

التأثير المسكن للألم لعقار الدايفنهايدرامين في أفراخ الدجاج

رونق فارس عبد القادر

فرع الفلسفة والكيمياء والحياتية والأدوية، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

Corresponding Author e..mail : rawnaqfaris8111@gmail.com

الخلاصة

هدفت الدراسة إلى الكشف عن التأثير المسكن للألم لعقار الدايفنهايدرامين في أفراخ الدجاج باستخدام إختبار حقن الفورمالديهايد في باطن القدم، إذ تم دراسة التأثير المسكن للألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد بتركيز 1% تحت الجلد في باطن القدم اليمنى لأفراخ الدجاج بعد 15 دقيقة من حقن الدايفنهايدرامين في العضل، ومقارنتها بمجموعة السيطرة التي تم حقنها بمحلول الملحي الفسلجي لهذه الأفراخ. أدى حقن الدايفنهايدرامين بجرعة 5، 10 ملغم/كغم من وزن الجسم في العضل على التوالي إلى تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد وذلك من خلال الإنخفاض المعنوي في عدد مرات رفع القدم المحقونة بالفورمالديهايد و الزيادة المعنوية للفترة الزمنية لبدء الرفع فضلاً عن التقليل من الزمن المستغرق من رفع القدم المحقونة لحين إنزالها مقارنة بمجموعة السيطرة. تشير هذه الدراسة إلى أن عقار الدايفنهايدرامين له تأثير مسكن للألم بجرعة 5، 10 ملغم/كغم من وزن الجسم في عضل الأفراخ اعتماداً على كمية الجرعة.

المقدمة

يصنف الدايفنهايدرامين تحت مجموعة الإيثانول أمين Ethanolamine (1) ويمتلك الصيغة الكيميائية الآتية-2] : dimethylamine [diphenylmethoxy)ethyl] (2) وهو مركب عديم الرائحة، أبيض اللون ويكون على شكل مسحوق powder يذوب الماء والكحول (3) وهو من الأدوية الأساسية المضادة لمستقبلات الهستامين H1 مثل chorphenramine, cyproheptadine and tripeleennamine (4)، وهو من الأدوية ذات الإستعمال الواسع في مجال الطب البشري والبيطري (5)، و يعد من أقدم الأدوية المضادة للهستامين من الجيل الأول (first – generation H1 antihistamines)) وأكثرها إستخداماً وفعالية (6). يختلف بدء تأثيره من 15-60 دقيقة اعتماداً على طريقة إعطاءه وإمتصاصه في الجسم (7). وتكمن آلية عمله في تثبيط مستقبلات الهستامين نوع H1 التي تتواجد في خلايا العضلة الملساء والخلايا الظهارية للأوعية الدموية وخلايا أنسجة القلب وخلايا الجهاز العصبي المركزي في الفقرات (8) مما يؤدي إلى تثبيط عمل الهستامين على مواقع هذه المستقبلات وعدم إظهار بعض تأثيرات الهستامين في الجسم ولهذا فهو يستخدم للتقليل من حالات الحكة Itching وتوسيع الأوعية الدموية الجهازية وحالات البرد common cold والتآق anaphylaxis (9) ومن خواصه عبوره الحاجز الدماغي الدموي (blood-brain barrier) مما يؤدي إلى تثبيط مستقبلات H1 مركزياً التي تشكل نسبة 50-90% منها في الدماغ بشكل مباشر مسبباً النعاس (10) كما ويعمل العقار على غلق قنوات الصوديوم Sodium channel blocker والذي يفسر دوره كمسكن موضعي للألم (11) وله تأثير مضاد للألم (antinociceptive effect) في إختبار الألم الحراري (12). وقد يستخدم الدايفنهايدرامين في حالات إلتهاب الأنف ولسعات الحشرات والسعال بسبب فعله المسدّد Sedative effect على الجهاز العصبي المركزي (13). فضلاً عن إمكانية إستخدامه في الوقاية والعلاج من حالة التسمم الحاد بالدايكلورفوس وهي مشابهة لتأثيرات الأتروبين في أفراخ الدجاج (14). كما أن الجرعة العلاجية للدايفنهايدرامين تظهر بعض الآثار الجانبية كالتسدير Sedation وجفاف الفم وزيادة ضربات القلب وتوسع البؤبؤ وإحتباس البول

والإمساك وقلة في النقل العصبي وخمول وزيادة في الشهية وهذا مايفسر عمله كمضاد مسكريني (antimuscarinic effect) (١٥) 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 للدايفنهايدرامين في الأفراخ بإستخدام إختبار الفورمالديهايد.

المواد و طرائق العمل:

الحيوانات:

أستخدمت أفراخ دجاج اللحم من نوع Ross ومن كلا الجنسين وبأوزان تراوحت ما بين ٤٥ – ٦٠ غم بعدد ٢٨ فرخ وبواقع ٧ فرخ للمجموعة الواحدة. وتم جلب الأفراخ بعمر يوم واحد ووضعت في أقفاص التربية مع توفير الظروف الملائمة من درجة الحرارة (٣٢- ٣٥ م°) وتهوية وإضاءة وفرشة وعلف مركز وتمت تربيتها لحين إجراء التجارب عليها بعمر ٧ يوم. أستخدم عقار الدايفنهايدرامين (معمل الأدوية والمستلزمات الطبية -نينوى-عراق) والمحلول الملحي الفسلجي (النصر للكيماويات الدوائية- مصر) وتم تحضير الجرع المطلوبة من الدايفنهايدرامين بالماء المقطر وقبل الحقن مباشرة و بحجم جرعة ٥ مل/كغم من وزن الجسم في عضل الأفراخ.

قياس التأثير المسكن من الألم للدايفنهايدرامين الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى للأفراخ

تم قياس فعالية الدايفنهايدرامين المسكن للألم في الأفراخ بإستخدام إختبار الفورمالديهايد لبيان التأثير المسكن لعقار الدايفنهايدرامين من الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد وذلك بإستخدام جرع مختلفة من الدايفنهايدرامين في الأفراخ (١٠، ٥، ٢.٥) ملغم/كغم من وزن الجسم بالعضل على التوالي، تم تقسيم الأفراخ إلى أربع مجاميع منفصلة:

أولاً: تم حقن الفورمالديهايد بحجم حقن (٥، ٠، ٥ مل) وبتركيز ١ % في باطن القدم اليمنى للأفراخ وحقنها بالمحلول الملحي الفسلجي في العضل ومقارنة تأثيره مع حجم الحقن نفسه مما أدى إلى إحداث ألم في الأفراخ وبعد ذلك استخدم الدايفنهايدرامين بجرع دوائية مختلفة. تكونت مجاميع الأفراخ من المجموعة الأولى (السيطرة): تم حقن المحلول الملحي الفسلجي بحجم جرعة (٥ مل/كغم) في العضل قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد (٥، ٠، ٥ مل) في باطن القدم اليمنى. وتم حقن المجموعة الثانية والثالثة والرابعة بالدايفنهايدرامين بجرع (٥، ٢، ٥، ١٠، ٥، ٥ ملغم/كغم) من وزن الجسم بالعضلة على التوالي قبل ١٥ دقيقة من حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى لهذه الأفراخ. وبعد ٣٠ دقيقة من حقن الفورمالديهايد تم إخضاع كل فرخ لهذه المجاميع الأربعة للقياسات التالية لمدة ٣ دقائق (١٨) التي شملت الفترة التي يستغرقها الفرخ لبدء رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم بالثواني، عدد مرات رفع القدم اليمنى المحقونة بالفورمالديهايد نتيجة الألم، أطول مدة مستغرقة من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها بالثواني.

التحليل الإحصائي:

تم تحليل البيانات المعلمية إحصائياً 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 الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى للأفراخ

أدى حقن الفورمالديهايد بجرعة ٠,٠٥ مل وبتراكيز ١% في باطن القدم اليمنى للأفراخ إلى إحداث الألم وأدى حقن الأفراخ بجرعة (١٠٠,٥) 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 بدء رفع القدم المحقونة، والزيادة المعنوية في الفترة الزمنية لبدء رفع القدم المحقونة فضلاً عن الإنخفاض المعنوي في الفترة الزمنية المستغرقة لرفع القدم المحقونة لحين إنزالها معنوياً (الجدول ١). وأدت الجرعتان (١٠٥ و ١٠) ملغم/كغم وبشكل معتمد على الجرعة إلى تقليل الألم وبشكل معنوي والناتج عن حقن الفورمالديهايد وكما هو موضح في (الجدول ١).

الجدول ١: التأثير المسكن من الألم للدايفنهايدرامين الناتج عن حقن الفورمالديهايد في القدم اليمنى للأفراخ .

المجاميع	المدة التي يستغرقها الفرخ لبدء رفع القدم اليمنى (ثانية)	عدد مرات رفع القدم اليمنى	أطول مدة مستغرقة من رفع القدم اليمنى لحين إنزالها(ثانية)
المحلول الملحي الفسلجي (السيطرة)	٠,٨٢١ ± ٩,٩٣٣	1, 272 ± ٢٣,٠٠٠	٠,٠٧١ ± ١,٧٢٣
الدايفنهايدرامين ٥ ملغم/كغم	٠,٦٣٧ ± ١١,٨٦٧	١,٠٨٥ ± ٢١,٧١٤	٠,٠٦٨ ± ١,٦٤٠
الدايفنهايدرامين ٥ ملغم/كغم	*١,٥٥٣ ± ٧١,٣٨٤	*٠,٨٢٩ ± ١١,١٤٣	* ٠,٠٨٠ ± ١,٠٥٤
الدايفنهايدرامين ١٠ ملغم/كغم	*١,٨١١ ± ٩٧,٠٣٤	*٠,٧٦٩ ± ٧,٨٥٧	*٠,٠٢٢ ± ٠,٩٠٦

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي للـسبعة أفراخ في المجموعة الواحدة، حقن الفورمالديهايد ٠,٠٥ مل في باطن القدم اليمنى للأفراخ بعد ١٥ دقيقة من حقن المحلول الملحي الفسلجي أو الدايفنهايدرامين، قيست الفعالية المسكنة للجرع الدوائية للدايفنهايدرامين من الألم المحدث بالفورمالديهايد بعد الحقن مباشرة ولمدة ٥ دقائق

* القيمة تختلف معنوياً مقارنةً بمجموعة السيطرة عند مستوى معنوي (أ>٠,٠٥)

أ القيمة تختلف معنوياً مقارنةً بالدايفنهايدرامين بجرعة ١٠٥ ملغم/كغم في العضل عند مستوى معنوي (أ>٠,٠٥).

المناقشة

تم إختيار الدايفنهايدرامين في هذه الدراسة لتسكين الألم 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 وتحديد جرعته في نموذج الأفراخ. إن استخدام الأدوية المسكنة للألم في الوقت الحالي في حالة تزايد لتقليل أو منع حدوث الألم بعد العمليات الجراحية في الحيوانات (٢٢) ولكون الدايفنهايدرامين مسكناً جيداً للألم وذو تأثير على الجهاز العصبي المركزي في الجرعة القليلة (٢٣) تم إختياره في هذا البحث. إذ تم تقييمه كمسكن للألم.

تشير البيانات التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة الحالية إلى أن الدايفنهيدرامين له تأثير مثبت لإستجابة الألم في إختبار الفورمالديهايد حيث إن تأثيره المسكن يعتمد على كمية الجرعة وذلك لأعطاء أعلى إستجابة لتسكين الألم ١٠،٥ ملغم/كغم على التوالي وهو بذلك يشابه خواص الليدوكائين وبقية المسكنات الألم الموضعي التقليدية من حيث عمله على سد قناة الصوديوم Na channel (٢٤) إذ برهنت دراسات عديدة في الجرذان والفئران خاصيته في سد هذه القناة لإعطاء التأثير المسكن (٢٥).
تم إختيار الجرعة (٥ و ١٠) ملغم/كغم من وزن الجسم إعتقاداً على تجارب أولية ودراسات سابقة في تحديد الجرعة المميّنة الوسطية (LD50) والتي كانت ٤٢.٨ ملغم/كغم من وزن الجسم في الأفراخ (٢٦). لم تعط الجرعة ٢.٥ ملغم/كغم للدايفنهيدرامين أي تأثير مسكن في هذا البحث في حين أعطت الجرعة الدوائية ١٠،٥ ملغم/كغم من وزن الجسم على التوالي تأثيراً مسكناً للألم إعتقاداً على الجرعة وكانت هذه النتيجة موافقة لنتيجة AL-jader في الفئران (٢٠١٤) (٢٧). ونستدل من هذه الدراسة الحالية أن التأثير المسكن من الألم للدايفنهيدرامين يعزى إلى عمله على كبح مستقبلات الهستامين H1 مما يقلل من توسيع الأوعية الدموية وإرتشاحها فضلاً عن عمله على غلق قنوات الصوديوم والذي يفسر دوره كمخدر موضعي، والذي يفسر دوره في تسكين الألم الناتج عن حقن الفورمالديهايد في باطن القدم اليمنى.

شكر وتقدير

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

THE ANALGESIC EFFECT OF DIPHENHYDRAMIN IN CHICKS

R.F.Abdulqader

Department of Physiology, Biochemistry and Phamacology, Collage of Veterenary Medicine,
Univrsty of Mousl, Mousl, Iraq

ABSTRACT

The aim of this study discovers the analgesic effect of diphenhydramin in chicks that result from formaldehyde injected at 1% concentration s/c in right planter of chicks after 15 minutes of diphenhydramin injection I/M in comparison with control group which it injected with normal saline. Intramuscular injection of diphenhydramin in chicks at 5,10 mg/kg of body weight respectively caused analgesic effect that result from pain induced by formaldehyde through significant decrease in lifting numbers of formaldehyde injected foot, significantly increase its onset of lifting, significant decrease the time elapsed of lifting of formaldehyde injected foot in comparasion with control group that injected with saline in right planter foot . The data of this study suggested that diphenhydramine has analgesic effect in dose 10mg/ kg of body weight I/M in chicks according to quantity of dose.

المصادر

1. Lieberman JA. History of the use of antidepressants in primary care . Primary Care Companion. 2003; (7)5.
2. 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.
3. Donald CP, Pharm D. Veterinary drug handbook. 5th ed., Blackwell Publishing professional, south state Avenue, Ames, Iowa. 2005; pp. 267-171.
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. إبراهيم، ندى خليل. سمية الأמידوكارب دايبوروبايونيت وتداخله مع الدايفنهايدرامين في أفراخ الدجاج. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق. 2011.
7. Simon FER. Antihistamine. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Allergy: Principles and Practice. St Louis: Mosby; 2006. pp 834-868.
8. Reiner G, Kamondi A. Mechanisms of antihistamine induced sedation in the human brain: H-1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. Neurosci; 1994. 59: 579-588.
9. فارس، غادة عبدالمنعم . تأثير مضاد الهستامين الدايفنهايدرامين في سمية مبيدات الحشرات الفسفورية العضوية في الفئران. رسالة ماجستير، جامعة الموصل، الموصل، العراق. 1995.
10. 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.
11. Kim YS, Shin YK, Lee C, Song J. Block of sodium currents in rat dorsal root ganglion neurons by diphenhydramine. Brain Reserch. 2000; 881(2): 190-198.
12. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Neuroimaging of histamine H1- receptor occupancy in human brain by positron emission tomography : a comparative study of ebastine, a second generation antihistamine, and (+)-chlorphenramine , a classical antihistamine. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52: 501-509.

13. Faris GA-M, Mohammad FK. Prevention and treatment of diclorvos- induced toxicosis in mice by diphenhydramine. *Vet Hum Toxicol.* 1997; 39: 22-25.
١٤. موسى، يعرب جعفر و محمد، فؤاد قاسم (٢٠٠٩) مقارنة تأثير الديفنهيدرامين والأترابين في التسمم الحاد المحدث بالدايكلوفوس في أفراخ الدجاج. *المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٣، العدد ٢، الصفحة ٣٢٥-٣٣٢.*
15. Yagiela A, Jone Frank J, Dowed, Enid A Neidle .*Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 5th ed.2004;p272-768.
16. Katzung BG, Master SB, Tervor AJ. *Therapeutic and clinical pharmacology.* 11th ed.Basicocentration. Copyright. McGrawhill companies, California.2009; pp277.
17. Adams HR.*Veterinary pharmacology and therapeutics.* 8th ed. A Blackwell Publishing CO. 2001; pp1013-1014.
18. Sufka KJ, Roach JT, Chambliss 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.
19. Katz MH, Bivariate statistics, In: Katz MH, editor. *Study design, statistical analysis.* New York: Cambridge University Press, USA; 2006. P.66-119.
20. Runyon RP. *Non parametric statistics: A contemporary approach.* Massachusetts: Addison-Wesley PuplichingCo, USA; 1977. P.2-217.
21. Sharma A, Hamelin BA . Classic histamine H1 receptor antagonists: a critical review of their metabolic and pharmacokinetic fate from a bird's eye view. *Curr Drug Metab.*2003; 4: 105–129.
22. Bartra J, Velero AL, del Curvillo A, Davila I, Jauregui I, Montoro J, et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol.*2006; 16 (Suppl 1): 29-36.
23. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Filho CAM. Histamine, histamine receptors and antihistamines: new concepts.*An Bras Dermatol.*2010; 85(2):195-210.
24. Rogers SC, Pruitt CW, Crouch DJ, Caravati EM. "Rapid urine drug screens: diphenhydramine and methadone cross-reactivity". *Pediatr. Emerg.*2010; Care 26 (9): 665–6.
25. 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.
26. Imam MZ, Sumi CD. Evaluation of antinociceptive activity of hydroethanol extract of cyperus rotendus in mice.*BMC Complementary and alternative Medicine;* 2014.14:83.
27. Al-Jader GH, Taqa GA. Isobolographic analysis of analysis of the antinociceptive interaction between tramadol and diphenhydramine in mice. *Int.J.of Enhanced Research in Sci.Technology&Engineering.*2014; 3:2.

