مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
بهار ۱۳۹۰
دوره ۳، شماره۱، صفحات ۴۸-۴۳

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Spring 2011
Vol. 3; Issue 1, Pages : 43-48

بررسی اثر حذف هورمونهای تخمدانی بر پاسخ ضد دردی مرفین در موش صحرایی

سید محمود حسینی[1*]، زهرا طیرانی[2]، رضا کرمی[3]، بهرام بی‌باک[4]

چکیده

زمینه و هدف: در مطالعه حاضر اثر ضد دردی مرفین در موشهای صحرائی تخمدان برداری شده (اوارکتومی) بررسی و با موشهای دارای تخمدان و اوارکتومی تحت درمان با استرادیول مقایسه گردید.

روش کار: تعداد ۳۰ سر موش صحرائی ماده به ۳ گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل (Sham)۲-گروه اوارکتومی (OVX) ۳- گروه اوارکتومی تحت درمان با استرادیول (OVX Est). در گروههای اوارکتومی بعد از بیهوشی حیوان بوسیله کتامین و رامپون، تخمدانها خارج شدند. حیوانات گروه‌های کنترل نیز بعد از بیهوشی تحت عمل جراحی به صورت باز و بستن شکم قرار گرفتند. در گروه اوارکتومی تحت درمان با استرادیول حیوانات به مدت ۴ هفته و هفته‌ای یکبار از طریق تزریق عضلانی با استروژن درمان شدند. گروههای کنترل (Sham) و اوارکتومی (OVX) به جای استرادیول سالین دریافت کردند. سنجش درد بوسیله تست صفحه داغ (Hot plate) انجام گرفت. در روز تست، ابتدا از حیوانات ثبت پایه گرفته شد. سپس حیوانات ۱۰ mg/kg مرفین به صورت زیر جلدی دریافت کردند و اثرات ضد دردی در ۵ زمان هر ۱۵ دقیقه ثبت شد. نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه، آنالیز واریانس داده‌های تکراری و تست تعقیبی توکی مقایسه گردید و در صورت $P<0/05$ تفاوت‌ها معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها: نتایج زمان واکنش به درد بعد از تزریق مرفین نسبت به زمان پایه در گروه‌های کنترل و اوارکتومی تحت درمان با استرادیول افزایش یافته بود ($P<0/05$ و $P<0/001$) اما در گروه اوارکتومی، مرفین باعث ایجاد پاسخ ضد دردی نشده بود. پاسخ ضد دردی مرفین بین گروهای کنترل و اوارکتومی تحت درمان با استرادیول و اوارکتومی اختلاف معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: نتیجه گیری کلی اینکه هورمونهای جنسی خاصیت ضد دردی مرفین را تغییر می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: تخمدان برداری، درد، مرفین، موش صحرایی

۱- استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۲- دانشجوی فوق لیسانس فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فارماکولوژیک گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
۴- استادیار فیزیولوژی، گروه علوم ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
***نویسنده مسئول:** مشهد، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۵۱۱ -۸۰۰۲۲۳۰ پست الکترونیک:hosseinim@mums.ac.ir

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]

مقدمه

طبق تعریف بین المللی، درد عبارتست از یک احساس ناخوشایند و یک تجربه هیجانی و عاطفی که عموماً با آسیب بافتی همراه است (۲،۱). تمام موجودات، در جهت کنترل موفقیت آمیز روابط خود با محیط، علاوه بر اینکه باید از صدمات بالقوه و یا واقعی، به اجزاء بدنشان آگاه باشند، باید بتوانند در برابر این چنین خطرات، پاسخ‌های مناسب از خود نشان دهند. لذا این مهم، موجودات را به عکس العمل در برابر محرک درد زا در جهت رفع آن وادار می‌کند. در انسان، اهمیت بسیار زیاد درد و بویژه مشکل بودن درمان و کنترل کلینیکی آن، احتمالا دلیل عمده تاکید بیشتر بر روی درد در جهت کنترل و تعدیل آن است. بنابراین درمان درد امری اساسی محسوب می‌گردد (۱،۲).

شدت درک درد در افراد مذکر و مونث متفاوت است که این به فاکتورهای مختلف از جمله ساختار مغز، ژنها، هورمونهای تولید مثلی متفاوت در هر جنس و چگونگی تاثیر آنها بر بیان ژنها و همچنین سیستم های نوروترانسمیتری متفاوت در هر جنس بستگی دارد (۷-۳). شواهد قابل ملاحظه ای تفاوت‌های وابسته به جنس را در پاسخ به درد نشان می‌دهند (۴،۸). محققین معتقدند که هورمونهای جنسی مثل استروژن و تستوسترون بر روی درد و پاسخهای ضد دردی تاثیر می‌گذارند (۴). مطالعات دیگر نشان می‌دهد که درد در جوندگان ماده در مراحل متفاوت سیکل استروس آثار متفاوتی دارد (۱) به طوری که نشان داده شده است که آستانه درد و تحمل به درد در فاز فولیکولار که سطح پروژسترون پائین است نسبت به فاز لوتئال بیشتر است (۱).

حذف هورمونهای جنسی و گنادها اثرات متضاد متفاوتی را در موشهای نر و ماده به دنبال دارد و باعث کاهش درک درد در ماده و افزایش درک درد در موشهای نر می‌گردد. بر خلاف آندروژنها، استروژن اغلب باعث افزایش حساسیت به درد در ماده‌ها می‌شود. به طوری که تزریق استرادیول در نرها منجر به افزایش پاسخ‌های مربوط به درد می‌گردد (۹). بنابراین به نظر می‌رسد که هورمونهای مردانه ممکن است یک اثر محافظتی در مقابل درد در نرها ایفا کنند (۱۰).

مطالعات نشان میدهد که افراد جنس مذکر به اثرات ضد دردی مرفین نیز پاسخ بهتری نشان می‌دهند (۸ ،۱۱). بنابراین ممکن است که هورمونهای جنسی این تفاوت را با اثر برروی سیستم عصبی مرکزی ایجاد کرده باشد (۱۲). برای بررسی پاسخ‌های رفتاری و اختلافات موجود در درک درد در دو جنس مطالعات زیادی صورت گرفته است (۱۱،۱۳،۱۴). ولی دلایل به خوبی روشن نشده است. تمامی این یافته‌ها نشان می‌دهد که هورمونهای جنسی در درد نقش دارند. لذا در این پژوهش بررسی خواهد شد که آیا حذف تخمدانها و یا درمان با استرادیول باعث تغییر در خاصیت ضد دردی مرفین می‌شود یا خیر؟

روش کار

حیوانات و گروه های مورد آزمایش: در این مطالعه از ۳۰ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰- ۱۸۰ گرم و با سن ۸ هفته تهیه شده از موسسه سرم سازی رازی استفاده شد. حیوانات در بخش نگهداری حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای محیطی ۱±۲۲ نگهداری شدند. شرایط برای دسترسی به آب و غذا آزاد بود. حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه ده تایی تقسیم شدند:

۱-گروه کنترل (Sham): در این گروه حیوانات ماده تحت عمل جراحی به صورت باز کردن شکم قرار گرفتند ولی تخمدان‌ها خارج نشدند. پس از یک ماه نگهداری در لانه حیوانات که در طول آن هفته ای یک نوبت (به مدت ۴ هفته) تزریق داخل عضلانی دو میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم وزن بدن سالین (به جای استرادیول) انجام شد، در روز تست ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق زیرجلدی مرفین سولفات دریافت کردند و بوسیله دستگاه Hot Plate واکنش آنها نسبت به درد بررسی شد.

۲-گروه اوارکتومی (OVX): در این گروه حیوانات ماده تحت عمل جراحی قرار گرفتند و تخمدان‌ها خارج شدند. پس از یک ماه نگهداری در لانه حیوانات که در طول آن به مدت ۴ هفته هر هفته یک تزریق داخل عضلانی دو میلی لیتر به ازای هر کیلو گرم وزن بدن سالین، ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق زیر جلدی مرفین سولفات دریافت کردند و بوسیله دستگاه Hot Plate واکنش آنها نسبت به درد بررسی شد.

۳-گروه اوارکتومی تحت درمان با استروژن (OVX- Est): در این گروه حیوانات ماده تحت عمل جراحی به صورت باز کردن شکم قرار گرفتند و تخمدان‌ها خارج شدند. پس از یک ماه نگهداری در لانه حیوانات تحت شرایط یکسان، به مدت ۴ هفته، یکبار در هفته ۲mg/kg استرادیول از طریق تزریق داخل عضلانی دریافت کردند و در روز بعد از آخرین تزریق استرادیول با تزریق زیر جلدی مرفین (۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) واکنش آنها نسبت به درد بوسیله دستگاه Hot Plate بررسی شد.

حیوانات با استفاده از مخلوط ۱۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کتامین و ۰/۱ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن رامپون بیهوش شدند (۱۵). برای خارج کردن تخمدان‌ها ابتدا یک شکاف دو سانتی متری در سطح پوست شکمی ایجاد گردید. سپس پوست از عضلات زیرین جدا شد. پس از بریدن عضلات، فیبرهای عضلانی به وسیله قیچی باز شدند. لبه‌های شکاف باز با یک انبر دندانه دار کوچک نگه داشته شد. محل چربی‌های تخمدان که در زیر عضلات قرار گرفته‌اند مشخص شدند و چربی‌ها در محل شکاف با یک انبرک

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]

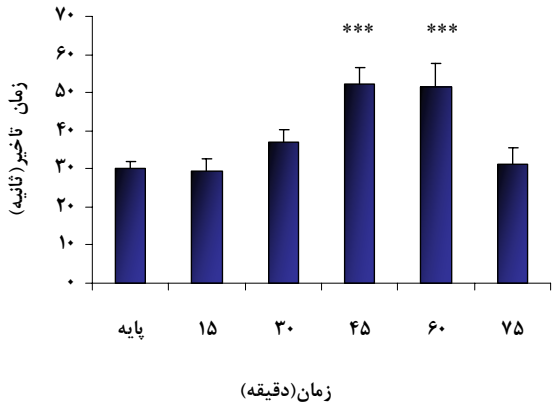
بدون دندانه به کناری کشیده شد. تخمدان‌ها به سطح زیرین چربی‌ها متصل اند. با انبرک دیگری با یک نخ مرز بین تخمدان و رحم بسته شد. بعد از برداشتن تخمدان‌ها و لوله رحمی با برش قیچی، باید مطمئن شد که در محل، خونریزی وجود نداشته باشد. نوک رحم به داخل حفره شکمی بر گردانده شد. با کشیدن چربی‌های طرف دیگر رحم، تخمدان و لوله رحمی سمت دیگر نیز به همین روش بر داشته شد. عضلات و پوست بخیه زده شد و حیوان به قفس برگردانده شد و مراقبت‌های بعد از جراحی انجام شد. برای جلوگیری از عفونت، پنی سیلین پروکائین به میزان ۳۰۰ هزار واحد به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (۱۵). در گروه کنترل (Sham) جراحی بصورت باز و بستن شکم بدون خارج کردن تخمدانها انجام شد.

سنجش درد با استفاده از آزمون صفحه داغ(Hot Plate) انجام شد. در آزمون صفحه داغ، دما ثابت ۰/۲±۵۲ درجه سانتی گراد و زمان ختم آزمایش ۸۰ ثانیه در نظر گرفته شد. معیار پاسخ حیوان لیسیدن دستهای جلو و یا تکان دادن پا بود. در روز انجام تست ابتدا ۳ زمان پایه به فاصله هر ۱۵ دقیقه برای هر حیوان ثبت شد. واکنش به درد در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۷۵ دقیقه بعد از تزریق زیرجلدی ۱۰ mg/kg مرفین ثبت گردید (۱۶).

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار (Mean ± SEM) بیان شده است. برای مقایسه واکنش به درد در زمانهای بعد از تزریق مرفین با زمان پایه در هر گروه از آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. زمان پایه بین گروهها نیز با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی توسط نرم افزار SPSS مقایسه گردید. برای مقایسه پاسخدهی به درد در زمانهای مختلف بعد از تزریق مرفین بین گروههای مختلف از آزمون داده‌های تکراری و تست تعقیبی توکی استفاده گردید. در صورت P<۰/۰۵ تفاوت معنی دار تلقی گردید.

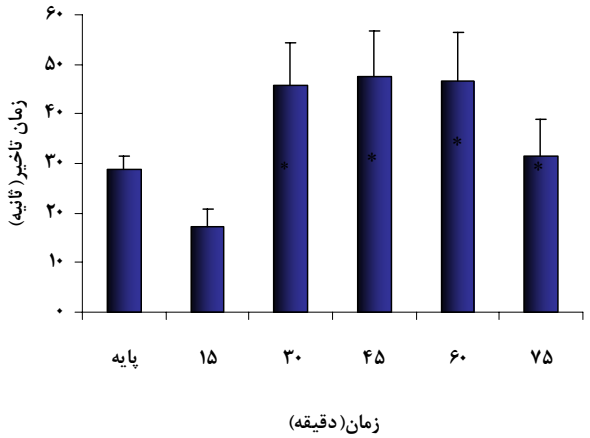
یافته‌ها

مقایسه زمان پایه و زمان‌های بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه کنترل (Sham): همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است میانگین± خطای معیار زمان پایه در گروه کنترل (Sham) ۱/۸۱±۳۰/۱۵ ثانیه بود. در این گروه میانگین± خطای معیار زمان واکنش به درد ۱۵، ۳۰ و۷۵ دقیقه بعد از تزریق ۱۰mg/kg مرفین ۳/۲۸±s۲۹/۳۷ و ۳/۳۷±۳۷/۰۲ و۴/۲۴± ۳۱/۳۲ ثانیه بود که اختلاف معنی داری با زمان پایه نداشت. میانگین± خطای معیار زمان تاخیر در واکنش به درد ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق مرفین به ترتیب ۴/۶۴± ۰۸ /۵۲ و ۶/۱۶±۵۱/۳۸ ثانیه بود که افزایش معنی داری نسبت به زمان پایه داشت (P<۰/۰۰۱).



نمودار ۱: مقایسه زمان پایه و واکنش به درد بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه کنترل (Sham). داده‌ها به P<۰/۰۰۱ *** در مقایسه با زمان پایه.

مقایسه زمان پایه و زمان‌های بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه اوارکتومی (OVX): نمودار ۲ زمان پایه و زمان تاخیر در پاسخ به درد را در گروه اوارکتومی (OVX) نشان می‌دهد. میانگین± خطای معیار زمان پایه در این گروه ۲/۵۱±۲۸/۹۳ ثانیه بود. میانگین± خطای معیار زمان واکنش به درد بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و۷۵ دقیقه بعد از تزریق مرفین به ترتیب ۳/۳۶±۸/۱۷،۵۷/۳۳ ± ۴۵/۶۴، ۹/۱۲±۴۷/۵۲ و ۹/۸۲±۴۶/۶۸ و ۷/۵۶±۳۱/۴۵ ثانیه بودند که تفاوت معنی داری با زمان پایه نداشتند.

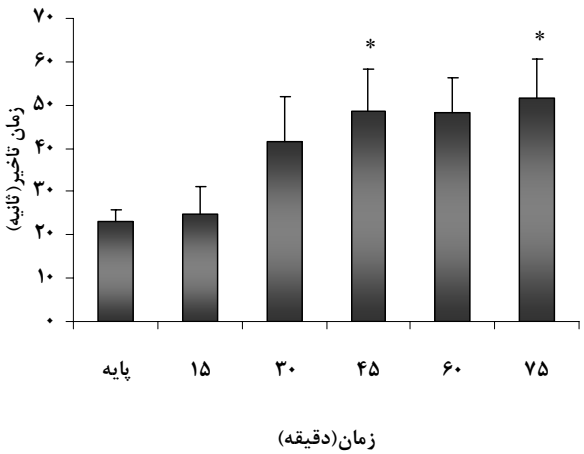


نمودار۲: مقایسه زمان پایه و واکنش به درد بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه اوارکتومی (OVX).

مقایسه زمان پایه و زمان‌های بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه اوارکتومی تحت درمان با استروژن (OVX Est): همانطور که نمودار ۳ نشان می‌دهد میانگین± خطای معیار زمان پایه در این گروه ۲/۵۳±۲۳/۱۲ ثانیه بوده است. میانگین± خطای معیار زمان واکنش به درد ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین به ترتیب ۶/۴۳±۲۴/۷۸ ،۱۰/۷۳± ۴۱/۶۸ و ۸/۱۶±۴۸/۱۳ ثانیه می‌باشد که اختلاف

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]

معنی داری با زمان پایه ندارد. در دقایق ۴۵ و ۷۵، میانگین± خطای معیار زمان تاخیر در واکنش به درد ۹/۶۸±۴۸/۶۳ و ۸/۹۶±۵۱/۵۰ ثانیه بود که افزایش معنی داری در مقایسه با زمان پایه داشت (P<۰/۰۵).



نمودار ۳: مقایسه زمان پایه و واکنش به درد بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در گروه اوارکتومی تحت درمان با استروژن (OVX Est).*P<۰/۰۵ در مقایسه با زمان پایه.

مقایسه زمان‌های بعد از تزریق ۱۰ mg/kg مرفین در ۳ گروه کنترل (Sham) و گروه اوارکتومی (OVX) و گروه اوارکتومی تحت درمان با استروژن (OVX Est): نتایج (نمودار ۴) نشان می‌دهد که زمان تاخیر در واکنش به درد برای گروه کنترل (Sham) بعد از تزریق داخل صفاقی ۱۰ mg/kg مرفین در زمانهای ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۷۵ به ترتیب ۳/۲۸ ±۲۹/۳۷، ۳/۳۷±۳۷/۰۲، ۴/۶۴ ±۵۲/۰۸ و۶/۱۶±۵۱/۳۸ و ۴/۲۴ ± ۳۱/۳۲ ثانیه و در گروه اوارکتومی (OVX) به ترتیب ۳/۳۶ ±۱۷/۳۳، ۸/۵۷±۴۵/۶۴، ۹/۱۲ ± ۴۷/۵۲، ۹/۸۲±۴۶/۶۸ و۷/۵۶± ۳۱/۴۵ ثانیه و در گروه اوارکتومی تحت درمان با استروژن (OVX Est) به ترتیب ۶/۴۳ ±۱۰/۲۴،۷۳/۷۸±۴۱/۶۸، ۹/۶۸ ± ۴۸/ ۶۳، ۸/۱۶±۴۸/۱۳ و۸/۹۶± ۵۱/۵۰ ثانیه می‌باشد. داده‌ها نشان می‌دهد که اختلاف معنی داری بین سه گروه وجود ندارد.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه حاضر تفاوتی در زمان تاخیر به محرک دردناک بین گروههای فوق با استفاده از تست صفحه داغ مشاهده نشد. مطالعات نشان می‌دهد که درد در جوندگان ماده در مراحل متفاوت سیکل استروس آثار متفاوتی دارد (۱۷، ۱۸). اگر چه ترنر[1] وقتی اثرات سیکل استروس و اوارکتومی را در ۴ نژاد رتهای Long Evans، Lewis، F344 و ویستار بررسی کرد نشان داد که تفاوت وابسته به سیکل استروس در حساسیت به درد در هیچ کدام از نژادها وجود ندارد اما اوارکتومی حساسیت به درد را افزایش می‌دهد (۱۹). نتایج مطالعه دیگری نشان داد که زمان پایه در گروه شم از ماده‌های اوارکتومی شده طولانی تر بود و حیوانات ماده تحت درمان با استروژن در مقایسه با گروه اوارکتومی تاخیر طولانی تری در واکنش به محرک دردناک داشتند (۱۳).

نتایج همینطور نشان داد که مرفین در گروه ماده دارای تخمدان (شم) ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق اثر ضد دردی نشان داده است. این در حالی بود که در گروه ماده تخمدان برداری شده (OVX) هیچگونه اثر ضد دردی بعد از تزریق مرفین دیده نشد اما در حیوانات تخمدان برداری شده که به مدت ۴ هفته با استرادیول درمان شده بودند حتی ۷۵ دقیقه بعد از تزریق مرفین نیز اثر ضد دردی مشاهده شد. با توجه به نتایج می‌توان استنباط نمود که اثر ضد دردی مرفین در حضور استروژن یعنی مهمترین هورمون تخمدانی و عدم حضور آن متفاوت است چرا که در گروه تخمدان برداری شده اثر ضد دردی مرفین وجود نداشته است در حالی که در گروه دارای تخمدان اثر ضد دردی مرفین در دقایق ۴۵ و۶۰ مشاهد شد و بعد از بین رفت و در گروه تخمدان برداری تیمار شده با استرادیول اثر ضد دردی مرفین به صورت طولانی تر مشاهده گردید. اگر چه در این مطالعه به دلیل محدودیت، سطح سرمی استروژن اندازه گیری نشده است تا با یکدیگر مقایسه گردد ولی شاید بتوان گفت سطح سرمی استروژن در گروه تخمدان برداری، درمان شده با دوز ۲ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن استرادیول از گروه شم و در گروه شم از گروه تخمدان برداری شده بالاتر بوده است و شاید بتوان اثر ضد دردی طولانی تر مرفین را به آن نسبت داد.

اگرچه که اثر ضد دردی مرفین در گروههای شم، اوارکتومی و اوارکتومی درمان شده با استرادیول از نظر زمان شروع و خاتمه متفاوت بود. اما وقتی که زمان تاخیر در پاسخ به محرک دردناک بعد از تزریق مرفین بین این گروهها مقایسه شد تفاوتی بین این گروهها مشاهد نگردید.

مطالعات متعددی به بررسی نقش استروژن در پاسخ ضد دردی مرفین پرداخته اند. به عنوان مثال در آزمایش دانشمندان آمریکایی در سال ۲۰۰۵ مشخص شد hydromorphone (آگونیست رسپتورهای μ) در تمام مراحل سیکل استروس باعث افزایش پاسخ ضد دردی شده است اما عملا بین گروه‌های شم و OVX تفاوت معنی داری وجود ندارد (۱۳).

از طرف دیگر بعضی از مطالعات بیان گر این مطلب است که در دمای ۵۰ درجه Hot Plate ماده‌های گنادکتومی تحت تیمار با استرادیول نسبت به گروه اوارکتومی تاخیر طولانی تری را نشان می‌دهند اما در دمای ۵۴ درجه هیچ تفاوتی بین این دو گروه وجود ندارد (۲۰). شاید بتوان عدم تفاوت در پاسخ

1. Terner

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]

ضد دردی مرفین را با استفاده از این قضیه توضیح داد چرا که در مطالعه حاضر دمای ۵۲ درجه استفاده گردید. همچنین نتایج بعضی از تحقیقات نیز حاکی از آن بود که اوارکتومی رتهای ماده تاثیری در پاسخ ضد دردی مرفین ندارد که موافق با نتایج مطالعه کنونی می‌باشد(۲۱،۲۲).

گروه دیگری از محققین نیز اثرات استرادیول و پروژسترون را بر روی حساسیت به درد و ضد دردی حاصل از مرفین در رتهای ماده بررسی کردند. آنها بعد از اوارکتومی رتهای ماده قرص‌های کاشتنی حاوی ۵٪ استرادیول را در حیوانات جایگزین کردند. و سپس اثر ضد دردی ایجاد شده بوسیله تزریق زیر جلدی mg/kg ۵ مرفین را بوسیله آزمون Hot Plate بررسی کردند. نتایج آنها گویای کاهش اثرات ضد دردی مرفین در گروه مذکور بود. همچنین از گروه‌های دریافت کننده پروژسترون نیز نتایج مشابهی بدست آمد (۲۳). بنظر می‌رسد که استفاده از قرصهای آهسته رهش که بوسیله این محققین استفاده شده است و غلظت یکنواختی از سطح سرمی استرادیول را ایجاد می‌کند تاثیر متفاوتی بر روی اثرات ضد دردی مرفین در مقایسه با تزریق هفتگی استرادیول که در مطالعه حاضر استفاده شده است می‌تواند داشته باشد.

گروهی از محققین با بکارگیری دوز mg/kg ۵ مرفین اثر ضد دردی مرفین را به دنبال گنادکتومی بررسی کردند نتایج مطالعه آنها گویای افزایش مشخص در زمان پاسخ به محرک دردناک در گروه اوارکتومی بود (۲۴).

همچنین نگوس[1] و ملو[2] در سال ۱۹۹۹ آزمایشی را بر روی گروهی از میمونها انجام دادند. ۲ ماه بعد از انجام عمل اوارکتومی، میمونها را تحت تیمار با استرادیول بنزوات با دوز mg/kg/day ۰۱٪ و۰۰۲٪ قرار دادند، سپس اثر ضد دردی حاصل از تزریق butorphanol (آگونیست رسپتورهای μ) و U50,488 (آگونیست رسپتورهای κ) بررسی شد. بر اساس نتایج این مطالعه استرادیول اثرات ضد دردی اپیوئیدهای مذکور در میمونهای اوارکتومی را افزایش داد (۲۵).

آزمایشات دانشمندان یونانی نتایج متناقضی را نشان داد. آنها دو هفته بعد از اوارکتومی رتها، آنها را به مدت ۳ روز به صورت زیر جلدی با دوز μg/kg۱۰ و۱۰۰ تحت تیمار با ۱۷ بتا استرادیول قرار دادند. دوز۱۰۰ استرادیول هیچ تغییری در اثر ضد دردی مرفین ایجاد نمی کرد در حالی که دوز ۱۰ باعث افزایش مشخص در بی دردی حاصل از مرفین بود (۲۶). تفاوت مطالعه محققین با مطالعه حاضر در دوز استرادیول می‌باشد. این محققین استنباط کردند که دوز بالای استرادیول هیچ تغییری در اثر ضد دردی مرفین ایجاد نمی کند و این مطلب تا حدودی میتواند نتایج مطالعه حاضر را توجیه کند. به هر حال نتایج متناقض فراوانی وجود دارد که محققین عوامل مختلفی را در آن موثر می‌دانند مانند سن حیوان مورد استفاده و یا دوز اپیوئیدی که بکار گرفته شده را در آن موثر می‌دانند (۲۷). همچنین دوز استرادیول و مدت زمانی که حیوان تحت تیمار قرار گرفته نیز ممکن است در نتایج حاصله موثر باشد(۱۸).

نتیجه گیری

هورمونهای تخمدانی می‌توانند طول اثر مرفین را تحت تاثیر قرار دهند ولی احتمالاً بر زمان تاخیر در پاسخ به محرک دردزا اثر ندارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از جناب آقای دکتر علایی استاد نوروفیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که داروی مرفین را برای انجام این تحقیق اهدا نمودند و از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل تامین هزینه این تحقیق کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Wiesenfeld-Hallin Z, Sex differences in pain perception, Gend Med 2005; 2(3):137-145.
2. Wilkinson PR, Neurophysiology of pain , CPD Anaesthesia 2001; 3(3):103-108.
3. Becker JB, Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: sex differences in release dopamine, Synapse 1990;5(2):157-64.
4. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM, Sex differences in pain and analgesia :the role of gonadal hormones, Pain 2004; 8(5): 397-411.
5. Loyd DR, Morgan MM, Murphy AZ, Morphine preferentially activates the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the male rat: a potential mechanism for sex differences in antinociception, Neuroscience 2007; 147(2):456-68.
6. Loyd DR, Murphy AZ, Androgen and estrogen (alpha) receptor localization on periaqueductal gray neurons projecting to the rostral ventromedial medulla in the male and female rat, J Chem Neuroanat 2008 ; 36(3-4): 216-26.
7. Segarra AC, Acosta AM, González JL, Angulo JA, McEwen BS, Sex differences in estrogenic regulation of preproenkephalin mRNA levels in the medial preoptic area of prepubertal rats, Brain Res Mol Brain Res 1998; 60(1) :133-9.

1. Neguss
2. Mello

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]

8. Cook CD, Barrett AC, Raoch EL, Bowman JR, Picker MJ, Sex- related differences in the antinociceptive effects of opioids:importanceof rat genotype,nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the μ opioid receptor, Psychopharmacology 2000; 150(4):430-442.

9. Kren MC, Haller VL, Welch SP, The Role of Gonadal Hormones on Opioid Receptor Protein Density in Arthritic Rats, Eur J Pharmacol 2008 ; 578(2-3):177-84.

10. Pednekar JR, Mulgaonker VK, Role of testosterone on pain threshold in rats, Indian J Physiol Pharmacol 1995; 39(4): 423-4.

11. 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(2): 83–193.

12. Craft RM, Modulation of pain by estrogens,Pain 2007; 132: S3–S12.

13. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, Rice KC, Craft RM, Gonadal hormones of mu,kappa,and delta opioid antinociception in male and female rats, Pain 2005; 6(4) :261-274.

14. Stoffel EC, Ulibarri CM, Craft RM, Gonadal steroid hormone modulation of nociception, morphine antinociception and reproductive indices in male and female rats, Pain 2003; 103(3): 285–302.

15. Hosseini M, Sharifi M, Alaei H, Shaefei M.N, Nemati Karimooy H, Effect of angiotensin II and caotopril on rewarding propreties of morphine, Indian J Exp Biol 2007; 45(9):770-777.

16. Hosseini M, Taiarani Z, Hadjzadeh MA, Salehabadi S, Tehranipour M, Alaei HA , Different responses of nitric oxide synthase inhibition on morphine-induced antinociception in male and female rats. Pathophysiology 2011;18(2):143-9.

17. Martínez-Gómez M, Cruz Y, Salas M, Hudson R, Pacheco P, Assessing pain threshold in the rat: changes with estrus and time of day, Physiol Behav 1994; 55(4):651-7.

18. Fillingim RB, Ness TJ,Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses, Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(4):485-501.

19. Terner JM, Lomas LM, Picker MJ, Infuences of estrous cycle and gonadal hormone depletion on nociception and opioid antinociception in female rats of four strains, Pain 2005; 6(6): 372-383.

20. Zhang Y, Chen Q, Yu LC, Morphine: a protective or destructive role in neurons, Neuroscientist 2008 ; 14(6):561-70.

21. Cicero TJ, Nock B, Meyer ER, Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine, J Pharmacol Exp Ther 1996 ; 279(2) :767-73.

22. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Kest B, Pasternak GW, Bodnar RJ, Gender effects and central opioid analgesia, Pain 1991; 45(1):87-94.

23. Ratka A, Simpkins JW, Effects of estradiol and progesterone on the sensitivity to pain and on morphine-induced antinociception in female rats, Horm Behav 1991; 25(2): 217-28.

24. Ali BH, Sharif SI, Elkadi A, Sex differences and the effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and dependence in rats and mice, Clin Exp Pharmacol Physiol 1995; 22(5): 342-4.

25. Negus SS, Mello NK, Opioid antinociception in ovariectomized monkeys: comparison with antinociception in males and effects of estradiol replacement, J Pharmacol Exp Ther 1999 290(3):1132-40.

26. Nomikos G, Spyraki C, Kazandjian A, Sfikakis AEstrogen treatment to ovariectomized rats modifies morphine-induced behavior, Pharmacol Biochem Behav, 1987 27(4):611-7.

27. Islam AK, Cooper ML, Bodnar RJ, Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats, Physiol Behav 1993; 54(1):45–53.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-08-01]