

اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین و وراپامیل بر پاسخ درد ناشی از فرمالین

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۰۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۰۴

خلاصه

مقدمه

میدان‌های الکترومغناطیس (electromagnetic fields: EMF) مربعی دو فازی باعث رها سازی انواع نوروترانسمیترها از جمله سروتونین می‌شوند. وراپامیل مهار کننده کانال‌های کلسیم بوده و اثرات ضد دردی و ضد التهابی در مدل‌های مختلف حیوانی دارند. هدف از انجام مطالعه حاضر تعیین اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین و وراپامیل بر رفتار درد ناشی از فرمالین در موش صحرایی نر می‌باشد.

روش کار

در مطالعه تجربی حاضر ۴۰ رأس موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۴ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل، گروه تحت تابش، گروه وراپامیل و گروه وراپامیل به همراه تابش بوده است، در دو گروه تحت تابش و وراپامیل به همراه تابش، موش‌ها به مدت ۶۰ دقیقه در معرض امواج الکترومغناطیس با فرکانس موج مربعی دو فازی ۲۰ هرتز قرار گرفتند. میزان درد از طریق آزمون فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج بدست آمده بین گروه‌ها مقایسه شد.

نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد که گروه‌های تحت تابش، وراپامیل و وراپامیل به همراه تابش در مقایسه با گروه کنترل اثرات ضد دردی بارزی را نشان می‌دهند و به طور معنی دار درد در این سه گروه کاهش یافت. همچنین در گروه‌های تحت تابش و وراپامیل به همراه تابش در مقایسه با گروه وراپامیل درد به طور معنی داری ($p < 0.01$) کاهش یافت.

نتیجه گیری

یافته‌ها نشانگر تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی با فرکانس پایین و وراپامیل بر تسکین درد موش صحرایی است. این اثر احتمالاً با تأثیر بر سیستم اپیوئیدی، آلفا آدرنژیک و افزایش میزان سروتونین ارتباط دارد.

کلمات کلیدی

وراپامیل، امواج الکترومغناطیس، درد، آزمون فرمالین، موش صحرایی نر

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

الهام حقی^۱

شیوا خضری^{۱*}

سعید نفیسی^۲

^۱گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه،

ارومیه، ایران

^۲گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه،

ارومیه، ایران

Email: skhezri72@gmail.com

مقدمه

مهار می‌کنند (۵). کانال‌های کلسیمی از زیر واحدهای پلی پپتیدی مختلف با وزن مولکولی مختلف تشکیل شده است. نشان داده‌اند که کانال‌های کلسیمی در قسمت‌های مختلف CNS مثل قشر مغز، هیپوکامپ، مخچه و نخاع یافت می‌شوند و آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی به زیر واحدهای پلی پپتیدی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ متصل شده و از جریان Ca^{2+} جلوگیری می‌کند (۴). مهارکننده کانال‌های کلسیمی فوق عمدتاً بر کانال‌های کلسیمی نوع L اثر می‌گذارند. تعدادی از آنتاگونیست‌های کانال‌های کلسیمی ممکن است از افزایش بیش از حد کلسیم نوروها جلوگیری کنند و احتمالاً این کار را از طریق مهار کانال‌های کلسیمی به صورت غیر اختصاصی انجام می‌دهند (۶). نشان داده شده است که مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی در مدل‌های حیوانی زیادی اثر محافظتی در بافت عصبی دارند. همچنین گزارش کرده‌اند که این داروها اثرات ضد دردی در بعضی از مدل‌ها دارد، ولی در همه مدل‌ها این اثرات ثابت نشده است (۳، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱).

کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نقش مهمی در کنترل عملکرد سلولی در بافت‌های مختلف مثل قلب، عروق و اعصاب ایفا می‌کنند. اگر چه اهمیت کانال‌های کلسیمی به طور واضح در مورد درد به اثبات نرسیده است، ولی شواهد نشان می‌دهند که انسداد فارمالوژیکی کانال‌های کلسیمی ممکن است اثرات ضد دردی داشته باشد و در درمان دردهای احشایی و سوماتیک مفید است. عمل ضد دردی مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی به دلیل کاهش عبور کلسیم است. کلسیم با آزاد شدن نوروترنسمیترها و مواد دیگری که درد و التهاب را تسریع می‌کنند تداخل دارد، فعال شدن کانال‌های کلسیمی، وابسته به دپولاریزاسیون غشا بوده و با ورود کلسیم، نوروترنسمیترها و مواد مختلف آزاد شده و باعث رفتار درد می‌شود (۱۰). اخیراً به مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی به عنوان فاکتورهای ضد درد توجه شده است و در همین رابطه مطرح کرده‌اند که برخی از مهار

طیف امواج الکترومغناطیس، گستره وسیعی از طول موج و فرکانس‌ها را در بر می‌گیرد. ما در دنیایی از امواج و انرژی‌ها زندگی می‌کنیم به طوریکه هر روز اخبار متفاوتی از مضرات آنها مانند تلفن همراه، تلویزیون، رادیو و... می‌شنویم. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که امواج الکترومغناطیس با فرکانس‌های پایین، نه تنها اثرات سوء بر سلامت روانی و جسمی موجودات زنده ندارند، بلکه در بعضی موارد نیز جنبه درمانی دارند (۱ و ۲). تغییرات سلولی و مولکولی القا شده بوسیله تابش‌های این امواج به مدت زمان تابش، میزان نفوذ پذیری امواج در بافت‌ها و تولید گرما بستگی دارد و تمامی این عوامل نیز به نوبه خود به شدت و فرکانس امواج بستگی دارد و پاسخ سلول نیز بسته به شکل موج که ممکن است سینوسی یا مربعی باشد و میزان تغییرات و نوع سلول‌هایی که در معرض تابش امواج هستند، متفاوت است. مطالعات زیادی در رابطه با اثر امواج الکترومغناطیس بر روی سیستم عصبی انسان و حیوانات صورت گرفته است (۳-۱). گزارش‌هایی مبنی بر اثرات بیولوژیکی مختلف ناشی از امواج الکترومغناطیس با فرکانس کم از جمله تداخل با فعالیت مغز، ایجاد آسیب‌های رفتاری و شناختی، تغییر فعالیت‌های حرکتی، تغییر فعالیت سیستم درد، تغییر فعالیت گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپاراتات (NMDA) و پیام دهی کلسیم در هیپوکامپ و همچنین اثر امواج شبانه بر ضربان قلب و خواب وجود دارد (۲). تحقیقات زیادی در مورد اثر امواج الکترومغناطیس بر روی فعالیت سیستم عصبی از جمله کاهش حساسیت به محرک‌های حسی، تغییر در فعالیت بیو الکتریکی مغز و اختلال در پروسه‌های رفتاری وجود دارد که بر اساس مطالعات گذشته یک نوع رابطه بین میدان‌های الکتریکی با فرکانس کم و برخی جنبه‌های روانی و درمانی را در انسان و حیوانات پیشنهاد می‌کند (۲). محققین بر این باورند که سطوح بیومولکول‌ها در اثر امواج الکترومغناطیس تغییر می‌کند (۴). مهارکننده‌های کانال‌های کلسیمی از جمله وراپامیل، جریان یون کلسیم را از طریق کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ

سانتی گراد، رطوبت نسبی 10 ± 50 درصد و تحت چرخه‌ی ۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. روند انجام این مطالعه براساس دستورالعمل‌های مصوب کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه با کد اخلاق IR-3/AD-IR/76-AEC-UU صورت گرفته و تمامی موارد اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. حیوانات مورد مطالعه به شرح ذیل تقسیم شدند:

در گروه اول (کنترل) نرمال سالیین بصورت داخل صفاقی تزریق شد سپس ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ به صورت زیر جلدی در پشت پای چپ موش تزریق شد و آزمون فرمالین انجام گرفت. در گروه دوم (تحت تابش) موش‌ها به مدت یک ساعت در معرض امواج الکترومغناطیس با فرکانس موج مربعی دو فازی ۲۰ هرتز قرار گرفتند و سپس فرمالین ۲/۵٪ به صورت زیر جلدی تزریق شد و تست فرمالین گرفته شد. واکنش‌ها نسبت به درد در هر مرحله ثبت گردید. در گروه سوم (وراپامیل)، ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وراپامیل به صورت داخل صفاقی تزریق شد و نیم ساعت بعد ۲۰ میکرولیتر فرمالین ۲/۵٪ درصد به صورت زیر جلدی به پای چپ حیوان تزریق گردید، سپس موش‌ها به روی آینه درد جهت گرفتن تست انتقال داده شدند و به مدت ۶۰ دقیقه نتایج حاصله ثبت شد. در گروه چهارم (وراپامیل + تابش)، ۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وراپامیل به صورت داخل صفاقی تزریق شد و موش‌ها به مدت یک ساعت تحت تابش امواج الکترومغناطیس با فرکانس ۲۰ هرتز قرار گرفتند سپس تزریق کف پای فرمالین ۲/۵ درصد انجام گرفت و تست درد گرفته شد و نتایج حاصله ثبت شد. در تست فرمالین پاسخ‌های درد در سه فاز حاد، اینترفاز و فاز مزمن بررسی شد. ۱-۷ دقیقه اول فاز حاد، ۷-۱۴ دقیقه فاز اینترفاز و ۱۴-۶۰ دقیقه فاز مزمن درد بود که پاسخ‌های درد ثبت گردید. در این تست به منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان، از یک محفظه شفاف با کف مسطح، به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ و از جنس پلاکسی گلاس استفاده شد. برای مشاهده پنجه پای حیوان،

کننده‌های کانال‌های کلسیمی در مدل‌های پیش درمانگاهی و درمانگاهی درد، اثر ضد درد ایجاد کرده‌اند. در بررسی‌هایی که روی داروی وراپامیل به همراه داروهای مشابه مصرف شده، پیشنهاد کرده‌اند که وراپامیل و داروهای مشابه می‌توانند ۳۰ دقیقه بعد از تزریق در موش صحرایی، درد ناشی از تلنگر دمی (Tail-flick) را کاهش دهند (۱۱). در مطالعات مشابه دیگری اثر مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی نوع T, P, N را بر التهاب و درد ناشی از تزریق فرمالین زیر جلدی بررسی کرده و نشان داده‌اند که پیش درمانی با مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی با مقادیر بالا، درد مرحله اول را کاهش داده و بیشترین اثر این داروها بر درد مرحله دوم می‌باشد (۳). در مطالعات دیگری اثر تزریق سیستمیک وراپامیل را بر درد ناشی تحریک مکانیکی و گرما در موش‌های صحرایی بررسی کرده‌اند، نشان دادند که وراپامیل به صورت وابسته به دوز باعث مهار پاسخ درد می‌شود (۱۲). تزریق داخل نخاعی مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی نوع L در موش صحرایی باعث کاهش دردهای ناشی از تزریقات احشایی و سوماتیک می‌شود. علاوه بر این گزارش کرده‌اند که تزریق داخل نخاعی - بطنی مهار کننده‌های کانال‌های کلسیمی در موش صحرایی اثرات ضد دردی دارد. در مطالعات دیگری که صورت گرفته آنتاگونیست کانال‌های کلسیمی نوع L, N ، درد و التهاب ناشی از تحریکات مکانیکی را در موش‌های صحرایی کاهش داده است (۱۳).

هدف از این مطالعه تعیین اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین و وراپامیل بر رفتار درد و التهاب ناشی از فرمالین در موش صحرایی نر می‌باشد.

روش کار

در این مطالعه تجربی، از ۴۰ رأس موش صحرایی نر ویستار که در چهار گروه ده تایی تقسیم شده بودند استفاده شد. حیوانات از خانه حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه خریداری شدند و قبل از شروع مطالعه به مدت یک هفته به شرایط محیطی عادت داده شدند و در دمای 25 ± 2 درجه

نتایج

در تمام گروه‌ها بعد از تزریق فرمالین، درد ناشی از فرمالین در فاز حاد و اینترفاز و مزمن مشاهده گردید. داده‌ها حاکی از آن است که در گروه کنترل که تزریق فرمالین صورت گرفته است درد از نوع درجه دو و سه است.

در گروه دوم که تزریق فرمالین به دنبال تابش امواج الکترومغناطیس با فرکانس ۲۰ هرتز انجام شد درد حاد و اینترفاز و مزمن به طور معنی دار کاهش یافت و تعداد دفعات لیسیدن در این گروه نسبت به گروه کنترل به طور بارز کاهش یافت. تجویز وراپامیل نیز موجب کاهش دردهای نوروزنیک گردید اما اثر این دارو به همراه اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین (20Hz) به طور معنی دار ($p < 0/05$) باعث کاهش علائم درد حاد، اینترفاز و مزمن نسبت به گروه کنترل شد که از نظر آماری معنی دار بود. نتایج مطالعات نشان داد که گروه‌هایی که امواج الکترومغناطیس دریافت کرده بودند اثرات ضد دردی بارزی را نشان دادند که حاکی از اثر امواج الکترومغناطیس بر کاهش درد ناشی از تزریق فرمالین می‌باشد و در این گروه‌ها تعداد دفعات لیسیدن پای محل تزریق نیز کاهش یافت و به عبارتی درد درجه ۳ مشاهده نشد و بیشترین درد قابل مشاهده از نوع درد درجه صفر و یک بود ($p < 0/05$). نتایج بدست آمده حاکی از آن است که در گروه‌های تحت تابش، وراپامیل و وراپامیل به همراه تابش در مقایسه با گروه کنترل اثرات ضد دردی بارزی مشاهده شد که به طور معنی دار ($p < 0/05$) درد در این سه گروه کاهش یافت و در گروه‌های تحت تابش و وراپامیل به همراه تابش در مقایسه با گروه وراپامیل، درد به طور بارز و معنی داری ($p < 0/01$) کاهش یافت و با مقایسه بین گروه وراپامیل با تابش و گروه تحت تابش، اثر وراپامیل با تابش به طور معنی داری باعث کاهش درد در این گروه شد ($p < 0/01$) بیشترین درجه درد قابل مشاهده از نوع ۱ و صفر بود (نمودارهای ۱-۴).

آئینه‌ای در زیر این محفظه شفاف تعبیه شده است. در این تست، ۲۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲.۵٪ به زیر پوست پنجه پای حیوان توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق شد و رفتار موش به مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. ثبت علائم در فازهای مختلف مطابق با دستورالعمل زیر بوده است: پاسخ درد با اعداد ۰، ۱، ۲، ۳ ثبت گردید:

عدد صفر: حیوان در راه رفتن کاملاً تعادل دارد و وزن روی دو پا توزیع می‌گردد.

عدد یک: حیوان وزن بدنش را روی پای تزریق شده تحمل نموده و در راه رفتن مشکل دارد.

عدد دو: حیوان پنجه دردناک داشته آن را بالا نگه داشته و هیچ تماسی با کف ندارد.

عدد سه: لیسیدن پنجه دردناک یا تکان دادن شدید آن (۱۲).

مشخصات سیستم مولد میدان مغناطیسی پالسی

این سیستم با ایجاد شکل موج پالسی و اعمال جریان به سیم پیچ‌های هلمهولتز، در فضای بین دو سیم پیچ ایجاد میدان مغناطیسی یکنواخت در راستای محور دو سیم پیچ می‌نماید که مشخصات این سیستم به شرح زیر است:

تغییرات فرکانس پالس در محدوده ۱۰ الی ۲۰۰ هرتز

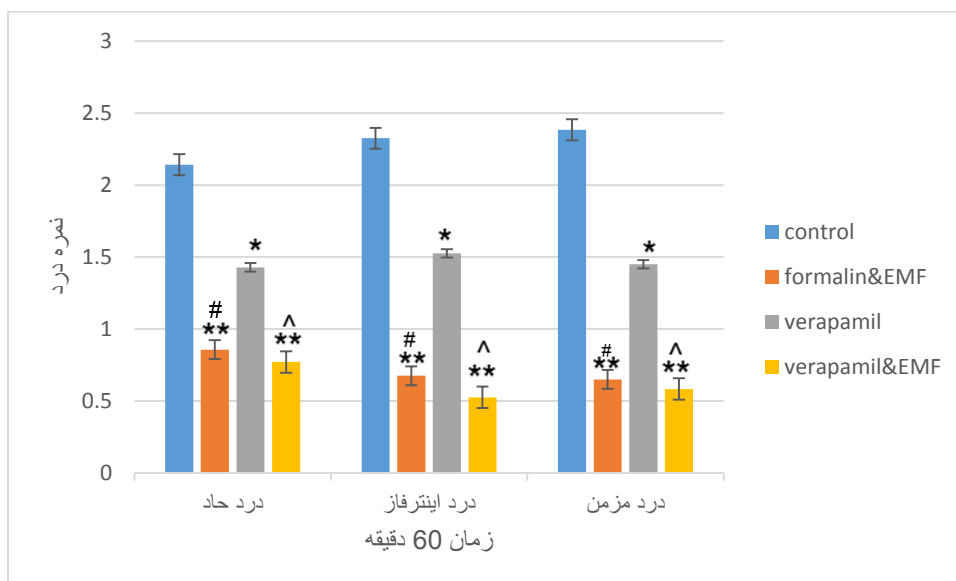
تغییرات عرض پالس در محدوده ۱ الی ۲/۵ میلی ثانیه

تغییرات دامنه پالس در محدوده صفر الی ۳۰۰ ولت

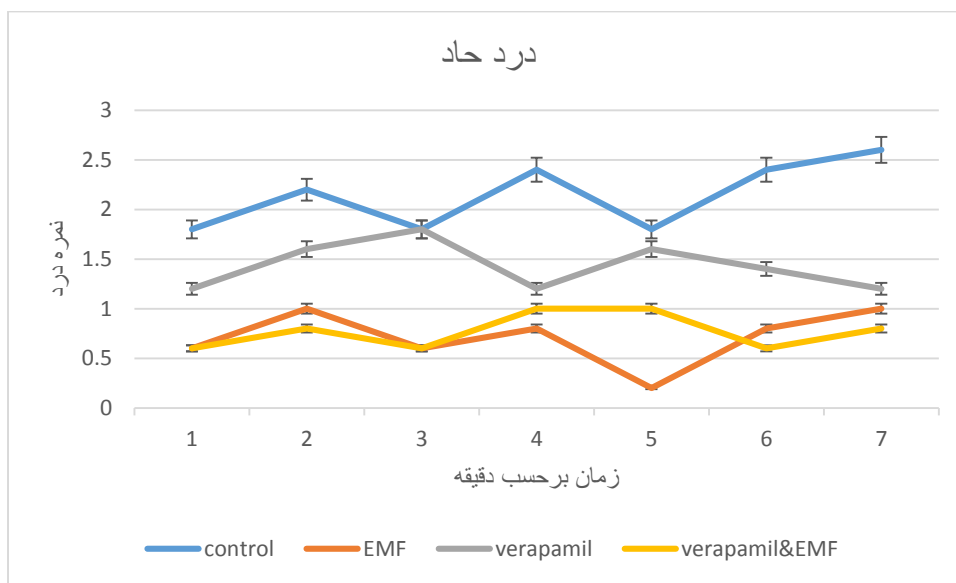
این سیستم دارای اجزای زیر می‌باشد:

۱- دستگاه مولد جریان ۲- سیم پیچ‌های هلمهولتز. علاوه بر این سایر اجزا شامل کلید روشن و خاموش، ولوم تنظیم فرکانس، ولوم تنظیم عرض پالس، ولوم تنظیم دامنه پالس، نشان دهنده دامنه پالس بر حسب ولت، خروجی (جهت اتصال توسط کابل ارتباطی به سیم پیچ‌ها)، اتصال زمین، فیوز ۱۰ آمپر و تسلامتر.

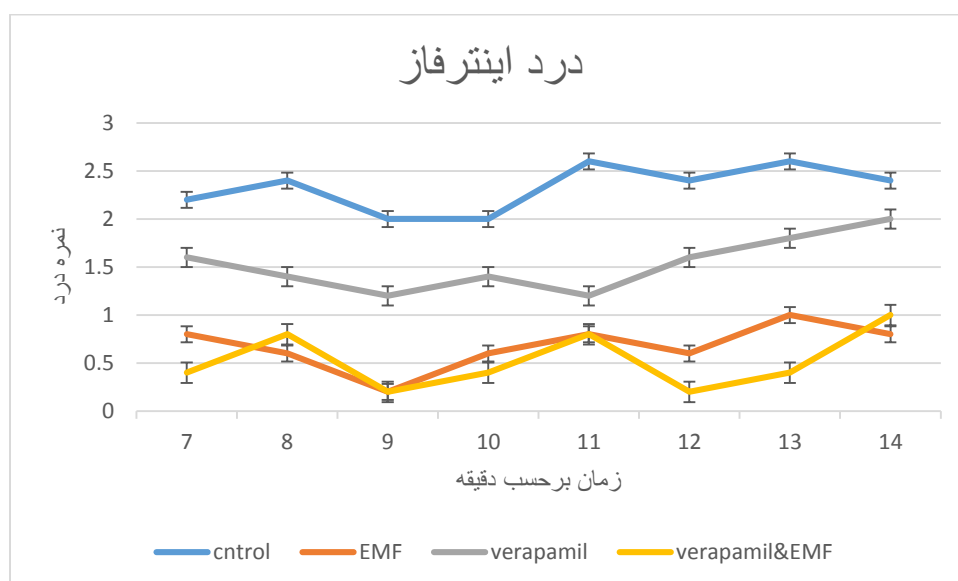
داده‌ها با آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند و $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.



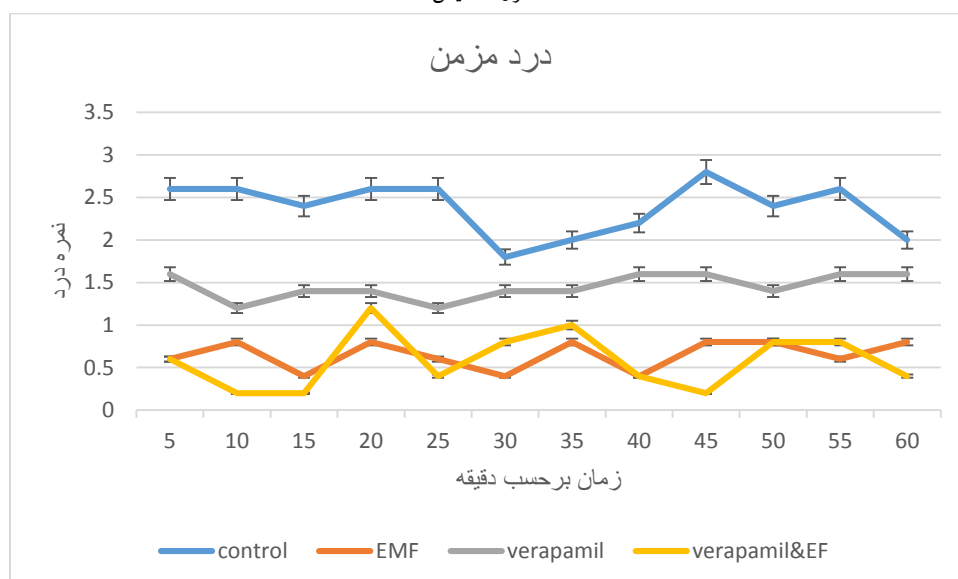
نمودار ۱- مقایسه میزان درد در سه فاز آزمون فرمالین بین گروه کنترل، گروه امواج الکترومغناطیس (EMF)، گروه وراپامیل و گروه وراپامیل + امواج الکترومغناطیس (P<0.05) و (P<0.01) در مقایسه با گروه کنترل و (P<0.01) در مقایسه با گروه وراپامیل



نمودار ۲- میانگین درد حاد در آزمون فرمالین بین گروه کنترل، گروه امواج الکترومغناطیس (EMF)، گروه وراپامیل و گروه وراپامیل با اثر امواج الکترومغناطیس



نمودار ۳- میانگین درد اینترفاز در آزمون فرمالین بین گروه کنترل، گروه امواج الکترومغناطیس (EMF)، گروه وراپامیل و گروه وراپامیل با اثر امواج الکترومغناطیس



نمودار ۴- میانگین درد مزمن در آزمون فرمالین بین گروه کنترل، گروه امواج الکترومغناطیس (EMF)، گروه وراپامیل و گروه وراپامیل با اثر امواج الکترومغناطیس

بحث

متابولیت آن، در قشر پیشانی و تنه جسم مخطط نداشته است (۱۳). مارتین و همکاران نشان دادند که میدان مغناطیسی با فرکانس ۴-۱۲ هرتز به مدت ۴۵ دقیقه، بر روی رهایش سروتونین، در هسته رافه تاثیر داشته و سروتونین به طور معنی داری افزایش یافته است (۱۴). در مطالعه دیگری، امواج ELF، با فرکانس ۵۵/۶ هرتز به مدت یکساعت در روز و طی ۴ روز متوالی، باعث افزایش معنی دار سروتونین در هیپوتالاموس مغز موش صحرائی شده است، اما همین میدان

مطالعات بسیار کمی در مورد اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین بر سیستم سروتونرژیک و غلظت سروتونین و متابولیت‌های آن در دست می‌باشد بطوریکه گزارشات متناقضی در مورد اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس کم وجود دارد. برای مثال رحمانی و همکاران، نشان دادند که امواج (Extremely Low Frequency-Electro Magnetic Field) ELF-EMF با فرکانس ۱۰ هرتز روزی یک ساعت طی ۱۴ روز متوالی، تاثیر معنی داری بر غلظت سروتونین و

مهمی دارد (۲۰). اثر امواج الکترو مغناطیس بستگی به مدت زمان تابش، شدت تابش و فرکانس و... دارد. در مجموع می توان گفت، امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین می تواند در موجودات زنده احساس درد و همچنین اضطراب را کاهش دهد (۲۱، ۲۲). مکانیسم اثر امواج الکترومغناطیس و کاهش درد از طریق تداخل میدان با دوپامین، نیتریک اکساید، سروتونین، آسپاراتات و گلوتامات، سیستم اپیوئیدی اندوژن، کانال های یونی سدیم و پتاسیم و کلسیم، هیستامین و... عمل می کند. اثرات میدان های الکترومغناطیس بر جنبه های مختلف عملکرد سیستم عصبی بررسی شده که از آن جمله می توان به اثر امواج الکترومغناطیس بر درد و تسکین درد اشاره کرد (۴، ۹، ۱۱). نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که تزریق داخل صفاقی وراپامیل بر رفتار ناشی از درد اثر مهاری دارد. به طوری که وراپامیل رفتار درد ناشی از فرمالین را کاهش می دهد. مرحله اول درد ناشی از فرمالین یک درد نوروزنیک بوده و با تحریک مستقیم گیرنده های درد (نوسیسپتورها) ایجاد می شود و در این مرحله هیچ واسطه شیمیایی آزاد نمی شود (۱۰، ۱۴). در این مطالعه وراپامیل ($p < 0.05$) با اثر بر کانال های کلسیمی تاحدودی باعث کاهش درد ناشی از فرمالین شد و بیشترین نمره درد قابل مشاهده از نوع درد درجه ۲ و ۱ بود اما در گروه وراپامیل به همراه تابش امواج الکترومغناطیس به طور معنی دار ($p < 0.01$) درد کاهش یافت و در گروه وراپامیل با امواج در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0.01$) درد به طور معنی داری کاهش یافت. بیشترین دردی که مشاهده شد از نوع ۱ و ۰ بود و می توان پیشنهاد کرد که در گروه تحت تابش و گروه وراپامیل با تابش امواج الکترومغناطیس با بلوک گیرنده ها اثر ضد دردی دیده می شود. از آنجایی که فاز حاد آزمون فرمالین، روند نوروزنیک بوده و ناشی از تحریک شدید پایانه های درد موجود در کف پای حیوان می باشد که در این مطالعه به نظر می رسد که وراپامیل و امواج الکترو مغناطیس با هم با اثر بر کانال های کلسیمی باعث اثر ضد دردی شده است و تمام مسیرهای ضد درد در سیستم عصبی، اثر خود را

پس از ۱۴ روز متوالی تاثیری بر سروتونین نداشته است (۱۵). کاهش سطح متابولیت سروتونین، معلول یکی از علت های زیر است: کاهش فعالیت MAO (Mono Amin Oxidase)، کاهش رهایش سروتونین در فضای سیناپسی، افزایش بازجذب سروتونین توسط نورون های پیش سیناپسی. کاهش فعالیت MAO، خود دلیلی برای افزایش سطح سروتونین در فضای سیناپسی و راهی برای درمان انواع دردها و بیماریهای من جمله افسردگی است. دو علت دیگر، باعث کم شدن سروتونین در فضای سیناپسی می شوند که این باعث ایجاد افسردگی و یا تشدید آن خواهد شد، چرا که یکی از دلایل افسردگی پایین بودن میزان سروتونین در فضای سیناپسی است (۱۶). یافته های این مطالعه نشان داد که امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین باعث افزایش معنی دار در آستانه درد حاد و مزمن می شود، به عبارتی باعث کاهش دردهای حاد و مزمن می گردد. درد ایجاد شده به وسیله فرمالین در کف پای حیوان، معمولاً دارای دو فاز حاد و مزمن می باشد در فاز حاد مکانیسم های احساس درد معمولی با واسطه های پپتیدی دخیل هستند در حالی که در درد مزمن پروستاگلاندین ها دخیل می باشند (۱۷، ۱۸).

میدانهای الکترومغناطیس با فرکانس پایین، در محدوده فرکانس های بین ۱۰۰-۱۰ هرتز، در کاهش درد گوارشی عصبی ناشی از تحریکات واگ موثر می باشد و نتایج حاکی از آن است که امواج الکترومغناطیسی احتمالاً دردها را از طریق استیل کولین و سیستم کولینرژیک در CNS و سیستم محیطی کاهش می دهد (۱۹). تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی در مغز سبب ترشح نوروترنسمیترهایی نظیر استیل کولین در مغز و خون می گردد (۲۰). مطالعات فراوانی در رابطه با نقش الکترومغناطیس بر فعالیت آنزیم کولین استراز صورت گرفته و معلوم شده آنزیم کولین استراز پلاسمایی در اثر میدان، ۲۵ درصد افزایش می یابد، ولی آنزیم کولین استراز مغزی کاهش ناچیزی داشته است که این قضایا با اهمیت الکترومغناطیس در روند تعدادی از بیماریهای عصبی در ارتباط با استیل کولین و کولین استراز نقش

از طریق اپیوئیدهای درون زا اعمال می کنند بطوریکه با اثر اپیوئیدها بی دردی عارض می شود. مرحله دوم درد فرمالینی یک درد التهابی است و با دخالت انواع واسطه های التهابی مثل پروستاگلاندین ها، برادی کینین ها، هیستامین و آنزیم ها ایجاد می شود (۱۴،۱۰). با توجه به اینکه وراپامیل و امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین به طور معنی داری باعث کاهش درد شدند. بنابراین می توان پیشنهاد کرد که مهارکننده های کانال های کلسیمی اثر مهاری بر آزادسازی واسطه های التهابی دارند. لازم به ذکر است که اثر امواج الکترومغناطیس و وراپامیل بصورت جداگانه در مطالعات قبلی مشخص شده است. در مطالعه حاضر اثر بخشی همزمان وراپامیل و امواج مربعی دوفازی با فرکانس ۲۰ هرتز بررسی شد و مشاهده شد که اثر ضد دردی آنها بیشتر می شود. امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین می تواند از طریق فعال کردن گیرنده های اپیوئیدی و افزایش سروتونین باعث کاهش درد شود. وراپامیل نیز احتمالاً با مسدود کردن کانال های کلسیمی و کاهش آزاد سازی نوروترنسمیترها و واسطه های التهابی باعث کاهش درد می شود. استفاده همزمان امواج الکترومغناطیس و وراپامیل باعث تقویت اثر ضد دردی آنها می شود.

Diaz و همکارانش در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که مهار کانال های کلسیمی نوع N، P، L در نورون های شاخ پشتی نخاع، اثر مهاری در التهاب درد ناشی از تزریق زیرجلدی فرمالین دارد (۲۱). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل صفاقی وراپامیل به همراه اثر امواج الکترومغناطیس بر رفتار درد ناشی از فرمالین اثر مهاری دارد و به صورت معنی داری باعث کاهش درد فرمالین می شود. مهار کننده های کانال های کلسیمی اثرات متفاوتی بر پاسخ درد فرمالینی دارند و نوع کانال های کلسیمی وابسته ولتاژ، در اثرات ضد دردی و ضد التهابی داروها نقش مهمی دارد (۳). با توجه به این که کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ در کنترل عملکرد سلول های مختلف به خصوص نورون ها و آزاد شدن نوروترنسمیترها و مواد شیمیایی از سلول ها نقش دارد

(۲۱، ۲۲، ۲۳). چنین می توان استنباط کرد که احتمالاً اثر ضد دردی در مرحله اول به دلیل بلوکه شدن کانال های کلسیمی از نوع L و کاهش پاسخ درد مرحله دوم، به دلیل مهار آزاد شدن واسطه های التهابی از سلول ها می باشد. بر این اساس و با توجه به مطالب ذکر شده، میدان های الکترومغناطیس با فرکانس پایین بسیار حائز اهمیت می باشد و نقش درمانی زیادی دارد. از آنجایی که عوارض و مشکلات داروهای غیراستروئیدی و نارکوتیک ها بر پزشکان و نورولوژیست ها پوشیده نیست بنابراین مطالعات و تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است. در مجموع می توان گفت میدان های الکترو مغناطیس با فرکانس پایین بر حس درد اثر گذاشته و باعث تسکین درد می شود (۲۴). مطالعه حاضر نیز نشان داد که میدان های الکترومغناطیس با فرکانس پایین به همراه وراپامیل با اثر بر کانال های کلسیمی به طور معنی داری، قادر به کاستن دردهای حاد و مزمن می باشد و به عنوان عامل ضد درد عمل می نماید بنابراین استفاده از میدان های الکترومغناطیس را در طب آلترناتو می توان منظور نمود. مطالعات مربوط به اثر امواج الکترومغناطیس با فرکانس کم روی سیستم عصبی مرکزی نشان می دهد که این امواج روی انتقال یون کلسیم (۲۵، ۲۶) و پمپ سدیم - پتاسیم ATPase (۲۷) اثر می گذارد و باعث افزایش کلسیم سیتوزولی می شود و در جوندگانی که به طورمتناوب در معرض امواج الکترومغناطیس با فرکانس کم قرار می گرفتند غلظت سروتونین در پینه آل و 5-HIAA (5- NAT hydroxyindoleacetic acid)، به دنبال مهار آنزیم NAT (N-acetyl Trans ferase) که مانع تبدیل شدن سروتونین به ملاتونین می شود و میزان غلظت سروتونین افزایش می یابد (۲۸). قرارگرفتن در معرض امواج الکترومغناطیس با فرکانس ۶۰ هرتز باعث کاهش ملاتونین در پینه آل، و آنزیم بیوسنتز آن، سروتونین-N-استیل ترانسفراز می شود (۲۹). قرارگرفتن در معرض امواج الکترومغناطیس مقدارگیرنده های اپیوئیدها و سیستم های مهارکننده فعال درون مغز را افزایش می دهد (۳۴-۳۰). گیرنده های دلتا -

از طرفی سنتز ملاتونین تحت تأثیر میدان الکترومغناطیس پالس دار نیز به اثبات رسیده است. گفته می شود فرار گرفتن در معرض امواج الکترو مغناطیس 50-60 Hz تولید شبانه ملاتونین را کاهش می دهد (۳۹).

بعلاوه گزارش شده است که سروتونین به عنوان یک عامل اصلی در آزاد کردن CRH در هیپوتالاموس نقش کلیدی در بروز پاسخ ضد استرس و ضد درد از طریق آزاد کردن ACTH در هیپوفیز بازی می کند (۴۰). لذا به نظر می رسد امواج مربعی دو فازی در فرآیند افزایش میزان سروتونین نقش بسیار برجسته ای را ایفا نموده و از این طریق می توانند پاسخ های ضد استرس و ضد دردی را فعال نمایند. لذا با توجه به بررسی های قبلی و مطالعه حاضر لزوم بررسی بیشتر در این زمینه برای استفاده از امواج الکترومغناطیسی در درمان درد احساس می شود تا بتوان بهترین نوع مشخصه میدان را برای کاربرد درمانی مشخص کرد.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج به دست آمده حاکی از اثر ضد دردی امواج الکترومغناطیس با فرکانس پایین به همراه وراپامیل است بطوریکه استفاده همزمان آنها می تواند احساس درد را در موجودات زنده بصورت مضاعف کاهش دهد.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد بوده است که با مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه ارومیه انجام شده است. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه ارومیه سپاسگزاری می شود.

References

- 1-Nafisi S, Athari SS, Kazemi R, Hosseini E. Effect of Low and Moderate Frequency Electromagnetic Fields on Stress Behavior in Rat. Journal of Ardabil University of Medical Sciences ;34:347-52.
- 2-Akhtary Z, Rashidy-Pour A, Vafaei A, Jadidi M. Effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on learning and memory and anxiety-like behaviors in rats. Journal of Semnan Medical Sciences University 2011; 12:435-446
- 3-Miladi-Gorgi H, Vafaei A. Effect of Systemic Injection of Vasopressin on Anxiety in Plus Maze in mice. Journal of Guilan medical Sciences 2005; 53:14-19.

اپیاتی تقویت موضعی متوسط پس از فعال شدن مورفین و سیستم اپیوئیدی درون زای مغز را که یکی از اعضای اصلی محرک است فعال می کند (۳۵). با توجه به افزایش گیرنده های اپیوئیدی توسط الکترومغناطیس، اثرات متقابل مورفین نیز افزایش می یابد و در نتیجه با افزایش سروتونین سیستم اپیوئیدی نیز تحریک می شود و بی دردی عارض می شود (۳۶). در بررسی اثر امواج الکترومغناطیس بر تسکین دردهای مزمن با استفاده از الگوی درد التهابی در موش نشان دادند که تزریق داخل مغزی متی سرژید (آنتاگونیست غیر اختصاصی گیرنده سروتونین)، MDL72222 آنتاگونیست اختصاصی گیرنده 5-HT3 و یوهمین (آنتاگونیست گیرنده آلفا ۲-آدرنرژیک) به طور معنی داری اثر تسکین دردی میدان ها را مهار می نمایند. آنها نتیجه گرفتند که اثر تسکین امواج الکترومغناطیس، در برگیرنده افزایش مسیر مهار کننده درد نزولی نورآدرنرژیک و سروتونرژیک است (۳۷). در مطالعات قبلی اثر استرس زائی میدانهای الکترو مغناطیسی پالس دار سینوسی در محدوده ی فرکانسی ۳۰۰ هرتز الی ۳۰۰ گیگا هرتز به اثبات رسیده است (۳۸). در تجربه دیگر برای اولین بار ثابت گردید که میدان های الکترو مغناطیس پالس دار مربعی دو فازی در محدوده ی فرکانس پایین ۲۰ هرتز و فرکانس بالا ۱۱۰ کیلو هرتز علاوه بر کاهش استرس، کاهش درد نیز به اثبات رسید. با توجه به نقش برجسته ی سروتونین می توان گفت سروتونین به همراه استیل کولین از طریق تأثیر بر هسته های پاراونتریکولار (P.V.N) و لوکوس سرولتوس (L.C) می تواند بروز رخدادهای منجر به رفتار های سازگاری در قبال استرس و درد را سامان دهد

- 4-Amaroli A, Trielli F, Bianco B, Giordano S, Moggia E, Corrado M. Effects of time-variant extremely low-frequency (ELF) electromagnetic fields (EMF) on cholinesterase activity in *Dictyostelium discoideum* (Protista). *Chemico-biological interactions* 2005; 157:355-6.
- 5-Goodman E. M, Greenebaum B, Maron M. Effects of Electromagnetic Fields on Molecules and Cells *International Cytology* 1995; 158: 279-338.
- 6-Baharara J, Hadad F, Ashraf A, Khanderoo E. The effect of extremely low frequency electromagnetic field (50Hz) on induction of chromosomal damages on bone marrow erythrocytes of male Balb/C mouse. *Jornal of Arak University of Medical Sciences* 2008; 11:19-26.
- 7-Fiorani M, Cantoni O, Sestili P, Conti R, Nicolini P, Vetrano F, Dacha M. Electric and/or magnetic field effects on DNA structure and function in cultured human cells *Mutation. Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 1992; 1: 25-29
- 8-Amini.S and et al. Effect of low Ultrasound waves on diabetic wounds associated with osteomyelitis in clinical trial. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism* 2011; 5:1390-98.
- 9-Baharara J, Parivar K, Ashraf A, Rostami R. The synergetic effects of low frequency electromagnetic fields and vitamin A on the development of skin in Balb/C mice. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2010; 12:10-18.
- 10-Gharamaleki H, Soleymani Rad J, Roshangar L, Vatankhah A, Valipour A. Effect of Extremely Low-frequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in pregnant rats. *Journal of Iranian Association of Clinical Laboratory Doctors*. 2014; 25:31-35.
- 11-Rahimnejad MR, Babapour V, Zarindast MR, Khanlari MR. Analgesic effects of extremely low frequency electromagnetic fields in mice. *Journal of Qazvin University of Medical sciences* 2008; 11:26-30.
- 12- Jafari H, Jahani-Hashemi H and Safari A. Effects of low frequency electromagnetic fields on withdrawal syndrome signs in rat. *Iranian Journal of Neurology* 2006; 14: 33-40.
- 13-Rahmani T, Bahrpeyma F, Iranparvar M; Taghikhani M. Study on Effect of Electromagnetic Therapy on Nitric Oxide Level and Ankle Brachial Index of Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2014; 53:292-300.
- 14-Martin LJ, Koren SA, Persinger MA. Thermal Analgesic effect from week, complex magnetic fields and pharmacological interaction, *journal of Pharmacology Biochemistry And Behavior* 2004; 78: 217-27.
- 15- Bao, X., Shi, Y., Huo, X., & Song, T. A possible involvement of β -endorphin, substance P, and serotonin in rat analgesia induced by extremely low frequency magnetic field. *Bioelectromagnetics* 2006; 27(6), 467-472.
- 16-Reinhard JF, Jr., Wurtman RJ. Relation between brain 5-HIAA levels and the release of serotonin into brain synapses. *Life Sci* 1977; 21(12): 1741-6.
- 17-Wolf WA, Youdim MB, Kuhn DM. Does brain 5-HIAA indicate serotonin release or monoamine oxidase activity? *Eur J Pharmacol* 1985; 109(3): 381-7.
- 18-Squire LR, Berg D, Bloom F, du Lac S, Ghosh A. *Fundamental neuroscience*. 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2008.
- 19- Cho SS Lee JK. and Suh HW. Anti-nociceptive profiles of aspirin and acetaminophen in formalin, substance P and glutamate pain models. *Brain Res*. 2001; 921(1-2): 233-239.
- 20- Amaroli A, Trielli F, Bianco B, Giordano S, Moggia E, & Delmonte Corrado MU. Effects of Time-Variant Extremely-Low-Frequency (ELF) Electromagnetic Fields (EMF) on Cholinesterase Activity in *Dictyostelium discoideum*. *Journal of Eukaryotic Microbiology* 2005; 52(2), 38S-43S.
- 21-Diaz, A., & Dickenson, A. H. Blockade of spinal N-and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation. *Pain* 1997; 69(1-2), 93-100.
- 22- Grossman, Ehud, and Franz H. Messerli. "Calcium antagonists." *Progress in cardiovascular diseases* 47, no. 1 (2004): 34-57.
- 23-Hockerman, G. H., Peterson, B. Z., Johnson, and, B. D., & Catterall, W. A. Molecular determinants of drug binding and action on L-type calcium channels. *Annual review of pharmacology and toxicology* 1997; 37(1), 361-396.
- 24- Karsdal, M. A., Nielsen, M. J., Sand, J. M., Henriksen, K., Genovese, F., Bay-Jensen, A. Leeming, D. J. Extracellular matrix remodeling: the common denominator in connective tissue diseases possibilities for

evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay and drug development technologies* 2013; 11(2), 70-92.

25- Blackman, C. F., Benane, S. G., Rabinowitz, J. R., House, D. E., & Joines, W. T. A role for the magnetic field in the radiation-induced efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. *Bioelectromagnetics* 1985; 6(4), 327-337.

26- Carson, J. J., Prato, F. S., Drost, D. J., Diesbourg, L. D., & Dixon, S. J. Time-varying magnetic fields increase cytosolic free Ca²⁺ in HL-60 cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 1990; 259(4), C687-C692.

27- Blank, M. A. R. T. I. N. Na, K-ATPase function in alternating electric fields. *The FASEB journal* 1992; 6(7), 2434-2438.

28- Lerchl, A., Nonaka, K. O., Stokkan, K. A., & Reiter, R. J. Marked rapid alterations in nocturnal pineal serotonin metabolism in mice and rats exposed to weak intermittent magnetic fields. *Biochemical and biophysical research communications* 1990; 169(1), 102-108.

29- Wilson, B. W., Anderson, L. E., Ian Hilton, D., & Phillips, R. D. Chronic exposure to 60-Hz electric fields: Effects on pineal function in the rat. *Bioelectromagnetics* 1981; 2(4), 371-380.

30- Zecca, L., Mantegazza, C., Margonato, V., Cerretelli, P., Caniatti, M., Piva, F., ... & Hagino, N. Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1998; 19(1), 57-66.

31- Cieslar, G., Mrowiec, J., Sieron, A., Plech, A., & Biniszkiwicz, T. Change in the reactivity of thermal pain stimulation under influence of low frequency magnetic field. [SPIE BIOS](#) 2008, 36, 24-28.

32- Lai, H., & Carino, M. Intracerebroventricular injection of mu-and delta-opiate receptor antagonists block 60 Hz magnetic field-induced decreases in cholinergic activity in the frontal cortex and hippocampus of the rat. *Bioelectromagnetics* 1998; 19(7), 432-437.

33- Mansour, A., Lewis, M. E., Khachaturian, H., Akil, H., & Watson, S. J. Pharmacological and anatomical evidence of selective μ , δ , and χ opioid receptor binding in rat brain. *Brain research* 1986; 399(1), 69-79.

34- Sieroń, A., Labus, Ł., Nowak, P., Cieślár, G., Brus, H., Durczok, A., ... & Brus, R. Alternating extremely low frequency magnetic field increases turnover of dopamine and serotonin in rat frontal cortex. *Bioelectromagnetics* 2004; 25(6), 426-430.

35- Contet, C., Kieffer, B. L., & Befort, K. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction. *Current opinion in neurobiology* 2004; 14(3), 370-378.

36- Öztaş, B., Kalkan, T., & Tuncel, H. Influence of 50 Hz Frequency Sinusoidal Magnetic Field on the Blood-Brain Barrier Permeability of Diabetic Rats. *Bioelectromagnetics* 2004; 25(5), 400-402.

37- Fiorani, M., Cantoni, O., Sestili, P., Conti, R., Nicolini, P., Vetrano, F., & Dacha, M. Electric and/or magnetic field effects on DNA structure and function in cultured human cells. *Mutation Research Letters* 1992; 282(1), 25-2.

38- Wood, A. W., Armstrong, S. M., Sait, M. L., Devine, L., & Martin, M. J. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure. *Journal of Pineal Research* 1998, 25(2), 116-127.

39- Jaani, S., & Mirazi, N. Anti-nociceptive effect of arctium lappa l. leaf hydroethanolic extract in male mice. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*. 2017; 39 (5): 28-35 .

40- Jiao, M., Yin, H., Hu, J., Xu, W., Zhang, X., & Zhang, P. Effects of Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Fields on High-Altitude Stress Ulcer Healing in Rats. *BioMed research international*, 2019; 1-8.

Original Article

The effect of low frequency electromagnetic waves and verapamil on formalin-induced pain response

Received: 25/03/2021 - Accepted: 26/10/2021

Elham Haggi¹
Shiva Khezri^{1*}
Saeed nafisi²

¹ Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran

² Department of Basic science, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Email: skhezri72@gmail.com

Abstract

Introduction: Two-phase square electromagnetic fields (EMF) release a variety of neurotransmitters, including serotonin. Verapamil is an inhibitor of calcium channels and has antinociceptive and anti-inflammatory effects in various animal models. The purpose of this study was to determine the effect of low frequency electromagnetic waves and verapamil on formalin-induced pain behavior in male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were divided into 4 groups of 10, which included control group, verapamil injection group, irradiated group and verapamil group with radiation. In two groups under radiation and verapamil with radiation, rats were exposed to electromagnetic waves with a biphasic square wave frequency of 20 Hz. Pain were evaluated by formalin test and the results were compared between the groups.

Results: The results of this study showed that irradiated groups, verapamil and verapamil plus radiation showed significant antinociceptive effect compared to control group so that pain significantly reduced in these three groups. Also in the irradiated and verapamil groups with irradiation compared with the verapamil group pain significantly ($P < 0.01$) reduced.

Conclusion: Findings indicate the effect of low frequency electromagnetic fields and verapamil on pain relief in rats. This effect is probably related to the effect on the opioid system, alpha adrenergic and increased serotonin levels.

Key words: Verapamil, Electromagnetic waves, Pain, Formalin test, Male rat

Acknowledgement: There is no conflict of interest