فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال چهاردهم، شماره ۴، صفحه ۲۱۹ - ۲۱۴ (زمستان ۱۳۹۰)

بررسی اثر ترامادول بر روی تعداد بیگانه‌خوارها و شدت فاگوسیتوز بیگانه‌خوارهای صفاق موش Balb/C

هدایت الله شیرزاد[۱]، سیده لیلا دهقانیان[۲]، مریم یوسفی[۲]، مرتضی نیکوکار[۲]، محمود رفیعیان[۲*]

[۱] گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم‌پزشکی شهرکرد
[۲] مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم‌پزشکی شهرکرد

چکیده

زمینه: به‌دنبال مصرف مورفین سیستم ایمنی تضعیف می‌شود که در شرایطی مثل وجود درد، استرس و یا عفونت می‌تواند بر روند بیماری اثر منفی داشته باشد، لذا در تحقیق حاضر تأثیر ترامادول بر فعالیت سلول‌های دفاعی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: تعداد ۷۰ سر موش بالغ Balb/c انتخاب و در دو گروه مساوی شاهد و درمان تقسیم شدند. به موش‌های گروه درمان از روز اول تا پنجم در دو نوبت به‌ترتیب ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و از روز ششم تا سی‌ام در یک نوبت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول و به‌طور همزمان در گروه شاهد نرمال سالین تزریق شد. در روزهای ۳، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ از هر گروه ۶ موش را کشته و از ناحیه صفاقی نمونه‌برداری شد. با استفاده از روش محاسبه میزان فاگوسیتوز گلبول‌های قرمز گوسفندی شدت و میزان فاگوسیتوز بیگانه‌خوارهای موجود در نمونه‌های حاصل محاسبه شد.

یافته‌ها: در میزان و شدت فاگوسیتوز تا روز پنجم مطالعه تغییری مشاهده نشد، ولی تا روز دهم در هر دو گروه به‌صورت موازی افزایش یافت. از روز دهم فقط در گروه درمان این افزایش مشاهده شد. میزان فاگوسیتوز در نمونه‌گیری اول، دوم و سوم به ترتیب در گروه درمان ۴±۲۰، ۸±۲۳، ۷±۴۹ و در گروه شاهد ۹±۱۸، ۱۱±۱۹ و ۱±۳۲ بود که در نمونه‌گیری سوم این مقادیر از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشتند. شدت فاگوسیتوز در گروه درمان نمونه‌گیری سوم بیشتر از گروه شاهد بود ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان داد که داروی ترامادول اثر تقویت کننده سیستم ایمنی دارد و استفاده از داروی ترامادول در مواردی که احتمال تضعیف سیستم ایمنی می‌رود می‌تواند به‌عنوان داروی ضد درد ارجح باشد.

واژگان کلیدی: بیگانه‌خواری، ترامادول، سلول بیگانه‌خوار، سیستم ایمنی بدن

دریافت مقاله: ۸۹/۷/۲۱- **پذیرش مقاله:** ۸۹/۱۰/۱۶

* شهرکرد، رحمتیه، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی

E-mail: rafieian@yahoo.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

تضعیف سیستم ایمنی که به‌دنبال درد و یا استرس ایجاد می‌شود به‌خصوص برای افراد سرطانی و یا افرادی که دچار بیماری‌های عفونی هستند می‌تواند روی روند بیماری اثر منفی داشته باشد. امروزه بسیاری از پزشکان برای دردهای شدید از داروهای مخدر به‌خصوص مرفین استفاده می‌کنند ولی این دارو علاوه بر عوارض زیاد از جمله ایجاد وابستگی می‌تواند باعث تضعیف سیستم ایمنی شود (۶-۱). لذا در این موارد جانشین کردن داروهای دیگر که عاری از اثرات تضعیف ایمنی باشد اهمیت زیادی دارد.

ترامادول یک آنالوگ صناعی از کدئین است که با مکانیسم دوگانه عمل می‌کند: رسپتورهای μ اپیوئیدی و تا حد کمتری رسپتورهای κ و δ اپیوئیدی را تحریک کرده و همانند داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای (TCA) مهار نخاعی درد را از طریق کاهش باز جذب نوراپی نفرین و سروتونین فعال می‌نماید (۱۰-۷). دوز مسکن ترامادول به‌خاطر عملکرد واسطه‌ای رسپتورهای غیراپیوئیدی‌اش افسردگی کمی ایجاد می‌کند. تجربیات بالینی نشان داده‌اند که ترامادول قابلیت کمی برای سوء استفاده و اعتیاد دارد (۱۱ و ۱۲) و به‌عنوان یک داروی مسکن مناسب می‌تواند در کنترل دردهای مزمن به‌کار رود (۱۳).

طی مطالعات گوناگون ترامادول تأثیر مثبتی بر بعضی از اجزاء سیستم ایمنی از جمله فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی (NK-cellها)، تولید اینترلوکین۲ (IL-2)، تکثیر سلول‌های طحالی و سطح ایمونوگلوبولین داشته است (۱۶-۱۴). سلول‌های بیگانه‌خوار، یک گروه مهم از سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که شامل منوسیت/ ماکروفاژها و نوتروفیل‌های چند هسته‌ای (PMN) می‌باشند (۱۷).

با توجه به‌اینکه مورفین اثر ساپرسیو بر سیستم ایمنی دارد (۱۸) و گفته می‌شود ترامادول ممکن است باعث تقویت سیستم ایمنی شود می‌تواند جایگزین مناسبی برای مورفین باشد و از آنجایی که حفظ یا بهبود ایمنی در بیماران عفونی و سرطانی از اهمیت بسزایی برخوردار است، لذا در این تحقیق اثر ترامادول، بر روی قدرت فاگوسیتوز بیگانه‌خوارهای صفاق موش Balb/C مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌کار

در این مطالعه تجربی تعداد ۷۰ سر موش Balb/c که از نظر شاخص‌های جنسیت، نوع، وزن و سن با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند، انتخاب و به دو گروه ۳۵ تایی شاهد و درمان و هر گروه به ۵ زیر گروه ۷ تایی تقسیم شدند. موشهای گروه درمان در دو نوبت صبح و عصر، از روز اول تا پنجم به‌ترتیب ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ترامادول دریافت و سپس برنامه تزریق تا روز سی‌ام با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه یک بار ادامه یافت.

موش‌های گروه شاهد نیز در پنج روز اول مطالعه روزانه دو بار و پس از آن تا روز سی‌ام روزانه یک‌بار ۰/۵ سی‌سی نرمال سالین دریافت نمودند. ابتدا با تزریق ۵ سی‌سی محیط کشت سلولی به داخل صفاق موش‌ها، ناحیه شکم ماساژ داده شد تا سلول‌های این ناحیه از بدن حیوان به‌داخل محیط کشت تزریقی شناور گردند. پس از جمع‌آوری سلول‌های صفاقی آنها را در مجاورت گلبول‌های قرمز گوسفندی که توسط آنتی‌بادی ضدگلبول‌های قرمز گوسفندی تهیه شده و بر اساس رفرانس ۱۹ اپسونیزه شده بودند قرار داده و سپس مخلوط سلولی توسط سانتریفوژ بر روی لام

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

پخش شدند. پس از رنگ‌آمیزی گیمسا شدت فاگوسیتوز بر حسب تعداد RBC بلعیده شده توسط بیگانه‌خوارها برای هر یکصد سلول شمارش شده و میزان فاگوسیتوز بر حسب میانگین تعداد بیگانه‌خوارهای حاوی RBC در یکصد سلول شمارش شده موجود در روی لام تعیین گردید و اطلاعات به‌دست آ مده با گروه نرمال سالین از طریق آزمون‌های t-test و Chi-square مقایسه گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از مطالعه‌ی اثر ترامادول بر فاگوسیتوز بیگانه‌خوارهای صفاق موش به‌صورت شدت و میزان فاگوسیتوز بیان گردید. در لام تهیه شده از محلول صفاقی در نمونه‌گیری اول ۳۹ درصد بیگانه‌خوارهایی که فاگوسیتوز RBC گوسفندی را انجام داده بودند، بیشتر از RBC۴، ۱۳ درصد ۲ و RBC۳ و ۴۸ درصد کمتر یا مساوی RBC۱ بلعیده بودند. در گروه شاهد این مقادیر به‌ترتیب ۴۳ درصد، ۲۲ درصد و ۳۵ درصد بود (P<۰/۰۰۱). در لام تهیه شده از محلول صفاقی در نمونه‌گیری دوم، ۲۸ درصد بیگانه خوارهایی که فاگوسیتوز RBC گوسفندی را انجام داده بودند، بیشتر از RBC۴، ۳۷ درصد ۲ و RBC۳ و ۳۵ درصد کمتر یا مساوی RBC۱ بلعیده بودند. در گروه شاهد این مقادیر به‌ترتیب ۴۰ درصد، ۳۵ درصد و ۲۵ درصد بود (P<۰/۰۰۱). در لام تهیه شده از محلول صفاقی در نمونه‌گیری سوم، ۵۱ درصد بیگانه‌خوارهایی که فاگوسیتوز RBC گوسفندی را انجام داده بودند، بیشتر از RBC۴، ۲۰ درصد ۲ و RBC۳ و ۲۹ درصد کمتر یا مساوی RBC۱ بلعیده بودند.

در گروه شاهد این مقادیر به‌ترتیب ۱۲ درصد، ۷۱ درصد و ۱۷ درصد بود (P<۰/۰۰۱). اگر در شدت فاگوسیتوز تعداد ماکروفاژهایی که بیشتر از RBC ۴ بلعیده‌اند را موارد شدید، آنهایی که ۲ و RBC۳ بلعیده‌اند را موارد متوسط و آنهایی که کمتر یا مساوی RBC۱ بلعیده‌اند را موارد خفیف تعریف کنیم، در نمونه‌گیری اول، موارد شدید و متوسط در گروه شاهد و موارد خفیف در گروه درمان بیشتر است. در نمونه‌گیری دوم، موارد شدید در گروه شاهد و موارد خفیف و متوسط در گروه درمان بیشتر است و در نمونه‌گیری سوم موارد شدید و خفیف در گروه درمان و موارد متوسط در گروه شاهد بیشتر است (جدول ۱).

جدول ۱) شدت فاگوسیتوز (تعداد RBC بلعیده شده) توسط بیگانه‌خوارهای صفاق موش Balb/C پس از مواجهه با RBC گوسفندی اپسونیزه شده با سرم حاوی آنتی‌بادی ضدگلبول قرمز گوسفند

گروه	نوبت نمونه‌گیری	نمونه‌گیری اول (روز سوم)		نمونه‌گیری دوم (روز پنجم)		نمونه‌گیری سوم (روز دهم)	
	شدت فاگوسیتوز	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
ترامادول	>۴	۲۳۴	٪۳۹	۱۶۸	٪۲۸	*۳۰۶	٪۵۱
	۲ و ۳	۷۸	٪۱۳	۲۲۲	٪۳۷	۱۲۰	٪۲۰
	≤۱	۲۸۸	٪۴۸	۲۱۰	٪۳۵	۱۷۴	٪۲۹
نرمال سالین	>۴	۲۵۸	٪۴۳	۲۴۰	٪۴۰	۷۲	٪۱۲
	۲ و ۳	۱۳۲	٪۲۲	۲۱۰	٪۳۵	۴۲۶	٪۷۱
	≤۱	۲۱۰	٪۳۵	۱۵۰	٪۲۵	۱۰۲	٪۱۷

*(P<۰/۰۰۱) در نمونه‌گیری سوم در مقایسه با گروه شاهد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

در خصوص میزان فاگوسیتوز، نتایج نشان داد میانگین و انحراف معیار تعداد بیگانه‌خوارهایی که عمل فاگوسیتوز انجام داده بودند، در گروه درمان در نمونه‌گیری‌های اول تا سوم به‌ترتیب ۴±۲۰، ۸±۲۳، ۷±۴۹ و در گروه شاهد به‌ترتیب ۹±۱۸، ۱۱±۱۹، ۲±۳۲ بوده است. استفاده از آزمون t نشان داد میزان فاگوسیتوز گرچه در هر نمونه‌گیری در دو گروه تفاوت داشته، ولی فقط در نمونه‌گیری سوم بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌دار بودند (P<۰/۰۵).

بحث

در این مطالعه تأثیر ترامادول روی فاگوسیتوز ماکروفاژهای صفاق موش Balb/C بررسی شد. ۳ تا ۵ روز پس از تزریق ترامادول میزان فاگوسیتوز به‌طور واضح تغییری نسبت به گروه نرمال سالین نداشت. روز۵ تا ۱۰ اگرچه افزایشی در این میزان دیده شد، ولی در هر دو گروه درمان و شاهد به‌طور موازی بود. پس از ۱۰ روز این افزایش در گروه درمان نسبت به گروه شاهد معنی‌دار شد که مکانیسم این پدیده به‌طور دقیق مشخص نیست ولی احتمال دارد به‌دلیل تزریق مکرر در ناحیه پریتوئن موش باشد که باعث التهاب موضعی شده است. این التهاب در گروه شاهد نیز مشاهده شد که می‌تواند در نتایج بی‌تأثیر باشد. نتایج نشان می‌دهد ترامادول پس از ۱۰ روز باعث افزایش میزان فاگوسیتوز شده که ممکن است ناشی از تزریق دارو به‌صورت حاد باشد و تغییری در سیستم ایمنی نداشته اما در دوزهای مزمن باعث افزایش میزان فاگوسیتوز شده است. این نتایج با نتایج مطالعه ساسردوت و همکاران مطابقت دارد (۱۵).

در مطالعه حاضر ترامادول ۳ تا ۵ روز پس از تزریق بر روی فاگوسیتوز تأثیری نداشته است. گرچه مکانیسم آن مشخص نیست ولی چنین اتفاقی در مطالعات دیگر در استفاده از داروهایی از جمله آنتی‌دپرسانت‌ها دیده می‌شود که اثرات درمانی پس از یک تا دو هفته پس از مصرف ظاهر می‌شود در صورتی که فعالیت فارماکولوژیکی آن زودتر مشاهده می‌گردد (۲۰). مطالعات نشان داده که ترامادول روی تجمع فاگوسیتوز یا قطعات لاتکس که توسط پلی‌مرفونوکلئرها و مونوسیت‌ها فاگوسیت شده‌اند هیچ تأثیری نداشته است (۲۱). اختلاف نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر ممکن است ناشی از تفاوت در دوز دارو، مدت زمان تماس با دارو و روش مطالعه باشد.

مطالعه انجام گرفته در سال ۲۰۰۱، نشان داده شده که تجویز ترامادول در دوزهای ساب آنالژزیک در موش‌های صحرائی که دچار آسیب مزمن فشاری شده بودند، هم فعالیت NK-cellها و هم پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T را ساپرس می‌کند (۲۴-۲۲) که شاید این مسئله نیز تا حدودی توجیه کننده عدم معنی‌داری آماری در کشتارهای اول و دوم باشد. مطالعات دیگر که تأثیر ترامادول را روی سیستم ایمنی بررسی کرده اند، یافته‌های جالبی را نشان داده‌اند. از جمله مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰ برای بررسی اثرات مورفین و ترامادول روی درد پس از جراحی و سیستم ایمنی بیماران نشان داد مورفین پرولیفراسیون لنفوسیت‌های T القا شده به‌وسیله فیتوهم آگلوتیناسیون را کاهش داده، در حالی‌که دو ساعت پس از عمل در کسانی که ترامادول دریافت کرده بودند میزان پرولیفراسیون به‌حد پایه برگشت. ضمناً لازم است به اثر استرس جراحی روی کاهش پرولیفراسیون نیز اشاره گردد که علیرغم وجود این استرس در گروه دریافت‌کننده ترامادول سطح پرولیفراسیون در حد طبیعی بوده و این مسأله به تأثیر فعال ترامادول در بهبود ایمنی اشاره می‌کند.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

همین مطالعه نشان داد ترامادول به‌طور ویژه‌ای فعالیت سلول‌های NK را تقویت می‌کند (۱، ۱۶-۱۴).

اگر چه ترامادول نیز مانند اپیوئیدهای دیگر از طریق اتصال به گیرنده مو (μ) اثر ضددردی خود را اعمال می‌کند با این حال از طریق مکانیسم مهار باز جذب نروترانسمیترهای سروتونین ونورآدرنالین نیز اعمال اثر می‌کند (۸ و ۲۵). در این مطالعه شدت فاگوسیتوز در نمونه‌گیری اول در دو گروه ترامادول و سالین تقریباً مشابه ولی در نمونه‌گیری دوم در گروه سالین بیشتر از گروه ترامادول بود که دلیل آن مشخص نیست.

در نمونه‌گیری سوم به‌طور معنی‌داری فاگوسیتوز در گروه ترامادول بیشتر از گروه سالین بود (P<۰/۰۰۱) که نشان‌دهنده افزایش پاسخ ایمنی (حداقل در سطح بیگانه‌خواری) توسط ترامادول می‌باشد. مکانیسم دقیق این فرایند مشخص نیست و بررسی بیشتری را می‌طلبد. نمونه‌گیری چهارم و پنجم موش‌ها به‌دلیل اشکالات تکنیکی که شاید ناشی از نامناسب بودن آنتی‌بادی به‌کاررفته با RBC باشد، از نظر آزمایشی مردود و مخدوش بود که از محاسبات مطالعه حذف شدند.

نتیجه این مطالعه نشان داد ترامادول در بهبود پاسخ‌های ایمنی از جمله فاگوسیتوز تأثیر مثبت دارد و نه تنها به‌عنوان یک شبه اوپیوئید سیستم ایمنی را تضعیف نمی‌کند، بلکه به تقویت آن نیز کمک می‌نماید. در مقایسه با دیگر مخدرها ترامادول دارای کمترین عارضه از قبیل دپرشن تنفسی، تهوع، استفراغ، یبوست و خواب‌آوری می‌باشد که می‌تواند برای بیماران با سابقه اولسرپپتیک، آسم یا معتاد به مواد مخدر و بیمارانی که به‌مدت طولانی مسکن مصرف می‌کنند مفید باشد (۲۶).

با توجه به نتایج فوق پیشنهاد می‌شود: در موارد درد شدید به‌ویژه پس از عمل جراحی که استرس جراحی باعث تضعیف ایمنی می‌شود از ترامادول به‌عنوان آنالژزیک استفاده شود که اثرات تقویت‌کنندگی روی سیستم ایمنی دارد. در بیماران دچار نقص ایمنی نیز جهت تسکین درد، ترامادول بجای اوپیوئیدهای دیگر استفاده گردد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی مکانیسم‌های تأثیر ترامادول در تقویت سیستم ایمنی سلولی مورد بررسی قرار گیرد.

References:

1.Roy S, Ninkovic J, Banerjee S, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. J Neuroimmune Pharmacol 2011 DOI: 10.1007/s11481-011-9292-5.[ahead to print]
2.Madera-Salcedo IK, Cruz SL, Gonzalez-Espinosa C. Morphine decreases early peritoneal innate immunity responses in Swiss-Webster and balb/c mice through the inhibition of mast cell TNF-α release. J Neuroimmunol 2011; 232: 101-7.
3.Bosshart H. Morphine-mediated suppression of phagocytosis. Int Immunopharmacol 2010; 10: 264-5.
4.Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. J Neuroimmunol 1998; 15: 36-44.
5.Wang J, Barke RA, Charboneau R, et al. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to Streptococcus pneumoniae lung infection. J Immunol 2005; 174: 426-34.
6.Fecho K, Nelson CJ, Lysle DT. Phenotypic and functional assessments of immune status in the rat spleen following acute heroin treatment. Immunopharmacology 2000; 46: 193-207.
7.Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic tramadol with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. Br J Pharmacol 1992; 105: 147-51.
8.Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects of

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]

the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. Br J Pharmacol 1993; 108: 806-11.
9.Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung & Trevor's pharmacology. 6th ed. New ork: McGraw-Hill; 2002: p. 227-32.
10.Murthy BN, Pandya KS, Booker PD, et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. Br J Anaesth 2000; 84: 346-9.
11.Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of Tramadol. Drugs 1994; 47: 3-7.
12.Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of Tramadol. J Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923.
13.Gibson IP. Pharmakokinetics, efficacy and safety of analgesics with focus on tramadol Hcl. Am J Med 1995; 101: 475-535.
14.Liu Z, Gao F, Tian Y. Effects of morphine, fentanyl and tramadol on human immune response. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2006; 26: 478-81.
15.Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al. Effects of tramadol and its enantiomers on concanavalin-A induced proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin. Int J Immunopharmacol 1999; 21: 727-34.
16.Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, et al. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. J Neuroimmunol 2002; 129: 18-24.
17.Muller F, Rollag H, Froland SS. Nitroblue tetrazolium reduction in monocytes and monocyte-derived macrophages. Effect of oxidative burst stimulants and interferons.
APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica and Immunologica Scandinavica 1989; 97: 490-6.
18.Shirzad H, Shahrani M, Rafieian-Kopaei M. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. Int Immunopharmacol 2009; 9: 968-70.
19.Shirzadeh H, Clarke RC, Mcneil PH, Wang W, et al. An IL-3-Induced Splenic NC-1.1+Mast Cell Line Mediates Natural Cytotoxicity Independent of TNF-α Cell Immunol 1996; 174: 147-54.
20.Laurence DR, Bennett P, editors. Clinical Pharmacology. 6th ed. Singapore: Cherchill Livingston; 1987: p. 343-70.
21.Beilin B, Grinevich G, Yardeni IZ, et al. Tramadol does not impair the phagocytic capacity of human peripheral blood cells. Can J Anaesth 2005; 52: 1035-9.
22.Tsai YC, Won SJ. Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. Pain 2001; 92: 63-9.
23.Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, et al. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. Br J Pharmacol 1997; 121: 834-40.
24.Kohnke A, Maier C, Palm S, et al. In vitro investigations of the effect of morphine and its metabolites on the phagocytosis of peripheral mononuclear cells. Schmerz 1999; 13: 121-6.
25.Malik AA, Radhakrishnan N, Reddy K, et al. Morphine-induced macrophage apoptosis modulates migration of macrophages: use of in vitro model of urinary tract infection. J Endourol 2002; 16: 605-10.
26.Budd K. Pain management: is opioid immunosuppression a clinical problem?. Biomed Pharmacother 2006; 60: 310-7.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-03-29]