اثر آسپیرین بر مورفولوژی نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ پس از القاء ایسکمی در موش صحرایی نر

سیدحسن افتخارواقفی Ph.D.[☆]، علی ابولی‌دخت نوقی‌زاده M.Sc.[★]، وحید شیبانی Ph.D.[★۴]
رضا ملک‌پور M.D.[☆]، مسعود عزت‌آبادی Ph.D.[★]، رسول فرازی‌فرد M.Sc.[☆]

☆ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

★ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

★دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی

آدرس مکاتبه: کرمان، صندوق پستی: ۱۱۳-۷۶۱۷۵، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

پست الکترونیک: Email: vsheibani2@yahoo.com

چکیده

دریافت مقاله: ۸۳/۱۱/۱۲، پذیرش مقاله: ۸۴/۲/۲۰

* **هدف:** تغییرات مورفولوژیک انسداد دایم شریان مغزی میانی چپ و موقت کاروتیدهای مشترک راست و چپ بر نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ و اثرات حفاظتی تزریق داخل صفاقی آسپیرین متعاقب ایسکمی بر روی این ناحیه در موشهای صحرایی نر

* **مواد و روشها:** در این پژوهش از ۴ گروه آزمایشی استفاده شد؛ که شامل کنترل، شاهد، ایسکمی و آسپیرین بودند. در گروه ایسکمی؛ شریان مغزی میانی چپ با سوراخ کردن جمجمه، کوتر می‌شد. سپس شریانهای کاروتید مشترک نیز پس از جدا کردن از عصب واگ و ورید ژوگولار، به مدت ۹۰ دقیقه مسدود می گشت. در گروه آسپیرین، ۳۰ دقیقه پس از القای ایسکمی، به حیوانات ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم آسپیرین به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. ۴۸ ساعت پس از جراحی، مغز حیوان خارج، هیپوکامپ جدا و تثبیت می گردید. در انتها، نمونه‌ها توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند ومورفولوژی ناحیه CA1 هیپوکامپ در تمام گروهها مورد مقایسه قرار گرفتند.

* **یافته‌ها:** نورونهای پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ به دنبال ایسکمی دچار دژنراسیون و نکروز شدند. این نورونها دارای سیتوپلاسمی متراکم و هسته‌هایی پیکنوتیک بودند و ائوزینوفیلیایی سیتوپلاسم افزایش یافته بود. تزریق آسپیرین نیم ساعت بعد از ایسکمی باعث بهبود وضعیت نورونی ناحیه شده و تعداد هسته‌های پیکنوزیس را کاهش داد.

* **نتیجه گیری:** نتایج ما پیشنهاد می کند که این نوع مدل ایسکمی اثرات شدیدی بر نورونهای پیرامیدال ناحیه CA1 دارد و تزریق آسپیرین به صورت تک دوز، باعث کاهش اثرات ایسکمی و آسیب به نورونها می شود.

گل واژگان: ایسکمی مغزی، شریان کاروتید مشترک، شریان مغزی میانی، آسپیرین، CA1 هیپوکامپ

نشریه پزشکی یاخته، سال هفتم، بهار ۸۴، شماره ۲۵، صفحات ۳۴-۲۹

مقدمه

سکته مغزی از دلایل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است و بیشتر به دلیل انسداد عروق مغزی ایجاد می گردد (۱). شریان مغزی میانی عمومی‌ترین شریان درگیر در سکته‌های ناشی از انسداد عروق مغزی است (۲). این شریان به نواحی متعددی از جمله هیپوکامپ، استریاتوم، هیپوتالاموس و کورتکس مغز خون‌رسانی می کند (۳). مطالعات مختلف نشان داده که انسداد این شریان باعث نورودژنراسیون در نواحی مختلف مغزی از جمله هیپوکامپ می‌شود (۱، ۴).

هیپوکامپ ناحیه‌ای مهم در فرآیند حافظه و یادگیری است که به کاهش جریان خون مغز در اثر ایسکمی حساس است (۵، ۶، ۷) و از قسمتهای مختلفی تشکیل شده که ناحیه CA1 از جمله آنها است. این ناحیه از حساس‌ترین نواحی هیپوکامپ به ایسکمی است (۸).

متعاقب ایسکمی، مواد نوروپروتکتیو مختلفی از جمله آلبومین، نیکوتین‌آمید و پارا استامول جهت کاهش صدمات مغزی ناشی از آن مورد استفاده قرار می گیرد (۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲) که آسپیرین نیز یکی از آنها است (۱۱، ۱۳). آسپیرین در دوزهای مختلف، اثرات متفاوتی دارد (۱۱). مطالعات قبلی نشان داده که در دوز بالا توانسته است که ضایعات ناشی از ایسکمی را در نواحی همچون قشر مغز (۱۳، ۱۴)، استریاتوم (۱۵) و هیپوتالاموس (۱۰) بهبود بخشد.

جهت بررسی اثرات ایسکمی از مدلهای مختلفی همچون بستن شریانهای کاروتید مشترک یا انسداد شریان مغزی میانی استفاده می شود (۱۴، ۱۶، ۱۷). از طرفی این انسدادها بر روی نقاط مختلف مغزی از جمله کورتکس (۹)، هیپوتالاموس (۱۰)، هیپوکامپ (۱) و تالاموس (۴) مورد ارزیابی قرار گرفته است. اما مطالعه‌ای که نشان دهنده بررسی اثرات انسداد همزمان شریان مغزی میانی و شریانهای کاروتید مشترک بر روی ناحیه CA1 هیپوکامپ، همراه با تزریق آسپیرین باشد، یافت نشد. لذا در پژوهش حاضر با توجه به کاهش بیشتر جریان خون در بافتهای

Archive of SID
www.SID.ir

هدف با این نوع مدل ایسکمی، اثرات آن بر مورفولوژی نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ و نیز اثرات تزریق داخل صفاقی آسپیرین متعاقب این مدل ایسکمی بر ناحیه فوق مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها

حیوانات

در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرائی نر نژاد Wistar با وزن ۳۲۰-۲۸۰ گرم مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام حیوانات در شرایط استاندارد حیوان‌خانه (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، درجه حرارت ۱±۲۲ درجه سانتی‌گراد) نگهداری می‌شدند و در تمام طول دوره آزمایش، آب و غذای کافی قبل و بعد از ایسکمی در اختیار داشتند.

القاء ایسکمی

موشهای صحرایی نر با استفاده از کتامین ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (Sigma) و گزیلازین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (Sigma)، عمیقاً بیهوش می‌شدند و در تمام مدت جراحی درجه حرارت حیوان توسط دستگاه کنترل‌کننده حرارت درمحدوده ۳۷/۵ درجه سانتی گراد نگهداری می‌شد. ایسکمی با بستن گذرای شریانهای کاروتید مشترک و بستن دایم شریان مغزی میانی چپ القاء می‌شد.

جهت انسداد دایم شریان مغزی میانی، پس از قرار دادن سر حیوان در استریوتاکس (Stoelting, U.S.A)، برش عمودی به طول یک سانتی‌متر روی خطی که کانتوس خارجی چشم چپ را به مجرای گوش خارجی وصل می‌کند، ایجاد می‌شد. پس از کنار زدن عضله تمپورال، حفره‌ای به عمق ۲ میلی‌متر در جمجمه ایجاد و شریان مغزی میانی از ورای سخت شامه قابل رویت بود که در این مرحله با استفاده از کوتر، شریان به طور دایم مسدود می‌گشت (۱۳).

جهت انسداد شریانهای کاروتید مشترک دو طرف، سر حیوان پس از ثابت شدن روی تخته جراحی، ۱۵ درجه به زاویه مخالف می‌چرخید. سپس برش عمودی در خط وسط و قدام گردن ایجاد و پس از کنار زدن عضلات دیگاستریک و اوموهیویید (عضلات قدامی تحتانی گردن)، غلاف کاروتید در طرفین نای رویت می‌شد. پس از باز کردن غلاف، شریان کاروتید مشترک به دقت از عصب واگ و ورید ژوگولار ایزوله و با استفاده از کلیپسهای مخصوص (Sugita Clip، no:۵۲ ساخت ژاپن، توکیو) شریانهای دو طرف به مدت ۹۰ دقیقه مسدود و سپس کلیپسها باز شده و از برقراری جریان خون اطمینان حاصل می‌گشت، آن گاه محل جراحی بخیه می‌شد (۱۷). بعد از به هوش آمدن حیوانات به حیوان‌خانه منتقل می‌گشتند.

گروههای آزمایش

۱) گروه کنترل که حیوانات دست نخورده بودند (n=۶).

۲) گروه شاهد که محلهای جراحی باز ولی انسدادی صورت نمی‌گرفت (n=۶).

۳) گروه ایسکمی که در این گروه شریان مغزی میانی چپ به صورت دایم و شریانهای کاروتید مشترک به طور موقت بسته می‌شدند (n=۶).

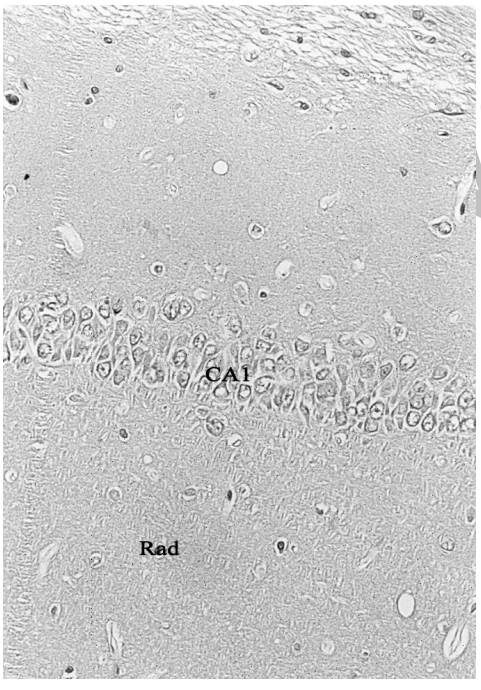
۴) گروه آسپیرین (n=۶) که ۳۰ دقیقه پس ازالقا ایسکمی آسپیرین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق می‌شد (۱۱، ۱۳).

هیستوپاتولوژی

بعد از گذشت ۴۸ ساعت از شروع ایسکمی حیوان تحت بیهوشی عمیق کشته می‌شد و مغز سریعاً خارج، هیپوکامپ جدا و داخل فیکساتور (حاوی: فرمالدیید ۴۰درصد، گلاسیال استیک اسید و متانول به نسبت ۱:۱:۸) قرار می‌گرفت (۴، ۹).

بعد از گذشت ۲۴ ساعت، نمونه‌ها وارد روند آب‌گیری، شفاف‌سازی، آغشتگی با پارافین و نهایتا قالب‌گیری می‌شدند.

بعد از قالب‌گیری با پارافین، برش‌گیری توسط میکروتوم (Jeitz، آلمان) انجام و برشهایی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه می‌گردید که با روش هماتوکسیلین- ائوزین (E&H) رنگ‌آمیزی می‌شدند.



شکل ۱: ناحیه CA1 هیپوکامپ که توسط H&E رنگ‌آمیزی شده است را نشان می‌دهد (گروه کنترل). ردیف نورونهای پیرامیدال منظم با هسته‌های گرد، هستکهای برجسته و سیتوپلاسم واضح قابل مشاهده می باشند. بزرگنمایی ×۱۰۰

Rad: Stratum Radiatum

سپس از طریق تکنیک مورفومتری و با بزرگنمایی ۱۰۰۰ از میکروسکوپ نوری پارامترهای رنگ‌پذیری، تراکم سیتوپلاسمی

Archive of SID
www.SID.ir

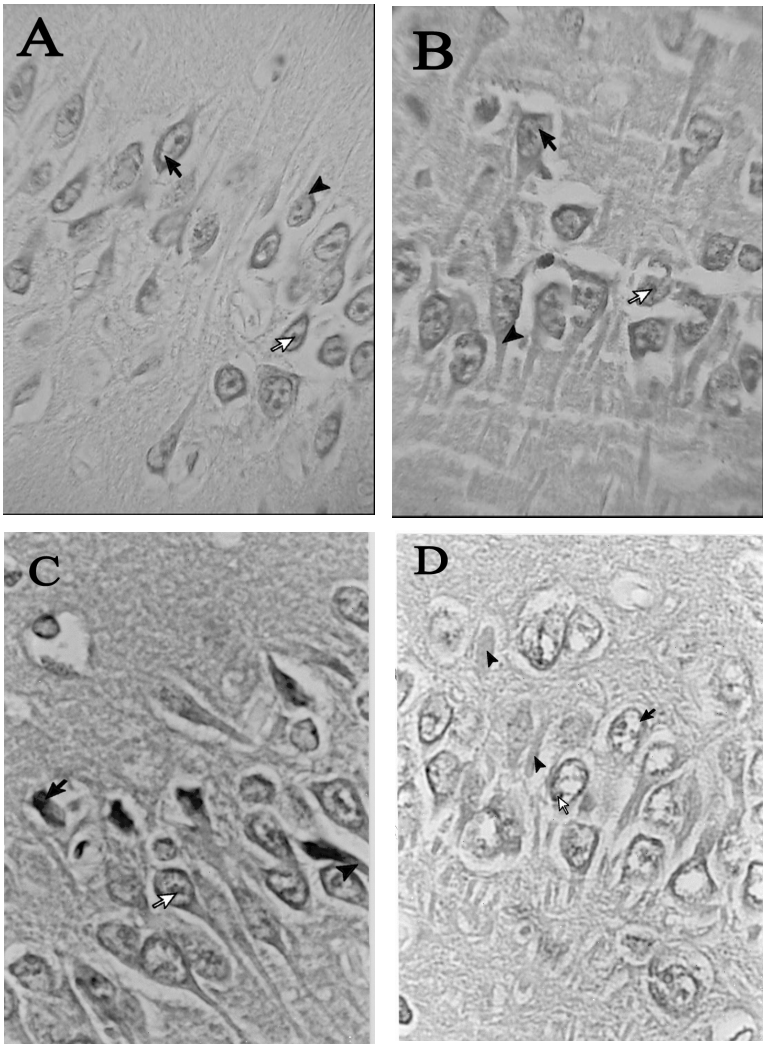
(Condensation) و نیز نکروز پان سلولار (نسبت تعداد نورونهای محتوی هسته پیکنوزیس بر تعداد کل نورونها) مورد توجه قرار گرفت (۵). موارد فوق در۵ میدان (Field) از هر لام تهیه شده از ناحیه CA1 هیپوکامپ (شکل ۱)، در همه گروهها مورد بررسی قرار گرفت. شمارش در گروههای مختلف توسط پاتولوژیست به صورت Blind انجام شده است.

آنالیز آماری

جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات به دست آمده از آنالیز واریانس یک طرفه (One Way ANOVA) استفاده شد. در تمامی موارد مقدار P<۰/۰۵ به عنوان مرز معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشاهده ماکروسکوپیک مغزها نشان داد که نیمکره ایسکمیک سمت چپ، متورم،سیاه و تقریبا از هم گسیخته بود. این یافته در گروه کنترل و شاهد وجود نداشت. در گروه آسپیرین نیز این مشاهده با شدت کمتر ظاهر شد. مشاهده رنگ‌پذیری سیتوپلاسم در گروه کنترل و شاهد تغییر قابل ملاحظه ای را نشان نداد (شکل۲ A و B). اما در گروه ایسکمی و آسپیرین سیتوپلاسم متراکم شده و در مشاهده میکروسکوپیک رنگی تیره‌تر داشتند (شکل۲ C و D) ولی این تراکم و رنگ‌پذیری در گروه ایسکمی نسبت به گروه آسپیرین واضح‌تر بود (شکل۲ C).



شکل ۲: بخش کوچکی از ناحیه CA1 هیپوکامپ که توسط H&E رنگ‌آمیزی شده در گروههای کنترل، شاهد، ایسکمی و آسپیرین (به ترتیب A، B، C و D) را نشان می‌دهد. در گروه کنترل و شاهد؛ نورونهای پیرامیدال با هسته‌های گرد، هستکهای برجسته و سیتو پلاسم واضح قابل مشاهده می‌باشند. در گروه ایسکمی؛ هسته‌ها چروکیده (Pyknosis)، هستکها غیرواضح و سیتوپلاسم متراکم (Condensation) و کاملاً ایوزینوفیل می‌باشد. در گروه آسپیرین؛ مشخصاً هسته‌ها وضعیت بهتری داشته و سیتوپلاسم تراکم کمتری دارد (جلوگیری از پیشرفت نکروز) اما تغییرات خفیف و پراکنده به صورت محو شدن هسته دیده می‌شود. بزرگنمایی ×۱۰۰۰. سر پیکان نشان‌دهنده سیتوپلاسم، پیکان سیاه نشان‌دهنده هسته و پیکان سفید نشان‌دهنده هستک است.

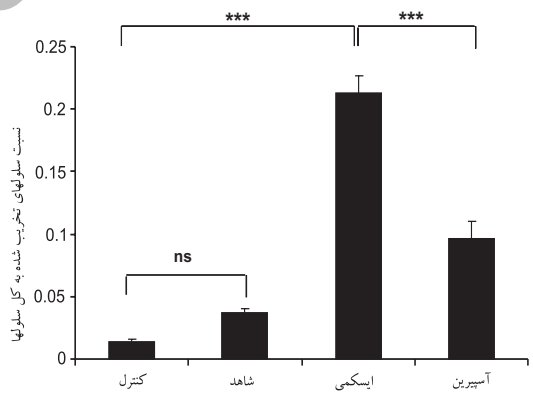
www.SID.ir

جدول ۱: تعداد کل نورونها (All)، تعداد نورونهای تخریب شده (DC) و نسبت نورونهای تخریب شده به کل نورونها یا نکروز پان سلولار (Dc/All) در پنج میدان (Field) از هر مقطع تهیه شده از بخش CA1 هیپوکامپ

	تعداد کل نورونها (All)						تعداد نورونهای تخریب شده (Dc)						
گروه	میدان ۱	میدان ۲	میدان ۳	میدان ۴	میدان ۵	میانگین کل میدانها	میدان ۱	میدان ۲	میدان ۳	میدان ۴	میدان ۵	میانگین کل میدانها	DC/All
کنترل	۲۹/۶	۳۰/۸	۳۰/۱	۳۲/۵	۳۱/۵	۰/۹±۰/۵	۰/۳	۰/۳	۰/۳	۰/۵	۰/۶	۰/۴۳±۰/۰۶	۰/۰۱۴
شاهد	۳۱/۳	۳۰/۶	۲۹/۵	۳۲/۳	۲۹	۰/۶±۰/۶۳	۱/۶	۱	۱	۱/۳	۰/۶	۱/۱±۰/۱۶	۰/۰۳۶
ایسکمی	۳۵/۷	۳۶/۴	۳۸/۱	۳۷/۷	۳۵/۳	۶/۶±۰/۵۵	۷/۴	۸	۹	۸/۴	۶/۲	۷/۸±۰/۴۷	۰/۲۱۲
آسپیرین	۳۰/۱	۳۳/۲	۳۲/۴	۲۷	۳۰/۵	۰/۶±۱/۰۹	۳/۴	۳/۲	۳	۲	۳	۲/۹±۰/۲۴	۰/۰۹۶

اعداد مندرج در زیر هر میدان، نشان دهنده میانگین تعداد کل نورونها در گروههای چهارگانه کنترل، شاهد، ایسکمی و آسپیرین می باشد. در ضمن میانگین تعداد کل نورونها در تمام میدانها و همچنین نسبت نورونهای تخریب شده به نورونهای سالم در هر گروه نیز ارائه شده است.

در جدول شماره یک، تعداد کل نورونها، تعداد نورونهای تخریب شده و نسبت نورونهای تخریب شده به کل نورونها، در پنج میدان از هر مقطع تهیه شده از بخش CA1 هیپوکامپ در گروههای مورد بررسی آورده شده است. نمودار یک نشان می‌دهد که اختلاف نسبت تعداد نورونهای تخریب شده بر تعداد کل نورونها بین دو گروه کنترل و شاهد از نظر آماری معنی‌دار نیست. در صورتی که این اختلاف بین دو گروه ایسکمی و کنترل کاملاً معنی‌دار است (P<۰/۰۰۱). در ضمن نمودار یک نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی آسپیرین، ۴۸ ساعت بعد از القاء ایسکمی توانسته است به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) این نسبت را کاهش دهد.



نمودار ۱: نسبت تعداد نورونهای تخریب شده به تعداد کل نورونها در ناحیه CA1هیپوکامپ را در گروههای مختلف نشان می‌دهد. مقایسه نسبت فوق در بین گروههای شاهد و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (ns). در صورتی که اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه ایسکمی و کنترل مشاهده می‌شود. همچنین مقایسه بین گروه آسپیرین و ایسکمی نشان می‌دهد که آسپیرین توانسته است نسبت فوق را به طور معنی‌داری کاهش دهد. نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد ارائه شده اند (P<۰/۰۰۱ ***).

بحث

در این بررسی، اثرات بستن دائم شریان مغزی میانی چپ و موقت کاروتیدهای مشترک بر ناحیه CA1 هیپوکامپ بررسی شد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که این نوع مدل ایسکمی، اثرات شدیدی بر روی نورونهای پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ بر جای گذاشته و موجب تخریب نورونها، چروکیده شدن هسته ها و تغییر رنگ سیتوپلاسم می شود. دژنراسیون نورونی در نواحی مختلف مغزی، متعاقب ایسکمی گذرا، پدیده ای ثابت شده است (۵، ۸).

نشان داده شده است که در ایسکمی مغزی وسیع (Global) به مدت ده دقیقه، نورونهای آسیب دیده از نرونهای سالم در روز اول قابل تشخیص نیستند. اما بعد از گذشت ۴۸ ساعت، سیتوپلاسم بازوفیل و تراکم نورونهای تخریب شده قابل رؤیت است. در روز سوم و پنجم، تقریباً ۴۰ تا ۶۰ درصد نورونهای CA1، سیتوپلاسم ائوزینوفیل تیره رنگ و هسته های پیکنوتیک دارند (۱۸). مطالعه ما هم نشان داد که ۴۸ ساعت بعد از القاء ایسکمی تغییرات قابل ملاحظه ای را در نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ می توان مشاهده کرد.

Kawaguchi و همکاران (۸) شریانهای کاروتید مشترک چپ و راست را بطور موقت مسدود کردند و اثرات آنرا بر روی ناحیه CA3 مورد بررسی قرار دادند. آنها نتیجه گرفتند که بدنبال بستن کاروتیدهای مشترک، درصد تعداد نورونهای نرمال در ناحیهCA3، بطور واضح کاهش می یابد. همچنین تغییراتی را در نواحی CA1،CA2 و CA4 نیز مشاهده کردند. ذکر شده است که انسداد هر دو شریان کاروتید، جریان خون موضعی را تا حدود ۷۷-۶۶ در صد و گلوکز موضعی را تا حد ۷۷-۷۲ در صد کاهش می دهند. بنظر می رسد، بدنبال بستن شریان ها، نورون های این ناحیه شرایط هیپوگلیسمی را طی می کنند. این شرایط هیپوگلیسمی متعاقب ایسکمی، سطح گلوتامات خارج نورونی را افزایش داده و به خوبی ثابت شده که گلوتامات، نقشی اساسی در پاتوژنز ایسکمی مغزی دارد (۱۹). گلوتامات بعنوان مهمترین نوروترانسمیتر تحریکی تشکیلات هیپوکامپی وCNS محسوب می شود و گیرنده های (NMDA: N-methyl-D-aspartate) توسط آن فعال می‌شوند(۱۳، ۱۹). در مطالعه دیگری که فقط شریان مغزی میانی بطور موقت، بسته شده بود، مشاهده شده که بستن گذرای این شریان باعث انفارکتوس در ناحیه زیر قشری می‌شود. همچنین در استریاتوم، سپتوم، تالاموس و هیپوکامپ هم اثراتی از ایسکمی دیده می شود. نواحی انفارکتوس با نکروز پان سلولار، ناحیه ائوزینوفیل و نورونهای چروکیده در طول لبه ناحیه انفارکتوس، قابل مشاهده هستند. اما در ناحیه زیر قشری از بقیه نقاط واضح‌تر هستند (۴). ما هم علایم فوق را به خوبی به دنبال این نوع مدل خاص که شامل بستن گذرای کاروتیدهای مشترک و

Archive of SID
www.SID.ir

و دائم شریان مغزی میانی بود، در نورونهای پیرامیدال ناحیه CA1هیپوکامپ مشاهده نمودیم و نشان دادیم که انفارکتوس حاصل از این نوع مدل، علایم مشابهی با مدلهای قبلی دارد.

مواد نوروپروتکتیومتعددی برای بهبود اثرات صدمات ناشی از ایسکمی، بکار می رود (۶، ۹، ۱۱، ۱۲) . که در این مطالعه برای تعدیل اثرات ناشی از کاهش جریان خون موضعی بدنبال ایسکمی و حفاظت از نورونها، داروی آسپیرین استفاده شد. نتایج ما نشان داد که آسپیرین توانسته است صدمات ناشی از این مدل ایسکمی بر روی ناحیه CA1، را کاهش دهد.

آسپیرین را در فازهای حاد و مزمن ایسکمی و در دوزهای متفاوت استفاده کرده اند. در مطالعه ای که اخیراً انجام شده است، مشخص شده که دوزهای متفاوت آسپیرین می توانند وسعت ناحیه انفارکتوس را در قشر مغز که ناشی از انسداد گذرای شریان مغزی میانی را کاهش داده و عملکرد نورولوژیکی حیوان را متعاقب ایسکمی بهبود بخشد (۱۱). همچنین Ohyama و همکاران (۱۴) با بستن گذرای کاروتیدهای مشترك دو طرف در یك نوع موش (Gerbil)، اثرات تزریق آسپیرین را بر روی قشر مغز و هیپوکامپ بررسی کردند. آنها ذکر نمودند که آسپیرین تعداد نورونهای آسیب دیده ناشی از ایسکمی را در قشر کاهش می دهد ولی اثر معنی داری بر هیپوکامپ نیافتند. از طرفی Iegos و همکاران (۱۰) با بستن شریان مغزی میانی به صورت گذرا در موش صحرایی به مدت ۹۰ دقیقه، آسیب نورونی واضحی در هیپوتالاموس مشاهده کردند. اما آنها بیان نمودند که تزریق آسپیرین تاثیری بر حجم ناحیه آسیب دیده ندارد. در مطالعه ما وسعت ناحیه صدمه دیده (انفارکتوس) مورد ارزیابی قرار نگرفته است ولی ما نشان دادیم که دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم آسپیرین ۳۰ دقیقه پس از القاء این مدل ایسکمی باعث بهبود نسبی نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ می شود. در صورتیکه در دو مطالعه اخیر (۱۱، ۲۰) وسعت ناحیه انفارکتوس مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده اند که این دوز آسپیرین در این زمان، وسعت ناحیه انفارکتوس را تحت تاثیر قرار نمی دهد. در رابطه با نحوه عملکرد آسپیرین در جهت بهبود صدمات ناشی از ایسکمی مطالب مختلفی بیان شده است که از آن جمله جلوگیری از تجمع گلوتامات خارج نورونی، اثر بر روی میتوکندریها، افزایش سطح ATP و رقیق کردن خون می باشد (۱۱، ۱۳).

در این مطالعه، ما ابتدا یك ایسکمی گذرا که پس از ۹۰ دقیقه، رپرفیوژن بر قرار می شد، همراه با یك ایسکمی دائم شریان مغزی میانی چپ را بر روی ناحیه حساس CA1هیپوکامپ اعمال کردیم تا اثرات بیشتری از انفارکتوس داشته باشیم. سپس مشاهده شد که دوزاژ ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آسپیرین نیم ساعت پس از انسداد، می تواند صدمه شدید ناشی از این مدل را کم کرده و اثرات رضایت بخشی بر جای گذارد. زمان نیم ساعت پس از انسداد، بعنوان زمان حاد ایسکمی در نظر گرفته می شود که این مرحله با تجزیه گلوتامات، تجمع مواد اگزوتوکسیك و دیگر آمینواسیدها همراه است. دلیل این واکنش ها به هم خوردن وضعیت انرژی و کاهش سطح ATP می باشد که به دنبال کاهش جریان خون ناحیه ایجاد می شود (۱۱) و احتمالاً تزریق آسپیرین در این زمان باعث کاهش نسبی صدمات ناشی از فاز حاد ایسکمی می‌شود.

به هر حال، آسپیرین، تعداد نورون های آسیب دیده ناشی از ایسکمی و وسعت انفارکتوس را کاهش می دهد. این مشاهدات، مطالعات قبلی در این زمینه را که انواع دیگری از مدل های ایسکمی یا دوزاژ متفاوت و یا داروی ضد پلاکتی دیگری را استفاده کرده بودند، حمایت و تایید می کنند. در هر صورت، چگونگی مکانیسم اثر آسپیرین در پیشگیری از دژنراسیون نورونی و آسیب های ناشی از ایسکمی، تحقیقات بیشتری می طلبد و تنها، نتایج مذکور ثابت می کند که بر روی پاتوژنز این نواحی اثر دارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله نتایج طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان است و نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آن مرکز ابراز می دارند. همچنین از سرکار خانم فرشته لهراسبی که در تهیه عکسها ما را یاری دادند تشکر می شود.

References

1. Butler TL, Kassed CA, Sanberg PR, Willing AE, Pennypacker KR: Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. Brain Res 2002; 929: 252-260

2. Karhunen H, Pitkanen A, Virtanen T, Gureviciene I, Pussinen R, Ylinen A, Sivenius J, Nissinen J, Jolkkonen J.: Long-Term functional consequences of transient occlusion of the middle cerebral artery in rats: A 1-years follow-up of the development of epileptogenesis and memory impairment in relation to sensory motor deficits. Epilepsy Res 2003; 54: 1-10

3. Ginsberg MD: Rodent models of cerebral ischemia. Stroke 1989; 20: 1627-1642

4. Belayev L, Busto R, Zhao W, Fernandez G, Ginsberg MD: Middle cerebral artery occlusion in the mouse by interaluminal suture coated with poly-l-lysine: neurological and histological validation. Brain Res 1999; 833: 181-190

5. Belayev A, Saul I, Liu Y, Zhao W, Ginsberg MD, Valdes MA, Busto R, Belayev L: Enriched environment delays the onset of hippocampal damage after global cerebral ischemia in rats. Brain Res 2003; 964: 121-127

Archive of SID
www.SID.ir

6. Kramar EA, Armstrong DL, Ikeda S, Wayner MJ, Harding JW, Wright JW: The effects of angiotensin IV analogs on Long-Term potentiation within the CA1 region of the hippocampus in vitro, Brain Res 2001; 897: 114-121

7. Zhao H, Xu H, Xu X: Effects of naloxane on the Long-Term potentiation of EPSPs from the pathway of schaffer collateral to CA1 region of hippocampus in aged rats with declined memory. Brain Res 2004; 996: 111-116

8. Kawaguchi C, Takizawa S, Niwa K, Iwamaoto T, Kuwahira I, Kato H, Shinohara Y: Regional vulnerability to chronic hypoxia and chronic hypoperfusion in the rat brain. Pathophysiology 2002; 8: 249-253

9. Liu Y, Belayev L, Zhao W, Busto R, Belayev A, Ginsberg MD: Neuroprotective effect of treatment with human albumin in permanent focal cerebral ischemia: histopathology and cortical perfusion studies. Eur J Pharmacol 2001; 428: 193-201

10. Legos JJ, Mangoni AA, Read SJ, Campbell CA, Irving EA, Roberts J, Barone FC, Parsons AA: Programmable microchip monitoring of post-stroke pyrexia: effects of aspirin and paracetamol on temperature and infarct size in the rat. J Neurosci Methods 2002; 13: 159-166

11. Berger C, Xia F, Schabitz WR, Schwab S, Grau A: High-dose aspirin is neuroprotective in a rat focal ischemia model. Brain Res 2004; 998: 237-242

12. Chang ML, Yang J, Kem S, Klaidman L, Suganara T, Chan PH, Adams-Jr JD: Nicotinamide and ketamine reduce infarct volume and DNA fragmentation in rats after brain ischemia and reperfusion. Neurosci Lett 2002; 322: 137-140

13. Cristobal JD, Moro MA, Davalos A, Castillo J, Leza JC, Camarero L, Colado MI, Lorenzo P, Lizasoain I: Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischemia in rats. J Neurochem 2001; 79: 456-459

14. Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Mizushige K, Kohno M: Thrombin inhibition attenuates neurodegeneration and cerebral edema formation following transient forebrain ischemia. Brain Res 2001; 902: 264-271

15. Smith JW, Al-Khamees O, Costall B, Naylor RJ, Smythe JW: Chronic aspirin ingestion improves spatial learning in adult and aged rats. Pharmacol Biochem Behav 2002; 71: 233-238

16. Wang RY, Yang YR, Yu SM: Protective effects of treadmill training on infarction in rats. Brain Res 2001; 922: 140-143

17. Yanamoto H, Nagata H, Niitsu Y, Xue JH, Zhang Z, Kikuchi H: Evaluation of MCAO stroke models in normotesive rats: standardized neocortical infarction by the 3VO technique. Exp Neurol 2003; 182: 261-274

18. Sugawara T, Kawasa M, Lewen A, Noshita N, Gasche Y, Fujimura M, Chan PH: Effect of hypotension severity on hippocampal CA1 neurons in a rat global ischemia model. Brain Res 2000; 877: 281-287

19. He M, Chen M, Wang J, Guo G, Zheng Y, Jiang X, Zhang M: Relationship between glutamate in the limbic system and hypothalamus-pituitary-adrenalin after middle cerebral artery occlusion in rats. Chin Med J 2003: 116: 1492-1496

20. Khayyam N, Thavendiranathan P, Carmichael FJ, Kus B, Jay V, Burnham WM: Neuroprotective effects of acetylsalicylic acid in an animal model of focal brain ischemia. Neuroreport 1999; 10: 371-4

Archive of SID

www.SID.ir