

التأثير المسكن للألم والمضاد للإلتهاب لعقار الدايفنهايدرامين في الفئران باستخدام اختبار الفورمالديهايد

رونق فارس عبد القادر

فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الإستلام ٢ آذار ٢٠١٤؛ القبول ٨ أيار ٢٠١٤)

الخلاصة

تهدف هذه الدراسة إلى الكشف عن التأثير المسكن للألم والمضاد للإلتهاب للدايفنهايدرامين في الفئران باستخدام اختبار حقن الفورمالديهايد في باطن القدم، إذ تم دراسة التأثير المسكن للألم والمضاد للإلتهاب الناتج عن حقن الفورمالديهايد بتركيز ١% تحت الجلد في باطن القدم اليمنى لفئران بالغة من كلا الجنسين بعد ١٥ دقيقة من حقن الدايفنهايدرامين في العضل، ومقارنتها بمجموعة السيطرة التي تم حقنها بمحلول الملح الفسلجي لهذه الفئران. أدى حقن الدايفنهايدرامين بجرعة ١ و ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل على التوالي إلى تسكين الألم والمضاد للإلتهاب الناتج عن حقن الفورمالديهايد وذلك من خلال الإنخفاض المعنوي في عدد مرات لمس القدم المحقونة بالفورمالديهايد والزيادة المعنوية للفترة الزمنية لبدء اللبس والنقصان المعنوي في الفترة الزمنية المستغرقة في اللبس فضلا عن الإنخفاض المعنوي في سمك باطن القدم المحقونة بالفورمالديهايد مقارنة بمجموعة السيطرة. إذ تشير هذه الدراسة إلى أن عقار الدايفنهايدرامين له تأثير مضاد للإلتهاب ومسكن للألم بجرعة ١ و ٢ ملغم/كغم في عضل الفئران البالغة.

The analgesic and anti- inflammatory effects of diphenhydramine in mice

R.F. Abdulqader

Department of Physiology, Biochemistry & Pharmacology, Collage of Veterenary Medicine, Univrsity of Mousl, Mousl, Iraq

Abstract

The aim of this study discovers the analgesic and anti- inflammatory effects of diphenhydramine in mice that result from formaldehyde injected 1% concentration s/c in right planter of adult mice after 15 minutes of diphenhydramine injection I/M in comparison with control group which it injected with normal saline. Intramuscular injection of diphenhydramine in mice at 1, 2 mg/kg respectively caused analgesia and anti- inflammatory effect that result from pain induced by formaldehyde through significant decrease in licking numbers of formaldehyde injected foot, significantly increase its onset of licking, significant decrease the time elapsed of licking and significant decrease in depth of planter injected foot in comparison with control group. The data of this study suggested that diphenhydramine has anti- inflammatory effect and of analgesic effect in doses 1, 2 mg/kg I/M in adult mice.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

المقدمة

المضادة للهستامين وأكثرها إستخداما وفعالية (٦)، فهو يحتل المرتبة السادسة من الأدوية الأكثر شيوعا وإستخداما في الولايات المتحدة الأمريكية في العامين ١٩٩٨ و ١٩٩٩ (٧). يختلف بدء تأثيره من ١٥-٦٠ دقيقة إعتقادا على طريقة إعطائه وإمتصاصه في الجسم (٨). وتكمن آلية عمله في تثبيط مستقبلات الهستامين نوع H1 مما يؤدي إلى تثبيط عمل الهستامين على مواقع هذه المستقبلات وعدم إظهار بعض تأثيرات الهستامين في الجسم

الدايفنهايدرامين diphenhydramine عبارة عن مركب عديم الرائحة، أبيض اللون يذوب بالماء (١) إذ يصنف تحت مجموعة الإيثانول أمين (٢) وهو من الأدوية الأساسية المضادة لمستقبلات الهستامين H1 (٣) مثل chorphenramine, cyproheptadine and tripeleennamine (٤)، و من الأدوية ذات الإستعمال الواسع في مجال الطب البشري والبيطري (٥)، و يعد من أقدم الأدوية

لدايفنهايدرامين تظهر بعض الآثار الجانبية كالتسدير Sedation وجفاف الفم وزيادة ضربات القلب وتوسع البؤبؤ وإحتباس البول والإمساك وقلة في النقل العصبي وخمول وزيادة في الشهية في حين تسبب الجرع العالية الهلوسة والترنح وتشوش البصر blurred vision والدوار وطنين الإذن (١٥)، وعند أخذه عن طريق الفم بجرع عالية يسبب إضطراب في الجهاز الهضمي متمثلة بفقدان الشهية والتقيؤ والغثيان والإسهال فضلا عن آلام المعدة الحادة لحيوانات وحيدة المعدة (١٦). كما أن إستخدام الدايفنهايدرامين في الكلاب يؤدي إلى تسدير وحكة وزيادة لزوجة اللعاب (١٧) وكان الهدف من هذه الدراسة الكشف عن التأثير المسكن والمضاد للإلتهاب للدايفنهايدرامين في الفئران باستخدام إختبار الفورمالديهايد.

دقيقة من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى لهذه الفئران (١٨). وشملت هذه المرحلة : الفترة التي إستغرقتها الفأر لبدء لحس القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم بالثنائي، عدد مرات لحس القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد، أطول مدة مستغرقة من لحس القدم اليمنى لحين إنزالها بالثنائي، وكانت الفترة الزمنية للمرحلة الثانية من حقن الفئران بالفورمالديهايد تتراوح من ١٠ دقائق ولغاية ٣٠ دقيقة من الحقن، وقد تم خلالها قياس التأثير المضاد للإلتهاب للدايفنهايدرامين وذلك بقياس سمك باطن القدم اليمنى بالملم لهذه الفئران باستخدام آلة قياس سمك القدم (electronic digital caliber-الصين) بعد ٣٠ دقيقة من حقنها في باطن القدم اليمنى بالفورمالديهايد (١٨) وتم قياس الفرق في سمك باطن القدم اليمنى نتيجة الإلتهاب لبيان الفرق الحاصل في التأثير المضاد للإلتهاب للجرع الدوائية لعقار الدايفنهايدرامين التالية ٠,٥، ١، ٢ ملغم/كغم على التوالي.

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات المعلمية إحصائيا باستخدام إختبار تحليل التباين One Way Analysis of Variance ثم أخضعت النتائج لإختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant Difference Test (١٩). أما النتائج غير المعلمية فقد تم تحليلها باستخدام إختبار Mann-Whitney-U-test (٢٠) وكان مستوى الإختلاف المعنوي للإختبار عند مستوى معنوي أقل من ٠,٠٥.

النتائج

التأثير المسكن من الألم للدايفنهايدرامين والمضاد للإلتهاب الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى للفئران
أدى حقن الفورمالديهايد بجرعة ٠,٥ مل وبتركيز ١% في باطن القدم اليمنى للفئران إلى إحداث الألم وأدى حقن الفئران بجرعة ١ و ٢ ملغم/كغم، في العضل على التوالي قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى إلى تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد وبشكل معتمد على الجرعة مقارنة مع مجموعة السيطرة وتمثل ذلك بالإنخفاض المعنوي لعدد مرات

ولهذا فهو يستخدم للتقليل من حالات الحكة Itching وتوسيع الأوعية الدموية الجهازية (٩) وحالات البرد common cold التآق anaphylaxis (١٠) و يعمل العقار على غلق قنوات الصوديوم Sodium channel blocker والذي يفسر دوره كمسكن موضعي للألم (١١). وقد يستخدم الدايفنهايدرامين في حالات إلتهاب الأنف ولسعات الحشرات والسعال بسبب فعله المسدر Sedative effect على الجهاز العصبي المركزي (١٢) وله تأثير مضاد للتسمم بمبيدات الحشرات الفسفورية العضوية Organophosphorus مثل الفيناميفوس والدايزينون والملاثيون في الفئران (١٣). فضلا عن إمكانية إستخدامه في الوقاية والعلاج من حالة التسمم الحاد بالدايكورفوس وهي مشابهة لتأثيرات الأتروبيين في أفراخ الدجاج (١٤). كما أن الجرعة العلاجية

المواد وطرائق العمل

أستخدمت فئران من نوع (albino swiss mice) البالغة من كلا الجنسين وبأوزان تراوحت ما بين (٢٠-٣٠) غم بعدد ٢٠ فأرة وبواقع ٥ فئران للمجموعة الواحدة مع توفير الظروف الملائمة من درجة الحرارة وتهوية وإضاءة (١٢ ساعة ضوء و١٢ ساعة ظلام) وفرشة وعلف. أستخدم الدايفنهايدرامين (معمل الأدوية والمستلزمات الطبية -نينوى-عراق) والمحلول الملحي الفسلجي (النصر للكيمياءويات الدوائية- مصر) وتم تحضير الجرع المطلوبة من الدايفنهايدرامين بالماء المقطر وقبل الحقن مباشرة و بحجم جرعة ٥ مل /كغم من وزن الجسم في عضل الفئران.

قياس التأثير المسكن من الألم للدايفنهايدرامين والمضاد للإلتهاب الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى للفئران

تم قياس فعالية الدايفنهايدرامين المسكن للألم والمضادة للإلتهاب في الفئران باستخدام إختبار الفورمالديهايد والذي يمر بمرحلتين: المرحلة الأولى يتم قياس التأثير المسكن للدايفنهايدرامين بعد حقن الفورمالديهايد مباشرة لمدة خمس دقائق وذلك باستخدام جرع مختلفة من الدايفنهايدرامين في الفئران (٠,٥، ١، ٢، ٤ ملغم/كغم بالعضل على التوالي، تم تقسيم الفئران إلى أربع مجاميع منفصلة: أولاً: تم حقن الفورمالديهايد بحجم حقن (٠,٥ مل) وبتركيز ١% في باطن القدم اليمنى للفئران وحقنها بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل ومقارنة تأثيره مع حجم الحقن نفسه مما أدى إلى إحداث ألم في الفئران وبعد ذلك استخدم الدايفنهايدرامين بجرع دوائية مختلفة لبيان مدى التأثير المسكن للألم والمضاد للإلتهاب في الفئران. تكونت مجاميع الفئران من المجموعة الأولى (السيطرة): تم حقن المحلول الملحي الفسلجي بحجم جرعة (٥ مل /كغم) في العضل قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد (٠,٥ مل) في باطن القدم اليمنى. وتم حقن المجموعة الثانية والثالثة والرابعة بالدايفنهايدرامين بجرع (٠,٥، ١، ٢) ملغم/كغم من وزن الجسم، بالعضلة على التوالي قبل ١٥

والناتج عن حقن الفورمالديهايد من خلال الإنخفاض المعنوي في سمك باطن القدم (إنخفاض في كمية الودمة المتجمعة نتيجة العملية الإلتهايبية).

بدء لحس القدم المحقونة (الجدول ١). وأدى حقن الفورمالديهايد بجرعة ٠,٠٥ مل وبتركيز ١% في باطن القدم اليمنى للفئران إلى إحداث التهاب (إرتفاع سمك باطن القدم)، وأدت الجرعتان وبشكل معتمد على الجرعة إلى تقليل الإلتهايب وبشكل معنوي

الجدول ١: التأثير المسكن من الألم للدائيفنهايدرامين والمضاد للإلتهايب الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى للفئران

المجاميع	المدة التي يستغرقها الفأر لبدء لحس القدم اليمنى (ثانية)	عدد مرات لحس القدم اليمنى	أطول مدة مستغرقة من لحس القدم اليمنى (ثانية)	سمك باطن القدم اليمنى (ملم)
المحلول الملحي الفسلجي (السيطرة)	٠,٢٠٠ ± ١,٢٠٠	١,٧٧٢ ± ١٢٣,٢٠٠	١,٤٩٧ ± ١٢,٢٠٠	٠,٠٢٩٨ ± ٠,٦٤٦
الدائيفنهايدرامين ٠,٥ ملغم/كغم	٠,٢٤٥ ± ١,٤٠٠	٥,١٩٢ ± ١١٤,٤٠٠	٠,٨١٢ ± ١٠,٤٠٠	*٠,٠١٦٦ ± ٠,٥٧٢
الدائيفنهايدرامين ١ ملغم/كغم	*٠,٦٧٨ ± ٨,٤٠٠	*٥,٠٢٦ ± ٨٩,٤٠٠	*٠,٦٦٣ ± ٥,٨٠٠	*٠,٠١٩٣ ± ٠,٢٥٢
الدائيفنهايدرامين ٢ ملغم/كغم	*٠,٧٣٥ ± ٩,٨٠٠	*٢٤٩, ± ٢٤,٤٠٠	*٠,٧٣٤ ± ٢,٢٠٠	*٠,٠١٢٤ ± ٠,٢٢٢

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي لخمسة فئران في المجموعة الواحدة، حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم اليمنى للفئران بعد ١٥ دقيقة من حقن المحلول الملحي الفسلجي أو الدائيفنهايدرامين، قيست الفعالية المسكنة للجرع الدوائية للدائيفنهايدرامين من الألم المحدث بالفورمالديهايد بعد الحقن مباشرة ولمدة ٥ دقائق، وتم قياس سمك القدم بعد نصف ساعة من حقن الفورمالديهايد. * القيمة تختلف معنويًا مقارنةً بمجموعة السيطرة عند مستوى معنوي (أ > ٠,٠٥).
أ القيمة تختلف معنويًا مقارنةً بالدائيفنهايدرامين ١ بجرعة ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوي (أ > ٠,٠٥).

المناقشة

تم إختيار الجرعة (٠,٥، ١، ٢) ملغم/كغم اعتمادًا على دراسات سابقة في تحديد الجرعة الدوائية الوسطية (ED50) والتي كانت ٠,٧ ملغم/كغم في الفئران (٢٥). لم تعط الجرعة ٠,٥ ملغم/كغم للدائيفنهايدرامين أي تأثير مسكن ولا تأثير مضاد للإلتهايب في هذا البحث في حين أعطت الجرعة الدوائية ١ و ٢ ملغم/كغم على التوالي تأثيراً مسكناً للألم وكانت هذه النتيجة موافقةً لنتيجة الجادر (٢٥). وهي مخالفةً لدراسة سابقة في إعطاء تأثير مسكن عند جرعة ٠,٣٢ ملغم/كغم في الفئران (٢٦). ونستدل من هذه الدراسة الحالية أن التأثير المضاد للإلتهايب للدائيفنهايدرامين يعزى إلى عمله على كبح مستقبلات الهستامين H1 مما يقلل من توسيع الأوعية الدموية وإرتشاحها والذي يفسر دوره في تقليل الودمة الناتجة عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى للفئران، ويعود التأثير المسكن للألم للدائيفنهايدرامين إلى عمله في غلق قنوات الصوديوم والذي يفسر دوره كمخدر موضعي.

شكر وتقدير

تم دعم البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

تم إختيار الدائيفنهايدرامين لتسكين الألم ومعالجة الإلتهايب كونه عقاراً مضاداً للهستامين H1 من الجيل الأول إذ يعمل على كبح مستقبلات H1 الموجودة في أماكن مختلفة من الجسم (٢١) وبذلك يعاكس عمل الهستامين كمسكن للألم ومضاد للإلتهايب وتحديد جرعته في نموذج الفئران لهذه الدراسة. إن استخدام الأدوية المسكنة للألم في الوقت الحالي في حالة تزايد لتقليل أو منع حدوث الألم بعد العمليات الجراحية في الحيوانات ولكون الدائيفنهايدرامين مسكناً جيداً للألم وذا تأثير على الجهاز العصبي المركزي في الجرعة القليلة (٢٢) تم إختياره في هذا البحث. إذ تم تقييمه كمسكن للألم ومضاد للإلتهايب باستخدام إختبار الفورمالديهايد في الفئران.

تشير البيانات التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة الحالية إلى أن الدائيفنهايدرامين له تأثير مثبت لإستجابة الألم في إختبار الفورمالديهايد إذ إن تأثيره المسكن يعتمد على كمية الجرعة وذلك لأعطاء أعلى إستجابة لتسكين الألم ومعالجة الإلتهايب للجرع ١ و ٢ ملغم/كغم على التوالي وهو بذلك يشابه خواص الليدوكائين وبقية المسكنات الألم الموضعي التقليدية من حيث عمله على سد قناة الصوديوم Na channel (٢٣) إذ برهنت دراسات عديدة في الجردان خاصيته في سد هذه القناة لإعطاءه التأثير المسكن (٢٤).

المصادر

13. Mohammad FK, Al-Kssim NA, Effect Of xylazine pretreatment on the acute toxicity of dichlorvos in mice. Iraqi J Vet Sci. 1989;2:1-2:32-39.
14. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E. First do no harm: Managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 835-842.
15. Katzung BG, Master SB, Trevor AJ. Therapeutic and clinical pharmacology. 11th ed. Basic concentration. Copyright. McGrawhill companies, California. 2009; pp:277.
16. Adams HR. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8th ed. A Blackwell Publishing CO. 2001; pp:1013-1014.
17. Hofmeister EH, Egger CM. Evaluation of diphenhydramine as a sedative for dogs. J Am Vet Med Assoc. 2005;226(7):1092-1094.
18. Rosland JH, TjØlsen A, Maehle B, Hole K. The formalin test in mice: effect of formalin concentration. Elsevier BV. 1990; 42:2:235-242.
19. Katz MH, Bivariate statistics, In: Katz MH, editor. Study design, statistical analysis. New York: Cambridge University Press, USA; 2006; pp:66-119.
20. Runyon RP. Non parametric statistics: A contemporary approach. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Co, USA; 1977. Pp:2-217.
21. Goolsby EW, Mason CM, Wojcik JT, Jordan AM, Black MC. Acute and chronic effects of diphenhydramine and sertraline mixtures in ceriodaphnia dubia. Environ Toxicol Chem. 2013;32:xx-xx.
22. Imam MZ, Sumi CD. Evaluation of antinociceptive activity of hydroethanol extract of cyperus rotendus in mice. Altern Med. 2014;14:83.
23. Bakker RA, Wieland K, Timmerman H. Constitutive activity of the histamine H(1) receptor reveals inverse agonism of histamine H(1) receptor antagonists. Eur J Pharmacol. 2000;387-587.
24. Lin TF, Yeh YC, Yen YH, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Antiemetic and analgesic- sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient-controlled analgesia. Bri J Anesthesia. 2005; 1-5.
25. Al-Jader GH. Study the Effects of Diphenhydramine(H1-Reseceptor Antagonist) on Tramadol Analgesic Effect in Mice. MS.c Thesis. University of Mosul. Mosul. Iraq. 2011.
26. Biancani P, Cicalzi LK, McCallum RW. Mechanism of histamine-induced Excitation of the Cat Pylorus. Am Soc clin investing.; 1999.68:582-588.
27. Ambliss WG, Broom SL, Feltenstein MW, Wyt CM, Zeng L, Anxiolytic properties of botanical extracts in the chick social separation-stress procedure. Psychopharmacol. 2001;153:219-224.
1. Domino, Edward F. History of modern Psychopharmacology A Personal View With an Emphasis on Antidepressants. Psychosomatic Med. 1999;61:591-598.
٢. إبراهيم ندى خليل. سمية الأميديوكارب دايبروبايونيت وتداخله مع الدايفنهايدرامين في أفراخ الدجاج. رسالة ماجستير. جامعة الموصل، الموصل، العراق. ٢٠١١.
٣. فارس. عادة عبدالمنعم. تأثير مضاد الهستامين الدايفنهايدرامين في سمية مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية في الفئران. رسالة ماجستير. جامعة الموصل، الموصل، العراق. ١٩٩٥.
4. Howard K, Conrad T, Heiser J, Manzi JA. Diphenhydramine hydrochloride as a local anesthetic: A case report. J Am Podiatr Assoc. 1994;74: 240-242.
5. Brown NJ, Roberts LJ. Histamine, Bradykinin, and their antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG ed, Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of Therapeutics. 10th ed. McGraw-Hill Co., Inc., New York.; 2001. Pp:645-667.
6. Donald CP, Pharm D. Veterinary drug handbook. 5th ed., Blackwell Publishing professional, south state Avenue, Ames, Iowa. 2005; pp:267-171.
7. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the stone survey. JAMA. 2002; 287:337-344.
8. Simon FER. Antihistamine. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Allergy: Principles and Practice. St Louis: Mosby; 2006; pp:834-868.
9. Skidgel RA, Erdos EG. Histamine, Bradikinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS and Parker KL (editors), 11th ed., McGraw-Hill Co., New York. 2006; pp:645-667.
10. Reiner PB, Kamondi A. Mechanisms of antihistamine induced sedation in the human brain: H-1 resepter activation reduces a background leakage potassium current. Neurosci. 1994;59:579-588.
11. Kim YS, Shin YK, Lee C, Song J. Block of sodium currents in rat dorsl root ganglion neurons by diphenhydramine. Brain Res. 2000;881(2):190-198.
12. Faris GA-M, Mohammad FK. Prevention and treatment of diclorvos-induced toxicosis in mice by diphenhydramine. Vet Hum Toxicol. 1997;39:22-25.