

تغییر احساس درد مزمن در اثر بلوک سیستم کولینرژیک

رامین حاجی خانی^{۱*}، محمدرضاحیم نژاد^۱

۱- گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج

*نویسنده مسئول: hajikhani@Kiau.ac.ir



سال اول، شماره چهارم، پائیز ۱۳۸۹

صفحات ۲۲۹-۲۳۳

چکیده

ناقلین عصبی متعددی در فرآیند حس درد و پردازش آن در سیستم عصبی نقش دارند. ولی نقش سیستم کولینرژیک در این زمینه به خوبی بررسی نشده است. به منظور بررسی اثر ترکیبات آنتی کولینرژیک بر درد، تاثیر تجویز آتروپین به روش داخل صفاقی (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موش های نر و ماده بر احساس درد مزمن از طریق آزمون فرمالین مطالعه گردید. نتایج بدست آمده در این آزمایش نشان داد که موش های نر دریافت کننده آتروپین نسبت به گروه شاهد آستانه درد بالاتری داشتند. ضمناً نتایج این آزمایش در گروه ماده ها نیز افزایش معنی دار آستانه درد را نسبت به گروه شاهد ماده نشان می دهد. اثر تسکین دردی آتروپین در بین موش های نر و ماده گروه آزمون تفاوت معنی داری نداشت. یافته های این پژوهش نشانگر آن است که ترکیبات آنتی کولینرژیک مانند آتروپین می توانند میزان درد مزمن را کاهش دهند.

واژه های کلیدی: درد مزمن، آنتی کولینرژیک، آتروپین



JOURNAL OF VETERINARY CLINICAL RESEARCH

J.Vet.Clin.Res 1(4)229-233 2010

Alteration of chronic pain sensation due to the blocking of the cholinergic system

Hajikhani R. ^{1*}, Rahimnejad M.R. ¹

1. Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Karaj Branch, Iran.

**Corresponding author: hajikhani@kiau.ac.ir*

Numerous neurotransmitters are responsible for in sensation and process of pain in the nervous system. But the role of cholinergic system has not been properly studied. Thus in order to study the cholinergic antagonistic effects in pain, the effect of atropine (10 mg/ kg/IP) on **chronic** pain, has been studied on male and female mice by intraplantar injection of 2.5% formalin (Formalin test).

The results obtained indicated that male mice treated by atropine had a higher pain threshold in comparison to the reference group. In the meantime, this test in the female reference group showed a significant increase in the threshold of pain. No Significant difference has been shown between male and female experimental groups.

The findings of this research indicated that anticholinergic compounds, such as atropine can reduce **chronic** pain.

Key Words: *chronic pain, anticholinergic, atropine*

مقدمه

رفتارهای دردناک موشها در اثر تزریق فرمالین (+۳ لیسیدن و گاز گرفتن پای تزریق شده، +۲ عدم تماس پا با کف قفس، +۱ پا مختصری با کف قفس تماس داشته، ۰ پای تزریقی وضعیت عادی داشته باشد) قابل ثبت میباشد که در طی ۶۰ دقیقه و در فاصله‌های زمانی هر ۵ دقیقه یک بار اندازه‌گیری شده و میانگین نمرات داده شده مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱).

گروه‌های مورد مطالعه به قرار زیر است:

- ۱- موشهای نر گروه شاهد که برای آنها تزریق سرم فیزیولوژی و تست فرمالین انجام شد.
 - ۲- موشهای نر گروه آزمایش که برای آنها تزریق آتروپین و تست فرمالین انجام شد.
 - ۳- موشهای ماده گروه شاهد که برای آنها تزریق سرم فیزیولوژی و تست فرمالین انجام شد.
 - ۴- موشهای ماده گروه آزمایش که برای آنها تزریق آتروپین و تست فرمالین انجام شد.
- اطلاعات مربوط به هر کدام از موش‌ها در جداول جداگانه‌ای ثبت شده و یافته‌ها پس از پایان آزمایشها مورد بررسی‌های آماری قرار گرفت. برای تحلیل آماری داده‌های فوق از آزمون آماری t استفاده گردید.

نتایج

نتایج بدست آمده در این پژوهش نشان می‌دهد که میانگین آستانه درد مزمن در گروه آزمون نر بالاتر از گروه شاهد نر می‌باشد. یعنی موشهای نر دریافت کننده آتروپین نسبت به موشهایی که فقط سرم فیزیولوژی دریافت کرده بودند به طور معنی داری حس درد مزمن پایین‌تری داشتند (۰/۰۰۰۱ < a).

همچنین بر اساس این نتایج میانگین آستانه درد مزمن در گروه آزمون ماده بالاتر از گروه شاهد ماده می‌باشد. یعنی موشهای ماده دریافت کننده آتروپین نسبت به موشهایی که فقط سرم فیزیولوژی دریافت کرده بودند حس درد مزمن

اهمیت مطالعه و بررسی سازوکارهای دخیل در فرایند بروز و احساس درد از آن رو است که شناخت و مدیریت درد بخش عمده‌ای از فعالیت‌های جاری طب دامی و انسانی را تشکیل می‌دهد. قسمت زیادی از مطالعات مربوط به نقش سیستم‌های نوروترانسمیتری در احساس درد تا کنون به بررسی سیستم اپیوئیدی معطوف گردیده و به نقش سایر نوروترانسمیترها به ویژه سیستم کولینرژیک چندان پرداخته نشده است. با این وجود نتایج پاره‌ای مطالعات که در سالهای اخیر با تمرکز بر بررسی ارتباط احتمالی میان عملکرد سیستم کولینرژیک و احساس درد به عمل آمده است بیانگر شواهد قابل توجهی مبنی بر نقش این سیستم در پردازش درد می‌باشد (۴ و ۵ و ۶).

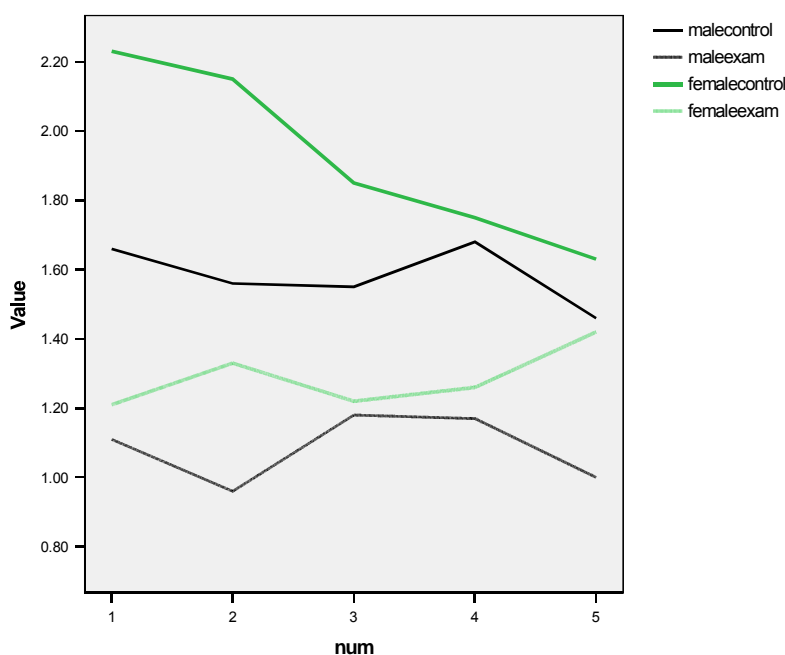
پژوهش حاضر به منظور شناخت هرچه بهتر تاثیر آنتاگونیست‌های آنتی کولینرژیک موسکارینی (آتروپین) بر درد مزمن و مکانیسم‌های دخیل در آن انجام گرفته است.

مواد و روشها

این مطالعه‌ی تجربی بر ۲۰ موش آزمایشگاهی آلبینو نر و ماده با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم انجام شد. موش‌ها تحت شرایط چرخه روشنایی - تاریکی (۱۲:۱۲ ساعت) و درجه حرارت ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد نگهداری و به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. برای بررسی احساس درد در همه‌ی گروه‌ها از آزمون فرمالین استفاده شد. در این روش ۵۰ میکرو لیتر فرمالین با غلظت ۲/۵ درصد به ناحیه قدامی کف پای خلفی به آرامی تزریق شد و حرکات حیوان به مدت ۶۰ دقیقه هر ۵ دقیقه یک بار ثبت و به رفتار آن نمره داده شد. حیوانات هر دو گروه در محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند و پس از انطباق کامل با آن، آستانه‌ی درد مزمن در گروه شاهد اندازه‌گیری شد و در گروه آزمون نیز همین عمل پس از تجویز داروی سولفات آتروپین به روش داخل صفاقی با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم انجام گرفت.

نر گروه شاهد نسبت به موش‌های ماده گروه شاهد میزان کمتری از درد را حس کرده اند. این تفاوت در سطح ۰/۱۳۰ = a معنی دار است. درحالی‌که تفاوت معنی داری میان درد مزمن حس شده در گروه های نر و ماده آزمایش مشاهده نگردید. مقایسه امتیاز بدست آمده از میزان احساس درد مزمن در گروه موش‌های نر و ماده شاهد و آزمایش در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

پایین تری داشتند که در سطح $a = 0/01$ معنی دار است. جهت مطالعه اثر تفاوت‌های جنسی بر میزان درد مزمن احساس شده میان گروه موش‌های شاهد نر و ماده و گروه‌های آزمایش نر و ماده مقایسه آماری انجام گردید. بر اساس مقایسه بعمل آمده میان گروه‌های نر و ماده شاهد تفاوتی معنی دار از نظر میزان حس درد مزمن مشاهده گردید. در این آزمون موش‌های



نمودار ۱- مقایسه میانگین‌های میزان احساس درد در گروه‌های شاهد و آزمایش نر و ماده

احشایی و حاد را در موش آزمایشگاهی و رت کاهش داد. بر اساس این نتایج، مکانیسم احتمالی خاصیت تسکین دردی آتروپین به اثر آن بر گیرنده‌های پیش سیناپسی موسکاربینی نسبت داده شده و گیرنده MI موسکاربینی را در این فرایند دخیل دانسته اند (۳).

تیتگات (۲۰۰۷) عملکرد هیوسین بوتیل بروماید را به عنوان یک ترکیب آنتی کولینرژیک بر دردهای احشایی و کرامپهای احشایی بررسی نموده است. وی با تاکید بر اثربخشی مناسب این ترکیب بر اینگونه دردها، این توانایی را ناشی از میل ترکیبی بالای آن با گیرنده‌های موسکاربینی در طول لوله گوارش و همچنین اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی که منجر

بحث

پژوهش حاضر نتایج پژوهش‌های پایه و بالینی متعدد، مبنی بر خاصیت تسکین دردی ترکیبات آنتی کولینرژیک را در دردهای مزمن با ضریب اطمینان بالایی تایید می‌نماید. جرال‌دینی و همکاران (۱۹۹۹) به روش Invivo و Invitro اثر تسکین دردی آتروپین را بررسی نمودند. در مطالعه Invitro غلظت پایین آتروپین انقباض ناشی از تحریک الکتریکی و نیکوتین در ایلئوم کوچک هندی را افزایش داد اما در غلظت‌های بالا انقباض ناشی از تحریک الکتریکی و دارویی مانند نیکوتین را مهار نمود (۳).

در مطالعه Invivo تجویز داخل بطن مغزی آتروپین درد

Pharmacol EXP ther, 266(1) 329-38.

6- Lagrasso, M., Nadeson, R., Goodchild, C., (2002) The spinal antinociceptive effects of cholinergic drugs in rats: receptor subtypespecificity in different nociceptive tests , BMC pharmacol, (2) 20-9.

7- Sandyk, R., (1986) Anticholinergic-induced analgesia: possible role for the cholinergic system in abnormal sensory symptoms in Parkinson's, disease Post grad Med J, (62) 749-751.

8- Tytgat, Guido, (2007) Hyoscine Butylbromide, A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain, Drugs, (67) 1343-57.

به ایجاد اثر بلوک گانگلیون می شود، می داند (۸).

آگاروال و همکاران (۲۰۰۸) اثر تجویز وریدی داروی فوق الذکر را به عنوان مسکن دردهای زایمانی مورد مطالعه قرار داده و در نتایج خود تسکین درد معنی دار و چشمگیری را در اکثر بیماران گزارش نموده اند. این محققین در توجیه یافته‌های خود، خواص مثبت تجویز این دارو در خلال زایمان را به مهار انتقال عصبی کولینرژیک در گانگلیونهای پاراسمپاتیکی که بخشی از مسیرهای انتقال درد محیطی را شامل می‌شوند، نسبت داده اند (۲).

ساندیک (۱۹۸۶) با تجویز بنزهگزول که یک داروی آنتاگونیست موسکارینی است درد بیماران پارکینسونی را تسکین داد و بر اساس این یافته احتمال نقش داشتن سیستم کولینرژیک در تسکین درد را مطرح نمود (۷).

در مجموع و بر اساس نتایج بدست آمده از این پژوهش می‌توان گفت آتروپین به عنوان یک ترکیب پاراسمپاتولیتیک می‌تواند خاصیت تسکین دردی داشته باشد.

منابع

۱. واعظ مهدوی، م.ر. (۴۷۳۱)، دیباچه‌ای بر روش شناسی مطالعات و پژوهشهای درد، دانشگاه شاهد، صفحه: ۸۴-۱۴
- 2- Aggarwal, P., Zutshi, V., Batra, S., (2008) Role of hyoscine N-butyl bromide (HBB, buscopan®) as labor analgesic. Indian J Med Sci (62) 179-84.
- 3- Ghelardini.C, Malmberg, A.P., et al, (1990) Investigation into atropine-induced antinociception, Br. J.Pharmacol, (101) 49-55.
- 4- Grant, G.J., piskoun, B., Bansinath, M., (2002) Intrathecal administration of liposomal neostigmine prolongs analgesia in mice, acta anaesthesiologica Scandinavica , (46) 90-6.
- 5- Iwamoto, E.T., (1993) Characterization of the antinociception produced by intrathecally administered muscarinic agonists in rats “ J