

نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده‌های اوپیویدی بر اثرات ضددردی سایمتیدین در موش سوری

حسین میلادی گرجی^{۱*}، علی رشیدی پور^۲

دریافت: ۱۳۸۳/۳/۱۳ بازنگری: ۱۳۸۳/۸/۲۳ پذیرش: ۱۳۸۳/۹/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سایمتیدین موجب عمل ضددردی به دنبال تزریق داخل بطن مغزی در موش صحرائی می‌شود و نیز عمل ضدالتهایی دارد اما مکانیسم عمل آن روشن نیست. هدف این مطالعه بررسی اثر ضددردی سایمتیدین به دنبال تزریق داخل صفاقی و تعیین نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده اوپیویدی در ایجاد این اثر می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۱۷۰ سر موش سوری نر با وزن ۲۵-۳۰ گرم و از مدل Tail Flick به عنوان مدل سنجش درد حاد استفاده گردید. در این تجربه فعالیت ضددردی سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و نقش گیرنده اوپیویدی به وسیله نالوکسان (۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین نقش بازکننده و مسدودکننده کانال پتاسیم به وسیله مینوکسیدیل (۲ میلی‌گرم در کیلوگرم) و گلی‌بنکلامید (۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) در فعالیت ضددردی سایمتیدین بررسی گردید. اثر سایمتیدین بر فعالیت ضددردی مرفین (۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. تزریق داروها به صورت داخل صفاقی بوده به جز نالوکسان که زیر جلدی است.

یافته‌ها: سایمتیدین به صورت داخل صفاقی اثر ضددردی داشت ($p < 0.05$). نالوکسان (با میانگین ۳/۴۱) و گلی‌بنکلامید (با میانگین ۴/۲۲) واحد هر کدام به تنهایی موجب کاهش آستانه درد (مدت زمان تأخیر در کشیدن دم) در موش‌ها گردید ($p = 0.000$) اما تأثیری بر ضددردی سایمتیدین نداشتند (به ترتیب با میانگین ۸/۰۲ و ۶/۸۴). مینوکسیدیل به تنهایی موجب افزایش آستانه درد گردید (با میانگین ۶/۳۴) ($p = 0.003$) اما تأثیری بر اثر ضددردی سایمتیدین نداشت (با میانگین ۸/۱۴). همچنین سایمتیدین به طور معنی‌داری اثر ضددردی مرفین را افزایش داد (با میانگین ۱۱/۹۴) ($p = 0.001$).
نتیجه‌گیری: سایمتیدین به صورت تزریق محیطی نیز اثر ضددردی دارد که احتمالاً این اثر از طریق گیرنده اوپیویدی و کانال پتاسیمی حساس به ATP اعمال نمی‌شود.

واژه‌های کلیدی: ضددردی، سایمتیدین، گیرنده اوپیویدی، کانال پتاسیمی حساس به ATP

*- مری و عضو هیئت علمی گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۲۳۱-۳۳۳۲۰۸۰، فاکس: ۰۲۳۱-۳۳۳۱۵۵۱، پست الکترونیکی: Taherian99@yahoo.com

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

مقدمه

در زمینه درد، تحقیق برای یافتن ترکیبات جدید ضد درد از دهه ۱۹۶۰ به سرعت و جدیت بیشتری شروع شده است که علت اصلی در این ارتباط دامنه وسیع آثار جانبی ضد دردهای کنونی بوده که استفاده از آن‌ها را با محدودیت‌هایی روبرو کرده است. هم اکنون به طور عمده دو دسته اصلی از مواد ضد درد یعنی اوپیوئیدها (شبه مخدرها) و داروهای ضد درد و ضد التهاب غیراستروئیدی (شبه آسپرین) مورد استفاده‌اند که با وجود استفاده فراوان آثار نامطلوب آن‌ها نیز قابل توجه است [۱].

بنابراین باید تلاش نمود تا در حیوان و انسان به منظور تهیه داروهای ضد درد در حد داروهای مخدر جهت تسکین دردهای شدید مثل دردهای سوختگی، ارتوپدی، سرطان، درمان معتادین به مواد مخدر و غیره مورد بررسی بیشتری قرار گیرد [۱،۶]. بنابراین در راستای این هدف ترکیبات وابسته به آنتاگونیست گیرنده H₂ هیستامین یعنی سایمتیدین را به عنوان داروی ضد درد قوی مطرح نموده‌اند [۹،۱۰].

مدارک موجود نشان می‌دهند که هیستامین و گیرنده H₂ در مغز میانجی پاسخ ضد درد می‌باشند [۳،۵]، اگرچه پاسخ‌های فارماکولوژیکی آنها پیچیده است و لیکن گزارش‌های متناقضی نیز وجود دارد که آنتاگونیست گیرنده‌های H₁ و H₂ هر دو موجب مهار ضد درد حاصل از هیستامین می‌شوند [۹] و در مطالعه‌ای دیگر سایمتیدین اثر ضد درد فرم غیر اوپیوئیدی foot shock - induced antinociception (FSIA) را کاهش داد که نشان می‌دهد هیستامین و گیرنده H₂ میانجی این فرم ضد درد می‌باشد [۷]، در حالی که در همین مطالعه مشاهده شد سایمتیدین موجب تقویت فرم اوپیوئیدی FSIA (حساس به نالوکسان) [۷،۱۶] و زولانتیدین و رانیتیدین موجب مهار این فرم شدند [۸]. در عین حال در گزارشی دیگر آمده است سایمتیدین و رانیتیدین با تزریق مستقیم داخل مغزی موجب ضد درد در غیاب هیستامین آگزوزن می‌گردند [۹].

همچنین در مطالعه‌ای دیگر اثر ضد التهابی سایمتیدین به دنبال سوختگی مشاهده گردیده است [۱۹] ولیکن

مکانیسم ضدردی این ترکیبات هنوز ناشناخته است. در مورد مکانیسم اثر سایمتیدین از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد، در برخی مطالعات مشاهده گردیده است که سایمتیدین تأثیری بر ضدردی مرفین ندارد [۱۸] اما بررسی‌های دیگر نشان داد که موجب تقویت اثر ضدردی مرفین می‌شود [۷].

در رابطه با نقش کانال‌های پتاسیمی، در بررسی‌های قبلی مشاهده شده است که گیرنده مو مرفینی باعث باز شدن کانال پتاسیمی حساس به ATP می‌شود و لازمه اثر ضدردی این گیرنده باز شدن کانال مذکور می‌باشد [۱۷] هم‌چنین نشان داده شد که کانال پتاسیمی حساس به ATP وابسته به Ca²⁺ بر خلاف حساس به ولتاژ نقش مهمی را در القای بی‌دردی مرکزی ایجاد شده به دنبال آنتی‌هیستامین H₁ دارند [۸]؛ بنابراین معتقدند که کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP میانجی عمل ضدردی فوق نخاعی می‌باشند [۱۷].

لذا با توجه به این که در باره نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP بر ضدردی آنتاگونیست گیرنده H₂ اطلاعات چندانی در دسترس نیست و نیز در مورد مکانیسم اثر سایمتیدین از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد بنابراین در این مطالعه نقش این کانال و نیز گیرنده اوپیوئیدی مورد بررسی قرار می‌گیرد. شاید با توجه به اثر ضدردی و ضد التهابی آن بتوان داروی مناسب برای درمان دردهای محیطی ارائه نمود.

مواد و روش‌ها

۱- حیوان‌ها: در این طرح از ۱۷۰ سر موش سوری نر با وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب تقریباً ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و با مصرف آزاد غذا و آب نگهداری می‌شدند.

۲- روش تزریق داروها: داروها بر اساس اهداف مورد نظر به صورت داخل صفاقی و نالوکسان به صورت زیر جلدی تزریق شد. دوز داروها و زمان تزریق بر اساس مطالعات قبلی [۱،۲،۴،۸،۱۱،۱۶] و نیز مطالعه مقدماتی (بر روی ۲۰ سر

موش) تعیین شدند. پودر گلی‌بن‌کلامید و مینوکسیدیل در الکل ولی پودر سایمتیدین، مرفین و نالوکسان در آب مقطر رقیق گردیدند. در گروه‌های کنترل از آب مقطر و نیز حلال (آب مقطر+الکل) استفاده شد. سایمتیدین ۵ دقیقه بعد از گلی‌بن‌کلامید و نالوکسان بلافاصله بعد از مینوکسیدیل تزریق گردید. در تمامی گروه‌ها سنجش درد ۲۰ دقیقه پس از تزریق سایمتیدین انجام شد. پودر سایمتیدین از شرکت سهامی عام صنعتی کیمیدارو تهیه گردیده است

(Changzhou Kangdali Pharma co,LTD Jiangsu, China)
 ۳- روش ارزیابی درد: آزمون Tail Flick: در این طرح از دستگاه Tail Flick (ساخت شرکت پویای ارمغان مشهد) برای سنجش درد حاد مورد استفاده قرار گرفت. شدت نور مورد استفاده در این بررسی ۵۰ بود و از زمان ۱۳ ثانیه به عنوان زمان قطع نوردهی (Cut off time) استفاده گردید، یعنی چنانچه حیوان تا مدت ۱۳ ثانیه پس از شروع تابش نور سوزان دم خود را نمی‌کشید به منظور جلوگیری از آسیب بافتی محرک قطع می‌شد. ابتدا موش در داخل محفظه مخصوص نگهداری حیوان به صورت افقی قرار گرفت به طوری که دم موش آزادانه قادر به حرکت بود و سپس با تثبیت کردن دم در جایگاه مخصوص و ۲ دقیقه عادت، به وسیله تاباندن اشعه بر روی سطح شکمی یک سوم انتهایی دم، مدت زمان تأخیر در کشیدن دم سه مرتبه و با فواصل ۲ دقیقه پس از تزریق دارو اندازه‌گیری شد و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر ثبت گردید [۱،۲].

۴- طراحی تحقیق: آزمایش ۱: بررسی نقش مسدود کننده کانال پتاسیمی حساس به ATP: در این تجربه ۴ گروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه حلال الکل (هم حجم گلی‌بن‌کلامید یعنی ۰/۲۵ میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم دوز سایمتیدین مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر)

ب) گروه حلال + سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
 ج) گروه گلی‌بن‌کلامید (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر
 د) گروه گلی‌بن‌کلامید + سایمتیدین

آزمایش ۲: بررسی نقش بازکننده کانال پتاسیمی حساس به ATP: در این تجربه ۴ گروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت.

الف) گروه حلال (الکل هم حجم مینوکسیدیل مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی یعنی ۰/۲ میلی‌لیتر)

ب) گروه حلال + سایمتیدین
 ج) گروه مینوکسیدیل (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر
 د) گروه مینوکسیدیل + سایمتیدین

آزمایش ۳: بررسی نقش گیرنده اوبیوییدی: در این تجربه ۴ گروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه آب مقطر (هم حجم نالوکسان مصرفی یعنی ۰/۲۵ میلی‌لیتر) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی)

ب) گروه آب مقطر + سایمتیدین
 ج) گروه نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر
 د) گروه نالوکسان + سایمتیدین

لازم به ذکر است در یک گروه ده‌تایی نیز نالوکسان (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی) جهت بررسی اثر وابسته به دوز تزریق گردید.

آزمایش ۴: بررسی نقش سایمتیدین در ضددردی مورفین: در این تجربه از دو گروه ده‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف) گروه سایمتیدین + مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)
 ب) گروه آب مقطر (هم حجم سایمتیدین مصرفی) + مورفین

۵- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند. اطلاعات و زمان‌های ثبت شده توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست توکی مقایسه شدند و سپس آزمون t یا آزمون ناپارامتریک من ویتنی نیز جهت تجزیه و تحلیل آماری استفاده گردید. اختلاف $p < 0.05$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

الف) نقش کانال‌های پتاسیمی: همان‌طوری که در جدول ۱- الف مشاهده می‌شود در آزمون آماری آنالیز

وارپانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد. (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل (۱) با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد. بنابراین مینوکسیدیل موجب افزایش آستانه درد (افزایش مدت تأخیر در کشیدن دم) گردید. (گروه ۱ و ۲ و ۳) (p=۰/۰۰۰۱) و سایمتیدین (گروه ۳) نیز موجب افزایش آستانه درد شده که نسبت به گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱) ولی مینوکسیدیل (گروه ۴) مختصر اثر افزایشی بر آستانه درد در گروه دریافت کننده سایمتیدین داشته است (اثر تجمعی) اما این اختلاف نسبت به گروه ۳ معنی‌دار نیست ولی بین گروه ۲ و ۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۸).

وارپانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد. (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۵)، بنابراین گلی‌بنکلامید موجب کاهش آستانه درد (کاهش مدت تأخیر در کشیدن دم) گردید. (گروه ۱ و ۲ و ۳) (p=۰/۰۰۰۱) و سایمتیدین (گروه ۳) موجب افزایش آستانه درد شده که در مقایسه با گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است. (p=۰/۰۰۲) اما گلی‌بنکلامید (گروه ۴) تأثیر معنی‌داری بر آستانه درد دریافت کننده سایمتیدین نداشت. (گروه ۳ و ۴) اما بین گروه ۲ و ۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱).

در جدول ۱- ب مشاهده گردید که در آزمون آماری آنالیز واریانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد.

جدول ۱ الف: مقایسه میانگین مدت زمان تأخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش کانال پتاسیم- گلی بنکلامید)

مقدار P	* میانگین ± انحراف معیار	گروه‌ها
۰/۰۰۰۱	۵/۹۱ ± ۰/۷۴	۱ حلال + آب مقطر
	۴/۲۲ ± ۰/۶۵	۲ گلی بن کلامید + آب مقطر
۰/۲۶۷	۶/۹۳ ± ۱/۰۵	۳ حلال + سایمتیدین
	۶/۸۲ ± ۰/۷۳	۴ گلی بن کلامید + سایمتیدین

* زمان برحسب ثانیه می‌باشد.

جدول ۱ ب: مقایسه میانگین مدت زمان تأخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش کانال پتاسیم- مینوکسیدیل)

مقدار P	* میانگین ± انحراف معیار	گروه‌ها
۰/۰۰۳	۵/۱۰ ± ۰/۷۹	۱ حلال + آب مقطر
	۶/۳۴ ± ۰/۸۷	۲ مینوکسیدیل + آب مقطر
۰/۲۹۷	۷/۴۶ ± ۱/۳۱	۳ حلال + سایمتیدین
	۸/۱۴ ± ۱/۵۳	۴ مینوکسیدیل + سایمتیدین

* زمان برحسب ثانیه می‌باشد.

گردید. (گروه ۱ و ۲ و ۳) (p=۰/۰۰۰۱) و سایمتیدین (گروه ۳) موجب افزایش آستانه درد شده که در مقایسه با گروه کنترل (۱) اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱). اما نالوکسان (گروه ۴) تأثیر معنی‌داری بر آستانه درد دریافت کننده سایمتیدین نداشت (گروه ۳ و ۴) ولی بین گروه ۲ و ۴ اختلاف معنی‌دار است (p=۰/۰۰۰۱). لازم به ذکر است که نالوکسان

(ب) نقش گیرنده اوپیویدی: همان‌طوری که در جدول ۲- الف مشاهده می‌شود در آزمون آماری آنالیز واریانس در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل با هر سه گروه آزمایش اختلاف معنی‌داری دارد (p=۰/۰۰۰) بنابراین نالوکسان موجب کاهش آستانه درد (کاهش مدت تأخیر در کشیدن دم)

با دوز ۰/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم به تنهایی هیچ اثری بر آستانه درد در موش‌ها نداشت و نسبت به گروه کنترل (۱)

اختلاف معنی‌دار نبود.

جدول ۲ الف: مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش گیرنده اویوییدی-نالوکسان)

مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار *	گروه‌ها
۰/۰۰۰۱	۵/۴۳ \pm ۰/۸۹	۱ آب مقطر + آب مقطر
	۳/۴۱ \pm ۰/۵۰	۲ نالوکسان + آب مقطر
۰/۷۹۸	۸/۲۰ \pm ۱/۵۵	۳ آب مقطر + سایمتیدین
	۸/۰۲ \pm ۱/۴۴	۴ نالوکسان + سایمتیدین
۰/۷۸۵	۵/۴ \pm ۰/۷	۵ نالوکسان + آب مقطر

* زمان برحسب ثانیه می باشد.

جدول ۲ ب: مقایسه میانگین مدت زمان تاخیر در کشیدن دم در گروه‌های مختلف آزمایش و کنترل (نقش گیرنده اویوییدی-مورفین)

مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار *	گروه‌ها
۰/۰۰۰۱	۹/۰۹ \pm ۱/۳	آب مقطر + مورفین
	۱۱/۹۴ \pm ۱/۲	سایمتیدین + مورفین

* زمان برحسب ثانیه می باشد.

در جدول ۲-ب مشاهده می‌گردد که سایمتیدین موجب افزایش معنی‌داری در زمان تأخیر موش‌های دریافت کننده مورفین گردیده است ($p=0/0001$)

بحث

گزارش شده است که گیرنده‌های هیستامینی شناخته شده نمی‌توانند در اثرات ضدردی سایمتیدین نقشی داشته باشند و مکانیسم عمل این ترکیبات ناشناخته است [۹]؛ بنابراین در پژوهش حاضر نقش گیرنده‌های اویوییدی و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در اثر ضدردی سایمتیدین مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سایمتیدین به صورت معنی‌داری باعث افزایش مدت زمان عقب کشیدن دم نسبت به گروه‌هایی گردید که حلال داروها را دریافت نمودند. لذا سایمتیدین موجب افزایش آستانه درد در موش‌های سوری

گردید که نشان دهنده اثر ضدردی آن می‌باشد. نتایج این پژوهش منطبق با برخی گزارشات محققان دیگر می‌باشد، به عنوان مثال در مطالعه‌ای سایمتیدین به صورت تزریق داخل مغزی موجب اثر ضدردی گردید [۹]. در گزارش دیگر، سایمتیدین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت معنی‌داری موجب تقویت اثر ضدردی فرم غیراویوییدی شنای مداوم در آب سرد (CCWS)^۱ و فرم اویوییدی شنای متناوب در آب سرد^۲ (ICWS) گردید [۱۶]. لازم به یاد آوری است که سایمتیدین به میزان بسیار اندکی از سد خونی مغز عبور می‌کند، لذا برای رسیدن به سطح فعال مغزی به منظور اثر ضدردی نیاز به دوز بالای تزریق محیطی (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دارد [۹]. هم‌چنین در مطالعه ما سایمتیدین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل

1- Continuous cold water swims
2- Intermittent cold water swims

لذا فرضیه مطرح شده در رابطه با نقش گیرنده اوپیویدی بر ضدردی سایمتیدین مورد تأیید قرار نگرفت.

بیان شده است که سایمتیدین و یکی از مشتقات آن (ایمپروگان) به صورت ضعیف بر گیرنده مو اوپیویدی عمل می نماید (اثر غیر مهار برگیرنده) و اثر ضدردی ایمپروگان با دوز بالای نالترکسون تحت تأثیر قرار نگرفته است؛ بنابراین مکانیسم ضدردی اوپیویدی بعید به نظر می رسد که مسئول ضدردی این ترکیبات باشد [۹]، در مطالعه ای دیگر گزارش شده است که سایمتیدین و مشتقات وابسته موجب اثر ضدردی شبه مورفینی در موش های فاقد گیرنده اوپیویدی شدند و پیشنهاد گردید که اثر ضدردی آنها در CNS از طریق مکانیسم های غیر اوپیویدی است [۱۳].

بر اساس مطالعات قبلی تزریق مورفین به صورت داخل مغزی موجب افزایش آزادسازی هیستامین و فعال شدن گیرنده H_2 در ناحیه مغزی می گردد [۱۱،۲۰]. درباره اهمیت گیرنده H_2 در ضدردی مورفین هنوز گزارشات متناقضی وجود دارد. مثلاً سایمتیدین موجب تقویت یا مهار یا بدون هیچ گونه اثری بر عمل ضدردی مورفین می شود [۷].

گزارش شده است اثرات سیستمیک مورفین می تواند به وسیله تزریق سیستمیک یا تزریق در ماده خاکستری دور نخاع (PAG) آنتاگونیست هیستامینی به خصوص از نوع H_2 کاهش یابد [۱۲].

در مطالعه دیگری نیز ملاحظه شد که هیستامین موجب آزاد سازی ACTH و بتاندروفین از طریق تحریک گیرنده های H_1 یا H_2 پس سیناپسی مرکزی می گردد و با تزریق داخل بطنی آگونیست گیرنده H_1 یا H_2 موجب افزایش معنی داری در سطح بتاندروفین پلاسمایی گردید. البته اشاره شد که اثر هیستامین غیرمستقیم است و ممکن است فاکتورهای تنظیم کننده هیپوتالاموسی مثل CRH، آرژنینین وازوپرسین یا اوکسی توسین در این امر دخالت داشته باشند [۱۴].

در پژوهش حاضر نیز مشاهده گردید سایمتیدین به صورت معنی داری موجب تقویت اثر ضدردی مورفین گردید. این نتایج منطبق با برخی گزارش دیگر محققان

صفاقی دارای اثر ضدردی قابل توجهی در موش سوری گردید که یافته حاضر با گزارش فوق هم خوانی ندارد.

همان طوری که در پژوهش حاضر مشاهده شد گلی بن کلامید (مسدود کننده کانال پتاسیم) توانسته است موجب کاهش معنی داری در مدت زمان عقب کشیدن دم در موش گردد یعنی موجب کاهش آستانه درد گردید ولیکن تأثیری بر ضدردی سایمتیدین نداشته است یعنی موجب تغییر معنی داری در آستانه درد در موش های دریافت کننده سایمتیدین نگردید. هم چنین مینوکسیدیل (باز کننده کانال پتاسیم) موجب افزایش مدت زمان تأخیر در عقب کشیدن دم گردید یعنی آستانه درد را افزایش داده است، ولیکن تأثیر معنی داری در آستانه درد در موش های دریافت کننده سایمتیدین نداشته است؛ بنابراین پژوهش حاضر نشان می دهد که کانال های پتاسیمی حساس به ATP نقشی در ضدردی سایمتیدین ندارند، لذا در اینجا فرضیه مطرح شده در رابطه با عمل ضدردی سایمتیدین از طریق کانال پتاسیم مورد تأیید قرار نگرفت.

در این رابطه در مطالعات قبلی گزارشی دیده نشد، هر چند در یک مطالعه آمده است که کانال های پتاسیمی حساس به ATP در ضدردی حاصل از آنتی هیستامین H_1 نقش دارند [۸] و در گزارشی دیگر بیان شده است که سایمتیدین موجب مهار تشکیل خیز در آسیب حرارتی می شود و نیز باعث کاهش ورود سدیم و خروج پتاسیم از غشاء سلول می گردد [۱۹]، بنابراین سایمتیدین دارای نقش محافظتی (تثبیت کنندگی) بر روی غشای سلول می باشد.

در رابطه با گیرنده اوپیویدی، همان طوری که مشاهده گردید نالوکسان با دوز ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم تأثیری بر آستانه درد نداشت ولیکن دوز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم توانسته است موجب کاهش معنی داری در مدت زمان تأخیر در عقب کشیدن دم گردد یعنی موجب کاهش آستانه درد در موش ها گردید ولیکن تأثیر معنی داری بر ضدردی سایمتیدین نداشت، یعنی دوز بالای نالوکسان هم نتوانسته است موجب کاهش ضد ردی سایمتیدین گردد. بنابراین اثر ضد ردی سایمتیدین از طریق گیرنده اوپیویدی نمی باشد.

در مجموع نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سایمتیدین دارای خواص ضددردی می‌باشد ولیکن از طریق گیرنده اوپیویدی و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP عمل نمی‌کند و احتمالاً از طریق افزایش سطح مورفین مغزی و پلاسمایی و یا گیرنده‌های دیگری موجب اثر ضددردی می‌شود. به طور کلی می‌توان گفت که سایمتیدین یک ضددرد جدید غیر اوپیویدی است که وابسته به گیرنده هیستامینی نیست.

تشکر و قدردانی

در اینجا لازم است از تمامی همکاران عزیز که در این طرح ما را یاری نمودند صمیمانه سپاسگزاری نمایم. (دکتر قربانی، دکتر وفايي، دکتر طاهریان، دکتر امامی ابرقویی، جراحی، صادقی، رجبی) هم‌چنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه جهت تأمین اعتبار این طرح تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

می‌باشد. در همین رابطه در مطالعه‌ای آمده است که تزریق داخل بطن مغزی و محیطی سایمتیدین موجب تقویت اثر ضد دردی مورفین سیستمیک گردید که به دلیل افزایش سطح مورفین مغزی و احتمالاً پلاسمایی و هم‌چنین مهار متابولیسم مورفین می‌باشد [۷]. لذا همان‌طور که ملاحظه گردید در این پژوهش سایمتیدین از طریق گیرنده اوپیویدی عمل نکرده ولی با توجه به افزایش بتا اندورفین مغزی بدنبال سایمتیدین [۷] احتمال می‌رود که گیرنده‌های دیگری نیز دخیل باشد که نیاز به تحقیق بیشتری دارد. در این رابطه در مطالعه‌ای دیگری گزارش شده است که تزریق زیر جلدی آنتی هیستامین‌های گیرنده H_1 و H_2 همراه با مورفین، تنها رانیتیدین موجب بلوک ضددردی مورفین شده است، بنابراین امکان دارد که پیوند احتمالی آن‌ها با گیرنده اوپیویدی و نیز تسهیل آن‌ها در عبور از سد خونی مغزی مطرح باشد [۱۵].

منابع

- [۱] احمدیانی، ا، سمنانیان حسینی ج: بررسی اثرات ضد دردی عصاره میوه گیاه سنجد در دو نوع درد حاد و مزمن مجله پزشکی کوثر، شماره ۳ (۱) ۷۷، صفحات: ۶-۲۵.
- [۲] احمدیانی، ا، جسمانی طو، جوان م: نقش کانال پتاسیم وابسته به ATP ر بی دردی، تحمل و وابستگی ناشی از مصرف مورفین مجله فیزیولوژی فارماکولوژی، جلد ۳ شماره ۲، ۱۳۷۸، صفحات: ۱۱۰-۱۰۹.
- [۳] تمدن فردا، اعظم پارسا ا، ر، بهجت ب: اثرات تزریق داخل بطن مغزی سایمتیدین و هیستامین بر روی پاسخ درد در خرگوش خلاصه مقالات پانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی، شیراز، ۱۷-۱۴ آبان ۱۳۸۰، صفحه: ۱۶۴.
- [۴] رضایت س، م، گودرزی ا، زرین دست م، جهانگیری ب: وابستگی اثر آنالژژیک استرس سرما به داروهای موثر در کانال پتاسیم در موش سفید کوچک. خلاصه مقالات پانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی، شیراز، ۱۷-۱۴ آبان ۱۳۸۰، صفحه: ۲۶۵.
- [۵] مجتهدین ع، تمدن فردا: اثرات محیطی سایمتیدین بر رفتار درد فرمالینی در موش‌های سوری، خلاصه مقالات شانزدهمین کنگره فیزیولوژی و مارفاکولوژی، ۱۹-۲۳ اردیبهشت ماه ۱۳۸۲. دانشگاه تربیت مدرس، صفحه: ۱۲۳
- [۶] واعظ مهدوی م: دیباچه‌ای بر روش شناسی مطالعات و پژوهش‌های درد. چاپ اول، تهران، مرکز چاپ و انتشارات دانشگاه شاهد، تهران، ۱۳۷۴، صفحات: ۸ و ۱-۲.

- [7] Gogas KR, Hough LB, Eberle NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ, Young RC, Parsons ME: A role for histamine and H_2 -receptors in opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.*, 1989; 250(2): 476-84.
- [8] Galeotti N, Ghelardini C, Bartolini A: The role of Potassium Channels in antihistamine

analgesia. *Neuropharmacology*, 1999; 38(12): 1893-901.

- [9] Hough LB, Nalwalk JW, Li BY, Leurs R, Mente WM, Timmerman H, Carlile ME, Cioffi C, Wentland: Novel qualitative structure Activity relationships for the antinociceptive action of

- H2 antagonists, H3 antagonists and derivatives, *J Pharmacol Exp ther.*, 1997; 283(3): 1534-43.
- [10] Hough LB, Nalwalk JW, Leurs R, Menge WM, Timmerman H: Antinociceptive activity of derivatives of impropion and burimamide. *Phacol Biochem Behave.*, 2000; 65(1): 61-6.
- [11] Hough LB, Nalwalk JW: Inhibition of Morphine antinociception by centrally administered histamine H2 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.*, 1992; 215(1): 69-74.
- [12] Hough LB, Nalwalk JW, Modulation of morphine antinociception by antagonism of H2 receptors in the PAG, *Brain Res.*, 1992; 588(1): 58-66.
- [13] Hough LB, Nalwalk JW, Chen Y, Schulder A, Zhu Y, Zhang J, Menge WM, Leurs R, Timmerman H, Pinter JE: Impropion a cimetidine analog induces morphine-like antinociception in opioid receptor knockout mice. *Brain Res.*, 2000; 13: 880 (1-2) 102-8.
- [14] Kjaer A, Knigge U, Plotsky PM, Bach FW, Warberg J: Histamine H1 and H2 receptor activation stimulates ACTH and endorphin secretion by increasing corticotrophin-releasing hormone the hypophyseal portal blood, *Neuroendocrinology*, 1992; 56(6): 851-5.
- [15] Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P: H1 and H2 histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods find Exp Clin Pharmacol.*, 1990; 12(10): 671-8.
- [16] Robertson JA: Potentiation of opioid and non opioid forms of swim analgesia by cimetidine. *Pharmacol Biochem Behav.*, 1988; 31(1): 107-12.
- [17] Raffa RB, Martinez RP: The glibenclamide shift of centrally acting antinociceptive agents in Mice. *Brain Res.*, 1995; 677(2) 277-82.
- [18] Wong CL: The involvement of histamine receptors in morphine-induced increased naloxan potency in Mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, 1985; 7(2): 69-74.
- [19] Yoshioka T, Monafu WW, Ayvazian VH, Deitz F, Flynn D: Cimetidine inhibits burn edema formation. *AM J Surg.*, 1978; 136(6): 681-85.
- [20] Yaksh TL, Malmberg AB: Central pharmacology of nociceptive transmission In: Text book of pain, Wall PD Melzack R Churchill livingstone.london. 1994; pp: 180-1.

The Role of ATP-Sensitive Potassium Channels and Opioid Receptors on Cimetidine Antinociception in Mouse

H. Miladi Gorgi MSc^{1*}, A. Rashidy-pour PhD²

1- Instructor, Dept. of Physiology Faculty of Medicine University of Medical Sciences, Samnan, Iran

2- Associated Professor, Dept. of Physiology Faculty of Medicine University of Medical Sciences, Samnan, Iran

Background: Recent studies have shown that cimetidine (CIM) induces antinociception after intracerebroventricular administration in mouse. It also has an anti-inflammatory effect, but the underlying mechanism of CIM effect is not clear. This study was designed to evaluate antinociception effect of CIM by intraperitoneal injection (ip) and the role of ATP-sensitive potassium channels and opioid receptors.

Materials and Methods: In this study 170 male mice (25-30g) were used. Tail flick model applied for evaluation the acute pain. The antinociception effect of CIM was studied by ip injection of 50 mg/kg and the role of opioid receptors was evaluated by subcutaneous administration of 2 mg/kg naloxone. The role of closing and opening effect of potassium channel in the antinociceptive effect of CIM were assessed by ip injection of minoxidil (2mg/kg) and glybenclamide (5mg/kg). The effect of CIM on the antinociceptive effect of morphine (5mg/kg) was also evaluated.

Results: Our results showed that ip administration of CIM induces antinociception in Mice ($p < 0/05$). Both Naloxone (mean 3.41) and Glybenclamide (mean 4.22) decreased the threshold of pain in mice ($p = 0.000$), and minoxidil (mean 6.34) induced antinociception ($p = 0.003$). However none of them had a significant effect on CIM antinociception (with the mean 8.14). Also antinociceptive effect of morphine was significantly potentiated in CIM treated group ($p < 0001$).

Conclusion: Peripheral antinoceptive effects of CIM is not related to opioid receptor and ATP sensitive potassium Channels .

Key words: Antinociception, Cimetidine, Opioid receptor, ATP-Sensitive Ptassium channels

*Corresponding author Tel:(0231)3332080, Fax:0231-3331551, E-mail: Taherian99@yahoo.com

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(4): 207-215