

بررسی آستانه حسی درد در موش های صحرایی متولد شده از مادران طبیعی و مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک

مژگان نظری^۱، سعید خاتم ساز^۱، هیبت الله صادقی^{۲*}

گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۲/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۵

چکیده:

زمینه و هدف: اسیدوز متابولیک یکی از مهمترین بیماری های است که بر دستگاه عصبی تأثیر می گذارد. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات احتمالی در آستانه حسی درد در فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک در مقایسه با فرزندان متولد شده از مادران سالم انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۵۰ سر موش صحرایی ماده سالم به طور تصادفی به پنج گروه مساوی (شاهد بدون تیمار، شاهد با دوز حداقل، شاهد با دوز متوسط، اسیدوز با دوز حداقل و اسیدوز با دوز متوسط) تقسیم شدند. برای ایجاد اسیدوز از محلول کلرید آمونیوم به جای آب آشامیدنی و در گروه های شاهد از محلول کلرید سدیم استفاده گردید. تمام حیوانات با جفت گیری طبیعی باردار شدند و ۲۰ روز قبل و تا پایان بارداری موش ها، برای گروه های با دوزهای حداقل و متوسط به ترتیب مقادیر ۰/۱۵ و ۰/۳ مولار از محلول های مورد نظر استفاده شد. آزمایشات درد ناشی از فرمالین روی فرزندان نر بالغ انجام شد. نمره درد در سه مرحله حاد، ایترفاز و مزمن ثبت و مقایسه گردید.

یافته ها: نتایج بیانگر افزایش معنی دار نمره درد مراحل حاد و مزمن آزمون فرمالین در فرزندان نر متولد شده از مادران اسیدوز می باشد ($P < 0/05$). نمره درد در مرحله ایترفاز در گروه های اسیدوز با گروه های شاهد تفاوت معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج نشان داد اثرات اسیدوز متابولیک باعث کاهش آستانه حسی درد در فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک و افزایش درد در آن ها شده است. بنابراین با جلوگیری از بروز اسیدوز متابولیک مادران باردار می توان از کاهش آستانه حسی درد در فرزندان آن ها جلوگیری به عمل آورد کرد.

واژه های کلیدی: آستانه حسی، نمره درد، اسیدوز متابولیک، کلرید آمونیوم.

مقدمه:

در جبران آن توسط سیستم بافری یا تهویه، باعث اسیدوز متابولیک می شود و pH خون در این بیماری کاهش پیدا می کند (۲، ۳). اسیدوز متابولیک از لحاظ بالینی و بر اساس شکاف آنیونی به دو دسته تقسیم می شوند: اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی بالا، اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی طبیعی که در آن افزایش کلر با کاهش بی کربنات پلاسما همراه است. در روده کلر جذب و بی کربنات دفع می شود و بنابراین شکاف آنیونی

مکانیسم های هموستاتیک در انسان pH خون را در طیف نرمال ۷/۳۵-۷/۴۵ حفظ می کنند. وقتی pH از ۷/۲ کمتر یا از ۷/۵۵ بیشتر شود عملکرد سلول ها مختل می شود و از نظر بالینی، با غیر طبیعی شدن pH سرم، اختلالات اسیدی و بازی رخ می دهد (۱). یکی از معمول ترین بیماری های اسید و باز، اسیدوز متابولیک است. اسیدوز متابولیک حالتی است که باعث کاهش بی کربنات سرم می شود. تولید یون هیدروژن بیش از توانایی بدن

متابولیک تأثیر گذاشته و باعث تغییر آستانه حسی درد در آن ها شود. هدف این مطالعه بررسی و مقایسه آستانه حسی درد در نوزادان متولد شده از مادران طبیعی و مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک در موش های صحرائی از نژاد ویستار با روش تست فرمالین بود.

روش بررسی:

این مطالعه تجربی از بهمن ماه سال ۱۳۹۰ تا اردیبهشت ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد. حیوانات مورد استفاده در این پژوهش موش های صحرائی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی 180 ± 10 گرم به تعداد ۵۰ سر بودند. حیوانات از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج تهیه و در اتاقی با دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، تهویه و رطوبت مناسب نگهداری شدند (۹). حیوانات از غذای فشرده که از شرکت خوراک دام و طیور پارس تهیه شده بود استفاده کردند. موش ها به طور تصادفی به پنج گروه مساوی تقسیم شدند. گروه شاهد بدون تیمار، گروه های شاهد تیماری با دوزهای حداقل و متوسط که از محلول کلرید سدیم به ترتیب با مقادیر ۰/۱۵ و ۰/۳ مولار به جای آب آشامیدنی استفاده کردند. گروه های آزمون با مقدار اسیدوز حداقل و متوسط که به ترتیب از محلول کلرید آمونیوم ۰/۱۵ و ۰/۳ مولار به جای آب آشامیدنی استفاده شد (۷). پس از ۲۰ روز تیمار با محلول های مورد استفاده، زمینه باروری موش ها فراهم شد. بدین صورت که در روز ۲۱ دو موش نر بالغ به هر قفس موش ها اضافه شد و به مدت ۶ روز در یک قفس قرار داشتند. در پایان روز ششم و با تأیید پلاک جفت گیری موش های نر جدا شدند. تیمار موش ها در تمام مراحل نامبرده تا پایان ۲۱ روز بارداری ادامه داشت (۷).

موش های باردار در قفسه جداگانه ای نگهداری می شدند. بعد از تولد نوزادان تیمار

تغییری نمی کند. این نوع اسیدوز متابولیک هایپر کلریمیک نیز گفته می شود تزریق مایعات حاوی یون کلراید مانند کلرید آمونیوم (NH_4Cl) می تواند اسیدوز متابولیک با شکاف آنیونی طبیعی را به وجود آورد (۴). کلرید آمونیوم یک ماده مدر و خلط آور که ترکیبی از یک کاتیون ناپایدار NH_4 و یک آنیون ساده Cl می باشد. یون آمونیوم به اوره تبدیل می شود و یون هیدروژن آزاد می کند، H^+ با بیکربنات واکنش می دهد با کاهش بی کربنات خون pH پایین می آید.

تحقیقات انجام شده بیانگر تأثیر اسیدوز متابولیک حاد بر افزایش هورمون پاراتیروئید در گردش خون می باشد و این هورمون هم باعث اسیدی کردن بیشتر ادرار می شود (۵). مطالعات اثر اسیدوز متابولیک را بر درد نشان داده است که اسیدوز از طریق کانال های یونی دریچه دار حساس به پروتون که در اعصاب محیطی و مرکزی وجود دارد، باعث افزایش ادراک درد می شود (۶). مطالعه ای بر روی اسیدوز متابولیک در موش های باردار و تأثیر آن بر روی نوزادان متولد شده از آن ها صورت گرفته و نشان داده شده که وزن، حجم و قد نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک کاهش معنی داری یافته است که به دلیل کاهش ترشح هورمون رشد در بدن مادر در اثر اسیدوز متابولیک می باشد (۷). مطالعات انجام شده در سال ۲۰۰۱ نشان داد که اسیدوز متابولیک باعث کاهش نیتروژن و متعاقب آن کاهش متابولیسم پروتئین ها می شود و اثرات متفاوتی بر روی سیستم آندوکرینی دارد که باعث کاهش سطح فاکتور IGF-1 و منجر به حساس شدن هورمون رشد می گردد و همچنین یک فرم خفیف از کم کاری تیروئید اولیه را به وجود می آورد (۸). هورمون های مختلفی در جریان اسیدوز متابولیک تغییر می کنند که احتمال دارد این هورمون ها بر دستگاه عصبی نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز

بدنش را روی پای تزریق شده تحمل نمی کرد و در موقع راه رفتن مشکل دارد. نمره (۲) حیوان پنجه دردناک را بلند می کند و هیچگونه تماسی با کف محفظه ندارد. نمره (۳) برای زمانی که حیوان پنجه دردناک را می لیسید یا گاز می گرفت و یا به شدت تکان می داد. پنج دقیقه اول به عنوان درد حاد و ۱۵-۵ دقیقه به عنوان درد اینترفاز و ۱۵ تا ۶۰ دقیقه بعدی به عنوان درد مزمن محاسبه شد. برای تجزیه و تحلیل آماری، ابتدا نرمالیتی و همگونی واریانس درد در گروه ها بررسی و تأیید شد که شرایط استفاده از آزمون های پارامتری برقرار بود. در مرحله بعدی میانگین درد بین گروه های کنترل و تجربی با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و برای مقایسه دو به دو بین گروه ها از آزمون تعقیبی (Tukey) استفاده گردید. کلیه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد و سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

بر اساس نتایج حاصله، تعداد نوزادان در گروه های دریافت کننده دوز حداقل NH_4Cl ، ۳۰، سر و در دوز متوسط محلول، ۲۲ سر بود که نسبت به گروه شاهد بدون تیمار (۶۰ سر)، گروه های شاهد حداقل (۵۳ سر) و شاهد متوسط (۴۹ سر) کاهش معنی داری را نشان می دهند ($P < 0.05$).

ارزیابی نمره درد در مراحل حاد و مزمن در فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک به طور معنی داری بیشتر از گروه های شاهد است ($P < 0.05$) (جدول شماره ۱). همچنین بررسی ها نشان داد که میانگین نمره درد در مرحله اینترفاز در گروه های اسیدوز حداقل و اسیدوز متوسط با گروه های شاهد تفاوت معنی داری ندارند ($P > 0.05$).

مادران قطع و از آب آشامیدنی شهری استفاده می شد. در زمان بلوغ فرزندان نر و ماده را از هم جدا کرده و نرها برای تست فرمالین آماده گردید. برای انجام آزمایشات از جعبه آزمون تست فرمالین استفاده شد. این جعبه یک مکعب شفاف از جنس پلاکسی گلاس به ابعاد $30 \times 30 \times 30$ سانتیمتر تشکیل شده است که در زیر آن جعبه ای دیگر با همین ابعاد قرار گرفته و درون جعبه زیری آینه ای با زاویه 45° قرار دارد تا وضعیت کف پای حیوان کاملاً مشخص باشد. در این پژوهش به دلیل در دسترس نبودن پلاکسی گلاس از شیشه شفاف برای ساخت محفظه استفاده شد. این مطالعه بر اساس روش Dennis و Dubuisson انجام شد (۱۱، ۱۰). حیوانات ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش و آزمون فرمالین از حیوان خانه به محیط آزمایشگاه آورده شدند تا با محیط جدید کاملاً سازگار شوند. به منظور رفع استرس و سازش با محیط جدید برای انجام آزمون فرمالین و ثبت رفتارهای بی دردی ۳۰ دقیقه قبل از انجام تست فرمالین موش ها در محفظه آزمون فرمالین قرار گرفتند. زمان انجام تست فرمالین ساعت ۸ صبح تا ۱۲ ظهر بود. در این آزمون ۵۰ میکرولیتر از فرمالین ۲/۵ درصد با سرنگ هامیلتون به کف پای راست حیوان تزریق شد. بعد از تزریق حیوانات مجدداً به محفظه برگشته و با استفاده از کرنومتر زمان عکس العمل ثبت گردید. به وسیله آینه ای که با زاویه 45° درجه نسبت به سطح افق در قسمت پایین محفظه تعبیه شده بود رفتار درد مورد ارزیابی قرار می گرفت. نمره درد طی ۶۰ دقیقه به صورت ۱۲ بلوک ۵ دقیقه ای محاسبه می شد. هر پنج دقیقه به صورت بیست قسمت ۱۵ ثانیه ای یک نمره درد ثبت و میانگین محاسبه گردید. نمره (۰) برای هنگامی که حیوان در راه رفتن تعادل کامل داشته و وزن بدنش به تساوی روی هر دو پا تقسیم شده است. عدد (۱) برای موقعی که حیوان وزن

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین نمره درد در گروه های مختلف فرزندان متولد شده از مادران سالم و مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک

گروه های مختلف	تعداد نوزادان آزمایش شده	میانگین نمره درد	
		مرحله حاد (۰-۵ دقیقه)	مرحله مزمن (۶۰-۱۵)
شاهد بدون تیمار	۶۰	۲/۱۵±۰/۳	۱/۴۰±۰/۲۶
شاهد حداقل	۵۳	۲/۱۰±۰/۱۴	۱/۵۰±۰/۲۹
شاهد متوسط	۴۹	۲/۲۰±۰/۲۵	۱/۵۰±۰/۲۳
اسیدوز حداقل	۳۰	۲/۶۵±۰/۱۳*	۲/۲۵±۰/۳۰*
اسیدوز متوسط	۲۲	۲/۵۵±۰/۰۸*	۲/۳۰±۰/۳۰*

شاهد بدون تیمار: فرزندان متولد شده از مادران سالم؛ شاهد حداقل: فرزندان متولد شده از مادران تیمار شده با ۰/۱۵ مولار کلرید سدیم؛ شاهد متوسط: فرزندان متولد شده از مادران تیمار شده با محلول ۰/۱۵ مولار کلرید آمونیم؛ اسیدوز متوسط: فرزندان متولد شده از مادران تیمار شده با محلول ۰/۳ مولار کلرید آمونیم؛ داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین نمره درد می باشند؛ علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار با گروه های کنترل و شاهد است ($P \leq 0.05$).

بحث:

در بررسی های اولیه مشخص شد تعداد نوزادان متولد شده در گروه های اسیدوز متابولیک نسبت به گروه های شاهد کاهش یافته است که بیانگر کاهش میزان بارداری و همچنین کاهش تعداد نوزاد در هر زایمان گروه های مبتلا به اسیدوز متابولیک است. مطالعات قبلی نشان داده است زنان با نارسایی مزمن کلیوی مبتلا اسیدوز، بزرگترین و اصلی ترین بخش سیکل قاعدگی یعنی مرحله تخمک گذاری را از دست می دهند. زیرا اسیدوز باعث قطع مرحله تخمک گذاری و عدم باروری می شود. همچنین زنان مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی که به اسیدوز منجر می شوند با کاهش میل جنسی و توانایی رسیدن به اوج لذت جنسی (orgasm) مواجه هستند (۱۲). بررسی ها نشان داده است در زنان مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی که به اسیدوز منجر می شوند سیکل های قاعدگی بدون تخمک گذاری رویت می گردد و بارداری در مراحل پیشرفته بیماری به طور کمیاب رخ می دهد، همچنین سقط و کاهش تعداد نوزادان افزایش می یابد (۷).

نتایج به دست آمده در بررسی درد در مرحله حاد در نوزادان متولد شده در گروه های مختلف با استفاده از تست فرمالین نشان می دهد که درد در

نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز به طور معنی داری نسبت به گروه های شاهد افزایش یافته است. در دوران بارداری جنین از طریق جفت با مادر در ارتباط است و از او تغذیه می کند. هرگونه تغییر در وضعیت فیزیولوژیکی مادر از طریق جفت به جنین منتقل می شود. تحقیقات نشان داده که احتمال دارد اختلالات ناشی از حالت اسیدوز مادر به جنین منتقل شود و pH خون جنین را به کمتر از ۷/۴ کاهش دهد (۱۲). همچنین در مطالعه ای دیگر که بر روی گاوهای حامله مبتلا به اسیدوز صورت گرفته نشان داده که جنین و جفت آن ها نیز اسیدوزی می گردد (۱۳، ۱۴). حالت اسیدوز از طریق کانال های یونی دریچه دار حساس به پروتون که در اعصاب محیطی و مرکزی وجود دارد باعث افزایش ادراک درد می شود. وقتی pH خون از حدی کمتر شود این کانال ها که معمولاً سدیم و یا کلسیم را عبور می دهند باز شده و باعث انتقال پیام درد می شوند. بنابراین اسیدوز در جنین باعث افزایش حساسیت این کانال ها شده و آستانه حسی درد در فیبرهای A و C پایین بیاید (۶).

کانال های کلسیمی حساس به اسیدوز که در سیناپس های نورون های مرکزی بیان می شوند توسط اسیدوز خارج سلولی باز می شوند و باعث افزایش کلسیم سیتوزول و cAMP داخل سلولی و نهایتاً باعث آزاد شدن نوروترانسمیترها و افزایش ادراک درد می شود (۱۵). در مطالعه حاضر، این احتمال وجود دارد که اسیدوز باعث افزایش حساسیت این نورون ها و پایین آمدن آستانه حسی درد در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز باشد. به عبارتی نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی همخوانی دارد.

نتایج به دست آمده در بررسی درد در مرحله مزمن در نوزادان متولد شده در گروه های مختلف با استفاده از تست فرمالین نشان می دهد که درد در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز به طور معنی داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است. اسیدوز باعث کاهش هورمون های تیروئیدی T_3 ، T_4 می گردد و در نوزادان مبتلا به اسیدوز متابولیک شدید T_4 پایین تر از حد معمول می باشد (۱۶). هورمون های تیروئیدی در مراحل آخر تمایز مغز جنین از جمله تولید سیناپس ها، رشد دندریت ها و اکسون ها و میلینه شدن و انتقال نورون ها نقش دارد. رسپتورهای هورمون های تیروئیدی به طور گسترده در مغز جنین وجود دارند و تا زمانی که جنین توانایی سنتز هورمون تیروئیدی را به دست بیاورد هورمون های تیروئیدی مادر برای توسعه مغز جنین الزامی است (۱۷). تحقیقات نشان داده مشکلات تیروئیدی مادر بر غده تیروئید جنین اثر گذاشته و کاهش هورمون های تیروئید مادر باعث کم کاری تیروئید در جنین نیز می شود (۱۸). پس این احتمال وجود دارد که نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز دچار کم کاری تیروئید باشند و به تبع آن مشکلات سیستم عصبی نیز ایجاد شود.

در مطالعه دیگری نشان داده شده بیماران مبتلا به فیبر مالژیا (درد شدید عضله) که درد زیادی را تحمل می کنند ترشح هورمون های تیروئید در آن ها کم است و دچار کم کاری غده تیروئید می گردند. درمان با تیروکسین باعث تقلیل احساس درد در این بیماران می گردد، بنابراین یکی از

عوامل افزایش درد می تواند به دلیل کاهش هورمون های تیروئیدی باشد (۱۹). براساس نتایج این مطالعه احتمالاً کاهش ترشح هورمون های تیروئید در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز و کم کاری غده تیروئید باعث افزایش ادراک درد در آن ها شده است. مطالعات نشان داده غلظت پروستا گلاندین خون جنین و مادر در اسیدوز حاد افزایش می یابد و همچنین پروستا گلاندین در پاسخ به استرس نقش دارد (۲۰). تولید پروستا گلاندین ها با فعال شدن آنزیم های سیکلو اکسیژناز ۱ و ۲ در ارتباط است. سیکلو اکسیژنازها باعث افزایش فعالیت نورون ها می گردد. افزایش پروستا گلاندین ها به طور مکرر در گردش خون جنین و مادر منجر به کاهش آستانه حسی درد در جنین می شود. بررسی ها نشان داده پروستا گلاندین ها کانال های سدیمی و کلسیمی را فعال می کنند و کانال های پتاسیمی را سرکوب می کنند و همین اختلال باعث افزایش درد می شوند (۲۱).

در مطالعه ای بیان شده در گاوهای حامله مبتلا به اسیدوز متابولیک، جفت و جنین آن ها نیز متأثر از این وضعیت شده و در نتیجه غلظت هورمون های استروژن کم و کورتیزول افزایش می یابد که این وضعیت باعث سخت زایی، تولد نوزاد نارس و در مواردی باعث باقی ماندن جفت در بدن مادر می شود (۱۳). در مطالعه ای دیگر اثر استرس بر درد مورد بررسی قرار گرفته و نتایج بیانگر افزایش غلظت گلوکو کورتیکوئیدها مانند کورتیزول است و این امر باعث افزایش احساس درد همزمان با افزایش سیگنال های گلوتامینرژیک در سیستم عصبی مرکزی می گردد. افزایش سطح کورتیزول در اسیدوز مزمن باعث حساس سازی سیستم عصبی و حساس شدن گیرنده های NMDA در نورون های مرکزی و در نتیجه کاهش آستانه حسی درد می شود (۲۲). در نتیجه این احتمال وجود دارد که افزایش سطح کورتیزول در گردش خون جنین باعث حساس شدن نورون ها شده باشد که با نتایج در این پژوهش مطابقت دارد.

همچنین تحقیقات نشان داده اسیدوز ناشی از HCl باعث افزایش تولید نیتریک اکسید می گردد (۲۳). نیتریک

مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک و افزایش درد در آن ها شده است. بنابراین با جلوگیری از بروز اسیدوز متابولیک مادران باردار می توان از کاهش آستانه حسی درد در فرزندان آن ها جلوگیری به عمل آورد کرد.

تشکر و قدردانی:

این مطالعه در آزمایشگاه های مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شده است. بدینوسیله از تمامی پرسنل این مرکز تشکر و قدردانی به عمل می آید.

اکسیدی که در داخل بدن تولید می شود (endogenous) با پروستا گلاندین ها در حساس سازی نورو ن های آوران اولیه و به طور کلی از طریق ریشه پشتی نخاع در حساس سازی نورو ن ها و پر دردی دخالت دارند (۲۴،۲۵). نتایج این مطالعات با نتایج پژوهش حاضر از نظر کاهش آستانه حسی درد در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به اسیدوز متابولیک مطابقت دارد.

نتیجه گیری:

نتایج نشان داد اثرات اسیدوز متابولیک باعث کاهش آستانه حسی درد در فرزندان متولد شده از

منابع:

1. Dabirian A, Hoviyattalab KH, Farahani Z. Medical Surgical Nursing 1. 1st ed. Tehran: Boshra Pub; 2011.
2. Judge BS. Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. Med Clin North Am. 2005; 89(6): 1107-24.
3. Lee HJ, Park HJ, Lee S, Kim YH, Choi I. The sodium-driven chloride/bicarbonate exchanger NDCBE in rat brain is upregulated by chronic metabolic acidosis. Brain Res. 2011; 1377: 13-20.
4. Charles JC, Heilman RL. Metabolic acidosis. Hosp Physician. 2005; 41(3): 37-42.
5. Bichara M, Mercier O, Borensztein P, Paillard M. Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone, which contributes to the renal response against acidosis in the rat. J Clin Invest. 1990; 86(2): 430-43.
6. Gu Q, Lee LYuan. Acid-sensing Ion channels and pain. Pharmaceuticals. 2010; 3(5): 1411-25.
7. Sazegar H. The study of effects metabolic acidosis on pregnancy and child birth and macroscopic property [Dissertation]. Kazeroon Islamic Azad University. Iran: 2010.
8. Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. Swiss Med Wkly. 2001; 131(9-10): 127-32.
9. Sadeghi H, Ghaitasi E, Mazrooghi N, Sabzali S. The hepatoprotective effects of Dorema auchri on Carbon tetrachloride induced liver damage in rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2007; 9(1): 38-43.
10. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain. 1977; 4(2): 161-74.
11. Nasri S, Ramazani M, Yasa N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydro-alcoholic extract of *Apium graveolens*. J Shahrekord Univ Med Sci. 2009; 10 (4): 25-31.
12. Guan J, Fan JM, Zhang WD, Luo H, Li Z, Peng GH, et al. Sexual dysfunction in female patients with chronic renal insufficiency. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2005; 36(4): 555-8.
13. Bobrow CS, Soothill PW. Causes and consequences of fetal acidosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999; 80(3): F246-9.
14. Ras A, Janowski T, Zdunczyk S. The effect of subclinical and acute ante partum acidosis in cows on the course of pregnancy with regard to the steroid hormone profile. Tierarztl Prax. 1996 Aug; 24(4): 347-52.
15. Bushinsky DA, Gavrilov K, Chabala JM, Featherstone JD, Levi-Setti R. Effect of metabolic acidosis on the potassium content of bone. J Bone Miner Res. 1997; 12(10): 1664-71.

16. Yermolaieva O, Leonard AS, Schnizler MK, Abboud FM, Welsh MJ. Extracellular acidosis increases neuronal cell calcium by activating acid-sensing ion channel 1a. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(17): 6752-7.
17. Tahirovic HF. Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis. *J Endocrinol Invest*. 1991; 14(9): 723-6.
18. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151(Suppl 3): U25-37.
19. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hypothyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues, before and after onset of fetal thyroid function. *Endocrinology*. 1985; 117(5): 1890-900.
20. John CL, Yellin J. Inadequate thyroid hormone regulation as the main mechanism of fibromyalgia: A review of the evidence. *Thyroid Sci*. 2008; 3(6): R1-14.
21. O'Brien WF, Cefalo RC, Davis SE, Ramwell PW. Maternal and fetal prostaglandins during acute fetal acidosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1983; 14(5): 317-21.
22. Premkumar LS, Raisinghani M. Nociceptors in cardiovascular functions: complex interplay as a result of cyclooxygenase inhibition. *Mol Pain*. 2006; 2: 26.
23. Kuhl LK. Effects of stress mechanisms on pain [Dissertation]. University of Trier. 2010.
24. Kitakaze M, Node K, Takashima S, Asanuma H, Asakura M, Sanada S, et al. Role of cellular acidosis in production of nitric oxide in canine ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 2001; 33(9): 1727-37.
25. Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. *J Neurosci*. 1998; 18(17): 7008-14.

The study of threshold of pain sensation in rats born from normal mothers and mothers with metabolic acidosis

Nazari M¹, Khatamsaz S¹, Sadeghi H^{2*}

¹Physiology Dept., Islamic Azad University, Branch Kazeroon, Kazeroon, I.R. Iran;

²Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, I.R. Iran.

Received: 19/Mar/2013 Accepted: 27/July/2014

Background and aims: Metabolic acidosis is one of the most important diseases that affects nervous system. The aim of this study was to investigate the potential variations in sensory pain threshold in children born to mothers with metabolic acidosis compared with children born to healthy mothers.

Methods: In this experimental study, 50 healthy female rats were randomly divided into five equal groups; control with no treatment, control with minimum dose, control with moderate dose, acidosis with minimum dose, and acidosis with moderate dose. To induce acidosis, ammonium chloride was used instead of drinking water. Also, sodium chloride was administered for control groups. All animals were conceived by natural mating. 20 days prior to and till the completion of pregnancy, the rats received the solutions. For the groups with minimum and moderate doses, the solutions of interest at respectively 0.15 and 0.3 mol were used. Tests of the pain due to formalin were conducted on adult male children. Pain score were registered in three acute, interphase, and chronic stages and compared. For intergroup statistical analysis of the data, one-way ANOVA and Turkey's post hoc test were used at significance level of $P \leq 0.05$. Normality and homogeneity of pain variance were investigated and compared in the groups. So, the conditions of running parametric tests applied.

Results: Results indicated a significant increase in pain in acute and chronic stages of formalin test in male children born to acidosis mothers ($P \leq 0.05$). Pain scores were not significantly different between acidosis and control groups in interphase stage ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Results indicated that the effects by metabolic acidosis caused decrease in sensory pain threshold in the children born to metabolic acidosis mothers and increase in their pain. Therefore, through preventing development of metabolic acidosis, decrease in sensory pain threshold could be prevented in their children.

Keywords: Sensory threshold, Pain score, Metabolic acidosis, Ammonium chloride.

Cite this article as: Nazari M, Khatamsaz S, Sadeghi H. The study of threshold of pain sensation in rats born from normal mothers and mothers with metabolic acidosis. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2014; 16(4): 46-53.

***Corresponding author:**

Biochemistry Dept., Medicinal Plants Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, I.R. Iran. Tel:00989177412355, E-mail: hsadeghim@yahoo.com