Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

بررسی اثرات حاصل از کاهش سطح هورمون های استرادیول و پروژسترون بر آستانه درد حرارتی در موش های صحرایی ماده

***دکتر رحیم احمدی:** استادیار و متخصص فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران (*مولف مسئول). rahahmadi2001@yahoo.com

وحید عسگری: دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. vahid.asgary@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات گوناگونی نشانگر اثرات تعدیل کننده هورمون های جنسی بر آستانه درد می باشند. هدف از این مطالعه بررسی نقش هورمون‌های استرادیول و پروژسترون در پاسخ به تحریک کننده‌های حرارتی در موش های ماده می باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی موش های صحرایی ماده ۷ هفته ای به گروه های ۱۰ سری شاهد، sham و اواریکتومی شده تقسیم شده و در زمان‌های ۱۰، ۲۰ و ۴۰ روز بعداز اواریکتومی، آستانه درد حرارتی از طریق قرار دادن دم حیوان در آب ۵۵ درجه سانتی گراد اندازه گیری شد. در این راستا، مدت زمانی که حیوان قادر به نگهداری دم در آب گرم بود به عنوان شاخص زمان بی دردی در نظر گرفته شد. از سویی و همزمان، میزان هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین سرم نیز با استفاده از روش رادیوایمنواسی مورد سنجش قرار گرفتند. در نهایت داده‌های حاصل با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس، بین گروه‌ها مورد مقایسه واقع شدند.

یافته‌ها: زمان بی دردی به همراه میزان هورمون های استرادیول و پروژسترون سرم، ۱۰ روز پس از اواریکتومی تغییر معناداری پیدا نکرد، اما ۲۰ و ۴۰ روز پس از اواریکتومی، زمان بی دردی و نیز میزان استرادیول و پروژسترون سرم نسبت به گروه شاهد کاهش معناداری پیدا کرد (به ترتیب $p<0/001$، $p<0/05$ و $p<0/001$). از طرفی میزان پرولاکتین سرم نیز۱۰ و ۲۰ روز پس از اواریکتومی در مقایسه با گروه شاهد تغییر معناداری پیدا نکرد، اما میزان این هورمون، ۴۰ روز پس از اواریکتومی کاهش معناداری نسبت به ۲۰ روز پس از اواریکتومی پیدا کرد($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: کاهش سطح هورمون های جنسی ماده (۲۰ یا ۴۰ روز پس از اواریکتومی) تعدیل کننده رفتارهای وابسته به گیرنده های حرارتی در موش‌های صحرایی ماده است.

کلیدواژه‌ها: استرادیول، پروژسترون، درد حرارتی، موش صحرایی.

مقدمه

درد احساس ناخوشایندی است که متعاقب مواجه پوست یا سایر بافت‌های بدن با عوامل آسیب رسان ناشی می‌شود (۱). شواهد زیادی مبنی بر تفاوت‌های وابسته به جنسیت در دریافت و عدم دریافت درد وجود دارد (۲و۳). همچنین گزارش‌های مختلفی وجود دارد مبنی بر اینکه شیوع اختلالاتی مانند میگرن و فیبرومیالژیا که با دردهای مزمن همراه هستند در زنان نسبت به مردان بیشتر است (۴). با توجه به این تفاوت‌های وابسته به جنس و همچنین حضور گیرنده‌های استروژن در سیستم عصبی که در دریافت درد شرکت می‌کنند (۲و۵)، این فرضیه مطرح می‌شود که هورمون‌های جنسی مانند استرادیول و پروژسترون بر دریافت درد و بی‌دردی تاثیرگذار هستند.

مطالعات متعدد حاکی از دخالت هورمون‌های جنسی در اکثر پدیده های فیزیولوژیک همچون یادگیری، حافظه، اضطراب، فعالیت حرکتی و درد است (۶). تحقیقات نشان داده‌اند که استروژن‌ها با نقش تنظیمی برروی نورون‌های مترشحه انکفالین‌ها در ستون مهره‌ها و نورون های مترشحه کاتکول‌آمین‌ها در ساقه مغز و مغز میانی در فرآیند درد شرکت می‌نمایند (۷).

پژوهش‌های مختلف دیگری اثبات کرده‌اند که هورمون‌های جنسی ممکن است بر روی تحمل یا

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

وابستگی به داروهای آرام کننده تاثیر بگذارند(۸) و برخی مطالعات دیگر نشان داده اند که تزریق استرادیول می تواند منجر به جلوگیری از تحمل شود(۹).

اطلاعات آزمایشگاهی و بالینی بیانگر ارتباط بسیار نزدیک بین استروئیدهای جنسی و تعدیل درد می‌باشند (۱۰). همچنین مشخص شده است که هورمون‌های تخمدانی قادرند آستانه درد را مورد تاثیر قرار دهند (۱۱). از طرف دیگر افزایش میزان پرولاکتین پلاسما به عنوان شاخص مهمی از وجود استرس، به ویژه استرس حرارتی، مورد توجه می‌باشد (۱۲). مطالعات بیانگر آنند که استرس در شکل های مختلف در گونه‌های مختلف جانوری، باعث افزایش میزان پرولاکتین پلاسما می شود (۱۳و۱۴). تحقیقات نشان می‌دهند که استرس دارای اثرات متعددی بر سیستم تولید مثلی است (۱۵) که بدان واسطه می‌تواند در حساسیت به درد نیز ایفای نقش نماید. در مطالعه حاضر، اندازه گیری پرولاکتین سرم به عنوان شاخصی جهت بررسی وجود یا عدم وجود تاثیر استرس بر حساسیت به درد در تجربیات مورد توجه قرار گرفت.

در مجموع، علی رغم مطالعات متعدد که طی دوره‌های زمانی متعددی پس از گنادکتومی (از چند روز تا چند ماه) در مورد بررسی اثرات استروئیدهای جنسی بر حساسیت به درد (۲۰-۱۶) و از طریق انواعی از محرکات دردزا (۲۱،۱۱و۲۲) انجام پذیرفته، هنوز نیز اطلاعات متناقضی درباره ی نحوه تاثیر استروئیدهای جنسی بر حساسیت به درد وجود دارد (۱۷و۲۳). بر این اساس، تحقیق حاضر جهت نشان دادن اثرات اواریکتومی بر حساسیت به درد حرارتی در سه دوره زمانی مشتمل بر ۱۰، ۲۰ و ۴۰ روز پس از برداشت تخمدان‌ها انجام گرفته است.

روش کار

در این مطالعه که از نوع تجربی-آزمایشگاهی می‌باشد موش‌های صحرایی ماده از انستیتو پاستور خریداری گردیده و در شرایط استاندارد نگهداری شدند. دمای نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی گراد بوده و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی در ساعت ۸ صبح) در مورد نمونه ها اعمال گردید. حیوانات در طول تجربیات دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد داشتند. همچنین نمونه‌ها از نظر هرگونه علائم پاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت مشاهده علائم پاتولوژیک از پهنه تجربیات خارج گردیدند. از طرفی، ۱۲ ساعت قبل از عمل جراحی، غذا از دسترس نمونه‌ها خارج شد. تمامی تجربیات بر مبنای رعایت اصول اخلاقی مرتبط با آزمایش‌های تجربی در مورد حیوانات انجام گرفت.

متعاقباً، موش‌ها به طور تصادفی به گروه‌های شاهد، sham و اواریکتومی شده تقسیم شدند. هر گروه مشتمل بر ۱۰ نمونه بود. همه گروه ها قبل از اواریکتومی و ۱۰، ۲۰ و۴۰ روز پس از اواریکتومی توسط آزمون «دم از آب بیرون کشی» (Tail Withdrawal Test) جهت تعیین آستانه درد حرارتی، مورد سنجش قرار گرفتند. در پایان تجربیات، جمع آوری نمونه خونی از طریق خون گیری از آئورت شکمی انجام گرفت و متعاقبا" هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین نیز در تمامی گروه‌ها اندازه‌گیری گردید. سنجش هورمونی با روش رادیو ایمونواسی و با استفاده از کیت آزمایشگاهی DSL lab Incwebster انجام گرفت.

در روند جراحی، اواریکتومی به روش Waynforth (۲۴) انجام شد. بیهوشی توسط تزریق عضلانی کتامین هیدروکلراید (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم/ کیلوگرم وزن بدن) و گزیلن هیدروکلراید (۳۴ میلی گرم / کیلوگرم وزن به بدن) صورت گرفت. جهت انجام اواریکتومی، در محل سیزدهمین مهره، در ناحیه میانی پشت، شکاف کوچکی (۲-۱ سانتی متر) ایجاد گردیده و هر دو تخمدان برداشته شدند (اواریکتومی دو طرفه). در نهایت محل برش بخیه زده و ترمیم گردید. در مورد گروه sham نیز مجموعه روندهای جراحی همانند گروه اواریکتومی شده اجرا گردید، اما تخمدان‌ها جدا نشدند و برش‌های ایجاد شده بخیه گردیدند و ترمیم شدند. موش‌های جراحی شده به مدت ۷ تا ۸ روز استراحت نموده و متعاقباً

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

جدول ۱- زمان بی دردی، میزان استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین سرم در موش های صحرایی ماده

حیوانات	زمان بی دردی min±SD	P	استرادیول ng/ml±SD	P	پروژسترون ng/ml±SD	P	پرولاکتین ng/ml±SD	p
گروه شاهد	۵/۱۱±۰/۲۲	-	۱۹/۹۵±۲/۶۰	-	۱۷/۶۶±۱/۵۲	-	۲/۹۲±۰/۲۹	-
گروه sham	۵/۱۴±۰/۱۵	NS	۱۸/۷۵±۱/۹۸	NS	۱۸/۳۲±۱/۳۲	NS	۳/۰۲±۰/۲۰	NS
۱۰روز بعداز اواریکتومی	۴/۸۰±۰/۰۹	NS	۱۷/۶۷±۱/۵۰	NS	۱۶/۳۲±۰/۴۳	NS	۳/۰۵±۰/۰۴	NS
۲۰ روز بعد از اواریکتومی	۲/۸۷±۰/۰۸	۰/۰۰۱	۱۳/۱۷±۱/۱۰	۰/۰۵	۵/۲۷±۰/۸۳	۰/۰۰۱	۳/۱۲±۰/۱۱	NS
۴۰ روز بعد از اواریکتومی	۲/۶۶±۰/۰۵	*NS	۰/۸۷±۱/۱۶	*۰/۰۰۱	۰/۵۵±۰/۰۵	*۰/۰۱	۰/۱۵±۰/۱۰	*۰/۰۵

داده ها برحسب " SD ± میانگین " بیان شده اند. مقادیر p در برابر شاهد و مقادیر p* و NS* در برابر گروه اواریکتومی شده ماقبل از خود مقایسه شده اند. NS بیانگر اختلاف غیر معنادار می باشد.

در روند آزمایش قرار گرفتند.

آزمون "دم از آب بیرون کشی" منطبق با تحقیقات قبلی در هر نمونه ۲ بار در روز و طی دو روز متوالی در ساعات ۱۰ تا ۱۲ صبح و ۲ تا ۴ بعد از ظهر (به منظور کاهش اثرسیکل سیرکادیان) انجام گرفته و در مجموع میانگین داده ها به عنوان میانگین مورد نظر، محسوب گردید. نمونه‌ها در طی آزمایش در محدود کننده استاندارد (Cloth Restrainer) قرار گرفتند و متعاقباً ۵ سانتی متر انتهایی دم در آب گرم ۵۵ درجه سانتی گراد قرار داده شد. در این پژوهش ابتدا آب گرم ۵۲ درجه سانتی گراد به عنوان مبنا مورد بررسی قرار گرفت، اما با بررسی آماری نتایج در آب ۵۵ درجه سانتی گراد و مقایسه آن با نتایج مربوط به آب گرم ۵۲ درجه سانتی گراد، با توجه به پایین بودن انحراف معیار داده‌ها در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد، این دما مورد استفاده قرار گرفت و در این راستا، مدت زمانی که حیوان قادر به نگهداری دم در آب گرم بود به عنوان شاخص زمان بی‌دردی در نظر گرفته شد.

در نهایت، همه نتایج به دست آمده در محدوده انحراف معیار از میانگین بیان شدند و با استفاده از طرح آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تفاوت معناداری بین گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در آنالیز واریانس، معناداری اختلاف میان گروه‌ها با استفاده از آزمون فیشر تعیین گردید.

یافته‌ها

جدول ۱ نشانگر زمان بی دردی، غلظت هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین در گروه های شاهد، sham و اواریکتومی شده در زمان های ۱۰، ۲۰ و ۴۰ روز بعداز اواریکتومی می‌باشد.

برطبق نتایج حاصل از این تحقیق، زمان بی‌دردی در گروه‌های شاهد و sham تفاوت معناداری نداشت. از سویی، زمان بی دردی ۱۰ روز پس از اواریکتومی با گروه شاهد، تفاوت معناداری از خود نشان نداد. از سوی دیگر، زمان بی دردی در حیوانات اواریکتومی شده ۲۰ و ۴۰ روز پس از اواریکتومی نسبت به گروه شاهد دچار کاهش معناداری گشت ($p<۰/۰۰۱$). زمان بی دردی بین ۲۰ و ۴۰ روز پس از جراحی نسبت به هم تفاوت معنی داری از خود نشان نداد.

میزان هورمون‌های استرادیول، پروژسترون و پرولاکتین بین گروه‌های sham، شاهد و ۱۰ روز پس از اواریکتومی تفاوت معناداری نداشت. ۲۰ روز پس از اواریکتومی، کاهش معنادار هورمون استرادیول ($p<۰/۰۵$) و پروژسترون ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه شاهد، مشاهده گردید، اما میزان هورمون پرولاکتین تغییر معناداری پیدا نکرد. همچنین کاهش این هورمون ها در ۴۰ روز پس از اواریکتومی نسبت به ۲۰ روز پس از اواریکتومی معنادار بود (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$ و $p<۰/۰۱$). از سویی، میزان هورمون پرولاکتین ۴۰ روز پس از اواریکتومی نسبت به ۲۰ روز پس از اواریکتومی کاهش معناداری پیدا کرد ($p<۰/۰۵$).

بحث ونتیجه‌گیری

طی تجربیات حاضر از آنجا که افزایش میزان پرولاکتین که شاخص مهم استرس است (۲۴و۲۵)

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

روی نداده، می توان بیان نمود که استرس حرارت یا دیگر استرس های مرتبط، روند تجربیات را تحت تاثیر قرار ندادند. از سویی، طی مطالعه حاضر کاهش میزان پرولاکتین ۴۰ روز پس از اواریکتومی مشاهده گردید. کاهش میزان پرولاکتین پس از گنادکتومی در مطالعات قبلی نیز دیده شده است که این امر می تواند ناشی از کاهش اندورفین‌های مغزی یا کاهش میزان هورمون‌های جنسی باشد(۲۶).

همچنین نتایج پژوهش حاضر بیانگر کاهش زمان بی‌دردی و نیز کاهش همزمان هورمون‌های استرادیول و پروژسترون ۲۰ و ۴۰ روز پس از اواریکتومی می باشد.

هم راستا با این نتایج، کاهش زمان بی دردی متعاقب گنادکتومی در تجربیات متعددی مشاهده گردیده است (۲۷). از سویی، تاثیر استرادیول در تحریکات دردزا نیز در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است (۲۸). علاوه بر این، تجربیات مختلف دیگری در این زمینه وجود دارد که نشان دهنده تاثیر استروئیدهای جنسی ماده در درد حاصل از فشار مکانیکی (۱۸)، درد حرارتی (۲۹) و درد حاصل از تحریک الکتریکی (۳۰) می باشند. در مجموع، به نظر می آید که کاهش هورمون‌های جنسی متعاقب گنادکتومی سبب کاهش اندورفین‌ها و انکفالین‌ها شده و از این طریق مقاومت به درد دچار کاهش می گردد (۳۵-۳۱).

از طرفی، در تحقیق حاضر مشاهده گردید که ۱۰ روز پس از اواریکتومی آستانه درد حرارتی دچار کاهش معناداری نگردیده و همزمان میزان هورمون‌های استرادیول و پروژسترون نیز دچار کاهش معناداری نگشت. این امر، اثبات کننده اثر هورمون‌های استرادیول و پروژسترون بر آستانه درد حرارتی می باشد. در واقع مقادیر قابل توجهی از هورمون های جنسی به صورت ذخیره در بافت چربی وجود دارند (۳۶) که زمان کافی جهت تخلیه این ذخیره و کاهش آن مورد نیاز می باشد. به نظر می آید ۲۰ روز پس از اواریکتومی، این ذخیره تخلیه شده و میزان آن کاهش می یابد و متعاقبا" میزان هورمون‌های جنسی در سرم، کاسته می‌گردد.

از سویی، با توجه به کاهش قابل توجه سطح سرمی هورمون‌های استرادیول و پروژسترون ۴۰ روز پس از جراحی نسبت به ۲۰ روز پس از جراحی و عدم تغییر معنادار همزمان در زمان بی دردی، علت این امر را می‌توان به حد نهایی کاهش زمان بی دردی متناسب با کاهش سطح سرمی هورمون های استرادیول و پروژسترون در ۲۰ روز پس از جراحی نسبت داد. این نتایج بیانگر آن است که رابطه بین کاهش زمان بی دردی و کاهش سطح سرمی هورمون‌های استرادیول و پروژسترون از نوع خطی نیست.

کاهش هورمون استرادیول و پروژسترون پس از اواریکتومی به نوبه خود سبب کاهش آستانه درد حرارتی می‌گردد. علاوه بر این، این یافته که استرادیول و پروژسترون نقش کلیدی در تعدیل درد بازی می‌کنند، می‌توانند کاربردهای بالینی متعددی درحوزه سبب شناسی و درمان درد به همراه داشته باشد.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر با بهره گیری از مساعدت های حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان اجرا گردیده و بدین وسیله از زحمات همکاران این حوزه تقدیر و تشکر به عمل می آید.

منابع

1. Fatehi-Hassanabad Z, Jafarzadeh M, Fatehi M, Razavi Tossi MT. Sex affects the feeling of pain in the mice, possible involvement of nitric oxide. Daru. 2005;13(3):116-9.
2. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. Eur J Pain. 2004;8(5):397-411.
3. 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.
4. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. Pain. 2007 ;132 Suppl 1:S3-12.
5. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. J Comp Neurol. 1997;388(4):507-25.
6. Kesmati M, Raei H, Zadkarami M. Comparison between sex hormones effects on locomotor

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

2007 ;172(6):676-9.

20. Romero MT, Kepler K, Cooper ML, Komisarak BR, Bodnar C: Modulation of gender-specific effects upon swim analgesia in gonadectomized rats. Physiol Behav. 1987;40 (1): 39-45.

21. 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.

22. Stoffel EC, Ulibarri CM, Folk JE, Rice KC, Craft RM. Gonadal hormone modulation of mu, kappa, and delta opioid antinociception in male and female rats. J Pain. 2005 ;6(4):261-74.

23. Aloisi AM, Ceccarelli I. Role of gonadal hormones in formalin-induced pain responses of male rats: modulation by estradiol and naloxone administration. Neuroscience. 2000;95(2):559-66.

24. Waynforth HB. Experimental and surgical techniques in the rat. London: Academic Press London; 1980.

25. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain. 1983 ;16(2):109-10.

26. Cook CD, Barrett AC, Roach EL, Bowman JR, Picker MJ. Sex-related differences in the antinociceptive effects of opioids: importance of rat genotype, nociceptive stimulus intensity, and efficacy at the mu opioid receptor. Psycho-pharmacology (Berl). 2000 ;150(4):430-42.

27. Shibata M, Wakisaka S, Inoue T, Shimizu T, Yoshiya I. The effect of electroconvulsive treatment on thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in a rat model of peripheral neuropathy. Anesth Analg. 1998 ;86(3):584-7.

28. Terner JM, Barrett AC, Cook CD, Picker MJ. Sex differences in pentazocine antinociception: comparison tomorphine and spiradoline in four rat strains using a thermal nociceptive assay. Behav Pharmacol. 2003 ;14(1):77-85.

29. Lautenbacher S, Rollman G. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. Pain. 1993 ;53(3):255-64.

30. Rollman, G Harris G: The delectability, discriminability, and perceived magnitude of painful electrical shock. Percept Psychophys. 1987; 42(3): 257-68.

31. Amandusson A, Hallbeck M, Hallbeck AL, Hermanson O, Blomqvist A. Estrogen-induced alterations of spinal cord enkephalin gene expression. Pain. 1999 ;83(2):243-8.

32. Baker L, Ratka A. Sex-specific differences in levels of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine antinociception in rats. Pain. 2002 ;95(1-2):65-74.

33. Ma W, Ribeiro-da-Silva A, De Koninck Y, Radhakrishnan V, Cuello AC, Henry JL. Substance activity behavior in presence of Matricaria chamomilla hydroalcholic extract in gonadectomized male and female adult mice. Iranian Journal of Biology. 2006;19(1):98-108.

7. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. Neurology. 1997;48(5 Suppl 7):S8-15.

8. Karimi R, Hosseini M, Khodabandehloo F, Khatami L, Taiarani Z. Different effects of L-arginine on morphine tolerance in sham and ovariectomized female mice. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol). 2011;12(12):1016-23.

9. Cataldo G, Bernal S, Markowitz A, Ogawa S, Ragnauth A, Pfaff DW, et al. Organizational manipulation of gonadal hormones and systemic morphine analgesia in female rats: effects of adult ovariectomy and estradiol replacement. Brain Res. 2005;1059(1):13-9.

10. Mensah-Nyagan AG, Meyer L, Schaeffer V, Kibaly C, Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. Psychoneuroendocrinology. 2009;34 (Suppl 1): S169-77.

11. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi A M. Long-term ovariectomy changes formalin-induced licking in female rats: the role of estrogens. Reprod Biol Endocrinol. 2003 ;1:24.

12. Negus SS, Mello NK. Effects of gonadal steroid hormone treatments on opioid antinociception in ovariectomized rhesus monkeys. Psychopharmacology (Berl). 2002;159(3):275-83.

13. El Halawani ME, Silsby JL, Behnke EJ, Fehrer SC. Effect of ambient temperature on serum prolactin and luteinizing hormone levels during the reproductive life cycle of the female turkey (Meleagis gallopavo). Biol Reprod. 1984;30(4):809-15.

14. Rozenboim I, Mobarky N, Heiblum R, Chaiseha Y, Kang SW, Biran I, et al. The role of prolactin in reproductive failure associated with heat stress in the domestic turkey. Biol Reprod. 2004;71(4):1208-13.

15. Rozenboim I, Tako E, Gal-Garber O, Proudman JA, Uni Z. Effect of heat stress on ovarian function of Laydig hens. Poult Sci. 2007;86(8):1760-5.

16. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. Ann N Y Acad Sci. 2003;1007:232-7.

17. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. Maturitas. 2009 ;63(4):292-6.

18. Ellermeier W, Westphal W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli. Pain. 1995;61(3):435-9.

19. Pienkos EJ. The use of testosterone in the treatment of chronic post vasectomy pain syndrome: case report and review of the literature. Mil Med.

P and enkephalin immunoreactivities in axonal boutons presynaptic to physiologically identified dorsal horn neurons. An ultrastructural multiple-labelling study in the cat. Neuroscience. 1997 ;77(3):793-811.

34. Petraglia F, Penalva A, Locatelli V, Cocchi D. Effect of gonadectomy and gonadal steroid replacement on pituitary and plasma beta-endorphin levels in the rat. Endocrinology. 1982;111(4):1224-9.

35. Wardlaw SL. Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophysial portal blood. J Clin Endocrinol Metab. 1982;55(5):877-81.

36. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 61(3):564-70.

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

Original Article

Effects of decreased serum estradiol or progesterone level on thermal pain threshold in female rats

* **Rahim Ahmadi, PhD**. Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran (*Corresponding author). rahahmadi2001@yahoo.com
Vahid Asgary, MSc. Department of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. vahid.asgary@yahoo.com

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 14:34 IRDT on Tuesday June 19th 2018

Abstract

Background: Various studies indicate that gonadal hormones exert modulatory effects on pain threshold. The aim of this study was to investigate the role of estradiol or progesterone in the response by female rats to thermal nociceptive stimulation.

Methods: In this laboratory experimental study, thirty 7 week old albino (Wistar) rats were randomly divided into control, sham and ovariectomised groups of 10 each. After 10, 20 or 40 days thermal pain threshold was measured through tail immersion test (55°C water bath). The pain threshold was measured as the time required eliciting a flick of the tail which was called analgesia time. Serum estradiol, progesterone or prolactin levels were also simultaneously measured by radioimmunoassay method. Data were statistically analyzed and compared between groups using ANOVA.

Results: There was no significant change in serum estradiol or progesterone levels as well as analgesia time 10 days after ovariectomy; however, a significant decrease was observed 20 or 40 days after operation compared with control female rats ($p<0.001$, $p<0.05$ or $p<0.001$, respectively). Also there was no significant change in serum prolactin level 10 or 20 days after ovariectomy compared with control rats; however, a significant decrease was observed 40 days compared with 20 days after ovariectomy ($p<0.05$).

Conclusion: Our findings clearly indicate that depletion of female gonadal hormones 20 or 40 days after ovariectomy modulates the pain-induced behavioral responses related to thermal nociception in female animals.

Keywords: Estradiol, Progesterone, Thermal Pain, Rat.