

تفاوت جنسی روند ایجاد هیپرآلژزی در درد ناشی از گره زدن عصب سیاتیک در موشهای سوری

* دکتر منظومه شمسی میمندی، ** دکتر غلامرضا سپهری، *** مهشید قنبرزاده، مریم محمدی، عطاءالله شریف

* گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

** گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*** دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

خلاصه

درد نوروپاتی نوعی درد مزمن است که در اثر آسیب دیدن اعصاب محیطی به وجود می‌آید و موجب هیپرآلژزی (افزایش حساسیت به محرکهای دردزا) می‌شود. تفاوت جنسی به درد نوروپاتی در مدل‌های حیوانی گزارش شده است ولی گزارشات مختلف همخوانی کاملی با یکدیگر ندارند. لذا در این مطالعه پس از بستن عصب سیاتیک در موشهای سوری تفاوت جنسی به محرک دردناک و روند بروز هیپرآلژزی در طی یک دوره ۲۰ روزه مورد بررسی قرار گرفت. پاسخ به محرک دردناک توسط آزمون هات پلیت در سه گروه موش‌های سوری (نر و ماده) سالم، Sham و گروه مورد آزمایش (بستن یک طرفه عصب سیاتیک PSNL) انجام گردید. زمان عکس العمل در گروه کنترل ثبت گردید. همچنین در گروه Sham و گروه PSNL آزمون هات پلیت یک روز در میان از روز ششم تا روز بیستم پس از عمل جراحی انجام گردید. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که میانگین زمان عکس العمل به محرک حرارتی در موش‌های سوری دست نخورده و Sham اختلاف معنی داری را نشان نمی‌دهد ولی بستن عصب سیاتیک موجب کاهش معنی داری در میانگین زمان عکس العمل به محرک حرارتی در مقایسه با گروه دست نخورده و Sham گردید. میانگین زمان عکس العمل به محرک حرارتی در موش‌های ماده PSNL در روزهای دهم و چهاردهم پس از بستن عصب سیاتیک اختلاف معنی داری با موش‌های ماده Sham دارد ولی در موش‌های سوری نر PSNL این اختلاف فقط در روز دهم پس از بستن عصب سیاتیک نسبت به گروه Sham معنی دار شد. هیپرآلژزی در ماده‌ها از روز دهم تا پایان روز چهاردهم ادامه پیدا کرد ولی در نرهای PSNL فقط در روز دهم مشاهده شد. به طور خلاصه نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که بستن عصب سیاتیک در موش سوری موجب بروز هیپرآلژزی در هر دو جنس نر و ماده می‌شود ولی موش‌های سوری ماده مدل بهتری جهت بررسی هیپرآلژزی می‌باشند. علت تفاوت جنسی به درد نوروپاتی پس از بستن عصب سیاتیک در دو جنس نر و ماده مشخص نشده است. کلمات کلیدی: درد نوروپاتی، هیپرآلژزی، بستن عصب سیاتیک، جنس، موش سوری، زمان عکس العمل.

مقدمه

A دلتا و فیبرهای C هستند، دریافت می‌شوند و پیام درد به (Dorsal root ganglion) شاخه خلفی نخاع می‌رسد. مسیر اسپینوتالامیک (همراه با سایر مسیرهای بالا رونده) پیام درد را به مغز می‌رسانند که در آنجا محرک درد دریافت شده و تفسیر و درک انجام می‌گردد (۱۷). این رویداد تحت تاثیر عوامل تنظیم

درد یک تجربه حسی و روحی ناخوشایند است که با آسیب احتمالی و یا واقعی در بافتها ارتباط دارد (۱). مکانیسمهای عمده‌ای که تاکنون برای ایجاد درد پیشنهاد شده است بدین صورت بوده که ابتدا محرک دردناک توسط رسپتورهای درد (Nociceptors) که همان شاخه‌های انتهایی فیبرهای عصبی

هیپرالژزی نیز در طی يك دوره ۲۰ روزه پس از بستن عصب سیاتیک مورد بررسی قرار گیرد تا تفاوت احتمالی در زمان شروع و توسعه هیپرالژزی و پاسخ به محرك دردناك در موش‌های سوری نر و ماده بررسی گردد.

مواد و روش کار

حیوانات: کلیه آزمایشات بر روی ۳۶ سر موش سوری نر و ماده بالغ از نژاد آلبینو به وزن تقریبی ۳۰ گرم در سه گروه کنترل، Sham و گروهی که عصب سیاتیک آنها بسته شده بود (PSNL)، صورت گرفت. تمام حیوانات از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان تهیه گردیدند. حیوانات در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، در قفس‌هایی به ابعاد $45 \times 30 \times 15$ سانتی‌متر نگهداری می‌شدند و دسترسی کافی به آب و غذا، به استثنای زمان انجام آزمایش داشتند. کلیه آزمایشات بین ساعت ۱۴-۸ انجام می‌شد. هر حیوان پس از عمل جراحی تا شش روز جهت بهبودی تحت مراقبت بوده و از روز ششم به بعد يك روز در میان تحت آزمون Hot plate قرار گرفتند. در هر گروه حداقل ۱۰ سر موش (نر و ماده) وجود داشت.

روش ایجاد نوروپاتی محیطی (PSNL): درد نوروپاتیک در این مطالعه، از طریق بستن یکطرفه عصب سیاتیک (PSNL) طبق روش Bennett انجام شد. ابتدا با تزریق درون صفاتی 60 mg/kg الی 80 mg/kg تیوپنتال سدیم بیهوشی ایجاد شد. در گروه PNSL موهای پوست پای چپ چیده شد. از آنجایی که محل عبور عصب سیاتیک از ناحیه فرو رفتگی بین استخوان ران و شیار نخاعی می‌باشد، عضله به صورت موازی با استخوان کمی پایین‌تر از آن برش داده شد تا عصب سیاتیک به صورت يك رشته سفید رنگ مشاهده شود. پس از جدا کردن بافت پیوندی اطراف، يك رشته سیم مسی به عنوان لیگاتور دور عصب بسته و عصب در جای خود قرار داده شد. پس از شستشو با محلول سرم فیزیولوژیک عضلات و پوست بخیه زده شدند و محل بخیه ضد عفونی شد (۶). در

کننده مختلفی در نقاط مختلف سیستم اعصاب مرکزی قرار می‌گیرد (۲۲، ۱۷، ۹). متأسفانه دردهای نوروپاتیک توسط این مدل ساده توصیف نمی‌شوند زیرا درد نوروپاتیک دارای مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌های نورونیک است که احتمالاً مکانیسمهای نورونی متفاوتی از درد حاد مطرح می‌باشند (۳۳، ۳۲، ۲۹، ۹). به همین علت به داروهای رایج ضد درد مانند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و اپیوئیدها پاسخ مناسب را نمی‌دهد (۲۶، ۱۹، ۱۶). از خصوصیات بارز درد نوروپاتیک ایجاد هیپرالژزی (افزایش حساسیت نسبت به محرکهای دردزا) می‌باشد (۲۴، ۲۱، ۶). بسیاری از مطالعات نشان داده است که زنان نسبت به درد حساس‌تر از مردان می‌باشند (۳۴، ۳۱، ۷). همچنین گزارش شده است که رتهای نر پاسخ بهتری به اثر ضد دردی مرفین نسبت به رتهای ماده نشان می‌دهند (۱۰، ۲). این تفاوت جنسی به محرکهای دردناك در مدل‌های حیوانی درد نوروپاتیک نیز دیده شده است (۱۳). بدین معنی که موشهای صحرائی ماده حساسیت بیشتری نسبت به موشهای صحرائی نر به درد فشاری داشته‌اند (۱۲). در مطالعه دیگری که توسط Tall و همکاران صورت گرفته است پاسخ نرها به محرك دردناك سریعتر از ماده‌ها بوده است (۳۰). علت تفاوت پاسخ به درد در موشهای صحرائی نر و ماده می‌تواند مربوط به تداخلات هورمونهای جنسی استروئیدی و سیستم اپیوئیدی در تنظیم عصبی درد باشد (۱۲، ۵، ۴). به طور مثال به نظر می‌رسد که افزایش سطح دینورفین می‌تواند با هورمونهای جنسی در ارتباط باشد. ماده مذکور يك اپیوئید درون‌زا است که بیشترین اثر را بر گیرنده کاپا اعمال می‌کند و میزان آن در التهاب محیطی و هیپرالژزی افزایش می‌یابد (۱۰، ۲). بنابراین اگر چه تفاوت در پاسخ به محرك دردناك در حیوانات نر و ماده گزارش شده است ولی این گزارشات همخوانی کاملی با یکدیگر ندارند.

لذا در این مطالعه سعی گردیده است که ضمن بررسی تفاوت جنسی به محرك دردناك در موش‌های سوری، زمان بروز

معنی داری را نشان نمی‌دهد اما بستن عصب سیاتیک در موش‌های سوری موجب کاهش معنی‌داری در میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی در مقایسه با گروه دست نخورده و Sham گردید (نمودار ۱). البته زمان عکس‌العمل بین موش‌های سوری دست نخورده به تفکیک جنس نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. بدین معنی که میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی در نرهای دست نخورده ($1/0 \pm 8/7$) و در ماده‌های دست نخورده ($1/2 \pm 9/6$) ثانیه می‌باشد.

نمودار ۲ مقایسه میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی را در موش‌های سوری نر و ماده PSNL به تفکیک روز پس از بستن عصب سیاتیک نشان می‌دهد. همانطور که در نمودار مشخص است، میانگین زمان عکس‌العمل در هر دو گروه موش نر و ماده PSNL نسبت به گروه کنترل نر و ماده کاهش یافته است ولی این کاهش در نرها شدیدتر از ماده‌ها می‌باشد. میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی در موش‌های PSNL نر فقط در روزهای ششم و دهم پس از بستن عصب سیاتیک با گروه کنترل نر اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/05$) ولی در کلیه روزهای مورد مطالعه هیچ اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان عکس‌العمل بین موش‌های نر و ماده‌ای که عصب سیاتیک آنها بسته شده بود، (PSNL) وجود ندارد (نمودار ۲). میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی در موش‌های ماده PSNL در مقایسه با ماده‌های Sham به تفکیک روز، نشان دهنده این مطلب است که میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی در موش‌های سوری ماده PSNL در روزهای مختلف پس از عمل جراحی تغییر معنی‌داری نکرده است اما در روزهای دهم و چهاردهم پس از بستن عصب سیاتیک اختلاف معنی‌داری را با گروه ماده‌های Sham دارد (نمودار ۳). با وجود اینکه زمان پاسخ به محرک دردناک در ماده‌ها پس از بستن عصب سیاتیک کاهش یافت اما به نظر می‌رسد که زمان بروز هیپرالژزی در ماده‌ها ده روز پس از بستن عصب سیاتیک باشد.

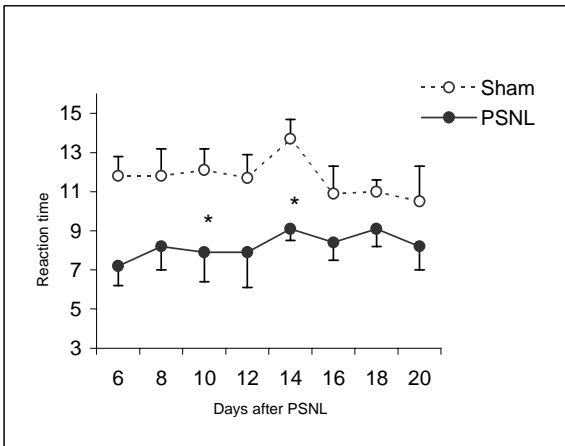
گروه Sham پس از نمایان شدن عصب، بدون بستن آن عضلات و پوست بخیه و محل بخیه ضد عفونی شد در گروه کنترل هیچگونه عمل جراحی انجام نشد.

آزمون: حیوان بر روی صفحه داغ با دمای (۵۳-۵۲ درجه سانتیگراد) قرار گرفت زمان عکس‌العمل (RT= Reaction Time) یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرک درد جواب دهد، بر حسب ثانیه اندازه‌گیری شد. زمان عکس‌العمل در واقع به مدت زمانی اطلاق شد تا حیوان پنجه‌های خود را بلیسد و یا از محفظه پلاستیکی که روی صفحه داغ قرار دارد، به بیرون ببرد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی، زمان عکس‌العمل بیش از ۲۰ ثانیه به عنوان Cut off Point در نظر گرفته شد. RT در گروه PSNL و گروه Sham از روز ششم تا روز بیستم، یک روز در میان اندازه‌گیری شد.

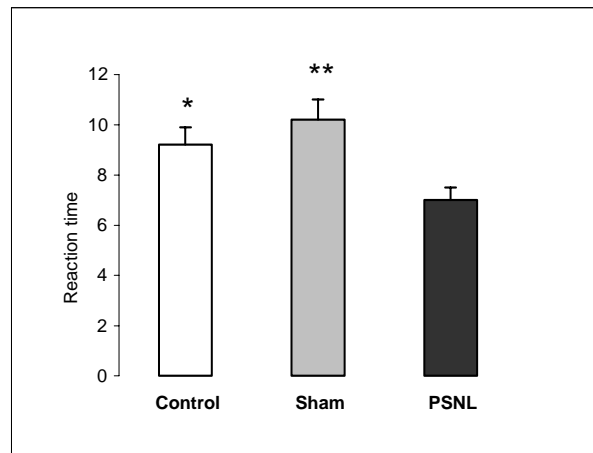
تجزیه و تحلیل آماری: آستانه حس درد حرارتی از طریق $Mean \pm SEM$ محاسبه شد. جهت تعیین اختلاف زمان عکس‌العمل در هر گروه در روزهای مورد آزمون از آنالیز واریانس مدل Repeated measure استفاده شد. لازم به ذکر است که جهت بررسی اختلاف بین گروه‌های مختلف در روزهای مورد آزمون نیز از همین مدل استفاده گردید. برای تعیین اختلاف زمان عکس‌العمل از آزمون t-test استفاده شد. نرم‌افزار آماری SPSS می‌باشد. مقادیر $P < 0/05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

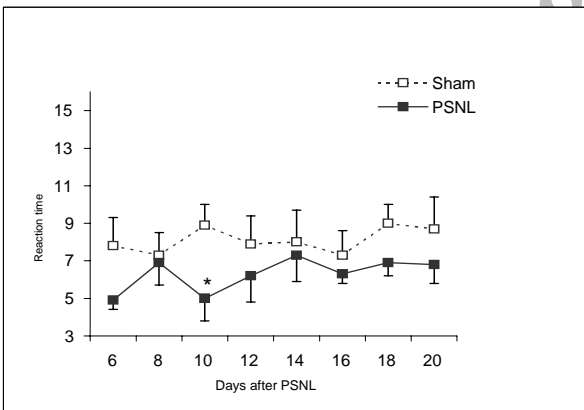
جهت بررسی تفاوت جنسی در هیپرالژزی متعاقب بستن عصب سیاتیک در موش سوری زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی توسط دستگاه‌های پلیت در سه گروه موش‌های سوری نر و ماده دست نخورده، Sham و با عصب سیاتیک بسته شده (PSNL) در روزهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل به شرح زیر ارائه می‌گردد. میانگین زمان عکس‌العمل به محرک حرارتی بدون در نظر گرفتن جنسیت، در موش‌های سوری دست نخورده و Sham اختلاف



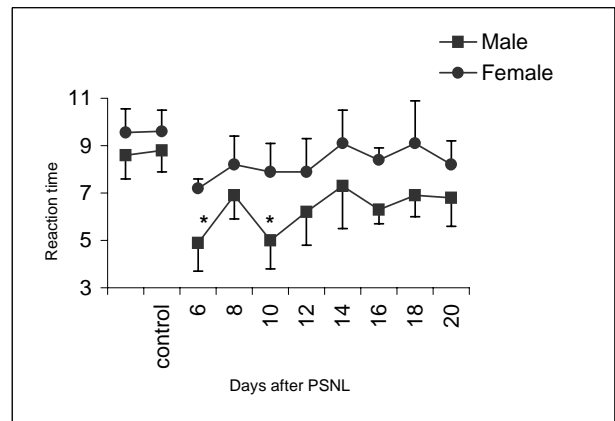
نمودار ۳: تغییرات زمان عکس العمل در موشهای سوری ماده با عصب سیاتیک بسته شده (PSNL) و Sham. میانگین زمان عکس العمل موشهای سوری ماده PSNL در تمام روزهای پس از بستن عصب سیاتیک کمتر از گروه Sham بود و در روزهای دهم و چهاردهم این اختلاف معنی دار شد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است. اختلاف معنی دار نسبت به گروه Sham، $*P < 0.05$



نمودار ۱: میانگین زمان عکس العمل در گروه PSNL به طور معنی داری کمتر از گروه Sham و گروه دست نخورده است. در حالی که بین گروه Sham و گروه دست نخورده اختلاف معنی داری وجود ندارد داده‌ها به صورت Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. اختلاف معنی دار با گروه PSNL، $*P < 0.05$ و $**P < 0.005$



نمودار ۴: تغییرات زمان عکس العمل در موشهای نر و با عصب سیاتیک بسته شده (PSNL) و Sham. میانگین زمان عکس العمل موشهای سوری نر PSNL در تمام روزهای پس از بستن عصب سیاتیک کمتر از گروه Sham بود اما فقط در روز دهم این اختلاف معنی دار شد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است. اختلاف معنی دار نسبت به گروه Sham، $*P < 0.05$



نمودار ۲: تغییرات زمان عکس العمل در موشهای سوری نر و ماده پس از بستن عصب سیاتیک. میانگین زمان عکس العمل در روزهای بعد از بستن عصب سیاتیک و قبل از آن بین دو جنس اختلاف معنی دار ندارد، فقط در موشهای سوری نر بستن عصب سیاتیک در روز ششم و دهم موجب کاهش زمان عکس العمل نسبت به نرهای دست نخورده شد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است. اختلاف معنی دار با موشهای سوری نر دست نخورده $*P < 0.05$

بستن يك طرفه عصب سياتيك نیز پیدایش هیپرالژزی و درد نوروپاتیک در موشهای صحرایی ماده شدیدتر از موشهای صحرایی نر بوده است (۱۳،۱۲).

مطالعات انسانی نیز نشان می‌دهد که حساسیت زنان به محرك دردناک بیشتر از مردان است و در اغلب تحقیقات درد در زنان بیش از مردان گزارش شده است (۳۴،۳۱،۷). Cicero و همکاران گزارش کرده‌اند که حداکثر اثر ضد دردی مرفین در موشهای صحرایی نر بیش از موشهای صحرایی ماده می‌باشد. علت این اختلاف در پاسخ دهی، حساسیت زیادت سیستم اعصاب مرکزی نرها در مقایسه با ماده‌ها به اثر ضد دردی مرفین ذکر شده است زیرا در هر دو گروه حیوانات مورد مطالعه، غلظت سرمی مرفین و زمان لازم برای رسیدن به حداکثر اثر ضد دردی مرفین یکسان بوده است. لذا تفاوت پاسخ به اثر ضد دردی، در سطح مکانیسمهای نخاعی و فوق نخاعی می‌باشد (۱۱).

اختلاف در پاسخ جنسی به محرك دردناک می‌تواند مربوط به تفاوت در سن، دما، وسیله اندازه‌گیری و عوامل متعدد دیگری نظیر تفاوت هورمونهای جنسی در ارتباط باشد (۱۸،۱۴،۸،۴). هورمونهای جنسی ممکن است از طریق اثر بر سیستم اعصاب مرکزی باعث تغییر در روند حس درد شوند. هورمونهای جنسی بر مسیر مرکزی انتقال درد اثر می‌گذارد. به طور مثال هورمونهای استروئیدی میزان بعضی از نوروترانسمیترهای درگیر در روند دردهای نخاعی از جمله ماده P، اسیدهای آمینه، گابا و گلوتامات و سایر نوروترانسمیترها از جمله دوپامین، سروتونین و نوراپی نفرین را تغییر می‌دهند (۲۵، ۱۵).

مطالعات دیگری نشان دهنده این مطلب است که هورمون LH موجب کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیویدی مغز می‌گردند. بنابراین در بیمارانی که دچار اختلالات در سیکل ماهانه (مانند سندرم قبل از قاعدگی و سردردهای میگرنی) می‌گردند، پاسخ به اثر ضددردی اپیویدها کاهش می‌یابد (۲۷، ۲۳). همچنین يك ارتباط منفی بین استرادیول موجود در

مقایسه میانگین زمان عکس العمل به محرك حرارتی بین موشهای نر PSNL و موشهای نر Sham به تفکیک روز نشان می‌دهد که در روزهای مختلف پس از عمل جراحی اختلاف معنی داری وجود ندارد اما ده روز پس از بستن عصب سياتيك در نرها نیز زمان عکس العمل به محرك حرارتی به طور معنی‌داری نسبت به گروه Sham کاهش پیدا کرده است. نتایج فوق نشان دهنده این مطلب است که زمان بروز هیپرالژزی در نرها نیز همانند ماده‌ها ده روز پس از بستن عصب سياتيك بوده است (نمودار ۴).

هیپرالژزی در ماده‌ها از روز دهم تا پایان روز چهاردهم ادامه پیدا کرده ولی در نرهای PSNL فقط در روز دهم مشاهده شد (نمودار ۳، ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که میانگین زمان بروز عکس العمل به محرك دردناک در آزمون هات پلنت بین موشهای سالم نر و ماده اختلاف معنی‌داری ندارند. همچنین میانگین زمان بروز عکس العمل بین موشهای سالم و Sham نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

بستن عصب سياتيك (گروه PSNL) موجب بروز هیپرالژزی در موشهای سوری نر و ماده گردید زیرا میانگین زمان عکس العمل به محرك حرارتی دردناک در موشهای PSNL نسبت به گروه دست نخورده و گروه Sham کاهش یافت. محققین دیگر نیز بروز هیپرالژزی متعاقب بستن عصب سياتيك را گزارش نموده‌اند (۲۴، ۶، ۳).

میانگین زمان عکس‌العمل به محرك دردناک در موشهای سوری نر و ماده (PSNL) تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ولی در تمام مراحل آزمایش پاسخ نرها به محرك حرارتی درد شدیدتر از ماده‌ها بود. Tall و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که پاسخ نرها به محرك حرارتی دردناک سریعتر از ماده‌ها بوده است (۳۰) اما گزارشات متعدد دیگری نشان دهنده این مطلب است که حیوانات ماده سالم حساسیت بیشتری به محرك دردناک نسبت به نرهای سالم داشته‌اند (۱۳، ۱۲، ۵، ۲). همچنین متعاقب

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان که هزینه این طرح تحقیقاتی را تقبل نموده و از خانم مریم آذری و دیگر همکاران این مرکز تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

۱. بوش، کارول. بررسی، شناخت و درمان درد، ترجمه: سید افشین شروفی و دبگران، چاپ اول، انتشارات چهر، ۱۳۷۴، ص ۸.
2. Ali B. H., Sharif S. I., Elkadi A., 1995, Sex differences and effect of gonadectomy on morphine-induced antinociception and difference in rat and mice, *Clinic. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 22: 342-344.
3. Amir R., Michaelis M., Devor M., 1999, Membrane potential oscillations in dorsal root ganglion neurons: role in normal electrogenic and neuropathic pain, *J. Neurosci.*, 19: 85-82.
4. Banerjee P., Chatterjee T. K., Ghosh J. J., 1983, Ovarian steroids and modulation of morphine-induced analgesia and catalepsy in female rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 96 (3/4): 241-294.
5. Bartok R. E., Craft R. M., 1997, Sex differences in opioid antinociception, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 282 (2): 769-778.
6. Bennett G. J., Xie Y. K., 1998, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, *Pain*, 33: 87-117.
7. Berkley K. J., 1997, Sex differences in pain, *Behav. Brain. Sci.*, 20(3): 371-380.
8. Bondar R. J., Romero M. T., Kramer E., 1988, Organismic variables and pain inhibition: role of gender and aging, *Brain Res. Bull.*, 21(6): 947-953.
9. Bridges D., Thompson S. W. N., Rice A. S. C., 2001, Mechanisms of neuropathic pain, *Br. J. Anaesth.*, 87: 12-26.
10. Candido J., Lutfy K., Billings B., Sierra V., Duttaroy A., Inturrisi C. E., Yoburn B. C., 1992, Effect of adrenal and sex hormones on opioid analgesia and opioid receptor regulation, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 42(4): 685-692.
11. Cicero T. J., Nock B., Meyer E. R., 1996, Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 279: 767-773.
12. Coyle D. E., Sehlhorst C. S., Behbehani M. M., 1996, Intact female rats are more susceptible to the development of tactile allodynia than ovariectomized female rats following partial nerve ligation (PSNL), *Neurosci. Lett.*, 103: 37-40.

گردش خون و میزان پیوند به گیرنده‌های اپیویدی مو در هیپوتالاموس و آمیگدال در انسان گزارش شده است (۲۸).

اگر چه نقش هورمونهای استرویدی در ایجاد تفاوت جنسی درد به اثرات ضد درد مرفین اندک است ولی پیشنهاد شده است که هورمونهای استرویدی نقش اصلی را در ایجاد تفاوت جنسی درد در مرحله تکامل جنینی دارند (۱۱،۴). متعاقب بستن يك طرفه عصب سیاتیک نیز پیدایش هیپرالژزی در موش‌های صحرایی ماده شدیدتر از نرها بوده است (۱۳،۱۲).

عوامل متعددی می‌توانند پاسخ دهی به محرك دردناک را تحت تاثیر قرار دهند. یکی از این عوامل ممکن است مربوط به گونه حیوانات مورد آزمایش باشد (۱۴) زیرا اکثر مطالعات گزارش شده مربوط به رتهای نر و ماده بوده است ولی در این تحقیق مطالعه بر روی موش‌های سوری صورت گرفته است. به علاوه عوامل دیگری مانند زمان سیکل ماهانه نیز می‌تواند در پاسخ به محرك دردناک تاثیر داشته باشد (۲۰). مطالعات دیگری گزارش کرده‌اند که اثر ضد دردی مرفین در موش‌های صحرایی نر بیش از ماده‌ها بوده است و گونادکتومی موجب کاهش اثر ضد دردی در هر دو جنس شده است (۱۱).

در این مطالعه هیپرالژزی پس از ۱۰ روز بستن عصب سیاتیک بروز کرده است که با گزارش سایر محققین همخوانی دارد (۷) اما از نظر روند زمانی در موشهای سوری ماده هیپرالژزی تا روز چهاردهم ادامه دارد. در واقع در موشهای سوری ماده بستن عصب سیاتیک برای مدت طولانی‌تری موجب افزایش حساسیت به محرك دردزا (هیپرالژزی) می‌شود. پس در موشهای سوری نیز جنس ماده مدل بهتری جهت بررسی هیپرالژزی می‌باشد اما بایستی در نظر داشت که هیچ اختلافی در میانگین پاسخ به محرك حرارتی در موش‌های سوری نر و ماده PSNL مشاهده نشد. با توجه به اینکه عوامل متعددی در پاسخ به محرك دردناک در دو جنس نر و ماده مؤثرند، لذا مطالعات گسترده‌تری جهت بررسی نقش جنس در پاسخ به محرك دردناک ضروری به نظر می‌رسد.

24. Seltzer Z., Dubner R., Shir Y., 1990, A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury in rat, *Pain*, 43: 205-218.
25. Silberstein S. D., Merriam G. R., 1993, Sex hormones and headache, *J. Pain syptom Managment*. 8: 98-114.
26. Sindrup S. H., Jensen T. S., 1999, Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain; an update and effect related to mechanism of drug action, *Pain*, 83: 389-400.
27. Smith S. S., 1994, Femals sex steroid hormones: from receptors to networks to performance- action on the sensorimotor system, *Prod. Neurobiol.*, 44:55-86.
28. Smith Y. R., Zubieta J. K., Delcarmen M. G., 1998, Brain opioid receptor measurments by positron emission tomography in normal cycling women: relationship to luteinizing hormone pulsatility and gonadal steroid hormones, *Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 4498-4505.
29. Sotgiu M. L., Biella G., 2000, Differential effects of MK 801, a N- methyl- D- aspartate non- competitive antagonist on the dorsal horn neuron hyperactivity and hyperexcitabilty in neuropathic rats, *Neurosci. Lett.*, 283: 153-156.
30. Tall J. M., Stuesse S. L., Cruce W. L., Crist T., 2001, Gender and behavioral manifestation of neuropathic pain, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 68(1): 99-104.
31. Vallerand A. H., 1995, Gender differences in pain, *Image J. Nurs. Sch.*, 24(3): 235 - 237.
32. Wall P. D., Gutnick M., 1974, Ongoing activity in peripheral nerves: The physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma, *Exp. Neurol.*, 43: 580-93.
33. Woolf C. J., Mannion R. J., 1999, Pain: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management, *Lancet*, 353: 1959- 1964.
34. Zeichner A., Loftin M., Panapoulos G., Widner S., Allen J., 2000, Sex differnces in pain indices, exercise and use of analgesics, *Psychol. Rep.*, 86 (1): 129-133.
13. Coyle D. E., Sehlhorst C. S., Mascari C., 1995, Female rats are more susceptible to the development of neuropathic pain using the partial sciatic nerve ligation (PSNL) model, *Neurosci. Lett.*, 186(2-3): 135-138.
14. DeLeo J. A., Rutkowski M. D., 2000, Gender differences in rat neuropathic pain sensitivity is dependent on strain, *Nurosci. Lett.*, 283(3): 197-199.
15. Duval P., Lenoir V., Moussavi S., Garret C., kerdelhue B., 1996, Substance P and neurokinin A variation throughout the rat estrus cycle; comparison with ovariectomized and male rats:II. Trigeminal nucleus and cervical spinal cord, *J. Neurosci. Res.*, 45: 610-616.
16. Dellemjn P., 1999, Are opioids effective in relieving neuropathic pain , *Pain*, 80: 453-62.
17. Fields Howard L. H., Basbaum A. I., *Textbook of pain*, Livingston, Charchill, London, 2000, 243-258.
18. Fillingim R. B., Ness T. J., 2000, Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses, *Pain*, 24(4): 485-450.
19. Idanpaan-Heikkila J. J., Guilbaud G., 1999, Pharmacological studies on a rat model of trigeminal neuropathic pain: baclofen, but not carbamazepine, morphine or tricyclic antidepressants, attenuates the allodynia-like behavior, *Pain*, 79: 281-90.
20. Kepler K. L., Kest B., Kiefel J. M., Cooper M. L., Bodnar R. J., 1989, Roles of gender, gonadectomy and estrous phase in the analgesic effects of intracerebroventricular morphine in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 34(1): 119-27.
21. Matzner O., Devor M., 1994, Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na channel, *J. Neurophysiol.*, 73: 349-59.
22. Merskey H., Bogduk N., *Classification of chronic pain*.(2 eds), Seattle, IASP press., 1994, P. 394-399.
23. Ratka A., Simkins J. W., 1990, A modulatory role of luteinizing hormone-releasing hormone in nociceptive responses of female rats, *Endocrinology* 127: 667-673