اثر تستوسترون و گنادکتومی‌بر احساس درد و بروز بی دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین درموش کوچک نر

نامدار یوسف‌وند[*]
سیمین خانی[**]
سیما نصری[***]

[*] دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه رازی، دانشکده علوم، گروه بیولوژی
[**] کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، دانشکده علوم ، گروه بیولوژی
[***] دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه پیام نور مرکز تهران، دانشکده علوم ، گروه بیولوژی

تاریخ وصول:۱۳۸۹/۳/۱۶
تاریخ پذیرش:۱۳۸۹/۴/۱

مؤلف مسئول: نامدار یوسف‌وند
پست الکترونیک:yousof_namdar@yahoo.com

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 تعیین تأثیر متفاوت تستوسترون و گنادکتومی‌بر پاسخ به درد و بروز بی دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. تعداد ۶۳ سر موش نر نژاد NMRI به صورت تصادفی به۹ گروه مساوی تقسیم شدند. در ۵ گروه اول اثر تستوسترون و گنادکتومی بر احساس درد و در ۴ گروه دیگر اثر این عوامل بر بی دردی ناشی از مورفین بررسی گردید. هر گروه بسته به نوع گروه‌بندی، نرمال سالین، تستوسترون و یا مورفین دریافت کردند و بعضی از گروه‌ها گنادکتومی شدند. در نهایت از همه گروه‌ها تست فرمالین گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریزم و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در تمام گروه‌ها پاسخ به محرک دردزا در ۵ دقیقه اول (درد حاد) دارای تفاوت معنی‌داری نبود($p>۰/۰۵$). تستوسترون در ۵ گروه اول، پاسخ به محرک دردزا را در مرحله محیطی شدن درد (زمان۳۰ـ۱۰ دقیقه) و مرحله مزمن درد (۶۰ـ ۱۵دقیقه) افزایش داد، به نحوی که اختلاف گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه گنادکتومی معنی‌دار بود($p<۰/۰۵$). بی‌دردی ناشی از مورفین در گروهی که تستوسترون و مورفین دریافت کردند در مقایسه با گروه گنادکتومی شده‌ای که فقط مورفین دریافت کرده بودند کاهش معنی‌داری یافت($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: تستوسترون پاسخ به محرک دردزا را در مرحله محیطی شدن درد و مرحله مزمن درد افزایش می‌دهد. هم‌چنین تستوسترون موجب کاهش بی دردی ناشی از مورفین در این مراحل از درد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گنادکتومی، درد، بی دردی، مورفین، تستوسترون، تست فرمالین

مقدمه

گزارش‌های متعددی مبنی بر وجود تفاوت‌های جنسی در پاسخ به داروهای اپیوئیدی[1] از جمله مورفین در انسان و حیوان ارایه شده است(۳ـ۱) که در اکثر این مطالعه‌ها اثر ضد درد اپیوئید در جنس نر بیشتر از جنس ماده گزارش شده است(۶ـ۴) و نتایج برخی گزارش‌ها دال بر نیاز به مصرف بیشتر مورفین و آگونیست‌های[2] آن در آقایان نسبت به خانم ها پس از عمل جراحی می‌باشد(۸ و۷).

نقش جنسیت وعمل گنادها در درد و مهار آن در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است(۹). مطالعه‌ها نشان داد که غلظت اوپیوئیدهای اندوژن[3] مانند بتا آندورفین[4] به وسیله استروئیدهای جنسی تعدیل می‌شود (۱۰).

طی آزمایش‌های گذشته، نتایج قطعی دال بر اثرات هورمون‌های استروئیدی گنادی که عامل اصلی تفاوت‌های جنس نر و ماده است بر حس درد به دست نیامده است. گزارش‌هایی مبنی بر این نکته وجود دارد که هورمون‌های جنسی به علت این که می‌توانند بیان ژن‌ها از جمله تنظیم میزان پپتیدهای اپیوئیدی درودزا (اندوژن) و نیزتغییر اسیدریبونوکلئک پیامبر[5] آنها، را در سیستم‌های مختلف تغییر بدهند تنظیم گیرنده‌های اپیوئیدی و یا از طریق تأثیر بر فارماکودینامیک[6] دارو سبب بروز اختلاف اثر آن شوند(۱۱)، به طوری که تفاوت‌های وابسته به جنس در احساس درد در پاسخ به مورفین و نیز تغییرآستانه درد در حیوانات گنادکتومی شده، بیان‌گر تأثیر هورمون‌های جنسی در این پدیده است(۱۳ و۱۲).

همان‌طور که با ذکر این سوابق روشن شد درخصوص تأثیر جنسیت و هورمون‌های جنسی بر واکنش به درد از یک طرف و یا واکنش به بی‌دردی حاصل از مورفین از طرف دیگر موضوع مورد بحث است و هم‌چنین در مورد تأثیر جنسیت و هورمون‌های جنسی بر اعتیاد حاصل از مواد اختلاف نظر زیادی وجود دارد، بدین منظور هدف از این تحقیق تعیین تأثیر احتمالاً متفاوت تستوسترون اگزوژن و گنادکتومی[7] (فقدان تستوسترون اندوژن با منشاء بیضه‌ها) بر واکنش به درد و اثر این متغیرها بر بروز بی دردی ناشی از مورفین با استفاده از تست فرمالین بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. برای انجام این تحقیق ازتعداد ۶۳ سرموش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۰ـ۲۰ گرم که از انیستیتو پاستور ایران تهیه شده بود، استفاده شد.

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

حیوانات در قفس‌های استاندارد و در دمای ۲۴ـ۲۲ درجه سانتی‌گراد و با سیکل تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

پس از خو 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 محرک دردزا و در ۴ گروه دیگر اثر این عوامل بر بی‌دردی ناشی از مورفین بررسی گردید. گروه‌های ۹ـ۱ به ترتیب شامل؛ گروه شم، 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 گنادکتومی‌شده و دریافت کننده حلال تستوسترون، گروه کنترل سالم و دریافت کننده مورفین، گروه سالم و دریافت کننده تستوسترون و مورفین، گروه جراحی شده بدون گنادکتومی و دریافت کننده مورفین و گروه گنادکتومی شده و دریافت کننده مورفین بودند.

برای انجام گنادکتومی ابتدا حیوانات با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدروکلراید بیهوش شدند، سپس حیوان روی تخت جراحی خوابانده و برای جلوگیری از خشک شدن چشم حیوان تکه‌ای دستمال کاغذی را خیس کرده و چشم حیوان با آن پوشانده شد. بعد از ضد عفونی کردن وسایل جراحی با الکل، ناحیه اسکروتوم را ابتدا با الکل و بتادین ضد عفونی کرده سپس برشی به طول ۷ـ۵ میلی‌متر در اسکروتوم به حالت عمودی وارد کرده و با پنس بیضه‌ها بیرون کشیده می‌شدند(۱۴)، سپس طناب اسپرمی را با نخ بخیه محکم گره زده به طوری که عملاً ارتباط قطع شود. سپس بیضه‌ها را با قیچی جدا نموده و پس از شستشوی محل با سالین، مقدار کمی‌پودر پنی سیلین برای ضد عفونی کردن به داخل قسمت باز شده ریخته شد. بعد از آن پوست اسکروتوم را از دو طرف به هم وصل کرده و بخیه زده شدند. قابل ذکر است که نخ بخیه از قبل برای ضد عفونی شدن درون الکل قرار داده شده بود. بخیه‌ها را در فواصل ۲ میلی متری وارد کرده و در نهایت محل را با بتادین ضد عفونی نموده و حیوان از روی تخت جراحی برداشته شده و در میان حوله‌ای قرار داده شد تا دمای بدن حیوان از دست نرود. پس از به هوش آمدن، حیوان را درون قفس نگهداری کرده تا ۲ هفته زمان بهبود یا ریکاوری را پشت سر بگذارد(۱۵).

گروه‌های دریافت کننده تستوسترون در روز آزمایش در ساعت ۸ صبح ، تستوسترون آنانتات (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۰/۵ میلی‌لیتر حلال) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند(۱۶). بعد از۵ ساعت بسته به گروه‌بندی، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین و یا برای دیگر گروه‌ها حجم مساوی با آن سالین به صورت تزریق زیر جلدی انجام می‌شد و بلافاصله موش را درون دستگاه قرار داده و تست درد انجام گردید و این عدد به عنوان زمان مربوط به بی دردی یا حالت عادی به عنوان زمان صفر ثبت شد. بلافاصله حیوان برای انطباق با محیط در جعبه شفاف

دارای کف صاف و از جنس پلکسی گلاس [1] مخصوص تست فرمالین قرار می‌گرفت (حیوانات ۱۵ دقیقه قبل از تزریق در جعبه شفاف قرار می‌گرفتند). این جعبه دارای ابعاد۳۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر می‌باشد و به منظور مشاهده بهتر پنجه پا و حرکات حیوان، آینه‌ای با زاویه ۴۵ درجه زیرآن و روبروی مشاهده کننده قرارگرفته بود. پس از این زمان برای بررسی رفتار درد ۰/۰۲ میلی‌لیتر فرمالین ۲/۵ درصد به کف پای راست حیوان به صورت زیر جلدی با سرنگ انسولین تزریق می‌شد. بلافاصله حیوان مجدداً به داخل جعبه مخصوص تست برگردانده می‌شد. حیوان بر اثر تزریق فرمالین مجموعه‌ای از رفتارها را نشان می‌داد که به آنها بر اساس روش دوبسون و دنیس[2] نمره ۰ تا ۳ داده می‌شد(۱۷). در نهایت نمره درد[3] به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه‌ای در نظر گرفته شده و میانگین نمره درد در هر بلوک ۵ دقیقه‌ای بر اساس فرمول مربوطه محاسبه شد. دقایق ۵ ـ۰، ۳۰ ـ۱۰ و۰ـ ۱۵ طبق روش جلسن وهمکاران[4] به ترتیب به عنوان مراحل درد حاد، محیطی شدن درد و درد مزمن در نظر گرفته شدند(۱۸ و۱۷).

نمره صفر یعنی پای حیوان به طور طبیعی بر زمین بود، نمره ۱ یعنی پای حیوان مختصری بر زمین بود، نمره ۲ یعنی پای حیوان بر زمین نیست و از آن جدا بود و نمره ۳ یعنی حیوان پایش را گاز می‌گرفت یا می‌لیسید. هنگامی‌که حیوان پا را لیسیده، جویده و یا به شدت تکان می‌داد به عنوان زمان لیسیدن در نظر گرفته می‌شد.

علاوه بر روش محاسباتی ذکر شده میانگین زمان لیسیدن در فاصله زمانی بین ۵ ـ۰ دقیقه به عنوان فاز اول درد یا درد حاد و میانگین دقایق ۶۰ـ۱۵ دقیقه به عنوان فاز درد مزمن در تست فرمالین در نظر گرفته می‌شد. زمان لیسیدن با هم جمع شده و میانگین آن در گروه‌های مختلف هم به عنوان معیار درد شدید (نمره۳) در نظر گرفته شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریزم[5] و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه[6] و توکی[7] تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نمودار۱ میزان واکنش درد در کل طول زمان ۶۰ دقیقه در گروه‌های ۱تا ۵ را نشان می‌دهد. واکنش بیشتر گروه دریافت کننده تستوسترون به محرک دردزا نسبت به دیگر گروه‌ها به خصوص در مقایسه با گروه گنادکتومی‌شده در عدم حضور مورفین بعد از ۵ دقیقه اول مشاهده می‌شود که این تفاوت معنی‌دار است($p<0/05$). میزان واکنش درد در طول زمان ۵

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

دقیقه‌ای اول (درد حاد) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۱ تا ۵ در ابتدای نمودار ۱ مقایسه شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود در این مرحله از واکنش به محرک دردزا اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود(p>۰/۰۵).

مقایسه میزان واکنش درد در طول زمان ۳۰-۱۰دقیقه‌ای (مرحله محیطی شدن درد) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۱ تا ۵ نشان‌گر این است که تستوسترون باعث افزایش واکنش به درد و گنادکتومی باعث تعدیل واکنش به درد می‌شود، به نحوی که اختلاف معنی‌داری بین گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه گنادکتومی‌شده مشاهده می‌شود (p<۰/۰۵)(نمودار۲).

میزان واکنش درد در طول زمان ۶۰ ـ ۱۵دقیقه (درد مزمن) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۱ تا ۵ مقایسه شد، که این مقایسه به روشنی بیانگراختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه گنادکتومی شده در این فاز از درد است (p<۰/۰۵)(نمودار۳).

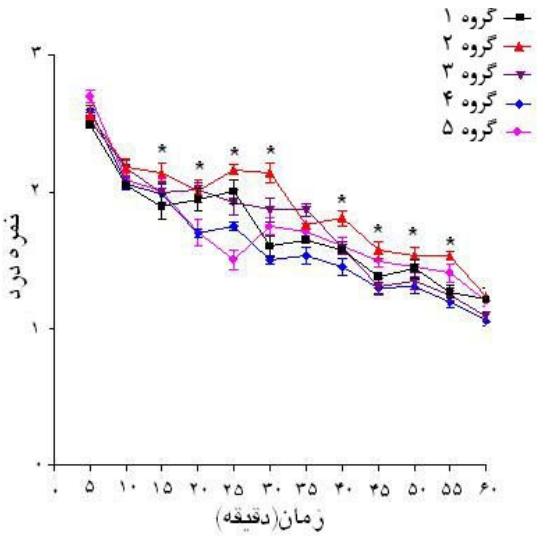
میزان واکنش درد در شرایط دریافت تستوسترون و یا گنادکتومی در کل طول زمان ۶۰ دقیقه‌ای آزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹ در حضور مورفین مقایسه شد. نتایج بیان‌گر واکنش بیشتر گروه دریافت کننده تستوسترون به محرک دردزا نسبت به دیگر گروه‌ها به خصوص با گروه گنادکتومی‌شده در حضور مورفین غیر از ۵ دقیقه اول است(p<۰/۰۵)(نمودار۴). میزان واکنش درد در طول زمان ۵ دقیقه اول (درد حاد) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹ در حضور مورفین که در ابتدای نمودار۴ نشان داده شده، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها را نشان نمی‌هد(p>۰/۰۵).

میزان واکنش درد در طول زمان ۳۰ ـ ۱۰دقیقه (مرحله محیطی شدن درد) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹ در حضور مورفین مقایسه شد، که این نتیجه واکنش بیشتر به محرک دردزا در حضور مورفین در گروه دریافت کننده تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل و گروه گنادکتومی‌شده را نشان داد(p<۰/۰۵)(نمودار۵).

میزان واکنش به محرک دردزا در طول زمان ۶۰ ـ ۱۵دقیقه (درد مزمن) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹ در حضور مورفین جهت بررسی بهتر به صورت جداگانه آنالیز و مقایسه شد. هر چند اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها وجود ندارد، اما در حضور مورفین گروه دریافت کننده تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل و گروه گنادکتومی‌شده واکنش بیشتری به درد نشان داده است(نمودار۶).

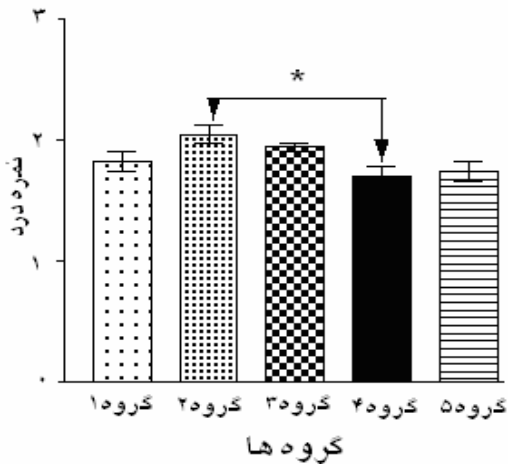
نکته‌ای که در اکثر نمودارها به چشم می‌خورد این واقیعت است که عمل جراحی به تنهایی به همان اندازه روغن حلال تستوسترون باعث افزایش پاسخ به محرک دردزا شده است و اثر هیچ‌کدام از این عوامل به صورت معنی‌داری واکنش به درد را تغییر نداده است. نکته دوم این که مورفین درد حاد و مزمن را در

چهار گروه از حیواناتی که مورفین دریافت کرده بودند را قویاً کاهش داد. در نتیجه نمودار پاسخ به محرک دردزا در گروه‌های ۶ تا ۹ که مورفین دریافت کرده بودند پایین‌تر از حیوانات گروه‌های ۱ تا ۵ بود که مورفین دریافت نکرده بودند.



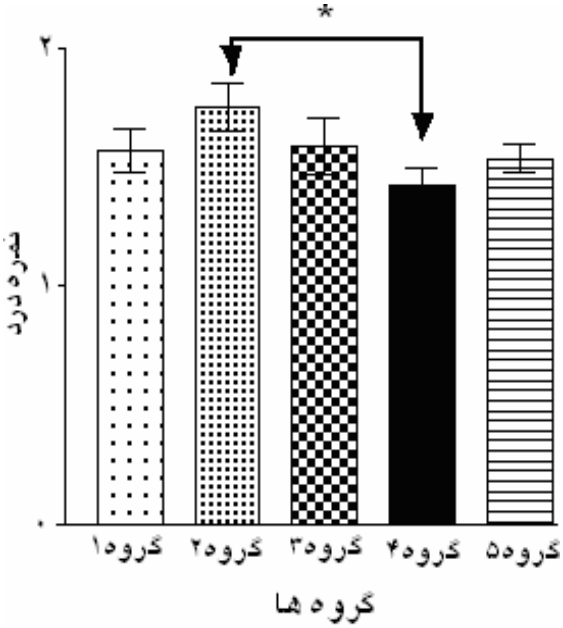
نمودار ۱: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد) در کل طول زمان ۶۰ دقیقه ای آزمون فرمالین در گروه‌های ۱تا ۵

* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با سایر گروه‌ها، به خصوص با گروه گنادکتومی(p<۰/۰۵)



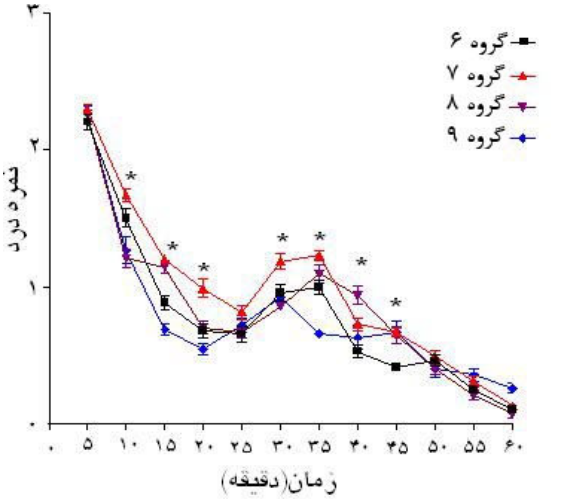
نمودار ۲: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد)در طول زمان ۳۰ - ۱۰دقیقه ای (مرحله محیطی شدن درد) درآزمون فرمالین در گروه های ۱تا ۵

* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه گنادکتومی(p<۰/۰۵)



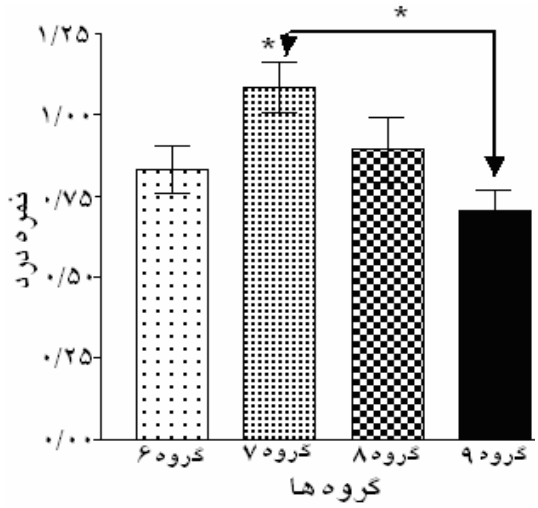
نمودار ۳: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد)در طول زمان ۶۰ ـ ۱۵دقیقه ای (درد مزمن) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۱تا ۵

* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه گنادکتومی(p<۰/۰۵)



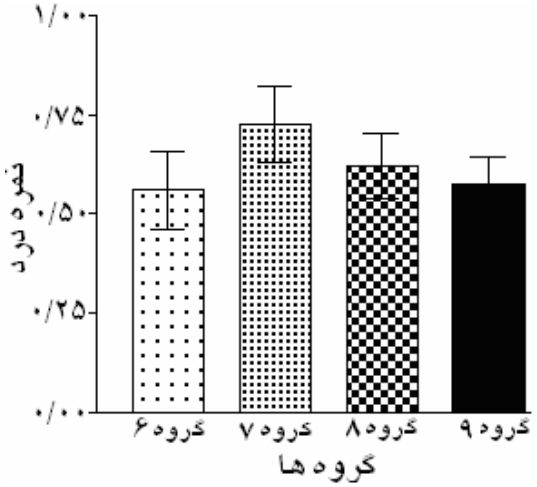
نمودار۴: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد) در کل طول زمان ۶۰ دقیقه ای آزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹

* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با سایر گروه‌ها به خصوص با گروه گنادکتومی شده در حضور مرفین(p<۰/۰۵)



نمودار ۵: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد) در طول زمان ۳۰ - ۱۰دقیقه ای (مرحله محیطی شدن درد) درآزمون فرمالین در گروه‌های ۶ تا ۹

* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت کننده تستوسترون با گروه کنترل و گروه گنادکتومی شده در حضور مرفین($p<۰/۰۵$)



نمودار۶: مقایسه میزان واکنش به محرک دردزا (نمره درد) در طول زمان ۶۰- ۱۵دقیقه ای (دردمزمن) درآزمون فرمالین در گروه‌های۶ تا ۹

بحث و نتیجه‌گیری

از آنجا که شدت درد در دو جنس نر و ماده متفاوت فرض شده است(۲۰ و۱۹)، هدف از این تحقیق تعیین تأثیر متفاوت تستوسترون اگزوژن و گنادکتومی(فقدان تستوسترون اندوژن با منشاء بیضه‌ها) به تنهایی 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 معتبر تحقیقاتی شناخته شده است(۱۸). به طور کلی در این تحقیق هم، مورفین درد حاد و مزمن را قویاً کاهش داد، در نتیجه پاسخ به درد گروه‌های ۶ تا ۹ که مورفین دریافت کرده بودند پایین‌تر از حیوانات گروه‌های ۱ تا ۵ بود که مورفین دریافت نکرده بودند، البته این نتیجه‌ای بود که انتظار آن وجود داشت.

نتایج این تحقیق نشان داد که پاسخ به محرک دردزا یا نمره درد در ۵ دقیقه اول (درد حاد) در ۵ گروه اول در مقایسه با هم و با ۴ گروه دریافت کننده مورفین نیز در مقایسه با هم تفاوت معنی‌داری ندارند. این قسمت از یافته‌ها، گزارش ظریف‌کار و همکاران(۲۰۰۸) را مبنی بر این که تستوسترون انانتات در موش‌های صحرایی گنادکتومی‌شده باعث افزایش درد حاد می‌شود تأیید نمی‌کند(۲۱)، هر چند ممکن است مدل حیوانی در این اختلاف مؤثر باشد. تستوسترون پاسخ به محرک دردزا در مرحله محیطی شدن درد (زمان ۳۰-۱۰ دقیقه) و مرحله مزمن درد (۶۰ - ۱۵ دقیقه) را افزایش داد، این افزایش در گروه دریافت کننده تستوسترون اگزوژن در مقایسه با گروه گنادکتومی‌شده در هر دو مرحله معنی‌دار بود.

این قسمت از نتایج آزمایش‌ها مؤید آن دسته از گزارش‌هایی است که بیان می‌دارند تستوسترون اگزوژن موجب افزایش پاسخ به محرک دردزا در مرحله درد مزمن می‌شود(۲۳ و۲۲) و با آن دسته از گزارش‌ها که بیان می‌دارند تستوسترون واجد اثر ضد دردی است اختلاف دارد(۲۵ و۲۴، ۲۱، ۱۰).

نتایج این مطالعه نشان داد که تستوسترون اگزوژن باعث کاهش اثر بی دردی ناشی از مورفین در مراحل آغازین درد مزمن می‌شود، یعنی باعث افزایش پاسخ به درد مزمن در حضور مورفین شده که این شاید نشان دهنده میان کنش تستوسترون اگزوژن بر گیرنده‌های مورفین در جهت کاهش اثر بی‌دردی مورفین باشد، در حالی که تستوسترون اگزوژن در هنگام عدم حضور مورفین تا حدودی پاسخ به محرک درد زا را افزایش داد. احتمال دیگری که می‌توان پیش کشید، این است که تستوسترون ممکن است یک‌سری متابولیت‌هایی را ایجاد کرده باشد که باعث افزایش پاسخ به درد یا کا هش اثر بی‌دردی مورفین شود. در عین حال مقداری کاهش درد در گروه گنادکتومی شده وجود دارد، اما این کاهش در مقایسه با گروه دریافت کننده تستوسترون معنی‌دار است.

به طور کلی در این تحقیق نتایج نشان داد که تستوسترون اگزوژن اثر ضد دردی مورفین در سرکوب درد تحت حاد و مزمن را کاهش می‌دهد، یعنی تستوسترون پاسخ به درد را در حضور مورفین افزایش می‌دهد و گنادکتومی (فقدان تستوسترون اندوژن با منشأ بیضه‌ها) نیز باعث افزایش بی دردی ناشی از مورفین می‌شود. به عبارت دیگر تستوسترون اندوژن نیز مانند اگزوژن اثر ضد دردی مورفین را کاهش می‌دهد، به عبارت دیگر پاسخ به درد در حضور مورفین را افزایش می‌دهد. البته همان‌طور که اشاره شد این اثر شامل درد حاد در این آزمایش نمی‌شود.

نتایج مطالعه حاضر مؤید آن دسته از گزارش‌هایی است که بیان می‌دارند، تستوسترون اگزوژن موجب کاهش بی‌دردی ناشی از مورفین و افزایش احتمالی حساسیت گیرنده‌های درد و در نتیجه افزایش درد می‌شود(۲۶ و۹)، هم‌چنین گنادکتومی موجب افزایش بی‌دردی ناشی ازمورفین می‌شود(۲۷ و ۱۹، ۱۲).

در پایان پیشنهاد می‌شود با عنایت به این که با وجود گنادکتومی کردن حیوان منابع جزیی دیگری از آندروژن داخلی (اندوژن) را خواهد داشت، لذا برای فقدان کامل آندروژن‌ها لازم است همراه با گنادکتومی‌از داروهای ضد آندروژن مثل؛ فیناستراید نیز در بعضی گروه‌ها در آزمایش‌های تکمیلی استفاده شود تا نتایج آن، با یافته‌های این مطالعه مقایسه گردد. با استفاده از مدل‌های حیوانی دیگر و یا با استفاده از روش‌های دیگر سنجش درد، در آزمایش‌های مشابهی می‌توان یافته‌های این مطالعه را مورد بررسی و تحلیل بیشتری قرار داد. هم‌چنین با مطالعه‌های پیشنهادی تکمیلی، در سطح گیرنده‌های درد، گیرنده‌های آندروژن و گیرنده‌های مورفین

می‌توان با تکرار این آزمایش‌ها در آن شرایط، تداخلات احتمالی تستوسترون و مورفین با گیرنده‌های هم و هم چنین با گیرنده درد را با وضوح بیشتری توضیح داد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی و مسئولین دانشکده علوم دانشگاه رازی کرمانشاه که زمینه مساعد انجام این مطالعه را فراهم نمودند و نیز از کارشناس آزمایشگاه بخش فیزیولوزی گروه زیست‌شناسی این دانشگاه زهره امیری به دلیل همکاری در اجرای طرح تقدیر 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

Received:06/06/2010
Accepted:22/06/2010

CorrespondingAuthor: Yousofvand N
Email: yousof_namdar@yahoo.com

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:

1.Bartok RE, Craft RM. Sex differences in opioid antinociception. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282(2): 769-78.
2.Heidari MR, Darban M. Evaluation of the analgesic effect of Mellisa officinalis extract by tail-flick test in mice. Physiology & Pharmacology 1999; 1: 81-7.
3.Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Pasternak GW, Bodnar RJ. Gender effects and central opioid analgesia. Pain 1991; 45: 87-94.
4.Boyer JS, Morgon MM, Craft RM. Microinjection of morphine into the rostral ventromedial medulla produced greater antinociception in male compared to female rats. Brain Res 1998; 796, 315-8.
5.Craft RM, Bernal SA. Sex differences in opioid antinociception: kappa and mixed action agonists. Drug Alcohol Depend 2001; 63: 215-28.
6.Kest B, Sarton E, Dahan A. Gender differences in opioid-mediated analgesia: animal and human studies. Anesthesiology 2000; 93: 539-47.
7.Terner JM, Barrett AC, Grossell E, Picker MJ. Influence of gonadectomy on the antinociceptive effects of opioids in male and female rats. Psychopharmacology 2002; 163: 183-93.
8.Murphy AZ, Shupnik MA, Hoffman GE. Androgen and estrogen (α) receptor distribution in the periaqueductel gray of the male rat. Horm Behav 1999; 36: 98-198.
9.Saqaee F, Yousofvand N. The effect of testosterone enantate on morphine analgesia in young adult male mice using tail flick test. Physiology MSc thesis, Department of biology, Faculty of sciences, Razi university, Kermanshah, Iran, 1386.
10.Aloisi AM,Ceccarelli I, Fiorezani P, Massafra C. Testosterone affects formalin-induced rsponses differently in male and female rats. Neurosci Lett 2004; 361(1-3); 262-4.
11.Candido J, Lutfy K, Billings B, Sierra V, Duttaroy A, Inturrisi CE. Effect of adrenal and sex hormones on opioid analgesia and opioid receptor regulation. Pharmacol Biochem Behav 1992; 42: 685-92.
12.Ali BH, Sharif Sh, Elkad A. Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antiniciception and dependence in rats and mice. Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22: 342-4.
13.Keogh E, Herdenfeldt M. Gender, coping and the perception of pain. Pain 2002; 97: 195-201.
14.Turvin JC, Messer WS, Kritzer MF. On again, off again effects of gonadectomy on the acoustic startle reflex in adult male rats. Physiol Behav 2007; 90(2-3): 473-82.
15.Tzipora K, Hui-Bing KWU, Arbi N, Eugene D, Gordon A. Barr, Shirzad Jenab Charles E. Inturrisi and Vanya Quinones-Jenab. Estradiol and progesterone differentially regulate formalin- induced nociception in ovariectomized female rats. Hormone and Behavior 2006; 49(4): 441-9.
16.Prasad S, Kalra N, Shukla Y. Modulatory effects of diallyl sulfide against testosterone-induced oxidative stress in swiss albino mice. Asian J Androl 2006; 8(6): 719-3.
17.Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rat and cats. Pain 1977; 4: 161-74.
18.Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evalution of the method. Pain 1992; 51: 5-17.
19.Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. . Steroids 2010; 75(2):109-53.
20.South SM, Wrigh AW, Lau M, Mather LE, Smith MT. Sex-related differences in antinociception and tolerance development following chronic intra venous in fusion of morphin in the rat: modulatory role of testosterone via morphine clearance, J Pharmacol Exp Ther 2001; 297: 446-57.
21. Zarifkar A, Jamei A, Shariati M. Different effects of testosterone on acute and chronic pain in gonadectomized male rats. Armaghan-e Danesh 2008; 12(4): 81-8.
22.Khasar SG, Green PG, Geer RW, Isenberg W, Levine JD. Gonadal hormones do not account for sexual dimorphism in vagal modulation of nociception in the rat. J Pain 2003; 4(4): 190-6.

23.Hau M, Domingues OA, Evrard HC. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. Horn Behav 2004; 46(2): 165-70.
24.Craft RM, Mgil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain 2004; 8(5): 397-411.
25.Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Massafra C, Aloisi AM. The behavioral and neuronal effects induced by repetitive nociceptive stimulation are affected by gonadal hormones in male rats. Pain 2003; 104(1-2): 35-47.
26.Borzan J, Fuchs PN. Organizational and activational effects of testosterone on carrageenan induced inflammatory pain and morphine analgesia. Neuroscience 2006; 143(3): 885-95.
27.Chatterijee TK, DA SS, Banerjee P, ghosh JJ. Possible physiological role of adrenal and gonadal steroids in morphine analgesia. Eur J pharmacol 1982; 22(77): 119-123.