درد نوروپاتی داشته باشد. به‌صورت کلی نتایج حاصل از این تحقیق نشان‌دهنده موثر بودن استفاده از فلوکستین در کاهش درد نوروپاتی در مدل CCI می‌باشد.

مطالعات نشان داده که در مدل استاندارد CCI، افزایش سطح TNF- α می‌تواند باعث ایجاد درد و اختلالات عصبی شود [۲۸] که با نتایج این مطالعه در یک راستا بود. از سویی دیگر مشخص شده است که سطح IL-6 بعد از القاء آسیب‌های عصبی، در ناحیه طناب عصبی و گانگلیون‌ها به‌صورت معناداری افزایش می‌یابد [۲۹]. مطالعات دیگری نشان داده که افزایش فعالیت سیستم استرس اکسیداتیو نقش موثری در القاء درد دارد [۳۰]. تحقیقات حاکی از این است که استرس اکسیداتیو می‌تواند در مدل‌های درد نوروپاتی القاء شده در حیوانات باعث ایجاد هایپرآلژی و هایپرآلودینیای شود [۳۱]. در مطالعه حاضر نشان داد که افزایش فعالیت استرس اکسیداتیو می‌تواند نقش مهمی در ایجاد درد نوروپاتی داشته باشد که در راستای مطالعات سایر محققین می‌باشد.

مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونینی به‌صورت گسترده‌ای در درمان افسردگی به‌کار می‌روند. فلوکستین از مهم‌ترین داروهای این دسته می‌باشد که به‌خاطر درمان خوب، و دارویی با امنیت بالا کاربرد فراوانی دارد. Roumestan و همکاران مشخص نمودند که فلوکستین می‌تواند باعث کاهش تولید TNF- α گردد [۳۲]. هم‌چنین مشخص شده است که فلوکستین می‌تواند سطح سرمی IL-6 را به‌صورت معناداری کاهش دهد [۳۳]. در مطالعه‌ای که توسط Jean-Eric Blatteau و همکارانش انجام شده، نشان داده شد که فلوکستین با تحریک سیتوکین ضد التهابی IL-10 باعث بهبود اختلالات عمل‌کرد حسی در موش می‌شود [۳۴]. محققین نشان دادند که

IL-10 با سرکوب سیتوکین‌های التهابی همانند TNF- α و IL-6 می‌تواند در درمان بیماری‌ها به‌کار رود [۳۵]. پیشنهاد شده است که داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونینی مثل فلوکستین با افزایش تولید IL-10 به‌وسیله لوکوسیت‌های محیطی خون و کاهش میزان تولید سیتوکین‌های التهابی، دارای اثرات ضد التهابی قوی می‌باشند [۳۶]. یافته‌های به‌دست آمده مشخص کرده که فلوکستین هم‌چنین می‌تواند با اثرات آنتی‌اکسیداتیو خود باعث کاهش آسیب‌های بافتی شود [۳۷]. مطالعات مختلفی نشان داده که تجویز فلوکستین می‌تواند باعث افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز شده [۳۸] که این فاکتور می‌تواند با اثر روی تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو مختلف، سطح خونی آن‌ها را افزایش دهد [۳۷]. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که فلوکستین دارای اثرات نوروپروتکتیو در بیماری نروژنراتیو مختلفی می‌باشد. Filippo و همکارانش نشان دادند که فلوکستین می‌تواند با فعال کردن فاکتور رشد بافتی دارای اثرات نوروپروتکتیو موثری باشد [۳۹]. هم‌چنین Mahesh Mundalil Vasu و همکارانش نشان دادند که فلوکستین با افزایش بیان miR-57 و miR-663a در سلول‌های نوروبلاستوما انسانی دارای اثرات نوروپروتکتیو قوی می‌باشد [۴۰]. از سویی دیگر مشخص کرده‌اند که فلوکستین می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و جلوگیری از اختلالات میتوکندریایی در هیپوکمپ دارای اثرات نوروپروتکتیو باشد [۲۲]. در تحقیقی دیگر نشان داده‌اند که فلوکستین می‌تواند علاوه بر اثرات ضد افسردگی، دارای اثرات ضد درد و نوروپروتکتیو در مدل‌های تجربی درد باشد [۴۱]. نتایج تحقیق حاضر هم نشان داد که فلوکستین می‌تواند اثرات موثری بر روی عصب داشته باشد که در راستای نتایج سایر محققین می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که فلوکستین در مدل تجربی درد نوروپاتی نه تنها دارای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیداتیو می‌باشد، بلکه دارای اثرات نوروپروتکتیو و ضد درد موثری هم می‌باشد. هم‌چنین با توجه به کاستی‌های موجود در مطالعه فوق (شامل عدم استفاده از رت‌های ماده، عدم استفاده از تجویز خوارکی فلوکستین و ...) امید آن است که سایر محققین با انجام سایر مطالعات دیگر کاستی‌های این مطالعه را برطرف نمایند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدین‌وسیله مراتب تشکر و سپاس خود را از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و

هم‌چنین معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان را اعلام می‌دارند.

منابع

- [20] Tembhrne SV, Sakarkar DM. Effect of fluoxetine on an experimental model of diabetes-induced neuropathic pain perception in the rat. *Indian J Pharm Sci* 2011; 73: 621-625.
- [21] Shan H, Bian Y, Shu Z, Zhang L, Zhu J, Ding J, et al. Fluoxetine protects against IL-1beta-induced neuronal apoptosis via downregulation of p53. *Neuropharmacology* 2016; 107: 68-78.
- [22] Ludka FK, Dal-Cim T, Binder LB, Constantino LC, Massari C, Tasca CI. Atorvastatin and fluoxetine prevent oxidative stress and mitochondrial dysfunction evoked by glutamate toxicity in hippocampal slices. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 3149-3161.
- [23] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
- [24] Jain V, Jaggi AS, Singh N. Ameliorative potential of rosiglitazone in tibial and sural nerve transection-induced painful neuropathy in rats. *Pharmacol Res* 2009; 59: 385-392.
- [25] Yamamoto K, Chiba N, Chiba T, Kambe T, Abe K, Kawakami K, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 that is induced in dorsal root ganglion neurons contributes to acute cold hypersensitivity after oxaliplatin administration. *Mol Pain* 2015; 11: 69.
- [26] Seto Y, Okazaki F, Horikawa K, Zhang J, Sasaki H, To H. Influence of dosing times on cisplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *BMC Cancer* 2016; 16: 756.
- [27] Darabi S, Hasanvand A, Nourollahi A. Assessment of the effects of anti-inflammatory of garlic; nettle leaves and olives extracts in STZ-induced diabetic rat. *CMJA* 2016; 1: 1452-1460.
- [28] Covey WC, Ignatowski TA, Knight PR, Spengler RN. Brain-derived TNFalpha: involvement in neuroplastic changes implicated in the conscious perception of persistent pain. *Brain Res* 2000; 859: 113-122.
- [29] Lee HL, Lee KM, Son SJ, Hwang SH, Cho HJ. Temporal expression of cytokines and their receptors mRNAs in a neuropathic pain model. *Neuroreport* 2004; 15: 2807-2811.
- [30] Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, Ferraraccio F, Palazzo E, Luongo L, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 2007; 55: 158-166.
- [31] Kim HY, Wang J, Lu Y, Chung JM, Chung K. Superoxide signaling in pain is independent from nitric oxide signaling. *Neuroreport* 2009; 20: 1424.
- [32] Roumestan C, Michel A, Bichon F, Portet K, Detoc M, Henriquet C, et al. Anti-inflammatory properties of desipramine and fluoxetine. *Respir Res* 2007; 8: 35.
- [33] Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, Poon L, Juruena MF, Markopoulou K, et al. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. *J Affect Disord* 2013; 148: 136-140.
- [34] Blatteau J-E, de Maistre S, Lambrechts K, Abraini J, Risso J-J, Vallée N. Fluoxetine stimulates anti-inflammatory IL-10 cytokine production and attenuates sensory deficits in a rat model of decompression sickness. *J Appl Physiol* 2015; 119: 1393-1399.
- [35] Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37: S34-S45.
- [36] Ohgi Y, Futamura T, Kikuchi T, Hashimoto K. Effects of antidepressants on alterations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 103: 853-859.
- [37] Kim DH, Li H, Yoo KY, Lee BH, Hwang IK, Won MH. Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia. *Exp Neurol* 2007; 204: 748-758.
- [38] Lee TH, Kato H, Chen ST, Kogure K, Itoyama Y. Expression disparity of brain-derived neurotrophic factor immunoreactivity and mRNA in ischemic hippocampal neurons. *Neuroreport* 2002; 13: 2271-2275.
- [39] Caraci F, Tascetta F, Merlo S, Benatti C, Spampinato SF, Munafò A, et al. Fluoxetine prevents Aβ(1-42)-induced toxicity via a paracrine signaling mediated by transforming-growth-factor-β1. *Front Pharmacol* 2016; 7: 389.
- [40] Mundalil Vasu M, Anitha A, Takahashi T, Thanseem I, Iwata K, Asakawa T, et al. Fluoxetine increases the expression of miR-572 and miR-663a in human neuroblastoma cell lines. *PLoS One* 2016; 11: e0164425.
- [41] Murad H, Ayoub N. Co-Administration of pioglitazone improves fluoxetine's antinociceptive, neuroprotective, and antidepressant effects in chronic constriction injury in rats. *Pain Physician* 2015; 18: 609-620.
- [1] Gui Y, Li A, Zhang J, Li G, Ruan X, Guo Q, Zou W. Alpha-asarone alleviated chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibition of spinal endoplasmic reticulum stress in an liver X receptor-dependent manner. *Anesth Analg* 2018.
- [2] Zhuo M. Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol Pain* 2007; 3: 14.
- [3] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009; 10: 895-926.
- [4] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
- [5] De Jongh RF, Vissers KC, Meert TF, Booij LH, De Deyne CS, Heylen RJ. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 1096-1103.
- [6] Shi J, Jiang K, Li Z. Involvement of spinal glutamate transporter-1 in the development of mechanical allodynia and hyperalgesia associated with type 2 diabetes. *J Pain Res* 2016; 9: 1121-1129.
- [7] Aafakhah HA, Bazargani A, Ghanbari A. Effects of forced exercise on neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in male rat. *Koomesh* 2016; 17: 411-418. (Persian).
- [8] Dubový P, Jančálek R, Kubek T. Role of inflammation and cytokines in peripheral nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 2013; 108: 173-206.
- [9] Sedeek M, Callera G, Montezano A, Gutsol A, Heitz F, Szyndralewicz C, et al. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1348-1358.
- [10] Xie ZM, Wang XM, Xu N, Wang J, Pan W, Tang XH, et al. Alterations in the inflammatory cytokines and brain-derived neurotrophic factor contribute to depression-like phenotype after spared nerve injury: improvement by ketamine. *Sci Rep* 2017; 7: 3124.
- [11] Cerles O, Benoit E, Chereau C, Chouzenoux S, Morin F, Guillaumot MA, et al. Niclosamide inhibits oxaliplatin neurotoxicity while improving colorectal cancer therapeutic response. *Mol Cancer Ther* 2017; 16: 300-311.
- [12] Savegnago L, Jesse CR, Pinto LG, Rocha JB, Nogueira CW. Diphenyl diselenide attenuates acute thermal hyperalgesia and persistent inflammatory and neuropathic pain behavior in mice. *Brain Res* 2007; 1175: 54-59.
- [13] Jadidi M, Sameni HR, mirbeygi Z, Jafari M, Taherian Aa. Effects of hydroalcoholic extract of Turmeric (*Curcuma longa*) Rhizome on the peripheral and visceral pain in mice. *Koomesh* 2016; 17: 692-700.
- [14] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 81-91.
- [15] Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation* 2016; 13.
- [16] Valsecchi AE, Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P, Trovato AE, Colleoni M. Genistein, a natural phytoestrogen from soy, relieves neuropathic pain following chronic constriction sciatic nerve injury in mice: anti-inflammatory and antioxidant activity. *J Neurochem* 2008; 107: 230-240.
- [17] Bansode V, Vyawahare N, Munjal N, Gore P, Amrutkar P, Sontakke S. Ameliorative effect of ethyl pyruvate in neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve. *Indian J Pain* 2014; 28: 82-88.
- [18] Vierci G, Pannunzio B, Bormia N, Rossi FM. H3 and H4 lysine acetylation correlates with developmental and experimentally induced adult experience-dependent plasticity in the mouse visual cortex. *J Exp Neurosci* 2016; 10: 49-64.
- [19] Dupuis A, Wattiez AS, Pinguet J, Richard D, Libert F, Chalus M, et al. Increasing spinal 5-HT2A receptor responsiveness mediates anti-allodynic effect and potentiates fluoxetine efficacy in neuropathic rats. Evidence for GABA release. *Pharmacol Res* 2017; 118: 93-103.

Anti-inflammatory and antioxidative effects of fluoxetine on neuropathic pain responses in a Rat model of chronic constriction injury

Abolfazl Abbaszadeh (M.D)¹, Amin Hasanvand (Ph.D)^{*2}, Ali Kharazmkia (Ph.D)³, Mehdi Goudarzi (Ph.D)⁴, Shokoufeh Ahmadipour (M.D)⁵, Sahar Koushki (Ph.D Student)⁶

1 - Assistant Professor, Department of Surgery, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

2 - Assistant Professor, Nutritional Health Research Center, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

3- Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

4- Medicinal Plant Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- Assistant Professor, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

6- Medical student, Student research committee, Faculty of Medicine, Lorestan University of medical sciences, Khorramabad, Iran

* Corresponding author. +98 6633120243 dr.hasanvand@yahoo.com

Received: 22 Feb 2017; Accepted: 12 Mar 2018

Introduction: One of the most important side effects after neural injury is neuropathic pain. Increasing levels of inflammatory cytokines and oxidative stress play an important role in causing pain. Fluoxetine is one of the most important drugs used in the treatment of depression, which has been shown to have anti-inflammatory and anti-oxidative effects. In this study, we investigated the anti-inflammatory and antioxidant effects of fluoxetine in a Rat model of chronic constriction injury (CCI).

Materials and Methods: 40 male Wistar rats were used in this study (230-250 g, n=10). Animals randomly individual in 4 groups such as: Sham, CCI, CCI + Fluoxetine (2 mg/kg, IP injection, for 14 days) and CCI + Fluoxetine (5 mg/kg, IP injection, for 14 days). Rats were tested behavioural tests (heat hyperalgesia, heat and mechanical Allodynia) on the days of 1, 7 and 14 after induced CCI. After 14 days, spinal cord was collected to measure tissue concentration of anti-inflammatory and antioxidative enzymes including tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin-6 (IL-6), malonedialdehyde (MDA) and superoxide (SOD).

Results: The results of behavioral tests revealed that administration of fluoxetine reduced the symptoms of neuropathic pain. Fluoxetine administration also decreased levels of TNF α , IL-6 and MDA and increased SOD levels.

Conclusion: Findings of this study showed that that fluoxetine has protective effects in an experimental model of neuropathic pain and this effect might be mediated via its anti-inflammatory and antioxidant effects.

Keywords: Neuropathic, Fluoxetine, Anti-inflammation Agents, Antioxidants, Rat.