مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۶، شماره ۳، پاییز ۹۵، صفحات ۱۴۹ تا ۱۵۶

Original Article

بررسی اثر حفاظتی پروپوفول بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی نر ویستار متعاقب ایسکمی- ریپرفیوژن فراگیر گذرا

دل آرام فرهنگی [۱]، زهرا نادیا شریفی [۲]، شبنم موثقی [۳]،حسین بهادران [۴]،سمانه کلانتری [۵]

[۱] کارشناس بیهوشی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۲] استادیار، دکترای علوم اعصاب، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۳] استادیار، دکترای علوم تشریحی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۴] استادیار، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله ، تهران ، ایران
[۵] کارشناس بیوشیمی، موسسه مطالعات تاریخ پزشکی طب اسلامی و مکمل- دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *سکته مغزی ناشی از ایسکمی، آسیب‌های جبران ناپذیری در بیماران دچار بیماری عروق مغز به وجود می‌آورد. یکی از حساس ترین نواحی نسبت به ایسکمی، ناحیه CA1 هیپوکامپ است. اخیراً، داروی پروپوفول (Propofol) به عنوان حفاظت کننده عصب مورد توجه گرفته است. در این تحقیق بر آن شدیم، اثر حفاظتی پروپوفول را بر روی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی نر ویستار متعاقب ایسکمی / ریپرفیوژن فراگیر گذرا در مدل های تجربی مورد بررسی قرار دهیم.*

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۸موش صحرایی نر ویستار در۳ گروه ۶ تایی کنترل، شم و دارویی به طور تصادفی تقسیم شدند. *پروپوفول با دوز ۴۰mg/kg به صورت داخل صفاقی یک ساعت قبل از ایسکمی تزریق شد. مدل ایسکمی با بستن دو طرفه شریان های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد. از هماتوکسیلین - ائوزین، نیسل و تانل جهت بررسی تغییرات هیستومورفولوژیک، تغییرات تعداد سلول‌ها و ارزیابی اجسام آپوپتوتیک استفاده شد.*

یافته‌ها: *تزریق mg/kg ۴۰ پروپوفول دارای خاصیت حفاظتی بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی مدل ایسکمی / ریپرفیوژن بود.*

نتیجه‌گیری: *ایسکمی سبب مرگ سلول عصبی و تغییرات مورفولوژیکی می‌شود، در صورتی که تزریق پروپوفول به طور قابل توجهی می‌تواند مرگ سلول عصبی را کاهش و نورون‌ها را در برابر آسیب ایسکمیک محافظت کند.*

واژگان کلیدی: *اثر حفاظتی، پروپوفول، هیپوکامپ، ایسکمی، ریپرفیوژن، موش صحرایی.*

مقدمه

امروزه بیماری‌های عروق مغز به طور قابل توجه و روزافزون در حال افزایش هستند. سکته مغزی ناشی از ایسکمی، زندگی و سلامت بیماران دچار بیماری عروق مغز را هر روز با شدت بیشتری تهدید می‌کند. تعداد زیادی از بیماران به دلایل مختلف درگیر بیماری‌های عروق مغز، و به شدت در معرض خطر سکته مغزی ناشی از ایسکمی هستند. بعضی از این بیماران نیاز به جراحی عروق مغز دارند. آنچه که بیشترین اهمیت را در جهت درمان این بیماران دارد، استفاده از یک داروی بیهوشی است که در طول جراحی در شرایطی که بیمار ممکن است دچار ایسکمی مغزی، خونریزی شدید و هیپوکسی شود، بیشترین اثر حفاظتی را برای مغز وعروق آن داشته باشد (۴-۱). از مهم‌ترین وقایع آسیب شناسی که در جریان ایسکمی رخ می‌دهد، می‌توان به آپوپتوز، تخلیه ذخایر انرژی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی، دل آرام فرهنگی
(**email**: farhangi.dm90@gmail.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۹/۲۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۲/۲

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

سلولی در اثر کاهش جریان خون، اختلال در فعالیت پمپ‌های یونی، دپلاریزاسیون هیپوکسیک، اسیدوز داخل سلولی به علت متابولیسم‌های بی‌هوازی، افزایش سدیم و کلسیم، آزادسازی اسیدهای آمینه و تحریک تولید نیتریک اکساید (NO) اشاره کرد (۷-۵).

در اثر این وقایع، اختلالات حرکتی – حسی، بینایی، اختلال در تکلم (Aphasia)، نقایص عصبی- روانی (Neuropsychiatric)، نظیر کاهش ادراک، اختلالات شناختی، اختلال یادگیری، فراموشی آنتروگراد و ناتوانی در انجام تکالیفی که فرد قبلاً فرا گرفته است، اشاره نمود (۱، ۲، ۱۰-۸).

خون رسانی مجدد (Reperfusion(R به بافت مغز که بعد از ایسکمی ایجاد می‌شود، منجر به التهاب و ضایعات اکسیداتیو در اثر اکسیداتیو استرس می‌شود. آسیب‌هایی که در اثر خون رسانی مجدد ایجاد می‌شود، به دنبال عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است. جریان خون بازگشتی، باعث بازگشت اکسیژن به سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌شود. این امر می‌تواند بر روی علامت دهی (Signaling) تأثیر گذارد و باعث مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (Apoptosis) شود (۱۱،۲).

مناطق مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها نسبت به ایسکمی مغزی حساس‌تر هستند (۱۵-۱۲). نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ از این جمله هستند (۱۶). هیپوکامپ یکی از مسیرهای مهم بازدهی پاداش و تنبیه سیستم لیمبیک است که به شکل اختصاصی در انواع یادگیری و به حافظه سپردن وحذف کردن ادراک و افکار نقش کلیدی دارد. این بخش از هیپوکامپ در اثر آسیب اختصاصی سلول‌های گلیال به شدت دچار آسیب می‌شود و نتایج بارز بالینی مثل عدم تثبیت و تشکیل حافظه بلند مدت و فراموشی آنتروگراد به وجود می‌آید (۱۷).

اثر حفاظتی (Neuroprotective) بیش از ۱۰۰ ماده بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است (۱۸). ولی متأسفانه بر خلاف نتایج امید بخشی که از مدل‌های حیوانی در جلوگیری از این نوع مرگ سلولی به دست آمده، هیچ استراتژی فارماکولوژی مؤثری برای مقابله با معضل ایسکمی پیدا نشده است. این امر شاید به دلیل کمبود اثر و یا عوارض جانبی دارو باشد (۲۰،۱۹).

اخیراً تحقیقات زیادی در ارتباط با اثر حفاظتی داروی پروپوفول (۲و۶- دی ایزوپروپیل فنول) انجام شده است. این دارو که در سیستم عصبی مرکزی (CNS) به عنوان خواب آور عمل کرده و رایج‌ترین داروی بیهوشی است که جهت القاء و نگهداری بیهوشی در اتاق عمل استفاده می‌شود، هیچگونه خواص ضد درد ندارد و استفاده از آن جهت ایجاد آرامبخشی بیمار در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) و همچنین ایجاد بیهوشی عمومی کوتاه مدت در خارج اتاق عمل مانند آندوسکوپی رو به افزایش است. پروپوفول منجر به کاهش جریان خون مغزی (CBF:Cerebral Blood Flow) و میزان متابولیسم مغزی اکسیژن (Cerebral Metabolic Rate for Oxygen: CMRO) می‌شود که نتیجه آن کاهش فشار داخل جمجمه‌ای (Intracranial Pressure: ICP) و فشار داخل چشمی (Intraoptical Pressure: IOP) است. پروپوفول علاوه بر کاهش مطلوب ICP، CBF و فشار متوسط شریانی (Mean Arterial Pressure: MAP) را نیز کاهش می‌دهد، که در نتیجه وازودیلاتاسیون محیطی است. همچنین می‌تواند فشار پرفیوژن مغزی را نیز به صورت بحرانی کاهش دهد. مطالعات حیوانی حاکی از آن است که پروپوفول در ایسکمی کانونی اثر حفاظتی دارد (۲۱).

بررسی‌ها نشان می‌دهند که داروی پروپوفول درمدل ایسکمی – ریپرفیوژن گذرای مغزی موش صحرایی موجب کاهش میزان پروتئین‌های فعال مسیر آپوپتوز و محافظت از مغز جنین موش صحرایی در برابر صدمات ناشی ازهیپوکسی مغزی می‌شود (۲۳،۲۲). درعین حال، دوزهای بالای پروپوفول موجب حفاظت نورونی درمدل تجربی انسداد شریان کاروتید داخلی در موش صحرایی می‌شود (۲۴). این دارو نقش بسیار مهمی در حفاظت از صدمات ناشی از ریپرفیوژن مغزی، کنترل دما، جلوگیری از عفونت و کنترل قند خون بالا ایفا می‌کند (۲۵).

با توجه به نیاز بیماران دچار بیماری عروق مغز و تیم بیهوشی و جراحی در حین جراحی به یک داروی حفاظت کننده عصب و بررسی‌های اندک انجام شده در زمینه اثر حفاظتی داروی پروپوفول بر روی ناحیه CA1 هیپوکامپ، هدف ما بررسی اثر حفاظتی پروپوفول بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی نر ویستار و ضایعات ناشی از ایسکمی – ریپرفیوژن فراگیر گذرا بود.

مواد و روشها

حیوان‌ها و گروه‌های آزمایشی

تحقیق حاضر به صورت تجربی- پژوهشی برروی ۱۸ سر موش نرصحرایی نژاد ویستار (تهیه شده از گروه فارماکولوژی دانشگاه تهران) با سن ۸ هفته، نگه‌داری در دمای ۲۵-۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰ درصد و با ۱۲ ساعت سیکل روشنایی- تاریکی انجام شد.

حیوانات به ۳ گروه ۶ تایی شامل گروه‌های زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل: رت‌ها فقط توسط کتامین و زایلازین بیهوش شدند.

۲- گروه شم: بعد از بیهوش کردن رت‌ها توسط کتامین و زایلازین، ایسکمی با بستن شریان‌های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه صورت گرفت، و سپس reperfusion انجام شد.

۳- گروه دارویی: بعد از بیهوش کردن رت‌ها توسط کتامین و زایلازین داروی پروپوفول با دوز ۴۰mg/kg به صورت داخل صفاقی (IP) Intraperitoneal تزریق شد، یک ساعت بعد ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه صورت گرفت و در ادامه reperfusion انجام شد.

حیوانات تمامی گروه‌ها پس از۴ روز کشته شدند و مغز آنها خارج شد و به منظور رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، نیسل و تانل آماده شدند.

روش جراحی

پس از القاء بیهوشی، ابتدا یک برش عمودی در ناحیه قدامی گردن حیوان ایجاد شد. با کنار زدن عضله جناغی-چنبری-پستانی، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفتند و پس از جدا کردن عصب واگ از آن، شریان‌ها توسط کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. سپس کلامپ‌ها برداشته شده و گردش خون دوباره برقرار شد. در طول مدت جراحی، درجه حرارت مقعدی حیوان به طور مرتب توسط ترمومتر اندازه گیری و با استفاده از لامپ گرمایی درجه حرارت در ۰/۵±۳۷ درجه سانتی‌گراد تثبیت شد. برش ایجاد شده توسط نخ بخیه دوخته شد و حیوانات تا موقع به هوش آمدن و تثبیت وضعیت، تحت نظر قرار گرفته و بعد از جراحی به مدت ۲۴ ساعت در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. تمامی حیوانات ۴ روز بعد از ایسکمی دوباره بیهوش شدند و مغز آنها با روش پرفیوژن توسط پارافرمالدئید ۴٪ فیکس و سپس از جمجمه خارج شد و برای ثبوت بهتر به مدت ۴۸ ساعت در محلول پارافرمالدئید ۴٪ قرار داده شد.

رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین

توسط دستگاه میکروتوم، از بلوک‌های پارافینی هر گروه، مقاطع کورونال به ضخامت ۵µ آماده و توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند و به منظور بررسی تغییرات هیستومورفولوژیک، توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی شدند.

رنگ آمیزی نیسل

پس از ثبوت و آماده سازی بلوک‌های پارافینی، مقاطع کورونال با استفاده از دستگاه میکروتوم به ضخامت ۱۰µ در فاصله ۲/۳ الی ۵ میلیمتر از خلف برگما تهیه و بر روی لام-های حاوی ژلاتین منتقل شدند و توسط روش نیسل رنگ آمیزی شدند.

نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی شدند و فقط نورون‌های هرمی شکل که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به عنوان سلول‌های سالم در نظر گرفته شدند. فتومیکروگراف‌ها به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار image tools 2 شمارش شدند و میانگین آنها منظور شد.

رنگ آمیزی تانل

مقاطع کورونال به ضخامت ۳µ از بلوک‌های پارافینی تهیه و بر روی لام‌های حاوی سیلان منتقل شدند. رنگ آمیزی تانل جهت مشخص کرد سلول‌های آپوپتوتیک با استفاده از کیت تانل (Roche, Mannheim, Germany) و بر اساس پروتکل شرکت سازنده به شرح زیر انجام شد.

ابتدا مقاطع بافتی با ۲۰µg/ml محلول پروتئیناز k در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. لام‌های مورد نظر با PBS شستشو داده شدند و جهت نفوذپذیر کردن به مدت دو دقیقه در یخ انکوبه شدند.

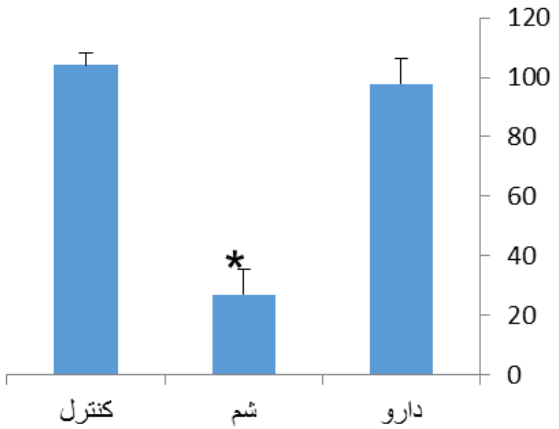
سپس محلول TUNEL Reaction Mixture به میزان ۵۰µl بر روی لام‌ها افزوده شد و به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند و با PBS شسته شدند. سپس در ۵۰µl محلول Converter-POD به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و دوباره توسط PBS شسته شدند. ماده DAB به میزان ۱۰۰µl-۵۰ بر روی هر نمونه افزوده شد و به مدت ۲۰-۵ دقیقه در دمای ۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. در انتها نمونه ها سه بار با PBS شستشو داده شدند. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی شدند. فتومیکروگراف‌ها به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار image tools 2 شمارش شدند و میانگین آنها منظور گردید.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

یافته‌ها

بررسی داده‌های بدست آمده از تغییرات هیستومورفولوژیک نشان داد که تعداد سلول‌های پیکنوتیک در گروه شم به میزان زیادی افزایش یافته بود، در صورتی که تعداد سلول‌های پیکنوتیک در گروه دارویی کاهش یافته و به طور نادر در لابلای سلول‌های سالم مشاهده شد (شکل ۱).

بررسی داده‌های بدست آمده از شمارش سلول‌های هرمی سالم در روش رنگ آمیزی نیسل نشان داد که تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه شم و آزمایشی، به ترتیب از میانگین ۶ عدد به ۷۷ عدد افزایش پیدا کرده بود. بین گروه کنترل و گروه شم اختلاف آماری معنی‌داری وجود داشت، اما این اختلاف بین گروه کنترل وگروه آزمایشی معنی‌دار نبود (P=۰/۳۱۷). (شکل ۲) (نمودار ۱).

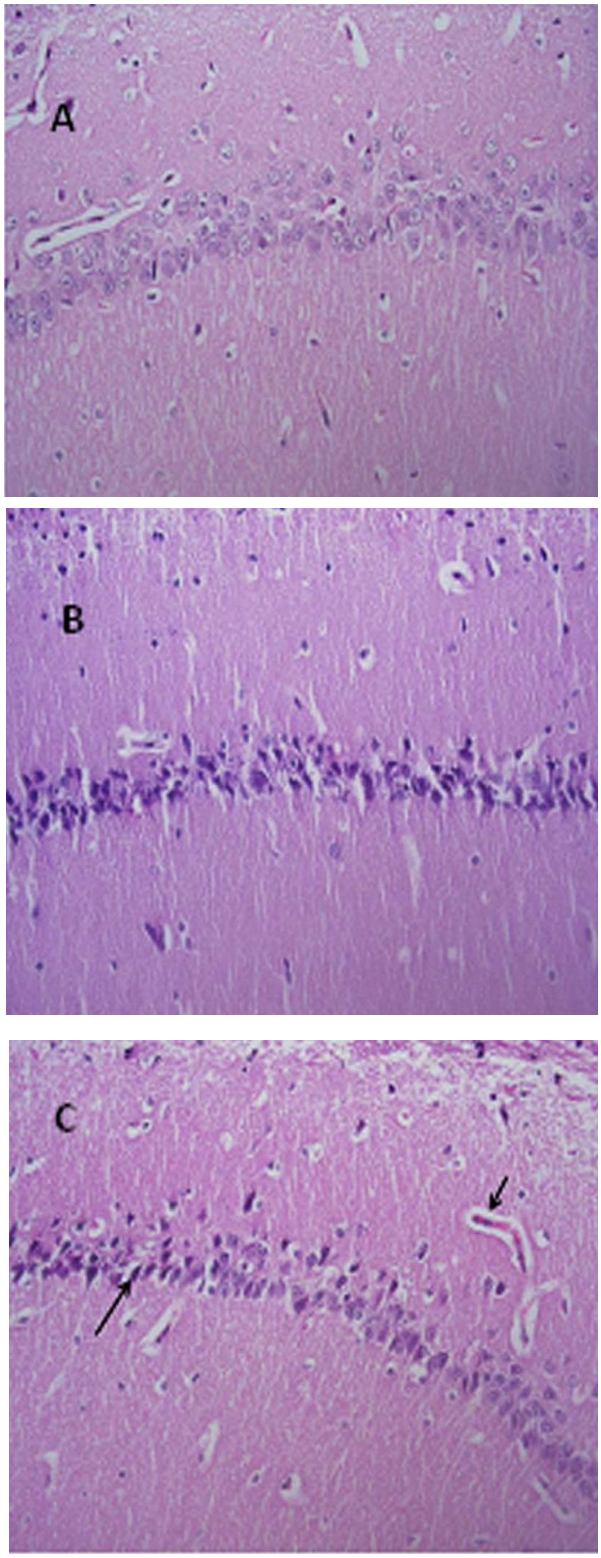


نمودار ۱. اثر پروپوفول بر تعداد سلول‌های هرمی ناحیه CA1 در گروه‌های مختلف. *اختلاف معنی دار با سایر گروه‌ها

بررسی داده‌های به دست آمده از شمارش تعداد اجسام آپوپتوتیک در روش رنگ آمیزی تانل که بر اساس ضایعات DNA ناشی از آپوپتوز به دست آمد، نشان داد که میانگین تعداد این اجسام در سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بعد از ۲۰ دقیقه ایسکمی/ ریپرفیوژن نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود (P=۰/۰۰۳). تعداد این اجسام بعد از تزریق دارو کاهش معنی‌داری را نشان داد، ولی اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه کنترل و آزمایش معنی‌دار نبود (P=۰/۳۳۹).

بحث

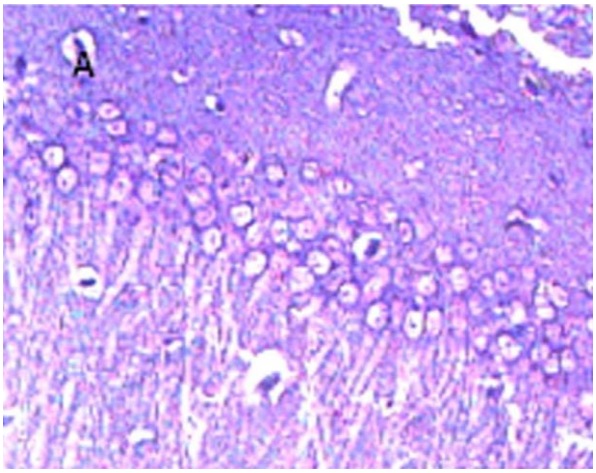
ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرای مغزی موجب مرگ تأخیری سلول عصبی در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1 هیپوکامپ می شود (۲۸-۲۶). اخیراً استفاده از داروی پروپوفول به عنوان یک حفاظت کننده عصبی مورد توجه قرار گرفته است.

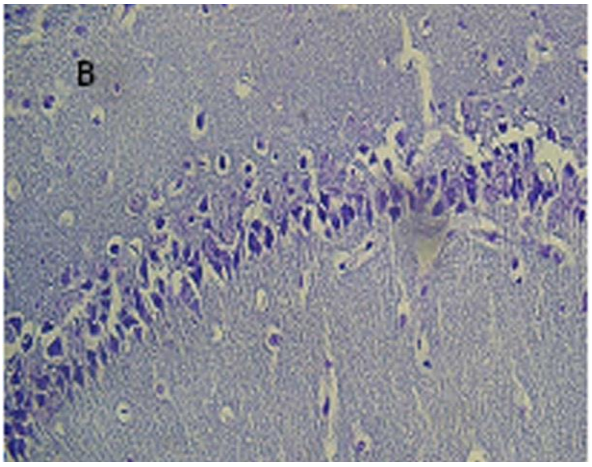


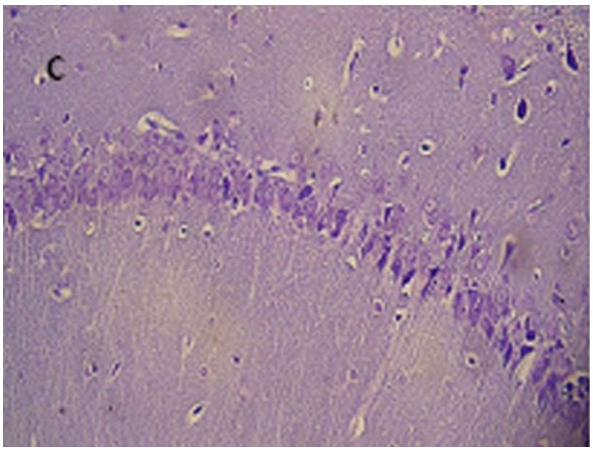
شکل ۱. A: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه کنترل. اکثر سلول‌های این ناحیه سالم هستند. B: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه شم. سلول‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

پیکنوتیک به وفور در این ناحیه دیده می‌شوند. C: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه دارویی. سلول‌های پیکنوتیک به طور نادر در لابلای سلول‌های سالم قرار دارند. H&E، بزرگنمایی ۴۰۰×







شکل ۲. A: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه کنترل. اکثر سلول‌های هرمی سالم هستند. B: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه شم. اکثر سلول‌های هرمی دژنره هستند. C: فتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه دارویی. تعداد سلول‌های هرمی دژنره کاهش یافته‌اند. رنگ آمیزی نیسل، بزرگنمایی ۴۰۰×

پروپوفول ازطریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و محافظت سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در انسان افزایش می‌دهد و سبب افزایش اثر مهاری گیرنده GABA ,AMPL Glu می‌شود. از طرفی، به عنوان حفاظت کننده عصبی بر علیه مسمومیت نورونی متعاقب افزایش گلوتامات عمل می‌کند، اجسام آپوپتوتیک را کاهش داده و از این طریق حفاظت عصبی ایجاد می‌کند.

استفاده از این دارو برای درمان ضایعات ناشی از خون ریزی داخل مغز و بیماری‌های نورولوژیکی در اتاق عمل و بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) توصیه می‌شود (۳۰،۲۹).

استفاده از پروپوفول با دوز کمتر با بیشترین فاصله زمان تزریق تا شروع ایسکمی می‌تواند در جهت کاهش سریع آسیب‌های نورولوژیکی بیماران نتایج امیدبخشی را فراهم آورد.

یافته‌های ما در این بررسی نشان داد که ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تأخیری سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود و این سلول‌ها کاهش قابل‌ملاحظه‌ای را درتعداد سلول‌های فوق متعاقب مرگ تأخیری نورون‌ها نشان دادند.

ضایعات بافتی که در اثر ایسکمی به وقوع می‌پیوندند، نتیجه یک سری وقایع پاتوفیزیولوژی هستند که افزایش غلظت گلوتامات را به همراه داشته و به دنبال آن گیرنده‌های گلوتامات به خصوص NMDA را تحریک کرده که این امر می‌تواند منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مرگ سلولی شود (۳۱).

سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار حساس بوده و به سرعت نسبت به ایسکمی واکنش نشان می‌دهند (۲۸،۱۳). این سلول‌های هرمی در یادگیری و حافظه نقش کلیدی داشته و تخریب آنها می‌تواند باعث اختلالاتی در این زمینه شود (۲،۱). در تحقیق حاضر به نظر می‌رسد عملکردی مشابه با آنچه که شرح داده شد می‌تواند باعث مرگ سلول های هرمی ناحیه CA1 شود.

مطالعه ما نشان داد که تزریق داخل صفاقی پروپوفول به میزان mg/kg ۴۰ یک ساعت قبل از ایسکمی موجب کاهش سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ نمی‌شود، بلکه سلول های عصبی را در برابر آسیب‌های ایسکمیک حفظ می‌کند.

یافته‌های ما همچنین نشان داد که پروپوفول به عنوان یک داروی حفاظت کننده سلول عصبی می‌تواند باعث کاهش اجسام آپوپتوتیک در ناحیه ضایعه دیده هیپوکامپ شود. این یافته‌ها با مطالعات قبلی که مؤید کاهش آسیب نورونی و آپوپتوز است، مطابقت می‌کند (۳۲،۲۴).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

تحقیقات زیادی در ارتباط با خاصیت حفاظتی این دارو در مدل‌های مختلف ایسکمی در موش سفید بزرگ و پستانداران دیگر انجام شده است (۳۵-۳۳). این مطالعات نشان می‌دهند که پروپوفول اثر حفاظتی خود را بر روی مرگ تأخیری نورون های هیپوکامپ از طریق مهار (Aquaporin 4 AQP4) اعمال می‌کند (۳۶).

در عین حال این یافته‌ها، با یافته‌های قبلی مبنی بر اینکه تزریق داخل صفاقی دارو بر روی بافت هیپوکامپ تأثیر مثبت می‌گذارد، همخوانی دارد (۳۷).

Xi در سال ۲۰۱۱ و Zheng در سال۲۰۰۸ عنوان نمودند که تزریق داخل صفاقی پروپوفول ۰/۱ mg/kg/min، ۳۰ دقیقه قبل از از ایسکمی دارای اثر حفاظتی است که با یافته‌های ما در این خصوص تطابق دارد (۴۰،۳۸،۳۶،۲۳،۳).

Zhang و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با انجام آزمایشات حیوانی و مطالعات بالینی اعلام کردند، پروپوفول به صورت پیش درمان به طور قابل توجهی عملکرد نورون‌ها را پس از احیاء قلبی – ریوی بهبود می‌بخشد. اما با انجام تحقیقات بر روی مکانیسم‌های حفاظتی بیهوشی عمومی با پروپوفول روی مغز مشخص شد که این دارو به عنوان یک منبع، توصیه در مصرف منطقی داروها دارد و در کشف و توسعه داروهای حفاظتی مغز بسیار مؤثر بوده و به عنوان مرجع شناخته شده است و مغز را از جراحات ناشی از بیهوشی و احیا قلبی- ریوی (CPR) حفظ می‌کند. نتایج حاصل از تحقیق نیز نشان داد که پروپوفول مغز را در برابر آسیب‌های ناشی از هیپوکسی حفظ می‌کند (۳۹).

مکانیزمی که پروپوفول را قادر می‌سازد تا از آسیب‌های ایسکمیک مغزی جلوگیری کند، به خوبی شناخته شده نیست، اما امکان دارد این مکانیزم بیشتر وابسته به کاهش میزان پروتئین‌های فعال در مسیر آپوپتوز باشد (۲۲). در بررسی حاضر، پروپوفول به طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش سلول‌های هرمی و کاهش اجسام آپوپتوتیک شد که به نوبه خود می‌تواند باعث کاهش اختلالات عملکردی شود. این یافته‌ها مطابق با نظرات افرادی است که نشان دادند داروی فوق باعث کاهش ضایعات عملکردی متعاقب ایسکمی حاد مغزی می‌شود (۴۲،۴۱).

پروپوفول در دوزهای مختلف و زمان‌های متفاوت تزریق بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. اما بررسی‌های بافت شناسی در این مطالعه مشخص کرد که تزریق دوز ۴۰mg/kg پروپوفول یک ساعت قبل از ایسکمی، دارای اثر حفاظتی بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ است. بنابر این به نظر می‌رسد پروپوفول به علت داشتن خواص حفاظتی می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی برای ضایعات ایسکمی مغزی و بیماری‌های عروق مغز در نظر گرفته شود؛ گرچه مطالعات بیشتری برای تأیید این فرضیه مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی انجام شد. صمیمانه از باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان و همه کسانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند، سپاس‌گزاری می‌کنیم.

REFERENCES

1. Nadia Sharifi Z, Abolhassani F, Hassanzadeh G, Zarrindast MR, Movassaghi S. Neuroprotective Treatment with FK506 reduces hippocampal damage and prevents learning and memory deficits after transient global ischemia in rat. Arch Neuro Sci 2013; 1:35-40.

2. Movassaghi S, Sharifi ZN, Soleimani M, Joghataii MT, Hashemi M, Shafaroodi H, et al. Effect of Pentoxifylline on Ischemia- induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in rat. Iran J Basic Med Sci 2012;15:1083-90.

3. Xi HJ, Zhang TH, Tao T, Song CY, Lu SJ, Cui XG, et al. Propofol improved neurobehavioral outcome of cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating Bcl-2 and Bax expression. Brain Res 2011;1410:24-32.

4. Ayuso MI, Montaner J. Advanced neuroprotection for brain ischemia: an alternative approach to minimize stroke damage. Expert Opin Investig Drugs 2015:1-6.

5. Collino M, Aragno M, Mastrocola R, Gallicchio M, Rosa AC, Dianzani C, et al. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion. Eur J Pharmacol 2006;530:70-80.

6. Fisher M. The spectrum of translational stroke research. Neurol Res 2013;35:443-47.

7. Block F. Global ischemia and behavioural deficits. Prog Neurobiol 1999;58:279-95.

8. Braduik B, Sonesson B, Holtas S. Spatial impairment hallowing right hemisphere transient ischemic attacks in patients without carotid artery stenosis. Acta Neurol Scand 1989;80:411-18.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

9. Godefroy o, Rousseaux M, Pruro JP, Cabara M, Leys D. Neuropsychological changes related to unilateral lenticostriate infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:480-85.

10. Bokura H, Robinson RG. Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. Stroke. 1997;28:970-75.

11. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg 2004;187:65S-70S.

12. Hossmann KA. Post-ischemic resuscitation of the brain: selective vulnerability versus global resistance. Prog Brain Res 1985;63:3-17.

13. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke. 1979;10:267-72.

14. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci. 1986; 6:2950-67.

15. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology 1987;37:1281-86.

16. Morioka T, Kalehua AN, Streit WJ. Progressive expression of immunomolecules on microglial cells in rat dorsal hippocampus following transient forebrain ischemia. Acta Neuropathol 1992;83:149-57.

17. Khalfi A. Hippocampus, learning and memory. Roshd J 1392:26:42-44. [In Persian]

18. Tajiri N, Lau T, Glover LE, Shinozuka K, Kaneko Y, vanLoveren H, et al. Cerebral aneurysm as an exacerbating factor in stroke pathology and a therapeutic target for neuroprotection. Curr Pharm 2012 ;18:3663-69.

19. Watcharotayangul J, Mao L, Xu H, Vetri F, Baughman VL, Paisansathan C, et al. Post-ischemic vascular adhesion protein-1 inhibition provides neuroprotection in a rat temporary middle cerebral artery occlusion model. J Neurochem 2012;123:116-24.

20. Asmaro K, Fu P, Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. Curr Drug Targets 2013;14:74-80.

21. Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2016.

22. Engelhard K, Werner C, Eberspächer E, Pape M, Stegemann U, Kellermann K, et al. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. Anesthesiology 2004;101:912-17.

23. Harman F, Hasturk AE, Yaman M, Arca T, Kilinc K, Sargon MF, Kaptanoglu E. Neuroprotective effects of propofol, thiopental, etomidate, and midazolam in fetal rat brain in ischemia-reperfusion model. Childs Nerv Syst 2012;28:1055-62.

24. Shu L, Li T, Han S, Ji F, Pan C, Zhang B, Li J. Inhibition of neuron-specific CREB dephosphorylation is involved in propofol and ketamine-induced neuroprotection against cerebral ischemic injuries of mice. Neurochem Res 2012;37:49-58.

25. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. CNS Drug Rev 2007;13:333-51.

26. Carod-Artal FJ, Egido JA.Quality of life after stroke: the importance of a good recovery . Cerebrovasc Dis 2009; 27:204-14.

27. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res 1982; 239: 57-69.

28. Kirino T, Sano K. Selective vulnerability in the gerbil hippocampus folloeing transient ischemia. Acta Neuropathol 1984; 62: 201-2008.

29. Ma J, Dong Z, Li QG, Wang JR. Protective effect of propofol against intracerebral hemorrhage injury in rats. Yao Xue Xue Bao 2009;44:344-49.

30. Cai J, Hu Y, Li W, Li L, Li S, Zhang M, et al. The neuroprotective effect of propofol against brain ischemia mediated by the glutamatergic signaling pathway in rats.Neurochem Res 2011;36:1724-31.

31. Grasshoff C, Gillessen T. Effects of propofol on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. Eur J Anaesthesiol 2005;22:467-70.

32. Li J, Han B, Ma X, Qi S. The effects of propofol on hippocampal caspase-3 and Bcl-2 expression following forebrain ischemia-reperfusion in rats. Brain Res 2010 14;1356:11-23.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]

33. Sharkey J, Butcher SP. Immunophilines mediate the neuroprotective effects of FK506in focal cerebral ischemia.Nature 1994; 371:336- 39.

34. Yagita Y, Kitagawa K, Matsushita K, Taguchi A,Mabuchi T, Ohtsuki T, Yanagihara T, Matsumoto M.Effect of immunosuppressant FK506 on ischemia- induced degeneration of hippocampal neurons in gerbils. Life Sci 1996; 59: 1643-50.

35. Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, et al. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model. J Nucl Med 2001 ;42:1833- 40.

36. Zheng YY, Lan YP, Tang HF, Zhu SM. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats. Anesth Analg 2008;107: 2009-16.

37. Chaparro E, Erasso D, Quiroga C, Bosco G, Parmagnani A, Rubini A, et al. Repetitive intraperitoneal caspase-3 inhibitor and anesthesia reduces neuronal damage. J Enzyme Inhib Med Chem 2013;28:1324-30.

38. Wang H, Luo M, Li C, Wang G. Propofol post-conditioning induced long-term neuroprotection and reduced internalization of AMPAR GluR2 subunit in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion. J Neurochem 2011;11:210-19.

39. Zhang H, Mei X, Wang W, Sun X. Blocking conversion of GABAergic inhibition as a potential mechanism of propofol-mediated brain protection following resuscitation. Drug News Perspect 2009;22:525-29.

40. Menku A, Ogden M, Saraymen R. The protective effects of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats. Turk Neurosurg 2010;20:57-62.

41. Eberspächer E, Heimann K, Hollweck R, Werner C, Schneider G, Engelhard K. The effect of electroencephalogram-targeted high- and low-dose propofol infusion on histopathological damage after traumatic brain injury in the rat. Anesth Analg 2006;103:1527-33.

42. Iijima T, Mishima T, Akagawa K, Iwao Y. Neuroprotective effect of propofol on necrosis and apoptosis following oxygen-glucose deprivation--relationship between mitochondrial membrane potential and mode of death. Brain Res 2006;1099:25-32.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-07]