

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه شهید بهشتی رابنکرمان

دانشکده علوم

بخش زیست شناسی

پایان نامه تحصیلی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری

بررسی تأثیر درد التهابی دندان بر یادگیری و حافظه فضایی در موش های
صحرائی نر بالغ

استاد راهنما:

دکتر مهدی عباس نژاد

استاد مشاور:

دکتر مریم رئوف

مؤلف:

لادن امیر خسروی

شهریور 1390



این پایان نامه به عنوان یکی از شرایط احراز درجه کارشناسی ارشد به

گروه زیست شناسی
دانشکده علوم
دانشگاه شهید باهنر کرمان

تسلیم شده است و هیچگونه مدرکی به عنوان فراغت از تحصیل دوره مزبور شناخته نمیشود.

دانشجو :

خانم لادن امیرخسروی

استاد راهنما :

آقای دکتر مهدی عباس نژاد

استاد مشاور :

خانم دکتر مریم رئوف

داور ۱ :

آقای دکتر علی گل

داور ۲ :

خانم دکتر نیره عسکری

داور ۳ - :

معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی یا نماینده دانشکده : آقای دکتر محمدعلی حسینی

حق چاپ محفوظ و مخصوص به دانشگاه شهید باهنر کرمان است.

همتیم بدرقه راه کن ای طایر قدسی

که دراز است ره مقصد و من نوسفرم

پروردگارا!

سپاست می گذارم که به من منت نهادی و خلعت تحصیل پوشاندی از درگاه لطفت
خواستارم که:

بر اندیشه ام پاکی، بر بازوانم توان، در قلبم ایمان و بر راهم استواری بخشی تا غمگسار
بندگانت باشم.

تقدیم به:

پدرم، که سایه لطف حق است و

بعد او بلندترین تکیه گاه برای تلاش.

تقدیم به:

مادرم، که تجلی تمام هستی است و

نگاه گرمش بهترین توشه راه.

تقدیم به برادرانم:

مهربانانی که جوشش نگاه پر امیدشان

روشنایی بخش راهم بوده و وجود پر

مهرشان هستی بخش زندگیم.

تقدیم به اساتید اندیشمند:

جناب آقای دکتر عباس نژاد و سرکار خانم دکتر رئوف

کسانی که دوست و همراه دیروز، استاد و افتخار امروز من هستند و تدوین این اثر بدون رهنمود های این بزرگواران میسر نمی گردید.

تقدیم به:

استاد ارجمندم، سرکار خانم دکتر کهن که علاقه کار را مدیون راهنمایی و مهربانی ایشان می دانم، بزرگی که همیشه الگوی صداقت، راستی و صبر خواهند بود و پیوسته مایه مباحثات و سربلندی من.

خدایا تو را سپاس، آنگاه که مرا در دایره امکان نهادی، نقش علم را بر دفتر اندیشه ام کشیدی و چشمه سار زلال دانش و معرفت را ارزانی ام داشتی تا در کویر، سیرابگر وجودم باشد.

این تلاش ناچیز ثمره الطاف الهی و مدد اساتید و سرورانی است که با بذل و محبت، اینجانب را رهین منت خویش ساخته و همواره از راهنمایی هایشان برخوردار بوده ام. لذا لازم دانسته ام مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به این عزیزان ابراز داشته و توفیق روز افزون آنان را از ایزد منان مسئلت نمایم.

در ابتدا از استاد راهنمای والا و گرانمایه خود، جناب آقای دکتر مهدی عباس نژاد که با سعه صدر و فضیلت علمی و اخلاقی شان اینجانب را در راهنمایی و هدایت این رساله یاری نموده اند سپاسگذاری می نمایم.

همچنین سپاس خالصانه خود را تقدیم استاد مشاور گرانقدرم، سرکار خانم دکتر رئوف می نمایم که با مهارت های علمی خویش در مراحل اجرای کار مرا یاری نمودند.

از اساتید و کارکنان گروه زیست شناسی دانشگاه شهید باهنر کرمان و تمامی پرسنل مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان بویژه ریاست محترم مرکز جناب آقای دکتر وحید شیبانی به خاطر کمک های فراوان شان در انجام این پایان نامه کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

از جناب آقای دکتر گل که زحمت تصحیح و داوری این پایان نامه را تقبل فرموده اند سپاسگذارم و همچنین از سرکار خانم دکتر عسگری به پاس قبول زحمت داوری و ارائه پیشنهادات ارزشمندشان کمال تشکر را دارم و از مساعدت و لطف نماینده محترم تحصیلات تکمیلی، جناب آقای دکتر حسینی سپاسگذاری می نمایم.

در اینجا بر خود لازم می دانم از استاد ارجمند جناب آقای دکتر اسماعیلی ماهانی که لیاقت شاگردیشان را داشته ام سپاسگذاری کنم.

از کلیه دوستان و همکلاسی های عزیزم به ویژه خانم اسماعیل پور و زارع به خاطر همراهی ها و محبت های بی دریغ و ارزشمندشان سپاسگذارم.

چکیده

درد به عنوان یکی از حس های پیکری ایجاد کننده عوارضی از جمله ترس، اضطراب و افسردگی می باشد. مطالعه نشان می دهد که درد های دهانی- صورتی یکی از شایع ترین انواع درد هستند و دندان درد شایع ترین آن ها است. حافظه و یادگیری می تواند تحت تاثیر درد قرار گیرد از آنجایی که رابطه بین درد التهابی دندان و یادگیری به وضوح مشخص نشده است لذا بر آن شدیم تا تاثیرات درد التهابی دندان را بر یادگیری و حافظه فضایی مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم.

در این مطالعه 56 سر موش صحرایی از نژاد ویستار در محدوده وزنی (250-300g) مورد استفاده قرار گرفت. گروه های کنترل، شاهد جراحی، دریافت کننده حلال کاپسایسین، دریافت کننده فرمالین 2/5٪، دریافت کننده دوز های متفاوت کاپسایسین (100 و 10 و 25 μg) و گروه کنترل مثبت. همه گروه ها مورد جراحی و تعبیه روکش روی دندان های انسیزور پایین شدند و تزریقات به صورت اینترادنتال در فضای کوچک ایجاد شده بین لبه تراش خورده دندان ها و لبه انسیزالی روکش به حجم $10 \mu\text{l}$ و به مدت 5 روز متوالی انجام شد و ایبوپروفن (120 mg/kg) به صورت خوراکی 20 دقیقه قبل از تزریق کاپسایسین به حیوانات داده شد و در طی همین مدت رفتار درد با استفاده از یک روش امتیاز بندی طراحی شده شامل 4 مقیاس بررسی شد و سپس در ماز آبی موریس قرار گرفته و شاخص های یادگیری و حافظه توسط دستگاه ثبت و سپس آنالیز شدند.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که درد پالپی ناشی از تزریق اینترا دنتال کاپسایسین و فرمالین بعضی از شاخص های یادگیری و حافظه فضایی مانند مسافت طی شده و زمان سپری شده تا رسیدن به سکوی پنهان را افزایش داد و تزریق ایبوپروفن نتایج را معکوس کرد. بنابراین درد التهابی دندان روی یادگیری فضایی اثر کاهشی دارد. این نتایج نشان می دهد که احتمالاً "اجزای نورواناتومیکی و نوروشیمیایی در سیستم های پردازش درد و فرآیند یادگیری با هم اشتراکاتی دارند و با یکدیگر بر همکنش دارند.

کلمات کلیدی: درد التهابی دندان، کاپسایسین، فرمالین، تست درد، یادگیری و حافظه فضایی

فهرست مطالب

چکیده

فصل اول: کلیات و مروری بر مطالعات گذشته

.....2	1- مقدمه
.....2	1-1- کلیات درد
.....3	2-1- ساختمان دندان
.....5	3-1- آناتومی نرمال عصب گیری دندان
.....5	1-3-1 انواع عصب گیری و محل های پایانه ای
.....9	4-1- مکانیسم های درد مجموعه پالپی عاجی
.....9	1-4-1- مکانیسم های درد دندانی ایجاد شده در اثر التهاب
.....12	1-4-2- انتقال اطلاعات احساس درد به سیستم عصبی مرکزی
.....17	1-4-2-1 مکانیسم های مرکزی
.....18	5-1- اثرات جانبی درد
.....19	1-5-1- مطالعات تصویر برداری
.....19	1-5-1-1 تصویر برداری عصبی - عملکردی
.....20	1-5-2- تغییرات الکتروفیزیولوژی و مرفولوژی مغزی در شرایط درد
.....21	1-5-3- میانجی های عصبی و گیرنده ها در درد و شناخت

Error! Bookmark not defined.

4-5-1 عوامل بالنده عصب در درد و شناخت

.....25.....

6-1 یادگیری و حافظه

.....27.....

7-1 مراکز عصبی مربوط به یادگیری و حافظه

.....27.....

1-7-1 هیپوکامپ

.....28.....

2-1-7-1 آناتومی هیپوکامپ

.....29.....

3-1-7-1 ارتباطات هیپوکامپ با سایر نواحی مغز

.....30.....

4-1-7-1 سازمان بندی سیناپسی هیپوکامپ

.....31.....

2-7-1 هیپوکامپ و نقش آن در یادگیری و حافظه

.....32.....

8-1 اساس عصبی حافظه

.....32.....

1-8-1 شکل پذیری سیناپسی و یادگیری

.....33.....

1-1-8-1 تقویت پس کزازی

.....33.....

2-1-8-1 تقویت طولانی مدت (LTP)

.....35.....

3-1-8-1 فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)

.....36.....

4-1-8-1 تضعیف طولانی مدت (LTD)

.....37.....

9-1 یادگیری فضایی

.....38.....

1-9-1 مقایسه ماز آبی موریس (MWM) با مازهای دیگر

فصل دوم : مواد و روش ها

.....42	1-2- مواد مورد استفاده
.....42	2-2- وسایل مورد استفاده
.....43	3-2- حیوانات مورد استفاده
.....44	4-2- روش ها
.....44	1-4-2- جراحی دندان و ثابت کردن روکش
.....48	2-4-2- نحوه انجام تزریقات
.....48	3-4-2- داروها
.....48	1-3-4-2- کاپسایسین
.....49	2-3-4-2- فرمالین 2/5 درصد
.....49	3-3-4-2- ایوپروفن
.....49	5-2- تزریق اینترادنتال دارو ها
.....49	6-2- گروه های مورد آزمایش
.....52	7-2- آزمایشات رفتاری
.....52	1-7-2- آزمون ارزیابی درد
.....53	2-7-2- سنجش یادگیری و حافظه فضایی
.....53	1-2-7-2- آشنایی با سیستم اجرایی
.....54	1-1-2-7-2- ویژگی های بخش سخت افزاری

2-7-2-1-2- ویژگی های بخش نرم افزاری

54

2-7-3- آشنایی با حوضچه و نحوه انجام آزمایش

54

2-7-4- آزمایش روز پنجم

57

2-7-5- روش تجزیه و تحلیل داده ها

57

فصل سوم: نتایج

3-1- بررسی مقایسه نمره درد ثبت شده ناشی از تزریق اینترادنتال دوز های مختلف کاپسایسین

60

و فرمالین 2/5 %

3-2- بررسی تأثیر قرار دادن روکش روی دندان های پیشین پایین حیوان و نیز تزریق حلال کاپسایسین

به میزان 10 میکرولیتر به صورت اینترادنتال بر پارامتر های یادگیری و حافظه فضایی در موش های

61

صحرائی نر بالغ در ماز آبی موریس و مقایسه با گروه کنترل (دست نخورده)

64

3-2-3- نتایج حاصل از عملکرد گروه ها در روز پنجم آزمایش

3-3- بررسی تاثیر درد پالپی دندان، ناشی از تزریق مقادیر مختلف کاپسایسین (محرک انتخابی

گیرنده های درد در پالپ دندان) به صورت اینترادنتال بر پارامتر های یادگیری و حافظه فضایی در ماز

67

آبی موریس در مقایسه با گروه کنترل

67

3-2-1- گروه های مورد آزمایش

67

3-2-2- نتایج حاصل از عملکرد گروه ها در چهار روز اول آزمایش

3-3-2- بررسی تاثیر درد پالپی دندان، ناشی از تزریق مقادیر مختلف کاپسایسین (محرک انتخابی

گیرنده های درد در پالپ دندان) به صورت اینترادنتال در حفره روکش بر پارامتر های یادگیری و

72

حافظه فضایی در ماز آبی موریس در مقایسه با گروه کنترل در روز پنجم آزمایش

3-4- بررسی تأثیر درد پالپی دندان، ناشی از تزریق فرمالین 2/5٪ به صورت اینترادنتال در حفره
روکش بر پارامترهای یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس در مقایسه با گروه کنترل و گروه
های دریافت کننده کاپسایسین75

3-3-1- گروه های مورد آزمایش75

3-3-2- نتایج حاصل از عملکرد گروه ها در چهار روز اول آزمایش75

3-3-2- بررسی تأثیر درد پالپی دندان، ناشی از تزریق فرمالین 2/5٪ به صورت اینترادنتال در حفره
روکش بر پارامترهای یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس در مقایسه با گروه کنترل و دوز
های مختلف کاپسایسین در روز پنجم آزمایش80

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

پیشنهادها:95

منابع96

Abstract

فهرست شکل ها

- شکل 1-1- تصویر شماتیک از یک دندان بالغ:4
- شکل 1-3 مکانیسم های تحریک فیبر های عصب نوسی سپتیو در پالپ دندان.10
- شکل 1-4- طرح کلی از گیرنده ها یا کانال های یونی12
- شکل 1-5- پردازش ورودی های نوسی سپتیو در هسته کوداليس شاخ خلفی بصل النخاع (MDH).
.....16
- شکل 1-6- یک مدل تئوریکي، مکانیسم های بالقوه تخریب شناختی در ارتباط با درد.24
- شکل 1-7- دیاگرام ارتباطات ساختاری و عملکردی بخش های مختلف تشکیلات هیپوکامپ 28
- شکل 1-8- نمایی از ساختار آناتومیکی مدارهای درونی هیپوکامپ30
- شکل 1-9- القای LTP34
- شکل 1-10- مدلی برای نقش BDNF در یادگیری و حافظه35
- شکل 1-2- مرحله تراش دادن دندان ها43
- شکل 2-2- لایه نازک عاج پوشاننده پالپ44
- شکل 2-4- قرار دادن باندینگ روی دندان45
- شکل 2-6- قرار دادن کاپوزیت روی دندان46
- شکل 2-846
- شکل 2-9- کاپسایسین47

شکل 2-10- جعبه ارزیابی تست درد

.....52.....

شکل 2-11- موقعیت سکو

.....54.....

شکل 2-13- شرایط انجام آزمون

.....55.....

فهرست نمودارها

نمودار 3-1: مقایسه نمره درد ثبت شده در دوز های متفاوت ($100, 25, 10 \text{g}/\mu\text{l}$) کاپسایسین و

فرمالین 2/5٪ در مقایسه با گروه شاهد

.....59.....

نمودار 3-2: مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در

گروه های کنترل، شاهد جراحی و تزریق حلال

.....60.....

نمودار 3-3: مقایسه میانگین زمان طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

های کنترل، شاهد جراحی و تزریق حلال (10 میکرولیتر)

.....61.....

نمودار 3-4: مقایسه میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در

گروه های کنترل، شاهد جراحی و تزریق حلال (10 میکرولیتر)

.....62.....

نمودار 3-5: مقایسه میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در

گروه های کنترل، شاهد جراحی و تزریق حلال (10 میکرولیتر)

.....62.....

نمودار 3-6: مقایسه میانگین سرعت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

های کنترل، شاهد جراحی و تزریق حلال

.....63.....

نمودار 3-7 مقایسه میانگین مسافت طی شده در روز پنجم در گروه های کنترل، شاهد جراحی و

تزریق حلال

.....64

نمودار 3-8 مقایسه میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف در روز پنجم در گروه های کنترل،

شاهد جراحی و تزریق حلال

.....64

نمودار 3-9 مقایسه میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف در روز پنجم در گروه های کنترل،

شاهد جراحی و تزریق حلال

.....65

نمودار 3-10 مقایسه میانگین درصد سرعت طی شده در روز پنجم در گروه های کنترل، شاهد

جراحی و تزریق حلال (10 میکرولیتر).

.....65

نمودار 3-11 مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

های کنترل و دوز های متفاوت ($100, 25, 10g/\mu\mu$) کاپسایسین.

.....67

نمودار 3-12 مقایسه میانگین زمان طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

های کنترل و دوز های متفاوت ($100, 25, 10g/\mu\mu$) کاپسایسین

.....68

نمودار 3-13 مقایسه میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در

گروه های کنترل و دوز های متفاوت ($100, 25, 10g/\mu\mu$) کاپسایسین

.....69

نمودار 3-14 مقایسه میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در

گروه های کنترل و دوز های متفاوت ($100, 25, 10g/\mu\mu$) کاپسایسین.

.....70

نمودار 3-15 مقایسه میانگین سرعت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

های کنترل و دوز های متفاوت ($100, 25, 10g/\mu\mu$) کاپسایسین

.....71

نمودار 3-16 مقایسه میانگین مسافت طی شده در روز پنجم در گروه های کنترل و دوز های

متفاوت (100،25،10g/μlμ) کاپسایسین.

.....7.2.....

نمودار 3-17 مقایسه میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف در روز پنجم در گروه های کنترل

و دوز های متفاوت (100،25،10g/μlμ) کاپسایسین

.....7.2.....

نمودار 3-18 مقایسه میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف در روز پنجم در گروه های کنترل و

دوز های متفاوت (100،25،10g/μlμ) کاپسایسین.

.....7.3.....

نمودار 3-19 مقایسه میانگین سرعت طی شده در روز پنجم در گروه های کنترل و دوز های

متفاوت (100،25،10g/μlμ) کاپسایسین

.....7.4.....

نمودار 3-20 مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در

گروه فرمالین با دوز های متفاوت کاپسایسین (100،25،10g/μlμ) و گروه کنترل

.....7.5.....

نمودار 3-21 مقایسه میانگین زمان طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در گروه

فرمالین با دوز های متفاوت کاپسایسین (100،25،10g/μlμ) و گروه کنترل.

.....7.6.....

نمودار 3-22 مقایسه درصد مسافت طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در گروه

فرمالین با دوز های متفاوت کاپسایسین (100،25،10g/μlμ) و گروه کنترل.

.....7.7.....

نمودار 3-23 مقایسه درصد زمان طی شده در ربع هدف در میانگین چهار روز آموزش در گروه

فرمالین با دوز های متفاوت کاپسایسین (100،25،10g/μlμ) و گروه کنترل

.....7.8.....

نمودار 3-24 مقایسه میانگین سرعت طی شده برای یافتن سکو در میانگین چهار روز آموزش در

گروه فرمالین با دوز های متفاوت کاپسایسین (100،25،10g/μlμ) و گروه کنترل.

.....7.9.....

نمودار 3-25 مقایسه میانگین مسافت طی شده در روز پنجم در گروه فرمالین با گروه کنترل و دوز

های متفاوت کاپسایسین ($100, 25, 10\text{g}/\mu\mu$).....80.....

نمودار 3-26 مقایسه میانگین درصد مسافت طی شده در ربع هدف روز پنجم در گروه فرمالین با

گروه کنترل و دوز های متفاوت کاپسایسین ($100, 25, 10\text{g}/\mu\mu$).....80.....

نمودار 3-27 مقایسه میانگین درصد زمان طی شده در ربع هدف روز پنجم در گروه فرمالین با گروه

کنترل و دوز های متفاوت کاپسایسین ($100, 25, 10\text{g}/\mu\mu$).....81.....

نمودار 3-28 مقایسه میانگین سرعت طی شده در روز پنجم در گروه فرمالین با گروه کنترل و دوز

های متفاوت کاپسایسین ($100, 25, 10\text{g}/\mu\mu$).....82.....

فصل اول

کلیات و مروری بر
مطالعات گذشته

1- مقدمه

1-1- کلیات درد

یکی از شایع ترین دلایلی که فرد را وادار به مراجعه به پزشک می کند احساس درد می باشد. درد توسط شرینگتون به عنوان ضمیمه فیزیکی یک رفلکس محافظتی اجباری تعریف شده است. محرک های دردناک عموماً پاسخ های عقب کشیدن و احترازی قدرتمندی ایجاد می کنند. درد با سایر حس ها تفاوت دارد به خاطر اینکه وجود مشکلی را در بدن هشدار می دهد همچنین درد بر سایر سیگنال ها غلبه کرده و با یک احساس ناخوشایند همراه است. درد یک حس فوق العاده پیچیده است زیرا وقتی که درد طولانی و آسیب بافتی اتفاق بیافتد مسیر های مرکزی حس درد حساس¹ می شوند و سازمان دهی مجدد پیدا می کنند (ganong., 2010). اصولاً درد شامل یک بخش حسی و یک بخش واکنش فرد نسبت به آن می باشد و واکنش فرد بسیار متغیر است و در هنگام بروز به افزایش فعالیت انعکاسی اندام های فرمانبر پیکری و خود مختار منجر می شود (Brown et al. 1985).

از نقطه نظر علمی و بالینی، درد توسط انجمن بین المللی مطالعه درد (IASP) چنین تعریف شده است " یک حس و تجربه عاطفی ناخوشایند که با آسیب واقعی یا بالقوه بافت همراه است." این عبارت باید از عبارت نوسی سپشن متمایز شود. به طوریکه IASP آن را به عنوان یک فعالیت ناخودآگاه تعریف می کند که توسط اعمال یک محرک درد ناک به گیرنده های حسی ایجاد می گردد (ganong., 2010). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد درد های دهانی صورتی² یکی از شایع ترین انواع درد هستند (Lipton et al. 1993). درد دهانی صورتی به دردی نسبت داده می شود که با بافت های نرم و سخت سر و صورت و گردن همراه می شود این بافت ها از پوست، خون، عروق، دندان ها، غده ها یا ماهیچه ها ایمپالس هایی را از طریق عصب سه قلو³ ارسال می کنند که به صورت درد تفسیر می شود (Ter Horst et al. 1991). چندین شرایط درد مزمن معمول شامل میگرن، سردردهای رایج مزمن، اختلالات تمپورو مندیبولار و درد دندان توسط مسیرهای نوسی سپتیو سه قلو و ساطت می شود (Tarsa et al. 2010).

¹ Central sensitization

² Orofacial pain

³ Trigeminal nerve