مطالعه اثر کلرفنیرامین داخل صفاقی بر پاسخ درد ناشی از فرمالین و ارتباط آن با سیستم اپیوئیدی در موشهای سوری

دکتر اسماعیل تمدنفرد[1]* دکتر علی مجتهدین[2]

دریافت مقاله: ۱۵ بهمن ماه ۱۳۸۲
پذیرش نهایی: ۱۲ آبان‌ماه ۱۳۸۳

هدف: مطالعه اثر تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرندهٔ H1 هیستامین) بر درد ناشی از فرمالین و ارتباط آن با سیستم اپیوئیدی در موشهای سوری.

طرح: مطالعه تجربی.

حیوانات: هفتاد و دو عدد موش سفید کوچک آزمایشگاهی نر با وزن بین ۲۶-۲۳ گرم.

روش: گذاشتن حیوانات در دستگاه آزمون فرمالین، تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ به حجم ۲۰ میکرولیتر با سوزن تزریقی شمارهٔ ۲۸، ثبت مدت زمان لیسیدن و گازگرفتن پنجه پای تزریق‌شده در بلوکهای زمانی ۵ دقیقه‌ای به مدت یکساعت، تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، کلرفنیرامین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بعد از مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و تزریق زیرجلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) قبل از کلرفنیرامین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن).

تجزیه و تحلیل آماری: آزمون تی- زوج، آنالیز واریانس یکطرفه با اندازه‌گیری مکرر، آزمون دانکن.

نتایج: تزریق کف پایی سالین نرمال پاسخ ضعیفی در پنج دقیقه اول و تزریق کفپایی فرمالین پاسخ درد دو مرحله‌ای (مرحله اول: ۵-۰ و مرحله دوم: ۴۰-۲۰ دقیقه پس از تزریق) ایجاد کردند. تزریقات داخل صفاقی کلرفنیرامین در مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، بدون ایجاد اثری بر درد مرحله اول، پاسخ درد مرحله دوم را کاهش دادند. بین اثر کاهشی آنها تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) پاسخ درد را در هر دو مرحله کاهش داد. تزریق کلرفنیرامین قبل از مرفین موجب تقویت اثر کاهش دهندهٔ درد مرفین شد. تزریق زیرجلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) موجب پایداری درد در هر دو مرحله شد و تزریق کلرفنیرامین بعد از نالوکسان بر تشدید درد ناشی از نالوکسان اثری نگذاشت.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج می‌توان مطرح نمود که کلرفنیرامین موجب کاهش درد التهابی (مرحله دوم درد فرمالینی) می‌شود در حالی‌که بر درد نوروژنیک (مرحله اول درد فرمالینی) اثری ندارد. بنابراین گیرنده H1 هیستامین ممکن است در درد التهابی نقش داشته باشد و بنظر می‌رسد که بین گیرنده H1 وسیستم اپیوئیدی احتمالاً ارتباطی وجود دارد و کاهش درد توسط آنتاگونیست‌های گیرنده H1 شاید وابسته به سیستم اپیوئیدی باشد. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۱۳۸۴، دوره ۶۰، شماره ۴، ۳۶۸-۳۶۳.

واژه‌های کلیدی: کلرفنیرامین، هیستامین، درد ناشی از فرمالین، مرفین، نالوکسان، موشهای سوری.

۱) گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه- ایران.
۲) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز- ایران.
*) نویسنده مسؤول: e_tamaddonfard@yahoo.com

Effect of Chlorpheniramine on Formalin-induced Pain in Mice : Its Relation with Opioid System

Tamaddonfard, E.[1], Mojtahedein, A.[2]

[1]Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia-Iran. [2]Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Islamic Azad University, Tabriz- Iran.

Objective: To investigate the effect of intraperitoneal injection of chlorpheniramine on formalin - induced pain and morphine analgesia.

Design: Experimental study.

Animals: Seventy - two male mice weighing between 23-26 gr.

Procedure: Animals were placed in the formalin test chambers. Intraplantar injection of formalin (20 l, 5%) with a 28-guage injection needle was performed. The durations of the licking and biting of the injected paw was measured every five min for 1h. Intraperitoneal injections of chlorpheniramine at doses of 5, 10 and 20 mg/kg, morphine (5 mg/kg) and subcutaneous injection of naloxone (5 mg/kg) were performed. Furthermore, Chlorpheniramine was also injected (i.p., 20 mg/kg) after morphine (i.p., 5 mg/kg) and before naloxone (s.c., 5 mg/kg).

Statistical analysis: One - way and repeated measures ANOVA and Duncan test.

Results: Intrapaw injection of normal saline induced a weak response only in the first five min. Formalin injection by the same route produced a biphasic pain response (first phase: 0-5 and second phase: 20-40 min after injection). Intraperitoneal injection of chlorpheniramine (5 , 10 and 20 mg/kg) without any effect on first phase, suppressed the second phase of pain. Morphine (i.p. 5mg/Kg) produced analgesia by reducing both phases of pain. Naloxone (s.c., 5mg/kg) did not change the formalin - induced pain. Chlorpheniramine injection after morphine potentiated the morphine analgesia, but it's injection before naloxone did not prevent the naloxone - induced hyperalgesia.

Conclusion: Based on the present results it is concluded that chlorpheniramine (H1 antagonist) produced antinociception in the second phase (inflammatory phase) of formalin - induced pain. Hence, H1 receptors may have a role in inflammatory pain. In this regard, antnociception induced by a H1 antagonist may be dependent on opioid system. ***J.Fac.Vet.Med. Univ. Tehran. 60,4:363-368,2005.***

Keywords: chlorpheniramine, histamine, formalin - induced pain, morphine, naloxone, mice.

Corresponding author's email:e_tamaddonfard@yahoo.com

جدول ۱- پاسخ درد (مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا بر حسب ثانیه) متعاقب تزریقات کف پایی سالین نرمال و فرمالین ۵ درصد در موشهای سوری.

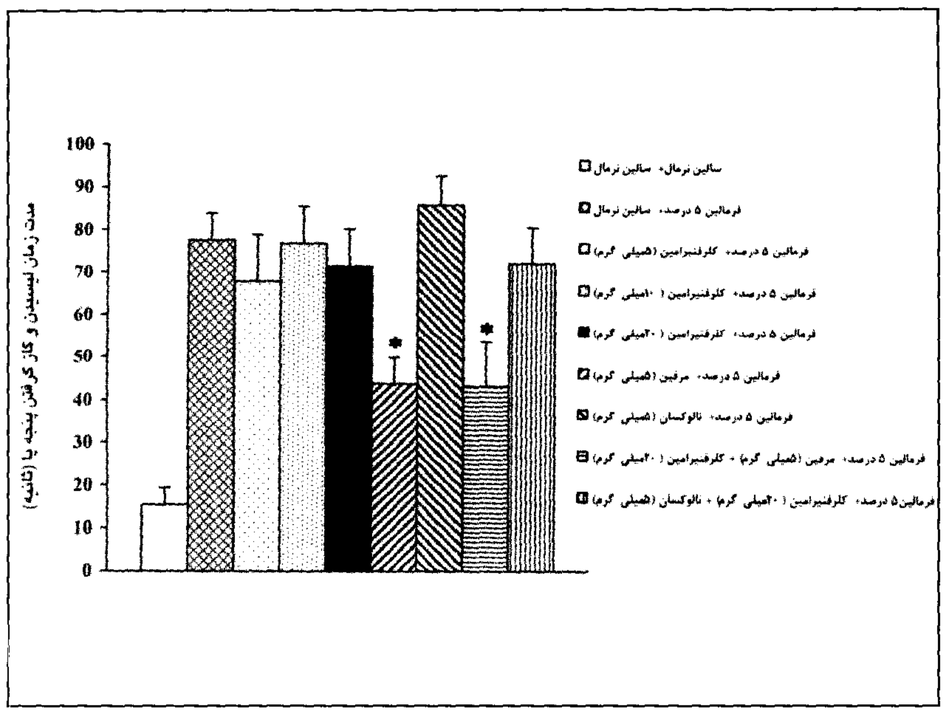
	بلوکهای ۵ دقیقه‌ای											
زمان / محلول تزریق شده کف پایی	۵ دقیقه اول	۵ دقیقه دوم	۵ دقیقه سوم	۵ دقیقه چهارم	۵ دقیقه پنجم	۵ دقیقه ششم	۵ دقیقه هفتم	۵ دقیقه هشتم	۵ دقیقه نهم	۵ دقیقه دهم	۵ دقیقه یازدهم	۵ دقیقه دوازدهم
سالین نرمال (20µl)	۱۵/۴* ± ۴/۱	۶ ± ۲/۳	۰ ± ۰	۰ ± ۰	۲/۴ ± ۱/۲	۳/۵ ± ۱/۸	۰ ± ۰	۰/۸ ± ۰/۳	۰ ± ۰	۰ ± ۰	۰/۹ ± ۰/۹	۰ ± ۰
فرمالین ۵درصد (20µl)	۷۷/۵*† ± ۶/۵	۱۶/۸ ± ۳	۱۰/۴ ± ۳/۲	۱۷† ± ۳/۶	۳۳/۸*† ± ۴/۲	۴۷/۶*† ± ۷/۴	۵۱/۴*† ± ۴/۹	۳۴/۵*† ± ۸/۵	۱۵/۵† ± ۵/۶	۱۰/۶ ± ۵/۷	۷/۱ ± ۴/۵	۳/۳ ± ۱/۷

*) در مقایسه با سایر ۵ دقیقه‌ها در هر گروه ($P<0/05$). *) در مقایسه با سالین نرمال ($P<0/05$). تعداد = ۸ موش در هر گروه.

اخیراً آنتی هیستامین‌ها بعنوان عوامل کاهش دهنده درد مورد توجه قرار گرفته‌اند چون برخی از آنتی هیستامین‌های مهار کننده گیرنده H1 هیستامین در مدلهای درمانگاهی و پیش درمانگاهی درد، اثر کاهش دهنده درد از خود نشان داده‌اند(۲۱). در موشهای رت تزریق داخل صفاقی مپیرامین (آنتاگونیست H1) موجب کاهش پاسخ در هر دو مرحله از درد ناشی از تزریق کف پایی فرمالین شده است در حالیکه تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (آنتاگونیست H2) بدون اثر بر مرحله اول، بطور نسبی پاسخ درد را در مرحله دوم درد فرمالینی کاهش داده است (۴). اثر کاهش دهنده درد متعاقب تزریق داخل صفاقی مقدار بالای سایمتیدین در مرحله دوم درد ناشی از فرمالین در موشهای سوری نیز گزارش شده است(۱). در مدل دیگری از ایجاد درد در انسان، متعاقب جراحی ناحیه دهان، تزریقات محیطی و قبل از جراحی ترفنادین (آنتاگونیست H1) و رانیتیدین (آنتاگونیست H2) تغییرات معنی‌داری در پاسخهای درد ایجاد نکردند(۵). متعاقب تزریقات زیر جلدی تری پلنامین، کلرفنیرامین، دیفن هیدرامین و سیکلیزین (آنتاگونیست‌های H1) و سایمتیدین و رانیتیدین (آنتاگونیست‌های H2)، تری پلنامین، کلرفنیرامین و سایمتیدین در مقادیر بالا موجب کاهش پاسخ درد در آزمون صفحه داغ در موشهای سوری شدند(۱۲). متعاقب استفاده از دیفن هیدرامین (آنتاگونیست H1) به روشهای دهانی، داخل وریدی و داخل نخاعی، به تنهایی و یا به همراه اپیوئیدها مطرح کرده‌اند که دیفن هیدرامین می‌تواند بعنوان یک داروی ضد درد مفید در درمان دردهای نوسی سپتیو و نوروپاتیک کاربرد داشته باشد(۲۴). در مطالعه پاسخ درد با آزمون تلنگردمی در موشهای سوری، تزریق داخل نخاعی هیستامین موجب افزایش شدت درد شده است و تزریق توأم کلرفنیرامین - هیستامین و نه سایمتیدین - هیستامین از افزایش درد ناشی از هیستامین جلوگیری کرده است(۲۳). برای ارزیابی اثر ضددردی آنتی هیستامینها، از تحریک کننده‌های گیرنده‌های (مثل مرفین) و k(مثل H۴۸۸، و U-50) استفاده و مشخص کرده‌اند که پیرپلامین (آنتاگونیست H1) بی‌دردی ناشی از مرفین و نه U-50,488H را تقویت کرده است(۲۵). از طرف دیگر تزریق قبلی نالوکسان (آنتاگونیست) اثر ضددردی تری پلنامین و کلرفنیرامین را در آزمون صفحه داغ موشهای سوری مهار کرده‌است(۱۲). از مرفین بعنوان یک داروی استاندارد در ارزیابی اثر کاهش دهنده و یا ضددرد سایر داروها استفاده می‌شود و از این نقطه نظر، داروی ضد درد ایده‌آل، دارویی است که اثر مشابه مرفین در آزمونهای درد ایجاد کند ولی اثرات جانبی اپیوئیدها از جمله یبوست، تضعیف تنفس، تحمل دارویی و اعتیاد را نداشته باشد(۶). با عنایت با یافته‌های فوق، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر داخل صفاقی کلرفنیرامین بر درد فرمالینی انجام شد و به منظور پی بردن به نقش گیرنده‌های H1 و سیستم اپیوئیدی در مکانیسم‌های درد، اثر کلرفنیرامین بر بی دردی ناشی از مرفین و تشدید درد ناشی از نالوکسان نیز بررسی شد.

مواد و روش کار

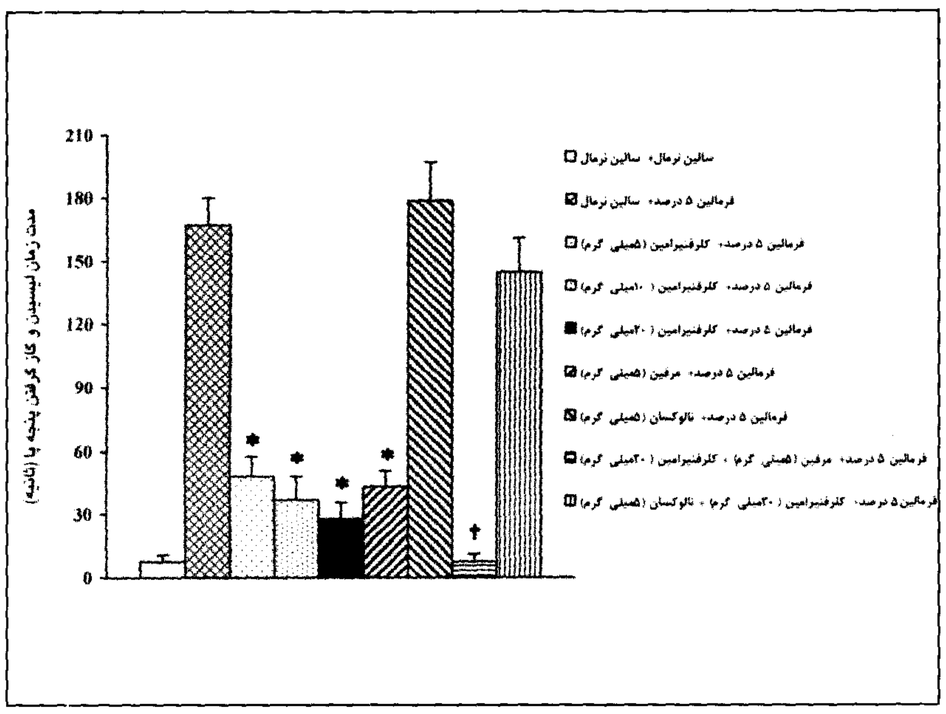
در این مطالعه از تعداد ۷۲ عدد موش سوری نر با وزن بین ۲۶-۲۳ گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی پیام مرند تهیه و در گروه‌های هشت تایی در قفسهای مخصوص پرورش موشهای سوری و در آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۳-۲۰ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. غذای پلتی استاندارد و آب به‌طور آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت. محلولها و داروهای استفاده شده در این تجربه شامل محلول سالین نرمال، آمپول سولفات مرفین، پودر کلرفنیرامین مالئات (مرک، آلمان) و پودر نالوکسان هیدروکلراید (تولیدارو، ایران) بودند. از سالین نرمال بعنوان کنترل، حلال و رقیق کننده داروها استفاده شد. تجربه حاضر در نه گروه هشت تایی موشهای سوری به ترتیب زیر انجام شد: در گروه اول تزریق داخل صفاقی سالین نرمال و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی سالین نرمال انجام شد. گروه دوم ابتدا تزریق داخل صفاقی سالین نرمال و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ را دریافت کردند. در گروههای سوم، چهام و پنجم ابتدا تزریقات داخل صفاقی کلرفنیرامین در



نمودار ۱- اثرات تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین، مرفین و زیر جلدی نالوکسان بر پاسخ مرحله اول (۵ دقیقه اول) درد ناشی از فرمالین درموشهای سوری.

***) در مقایسه با سایر گروهها (P<۰/۰۵)، تعداد = ۸ موش در هر گروه، مقدار داروهای تزریق شده بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.**

مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ انجام شد. در گروه ششم ابتدا تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین انجام شد. در گروه هفتم ابتدا نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به روش تزریق زیر جلدی و ۲۰ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ انجام شد. در گروه هشتم ابتدا تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین در مقدار ۲۰ میلی‌گرم به کیلوگرم وزن بدن، ۱۰ دقیقه بعد تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ و در گروه نهم ابتدا تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، ۱۰ دقیقه بعد تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ انجام شد. درد فرمالینی به روش زیر ایجاد و بررسی شد: حیوانات سه روز متوالی و هرروز ۳۰ دقیقه به منظور سازگاری آنها با روش کار و نیز برای به حداقل رساندن اثر عوامل کاهش دهنده درد مثل استرس محیط جدید (۲)، در دستگاه آینه درد قرار داده شدند. دستگاه آینه درد از سه قسمت: یک استوانه شیشه ای به قطر ۱۵ سانتیمتر، یک چهار چوب فلزی و یا چوبی شیاردار و یک آینه تشکیل شده است. دستگاه زمانی تکمیل و به کار گرفته شد که یکعدد شیشه در شیار چهارچوب، یکعدد آینه با زاویه 45° در داخل چهارچوب و استوانه شیشه‌ای بر روی چهارچوب قرار داده شدند. این دستگاه باعث مشاهده کامل سطح زیرین حیوان از آینه شد (۱). در روز سوم پس از سازگاری به دستگاه، از فرمالین ۵٪ به حجم ۲۰ میکرولیتر توسط سوزن تزریقی شماره ۲۸ به طور زیر جلدی در کف پای حیوان تزریق شد و مدت زمان لیسیدن و گازگرفتن پنجه پای تزریق شده بعنوان پاسخ درد در بلوک‌های زمانی ۵ دقیقه ای برای مدت یکساعت فیلمبرداری و سپس از روی فیلمها محاسبه شد. محاسبه پاسخ درد از روی فیلمها توسط افرادی انجام شد که از نحوه و نوع درمان موشها اطلاعی نداشتند. ثبت مدت زمان لیسیدن و گازگرفتن و یا نمره دادن به این پاسخ روش رایجتر از نمره‌دادن به رفتارهای مختلف نگهداشتن پا پس از تزریق



نمودار ۲- اثرات تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین، مرفین وزیرجلدی نالوکسان بر پاسخ مرحله دوم (دقایق ۴۰-۲۰) درد ناشی از فرمالین در موشهای سوری.

***) در مقایسه با سایر گروهها (P<۰/۰۵). در مقایسه با سایر گروهها بجز سالین نرمال+سالین نرمال (P<۰/۰۵)، تعداد = ۸ موش در هر گروه، مقدار داروهای تزریق شده بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.**

کف پایی فرمالین در موشهای سوری می‌باشد (۲۸، ۱). داده‌ها با روش‌های آماری آنالیز واریانس یکطرفه با اندازه گیری مکرر و آزمون دانکن تجزیه و تحلیل شدند (۲۰). داده ها در جدول و نمودارها بصورت s.e.mMean آورده شده و در سطح معنی دار P< ۰/۰۵ ارزیابی شده‌اند.

نتایج

تزریق کف پایی سالین نرمال به حجم ۲۰ میکرولیتر فقط در ۵ دقیقه اول پس از تزریق پاسخ ضعیفی از درد ایجاد کرد که البته نسبت به سایر ۵ دقیقه‌ها بطور معنی‌دار (P<۰/۰۵) افزایش نشان داد. در ۵ دقیقه‌های دوم، پنجم و ششم نیز پاسخ درد ایجاد شد ولی از نظر آماری با سایر پنج دقیقه‌ها بجز ۵ دقیقه اول پس از تزریق اختلاف معنی داری نداشتند. تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ به حجم ۲۰ میکرولیتر باعث بروز پاسخ معنی دار (P<۰/۰۵) در ۵ دقیقه های اول، پنجم، ششم، هفتم و هشتم شد. در ۵ دقیقه های دوم، چهارم و نهم نیز افزایش پاسخ درد بروز کرد ولی از نظر آماری معنی‌دار نبودند. در نتیجه با تزریق کف پایی فرمالین ۵٪ درد دو مرحله ای (مرحله اول ۵-۰ و مرحله دوم ۴۰-۲۰ دقیقه پس از تزریق) ایجاد شد (جدول ۱).

تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین در مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر پاسخ مرحله اول درد فرمالینی اثر نگذاشت. تزریق داخل صفاقی مرفین پاسخ مرحله اول درد را کاهش داد. تزریق زیر جلدی نالوکسان تغییر معنی‌داری در پاسخ مرحله اول درد فرمالینی ایجاد نکرد اگر چه به طور غیرمعنی‌دار آنرا افزایش داد. تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین قبل از تزریق داخل صفاقی مرفین تغییر معنی‌دار در مرحله اول درد ایجاد نکرد. تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین پس از تزریق زیر جلدی نالوکسان بر تشدید درد ناشی از نالوکسان اثر نگذاشت اگرچه آنرا بطور غیرمعنی‌داری کاهش داد (نمودار ۱).

تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین در مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش شدید و معنی‌دار ($P<0/05$) پاسخ مرحله دوم درد فرمالینی شد. تزریق داخل صفاقی مرفین موجب کاهش معنی‌دار ($P<0/05$) پاسخ مرحله دوم درد فرمالینی شد. تزریق زیرجلدی نالوکسان تغییر معنی‌داری در شدت پاسخ درد مرحله دوم ایجاد نکرد. تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین قبل از تزریق داخل صفاقی مرفین کاهش درد ناشی از مرفین را به‌طور معنی‌داری ($P<0/05$) افزایش داد بعبارت دیگر بی‌دردی ناشی از مرفین را تقویت کرد طوری‌که بین پاسخ درد مرحله دوم گروه اخیر با گروه دریافت کنندهٔ کف پایی سالین نرمال اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد. تزریق داخل صفاقی کلرفنیرامین پس از تزریق زیرجلدی نالوکسان تغییر معنی‌داری در افزایش درد ناشی از نالوکسان ایجاد نکرد اگرچه به طور غیر معنی‌داری آنرا کاهش داد (نمودار ۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق کف پایی فرمالین یک درد دو مرحله‌ای ایجاد کرد. مرحله اول آن بلافاصله پس از تزریق شروع و بمدت ۵ دقیقه ادامه یافت و مرحله دوم آن در دقایق ۴۰-۲۰ پس از تزریق فرمالین خود را نشان داد و بین دو مرحله مذکور، پاسخ درد کاهش پیدا کرد. در مطالعات مربوط به ایجاد و بررسی مکانیسم‌های درد، از تزریق فرمالین بعنوان یک ماده دردزا، در غلظت‌ها و حجم های مختلف (۱۰-۰/۰۱ درصد و ۱۰۰-۱۰ میکرولیتر) در قسمت‌های مختلف بدن به‌طور وسیعی در ایجاد مدلهای مختلف دردهای پیکری واحشایی استفاده شده است (۱،۹،۲۲،۲۸). در مطالعات مذکور پس از تزریق فرمالین در غلظت‌های ۲/۵ و ۵ درصد به حجم‌های ۲۰ و ۵۰ میکرولیتر در کف پای موشهای سوری و رت بروز واکنشهای درد به صورت دو مرحله‌ای گزارش شده‌است. مرحله اول بلافاصله پس از تزریق شروع و ۵ دقیقه بطول کشیده است و مرحله دوم آن از ۱۵ تا ۲۰ دقیقه پس از تزریق شروع و تا دقایق ۵۰-۳۵ پس از تزریق ادامه داشته است (۱،۹،۲۲، ۲۶،۲۸). با وجود این در حیواناتی مثل خرگوش و گوسفند پاسخ ناشی از تزریق فرمالین ۵ و ۱۰ درصد بصورت یک مرحله‌ای گزارش شده است (۳،۲۷). بهر حال درد دو مرحله‌ای ایجاد شده در مطالعه حاضر با مطالعات مذکور در موشهای سوری هم‌خوانی دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که گیرندهٔ H1 محیطی هیستامین در ایجاد واکنشهای درد التهابی و نه درد نوروژنیک نقش دارد چون آنتاگونیست آن (کلرفنیرامین) موجب تضعیف مرحله دوم (مرحله التهابی) و نه مرحله اول (مرحله نوروژنیک) درد ناشی از فرمالین شد. مشخص شده است که هیستامین توسط انواع مختلف سلولهای بدن شامل سلولهای ماست، بازوفیلها، پلاکتها، سلولهای شبه - آنتروکرومافین، سلولهای آندوتلیال و نورونها ساخته می‌شود و بعنوان یک پیامبر فیزیولوژیک در سراسر بدن عمل می‌کند (۸). هیستامین محیطی فیبرهای عصبی منتقل کننده درد را تحریک می‌کند، موجب آزاد شدن نوروپپتیدهای مربوط به درد می‌شود و در هنگام تزریق به پوست خارش و درد ایجاد می‌کند (۷،۲۱). حتی ردپای هیستامین در هرد و مرحله درد ناشی از تزریق کف پایی فرمالین ۱ درصد در موشهای رت پیدا شده است (۱۹). بر اساس مطالعات انجام شده و با استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامین مطرح کرده‌اند که گیرنده H1 هیستامین در واکنشهای موضعی، انتقال و درک درد نقش دارد. تزریق توأم پیریلامین و یا مکلیزین (آنتاگونیست‌های H1) همراه با فرمالین ۱ درصد پاسخ درد را در هر دو مرحله یک و دو درد فرمالینی کاهش داده است و تزریق پیریلامین در حدود ۱۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین، مرحله دوم درد را به شدت مهار کرده است و عنوان کرده‌اند که هیستامین به عنوان یک میانجی التهابی از طریق گیرنده H1 در ایجاد رفتار درد فرمالینی در هر دو مرحله نقش دارد (۱۹). البته تزریق کف پایی هیستامین موجب ایجاد یک پاسخ رفتاری نسبتاً ضعیف می‌شود و می‌تواند نشان دهنده این موضوع باشد که پاسخهای درد ایجاد شده متعاقب تزریق کف پایی فرمالین فقط با آزاد شدن هیستامین درون زاد انجام نمی‌گیرد (۱۱). تزریق داخل صفاقی پیریلامین موجب کاهش واکنشهای درد در آزمون صفحه داغ موشهای سوری شده است (۲۵). تزریق زیرجلدی مپیرامین (آنتاگونیست H1) موجب کاهش درد در آزمونهای صفحه داغ و انقباض شکم موشهای سوری و فشار بر پنجه پا در رت شده است در حالی‌که تزریق زیرجلدی ۲-۳-تری‌فلوئورومتیل‌فنیل هیستامین (آگونیست H1) از کاهش درد ناشی از مپیرامین جلوگیری کرده است و مطرح کرده‌اند که فعال کردن گیرنده H1 حساسیت به تحریکات دردزا را افزایش می‌دهد (۱۴). با تزریق داخل صفاقی ترکیب ReN1869 (آنتاگونیست H1) در آزمونهای شیمیایی درد شامل تزریقات کف پایی فرمالین و کاپسایسین و تزریق داخل صفاقی فنیل کینون و نه آزمونهای حرارتی درد مثل صفحه داغ و تلنگردمی کاهش درد مشاهده شده است. همچنین داروی مذکور در کاهش التهاب ناشی از هیستامین و یا تحریک آنتی‌دورومیک عصب بسیار موثرتر از التهاب ناشی از کاراجینان عمل کرده است (۱۷). متعاقب تزریق کف پایی کلرفنیرامین (آنتاگونیست H1) و سایمتیدین (آنتاگونیست H2) در موشهای رت در حدود ده روز پس از ایجاد ضایعه در عصب سیاتیک، تشدید درد حرارتی و مکانیکی کاهش یافته است و نتیجه گرفته‌اند که هیستامین در تشدید درد نوروپاتیک با اثر مستقیم بر گیرنده‌های درد ممکن است نقش داشته باشد (۲۹). تزریق هیستامین به کف پای موشهای رت بیهوش موجب افزایش فعالیت الکتریکی نورونهای عقده ریشه پشتی شده است و پیش تزریق با مپیرامین از افزایش فعالیت الکتریکی نورونهای مذکور جلوگیری کرده است (۷). در موشهای سوری که ژن مسئول سنتز گیرنده H1 آنها حذف شده است پاسخهای درد کمتری را در آزمونهای صفحه‌داغ، تلنگردمی، فشاربردم، عقب‌کشیدن پنجه‌پا، فرمالین، کاپسایسین و انقباض شکم نشان داده‌اند و مطرح کرده‌اند که گیرنده H1 هیستامین در گرفتن، انتقال و درک دردهای پیکری و احشایی نقش مهمی دارد (۱۵). علیرغم ایجاد واکنشهای درد متعاقب تزریقات موضعی و داخل نخاعی هیستامین و اثر کاهش دهنده درد مهارکننده‌های H1 آن پس از تزریقات موضعی و داخل نخاعی، در مورد اثرات هیستامین و آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های آن پس از تزریق

بداخل بطنهای مغز گزارشهای متفاوتی ارائه شده است. تزریق داخل بطن مغزی هیستامین و ۲-متیل هیستامین (آگونیست H1) موجب کاهش درد ناشی از تزریق کف پایی کاراجینان شده‌اند(۱۶). از طرف دیگر متعاقب فعال کردن گیرنده‌های H1 مرکزی هیستامین با تزریق داخل بطن مغزی ۲ و ۳-تری فلوئورومتیل‌فنیل هیستامین (آگونیست H1) در آزمونهای درد صفحه داغ و فشار بر پنجه پا افزایش پاسخ درد مشاهده شده است(۱۴). مهار کردن گیرنده‌های H1 مرکزی هیستامین با ReN1869 (قابل عبور از سد خونی - مغزی) در آزمونهای شیمیایی، و نه در آزمونهای حرارتی درد، کاهش درد ایجاد کرده است (۱۷). بعبارت دیگر در اعضاء محیطی و نخاع، آنتاگونیست‌های H1 از درد ناشی از هیستامین جلوگیری می‌کنند در حالی‌که در مغز، آنتاگونیست‌های H1 با عمل کاهش دهنده درد هیستامینی یا مخالفت می‌کنند و یا اثری مشابه هیستامین تولید و یا بدون اثر می‌باشند.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر مشخص شد که با فعال کردن سیستم اپیوئیدی توسط مرفین کاهش درد فرمالینی و با مهار کردن گیرنده اپیوئیدی توسط نالوکسان تشدید درد فرمالینی ایجاد شد. مرفین و اپیوئیدهای وابسته از سالها قبل بعنوان داروهای کاهش درد در انواع مختلف دردها بکار رفته و می‌روند اگر چه در درد نوروپاتیک توانایی اثر آنها کاهش می‌یابد. این داروها از طریق گیرنده عمل می‌کنند و نالوکسان که یک آنتاگونیست گیرنده است از اثر کاهش دهنده درد مرفین و تا حدودی سایر اپیوئیدها جلوگیری می‌کند(۱۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثر کاهش دهنده درد مرحله دوم ناشی از مرفین توسط کلرفنیرامین تقویت شد و کلرفنیرامین از تشدید درد ناشی از نالوکسان جلوگیری نکرد. در همین رابطه مشخص شده است که کاهش درد ناشی از مرفین در آزمون صفحه داغ موشهای سوری بوسیله کلرفنیرامین و تری پلنامین تقویت شده است و آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی (نالوکسان) از کاهش درد ناشی از کلرفنیرامین و تری پلنامین جلوگیری کرده است (۱۲). براساس مطالعه‌ای مشخص شده است که آنتاگونیست‌های H1شامل پیریلامین، دیفن هیدرامین، سیکلیزین، کلرفنیرامین و بنزهیدرامین بطور مستقیم موجب کاهش درد می‌شوند و یا بطور غیرمستقیم از طریق فعال کردن سیستم اپیوئیدی، کاهش درد ایجاد می‌کنند. بعنوان مثال بی‌دردی ناشی از مرفین توسط پیرپلامین تقویت شده است در حالی‌که تزریق داخل صفاقی استامیزول (آنتاگونیست H1) که به سختی از سدخونی - مغزی عبور می‌کند بربی‌دردی ناشی از مرفین در آزمون صفحه داغ در موشهای سوری تأثیری نگذاشته است(۲۵). در خاتمه بر اساس نتایج بدست آمده در این مطالعه و مقایسه آنها با مطالعات دیگران می‌توان مطرح نمود که گیرنده‌های H1 در ایجاد واکنشهای درد التهابی نقش دارند و آنتاگونیست‌های گیرنده H1 می‌توانند بعنوان عوامل ضد درد مورد توجه قرار بگیرند. اثر کاهش درد برخی از آنتاگونیست‌های H1 با واسطه‌گری سیستم اپیوئیدی به انجام می‌رسد البته این احتمال وجود دارد که بخشی از اثر کاهش دهنده درد آنتاگونیست‌های H1 ناشی از ایجاد حالت تسکینی باشد چون آنتی هیستامینهای کلاسیک مثل پرومتازین، کلرفنیرامین، دیفن هیدرامین می‌توانند تسکین و خواب‌آلودگی ایجاد کنند (۱۸). موضوع جالبتر اینکه در بکارگیری در از مدت دیفن هیدرامین، پرومتازین و پیریلامین در آزمونهای صفحه داغ و انقباض شکم مشخص شده است که برخلاف مرفین، باکلوفن و اکسوترمورین، تحمل به داروهای آنتی هیستامین در حیوان ایجاد نشده است (۱۰).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقایان رضی بهاورنیا و مهدی هراثی کارشناسان آزمایشگاه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز قدردانی و تشکر می‌گردد.

References

۱. تمدنفرد. ا.، مجتهدین، ع. (۱۳۸۳): اثر تزریق داخل صفاقی سایمتیدین بر پاسخ درد ناشی از فرمالین در موشهای سوری. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران (زیر چاپ).

2. Abbott, F. V., Bonder, M. (1997): Options for management of acute pain in the rat. Vet. Rec., 140: 553-557.
3. Aloisi, A. M., Lupo, C. and Carli, G. (1993): Effects of formalin - induced pain on exploratory behaviour in rabbits. Neuroreport 4: 733-742.
4. Ashmavi, H. A., Chambergo, F. S., Palmeira, C. C. A. and Posso, I, P, (2003): The effects of pyrilamine and cimetidine on mRNA C-Fos expression and nociceptive flinching behavior in rats. Anesth. Analg. 97: 541-546.
5. Bertold, C. W., Dionne, R. A. (1993): Clinical evaluation of H1 - receptor and H2 - receptor antagonists for acute postoperative pain. J. Clin. Pharmacol., 33: 944-948.
6. Bonica, J. J. (1992): Pain research and therapy: history, current status and future goals. In: Animal pain, Short, C. E. and Poznak, A. V. (Editors), Churchill Livingstone , New York, USA, PP: 1-30.
7. Carstens, E. (1997): Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous of histamine, capsaicin and other irritants. J. Neurophysiol., 77: 2499-2514.
8. Dell Valle, J., Gantz, I. (1997): Novel insights into

19. Parada, C. A., Tambeli, C. H., Cunha, F. Q. and Ferreira, S. H. (2001): The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin - induced nociception. Neurosci. 102: 937-944.
20. Phillips, D. S. (1978): Basic statistics for health sciences students. W. H. Freeman and Company, New York, PP; 86-97.
21. Raffa, R. B. (2001): Antihistamines as analgesics. J. Clin. Pharmacol. Ther., 28: 81-85.
22. Ren, K., Dubner, R. (1999): Inflammatory models of pain and hyperalgesia. Inst. Lab. Anim. Res. J., 45: 111-118.
23. Sakurada, S., Ortito, T., Sakurada, C., Sato, T., Hayashi, T., Mobarakeh, J. I. And Sakurada, T. (2002): Possible involvement of tachykinin NK1 and NMDA receptors in histamine - induced hyperalgesia in mice. Eur. J. Pharmacol., 434: 29-34.
24. Santiago - Palma, J., Fischberg, D., Korrick, C., Khjainova, N. and Gonzales, G. (2001): Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. J. Pain Symptom. Manage., 22: 699-703.
25. Suzuki, T., Takamori, K., Takahashi, Y., Naria, M., Misawa, M. and Onodera, K. (1993): The differential effects of histamine receptor antagonists on morphine - and U-50, 488H - induced antinociception in the mouse. Life Sci., 54: 203-211.
26. Tamaddonfard, E., Rahimi, S. (2004): Central effect of histamine and peripheral effect of histidine on the formalin - induced pain response in mice. Exp. Clin. Pharm. Physiol., 31: 518-522.
27. Tamaddonfard, E., Roshanimeydan, M. and Dejhbakhsh, A. (2003): Behavioural responses associated with formalin injection into the ear of sheep and rabbits. Ind. J. Anim. Sci., 73: 1245-1246.
28. Tjolsen, A., Berge, O. G., Hunskaar, S., Rosland, J. H. and Hole, K. (1992): The formalin test: an evaluation of the method. Pain 51: 5-17.
29. Zuo, Y., Perkins, N. M., Tracey, D. J. and Geczy, C. L. (2003): Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. Pain 105: 467-479.

histamine H2 receptor biology. Am. J. Physiol., 273: G987 - G996.
9. Dubner, R., Ren, K. (1999): Assessing transient and persistent pain in animals. In: Txtbook of pain, Wall, P.D., Melzack, R. eds., 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc, PP: 359-369.
10. Ghelardini, C., Galeotti, N. and Bartolini, A. (1998): No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H1 antagonists. Life Sci., 63: PL 317-322.
11. Hong, Y., Abbott, F. V. (1994): Behavioural effects of intraplantar injection of inflammatory mediators in the rat. Neurosci., 63: 827-836.
12. Leza, J.C., Lizasoain, I. And Lorenzo, P. (1990): H1 - and H2 - histmine receptor blockers and opiate analgesia in mice. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 12: 671-678.
13. MacPherson, R. D. (2000): The pharmacological basis of contemporary pain management. Pharmacol. Ther., 88: 163-185.
14. Malmberg. A.P., Lamberti, C., Ipponi, A., Brtolini,. A. and Schunack, W. (1998): Evidence for hypernociception induction following histamine H1 receptor activation in rodents. Life Sci., 63: 463 - 476.
15. Mobarakeh, J. I., Sakurada, S., Katsuyama, S., Kutsuwa, M., Atsuo, K., Watanabe, T. and Yanai, K. (2000): Role of histamine H1 receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. Eur. J. Pharmacol., 391: 81-89.
16. Netti, C., Sibilia, V., Guidobono, F., Villani, P., Pecile, A. and Braga, P. C. (1994): Evidence for an inhibitory role of central histamine on carrageenan - induced hyperalgesia. Neuropharmacol., 33: 205-210.
17. Olsen, U. B., Eltrop, C., Ingvardsen, B. K., Jorgensen, T. K., Lundback, J. A., Thomsen, C. and Hansen, A., J. (2002): Ren 1869, a novel tricyclic antihistamine, is active against neurogenic pain and inflammation. Eur. J. Pharmacol., 435: 43-57.
18. Orthen - Gambil, N. (1988): Antihistaminic drugs increase feeding, while histidine suppresses feeding in rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 31: 81-86.