

اثرات ضد دردی کلرفنیرامین در بیهوشی موش صحرایی با ترکیب آسپرومازین - کتامین

نویسندگان:

شاهین حاجی قهرمانی*، علی مجتهدین^۱، وحید غریب خواجه^۱

۱- گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی مغان، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 14, No.3, Fall 2016

چکیده:

مقدمه: اخیراً آنتی‌هیستامین‌ها به‌عنوان عوامل بی‌درد مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی فعالیت بی‌دردی کلرفنیرامین در طی بیهوشی با ترکیب آسپرومازین-کتامین و انجام عمل جراحی در موش صحرایی بود.

روش کار: تعداد ۲۰ سر موش صحرایی بالغ به‌صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول، کلرفنیرامین و ۳۰ دقیقه بعد آسپرومازین - کتامین تزریق شد. در گروه دوم، ابتدا نرمال سالین و سپس ترکیب آسپرومازین - کتامین تزریق شد. ارزیابی رفلکس‌های درد از طریق آزمون فشردن پنجه پا، دم و واکنش موش صحرایی به عمل لاپاراتومی در طی بیهوشی انجام شد. زمان القاء بیهوشی، طول دوره بیهوشی سبک، زمان بیهوشی جراحی، مدت‌زمان راه رفتن، تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: طول مدت بیهوشی سبک در گروه ۲ کوتاه‌تر از گروه ۱ بود ($P < 0/05$). رتبه درد لاپاراتومی در گروه اول و دوم از نظر آماری تفاوت معناداری داشتند و در گروه ۱ کمتر بود. رفلکس درد فشردن پنجه پا و دم بین دو گروه تفاوت معناداری نشان ندادند. ضربان قلب موش‌های صحرایی تفاوت آماری معناداری را در مقایسه با یکدیگر نشان نداد.

نتیجه‌گیری: کلرفنیرامین به‌عنوان یک داروی پیش بیهوشی با ترکیب آسپرومازین-کتامین در موش صحرایی بیهوشی متعادل مناسبی را القاء می‌کند بدین ترتیب، کلرفنیرامین در ترکیب با آسپرومازین - کتامین می‌تواند در موش صحرایی به‌عنوان یک ماده پیش بیهوشی برای اعمال جراحی استفاده شود.

واژگان کلیدی: کلرفنیرامین، آسپرومازین، کتامین، بیهوشی، موش صحرایی، بی‌دردی

Pars J Med Sci 2016; 14 (3):19-25

مقدمه:

بازاری می‌کند. شواهد زیادی وجود دارد که هیستامین نقش مهمی در واکنش‌های آلرژیک و التهابی دارد [۲]. هیستامین در پاسخ به بسیاری از شرایط آلرژیک پوستی نقش مهمی دارد. این ماده در تحریک شرایط انبساط رگ‌های خونی و افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها اهمیت دارد [۱]. گیرنده‌های H_1 مرکزی محل اصلی برای اثرات آرام‌بخشی آنتی‌هیستامین‌هاست [۳]. هیستامین اثرات بیولوژیکی خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های اختصاصی موجود روی غشای سلول اعمال می‌کند. تاکنون چهار گیرنده متفاوت برای هیستامین شناسایی شده که به نام‌های گیرنده‌های H_1 ، H_2 ، H_3 و H_4 هیستامینی نام‌گذاری شده‌اند. این گیرنده‌ها در پاسخ به هیستامین از بافت‌های

هیستامین یکی از مونوآمین‌ها است که به‌عنوان میانجی عصبی یا تنظیم‌کننده عصبی در مغز پستانداران شناخته شده است [۱]. این ماده با وسیع‌ترین گستره فعالیت در شرایط مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی از جمله تکثیر و تمایز سلولی، فرآیند خون‌سازی، رشد و توسعه جنینی، بازسازی، بهبود زخم و در انتقال‌های آمینرژیک عصبی، نقش‌های متعددی در مغز از جمله در فرآیندهایی چون خواب، درد، اخذ غذا و رفتار تهاجمی ایفا می‌کند. هیستامین همچنین نقش مهمی در ترشح هورمون‌های هیپوفیزی، تنظیم عملکرد دستگاه گوارش و دستگاه گردش خون، تنظیم سیستم قلبی عروقی، واکنش‌های التهابی، مدولاسیون پاسخ‌های ایمنی، انرژی غدد درون‌ریز و هموستاز

* نویسنده مسئول، نشانی: اردبیل، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی مغان، گروه علوم دامی

پست الکترونیک: hajjighahramani@yahoo.com

تلفن تماس: ۰۹۱۶۸۴۷۱۷۰۵

پذیرش: ۹۵/۶/۱۶

اصلاح: ۱۳۹۵/۵/۲۳

دریافت: ۱۳۹۵/۳/۹

بوده و بیهوشی عمومی مناسبی ایجاد کند؛ در صورتی که ترکیبی از داروهای پیش بیهوشی، بی‌دردی، خواب‌آور و بی‌هوش کننده عمومی به همراه هم می‌توانند یک بیهوشی متعادل مطلوب را فراهم کنند [۴و۵]. با وجود خاصیت خواب‌آوری و بی‌دردی آنتاگونیست های H₁ هیستامینی [۶]، تاکنون از این دسته داروئی به‌عنوان یک داروی پیش بیهوشی در ترکیب با داروهای بی‌هوش کننده تزریقی استفاده نشده است و به‌صورت بالینی تأثیر آن‌ها روی بیهوشی عمومی حیوانات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار نگرفته است. با عنایت به مطالب فوق، مطالعه حاضر به‌منظور بررسی تأثیر ضد دردی کلرفنیرامین در تزریق زیر جلدی روی بیهوشی موش صحرایی نر (با تزریق عضلانی ترکیب اسپرومازین - کتامین) در طی عمل لاپاراتومی انجام شده است. با توجه به دردناک بودن عمل لاپاراتومی از این شیوه ارزیابی در کنار آزمون فشردن نسج پا و رفلکس دم برای بررسی خاصیت ضد دردی و اثرات پیش بیهوشی کلرفنیرامین در طی بیهوشی موش صحرایی استفاده شد.

روش کار:

در تحقیق تجربی حاضر از یک دستگاه الکتروکاردیوگرافی (Sylmar, CA91342, USA)، بخاری برقی، چراغ مطالعه، دماسنج الکلی، دماسنج ماکزیمم-مینیمم (برای تنظیم دمای محیط نگهداری حیوانات) و ترمومتر دیجیتالی (MT16A1, Microlife, Switzerland) استفاده شد. همچنین داروهای مورد استفاده به شرح زیر بودند:

کتامین (Ketamine, 100 mg/ml, Aesculaap, Boxtel, Holland)، اسپرومازین (Castran, Acepromazine 20 mg/ml, Interchemie, Holland Histadic) و کلرفنیرامین (Chlorpheniramine 10mg/ml, Caspian, Iran).

حیوانات مورد آزمایش از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تهیه شده و دستورالعمل اخلاق پژوهش در مورد حیوانات آزمایشگاهی در کلیه مراحل تحقیق رعایت شد. پس از انجام مطالعه اولیه، برای تعیین دوز مناسب تزریق زیر جلدی کلرفنیرامین به‌عنوان پیش بیهوشی با مرور منابع و به کمک روش افزایش و کاهش دوز دیکسون از بیست عدد موش صحرایی نر بالغ با وزن 341 ± 23 گرم (میانگین \pm انحراف استاندارد) از نژاد اسپراگو داوولی برای انجام بیهوشی و مقایسه تأثیر داروها و ترکیبات روی پارامترهای حس درد و فیزیولوژیک در دو گروه ده تائی در طول تحقیق استفاده شد.

نگهداری حیوانات آزمایشگاهی بر اساس استاندارد معمول و مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت و کار با آن‌ها مطابق

مختلف هدف بیان می‌شوند و فعال شدن آن‌ها باعث تحریک فسفولیپاز C و همچنین افزایش cAMP می‌شود [۲].

منشاء درد ممکن است ناشی از آسیب بافت‌های سطحی (مانند پوست و مخاطها) و یا بافت‌های عمقی (مانند عضله‌ها، مفاصل و یا احشا) باشد. معمولاً بیشترین درد هنگام ایجاد آسیب بافتی احساس می‌شود و پس از آن کاهش می‌یابد. درد، فیزیولوژی پیچیده‌ای دارد. به‌طور کلی به دنبال آسیب بافتی، گیرنده‌های خاصی موسوم به گیرنده‌های درد که در واقع انتهای آزاد عصبی هستند، تحریک شده و پیام دریافت شده به‌وسیله اعصاب مختلف به سیستم اعصاب مرکزی خواهد رسید که سرانجام باعث تحریک قشر مخ و احساس درد خواهد شد. بنابراین فعال بودن بخش قشر مخ برای درک درد ضروری است. احساس درد به‌عنوان پدیده‌ای دفاعی برای بدن به شمار می‌آید که سبب دور شدن فرد از منبع درد می‌شود و بیمار عضو آسیب‌دیده را بی‌حرکت نگه‌داشته و به کار نمی‌گیرد. گیرنده‌های درد نسبت به محرک‌های مکانیکی، حرارتی و شیمیایی حساس هستند. به دنبال آسیب بافتی، مواد مختلفی به‌وسیله بافت آسیب‌دیده تولید می‌شوند که مهم‌ترین آن‌ها عبارت است از: برادی‌کینین، سروتونین، هیستامین و پروستاگلاندین E. این مواد در واقع درد زا هستند و با تحریک گیرنده‌های درد سبب ایجاد درد می‌شوند. آزاد شدن این مواد افزون بر تحریک گیرنده‌های شیمیایی، آستانه تحریک دیگر گیرنده‌هایی همچون مکانیکی و حرارتی را نیز کاهش می‌دهد [۴و۵].

نظر به این که برخی از آنتی‌هیستامین‌های مهارکننده گیرنده H₁ هیستامین در مدل‌های درمانگاهی و پیش درمانگاهی درد، اثر کاهش‌دهنده درد از خود نشان می‌دهند [۶]، به‌تازگی استفاده از آن‌ها به‌عنوان کاهش‌دهنده درد مورد توجه واقع شده است. در موش‌های صحرایی تزریق داخل صفاقی میپیرامین که آنتاگونیست H₁ است، موجب کاهش درد ناشی از تزریق کف‌پائی فرمالین شده است [۷].

مطالعات اخیر در بیماران نشانگر اثر ضد دردی یا افزایش بی‌دردی ناشی از مرفین توسط آنتی‌هیستامین‌ها هستند. تکرار دوز آنتی‌هیستامین‌های آنتاگونیست H₁ مانند دیفن هیدرامین، پرومتازین یا پیریلامین در موش سوری سبب کاهش اثر یا بروز مقاومت نشده و با سهولت همانند داروهای ضد درد مرفین یا اپیوئیدهای دیگر ایجاد بی‌دردی کرده است [۶]. به‌منظور دست‌یابی به بیهوشی مناسب و ایمن در موارد انسانی و همچنین در بیهوشی حیوانات آزمایشگاهی از بیهوشی متعادل استفاده می‌شود. هدف از بیهوشی متعادل ایجاد بی‌دردی، از بین بردن خاطره و حافظه جراحی، کاهش هوشیاری و بی‌حرکتی است. هیچ داروی بیهوشی به‌تنهایی نمی‌تواند تمام این خواص را دارا

با دستورالعمل نگهداری و اصول اخلاقی استفاده از حیوانات آزمایشگاهی طبق استاندارد مورد نظر انجام شد. دوز و روش

تزریق داروهای مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: ترکیبات بیهوشی مورد استفاده در گروه‌های آزمایش

گروه	ترکیبات مورد استفاده	روش تزریق	توضیحات
۱	کلرفنیرامین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) آسپرومازین (۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) - کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	زیر جلدی عضلانی	- ۳۰ دقیقه بعد از تزریق کلرفنیرامین
۲	نرمال سالین (۱ میلی لیتر) آسپرومازین (۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) - کتامین (۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	زیر جلدی عضلانی	- ۳۰ دقیقه بعد از تزریق نرمال سالین

موش‌ها با ترازوی آزمایشگاهی به صورت جداگانه وزن شدند و حجم داروی مورد نیاز بر اساس دوز در نظر گرفته شده و وزن حیوان محاسبه شد. در نهایت، با استفاده از سر سوزن‌های انسولین تزریق، حجم محاسبه شده از دارو یا مخلوط ترکیب داروهای مورد نظر به صورت داخل عضلانی، در عضله ران سمت راست یا چپ انجام شد. کلیه تزریق‌ها توسط یک فرد معین انجام شد. نحوه تزریق در گروه اول بدین صورت بود که بعد از وزن کردن حیوان، ابتدا کلرفنیرامین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت زیر جلدی و سی دقیقه بعد ترکیب پیش بیهوشی آسپرومازین با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به اضافه کتامین با دوز ۷۵ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت عضلانی تزریق شد [۸-۱۱]. در فواصل تزریق‌ها، موش‌های صحرایی در قفس در محیطی آرام و دور از سر و صدا نگهداری شدند. تزریق‌ها در گروه دوم نیز مشابه روش و ترتیب تزریق داروها در گروه اول بود با این تفاوت که به جای کلرفنیرامین، نرمال سالین با دوز ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن زیر جلدی تزریق شد. پس از تزریق دارو، موش‌های هر دو گروه به قفس‌های مجزایی انتقال یافتند تا در آرامش بی‌هوش شوند. زمان تزریق، وزن، شماره موش صحرایی، تاریخ، گروه دارویی، اطلاعات مربوط به دوره بیهوشی و برگشت از آن، مدت زمان لازم برای شروع اثر داروی بیهوشی، دوز تزریق، طول دوره بیهوشی و کلیه اطلاعات مربوط به داده‌های فیزیولوژیک حیوان به صورت جداگانه برای هر حیوان ثبت شد.

نحوه القا بیهوشی در هر یک از دو ترکیب مورد نظر دقیقاً کنترل می‌شد و هرگونه عدم تعادل، چرخش در قفس نگهداری یا حرکت پارویی دست و پا و یا القا آرام و نرم بیهوشی ثبت شد. بعد از القا بیهوشی، زمانی که حیوان به صورت جانبی می‌خوابید، به نام آغاز زمان بیهوشی سبک در نظر گرفته می‌شد. فاصله بین زمان تزریق دارو تا زمانی که حیوان به صورت جانبی می‌خوابید، زمان القا بیهوشی در نظر گرفته شد. پس از مرحله القا بیهوشی و خوابیدن، حیوان به آرامی به روی میز منتقل شد. قبل از شروع گرفتن نوار قلب حیوان، ابتدا دستگاه

الکتروکاردیوگرافی روی حساسیت ۲ میلی ولت، سرعت ۵۰ میلی متر بر ثانیه و اشتقاق دو تنظیم و کالیبره شد. تمامی داده‌های مربوط به بی‌هوشی از جمله اخذ نوار قلبی در طی دوره بیهوشی هر ۵ دقیقه یک بار ثبت شد. برای ثبت تعداد تنفس موش‌های صحرایی، تنفس حیوان در طول ۲۰ ثانیه شمرده شده و در عدد ۳ ضرب شد تا تعداد تنفس در هر دقیقه به دست آید. تعداد ضربان قلب در دقیقه از روی شمارش ضربان قلب اخذ شده در نوار قلبی به دست آمد [۱۲]. برای بررسی رفلکس‌های درد، واکنش‌های مربوط به پنجه پا و فشار دم آزمایش شد. برای بررسی واکنش پنجه پا از پنس پلاستیکی آتروماتیک و جهت ایجاد رفلکس دمی از فشار انگشتان دست استفاده شد. هرگونه عکس‌العمل حیوان از جمله حبس تنفس، صدای ناله یا حرکت ناگهانی حیوان به عنوان پاسخ مثبت به درد در نظر گرفته شد. پاسخ حیوان به درد از صفر تا ۴ امتیازبندی شد [۱۳]. به طوری که عدم واکنش به درد درجه صفر و پاسخ شدید به درد، در حد پاسخ به هنگام هوشیاری حیوان، درجه ۴ بود. بررسی همه واکنش‌های درد توسط فرد معینی صورت گرفت. بعد از بیهوشی حیوان و اتصال آن به دستگاه اخذ نوار قلبی، حیوان به صورت طاق باز خوابانیده شده و از ناحیه خط وسط شکم، جراحی لاپاراتومی از طریق برش پوست و عضلات شکمی در ناحیه خط وسط شکم از جناغ سینه تا عانه در استخوان لگنی انجام شد. در طی مدت جراحی نیز تکان‌های احتمالی حیوان یا هرگونه واکنش حیوان (ناله و صدا) ثبت شد. بعد از انجام لاپاراتومی اقدام به دوختن عضلات شکم با نخ ویکریل نمره ۲-۰ USP و الگوی بخیه ساده سرتاسری شد. دوختن پوست ناحیه با نخ سیلک نمره ۳-۰ USP با الگوی بخیه ساده تکی انجام شد. برای کنترل دقیق تغییرات دمایی بدن موش‌ها، از همان ابتدای بیهوشی تا زمان بازگشت از بیهوشی، ترمومتر دیجیتالی به پارافین آغشته شده و به طول ۲-۳ سانتی متر داخل رکتوم حیوان قرار داده شده بود. برای جلوگیری از کاهش دمایی بدن حیوان از یک چراغ مطالعه و برای کنترل دمایی محیط اطراف حیوان از دماسنج الکلی استفاده شد. دمایی

یافته ها:

هر دو ترکیب دارویی مورد استفاده در گروه‌ها، بی‌حرکتی کامل ایجاد می‌کند و رفلکس تعادل در گروه دوم حداکثر در عرض ۴/۹ دقیقه و در گروه اول ۱/۴ دقیقه بعد از تزریق عضلانی ترکیب بیهوشی مورد نظر از بین رفت. مدت‌زمان القا بیهوشی در گروه اول و دوم اختلاف معنادار با یکدیگر داشتند ($P < 0/05$).

القاء بیهوشی در گروه اول سریع‌تر از گروه دوم بود (جدول ۲). طول دوره بیهوشی جراحی و مدت‌زمان راه رفتن گروه اول و دوم از نظر آماری اختلاف معناداری نداشتند. مدت‌زمان بیهوشی سبک گروه اول به‌طور معناداری از گروه دوم بیشتر بود (جدول ۲).

کیفیت القاء بیهوشی در گروه اول از گروه دوم آرام‌تر و بهتر (بدون عدم تعادل، حرکت پاروئی دست و پا و چرخش در قفس) بود ($P < 0/05$). کیفیت بازگشت از بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود (جدول ۳).

در طی بیهوشی در هر دو گروه ابتدا رفلکس دم و سپس رفلکس پنجه پا از بین رفت و عمق بیهوشی جراحی ایجاد شد. نحوه برگشت واکنش‌های درد نیز برعکس بود، یعنی به ترتیب ابتدا واکنش پنجه پا و سپس دم برگشتند. در طی این تحقیق از واکنش حیوان به عمل جراحی لاپاراتومی نیز برای ارزیابی واکنش‌های دردناک استفاده شد. طبق نمودار ۱ واکنش به درد ناشی از عمل لاپاراتومی در گروه اول ($1/7 \pm 0/48$) نسبت به گروه دوم ($2/9 \pm 0/38$) کمتر بود ($P = 0/001$). رفلکس پنجه پا و دم اختلاف معنادار در بین دو گروه نداشتند.

تعداد ضربان قلب بعد از القا بیهوشی در هر دو گروه تغییر معناداری نشان نداد (نمودار ۲). اما تعداد تنفس در دو گروه در دقایق ۳۵ و ۳۰، ۲۰ از نظر آماری متفاوت بودند (نمودار ۳) و در گروه اول کمتر از گروه دوم بود ($P < 0/05$).

محیط اطراف حیوان در زمان بیهوشی بین ۲۷-۲۵ درجه سانتی‌گراد در نوسان بود. دمای بدن موش صحرایی توسط ترمومتر دیجیتالی اندازه‌گیری و در طول مدت بیهوشی با استفاده از لامپ‌های حرارتی بین ۳۸/۵-۳۷ درجه سانتی‌گراد ثابت نگاه‌داشته شد. برگشت حیوان از حالت خوابیده به پشت و قرار گرفتن روی سینه به‌عنوان زمان برگشت رفلکس تعادل بود. فاصله بین از بین رفتن تا برگشت رفلکس تعادل به‌عنوان زمان بیهوشی سبک در نظر گرفته شد. زمانی که حیوان قادر به حرکت پاهای خود و راه رفتن شد نیز ثبت گردید. کیفیت برگشت حیوان از حالت بیهوشی به‌صورت ناآرام و خشن (عدم تعادل، چرخش در قفس و حرکت پاروئی دست یا پا) و یا آرام ثبت شد. فاصله زمانی بین از بین رفتن واکنش درد پنجه پا و دم تا برگشت آن‌ها، به‌عنوان زمان بیهوشی جراحی تعریف شد. عدم واکنش در زمان لاپاراتومی نشانه بیهوشی جراحی بود. بدین ترتیب در صورت واکنش حیوان به تحریکات دردناک پنجه پا و دم و جراحی تنها زمان بیهوشی سبک ثبت شد.

بررسی آماری

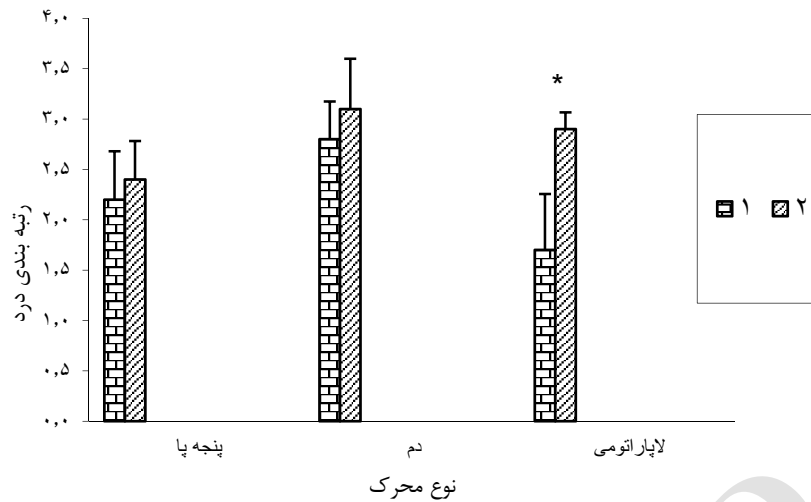
داده‌های تحقیق حاضر با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. با توجه به معنادار نبودن آزمون کولموگروف - اسمیرنوف، تحلیل‌های آماری مربوط به زمان القاء، زمان بازگشت از بیهوشی، مدت خواب، مدت بیهوشی جراحی یا سبک و زمان راه رفتن با استفاده از آزمون تی انجام شد. از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر برای مقایسه داده‌های فیزیولوژیک ضربان قلب و تعداد تنفس استفاده شد. تحلیل آماری واکنش‌های درد با آزمون کروس-کالوالیس، کیفیت القا و بازگشت از بیهوشی با آزمون آماری کای-مربع انجام شد. تمامی نتایج به‌صورت میانگین \pm انحراف استاندارد بیان شدند. $P < 0/05$ به‌عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

جدول ۲: زمان القاء، طول دوره بیهوشی جراحی، زمان راه رفتن و مدت بیهوشی سبک در موش‌های صحرایی (زمان به دقیقه)

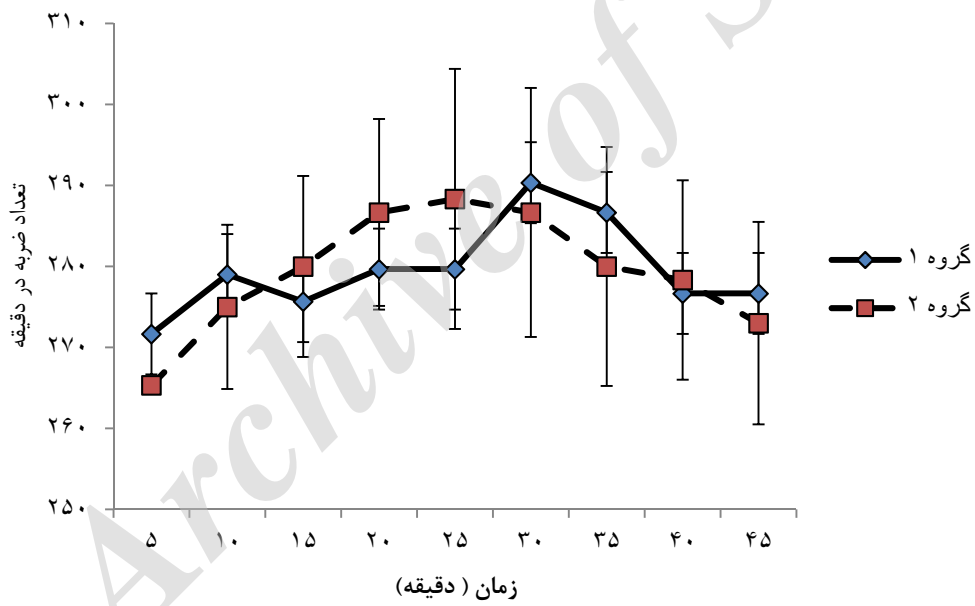
گروه	القاء بیهوشی میانگین \pm انحراف استاندارد	بیهوشی جراحی میانگین \pm انحراف استاندارد	بیهوشی سبک میانگین \pm انحراف استاندارد	دوره راه رفتن میانگین \pm انحراف استاندارد
۱	۱,۲ \pm ۰,۲	۴۴ \pm ۵,۷	۶۷,۶ \pm ۱۰,۵	۷۳,۲ \pm ۱۰
۲	۴,۴ \pm ۰,۵	۳۴,۸ \pm ۸	۳۸,۶ \pm ۵,۸	۶۷,۶ \pm ۱۰,۵
ارزش P	۰/۰۰۱	۰/۱۱۱	۰/۰۰۳	۱

جدول ۳: کیفیت القاء و بازگشت از بیهوشی در دو گروه میانگین \pm انحراف استاندارد در موش صحرایی نر

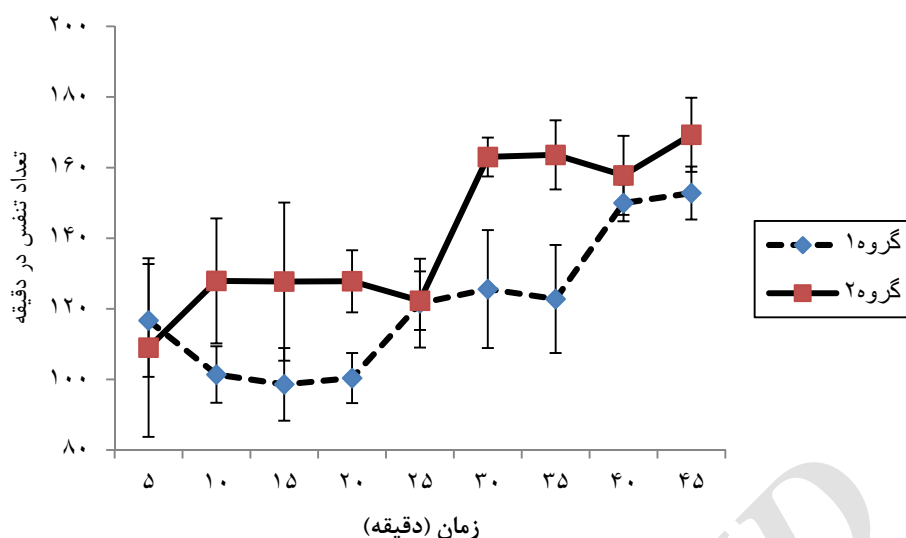
گروه (ها)	کیفیت القاء بیهوشی (رتبه ۱-۴)	کیفیت بازگشت از بیهوشی (رتبه ۱-۴)
۱	۳,۶ \pm ۰,۲ ^a	۲,۳ \pm ۰,۳
۲	۲,۴ \pm ۰,۳ ^b	۲ \pm ۰,۴
ارزش P	۰/۰۰۴	۰/۴۴۹



نمودار ۱: رتبه بندی واکنش به محرک دردناک در موش صحرایی نر



نمودار ۲: تعداد ضربان قلب در دقایق مختلف بیهوشی در دو گروه موش صحرایی نر



نمودار ۳: روند میزان تنفس در دقیقه در گروه‌های آزمایش

بحث:

هیستامینی H_1 که هم در محیط و هم در مرکز قرار دارند، نقش مهمی در تنظیم حس درد ایفا می‌کنند [۲۰ و ۱۹]. بر همین اساس، آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 در کنترل درد در انسان و حیوانات آزمایشگاهی دخالت دارند [۲۲ و ۲۱]. این مواد سبب تعدیل بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها می‌شوند [۲۴] و [۲۳]. تداخل بین بی‌دردی ناشی از اپیوئیدها و هیستامین در مطالعات دیگری نیز مطرح شده است [۲۷-۲۵]. با توجه به وجود رابطه عملکردی نزدیک بین آنتاگونیست‌های رسپتور هیستامینی H_1 با سیستم اپیوئیدی این عوامل بر سطح درد در مدل تون اپیوئیدی اندروژن افزایش یافته تأثیر دارند [۲۷ و ۲۶]. در تحقیق پیش رو نیز افزایش معنادار آستانه تحمل درد در گروه اول که از یک آنتاگونیست هیستامینی H_1 در آن استفاده شده نسبت به گروه دوم در لاپاراتومی ناحیه شکم مشهود است (نمودار ۱) که در تأیید مطالب اخیر می‌باشد و منطبق بر یافته‌های لامپرتی و سایر محققین در این مورد می‌باشد [۲۹] و [۲۸]. ولی آزمون درد پنجه پا و دم معنادار نبوده و در زمان بیهوشی جراحی گروه اول و دوم نیز تفاوت معنادار مشاهده نمی‌شود (جدول ۲ و نمودار ۱). بنابر گزارش موجود در مورد مقدار و سرعت جذب صفاقی و زیر جلدی ترکیبات دارویی به نظر می‌رسد که کم بودن سرعت جذب کلرفنیرامین در روش تزریق زیر جلدی در تأثیر کم ترکیب بیهوشی گروه اول بر واکنش‌های درد دم و پنجه پا در این مطالعه مؤثر بوده است [۳۰]. اگرچه آسپرومازین در کاهش اثرات سوء کتامین مانند سفتی عضلات و حالت هیجانی مؤثر می‌باشد ولی در تقویت اثر بیهوشی کتامین

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق زیر جلدی کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1 هیستامینی) با ترکیب بیهوشی آسپرومازین-کتامین در موش‌های صحرایی نر سبب افزایش طول دوره بیهوشی شده و به عبارت دیگر اثرات بیهوشی ترکیب فوق را تقویت می‌کند. در موش سوری زمان القاء بیهوشی با ترکیب آسپرومازین (۷۵ mg/kg) - کتامین (۴۴ mg/kg) به طور متوسط ۴/۷ دقیقه گزارش شده است [۱۴]. در تحقیقات مشابه برای بیهوشی موش صحرایی با ترکیب آسپرومازین (۲/۵ mg/kg) - کتامین (۷۵ mg/kg) زمان القاء بیهوشی نزدیک به زمان القاء در گروه دوم است [۱۱]. در این مطالعه القاء سریع بیهوشی در گروه اول نسبت به گروه دوم به دلیل اثر سداتیو کلرفنیرامین و تقویت اثر ترکیب آسپرومازین-کتامین است [۱۵]. در قشر مخ انسان برای درک محرک‌های درد سوماتیک از نواحی مختلف بدن، نقاط مختلفی با اندازه‌های متفاوت وجود دارد. چنین نواحی در قشر مخ موش صحرایی نیز وجود دارد. تعداد متفاوت پایانه‌های عصبی حساس به درد در این نواحی، اختلاف درجات واکنش به درد را توجیه می‌کند. در مقابل پاسخ ضعیف به دردهای سوماتیک در ناحیه تنه، در قشر مخ نواحی وسیعی برای درک محرک‌های درد لب، صورت، شست انگشتان و انتهای اندام‌های حرکتی وجود دارد. در نتیجه، حساسیت بیشتر درد پنجه پا نسبت به درد ناشی از رفلکس دم، گوش یا پوست ناحیه پشت قابل توضیح است [۱۶]. سیستم عصبی هیستامینرژیک نقش مهمی در کنترل درد دارد [۱۷ و ۱۸]. در واقع مشخص شده است که گیرنده‌های

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می توان گفت که کلرفنیرامین دارای اثرات آرام بخشی و سداتیو در بیهوشی موش صحرایی بوده و سبب تقویت اثر ترکیب بیهوشی آسپرومازین-کتامین می شود. اثرات ضد دردی کلرفنیرامین در ترکیب با آسپرومازین-کتامین برای درد پنجه پا و دم معنادار نیست. به عبارت بهتر کلرفنیرامین برای ایجاد بی دردی یا افزایش آستانه درد در طناب نخاعی مناسب نیست، در حالی که با توجه به ایجاد بی دردی در عمل لاپاراتومی، برای بی دردی اعصاب سوماتیک و احشائی داروی مناسبی است.

تشکر و قدردانی:

این تحقیق با حمایت مالی معاونت محترم فرهنگی و اجتماعی دانشگاه محقق اردبیلی انجام شده است. بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از این معاونت و تمامی افراد شرکت کننده در پژوهش اعلام می دارند

تعارض منافع:

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده اند.

تأثیر کم دارد. تأثیر کم ترکیب آسپرومازین-کتامین بر واکنش درد پنجه پا و دم (جدول ۲) به این دلیل است که این ترکیب همواره بیهوشی سبک در موش صحرایی ایجاد می کند و تنها برای مقیدسازی شیمیایی مناسب است [۳۱].

مشنقات فنوتیازینی مانند آسپرومازین سبب تضعیف معنی دار قلبی-تنفسی نمی شوند و اثر کمی بر روی میزان تهویه ریوی دارند [۵]؛ بنابراین در نمودار ۳ کاهش تعداد تنفس در گروه اول به خاطر تضعیف تنفسی توسط کلرفنیرامین است [۳۳ و ۳۲]. بیان شده که تجویز وریدی کتامین به دلیل افزایش فعالیت سمپاتیک، فشار خون، ضربان قلب و برون ده قلبی را در موش صحرایی به صورت قابل اغماض افزایش می دهد [۳۱]، از طرف دیگر آنتاگونیست های هیستامینی H_1 سبب کاهش تعداد ضربان قلب می شوند [۳۴]؛ در مطالعه حاضر تغییر تعداد ضربان قلب در بین دو گروه معنادار نیست (نمودار ۲). به نظر می رسد که برای مطالعه تأثیرات ترکیب های بیهوشی فوق بر روی موش صحرایی نیاز به افزایش دوز کلرفنیرامین می باشد و کلرفنیرامین در دوز مورد استفاده در تحقیق حاضر سبب بروز تغییرات قلبی-عروقی معنادار نمی شود.

References:

- Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(2): 2-5.
- Shahid M, Tripathi T, Sobia F, et al. Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: An updated systematic Review. *Open Immunol J* 2009; 7(2): 9-41.
- Haas H L, Sergeeva O A, Selbach O. Histamine in the Nervous System. *Physiol Rev* 2008; 88(3): 1183-1241.
- Hau J, Van Hoosier Jr GL. Handbook of laboratory animal science. Volume I, Essential Principles and practices. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2003: 112-315.
- Flecknell P. Laboratory animal anaesthesia. 2nd ed. London: Elsevier Academic Press; 1996: 7-73,159-237.
- Raffa RB. Antihistamines as analgesics. *J Clin Pharma Therap* 2001; 26(2): 81-85.
- Ashmavi HA, Chambergo FS, Palmeira CCA, et al. The effect of pyrilamine and cimetidine on mRNA C- Fos expression and nociceptive flinching behavior in rats. *Anesth Analg* 2003; 97(2): 541-546.
- Zendehtdel M, Torabi Z, Hassanpour S. Antinociceptive mechanisms of Bunium persicum essential oil in the mouse writhing test: role of opioidergic and histaminergic systems. *Veterinari Med* 2015; 60(2):63-70.
- Zendehtdel M, Taati M, Amoozad M, et al. Antinociceptive effect of the aqueous extract obtained from *Foeniculum vulgare* in mice: the role of histamine H1 and H2 receptors. *IJVR* 2012; 13(2): 100-106.
- Winter JC. Sedation and the Stimulus Properties of Antihistamines. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22(1): 15-17.
- Hajighahramani S, Vesal N. Evaluation of several drug combinations for intraperitoneal anaesthesia in adult male rats. *IJVR* 2007; 8(2): 106-115.
- Simpson DP. Prolonged (12 hours) intravenous anaesthesia in the rat. *Lab Anim Sci* 1997; 47 (5): 519-523.
- Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effects of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53(1): 27-30.
- Gardner DJ, Davis J, Weina PJ, et al. Comparison of tribromoethanol, ketamine/acetylpromazine, telazol, tm/xylazine, pentobarbital and methoxyflurane anaesthesia in HSD: ICR Mice. *Lab Anim Sci* 1995; 45(2): 199-204.
- Hindmarch I, Shamsi Z. Antihistamines: models to assess sedative properties, assessment of sedation, safety and other side-effects. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(3): 133-142.

16. Wixson S, White WJ, Hughes Jr HC, et al. The effects of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on noxious stimulus perception in adult male rats. *Lab Anim Sci* 1987; 37(6): 731-735.
17. Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T, et al. Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Prog Neurobiol* 1994; 42(6): 685-702.
18. Mobarakeh JI, Sakurada S, Katsuyama M, et al. Role of histamine H1 receptor in pain perception: a study of the receptor gene knockout mice. *Eur J Pharmacol* 2000; 391(1-2): 81-89.
19. Yanai K, Mobarakeh JI, Kuramasu A, et al. Role of histamine receptors in pain perception: a study using receptors gene knockout mice. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2003; 122(5): 391-399.
20. Cannon KE, Hough LB. Inhibition of chemical and low-intensity mechanical nociception by activation of histamine H3 receptors. *J Pain* 2005; 6(3): 193-200.
21. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. No development of tolerance to analgesia by repeated administration of H₁ antagonists. *Life Sci* 1998; 63(22): 317-322.
22. Pual VN, Chopra K, Kulkarni SK. Histaminergic modulation of stress-induced analgesia and cognitive dysfunction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24(7): 413-419.
23. Malec D. The influence of histamine receptor antagonists on antinociceptive action of narcotic analgesics. *Pol J Pharmacol Pharm* 1987; 39(3): 229-235.
24. Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A. Antihistamine antinociception is mediated by Gi-protein activation. *Neuroscience* 2002; 109(4): 811-818.
25. Nishibori M, Oishi R, Itoh Y, et al. Morphine-induced changes in histamine dynamics in mouse brain. *J Neurochem* 1985; 45(3): 719-724.
26. Suzuki T, Takamori K, Takahashi Y, et al. The differential effects of histamine receptor antagonists on morphine- and U-50,488 H-induced antinociception in the mouse. *Life Sci* 1994; 54(3): 203-211.
27. Mobarakeh JI, Sakurada S, Hayashi T, et al. Enhanced antinociception by intrathecally-administered morphine in histamine H₁ receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 2002; 42(8): 1079-1088.
28. Farshchi A, Ghiasi G, Khatabi PM, et al. Antinociceptive effect of promethazine in mice. *Iran J Basic Med Sci* 2009; 12(3-4): 140-145.
29. Lamberti C, Bartolini A, Ghelardini C, et al. Investigation into the role of histamine receptors in rodent antinociception. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; (53) 3: 567-574.
30. Hedenqvist P, Orr HE, Roughan JV, et al. Anaesthesia with ketamine/medetomidine in the rabbit: influence of route of administration and the effect of combination with butorphanol. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29(1): 14-19.
31. Vogler GA. Anesthesia and analgesia. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL. (Eds.) *The laboratory rat*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2006: 627-644.
32. Simons FER. Advances in H₁-Antihistamines. *NEJM* 2004; 351:2203-2217.
33. Simons FER. H₁-Receptor Antagonists Comparative Tolerability and Safety. *Drug Saf* 1994; 10(5): 350-380.
34. Wisniewska AO, Olasinski J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy dermatologii alergologii* 2014; 31(3): 182-186.

Analgesic effect of chlorpheniramine in rat anesthesia with acepromazine – ketamine combination

Shahin Hajighahramani*¹, Ali Mojtahedin¹, Vahid Gharib Khaje¹

Received: 2016/20/03

Revised: 2016/12/08

Accepted: 2016/6/09

1. Dept of Animal Sciences, Moghan College of Agriculture and Natural Resources, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 14, No.3, Fall 2016

Pars J Med Sci 2016; 14(3):19-25

Abstract

Introduction:

Recently, antihistamines have been considered as analgesic agents. The present study aimed to investigate the analgesic function of chlorpheniramine combined with acepromazine-ketamine during anesthesia and surgery in rats.

Methods & Materials:

Twenty adult rats were randomly assigned to two groups. The first group received chlorpheniramine and 30 minutes later acepromazine–ketamine. The second group received normal saline initially and 30 minutes later acepromazine-ketamine. Pain reflexes were assessed by toe pinch test, tail pinch test and rats' reflex to laparotomy during anesthesia. Induction time, light anesthesia duration, surgical anesthesia time, walking time, heart rate and respiratory rate were measured.

Results:

Duration of light anesthesia was shorter in group 2 than in group 1 ($P < 0.05$). Laparotomy pain score was significantly less in group 1. Toe pinch and tail pinch tests were not significantly different between the two groups. Heart rate was not significantly different between the two groups.

Conclusion:

As a pre-anesthesia medication, chlorpheniramine induces appropriate anesthesia in rats in combination with acepromazine-ketamine. Thus, chlorpheniramine can be used in rats as a pre-anesthesia medication for surgical operations in combination with acepromazine-ketamine.

Keywords: Chlorpheniramine, Acepromazine, Ketamine, Anesthesia, Rat, Antinociception

* Corresponding author, Email: hajighahramani@yahoo.com