Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 32, No. 4, Winter 2023 ORIGINAL ARTICLE

Effect of propofol on hippocampal CA2 and CA3 cells in rat model of ischemic/reperfusion

Mostafa Rahchamani[1], Shabnam Movassaghi[2,3], Zahra kermaniha[1], Zahra-Nadia Sharifi[2,3]
[1] Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Anatomical Sciences and Cognitive Neuroscience, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Herbal Pharmacology Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

Abstract

Background: Cerebral ischemia/ reperfusion leads to programmed cell death or planned apoptosis. Hippocampus is a very sensitive tissue to cerebral ischemia. Propofol is an anesthesia that recently the use of this drug as a neuroprotective has been considered. In this study, the effect of propofol on CA2 and CA3 areas of the hippocampus following ischemia was investigated.
Materials and methods: 24 Wistar rats were randomly divided into 4 groups, including: control ischemia, experimental and vehicle. The experimental group received 40 mg/ kg of propofol and the vehicle group received 1 ml normal saline 1 hour before ischemia intraperitoneally. The ischemic model was performed by bilateral closure of the common carotid arteries for 20 minutes then reperfusion was done. 4 days later, all rats were sacrificed and the hippocampal tissue was examined by Nissl staining method. Data were analyzed using SPSS-25 statistical software by one-way ANOVA and TUKEY test. $p<0.05$ was considered as Significant.
Results: Ischemia/ reperfusion for 20 minutes caused degeneration of pyramidal cells in CA2 and CA3 hippocampus and these neurons showed a significant decrease compared to the control group, but propofol injection inhibited the decrease in the number of viable cells in these two areas.
Conclusion: Propofol can be used as an effective agent in preventing or reducing the complications of stroke alone or with other drugs.
Keywords: *Propofol, Hippocampus, Ischemia/reperfusion, Rat.*

Cited as: Rahchamani M, Movassaghi S, kermaniha Z, Nadia Sharifi Z. Effect of Propofol on Hippocampal CA2 and CA3 cells in rat model of ischemic/reperfusion. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(4): **389-397.**

Correspondence to: Zahra Nadia Sharifi
Tel: *+98 21 22006660*
E-mail: *Zsharifi@iautmu.ac.ir*
ORCID ID: 0000-0001-8053-4712
Received: 2 Nov 2021; **Accepted:** 13 Aug 2022

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۲، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۱، صفحات ۳۸۹ تا ۳۹۷

Original Article

بررسی اثر پروپوفول بر روی سلول‌های ناحیهCA2و CA3 هیپوکامپ موش صحرایی مدل ایسکمی ریپرفیوژن

مصطفی راه چمنی[۱]، شبنم موثقی[۳،۲]، زهرا کرمانیها[۱]، زهرا نادیا شریفی[۳،۲]

[۱] دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *ایسکمی/رپرفیوژن مغزی منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول یا آپوپتوز می‌شود. هیپوکامپ بافتی بسیار حساس به ایسکمی مغزی است. پروپوفول نوعی داروی بیهوشی است که اخیرا به عنوان حفاظت کننده عصبی مورد توجه قرار گرفته است. در این تحقیق اثر پروپوفول در ناحیه CA2 و CA3 هیپوکامپ متعاقب ایسکمی بررسی شد.*

روش بررسی: *۲۴ موش صحرایی نر ویستار به ۴ گروه ۶ تایی کنترل، ایسکمی، حامل و آزمایشی تقسیم شدند. گروه آزمایشی ۴۰ mg/kg داروی پروپوفول و گروه حامل ۱ میلی لیتر نرمال سالین ۱ ساعت قبل از ایسکمی به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. ایسکمی با بستن شریان‌های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه و سپس رپرفیوژن القاء شد. ۴ روز بعد تمامی رت‌ها قربانی شدند و بافت هیپوکامپ به روش رنگ آمیزی نیسل بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-25 و آزمون آماری ANOVA یک طرفه و تست TUKEY مورد تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.*

یافته‌ها: *ایسکمی رپرفیوژن به مدت ۲۰ دقیقه باعث دژنراسیون سلول‌های هرمی ناحیه CA2 وCA3 هیپوکامپ شد و این نورون‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای را نسبت به گروه کنترل نشان دادند، اما تزریق پروپوفول موجب مهار کاهش تعداد سلول‌های سالم در این دو ناحیه شد.*

نتیجه‌گیری: *پروپوفول می‌تواند به عنوان عاملی موثر در پیشگیری یا کاهش عوارض سکته مغزی به تنهایی و یا با سایر داروها مورد استفاده قرار گیرد.*

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

مقدمه

ایسکمی مغزی با میزان شیوع ۱۲/۷درصد، دومین عامل مرگ و میردر جهان است. ایسکمی مغزی ناشی از انسداد شریان بیشترین نقش را در ایجاد سکته مغزی دارد (۱، ۲) و مطابق با افزایش امید به زندگی میزان بروز آن با گذشت زمان افزایش می‌یابد. از مهم‌ترین دلایل ایسکمی، می توان به ایست قلبی، ترومبوآمبولی و کاهش شدید فشار خون در جریان اعمال جراحی قلبی - ریوی اشاره کرد. ایسکمی مغزی منجر به اختلالات حسی -حرکتی، اختلال تکلم (aphasia)، اختلالات بینایی، نقایص عصبی-روانی (neuropsychiatric) مثل کاهش ادراک، ناتوانی در انجام تکالیفی که فرد قبلاً فراگرفته است (apraxia)، اختلالات شناختی(agnosia)، فراموشی آنتروگراد واختلال یادگیری فضایی (Spatial learning) می‌شود (۵-۳). عوامل متعددی در بروز سکته مغزی مؤثرند که از مهم‌ترین آنها دیابت، بیماری‌های قلبی و فشار خون بالا را می‌توان نام برد.

آدرس نویسنده مسئول: تهران ، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، زهرا نادیا شریفی
(**email**: : Zsharifi@iautmu.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0001-8053-4712
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۵/۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

سیگار، افزایش LDL خون و بیماری‌هایی مانند لوپوس از عوامل دیگر زمینه ساز سکته مغزی هستند (۷، ۶).

عکس العمل التهابی بیش از اندازه، تخلیه ذخایر پر انرژی، آپوپتوز، اختلال در فعالیت پمپهای یونی، فعال شدن آنزیمهای کاتالیتیک، تحریک تولید نیتریک اکساید (NO)، آزادسازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن از مهم‌ترین وقایع آسیب شناسی در جریان ایسکمی هستند (۹، ۸).

ضایعات رپرفیوژن به آسیبی گفته می‌شود که در اثر بازگشت جریان خون به بافت، بعد از ایسکمی ایجاد می‌شود. فقدان اکسیژن و مواد غذایی وضعیت خاصی را ایجاد می‌کند. در نتیجه، بازگشت دوباره گردش خون می‌تواند منجر به التهاب و ضایعات اکسیداتیو، در اثر ایجاد استرس اکسیداتیو گردد. آسیب‌هایی که در اثر رپرفیوژن ایجاد می‌شود، در نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است. گلبول‌های سفید خون توسط بازگشت مجدد خون، باعث آزاد سازی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد در بافت ضایعه دیده می‌گردند (۱۰). رپرفیوژن باعث بازگشت اکسیژن در سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌گردد که این امر می‌تواند بر روی پیام رسانی تاثیر گذاشته و باعث مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپوپتوز گردد. لکوسیتها همچنین ممکن است عروق خونی کوچک را مسدود کرده، در نتیجه باعث ایسکمی بیشتری گردند (۱۱).

نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها نسبت به ایسکمی مغزی حساس‌تر هستند که نواحی مختلف هیپوکامپ، اجسام مخطط و قشر پره فرونتال مخ از آن جمله هستند (۱۳، ۱۲).

تاکنون اثر حفاظتی مواد زیادی بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است (۱۴)، ولی متاسفانه بر خلاف نتایج امید بخشی که از مدل های حیوانی در جلوگیری از این نوع مرگ سلولی به دست آمده، هیچ استراتژی فارماکولوژی موثری برای مقابله با معضل ایسکمی پیدا نشده است. این امر شاید بدلیل کمبود اثر و یا عوارض جانبی دارو باشد (۱۶، ۱۵).

پروپوفول داروی هوشبر وریدی است که خواص آن توسط James Glen در سال ۱۹۸۰ معرفی شد (۱۷). پروپوفول یا ۲و۶ دی ایزوپروپیل فنل، یک هوشبر کوتاه اثر است که به سرعت توسط کبد متابولیزه می‌شود. در سال‌های اخیر تحقیقات زیادی در ارتباط با اثر حفاظتی این دارو انجام شده است. تاثیر داروی فوق بر روی سیستم عصبی مرکزی مشابه خواب آور عمل می‌کند، اما فاقد خاصیت ضد درد است. این دارو همچنین سبب کاهش جریان خون مغزی و نیز کم شدن متابولیسم مغزی اکسیژن می‌گردد. تغییرات یاد شده منجر به کاهش فشار داخل جمجمه‌ای می‌شود (۱۸).

بررسی‌ها نشان داده است که داروی فوق در مدل ایسکمی - رپرفیوژن گذرای مغزی موش صحرایی موجب کاهش میزان پروتئین‌های فعال مسیر آپوپتوز و محافظت از مغز جنین موش صحرایی در برابر صدمات ناشی از هیپوکسی مغزی می‌گردد. درعین حال دوزهای بالای پروپوفول موجب حفاظت نورونی در مدل تجربی انسداد شریان کاروتید داخلی در موش صحرایی می‌گردد. این دارو نقش بسیار مهمی در حفاظت از صدمات ناشی از رپر فیوژن مغزی، کنترل دما، جلوگیری از عفونت و کنترل قند خون بالا ایفا می‌کند (۱۹). با توجه به اینکه بررسی‌های اندکی در زمینه اثرات مثبت داروی پروپوفول بر روی نواحی مختلف هیپوکامپ متعاقب ایسکمی مغزی انجام گرفته است، لذا پژوهش کنونی با هدف بررسی اثر داروی پروپوفول بر روی ضایعات ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن فراگیر گذرا بر روی نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ انجام گرفت.

مواد و روشها

گروه‌های حیوانات

در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۳۰۰- ۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شد و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی با درجه حرارت۲۴- ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوانات قرار گرفت. رعایت اصول اخلاقی طبق قوانین بین المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی با کد شناسه IR.IAU.TMU.REC.1397.220 در مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران انجام شد. رت‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: رت‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری شده و در پایان مدت مورد نظر (۴ روز)کشته شدند.

۲. گروه ایسکمی: پس از بیهوشی، شریان کاروتید مشترک آنها به صورت دو طرفه بسته و پس از ۲۰ دقیقه، جریان خون مجددا برقرار شد.

۳. گروه حامل (vehicle): ۱ساعت قبل ازبیهوشی و ایسکمی رپرفیوژن، ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین (حلال پروپوفول) به صورت داخل صفاقی (IP) به رت‌ها تزریق شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

۴. گروه آزمایشی: ۱ ساعت قبل ازبیهوشی و ایسکمی رپرفیوژن، تزریق داروی پروپوفول با دوز mg/kg ۴۰ به صورت داخل صفاقی انجام گرفت.

چهار روز بعد از القاء ایسکمی، تمامی حیوانات تحت بیهوشی متعاقب پرفیوژن قلبی قربانی و مغز از جمجمه خارج و داخل محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰درصد به جهت رنگ آمیزی نیسل منتقل شدند.

روش جراحی: در ابتدا رت‌ها توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین۱۰درصد و با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد و با دوز۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم، بیهوش شدند. در شرایط استریل پس از برش عمودی در ناحیه قدامی گردن، با کنار زدن عضله استرنوکلیدوماستویید، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت و پس از جدا کردن عصب واگ، شریان‌ها توسط کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰دقیقه بسته شدند. سپس کلامپ‌ها برداشته شد و گردش خون مجدداً برقرار گردید. در طول مدت جراحی درجه حرارت مقعدی حیوان مرتباً 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 گرفتند.

بررسی بافتی: تمامی حیوانات ۴ روز بعد از ایسکمی دوباره بیهوش شده و مغز آنها با روش نفوذی توسط پارافرمالدئید ۴٪ به صورت اولیه فیکس، سپس از جمجمه خارج شده و برای ثبوت بهتر در محلول پارفرمالدئید ۴٪ قرار داده شد. پس از آماده سازی بافتی، برشها به صورت کرونال و به صورت سریالی با ضخامت ۱۰ میکرون تهیه و بر روی لام ژلاتینه قرار داده شدند. طبق اطلس پاکسینوس تمامی برش‌ها از ناحیه ۲/۳ تا ۵ میلیمتر از برگما که هیپوکامپ آشکاری داشتند تهیه و سپس توسط کرزیل ویوله رنگ آمیزی نیسل شدند. تمامی لام‌ها توسط میکروسکوپ نوری و با بزرگنمایی ×۴۰۰ بررسی شدند. از هر نمونه ۸ فتومیکروگراف تهیه شد که سه فتومیکروگراف به طور تصادفی انتخاب و سلول-های هرمی سالم ناحیه CA2 و CA3 هیپوکامپ در سطحی برابر ۴۰۰میکرومتر مربع توسط نرم افزارimage tools2شمارش و میانگین آنها محاسبه شد.

رعایت اصول اخلاقی

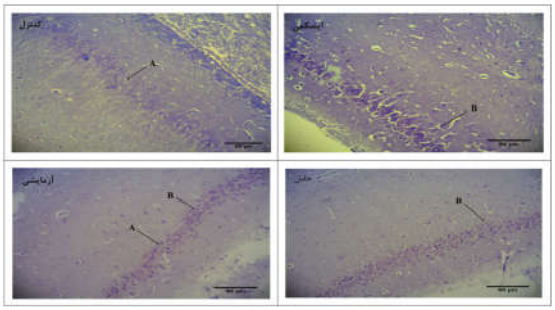
مطالعه تجربی حاضر با کد اخلاق با شماره۱۳۶۱۰۱۰۱۹۶۲۱۶۲ در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران به ثبت رسید.

روش آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری25 SPSS و توسط آزمون آماری ANOVA یک طرفه و تست TUKEY تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از رنگ آمیزی نیسل (کرزیل ویوله) برای شمارش سلولهای هرمی سالم در نواحی CA2 و CA3 استفاده شد. بررسی‌ها نشان داد که بستن شریان‌های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های هرمی نواحی CA2 و CA3 شد، به طوری که میانگین تعداد این سلول‌ها در نواحی ذکر شده در گروه کنترل ۸۲/۱۷ و ۹۱/۳۳ و در گروه ایسکمی به ترتیب ۵۴/۸۳ و ۴۲/۶۷ گزارش شد. در صورتی که در حیوانات درمان شده با پروپوفول در این نواحی، مرگ سلولی کمتر و تراکم سلولی بیشتری در مقایسه با گروه ایسکمی دیده شد.

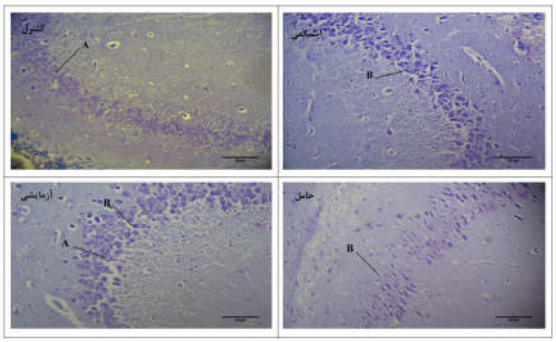


شکل ۱. فتومیکروگراف ناحیه CA2 هیپوکامپ گروه‌های مختلف. در گروه کنترل، اکثر سلول‌های هرمی این ناحیه سالم یعنی دارای سلول‌هایی با هسته گرد، روشن با ظاهری یوکروماتین هستند. در گروه ایسکمی، سلول‌های دژنره یعنی سلولهایی که هسته آنها متراکم، چند وجهی و هتروکروماتین بوده به وفور دیده می‌شوند. در گروه آزمایشی، سلول‌های دژنره به طور نادر در لابلای سلول‌های سالم به چشم می‌خورند و در گروه حامل نیز مشابه گروه ایسکمی سلول‌های دژنره به تعداد زیاد دیده می‌شوند. رنگ آمیزی نیسل (کرزیل ویوله)؛ بزرگنمایی 400×. A یک سلول سالم و B یک سلول دژنره را نشان می‌دهد.

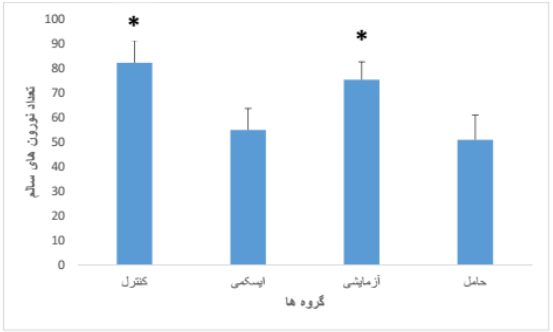
بررسی داده‌ها با رنگ آمیزی نیسل نشان داد که میانگین تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA2 و CA3 هایپوکمپ در گروه تحت درمان با پروپوفول افزایش پیدا کرده و به۷۵/۳۳ و ۷۸/۵ عدد رسیده بود، به طوری که بین این گروه با گروه کنترل هم در ناحیه CA2 و هم در ناحیه CA3 تفاوت معنی‌داری دیده نشد (به ترتیب P=۰/۵۵۱ و P=۰/۱۵۱).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

همچنین میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA2 و CA3 هایپوکمپ در گروه حامل نیز ۵۰/۸۳ و ۴۱/۵ گزارش شد، یعنی تعداد نورون‌ها در هر دو گروه و در هر دو ناحیه به طور واضحی نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرده بود.

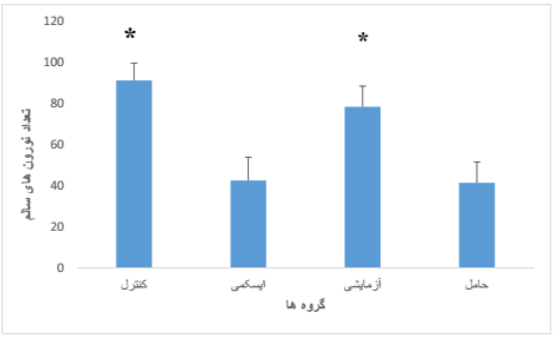


شکل ۲. فتومیکروگراف ناحیه CA3 هیپوکامپ گروههای مختلف. اکثر نورون‌ها در گروه کنترل دارای هسته‌ای گرد، روشن با ظاهری یوکروماتین هستند. در گروه ایسکمی نورون‌هایی با هسته متراکم، چند وجهی و هتروکروماتین به وفور دیده می‌شوند، در صورتی که در گروه آزمایشی تعداد این نورون‌های دژنره کم شده و فقط در لابلای نورون‌های سالم به چشم می‌خورند. در گروه حامل نیز مشابه گروه ایسکمی تعداد زیادی نورون‌های دژنره به چشم می‌خورد. رنگ آمیزی نیسل (کرزیل ویوله)؛ بزرگنمایی 400×. A یک سلول سالم و B یک سلول دژنره را نشان می‌دهد.



نمودار ۱. مقایسه میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA2 هیپوکامپ در گروه‌های کنترل، ایسکمی، حامل و آزمایشی دریافت کننده پروپوفول که به طور معنی‌داری از سایر گروه‌ها به جز گروه کنترل بیشتر است (P<۰/۰۵).

بدین ترتیب بین گروه‌های ایسکمی و حامل با دو گروه کنترل و آزمایش تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۵) (شکل‌های ۱ و ۲ و نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۲. مقایسه تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA3 هیپوکامپ در گروه‌های کنترل، ایسکمی، حامل و آزمایشی دریافت کننده پروپوفول که به طور معنی‌داری از سایر گروه‌ها به جز گروه کنترل بیشتر است (P<۰/۰۵).

بحث

یافته‌های ما در این بررسی نشان داد که ایسکمی رپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تأخیری سلول‌های هرمی ناحیه CA2 وCA3 هیپوکامپ شد و این نورون‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای را در تعداد سلول‌های فوق متعاقب مرگ تأخیری نورون‌ها نشان دادند. آسیب ایسکمی مغزی در اثر تغییر ارتباط ساده بیوشیمی و فیزیولوژی به دنبال اختلال جریان خون ایجاد می‌شود که شامل کاهش عوامل پر انرژی ، اسیدوز ناشی از تولید بی هوازی لاکتات و برقرار نشدن جریان دوباره خون در اثر تورم آستروسیت ها و فشار به عروق است (۲۰). در پی ایسکمی مغزی، فاکتورهای تخریبی گسترده‌ای در بافت مغز باعث مرگ سلول‌های سیستم عصبی می‌گردد (۲۱). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که در نتیجه ایسکمی و رپرفیوژن متعاقب آن، رادیکال‌های آزاد اکسیژن واکنش دهنده مانند پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل تولید شده، به بافت حمله کرده و به شدت به آنها آسیب می‌رسانند. از طرفی ترکیب این رادیکال‌ها با رادیکال آزاد نیتروژن باعث ایجاد ترکیب خطرناکی به نام پراکسید نیتریت می‌گردد که مهم‌ترین عامل نکروز و آپوپتوز بافتی است (۲۲). بر اساس مطالعات، پاسخ‌های التهابی مانند افزایش سیتوکین‌ها و کموکین‌های پیش التهابی و نفوذ سلول‌های درگیر در التهاب مانند نوتروفیل‌ها، اختلالات یونی، تورم سلولی، اسیدوز و آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی اگزیتوتوکسیسیتی بخشی از پاتوفیزیولوژی ایسکمی بوده که باعث آسیب به سلول‌های سیستم عصبی می‌گردد. بنابر این افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، فعال شدن سیستم‌های التهابی، آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی تحریکی و آپوپتوز از جمله عوامل ایسکمی و

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

ریپرفیوژن متعاقب آن به شمار می‌روند (۲۳). از طرفی ضایعات بافتی که در اثر ایسکمی به وقوع می‌پیوندند، نتیجه یک سری وقایع پاتوفیزیولوژی است که افزایش غلظت گلوتامات را به همراه داشته و متعاقبا گیرنده‌های گلوتامات به خصوص NMDA را تحریک کرده که این امر می‌تواند منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مرگ سلولی گردد (۲۴). نورون‌های نواحی مختلف هیپوکامپ بسیار حساس بوده و به سرعت نسبت به ایسکمی فراگیر عکس العمل نشان می‌دهند (۱۲). این نورون‌ها در یادگیری و حافظه فضایی نقش کلیدی داشته و تخریب آنها می‌تواند باعث اختلالاتی در این زمینه گردد (۲۵).

بنابر این می‌توان گفت که در مطالعه حاضر این عوامل دست به دست هم داده و موجب مرگ سلولی و به طبع آن کاهش نورون‌های دو ناحیه CA2 و CA3 شده است. بنابر این اگر بتوان به طریقی تولید رادیکال‌های آزاد و تجمع فاکتورهای التهابی در این پروسه را کاهش داد، می‌توان تا حد زیادی از عوارض و ضایعات سکته مغزی جلوگیری کرد (۲۶).

اخیراً استفاده از داروی پروپوفول به عنوان یک حفاظت کننده عصبی مورد توجه قرار گرفته است. این دارو دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بوده و به عنوان یک حفاظت کننده عصبی بر علیه مسمومیت نورونی متعاقب افزایش گلوتامات نیز عمل می‌کند (۲۷). استفاده از پروپوفول با دوز کمتر با بیشترین فاصله زمانی تزریق تا شروع ایسکمی می‌تواند در جهت کاهش سریع آسیب‌های نورولوژی بیماران نتایج امید بخشی را فراهم آورد. مطالعات ما نشان داد که تزریق داخل صفاقی پروپوفول به میزان ۴۰mg/kg یک ساعت قبل از ایسکمی موجب کاهش نورون‌های نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ نشده بود. تحقیقات زیادی در ارتباط با اثرات مثبت این دارو در مدل‌های مختلف ایسکمی در موش سفید بزرگ و پستانداران دیگر انجام شده است (۲۸، ۲۹). این یافته‌ها با یافته‌های قبلی مبنی بر اینکه تجویز داروی پروپوفول دارای اثرات مثبت بر روی بافت‌های آسیب دیده از ایسکمی است، همخوانی دارد. Xi در سال ۲۰۱۱ و Zheng در سال ۲۰۰۸ عنوان کردند که تزریق داخل صفاقی پروپوفول mg/kg/min ۰/۱ و ۳۰ دقیقه قبل از از ایسکمی دارای اثرحفاظتی بر روی بافت عصبی است که با یافته‌های ما در این خصوص همخوانی دارد (۳۰، ۳۱). مکانیسمی که پروپوفول را قادر می‌سازد تا از آسیب‌های ایسکمیک مغزی جلوگیری کند، به خوبی شناخته نشده است و امکان دارد این مکانیزم بیشتر وابسته به کاهش میزان پروتئین‌های فعال در مسیر آپوپتوز باشد (۳۰). تجویز پروپوفول در دوزهای و زمان های متفاوت بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گرفته است. در مطالعه کنونی، بررسی بافت شناسی مشخص کرد که دوز ۴۰mg/kg از پروپوفول با تزریق یک ساعت قبل از ایسکمی، دارای اثر نوروتروفیکی بر روی نورون‌های نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ بوده که اگر یک ساعت قبل از وقوع ایسکمی استفاده شود، تا حد زیادی از آسیب‌های بافتی ناشی از شرایط هیپوکسیک جلوگیری می‌کند. مطالعات in vivo و invitro نشان می‌دهد که خواص آنتی اکسیدانی پروپوفل به خاطر ساختار شیمیایی فنولیک آن است (۳۲). این دارو مهار کننده پراکسیداسیون لیپیدی در مدل‌های آزمایشگاهی و محافظ سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو و افزایش قدرت آنتی اکسیدانی پلاسما در انسان است. اخیرا گزارش شده است که پروپوفل با پروکسی نیتریت واکنش می‌دهد که منجر به تشکیل رادیکال فنوکسیل مشتق از پروپوفل شده که قادر است رادیکال‌های پروکسی نیتریت را خنثی کند (۳۳). Acquavira و همکارانش نشان دادند که پروپوفل سلول‌های استروگلیال را در برابر سیتوتوکسیسیتی ایجاد شده در اثر پروکسی نیتریت محافظت می‌کند (۳۴). Kb-NF فاکتور انتقال هسته‌ای کاپاb یک فاکتور مهم رو نویسی است که نقش مهمی در استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی در طی ایسکمی-رپرفیوژن بازی می‌کند (۳۵).

Conde-Sanchez و همکارانش نیز عنوان کردند که بیهوشی توسط پروپوفل منجر به کاهش بیان NFKb و تولید سیتوکینهای التهابی و فیلتراسیون نوتروفیل‌ها و رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن می‌گردد (۳۶). پروپوفل یک آنتی اکسیدان لیپوفیلیک و فنولیک است که رادیکال‌های آزاد را از بین برده و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش داده و آسیب اکسیداتیو سلولی را مهار می‌کند و قادر است تا سطح گلوتاتیون سلولی را در بافت‌ها افزایش دهد (۳۷). Kotani و همکارانش نشان دادند که غلظت مشخصی از پروپوفول دارای خواص آنتی اکسیدانی برابر Trolox C که آنالوگ ویتامین E محلول در آب می باشد، را دارد (۳۷). از آنجایی که پروپوفل و ویتامین E بر روی غشاهای سلولی جدا شده عملکرد مشابه در میزان پراکسیداسیون لیپیدی دارند؛ بنابراین می‌توان از آن به عنوان جایگزین ویتامین E استفاده کرد (۳۷). پروپوفل همچنین فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد انعقادی داشته و پراکسیداسیون لیپیدی را در میکروزوم‌های کبد رت و میتوکندری مهار می‌کند و و پاسخ‌های گلوتامینرژیک در سیناپتوزوم‌های مغز رت را مهار نموده و از طریق اسید

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

گلوتامیک در ورود و خروج کلسیم تداخل می‌کند و با استفاده از Cu 2+ باعث تثبیت غشای میتوکندری و در نتیجه خنثی کردن یون‌های رادیکال‌های آزاد و فعالیت آنتی اکسیدانی می-گردد (۳۸، ۳۹). این دارو همچنین قادر به کاهش اکسیداتیو و نیتروزاتیو، آپوپتوز، محافظ میتوکندری و مهار کننده سیگنالینگ P53 است، همچنین قادر به کاهش NO و در نتیجه تعدیل استرس اکسیداتیو در بافت است (۴۰، ۴۱).

از یافته‌های این مطالعه نتیجه گیری می‌شود که از آنجایی که داروی پروپوفول با دوز ۴۰ میلی گرم در کیلوگرم توانسته است از میزان مرگ نورون‌ها در نواحی CA2 و CA3 بکاهد؛ لذا این دارو می‌تواند به عنوان عامل موثری در پیشگیری و یا کاهش عوارض سکته مغزی به تنهایی و یا با سایر داروها مورد استفاده قرار گیرد، گرچه مطالعات بیشتری برای تأیید این فرضیه مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله تشکر صمیمانه خود را از مسئولان آزمایشگاه فارماکولوژی گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران پزشکی اعلام می‌دارند.

REFERENCES

1- Han Y, Yuan M, Guo YS, Shen XY, Gao ZK, Bi X. Mechanism of Endoplasmic Reticulum Stress in Cerebral Ischemia. Front Cell Neurosci 2021; 15: 704334.

2- Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. Nat Rev Dis Primers 2019; 5:70.

3- Jia Q X, SuY Y, Liu G, Chen Z Y. Neurophysiological predictors of aphasia recovery in patients with large left-hemispheric infarction: a mismatch negativity studyChin Med J (Engl) 2019; 132: 2300–7.

4- Warren JD, Thompson PD, Thompson PD. Diencephalic amnesia and apraxia after left thalamic infarction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 248.

5- Meilin S, Machicao F, Elmlinger M.Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia J Cell Mol Med 2014; 18: 1623–30.

6- Sifat A E, Vaidya B, Villalba H, Albekairi TH, Abbruscato TJ. Neurovascular unit transport responses to ischemia and common coexisting conditions: smoking and diabetes. Am J Physiol Cell Physiol 2019;316:C2-C15.

7- Carbone F, Teixeira PC, Braunersreuther V, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Pathophysiology and Treatments of Oxidative Injury in Ischemic Stroke: Focus on the Phagocytic NADPH Oxidase 2 .Antioxid Redox Signal 2015; 23: 460–89.

8- Sharifi ZN, Zaferani Arani H, Olya M, Atashi HA, Movassaghi S. Effect of Different Doses and Times of FK506 on Different Areas of the Hippocampus in the Rat Model of Transient Global Cerebral Ischemia-Reperfusion. Neurol Res Int 2019 Jul 29;2019:8047672.

9- 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.

10- Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. J Comp Neurol 2001; 435: 406–17.

11- Naderi Y, Parvardeh S, Moini Zanjani T, Sabetkasaei M. Neuroprotective Effect of Paroxetine on Memory Deficit Induced by Cerebral Ischemia after Transient Bilateral Occlusion of Common Carotid Arteries in Rat. Iran J Pharm Res 2018; 17: 215–224.

12- 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 ; 13;530:70-80.

13- 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; 18:3663-9.

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

15- 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; 14:7480.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]
[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

16- Yulug B, Kilic U, Kilic E, Bähr M. Rifampicin attenuates brain damage in focal ischemia. Brain Res 2004; 996:76–80.

17- 17- Walsh CT. Propofol: Milk of Amnesia. Cell 2018;175:10-13.

18- Pardo MC Jr, Ed. Miller's Basics of Anesthesia. 8th ed. New York: Elsevier Health; 2022.

19- Shu L, Li T, Han S, Ji F, Pan C, Zhang B, et al. 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.

20- 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; 22:46770.

21- Xu H, Wang E, Chen F, Xiao J, Wang M. Neuroprotective Phytochemicals in Experimental Ischemic Stroke: Mechanisms and Potential Clinical ApplicationsOxid Med Cell Longev 2021; 2021:6687386.

22- Tejero J , Sruti Shiva S, Mark T, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. Physiol Rev 2019;99:311-79.

23- Liu J, Gu Y, Guo M, Ji X. Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. CNS Neurosci Ther 2021; 27: 86982.

24- Kalogeris T, Christopher P, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion.Compr Physiol 2016; 7: 113–70.

25- Wu L , Zhao QS , Li TW, Li HY , Wang QB , Bi XY, et al .Yifei Xuanfei Jiangzhuo formula, a Chinese herbal decoction, improves memory impairment through inhibiting apoptosis and enhancing PKA/CREB signal transduction in rats with cerebral ischemia/reperfusion. Mol Med Rep 2015; 12:4273-83.

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

27- 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.

28- 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.

29- Lv J, Zou X, Yu C, Ou W, Sun C. Effects of propofol on cardiac function and miR-494 expression in rats with hepatic ischemia/reperfusion injury. J Int Med Res 2021; 49: 0300060521990988.

30- 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.

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

32- Ge M, Chen H, Zhu Q, Cai J, Chen C, Yuan D, et al. Propofol post-conditioning alleviates hepatic ischaemia reperfusion injury via BRG1-mediated Nrf2/HO-1 transcriptional activation in human and mice . J Cell Mol Med 2017; 21: 3693–704.

33- Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A ,et al. Propofol:a review of its non-anaesthetic effects. Eur J Pharmacology 2009;605:1-8.

34- Acquaviva R, Campisi A, Murabito P, Raciti G, Avola R, Mangiameli S, et al. Propofol attenuates peroxynitritemediated DNA damage and apoptosis in cultured astrocytes: an alternative protective mechanism. Anesthesiology 2004; 101: 1363-71.

35- Xiang M, Lu Y, Xin L, Gao J, Shang C, Jiang Z, et al. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:6614009.

36- Sanchez-Conde P, Rodriguez-Lopez JM, Nicolas JL, Lozano FS, Garcia-Criado FJ, Cascajo C, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. Anesth Analg 2008 106: 371-8.

37- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. CNS Neurosci Ther 2008; 14: 95-106.

38- Yoshinori Kotani Y , Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The Experimental and Clinical Pharmacology of Propofol, an Anesthetic Agent with Neuroprotective Properties CNS Neurosci Ther 2008; 14: 95–106.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]

[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]

39- Yu Y, Jian MY, Wang YZ, Han RQ. Propofol Ameliorates Calpain-induced Collapsin Response Mediator Protein-2 Proteolysis in Traumatic Brain Injury in Rats Chin Med J (Engl) 2015; 128: 919–27.

40- Lai HC, Yeh YC, Wang LC, Ting CT, Lee WL, Lee HW, et al.Propofol ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and cellular apoptosis in rat cardiomyocytes. Toxicol Appl Pharmacol 2011;257:437-48.

41- Roh G U, Song Y, Park J, Ki Y M, Han D W. Effects of propofol on the inflammatory response during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized controlled study. Sci Rep 2019; 9: 5242.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.4.5.6]

[DOI: 10.52547/iau.32.4.389]