

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۳۸۲



دانشکده دامپزشکی

شماره پایان نامه: ۱-۴۵

سال تحصیلی: ۸۸-۱۳۸۷

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکتری تخصصی دامپزشکی در رشته فیزیولوژی

عنوان:

اثر تزریق زیر جلدی فیزوستیگمین بر پاسخ درد ناشی از تزریق کف
پایه فرمالین و ارتباط آن با سیستم هیستامینرژیک محیطی و مرکزی
در رت های نژاد ویستار

نگارنده:

علی مجتهدین

۱۳۸۹/۴/۸

استاد راهنما:

دکتر اسماعیل تمدن فرد دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

(استاد راهنما و رییس هیئت داوران)

تسلیت
تسلیت
تسلیت

۱۳۸۶۲۸



دانشکده دامپزشکی

سال تحصیلی: ۸۸-۸۷

شماره پایان نامه: ۴۵-۱

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکتری تخصصی دامپزشکی در رشته فیزیولوژی

عنوان:

اثر تزریق زیر جلدی فیزوستیگمین بر پاسخ درد ناشی از تزریق کف
پایی فرمالین و ارتباط آن با سیستم هیستامینرژیک محیطی و مرکزی در

رت های نژاد ویستار

نگارنده:

علی مجتهدین

هیئت داوران:

دکتر اسماعیل تمدنفرد دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

(استاد راهنما و رییس هیئت داوران)

دکتر وهاب باباپور استاد دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران (داور خارجی)

دکتر سعید خامنه استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (داور خارجی)

دکتر حسن ملکی نژاد استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه (داور داخلی)

دکتر سعید نفیسی استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه (داور داخلی)

تقدیم به :

پدر فداکارم که سپیدی مویش ، فروغ نگاهش و دستان با صلابتش جاودانه
ترین سرمایه های زندگییم هستند. تکیه گاه محکمی که چون من عاجزی را بدین
ره رهنمون ساخت. از وجود پر مهر و محبتت صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

تقدیم به :

مادر مهربانم ، تقدیم به تو که نامت به بلندای عشق ، به اوج قله ها ، زیباتر از
هر چیز ، پر معناتر از محبت ، خوبتر از ملائک و صاف تر از آسمان است. از همه
خوبیها و محبت هایت تشکر می کنم.

تقدیم به :

خواهر عزیزم که وجود پر مهرش و حمایت‌های بزرگوارانه و بی دریغش مایه
دلگرمیم بوده و هست .

تقدیم به :

برادر عزیزم که وجود با طراوتش مایه شادی و دلگرمی زندگیم بوده و ضمیر
پاک و بی آلایشش و سرشار از محبت او مرا شادمان نموده است .

با تقدیر و تشکر از : استاد راهنمای محترم جناب آقای دکتر اسماعیل تمدن فرد

که با راهنماییهای ارزنده و زحمات بی دریغ خود امکان اجرا و تدوین این پایان نامه را فراهم نموده و همواره نظم و پشتکار و خستگی ناپذیری را به من آموختند.

با تقدیر و تشکر از هیات محترم داوران آقایان :

دکتر وهاب باباپور ، دکتر سعید خامنه ، دکتر حسن ملکی نژاد ، دکتر سعید نفیسی

که با سعه صدر و حوصله بسیار زحمت داوری و قضاوت این پایان نامه را پذیرفتند.

با تشکر و سپاس فراوان از :

ریاست ، معاونین ، اساتید ، کارکنان و کادر محترم دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه که در طول دوره تحصیل همواره مشوق و پشتیبان بنده در امر تحصیل و تحقیق بودند . در کنار این عزیزان لحظات شیرین و خاطره انگیز سپری گردید . برای همه آنان آرزوی سلامتی و موفقیت دارم.

فهرست مطالب

.....	خلاصه فارسی
۱.....	فصل اول: مقدمه
۶.....	فصل دوم: کلیات
۶.....	تعریف درد
۶.....	نقش فیزیولوژیک درد
۶.....	انواع درد
۷.....	گیرنده های درد
۷.....	محرك های گیرنده های درد
۸.....	راه های درد
۹.....	مسیرهای دو گانه درد در نخاع و تنه مغزی
۱۰.....	عمل سیستم مشبک، تالاموس و قشر مغز در درک درد
۱۰.....	نقش میانجی های عصبی در فرآیند درد
۱۱.....	متابولیسم هیستامین
۱۲.....	نورواناتومی
۱۳.....	الگوهای انشعابی نورون های هیستامینرژیک
۱۳.....	الکتروفیزیولوژی ناحیه توبرومامیلاری
۱۳.....	اتورسپتوها
۱۴.....	ورودی های آوران
۱۴.....	گیرنده های هیستامینی
۱۵.....	گیرنده های H1 هیستامینی
۱۶.....	گیرنده های H2 هیستامینی
۱۷.....	گیرنده های H3 هیستامینی
۱۸.....	گیرنده های H4 هیستامینی

۱۹	تأثيرات الكتروفيزيولوژیکی هیستامین
۱۹	هیپوکامپ
۲۰	هیپوتالاموس
۲۱	نقش هیستامین در پذیرش درد و استرس
۲۲	نقش هیستامین در رفتارها
۲۲	تعادل یا بالانس مایعات بدن
۲۳	سیستم نورونی کولینرژیک
۲۳	انتقال پیام عصبی در نورون های کولینرژیک
۲۵	گیرنده های کولینرژیک یا کولینوسپتورها
۲۵	محل گیرنده های موسکارینی
۲۵	مکانیسم اثر استیل کولین در انتقال سیگنال
۲۶	آگونیست ها و آنتاگونیست های موسکارینی
۲۶	گیرنده های نیکوتینی
۲۶	آنتی کولین استرازاها
۲۷	فیزوستیگمین
۲۷	نئوستیگمین
۲۷	پیریدوستیگمین
۲۸	نقش سیستم کولینرژیک در بروز رفتارها

۳۰	فصل سوم: مواد و روش کار.
۳۱	حیوانات استفاده شده
۳۱	داروهای استفاده شده
۳۱	مراحل تجربه و گروه بندی حیوانات
۳۳	برنامه زمانی تزریقات
۳۴	روش تزریقات داخل صفاقی و زیر جلدی
۳۴	روش کانول گذاری به داخل بطن جانبی مغز
۳۵	روش ارزیابی صحت محل کانول در داخل بطن جانبی مغز
۳۵	روش ایجاد و بررسی درد فرمالینی
۳۷	تجزیه و تحلیل آماری

فصل چهارم: نتایج ۴۲

فصل پنجم: بحث ۷۵

فصل ششم: منابع ۸۵

ضمیمه
.....

خلاصه انگلیسی
.....

چکیده

هدف: مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات درمان های جداگانه و ترکیبی محیطی و مرکزی عوامل هیستامینرژیک و کولینرژیک موسکارینی در آزمون فرمالین با استفاده از روشهای تزریق داخل صفاقی، زیر جلدی و داخل بطنی مغزی طرح ریزی گردید.

مواد و روش. کار: آزمون فرمالین با تزریق کف پائی فرمالین یک درصد به حجم ۵۰ میکرولیتر با استفاده از سرسوزن تزریقی شماره ۲۹ ایجاد شد. مدت زمان سپری کردن برای لیسیدن و گازگرفتن پنجه پای تزریق شده به عنوان معیار درد در نظر گرفته شد و در فواصل پنج دقیقه ای به مدت یک ساعت اندازه گیری گردید. برای بررسی اثرات محیطی داروها، تزریقات داخل صفاقی میپرامین و فاموتیدین و تزریقات زیرجلدی فیزوستیگمین و آتروپین در درمان های جداگانه و ترکیبی با استفاده از سرسوزن تزریقی شماره ۲۷ انجام شدند. برای بررسی اثرات مرکزی داروها، زیر بیهوشی ایجاد شده با کتامین و زیلازین کانول استانیس استیل شماره ۲۳ در داخل بطن جانبی مغز هر کدام از موش های صحرائی کاشته شد. ده روز پس از جراحی، تزریقات داخل بطنی مغزی به حجم یک میکرولیتر و در مدت زمان ۴۵ ثانیه انجام شدند.

نتایج: تزریق کف پائی فرمالین یک درصد پاسخ مشخص درد دومرحله ای (مرحله اول: دقایق ۵ - ۰ و مرحله دوم: دقایق ۴۵ - ۱۵) ایجاد کرد. مرحله اول درد فرمالین با تزریقات محیطی محلول های دارویی تحت تاثیر قرارنگرفت. تزریقات داخل صفاقی میپرامین و فاموتیدین و تزریق زیر جلدی فیزوستیگمین موجب کاهش معنی دار ($p < 0.05$) مرحله دوم درد شدند. تزریق زیر جلدی به تنهایی آتروپین اثری بر مراحل اول و دوم درد نگذاشت، در حالی که پیش تزریق آتروپین از اثر کاهش دهنده درد ناشی از فیزوستیگمین در مرحله دوم به طور معنی دار ($p < 0.05$) جلوگیری کرد. فاموتیدین و نه میپرامین به طو معنی دار ($p < 0.05$) موجب مهار کاهش درد ناشی از فیزوستیگمین شد. آتروپین اثر معنی داری بر کاهش درد ناشی از میپرامین و فاموتیدین ایجاد نکرد. تزریقات داخل بطنی مغزی هیستامین، میپرامین و فاموتیدین به طور معنی دار ($p < 0.05$) پاسخ درد مرحله دوم را کاهش دادند. پیش تزریق داخل بطنی مغزی با میپرامین و فاموتیدین از کاهش درد ناشی از هیستامین به طور معنی دار ($p < 0.05$) جلوگیری کردند. تزریق داخل بطنی مغزی فیزوستیگمین موجب تضعیف معنی دار ($p < 0.05$) هر دومرحله درد فرمالینی شد. تزریق داخل بطنی مغزی آتروپین به تنهایی بر درد اثری نگذاشت، اما پیش تزریق آتروپین موجب مهار معنی دار ($p < 0.05$) کاهش درد ناشی از فیزوستیگمین شد. تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین به طور معنی دار ($p < 0.05$) اثر تضعیفی فیزوستیگمین بر درد را تقویت کرد. تزریقات داخل بطنی مغزی میپرامین و فاموتیدین به طور معنی دار ($p < 0.05$) از کاهش درد

ناشی از فیزوستیگمین جلوگیری کردند. تزریق داخل بطنی مغزی فیزوستیگمین به طور معنی دار ($p < 0.05$) کاهش درد ناشی از هیستامین را افزایش داد. آتروپین کاهش درد ناشی از هیستامین را به طور معنی دار ($p < 0.05$) مهار کرد ولی اثرات کاهش دهنده درد ناشی از میپرامین و فاموتیدین را تغییری نداد.

تجزیه و تحلیل آماری: در نمودارها داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{S.E.M.}$ نشان داده شده اند. اختلافات بین گروه ها با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) با اندازه گیری مکرر و عاملی و سپس آزمون دانکن تجزیه و تحلیل شدند. اختلافات در سطح ($p < 0.05$) ارزیابی شده اند.

بحث: نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که تزریق کف پائی فرمالین یک درصد یک پاسخ درد مشخص دو مرحله ای ایجاد کرد. در سطوح محیطی مکانیسم های درد آنتاگونیست های گیرنده H_1 و H_2 هیستامین و فیزوستیگمین از طریق گیرنده های موسکارینی موجب کاهش درد شدند. آنتاگونیست H_2 و H_1 هیستامین ممکن است در ایجاد کاهش محیطی درد ناشی از فیزوستیگمین دخالت کرده باشد. از طرف دیگر در پذیرش مرکزی درد هیستامین اثر کاهش درد ایجاد کرد و گیرنده های مرکزی H_2 و H_1 هیستامین در کاهش درد ناشی از هیستامین دخالت کردند. به علاوه، فیزوستیگمین از طریق گیرنده های مرکزی موسکارینی کولینرژیک توانائی تضعیف نمودن هم مرحله نوروزنیک و هم مرحله التهابی درد ناشی از فرمالین را داشت. هر دو هیستامین و فیزوستیگمین در ایجاد کاهش درد با هم تداخل عمل نشان دادند. به نظر می رسد که گیرنده های مرکزی H_1 و H_2 هیستامین به همراه گیرنده های مرکزی موسکارینی کولینرژیک در اثرات تداخلی ایجاد شده با فعال شدن سیستم های هیستامینرژیک و موسکارینی کولینرژیک در ایجاد کاهش درد در یک مدل درد التهابی در موش های صحرائی دخالت کرده باشند.

فصل اول

مقدمه

Introduction

مقدمه

امروزه درد یک مسئله بسیار مهم سلامتی محسوب می شود. درد پیکری با تحریک گیرنده های درد در اعضای پیکری بدن مثل پوست، عضلات و مفاصل به دلایل مختلف پاتوفیزیولوژیک ایجاد و اطلاعات حاصله با راه های آوران به سیستم عصبی مرکزی منتقل می شوند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات، در سیناپس های هسته های مغز و نخاع بسته به رمز اطلاعات ورودی، میانجی های عصبی وارد عمل می شوند. میانجی های عصبی شرکت کننده در تجزیه و تحلیل درد به دو دسته اپیوئیدی و غیر اپیوئیدی تقسیم می شوند. این دو سیستم می توانند در همکاری نزدیک با هم، مکانیسم های درد را تنظیم کنند. از سیستم های غیر اپیوئیدی می توان سیستم های آدرنرژیک، کولینرژیک، سروتونرژیک و هیستامینرژیک را نام برد (Brown et al., 2001; Le Bars et al., 2001).

از طرفی امروزه تحقیقات بسیار زیادی در کشف و سنتز مواد کاهش دهنده درد انجام می گیرد. نگرش های جدید در کشف داروهای ضد درد با عوامل کولینرژیک، مهار کننده های سیکلوکسی ژناز ۲، اپیوئیدهای موثر بر گیرنده های اختصاصی، آنتاگونیست های پپتیدی، ترکیبات موثر بر کانال های یونی، آنتاگونیست های گیرنده های NMDA، آگونیست های GABA، عوامل شبه ترامادول و غیره سر و کار دارد (Dray et al., 1996; Mc Pherson, 2000). از جمله میانجی های عصبی غیر اپیوئیدی و کلیدی مغز، هیستامین می باشد. هیستامین نقش بسیار مهمی در پذیرش مرکزی درد دارد. تزریق داخل بطن مغزی هیستامین یک اثر مهارتی در کنترل درد ناشی از تزریق کف پایی کاراجینان ایجاد کرده است (Netti et al., 1994). به علاوه تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب کاهش درد ناشی از تزریق کف پایی فرمالین در موش های سوری شده است (Tamaddonfard et al., 2004). متعاقب تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین درد تریزمینال حاد ناشی چکاندن قطره کلرور سدیم هیپرتونیک به سطح قرنیه در رت کاهش یافته است (Tamaddonfard et al., 2008).

در خرگوش، تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین درد ناشی از تزریق زیر جلدی فرمالین به گوش را کاهش داده است و مطرح شده که سیستم اپیوئیدی در این اثر هیستامین نقش دارد (Tamaddonfard et al., 2006). ولی در سطح نخاع، تزریق داخل نخاعی هیستامین موجب ایجاد پاسخ هیپرالژزیک در آزمون تلنگر دم در موش های سوری شده است (Sakurada et al., 2002). مدارک متعددی در دست است که نشان می دهند آنتاگونیست های H_1 ، H_2 ، H_3 و H_4 و نه همه آنها اثرات ضد دردی در برخی مدل های حیوانی درد ایجاد نموده اند (Raffa, 2001). اثرات ضد دردی کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1) و رانیتیدین (آنتاگونیست H_2) در درد احشایی ناشی از اسید استیک گزارش شده است (Zanboori et al., 2006).

(al., 2008). آگونیزست گیرنده H_3 ، امپپ، درد ناشی از فرمالین را کاهش داده و پیش درمانی محیطی و مرکزی با تیوپرامید (آنتاگونیزست H_3) اثرات ضد دردی ناشی از امپپ را کاهش داده است (Cannon et al., 2007). آنتاگونیزست های گیرنده H_4 نظیر JNJ7777120 و VUF6002 هیپرالژزی ناشی از تزریق کف پایی کاراجینان را در رت ها کاهش داده است (Cruzzi et al., 2007). در موش های رت تزریق محیطی میپرامین (آنتاگونیزست H_1) موجب کاهش پاسخ درد ناشی از تزریق کف پایی فرمالین در هر دو مرحله اول و دوم درد فرمالینی شده است در حالی که تزریق محیطی سایمتیدین (آنتاگونیزست H_2) بدون اثر بر مرحله اول، به طور نسبی پاسخ درد را در مرحله دوم کاهش داده است (Ashmavi et al., 2003). استیل کولین از طریق گیرنده های موسکارینی و نیکوتینی خود نقش کلیدی در فرآیند های فیزیولوژیک نظیر حافظه، یادگیری، اضطراب، صرع، توجه، شناخت و هوشیاری ایفا می کند (File et al., 2000; Hasselmo, 2006; Wolf, 2006; Freidman et al., 2007). فعالیت استیل کولین از طریق تجزیه آنزیمی به وسیله استیل کولین استراز در محل های انتقال کولینرژیک کنترل می شود (Cummings, 2000).

برخی از مطالعات نشان داده اند که مهار کننده های کولین استراز نظیر نئوستیگمین و فیزوستیگمین در تعدیل درد دخالت دارند. تزریق داخل مفصلی و داخل نخاعی نئوستیگمین اثرات ضد دردی را در مدل درد التهابی مفصل زانو در رت ها ایجاد نموده است و این اثرات توسط پیش درمانی با تزریق داخل مفصلی آتروپین کاهش یافته است (Buerkle et al., 1998). همچنین تزریق داخل نخاعی نئوستیگمین آستانه تحمل را در آلودینی حسی با استفاده از رشته های فون فری در مدل درد نوروپاتیک در رت ها افزایش داده است (Hwang et al., 2001). تزریق زیر جلدی فیزوستیگمین اثرات ضد دردی را در آزمون های درد نوروپاتیک و غوطه ور سازی دم در رت ها ایجاد نموده است (Beilin et al., 1997; Poyhia et al., 1999). در آزمون های تلنگر دم و درد احشایی ناشی از اسید استیک در موش های سوری، اثرات ضد دردی ناشی از تزریق داخل صفاقی فیزوستیگمین نیز گزارش شده است (Patil et al., 1999). تزریق داخل نخاعی فیزوستیگمین، فعالیت بیوالکتریکی ناشی از برادی کینین را در ناحیه شکمی - جانبی نخاع مهار نموده است (Kharkevich et al., 1990).

اثرات ضد دردی ناشی از تزریق داخل نخاعی نئوستیگمین، فیزوستیگمین و ادروفونوم در آزمون درد فرمالینی در رت ها نیز گزارش شده است (Prado et al., 1997; Yoon et al., 2001; Yoon et al., 2003; Yoon et al., 2004). براساس یافته های ذکر شده، در همکاری محیطی و مرکزی بین دو سیستم هیستامینرژیک و کولینرژیک در زمینه درد گزارشی ارائه نشده است، اگرچه در زمینه سایر رفتارها مثل خمیازه وابستگی بین سیستم های هیستامینرژیک و کولینرژیک مطرح شده است (Tamaddonfard)

et al., 2008). لذا در این مطالعه، اثرات محیطی و مرکزی هیستامین و آنتاگونیست های H_1 و H_2 آن و فیزوستیگمین و آتروپین به طور جداگانه و توأم بر درد پیکری ناشی از فرمالین بررسی شده است تا اثر تک به تک سیستم های هیستامینرژیک و کولینرژیک و همکاری محیطی و مرکزی بین آن ها ارزیابی شود.

دکتر علی مجتهدین

بهار ۱۳۸۸

فصل دوم

کلیات

Review of Literature

کلیات

۱-۲ تعریف درد

درد عمدتاً یک مکانیسم حفاظتی برای بدن است و زمانی ایجاد می شود که بافت ها آسیب دیده باشند و بدین ترتیب درد شخص را وادار به واکنش برای برداشتن محرک دردزا می کند و یا به عبارت دیگر درد یک احساس ناخوشایند است که معمولاً در یک ناحیه معین از بدن بروز می کند و به صورت یک مکانیسم دفاعی به دنبال فرآیندهایی که به بافت های بدن آسیب می رسانند یا آنها را مستعد به آسیب می کنند ایجاد می شود و منجر به بروز واکنش هایی در جهت رفع عامل مولد درد می گردد (Guyton, 2006).

۲-۲ نقش فیزیولوژیک درد

تحریکات آسیب رسان که درد ایجاد می کنند باعث بروز یک سری رفتار های مختلف می شوند که همه آنها برای حمایت از بافتهای صدمه ندیده یا به عبارت دیگر برای جلوگیری از صدمه بیشتر به کار گرفته می شوند . این رفتار ها که تحت عنوان اعمال حمایتی می باشند عبارت اند از : رفلکس های عقب کشیدن ، فرار ، بی حرکت کردن عضو صدمه دیده ، اجتناب از رویارویی با تحریکات آسیب رسان مشابه ، لیسیدن و حتی تکان دادن عضو آسیب دیده (Ganong, 1997). برای پی بردن به اهمیت حیاتی درد کافی است بدانیم در موارد نادری که برخی افراد به صورت مادر زادی فاقد حس درد می باشند به طور مکرر خود را در معرض عوامل آسیب رسان مثل حرارت های بالا و فشار های شدید قرار می دهند و این امر به راحتی باعث مرگ آنها می شود (Fields, 1989).

۳-۲ انواع درد

به طور کلی درد به دو نوع تقسیم می گردد :

۱- درد فازیکی^۱ یا تند^۲ و یا درد تیز^۳ یا درد حاد^۴ : این درد در مدت یک دهم ثانیه بعد از وارد شدن یک تحریک بوجود می آید و از لحاظ زمانی مدت آن کم می باشد . درد تیز یا حاد در اثر وجود بعضی تحریکات از قبیل تماس با اشیاء نوک تیز و یا سوختگی شدید در پوست ایجاد می شود و بیشتر در

¹ Phasic pain

3 sharp pain

² Fast pain

4 Acute pain

بافت های سطحی بدن احساس می شود . ولی در اکثر بافت های عمقی بدن احساس نمی گردد . این درد ، درد الکتریکی نیز نامیده می شود (Guyton, 2006) .

۲- درد تونیک^۱ یا کند^۲ و یا درد مزمن^۳ :

این درد پس از یک ثانیه از اعمال محرک یا دیرتر ایجاد گشته و سپس در طی چند ثانیه و حتی دقایقی بعد به آهستگی افزایش می یابد . معمولا درد کند با تخریب بافتی همراه بوده و چنین دردی می تواند منجر به زجر طولانی و غیر قابل تحمل گردد . این درد هم در پوست و هم تقریبا در هر عضو یا بافت عمقی ایجاد خواهد شد . به این نوع درد ، درد ضربان دار یا درد تهوع آور نیز اطلاق می شود (Guyton, 2006) .

۲-۴ گیرنده های درد

گیرنده های درد جزو گیرنده های حس پیکری هستند که تحریک آسیب رسان را شناسایی و پیام دهی می کنند . تمامی گیرنده های درد انتهای عصبی آزاد هستند که به فراوانی در لایه های سطحی پوست و نیز برخی از بافت های داخلی نظیر پریوست ، جدار شریان ها ، سطوح مفصلی ، چادرینه و حفره جمجمه منتشر هستند . تعداد پایانه های عصبی درد در بیشتر بافت های عمقی کم می باشد . با وجود اینکه هر گونه آسیب منتشر بافتی می تواند جمع شده و باعث بروز یک درد کند و مزمن در این نواحی گردد ، گیرنده های درد بر خلاف اکثر گیرنده های حسی بدن در حد ناچیزی سازش می یابند . در واقع تحریک فیبرهای درد پر دردی یا هیپرالژزی نامیده می شود . این پدیده به گیرنده های درد اجازه می دهد که فرد یا حیوان را تا زمانی که محرک آسیب رسان مولد درد اثر می کند از وجود آن آگاه سازد (Guyton, 2006) .

۲-۵ محرک های گیرنده های درد

این محرک ها شامل محرک های مکانیکی ، شیمیایی و حرارتی می باشند . اغلب فیبرهای درد توسط انواع مختلف محرک ها قابل تحریک هستند ، اما برخی از آنها به کشش مکانیکی بیش از حد پاسخ می دهند . به هر حال گیرنده های درد به گیرنده های مکانیکی ، شیمیایی و حرارتی تقسیم می شوند . به طور کلی درد فزایک یا تند توسط انواع مکانیکی و حرارتی گیرنده های درد ایجاد می شود . از جمله

¹ Tonic Pain

² Slow Pain

³ Chronic Pain

مواد شیمیایی که گیرنده های شیمیایی درد را تحریک می کنند می توان به برادی کینین ، سروتونین ، هیستامین ، یون های پتاسیم ، استیل کولین و آنزیم های پروتئولیتیک اشاره نمود . پروستاگلاندین ها موجب افزایش حساسیت انتهاهای عصبی درد می شوند اما مستقیماً آنها را تحریک نمی کنند . مواد شیمیایی به ویژه در تحریک نوع تونیک و زجر آور درد که به دنبال آسیب بافتی به وجود می آیند اهمیت دارند . از نوع مکانیکی می توان به زخم شدن و له شدن بافت و از نوع حرارتی می توان به حرارت بالای ۴۵ درجه سانتیگراد اشاره کرد . برادی کینین بیشتر از همه مواد شیمیایی مولد درد می باشد . بدین دلیل محققین پیشنهاد کرده اند که برادی کینین ممکن است به عنوان عاملی باشد که بیش از همه مسئول ایجاد درد ناشی از آسیب بافتی است (Guyton, 2006) .

۲-۶ راههای درد

پیام درد تند و تیز به واسطه محرک های درد زای مکانیکی یا حرارتی برانگیخته می شوند . آنها توسط فیبرهای کوچک بدون میلین نوع A - دلتا با سرعت شش تا سی متر در ثانیه در اعصاب محیطی به سمت نخاع هدایت می گردند . از سوی دیگر درد کند و مزمن عمدتاً به واسطه محرک های درد زای شیمیایی برانگیخته می شوند ، اما گاهی محرک های مداوم مکانیکی یا حرارتی هم باعث چنین دردی می گردند . این درد کند و مزمن توسط فیبرهای نوع C بدون میلین با سرعت نیم تا دو متر در ثانیه هدایت می شوند (Kandel, 1991; Swenson, 1996; Ganong, 1997; Guyton, 2006) . به علت این دو سیستم عصب گیروری درد ، یک محرک درد زای ناگهانی غالباً یک احساس درد دوگانه بوجود می آورد : یک احساس درد سریع - سوزنی که توسط مسیر فیبرهای نوع A - دلتا به مغز انتقال می یابد و به دنبال آن به فاصله حدود یک ثانیه بعد یک درد آهسته که توسط مسیر فیبرهای نوع C انتقال می یابد درد سوزنی شخص را با سرعت زیاد از وجود محرک آسیب رساننده آگاه می سازد و بنابراین نقش مهمی در وادار کردن شخص به نشان دادن واکنش فوری برای دور کردن خود از محرک بازی می کند . درد آهسته تمایل دارد که با گذشت زمان بیشتر شود . این احساس است که سرانجام موجب زجر غیر قابل تحمل درد طولانی مدت می شود و شخص را وادار می سازد تا به کوشش برای رفع علت درد ادامه دهد . فیبرهای درد پس از ورود به نخاع از طریق ریشه های پشتی نخاع به نورون هایی در شاخ خلفی منتهی می شوند . از نخاع دو سیستم برای پردازش سیگنال های درد در مسیرشان به سوی مغز وجود دارد که در تصویر ۱-۲ نشان داده شده اند (Guyton, 2006) .