

## بررسی نقش جاذب رادیکال‌های اکسیژن در پدیده حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورموباریک بر حجم سکته مغزی حاصل از ایسکمی در رت

مهديه عاشق‌آبادي<sup>۱</sup>، محمدرضا بيدلی<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۰/۰۱/۲۹  
پذیرش مقاله: ۹۰/۰۴/۲۲

### چکیده

هدف: مطالعات اخیر نشان داده است که استفاده از اکسیژن با غلظت بالا (هایپرکسی ۹۵ درصد) در فشار طبیعی جو (نورموکسی) به صورت متناوب یا پیوسته می‌تواند آسیب‌های ناشی از سکته مغزی را کاهش دهد. هدف از این تحقیق بررسی اثر اکسیژن رادیکالی در تحمل به ایسکمی مغزی بعد از تیمار با هایپرکسی نورموباریک به صورت متناوب در بافت مغزی رت در محیط درون‌بدنی است.

مواد و روش‌ها: رت‌های نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ الی ۳۵۰ گرم در دو گروه اصلی آزمایشی به مدت ۶ روز در معرض ۴ ساعت اکسیژن ۹۰ درصد (HO) و گروه اصلی کترل در معرض اکسیژن اتاق ۲۱ درصد در فشار ۱ اتمسفر (RA) داخل جعبه مخصوص قرار گرفتند. هر گروه اصلی به سه زیر گروه فرعی تقسیم شدند. زیر گروه اول هیچ ماده‌ای دریافت نکرد (RA) و زیر گروه‌های دوم و سوم ساعت قبل از قرارگیری در جعبه اکسیژن به ترتیب سالین (HO-S) و RA-S و دی‌متیل تیواوره (HO-MT) و RA-MT (RA-MT) دریافت کردند. رت‌ها ۲۴ ساعت بعد در معرض جراحی ایسکمی مدل انسداد شریان میانی مغزی قرار گرفتند. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی نوبت به ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد رسید. آن‌گاه رفتارهای شاخص نقص نورولوژیک و حجم سکته مغزی بررسی شدند.

نتایج: میانگین امتیازهای نقص نورولوژیک در گروه RA، HO-S، HO-MT، RA-S، RA-MT، HO و HO به ترتیب ۱/۸۵، ۱/۷۱، ۲/۴۲، ۰/۴۲، ۰/۵۷ و ۰/۵۷ بود. همچنین حجم سکته در گروه کترل نشان می‌دهد که کاهش معنی‌دار حجم سکته با پیش‌شرطی‌سازی هایپرکسی نورموباریک رخ می‌دهد در حالی که با مصرف دی‌متیل تیواوره این اثر تا حد زیادی از بین می‌رود.

نتیجه‌گیری: حفاظت عصبی بعد از تیمار با هایپرکسی نورموباریک به طور متناوب به مقدار زیادی به واسطه رادیکال‌های اکسیژن صورت می‌گیرد.

کلیدواژگان: حفاظت عصبی، سکته مغزی، هایپرکسی نورموباریک، نقص‌های نورولوژیک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن

### ۱- مقدمه

تحریکات آسیب‌رسان در دوزهای پایین و کم، البته زیر آستانه آسیب‌رسان به سلول، پاسخ سازشی القا می‌کند که مغز

\*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، کدپستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳  
Email: bigdelimohammadreza@yahoo.com

(Peroxygeneration) و به طور مؤثرتری HO مغز را در برابر ایسکمی دائمی کوتکس محافظت می‌کند. نتایج همچنین نشان می‌دهند که تیمار با HO مؤثرتر از پیش درمان با هایپرکسی نورموباریک (Normobaric Hyperoxia) در ایسکمی آزمایشی موقتی است و داده‌های حاصل از حجم سکته و نقص‌های عملکردی گویای این مطلب است. پیش‌تیمار با هایپرکسی، از میزان حجم سکته مغزی و مرگ سلولی با مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (Apoptosis) در مراحل اولیه و تأخیری می‌کاهد [۸]. یوان (Yuan) و همکاران نشان دادند که تیمار با اکسیژن ۹۵ درصد نورموباریک تولید نیتریک اکساید پس از ایسکمی مغزی را به تأخیر انداخته و کاهش می‌دهد. با توجه به مطالعات اخیر، حمله ایسکمی موقت که به عنوان پنومبرای ایسکمی (Ischemic Penumbra) (مطرح می‌شود)، یک هدف ایده‌آل برای درمان از طریق هایپرکسی نورموباریک است [۹]؛ بنابراین شرایط اکسیداتیو و رادیکال‌های اکسیژن نقش مهمی در پیش‌شرطی‌سازی مغز ایفا می‌کند.

هدف این پژوهش بررسی نقش اکسیژن‌های رادیکالی در پدیده حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورموباریک متناوب (Intermittent HO: InHO) است.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۱-۱- طراحی آزمایش

در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۶۱ رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ الی ۳۵۰ گرم در دوره دوازده ساعته تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سلسیوس در مدت مطالعه نگهداری شدند. این تحقیق در بهار و تابستان ۱۳۸۹ در آزمایشگاه تحقیقات فیزیولوژی اعصاب و قلب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. رتها در دو گروه اصلی آزمایشی (هریک به تعداد ۲۱ رت) به مدت ۶ روز در معرض ۴ ساعت اکسیژن ۹۰ درصد (HO) و گروه اصلی کنترل در معرض اکسیژن اتاق ۲۱ درصد در فشار ۱ اتمسفر (RA) داخل جعبه مخصوص قرار می‌گرفتند. سپس هر گروه اصلی به سه زیرگروه فرعی شامل

را در برابر استرس‌های دیگر حاصل از همین تحریکات آسیب‌رسان (تحمل: Tolerance) یا دیگر تحریکات آسیب‌رسان (تحمل متقابل: Cross Tolerance) حفاظت می‌کند [۱]. تحمل به ایسکمی (Ischemic Tolerance) یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های درون‌زاد مسئول افزایش تحمل بافت مغز در برابر آسیب‌های مغزی بعد از سکته مغزی است. ایسکمی مغزی موجب رها شدن بیش از حد اسید‌آمینه‌های تحریکی، فعال شدن گیرنده‌های آن‌ها و در نتیجه ورود کاسیم به درون سلول، اختلالات الکتروفیزیولوژیکی و متابولیکی، پراکسیداسیون لیپید و سایر فرایندهای اکسیداتیو می‌شود [۲]. ایسکمی- خونرسانی مجدد، فرایندی به نام استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress) را به راه می‌اندازد که خود آن آسیب ایسکمی را تشديد می‌کند [۳]. استرس اکسیداتیو می‌تواند موجب تشكیل نیتریک اکسید و سوپر اکسید شود که آشفتگی در تولید یا متابولیسم هریک از این دو می‌تواند عوارض آسیب‌شناصی داشته باشد [۴]. به مقاومت در مقابل آسیب ایسکمی، تحمل به ایسکمی می‌گویند که می‌توان آن را در اندام‌هایی چون قلب، کله، کبد، ماهیچه اسکلتی، روده کوچک، شش و همچنین مغز به وجود آورد [۱].

رادیکال‌های آزاد اکسیژنی که توسط اکسیژن هایپرباریک (Hyperbaric Oxygen: HO) تولید می‌شود به عنوان آغازگرهای مکانیسم القای حفاظت عصبی عمل می‌کند، فرایند مزبور در نورون‌های هیپوکامپ (Hippocampus) جریل‌ها (Gerbils) شناخته شده است [۵]. وادا (Wada) و همکارانش ثابت کردند که استفاده مکرر از HO، مقاومت را در برابر آسیب ایسکمی بعدی در نورون‌های CA1 هیپوکامپ جریل القا می‌کند و مقاومت در برابر آسیب ایسکمی نورونی با پیش‌تیمار مکرر هایپرکسی هایپرباریک (Hyperbaric Hyperoxia) احتمالاً از طریق القای ستز HSP72 است. HO حفاظت عصبی در مقابل آسیب ایسکمی مغزی به وجود می‌آورد [۶].

پیش‌شرطی‌سازی با اکسیژن پیوسته، القاگر حفاظت عصبی در مغز رت از طریق شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد اکسیژنی است [۷]. پراکسید اکسیژن کردن نورموباریک (Normobaric

(Longa) و همکارانش انجام شد [۱۰]. به طور خلاصه تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون از طریق تنہ ECA (External Carotid Artery) وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به ACA (Anterior Cerebral Artery) از میان (Internal Carotid Artery) ICA با پتربیگوپالاتین (Pterygopalatine) بسته ادامه داده شد. در اثر تماس نخ بخیه (Middle MCA) و ACA جریان خون از هر طرف به Cerebral Artery بسته شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت و در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنہ ECA مشخص شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. دمای بدن از طریق رکشوم (Rectum) اندازه‌گیری شد و در حدود ۳۷ درجه سلسیوس حفظ شد.

#### ۴-۱- ارزیابی رفتاری حاصل از سکته

معاینه‌های نورولوژیک بعد از ۲۴ ساعت از خون‌رسانی مجدد انجام شد. از شروع انسداد تا قربانی شدن حیوان مراقبت‌های ویژه انجام شد. یافته‌های نورولوژیکی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شد: شماره صفر (۰) هیچ گونه عارضه نورولوژیک نشان نمی‌دهد؛ شماره یک (ناراسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی) که یک نقص نورولوژیک کاتونی خفیف در نظر گرفته می‌شود. شماره دو (به چپ چرخیدن) نقص نورولوژیک کاتونی متوسط؛ شماره سه (افتادن سمت چپ) نقص کاتونی شدید؛ رت‌های شماره ۴ به طور خوب به خودی نمی‌توانند راه بروند و سطح هوشیاری پایین دارند و رت‌هایی که طی ۲۴ ساعت بعد جراحی می‌میرند در صورتی که بعد از رنگ‌آمیزی بخش وسیعی از مغزشان آسیب دیده باشد و مرگ منحصر به سکته مغزی باشد، به آن‌ها شماره ۵ داده می‌شود [۱۱].

#### ۴-۲- ارزیابی حجم آسیب بافتی ناشی از سکته مغزی

چون رت‌ها معمولاً بعد از ۷۲ ساعت از شروع انسداد می‌میرند، بعد از ۲۴ ساعت ارزیابی رفتاری انجام شد. مغز را

زیرگروه اول، دوم و سوم (هریک به تعداد ۷ رت) تقسیم شدند. هر دو گروه اصلی قبل از قرارگیری در جعبه اکسیژن به ترتیب نیم ساعت قبل از هر بار تیمار هیچ ماده (RA و HO)، سالین (Saline) (HO-S و RA-S) (Merck) با دوز ۵ میلی‌لیتر (Dimethylthiourea) به ازای هر کیلوگرم، و دی‌متیل تیواوره (HO-MT و RA-MT) (Merck) با دوز ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به‌منظور ارزیابی نقش رادیکال‌های اکسیژن دریافت کردند. سپس بعد از ۲۴ ساعت به‌منظور ایجاد ادم مغزی در معرض جراحی ایسکمی مدل انسداد شریان میانی مغزی (Middle Cerebral Artery Occlusion: MCAO) قرار گرفتند. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی نوبت به ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد رسید. آن‌گاه امتیازهای نقص نورولوژیک (Neurologic Deficit Score: NDS) و حجم آسیب مغزی بررسی شد.

#### ۴-۳- جعبه هایپرکسی

تعداد ۷ رت در داخل یک جعبه که تمامی درزهای آن به طور کامل گرفته شده در ابعاد  $65 \times 45 \times 35$  سانتی‌متر با دو مجرای ورودی و خروجی هوا قرار گرفت. ماده سودا لایم (Soda Lime) (جادب دی اکسید کربن) در داخل جعبه قرار گرفت تا دی اکسید کربن تولیدی را جذب کند و احتباس دی اکسید کربن در جعبه اکسیژن رخ ندهد. بدین ترتیب، امکان تغییر غلظت گاز داخل جعبه به حداقل می‌رسد. اکسیژن خالص (۹۰ درصد) یا هوای اتاق به میزان ۵ لیتر در دقیقه برای تیمار حیوانات به جعبه هوا متصل شد. توسط اکسیژن‌متر که دارای الکترود حسگر اکسیژن است، میزان غلظت اکسیژن و همچنین دما اندازه‌گیری شد.

#### MCAO -۳-۲

رت‌ها بعد از توزین، با داروی کلرات هیدرات (Merck آلمان) به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش شدند. جراحی مدل‌سازی MCAO مطابق دستورالعمل لونگا

فرستاده شد. مقدار پایه جریان خون در وضعیت پایدار و سپس بعد از فرستادن نخ به داخل رگ اندازه‌گیری شد و مقدار آن به صورت درصدی از مقدار پایه بیان شد. جریان سنجی ۳۰ دقیقه قبل از شروع ۶۰ دقیقه ایسکمی و ۳۰ دقیقه بعد از پایان ایسکمی ادامه داشت [۱۳].

## ۷-۲- تجزیه و تحلیل آماری

میزان حجم آسیب بافتی آزمون آنوفوای یکسویه NDS (one-way ANOVA) و با استفاده از آزمون منویتنی U (Mann-Whitney U) تجزیه و تحلیل شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean $\pm$ SEM) نمایش داده شد.  $P<0.05$  از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

## ۳- نتایج

### ۱-۳- پارامترهای شرایط آزمایش

جدول ۱ محتوی اکسیژن داخل جعبه اکسیژن را در شرایط هایپرکسی و نورموکسی نورموباریک (Normobaric hypoxic) نشان می‌دهد. بر اساس ارزیابی‌های آزمایش گازهای خون شریانی (Arterial Blood Gases; ABG)، فشار اکسیژن شریانی شریانی در شرایط هایپرکسی بسیار بالاتر از فشار اکسیژن شریانی در شرایط نورموکسی است. میزان rCBF نیز به واسطه ارسال نخ به داخل شریان مرکزی مغز تا ۲۳ درصد کاهش می‌یافتد که نشان دهنده انسداد شریان مرکزی مغز است (شکل ۱).

به سرعت خارج نموده و آن را در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه در سالین سرد قرار داده شد. آن‌گاه مغزهای مورد نظر رت‌ها را در ماتریکس مغز قرار داده و به طور کرونال (Coronal) به مقاطع ۲ میلی‌متر برش داده شد. این مغزها به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۲ درصد ۲، ۳، ۵، تری فنیل تترازولیوم کلراید (2,3,5-Triphenyl Tetrazolum Chloride: TTC) در دمای ۳۷ درجه سلسیوس برای رنگ‌آمیزی حیاتی انکوبه شد. سپس از برش‌ها با استفاده از دوربین دیجیتال (DSC-W210) قابل اتصال به کامپیوتر عکس‌برداری شد. آن‌گاه مساحت ناحیه آسیب بافتی (مناطقی که رنگ نمی‌گرفت) هر برش با استفاده از نرم‌افزار Image Tool UTHSCSA مساحت‌های مذکور در ضخامت ۲ میلی‌متر و جمع اعداد حاصل از ۸ برش حجم ناحیه آسیب بافتی محاسبه شد [۱۲].

### ۶- جریان سنجی لیزردالپلر (Laser Doppler)

جریان‌سنج لیزر (MBF3D, Moor instrument, Axminster, UK) برای ثبت جریان خون منطقه‌ای (Regional Cerebral Blood Flow: rCBF) استفاده شد. پرورب (Probe) جریان‌سنج لیزردالپلر در سطح مغز قرار داده شد. با استفاده از دستگاه استیوتکس (ActiveX) و مته دندانپیشکی با سرعت پایین، سوراخی به قطر ۲ میلی‌متر در بالای جمجمه به نقشه ۱ میلی‌متر خلفی و ۵ میلی‌متر جانبی از نقطه برگما (Bregma) در سمت راست ایجاد شد. سوزن پرورب به داخل این سوراخ برده شد و در بالای سخت شامه که رگ خونی دیده می‌شد

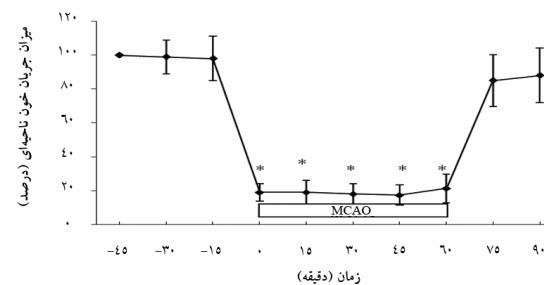
جدول ۱ نتایج اندازه‌گیری ABG و فرکانس تنفس در پایان هر پیش‌تیمار

گروه‌های آزمایشی	فشار $O_2$ (میلی‌متر جیوه)	فشار $CO_2$ (میلی‌متر جیوه)	pH	سرعت تنفس (واحد)
RA	۹۳ $\pm$ ۳/۵۴	۴۰ $\pm$ ۱/۰۱	۷/۴۴ $\pm$ ۰/۰۴	۱/۴۳ $\pm$ ۰/۰۶
HO	۳۵۳ $\pm$ ۱۰/۳۲	۴۰/۱ $\pm$ ۰/۹۲	۷/۳۸ $\pm$ ۰/۰۱	۱/۳ $\pm$ ۰/۰۹
RA-S	۹۸ $\pm$ ۲/۹	۳۹ $\pm$ ۱/۳	۷/۴ $\pm$ ۰/۰۲	۱/۵ $\pm$ ۰/۰۹
HO-S	۳۶۴ $\pm$ ۱۱/۲۱	۴۰/۱ $\pm$ ۰/۸۶	۷/۴ $\pm$ ۰/۰۱	۱/۲۹ $\pm$ ۰/۰۶
RA-MT	۹۵ $\pm$ ۳/۰۶	۴۰ $\pm$ ۰/۹	۷/۴ $\pm$ ۰/۰۳	۱/۵۱ $\pm$ ۰/۰۷
HO-MT	۳۷۱ $\pm$ ۱۲/۰۱	۴۰/۴ $\pm$ ۰/۷۲	۷/۳۹ $\pm$ ۰/۰۱	۱/۳۴ $\pm$ ۰/۰۸

### ۲-۳- آثار NDS بر InHO

میانه NDS به واسطه قرارگیری در معرض هایپرکسی نورموباریک به طور قابل ملاحظه کاهش می‌یابد، در حالی که در صورت استفاده از جاذبهای اکسیژن رادیکالی قبل از هایپرکسی، آثار حفاظت عصبی تا حد زیادی کاهش می‌یابد.

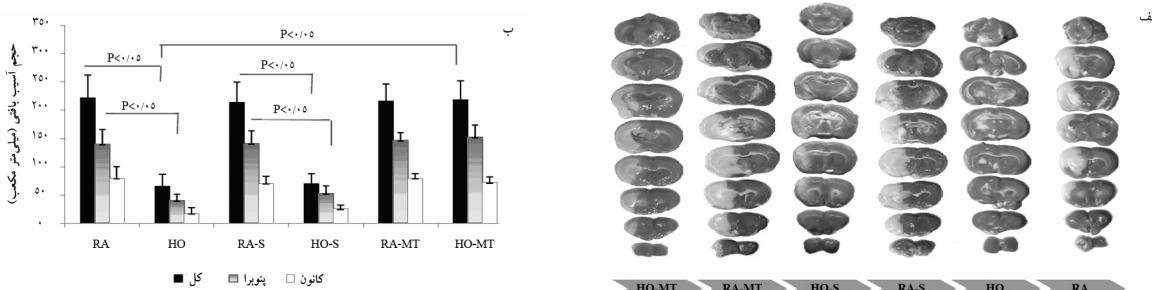
میانه NDS در گروه‌های هایپرکسی نورموباریک با و بدون سالین و دی متیل تیواوره و نورموکسی نورموباریک با و بدون سالین و دی متیل تیواوره در جدول ۲ نشان داده شده است.



شکل ۱ منحنی تغییرات جریان خون منطقه‌ای قشر مغز (rCBF) قبل، حین، و بعد از ایسکمی

جدول ۲ توزیع تعداد NDS در هر گروه آزمایشی

شماره	گروه‌های آزمایشی	تعداد	تعداد					تحليل آماری	میانگین	تعداد کل
			۵	۴	۳	۲	۱			
۱	RA	۰	۰	۱	۴	۲	۰	۲-۱ معنی دار	۱/۸۵	۷
۲	HO	۰	۰	۰	۱	۲	۴	۱-۴ معنی دار	۰/۵۷	۷
۳	RA-S	۱	۰	۱	۴	۱	۰	۴-۲ بدون معنی	۲/۴۲	۷
۴	HO-S	۰	۰	۰	۰	۳	۴	۶-۲ معنی دار	۰/۴۲	۷
۵	RA-MT	۱	۳	۳	۰	۰	۰	۵-۳ بدون معنی	۱/۷۱	۷
۶	HO-MT	۱	۳	۱	۱	۱	۱	۶-۴ معنی دار	۲/۱۴	۷



شکل ۲ مقایسه اثر هایپرکسی نورموباریک متناسب بر حجم آسیب بافتی؛ (الف) رنگآمیزی برش‌های مغزی تبییک که نشانگر نواحی سکنه (سفید) و نواحی سالم در گروه‌های آزمایشی مختلف است. (ب) مقایسه مساحت کل، کانون و پنوبرا در گروه‌های مختلف

بدون سالین و دی متیل تیواوره از نظرآماری معنی دار است. تفاوت گروه‌های مذکور نسبت به گروه دست نخورده نورموکسی نورموباریک نیز معنی دار است. کاهش حجم آسیب بافتی در برش‌های مغزی شکل ۲ نشان داده شده است که اثر

### ۳-۳- آثار InHO بر حجم آسیب بافتی

شکل ۲ نشان می‌دهد که هایپرکسی نورموباریک در مقایسه با نورموکسی نورموباریک (RA) باعث کاهش حجم آسیب بافتی می‌شود. تفاوت گروه‌های هایپرکسی نورموباریک با و

نیز دارد که می‌تواند به واسطه آن‌ها تحمل به ایسکمی را در مغز رت تقویت نماید. این آثار عبارتند از: ۱) هایپرکسی می‌تواند باعث رگزابی و افزایش تراکم عروق در واحد حجم شود. ۲) هایپرکسی می‌تواند باعث انسداد مولکول چسبان بین سلولی (Intercellular Adhesion Molecule-1: ICAM-1) تجمع نوتروفیل‌ها شود. بنابراین هایپرکسی می‌تواند تجمع نوتروفیل‌ها را کاهش دهد و از آسیب مغزی بکاهد [۱۵]. وادا و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پروتئین ۲ (B-cell lymphoma 2) (Bcl-2) که به عنوان مهارکننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی عمل می‌کند، بعد از قرار گرفتن مکرر در معرض هایپرکسی افزایش می‌یابد و باعث افزایش توان زیستی نورونی می‌شود [۱۶]. از طرف دیگر، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) با کاهش بیان فاکتور القایی هیپوکسی (Hypoxia induce factor-1 $\alpha$ : HIF- $\alpha$ ) ارتباط دارد که گفته می‌شود عملکرد سد خونی مغزی را از طریق کاهش فاکتور رشد عروقی بهبود می‌بخشد. علاوه بر این؛ رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌توانند با افزایش TNF- $\alpha$  از طریق گیرنده TNF- $\alpha$  باعث بروز پدیده تحمل به ایسکمی شود [۱۴].

نتیجه‌گیری، نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هایپرکسی نورموباریک از طریق ایجاد اکسیژن‌های رادیکالی موجب بروز پدیده تحمل به ایسکمی می‌شوند. بنابراین استفاده از هایپرکسی نورموباریک یا طراحی موادی که قادر به تقلید از آثار هایپرکسی نورموباریک در افزایش متعارف رادیکال‌های اکسیژن باشد، روش و استراتژی جدیدی در پیدایش داروها به وجود خواهد آورد که در به حداقل رساندن آسیب‌های نورونی طی ایسکمی مغزی یا حین پیشروی بیماری‌های مزمن تحلیل عصبی درگیر با اثر سمی ناشی از تحریک کمک خواهد کرد.

## ۵- تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی با پشتیبانی مالی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است.

پدیده تحمل به ایسکمی حاصل از هایپرکسی را اثبات می‌کند و با یافته‌های نقص‌های نوروولوژیک همخوانی دارد.

## ۶- بحث

مدل MCAO (انسداد شریان مرکزی مغز) به واسطه نخ بخیه ایجاد می‌شود که یک مدل مطمئن و قابل تکرار در مدل‌های حیوانی سکته مغزی است [۱۰]. دمای بدن، گازهای خون، ضربان قلب و فرکانس تنفس همگی طی آزمایش در محدوده طبیعی قرار داشتند. البته، در گروه‌های هایپرکسی به علت غلظت بالای اکسیژن، محتوى اکسیژن افزایش و فرکانس تنفس کاهش می‌یافتد.

براساس نتایج این مطالعه InHO میزان NDS و حجم آسیب مغزی حاصل از سکته مغزی را به طور معنی‌دار کاهش می‌دهد. این نتیجه در حالی است که اگر از دی متیل تیواوره به عنوان جاذب رادیکال‌های اکسیژن استفاده شود آثار حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورموباریک تا حد زیادی از بین می‌رود.

نتایج این پژوهش با سایر مطالعه‌ها در زمینه تحمل به ایسکمی که در مقدمه اشاره شد، مطابقت دارد [۳-۱]. تحمل به ایسکمی در بافت‌های مغزی مورد آزمایش براساس مدت زمان و مقدار غلظت اکسیژن متفاوت بوده است. بنابراین کمیت و کیفیت تجویز اکسیژن در القای تحمل به ایسکمی عوارض جانبی و مسمومیت‌های آن در بدن اهمیت دارد [۱۴].

پیش‌شرطی سازی می‌تواند مغز را در برابر آسیب حفاظت کند چه یکباره بعد از تحریک (پیش‌شرطی سازی کلاسیک، سریع یا زود هنگام) یا پس از یک تأخیر ۱ تا ۳ روزه (پیش‌شرطی سازی تأخیری) که حفاظت وابسته به سنتز پروتئین را القا کند [۱۴]. اغلب موارد (ولی نه همیشه) مایین پیش‌شرطی سازی زودهنگام و تأخیری، محرک یک پنچره زمانی حفاظت نشده را به جای می‌گذارد.

اگرچه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هایپرکسی در مغز رت به واسطه کاهش حجم آسیب بافتی و NDS حفاظت عصبی را القا می‌کند، اما هایپرکسی آثار دیگری (Neuroprotection)

**۶- منابع**

- [1] Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Rasulian B, Heidarianpour A, Khoshbaten A. Prolonged and intermittent normobaric hyperoxia induce different degrees of ischemic tolerance in rat brain tissue. *Brain Res* 2007; 1152: 228-33.
- [2] Pradillo JM, Hurtado O, Romera C, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, Alonso-Escalon D, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. TNFR1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after in vivo cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience* 2006; 138(4): 1171-8.
- [3] Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; 79(4): 1431-568.
- [4] Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207(Pt 8): 3221-31.
- [5] Ohtsuki T, Kitagawa K, Yamagata K, Mandai K, Mabuchi T, Matsushita K, Yanagihara T, Matsumoto M. Induction of cyclooxygenase-2 mRNA in gerbil hippocampal neurons after transient forebrain ischemia. *Brain Res* 1996; 736(1-2): 353-6.
- [6] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Nawashiro H, Shima K. Preferential with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 2002; 49: 160-7.
- [7] Zhang X, Xiong L, Hu W, Zheng Y, Zhu Z, Liu Y, Chen S, Wang X. Preconditioning with prolonged oxygen exposure induces ischemic tolerance in the brain via oxygen free radical formation. *Can J Anaesth* 2004; 51(3): 258-63.
- [8] Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghai H, Valen G, Khoshbaten A. Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2): 233-40.
- [9] Yuan Z, Liu W, Liu B, Schnell A, Liu KJ. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. *Brain Res* 2010; 1352: 248-54.
- [10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 1989; 20(1): 84-91.
- [11] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17(3): 472-6.
- [12] Swanson RA, Morton MT, Tsao-Wu G, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(2): 290-3.
- [13] Chen SH, Cheung RT. Peripheral and central administration of neuropeptide Y in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model reduces cerebral blood flow and increases infarct volume. *Brain Res* 2002; 927(2): 138-43.
- [14] Bigdeli MR. Neuroprotection caused by hyperoxia preconditioning in animal stroke models. *The ScientificWorldJournal* 2011; 11: 403-21.

- [15] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(5): 554-71.
- [16] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Yano A, Tsuzuki N, Nawashiro H, Shima K. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 285-90.