مقـاله پژوهشی
سلامت جامعه
دوره هشتم، شماره3، سال1393

اثرداروی IMOD بر آستانه درد نوروپاتی در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

ماندانا جعفری[1]، ناصر زنگی‌آبادی[2*]، محمد شعبانی[3]

تاریخ دریافت: 1393/5/19 **تاریخ پذیرش**: 1394/1/20

خلاصه

مقدمه: دیابت شیرین شایع‌ترین علت درگیری اعصاب محیطی می‌باشد. نشان داده شده کـه استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پیدایش بسیاری از تغییرات نورولوژیک و رفتاری در بیماری دیابت ایفا می‌کند. هدف این مطالعه بررسـی اثـرداروی IMOD در درمان درد نوروپاتیک در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بوده است .

مواد وروش‌ها: در این مطالعه تجربی 32موش صحرایی نر به چهار گروه: کنترل، شم(sham)، دیابتی دریافت کننـده IMOD و حلال تقسیم شدند .القای دیابت با تزریق داخل صفاقی 45میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات 0/1 مولار انجام شد. پس از تأیید دیابتی شدن مـوش‌هـا، مـوش‌هـای گـروه دیـابتی بـه مـدت 2 هفتـه داروی IMOD (40 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) و حلال دریافت کردند. در انتهای هفته هشتم موش‌های کنتـرل و تیمار شده تحت بررسی آزمون‌هایHot Plate و Tail Flick قرار گرفتنـد. جهـت آنـالیز داده هـا از آزمـون آنـالیز واریـانس یک‌طرفه استفاده گردید.

یافته‌ها: در انتهای هفته هشتم زمان پاسخ به درد حرارتی در گروه حلال و شم نسبت بـه گـروه کنتـرل کـاهش یافـت. داروی IMOD باعث افزایش زمان پاسخ به درد حرارتی نسبت به گروه حلال و شم در آزمـون Hot Plate شـد. ($p<0/01$) ولـی در آزمون Tail Flickتفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان داد که مصرف داروی IMODبـه عنـوان یـک آنتـی‌اکسـیدان قـادر بـه کـاهش درد نوروپاتیـک در حیوانات مبتلا به دیابت است. با توجه به اینکه مبتلایان به نوروپاتی دیـابتی از درد ناشـی از آن رنـج مـی‌برنـد امیـد اسـت کـه استفاده از داروی IMOD بتواند در کاهش درد ناشی از نوروپاتی دیابتی مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: آیمود، نوروپاتی دیابتی، درد حرارتی ، موش صحرایی نر

1- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان،کرمان،ایران
2- استادیار گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان ، ایران (نویسنده مسئول)
پست الکترونیکی: nzangiabadi1@gmail.com ، تلفن: 09131404389
3- استادیار گروه علوم اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی ، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان ، ایران

مقدمه

دیابت شیرین شامل مجموعه‌ای از بیماری‌های مزمن است که با افزایش قندخون (هیپرگلیسمی) همراه‌است[1]. هیپرگلیسمی مزمن باعث فعال شدن پروتئین‌کیناز-C، افزایش واکنش غیرآنزیمی قندها باپروتئین‌ها و لیپیدها و در نتیجه تغییر در فعالیت آنزیم‌های سلول می‌شود[3-2] از طرفی، اتو اکسیداسیون گلوکز، تولید رادیکال‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Spicies) را افزایش می‌دهد و باعث القای استرس اکسیداتیو در مبتلایان به دیابت می‌شود. مجموعه این فرایندها بر ساختار و عملکرد اندام‌های مختلف اثرات توکسیک اعمال می‌کند و منجر به بروز رتینوپاتی، نفروپاتی، عوارض قلبی-عروقی و نوروپاتی می‌شود.[4،1] در بیش از 60% افراد مبتلا به دیابت، آسیب نورون‌های محیطی ناشی از استرس اکسیداتیو (نوروپاتی‌محیطی) قابل تشخیص است.[5] نوروپاتی محیطی در مراحل اولیه با افزایش فعالیت فیبرهای عصبی همراه است و باعث اختلال در حساسیت طبیعی سیستم عصبی به محرک‌های دردزا و ایجاد درد حرارتی دیابتی می‌شود. درد نوروپاتی از دردهای شایع بیماران مبتلا به دیابت بوده و یک درد مزمن با منشأ محیطی و مرکزی است که به دلایل مختلف ایجاد می‌شود.[6] در حقیقت یکی از مهم‌ترین شکایت‌های بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی هیپرآلژزی ناشی از نوروپاتی محیطی است که اغلب با افزایش درد و درد ناشی از یک محرک (Hyperalgesia AND Allodynia) همراه بوده[7] و کیفیت زندگی این افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین، تعدیل درد این بیماران از اهمیت خاصی برخوردار است. بر این اساس، بررسی راهکارهای درمانی که با کاستن از شرایط ایجاد استرس اکسیداتیو و اعمال اثر آنتی‌اکسیدانی بتواند منجر به کاهش روند پیشرفت آسیب‌های نورونی شود و از ایجاد هیپرآلژزیا جلوگیری کند، بسیار مهم خواهد بود. اگرچه خرم‌خورشید و همکارانش و همچنین Sindrup و همکارانش نشان دادند که تحلیل عصب یا تغییر در سیستم نوروترانسمیتری مسئول تغییر درک درد در بیماران دیابتی است، لکن مکانیسم دقیق آن هنوز شناخته نشده است. درمان درد در این بیماران با داروهای معمول چندان رضایت‌بخش نیست. از طرفی، این داروها تأثیرگذاری محدودی دارند و ممکن است به عوارض جانبی غیرقابل تحمل منجر شوند امروزه درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها راهی در جلوگیری از بروز نوروپاتی دیابتی می‌باشد اما مؤثر بودن و قطعیت آن هنوز به اثبات نرسیده است[9-8] برای جلوگیری یا کاهش تنش اکسایشی لازم است مقادیر کافی از ترکیبات آنتی‌اکسیدان مصرف شود. یکی از داروهای گیاهی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن شناخته شده است IMOD می‌باشد. IMOD(Immuno Modulator Drug) به معنی داروی تعدیل‌کننده ایمنی است. این دارو در سال 1384 توسط پژوهشگران ایرانی ساخته شد و این دارو مخلوطی از عصاره‌های گیاهی رازیانه، رزا کانینا و گزنه به همراه سلنیوم می‌باشد. به علت ماهیت مواد تشکیل‌دهنده آن IMOD اثرات مثبتی بر سیستم ایمنی بدن در مقابله با ویروس ایدز و فعالیت محافظت کبدی در حیوانات دارد و تاکنون هیچ‌گونه عوارض جانبی جدی در اثر مصرف این دارو مشاهده نشده است[10-9]. بتاکاروتن موجود در میوه رزا کانینا کلسترول و قند خون را کاهش می‌دهد و همچنین اسانس رازیانه باعث کاهش قند خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی می‌گردد[11]. گیاه گزنه باعث کاهش قند خون ناشتا و هموگلوبین A1Cمی‌گردد[12].همچنین سلنیوم که یک عنصر کمیاب ضروری در انسان است نقش کلیدی در حفاظت سلول‌ها در مقابل استرس اکسیداتیو بازی می‌کند[9] .

مطالعات نشان داده است که داروی IMOD یک داروی جدید ودارای خاصیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد[13].

بنابراین، بر اساس مکانیزم‌های دخیل در فیزیوپاتولوژی نوروپاتی دیابتیک و اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی IMOD، بررسی تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها در تسکین درد نوروپاتیک دیابتی از اهمیت خاصی برخوردار بوده و این مطالعه با هدف بررسی اثر احتمالی این داروی جدید در پیشگیری از بروز درد نوروپاتیک پس از ایجاد مدل دیابت در موش‌های نر انجام شد.

مواد و روش‌ها

1- **آماده کردن حیوانات**: این مطالعه تجربی بر روی 32 سر موش صحرایی نر نژاد Sprague dawley در محدوده وزنی 300-250 گرم انجام شد. حیوانات در طول دوره تیمار به‌استثنای زمان آزمون در شرایط استاندارد با درجه حرارت 22±2 درجه سانتی‌گراد و دوره‌های 12 ساعته تاریکی و روشنایی قرار داشتند و غذا و آب به‌طور آزادانه در اختیار آن‌ها قرار داشت.

2-**گروه‌های مورد آزمایش**: موش‌های صحرایی به چهار گروه: کنترل، شم (دیابتی ولی هیچ ماده‌ای دریافت نمی‌کردند)، دیابتی دریافت کننده آیمود و حلال(دیابتی دریافت کننده آب مقطر) تقسیم شدند(حداقل 8 موش در هر گروه).

3-**القای دیابت**: القای دیابت با تزریق داخل صفاقی 45 میلی‌گرم[15-14] به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوتوسین (STZ)، حل شده در بافر سیترات 0/1مول بر لیتر(بافر سیترات از ترکیب دو ماده اسیدسیتریک 0/1 مولار و سدیم سیترات 1/47 گرم که با نرمال سالین به حجم رسانده می‌شود به دست می‌آید.[16] انجام شد. سنجش قند خون برای تشخیص القای دیابت در انتهای هفته اول بعد از تزریقSTZ و با استفاده از خون سیاهرگ دمی با کمک کیت گلوکومتر(ACCU-CHEK مدل performa) انجام شد. شرایط ناشتا بودن حیوانات به این‌گونه بود که حیوانات از ساعت 8 شب تا 8 صبح گرسنه بودند و سپس قند خون آن‌ها اندازه‌گیری شد.[17] حیوانات با قند خون بیش از 200 میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند[18،15]. در این مطالعه جهت درمان هایپرآلژزی نوروپاتی از IMOD (40میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) 6 هفته پس از تشخیص دیابتیک بودن موش‌ها به مدت 2 هفته استفاده شد (4 تا 6 هفته زمان لازم است تا حیواناتی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده‌اند نوروپاتی گردند). گروه شاهد (حلال) آب مقطر از انتهای هفته 6 به بعد به مدت 2 هفته دریافت کردند[19-16،18]. داروها از شرکت دارویی رز فارمد تهیه گردید.

4-**روش ارزیابی درد با استفاده از آزمون Tail Flick:** آزمون Tail Flick یکی از آزمون‌های استاندارد برای اندازه‌گیری میزان هایپرآلژزیا می‌باشد. در این آزمون نور حرارتی با شدت 5 کاندلا به قسمت انتهای دم حیوان توسط دستگاه Tail Flick(ساخت کشور اسپانیا LE-7406) تابانده شد و زمان تأخیری پس کشیدن دم (Tail Flick Latency) از زمان شروع تاباندن حرارت تا برداشتن دم برحسب ثانیه اندازه‌گیری شد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی حداکثر زمان تاباندن نور به دم 10 ثانیه در نظر گرفته شد. برای هر حیوان زمان تأخیری پس کشیدن دم 3 بار اندازه‌گیری شد و میانگین 3 بار اندازه‌گیری به‌عنوان زمان تأخیری (TFL)گزارش شد . بین هر بار اندازه‌گیری فاصله زمانی 5دقیقه در نظر گرفته شد[20].

5-**روش ارزیابی درد با استفاده از آزمون Hot Plate:** ابزار دیگری که جهت سنجش حساسیت نسبت به درد مورد استفاده قرار گرفت، دستگاه Hot Plate(LE-7106 ساخت کشور اسپانیا) بود دستگاهی که شامل یک صفحه به قطر19 سانتی‌متر و دیواره‌ای از جنس پلکسی گلاس به ارتفاع 30 سانتی‌متر است. این دستگاه که از طریق مقاومت الکتریکی داغ می‌شود متصل به زمان‌سنجوترموستات است. درجه گرمای صفحه 52 درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. زمان پاسخ به درد حرارتی از زمان شروع آزمون تا زمانی که حیوان شروع به لیسیدن پاهای جلویی یا پرش می‌کرد، محاسبه شد. حداکثر زمان (Cut Off) واکنش حیوان در برابر درد حرارتی 60 ثانیه در نظر گرفته شد[21].

داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار ارائه شد. جهت بررسی تفاوت آماری از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way Anova) نرم‌افزار SPSS استفاده شد. در صورت معنی‌دار بودن، جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها از Tukey Post Hoc استفاده شد. $p<0/05$ به‌عنوان ملاک معنی‌داری مطرح گردید.

یافته‌ها

مشخصات متابولیک: چنانکه در جدول شماره 1 مشاهده می‌شود وزن بدن موش‌های دیابتیک بعد از 8 هفته کمتر از کنترل بود. درمان با داروی IMOD (40میلی‌گرم بر

کیلوگرم) به مدت 2 هفته تأثیر معنی‌داری بر سطح گلوکز خون موش‌های دیابتی نداشت (جدول 1).

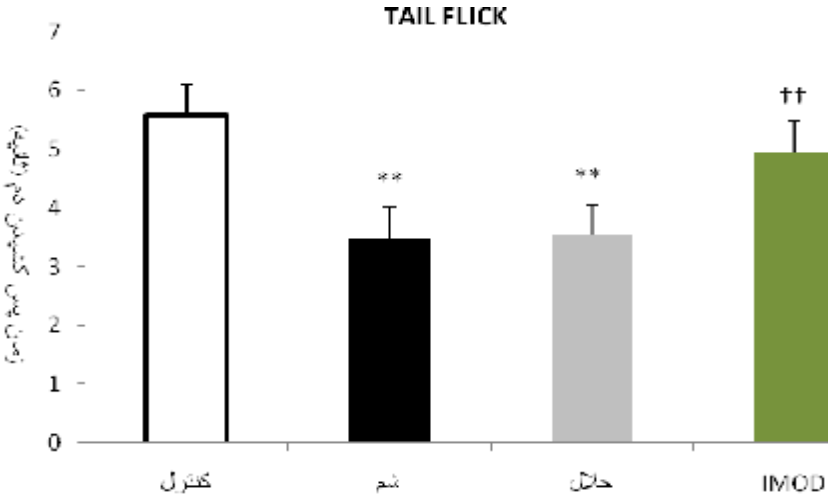
جدول 1- وزن بدن قبل و بعد از مداخله و سطح گلوکز خون در تمامی گروه‌ها (تعداد=8)

گروه	وزن بدن قبل از تزریق استرپتوزوتوسین(گرم)	وزن بدن بعد از مداخله (گرم)	قند خون قبل از مداخله (میلی‌گرم/ دسی لیتر)	قند خون بعد از مداخله (میلی‌گرم/ دسی لیتر)
کنترل	272±4/62	278/25±4/70	110±9/87	112/87±5/59
Sham	263±8/16	218/2157±9/54 ****	457/14±19/97	****522/85±16/92
حلال	264/85±۵/۶۵	220/257±5/42 ****	443/71±21/14	510/42±23/19 ****
IMOD 40 میلی‌گرم	270/14±4/64	240±17/32 ***†	467/14±13/31	****396/25±21/94

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ****P<0.0001 , ***P<0.001 : ، در مقایسه با گروه کنترل و †P<0.05 در مقایسه با گروه شم . تعداد حیوانات در هر گروه 8 عدد هستند. نوع آزمون = آنالیز واریانس یک طرفه

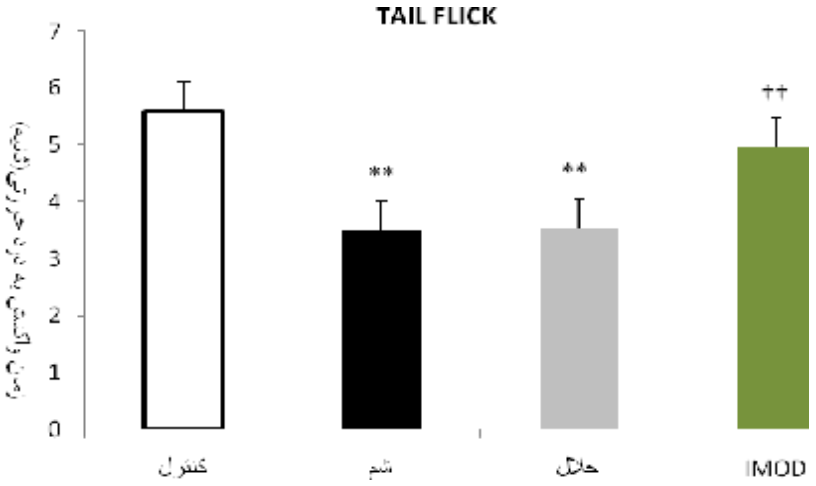
دیابت و افزایش قند خون به مدت طولانی باعث ایجاد درد نوروپاتی و کاهش زمان واکنش به درد حرارتی در آزمون Hot Plate و آزمون Tail Flick می‌شود، به‌گونه‌ای که در هفته هشتم پس از القاء دیابت در این تحقیق نیز زمان واکنش به درد حرارتی در گروه دیابتی دریافت کننده حلال و گروه شم کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد (p<0/01).

استفاده از داروی IMOD به مدت 2 هفته به‌صورت داخل صفاقی در موش‌های دیابتی شده با STZ باعث افزایش معنی‌داری در زمان واکنش به درد در آزمون Hot Plate نسبت به گروه دیابتی دریافت کننده حلال و گروه شم شد(p<0/01). (نمودار1).



شکل 1 : اثر آیمود در زمان پس کشیدن دم در آزمون Hot Plate: ** p<0/01 اختلاف معنی‌دار گروه vehicle و شم با گروه control - ††(p<0/001) اختلاف معنی‌دار گروه ایمود دوز 40 میلی‌گرم با گروه حلال و شم

این در حالی است که استفاده از داروی IMOD به مدت 2 هفته به‌صورت داخل صفاقی در موش‌های دیابتی شده با STZ تفاوت معنی‌داری در زمان واکنش به درد در آزمون Tail Flick نسبت به گروه دیابتی دریافت‌کننده حلال و گروه شم نشان نداد ولی به گروه کنترل نزدیک بود(p<0/01) (نمودار 2).



شکل2: اثر داروی آیمود در زمان واکنش به درد در آزمون Tail Flick: ** p<0/01اختلاف معنی‌دار گروه حلال و شم با گروه control - ††† p<0/001 اختلاف معنی‌دار گروه ایمود دوز 40 میلی‌گرم با گروه حلال و شم

بحث

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که حیوانات گروه شم پاسخ‌های رفتاری کمتری در برابر محرک حرارتی نسبت به گروه کنترل از خود نشان دادند که می‌تواند به دلیل نوروپاتی دیابتی و اختلال در سرعت هدایت پیام‌های حسی و حرکتی باشد. درحالی‌که تجویز خوراکی داروی IMOD باعث بهبود درد نوروپاتی دیابتی در موش‌های صحرایی گردید.در مطالعه حاضر مصرف IMOD پس از القاء و اثبات نوروپاتی دیابتی (مدت زمان مورد نیاز برای نوروپاتی شدن حیوانات 4 تا 6 هفته بودو با دو آزمون tail flick وhot plate اثبات گردید) نشان داد که این دارو می‌تواند باعث کاهش درد در آزمون پاسخ به درد حرارتی در حیوانات دیابتی در مدت زمانی شبیه به شرایط کنترل شود.

مطالعات زیادی در مورد اثرات مفید آنتی‌اکسیدان‌ها بر عملکرد وساختاربافت‌های عصبی محیطی وجود دارد. Podratz و همکارانش نشان دادند که حضور مواد آنتی‌اکسیدان جهت میلینه شدن اکسون نورون‌های ریشه خلفی ضروری است[20]. جعفری و همکارانش ثابت کردند که مصرف عصاره خرما و ملاتونین هر دو به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قادر به کاهش هایپرالژزی نوروپاتیک در حیوانات مبتلا به دیابت هست[22].همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین E با افزایش عملکرد نورون‌های محیطی می‌تواند در کاهش دردهای نوروپاتیک ناشی از دیابت مؤثر بوده و همچنین با بهبود عملکرد هورمون‌های جنسی مردانه در موش‌های مسن در کاهش روند پیری مؤثر باشد[23]. Mohraz و همکارانش ثابت کردند داروی IMOD در بهبود سیستم ایمنی در افراد مبتلا به ایدز مؤثر می‌باشد[24] IMOD می‌تواند در درمان مسمومیت عفونی شدید و کاهش مرگ و میر ناشی از آن مؤثر باشد[25] . علاوه بر آن، این دارو علیه هپاتوتوکسیسیته القاء شده توسط CCL4 در موش صحرایی اثر مثبت داشته و تأثیر آن در بیماری کبدی ثابت شده است [9]. همچنین اثرات آنتی موتاژنیک و آنتی ژنوتوکسیک آنبه اثبات رسیده است[26]هم‌چنین داروی IMODمی‌تواند یک داروی جایگزین مؤثر در درمان بیماران مبتلا به بیماری لیکن پلان دهانی باشد[27]. MALEKI و همکارانش نیز نشان دادند که ترکیب داروی آیمود و تالیدومید در مهار رشد تومورهای سرطانی مؤثر هست[28].

اثرات مطرح شده از IMOD به دلایل متعددی می‌تواند از درد حرارتی ناشی از دیابت جلوگیری کند و زمان پاسخ به درد حرارتی را در موش‌های دیابتی افزایش دهد. از آنجا که اثراتIMOD در تعدیل واکنش‌های التهابی در انواع آسیب‌های بافتی مشخص شده است و اثر آنتی‌اکسیدانی نیز در مقالات متعددی برای این دارو ذکر شده است و از طرفی،تأثیر آن در بهبود آنژیوژنز نیز مشخص شده است به نظر می‌رسد که عملکرد آن در بهبود و یا پیشگیری از

آسیب‌های بافتی و درد حرارتی ایجاد شده به دنبال دیابت دور از ذهن نباشد. از سوی دیگر، به تأخیر انداختن واکنش‌های التهابی و رگزائی جهت ترمیم عصب خود می‌تواند بر روی سرعت هدایت پیام عصبی نیز تأثیرگذار باشد و بر روی زمان واکنش به درد القاء شده به‌وسیله دیابت نیز اعمال اثر کند. در مطالعه حاضرIMOD باعث افزایش زمان تأخیری در پاسخ به درد حرارتی شد به‌طوری‌که به نظر می‌رسد مصرف IMOD پس از القاء نوروپاتی دیابتی به مدت 2 هفته توانست از روند ایجاد هایپرآلژزی دیابتی جلوگیری کند و باعث افزایش زمان پاسخ به درد درزمانی شبیه به گروه کنترل شود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مصرف IMOD پس از مرحله اثبات نوروپاتی، بعد از تخریب نورونی بتواند در درمان تخریب نورونی ناشی از دیابت مؤثر بوده و آستانه پاسخ به درد را که در نوروپاتی دیابتی کاهش می‌یابد به حالت نرمال نزدیک کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت‌های معنوی و مادی مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان انجام یافته است. به این وسیله از زحمات این عزیزان و کلیه کسانیکه ما را در این پژوهش یاری رساندند تشکر به عمل می‌آید. همچنین از همکاران محترم شرکت رزفارمد تهران که داروی IMOD را در اختیار ما قرار دادند صمیمانه سپاسگزاریم.

References

1. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes 1999;48(1):1-9.
2. Robertson RP, Zhou H, Zhang T, Harmon JS. Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes. Cell biochemistry and biophysics 2007;48(2-3):139-46.
3. Wolff SP, Dean R. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of'autoxidative glycosylation'in diabetes. Biochem j 1987;245 (243–250):243-50.
4. Malaisse WJ. Alloxan toxicity to the pancreatic B-cell: A new hypothesis. Biochemical pharmacology 1982;31(22):3527-34.
5. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes research and clinical practice 2000;47(2):123-8.
6. Serpell M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. Surgery (Oxford) 2006;24(10):350-3.
7. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy.J Annals of neurology 1984; 15(1): 2-12.
8. Sindrup SH ,Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999;83(3):389-400.
9. Khorshid H, Azonov JA, Novitsky YA, Farzamfar B, Shahhosseiny MH. Hepatoprotective effects of setarud against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. Indian J Gastroenterol 2008;27(3):110-2.
10. Tabatabaei-Malazy O, Larijani B, Abdollahi M. A novel management of diabetes by means of strong antioxidants' combination. Journal of Medical Hypotheses and Ideas 2013; 7(1), 25-30.
11. Fujii T, Saito M. Inhibitory effect of quercetin isolated from rose hip (Rosa canina L.) against melanogenesis by mouse melanoma cells. Bioscience ,biotechnology, and biochemistryNB 2009;73(9):1989-93.
12. Javadi S, Ilkhnipour M, Heidari R, Nejati V. The effect Foeniculum vulgare Mill (fennel) essential oil on blood glucose in rats. Plant Sci Res 2008;1(3):47-9.
13. Baghaei A, Esmaily H, Abdolghaffari AH, Baeeri M, Gharibdoost F, Abdollahi M. Efficacy of Setarud (IMOD®), a novel drug with potent anti-toxic stress potential in rat

inflammatory bowel disease and comparison with dexamethasone and infliximab 201047(4), 219-26.

14. Kappelle A, Bravenboer B, Buren T ,Traber J, Erkelens D, Gispen W. Amelioration by the Ca2+ antagonist, nimodipine of an existing neuropathy in the streptozotocin-induced, diabetic rat. British journal of pharmacology 1993;108(3):780-5.
15. Malone JI, Lowitt S, Korthals JK, Salem A, Miranda C. The effect of hyperglycemia on nerve conduction and structure is age dependent. Diabetes 1996;45(2):209-15.
16. Zangiabadi N, Sheibani V ,Asadi-Shekaari M, Shabani M , Jafari M, , Asadi AR,Tajadini H,Jarahi M, Effects of melatonin in prevention of neuropathy in STZ-induced diabetic rats. American Journal of pharmacology and toxicology 2011;6(2): 59-67.
17. Mousavi-Jazi M, Aslroosta H, Moayer A, Baeeri M, Abdollahi M. Effects of Angipars on oxidative inflammatory indices in a murine model of periodontitis. Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences 2010;18(4):260-4. [Persian]
18. Coste TC, Gerbi A, Vague P, Pieroni G, Raccah D. Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 2003;52(10):2578-85.
19. Kumar P, Padi SSV, Naidu PS, Kumar A. Effect of resveratrol on 3-nitropropionic acid-induced biochemical and behavioural changes: possible neuroprotective mechanisms. Behavioural pharmacology 2006;17(5-6):485-92.
20. Podratz JL, Rodriguez EH, Windebank AJ. Antioxidants are necessary for myelination of dorsal root ganglion neurons, in vitro. Glia 2004;45(1):54-8.
21. Babaei-Balderlou F, Illkhanipour M, Heidari R, Zare S, Bernousi I. Effect of melatonin on peripheral neuropathic pain in diabetic rat. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2009;11(1):79-87. [Persian]
22. Jafari M, Zangiabadi N, Tajadini H, Shabani M, Sheibani V, Ghasemi A, et al. The effect of date aqua extract and melatonin on diabetic neuropathy in STZ-induced diabetic rats. Bimonthly Journal of Hormozgan University of Medical Sciences 2013;17(4):289-97. [persian]
23. Ghanbari S, Yonessi M, Mohammadirad A, Gholami M, Baeeri M, Khorram-Khorshid HR, et al. Effects of IMOD ™and Angipars™ on mouse D-galactose-induced model of aging Daru 2012;20:68.
24. Mohraz M, Khairandish P, Kazerooni P, Davarpanah M, Shahhosseiny M, Mahdavian B, et al. A clinical trial on the efficacy of IMOD in AIDS patients. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2009;17(4):277-84.
25. Mahmoodpoor A, Eslami K, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Ahmadi A, Dehnadi-Moghadam A, et al. Examination of Setarud (IMOD™) in the management of patients with severe sepsis. Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences 2010;18(1):23-30.
26. Khorshid HK, Novitsky Y, Abdollahi M, Shahhosseiny M, Sadeghi B, Madani H, et al. Studies on potential mutagenic and genotoxic activity of Setarud. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2008;16(4):223-8.
27. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Abdollahi M, Akbari-Gillani N. Efficacy of IMOD in the treatment of oral lichen planus—Efficacy of IMOD in oral lichen planus. Open Journal of Stomatology2011;1(02):13-7.

28. Maleki RA, Shanehbandi D, Eteghad SS, Zarredar H, Shahneh FZ, Maleki LA, et al. Effects of Some Natural Immunomodulatory Compounds in Combination with Thalidomide on Survival Rate and Tumor Size in Fibrosarcoma-Bearing Mice. Advanced pharmaceutical bulletin 2014: 4 (1):465-70.

The Effect of IMOD on Neuropathic Pain Threshold in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Jafari M[1], Zangiabadi N[2], Shaabani M[3]

1- MS.c , Pharmaceutics Research Center , Institute Of Neuropharmacology , Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
2-Assistant Professor of Neurology, Neuroscience Research Center, Institute Of Neuropharmacology , Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. *(Correspondence Author) Email: nzangiabadi1@gmail.com, Tel:09131404389
3-Assistant Professor of Neurophysiology, Neuroscience Research Center, Institute Of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Received: 10 August 2014 Accepted: 9 April 2015

Introduction: Diabetes mellitus is the most common cause of peripheral nerve involvement. It has been shown that oxidative stress plays an important role in the development of neurological and behavioral disorders. The purpose of the present study was to evaluate the effect of IMOD on treatment neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic rats.

Material and Methods: Thirty two male rats were divided into four groups including control, sham, diabetic recipient IMOD and solvents. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of Streptozotocin (45mg/kg) dissolved in 0.1 M citrate buffer. Thereafter, the diabetic rats were given Imod (40 mg dose in milliliters) orally for two weeks followed by performing Tail flick and Hot plate tests. one-way anova was used to evaluate and analysis of the data.

Result: In Hotplate and Tail Flick tests, solvent and sham groups showed significant decrease in the time of thermal pain response compared to the control group. In the Imod-treated group the response time of Hotplate was increased compared to sham and solvent groups ($P<0.01$) But, there was no significant impact on the Tail Flick Test.

Conclusion: The findings indicated that IMOD as an antioxidant agent caused a significant reduction in the neuropathic hyperalgesia in rats with diabetes mellitus. Given that patients with diabetic neuropathy suffer from pain it is hoped that the IMOD could be effective in reducing the pain associated with diabetic neuropathy.

Keyword: IMOD, Diabetic Neuropathy, Hyperalgesia, Male rat

Please cite this article as follows:

Jafari M, Zangiabadi N, Shaabani M. The Effect of IMOD on Neuropathic Pain Threshold in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Community Health journal 2014; 8(3): 37-44.

Funding: neuroscience research center Kerman University of Medical Sciences, Kerman funded this study.

Conflict of interest: None declared

Ethical approval: The Ethics Committee of Kerman University of Medical Sciences approved the Study