پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۷، صفحات ۹۵ تا ۱۰۳

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی آستانه ایجاد تحمل به ایسکمی مغزی به واسطه هیپرکسی نورموباریک در مدل موش صحرایی سکته مغزی

محمدرضا بیگدلی *

* گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *هیپرکسی نورموباریک (HO) متناوب و پیوسته باعث ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی به منظور کاهش آسیب‌های مغزی خاص از ایسکمی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی آستانه ایجاد تحمل به ایسکمی مغزی به واسطه هیپرکسی نورموباریک در مدل موش صحرایی سکته مغزی است.*

روش بررسی: *موش‌های صحرایی به دو دسته و هر دسته به چهار گروه آزمایش ۲۱ تایی تقسیم شدند. در دسته اول، گروه ها به ترتیب ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت در معرض اکسیژن ۹۵ درصد قرار گرفتند. دسته دوم در چهار گروه به عنوان گروه‌های شاهد همانند دسته اول اما در معرض اکسیژن ۲۱ درصد به نام نورموکسی نورموباریک (RA) قرار گرفتند. هر گروه به سه زیر گروه، هر یک حاوی ۷ حیوان تقسیم شدند و ۲۴ ساعت بعد از پیش درمان به مدت ۶۰ دقیقه دچار انسداد شریان مرکزی مغزی (MCAO) شدند. سه زیر گروه مذکور بعد از ۲۴ ساعت برقراری جریان خون مجدد بعد از MCAO از نظر میزان نقص نورولوژیک (NDS)، حجم سکته مغزی، محتوای آب مغزی، و نفوذپذیری سدخونی – مغزی بررسی شدند.*

یافته‌ها: *پیش شرطی سازی با ۱۶ و ۲۴ ساعت HO باعث کاهش میزان نقص نورولوژیک و حجم سکته مغزی شد، در حالی با ۴ و ۸ ساعت HO تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد. پیش شرطی سازی با ۲۴ ساعت HO باعث کاهش میزان خروج اوانس آبی از عروق مغز شد. پیش شرطی سازی با ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت HO باعث کاهش معنی‌دار محتوای آب مغز نشد.*

نتیجه‌گیری: *اگر چه مطالعات بیشتری برای وضوح مکانیسم‌های تحمل به ایسکمی لازم است، اما مدت زمان لازم HO برای ایجاد حداقل پدیده تحمل به ایسکمی ۱۶ ساعت است و در ۲۴ ساعت کامل می‌شود.*

واژگان کلیدی: *هیپرکسی نورموباریک، تحمل به ایسکمی مغزی، سکته مغزی، حفاظت عصبی، محتوای آب مغز، نفوذپذیری سد خونی – مغزی.*

مقدمه

پیش شرطی سازی به ایسکمی (Ischemic Preconditioning= IPC) پدیده‌ای درون‌زاد است که تحمل به ایسکمی را در اندام‌های مختلف مانند قلب، کلیه و مغز القا می‌کند. اولین بار کیتاگاوا در سال ۱۹۹۰ دریافت که موش‌های صحرایی که تحت ۵ دقیقه ایسکمی کلی مغزی زیر کشنده (Sublethal) قرار می‌گیرند، کاهش مرگ سلولی CA1 در هیپوکامپ را به نمایش می‌گذارند (۱). پدیده IPC به طور مشابه توسط راوال در برش‌های مغزی و رومرا در محیط کشت عصبی نشان داده شده است (۲، ۳). همچنین IPC به واسطه عوامل مختلفی نظیر تشنج، آنوکسی، گرما، استرس اکسیداتیو، مصرف خوراکی اسیدهای چرب واجد چند ناحیه غیراشباع و

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم زیستی، دکتر محمدرضا بیگدلی
(**email:** hammadreyabigdelimo@ yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۵
تخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۳/۵

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

مهار فسفوریلاسیون اکسیداتیو نیز به وجود می‌آید (۱۲-۴). اکثر عوامل فوق به علت آثار جانبی و سمی فاقد پتانسیل پیاده‌سازی بالینی هستند. به همین دلیل استفاده از عوامل غیر فارماکولوژیکی مفید به نظر می‌رسد. یکی از این عوامل غیر فارماکولوژیکی هیپرکسی هیپرباریک است که آثار هیپرکسی آن در هیپوکامپ موش صحرایی و طناب نخایی خرگوش گزارش شده است (۱۶-۱۳). اخیرا حفاظت‌های عصبی مشابه به صورت نورموباریک هیپرکسی (HO) گزارش شده است (۱۶، ۱۷). گرچه همه آنها به آزادسازی رادیکال‌های اکسیژن و هیدروکسیل اتفاق نظر دارند، اما هنوز آستانه ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی به واسطه هیپرکسی نورموباریک گزارش نشده است. البته اثبات شده که قرار گرفتن پیوسته طولانی مدت (۲۴ ساعت) در معرض اکسیژن آثار سمی فراوانی دارد (۱۲). از طرف دیگر آثار قابل توجه و غیرقابل انکار هیپرکسی نورموباریک (۱۸-۱۶). با توجه به اهمیت تعیین آستانه ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی و افق درمان سکته‌های مغزی ضرورت این طرح دو چندان می‌شود. بنابراین، با توجه به اهمیت تعیین آستانه ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی به واسطه هیپرکسی نورموباریک، این مطالعه با هدف تعیین آستانه ایجاد تحمل به ایسکمی مغزی به واسطه هیپرکسی نورموباریک در مدل موش صحرایی سکته مغزی و آثار پیش درمان هیپرکسی نوموباریک بر میزان نقص نورولوژیک، حجم سکته مغزی، نفوذپذیری سدخونی – مغزی، و محتوای آب مغز طراحی شد.

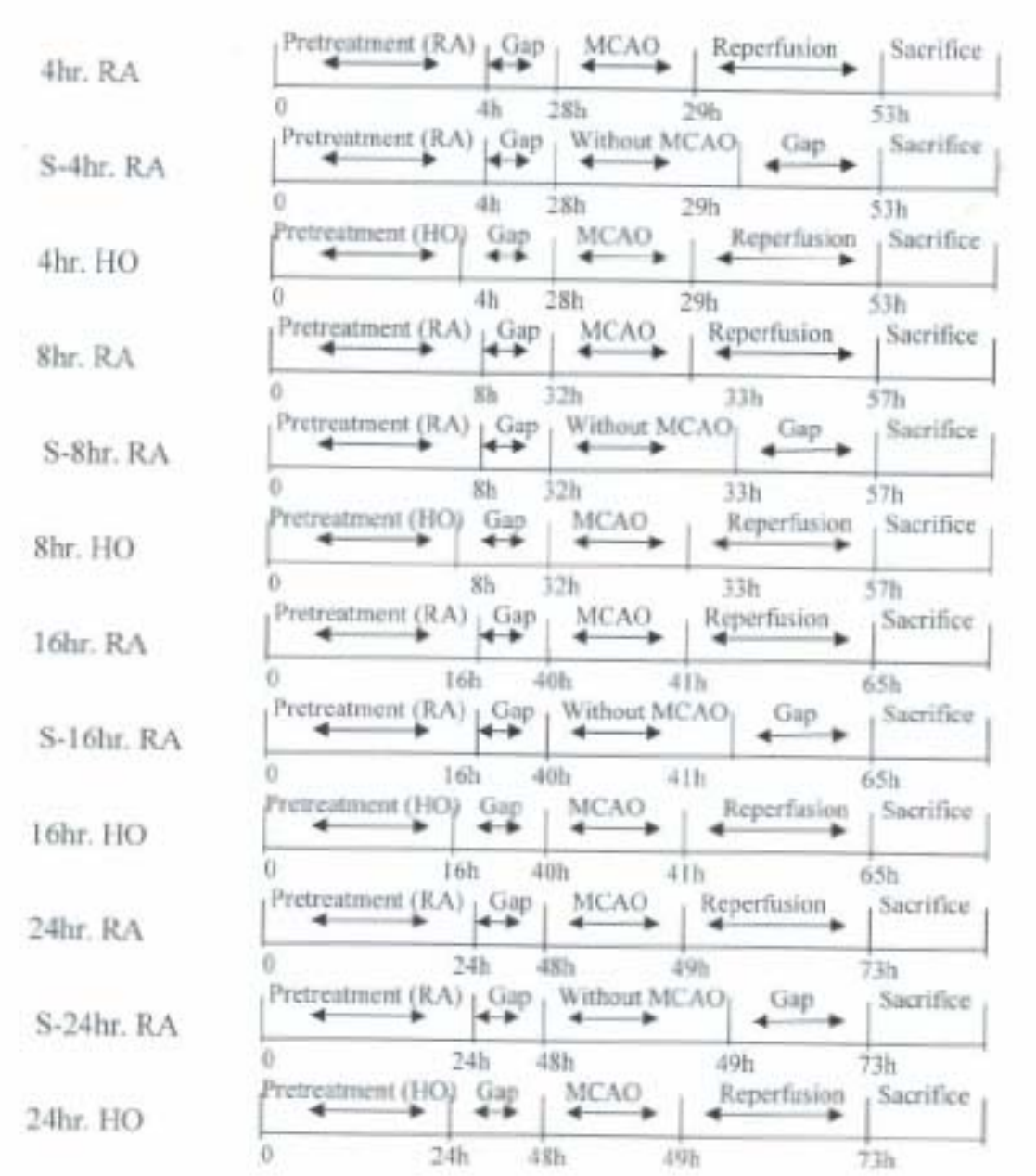
مواد و روشها

۱۶۸ سر موش صحرایی اسپیراگو – دالی با وزن ۳۵۰- ۲۵۰ گرم به طور تصادفی به دو دسته و هر دسته به چهار گروه ۲۱ تایی تقسیم شدند. چهار گروه اول در درون جعبه اکسیژن با غلظت بالای ۹۰ درصد تحت عنوان شرایط هیپرکسی قرار گرفتند. از این چهار گروه، گروه اول به مدت ۴ ساعت، گروه دوم به مدت ۸ ساعت، گروه سوم به مدت ۱۶ ساعت و گروه چهارم به مدت ۲۴ ساعت به صورت پیوسته در معرض اکسیژن بالای ۹۰ درصد (هیپرکسی نورموباریک؛ HO) قرار گرفتند (گروه‌های 4HO, 8HO, 16HO, 24HO). چهار گروه دوم وضعیت مشابه با چهار گروه اول داشتند، با این تفاوت که به مدت ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت صورت پیوسته در معرض اکسیژن ۲۱ درصد (هوای اتاق؛ RA) قرار گرفتند (گروه‌های 4RA, 8RA, 16RA, 24RA). حیوان‌ها سپس به مدت ۲۴ ساعت در هوای اتاق (۲۱ درصد اکسیژن) قرار گرفتند. آنگاه همه آنها به مدت ۶۰ دقیقه تحت جراحی انسداد شریان مرکزی (Middle cerebral artery occlusion= MCAO) قرار گرفتند. سپس حیوانات به سه زیرگروه (هر یک حاوی ۷ سر حیوان) تقسیم شدند: زیر گروه اول برای بررسی حجم سکته مغزی؛ زیر گروه دوم برای بررسی میزان نفوذپذیری سد خونی – مغزی و زیر گروه سوم برای بررسی محتوای آب مغز موش‌های صحرایی. ۲۴ ساعت بعد از MCAO موش‌های صحرایی از لحاظ نقص‌های حرکتی نورولوژیک مورد مطالعه قرار گرفتند. علاوه بر این، چهار گروه دیگر بدون هیچ گونه انسدادی در شریان مرکزی مغز (MCAO) به عنوان گروه‌های شم در مسیر پروتکل آزمایشی هیپرکسی نورموباریک قرار گرفتند. در گروه‌های شم میزان ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی – مغزی مورد سنجش قرار گرفت. شروع قرارگیری موش‌ها صحرایی در معرض اکسیژن ۲۱ درصد و ۹۵ درصد در هر دو گروه در ساعت ۹ صبح بود (شکل ۱).

۹ موش صحرایی در یک جعبه در ابعاد (۶۵ ×۳۵ ×۳۰) با دو مجرای ورودی و خروجی که تمامی درزهای آن به طور کامل گرفته شده بود، قرار گرفتند. ماده‌ای بنام سودالیم (جاذب دی‌اکسید کربن) در زیر جعبه قرار می‌گرفت تا دی‌اکسید کربن تولیدی را جذب کند، یا میزان ورودی و خروجی گاز را طبق محاسبات ریاضی چنان تنظیم می‌کردیم که احتباس دی‌اکسید کربن تولیدی در جعبه اکسیژن رخ ندهد. بدین ترتیب، امکان تغییر غلظت گاز داخل جعبه به حداقل می‌رسید. اکسیژن خالص (F_IO_2=0.95) یا هوای اتاق در میزان ۳ لیتر در دقیقه برای تیمار جانوان به جعبه حاوی موش‌ها صحرایی متصل می‌شد. برای افزایش دقت آزمایش یک الکترود سنجش اکسیژن نیز در داخل جعبه تعبیه می‌شد تا غلظت اکسیژن داخل جعبه را اندازه‌گیری کند. آزمایش ABG (Arterial blood gases) در پایان هر دو آزمایش صورت گرفت.

برای ایجاد مدل سکته مغزی (انسداد شریان مرکزی مغز)، موش‌های صحرایی نر بالغ اسپراگ – دالی با وزن ۳۵۰ – ۲۵۰ با داروی کلرال هیدرات با غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن از طریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند. تحت عمل جراحی میکروسکوپی، شکافی در خط میانی گردن ایجاد شد تا شریان مشترک کاروتید (Common carotid artery= CCA) راست نمایان شود. این قسمت بین عضلات دی‌گاستریک و استرنوماستوئید قرار دارد و عضله اموهیوئید را تقسیم می‌کند. شریان پس سری که از شریان کاروتید خارجی (External carotid artery= ECA) منشعب می‌شود، جدا شده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]



شکل ۱- تصویر شماتیک گروه های آزمایشی.

4hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۸ ساعت ، 16hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۱۶ ساعت ،
24hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۲۴ ساعت؛ 4hr RA: نورموکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr RA: نورموکسی نورموباریک ۸ ساعت ،
16hr RA: نورموکسی نورموباریک ۱۶ ساعت و 24hr RA: نورموکسی نورموباریک ۲۴ ساعت

و بسته شد. سپس شریان فوقانی تیروئید و شریان صعودی حلقی نیز جدا شده و بسته شد. آنگاه ECA در ناحیه انتهایی جدا و در طول شاخه‌های شریانی ماگزیلاری و لینگوال انتهایی بسته شد. سپس، شریان کاروتید داخلی (Internal carotid artery= ICA) به دقت از عصب مجاور جدا شد. تشریح بعدی شناسایی انسای (Ansa) عصب زبانی حلقی در خاستگاه شریان پتریگوپالتین بود. در این بخش شاخه مستقیم پشتی خارج جمجمه‌ای ICA با نخ بخیه نایلون نزدیک به خاستگاهش گره زده شد. بدین ترتیب، ICA تنها شاخه خارج جمجه‌ای باقیمانده CCA می‌باشد. سپس، نخ بخیه سیلک به طور سست پیرامون کنده ECA گره زده شد و یک کلیپ انحنایی زیر عروق هم در CCA و هم در ICA نزدیک

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

خاستگاه ECA قرار داده شد. یک نخ بخیه تک فیلامتی ۰-۳ به طول ۵ سانتی‌متر، که نوک آن با گرم کردن توسط شعله گرد شده بود به داخل لومن ECA از طریق شاخه انتهایی ECA فرستاده شد. نخ بخیه سیلک پیرامون کنده ECA به طور محکم از طریق نخ بخیه نایلون داخل لومینال برای جلوگیری از خونریزی قرار داده شد و کلیپ (گیره) ریز عروق برداشته شد. آنگاه نخ بخیه نایلونی از طریق ECA به داخل لومن ICA فرستاده شد. موقعیت نخ بخیه در لومن ICA تا زمانی که به قاعده جمجمه برسد، فرستاده شد. بعد از حدود ۲۰ میلی متر مقاومتی در برابر ورود نخ بخیه احساس می‌شد و انحنای اندک نخ بخیه یا کشیدگی ICA مشاهده می‌شد که نشان می‌داد نوک گرده شده (Blunted) نخ بخیه از خاستگاه شریان میانی مغز (Middle cerebral artery= MCA) گذشته است و به قطعه ابتدایی شریان مغزی قدامی (Anterior cerebral artery= ACA) رسیده است، که دارای قطر کوچکتری است. در این نقطه، نخ بخیه داخل لومینال خاستگاه MCA را مسدود می‌کند. بدین ترتیب، کلیه منابع جریان خون از ICA و ACA و شریان مغزی خلفی (PCA) بسته می‌شوند. یک سانتی‌متر نخ بخیه نایلون بیرون نگاه داشته شد تا امکان برقراری جریان خون مجدد وجود داشته باشد. بازگرداندن جریان خون MCA نیازی به بی‌هوش کردن ندارد. نخ بخیه به عقب کشیده شد تا زمانی که مقاومت احساس نشود. این عمل نشان می‌دهد که نوک لومن ACA-ICA را پاک کرده است و در کنده ECA می‌باشد (۱۸).

برای ارزیابی رفتاری حاصل از سکته، معاینه‌های نورولوژیک بعد از ۲۴ ساعت انجام شد. در طول ۲۴ ساعت بعد از شروع انسداد تا قربانی شدن حیوان مراقبت‌های ویژه انجام شد. یافته‌های نورولوژیکی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شدند: در شماره صفر (۰) هیچ گونه عارضه نورولوژیکی مشاهده نمی‌شد؛ در شماره یک (نارسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی) یک نقص نورولوژیک کانونی خفیف مشاهده می‌شد؛ در شماره دو (به چپ چرخیدن) نقص نورولوژیک کانونی متوسط و در شماره ۳ (افتادن سمت چپ) نقص کانونی شدید دیده می‌شد. موش‌های صحرایی شماره ۴ به طور خودبخودی نمی‌توانستند راه بروند و سطح هوشیاری پایینی داشتند (۱۹). بعد از ثبت شماره نقص نورولوژیکی آزمایش با برش گیری کرونال ادامه یافت.

برای ارزیابی حجم سکته مغزی، بعد از قربانی کردن موش‌های صحرایی با کلرال هیدرات (۸۰۰ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن) سر آنها جدا شده، به سرعت مغزها خارج شدند و در سالین ۴ درجه به مدت ۱۵ دقیقه نگهداری شدند. هشت برش به ضخامت ۲ میلی‌لیتر به صورت کرونال به کمک دستگاه ماتریکس مغز تهیه شد که شروع آنها از پیاز بویایی بود. برش‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه در محلول ۲ درصد ۵، ۳، ۲ تری فنیل تترازولیوم کلراید نگهداری شدند. سپس با دوربین دیجیتال (نوکیا ۶۶۳۰) که قابل اتصال به کامپیوتر بود، تصویربرداری شدند. بعد از انتقال تصاویر به کامپیوتر با نرم‌افزار Image Tools مساحت نواحی سفید و قرمز به ترتیب به عنوان نواحی آسیب دیده و سالم اندازه‌گیری شد. حجم نواحی آسیب دیده و سالم برش‌ها از طریق محاسبه حاصلضرب مساحت نواحی مذکور برش‌ها در ضخامت ۲ میلی‌متر برش به دست می‌آمد و سپس به واسطه معادله زیر حجم اصلاح شده ناحیه آسیب دیده محاسبه می‌شد (۲۷):

حجم اصلاح شده ناحیه آسیب دیده= حجم نیمکره چپ - (حجم نیمکره راست - حجم ناحیه آسیب دیده)

در سنجش ادم مغزی، پس از خارج کردن مغز، مخچه، پل مغزی و پیازهای بویایی جدا شدند و وزن خالص مغز (WW) اندازه‌گیری شد (۱۹). سپس وزن خشک (DW) بعد از قرار گرفتن ۲۴ ساعت در اتوکلاو خشک با دمای ۱۲۰ درجه اندازه‌گیری شد. در نهایت، محتوای آب مغز بر اساس فرمول (WW- DW)/WW ×100 اندازه‌گیری شد.

در بررسی نفوذپذیری سد خونی – مغزی، استحکام سدخونی – مغزی توسط اندازه‌گیری میان خروج اوانس آبی (Evans blue= EB) ارزیابی شد. نخست، موش‌های صحرایی از طریق ورید دم محلول اوانس آبی ۲ درصد را به اندازه ۴ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند. ۲۳ ساعت بعد از جریان مجدد خون، آنها تحت بی‌هوشی از ناحیه قفسه سینه باز شدند و با ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود اوانس آبی داخل رگی پاک شدند تا زمانی که مایع پرفیوز بی‌رنگ از دهلیز راست خارج شود. سپس مغز خارج شد و نیمکره‌ها جداگانه وزن شد. برای اندازه‌گیری میزان خروج EB، بافت مغز در ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات هموژن شده و برای رسوب پروتئین به آن ۲/۵ میلی‌لیتر اسید تری‌کلرواستیک ۶۰٪ اضافه شد. سپس ۳ دقیقه با ورتکس به هم زده شد و ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد خنک شد. آنگاه به مدت ۳۰ دقیقه در ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتروفیوژ گردید. در نهایت، جذب نوری اوانس آبی در بخش رویی در جذب ۶۱۰ نانومتر اندازه‌گیری شد و مطابق منحنی استاندارد غلظت آن محاسبه گردید (۱۹).

کمیت‌های خون توسط دستگاه سنجش گازهای شریانی اندازه‌گیری شد (Blood Gas Analyzer, AVL-993). تعداد

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

تنفس به کمک باند نشانه حرکات عضله دیافراگم در ناحیه شکم اندازه‌گیری شد.

محتوای آب مغزی، میزان خروج اوانس آبی از عروق مغزی و میزان گازهای خونی شریانی توسط آنالیز واریانس یک طرفه و امتیازهای نقص نورولوژیک با آزمون آماری من-ویتنی یو تحلیل شدند. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شدند. P<۰/۰۵ لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول ۱ محتوای اکسیژن را در شرایط نورموکسی و هیپرکسی نشان می‌دهد. آنالیز گازهای خون، هیپرکسی را در گروه‌های مورد آزمایش اثبات می‌کند.

جدول ۱- نتایج گازهای شریانی و تعداد تنفس در گروهها

گروه‌ها*	PH	PCO_2 (mmHg)	PO_2 (mmHg)	تعداد تنفس (Hz)
4hr RA	۷/۴ ± ۰/۰۳	۴۲/۷ ± ۲/۵	۹۶/۷ ± ۲/۲	۱/۷ ± ۰/۰۹
4hr HO	۷/۳ ± ۰/۰۲	۴۰/۱ ± ۱/۹	۳۷۲ ± ۱۹/۲†	۱/۲ ± ۰/۱
8hr RA	۷/۴ ± ۰/۰۲	۴۱/۸ ± ۲/۷	۹۱/۷ ±۲/۳	۱/۸ ± ۰/۱
8hr HO	۷/۳ ± ۰/۰۳	۴۰/۴ ± ۲/۱	۳۸۴ ±۱۵/۳†	۱/۳ ± ۰/۰۸
16hr RA	۷/۴ ± ۰/۰۲	۴۱/۶ ± ۳/۵	۹۶/۷ ± ۲/۲	۱/۹ ± ۰/۲
16hr HO	۷/۳ ± ۰/۰۱	۴۱/۳ ± ۱/۵	۳۵۱ ± ۲۹/۶ †	۱/۱ ± ۰/۲
24hr RA	۷/۴ ± ۰/۰۳	۴۲/۱ ± ۲/۹	۹۳/۱ ± ۲/۹	۱/۶ ± ۰/۲
24hr HO	۷/۳ ± ۰/۰۴	۴۱/۴ ± ۲/۳	۳۶۴ ±۱۷/۸†	۱/۰ ± ۰/۱

* 4hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۸ ساعت ، 16hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۱۶ ساعت ، 24hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۲۴ ساعت؛ 4hr RA: نورموکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr RA: نورموکسی نورموباریک ۸ ساعت ، 16hr RA: نورموکسی نورموباریک ۱۶ ساعت و 24hr RA: نورموکسی نورموباریک ۲۴ ساعت

† P<۰/۰۰۰۱

میانه امتیازهای نقص نورولوژیک (NDS) به واسطه قرارگیری در معرض هیپرکسی در مدت زمان‌های ۱۶ و ۲۴ ساعت به صورت معنی‌دار کاهش داشت. میانه امتیازهای نقص نورولوژیک در گروه‌های هیپرکسی نورموباریک ۴، ۸، ۱۶و ۲۴ ساعت و گروه‌های متناسب نورموکسی نورموباریک در جدول ۲ نشان داده شده است. در موش‌های صحرایی که به واسطه قرارگرفتن در معرض هیپرکسی هیچ گونه نقص نورولوژیکی مشاهده نشده بود، با تزریق اوانس آبی، این رنگ در ناحیه مرکز سکته مشاهده شد که نشان می‌دهد در کلیه موش‌های صحرایی مذکور انسداد شریان مرکزی مغز صورت گرفته است ولی به دلیل بروز پدیده تحمل به ایسکمی القایی هیپرکسی به ویژه در ناحیه پنومبرا استحکام سد خونی – مغزی افزایش یافته است.

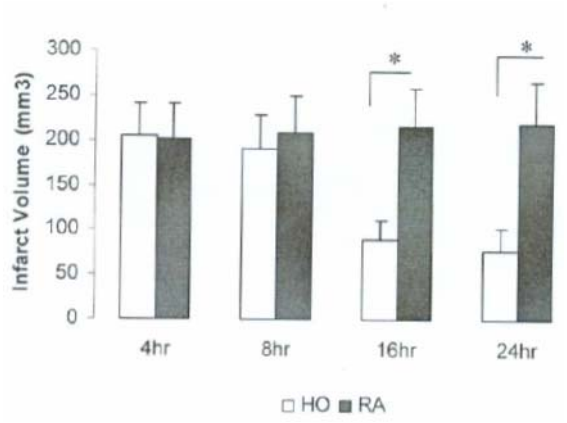
جدول ۲- امتیاز نقص‌های نورولوژیک در گروه‌ها

گروه‌ها*	امتیازهای نقص نورولوژیک (تعداد) ۰	۱	۲	۳	۴	میانه (محدوده)
4hr HO	۱	۶	۷	۵	۲	۲(۰-۴)
4hr RA	۰	۷	۸	۴	۳	۲(۱-۴)
8hr HO	۰	۷	۶	۲	۱	۲(۱-۴)
8hr RA	۱	۸	۸	۳	۲	۲(۰-۴)
16hr HO	۸	۵	۵	۱	۰	۱(۰-۳) †
16hr RA	۱	۶	۹	۳	۲	۲(۰-۴)
24hr HO	۳	۳	۲	۱	۰	۱(۰-۳) †
24hr RA	۱	۵	۷	۴	۲	۲(۰-۴)

* 4hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۸ ساعت ، 16hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۱۶ ساعت ، 24hr HO: هیپرکسی نورموباریک ۲۴ ساعت؛ 4hr RA: نورموکسی نورموباریک ۴ ساعت، 8hr RA: نورموکسی نورموباریک ۸ ساعت ، 16hr RA: نورموکسی نورموباریک ۱۶ ساعت و 24hr RA: نورموکسی نورموباریک ۲۴ ساعت

† P<۰/۰۵

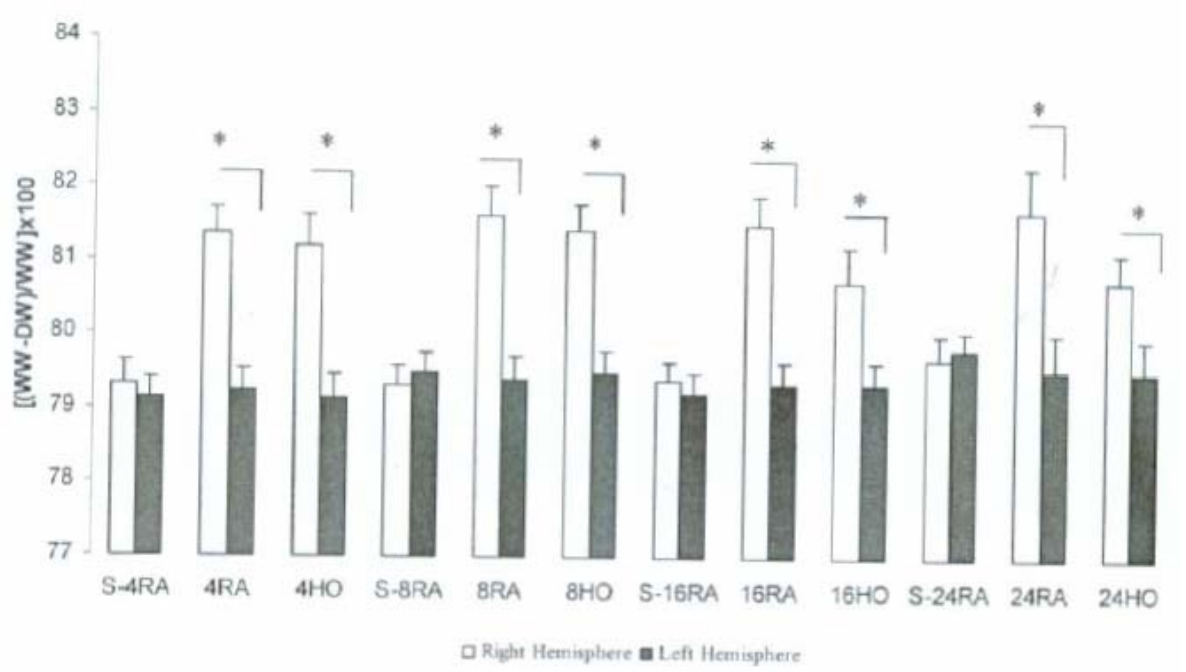
ایسکمی کانونی مغزی باعث بروز سکته مغزی در نیمکره مبتلا به ایسکمی شد. در حالی که در نیمکره چپ آسیب بافتی وجود نداشت (نمودار ۱). هیپرکسی نورموباریک ۱۶ و ۲۴ ساعت، حجم آسیب مغزی را در نیمکره مبتلا به سکته بطور معنی‌داری کاهش داده بود (نمودار ۱).



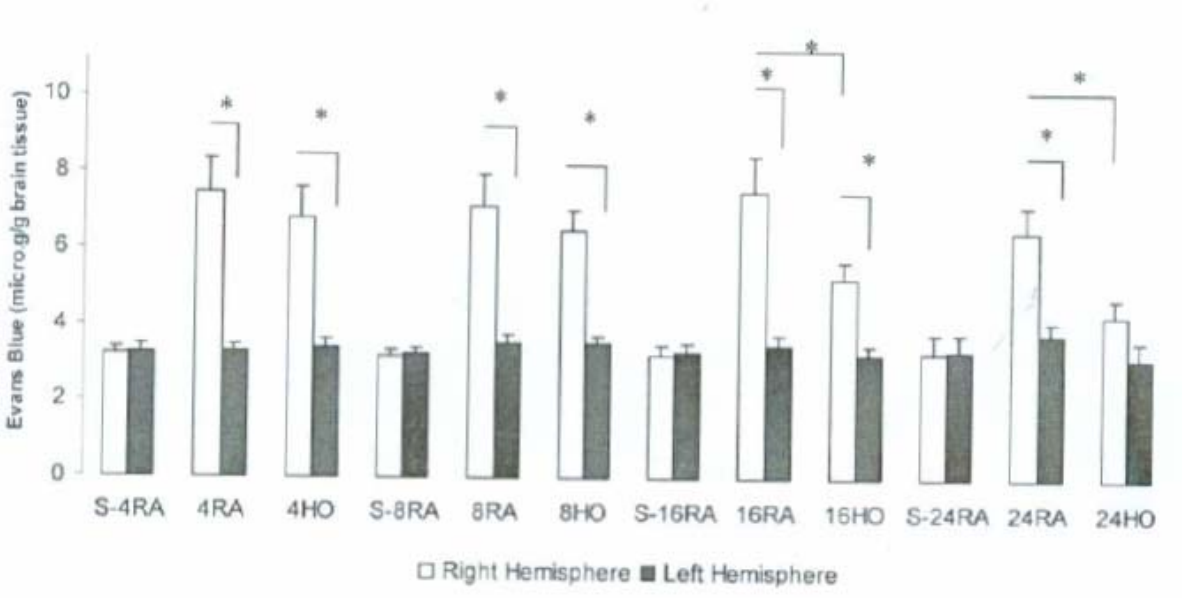
نمودار ۱- حجم آسیب بافتی حاصل از سکته مغزی در گروهای آزمایشی هیپرکسی نورموباریک (HO) و هوای اتاق (RA).
* P<۰/۰۵

ایسکمی کانونی مغزی به طور قابل ملاحظه‌ای محتوای آب مغزی را در اثر ایجاد ادم مغزی در نیمکره مبتلا به سکته افزایش داد. در حالی که محتوای آب مغزی در نیمکره راست و چپ در گروه شم در مقایسه با یکدیگر تفاوتی نداشت (نمودار ۲). هیپرکسی نورموباریک ۱۶ و ۲۴ ساعت افزایش محتوای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]



نمودار ۲- محتوای آب مغز در نیمکره ایسکمی و غیرایسکمی در گروهای آزمایشی هیپرکسی نورموباریک (HO) و هوای اتاق (RA).
$P<۰/۰۵$ *



نمودار ۳- نفوذپذیری سد خونی – مغزی توسط سنجش میزان اوانس آبی در نیمکره ایسکمی و غیرایسکمی در گروهای آزمایشی هیپرکسی نورموباریک (HO) و هوای اتاق (RA).
$P<۰/۰۵$ *

آب مغزی در نیمکره مبتلا به سکته را به میزان معنی‌داری کاهش نداد (نمودار ۲).

تشکیل ادم مغزی با افزایش نفوذپذیری سد خونی – مغزی در ۲۴ ساعت مرتبط بود. غلظت اوانس آبی در بافت مغزی موش‌های مبتلا به ایسکمی در گروه نورموکسی نورموباریک ۴، ۸، ۱۶ و ۲۴ ساعت پیوسته ۰/۹± ۷/۴۵، ۰/۸۵± ۷/۲۱ و ۰/۹۳± ۶/۴۸ میکروگرم در گرم بافت و در مغز غیرایسکمی در گروه نورموکسی نورموباریک ۰/۱۹± ۳/۳۲ ، ۰/۲۴± ۳/۵۲ و

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

۰/۴۷± ۳/۳۴ میکروگرم در گرم بافت بود. هیپرکسی نورموباریک ۱۶ و ۲۴ ساعت، میزان خروج اوانس آبی را در بافت مغزی ایسکمی کاهش داد، در حالی که هیپرکسی نورموباریک متناسب چنین اثری نداشت (نمودار ۳). در گروه هیپرکسی نورموباریک، اوانس آبی عموماً در ناحیه مرکزی دیده شد و در ناحیه پنومبرا میزان آن قابل ملاحظه نبود، در حالی که در گروه نورموکسی نورموباریک اوانس آبی به صورت یکنواخت در بخش مرکز و پنومبرا دیده می‌شد.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد که HO در مدت زمان‌های ۱۶ و ۲۴ ساعت می‌تواند امتیاز نقص نورولوژیکی حاصل از سکته مغزی و حجم آسیب بافتی را کاهش دهد. همچنین در مدت زمان‌های ۱۶ و ۲۴ ساعت می‌تواند نفوذپذیری سد خونی – مغزی را به طور موثر در مدل MCAO (انسداد شریان مرکزی مغز) کاهش دهد. در حالی که اثر آن در مدت زمان‌های ۱۶ و ۲۴ ساعت بر روی ادم مغزی خفیف‌تر است. مدل MCAO به واسطه نخ بخیه ایجاد می‌شود که یک مدل مطمئن و قابل تکرار در مدل‌های حیوانی سکته مغزی است (۲۰). گازهای خون و فرکانس تنفس همگی در طی آزمایش در محدوده طبیعی قرار داشتند. البته در گروه‌های هیپرکسی به علت غلظت بالای اکسیژن، فرکانس تنفس کاهش می‌یافت.

نتایج این پژوهش با سایر مطالعات در زمینه تحمل به ایسکمی که در مقدمه اشاره شد، مطابقت دارد (۱۷، ۱۶). تحمل به ایسکمی در بافت‌های مغزی مورد آزمایش بر اساس 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 بر روی بدن اهمیت دارد. این نتایج نشان می‌دهد که هیپرکسی پیوسته در برخی موارد نارسایی‌های ریوی ایجاد می‌کند.

هیپرکسی نورموباریک (HO) پیوسته دارای آثار جانبی و خواص سمی است (۲۱). نتایج سایر محققین نشان می‌دهد که هیپرکسی نورموباریک (HO) پیوسته کمتر از ۲۴ ساعت آثار تحمل به ایسکمی را نشان نمی‌هد (۱۶). گزارش‌های دیگر نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض اکسیژن ۹۵ درصد به مدت ۲۴ ساعت منجر به احتقان شدید ریوی می‌شود که در آن گلبول‌های قرمز خون، ادم و تغییر در ساختمان آلوئولی اتفاق می‌افتد. حتی بعد از ۲ هفته نیز بهبودی ساختمان آلوئولی کامل نمی‌شود. بنابراین، تجویز اکسیژن به صورت پیوسته منجر به اختلال عملکردی ریه‌ها می‌شود (۲۱). مدارک نشان می‌دهند که پدیده حفاظت قلبی در حیواناتی که در معرض هیپرکسی منقطع (اکسیژن رسانی مجدد و مکرر) قرار می‌گیرند در مقایسه با حیواناتی که هیپرکسی متناوب دردیافت می‌کنند، سمیت کم و آثار تحمل به ایسکمی بیشتری القا می‌کند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هیپرکسی ۱۶ و ۲۴ ساعت قادر به ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی است. از طرف دیگر هیپرکسی ۲۴ ساعت باعث ایجاد آثار سمی در ریه‌ها و خون می‌شود. بنابراین آثار سمی هیپرکسی یکی از محدودیت‌های استفاده از هیپرکسی است، اما یافته‌های دیگر نشان می‌دهد که می‌توان با استفاده دوره‌های کوتاه و متناوب هیپرکسی این محدودیت را تا حد زیادی کاهش داد (۲۸). بنابراین، هیپرکسی نورموباریک متناوب آثار سمی کمتری دارد و همانند هیپرکسی نورموباریک پیوسته می‌تواند باعث تحمل به ایسکمی شود. لذا، استفاده از هیپرکسی نورموباریک کوتاه اما متناوب، روش و استراتژی جدیدی در پیدایش داروها به وجود خواهد آورد و در به حداقل رساندن ادم مغزی ناشی از ایسکمی مغزی یا پیشروی بیماری‌های مزمن تحلیل عصبی درگیر با اثر سمی ناشی از تحریک کمک خواهد کرد.

اگر چه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هیپرکسی در مغز موش صحرایی به واسطه کاهش حجم آسیب بافتی و امتیاز نقص نورولوژیک حفاظت عصبی القا می‌کند، اما هیپرکسی آثار دیگری نیز دارد که می‌تواند به واسطه آنها تحمل به ایسکمی را در مغز موش صحرایی تقویت نماید. هیپرکسی می‌تواند باعث رگ‌زایی و افزایش تراکم عروق در واحد حجم شود (۲۳) و باعث بلوک شدن مولکول چسبان بین سلولی و مهار تجمع نوتروفیل‌ها گردد (۲۵، ۲۴). بنابراین، هیپرکسی می‌تواند تجمع نوتروفیل‌ها را کاهش دهد و از آسیب مغزی بکاهد. وادا و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و Bcl-2 که به عنوان مهارکننده آپوپتوز عمل می‌کنند، بعد از قرار گرفتن مکرر در معرض هیپرکسی افزایش می‌یابد و باعث افزایش توان زیستی نورونی می‌شود (۱۴). از طرف دیگر، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپراکسید دیسموتاز با کاهش بیان فاکتور القایی هیپوکسی ارتباط دارد که گفته می‌شود عملکرد سد خونی مغزی را از طریق کاهش فاکتور رشد عروقی بهبود می‌بخشد (۸). علاوه بر این، رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌توانند با افزایش TNF-α از طریق

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

گیرنده TNF-α باعث بروز پدیده تحمل به ایسکمی شوند (۲۶).

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که هیپرکسی نورموباریک پیوسته در مدت زمان‌های ۱۶ و ۲۴ ساعت تحمل به ایسکمی را به وجود می‌آورد و باعث کاهش حجم سکته مغزی، نفوذپذیری سد خونی – مغزی و نقص نورولوژیک می‌شود، اما اثر هیپرکسی نورموباریک متناوب موثرتر و قابل ملاحظه است.

REFERENCES

1. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Ninobe M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. Brain Res 1990;528:21-24.
2. Raval AP, Dave KR, Mochly-Rosen D, Sick TJ, Pérez-Pinzón MA. Epsilon PKC is required for the induction of tolerance by ischemic and NMDA-mediated preconditioning in the organotypic hippocampal slice. J Neurosci 2003;23:384-91.
3. Romera C, Hurtado O, Botella S, Lizasoain I, Cardenas A, Fernandez – Tome P, et al. In vitro ischemic tolerance involves upregulation of glutamate transport partly mediated by the TACE/ADAM17 – tumor necrosis factor – α pathway. J Neurosci 2004;24:1350-57.
4. Plamondon H, Blondeau N, Heurteaux C, Lazdundki M. Mutually protective actions of kainic acid epideptic preconditioning and sublethal global ischemia on hippocampal neuronal death: involvement of adenosine A1 receptors and KATP channels. J Cereb Blood Flow Metab 1996;19:1296-308.
5. Perez-Pinzon MA, Munford PL, Rosenthal M, Sick TJ. Anoxic preconditioning in hippocampal slices: role of adenosine. Neuroscience 1996;75:687-94.
6. Chopp M, Chen H, HO KL, Dereski Mo, Brown E, Hetzel FW, et al. Transient hyperthermia protects against subsequent forebrain ischemic cell damage in the rat. Neurology 1989;39:1396-98.
7. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Kuwabara K, Hata R, Handa N, et al. Hyperthermia– induced neuronal protection against ischemic injury in gerbils. J Cereb Blood Flow Metab 1991;11:449-52.
8. Ostrowski R, Colohan A, Zhang J. Mechanisms of hyperbaric oxygen– induces neuroprotection in a rat model of sybarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab 2005;25:554-71.
9. Patel AJ, Honore' E, Maingret F, Lesage F, Fink M, Duprat F, et al. Mammalian two pore domain mechanogated Sptype K+ channel. EMBO J 1998;17:4283-90.
10. Maingret F, Lauritzen I, Patel AJ, Heurteaux C, Reyes R, Lesage F, et al. TREK-1 is a heat-activated background K(+) channel. EMBO J. 2000 Jun 1;19(11):2483-91.
11. Riepe MW, Esclaire F, Kasischke K, Schreiber S, Nakase H, Kempski O, et al. Increased hypoxic tolerance by chemical inhibition of oxidative phosphorylaton: "chemical preconditioning". J Cereb Blood Flow Metab 1997;12:257-64.
12. Riepe MW, Ludolph AC. Chemical preconditioning: a cytoprotective strategy. Mol Cell Biochem 1997;174:249-54.
13. Wada K, Ito M, Miyazawa T, Katoh H, Nawashro H, Shima K, et al. Repeated hyperbaric oxygen induces ischemic tolerance in gerbil hippocampus. Brain Res 1996;740:15-20.
14. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Yano A, Tsuzuki N, Nawashiro H, et al. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. Acta Neurochir Suppl 2000;76:285-90.
15. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Nawashiro H, Shima K. Preferential with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia rabbits. Anesthesiology 2002;49:160-67.
16. Zhang X, Xiong L, Hu W, Zheng Y, Zhu Z, Liu Y, et al. Preconditioning with prolonged oxygen exposure induces ischemic tolerance in the brain via oxygen free radical formation. Can J Anaesth 2004;51:258-63.
17. Dong H, Xiong L, Zhenghua Z, Chen S, Hou L, Sakabe T. Preconditioning with hyperbaric oxygen and hyperoxia induce tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. Anesthesiology 2002;96:907-12.
18. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989;20:84-91.
19. Kaya M, Kalayci R, Kucuk M, Arican N, Elmas I, Kudat H, et al. Effect of losartan on the blood–brain permeability in diabetic hypertensive rats. Life Sci 2003;73:3235-44.
20. Dittmar M, Spruss T, Schuierer G, Horn M. External carotid artery territory ischemia impairs outcome in the endovascular filament model of middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke 2003;34:2252-57.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]

21. Al-Motabagani M. Histological changes in the alveolar structure of the lung after exposure to hyperoxia. Ital J Anat Embryol 2005;110:209-23.

22. Milano G, Corno A, Lippa S, Segessr L, Samaja M. Chronic and intermittent hypoxia induces different degrees of myocardial tolerance to hypoixia-induced dysfunction. Exp Biol Med 2002;227:369-97.

23. Helms A, Whelan H, Torbey M. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. Cerebrovasc Dis 2005;20:417-26.

24. Bowes M, Zivin J, Tothlein R. Monoclonal antibody to ICAM-1 adhesion site reduces neurological damage in a rabbit cerebral embolism stroke model. Stroke 1994;25:869-76.

25. Zhang R, Chopp M, Jiang N, Tang W, Protak J, Manning A, et al. Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the wistar rat. Stroke 1995;26:1438-43.

26. Pradillo JM, Hurtado O, Romera C, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, Alonso-Escolano D, et al. TNFR1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after in vivo cerebral ischemic preconditioning. Neuroscience 2006;138:1171-78.

27. 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;10:290-93.

28. 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.

29. Bederson J, Pitters L, Rsuji M, Nishimura M, Davis R, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion; evaluation of the model and development of a neurologic examination. Stroke 1986;17:472-76.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-15]