

تأثیر برداشتن غدد جنسی بر تفاوت جنسی آستانه حس درد حرارتی در موش صحرائی

دکتر منظومه شمسی میمندی^۱

خلاصه

تحقیقات نشان داده است که تحمل، حساسیت و آستانه درد در زنان و مردان متفاوت است و این تفاوت تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد. در این تحقیق تأثیر گنادکتومی بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی توسط آزمون هات پلیت در موش‌های صحرائی بررسی شد. به این منظور ابتدا زمان عکس‌العمل در دقایق ۱۵،۰ و ۳۰ ثبت شد. میانگین سه مقدار مذکور به عنوان آستانه حس درد منظور گردید. سپس غدد جنسی حیوان مسدود و پاسخ تأخیری در روزهای ۷، ۲۱ و ۳۵ اندازه‌گیری گردید. نتایج مربوطه بین دو جنس و در هر جنس بین روزها مقایسه شد. نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت بین دو جنس در مورد آستانه حس درد قبل از برداشتن غدد جنسی بود. پس از گنادکتومی آستانه حس درد در هر دو جنس کاهش یافت و در روز بیست و یکم به حداقل رسید و مجدداً در روز سی و پنجم به مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت. با وجود این که میزان کاهش در نرها بیش از ماده‌ها بود اما اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. کاهش آستانه حس درد در نرها در روزهای هفتم و بیست و یکم با قبل از گنادکتومی معنی‌دار بود. اما در ماده‌ها کاهش مذکور از نظر آماری معنی‌دار نبود. از این رو به نظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی زنانه بر آستانه حس درد تأثیر ندارند. در حالی که کاهش تستوسترون آستانه حس درد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از آن جا که این پدیده در رت‌های نر نیز در دراز مدت از بین رفت می‌توان نتیجه گرفت که اثرات تحریکی تستوسترون که تا قبل از ۲۱ روز ظاهر می‌شوند نقش مهم‌تری نسبت به اثرات ساختاری این هورمون دارند.

واژه‌های کلیدی: آستانه درد حرارتی، برداشتن غدد جنسی، زمان عکس‌العمل، موش صحرائی

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی اصفلی پور و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان

مقدمه

در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی و همچنین تحقیقات تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی، تفاوت جنسی در تحمل درد و آستانه درد مشاهده شده است. عوامل مختلفی این تفاوت جنسی را در انواع درد تحت تأثیر قرار می‌دهند. سن یکی از این عوامل می‌باشد. تحقیقات Hogeweg و همکاران نشان داده است که آستانه درد مکانیکی ارتباط مستقیمی با سن بیمار دارد و با افزایش سن آستانه درد در هر دو جنس افزایش می‌یابد اما در کودکان در یک محدوده سنی تفاوت جنسی آستانه درد مکانیکی به محل درد بستگی دارد (۱۲). در دردهای التهابی با وجودی که بین اسیدوز و واکنش‌های تحریکی التهاب اثر سینرژیکی مشاهده شده ولی کاهش pH بافت عامل تعیین کننده شدت درد بوده است (۲۷). تفاوت جنسی در دردهای نوروپاتی به نژاد نیز بستگی دارد (۵).

تفاوت جنسی درد از عواملی است که موجب تفاوت جوابگویی بیماران به ضد دردها می‌شود. تحقیقات بسیاری مبنی بر تفاوت جنسی اثر ضد دردی مرفین وجود دارد (۱۳، ۱۵، ۱۶). در یک مطالعه بالینی زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان بوده‌اند، اما بروفن (یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی) در مردان مؤثرتر واقع شده است (۲۷). بررسی فرکانس و شدت درد بین دو جنس نشان داده است که زنان در مقایسه با مردان علائم درد بیشتری نشان می‌دهند و دلیل آن فعالیت فیزیکی کمتر آنها بیان شده است (۲۸).

بیماری‌ها و حالات پاتولوژیک نیز بر تفاوت جنسی آستانه درد مؤثر می‌باشند. در زنان افزایش فشار خون حساسیت به درد را کاهش می‌دهد اما در مردان تغییرات فشار خون تأثیری ندارد (۱۹). هم چنین برخی از بیماری‌های قلبی عروقی تفاوت جنسی درد حرارتی (Thermal pain threshold) را کاهش می‌دهند (۴). وجود درد حاد تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی را خنثی می‌کند (۶)، در حالی که درد مزمن حساسیت به درد را افزایش می‌دهد (۱۸). فعالیت جنسی نیز بر آستانه درد حرارتی مؤثر است. در رت‌های نر قادر به تولید مثل (Copulator) حساسیت به درد حرارتی نسبت به بقیه رت‌های نر بیشتر است (۲۲). هم چنین برخی رفتارهای جنسی مانند انزال آستانه این نوع درد را افزایش می‌دهد (۲۱). اغلب تحقیقات بالینی و اپیدمیولوژیک انجام شده، در مورد بررسی تفاوت جنسی درد در انسان می‌باشد. Vallerand پس از جمع‌بندی تحقیقات مربوطه از سال ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۴ نتیجه گرفت که جهت شناسایی مکانیسم تفاوت جنسی درد مدل‌های حیوانی بیشتری بایستی بررسی شوند

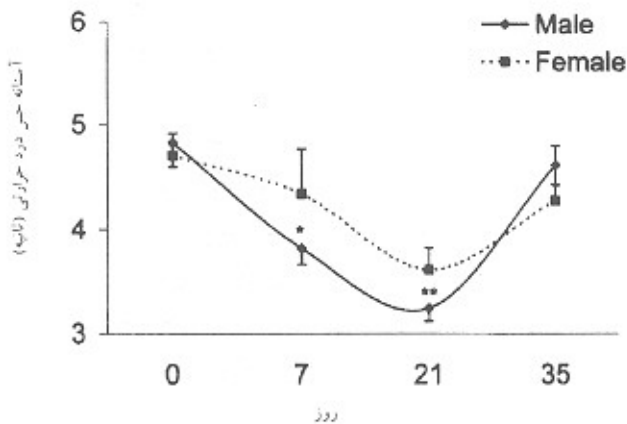
(۲۶). از این رو در این تحقیق تأثیر گنادکتومی (اثر حذف هورمون‌های جنسی) بر تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی در رت بررسی گردید.

روش کار

تعداد ۲۲ سر موش صحرایی بالغ از نژاد Wistar (۱۱ نر و ۱۱ ماده) با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم تهیه شد و نرها و ماده‌ها به طور جداگانه در قفس‌های استاندارد، تحت شرایط سیکل ۱۲ ساعته روشنایی، تاریکی قرار گرفتند. دمای محیط 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد و دسترسی آسان به آب و غذای فشرده فراهم شد. ابتدا تمام حیوانات تحت آزمون درد Hot plate قرار گرفتند. در این آزمون حیوان بر روی صفحه داغی با دمای (55 ± 0.5) قرار داده شده و زمان عکس‌العمل (RT=reaction time) یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرک درد جواب دهد برحسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شود (۲۰). این زمان در واقع به مدت زمانی اطلاق می‌شود تا حیوان پنجه‌های خود را بلیسد و یا از محفظه پلاستیکی که روی صفحه داغ قرار دارد به بیرون بپرد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی پاسخ تأخیری بیش از ۲۰ ثانیه Cut off point در نظر گرفته شد (که در هیچ یک از موارد به ۱۹ ثانیه نرسید). سپس ۶ نر و ۶ ماده گنادکتومی شدند و مجدداً در روزهای ۲۱، ۷ و ۳۵ بعد از گنادکتومی تحت آزمون Hot plate قرار گرفتند.

گنادکتومی: جهت ایجاد بیهوشی 60 mg/kg تیوپنتال به روش داخل صفاقی به حیوان تزریق شد. در موش‌های نر برشی به طول ۳-۲ سانتی‌متر بین اسکروتوم و پوست شکم ایجاد شد. مجرا و پایه عروقی از ناحیه پروکسیمال با نخ جراحی کاتکوت شماره ۴ مسدود و از ناحیه دیستال قطع شد. سپس غشای بین دو بیضه را بریده و همین عمل در مورد بیضه دیگر تکرار شد. در انتها پوست اسکروتوم بخیه و محل با محلول بتادین ضد عفونی شد. در موش‌های ماده قسمت تحتانی شکم را تراشیده و برش افقی به طول ۳-۴ سانتی‌متر ایجاد شد: سپس پوست، فاسیا و عضلات شکم باز شده و چربی‌ها و روده کنار زده شد تا رحم و لوله‌های آن دیده شوند. لوله رحم و پایه عروقی تخمدان با نخ کاتکوت ۴ در ناحیه پروکسیمال مسدود و از ناحیه دیستال قطع شد و همین عمل در مورد تخمدان دیگر تکرار شد. در انتها ۱-۲ ml محلول سرم فیزیولوژی داخل شکم ریخته و عضلات و پوست به روش پیوسته بخیه گردید. محل زخم با محلول بتادین ضد عفونی شد. حیوانات تا دو ساعت تحت مراقبت ویژه قرار گرفتند. هیچ یک از حیوانات طی گنادکتومی نمردند. در گروه Sham (۵ نر و ۵

در رت‌های نر و ماده Sham که فقط تحت عمل جراحی بدون گنادکتومی فرار گرفتند هیچ تغییر معنی‌داری در طول زمان در متغیر مذکور ایجاد نگردید (جدول ۱). عمل جراحی در هیچ یک از دو جنس موجب تغییر آستانه حس درد حرارتی نگردید.



نمودار ۱: آستانه حس درد حرارتی (mean ± SE) در رت‌های نر و ماده قبل از گنادکتومی (روز صفر) و روزهای ۷، ۲۱ و ۳۵ پس از گنادکتومی

* و ** به ترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.001$ اختلاف معنی‌دار با نل از گنادکتومی و با روز ۳۵ بعد از گنادکتومی

بحث

در این بررسی سطح پایه آستانه حس درد حرارتی در رت‌های نر و ماده اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱). در حالی که در اغلب پژوهش‌های بالینی حساسیت به درد در زنان بیش از مردان بوده است (۸, ۱۷, ۲۷, ۲۸). این یافته از طرفی اهمیت فاکتورهای اجتماعی و فرهنگی را در حساسیت به درد نشان می‌دهد و از طرف دیگر تأثیر فاکتورهای مداخله‌گری مانند فعالیت فیزیکی، سن، وجود بیماری‌ها را مهم‌تر از اختلافات جنسی قلمداد می‌کند (۵, ۱۱, ۱۲, ۱۸, ۲۵, ۲۸). در این مطالعه رت‌های مورد آزمون از بسیاری جهات از جمله: سن، تغذیه، نژاد و شرایط محیطی با هم تطابق کامل دارند. بنابراین فاکتورهای مداخله‌گر مذکور نقش تعیین‌کننده‌ای ندارند و احتمالاً به این دلیل اختلاف جنسی در آستانه درد مشاهده نمی‌شود. گنادکتومی که یکی از روش‌های رایج حذف هورمون‌های جنسی می‌باشد، نیز موجب بروز هیچ اختلاف معنی‌داری در جواب‌گویی بین نرها و ماده‌ها نشد. بنابر این احتمالاً تفاوت جنسی که در انسان نسبت به درد حرارتی مشاهده شده است (۶, ۸, ۲۱) به طور مستقیم به هورمون‌های گناد ارتباط ندارد. در واقع Fillingim و همکاران نیز

ماده) عمل جراحی انجام ولی مجرا و پایه عروقی مسدود نگردید. زمان عکس‌العمل در دقیقه ۱۵، ۳۰ ثبت و میانگین جبری این سه عدد $\frac{RT_0 + RT_{15} + RT_{30}}{3}$ به عنوان آستانه حس درد حرارتی (Thermal pain Threshold) هر حیوان منظور گردید (۱, ۱۴, ۲۴). مقادیر آستانه حس درد حرارتی بین دو جنس با آزمون آماری Unpaired t-test مقایسه گردید. مقایسه تغییرات آستانه حس درد حرارتی در هر جنس در طول زمان با آزمون آماری Post hoc Tukey, ANOVA انجام گردید. نرم‌افزار مورد استفاده Spss و اختلاف $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

الف - تفاوت جنسی آستانه درد حرارتی:

مقایسه زمان عکس‌العمل (RT) رت‌ها قبل از گنادکتومی اختلاف معنی‌داری بین دو جنس نشان نداد (نمودار ۱). بعد از گنادکتومی در هر دو جنس، آستانه درد حرارتی تا روز بیست و یکم روند نزولی داشته و در روز سی و پنجم مجدداً به مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت. در هیچ یک از روزهای ۲۱، ۲۱، ۳۵ اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد (نمودار ۱).

در گروه Sham نیز مقایسه آماری میانگین آستانه درد حرارتی هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو جنس نشان نداد (جدول ۱).

ب - تأثیر گنادکتومی بر آستانه حس درد حرارتی

در رت‌های نر آستانه حس درد در روز ۷ و ۲۱ گنادکتومی به طور معنی‌داری نسبت به قبل از گنادکتومی کاهش یافت (به ترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.001$). کمترین مقدار آستانه حس درد در روز بیست و یکم گنادکتومی مشاهده شد که اختلاف معنی‌داری با قبل از گنادکتومی و با روز سی و پنجم داشت. در رت‌های ماده مانند رت‌های نر کمترین آستانه حس درد حرارتی، در روز ۲۱ گنادکتومی مشاهده شد و در روز ۳۵ مجدداً آستانه حس درد افزایش یافته و به مقادیر قبل از گنادکتومی بازگشت اما در ماده‌ها آنالیز واریانس هیچ اختلاف معنی‌داری بین روزها نشان نداد (نمودار ۱).

جدول ۱: آستانه حس درد حرارتی (mean ± SE) در رت‌های گروه Sham بر حسب ناپه

روز	۳۵	۲۱	۷	جنس
نر	۳/۹۹ ± ۰/۲۹	۴/۷۷ ± ۰/۴۴	۴/۱۱ ± ۰/۰۱	
ماده	۴/۲ ± ۰/۲۰	۳/۹۱ ± ۰/۰۲	۳/۹۸ ± ۰/۰۱	

معنی داری در آستانه حس درد حرارتی نشده است (نمودار ۱). لذا می توان نتیجه گرفت که این هورمون ها نقش مستقیم و تعیین کننده ای در آستانه درد حرارتی ندارند. اما در رت های نر پس از گنادکتومی کمبود تستوسترون به طور خاصی بر آستانه حس درد حرارتی تأثیر می گذارد (نمودار ۱). پس اثرات تحریکی تستوسترون در افزایش آستانه درد نقش تعیین کننده ای داشته است اما در روز سی و پنجم گنادکتومی مجدداً آستانه حس درد به مقادیر قبل از گنادکتومی باز می گردد (نمودار ۱). پس اثرات ساختاری تستوسترون که پس از سی و پنج روز گنادکتومی مشاهده می شود نقش تعیین کننده ای در آستانه درد حرارتی رت های نر ندارد. در انتها به نظر می رسد که تفاوت آستانه حس درد که در انسان ها مشاهده می شود و ظاهراً به تفاوت جنسی نسبت داده شده است در مورد رت صدق نمی کند. اما در عین حال افت تستوسترون در رت های گنادکتومی شده آستانه حس درد را کاهش می دهد و در این رابطه تستوسترون نقش تعیین کننده ای دارد. جهت اثبات این نظریه بایستی اثر تحریکی تستوسترون بر آستانه درد در رت های ماده و هم چنین در رت های نر پس از گنادکتومی دیررس بررسی شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تشکر و قدردانی می شود.

بر این عقیده هستند که طی سیکل ماهانه حساسیت به درد حرارتی تحت تأثیر تغییرات هورمون های جنسی قرار نمی گیرد (۷) اما رفتارهای جنسی مانند انزال و قابلیت تولید مثل، حتی در حیوانات نیز موجب بروز تفاوت جنسی درد شده اند. در این رابطه برخی از محققین مکانیسم های دیگری مانند فعالیت سیستم اپوئیدی و سیستم گابانرژیک را به عنوان حلقه گمشده این ارتباط مطرح کرده اند (۲۲،۲۳).

در این مطالعه یافته ها در سه مرحله جمع آوری شده اند. در روز هفتم گنادکتومی، به علت افت یک باره هورمون های جنسی، اثرات تحریکی (Activational effect) آنها بررسی می شود. پس از سی و پنج روز تفاوت های ساختاری (Organizational effect) بین دو جنس مطرح می شوند. تفاوت های ساختاری در مراحل ابتدایی رشد جنینی و یا بلافاصله پس از تولد ایجاد می شوند و تحت تأثیر هورمون های جنسی می باشند (۴،۲۷،۲۸). شواهد زیادی مبنی بر تفاوت جنسی توزیع و تمایل گیرنده ها در مناطق مختلف مغز وجود دارد (۲،۳،۹) که منجر به Dimorphism ساختمانی در سیستم اعصاب مرکزی و در نتیجه ایجاد تفاوت جنسی حس درد می شوند (۱۰). در روز بیست و یکم گنادکتومی (یا مرحله بینابینی) نقش اثرات تحریکی یا مهاری هورمون ها کاهش یافته در حالی که تفاوت اثرات ساختاری بین نر و ماده بیشتر نمایان می شود. در رت های ماده کاهش استروژن و پروژسترون که مهم ترین هورمون های گناد می باشند باعث کاهش

Summary

Effect of Gonadectomy on Gender Differences of Thermal Pain Sense Threshold in Rat

M. Shamsi Meymandi, Farm.D¹.

1. Department of Physiology and Pharmacology and Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences and Health Services; Kerman, Iran

The previous studies have been suggested that tolerance, sensitivity and pain threshold are different between men and women. These differences can be affected by various factors. In this study, the effect of gonadectomy on gender differences in thermal pain threshold was tested by hot plate method in rats. Therefore the reaction time (the delay occurred in response to thermal stimulus) at zero, 15 and 30 minutes was registered. Mean of those 3 values was respected as thermal pain sense threshold. Then the gonads were occluded and the pain sense threshold at 7th, 21st and 35th days was measured. The results were compared between sexes and also in each sex in different days. The results showed no gender differences before gonadectomy. However after gonadectomy the thermal pain threshold was decreased in both sexes and reached to its minimum value on 21st day and returned to basal value on day 35 in both sexes. Although this reduction was more dominant in males, no significant difference was observed

between sexes. Gonadectomy in males caused a significant reduction of pain threshold in 7th and 21st days. Gonadectomy in females had no effect. In conclusion it seems that female sex hormones have no effect on thermal pain threshold, but testosterone was effective. Since pain sense threshold was also returned to basal value in male rats, we concluded that stimulatory effect of testosterone (up to day 21) may be more important than its organizational effect that appear after 30th day.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(4): 226-231

Key words: Gonadectomy, Thermal pain threshold, Reaction time, Rat

References:

1. Barrett T, Kent S and Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone and pain threshold? *Life Sci* 2000; 66(6): 467-476.
2. Breedlove SM. Sexual dimorphism in the vertebrate nervous system. *J Neurosci* 1992; 12(11): 4133-4142.
3. Breedlove SM. Sexual differentiation of the human nervous system. *Annu Rev Psychol* 1994; 45: 389-418.
4. Cooke BM, Tabibnia G and Breedlove SM. A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13): 7538-7540.
5. Deleo JA and Rutkowski MD. Gender differences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain. *Neurosci Lett* 2000; 282(3): 197-199.
6. Edwards RR, Fillingim RB, Yamauchi S, et al. Effects of gender and acute dental pain on thermal pain responses. *Clin J Pain* 1999; 15(3): 233-237.
7. Fillingim RB, Maixner W, Girdler SS, et al. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle. *Psychosom Med* 1997; 59(5): 512-520.
8. Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S and Silva S. Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain* 1998; 75(1): 121-127.
9. Hammer RP JR. The sex hormone - dependent development of opiate receptors in the rat medial preoptic area. *Brain Res* 1985; 360(1-2): 65-74.
10. Hammer RP JR. Mu-opiate receptor binding in the medial preoptic area is cyclical and sexually dimorphic. *Brain Res* 1990; 515(1-2): 187-192.
11. Heft MW, Cooper BY, O'Brien KK, Hemp E and O'Brien R. Aging effects on the perception of noxious and non-noxious thermal stimuli applied to the face. *Aging* 1996; 8(1): 35-41.
12. Hogeweg JA, Kuis W, Ostendrop RA and Helders PJ. The influence of site of stimulation, age and gender on pain threshold in healthy children. *Phys Ther* 1996; 76(12): 1331-1339.
13. Islam AK, Cooper ML and Bodnar RJ. Interactions among aging, gender and gonadectomy effects upon morphine antinociception in rats. *Physiol Behav* 1993; 54(1): 45-53.
14. Jensen TS and Yaksh TL. Comparison of antinociceptive effect of morphine and glutamate and coincidental sites in periaqueductal gray and medial medulla in rats. *Brain Research* 1989; 4(6): 1-9.
15. Kepler KL, Standifer KM, Paul D, Pasternak GW, Kest B and Bodnar RJ. Gender effects and central opioid analgesia. *Pain* 1991; 45(1): 87-94.
16. Krzanowska EK and Bodnar RJ. Morphine antinociception elicited from the ventrolateral periaqueductal gray is sensitive to sex and gonadectomy differences in rats. *Brain Res* 1999;

- 821(1): 224-230.
17. Liou JT, Lui PW, Lo YL, *et al.* Normative data of quantitative thermal and vibratory thresholds in normal subjects in Taiwan: gender and age effect. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1999; 62(7): 431-437.
 18. Maixner W, Fillingim R, Booker D and Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995; 63(3): 341-351.
 19. Nyklicek I, Vingerhoets AJ and Van Heck GL. Hypertension and pain sensitivity: effects of gender and cardiovascular reactivity. *Biol Psychol* 1999; 50(2): 127-142.
 20. Plone MA, Emerich DF and Lindner MD. Individual differences in the hot plate test and effects of habituation on sensitivity to morphine. *Pain* 1996; 66(2-3): 265-270.
 21. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD and Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta analysis. *Pain* 1998; 74(2-3): 181-187.
 22. Rochford J and Chatigny S. Male rats classified as copulators and noncopulators respond differentially on hot plate test. *Physiol Behav* 1993; 53(2): 409-411.
 23. Saldivar-Gonzalez A and Fernandes-Guasti A. Ejaculation induced changes in escape latency in the hot plate test: Pharmacological analysis of anxiolytic versus anaglesic effect. *Behav Brain Res* 1994; 60(2): 191-198.
 24. Spinella M, Cooper ML and Bodnar RJ. Excitatory amino acid antagonists in rostral ventromedial medulla inhibits mesencephalic morphine analgesia in rats. *Pain* 1996; 64(3): 545-552.
 25. Steen KH, Steen AE, Kreysel HW and Reeh PW. Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain* 1996; 66(2-3): 163-170.
 26. Vallerand AH. Gender differences in pain. *Image J Nurs Sch* 1995; 27(3): 235-237.
 27. Walker JS and Carmody JJ. Experimental pain in healthy human subjects: Gender differences in nociception and in response to ibuprofen. *Anesth Analg* 1998; 86(6): 1257-1262.
 28. Zeichner A, Loftin M, Panopoulos G, Widner S and Allen J. Sex differences in pain indices, exercise, and use of analgesics. *Psychol Rep* 2000; 86(1): 129-133.