اثر تستوسترون و گنادکتومی بر احساس درد و بروز بی دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین در موش کوچک

چکیده:
مقدمه و هدف: در خصوص تأثیر جنسیت و هورمون‌های جنسی بر واکنش به درد و یا بر بی‌دردی حاصل از مورفین اختلاف نظر زیادی وجود دارد. لذا هدف از این تحقیق تعمیم تأثیر متقاوت تستوسترون و گنادکتومی بر پاسخ به درد و بروز بی دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجريبي در سال 1389 در دانشگاه رازی كرمانشاه انجام شد.

نتایج: حاصل‌های این مطالعه نشان داد که تستوسترون جنسیت کاهش درد و بروز بی دردی ناشی از مورفین برای هر گروه بسته به نوع گروه‌نامه، طول مهلک، تستوسترون و یا مورفین در افراد بخصوص در اندازه‌هاي مناسب تا هر حالتگاه‌ها در گروه‌ها گانادکتومی شخص شدند. در نهایت از همه گروهي تست فرمالین خسته شد. داده‌هاي جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار گراف پد برای تحلیل و تازه‌سازی توزیع و تحلیل شدند.

نامدار بوسفوروند
سیمین خانم

دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه رازی، دانشگاه علوم گرها بیولوژی
کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، دانشگاه علوموطوه، گروه بیولوژی

دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه پیام نور مرکز تهران.

لیست مسئول: نامدار بوسفوروند
yousof_namdar@yahoo.com

تأخیر وصول: 1389/3/2/1
تأخیر پذیرش: 1389/3/2/1

مؤلف مسئول: نامدار بوسفوروند

پست الکترونیک: yousof_namdar@yahoo.com

مجله ارملان دانش - دوره 15 - شماره 3 - پاییز 1389 (شهرماه پی و پی 69)
گزارش‌های متعددی بینی بر وجود تفاوت‌های جنسی در این پاسخ به داروهای اپیوپتیدی (1) از جمله مورفین در انسان و حیوانات آرایه‌شده است (2). که در اکثر این مطالعات اثر ضد درد اپیوپتید در جنس نر بیشتر از جنس ماده گزارش شده است (3) و نتایج برخی گزارش‌های داد بر تغییر به مصرف بیشتر مورفین و اکوتینیستهای (4) آن در آقایان نسبت به خانم‌ها پاس از عمل جراحی می‌باشد (8) و (7).

نتیجه‌گیری گشته، نتایج قطعی دال بر اثرات هورمون‌های استروئیدی کنادی که عامل اصلی تفاوت‌های جنسی در ماده است بر حسب درد به دست‌نیامده است. گزارش‌های مبین بر این نتیجه‌گیری که هورمون‌های جنسی به علت این که می‌توانند بیان انجام داشته باشند. ایزوئیدهای اپیوپتیدی درودزا (اندوزن) و نیز تغییر اسیدپروتئین‌ها پایام (5) آنها را در سیستمهای مختلف تغییر به دست‌نیامده های اپیوپتیدی و پای آن طریق. گزارش بر فارماکودینامیک ایزوئیدهای اپیوپتیدی و پای آن طریق گزارش بر طوری که تفاوت‌های ویژه به جنس در احساس درد در پاسخ به مورفین و نیز تغییر آسیب‌های درد در حیوانات

مواد و روش‌ها
این مطالعه تجدید در سال 1388 در دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. پروانج انجام این تحقیق از از جمله ۶۳ سروش کوکا آزمایشگاهی نیز نود NMRI در محدوده وزنی ۲۰-۲۰ گرم که از استیستیون پاستور ایران تهیه شده بود، استفاده شد.

مقدمه
گزارش‌های متعددی بینی بر وجود تفاوت‌های جنسی در این پاسخ به داروهای اپیوپتیدی (1) از جمله مورفین در انسان و حیوانات آرایه‌شده است (2). که در اکثر این مطالعات اثر ضد درد اپیوپتید در جنس نر بیشتر از جنس ماده گزارش شده است (3) و نتایج برخی گزارش‌های داد بر تغییر به مصرف بیشتر مورفین و اکوتینیستهای (4) آن در آقایان نسبت به خانم‌ها پاس از عمل جراحی می‌باشد (8) و (7).

نتیجه‌گیری گشته، نتایج قطعی دال بر اثرات هورمون‌های استروئیدی کنادی که عامل اصلی تفاوت‌های جنسی در ماده است بر حسب درد به دست‌نیامده است. گزارش‌های مبین بر این نتیجه‌گیری که هورمون‌های جنسی به علت این که می‌توانند بیان انجام داشته باشند. ایزوئیدهای اپیوپتیدی درودزا (اندوزن) و نیز تغییر اسیدپروتئین‌ها پایام (5) آنها را در سیستمهای مختلف تغییر به دست‌نیامده های اپیوپتیدی و پای آن طریق. گزارش بر فارماکودینامیک ایزوئیدهای اپیوپتیدی و پای آن طریق گزارش بر طوری که تفاوت‌های ویژه به جنس در احساس درد در پاسخ به مورفین و نیز تغییر آسیب‌های درد در حیوانات

1-Opiate Drugs
2-Agonists
3-Endogen
4-β-Endorphin
5-Messenger ribonucleic acid (mRNA)
6-Pharmacodynamic
7-Gonadectomy

213
اسکروتومی به حالت عمودی وارد کرده و با پنسر بیضه‌ها بریزیده می‌شود. سپس طناب اسکروتومی را با نخ بیج محکم کرده به طوری که عمل‌آیندی قطع شود. سپس پنسر بیضه‌ها را با قچی جدا نموده و پس از شستشوی محل بسیاری مقدار کمی پودر پتی سیلیکن برای ضدعفونی کردن به داخل قسمت بانوش شده ریخته شد. بعد از آن پوست اسکروتومی را از دو طرف به هم وصل کرده و بیشتر زده شدند. قبل ذکر است که نخ بیج از قبل برای ضدعفونی شدن درون الگ قرار داده شده بود. بین بیجها را در فواصل ۲ میلی متری وارد کرده و در نهایت محل را با بند دایمی ضدعفونی کرده و جویان از روز تخت جراحی برداشته شد و در میان حالاتی قرار داده شد تا دمای بدن جویان از دست نرود. پس از به‌هوش آمدن، جویان را درون قفس نگهداری کرده تا ۲ هفته زمان یافته از بیماری را پشت سر بگذارد(۵).

گره‌های دیروات کننده تستوسترون در روز آزمایش در ساعت ۸ صبح، تستوسترون آنتانات (۵) میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۲/۵ میلی‌لیتر حلال را به صورت درون صفاق قلب دیروات کردن(۶). بعد از از ساعت بسته به کیلوگرم ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین و یا برای دیگر کردها حجم مساوی با آن دلیل به صورت تزریق زیر جلدی انجام می‌شود و بلافاصله موش را درون دستگاه قرار داده و تست درد انجام کرده و این عدید گردیده با عنوان زمان مربوط به یی دردی یا حالت عادی به عنوان زمان صفر تاثیب شد. بلافاصله حیوان برای انطباق با محيط در جعبه شفاف

"حیوانات در تحقیقات استاندارد و در دمای ۲۲–۲۴ درجه سانتی‌گراد با سیگل تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به آب و غنای کافی دسترسی داشتند.

پس از دو گرفتن با محیط جدید، حیوانات جهت انجام آزمایش به صورت تصادفی به ۹ گروه مساوی تقسیم شدند. در ۵ گروه اول، اثر تستوسترون و گنادکتومی بر واکنش به محورک دردزا و در ۴ گروه دیگر اثر عوامل بر پی‌دردی ناشی از مورفین بررسی گردید. گروه‌های ۱.۹ به ترتیب شامل: گروه شمس، سالم و دریافت کننده نرمال سالین، گروه سالم و دریافت کننده تستوسترون، گروه جراحی شده بدون گنادکتومی، گروه گنادکتومی شده و دریافت کننده نرمال سالین، گروه گنادکتومی شده و دریافت کننده تستوسترون، گروه کنترل سالم و دریافت کننده مورفین، گروه سالم و دریافت کننده تستوسترون و مورفین، گروه جراحی شده بدون گنادکتومی و دریافت کننده سوزن و گروه گنادکتومی شده و دریافت کننده مورفین بودند.

برای انجام گنادکتومی ابتدا حیوانات با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کنامی هیدروکلراید به‌هوش شدند. سپس حیوان روی تخت جراحی خوابانده و برای جلوگیری از خشک شدن جویان تکه‌ای دستمال کاغذی را خاص کرده و پوشانده شد. بعد از ضدعفونی کردن وسایل جراحی با الک. ناحیه اسکروتومی را ابتدا با الک و بندیان ضدعفونی کرده سپس بریزیده به طول ۷–۵ میلی‌متر در
تأثیر تستوسترون و گلادکتوری بر احساس درد ناشی از مورفین

به شدت تکان می‌داد به عنوان زمان لپس‌دین در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر روش محاسباتی ذکر شده میانگین زمان لپس‌دین در فاصله زمانی بین 5 ـ 3 دقیقه به عنوان فاز اول درد در حاد و میانگین دقیقه 15 دقیقه به عنوان فاز درد مزمن در تست فرامیلین در نظر گرفته می‌شود. زمان لپس‌دین با هم جمع شده و میانگین آن در گروه‌های مختلف هم به عنوان میانگین درد شدید (تمام 3) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها
نمونه 1 میزان واکنش در کل طول زمان 6 دقیقه در گروه‌های 1تا 5 را نشان می‌دهد. واکنش بیشتر گروه دریافت کننده تستوسترون به محرک دردزا تبدیل به دیگر گروه‌ها به خصوص در مقایسه با گروه کنترلی می‌شود در عدم حضور مورفین بعد از 5 دقیقه اول مشاهده می‌شود که این تفاوت معنی‌دار است.(P<0.05)

1-Plexiglass
2-Dubuisson & Dennis
3- Pain Score
4- Tjolsen et al
5-Graphpad Prism
6-One-Way Analysis of Variance
7-Tukey

دارای کف صاف و از جنس پلکسی گلاس (3) مخصص تست فرامیلین قرار گرفت (حیوانات 15 دقیقه قبل از تزریق در جربه شفای قرار می‌گرفتند). این جربه دارای ابعاد 200*200*3 سانتی‌متر می‌باشد و به منظور متشابه بهتر پنجه یا حركات حیوان، آینه‌ای با زاویه 25 درجه زیران و روپریوی مشاهده کننده قرار گرفته بود. پس از این زمان برای بررسی رفتار در 1/2 میلی‌لیتر فرامیلین درصد به کف پای راست حیوان بهصورت زیر جلدي با سرنگ انسولین تزریق می‌شد. بلافاصله حیوان مجدداً به داخل جعبه مخصص تست برگردانده می‌شد. حیوان بر اثر تزریق فرامیلین مجموعه‌ای از رفتارها را نشان می‌داد که به آنها بر اساس روش دویسون و دنیس(17) نمره 0 تا 3 داده می‌شد. در نهایت نمره درد(3) به یاد می‌آید که به صورت 12 تا 14 دقیقه در نظر گرفته شده و میانگین نمره درد در هر گروه 6 دقیقه‌ای بر اساس فرمول مربوط محسوب می‌شود. تفاوت 0.01 ـ 0.1 و 0.15 ـ 0.5 طبق روش جلسن و همکاران(6) به ترتیب به عنوان مراحل درد حاد، میثاق شدن درد و درد مزمن در نظر گرفته شدند(18 و 17). نمره صفر نشان دهنده حیوان بهطور طبیعی بر زمین بود. نمره 1 نشان می‌دهد که حیوان مختصری بر زمین بود. نمره 2 نشان می‌دهد که حیوان بر زمین نیست و از آن جدا بود. در نهایت نمره 3 نشان می‌دهد که حیوان پایش گزارش می‌گردد یا می‌لپسید. هنگام که حیوان یا را لپس‌دهد، جویده و یا
است(5/0\textsuperscript{0})\textsuperscript{(نمودار 4)} میزان واکنش در طول زمان 5 دقیقه اول (درد حاد) درآزمون تنش در گروه‌های 1 تا 5 بین ابتدا و پایان صورت گرفت. است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود در این مرحله از واکنش به محرك دردزا اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود(5/0\textsuperscript{0})\textsuperscript{(نمودار 5)}.

میزان واکنش در طول زمان

برای محققی شدن درد درآزمون تنش در گروه‌های 1 تا 5 نشانگر این است که تست‌سوزون باعث افزایش واکنش به درد و گناهکودگی باعث تبدیل واکنش به درد می‌شود. به نحوی که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها دریافت کننده تست‌سوزون با گروه گناهکودگی مشاهده می‌شود.

در طول زمان

میزان واکنش در طول زمان

برای محققی شدن درد در آزمون تنش در گروه‌های 1 تا 5 نشانگر این است که تست‌سوزون باعث افزایش واکنش به درد و گناهکودگی باعث تبدیل واکنش به درد می‌شود. به نحوی که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها دریافت کننده تست‌سوزون با گروه گناهکودگی مشاهده می‌شود.

در است (5/0\textsuperscript{0})\textsuperscript{(نمودار 6)}

میزان واکنش در طول زمان

در شرایط دریافت تست‌سوزون و یا گناهکودگی در کل طول زمان

در آزمون تنش در گروه‌های 1 تا 5 نشانگر این است که تست‌سوزون باعث افزایش پاسخ به حضور مورفین قابلیت بهبود در اختلال معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد. اما در حضور مورفین گروه دریافت کننده تست‌سوزون در مقایسه با گروه کنترل و گروه گناهکودگی شده واکنش بیشتری به درد نشان داده است(نمودار 7).

نتیجه‌کا که در اکثر نمودارها به چشم می‌خورد این واقعیت است که عمل جراحی به تنها ضعیف همان اندازه روغن حلابل تست‌سوزون باعث افزایش پاسخ به محرك دردزا شده است و اثر هیچ‌کدام از این عوامل به صورت معنی‌داری واکنش به درد را تغییر نداده است. نتیجه دوم این که مورفین درد حاد و مزمن را در
چهار گروه از حیواناتی که مورفین دریافت کرده بودند را قبلاً کاهش داد. در نتیجه نمودار پاپسی به محور دردزا در گروه‌های ۶ تا ۹ که مورفین دریافت کرده بودند، پایین‌تر از حیوانات گروه‌های ۱ تا ۵ بود که مورفین دریافت نکرده بودند.

نمودار ۱: مقایسه میزان اکتشاف به محور دردزا (نموده در) در کل طول زمان ۶۰ دقیقه‌ای آزمون فرمائی در گروه‌های انا. اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با سایر گروه‌ها به‌خصوص گروه کنارک‌های (۵۰۰/۰.۵) بود.

نمودار ۲: مقایسه میزان اکتشاف به محور دردزا (نموده در) در کل طول زمان ۶۰ دقیقه‌ای آزمون فرمائی در گروه‌های انا. اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با سایر گروه‌ها به‌خصوص گروه کنارک‌های (۵۰۰/۰.۵) بود.
کنادرکومی (قدتان تست‌وسترون اندوئزن با منشاء بیضه‌ها) به تمامی و همچنین بررسی این عوامل بر بی دردی ناشی از مورفین بود.

در تحقیق حاضر برای بررسی اثرات تست‌وسترون بر میزان حس درد از تست فرمالین استفاده شد. زیرا در میان مدل‌های مختلف تست درد، تست فرمالین به عنوان یک مدل معترف تحقیقاتی شناخته شده است. (18) البته طوری که در این تحقیق هم، مورفین در حاد و مزمن را قوی‌تری کاهش داد، در نتیجه پاسخ به درد گروه‌های 6 تا 9 که مورفین دریافت کرده بودند پایینتر از حیاتان گروه‌های 1 تا 5 بود که مورفین دریافت نکرده بودند. البته این نتیجه‌ها بود که انتظار آن وجود داشت.

نتایج این تحقیق نشان داد که پاسخ به محرك دردزا یا نشته درد در 5 دقیقه اول (درد حاد) در 5 گروه اول در مقایسه با هم و با 1 گروه دریافت کننده مورفین نیز در مقایسه با هم تفاوت معنی‌داری ندارد. این قسمت از یافته‌ها گزارش ظریف‌کار و همکاران (2008) را مبنی بر این که تست‌وسترون انتخاب در موش‌های صحرایی کنادرکومی شده باعث افزایش درد حاد می‌شود تایید نمی‌کند (21). هر چند ممکن است مدل حیوانی در این اختلاف مؤثر باشد. تست‌وسترون پاسخ به محرك دردزا در مرحله محلی‌سازی شدن درد (زمان 0 - 10 دقیقه) و مرحله مزمن درد (زمان 0 - 15 دقیقه) و را افزایش داد. این افزایش در گروه دریافت کننده تست‌وسترون اکثر در مقایسه با گروه کنادرکومی شده در مرحله معنی‌دار بود.

نمودار 5 مقیاسه میزان و اکتش به محکر دردزا (نموده در) در طول زمان 0 - 15 دقیقه ای (مرحله محلی‌سازی) در آزمون فرمالین در گروه مهیا 7 کیلوغرام در گروهمایه 9 کیلوگرم با انتفاضه‌های گرده دریافت کننده تست‌وسترون با گروه کنترل و گروه کنادرکومی در حضور مرفین (5٪).

بحث و نتیجه‌گیری

از آنجا که شدت درد در دو جنس نر و ماده متفاوت فرض شده است (19)، یک در این تحقیق تعیین تأثیر متفاوت تست‌وسترون اکثرزن و
نتایج این مطالعه نشان داد که تستوسترون اگرزن باعث کاهش اثر برد درد ناشی از مورفین در مراحل ابتدایی درد می‌شود، به عبارت دیگر، تستوسترون اگرزن موجب افزایش پاسخ به محرک درد در مرحله درد مزمن می‌شود. (23 و 24) و با آن دسته از گزارش‌ها که بیان می‌دارند تستوسترون و یا اثر ضد دردی است اخلاقی (25، 26 و 27).

این قسمت از نتایج آزمایش‌ها مؤیّد آن دسته از گزارش‌هایی است که بیان می‌دارند تستوسترون اگرزن موجب افزایش پاسخ به محرک درد در مرحله درد مزمن می‌شود. (23 و 24) و با آن دسته از گزارش‌ها که بیان می‌دارند تستوسترون و یا اثر ضد دردی است اخلاقی (25، 26 و 27).

نتایج این مطالعه نشان داد که تستوسترون اگرزن باعث کاهش اثر برد درد ناشی از مورفین در مراحل ابتدایی درد می‌شود، به عبارت دیگر، تستوسترون اگرزن موجب افزایش پاسخ به محرک درد می‌شود. (23 و 24) و با آن دسته از گزارش‌ها که بیان می‌دارند تستوسترون و یا اثر ضد دردی است اخلاقی (25، 26 و 27).

نتایج این مطالعه نشان داد که تستوسترون اگرزن باعث کاهش اثر برد درد ناشی از مورفین در مراحل ابتدایی درد می‌شود، به عبارت دیگر، تستوسترون اگرزن موجب افزایش پاسخ به محرک درد می‌شود. (23 و 24) و با آن دسته از گزارش‌ها که بیان می‌دارند تستوسترون و یا اثر ضد دردی است اخلاقی (25، 26 و 27).
میتوان با تکرار این آزمایش‌ها در آن شرایط، تداخلات احتمالی تستوسترون و سهورفین با گیرنده‌های هم و هم چنین با گیرنده درد را با وضوح بیشتری توضیح داد.

تقدير و تشکر

بدين وسيله از معاونت پژوهشی و مستلعين
دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه که زمینه مساعد انجام این مطالعه را فراهم نمودند و نیز از کارشناس آزمایشگاه بخش فیزیولوژی گروه زیست‌شناسی این دانشگاه زهره امیری به دليل همکاری در اجرای طرح تقدير و تشکر به عمل می‌آید.
The Effects of Testosterone and Gonadectomy Conditions on Nociception and Their Effect on Morphine-Induced Analgesia in Male Mice, Using the formalin test

Yousofvand N*, Khani S.**, Nasri S***.

*Assistant Professor of Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Razi, Kermanshah, Iran
**MSc in Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of payam-e nor, Tehran, Iran
***Assistant Professor of Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of payam-e nor, Tehran, Iran

ABSTRACT:

Introduction & Objective: There are too many disagreements about the effects of gender and sex hormones on the behavioral responses to noxious stimuli and morphine analgesia. The purpose of this study was to determine the different effects of testosterone and gonadectomy conditions on pain and morphine-induced analgesia, using the formalin test.

Materials & Methods: The present study was conducted at Razi University, in Kermanshah. Sixty three male NMRI mice were divided into nine groups (n=7). The effects of gonadectomy and testosterone on responses to noxious stimuli were evaluated in five groups (G1 to G5). The effects of these factors on morphine-induced analgesia were investigated in other groups (G6 to G9). According to grouping, each group received normal saline, testosterone, testosterone solvent or morphine and some groups were also gonadectomized and separately received these agents. Finally, the formalin test was taken from all groups. Data were statistically analyzed by one-way ANOVA.

Results: The results showed that the response to the painful stimuli had no significant difference in 5 minutes (acute pain) in all groups. Testosterone increased the response to the noxious stimuli in sub acute pain (10-30 minutes) and chronic phase (15-60 minutes) stages. This increase was significant in the group receiving testosterone compared with the gonadectomized group in both stages. In the presence of morphine, there were no significant differences in response to painful stimulus in 5 minutes (acute pain) in all groups. But testosterone in the presence of morphine caused an increased in pain score in sub acute pain (10-30 minutes) and chronic phase (15-60 minutes) stages.

Conclusion: Testosterone increased the response to the painful stimuli in sub acute and chronic pain stages. Testosterone also reduced morphine-induced analgesia in peripheral and chronic pain stages in mice.

Key words: Testosterone, Gonadectomized Mouse, Pain, Formalin Test, Morphine
REFERENCES: