بررسی اثر سیمواستاتین بر آسیب ایسکمی مغزی در مدل ترومبو آمبولیک سکته مغزی دکتر علیرضا شعبانزاده ، دکتر چنسو وانگ ، دکتر اشفق شوئیب ا

۱- استادیاردانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماریهای اعصاب و بانک فر آورده های پیوندی ایران (مؤلف مسئول) shaebanz@sina.tums.ac.ir ۲- استاد گروه نورولوژیست، پروفسور دانشگاه آلبرتا، کانادا

چکیده

زمینه و هدف: استاتینها به عنوان عوامل محافظتی نرونی پس از ایسکمی مغزی به کار میروند. به هر حال مکانیسمهای عملکرد آنها همچنان ناشناخته باقی مانده است. در این مطالعه اثرات سیمواستاتین به تنهایی یا با شرایط هیپرترمی بر آسیب ایسکمی مغز بررسی شده است.

روش بررسی: این مطالعه یک مطالعه تجربی بود. حجم نمونه شامل ۱۳ گروه رت نر بالغ بود که در ۴ سری آزمایش مورد بررسی قرار گرفتند. گروهها از نظر دمای مغز و رکتوم، اثر سیمواستاتین به تنهایی یا در شرایط هیپرترمی در مدل ترومبوآمبولیک سکته مغزی مورد بررسی قرار گرفتند. داده های بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری sigmastat3.1 و تستهای آماری ANOVA و کراسکال والیس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد که دما در مغز تقریباً 0,0 درجه سانتیگراد کمتر از دمای رکتوم می باشد. نتایج همچنان تاکید بر آن دارد که سیمواستاتین به تنهایی می تواند میزان حجم انفار کتوس را نسبت به گروه کنترل به میزان ۴۶ درصد کاهش دهد $(^{0,0})$. ادم مغزی در گروههای کنترل و هیپر ترمی به ترتیب برابر با 0,0 برابر با 0,0 و 0,0 با درصد بود بکارگیری سیمواستاتین به تنهایی یا درشرایط هیپر ترمی میزان ادم مغزی را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل 0,0 یا هیپر ترمی 0,0 کاهش داده است. سیمواستاتین اختلالات نورولوژیک را بهبود داده و ادم مغزی را نیز به طور معنی داری کاهش می دهد. نتایج نشان داده اند که سیمواستاتین به طور معنی داری اختلال خون رسانی و نشت سد مغزی خونی را کاهش می دهد.

نتیجه گیری: این مطالعه پیشنهاد میدهد که سیمواستاتین در مدل آمبولیک سکته مغزی در رت یک اثر محافظتی داشته و می تواند باعث کاهش نفوذپذیری سد خونی مغزی و اختلال خون رسانی در مغز دچار آسیب ایسکمی گردد.

كليد واژهها: استروك، سيمواستاتين، هيپرترمي، فعال كننده پلاسمينوژن بافتي

وصول مقاله: ۸۵/۳/۳۱ اصلاح نهایی: ۸۵/۸/۸ پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۵

مقدمه

سکته مغزی یکی از علل اصلی ناتوانی طولانی مدت و همچنین سومین علت مرگ در آمریکای شمالی میباشد. ترمبو آمبولیسم ۸۰ الی ۹۰ درصد از موارد سکته مغزی را شامل میشود (۱) و اکثر این نوع ایسکمیها نتیجه انسداد شریان مغز میانی (MCA) و شاخههای آن میباشد (۲). شریان مسدود شده گاهی با گذشت زمان باز می گردد. این باز شدن می تواند به دنبال

حل شدن مواد انسدادی همچون لخته خون باشد و در این فرایند قطعات جدا شده از قطعه اصلی می تواند با حرکت در جریان خون به مناطق دور تری دسترسی پیدا کند. تزریق داخل وریدی tPA تنها راه ثابت شده در درمان استروک حاد می باشد (۱). مطالعات نشان دادهاند که سیمواستاتین ممکن است دارای اثر مشابه tPA در درمان آسیب ایسکمی مغزی باشد. استاتینها دارای اثرات

مفیدی از طریق تنظیم افزایشی tPA بوده و با تجزیه لخته خون در ایسکمی آمبولیک عمل خود را انجام میدهند (۳). استاتینها بطور وسیعی به عنوان داروهای کاهش دهنده کلسترول خون استفاده میشوند (۴). و دارای یک اثر اختصاصی در تنظیم کاهشی فعالیت سلولهای اندوتلیالی در شرایط پاتولوژیک میباشند سلولهای اندوتلیالی در شرایط پاتولوژیک میباشند (۵٫۶). به هرحال پیچیدگیهای گستردهای درمراحل اولیه استروک ایسکمی اتفاق میافتد که باعث نمایش اثرات معکوس داروها می گردد. هیپرترمی یکی از موارد اختلالی است که در بیماران مبتلا به استروک و همچنین در مدلهای حیوانی آسیب ایسکمی مغزی مشاهده می گردد (۷). مشاهدات فزایندهای وجود دارد که بیان می کند با وجود هیپرترمی در طی یا پس از زمان میکمی مغزی، میزان آسیب افزایش می یابد (۱).

در اطلاعات قبلی مشخص شده است که سیمواستاتین بطور معنی داری میزان آسیب نورونی را در حيوان رت بدنبال سكته آمبوليك كاهش ميدهد. سیمواستاتین طی دو هفته مصرف قبل از انسداد آمبولیک MCA بطور معنی داری میزان اختلال خون رسانی و حجم سکته مغزی را کاهش می دهد (۸). مطالعات متعددی اثرات محافظتی سیمواستاتین را در ایسکمی مغزی فوکال (۹) و استروک ایسکمیک (۴) نشان دادهاند. اثر هیپرترمی در افزایش میزان آسیب نورونی پس از آسیب ایسکمیک مشخص شده و همچنین بیان گردیده است که می تواند اثرات درمانی tPA را در آسیب ایسکمی بپوشاند (۷). هیپرترمی طی سه ساعت پس از انسداد MCA حجم سکته مغزی و اختلالات نورولوژیک را افزایش داده است (۱۰). تعدادی زیادی از مطالعات اثرات مخرب هیپرترمی کنترل شده را بطور گسترده (۱۱) و در مدل ایسکمی غیر

ترومبوامبولیک تایید کردهاند (۱۲). به هرحال اطلاعات کافی در خصوص اثر بخشی سیمواستاتین قبل از ایسکمی مغزی و توأم با هیپرترمی در مدل ایسکمی مغزی در رت وجود ندارد. هدف این مقاله ارزیابی اثر توأم سیمواستاتین و هیپرترمی در مدل آمبولیک سکته مغزی می باشد.

روش بررسی

نوع مطالعه تجربی است که در آن ۱۳ گروه حیوان رت طی ۴ سری آزمایش مورد بررسی قرار گرفت. تمامی حیواناتی که در این آزمایش بکار رفته است شامل موشهای رت نر با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم بوده است. از پروتو کلهای مربوط به نگهداری حیوان و بکار گیری آن در کارهای پژوهشی دانشگاه آلبرتا در این پژوهش استفاده شده است. این پژوهش شامل چهار مرحله به شرح زیر می باشد:

مرحله ١

دو سری آزمایش در این مرحله انجام شده است. در سری اول ما دمای رکتوم و مغز رت را با یکدیگر مقایسه کردیم. در سری دوم، ما زمان لازم برای رسیدن حیوان از هیپرترمی (۳۹ °۲) به نورموترمی را گزارش افزایش دما از نورموترمی به هیپرترمی را گزارش کردیم. هیپرترمی توسط یک سیستم گرمازای مجهز به فیدبک کنترل به صورت Flat bed القاء گردید و دمای رکتوم و مغز توسط ترمومتر YSI مورد اندازه گیری قرار می گرفت. زمان متوسط نیز برحسب دقیقه ثبت گردید. ۹ عدد رت نر بطور تصادفی انتخاب شدند و در یک مدت سه ساعته تحت هیپرترمی کنترل شده قرار گرفتند. دمای مغز توسط بکارگیری یک پروب، اندازه گیری دمای مغز توسط بکارگیری یک پروب، اندازه گیری شد.

مرحله ۲

مرحله ۳

در این مرحله اثرات سیمواستاتین در ضایعه ایسکمی مغزی با یا بدون هیپرترمی در حیوان رت ارزیابی شد. حیوانها بطور تصادفی به چهار گروه تقسیم گردیدند. ۱- کنترل ((n=0) ۲- سیمواستاتین ((n=0) ۳- سیموا + هیپر ((n=0) و (n=0)). در گروه کنترل، نرمال سالین ((n=0))، و در گروه سیموا استاتین، سیمواستاتین به میزان (n=0)- (n=0)، در دمای نرمال مغز سیمواستاتین به میزان (n=0)- (n=0)، در دمای نرمال مغز سیمواستاتین به میزان (n=0)- (n

در این مرحله، ما اثرات سیمواستاتین را برتغییرات اختلال خون رسانی (perfusion deficits) با یا بدون هیپرترمی در مغز دچار ایسکمی بررسی نمودیم. حیوانات بطور تصادفی به چهار گروه (n=8 در هر گروه) همانند مرحله ۲ تقسیم گردیدند، اختلال خون رسانی ۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه گیری گردید. مرحله ۴

در این مرحله اثرات سیمواستاتین و هیپرترمی بر میزان نفوذپذیری سد خونی مغزی پس از ایسکمی مغز مورد بررسی قرار گرفت، حیوانات در این بخش نیز به n=8 گروه (n=8 در هر گروه) همانند مرحله ۲ تقسیم گردیدند. نفوذپذیری سد خونی مغزی توسط میزان نشت

اوانس بلو (EB) از عروق مذکور ۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه گیری گردید.

مراحل انجام كار

مدل ایسکمی موضعی مغزی (MCA occlusion)

ایسکمی موضعی مغزی یک طرفه در مغز توسط تزریق لخته خون از پیش آماده شده به داخل MCA که در مقالات قبلی چاپ گردیده است ایجاد گردید (۱۳). بطور خلاصه، در ابتدا، حیوانات توسط فوران ۳ درصد بیهوش گردیده و این بیهوشی توسط فوران ۱/۵ درصد با ترکیبی از گازهای O₂ و NO₂ در حین جراحی ادامه یافت. دمای مغز حیوان در حین جراحی توسط یک پد گرمایی مجهز به سیستم فیدبک در مقدار ۳۹ °C± تا ثابت نگه داشته می شد. یک شکاف طولی به اندازه ۲ سانتیمتر در راستای خط میانی مهره گردنی بر روی پوست ایجاد گردید. بخش انتهایی شریان کاروتید خارجی راست (ECA) مسدود شده و نهایتاً قطع می گردید. یک کاتتر پلی اتیلن از نوع PE-10، که توسط ترومبین گاوی پر شده بود به داخل لومن ECA راست از طریق یک منفذ کوچک فرستاده شد.۱۰میکرولیتر خون کشیده شد و به مدت ۱۵ دقیقه در کاتتر باقی ماند تا فراینده تشکیل لخته خون کامل گردد. هنگامی که لخته تشکیل گردید کاتتر دیگری به اندازه ۱۷ میلیمتر به داخل شریان کاروتید داخلی (ICA) فرستاده شد بطوری که تقریبا" نوک کاتتر در فاصله یک میلیمتری منشأ MCA قرار گیرد. لخته موجود در کاتتر سپس تزریق گردید و خود کاتتر از شریان خارج شد و منافذ نیز بوسیله نخ جراحی مسدود شد و حیوان پس از طی ۳ ساعت شرایط هیپر ترمی به داخل قفس فرستاده شد.

اندازه گیری حجم سکته و ادم مغزی

مراحل اندازه گیری حجم سکته مغزی قبلاً بطور جزئی توضیح داده شده است. بطور خلاصه ۴۸ ساعت بس از انسداد MCA، مغز از جمجه خارج گردید. ۸ برش مغزی با ضخامت ۲ میلیمتر تهیه و توسط محلول ۲ برش مغزی با ضخامت ۲ میلیمتر تهیه و توسط محلول ۲ درصد 3, 5-triphenyltetrazolium chloride برنگ آمیزی گردید. ناحیه دچارایسکمی بصورت سفید رنگ در مقابل نواحی طبیعی قرمز رنگ مشخص می گردد. حجم سکته و ادم مغزی مطابق فرمول زیر محاسبه می گردد (۱۳٬۱۵).

حجم سکته=(حجم نیمکره چپ - حجم نیمکره راست + حجم سکته اندازه گیری شده) \ حجم نیمکره چپ

ادم = (حجم نيمكره راست - حجم نيمكره چپ) \ حجم نيمكره چپ

ارزیابی اختلالات حرکتی نرولوژیک وفعالیت تشنجی

این اختلالات و فعالیتهای تشنجی در زمانهای ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت در مرحله دوم و۴ و۸ ساعت در مرحله سوم پس از تزریق لخته بداخل MCA ارزشیابی گردید. جهت ارزشیابی از سیستم امتیازدهی بدرسون و همکاران (۱۷) استفاده گردید.

سیستم درجه بندی جهت ارزیابی تشنج از ۱ تا ۵ به شرح ذیل می باشد:

- ۱) حرکت ریتمیک دهان و صورت
 - ۲) تکان دادن ریتمیک سر
 - ٣) كلونوس اندام جلويي
- ٤) بلند شدن روى پا و كلونوس دو طرفه اندام جلويي
 - ٥) بلند شدن روى يا و افتادن

سیستم درجهبندی جهت ارزیابی اختلالات نورولوژیک از ۰ تا ٤ به شرح ذیل میباشد:

- ۰) اختلالی مشاهده نشد
- ١) خم شدن اندام جلويي
- ۲) خم شدن اندام جلویی + کاهش مقاومت در برابر
 فشار جانبی
 - ۳) چرخش یک جهته
 - ٤) چرخش يک جهته + کاهش سطح هوشياري

اندازه گیری اختلال خون رسانی مغز

روش اندازه گیری اختلال خون رسانی قبلاً توضیح داده شده است. ۸ ساعت پس از آمبولاسیون، حیوانات بيهوش شده و محلول ۲ درصد اوانس بلو، ¹⁻ ml.100g ٠/٢ وزن بدن، بداخل وريد جو گولار راست تزريق شده و مدت ۱۰ ثانیه در خون گردش یافت. متعاقباً مغز حیوانها جدا گردید و توسط کرایواستات برشهایی به فاصله ۱ میلیمتر و بطور ۹ برش متوالی با نقطه آغاز ۳/۷ میلیمتر قدام برگما تهیه گردید. نواحی قشری و زیر قشرى جهت ارزيابي اختلالات خون رساني توسط میکروسکوپ فلورسنت ارزیابی شد. نواحی دچار اختلال خونرسانی بصورت تیره رنگ و نواحی دارای خونرسانی، چون اوانس بلو را در خود به گردش در مي آورند به صورت نواحي قرمز رنگ مشاهده مي شوند. این نواحی تیره توسط میکروسکوپ شناسایی و پس از گرفتن تصویر با استفاده از نرم افزار فتوشاپ مساحت محاسبه و بر حسب میلیمتر مربع گزارش می شوند (۷).

اندازه گیری میزان نشت سد خونی مغزی

میزان نشت سد خونی مغزی توسط روشی که میزان نشت اوانس بلو را اندازه گیری می کند ارزیابی می گردد

(۱۸). بطور خلاصه، اوانس بلو ۲ درصد در محلول سالین به میزان ۰/۲ میلی لیتر به ازاء هر ۱۰۰ گرم از وزن حیوان بطور داخل وریدی و ۸ ساعت پس از تزریق لخته به MCA انجام گردید. در این فرایند ۱۵ دقیقه زمان برای به گردش در آمدن اوانس بلو در جریان خون مورد نیاز می باشد. حیوانات پس از این مرحله بطور داخل قلبی در معرض تزریق دائم سالین از بطن چپ قرارگرفته و با ایجاد یک منفذ در دهلیز راست میزان شفافیت خون خارج شده را بررسی کردیم این تزریق تا زمانی ادامه داشت که مایع خارج شده از دهلیز راست فاقد رنگ و شفاف بود. سپس با کشتن حیوان مغز را در نواحی استریاتوم و قشر اطراف آن جدا کرده و توسط امواج فرا صوت هوموژنیز مینمودیم. میزان غلظت اوانس بلو توسط یک اسپکتروفتومتر در طول موج ۶۲۰ نانومتر در مقایسه با منحنی استاندارد تعیین گردید. میزان اوانس بلو که از عروق مغزی نشت کرده بود تحت عنوان اندکس نشتی اوانس بلو مورد بررسی قرار گرفت. این اندکس میزان نشت اوانس بلو را در هر گروه بطور مقایسه نسبی با گروههای کنترل و هیپرترمی نشان می دهد و به صورت کسری از شدت جذب در هر گروه نسبت به گروه کنترل بیان می شود.

آناليز آماري

داده ها در این مطالعه توسط نرم افزار Sigma Stat3.1 آناليز گرديد. حجم انفار كتوس، ادم، اختلال خون رسانی و نشت سد خونی مغزی به وسیله آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون متعاقب توکی (Tukey بررسی گردید. اختلال رفتار توسط آزمونهای -Kruskal Wallis و Wilcoxon Signed Ranks Test آناليز و بر حسب interquartale range بیان گردید. ارتباط بین

دمای مغز و رکتوم توسط رگرسیون خطی ساده دو $p<\cdot/\cdot 0$ متغیره با مقدار مطلوب R=0.8 بررسی گردید. در این مطالعه از نظر آماری معنی دارتلقی گردید.

ىافتەھا

مرحله ١

در این بخش از مطالعه دو سری آزمایش انجام گردید و نتایج آن در جداول ۱و۲ ارائه شده است. متوسط دمای رکتوم در یک دوره زمانی ۳ ساعته در ۹ حیوان غیره جراحی شده و در شرایط هیپرترمی برابر (mean±SD) ۳۹/۵±۰/۸۳ و برای مغز برابر ۳۹±۰/۸۸ میباشد. یافتهها نشان می دهد که دمای مغزی حدوداً ۰/۵ درجه سانتیگراد کمتر از دمای رکتوم است. دمای متوسط رکتوم در ۹ حیوان غیره جراحی شده با دمای متوسط مغزى داراى همبستگى مى باشد (r=0.81 ,p<0.05).

حجم انفار كتوس

در گروههای کنترل و هیپرترمی، حجم انفارکتوس به ترتیب درنیمکره های راست مغزی ۴۸ ساعت پس از آمبوليزاسيون برابر با %6.96±29.93 و %40.65±40.65 و می باشد (نمودار ۱). در گروه دوم، که سیمواستاتین به تنهایی بکارگرفته شده بود میزان حجم انفار کتوس معادل 19.13±9.89 و بطور معنی داری کوچکتر از گروه کنترل بود (p<٠/٠١). حجم انفارکتوس بین دو گروهی که سیمواستاتین را به تنهایی یا سیمواستاتین را در شرایط هیپرترمی دریافت می کردند تفاوت معنی داری نداشت. در مقایسه با گروه کنترل، حجم انفارکتوس به میزان ۲۷ درصد در حیواناتی که در شرایط هیپرترمی بودند افزایش یافت (p<٠/٠٣).

ادم مغز مبتلا به ایسکمی

ادم مغزی در گروههای کنترل و هیپرترمی به ترتیب برابر با 2.1 ± 0.3 و 3.2 ± 0.2 درصد بود (نمودار ۲). بکارگیری سیمواستاتین به تنهایی یا در شرایط هیپرترمی میزان ادم مغزی را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل (p<0.0) یا هیپر نسبت به کاهش داده است. ادم مغزی در گروه هیپر نسبت به حیوانات گروه کنترل به طور معنی داری تغییر نکرده است.

آزمونهای رفتاری

تغييرات اختلالات حركتي نرولوژيك طي ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت در گروههای متفاوت مطابق جدول (۱) نمایش داده شده است. ۴ ساعت پس از آمبولیزاسیون، تمامی حیوانات اختلال حرکتی معنی داری را نشان دادهاند این اختلال با میانه ۳/۵ برای گروه کنترل، ۲/۵ برای گروه سیمواستاتین و ۳ برای هر دو گروه سیمواستاتین - هیپرترمی یا هیپرترمی به تنهایی میباشد (p<1/٠٥). میانه اختلالات مشاهده شده در گروه سیمواستاتین - هیپرترمی نسبت به گروه هیپر بهبود یافته است (p<٠/٠٥). ۴۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون، تفاوتهای معنی داری در اختلالات نورولوژیک بین دوگروه کنترل و هیپر مشاهده نگردید ولی در گروه سیمواستاتین - هیپرترمی نسبت به گروه هیپر به تنهایی کاهش معنی دار مشاهده شد (p<٠/٠١). ۴ و ۲۴ ساعت پس از انسداد MCA، فعالیت تشنجی در ۳ رت از گروه کنترل و ۳ رت از گروه هیپرترمی و ۲ رت از گروه سیمواستاتین و ۲ رت از گروه سیمواستاتین - هیپر ترمی مشاهده گردید. ۴۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون، فعالیت تشنجی در ۲ رت از هرگروه، کنترل، هییرترمی یا سيمواستاتين - هيپر ترمي مشاهده شد. ولي فعاليت تشنجي

در گروهی که سیمواستاتین به تنهایی دریافت کرده بودند مشاهده نگردید. میزان وقوع تشنج در زمانهای ۴، ۲۴ یا ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA بین گروههای کنترل و ۳ گروه دیگر تفاوت معنی داری نشان نداد.

مرحله ٣

آزمونهای رفتاری

تغییرات اختلالات نورولوژیک طی ۴ و ۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون در گروههای مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. تمامی حیوانات این مطالعه اختلالات حرکت معنی داری را با میانه ۳ برای گروههای کنترل و هیپرترمی و میانه ۲ برای گروههای سیمواستاتین - هیپرترمی و سیمواستاتین نشان داده اند. در ساعت ۸ پس از انسداد MCA میزان اختلالات نورولوژیک در گروههای سیمواستاتین و سیمواستاتین و هیپرترمی هیپرترمی نسبت به گروه هیپرترمی بهبود یافته است اختلاف معنی داری در خصوص اختلالات نورولوژیک اختلاف معنی داری در خصوص اختلالات نورولوژیک مشاهده نگردید. ۴ و ۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون میزان فعالیت تشنجی در ۲ رت از گروه کنترل و ۲ رت در

گروه سیمواستاتین و۲ رت درگروه سیمواستاتین-هیپرترمی و ۳ رت درگروه هیپرترمی مشاهده شد ولی اختلاف معنیداری بین گروههای مطالعه مشاهده نگر دید.

مرحله ۴

در این مرحله میزان نشت اوانس بلو پس از آسیب مغزی در شرایط نورموترمی و هیپرترمی جهت بررسی میزان بهم پیوستگی سد خونی مغزی در مدل

ترومبوامبولیک مورد ارزیابی قرارگرفت. میزان نشت اوانس بلو در هرگروه با گروه کنترل یا هییر ترمی مقایسه و بر حسب اند کس نشت عروقی اوانس بلو بیان گردید (نمودار ۴). سیمواستاتین در هر دو بخش قشر مغز و استریاتوم مغز مبتلا به آسیب ایسکمی با شرایط نورموترمی یا هیپرترمی میزان نشت اوانس بلو را کاهش داده است (p<٠/٠١) دراین مطالعه تفاوت معنی داری از نظر نشت اوانس بلو درگروههای دریافت کننده سيمواستاتين مشاهده نگرديد.

جدول ۱: اختلالات نورولوژیک بعد از ایسکمی مغزی در مرحله ۲

۴۸ ساعت	۲۴ ساعت	۴ ساعت	گروه
(۲/۷۵–۳)۳	(r _ f) r	(Y-4) Y/D	کنترل (n=9)
$^{a}(Y-Y)Y$	(1/V۵-۳)۲	(4-4)//	سيمواستاتين (n=8)
$^{\mathrm{a}}(Y-Y/Y\Delta)Y$	$^{\mathrm{a}}(Y-Y/Y\Delta)Y$	(۲-۳)۳	سیمواستاتین – هیپر ترمی (n=8)
٣(٣-۴)	۳/۵(۳–۴)	(۲/۵–۳/۵)۳	هيپر ترمی (n=8)

اختلالات نورولوژیک بر حسب میانه و محدوده interquartile، ۲۵– ۷۵ درصد بیان شده در پرانتز

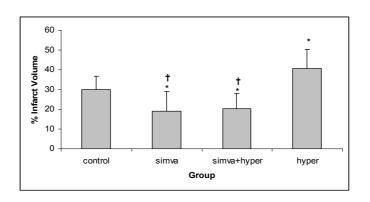
مشخص شده است. ^a نشانگر تفاوت معنی دار با گروه کنترل می باشد (p٠/٠٥).

جدول ۲: اختلالات نورولوژیک بعد از ایسکمی مغزی در مرحله ۳

		_
گروه	۴ ساعت	۸ ساعت
کنترل (n=9)	(۲/۵-۴) ۳/۵	(۲/۵–۳/۵)۳
سيمواستاتين (n=8)	(۲-۳)۲/۵	^a (Y-Y)Y
سيمواستاتين – هيپرترمي (n=8)	(Y- Y) Y	^a (1/ ۵ -۲)۲
هيپر ترمى (n=8)	(4-4)4	(Y/D-4)Y/D

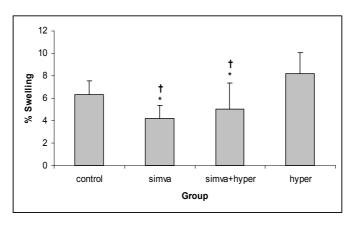
اختلالات نورولوژیک بر حسب میانه و محدوده interquartile ، ۲۵ – ۷۵ درصد بیان شده در پرانتز

مشخص شده است .^۵ نشانگر تفاوت معنی دار با گروه کنترل می باشد (p<٠/٠۵).



نمودار ۱: اثرات سیمواستاتین در حجم انفار کتوس

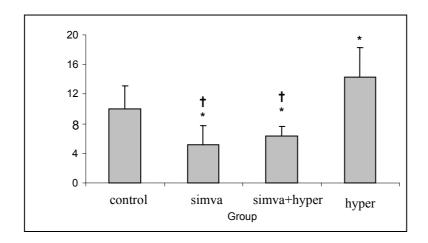
حجم انفار کتوس ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه گیری شد. نمودار نشانگر mean+SD میباشد.× نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل میباشد. † نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه هیپر ترمی



نمودار ۲: اثرات سیمواستاتین در ادم مغزی در رت

ادم مغزی ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه گیری شد. نمودار نشانگر mean+SD میباشد. × نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل میباشد. † نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه هییر ترمی

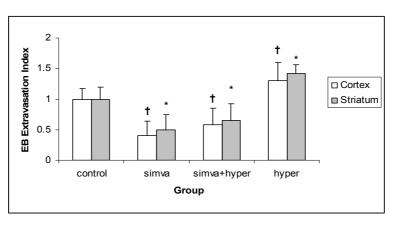
میباشد، (p<- $^{(0)}$). در گروه کنترل یا سیمواستاتین n=9، و در گروههای سیمواستاتین هیپرترمی یا n=8 در هر گروه. :simva: میپرترمی به تنهایی، n=8 در هر گروه. :simvastatin, hyper:



نمودار ۳: اثرات سیمواستاتین در اختلال خون رسانی در مغز رت

اختلال خونرسانی ۸ ساعت یس از انسداد MCA اندازه گیری شد. نمو دار نشانگر mean+SD می باشد. × نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل می باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه هییر ترمی

می باشد، (p<٠/٠٥). در هر گروه n=8 simvastatin, hyper: hyperthermia



نمودار ۴: نشت سد خونی مغزی بر آورد شده توسط میزان نشت اوانس بلو

نسبت نشت اوانس بلو به گروه کنترل بصورت اند کس نشان داده شده است. × نشانگر تفاوت معنی دار نسبت به گروه كنترل مى باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی دار نسبت به گروه هییرترمی می باشد، (p<٠/٠٥). در هر گروه n=8، simva: simvastatin, hyper: را هر گروه hyperthermia

قبلاً گزارش گردیده بود که هیپرترمی می تواند اختلالات متعاقب مدل آمبولیک سکته مغزی را افزایش دهد (۱۰). همچنین گزارش شده بود که اثر درمانی tPA بر بهبود عوارض مدل ایسکمی مغزی در شرایط هیپرترمی مؤثر است، نتایج نشان دادهاند که هیپرترمی

می تواند اثرات درمانی tPA را کاهش دهد. زیرا در هیپرترمی خفیف ۳۸ درجه، tPA بطور مؤثری عمل می کند ولی در هیپرترمی ۳۹ درجه اثر آن پوشیده شده و مشاهده نمی گردد (۷).

مکانیسمهای متعددی در مورد اثرات آسیبزایی هیپرترمی در آسیب ایسکمی مغزی بیان شده است. نشت پروتئینهای شاهد از سد خونی مغزی بطور معنیداری در شرایط ایسکمی هیپرترمی افزایش مییابد (۱۹). شرایط ایسکمی هیپرترمی افزایش مییابد (۱۹). مشاهدات قبلی نشت اوانس بلو پس از انسداد MCA در دمای ۳۹ درجه سانتیگراد و همچنین کاهش پیوستگی سد خونی مغزی را نشان دادهاند. tPA مقدار-۱۳۸۱ مقدار ایجاد طحیت توکسیسیته سلول عصبی است و به دنبال آن مرگ توکسیسیته سلول عصبی است و به دنبال آن مرگ افزایش می دهد (۷٫۱۴٫۲۰). بنابراین یک شرایط هیپرترمی می تواند توصیف نماید که چرا هیپرترمیها اثرات محافظتی نورونی و اثرات مفید ترومبولیز القائی توسط tPA را جلوگیری می نمایند.

در مطالعات قبلی همچنان اثرات محافظتی سیمواستاتین در مدل ترومبوامبولیک سکته مغزی بدنبال مصرف ۱۴ روز سیوااستاتین در شرایط نورموترمی گزارش شده است (۸). در مطالعه حاضر ما اثرات درمانی سیمواستاتین را در مدل حیوانی و تحت شرایط هیپرترمی انجام دادیم. نتایج نشان داد که درمان با سیمواستاتین در رت ها چه در شرایط هیپرترمی یا نورموترمی دارای اثرات محافظتی است. سیمواستاتین در این مطالعه اثرات تخریبی هیپرترمی را در استروک، که توسط NOOR و همکاران (۱۰) گزارش گردیده است را میپوشاند. این اثرات با مشاهده کاهش حجم را در هر دو گروه

سیمواستاتین و سیمواستاتین - هیپرترمی مشاهده گردید. این نتیجه نشان می دهد که سیمواستاتین اثرات مفید خود را مستقل از دما (هم در هیپر ترمی و هم در نورمو ترمی) انجام می دهد. درمان با سیمواستاتین همچنین زمان بهبود اختلال حرکتی را به طور معنی داری کاهش داد. این یافته ها نشان می دهد که سیمواستاتین از بدتر شدن یافته ها نشان می دهد که سیمواستاتین از بدتر شدن اختلالات متعاقب سکته مغزی جلوگیری می نماید. این نتایج با نتایج مطالعه قبلی (۸) که در حالت نورموترمی انجام شده بود همخوانی دارد.

به این علت که استاتین ها میزان ادم مغزی را در مغز مبتلا به ایسکمی کاهش می دهند (۳٫۸)، به نظر می رسد که عروق بسیار ریز از فشار خارجی کلاپس کننده رها شده و بدین وسیله احیای جریان خون مغزی را در منطقه مبتلا به ایسکمی تسهیل نماید. و این بر خلاف اثر تخریبی و آنتی فیبرینولیتیک هیپرترمی می باشد (۱۰,۷). برای آزمون این فرضیه تغییرات دینامیک در اختلال خون رسانی بین گروههای درمان شده با سیمواستاتین در شرایط هیپرترمی یانورموترمی مقایسه انجام شد. نتایج نشان داد که سیمواستاتین بطور معنی داری اختلال خون رسانی را کاهش می دهد. این نتایج که اثرات محافظتی سیمواستاتین را در خصوص تجدید جریان خون مغزی و احیای پیوستگی سد خونی مغزی نشان می دهد نمای جدیدی از اثرات سیمواستاتین در شرایط هیپرترمی می باشد.

مکانیسمهای متعددی جهت بیان نحوه عملکرد سیمواستاتین در مورد مدل ترمبوامبولیک سکته مغزی در شرایط هیپرترمی وجود دارد. الف- اثرات ضد التهابی بدنبال کاهش پروتئینهای فاز حاد، شامل پروتئین -C بدنبال کاهش پروتئینهای فاز حاد، شامل پروتئین ناو مولکولهای چسباننده سیتو کینهای التهابی و مولکولهای چسباننده سلولی (۲۲, ۲۲). شواهدی از این دست وجود دارد که

نتيجه گيري

ابن مطالعه نشان داد که سیمواستاتین به عنوان یک عامل محافظتی در مغز آسیب دیده ایسکمیک در مدل ترومبوامبولیک در رت می باشد و ممکن است مکانیسم آن از طریق کاهش اختلال خونرسانی و نشت سد مغزی خونی باشد. این مطالعه برای اولین بار اثرات محافظتی نورنی سیمواستاتین را که یک مهارکننده HMG-CoA ردو کتاز می باشد را در مدل امبولیک آسیب ایسکمی مغزی در حیوان رت را بصورت کاهش حجم انفار کتوس و بهبود عملکرد نورولوژیک در طی ۲ هفته قبل از آمبولیزاسیون نشان می دهد. این یافته ها ممكن است تاييد كننده اثر سودمند استاتينها در كنترل استروك ايسكميك باشد.

سيمواستاتين كاهش hs-CRP وكاهش يلاكهاي خوني را القاء مىنمايد (٢١). ب- با تنظيم افزايشى سنتز نیتریک اکسید اندوتلیومی (۹) و اثرات آنتی اکسیدانی بصورت محافظتی عمل مینماید (۲۴, ۲۳) ج- تنظیم افزایشی tPA داخل بدن و بدنبال آن افزایش لیز لخته های خونی و کاهش تجمع پلاکتی (۲۶, ۹,۲۵). سيمواستاتين بصورت باليني براى درمان بيماريهاي عروقی و افرادی که دارای ریسک ابتدا به بیماریهای کرونر قلبی هستند بکار میرود (۲۱, ۵). که این دارو دارای اثرات جانبی حداقل بوده و قابلیت تحمل آن در بيماران بالا مي باشد (٢٧). بنابراين سيمواستاتين بطور بالقوه مى تواند يك داروى درمانى مفيد براى بيماران مبتلا به استروك باشد.

References

- 1. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 1998; 114(5 Suppl): 683S-698S.
- 2. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. Stroke 2002; 33(11): 2711-2717.
- 3. Asahi M, Huang Z, Thomas S, Yoshimura S, Sumii T, Mori T, and et al. Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25(6): 722-729.
- 4. Zieden B, Olsson AG. The role of statins in the prevention of ischemic stroke. Curr Atheroscler Rep 2005; 7(5): 364-368.
- 5. Meroni P, Luzzana C, Ventura D. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins: an additional tool for therapeutic approach of systemic autoimmune disease? Clin Re Allergy Immunol 2002; 23 (3): 263-278.
- 6. Mora S, Ridker PM. Justification for the use of statins in primary prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER), Can C-Reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? Am J Cardiol 2006; 7(2S1): 33-41.
- 7. Noor R, Wang CX, Shuaib A. hyperthermia masks the neuroprotective effects of tissue plasminogen activator. Stroke 2005; 36(3): 665-669.
- 8. Shabanzadeh AP, Shuaib A, Wang CX. Simvastatin reduced ischemic brain injury and perfusion deficits in an embolic model of stroke. Brain Res 2005; 1042(1): 1-5.
- 9. Sahi M, Huang Z, Thomas S, Yoshimura S, Sumii T, Mori T, and et al. Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 20005; 25(6): 722-729.

- 10. Noor R, Wang CX, Shuaib A. Effects of hyperthermia on infarct volume in focal embolic model of cerebral ischemia in rats. Neurosci Lett 2003; 349(2): 130-132.
- 11. Coimbra C, Boris-Moller F, Drake M, Wieloch T. Diminished neuronal damage in the rat brain by late treatment with the antipyretic drug dipyrone or cooling following cerebral ischemia. Acta Neuropath 1996; 92(5): 447-453.
- 12. Chen H, Chopp M, Welch KM. Effect of mild hyperthermia on the ischemic infarct volume after middle cerebral artery occlusion in the rat. Neurology 1991; 41(7): 1133-1135.
- 13. Wang CX, Yang Y, Yang T, Shuaib A.A focal embolic model of cerebral ischemia in rats: introduction and evaluation. Brain Res Brain Res Protoc 2001; 7(2): 115-120.
- 14. Yang Y, Li Q, Wang CX, Jeerakathil T, Shuaib A. Dose-dependent neuroprotection with tiagabine in a focal cerebral ischemia model in rat. Neuroreport 2000; 11(10): 2307-2311.
- 15. Shuaib A, Wang CX, Yang T, Noor R. Effects of Nonopeptide V1 vasopressin receptor antagonist SR-49059 on infarction volume and recovery of function in a focal embolic stroke model. Stroke 2002; 33: 3033-3037.
- 16. 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): 472-476.
- 17. Racine R, Okujava V, Chipashvili S. Modification of seizure activity by electrical stimulation. Mechanisms Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1972; 32(3): 295-299.
- 18. Chen CH, Toung TJ, Sapirstein A, Bhardwaj A. Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26(7): 951-8.
- 19. Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke: a significant clinical concern. Stroke 1998; 29: 529-534.
- 20. Nicole O, Docagne F, Ali C, Margaill I, Carmeliet P, MacKenzie ET and et al. The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. Nat Med 2001; 7: 59-64.
- 21. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J and et al. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering. N Engl J Med 2005; 352(1): 29-38.
- 22. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH and et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction. N Engl J Med 2005; 352(1): 20-28.
- 23. Day AP, Belavia S, Jones OTG, Stansbie D. Effect of simvastatin therapy on cell membrane cholesterol content and membrane function as assessed by polymorphonuclear cell NADPH oxidase activity. Ann Clin Biochem 1997; 34: 269-275.
- 24. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMGA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concept of cardiovascular disease. Cardiovasc Res 2001; 49: 281-287.
- 25. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 556-562.
- 26. Liu XS, Zhang ZG, Zhang L, Morris DC, Kapke A, Lu M and et al. Atorvastatin downregulates tissue plasminogen activator-aggravated genes mediating coagulation and vascular permeability in single cerebral endothelial cells captured by laser microdissection. J Cereb Blood Flow Metab 2006; 26(6): 787-96.
- 27. Gotto AM Jr, LaRosa JC .The benefits of statin therapy-what questions remain? Clin Cardiol 2005; 28(11): 499-503.