مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره یازدهم/ زمستان ۱۳۸۵/ ۱۷-۶

بررسی اثر سیمواستاتین بر آسیب ایسکمی مغزی در مدل ترومبوآمبولیک سکته مغزی

دکتر علیرضا شعبانزاده[۱]، دکتر چنسو وانگ[۲]، دکتر اشفق شوئیب[۲]

۱- استادیاردانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماریهای اعصاب و بانک فرآورده‌های 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، Tukey و کراسکال والیس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که دما در مغز تقریباً ۰/۵ درجه سانتیگراد کمتر از دمای رکتوم می‌باشد. نتایج همچنان تاکید برآن دارد که سیمواستاتین به تنهایی می‌تواند میزان حجم انفارکتوس را نسبت به گروه کنترل به میزان ۴۶ درصد کاهش دهد ($p<۰/۰۱$). ادم مغزی در گروههای کنترل و هیپرترمی به ترتیب برابر با ۱/۲±۶/۳۲ و ۱/۸۶±۸/۲۲ درصد بود بکارگیری سیمواستاتین به تنهایی یا درشرایط هیپرترمی میزان ادم مغزی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ($p<۰/۰۱$) یا هیپرترمی ($p<۰/۰۵$) کاهش داده است. سیمواستاتین اختلالات نورولوژیک را بهبود داده و ادم مغزی را نیز به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. نتایج نشان داده‌اند که سیمواستاتین به طور معنی‌داری اختلال خون رسانی و نشت سد مغزی خونی را کاهش می‌دهد.

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

کلید واژه‌ها: استروک، سیمواستاتین، هیپرترمی، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی

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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

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 (۵,۶). به هرحال پیچیدگی‌های گسترده‌ای درمراحل اولیه استروک ایسکمی اتفاق می‌افتد که باعث نمایش اثرات معکوس داروها می‌گردد. هیپرترمی یکی از موارد اختلالی است که در بیماران مبتلا به استروک و همچنین در مدلهای حیوانی آسیب ایسکمی مغزی مشاهده می‌گردد (۷). مشاهدات فزاینده‌ای وجود دارد که بیان می‌کند با وجود هیپرترمی در طی یا پس از زمان ایسکمی مغزی، میزان آسیب افزایش می‌یابد (۱).

در اطلاعات قبلی مشخص شده است که سیمواستاتین بطور معنی‌داری میزان آسیب نورونی را در حیوان رت بدنبال سکته آمبولیک کاهش می‌دهد. سیمواستاتین طی دو هفته مصرف قبل از انسداد آمبولیک MCA بطور معنی‌داری میزان اختلال خون رسانی و حجم سکته مغزی را کاهش می‌دهد (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 می‌تواند اثرات درمانی tPA را درآسیب 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 می‌باشد.

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 پروتوکل‌های مربوط به نگهداری حیوان و بکارگیری آن درکارهای پژوهشی دانشگاه آلبرتا در این پژوهش استفاده شده است. این پژوهش شامل چهار مرحله به شرح زیر می‌باشد:

مرحله ۱

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 (^{o}C ۳۹) به نورموترمی (^{o}C۳۷) و 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 اندازه‌گیری قرار می‌گرفت. 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 قرارگرفتند. دمای مغز توسط بکارگیری یک پروب، اندازه‌گیری شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

مرحله ۲

در این مرحله اثرات سیمواستاتین در ضایعه ایسکمی مغزی با یا بدون هیپرترمی در حیوان رت ارزیابی شد. حیوانها بطور تصادفی به چهارگروه تقسیم گردیدند. ۱- کنترل (n=9) ۲- سیمواستاتین (n=9) ۳- سیموا + هیپر(n=9) و۴ – هیپر (n=8). درگروه کنترل، نرمال سالین (٪ ۰/۹)، و در گروه سیموا استاتین، سیمواستاتین به میزان $mg.kg^{-1}$ ۱۰۰، در دمای نرمال مغز ($37^{o}C$) تجویز گردید. در گروه سیموا + هیپر، سیمواستاتین $mg.kg^{-1}$ ۱۰۰ و در گروه هیپر، نرمال سالین در شرایط هیپرترمی مغز به حیوانات تجویز گردید. تمامی حیوانات به مدت ۱۴ روز و قبل از انسداد MCA به صورت دهانی (intragastric intubation) سیمواستاتین یا نرمال سالین را دریافت می‌کردند. تمامی داروها بصورت یکبار در روز تجویز گردید و حیوانات ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA گردن زده شدند.

مرحله ۳

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 هرگروه) همانند مرحله ۲ تقسیم گردیدند، اختلال خون رسانی ۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه‌گیری 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 ۴ 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 اندازه‌گیری گردید.

مراحل انجام کار

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 O_2 و NO_2 در حین جراحی ادامه یافت. دمای مغز حیوان در حین جراحی توسط یک پد گرمایی مجهز به سیستم فیدبک در مقدار $39 \pm 3\ ^{o}C$ ثابت نگه داشته می‌شد. 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 می‌گردید. یک کاتتر پلی‌اتیلن 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 فرایند 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 تقریباً 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 هیپرترمی به داخل قفس فرستاده شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

اندازه‌گیری حجم سکته و ادم مغزی

مراحل اندازه‌گیری حجم سکته مغزی قبلاً بطور جزئی توضیح داده شده است. بطور خلاصه ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA، مغز از جمجه خارج گردید. ۸ برش مغزی با ضخامت ۲ میلیمتر تهیه و توسط محلول ۲ درصد 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride رنگ‌آمیزی گردید. ناحیه دچارایسکمی بصورت سفید رنگ در مقابل نواحی طبیعی قرمز رنگ مشخص می‌گردد. حجم سکته و ادم مغزی مطابق فرمول زیر محاسبه می‌گردد (۱۳،۱۵).

حجم سکته= (حجم نیمکره چپ – حجم نیمکره راست + حجم سکته اندازه‌گیری شده) \ حجم نیمکره چپ

ادم = (حجم نیمکره راست – حجم نیمکره چپ) \ حجم نیمکره 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 (۱۶) راسین و همکاران (۱۷) استفاده گردید.

سیستم درجه‌بندی جهت ارزیابی تشنج از ۱ تا ۵ به شرح ذیل می‌باشد:

۱) حرکت ریتمیک دهان و صورت

۲) تکان دادن ریتمیک سر

۳) کلونوس اندام جلویی

٤) بلند شدن روی پا و کلونوس دو طرفه اندام جلویی

۵) بلند شدن روی پا و افتادن

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

۰) اختلالی مشاهده نشد

۱) خم شدن اندام جلویی

۲) خم شدن اندام جلویی + کاهش مقاومت در برابر فشار جانبی

۳) چرخش یک جهته

٤) چرخش یک جهته + کاهش سطح هوشیاری

اندازه‌گیری اختلال خون رسانی مغز

روش اندازه‌گیری اختلال خون رسانی قبلاً توضیح داده شده است. ۸ ساعت پس از آمبولاسیون، حیوانات بیهوش شده و محلول ۲ درصد اوانس بلو، $ml.100g^{-1}$ ۰/۲ وزن بدن، بداخل ورید جوگولار راست تزریق 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 قشری جهت ارزیابی اختلالات خون رسانی 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 می‌آورند به صورت نواحی قرمز رنگ مشاهده می‌شوند. 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 می‌شوند (۷).

اندازه‌گیری میزان نشت سد خونی مغزی

میزان نشت سد خونی مغزی توسط روشی که میزان نشت اوانس بلو را اندازه‌گیری می‌کند ارزیابی می‌گردد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

(۱۸). بطور خلاصه، اوانس بلو ۲ درصد در محلول سالین به میزان ۰/۲ میلی‌لیتر به ازاء هر۱۰۰ 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 می‌باشد. 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 می‌دهد و به صورت کسری از شدت جذب در هر گروه نسبت به گروه کنترل بیان می‌شود.

آنالیز آماری

داده‌ها در این مطالعه توسط نرم افزار Sigma Stat3.1 آنالیز گردید. حجم انفارکتوس، 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 آنالیز و بر حسب interquartale range بیان گردید. ارتباط بین دمای مغز و رکتوم توسط رگرسیون خطی ساده دو متغیره با مقدار مطلوب R=0.8 بررسی گردید. $p<۰/۰۵$ در این مطالعه از نظر آماری معنی‌دارتلقی گردید.

یافته‌ها

مرحله ۱

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 می‌دهد 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 مغزی دارای همبستگی می‌باشد ($r=0.81$,$p<0.05$).

مرحله ۲

حجم انفارکتوس

در گروههای کنترل و هیپرترمی، حجم انفارکتوس به ترتیب درنیمکره های راست مغزی ۴۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون برابر با 29.93±6.96% و 40.65±9.68% می‌باشد (نمودار ۱). در گروه دوم، که سیمواستاتین به تنهایی بکارگرفته شده بود میزان حجم انفارکتوس معادل 19.13±9.89 و بطور معنی‌داری کوچکتر از گروه کنترل بود ($p<۰/۰۱$). حجم انفارکتوس بین دو گروهی که سیمواستاتین را به تنهایی یا سیمواستاتین را در شرایط هیپرترمی دریافت می‌کردند تفاوت معنی‌داری نداشت. در مقایسه با گروه کنترل، حجم انفارکتوس به میزان ۲۷ درصد در حیواناتی که در شرایط هیپرترمی بودند افزایش یافت ($p<۰/۰۳$).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

ادم مغز مبتلا به ایسکمی

ادم مغزی در گروههای کنترل و هیپرترمی به ترتیب برابر با 1.2±6.32 و 1.86±8.22 درصد بود (نمودار ۲). بکارگیری سیمواستاتین به تنهایی یا در شرایط هیپرترمی میزان ادم مغزی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۱) یا هیپر (p<۰/۰۵) کاهش داده است. ادم مغزی درگروه هیپر نسبت به حیوانات گروه کنترل به طور معنی‌داری تغییر نکرده است.

آزمونهای رفتاری

تغییرات اختلالات حرکتی نرولوژیک طی ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت در گروههای متفاوت مطابق جدول (۱) نمایش داده شده است. ۴ ساعت پس از آمبولیزاسیون، تمامی حیوانات اختلال حرکتی معنی‌داری 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<۰/۰۵). میانه اختلالات مشاهده شده درگروه سیمواستاتین- هیپرترمی نسبت به گروه هیپر بهبود یافته است (p<۰/۰۵). ۴۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون، تفاوتهای معنی‌داری در اختلالات نورولوژیک بین دوگروه کنترل و هیپر مشاهده نگردید ولی در گروه سیمواستاتین- هیپرترمی نسبت به گروه هیپر به تنهایی کاهش معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۱). ۴ و۲۴ 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، هیپرترمی یا سیمواستاتین- هیپرترمی مشاهده شد. ولی فعالیت تشنجی 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 معنی‌داری نشان نداد.

مرحله ۳

اختلالات خون رسانی در ۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون در شکل ۳ نشان داده شده است. در گروههای کنترل و هیپرترمی، اختلال خون رسانی به ترتیب برابر با $9.98\pm3.18mm^2$ و $14.27\pm4.13mm^2$ می‌باشند. در گروه ۲ که با سیمواستاتین به تنهایی درمان شده بود این میزان برابر با $5.18 \pm 2.54\ mm^2$ که بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۱) در مقایسه با گروه کنترل، اختلال خونرسانی به طور نسبی به میزان ۳۰ درصد در حیوانات دچار ایسکمی گروه هیپرترمی افزایش داشت (p<۰/۰۵).

آزمونهای رفتاری

تغییرات اختلالات نورولوژیک طی ۴ و ۸ ساعت پس از آمبولیزاسیون درگروههای مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. تمامی حیوانات این مطالعه اختلالات حرکت معنی‌داری را با میانه ۳ برای گروههای کنترل و هیپرترمی و میانه ۲ برای گروههای سیمواستاتین- هیپرترمی و سیمواستاتین نشان داده‌اند. در ساعت ۸ پس از انسداد MCA میزان اختلالات نورولوژیک درگروههای سیمواستاتین و سیمواستاتین- هیپرترمی نسبت به گروه هیپرترمی بهبود یافته است (p<۰/۰۱). در مقایسه گروههای کنترل و هیپرترمی اختلاف معنی‌داری 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

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

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 هیپرترمی مقایسه و بر حسب اندکس 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 ($p<۰/۰۱$) دراین مطالعه تفاوت معنی‌داری از نظر نشت اوانس بلو درگروههای دریافت‌کننده سیمواستاتین مشاهده نگردید.

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

گروه	۴ ساعت	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت
کنترل (n=9)	۳/۵ (۴-۳)	۳(۴-۳)	۳(۳/۷۵-۳)
سیمواستاتین (n=8)	۲/۵(۳-۲)	۲(۳-۱/۷۵)	[a]۲(۲-۲)
سیمواستاتین – هیپرترمی (n=8)	۳(۳-۲)	[a]۲(۲/۲۵-۲)	[a]۲(۲/۲۵-۲)
هیپر ترمی (n=8)	۳(۳/۵-۳/۵)	۳/۵(۴-۳)	۳(۴-۳)

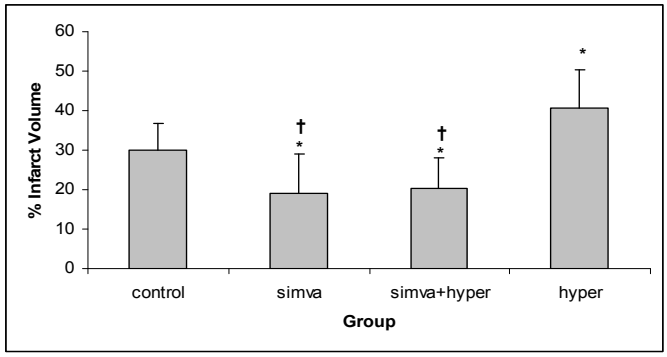
اختلالات نورولوژیک بر حسب میانه و محدوده interquartile، ۲۵- ۷۵ درصد بیان شده در پرانتز مشخص شده است. [a] نشانگر تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد ($p۰/۰۵$).

جدول۲: اختلالات نورولوژیک بعد از ایسکمی مغزی در مرحله ۳

گروه	۴ ساعت	۸ ساعت
کنترل (n=9)	۳/۵ (۴-۲/۵)	۳(۳/۵-۲/۵)
سیمواستاتین (n=8)	۲/۵(۳-۲)	[a]۲(۲-۲)
سیمواستاتین – هیپرترمی (n=8)	۳(۳-۲)	[a]۲(۲-۱/۵)
هیپر ترمی (n=8)	۳(۴-۲)	۳/۵(۴-۲/۵)

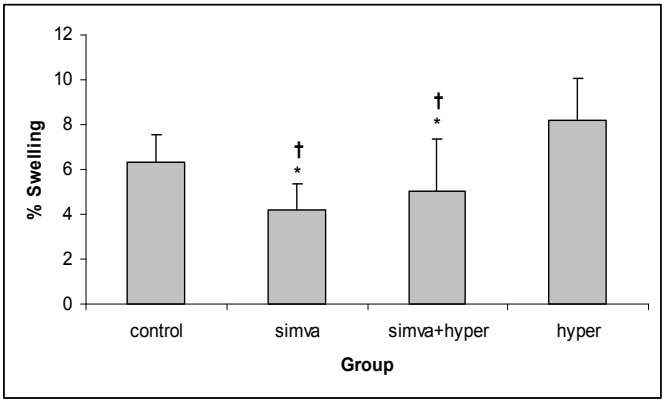
اختلالات نورولوژیک بر حسب میانه و محدوده interquartile ، ۲۵- ۷۵ درصد بیان شده در پرانتز مشخص شده است .[a] نشانگر تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]



نمودار ۱: اثرات سیمواستاتین در حجم انفارکتوس

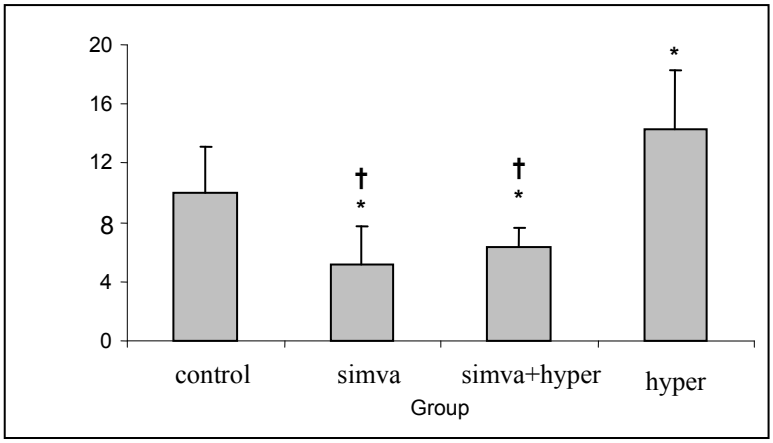
حجم انفارکتوس ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه‌گیری شد. نمودار نشانگر mean+SD می‌باشد.× نشانگر تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل می‌باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه هیپرترمی می‌باشد، (p<۰/۰۵). در گروه کنترل یا سیمواستاتین n=9، و در گروههای سیمواستاتین- هیپرترمی یا هیپرترمی به تنهایی، n=8 در هر گروه . simva: simvastatin, hyper: hyperthermia



نمودار ۲: اثرات سیمواستاتین در ادم مغزی در رت

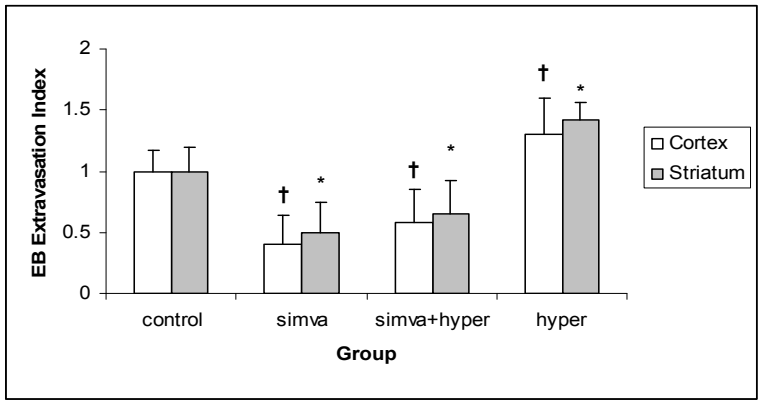
ادم مغزی ۴۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه‌گیری شد. نمودار نشانگر mean+SD می‌باشد. × نشانگر تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل می‌باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه هیپرترمی می‌باشد، (p<۰/۰۵). در گروه کنترل یا سیمواستاتین n=9، و در گروههای سیمواستاتین- هیپرترمی یا هیپرترمی به تنهایی، n=8 در هر گروه. simva: simvastatin, hyper: hyperthermia

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]



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

اختلال خونرسانی ۸ ساعت پس از انسداد MCA اندازه‌گیری شد. نمودار نشانگر mean+SD می‌باشد. × نشانگر تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل می‌باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه هیپرترمی می‌باشد، ($p<۰/۰۵$). در هر گروه n=8، simva: simvastatin, hyper: hyperthermia



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

نسبت نشت اوانس بلو به گروه کنترل بصورت اندکس نشان داده شده است. × نشانگر تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل می‌باشد. † نشان دهنده اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه هیپرترمی می‌باشد، ($p<۰/۰۵$). در هر گروه n=8، simva: simvastatin, hyper: hyperthermia

بحث

قبلاً گزارش گردیده بود که هیپرترمی می‌تواند 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

می‌تواند اثرات درمانی tPA را کاهش دهد. زیرا در هیپرترمی خفیف ۳۸ درجه، tPA بطور مؤثری عمل می‌کند ولی در هیپرترمی ۳۹ درجه اثر آن پوشیده شده و مشاهده نمی‌گردد (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). 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 N-methyl-d-aspartate-evoked Ca^{2+} که عامل مهمی در ایجاد توکسیسیته سلول عصبی است و به دنبال آن مرگ سلولی را افزایش می‌دهد (۷,۱۴,۲۰). بنابراین یک افزایش در میزان نشت tPA از سد خونی مغزی در شرایط هیپرترمی می‌تواند توصیف نماید که چرا هیپرترمی‌ها اثرات محافظتی نورونی و اثرات مفید ترومبولیز القائی توسط tPA را جلوگیری می‌نمایند.

در مطالعات قبلی همچنان اثرات محافظتی سیمواستاتین در مدل ترومبوامبولیک سکته مغزی بدنبال مصرف ۱۴ روز سیواستاتین 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 انفارکتوس و اختلال خون رسانی مغزی در هر دو گروه سیمواستاتین و سیمواستاتین- هیپرترمی مشاهده گردید. این نتیجه نشان می‌دهد که سیمواستاتین اثرات مفید خود را مستقل از دما (هم در هیپر ترمی و هم در نورمو ترمی) انجام می‌دهد. درمان با سیمواستاتین همچنین زمان بهبود اختلال حرکتی را به طور معنی‌داری کاهش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که سیمواستاتین از بدتر شدن اختلالات متعاقب سکته مغزی جلوگیری می‌نماید. این نتایج با نتایج مطالعه قبلی (۸) که در حالت نورموترمی انجام شده بود همخوانی دارد.

به این علت که استاتین‌ها میزان ادم مغزی را در مغز مبتلا به ایسکمی کاهش می‌دهند (۳,۸)، به نظر می‌رسد که عروق بسیار ریز از فشار خارجی کلاپس‌کننده 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 می‌باشد (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 معنی‌داری اختلال خون رسانی را کاهش می‌دهد. این نتایج که اثرات محافظتی سیمواستاتین را در خصوص تجدید جریان خون مغزی و احیای پیوستگی سد خونی مغزی نشان می‌دهد نمای جدیدی از اثرات سیمواستاتین در شرایط هیپرترمی می‌باشد.

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-reactive، سیتوکین‌های التهابی و مولکولهای چسباننده سلولی (۲۲, ۲۱). شواهدی از این دست وجود دارد که

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

سیمواستاتین کاهش hs-CRP وکاهش پلاکهای خونی را القاء می‌نماید (۲۱). ب- با تنظیم افزایشی سنتز نیتریک اکسید اندوتلیومی (۹) و اثرات آنتی‌اکسیدانی بصورت محافظتی عمل می‌نماید (۲۴, ۲۳) ج- تنظیم افزایشی tPA داخل بدن و بدنبال آن افزایش لیز لخته‌های خونی و کاهش تجمع پلاکتی (۲۶, ۹,۲۵). سیمواستاتین بصورت بالینی برای درمان بیماریهای 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 بیماران بالا می‌باشد (۲۷). بنابراین سیمواستاتین بطور بالقوه می‌تواند یک داروی درمانی مفید برای بیماران مبتلا به استروک باشد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین به عنوان یک عامل محافظتی در مغز آسیب دیده ایسکمیک در مدل ترومبوامبولیک در رت می‌باشد 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 ردوکتاز می‌باشد را در مدل امبولیک آسیب ایسکمی مغزی در حیوان رت را بصورت کاهش حجم انفارکتوس و بهبود عملکرد نورولوژیک در طی ۲ هفته قبل از آمبولیزاسیون نشان می‌دهد. این یافته‌ها ممکن است تاییدکننده اثر سودمند استاتینها در کنترل استروک ایسکمیک 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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

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.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]