DOI: 10.1234/knh.v0i0.465

مقاله پژوهشی

مجله دانش و تندرستی، دوره ۹، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

تأثیر سولفید هیدروژن سدیم بر اختلالات نورولوژیکی رفتاری ناشی از ایسکمی مغزی- موضعی در موش صحرایی نر

سودا غیبی[۱]، مهدی خاکساری[۲]، حمید کلالیان مقدم[۲]، زهرا مجد[۳]، فاطمه زارع مهرجردی[۴]، یاسین اسدی[۵]، اعظم غیبی[۶]، ناهید ابوطالب[۱*]

۱- دانشگاه علوم پزشکی ایران- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات فیزیولوژی- کارشناس ارشد.
۲- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی- استادیار.
۳- دانشگاه علوم پزشکی ایران- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات آسیب‌شناسی و سرطان- دانشیار.
۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات فیزیولوژی- استادیار.
۵- دانشگاه علوم پزشکی سمنان- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات فیزیولوژی- کارشناس ارشد.
۶- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشکده فناوری‌های پزشکی پیشرفته- گروه بیوتکنولوژی- کارشناس ارشد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۲/۱۸، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۲/۱۱/۸

چکیده

مقدمه: *ایسکمی مغزی سومین علت مرگ‌ومیر و دومین علت معلولیت‌های نورولوژیکی بعد از بیماری آلزایمر در جهان است. NaHS که در سیستم‌های بیولوژیک تولید سولفید هیدروژن (H2S) می‌کند، باعث کاهش آسیب پس از ایسکمی در بافت‌های مختلف می‌شود. مطالعات قبلی نشان داده‌اند H2S آثار محافظتی در برابر آسیب ناشی از ایسکمی قلب ایفا می‌کند. علاوه بر این H2S آثار محافظتی بر سلول‌های هیپوکامپ موش و تورن‌های ناحیه قشر مخ دز محیط کشت دارد. لذا این مطالعه با هدف تعیین آثار حفاظتی NaHS بر آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی- موضعی انجام گرفت.*

مواد و روش‌ها: *ایسکمی مغزی - موضعی با مسدود کردن شریان میانی مغز به مدت یک ساعت و سپس برقراری مجدد جریان خون توسط روش فیلامنت به مدت ۲۳ ساعت ایجاد شد. اثر تزریق داخل صفاقی NaHS (با دوز ۱ و ۵ میلی‌گرم) در شروع ایسکمی بر اختلالات نورولوژیکی رفتاری و ادم مغزی بررسی گردید.*

نتایج: *تجویز داخل صفاقی NaHS با دوزهای ۱ و ۵ در شروع ایسکمی به‌طور معناداری (۰/۱۰±۸۱ و ۰/۱۵ ±۷۸/۳۵) باعث کاهش ادم مغزی نسبت‌به گروه ایسکمی شد (P<۰/۰۱). NaHS با دوزهای ۱ و ۵ میلی‌گرم اثر معناداری بر اختلالات نورولوژیکی حرکتی نداشت (P>۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *یافته‌های این تحقیق نشان داد NaHS با کاهش ادم مغزی اثر محافظتی در مدل تجربی ایسکمی مغزی-موضعی در موش صحرایی نر ایفا می‌کند.*

واژه‌های کلیدی: NaHS، ادم مغز، اختلالات نورولوژیکی رفتاری، ایسکمی موضعی مغزی، موش صحرایی.

***نویسنده مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی ایران- دانشکده پزشکی- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، **تلفن:** ۰۲۷۳-۳۳۹۵۰۵۴، **Email:** n-abootaleb@sina.tums.ac.ir

ارجاع: غیبی سودا، خاکساری مهدی، کلالیان مقدم حمید، مجد زهرا، زارع مهرجردی فاطمه، اسدی یاسین، غیبی اعظم، ابوطالب ناهید. تأثیر سولفید هیدروژن سدیم بر اختلالات نورولوژیکی رفتاری ناشی از ایسکمی مغزی- موضعی در موش صحرایی نر. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۳؛۹(۱):۶۸-۷۳.

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

ایسکمی مغزی سومین علت مرگ‌ومیر و دومین علت معلولیت‌های نورولوژیکی بعد از بیماری آلزایمر در ایران و کشورهای پیشرفته است (۱). حدود نیمی از افرادی که بعد از سکته مغزی زنده می‌مانند، مبتلا به اختلالات مزمن نورولوژیک و ناتوانی‌های جسمی دائمی می‌گردند که نیاز به مراقبت‌های ویژه پزشکی دارند (۲-۴). حدود ۸۳٪ سکته‌های مغزی در انسان در اثر مسدود شدن شریان‌های مغزی (نوع ایسکمیک) و ۱۷٪ در اثر پاره شدن عروق مغزی (نوع خونریزی‌دهنده) است (۱). زمانی که ایسکمی مغزی- موضعی رخ می‌دهد سلول‌های ناحیه مرکز ایسکمی دچار نکروز شده و از بین می‌روند در حالی‌که در حاشیه آن منطقه‌ای وجود دارد که جریان خون ضعیفی از عروق جانبی می‌گیرند (penumbra). نورون‌ها در این ناحیه به‌تدریج و با گذشت زمان، در اثر فعال‌شدن مسیرهای سمی وکشنده داخل سلولی مختلف از بین رفته و موجب گسترش ضایعه ایسکمی می‌شود (۵ و ۶). تشکیل ادم بعد از وقوع سکته مغزی یکی از علل مهمی است که نقش مهمی در مرگ نورونی و گسترش ضایعات مغزی پس از سکته مغزی دارد (۷). به‌طوری که مطالعات نشان داده‌اند حدود ۵۰٪ مرگ‌ومیر در آسیب‌های شدید مغزی مانند سکته یا تروما ناشی از ادم مغزی می‌باشد (۸). احتمالاً ادم مغزی فشار داخل جمجمه را افزایش داده و با تحت فشار قرار دادن عروق مغزی و کاهش خون‌رسانی به بافت مغز سبب گسترش ضایعه می‌شود (۹). برقراری مجدد جریان خون در ناحیه ایسکمی باعث تولید پرواکسیدان‌های مختلف شده و سطح کلسیم را افزایش می‌دهد، همچنین سبب آسیب میتوکندری‌ها و آزاد شدن محتویات آن‌ها می‌شود. معمولاً ایسکمی خفیف بدون برقراری مجدد خون منجر به تولید رادیکال‌های سوپر اکسید و یا پراکسید هیدروژن نمی‌شود (۱۰).

اما بر قراری مجدد جریان خون به‌دنبال ایسکمی مغزی تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species) را تسریع کرده و سبب اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و آسیب DNA و مرگ سلول می‌گردد (۱۱). تشکیل رادیکال‌های آزاد به‌ویژه سوپر اکسیدان‌ها و پروتئازها به‌دنبال ایسکمی مغزی باعث تغییر سد خونی مغزی و تشکیل ادم و مرگ نورولوژیک سلول‌ها می‌شود. برقراری مجدد جریان خون مغز بعد از ایسکمی موضعی موقتی نفوذپذیری عروق مغز را افزایش داده و باعث شدیدتر شدن ادم مغزی می‌شود (۱۲). سدیم سولفید هیدروژن که در سیستم‌های بیولوژیک تولید H2S می‌کند که باعث کاهش رادیکال‌های آزاد پس از ایسکمی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود این دو عامل نقش مهمی در گسترش آسیب مغزی پس از سکته مغزی دارند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند H2S دارای اثر حافظتی در برابر آسیب و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول ناشی از ایسکمی در قلب می‌باشد (۲). علاوه بر این H2S اثر حفاظتی روی سلول‌های هیپوکامپ و نورون‌های قشر مغزی دارد (۳).

تاکنون هیچ استراتژی درمانی مؤثری برای جلوگیری از عوارض ناشی از سکته مغزی معرفی نشده است. از این رو مطالعه درخصوص موادی که بتوانند به‌طور مطمئن و مؤثر در درمان بیمارانی که دچار سکته مغزی شده‌اند مؤثر واقع شود یک اصل می‌باشد. باتوجه به شواهد متعدد در مورد نقش آنتی‌اکسیدانی و حفاظتیNaHS در بافت‌های مختلف اثر آن بر روی آسیب‌های ناشی از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون در ایسکمی موضعی مغزی - موقتی بررسی نشده است. لذا در این مطالعه اثر حفاظتی NaHS بر روی آسیب و ادم مغزی در مدل ایسکمی مغزی- موضعی بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی بوده و در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است. به‌طور کلی جهت اجرای این تحقیق آزمایشات در قالب دو مرحله انجام شده و حیوانات مورد استفاده در هر مرحله مجزا بوده و در مرحله بعدی حیوانات جدیدی مورد استفاده قرار گرفتند. داروهای مورد استفاده در این آزمایش شامل کلرال هیدرات و NaHS بودند که از شرکت سیگما تهیه و مورد استفاده قرار گرفتند.

در این آزمایش اثر تزریق داخل صفاقی NaHS بر ادم مغزی مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۴۸ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۱۲ تایی تقسیم شد. گروه‌ها شامل: گروه شاهد کاذب (Sham): در این گروه فقط عمل جراحی صورت گرفت ولی شریان میانی مغز بسته نشد .گروه ایسکمی: در این گروه سالین به‌عنوان حلال دارو در حجم cc1 بلافاصله بعد از ایسکمی داخل فضای صفاقی تزریق شد.گروه درمان ۱: بلافاصله بعد از ایسکمی، NaHS با دوز ۱ میلی‌گرم در حجم cc1 داخل فضای صفاقی تزریق شد. گروه درمان ۲: بلافاصله بعد از ایسکمی، NaHS با دوز ۵ میلی‌گرم در حجم cc1 داخل فضای صفاقی تزریق شد.

روش جراحی وایجاد ایسکمی مغزی موضعی

جهت بیهوش کردن موش‌های صحرایی، کلرال هیدرات با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از بیهوش نمودن، موش‌ها برروی میز جراحی مخصوص ثابت شدند. ابتدا برشی به‌طول ۲ سانتی متر در جلو گردن حیوان ایجاد کرده عضلات این ناحیه کنار زده شده تا شریان کاروتید مشترک دیده شود. سپس نخ نایلون با شماره ۳ صفر از طریق برش کوچکی که در شریان کاروتید خارجی سمت راست ایجاد می شد وارد شریان کاروتید داخلی راست می گردید. نخ نایلون را به طول۲۰ تا۲۲ میلی متر از محل دوشاخه شدن شریان کاروتید مشترک به آرامی در طول شریان کاروتید

Archive of SID
www.SID.ir

داخلی راست به سمت داخل مغز و حلقه ویلیس هدایت نموده. یک ساعت بعد از اتمام دوره ایسکمی نخ نایلون را به آرامی خارج کرده تا جریان خون مجدد در شریان میانی مغز و منطقه ایسکمی برای ۲۳ ساعت برقرار گردد. در طول جراحی درجه حرارت حیوان از طریق مقعد با کمک دماسنج اندازه‌گیری و با پتوی الکتریکی در محدوده فیزیولوژیک نگه‌داشته می‌شد (۱, ۲).

روش ارزیابی اختلالات حرکتی نورولوژیکی

۲۴ ساعت بعد از ایسکمی و قبل از کشتن حیوانات اختلالات نورولوژیکی (Neurological deficits) در حیوان بر اساس آزمون استاندارد پنج نمره‌ای ارزیابی شد. در این آزمون بصورت قرار دادی به اختلالات حرکتی حیوان نمره صفر تا چهار داده شد. نمره صفر: برای حیواناتی که هیچ اختلال حرکتی نشان نداند ، نمره یک: برای حیواناتی که وقتی از طریق دم آویزان می‌شدند دست مقابل محل ضایعه حالت خم شده پیدا کردند، نمره ۲: برای حیواناتی که در حالت هوشیاری در یک سطح صاف شروع به چرخش به سمت مقابل محل ضایعه نمودند. نمره ۳: برای حیواناتی که رفلکس ایستادن (Righting reflex) نداشتند. نمره ۴: برای حیواناتی که هیچ فعالیت حرکتی خودبخودی نشان نداند (۱۷,۱۶)

روش ارزیابی ادم مغزی

جهت انجام مرحله دوم آزمایش ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی، موشها در زیر بیهوشی عمیق، بعداز نخاعی کردن کشته شده و مغز خارج گردید. سپس پیاز بویایی و پل مغزی را جدا نموده و نیمکره ایسکمیک و سالم مغز را با کمک Brain Matrix جدا نموده (یک برش ساژیتال) و وزن مرطوب دو نیمکره به‌وسیله ترازوی دقیق به‌دست آمد. در ادامه جهت به‌دست‌آوردن وزن خشک هر نیمکره آنها را در داخل کوره الکتریکی (Oven) با درجه حرارت ۱۱۰ درجه سانتی گراد برای مدت ۲۴ ساعت قرار داده و مجددا وزن هر نیمکره توسط ترازو اندازه‌گیری شد. در انتها درصد آب مغز (Water content) که شاخص میزان ادم مغزی است با فرمول زیر محاسبه شد (۴):

۱۰۰× (وزن مرطوب نیمکره/ (وزن خشک نیمکره–وزن مرطوب نیمکره))= در صد آب مغز

ابزار گرد آوری اطلاعات

Brain Matrix جهت برش مغزی و دستگاه Oven و ترازوی دقیق دیجیتالی جهت اندازه‌گیری ادم مغزی و از برنامه Excell برای محاسبه در صد آب مغز استفاده شد. از نرم‌افزار کامپیوتری SigmaStat 3. 0 جهت آنالیز آماری نتایج استفاده شد.

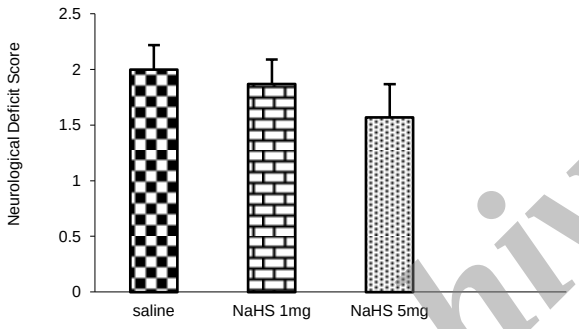
نتایج

اثر NaHS بر اختلالات حرکتی نورولوژیکی

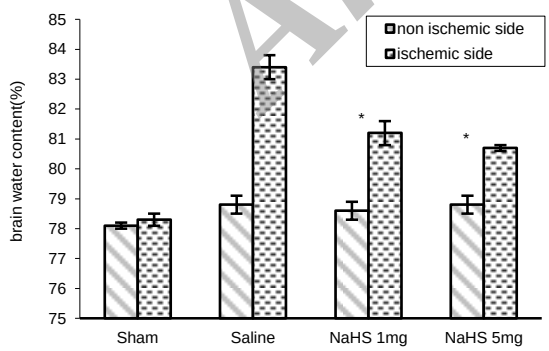
میانگین نمره اختلالات نورولوژیکی ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی در گروه ایسکمی ۲±۰/۲۰ بود که نشان‌دهنده وجود اختلالات حرکتی به‌دلیل ضایعه ایسکمی می‌باشد. تجویز داخل صفاقی NaHS در شروع ایسکمی با دوزهای ۱ و ۵ میلی‌گرم باعث کاهش معناداری در اختلالات حرکتی در مقایسه با گروه ایسکمی نشد (P>٪۰۵) (نمودار ۱).

اثر NaHS بر ادم مغزی

ساعت بعد از جراحی در صد آب مغز (water content٪) که ۲۴ ساعت بعد از جراحی در صد آب مغز (water content٪) که شاخصی از ادم است، در گروه ایسکمی کاذب، نیمکره غیرایسکمیک ۱۰±۷۸/۱ (چپ) و ایسکمیک و ۲۰ ±۷۸/۵ درصد بود. ایجاد ایسکمی مغزی به‌طور معناداری باعث ایجاد ادم مغزی در نیمکره راست در گروه ایسکمی شد (P<٪۰۰۱، ۲۰ ±۸۳/۷) و در نیمکره غیرایسکمیک (۰/۳۰ ±۷۸/۶). تزریق NaHS با دوزهای ۱ و ۵ میلی‌گرم به‌طور معناداری (۸۱±۰/۱۰ و ۰/۱۵ ±۸۰/۳۵) باعث کاهش ادم مغزی نسبت‌به گروه ایسکمی شد (P<٪۰۱) (نمودار ۲).



نمودار ۱- اثر تجویز مقادیر مختلف NaHS بر نمره اختلالات نورولوژیکی ۲۴ ساعت پس از ایسکمی مغزی موضعی در موش صحرایی نشان می‌دهد.



نمودار ۲- اثر تزریق مقادیر مختلف NaHS بر درصد آب مغز (شاخص ادم مغزی) ۲۴ ساعت بعد از شروع ایسکمی را درموش صحرایی نشان می‌دهد. *وجود تفاوت معنی‌دار با گروه سالین در سطح (P<٪۰۱).

Archive of SID
www.SID.ir

بحث

برای اولین بار در این پژوهش نشان داده شد که NaHS باعث کاهش ادم مغزی نسبت به گروه ایسکمی می شود. در این قسمت NaHS به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد و باتوجه به یافته‌های قبلی که نشان داده شده که ادم مغزی ۲۴ ساعت بعداز ایسکمی در مدل‌های تجربی به اوج خود می‌رسد، ۲۴ ساعت بعد از تزریق میزان ادم مغزی ارزیابی گردید (۵ و ۶). مکانسیم احتمالی که NaHS منجربه کاهش ادم مغزی می‌شود به‌طور دقیق مشخص نیست لیکن مطالعات قبلی نشان داده‌اند که متعاقب ایسکمی مغزی، عوامل مختلفی، منتج به مرگ نورون‌ها می‌شوند که از جمله می‌توان: بروز واکنش‌های التهابی، تحریک بیش از حد گیرنده‌های NMDA و تولید رادیکال‌های آزاد را نام برد (۷-۱۰). از این رو به‌نظر می‌رسد، مواد یا داروهایی که قادرند عوامل فوق‌الذکر را کاهش دهند، می‌توانند در شرایط ایسکمی مغزی، ازطریق کاهش ادم مغزی آثار حفاظتی خود را اعمال نمایند. ادم مغزی یکی از عوامل مهم تعیین‌کننده میزان بقای بیمار در ساعات اولیه پس از سکته مغزی است (۱۱). مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهد که توسعه ادم، متعاقب ایسکمی حاد مغزی- موضعی، می‌تواند ضایعه ایسکمیک اولیه را تشدید کند (۱۲). لذا به نظر می‌رسد با ایجاد ادم مغزی، فشار درون جمجمه افزایش یافته و با فشردن عروق مغزی و Herniation، جریان خون به ناحیهPenumbra به شدت کاهش یافته، مرگ نورون‌های این منطقه تسریع می‌گردد (۱۱). همچنین مطالعات نشان می‌دهند که گونه‌های فعال اکسیژن، ROS ، مانند: رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل در تکامل ادم مغزی و ضایعات مغزی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۱۳). اگرچه مکانیسم‌های دقیقی که آنیون‌های سوپر اکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل در تشکیل ادم شرکت می‌کنند هنور ناشناخته باقی مانده است، لیکن به‌نظر می‌رسد، تشکیل رادیکال‌های آزاد به‌ویژه سوپر اکسیدان‌ها و پروتئازها ، متعاقب ایسکمی مغزی، منجر به تغییر سد خونی مغز، تشکیل ادم مغزی و در نهایت مرگ سلول‌ها شوند همچنین کاهش رادیکال های آزاد، منجر به کاهش ادم و کاهش مرگ مغزی می‌شود (۱۳).

در این تحقیق علاوه بر ارزیابی ادم مغزی، اختلالات نورولوژیکی پس از سکته مغزی نیز در موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت. شایان ذکر است، ایجاد ایسکمی مغزی موضعی در حیوانات آزمایشگاهی با یک سری اختلالات حسی و حرکتی وسیع همراه است. لذا آزمون‌های مختلفی برای ارزیابی اختلالات نورولوژیکی حرکتی، حسی، شناختی و رفتاری در حیوانات آزمایشگاهی ابداع گردیده و در واقع این آزمون‌ها مشابه با شرایطی است که بیماران سکته مغزی آن را تجربه می‌کنند (۱۴). لذا در این تحقیق نیز اختلالات حرکتی با استفاده از روشی استاندارد و ۲۴ ساعت پس ایسکمی مغزی ارزیابی گردید. این آزمون به سادگی و سرعت قابل انجام بوده و آنالوگ آزمایشات نورولوژیکی در بیماران متعاقب سکته مغزی محسوب می‌شود. این روش نخستین بار به‌وسیله Longa و همکاران به‌منظور ارزیابی اختلالات حرکتی، معرفی و استفاده گردید (۱۵). در این آزمون خمش دست مخالف، چرخیدن به دور خود در یک سطح صاف و از دست دادن رفلکس ایستادن ارزیابی می گردد (۱۶ و ۱۷). یافته‌های این مطالعه نیز نشان داد که با وجود کاهش حجم ضایعه، NaHS به‌طور معنی‌داری، در دوز های ۱ و ۵ میلی‌گرم منجر به بهبود اختلالات نورولوژیکی نمی‌شود (به‌ترتیب ۱۷٪ و ۲۵٪). اگر چه انتظار می‌رود که همواره کاهش حجم ضایعه می‌بایست منتج به بهبود اختلالات نورولوزیکی شود لیکن تحقیقات متعدد نشان داد که همیشه یک رابطه مستقیم بین کاهش حجم ضایعه و کاهش اختلالات نورولوزیکی در مدل‌های حیوانی و یا بیماران مبتلا به سکته مغزی مشاهده نمی‌شود (۱۸ و ۱۹). علاوه بر این، مطالعات متعدد دیگری، بهبود اختلالات نورولوژیک را بدون کاهش در حجم ضایعه در مدل ایسکمی موضعی در موش‌های صحرایی نشان داده‌اند (۲۰ و ۲۱). لذا باتوجه به نتایج به‌دست آمده و سایر گزارشات در این زمینه به نظر می رسدکه همیشه یک رابطه مستقیم بین نتایج هیستوپاتولوژیک و اختلالات نورولوزیکی وجود ندارد.

لذا باتوجه به شواهد به‌دست آمده در این پژوهش، به‌نظر می‌رسد که NaHS ممکن است به‌عنوان دهنده سولفید هیدروژن آثار محافظتی خود را در مدل ایسکمی– خونرسانی مجدد موضعی، با مکانیسم‌های مختلف، ازجمله آثار آنتی‌اکسیدان وکاهش تولید ROS و همچنین باز کردن کانال‌های KATP اعمال نماید که نیازمند تحقیقات بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران به انجام رسیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

References

1. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab 1981;1(1):53-60.
2. Little JR. Implanted device for middle cerebral artery occlusion in conscious cats. Stroke 1977;8(2):258-60.
3. 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.

Archive of SID
www.SID.ir

4. Vakili A, Kataoka H, Plesnila N. Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 2005;25(8):1012-9.

5. Lin TN, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. Stroke 1993;24(1):117-21.

6. Slivka A, Murphy E, Horrocks L. Cerebral edema after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. Stroke 1995;26(6):1061-6.

7. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Kim GW, Saito A, Hayashi T, et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. NeuroRx 2004;1(1):17-25.

8. Oliver CN, Starke-Reed PE, Stadtman ER, Liu GJ, Carney JM, Floyd RA. Oxidative damage to brain proteins, loss of glutamine synthetase activity, and production of free radicals during ischemia/reperfusion-induced injury to gerbil brain. Proceedings of the National Academy of Sciences 1990;87(13):5144.

9. Hossmann KA. Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: the excitotoxin hypothesis revised. Brain Pathology 1994;4(1):23-36.

10. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA ,et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. Neuron 1995;15(4):961.

11. Ohansen D, Ytrehus K. Exogenous hydrogen sulfide (H2S) protects against regional myocardial ischemia–reperfusion injury. Basic Research in Cardiology 2006;101(1):53-60.

12. Zhang LM, Jiang CX, Liu DW. Hydrogen sulfide attenuates neuronal injury induced by vascular dementia via inhibiting apoptosis in rats. Neurochemical Research 2009;34(11):1984-1992.

13. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. Free Radical Biology and Medicine 2005;39(1):51-70.

14. Valen G, Vaage J. Toxic oxygen metabolites and leukocytes in reperfusion injury: a review. Scandinavian Cardiovascular Journal 1993;27(S41):19-29.

15. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989;20(1):84-91.

16. Aboutaleb N, Khaksari M. Apelin-13 protects the brain against ischemic reperfusion injury and cerebral edema in a transient model of focal cerebral ischemia. Journal of Molecular Neuroscience 2012;48(1):201-208.

17. Aboutaleb N, Khaksari M. Apelin-13 inhibits apoptosis of cortical neurons following brain ischemic reperfusion injury in a transient model of focal cerebral ischemia. International Journal of Peptide Research and Therapeutics: DOI 10.1007/s10989-013-9374-8.

18. Wahl F, Allix M, Plotkine M, Boulu RG. Neurological and behavioral outcomes of focal cerebral ischemia in rats. Stroke 1992;23(2):267-72.

19. Yang Y, Li Q, Miyashita H, Howlett W, Siddiqui M, Shuaib A. Usefulness of postischemic thrombolysis with or without neuroprotection in a focal embolic model of cerebral ischemia. Journal of neurosurgery 2000;92(5):841-7.

20. Yamamoto M, Tamura A, Kirino T, Shimizu-Sasamata M, Sano K. Effects of thyrotropin-releasing hormone on behavioral disturbances in middle cerebral artery-occluded rats. European Journal of Pharmacology 1991;197(2-3):117-23.

21. Kawamata T, Alexis NE, Dietrich WD, Finklestein SP. Intracisternal basic fibroblast growth factor (bFGF) enhances behavioral recovery following focal cerebral infarction in the rat. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1996;16(4):542-7.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Knowledge & Health 2014;Vol 9, No 1
Shahroud University of Medical Sciences

DOI: 10.1234/knh.v0i0.465
Original Article

The Effect of NaHS on Behavioral Neurological Dysfunction Following Focal Cerebral Ischemia in Rats

Sevda Gheibi (M.Sc.)[1], Mehdi Khaksari (Ph.D.)[2], Hamid Kalalian-Moghaddam (Ph.D.)[2], Zahra Majd (Ph.D.)[3], Fatemeh Zare Mehrjerdi (Ph.D.)[4], Yasin Asadi (M.Sc.)[5], Azam Gheibi (M.Sc.)[6], Nahid Aboutaleb (Ph.D.)[1*]

1- Dept. of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
3- Dept of Pathology, Oncopathology Research Centre, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4- Dept of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoghi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
5- Physiology Research Center and Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
6- Dept. of Medical Biotechnology, School of Advanced Medical Technologies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 8 May 2013, **Accepted:** 28 January 2014

Abstract:

Introduction: *Stroke is the third leading cause of death and the second cause of neurological disabilities,after alzheimer's disease in the world. NaHS in biological systems produce hydrogen sulfide (H2S), which will reduce damage after ischemia in different tissues. According to previous studies, NaHS protects cardiomyocytes from ischemic injury. In addition, this peptide has neuroprotective effect on mouse hippocampal and cultured cortical neurons. The present study was conducted to determine whether NaHS provides protection in transient focal cerebral ischemia.*

Methods: *Transient focal cerebral ischemia was induced in male Wistar rats by 60 minutes middle cerebral artery occlusion (MCAO) through using a filament method, followed by 23 hour reperfusion. Saline as a vehicle and NaHS at doses of 1, 5 and 10mg were injected intraperitoneally (IP) at the beginning of ischemia. Brain edema and motor dysfunction were assessed 24 h after MCAO.*

Results: *Our results indicated that administration of NaHS at doses of 1 and 5 mg markedly reduced brain edema ($P<0.01$); NaHS did not significantly change neurological dysfunction ($P>0.05$).*

Conclusion: *Our present findings demonstrate that treatment with NaHS exerts its protective effects in focal cerbral ischemic models in rat.*

Keywords: NaHS, Brain edema, Behavioral neurological dysfunction, Transient focal cerebral ischemia, Rat.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:, Email:** n-abootaleb@sina.tums.ac.ir*

Citation: Gheibi S, Khaksari M, Kalalian-Moghaddam H, Majd Z, Zare Mehrjerdi F, Asadi Y, Gheibi A, Aboutaleb N. The Effect of NaHS on Behavioral Neurological Dysfunction Following Focal Cerebral Ischemia in Rats. Journal of Knowledge & Health 2014;9(1):68-73.

Archive of SID
www.SID.ir