مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۶، خرداد ۱۳۹۳، صفحه ۴۹-۴۳

اثر کنترل مکانیکی جریان خون مغز بر سکته مغزی مدل آمبولیک پس از درمان تأخیری با فعال کننده پلاسمینوژن بافتی در موش صحرایی اوارکتومی شده

حسین رضازاده(MSc)[۱]، محمدامین حسینی کهنویی(MD)[۱]، ایمان فاطمی(PhD)[۱]، علی شمسی زاده(PhD)[۱]، الهام حکیمی زاده(MSc)[۱]، محمد الله توکلی(PhD)[۱*]

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دریافت: ۹۲/۱/۲۴، اصلاح: ۹۲/۴/۱۹، پذیرش: ۹۲/۱۰/۱۵

خلاصه

سابقه و هدف: سکته مغزی از علل عمده مرگ و میر و ناتوانی های طولانی مدت در بزرگسالان است. گزارش شده است که کنترل مکانیکی جریان خون مغز (Mechanical Flow Control, MFC) آسیب ناشی از رپرفیوژن را کاهش می دهد. لذا در این مطالعه اثر MFC بر سکته مغزی مدل امبولیک پس از درمان تأخیری با فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (Tissue Plasmingen Actrivator, tPA) در موش صحرایی ماده اوارکتومی شده بررسی شد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۳۲ سر موش صحرایی ماده با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در ۴ گروه کنترل (اوارکتومی و القاء سکته مغزی)، MFC (اوارکتومی، القاء سکته مغزی و بستن و باز کردن شریانهای کاروتید مشترک)، tPA (اوارکتومی، القاء سکته مغزی و تزریق tPA) و tPA+MFC (اوارکتومی، القاء سکته مغزی، تزریق tPA و بستن و باز کردن شریانهای کاروتید مشترک) انجام شد. در ابتدا حیوانات اوارکتومی شدند، بعد از گذشت یک ماه، سکته مغزی از طریق تزریق لخته ای به داخل شریان مغزی میانی القاء شد. tPA (۰/۹mg/kg i.v) در ۶ ساعت و MFC در پنج مرحله، ۳۰ ثانیه بستن و ۳۰ ثانیه باز کردن شریان های کاروتید مشترک، در ۶/۵ ساعت بعد از القاء سکته انجام شد. حجم انفارکتوس، جریان خون مغز و اختلالات نورولوژیک دو روز بعد از القاء سکته اندازه گیری و مقایسه شدند

یافته ها: حجم انفارکتوس نسبت به گروه کنترل (۱/۶±۳۲%)، در گروه tPA (۵/۲±۴۳%) افزایش ($p<۰/۰۵$) و در گروه tPA+MFC (۵±۱۷٪) بطور معنی داری کاهش یافت ($p<۰/۰۰۱$). اگرچه تزریق با تأخیر tPA، جریان خون مغز ($p<۰/۰۰۱$) و اختلالات نورولوژیک ($p<۰/۰۵$) را افزایش داد، ولی بکارگیری MFC در ۳۰ دقیقه بعد از تزریق tPA، هم جریان خون مغز ($p<۰/۰۰۱$) و هم اختلالات نورولوژیک ($p<۰/۰۵$) را کاهش داد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که MFC متعاقب تجویز با تأخیر tPA اثر محافظت نورونی دارد.

واژه های کلیدی: ایسکمی مغزی، کنترل مکانیکی جریان خون، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی.

مقدمه

سکته مغزی عمده ترین علت مرگ و میر و ناتوانی های طولانی مدت در بزرگسالان است (۱) خطر سکته مغزی به طور طبیعی با افزایش سن زیاد می شود، با افزایش سن، احتمال مبتلا شدن زنان به سکته مغزی افزایش می یابد (۱). اگرچه مردان در معرض خطر سکته مغزی قرار دارند، زنان بعد از یائسگی نسبت به مردان هم سن خود در معرض خطر بالاتری در برابر سکته مغزی قرار دارند (۲). بعد از یائسگی، وقوع سکته در زنان در مقایسه با زنان پیش از یائسگی افزایش می یابد (۳). نتایج تحقیقات دو دهه اخیر نشان می دهد که استروژن دارای اثر محافظت نورونی در مغز می باشد (۴). سطح پایین هورمون های استروئیدی نیز باعث افزایش میزان سکته در زنان یائسه می شود (۳). در حال حاضر تنها داروی مورد تائید سازمان غذا و داروی آمریکا جهت درمان سکته مغزی، tPA می باشد (۵). بدون شک tPA باعث برقراری مجدد جریان خون (رپرفیوژن) می شود که این رپرفیوژن باعث رهایی مغز از خسارات ناشی از کم خونی (ایسکمی) می شود، اگر چه رپرفیوژن در طول مدت ایسکمی مفید خواهد بود، اما در شرایطی که رپرفیوژن با تاخیر انجام شود، موجب ادم مغزی و خون ریزی می شود. می توان گفت که، خون ریزی ایجاد شده ناشی از تزریق tPA به طول مدت ایسکمی مربوط می شود، همانطور که بیشتر خون ریزی ها هنگامی ایجاد می شوند که تجویز tPA بعد از سکته مغزی به تاخیر می افتد (۶). با توجه به محدوده اندک پنجره زمانی درمان با tPA، تنها درصد کمی از بیماران می توانند از اثرات درمانی tPA بهره ببرند (۷). در مطالعات بالینی اخیر نشان داده شده است که رپرفیوژن حاصل از تزریق tPA در بیش از سه ساعت بعد از سکته،

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۹/۳۰۱۱ دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمد الله توکلی
آدرس: رفسنجان، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، تلفن: ۰۳۹۱-۵۲۳۴۰۰۳
e-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

منجر به تولید رادیکال های آزاد اکسیژن شده است (۸). راهکارهایی که رپرفیوژن را بعد از تزریق tPA کنترل می کنند، احتمالا می توانند پنجره زمانی درمان با tPA را افزایش دهند (۹). یکی از این راهکارها، MFC می باشد که شامل یک سری بستن و باز کردن های شریان های کاروتید مشترک می باشد (۱۰). MFC به عنوان یک اثر محافظتی قدرتمند در مقابل خسارات ناشی از رپرفیوژن در سیستم عصبی شناخته شده است (۱۱). مطالعات اخیر نشان داده اند که MFC نه تنها حجم انفارکتوس مغز را کاهش می دهد بلکه از التهاب و آپوپتوز در موش های صحرایی جلوگیری می کند (۱۲-۱۰).

بنابراین با توجه به اینکه سکته مغزی در زنان یائسه شایع و پیامدهای وخیم تری نسبت به مردان هم سن خود و زنان پیش از یائسگی دارد و با توجه به اینکه امروزه تنها راه درمان سکته های مغزی امبولیک، tPA می باشد و با در نظر گرفتن این واقعیت که این دارو زمانی می تواند اثر درمانی داشته باشد که در کمتر از ۳ ساعت بعد از شروع عوارض تجویز گردد و همچنین از آنجاییکه درصد کمی از مبتلایان در کمتر از ۳ ساعت از شروع عوارض به بیمارستان می رسند و با دانستن این موضوع که تجویز تاخیری tPA از طریق افزایش رپرفیوژن باعث آسیب بیشتر به مغز می گردد بنابراین باید به دنبال راهکاری جهت افزایش طول دوره درمان با tPA بود. با توجه به مطالعات قبلی، MFC می تواند از طریق کاهش جریان خون، رپرفیوژن را کاهش دهد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر MFC بر سکته مغزی مدل آمبولیک پس از درمان تأخیری با tPA در موش صحرایی ماده اوارکتومی شده می باشد

مواد و روشها

حیوانات: در این مطالعه از ۳۲ سر موش صحرایی ماده در محدوده وزنی ۲۰۰تا ۲۵۰ گرم استفاده شد که موش‌ها در گروه‌های ده تایی در قفس‌های جدا و در اتاقی تحت شرایطی آرام و با حداقل استرس و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی و حرارت۱±۲۱ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. دسترسی به آب و غذا آزاد بود. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام مطالعه مذکور را تایید نمود. حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

کنترل: در این گروه ابتدا موشها اوارکتومی شده سپس بعد از یک ماه، سکته مغزی القاءشد.

MFC: در این گروه ابتدا موشها اوارکتومی شده سپس بعد از یک ماه، سکته مغزی القاء شده و در ۶/۵ ساعت بعد از القاء سکته، MFC انجام شد.

tPA: در این گروه ابتدا موشها اوارکتومی شده سپس بعد از یک ماه، سکته مغزی القاء شده و در ۶ ساعت بعد از القاء سکته، tPA به صورت iv تزریق شد.

tPA+MFC: در این گروه ابتدا موشها اوارکتومی شده سپس بعد از یک ماه، سکته مغزی القاء شد و در ۶ ساعت بعد از القاء سکته، tPA به صورت iv تزریق و در ۶/۵ ساعت بعد از القاء سکته، MFC انجام شد.

روش ایجاد اوارکتومی (القاء یائسگی): حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۶۰mg/kg کتامین و۷/۵mg/kg زایلازین (شرکت ایمان و صبا، شیراز، ایران)، بیهوش و سپس ناحیه شکمی حیوان تراشیده شد. سپس محل جراحی استریل و ناحیه میانی شکم بین دو پستان ۲ و۳ شکافته شد و تخمدان ها را پیدا و با دستگاه کوتر لوله رحمی سوزانده و تخمدان (بافت فولیکولی قرمز رنگ متصل به لوله اویداکت) به آهستگی جدا و خارج شد. بعد از آن لایه داخلی و خارجی جداگانه بخیه شدند و در آخر ۲۵۰۰۰U.i/Kg پنی سیلین به عضله ران موش تزریق و حیوان به قفس بر گردانده شد. به مدت ۶ روز بعد از اوارکتومی، اسمیر واژن تهیه شد و در صورتی اوارکتومی موفقیت آمیز در نظر گرفته شد که طرح سرخسی در گسترش واژن مشاهده نمی شد (۱۳).

طرز تهیه لخته و روش ایجاد سکته مغزی: یک ماه بعد از اوارکتومی، حیوانات با هالوتان ۵٪ برای القا بیهوشی و ۱/۵-۲٪ برای نگهداری بیهوشی؛ شرکت دریان، تهران، ایران) بیهوش شدند. دمای بدن حیوانات در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شد. برای تهیه لخته، شریان رانی از حیوان دهنده خون نمایان و نوک یک لوله پلی اتیلنی ۵۰ با طول ۲۰ سانتی متر وارد آن شد. سپس شریان باز شد و اجازه داده شد که خون با فشار وارد آن شده و پر از خون شود. لوله محتوی خون به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه و۲۲ ساعت در دمای ۵ درجه سلسیوس نگهداری شد. سپس ۵ میکرولیتر از لخته جدا و پس از شستشو دادن با سالین وارد کاتتر تزریق کننده شد (۱۴). برای ایجاد سکته مغزی، پس از بیهوش کردن حیوان با هالوتان، شکافی به طول ۱/۵ سانتی متر در جلوی گردن حیوان داده شد و شریانهای کاروتید مشترک، کاروتید داخلی و کاروتید خارجی راست از بافت‌های اطراف جدا شدند. سپس انتهای کاروتید خارجی پس از کوتریزه کردن شاخه های جانبی آن بسته و بریده شد. بعد از آن، لخته از قبل تشکیل شده (5µl) توسط کاتتری از قبل طراحی شده از طریق کاروتید خارجی وارد شریان کاروتید داخلی و سپس به داخل شریان مغزی میانی تزریق شد. القای سکته با دستگاه لیزر داپلر (Moor Instrument Ltd، لندن، انگلستان) تأیید شد (۱۵).

اندازه گیری جریان خون مغز: جریان خون مغز به صورت خارج جمجمه ای و توسط دستگاه لیزر داپلر (LD – CBF) اندازه گیری شد. بعد از باز کردن پوست ناحیه سر، عضله تمپورالیس راست با ملایمت از استخوان جدا شد، استخوان ناحیه راست جمجمه (کاسه سر) توسط مته دندانپزشکی کاملا نازک شد سپس یک پروب بر روی ناحیه نازک شده، چسبانده شد (یک میلی متر به سمت عقب و پنج میلی متر از خط وسط جمجمه به سمت راست نسبت به برگما). جریان خون مغز ۵ دقیقه قبل از تزریق لخته، به عنوان میزان پایه جریان خون در زمان ایسکمی و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵، ۴۰، ۴۵، ۵۰ و ۶۰ بعد از سکته مغزی اندازه گیری شد. کاهش حداقل ۷۰ درصدی در میزان ثبت لیزر داپلر، بیانگر انسداد شریان مغزی میانی بوده است. میزان جریان خون مغز به صورت درصدی نسبت به میزان پایه بیان شد (۱۶).

تزریق tPA و نحوه ایجاد MFC: tPA (۰/۹mg/kg) در ۶ ساعت بعد از القای سکته مغزی، به صورت داخل وریدی(IV) تزریق شد. MFC با بستن و باز کردن متناوب هر دو شریان کاروتید مشترک بطور همزمان با مدت زمان ۳۰ ثانیه بستن و ۳۰ ثانیه باز کردن و ۵ بار در ۶/۵ ساعت بعد از القاء سکته مغزی انجام شد. برای انسداد شریان ها بطور موقت از میکروکلیپ های مخصوص شریان های کوچک استفاده شد (۱۷).

تعیین حجم انفارکتوس: حجم انفارکتوس، ۴۸ ساعت بعد از سکته مغزی تعیین شد. برای تعیین حجم انفارکتوس پس از خارج کردن مغز، برش داده شد (برش های ۲ میلی متری کرونال) و با تترازولیوم کلرید (Merck:TTC آلمان، برلین)رنگ آمیزی شد. برای این منظور پس از تهیه محلول ۲ درصد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

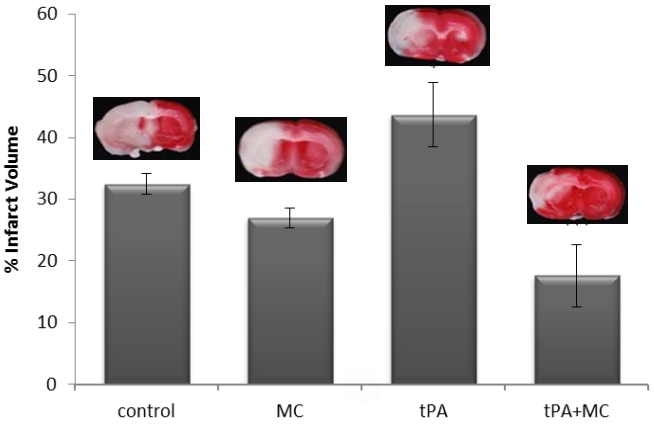
تترازولیوم کلراید برشهای مغز هر حیوان در محلول فوق قرار داده شد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. TTC با آنزیم های دهیدروژناز داخل سلول های زنده واکنش نشان داده و به رنگ قرمز در آمد. اما نورون های مرده تغییر رنگ ندادند (به دلیل نبودن دهیدروژنازها). سپس، پس از فیکس کردن برش ها با فرمالین ۱۰درصد، از آنها توسط اسکنرتصویر برداری شد و با یک نرم افزار پردازشگر تصویر اندازه گیری شدند. حجم انفارکتوس با استفاده از فرمول

[حجم نیمکره چپ – (حجم نیمکره راست – حجم انفارکتوس اندازه گیری شده با TTC)]× ۱۰۰/حجم نیمکره چپ محاسبه شد (۱۸).

بررسی اختلالات نورولوژیک: اختلالات نورولوژیک با سیستم رتبه بندی Bederson در ساعات ۲۴ و ۴۸ نمره داده شدند که شامل، عدم هرگونه اختلالی (نمره ۰)، خم شدن اندام جلویی(نمره ۱)، خم شدن اندام جلویی به اضافه کنترل مقاومت در هل دادن جانبی (نمره۲)، چرخیدن به یک طرف (نمره ۳)، چرخیدن به یک طرف به اضافه کاهش سطح هوشیاری (نمره ۴)، مردن و یا عدم هوشیاری و تحرک (نمره ۵) بود (۱۹). این داده های کیفی بصورت میانه و صدک های ۲۵ام و ۷۵ام نمایش داده می شوند. تفاوتهای حجم انفارکتوس و جریان خون مغزی با آزمون ANOVA و پس- آزمون Tukeyمقایسه شده و به صورتMean±SEM گزارش شده اند. اختلالات نورولوژیک با آزمون نان پارامتریک Kruskal–Wallis مقایسه شده و به صورت میانه و صدکهای 25^{th} و 75^{th} گزارش شدند و p<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

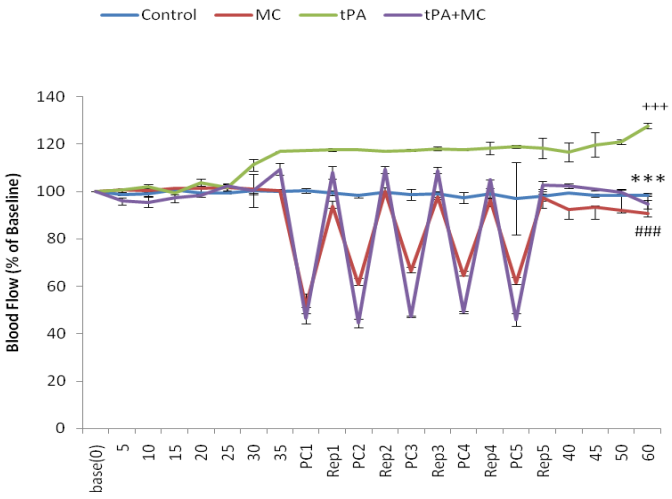
اثر تزریق tPA و MFC بر حجم انفارکتوس: تزریق tPA در ۶ ساعت بعد از القاء سکته مغزی، حجم انفارکتوس را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد (p<۰/۰۵). تزریق tPA در ۶ ساعت همراه با MFC در ۶/۵ ساعت پس از القاء سکته مغزی، حجم انفارکتوس را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل و گروه tPA کاهش داده است (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



نمودار ۱. اثرتزریق tPA وMFC برحجم انفارکتوس.

داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده است. P<0.05*در مقایسه با گروه کنترل و P<0.001*** در مقایسه باگروه کنترل و tPA بوده و حجم نمونه (n) در هر گروه برابر ۸ می باشد.

اثر تزریق tPA و MFC بر روی جریان خون مغزی: جریان خون مغزی تا دقیقه ۳۰ در همه گروه ها بدون اختلاف بود. از دقیقه ۳۵ جریان خون در گروهی که ۶ ساعت بعد از القاء سکته مغزی tPA دریافت کرده بود به طور معنی داری شروع به بالا رفتن کرد (p<۰/۰۰۱). MFC در ۶/۵ ساعت پس از القاء سکته مغزی، در دو گروه MFC و tPA+MFC از دقیقه ۳۵ به بعد و در پنج مرحله ۳۰ ثانیه ای (۳۰ ثانیه بستن هر دو شریان کاروتید مشترک و ۳۰ ثانیه باز کردن آنها) انجام شد و ثبت جریان خون تا دقیقه ۶۰ ادامه پیدا کرد. در دقیقه ۶۰ جریان خون گروه هایMFC و tPA+MFC به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل و tPA کاهش نشان دادند (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۲).



نمودار ۲. اثر MFC در ۶/۵ ساعت بعد از القاء سکته مغزی بر روی جریان خون مغز.

P<0.001***در مقایسه با گروه tPA، P<0.001###درمقایسه با گروه کنترل و tPA و$^{+++}$P<0.001 در مقایسه با کنترل، MFC و tPA+MFC بوده و حجم نمونه (n) در هر گروه برابر ۸ می باشد.

اثر تزریق tPA و MFC بر اختلالات نورولوژیک: تزریق tPA در ۶ ساعت بعد از القاء سکته مغزی، اختلالات نورولوژیک را هم در ۲۴ و هم در ۴۸ ساعت بعد از سکته مغزی، به طور معنی داری افزایش داد (p<۰/۰۵). اما تزریق tPA همراه با MFC، هم در ۲۴ و هم در ۴۸ ساعت بعد از القاء سکته مغزی، اختلالات نورولوژیک را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل و tPA کاهش داد (p<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه اختلالات نورولوژیک در گروههای مورد مطالعه بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت

گروه	کنترل	MFC	tPA+MFC	tPA
ساعت ۲۴	(۱–۲)۲	(۱–۲)۱	❋ (۲–۳)۳	$^{+}$(۱–۲)۲
ساعت ۴۸	(۲–۵)۲	(۳–۱)۱	(۲–۴)۳	$^{++}$# (۵–۲)۲

اختلالات نورولوژیک توسط سیستم نمره دهی بدرسون در ساعات ۲۴ و ۴۸ پس از ایجاد سکته مغزی. داده ها به صورت میانه و صدکهای ۲۵ام و ۷۵ام (صدکها داخل پرانتز) بیان شده اند. P<0.05*و#P<0.05 در مقایسه با گروه کنترل، $^{+}$P<0.05 و $^{++}$P=0.01 در مقایسه با گروه tPA بوده و حجم نمونه (n) در هر گروه برابر ۸ می باشد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

بحث و نتیجه گیری

در موش های صحرایی ماده اوارکتومی شده که بعد از گذشت یک ماه سکته مغزی القاء شده بود، تزریق tPA در ۶ ساعت بعد از القاء سکته، رپرفیوژن را افزایش داد و باعث آسیب بیشتر مغز گردید و همچنین اختلالات نورولوژیک را افزایش داد. بکارگیری MFC در نیم ساعت بعد از تزریق tPA (در ساعت ۶/۵ بعد از ایسکمی)، رپرفیوژن را به طور معنی داری کاهش داد، از گسترش انفارکتوس جلوگیری کرد و اختلالات نورولوژیک را کاهش داد.

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که استروژن دارای اثر محافظتی بر روی سلولهای مغزی می باشد (۲۰و۲). Alkayed و همکارانش نشان دادند که در سکته های مغزی آمبولیک، زنان، آسیب های نورونی کمتری را نسبت به مردان هم سن خود متحمل می شوند (۲۱). مطالعات دیگری که در این زمینه انجام شده نشان داده اند که منبع این محافظت نورونی، مربوط به استروئید های تخمدانی می باشد، زیرا کاهش استروژن هم از طریق جراحی (اوارکتومی)، عوامل فارماکولوژیکال و هم افزایش سن، آسیب های نورونی را در زنان افزایش می دهد (۲۳و۲۲). بنابراین فقدان هورمون های تخمدانی مانند استروژن می تواند عوارض ناشی از سکته های مغزی را در زنان افزایش دهد.

در حال حاضر تنها راه درمان سکته های مغزی ایسکمیک استفاده از tPA می باشد. عاملی که تجویز tPA را محدود می کند، پنجره زمانی درمان این دارو می باشد (۵). Fisher و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که تزریق داخل وریدی tPA درکمتر از ۳ ساعت ازشروع سکته مغزی، تنها درمان تایید شده و معتبر برای سکته مغزی ایسکمیک می باشد (۵). در یک جمع بندی در بنیاد ناتوانی های عصبی و سکته مغزی در مورد داده های مربوط به تزریق tPA، نشان داده شد که درمان سکته مغزی با tPA در پنجره زمانی کمتر از ۳ ساعت نسبت به درمان با تاخیر مفیدتر می باشد (۵). همچنین نشان داده شده که تجویز با تاخیر tPA موجب خون ریزی مغزی می شود (۱۰). بنابراین نتایج مطالعات ذکر شده با مطالعه ما همخوانی داشته و باید به دنبال راهکارهایی جهت افزایش پنجره زمانی درمان tPA بود. یکی از این راهکارها MFC می باشد.

مطالعات قبلی نشان داده اند که MFC بلافاصله بعد از رپرفیوژن، حجم انفارکتوس را کاهش داده است (۲۵و۲۴و۱۰). علاوه بر این، گزارش شده است که کنترل مکانیکی با تاخیر جریان خون ۲ روز بعد از ایسکمی، آسیب های هیپوکمپ را در موش های صحرایی نرکاهش داده است (۲۷و۲۶). همچنین در یک مطالعه نشان داده شد که MFC ۳۰ دقیقه بعد از القاء سکته مغزی، حجم انفارکتوس و ادم مغزی را در موش های نر کاهش داده است (۱۲). بنابراین، احتمالا کنترل جریان خون از طریق کنترل مکانیکی جریان آن می تواند از طریق کاهش رپرفیوژن، عوارض ناشی از تجویز tPA را در بیش از ۳ ساعت از شروع عوارض سکته مغزی، کاهش دهد.

یافته های مطالعه ما نشان دادند که هر چند تزریق با تاخیر tPA موجب آسیب های نورونی می شود، ولی بکارگیری MFC نیم ساعت بعد از تجویز tPA می تواند به عنوان یک محافظت کننده نورونی عمل کرده و مغز را از آسیب های ناشی از تزریق با تاخیر tPA حفظ کند. با وجود این مطالعات بیشتری لازم است تا بتوان این نتایج را در مطالعات کلینیکال بکار برد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به دلیل حمایت مالی از تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

The Effect of Mechanical Control of Brain Blood Flow on the Embolic Model of Stroke after Delayed Tissue Plasminogen Activator Therapy in Ovariectomized Rat

H. Rezazadeh (MSc)[1], M.A. Hosseini Kahnouei (MD)[1], I. Fatemi (PhD)[1], A. Shamsizadeh (PhD)[1], E. Hakimizadeh (MSc)[1], M. Allahtavakoli (PhD) [1]*

1. Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Science, Rafsanjani, Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(6); Jun 2014; pp: 43-49
Received: Apr 13th 2013, Revised: Jul 10th 2013, Accepted: Jan 5th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Stroke is a major cause of mortality and long term disability in adults. It has been reported that the mechanical flow control (MFC) of brain reduces reperfusion injury. Therefore, in the present study the effect of MFC on embolic stroke model after delayed tissue Plasminogen Activator (tPA) therapy in ovariectomized-female rat was investigated.

METHODS: In this experimental study thirty-two female rats (200 to 250 g) were divided into four groups as following: Control (ovariectomized and stroke induction), MFC (ovariectomized, stroke induction and occluded and released common carotid arteries), tPA (ovariectomized, stroke induction and tPA injection) and tPA+MFC (ovariectomized, stroke induction, tPA injection and occluded and released common carotid arteries). All animals were ovariectomized and one month later, stroke was induced by a natural clot injection into the right middle cerebral artery. tPA (0.9 mg/kg i.v) was administered at 6 h and MFC was induced at 6.5 h after the stroke by 5 cycles of occluding (30 sec) and releasing (30 sec) common carotid arteries. Infarct volume and neurological deficits were measured two days later and then compared.

FINDINGS: Compared to the control group (32±1.6%), tPA (43±5.2%) increased the infarct volume ($p<0.05$) while combination of tPA+MFC (17±5%) significantly reduced it ($p<0.001$). Although tPA increased blood brain flow ($p<0.001$) and neurological deficits ($p<0.05$), application of MFC at 30 min after tPA administration, reduced both of them ($p<0.001$and $p<0.05$, respectively).

CONCLUSION: Based on our findings, late tPA therapy followed by application of MFC shows neuroprotective effects.

KEY WORDS: *Cerebral ischemia, Mechanical flow control, Tissue plasminogen activator.*

Please cite this article as follows:

Rezazadeh H, Hosseini Kahnouei MA, Fatemi I, Shamsizadeh A, Hakimizadeh E, Allahtavakoli M. The effect of mechanical control of brain blood flow on the embolic model of stroke after delayed tissue plasminogen activator therapy in ovariectomized rat. J Babol Univ Med Sci 2014;16(6):43-49.

* **Corresponding Author; M. Allahtavakoli (PhD)**

Address: Physiology-pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Science, Rafsanjan, Iran

Tel: + 98 391 5234003

E-mail: allahtavakoli@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

References

1.Chinwatanakul S, Boonyapisit K, Pornsriniyom D, et al. Siriraj Acute Stroke Unit: 10 years experience. J Med Assoc Thailand 2012;95(Suppl 2):S235-44.

2.Bushnell CD. Stroke in women: risk and prevention throughout the lifespan. Neurol Clin 2008;26(4):1161-76, xi.

3.Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. Prog Neurobiol 2001;63:29-60.

4.Luine VN. Sex steroids and cognitive function. J Neuroendocrinology 2008; 20: 866-72.

5.Fisher M, Schaebitz W. An overview of acute stroke therapy: past, present, and future. Arch Intern Med 2000; 160(21):3196-206.

6.Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thromblytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. Stroke 2000;31(4):811-6.

7.Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. Stroke 2004;35(2):354-6.

8.Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. Stroke 2007;38:2275-8.

9.Fisher M, Brott TG. Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. Stroke 2003;34(2):359-61.

10.Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 2006;26(9):1114-21.

11.Geng X, Ren C, Wang T, et al. Effect of remote ischemic postconditioning on an intracerebral hemorrhage stroke model in rats. Neurol Res 2012;34(2):143-8.

12.Rezazadeh H, Hoseini Kahnuee M, Roohbakhsh A, et al. Neuroprotective consequences of postconditioning on embolic model of cerebral ischemia in rat. Iran J Basic Med Sci 2013;16(2):144-9.

13.Li H, Li SL, Wu ZH, Gong L, Wang JL, Li YZ. Effect of traditional Chinese herbal Bu-Wang-San on synaptic plasticity in ovariectomised rats. J Pharm Pharmacol 2009;61(1):95-101.

14.Allahtavakoli M, Shabanzadeh A, Jarrott B. Effect of delayed stimulation of sigma-1 receptoron embolic model of cerebral ischemia in rat. J Babol Univ Med Sci 2011;13(4):40-7. [in Persian]

15.Allahtavakoli M, Shabanzadeh A, Roohbakhsh A, Pourshanazari A. Combination therapy of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, and NMDA receptor antagonist (MK-801) on experimental embolic stroke in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007;101(5):309-14.

16.Dinapoli VA, Rosen CL, Nagamine T, Crocco T. Selective MFCA occlusion: a precise embolic stroke model. J Neurosci Methods 2006;154(1-2):233-8.

17.Zhang W, Miao Y, Zhou S, Jiang J, Luo Q, Qiu Y. Neuroprotective effects of ischemic postconditioning on global brain ischemia in rats through upregulation of hippocampal glutamine synthetase. J Clin Neurosci 2011;18(5):685-9.

18.Xing B, Chen H, Zhang M, et al. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. Stroke 2008;39(8):2362-9.

19.Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MFC, 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.

20.Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. J Appl Physiol (1985) 2006;101(4):1252-61.

21.Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, London ED, Traystman RJ, Hurn PD. Gender-linked brain injury in experimental stroke. Stroke 1998;29(1):159-65; discussion 66.

22.Alkayed NJ, Murphy SJ, Traystman RJ, Hurn PD, Miller VM. Neuroprotective effects of female gonadal steroids in reproductively senescent female rats. Stroke 2000;31(1):161-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]

23.Murphy SJ, McCullough LD, Smith JM. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen. ILAR J 2004; 45(2):147-59.

24.Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. J Neurochem 2008;105(3):943-55.

25.Gao X, Ren C, Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. J Neurosci Res 2008;86(11):2505-11.

26.Burda J, Danielisova V, Nemethova M, et al. Delayed postconditionig initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain. Cell Mol Neurobiol 2006;26(7-8): 1141-51.

27.Nemethova M, Danielisova V, Gottlieb M, Burda J. Post-conditioning exacerbates the MnSOD immune-reactivity after experimental cerebral global ischemia and reperfusion in the rat brain hippocampus. Cell Biol Int 2008;32(1):128-35.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.16.6.5.5]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.6.43]