اثر تزریق داخل صفاقی سایمتیدین بر پاسخ درد ناشی از فرمالین در موشهای سوری

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

دریافت مقاله :۱۴ اردیبهشت ماه ۱۳۸۲
پذیرش نهایی :۲۱ دی ماه ۱۳۸۲

هدف: مطالعه اثر محیطی سایمتیدین بر پاسخ درد ناشی از فرمالین و همچنین تأثیر آن بر اثر ضددردی مورفین 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، تزریقات داخل صفاقی سایمتیدین (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بعد از مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و قبل از سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن). تزریق کف پایی فرمالین ۵ درصد به حجم ۲۰ میکرولیتر با سرنگ شماره ۲۸، ثبت مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پای تزریق شده در فواصل زمانی ۵ دقیقه‌ای به مدت یکساعت.

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

نتایج: تزریق کف پایی سالین نرمال پاسخ ضعیفی در پنج دقیقه و تزریق کف پایی فرمالین پاسخ درد دو مرحله‌ای (مرحله اول: ۵-۰ و مرحله دوم: ۴۰-۲۰ دقیقه) پس از تزریق ایجاد کردند. تزریق داخل صفاقی سایمتیدین در مقادیر ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اثر نگذاشت و سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بدون اثر بر مرحله اول، پاسخ درد مرحله دوم را کاهش داد. تزریق داخل صفاقی مرفین پاسخ درد را در هر دو مرحله کاهش داد. تزریق سایمتیدین قبل از مرفین بر کاهش درد ناشی از مرفین اثری نگذاشت. تزریق زیر جلدی نالوکسان موجب پایداری درد در مرحله اول و دوم شد. تزریق سایمتیدین بعد از نالوکسان در مرحله اول درد اثر نکرد ولی درد مرحله دوم را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج می‌توان چنین مطرح نمود که سایمتیدین (آنتاگونیست گیرنده H_2 هیستامین) موجب کاهش درد التهابی (مرحله دوم درد فرمالینی) و نه درد نوروژنیک (مرحله اول درد فرمالینی) می‌شود پس گیرنده H_2 هیستامین ممکن است در درد التهابی نقش داشته باشد و به نظر می‌رسد که بین گیرنده H_2 و سیستم اپیوئیدی در مکانیسم‌های درد التهابی احتمالاً ارتباطی وجود ندارد. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۳)، دوره ۵۹، شماره ۴، ۳۷۸-۳۷۳.

واژه‌های کلیدی: سایمتیدین، درد فرمالینی، مرفین، نالوکسان، موشهای سوری.

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

The effect of intraperitoneal injection of cimetidine on pain response induced by formalin in mice

Tamaddonfard. E.[1] Mojtehedain, A[2] ,
[1]Dapartment of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Urmia, Urmia-Iran. [2]Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Objective : To investigate the peripheral effect of cimetidine on formalin induced pain and morphine analgesia.

Design : Experimental study.

Animals : A total of 72 male mice weighing between 23-26 gr.

Procedure : The animals placed in the formalin test chambers. Intraperitoneal (IP).injections of cimetidine at dose rates of 5, 10 and 20 mg/Kg, morphine (5 mg/Kg) and cimetidine (20 mg/Kg) before morphine (5 mg/Kg), Subcutaneus(SC). injection of naloxone (5 mg/Kg) alone or before (IP). injection of cimetidine(20 mg/Kg) were performed. Following intraplantar injection of formalin (20 μ l, 5%) with a 28-guage syringe, the paw licking and biting durations as pain response were measured at five minutes intervals for total 1 hour.

Statistical analysis : Paired t-test, one way and repeated measures ANOVA and duncan test.

Results : Intrapaw injection of normal saline induced pain at 0-5 minutes after injection. Formalin injection by the same route produced biphasic pain response (first phase: 0-5 and second phase : 20-40 min after injection)(IP). injection of cimetidine at dose rates of 5 and 10 mg/Kg had no effect, and cimetidine (20 mg/Kg) without any effect on first phase, reduced the second phase of pain (IP). injection of morphine produced analgesia by reducing the first and second phases and total 1h of pain response. Cimetidine (20 mg/Kg) injection before morphine (5 mg/Kg) had no effect on morphine analgesia injection (SC) of naloxone (5 mg/Kg) didn't changed the formalin induced pain phases. Cimetidine injection after naloxone without any effect on first phase, reduced the second phase of noloxane hyperalgesia.

Clinical implication : By the present study it is concluded that cimetidine (histamine H_2 antagonist) produced an analgesic effect on inflammatory but not on neurogenic phase of formalin-induced pain. Then, histamine H_2 receptor may be involved in flammatory pain. It seems that in pain mechamisms, there may be not a relationship between H_2 receptor and opiate system. ***J.Fac.Vet.Med.Univ.Tehran. 59,4:373-378,2004.***

Key words : Cimetidine, Formalin-induced pain, Morphine, Naloxon, Mice.

Corresponding author's email :e_tamaddonfard@yahoo.com

نگرشهای جدید در کشف داروهای ضد درد با عوامل کولینرژیک، مهار کننده های سیکلوکسی ژناز ۲، اپیوئیدهای مؤثر بر گیرنده های اختصاصی، آنتاگونیست های پپتیدی، ترکیبات مؤثر بر کانال های یونی، آنتاگونیست های گیرنده NMDA، آگونیست های GABA (Gamma-aminobutyric acid)، عوامل شبه ترامادول و غیره سرو کار دارد (۱۲، ۶). علیرغم پیشرفتهای بسیار زیاد، از مرفین به عنوان یک داروی استاندارد در ارزیابی داروهای ضددرد استفاده می شود و داروی ضد درد ایده آل دارویی است که اثر شبه مرفین را در آزمونهای درد ایجاد کند ولی اثرات جانبی اپیوئیدها از جمله یبوست، تضعیف تنفس، تحمل داروئی و اعتیاد را نداشته باشد (۲). اخیراً به آنتی هیستامین ها به عنوان فاکتورهای ضد درد توجه شده است و در همین رابطه مطرح کرده اند که برخی از آنتی هیستامین ها بویژه آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامین در مدل های پیش درمانگاهی و درمانگاهی درد اثر ضد درد ایجاد کرده اند (۲۰). از نقش آنتاگونیست های گیرنده H_2 در پاسخهای درد گزارشهای مختلفی ارائه شده است. زولانتیدین، آنتاگونیست H_2 عبور کننده از سد خونی - مغزی، در آزمونهای Tail flick و Hot plate اثر کاهش دهنده درد ایجاد نموده و در آزمون Tail flick اثر ضد درد مرفین را تخفیف داده است (۱۶). از طرف دیگر سایمتیدین و زولانتیدین با کاهش درد ناشی از استرس مخالفت کرده اند (۲۶). به علاوه تزریق زیرجلدی سایمتیدین اثر ضد درد ایجاد کرده ولی بی دردی ناشی از مرفین را تغییر نداده است در حالی که رانیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H_2) بی دردی اپیوئیدی را تضعیف کرده است (۱۱). یافته های مذکور نشان دهنده دخالت گیرنده های H_2 هیستامین در مکانیسم های درد می باشند. بنابراین، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات محیطی سایمتیدین بر درد فرمالینی انجام شد. در ضمن به منظور پی بردن به نقش گیرنده های H_2 و سیستم اپیوئیدی در مکانیسم های درد، اثر سایمتیدین بر بی دردی ناشی از مرفین و ثبات درد 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 گروه های هشت تایی در قفسهای مخصوص پرورش موشهای سوری در آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۳-۲۰ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. غذای پلتی استاندارد و آب به طور آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت. محلولها و داروهای استفاده شده در این تجربه شامل محلول سالین نرمال، آمپول سولفات مرفین، پودر سایمتیدین هیدروکلراید (مرک، آلمان) و پودر نالوکسان هیدروکلراید (تولیدارو، ایران) بود. از سالین نرمال به عنوان کنترل، حلال و رقیق کننده داروها استفاده شد. تجربه حاضر در دو مرحله انجام شد: در مرحله اول برای ایجاد و بررسی درد فرمالینی، تعداد ۸ موش ابتدا سالین نرمال و ۲۴ ساعت بعد فرمالین به روش تزریق کف پایی دریافت کردند. در مرحله دوم از تعداد ۸ گروه ۸ تایی موشهای سوری استفاده شد. در گروه اول ابتدا تزریق داخل صفاقی سالین نرمال و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین انجام شد. در گروه های دوم، سوم و چهارم ابتدا سایمتیدین در مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به روش داخل صفاقی و ۱۵ دقیقه بعد فرمالین به روش کف پایی تزریق شد. در گروه پنجم تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و ۱۵ دقیقه بعد تزریق کف پایی و در گروه ششم ابتدا تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و ۲۰ دقیقه بعد تزریق کف پایی فرمالین انجام شد. در گروه هفتم ابتدا تزریق داخل صفاقی سایمتیدین در مقدار ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱۵ دقیقه بعد تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و ۱۵ دقیقه بعد از آن تزریق کف پایی فرمالین انجام شد. در گروه هشتم ابتدا تزریق زیر جلدی نالوکسان، ۲۰ دقیقه بعد تزریق داخل صفاقی سایمیتدین و ۱۵ دقیقه بعد از آن تزریق کف پایی فرمالین انجام شد.

ایجاد و بررسی درد فرمالینی به صورت زیر انجام گرفت: حیوانات سه روز متوالی و هر روز ۳۰ دقیقه در دستگاه آینه درد قرار داده شدند. این عمل به منظور سازگاری حیوانات با روش کار و کاهش عوامل استرس زا انجام شد (۱). دستگاه آینه درد از یک استوانه شیشه ای به قطر ۱۵ و ارتفاع ۳۰ سانتیمتر، یک صفحه شیشه ای یک چهارچوب فلزی و یا چوبی تشکیل شده است. در داخل چهارچوب یک آینه با زاویه ۴۵ درجه قرار داده می شود. طرز قرار گرفتن آینه باعث مشاهده رفتارهای حیوان متعاقب تزریق کف پایی فرمالین و یا سایر مواد دردزا از آینه می شود. در روز سوم پس از سازگاری، فرمالین ۵ درصد به حجم ۲۰ میکرولیتر توسط سرنگ شماره ۲۸ به طور زیرجلدی در کف پای حیوان تزریق شد و مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پای تزریق شده به عنوان پاسخ درد در فواصل زمانی ۵ دقیقه ای برای مدت یکساعت فیلمبرداری و سپس از روی فیلم ها به وسیله کرونومتر بر حسب ثانیه تا یک دهم ثانیه محاسبه شد. ثبت مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن و یا نمره دادن به این پاسخ نسبت به روش نمره دادن به رفتارهای مختلف نگهداشتن پا پس از تزریق کف پایی فرمالین در موشهای سوری رایجتر است (۲۵). داده ها در مرحله اول با آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر و آزمون دانکن و آزمون تی - زوج و در مرحله دوم با آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون دانکن تجزیه و تحلیل شدند (۱۹). در جدول و نمودارها داده ها به صورت Mean±SEM آورده شده و در سطح معنی دار $P<0/05$ ارزیابی شده اند.

نتایج

تزریق کف پایی سالین نرمال به حجم ۲۰ میکرولیتر فقط در ۵ دقیقه اول پس از تزریق پاسخ درد ایجاد کرد البته در ۵ دقیقه دوم، سوم، چهارم و نهم نیز افزایش پاسخ مشاهده شد ولی از نظر آماری معنی دار نبودند. تزریق

کف پایی فرمالین ۵ درصد به حجم ۲۰ میکرولیتر باعث بروز پاسخ درد در ۵ دقیقه های اول، پنجم، ششم، هفتم و هشتم شد. در ۵ دقیقه های دوم، سوم و نهم نیز افزایش پاسخ درد بروز کرد ولی از نظر آماری معنی دار نبود در نتیجه توسط فرمالین درد دو مرحله‌ای (مرحله اول ۵-۰ و مرحله دوم ۴۰-۲۰ دقیقه پس از تزریق) ایجاد شد. پاسخ درد در مدت یکساعت پس از تزریق فرمالین نسبت به تزریق سالین نرمال افزایش شدید را نشان داد (جدول ۱).

تزریق داخل صفاقی سایمتیدین در مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بر پاسخ درد مرحله اول اثر نگذاشت. تزریق داخل صفاقی مرفین پاسخ درد مرحله اول را کاهش داد. تزریق زیر جلدی نالوکسان در پاسخ مرحله اول درد تغییر معنی داری ایجاد نکرد. تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) قبل از تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، تغییر معنی داری در کاهش درد ناشی از مرفین ایجاد نکرد. تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) پس از تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) پایداری درد ناشی از نالوکسان را کاهش نداد (نمودار ۱).

تزریق داخل صفاقی سایمتیدین در مقادیر ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تغییری در پاسخ مرحله دوم درد ایجاد نکرد ولی در مقدار ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن آنرا کاهش داد. تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) مرحله دوم درد را شدیداً کاهش داد. تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) قبل از تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به طور غیرمعنی‌داری از کاهش درد ناشی از مرفین جلوگیری کرد. تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) موجب پایداری درد در مرحله دوم شد و تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) پس از نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) از پایداری درد ناشی از نالوکسان جلوگیری کرد (نمودار ۲).

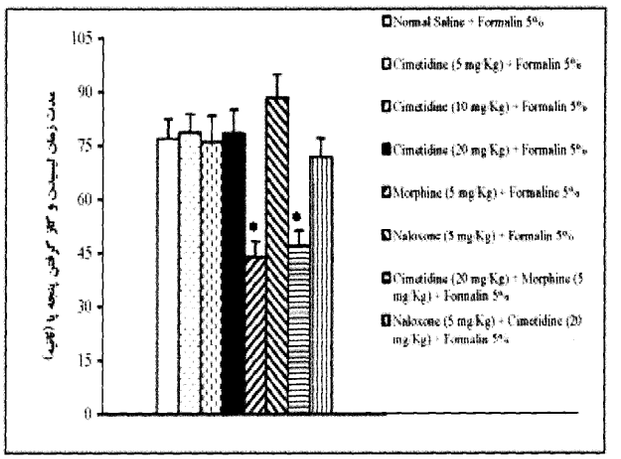
تزریق داخل صفاقی سایمتیدین در مقدار ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بر پاسخ درد یکساعت پس از تزریق اثر نگذاشت در حالی که سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) آنرا کاهش داد. تزریق داخل صفاقی مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) موجب کاهش شدید پاسخ درد در یکساعت پس از تزریق فرمالین شد. تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) قبل از مرفین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بر کاهش درد فرمالینی ناشی از مرفین اثر نگذاشت. تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) موجب افزایش پاسخ درد در مدت یکساعت پس از تزریق شد و تزریق داخل صفاقی سایمتیدین (۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) پس از تزریق زیر جلدی نالوکسان (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) افزایش درد ناشی از نالوکسان را کاهش داد (نمودار ۳).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که تزریق کف پایی فرمالین یک درد دو مرحله‌ای ایجاد کرد. مرحله اول آن بلافاصله پس از تزریق شروع و به مدت پنج دقیقه ادامه پیدا کرد و مرحله دوم آن در دقایق ۴۰-۲۰ پس از تزریق فرمالین خود را نشان داد و بین دو مرحله مذکور، پاسخ درد کاهش یافت. در مطالعات مربوط به ایجاد و بررسی مکانیسم‌های درد، از فرمالین به عنوان یک ماده دردزا در غلظت و حجمهای مختلف (۱۰-۰/۰۱ درصد، ۱۰۰-۱۰ میکرولیتر) با تزریق در قسمتهای مختلف بدن به طور وسیعی در ایجاد مدل‌های مختلف دردهای پیکری و احشایی استفاده شده است (۲۵، ۲۱، ۷). در مطالعات مذکور پس از تزریق فرمالین در غلظت‌های ۲/۵ و ۵ درصد و به حجمهای ۲۰ و ۵۰ میکرولیتر در موشهای سوری ورت بروز واکنشهای درد به صورت دو مرحله‌ای گزارش شده است. مرحله اول بلافاصله پس از تزریق شروع و ۵ دقیقه به طول 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 (۲۵، ۲۱، ۷). بدین ترتیب درد دو مرحله‌ای ایجاد شده در مطالعه حاضر با مطالعات مذکور همخوانی دارد.

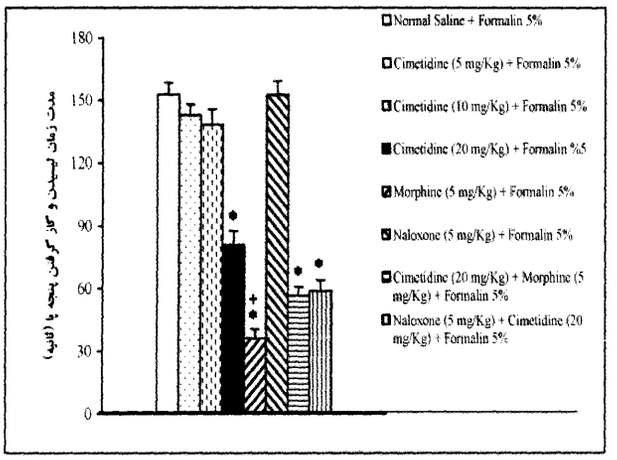
نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که گیرنده H_2 محیطی هیستامین در ایجاد واکنشهای درد التهابی و نه درد نوروژنیک نقش دارد چون آنتاگونیست آن (سایمتیدین) موجب تضعیف مرحله دوم (مرحله التهابی) و نه مرحله اول (مرحله نوروژنیک) درد ناشی از فرمالین شد. از طرف دیگر چون سایمتیدین بر بیدردی ناشی از مرفین اثری نگذاشته و تشدید درد ناشی از نالوکسان را کاهش داد بنابراین گیرنده H_2 محیطی هیستامین به طور مستقل از سیستم اپیوئیدی در مکانیسم‌های درد می تواند نقش داشته باشد. مشخص شده است که هیستامین توسط انواع مختلف سلولهای بدن شامل سلولهای ماست، بازوفیل‌ها، پلاکت‌ها، سلولهای شبه آنتروکرومافین، سلولهای آندوتلیال و نورون ها ساخته می شود و به عنوان یک پیامبر فیزیولوژیک در سراسر بدن عمل می‌کند (۵). هیستامین محیطی، فیبرهای عصبی منتقل کننده درد را تحریک می‌کند، موجب آزاد شدن نوروپپتیدهای مربوط به درد می شود و در هنگام تزریق به پوست خارش و درد ایجاد می‌کند (۲۰، ۴). در حالیکه هیستامین نورونی مغز در تنظیم مرکزی بسیاری از اعمال فیزیولوژیک بدن نقش دارد (۳) و در ارتباط با درک درد به عنوان یک میانجی کاهش دهنده درد عمل می‌کند (۱۳). اثرات محیطی و یا مرکزی هیستامین از طریق سه نوع گیرنده H_1، H_2 و H_3 آن به انجام می رسد (۲۳). در مطالعات فارماکولوژیک با استفاده از آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های هیستامین مشخص شده است که اثر ضد درد مرکزی هیستامین از طریق گیرنده H_2 و H_3 به انجام می رسد و فعال کردن گیرنده‌های H_1 موجب افزایش درد می شود (۲۲، ۱۴، ۹).

با استفاده از آگونیست‌ها (۴-متیل هیستامین، دیمایپریت، آمتامین و ایمپرومیدین) و آنتاگونیست ها (بوریمامید، سایمیتدین، رانیتیدین، تیوتیدین و فاموتیدین) مشخص کرده‌اند که گیرنده محیطی H_2 در اعمالی



نمودار ۱- اثرات تزریق داخل صفاقی سایمتیدین و مرفین و زیرجلدی نالوکسان بر پاسخ مرحله اول (دقایق ۵-۰) درد (مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا) ناشی از تزریق کف پایی فرمالین ۵ درصد در موشهای سوری.

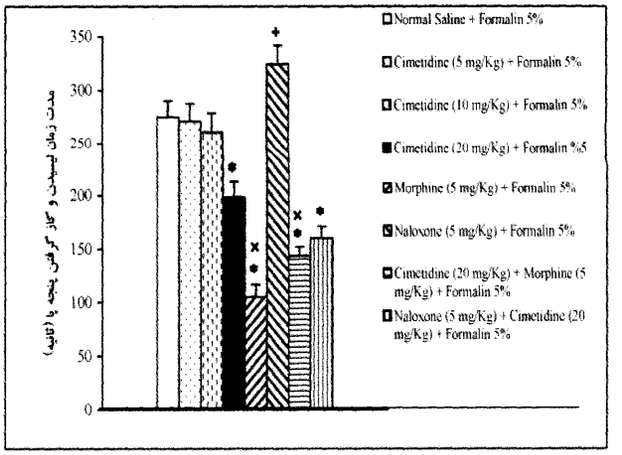
*) در مقایسه با سایر گروه‌ها ($p<0/05$).



نمودار ۲- اثرات تزریق داخل صفاقی سایمتیدین و مرفین و زیرجلدی نالوکسان بر پاسخ مرحله دوم (دقایق ۴۰-۲۰) درد (مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا) ناشی از تزریق کف پایی فرمالین ۵ درصد در موشهای سوری.

*) در مقایسه با سایر گروه‌ها ($p<0/05$).

+) در مقایسه با سایمتیدین ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ($p<0/05$).



نمودار ۳- اثرات تزریق داخل صفاقی سایمتیدین و مرفین و زیرجلدی نالوکسان بر پاسخ درد (مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا) در مدت یکساعت پس از تزریق کف پایی فرمالین ۵ درصد در موشهای سوری.

*) در مقایسه با سایر گروه‌ها ($p<0/05$).

+) در مقایسه با سایر گروه‌ها ($p<0/05$).

×) در مقایسه با سایمتیدین ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ($p<0/05$).

نظیر شلی عضلات صاف عروق و راههای هوایی، تنظیم اثرات کرونوتروپ و اینوتروپ به ترتیب در دهلیز راست و عضلات بطن قلب، مهار پاسخ شیمیوتاکسی بازوفیلی، تمایز سلولهای لوکمیک پرومیلوسیتی به گرانولوسیت‌های بالغ، تنظیم حرکات و ترشحات دستگاه گوارش دخالت می‌کند (۵). در ارتباط با نقش گیرنده‌های محیطی و مرکزی H_2 هیستامین در مکانیسم‌های درد گزارشهای مختلفی ارائه شده است. تزریق زیرجلدی زولانتیدین بر پاسخ درد در میمون اثر نگذاشته است (۱۰). در یک مطالعه دیگر تزریق زیرجلدی زولانتیدین در رت اثر ضددرد متوسط در آزمون Hot plate و اثر ضد درد ملایم در آزمون Tail flick ایجاد کرده است (۱۵). همچنین با تزریق زیرجلدی مقادیر زیادی از سایمتیدین اثر ضددرد آن در آزمون Hot plate گزارش شده است (۱۱). از طرف دیگر در آزمون Hot plate موشهای رت، تزریق داخل بطن مغزی دیماپریت و ۴-متیل هیستامین (آگونیست‌های گیرنده H_2) و سایمتیدین موجب افزایش آستانه درد شده‌اند در حالی که تزریق فاموتیدین به روش داخل بطن مغزی اثر نگذاشته است و پیشنهاد کرده‌اند که اثر کاهش دهنده درد توسط سایمتیدین با مهار گیرنده‌های H_2 هیستامین ارتباط ندارد (۱۷). از طرف دیگر تزریق داخل بطن مغزی دیماپریت موجب مهار پردردی ناشی از تزریق کف پایی کاراژینان شده است (۱۸). تفاوت اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامین در یافته‌های مذکور می‌تواند با نوع درد تجربی ایجاد شده و مکانیسم‌های آن ارتباط داشته باشد به هر حال در مطالعه حاضر سایمتیدین که توانایی عبور آن از سد خونی - مغزی بسیار کم است (۲۴) موجب کاهش پاسخ درد التهابی شده است.

با ارزیابی تداخل عمل گیرنده‌های محیطی و مرکزی H_2 هیستامین و سیستم اپیوئیدی مشخص شده است که با تغییر دادن میزان فعالیت گیرنده‌های H_2 هیستامین، عمل سیستم اپیوئیدی تغییر می‌کند. زولانتیدین اثر مخالف بر ضد درد ناشی از مرفین در آزمونهای Hot plate و Tail flick در رت ایجاد کرده است (۱۶) اما رانیتیدین اثری بر بیدردی حاصل از مرفین در آزمون Hot plate نگذاشته است که علت آنرا توانایی بسیار کم آن در عبور از سد خونی - مغزی ذکر کرده‌اند (۲۴). نتیجه مشابهی از تزریق سایمیتدین در مطالعه حاضر نیز به دست آمده است. در مطالعه دیگری تزریق زیرجلدی دیماپریت موجب تقویت بی‌دردی ناشی از استرس مقید کردن شده است و تزریق زیرجلدی سایمتیدین و زولانتیدین با کاهش درد ناشی از استرس مخالفت کرده‌اند (۲۶). در آزمون Hot plate تزریق تیوتیدین (آنتاگونیست H_2) پاسخ کاهش درد ناشی از مرفین را در ۱۵-۱۰ دقیقه پس از تزریق تخفیف داده ولی در دقایق ۳۰-۲۰ پس از تزریق آن را تقویت نموده

جدول ۱ - پاسخ درد ناشی از تزریقات کف پایی سالین نرمال و فرمالین ۵ درصد در موشهای سوری (بر اساس میانگین و خطای معیار مدت زمان لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا بر حسب ثانیه)

زمان (دقیقه پس از تزریق) / ماده تزریق	۰-۵	۵-۱۰	۱۰-۱۵	۱۵-۲۰	۲۰-۲۵	۲۵-۳۰	۳۰-۳۵	۳۵-۴۰	۴۰-۴۵	۴۵-۵۰	۵۰-۵۵	۵۵-۶۰	۰-۶۰
تزریق کف پایی سالین نرمال (۲۰میکرولیتر)	۱۷/۱*±۵/۴	۸/۳±۲/۶	۳/۹± ۳/۱	۴/۹± ۲/۷	۰/۵±۰/۵	۰± ۰	۰± ۰	۰/۶±۰/۶	۳/۸± ۱/۹	۱/۶± ۱/۳	۰/۴±۰/۴	۰± ۰	۴۱ ± ۴/۵
تزریق کف پایی فرمالین ۵ درصد(۲۰میکرولیتر)	۷۵/۶۰*±۶	۱۷/۱±۳/۶	۷±۲/۵	۱۳/۸±۵/۳	۳۸/۸+*±۳/۵	۴۲/۳+*± ۵/۹	۴۳/۸+*±۳/۶	۳۳/۴+*±۵/۸	۱۶/۳± ۵/۵	۳/۴± ۲/۲	۶/۱± ۲/۳	۱/۴± ۱/۴	۲۹۸/۸± ۱۵/۲

*) در مقایسه با سایر ۵ دقیقه ها در هر گروه ($p<۰/۰۵$).

+) در مقایسه با سالین نرمال ($p<۰/۰۵$)، $n=۸$.

است (۸). در یک مطالعه دیگر اثر پایداری درد ناشی از نالوکسان با تزریق مرکزی آنتاگونیست‌های H_2 مهار شده است و مطرح کرده‌اند که اثر مرکزی هیستامین در کاهش درد از طریق گیرنده H_2 می‌تواند مستقل از سیستم اپیوئیدی انجام گیرد (۹). در مطالعه حاضر تزریق محیطی سایمتیدین اثری بر بی‌دردی ناشی از مرفین نگذاشته است و پایداری درد ناشی از نالوکسان را کاهش داده است که نشان می‌دهد گیرنده H_2 احتمالاً مستقل از سیستم اپیوئیدی عمل می‌کند.

در خاتمه می‌توان چنین مطرح نمود که گیرنده H_2 هیستامین در بروز پاسخ درد در مرحله دوم درد فرمالینی (مرحله التهابی) و نه در مرحله اول آن (درد نوروژنیک) نقش دارد از طرف دیگر بین گیرنده‌های H_2 و سیستم اپیوئیدی احتمالاً ارتباطی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

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

References

1. Abbot, F. V. and Bonder, M. (1997): Options for management of acute pain in the rat. *Vet. Rec., 140: 553-557.*
2. 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.
3. Brown, R. E., Stevens, D. R. and Hass H. L. (2001): The physiology of brain histamine . *Prog. Neurobiol., 63: 637-672.*
4. Carstens, E. (1997): Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous of histamine, capsaicin and other irritants. *J. Neurophysiol., 77: 2499-2514.*
5. Del Valle, J. and Gantz, I. (1997): Novel insights into histamine H_2 receptor biology. *Am. J. Physiol., 273: G 987- G996.*
6. Dray, A. and Urban, L. (1996): New pharmacological strategies for pain relief. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36: 253-280.*
7. Dubner, R. and Ren, K. (1999): Assessing transient and persistent pain in animals. In: Textbook of pain. Wall P. D, Melzack, R. eds, 4th ed. Philadelpia: Chruchill Livingstone Inc, PP: 359-369.
8. Hough, L. B. and Nalwalk, J. W. (1992): Modulation of morphine antinociception by antagonism of H_2 receptors in the periaqueductal gray. *Brain Res., 588: 58-66.*
9. Hough, L. B., Nalwalk, J. W., Barnes, W. G., Leurs, R., Timmerman, H. and Wetland, M. (2000): A third life of burimamide: discovery and characterization of a novel class of non-opoid analgesics drived from histamine

antagonists. *Ann. N. Y. Acad. Sci., 909: 25-40.*

10. Hough, L. B., Nalwalk, J. W. and Battles, A.H. (1990): Zolantidine-induced attenuation of morphine antinociception in rhesus monkeys. *Brain Res., 526: 153-155.*

11. Leaz, J. C., Lizasoain, I. and Lorenzo, P. (1990): H_1 and H_2 histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 12: 671-678.*

12. MacPherson, R. D. (2000): The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol. Ther., 88: 163-185.*

13. Malmberg – Aeillo, P., Lamberti, C., Ghelardini, C., Giotti, A. and Bartolini, A. (1994): Role of histamine in rodent antinociception. *Br. J. Pharmacol., 111: 1269-1279.*

14. Molmberg – Aiello, P., Lamberti, C., Ipponi, a., Bartolini, A. and Schunack, W. (1998): Evidence for hypernociception induction following H_1 receptor activation in rodents. *Life Sci., 63: 463-476.*

15. Nalwalk, J. W. and Hough, L. B. (1995): Importance of histamine H_2 receptors in restraint – morphine interactions. *Life Sci., 57: 153-158.*

16. Nalwalk, J. W., Koch, J. E., Barke, K. E., Bondar, R. J. and Hough, L. B. (1995): Modulation of morphine antinociception by the brain – penetrating H_2 antagonist zolantidine: detailed characterization in five nociceptive test systems. *Pharmacol. Biochem. Behav., 50: 421-429.*

17. Netti, C., Guidoboni, F., Sibilia, V. Villa, I., Cazzamlli, e. and Pecile, A. (1988): Central effects of histamine H_2 receptor agonists and antagonists on nociception in the rat. *Agents Actions, 23: 247-249.*

18. Netti, C., Sibilia, V., Guidoboni, 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.*

19. Phillips, D. S. (1978) : Basic statistics for health science students. W. H. Freeman and Company, New York, PP: 89-97.

20. Raffa , R . B . (2001) : Antihistamines as analgesics. *J. Chin. Parmacol. Ther., 28: 81-85.*

21. Ren, K. and Dubner, R. (1999): Inflammatory models of pain and hyperalgesia. *Inst. Lab. Anim. Res. J. 45: 111-118.*

22. Rouleau, A., Garborg, M., Ligneau, X., Mantion, C., Stark, H. and Schwartz, J. C. (1997): Bioavailability, antinociception and antiinflammatory properties of BP 2-94, a histamine H_3 receptor agonist prodrug. *J. Pharmacol. Exp. Ther., 281: 1085-1094.*

23. Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H. and Ruat, M. (1991): Histaminergic Transmission in mammalian brain. *Physiol. Rec.,71: 1-51.*

24. Suzuki, T. Takamori, K. Takahashi, Y., Narita, 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.*

25. 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.*

26. Wong, J. C. (1999): Further study on the effects of histamine H_2 receptor agonist and antagonists on restraint – induced antinociception in mice. *Methods Find Exp. Clin. Phamacol., 21: 403-407.*