Archive of SID

مجله‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره‌ی ۱۹، شماره‌ی ۷۷، زمستان ۱۳۹۰، صفحات ۹ تا ۲۱

نقش آمینوگوانیدین در بهبود عملکرد عصب سیاتیک تحت ایسکمی - ریپرفیوژن در موش صحرایی بالغ

دکتر محسن علیپور[۱]، دکتر داود سهرابی[۲]، دکتر محمدرضا غلامی[۳]، دکتر ایرج جعفری‌انارکولی[۴]
نویسنده‌ی مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده‌ی پزشکی، گروه بافت شناسی sohrabidavood@yahoo.com

دریافت: ۹۰/۵/۱ پذیرش:۹۰/۶/۲۱

چکیده

زمینه و هدف: *ایسکمی ریپرفیوژن نقش مهمی در گسترش نوروپاتی‌های مختلف ایفا می‌نماید. در این مطالعه آسیب ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن و نقش آمینوگوانیدین در بهبود عملکرد عصب سیاتیک بر اساس شاخص‌های رفتاری، مورد ارزیابی قرار گرفت.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی تعداد ۷۲ سر موش صحرایی به ۱۲ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. مدل ایسکمی توسط بستن شریان‌های ایلیاک مشترک راست و شریان رانی با استفاده از تکنیک Slipknot به مدت ۳ ساعت ایجاد شد. گروه‌های تحت درمان ۲۴ ساعت پس از ایسکمی ۱۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم آمینوگوانیدین دریافت نمودند. در پایان دوره‌های ریپرفیوژن، عملکرد پای عقبی حیوان با استفاده از شاخص‌های رفتاری بر اساس هماهنگی در قدم زدن، رفلکس سرعتی، گسترش پنجه، حساسیت به نیشگون، موقعیت پا و در مشت گرفتن مورد ارزیابی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نقایص عملکردی پای عقبی در همه گروه‌های تحت ریپرفیوژن به‌طور معنی‌دار مشهود بود و حداکثر نقایص رفتاری در روز هفتم ریپرفیوژن اتفاق افتاد. مقایسه‌ی نمرات رفتاری در گروه‌های تحت درمان با آمینوگوانیدین و گروه‌های کنترل، بهبود اعمال حرکتی و نیز Time Course بهتر در بهبودی را آشکار نمود.*

نتیجه گیری: *نتایج ما پیشنهاد می‌کند که آمینوگوانیدین یک اثر نوروپروتکتیو در برابر آسیب ناشی از ایسکمی - ریپرفیوژن عصب سیاتیک در موش صحرایی اعمال می‌کند و عملکرد عصب را بر اساس شاخص‌های رفتاری حرکتی بهبود می‌بخشد. تحقیقات بیشتری جهت دستیابی به مکانیزم‌های مسؤول اثر حفاظتی آمینوگوانیدین در برابر ضایعات عصب سیاتیک مورد نیاز می‌باشد.*

واژگان کلیدی: ایسکمی، ریپرفیوژن، عصب سیاتیک، آمینوگوانیدین، شاخص‌های رفتاری

مقدمه

ایسکمی یکی از شایع‌ترین آسیب‌هایی است که معمولا به علت کاهش جریان خون و متعاقب آن کمبود اکسیژن و مواد غذایی و توقف تولید انرژی در بسترهای عروقی بافت‌ها اتفاق می‌افتد (۱). ایسکمی نقش مهمی در تولید و گسترش تغییرات پاتولوژیک در نوروپاتی‌های مختلف از جمله نوروپاتی اعصاب محیطی و به‌ویژه عصب سیاتیک ایفا

۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان
۲- دکترای تخصصی بافت شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان
۳- دانشجوی Ph.D دانشگاه علوم پزشکی اهواز، مربی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۴- دکترای تخصصی آناتومی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

www.SID.ir

Archive of SID

می‌کند. در ایسکمی شدید، کمبود انرژی به اختلال در انتقال ایمپالس‌های عصبی و دژنراسیون فیبرهای عصبی منجر می‌شود (۲). آسیب ناشی از ریپرفیوژن یک آسیب غیرمستقیم بافتی است که متعاقب فاز ایسکمی بیشتر از ده دقیقه و برقرار شدن مجدد جریان خون به‌وجود می‌آید. این آسیب شدیدتر از آسیب ایسکمی است و در حقیقت بیشترین ضایعات ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن در این مرحله به‌وجود می‌آید (۳). پاتوفیزیولوژی آسیب در ایسکمی- ریپرفیوژن شامل تجمع پلاکت‌ها، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و واکنش متقابل بین سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌ها است که منجر به آسیب اندوتلیوم و انسداد موئینه‌ها و نقص در اکسیژن‌رسانی به بافت عصبی می‌شود. ریپرفیوژن عصب، به یک پاسخ التهابی حاد همراه با ضایعه‌ی اکسیداتیو سلول‌های اندتلیال، ادم اندونوریال و افزایش دژنراسیون فیبرهای عصبی منجر می‌شود که ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد به‌ویژه رادیکال‌های آزاد اکسیژن است که طی ریپرفیوژن و اکسیژن‌دهی مجدد بافت ایسکمیک به‌وجود می‌آید و توسط یک سلسله حوادث بیوشیمیایی به عملکرد بد سلولی و نکروز سلولی منتهی می‌شود (۴و۲). بنابراین ریپرفیوژن ناهنجاری‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک اعصاب تحت ایسکمی را بر اساس دوره‌ی ایسکمی و سطحی از عصب که مورد بررسی قرار می‌گیرد تقویت می‌کند (۵). اگر سلول‌ها به طور قابل برگشت آسیب ببینند، بازگشت جریان خون به حالت اول منجر به ترمیم سلول خواهد شد با این وجود تحت شرایطی، بازگشت جریان خون به سلول‌های ایسکمیک ولی زنده به طور متناقض موجب سرعت یافتن آسیب می‌گردد. در نتیجه بافت‌ها علاوه بر سلول‌هایی که به‌طور غیرقابل برگشت در ایسکمی آسیب دیده‌اند، سلول‌های دیگری را هم از دست می‌دهند. این نوع آسیب ایسکمی- ریپرفیوژن فرآیند مهمی است که در سکته‌های قلبی و مغزی اتفاق می‌افتد اما به مداخله درمانی پاسخ می‌دهد (٦و۵). عصب سیاتیک به عنوان قطورترین عصب بدن و بزرگترین شاخه‌ی شبکه ساکرال یکی از اعصاب محیطی مهم است که به علت موقعیت آناتومیکی خود و شاخه‌ها و ریشه‌های حسی و حرکتی‌اش همواره در معرض آسیب می‌باشد (۷). در جابجایی مفصل هیپ، تروما و تزریق دارو ممکن است آسیب‌های ایسکمی، ریپرفیوژن به این عصب وارد شود که عواقب و عوارض مخربی به همراه خواهد داشت (۸). تاکنون تلاش‌های زیادی برای کاهش اثرات ایسکمی، ریپرفیوژن صورت گرفته است. اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک مواد زیادی از جمله بعضی آنتی اکسیدان‌ها نظیر ویتامین E، ملاتونین و اسید لیپوییک و همچنین اثر برخی از داروها مانند استاتین‌ها و نیز سرما به منظور کاهش آسیب ناشی از ریپرفیوژن عصب مورد مطالعه قرار گرفته است که البته تا به حال تمام اهداف مورد مطالعه را فراهم نکرده‌اند (۹و۲). آمینوگوانیدین یک مولکول نوکلئوفیلیک کوچک غیرسمی و محلول در آب است که دارای یک پتانسیل درمانی برای جلوگیری از عوارض بافتی مزمن ناشی از دیابت ملیتوس و همچنین مشکلات مربوط به فرایند پیری است که در بافت‌های مختلف اتفاق می افتد. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که آمینوگوانیدین دارای خواص نوروپروتکتیو است و بیشتر این مطالعات به بررسی اثرات آمینوگوانیدین بر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن در سیستم عصبی مرکزی پرداخته است. در همین راستا اثرات مثبت آمینوگوانیدین درجهت بهبود آسیب‌های مغزی ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن در مراحل حاد و مزمن که به صورت کاهش وسعت ناحیه‌ی آسیب دیده متجلی می‌شود، نشان داده شده است (۱۲-۱۰). اما تا جایی که بررسی‌های ما نشان می‌دهد، در خصوص اثرات آمینوگوانیدین بر ضایعات ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن عصب سیاتیک که به صورت اختلالات حرکتی در اندام درگیر تظاهر پیدا می‌کند، مطالعه‌ای

www.SID.ir

Archive of SID

صورت نگرفته است. لذا هدف اصلی این مطالعه آن بود که شرح دهیم آیا آمینوگوانیدین می‌تواند در فرایند ایسکمی- ریپرفیوژن عصب سیاتیک که شامل سه ساعت ایسکمی و دوره‌های مختلف ریپرفیوژن می‌باشد، با جلوگیری یا تخفیف صدمات حاصله به عنوان یک محافظ عصب عمل نموده، کارکردهای رفتاری حرکتی حیوان را بهبود بخشد.

روش و بررسی

حیوانات و گروه بندی آن‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۷۲ سر موش صحرایی Sprauge-Dawely با وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از موسسه‌ی رازی کرج خریداری شد. موش‌های صحرایی در قفسه‌های جداگانه در حرارت ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در حیوان‌خانه دانشکده‌ی پزشکی نگهداری شدند. ۱۲ ساعت در معرض نور ۱۲ ساعت در تاریکی قرار داشتند و با غذای استاندارد موش صحرایی تغذیه شدند. موش‌های صحرایی از یک هفته قبل از انجام آزمایش جهت تطابق با محیط در آزمایشگاه نگهداری شدند. مطالعات انجام شده در تمام گروه‌ها طی زمان‌های یکسان به‌عمل آمد. تعداد ۷۲ سرموش موجود به صورت تصادفی در ۱۲ گروه ٦ تایی به شرح گروه بندی شدند. گروه ۱: گروه کنترل، حیوانات طبیعی بدون ایسکمی- ریپرفیوژن را تشکیل می‌داد. گروه ۲: حیوانات طبیعی بدون ایسکمی- ریپرفیوژن را که فقط ۱۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم آمینوگوانیدین به منظور بررسی اثرات مخرب احتمالی آن به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد، را تشکیل می‌داد. گروه‌های ۳، ۵، ۷، ۹ و ۱۱ به‌ترتیب به‌مدت ۲، ۷،٤، ١٤ و ۲۸ روز و بدون دریافت آمینوگوانیدین، ریپرفیوژن داشتند. این گروه‌ها به‌عنوان گروه‌های کنترل برای حیواناتی که آمینوگوانیدین دریافت کردند، محسوب شدند. گروه‌های ۲، ٤، ٦، ۸، ۱۰ و ۱۲ به همان مدت زمان گروه‌های ذکر شده در بالا ریپرفیوژن داشتند، اما ٢٤ ساعت بعد از ایسکمی ۱۵۰ میلی‌گرم‌در کیلوگرم آمینوگوانیدین به صورت داخل صفاقی به آن‌ها تزریق گردید و به گروه‌های دیگر (۳، ۵، ۷، ۹ و۱۱) به جای دارو نرمال سالین تزریق شد.

ایجاد مدل ایسکمی: گروه‌های ۳ تا ۱۲ طبق متد ساری و همکاران (۱۳) تحت جراحی ایسکمی- ریپرفیوژن قرار گرفتند. به این ترتیب که رت‌ها را با دوز ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم کتامین و ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم زیلازین بیهوش و برای عمل جراحی آماده شدند. روش ایجاد ایسکمی به این صورت بود که، در محل اتصال اندام تحتانی سمت راست به تنه، ناحیه‌ی جلویی تراشیده، پس از ضد عفونی با یک برش اینگوینال شریان و ورید فمورال راست با دقت از عصب فمورال جدا شد و در معرض دید قرار گرفت و سپس شریان و ورید مذکور با استفاده از نخ سیلک ۶/۰ و تکنیک Split-Knot به مدت ۳ ساعت مسدود گردید و همچنین با ادامه‌ی مسیر شریان فمورال، شریان ایلیاک مشترک راست نیز هم‌زمان با شریان و ورید فمورال راست به مدت ۳ ساعت با استفاده از تکنیک مذکور مسدود شد. بنابراین پس از ۳ ساعت ایسکمی عصب سیاتیک توسط بستن شریان‌های تغذیه کننده‌ی آن، نخ باز شد و خون‌رسانی بافت مجدد بر حسب زمان‌های مختلف ریپرفیوژن که در بالا به آن‌ها اشاره شد، برقرار گردید. محل جراحی با استفاده از نخ سیلک ۲/۰ بخیه زده شد (۱۳و۸). یاد آوری می‌گردد آمینوگوانیدین استفاده شده از شرکت سیگما (آلمان) خریداری گردید و به‌وسیله حلال آن که آب مقطر است به صورت روزانه در زمان مورد استفاده تهیه شد و تزریق گردید. مطالعات رفتاری بر طبق روش‌هایی که در ادامه ذکر می‌شود مورد ارزیابی قرار گرفت. تغیرات رفتاری حیوانات یعنی عملکرد پای عقبی آن‌ها که دچار ایسکمی- ریپرفیوژن شده بود، توسط شخصی که اطلاعی از گروه‌بندی حیوانات و نیز دوز داروی مورد استفاده نداشت در پایان هر دوره ریپرفیوژن و بر اساس هماهنگی در قدم زدن (Gait یا Coordination)، گسترش

www.SID.ir

Archive of SID

پنجه (Toe Spread)، حساسیت به نیشگون (Pinch Sensitivity)، رفلکس سرعتی (Racing Reflex)، موقعیت پا (Paw Position) و در چنگ گرفتن (Grasp) مورد ارزیابی قرار گرفت. هماهنگی در قدم زدن بین صفر (بدون عمل) تا (۳ نرمال) درجه بندی شد. درجات ۱ و ۲ به‌ترتیب بیانگر نقص شدید و خفیف می‌باشد. گسترش پنجه بین صفر (غایب) و ۳ (نرمال) درجه‌بندی گردید. درجات ۱ و ۲ به ترتیب به تقارن ضعیف و ملایم اشاره دارد. حساسیت به نیشگون بین صفر (بدون حساسیت) و ۲ (نرمال) درجه بندی شد. به همین ترتیب پارامترهای رفتاری دیگر شامل رفلکس سرعتی، موقعیت پا و در چنگ گرفتن بین صفر (بدون کارکرد) و ۳ (نرمال) درجه‌بندی گردید و درجات ۱ و ۲ به‌ترتیب به عنوان نقص شدید و خفیف در نظر گرفته شدند (۱۳و۸).

آنالیز آماری: برای مقایسه‌ی گروه‌های مختلف با یکدیگر از آزمون Kurskal–Wallis که یک آزمون ناپارامتری است و به مقایسه‌ی میانه‌ی پاسخ‌ها در گروه‌های مختلف می‌پردازد و فرضیه‌ی یکسان بودن تاثیر عوامل در دو گروه آزمایش را رد می‌کند، استفاده گردید. جهت تعیین گروه‌هایی که با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌دار داشتند، آزمون من ویتنی (Mann Whitney) مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها به صورت (چارک ± میانه) بیان شدند.

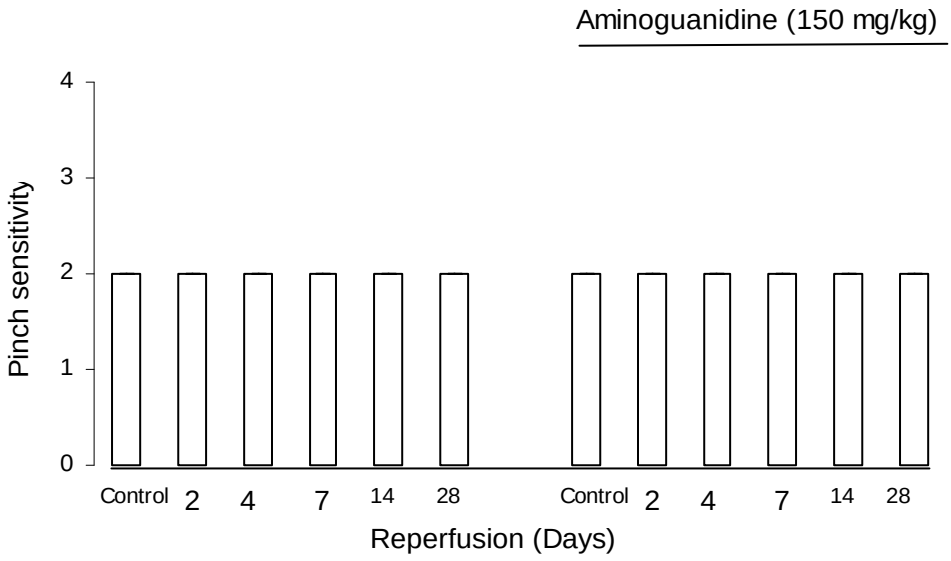
یافته‌ها

بر اساس آنالیز آماری داده‌ها، به‌طوری که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در پارامتر رفتاری حساسیت به نیشگون در گروه‌های مختلف و در جریان دوره‌های مختلف ریپرفیوژن، با و بدون دریافت آمینوگوانیدین مشاهده نشد. در کلیه‌ی نمودارها در قسمت A و B دو گروه با عنوان کنترل مشاهده می‌شود که به‌ترتیب نشان دهنده‌ی موش‌های صحرایی طبیعی با و بدون دریافت آمینوگوانیدین می‌باشد. این تقسیم‌بندی به منظور بررسی اثرات مخرب احتمالی آمینوگوانیدین انجام شد و نتایج حاصله نشان داد که آمینوگوانیدین دارای هیچ‌گونه اثرات نامطلوب رفتاری نیست. نتایج حاصل از بررسی شاخص حرکتی هماهنگی در قدم زدن (Coordination) در گروه‌هایی که دچار ایسکمی ریپرفیوژن شده بودند، اما دارو دریافت نکرده بودند یعنی گروه‌های ۳، ۵، ۷، ۹ که به‌ترتیب بیانگر ۲، ۴، ۷، و ۱۴ روز ریپرفیوژن بود و مقایسه‌ی آن‌ها با گروه کنترل، حاکی از اختلاف آماری معنی‌دار بود که پیدایش اختلال حرکتی تحت تاثیر ایسکمی- ریپرفیوژن را نشان داد. حداکثر این عدم هماهنگی در گروه ۷ با ۷ روز ریپرفیوژن اتفاق افتاد. از روز ۷ ریپرفیوژن به بعد یک روند بهبودی تدریجی در Coordination حاصل شد به‌طوری که در پایان روز ۲۸ ریپرفیوژن وضعیت حیوانات کاملا به حالت طبیعی بر گشته بود و هیچگونه عدم هماهنگی در گام برداشتن آن‌ها مشاهده نشد (نمودار ۲). نمودار ۲ قسمت B یعنی حیواناتی که همراه با دوره های مختلف ریپرفیوژن آمینوگوانیدین نیز دریافت کرده بودند و مقایسه‌ی آن با قسمت A نمودار که فقط ریپرفیوژن داشته‌اند، نشان می‌دهد که آمینوگوانیدین در روز چهارم ریپرفیوژن هماهنگی در گام برداشتن را به‌طور معنی‌دار بهبود بخشیده است. براساس آنالیز آماری داده‌ها، بطوری که در نمودار شماره ۳ مشاهده می‌شود، تغییرات شاخص رفتاری گسترش پنجه (Toe Spread) نیز تحت تاثیر ایسکمی- ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین مشابه Coordination بود، به این معنی که در گروه‌های۳، ۵، ۷، ۹ که فقط دچار ایسکمی - ریپرفیوژن شده بودند، نقصان حرکتی مشهود و نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود و بیشترین اختلال در گروه ۷ با ۷ روز ریپرفیوژن مشاهده شد. اما بر خلاف Coordination که در گروه ۱۱ (ایسکمی- ریپرفیوژن، بدون دریافت دارو) به حالت طبیعی بر گشته بود، Toe Spread هنوز نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نشان داد و به‌طور کامل به حالت طبیعی

www.SID.ir

Archive of SID

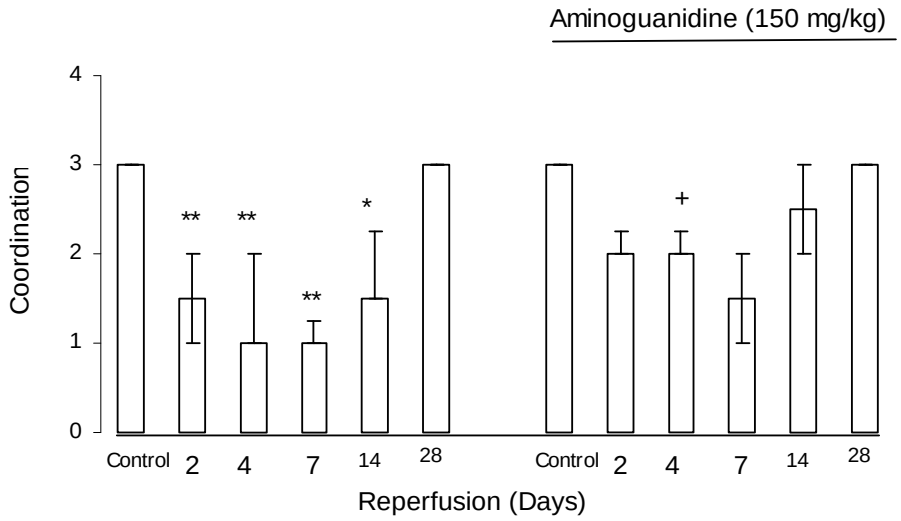
برنگشت. از طرف دیگر آمینوگوانیدین باعث بهبود این شاخص حرکتی شد به طوری که در گروه ۱۲ کاملا به حالت طبیعی برگشت و نسبت به گروه کنترل تفاوتی نشان نداد. آنالیز نمرات رفتاری رفلکس سرعتی Racing Reflex نشان داد که همچون متغیرهای قبلی، ایسکمی- ریپرفیوژن اختلاف معنی‌دار این پارامتر رفتاری را نسبت به گروه کنترل به همراه داشت و حداکثر اختلال در گروه ۷ با ۷ روز ریپرفیوژن اتفاق افتاد. سپس بهبودی تدریجی حاصل شد به‌طوری که در گروه ۱۱ با ۲۸ روز ریپرفیوژن، رفلکس سرعتی به وضعیت نرمال بر گشت و به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان نداد. آمینوگوانیدین تاثیر بارزی در هیچکدام از دوره‌های ریپرفیوژن بر روی شاخص حرکتی مذکور نشان نداد (نمودار ۴). Paw Position: بر اساس آنالیز آماری داده‌ها، به‌طوری که در نمودار ۵ مشاهده می‌شود، آنالیز نمرات این پارامتر رفتاری همچون موارد قبل نشان داد که در زمان‌های مختلف ریپرفیوژن، اختلال حاصله مشهود و نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. تاثیر آمینوگوانیدین بر Paw Position همانند رفلکس سرعتی بود، به این معنا که فقط در گروه ۸ (۷ روز ریپرفیوژن) بهبود معنی‌دار پارامتر ذکر شده را به همراه داشت. اما در سایر گروه‌هایی که آمینوگوانیدین دریافت کرده بودند در این شاخص حرکتی بهبودی حاصل نشد. در خصوص رفلکس در چنگ گرفتن (Grasp)، شایان ذکر است که نتایج اثر ایسکمی ریپرفیوژن بر آن مشابه پارامتر قبلی یعنی Paw Position با نقصان آشکار همراه بود و آمینوگوانیدین فقط در روز دوم ریپرفیوزن باعث افزایش توانایی رفلکس در چنگ گرفتن توسط موش‌ها گردید.



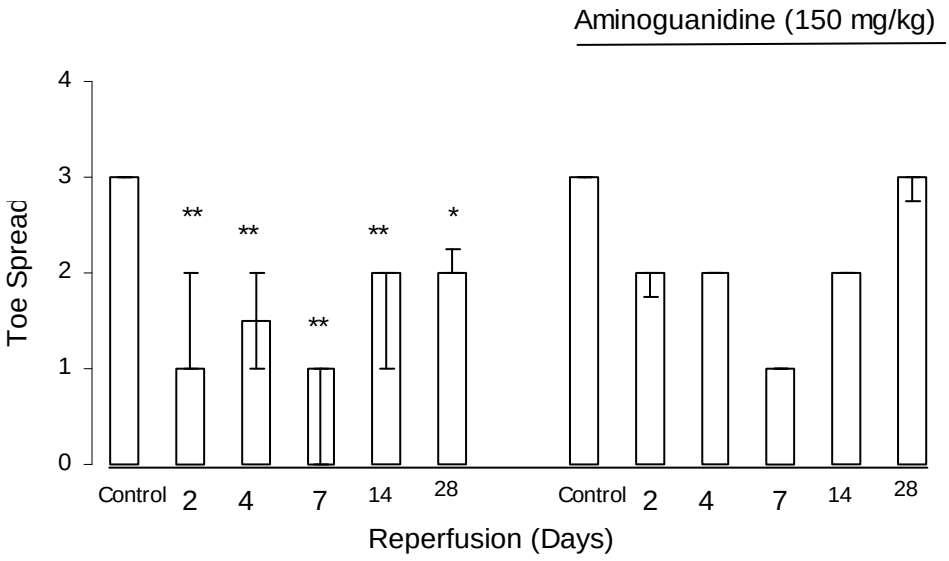
نمودار ۱: نتایج نمرات شاخص رفتاری حساسیت به نیشگون Pinch Sensitivity بر اساس آزمون Kurskal–Wallis و تست Mann Whitney پس از سه ساعت ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. در قسمت A حیوانات پس از سه ساعت ایسکمی از ۲ تا ۲۸ روز ریپرفیوژن داشته اند و دارو دریافت نکرده اند و به جای آن نرمال سالین به آنها تزریق شده است، که منطبق با گروههای ۱(کنترل)، ۳، ۵، ۷، ۹، و ۱۱. می باشند. در قسمت B با همان دوره های ریپرفیوژن، موشها پس از سه ساعت ایسکمی، ۱۵۰mg/kg داروی آمینوگوانیدین به صورت داخل صفاقی دریافت نموده اند که منطبق با گروههای ۲(به عنوان کنترل)،۴، ۶، ۸، ۱۰، و ۱۲ می باشند. به طوری که مشاهده می شود پس از ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن، با و بدون تجویز آمینوگوانیدین هیچگونه تغییری در پارامتر مذکور مشاهده نشد.

www.SID.ir

Archive of SID



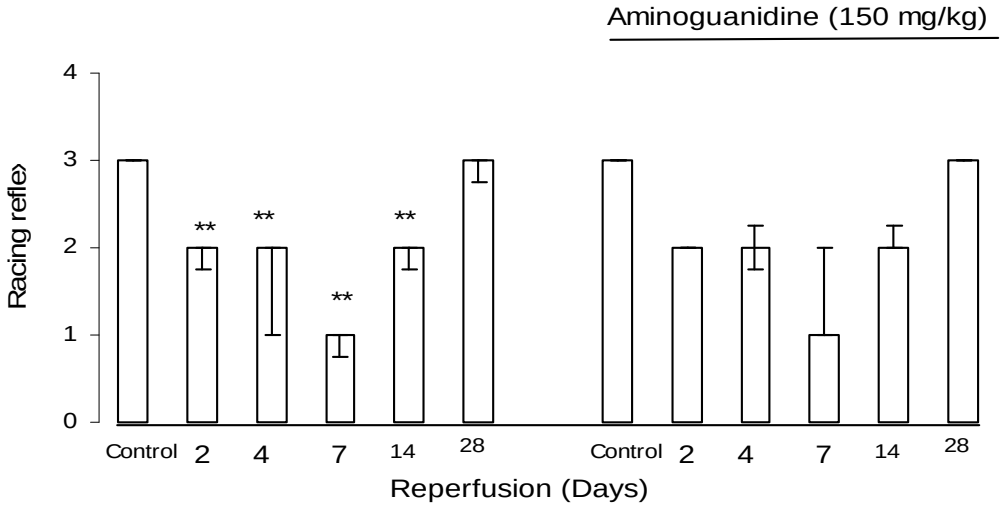
*نمودار ۲: نتایج نمرات شاخص رفتاری هماهنگی در قدم زدن (Coordination (Gait بر اساس آزمون Kurskal–Wallis و تست Mann Whitney پس از سه ساعت ایسکمی و دوره‌های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. A: ایسکمی ریپرفیوژن بدون دارو. B: ایسکمی ریپرفیوژن با دارو. *: نشان دهنده اختلاف آماری معنی‌دار تاثیر دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر هماهنگی در قدم زدن در مقایسه با کنترل (قسمت A‌ی نمودار) +: نشان دهنده اختلاف آماری تاثیر آمینوگوانیدین و دوره‌های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر هماهنگی در در قدم زدن (مقایسه قسمت A و B نمودار) *: P<./.5، **: P<. /. ۱ +: P<./.5*



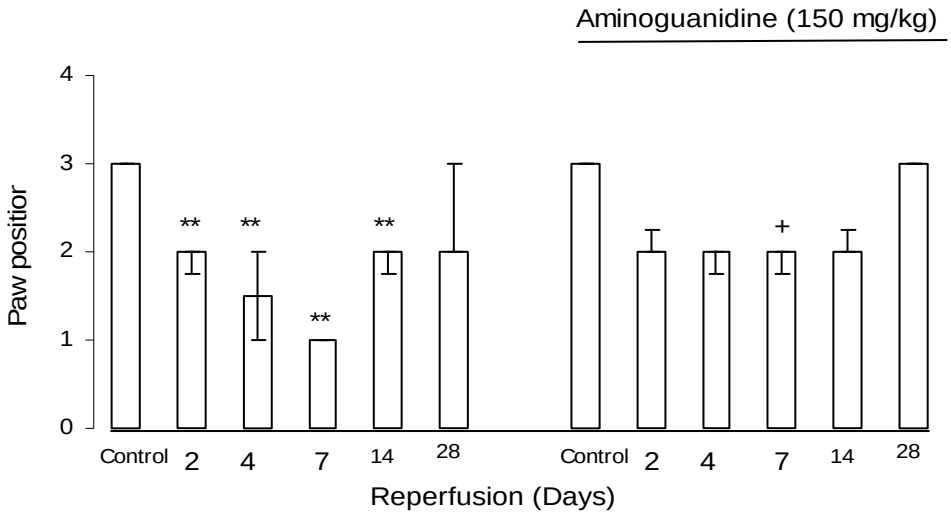
*نمودار ۳: نتایج نمرات پارامتر رفتاری گسترش پنجه Toe Spread بر اساس آزمون Kurskal–Wallis و تست Mann Whitney پس از سه ساعت ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. A : ایسکمی ریپرفیوژن بدون دارو. B : ایسکمی ریپرفیوژن با دارو. بطوری که مشاهده می شود آمینوگوانیدین بهبود پارامتر مذکور را به همراه داشت اما تغیرات حاصله به لحاظ آماری معنی دار نبودند. *: نشان دهنده اختلاف آماری تاثیر دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر گسترش پنجه در مقایسه با کنترل (قسمت A نمودار) *: P<./.5 **: P<. /. ۱*

www.SID.ir

Archive of SID



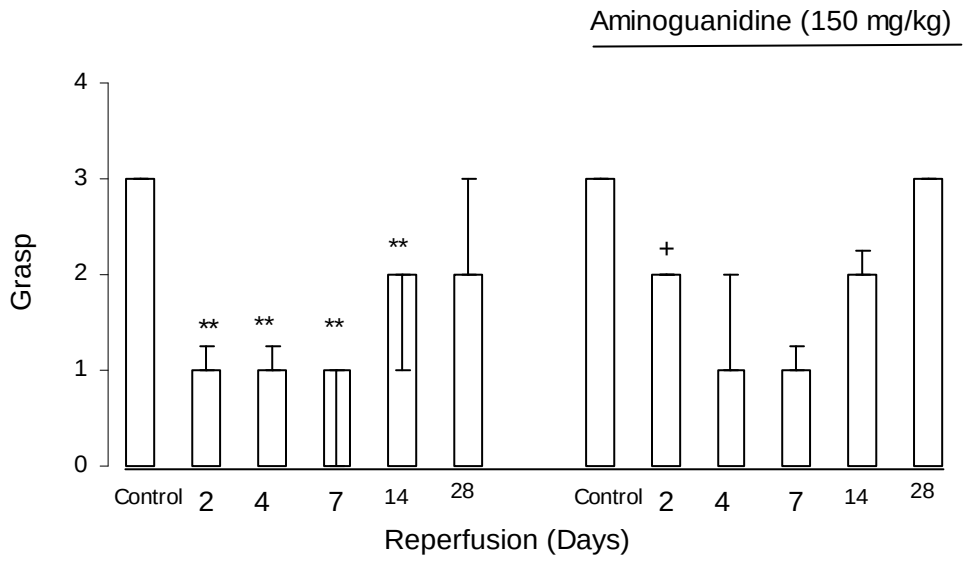
نمودار ۴: نتایج نمرات شاخص رفتاری رفلکس سرعتی Racing Reflex بر اساس آزمون Kurskal–Wallis و تست Mann Whitney پس از سه ساعت ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. A: ایسکمی ریپرفیوژن بدون دارو. B: ایسکمی ریپرفیوژن با دارو *: نشان دهنده اختلاف آماری تاثیر دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر رفلکس سرعتی در مقایسه با کنترل (قسمت A نمودار) **: P<./.۱



*نمودار ۵: نتایج نمرات شاخص رفتاری موقعیت پا **Paw Position** بر اساس آزمون **Kurskal–Wallis** و تست **Mann Whitney** پس از سه ساعت ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. A : ایسکمی ریپرفیوژن بدون دارو. B: ایسکمی ریپرفیوژن با دارو. بطوری که مشاهده می شود آمینوگوانیدین بهبود پارامتر مذکور را به همراه داشت اما تغییرات حاصله به جز گروه ۷ با ۷ روز ریپرفیوژن، در سایر گروهها به لحاظ آماری معنی دار نبودند. *: نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار تاثیر دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر موقعیت پا در مقایسه با کنترل (قسمت Aی نمودار) +: نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار تاثیر آمینوگوانیدین و دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر موقعیت پا (قسمت A و B نمودار) **: P<./.۱ +: P<.5/*

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۶: نتایج نمرات شاخص رفتاری در چنگ گرفتن ***Grasp بر اساس آزمون Kurskal–Wallis و تست Mann Whitney پس از سه ساعت ایسکمی و دوره های مختلف ریپرفیوژن با و بدون تجویز آمینوگوانیدین که به صورت (چارک ± میانه) نشان داده شده است. A: ایسکمی ریپرفیوژن بدون دارو. B: ایسکمی ریپرفیوژن با دارو. بطوری که مشاهده می شود آمینوگوانیدین بهبود پارامتر مذکور را به همراه داشت اما تغیرات حاصله به جز گروه ۳ با ۲ روز ریپرفیوژن، در سایر گروهها به لحاظ آماری معنی دار نبودند. *: نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار تاثیر دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) در چنگ گرفتن در مقایسه با کنترل (قسمت A ی نمودار) +: نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار تاثیر آمینوگوانیدین و دوره های مختلف ریپرفیوژن (از ۲ روز تا ۲۸ روز) بر در چنگ گرفتن در مقایسه با کنترل (قسمت A و B نمودار) **: P<./.۱ +: P<./.5***

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه در خصوص تاثیر ۳ ساعت ایسکمی و دوره‌های مختلف ریپرفیوژن از (۲ تا ۲۸ روز) بر شاخص‌های حرکتی موش‌های صحرایی، مبین نقایص عملکردی پای عقبی حیوانات تحت ایسکمی ریپرفیوژن بود. اختلال بارز و معنی‌دار آماری در همه‌ی پارامترهای رفتاری مورد ارزیابی ما در این مطالعه شامل هماهنگی در گام برداشتن، گسترش پنجه، رفلکس سرعتی، موقعیت پا و رفلکس در چنگ گرفتن به‌جز پاسخ به نیشگون مشهود بود و حداکثر نقایص رفتاری در روز هفتم ریپرفیوژن اتفاق افتاد و پس از آن یک بهبودی تدریجی در عملکرد رفتاری موش‌های صحرایی حاصل شد. مقایسه‌ی نمرات رفتاری در گروه‌های تحت درمان با آمینوگوانیدین و گروه‌های کنترل، بهبود اعمال حرکتی را آشکار نمود، از آنجا که ایسکمی باکاهش جریان خون و متعاقب آن کمبود اکسیژن و مواد غذایی و توقف تولید انرژی در بسترهای عروقی بافت‌ها همراه است، لذا ایسکمی نقش مهمی در تولید و گسترش تغییرات پاتولوژیک در نوروپاتی‌های مختلف از جمله نوروپاتی اعصاب محیطی و به‌ویژه عصب سیاتیک ایفا می‌کند. این تغییرات پاتولوژیک اعصاب منوط به دژنراسیون فیبرها و ادم می‌باشد. در فاز ایسکمی، قطع جریان خون و کمبود اکسیژن منجر به متابولیسم غیرهوازی و کمبود انرژی و کاهش ATP و تجمع هیپوگزانتین در سلول‌های ایسکمی شده، می‌شود. نبود انرژی پمپ یونی ATPase غشای سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به تجمع کلسیم و سدیم و آب در سلول می‌شود که باعث تورم سلول می‌شود (۲).

www.SID.ir

Archive of SID

ریپرفیوژن ناهنجاری‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک اعصاب تحت ایسکمی را تقویت می‌کند (٤). ریپرفیوژن باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال همراه با ادم اندونوریال و زیاد شدن دژنراسیون فیبرها می‌شود (۱۳). بای متذکر شد که آسیب‌های ایسکمی- ریپرفیوژن در عصب سیاتیک به دوره‌ی ایسکمی و سطحی از عصب که مورد بررسی قرار گرفته است، دارد (۵). مطالعات نشان داده‌اند که ٤ ساعت پس از ایسکمی و به‌دنبال آن در ساعات صفر و ۳ ریپرفیوژن، بعضی از آکسون‌ها متورم هستند، اما دژنراسیون فیبرها دیده نشده است. اما در روزهای هفتم و چهاردهم ریپرفیوژن فیبرها به‌طور شدیدتری دژنره شده و بعد از روز ١٤ حجمی از فیبرها که هنوز دژنراسیون نشان می‌دهند، خیلی کم هستند و به‌وسیله رژنراسیون فیبرها که به‌عنوان مجموعه‌ای از فیبرهای میلینه‌شده کوچک شناخته می‌شوند، جایگزین می‌شود. در مرحله‌ی ایسکمی و در مرحله‌ی ریپرفیوژن کوتاه مدت ادم قابل ملاحظه‌ای وجود ندارد، زمانی‌که طول دوره‌ی ریپرفیوژن تا روزهای ۷ و ١٤ ادامه می‌یابد، ادم واضحی در مقایسه با گروه کنترل اتفاق می‌افتد (۸). بر این اساس با توجه به‌اینکه در مطالعه‌ی حاضر، حداکثر نقایص رفتاری در روز هفتم ریپرفیوژن اتفاق افتاد و پس از آن یک بهبود تدریجی حاصل شد، به‌طوری که در روز بیست و هشتم ریپرفیوژن رفتارهای حرکتی حیوانات تقریبا به حالت طبیعی برگشته بود، لذا تغییرات حاصله در شاخص‌های حرکتی را می‌توان به تغییرات موازی در ادم اندونوریال و دژنراسیون فیبرها نسبت داد. آزمایشات فوق ساختاری بعد از سه ساعت ریپرفیوژن، شاهد دژنراسیون آکسونی، آکسون‌های مچاله شده، واکوئلیزاسیون آکسونی، ادم اندونوریال و جمع‌شدن اریتروسیت‌ها در عروق اندونوریال بوده است و بعد از یک هفته ریپرفیوژن تغییرات دژنراتیودر سلول‌های شوآن و دژنراسیون آکسونی قابل مشاهده بوده است (۱۳). نشان داده شده است که در مرحله‌ی ایسکمی بیشتر از پنجاه درصد رت‌ها در مقایسه با گروه کنترل، نقایص رفتاری از خود نشان می‌دهند. به‌دنبال مرحله‌ی ایسکمی افزایش تدریجی زیادی در نقایص رفتاری تا روز ۷ مشاهده شده است. بیشترین نقص رفتاری در روز هفتم ریپرفیوژن دیده شده است و در روز ٤٢ ریپرفیوژن به‌دنبال ایسکمی بهبودی مناسب گزارش شده است (۸) که با نتایج ما در این مطالعه مشابه است. به طوری که اشاره شد اگر چه مکانیزم‌های مختلفی در روند تولید و بهبود آسیب‌های ناشی از ایسکمی و عمدتا ریپرفیوژن ممکن است دخالت داشته باشند، اما عمدتا آسیب‌های حاصله به نقش رادیکال‌های آزاد نسبت داده می‌شود. به‌طوری که بر اساس مطالعات صورت گرفته، افزایش و تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن در شرایط اکسیداتیو استرس مانند آنچه در جریان ایسکمی- ریپرفیوژن اتفاق می‌افتد، با لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک واکنش کرده، تمامیت (Integrity) غشای سلول را از بین می‌برد و نیز خصوصیات ساختاری و عملکردی پروتئین‌ها و مواد ژنتیکی را دچار تغییر می‌کند که قطعا بر فعالیت‌های رفتاری حرکتی حیوانات تحت آزمایش نیز تاثیر خواهد داشت (۱۴و۹). بنابراین به‌طور خلاصه می‌توان گفت ورود کلسیم به داخل سلول، اسیدهای چرب آزاد، اسیدوز خارج سلولی، افزایش نفوذپذیری مویرگی و به‌ویژه افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اختلال در متابولیسم نیتریک اکسید (NO) از جمله مدیاتورهای آسیب ناشی از ریپرفیوژن هستند (٦و۵). عصب سیاتیک به علت موقعیت آناتومیکی خود و شاخه‌ها و ریشه‌های حسی و حرکتی‌اش همواره در معرض آسیب می‌باشد. در جابجایی مفصل هیپ، تروما و تزریق دارو ممکن است آسیب‌های ایسکمی- ریپرفیوژن به این عصب وارد شود که عواقب و عوارض مخربی به همراه خواهد داشت (۸). تاکنون تلاش‌های زیادی برای کاهش اثرات بد ایسکمی- ریپرفیوژن صورت گرفته است و اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک مواد زیادی از جمله بعضی آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر ویتامین E، ملاتونین و اسید لیپوئیک

www.SID.ir

Archive of SID

مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، که هر چند نشان دهنده اثرات مثبت آنها بوده است اما به تمام اهداف مورد مطالعه دست نیافته‌اند (۹و۲). به‌عنوان مثال اطلاعات موجود نشان می‌دهند که α- لیپوئیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان بیولوژیک به تنهایی نمی‌تواند باعث جلوگیری عصب از آسیب ایسکمی- ریپرفیوژن شود (۹)، ولی نتایج بررسی ملاتونین موید اثرات مفید این آنتی‌اکسیدان بوده است (۱۵). با وجود پیشرفت‌ها و پیشنهاد بعضی راهکارهای درمانی از جمله نقش آنتی‌اکسیدان‌های مختلف به منظور رژنراسیون اعصاب در اثر ضایعات ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن، ترمیم آنها هنوز یک چالش مهم در پزشکی محسوب می‌شود تا جایی که بررسی‌های ما نشان می‌دهد این اولین مطالعه‌ای است که اثرات آمینوگوانیدین بر ضایعات ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن را در اعصاب محیطی از جمله عصب سیاتیک مورد بررسی قرار می‌دهد. در این مطالعه ما دریافتیم که تزریق داخل صفاقی آمینوگوانیدین ۲۴ ساعت بعد از القای ایسکمی و با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم رفتارهای حرکتی موش‌ها را بهبود می‌بخشد. این نتایج می‌تواند تاییدی باشد بر تعدادی از مطالعات که با طراحی و پروتوکل‌های مختلف در سایر ارگان‌ها از جمله سیستم عصبی مرکزی و سیستم قلبی عروقی نشان داده‌اند که آمینوگوانیدین ممکن است از طریق پتانسیل آنتی‌اکسیدان خود دارای اثر نوروپروتکتیو است (۱۰). اگر چه هنوز تحقیقات زیادی جهت یافتن مکانیزم‌های نوروپروتکتیو آمینوگوانیدین و گشودن یک پنجره‌ی درمانی برای آن در جریان ایسکمی ریپرفیوژن مورد نیاز است. اما بیشتر کارهای انجام شده حکایت از تاثیرات مثبت آمینوگوانیدین در جهت کاهش وسعت ناحیه آسیب دیده در سیستم عصبی مرکزی و بهبود رفتارهای حرکتی دارد که البته بر اساس شروع زمان تجویز، طول مدت و نیز دوز مورد استفاده، نتایج حاصله ممکن است تغییراتی را به همراه داشته است (۱۹-۱۶،۱۱). به‌عنوان مثال زانگ و همکاران در سال ۱۹۹۹ نشان دادند، تجویز آمینوگوانیدین ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی و به‌مدت ۳ روز، کاهش وسعت ناحیه‌ی آسیب دیده مغز را بعد از ۹۶ ساعت ریپرفیوژن به همراه دارد (۱۸). کش و همکاران در سال ۲۰۰۲ به اثرات نوروپروتکتیو آمینوگوانیدین به‌صورت کاهش ناحیه‌ی آسیب دیده در ایسکمی کانونی گذرا در مغز رات (در ناحیه‌ی فوقانی و تحتانی کورتکس و پوتامن) با تجویز روزانه و ۷۰ و ۹۶ ساعت بعد از ایسکمی پی بردند. اما این اثر در ۴۶ تا ۴۸ ساعت بعد از ایسکمی موثر واقع نشده است (۲۰). بر اساس مطالعات صورت گرفته، یکی از راهای اعمال اثر آمینوگوانیدین ممکن است به متابولیسم نیتریک اکسید مربوط باشد. بر اساس شواهد موجود، یکی از فرضیه‌هایی که در ارتباط با نحوه‌ی عملکرد آنتی‌اکسیدانی و محافظتی آمینوگوانیدین مطرح شده است، مهار کردن واکنش لکوسیت- اندوتلیوم از طریق آزادسازی نیتریک اکسید از سلول‌های اندوتلیوم می‌باشد (۲۱). بای متذکر شد که اگر چه نیتریک اکسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان دارای عملکرد محافظتی است اما در برخی شرایط پاتولوژیک ممکن است دارای اثرات مخرب نیز باشد (۱۸). ما پیشنهاد می‌کنیم که آمینوگوانیدین تولید گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد که قسمتی از آن ممکن است به اثر آن بر فعالیت آنزیمی از جمله فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سینتاز مربوط باشد. چون آمینوگوانیدین یک مهار کننده‌ی انتخابی Inducible نیتریک اکسید سنتتاز است و از این راه ممکن است بعد از ایسکمی از طریق مهار غیرمستقیم متابولیسم آراشیدونیک اسید توسط سرکوب فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ باعث کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن گردد. زیرا نشان داده شده است که افزایش در فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ بعد از ایسکمی با تولید قابل توجه گونه‌های فعال اکسیژن و لذا آسیب نورونی همراه است (۲۲). همچنین کاهش تشکیل پروکسی نیتریت به عنوان یک پرواکسیدان و یک عامل موثر در عملکرد غیر طبیعی اندوتلیوم توسط آمینوگوانیدین از

www.SID.ir

Archive of SID

طریق مهار آنزیم مذکور ممکن است اتفاق بیفتد (۲۳). لذا به نظر می‌رسد با توجه به نقش دوگانه نیتریک اکسید، یکی از راه‌های مهم اعمال اثرات نوروپروتکتیو آمینوگوانیدین در اعصاب محیطی را باید در تعادل بین فعال شدن و مهار شدن آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتتاز نورونی، اندوتلیومی، شکل قابل القای نیتریک اکسید سنتتاز (Inducible NOS) و یک نیتریک اکسید سنتتاز میتوکندریایی وابسته به کلسیم که اخیرا شناسایی شده و به تبع آن‌ها در تغییرات سطوح نیتریک اکسید جستجو نمود (۲۵, ۲۴، ۲۰، ۱۷) که مطالعات مولکولی گسترده‌ای را طلب می‌کند. ضمن اینکه بر اساس اطلاعات موجود، نقش آمینوگوانیدین در مهار آنزیم‌هایی از قبیل دامین اکسیداز و پلی‌آمین اکسیداز را که باعث کاهش محصولات سمی حاصل از متابولیسم هیستامین و پلی‌آمین‌ها می‌شود و احتمالا بهبود آسیب‌های ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن را در پی دارد، نباید از نظر دور داشت (۲۰و۱۰).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه که مبین نقش مثبت آمینوگوانیدین در بهبود شاخص‌های حرکتی موش‌های صحرایی تحت ایسکمی- ریپرفیوژن بود، آمینوگوانیدین به عنوان یک داروی نوروپروتکتیو موثر و دارای پتانسیل درمانی در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- ریپرفیوژن پیشنهاد می‌گردد. بدیهی است قضاوت نهایی منوط به زمانی خواهد بود که مطالعات همه جانبه‌ی رفتاری در طول زمان همراه با مطالعات هیستوپاتولوژیکی، ژنتیکی و بیوشیمیایی با دوزهای مختلف آمینوگوانیدین راهیابی به مکانیزم اثر آن را میسر سازد.

References

1- Robbins SL, Pathologic basis of disease. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004.

2- Kihara M, Schmelzer JD, Kihara Y, Smithson IL, Low PA. Efficacy of limb cooling on the salvage of peripheral nerve from ischemic fiber degeneration. *Muscle Nerve*. 1999; 19: 203-9.

3- Kong S, Blennerhassett LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischemia -reperfusion injury to the intestine. *ANZJ Surg*. 1998; 68: 554-61.

4- Milcan A, Arslan E, Bagdatoglu OT, Bagdatoglu C, Polat G, Kanik A, et al. The effect of alprostadil on ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *Pharmacol Res*. 2004; 49: 67-72.

5- Gray C, Nukada H, Jackson DM, McMorran PD, Wu A, Ma F. Neuroprotective effects of nitrone radical scavenger S-PBN on reperfusion nerve injury in rats. *Brain Res*. 2003; 982:179-85.

6- McCord JM. The superoxide free radicals: its biochemistry and pathophysiology. *Surgery*. 1983; 94: 412-4.

7- Warwick W, Bannister D. Gray Anatomy. London: Churchill Livingstone; 2005.

8- Iida H, Schmelzer JD, Schmeichel AM, Wang Y, Low PA. Peripheral nerve ischemia: reperfusion injury and fiber regeneration. *Exp Neurol*. 2003; 184: 997-1002.

9- Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Kihara M, Low PA. Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischaemia-reperfusion injury. *Brain*. 1999; 122: 161-9.

10- Vakili A, Nekooeian A, Dehghani GB.

www.SID.ir

Archive of SID

Aminogunidine reduces infract volume and improves neurological dysfunction in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Daru*. 2006; 14: 31-6.

11- Vakili A, Hosseinzadeh F, Sadogh T. Effect of aminoguanidine on post-ischemic brain edema in transient model of focal cerebral ischemia. *Brain Res*. 2007; 19: 97-102.

12- Nilsson BO. Biological effects of aminoguanidine: an update. *Inflamm Res*. 1999; 48: 509-15.

13- Saray A, Apan A, Kisau U. Free radical-induced damage in experimental pheriphral nerve injection injury. *J Reconstr Microsurg.* 2003; 19: 401-6.

14- Nagamatsu M, Schmelzer JD, Zollman PJ, Smithson IL, Nickander KK, Low PA. Ischemic reperfusion causes lipid peroxidation and fiber degeneration. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 37-47.

15- Ozacmak VH, Ozen OA, Coskun O, Arslan SO, Sezen SC, Aktas RG. Beneficial effects of melatonin on reperfusion injury in rat sciatic nerve. *J Pineal Res*. 2004; 37: 143-148.

16- Vakili A, Khorasani MZ. Effect of aminoguanidine on post-hschemia damage in rodent model of stroke. *PakJ Pharm Sci.* 2008; 21: 24-8.

17- Parlakpinar H, Ozer MK, Acet A. Effect of aminoguanidine on ischemia-reperfusion induced myocardial injury in rats. *Mol Cell Biochem.* 2005; 277: 137-42.

18- Zhang F ,Casey RM, Ross ME, Iadecola C. Aminoguanidine ameliorates and L-arginine worsens brain damage from intraluminal middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 1996; 27: 317-23.

19- Nagayama M, Zhang F, Iadecola C. Delayed treatment with aminoguanidine decreases focal cerebral ischemic damage and enhances neurologic recovery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998; 18: 1107-13.

20- Cash D, Beech JS, Rayne RC, Bath PM, Meldrum BS, Williams SC. Neuroprotective effect of aminoguanidine on transient focal ischaemia in the rat brain. *Brain Res*. 2002; 905: 91-103.

21- Honjo M, Tanihara H, Nishijima K, Kiryu J, Hondo Y. Statin inhibits leukocyte – endothelial interaction and prevents neural death induced by ischemia – reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophtalmol.* 2002; 120: 1707-13.

22- Al-Majed. 2004. Aminoguanidine prevents oxidative stress insult following transient forebrain ischemia in the rat hippocampus. *Saudi Pharmace J.* 2004; 12: 150-6.

23- Hong H, Loh S. & Yen, M. Suppression of the development of hypertension by the inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol*. 2000; 131: 631-7.

24- Das DK, Maulik N: Antioxidant effectiveness in ischemia – reperfusion tissue injury. *Methods Enzymol.* 1994: 233: 601-10.

25- Wu B , Iwakiri R , Tsunada S, et al. iNOS enhances rat intestinal apoptosis after ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol and Med.* 2002; 33: 649-58.

www.SID.ir

Archive of SID

The Role of Aminoguanidine on Functional Recovery of Rat Reperfused Sciatic Nerve

Alipour M[1], Sohrabi D[1], Gholami MR[2], Jafari Anarkooli I[1]

[1]Dept. of Anatomy Histology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

[2]Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Corresponding Author: Sohrabi D, Dept. of Histology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

E-mail: sohrabidavood@yahoo.com

Received: 23 Jul 2011 **Accepted:** 12 Sep 2011

Background and Objective: Ischemia reperfusion plays a major role in the development of pathological alterations in many different neuropathies. In this study, we evaluated the role of aminoguanidine (AG) in the functional recovery of the rat re-perfused sciatic nerve based on the behavioral scores.

Materials and Methods: Seventy two rats were divided into 12 groups (n = 6). We used ischemic model by occluding the right common iliac and femoral arteries for 3 h with a silk suture 6-0 using the slipknot technique. Treatment groups (2, 4, 6, 8, 10 and 12) received 150 mg/kg of AG intraperitoneally 24 hrs after the induction of ischemia. After certain time intervals of reperfusion (48 hr, and 4, 7, 14, and 28 days), the function of the hind limb was assessed using behavioral scores based on gait, racing reflex, toe spread, pinch sensitivity, paw position ,and grasp.

Results: Hind limb functional deficits developed in all reperfused groups, and maximal behavioral deficit occurred on day 7 of reperfusion. The comparison of the control and AG groups revealed a better time course in recovery and improvement of the behavioral score.

Conclusion: In conclusion, our findings suggest that post-ischemic administration of AG exhibits a neuroprotective effect against ischemia–reperfusion injury of sciatic nerve. However, further investigations are required to delineate the detailed mechanisms underlying the protective effect of AG in sciatic nerve injury.

Keywords: Ischemia–reperfusion (I/R), Sciatic nerve, Aminoguanidine, Rat

www.SID.ir