مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکي رفسنجان
دوره یازدهم، مهر و آبان ۱۳۹۱، ۴۰۲-۳۹۱

اثرات مختلف استرس حاد و مزمن ناشی از بی‌حرکتی روی آزمون فرمالین در موش صحرایی نر

نیما حیدری‌اورنجقی[۱]، المیرا قاسمی[۱]، حبیب ا... مهدی‌پور[۱]، بقیه ا... صالحی[۱]، محمد صوفی‌آبادی[۲]، الهه ارمی[۳]، حسن اژدری‌زرمهری[۴]

دریافت مقاله: ۹۰/۲/۱۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۰/۶/۲۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۰/۱۲/۶ پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: استرس حاد و مزمن سبب القاء تغییرات هورمونی و عصبی می‌شود که هم آستانه درد و هم رفتارهای دردی را متأثر می‌کند، اما اثر استرس حاد و مزمن ناشی از بی‌حرکتی، روی رفتارهای دردی ناشی از فرمالین ناشناخته است. در نتیجه، در این مطالعه اثرات استرس بی‌حرکتی حاد و مزمن روی آزمون درد فرمالین در موش صحرایی نر مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، از آزمون فرمالین(۵۰ میکرولیتر فرمالین ۲٪) برای ارزیابی اثرات استرس حاد و مزمن روی پاسخ به درد در ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات در ابتدا تحت یک جلسه استرس حاد (۱۵، ۳۰ و۶۰ دقیقه) یا چند جلسه استرس مزمن (۱۰ و ۲۰ روز و هر روز ۳۰ دقیقه) قرار گرفتند و بلافاصله فرمالین در پنجه عقبی پا تزریق شده و رفتارهای دردی مشاهده گردید.

یافته‌ها: در معرض قرار دادن حیوان برای ۶۰ دقیقه (استرس حاد) رفتار دردی ناشی از تحریک شیمیایی (فرمالین ۲٪) را کاهش نداد، در حالی که ۱۵ دقیقه استرس حاد، رفتار دردی ناشی از فرمالین را در فاز ۲ کاهش داد و ۳۰ دقیقه در معرض استرس قرار دادن حیوان، رفتار دردی ناشی از فرمالین را در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ کاهش داد. استرس مزمن به مدت ۱۰ روز (روزانه ۳۰ دقیقه)، باعث تشدید بی‌دردی ناشی از۳۰ دقیقه استرس نشد و در مدت ۲۰ روز (روزانه ۳۰ دقیقه) اثری در پاسخ‌های دردی ناشی از فرمالین نداشت.

نتیجه‌گیری: استرس بی‌حرکتی حاد می‌تواند برای درد تونیک، بی‌دردی کوتاه‌مدت و بلند مدت تولید کند. بی‌دردی ناشی از استرس کوتاه‌مدت به عنوان کاهش در رفتار درد در طول فاز ۱ و بی‌دردی ناشی از استرس دراز مدت به عنوان انعکاس رفتارهای کاهش درد در طول فاز ۲ تلقی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آزمون فرمالین، استرس بی‌حرکتی، موش صحرایی

۱- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۳- کارشناس ارشد پرستاری، دانشگاه آزاد ابهر
۴- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
تلفن: ۰۲۸۱-۳۳۳۶۰۰۴، دورنگار: ۰۲۸۱-۳۳۲۴۹۷۱، پست الکترونیکی: hasan.azhdari@gmail.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

مقدمه

استرس حاد و مزمن بر فعالیت مغز اثر گذاشته و سبب توسعه تغییرات طولانی‌مدت در سیستم‌های مختلف عصبی می‌شود [۱]. پاسخ به درد تحت شرایط استرس حاد و مزمن متأثر می‌شود. استرس می‌تواند اثرات دو طرفه بر پاسخ درد داشته باشد. اول این که، استرس حاد سبب آغاز آبشاری از تغییرات عصبی و هورمونی می‌شود که بی‌دردی را به دنبال دارد، پدیده‌ای که به نام بی‌دردی ناشی استرس نامیده می‌شود [۳-۲]. از سوی دیگر، برخی از انواع استرس سبب هیپرآلژزی طولانی‌مدت در رفتار دردی و یا آلودینیا می‌شود و پیشنهاد شده است که مکانیسم‌های زیر بنایی متفاوتی نسبت به بی‌دردی ناشی از استرس حاد وجود دارد. هر دو نوع استرس حاد و مزمن سبب فعال کردن سیستم عصبی شده و رفتارهای دردی را تغییر می‌دهند. با توجه به ویژگی‌های استرس استفاده شده از قبیل: طول مدت، شدت استرس و دیگر ویژگی‌ها، بی‌دردی ناشی از استرس، سیستم‌های مهاری پایین‌رو متفاوتی را فعال می‌کند [۴-۷، ۲]. چندین سیستم اپیوئیدی و غیراپیوئیدی در رفتارهای دردی ناشی از استرس درگیر هستند. اگر چه سیستم درون‌زاد اپیوئیدی یکی از مکانیسم‌های مهاری پایین رو درگیر می‌باشد ولی در حال حاضر، مدارک دیگری تأثیر مکانیسم غیراپیوئیدی را در بی‌دردی ناشی از استرس حمایت می‌کنند [۵-۷]. همچنین قرار گرفتن در معرض استرس مکرر سبب توسعه و ایجاد تحمل متقابل نسبت به مورفین می‌شود [۹-۸، ۵]. در مطالعه حاضر از آزمون فرمالین به عنوان درد تونیک برای ارزیابی تأثیر استرس حاد و مزمن بر رفتارهای دردی استفاده شد. آزمون فرمالین دارای ویژگی‌های زیر است: ۱- تحریک دردناک مناسبی را فراهم می‌کند. ۲- نسبت به مدل‌های درد حاد، تحریک دردناک در این آزمون به طور مداوم می‌باشد و از این جهت می‌تواند مشابه درد کلینیکی در نظر گرفته شود. ۳- حیوان آزمایشگاهی استرس کمتری را تجربه می‌کند. ۴- آزمون فرمالین دارای دو فاز می‌باشد که هر فاز، نوع متفاوتی از درد را نشان می‌دهد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، از ۴۲ سر موش صحرایی سفید نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم که از انستیتو رازی تهیه شده بود، استفاده گردید. حیوانات در گروه‌های ده‌تایی در قفس‌های بزرگ به اندازه ۶۰×۴۰ سانتی‌متر و با دسترسی کامل به آب و غذا طبقه‌بندی شدند و به منظور جلوگیری از استرس‌های ناخواسته، دمای محل نگهداری حیوانات در حد ۲۳ درجه سانتی گراد حفظ شده و از تغییرات شدید آن جلوگیری به عمل آمد. همچنین حیوانات در معرض روشنایی ۱۲ساعته برای تطابق با شرایط طبیعی قرار گرفتند. در این پژوهش از مطالعه اولیه رفتاری با مدل درد التهابی ناشی از فرمالین استفاده شد.

روش استرس حاد و مزمن: یک روز قبل از آزمایش، موش‌های صحرایی به آزمایشگاه منتقل و به محیط آزمایشگاه عادت داده می‌شدند، سپس در روز بعد تحت استرس حاد (۱۵، ۳۰ و۶۰ دقیقه) و یا استرس مزمن (۱۰ و۲۰ روز و در هر روز ۳۰ دقیقه) قرار می‌گرفتند. موش‌های صحرایی روزانه در ساعت ۱۲ تا ۱۳ بعدازظهر در مهارگری به طول ۲۵ و عرض ۶ سانتی‌متر از جنس پلاکسی‌گلاس لوله‌ای شکلی که طول آن به منظور ممانعت از حرکت حیوان قابل تنظیم بود، قرار می‌گرفتند. پس از یک جلسه استرس حاد و یا آخرین جلسه استرس

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

مزمن، بلافاصله آزمون فرمالین انجام شد. به منظور به حداکثر رساندن عادت به استرس، فاصله زمانی بین جلسات استرس متوالی ثابت در نظر گرفته شده بود.

آزمون فرمالین: آزمون فرمالین یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد مداوم و پایدار ناشی از یک محرک شیمیایی می‌باشد، از سوی دیگر، می‌توان اثرات درد حاد را نیز در طی فاز اول این آزمون بررسی کرد. در این آزمون، به منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف با کف مسطح، به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر و از جنس پلاکسی گلاس استفاده می‌شود. برای مشاهده پنجه پای حیوان، در زیر این محفظه شفاف آئینه‌ای تعبیه شده است. ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲٪ توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ به زیر پوست پنجه پای حیوان تزریق شد که به دنبال آن حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القاء شده با فرمالین و رفتارهای خودبه‌خودی را نشان داد که به آنها به ترتیب زیر نمره۰ تا ۳ داده شد. رتبه ۰- پای حیوان به طور طبیعی روی زمین قرار داشت، رتبه ۱- پای حیوان مختصری روی زمین بود، رتبه ۲- پای حیوان از زمین کنده شده و رتبه ۳- حیوان پایش را گاز گرفته و یا لیس می‌زد [۱۱-۱۰]. (مدت زمان بروز هریک ازحالات فوق در هر دقیقه در تخصیص امتیاز درد درآن زمان مشخص مؤثر بود). رفتارهای دردی حیوان در این آزمون در مدت زمان ۹۰ دقیقه تحت پایش قرارگرفت [۱۲]. این رفتارها از دو فاز تشکیل شده که توسط اینترفاز از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ می‌باشد که در قسمت B شکل‌ها به صورت ستونی نشان داده شده است. بعد از فاز اول، رفتارهای دردی طی مرحله اینترفاز که از دقیقه ۸ تا ۱۴ می‌باشد و سپس فاز دوم شروع می‌شود که در این مرحله از دقیقه ۱۵ تا ۹۰ رفتارهای دردی رتبه‌بندی شده و جهت مشخص شدن اثر استرس روی قسمت نخست یا انتهایی فاز دوم، این مرحله به دو قسمت تقسیم شد: 2A از دقیقه ۱۵ تا ۶۰ و 2B شامل رفتارهای دردی از دقیقه ۶۱ تا ۹۰ می‌باشد [۱۴-۱۲]. در این تحقیق از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون t بین دو گروه و one-way ANOVA برای چند گروه استفاده شد (Tukey, Duncan's test).

نتایج

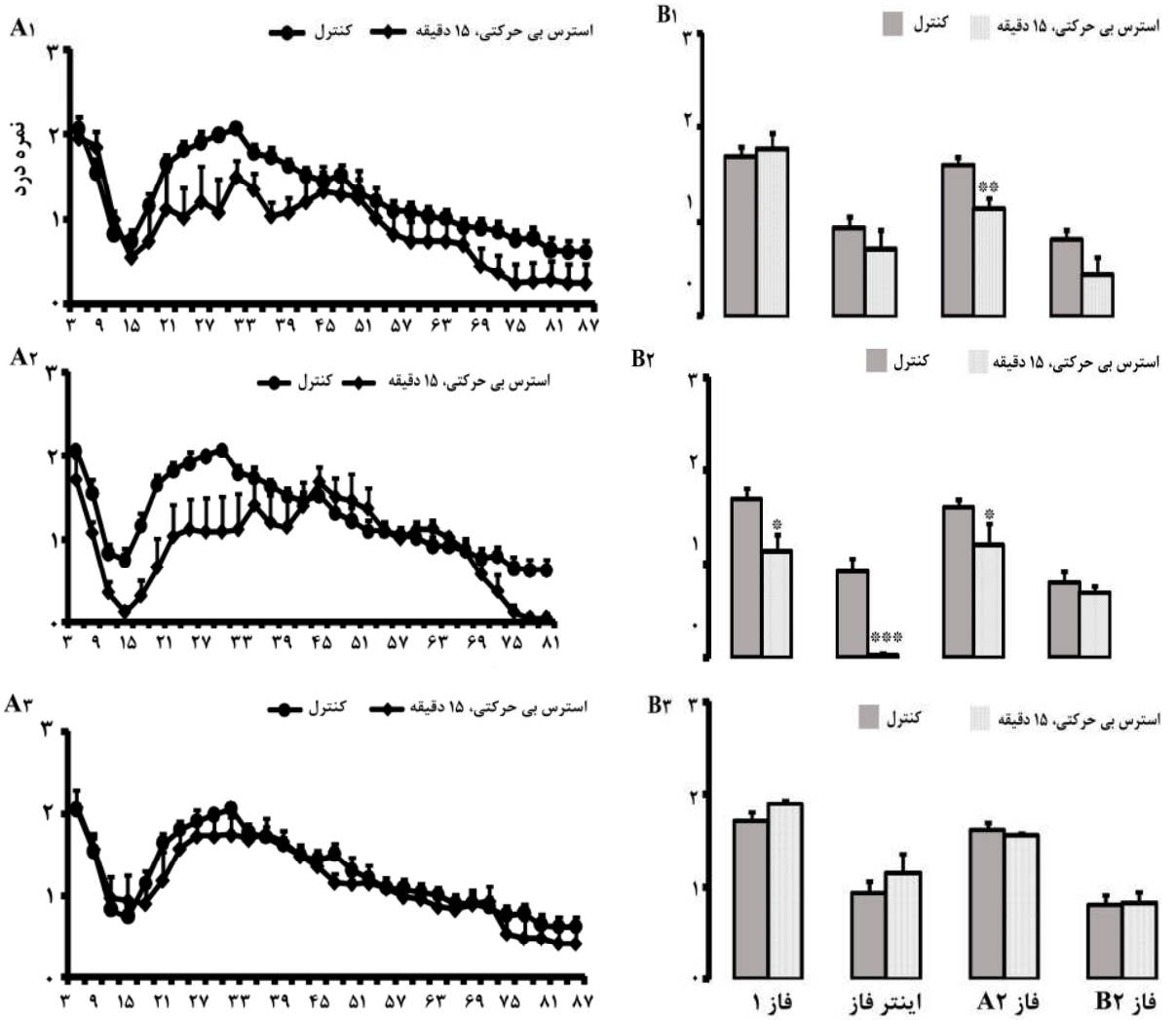
رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان در گروه کنترل: تزریق فرمالین سبب رفتارهای دردی شد که در بازه زمانی ۹۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده شدند، این رفتارها از دو فاز تشکیل شده‌اند که این دو فاز توسط اینترفاز از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه صفر تا ۷ می‌باشد که در قسمت B شکل ۱ به صورت ستونی نشان داده شده است بعد از فاز اول رفتارهای دردی طی مرحله اینترفاز که از دقیقه ۸ تا ۱۴ می‌باشد کاهش پیدا می‌کنند که در قسمت B شکل ۱ به صورت ستونی نشان داده شده است، سپس فاز دوم شروع می‌شود که در این مرحله از دقیقه ۱۵ تا ۹۰ رفتارهای دردی رتبه‌بندی شده و جهت مشخص شدن اثر استرس روی قسمت نخست یا انتهایی فاز دوم، این مرحله به دو قسمت تقسیم شد: 2A از دقیقه ۱۵ تا ۶۰ و 2B شامل رفتارهای دردی از دقیقه ۶۱ تا ۹۰ می‌باشد.

اثر استرس حاد روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان: با توجه به این که چه مدت استرس توسط محدود کردن حرکت حیوان آزمایشگاهی سبب تغییرات دردی به دنبال تزریق فرمالین در کف پای حیوان می‌شود و کدام طول مدت استرس، اثر قوی‌تری

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

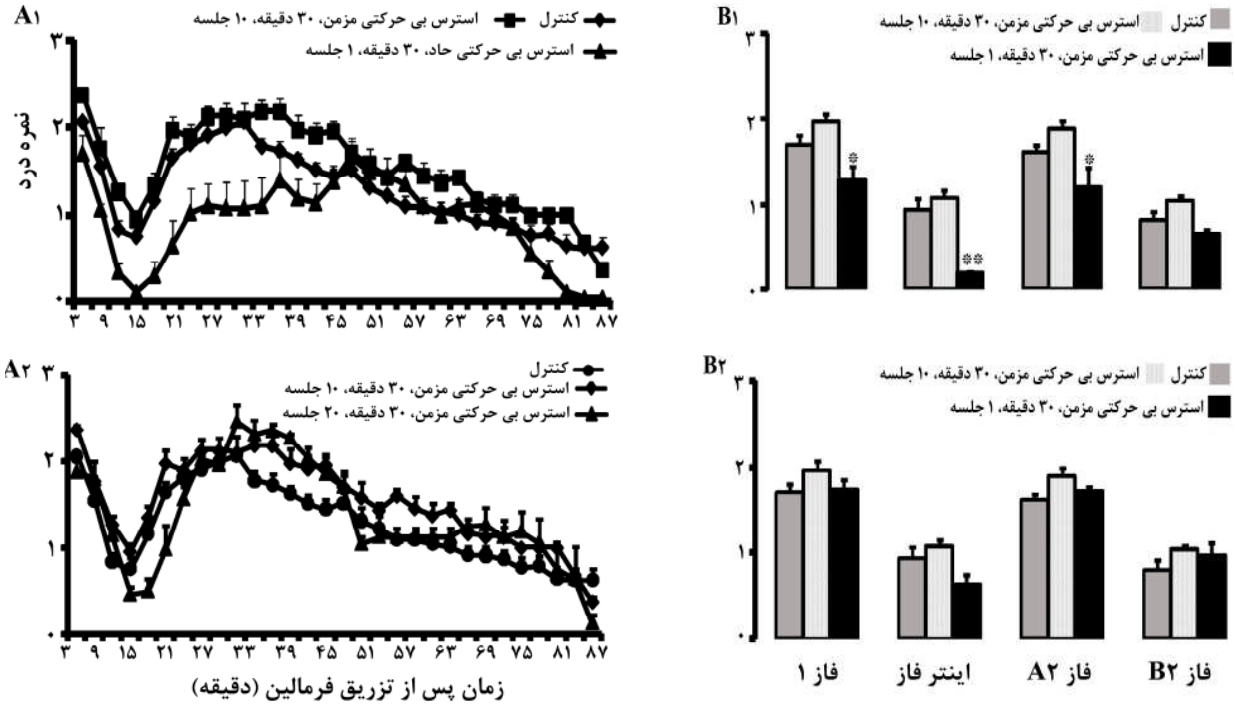
دارد، از الگوهای استرس با طول مدت متفاوت، شامل ۱۵، ۳۰ و۶۰ دقیقه محدود کردن حیوان داخل رسترینر، استفاده شد. قرار دادن حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در مرحله 2A و 2B شد (شکل ۱ قسمت بالا (p<۰/۰۵)، در حالی که روی رفتارهای دردی در فاز اول و اینترفاز تأثیر نداشت. قرار دادن حیوان به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۱ (p<۰/۰۵)، اینترفاز (p<۰/۰۵) و فاز 2A (p<۰/۰۱) آزمون فرمالین شد (شکل ۱ قسمت میانی (p<۰/۰۵))، در حالی که روی رفتارهای دردی در 2B تأثیر معنی‌داری نداشت (شکل ۱ قسمت میانی) و قرار دادن حیوان به مدت ۶۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در هیچ فازی به صورت معنی‌دار نشد (شکل ۱ قسمت پایین).



شکل ۱- مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه کنترل و گروه‌های تحت استرس حاد به وسیله رسترینر برای مدت زمان ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A و 2B آزمون فرمالین (B). استرس حاد به مدت ۱۵ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در مرحله 2A و 2B شد (قسمت بالا) و استرس به مدت ۳۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۱ ، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین شد (قسمت میانی) و استرس به مدت ۶۰ دقیقه در رسترینر سبب کاهش رفتارهای دردی در هیچ فازی به صورت معنی‌دار نشد (قسمت پایینی). برای وضوح بهتر گروه‌ها به طور جدا نشان داده شده‌اند. اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل: P<۰/۰۵ * و P<<۰/۰۱ ** و P<۰/۰۰۱ ***. تعداد رت‌ها ۷ عدد در هر گروه می‌باشد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

اثر استرس مزمن روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان: با توجه به اینکه استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه بدنبال محدود کردن حیوان آزمایشگاهی، سبب کاهش رفتارهای دردی قوی‌تری نسبت به استرس حاد به مدت ۱۵ دقیقه (p<۰/۰۱) و استرس حاد به مدت ۶۰ دقیقه (p<۰/۰۵) شد، این سؤال مطرح بود که آیا استرس مزمن در تعداد جلسات متفاوت این اثر را بیشتر می‌کند و یا این که در جهت دیگر رفتارهای دردی را تغییر می‌دهد؟ به همین دلیل از استرس به مدت ۳۰ دقیقه و در تعداد جلسات مختلف ۱۰ و ۲۰ روز استفاده گردید. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است استرس مزمن به مدت ۳۰ دقیقه و تعداد ۱۰ جلسه که در ۱۰ روز پی‌درپی انجام شد نه تنها اثر استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه را در کاهش رفتارهای دردی تشدید نکرد بلکه سبب افزایش رفتارهای دردی شد که البته نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نیست ولی نسبت به گروه استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه در فاز ۱، اینترفاز و فاز دوم معنی‌دار می‌باشد (شکل ۲ قسمت بالا (p<۰/۰۱)). افزایش تعداد جلسات به ۲۰ جلسه روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین اثری نداشت (شکل ۲ قسمت پایین).



شکل ۲- مقایسه نمره آزمون فرمالین در گروه کنترل و گروه‌های تحت استرس مزمن به وسیله رسترینر برای مدت زمان ۳۰ دقیقه و در ۱، ۱۰ و ۲۰ جلسه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز، فاز 2A و 2B آزمون فرمالین(B) .استرس مزمن به مدت ۳۰ دقیقه و تعداد ۱۰ جلسه سبب افزایش رفتارهای دردی شد که نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نیست ولی نسبت به گروه استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه در فاز ۱، اینتر فاز و فاز دوم معنی‌دار می‌باشد (قسمت بالا). افزایش تعداد جلسات به ۲۰ جلسه روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین اثری نداشت (قسمت پایین). برای وضوح بهتر گروه‌ها به طور جدا نشان داده شده است. اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل : p<۰/۰۵* و P<۰/۰۱ **. تعداد رت‌ها ۷ عدد در هر گروه بود.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

بحث

استرس حاد به مدت ۱۵ دقیقه در رستریر سبب کاهش رفتارهای دردی فقط در فاز2A و 2B شد و روی رفتارهای دردی در فاز اول و اینترفاز تأثیر نداشت. در حالی که استرس مزمن به مدت ۳۰ دقیقه سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۱، اینترفاز و فاز 2A آزمون فرمالین شد و قرار دادن حیوان به مدت ۶۰ دقیقه در رستریر سبب کاهش معنی‌دار رفتارهای دردی در هیچ فازی نشد. استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه توسط محدود کردن حیوان آزمایشگاهی سبب کاهش رفتارهای دردی قوی‌تری نسبت به استرس حاد به مدت ۱۵ دقیقه و استرس حاد به مدت ۶۰ دقیقه گردید. اگر چه استرس مزمن به مدت ۳۰ دقیقه و تعداد ۱۰ جلسه که در ۱۰ روز پی در پی انجام شد اثر استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه را در کاهش رفتارهای دردی تشدید نکرد. بلکه سبب افزایش رفتارهای دردی شد که نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نیست، ولی نسبت به گروه استرس حاد به مدت ۳۰ دقیقه در فاز ۱، اینتر فاز و فاز دوم معنی‌دار بوده است.

اثرات مختلف استرس حاد و مزمن در پاسخ به درد در حیوان آزمایشگاهی نشان داده شده است و مواجهه حاد با انواع عوامل استرس‌زا سبب بی‌دردی در آزمون‌های مختلف گردیده است. اگر چه برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که استرس حاد و مزمن تحت شرایطی می‌توانند پردردی به جای بی‌دردی ایجاد کنند. برای نمونه، قرار گرفتن مکرر در معرض محیط سرد (۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه، یک‌بار در روز) موجب ۳ روز پردردی مکانیکی می‌شود [۱۵]. قرار گرفتن در رستریر برای یک ساعت در هر روز و به مدت ۴۰ روز سبب پردردی حرارتی می‌شود که به مدت حداقل ۲۸ روز پس از خاتمه از درمان مزمن همچنان ادامه دارد [۱۶]. تکرار استرس شنا بدون درد (۱۰-۲۰ دقیقه در روز برای ۳ روز) سبب پردردی حرارتی و شیمیایی- جلدی می‌شود [۱۷]. بنابراین، یکی از اهداف مطالعه حاضر بررسی اثر استرس حاد و مزمن ناشی از رستریر روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون فرمالین به عنوان یک مدل درد تونیک و التهابی بوده است. اگر چه تست فرمالین برای ارزیابی اثر محرک‌های استرس‌زا در بسیاری از مدل‌های تجربی، مانند استرس شنا کردن در موش و قرار گرفتن در معرض بوی گربه در موش‌های صحرایی استفاده شده است، ولی اثر استرس رستریر روی آزمون فرمالین در موش‌های صحرایی نژاد ویستار انجام نشده است. در توافق با نتایج بدست آمده، مطالعات قبلی نیز نشان داد که استرس مزمن می‌تواند به جای بی‌دردی سبب پردردی شود [۱۷-۱۶]. مکانیسم‌های مختلفی ممکن است در القای بی‌دردی ناشی از استرس مؤثر باشند؛ بکارگیری نوعی شوک الکتریکی می‌تواند پاسخ بی‌دردی ایجاد نماید که شکل و میزان بی‌دردی به زمان و شدت شوک بستگی دارد. این بی‌دردی با نالوکسون آنتاگونیزه می‌شود که دلالت بر دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی در این پاسخ دارد [۴] شواهدی مبنی بر کاهش بی‌دردی ناشی از استرس توسط آگونیست‌ها و افزایش آن توسط آنتاگونیست‌های گیرنده‌های بنزودیازپینی [۵] و همچنین مبنی بر کاهش بی‌دردی ناشی از استرس توسط آگونیست‌ها و افزایش آن توسط آنتاگونیست‌های گیرنده‌های بنزودیازپینی وجود دارد که حاکی از دخالت

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

سیستم گاباآدرنرژیک در پیشرفت بی‌دردی ناشی از استرس است [۵].

در برابر بی‌دردی ناشی از استرس، تحمل حاصل می‌شود. شواهدی مبنی بر کاهش بی‌دردی و جلوگیری از پیشرفت تحمل نسبت به درد توسط MK ۸۰۱، به عنوان آنتاگونیست NMDA وجود دارد. چنین به نظر می‌رسد که این سیستم در مکانیزم تولرانس به بی‌دردی ناشی از استرس دخالت می‌کند که ارتباطی با نقش این سیستم در خود بی‌دردی ندارد [۷]. مطالعه‌ای که برروی دخالت گیرنده‌های CCK (کله سیستوکینین) در بی‌دردی ناشی از استرس شناکردن در آب سرد انجام شده نشان می‌دهد که رسپتورهای نخاعی و فوق نخاعی CCK احتمالاً این نوع بی‌دردی را کاهش می‌دهند [۸].

مطالعات قبلی پیشنهاد کرده‌اند که وقتی حیوانات به طور مکرر در معرض عامل استرس‌زا قرار می‌گیرند برخی از پیامدهای رفتاری و فیزیولوژیکی ناشی از قرار گرفتن در معرض استرس کاهش می‌یابد و حیوانات به عامل استرس‌زا عادت می‌کنند. به عنوان مثال، پس از قرار گرفتن در معرض مکرر عامل استرس‌زا سطوح کورتیکوسترون یا ACTH کاهش می‌یابد [۱۸، ۱۶].

در مطالعه Gameiro و همکاران با استفاده از یک پروتکل مشابه، استرس (۱ ساعت استرس رسترینر، به مدت ۴۰ روز)، سبب افزایش رفتارهای دردی در مدل تزریق فرمالین به مفصل گیجگاهی فکی شد [۱۹]. همچنین روش‌های مختلف استرس، زیاد شدن درد ناشی از تزریق مواد شیمیایی را نشان داده است: به عنوان مثال، استرس مزمن شنا و رفتارهای استرس قبل از تولد افزایش درد در آزمون فرمالین را نشان داده‌اند [۲۰، ۱۷]. در مطالعه دیگر تکرار استرس شنا سبب تشدید درد عضلانی ناشی از تزریق Carageenan شده است [۲۱]. استرس مکرر صدا سبب افزایش دردهای التهابی ناشی از bradykinin در موش‌ها شده است [۲۲]. در نهایت، قرارگیری چندگانه نسبت به یک تنش سرد، رفلکس دردی ناشی از اسیداستیک و فنیل‌کوینون را تقویت می‌کند [۲۳]. هم‌راستا با مطالعهGameiro و همکارانش، در مطالعه حاضر، قرار گرفتن در معرض استرس مزمن (۱ ساعت) سبب تغییر واکنش رفتاری درد برانگیخته شده توسط تحریک درد شیمیایی (فرمالین ۲٪) در کف پای موش نشد [۱۹]. یک اثر قرار گرفتن در معرض استرس حاد، کاهش پاسخ کشیدن دم یا پا و لیس زدن در موش‌های صحرایی است. اگر چه به نظر می‌رسد بیشتر این پاسخ‌ها شامل حلقه نخاعی- ساقه مغز- نخاع باشند و به پردازش سیگنال‌های درد بر قشر مغز که منجر به ادراک درد می‌شود، بستگی ندارد. King و همکاران نشان دادند که استرس حاد سبب کاهش پاسخ رفلکسی به ورودی‌های دردی می‌شود، در حالی که افزایش پاسخ به این محرک (همان محرک درد حرارتی) نشان می‌دهد که کاهش رفلکس ناشی از استرس می‌تواند با پردردی ناشی از استرس معادل گرفته شود [۲۴].

با توجه به این یافته‌ها، گمان نمی‌رود که استرس مزمن در یک یا چند جلسه ۱ ساعته، اثر پردردی در موش‌های صحرایی نسبت به تست فرمالین نداشته باشد. ممکن است شبکه عصبی درگیر در تداعی درد ناشی از فرمالین متفاوت از پاسخ تکان دادن دم باشد که به طور مستقیم در سطوح ستون فقرات تعدیل می‌شود [۲۴]. علاوه بر این، عدم وجود پر دردی ناشی از استرس در مدل

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

حاضر می‌تواند به نواحی مختلف از تزریق فرمالین و یا نژاد استفاده شده، مربوط باشد. همان‌طور که شرح داده شد، پاسخ درد برانگیخته شده توسط محرک جلدی متفاوت از یک برانگیختگی توسط محرک‌های عمیق است. تفاوت بین مدل‌های درد در حساسیت به تعدیل استرس نه تنها در نتایج حاضر آشکار است، بلکه در اثرات ضد دردی در مطالعات دیگر با استفاده آزمون فرمالین نیز گزارش شده است [۲۶-۲۵، ۲]. لذا به نظر می‌رسد که اشکال مختلف استرس سهم متفاوتی در توانایی تقویت درد شیمیایی ناشی از التهاب را دارند. این امر می‌تواند جالب توجه باشد به علت این که حذف عمومی بودن تأثیر استرس نسبت به انواع دیگری از درد التهابی، مانند قرار گرفتن پوست در معرض اشعه ماوراء بنفش و یا محرک مکانیکی (جراحی / آسیب) به وجود می‌آید. مدل استرس مهارگر به طور طولانی‌مدت و یا متناوب ممکن است در بررسی مکانیسم‌های ارتباط بین استرس و درد مفید باشد و روشی را برای ارزیابی اثر درمانی بالقوه مواد مخدر در برابر بیماری‌های دردناک دارای استرس فراهم کند

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که استرس بی‌حرکتی موجب بی‌دردی کوتاه و بلند مدت برای درد از نوع تونیک می شود.

تشکر و قدردانی

بخشی از این مقاله، حاصل طرح تحقیقاتی دانشجویی مصوب دانشکده بهداشت و پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشد. بدین وسیله از اعضای محترم شورای پژوهشی این دانشکده تشکر و قدردانی می‌شود.

References

[1] Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8)*:* 791-800.

[2] Amit Z, Galina ZH. Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression. *Physiol Rev* 1986; 66 (4)*:* 1091-120.

[3] Ford GK, Finn DP. Clinical correlates of stress-induced analgesia: evidence from

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

pharmacological studies. *Pain* 2008; 140 (1): 3-7.

[4] Madden J, Akil H, Patrick RL, Barchas JD. Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature* 1977; 265(5592): 358-60.

[5] Lewis JW, Terman GW, Watkins LR, Mayer DJ, Liebeskind JC. Opioid and non-opioid mechanisms of footshock-induced analgesia: role of the spinal dorsolateral funiculus. *Brain Res* 1983; 267(1): 139-44.

[6] Watkins LR, Cobelli DA, Faris P, Aceto MD, Mayer DJ. Opiate vs non-opiate footshock-induced analgesia (FSIA): the body region shocked is a critical factor. *Brain Res* 1982; 242*:* 299-308.

[7] Mayer DJ, Watkins LR. Role of endorphins in endogenous pain control systems. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1981; 17: 68-96*:*

[8] Terman GW, Morgan MJ, Liebeskind JC. Opioid and non-opioid stress analgesia from cold water swim: importance of stress severity. *Brain Res* 1986; 372(1)*:* 167-71.

[9] Lewis JW, Chudler EH, Cannon JT, Liebeskind JC. Hypophysectomy differentially affects morphine and stress analgesia. *Proc West Pharmacol Soc* 1981; 24: 323-6.

[10] Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 1992; 51(1): 5-17.

[11] Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats. *Pain* 1995; 60(1): 91-102.

[12] Azhdari Zarmehri H, Semnanian S ,Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-a decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. *J Pain* 2011; 12(2): 280-7.

[13] Azhdari ZH, Semnanian S, Fathollahi Y. Decreased formalin induced nociceptive behaviors by morphine microinjection into the nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis. *Knowledge and Health J* 2011; 62: 32-7.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

[14] Azhdari ZH, Semnanian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin a and morphine on formalin- induced nociceptive behaviors. Physiol Pharmacol 2008; 12(3): 188-93. 2012.

[15] Satoh M, Kuraishi Y, Kawamura M. Effects of Intrathecal Antibodies to Substance P. Calcitonin gene-related peptide and galanin on repeated cold stress-induced hyperalgesia: comparison with carrageenan-induced hyperalgesia. *Pain* 1992; 49(2)*:* 273-8.

[16] Torres IL, Gamaro GD, Silveira-Cucco SN, Michalowski MB, Correa JB, Perry ML, et al. Effect of acute and repeated restraint stress on glucose oxidation to co2 in hippocampal and cerebral cortex slices. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34*:* 111-6.

[17] Quintero L, Moreno M, Avila C, Arcaya J, Maixner W, Suarez-Roca H. Long-lasting delayed hyperalgesia after subchronic swim stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67(3)*:* 449-58.

[18] Marti O, Armario A. Anterior Pituitary response to stress: time-related changes and adaptation. *Int J Dev Neurosci* 1998; 16: 241-60.

[19] Gameiro GH, Andrade AS, de CM, Pereira LF, Tambeli CH, Veiga MC. The effects of restraint stress on nociceptive responses induced by formalin injected in rat's TMJ. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 82(2)*:* 338-44.

[20] Suarez-Roca H, Leal L, Silva JA, Pinerua-Shuhaibar L, Quintero L. Reduced gaba neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. *Behav Brain Res* 2008; 189(1): 159-69.

[21] Suarez-Roca H, Quintero L, Arcaya JL, Maixner W, Rao SG. Stress-induced muscle and cutaneous hyperalgesia: differential effect of milnacipran. *Physiol Behav* 2006; 88(1- 2)*:* 82-7.

[22] Khasar SG, Green PG, Levine JD. Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat. *Pain* 2005; 116(1- 2)*:* 79-86.

[23] Kita T ,Hata T, Iida J, Yoneda R, Isida S. Decrease in pain threshold in sart stressed mice. *Jpn J Pharmacol* 1979; 29(3)*:* 479-82.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

[24] King CD, Devine DP, Vierck CJ, Rodgers J, Yezierski RP. differential effects of stress on escape and reflex responses to nociceptive thermal stimuli in the rat. *Brain Res* 2003; 987(2)*:* 214-22.

[25] Aloisi AM, Ceccarelli I, Lupo C. Behavioural and hormonal effects of restraint stress and formalin test in male and female rats. *Brain Res Bull* 1998; 47(1)*:* 57-62.

[26] Amir S, Amit Z. The Pituitary gland mediates acute and chronic pain responsiveness in stressed and non-stressed rats. *Life Sci* 1979; 24(5)*:* 439-48.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]

Effects of Acute and Chronic Immobilization Stress on Formalin Test on the Male Rat

N. Heidari Oranjaghi[1], E. Ghasemi[1], H. Mahdipour[1], B. Salehi[1], M. Sofiabadi[2], E. Erami[3], H. Azhdari Zarmehri[4]

Received: 02/05/2011 Sent for Revision: 13/09/2011 Received Revised Manuscript: 25/02/2012 Accepted: 07/04/2012

Background and Objectives: Acute and chronic stress induces hormonal and neuronal changes which affect both pain threshold and nociceptive behaviors. But the effect of acute and chronic immobilization stress on formalin induced nociceptive behaviors are unknown. Therefore, this study evaluated the effects of acute and chronic immobilization stress formalin test on the male rat.

Material and Methods: In this study, the formalin test (50 µL, 2%) was used to evaluate the effects of acute restraint stress on nociceptive responses. Animals (42) were initially submitted to one session of acute restraint stress (15, 30, 60 min) or chronic restraint stress (10 and 20 days, each day 30 min) and immediately submitted to the formalin injection in hind paw to evaluate nociceptive behaviors.

Results: Acute 60 minutes exposure to restraint stress did not reduce the nociceptive behaviors by chemical stimulation (formalin 2%) of the rats, while 15 minutes exposure to restraint stress reduced formalin induced nociceptive behaviors in phase 2, and 30 minutes exposure to restraint stress reduced formalin induced nociceptive behaviors in phase 1, interphase and phase 2. Chronic restraint stress for 10 and 20 days (each day 30 min) did not increase the stress induced analgesia. These findings suggest that acute exposure to restraint for 30 minutes produce greater decrease in nociceptive behaviors than 15 and 60 minutes.

Conclusion: Acute restraint stress can produce short-term and long-term SIA (Stress Induced Analgesia) for tonic pain. The short-term SIA is reflected as a decreasing in nociceptive behaviors during phase 1, whereas the long-term SIA is reflected as a decrease in nociceptive behaviors during phase 2.

Key words: Formalin test, Restraint stress, Rat

Funding: This research was funded by Qazvin University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared

Ethical approved: The Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences approved the study.

How to cite this article: Heidari Oranjaghi N, Ghasemi E, Mahdipour H, Salehi B, Sofiabadi M, Erami E, Azhdari Zarmehri H. Effects of acute and chronic immobilization stress on formalin test in the male rat. *J Rafsanjan Univ Med Scie* 2012; 11(4): 391-402. [Farsi]

1- Medical Student, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
2- Assistant Prof., Dept. of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
3- MSc, Dept. of Nursing, Islamic Azad University of Abhar, Abhar, Iran
4- Assistant Prof., Dept. of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
(Corresponding Author), Tel: (0281) 3336004, Fax: (0281) 3324971, E-mail: hasan.azhdari@gmail. com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-06-02]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.4.7.0]