Effect of intermittent normobaric hyperoxia on blood brain barrier in a rat model of stroke

M. Asheghabadi* MR. Bigdeli**

*MS.c in Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
**Assistant Professor of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Recent studies have shown that the use of prolonged or intermittent normobaric hyperoxia (90 percent) can decrease brain damages caused by stroke.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of oxygen radicals in potentiating the blood brain barrier caused by normobaric hyperoxia in a rat model of stroke.

Methods: This was a experimental study performed in spring 2010. A total of 42 male Wistar rats (250-350 g) were initially divided into two main groups. Both group were exposed to normobaric hyperoxia (90 percent; HO) and room air (21 percent; RA) 4 h/day for 6 days. Later, each main group was subdivided into three subgroups to receive dimethyltiourea. After 24 h, the neurologic deficit scores and blood brain barrier permeability were assessed. Data were analyzed by one way ANOVA and Mann Whitney U tests.

Findings: The medians of neurologic deficit scores and blood brain barrier permeability decreased in RA and HO (P=0.02). The neurologic deficit score and the reduced brain edema were significantly relived by MT (P=0.43).

Conclusion: The blood brain impermeability caused by intermittent normobaric hyperoxia was relieved by use of oxygen radical scavengers.

Keywords: Neuroprotection, Stroke, Normobaric Hyperoxia, Neurologic Deficit, Free Oxygen Radicals

Corresponding Address: Mohammad Reza Bigdeli, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Evin, Tehran, Iran
Email: Bigdelimohammadreza@yahoo.com
Tel: +98-021-29902731
Received: 30 Apr 2011
Accepted: 3 Jan 2012

تأثیر هایپراکسی نورموباریک متناوب بر استحکام سد خونی- مغزی موش‌های صحرایی مدل سکته مغزی

مهدیه عاشق‌آبادی* دکتر محمدرضا بیگدلی**

* کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشکده علوم زیستی دانشگاه شهید بهشتی تهران
** استادیار فیزیولوژی دانشکده علوم زیستی دانشگاه شهید بهشتی تهران

آدرس نویسنده مسؤول: تهران، اوین، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم زیستی، تلفن ۲۹۹۰۲۷۳۱- ۰۲۱
Email: bigdelimohammadreza@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۰/۱۳

چکیده

زمینه: مطالعه‌های اخیر نشان داده است که استفاده از هایپراکسی نورموباریک (۹۰ درصد) به صورت متناوب یا پیوسته می‌تواند آسیب‌های ناشی از سکته مغزی را کاهش دهد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر رادیکال‌های اکسیژن بر استحکام سد خونی- مغزی ناشی از هایپراکسی نورموباریک در مدل سکته مغزی موش صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعهٔ تجربی در سال ۱۳۸۹ بر روی ۴۲ سر موش صحرایی نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم انجام شد. موش‌های گروه آزمایش و شاهد به مدت ۶ روز به مدت ۴ ساعت در معرض اکسیژن ۹۰ درصد (HO) و ۲۱ درصد (RA) قرار گرفتند. سپس هر گروه اصلی به سه زیر گروه فرعی تقسیم شدند تا دی متیل تیواوره دریافت کنند. آن‌گاه امتیازهای نقص نورولوژیک و استحکام سد خونی مغزی بررسی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری آنوای یک طرفه و من ویتنی یو تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانه امتیازهای نقص نورولوژیک و استحکام سد خونی- مغزی در گروه آزمایش نسبت به شاهد کاهش یافت (P=۰/۰۲)؛ در حالی که با مصرف دی متیل تیواوره این اثر تا حد زیادی از بین رفت (P=۰/۴۳).

نتیجه‌گیری: استحکام سد خونی- مغزی حاصل از تیمار با هایپراکسی نورموباریک تا حد زیادی به واسطه رادیکال‌های اکسیژن انجام می‌شود.

کلیدواژه‌ها: حفاظت عصبی، سکته مغزی، هایپراکسی نورموباریک، نقص نورولوژیک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن

مقدمه:

تحمل به ایسکمی یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های درون‌زاد مسؤول افزایش تحمل بافت مغز در برابر آسیب‌های سکته مغزی است. ایسکمی مغزی موجب رها شدن بیش از حد اسید آمینه‌های تحریکی، فعال شدن گیرنده‌ها و در نتیجه ورود کلسیم به درون سلول می‌شود. این روند به اختلال‌های الکتروفیزیولوژیکی و متابولیکی منجر می‌شود.[۱]

بعد از ایسکمی مغزی یکی از تظاهرات بالینی آسیب دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، تشکیل ادم مغزی ناشی از شکستن سد خونی- مغزی (BBB) است. ادم مغزی به واسطه پیش شرطی‌سازی با هایپراکسی نورموباریک بهبود می یابد.[۱] آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ادم مغزی وازوژنیک بعد از انواع آسیب‌ها را کاهش می‌دهد. این امر بیان می‌کند که اکسیژن رادیکالی نقش مهمی در شکستن سد خونی- مغزی ایفا می‌کند. تظاهرات دیگر آسیب دستگاه عصبی مرکزی آسیب مستقیم به سلول عصبی، در اثر آزادسازی گلوتامات است. این آسیب به واسطه پیش شرطی‌سازی با هایپراکسی

نورموباریک از طریق افزایش میزان بیان ناقلین گلوتامات کاهش می‌یابد.[۲] گلوتامات غلظت کلسیم آزاد و در نتیجه فعالیت آنزیم‌های وابسته به کلسیم را افزایش می‌دهد و به تولید رادیکال‌های آزاد منجر می‌شود.[۳] مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که آسیب ناشی از تحریک، باعث مرگ سلولی برخی از نورون‌ها می‌شود، در حالی که آنزیم‌های آنتی اکسیدان باعث مهار مرگ سلولی می‌شوند. بنابراین، مرگ سلولی نورون ممکن است نقش مهمی در آسیب عصبی حاصل از مدل ایسکمی کانونی مغزی داشته باشد.[۴]

تلاش‌های زیادی برای تقویت دستگاه آنتی اکسیدان و جلوگیری از آسیب مغزی انجام شده است. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان با روش‌های مختلف استرس سلولی امکان‌پذیر است مانند ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون خفیف، تنش گرمایی، میانجی‌های التهابی و اکسیژناسیون هایپرباریک[۵] بنابراین در صورتی که استحکام سد خونی- مغزی تقویت شود، به دنبال آن خروج آب از مغز و ادم مغزی کاهش می‌یابد و در نهایت مرگ سلولی کم می‌شود. بدین ترتیب عوارض عصب‌شناسی حاصل از مرگ سلولی کاهش می‌یابد. مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که هایپراکسی نورموباریک موجب تقویت استحکام سد خونی- مغزی می‌شود. از طرف دیگر، رادیکال آزاد اکسیژنی که توسط اکسیژن هایپرباریک تولید می‌شود به عنوان القاگر حفاظت عصبی عمل می‌کند.[۶] وادا و همکاران ثابت کردند که استفادهٔ مکرر از اکسیژن هایپرباریک، مقاومت در برابر ایسکمی را در نورون CA_1 القا می‌کند. این فرایند احتمالاً از طریق القای ساخت HSP72 انجام می‌شود.[۷]

مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که قرارگیری متناوب و پیوسته در معرض هایپراکسی نورموباریک، پدیده تحمل به ایسکمی را القا می‌کند و باعث افزایش بیان ناقلین گلوتامات، سطوح TNF-α سرم و آنزیم تبدیل‌کننده TNF-a (TACE) در مغز موش صحرایی می‌شود. از سوی دیگر، هایپراکسی نورموباریک متناوب موجب افزایش استحکام سد خونی- مغزی نیز می‌شود.[۱]

این مطالعه به منظور تعیین اثر رادیکال‌های اکسیژن بر استحکام سد خونی- مغزی حاصل از هایپراکسی نورموباریک در مدل سکته مغزی موش صحرایی انجام شد.

❋ مواد و روش‌ها:

این مطالعهٔ تجربی در سال ۱۳۸۹ در آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری دانشکدهٔ علوم زیستی دانشگاه شهید بهشتی بر روی ۴۲ موش نژاد ویستار انجام شد. در مدت مطالعه‌ها، موش‌های با وزن ۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم در دورهٔ دوازده ساعته تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سلسیوس نگه‌داری شدند. سپس موش‌ها به دو گروه اصلی و هر گروه به سه زیر گروه شامل ۷ موش تقسیم شدند. موش‌های گروه شاهد در معرض اکسیژن ۲۱ درصد (گروه شاهد نیم ساعت قبل از ورود به جعبه اکسیژن سالین دریافت می کردند) و موش‌های گروه هایپراکسی در معرض اکسیژن ۹۰ درصد در جعبه مخصوص به مدت ۶ روز (هر روز به مدت ۴ ساعت) در مجموع ۲۴ ساعت قرار گرفتند (گروه هایپراکسی نیم ساعت قبل از ورود به جعبه اکسیژن دی متیل تیواوره دریافت می کردند). بعد از یک روز، موش‌ها به مدت ۶۰ دقیقه در معرض ایسکمی مغزی و ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد قرار گرفتند. سپس نقص‌های عصب‌شناسی و استحکام سد خونی- مغزی در آن‌ها بررسی شد.

موش‌های هر زیر گروه در داخل یک جعبه قرار گرفتند با ابعاد ۳۵×۴۵×۶۵ سانتی‌متر و دو مجرای ورودی و خروجی هوا- که تمامی درزهای آن به طور کامل گرفته شده بود. مادهٔ سودا لایم (جاذب دی اکسید کربن) در داخل جعبه قرار داده شد تا دی اکسید کربن تولیدی را جذب کند و احتباس دی اکسید کربن در جعبه اکسیژن رخ ندهد و بدین ترتیب، امکان تغییر غلظت گاز داخل جعبه به حداقل برسد. اکسیژن خالص (۹۰ درصد) یا هوای اتاق به میزان ۵ لیتر در دقیقه برای تیمار موش‌ها به جعبه هوا متصل شد. توسط اکسیژن متر که الکترود حس‌گر اکسیژن دارد، میزان غلظت اکسیژن و همچنین دما اندازه‌گیری شد.

موش‌ها بعد از توزین، با داروی کلرات هیدرات (مرک، آلمان) به میزان۴۰۰ میلی‌گرم درکیلوگرم وزن بدن، بی‌هوش شدند. جراحی مدل‌سازی انسداد شریان مرکزی مغز (Middle Cerebral Artery Occlusion) مطابق دستور لونگا و همکاران انجام شد.[۸] به طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلونی از طریق تنه شریان کاروتید خارجی (External Carotid Artery) وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به شریان قدامی مغز (Anterior Cerebral Artery) از میان شریان کاروتید داخلی (Internal Carotid Artery) با پتریگوپالاتین بسته ادامه داده شد. در اثر تماس نخ بخیه و شریان قدامی مغز، جریان خون از هر طرف به شریان میانی مغز (Middle Cerebral Artery) بسته شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنه شریان کاروتید خارجی مشخص شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، جریان خون مجدداً برقرار شد، دمای بدن از طریق رکتوم اندازه‌گیری و در حدود ۳۷ درجه سلسیوس حفظ شد.

بررسی نقص‌های کارکردی عصب‌شناسی ۲۴ ساعت بعد از خون‌رسانی مجدد، انجام شد. مراقبت‌های ویژه از شروع انسداد تا قربانی شدن حیوان انجام شد. در نهایت یافته‌های عصب‌شناسی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شدند: امتیاز صفر: عدم عارضهٔ عصب‌شناسی، امتیاز ۱: نارسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی (نقص عصب‌شناسی کانونی خفیف)، امتیاز۲: به چپ چرخیدن (نقص عصب‌شناسی کانونی متوسط)، امتیاز ۳: افتادن به سمت چپ (نقص کانونی شدید)، امتیاز ۴: عدم توانایی در راه رفتن و سطح هوشیاری پایین و امتیاز ۵: مرگ (در صورتی که ۲۴ ساعت بعد از جراحی، رنگ‌آمیزی مغزی نشان‌دهنده سکته وسیعی باشد).

استحکام سد خونی- مغزی توسط اندازه‌گیری میزان خروج اوانس آبی (EB) ارزیابی شد. نخست، موش‌ها ۴ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن محلول اوانس آبی ۲ درصد را از طریق ورید دم بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند (به این دلیل که بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی، سد خونی- مغزی آسیب می‌بیند، اما در مجموع ۶۰ دقیقه دچار ایسکمی می‌شوند). ۲۴ ساعت بعد از جریان مجدد خون، موش‌ها تحت بی‌هوشی، از ناحیه قفسه‌سینه باز شدند و با ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین از طریق ورود سالین به گردش خون از ناحیه بطن چپ قلب، از وجود اوانس آبی داخل رگی پاک شدند و این کار تا زمانی که مایع بی‌رنگ سالین از دهلیز راست خارج شود، ادامه یافت. سپس مغز خارج شد. برای اندازه‌گیری میزان خروج اوانس آبی، بافت مغز در ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات هموژن شد و برای رسوب پروتئین، به آن ۲/۵ میلی‌لیتر اسید تری کلرواستیک ۶۰ درصد اضافه شد. سپس۳ دقیقه با ورتکس به هم زده شد و۳۰ دقیقه در۴ درجه سانتی‌گراد خنک شد. آن گاه به مدت ۳۰ دقیقه در دور ۱۰۰۰g سانتریفیوژ شد. در نهایت، جذب نوری اوانس آبی در بخش رویی توسط اسپکتوفتومتر (Perkin-Elmer- امریکا) در جذب ۶۱۰ نانومتر اندازه‌گیری و مطابق منحنی استاندارد غلظت آن محاسبه شد.[۳]

از جریان سنج لیزر (MBF3D, Moor instrument, Axminster, UK) برای ثبت جریان خون منطقه‌ای (rCBF) استفاده شد. پروب جریان سنج لیزرداپلر در سطح مغز قرار داده شد. با استفاده از دستگاه استیوتکس و دلر دندان‌پزشکی با سرعت پایین، سوراخی به قطر ۲ میلی‌متر در بالای جمجمه به نقشه ۱ میلی‌متر خلفی و ۵ میلی‌متر جانبی از نقطه برگما در سمت راست ایجاد شد. سوزن پروب به داخل این سوراخ برده و در بالای سخت شامه که رگ خونی دیده شد فرستاده شد مقدار پایه جریان خون در وضعیت پایدار و همچنین بعد از فرستادن نخ به داخل رگ، اندازه‌گیری شد و مقدار آن به صورت درصدی از مقدار پایه بیان شد. جریان سنجی ۳۰ دقیقه قبل از شروع ۶۰ دقیقه ایسکمی و ۳۰ دقیقه بعد از پایان ایسکمی ادامه

داشت.[۹] برای اندازه‌گیری گازهای خون، نمونه‌گیری از طریق شریان کاروتید انجام شد. بعد از خون‌گیری سر سرنگ خم و تحت دمای ۴ درجه به دستگاه گازهای خون شریانی (ABG) انتقال داده شد تا گازهای خونی اندازه‌گیری شود.

استحکام سد خونی- مغزی با روش آنوای یک طرفه و امتیازهای نقص عصب شناسی با استفاده از آزمون من ویتنی یو تحلیل و میانگین داده‌ها به صورت Mean±SEM نمایش داده و P کم‌تر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

❋ یافته‌ها:

نتایج حاصل از آزمایش گازهای خون شریانی نشان داد که هایپراکسی نورموباریک باعث افزایش اکسیژن خون شد. هایپراکسی نورموباریک موجب بروز تغییرات معنی‌داری در تنفس، PH و فشار دی‌اکسیدکربن نشد. فشار اکسیژن شریانی در شرایط هایپراکسی بسیار بالاتر از فشار اکسیژن شریانی در شرایط نورموکسی بود. میزان جریان خون منطقه‌ای نیز به واسطه ارسال نخ به داخل شریان مرکزی مغز تا ۲۱ درصد مقدار پایه به طور معنی‌داری کاهش یافت (P=۰/۰۰۰) (جدول شماره ۱).

میانه امتیازهای نقص عصب شناسی به واسطه قرارگیری در معرض هایپراکسی نورموباریک به طور قابل ملاحظه کاهش یافت، در حالی که در صورت استفاده از پاک‌کننده‌های اکسیژن رادیکالی قبل از هایپراکسی، آثار حفاظت عصبی تا حد زیادی کاهش پیدا کرد (جدول شماره ۲).

جدول ۱- نتایج سرعت تنفس و گازهای خون شریانی در پایان هر پیش تیمار

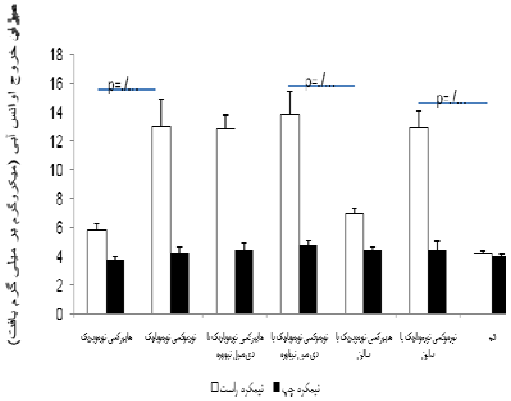
گروه آزمایشی	فشار اکسیژن شریانی (میلی‌متر جیوه)	فشار دی اکسید کربن شریانی (میلی‌متر جیوه)	PH	سرعت تنفس (هرتز)
نورموکسی نورموباریک	۹۳±۳/۵۴	۴۰±۱/۰۱	۷/۴±۰/۰۴	۱/۴۳±۰/۰۶
هایپراکسی نورموباریک	۳۵۳±۱۰/۳۲	۴۰/۱±۰/۹۲	۷/۳۸±۰/۰۱	۱/۳±۰/۰۹
نورموکسی نورموباریک با سالین	۹۸±۲/۹	۳۹±۱/۳	۷/۴±۰/۰۲	۱/۵±۰/۰۹
هایپراکسی نورموباریک با سالین	۳۶۴±۱۱/۲۱	۴۰/۱±۰/۸۶	۷/۴±۰/۰۱	۱/۲۹±۰/۰۶
نورموکسی نورموباریک با دی متیل تیواوره	۹۵±۳/۰۶	۴۰±۰/۹	۷/۴±۰/۰۳	۱/۵۱±۰/۰۷
هایپراکسی نورموباریک با دی متیل تیواوره	۳۷۱±۱۲/۰۱	۴۰/۴±۰/۷۲	۷/۳۹±۰/۰۱	۱/۳۴±۰/۰۸

جدول ۲- فراوانی موش‌های واجد امتیاز نقص‌های عصب‌شناسی در هر گروه آزمایشی

گروه آزمایشی	امتیاز نقص‌های عصب‌شناسی (تعداد)						کل	میانه	سطح معنی‌داری
	۰	۱	۲	۳	۴	۵			
نورموکسی نورموباریک	۰	۲	۳	۱	۰	۱	۷	۲	(P=۰/۰۲) گروهای ۱ و ۲ معنی‌دار
هایپراکسی نورموباریک	۴	۲	۰	۱	۰	۰	۷	۰	(P=۰/۰۱) گروهای ۱ و ۴ معنی‌دار
نورموکسی نورموباریک با سالین	۰	۲	۳	۲	۰	۰	۷	۲	(P=۰/۰۳) گروهای ۲ و ۴ بدون معنی
هایپراکسی نورموباریک با سالین	۵	۲	۰	۰	۰	۰	۷	۰	(P=۰/۰۱) گروهای ۲ و ۶ معنی‌دار
نورموکسی نورموباریک با دی‌متیل تیواوره	۰	۲	۳	۲	۰	۰	۷	۲	(P=۰/۴۳) گروهای ۳ و ۵ بدون معنی
هایپراکسی نورموباریک با دی‌متیل تیواوره	۱	۲	۳	۰	۰	۰	۷	۲	(P=۰/۰۱) گروهای ۴ و ۶ معنی‌دار

هایپراکسی نورموباریک در مقایسه با نورموکسی نورموباریک باعث افزایش استحکام سد خونی- مغزی شد. تفاوت آماری گروه‌های هایپراکسی نورموباریک با و بدون سالین و دی متیل تیواوره معنی‌دار بود. تفاوت آماری گروه‌های مذکور نسبت به گروه دست نخورده نورموکسی نورموباریک نیز معنی‌دار بود. استفاده از دی متیل تیواوره موجب کاهش بهبودی حاصل از پیش شرطی‌سازی هایپراکسی نورموباریک شد (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- استحکام سد خونی- مغزی در گروه‌های مختلف



* بحث و نتیجه‌گیری:

مطالعه حاضر نشان داد که هایپراکسی نورموباریک می‌تواند نقص عصب‌شناسی و کاهش استحکام سد خونی- مغزی حاصل از سکته مغزی را به طور مؤثر در مدل انسداد شریان مرکزی مغز کاهش دهد. این نتیجه در حالی است که اگر از دی متیل تیواوره به عنوان پاک‌کننده استفاده شود، افزایش استحکام سد خونی- مغزی ناشی از هایپراکسی نورموباریک تا حد زیادی از بین می‌رود. بنابراین اصلی‌ترین عامل ایجادکننده حفاظت عصبی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن است. از طرف دیگر، مدل انسداد شریان مرکزی مغز به واسطه نخ بخیه ایجاد می‌شود که یک مدل مطمئن و قابل تکرار در مدل‌های حیوانی سکته مغزی است.[۱۰] دمای بدن، گازهای خون، ضربان قلب و بسامد تنفس همگی طی آزمایش در محدوده طبیعی قرار داشتند. البته، در گروه‌های هایپراکسی به علت غلظت بالای اکسیژن، محتوی اکسیژن افزایش و بسامد تنفس کاهش یافت.

نتایج این پژوهش با سایر مطالعه‌ها در زمینه تحمل به ایسکمی مطابقت دارد.[۳-۱] تحمل به ایسکمی در بافت‌های مغزی مورد آزمایش براساس مدت زمان ومقدار غلظت اکسیژن متفاوت بود. بنابراین، کمیت و کیفیت تجویز اکسیژن در القای تحمل به ایسکمی، عوارض جانبی و مسمومیت‌های آن اهمیت دارد.[۱۱]

اگرچه نتایج این تحقیق نشان داد که هیپرکسی در مغز موش به واسطه افزایش استحکام سد خونی- مغزی و امتیاز نقص عصب‌شناسی، حفاظت عصبی القا می‌کند، اما هایپراکسی آثار دیگری نیز دارد که به واسطه آن‌ها می‌تواند تحمل به ایسکمی را در مغز موش تقویت نماید. یکی این که هایپراکسی می‌تواند باعث رگ‌زایی و افزایش تراکم عروق در واحد حجم شود، دیگر آن که هایپراکسی می‌تواند باعث بلوک شدن مولکول چسبان بین سلولی Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) و مهار تجمع نوتروفیل‌ها شود. بنابراین، هایپراکسی می‌تواند تجمع نوتروفیل‌ها را کاهش دهد و از آسیب مغزی بکاهد.[۱۲] وادا و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و Bcl-2 که به عنوان مهارکننده آپوپتوز عمل می‌کنند، بعد از قرار گرفتن مکرر در معرض هایپراکسی افزایش می‌یابند و باعث افزایش توان زیستی نورونی می‌شوند.[۹] از طرف دیگر، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپراکسید دیسموتاز با کاهش بیان عامل القایی هایپواکسی Hypoxia Induce Factor-1α (HIF-α) ارتباط دارد که گفته می‌شود عملکرد سد خونی- مغزی را از طریق کاهش عامل رشد عروقی بهبود می‌بخشد. علاوه بر این، رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌توانند با افزایش TNF-α از طریق گیرنده آن، باعث بروز پدیده تحمل به ایسکمی شوند.[۱۲]

در مطالعه حاضر پیش شرطی‌سازی با ارایه اکسیژن پیوسته، از طریق شکل‌گیری رادیکال آزاد اکسیژنی OFR القاگر حفاظت عصبی در مغز موش صحرایی بود و اکسیژن‌دار کردن نورموباریک مغز را در برابر ایسکمی دایمی کورتکس محافظت کرد. نشان داده شده است که اکسیژن هایپرباریک نیز مغز را در برابر ایسکمی دایمی کورتکس محافظت می‌کند.[۷]

نتایج مطالعه نشان داد که تیمار با اکسیژن هیپرباریک مؤثرتر از درمان با هیپرکسی نورموباریک در ایسکمی آزمایشی موقتی است و داده‌های حاصل از حجم سکته و نقص‌های عملکردی گویای این مطلب بود. پیش تیمار با هایپراکسی از حجم سکته مغزی و مرگ سلولی با آپوپتوز در مراحل اولیه و تأخیری حفاظت، می‌کاهد.[۱۰] یوان و همکاران نشان دادند که تیمار با اکسیژن ۹۵ درصد نورموباریک تولید نیتریک اکساید پس از ایسکمی مغزی را به تأخیر می‌اندازد و از آن می‌کاهد. با توجه به مطالعه‌های اخیر، حمله ایسکمی موقت که به عنوان پنومبرای ایسکمی مطرح می‌شود، یک هدف ایده‌آل برای درمان توسط هایپراکسی نورموباریک است و مناسب است این درمان بعد از شروع نقص‌های عصب‌شناسی، انجام شود.[۱۰] بنابراین شرایط اکسیداتیو و رادیکال‌های اکسیژن نقش مهمی در پیش شرطی‌سازی مغز ایفا می‌کنند.

به طور کلی این تحقیق نشان داد که هایپراکسی نورموباریک از طریق ایجاد اکسیژن‌های رادیکالی موجب افزایش استحکام سد خونی- مغزی می‌شود. لذا، استفاده از هایپراکسی نورموباریک یا طراحی موادی که قادر به تقلید از آثار هایپراکسی نورموباریک باشند می‌توانند با افزایش رادیکال‌های اکسیژن، راهبرد جدیدی در پیدایش داروهایی باشند که آسیب‌های نورونی طی ایسکمی مغزی یا حین پیشروی بیماری‌های مزمن تحلیل عصبی را کاهش دهند.

*** مراجع:**

1. Sugawara T, Noshita N, Lewén A, et al. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic rats protects vulnerable neurons against ischemic damage by blocking the mitochondrial pathway of caspase activation. J Neurosci 2002 Jan; 22 (1): 209-17

2. Toyoda T, Kassell NF, Lee KS. Induction of tolerance against ischemia/ reperfusion injury in the rat brain by preconditioning with the endotoxin analog diphosphoryl lipid A. J Neurosurg 2000 Mar; 92 (3): 435-41

3. Bigdeli MR, Khoshbaten A. In vivo preconditioning with normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance partly by triggering tumor necrosis factor-alpha converting enzyme/tumor necrosis factor - alpha/nuclear factor - kappaB. Neuroscience 2008 May 15; 153 (3): 671-8

4. Brustovetsky N, Dubinsky JM. Limitations of cyclosporin A inhibition of the permeability transition in CNS mitochondria. J Neurosci 2000 Nov 15; 20 (22): 8229-37

5. Bigdeli MR. Neuroprotection caused by hyperoxia preconditioning in animal stroke models. Scientific World Journal 2011 Feb 14; 11: 403-21

6. Ueno H, Naka H, Ohshita T, et al. Association between cerebral microbleeds on T2*-weighted MR images and recurrent hemorrhagic stroke in patients treated with warfarin following ischemic stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2008 Sep; 29 (8): 1483-6

7. Dong H, Xiong L, Zhu Z, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. Anesthesiology 2002 Apr; 96 (4): 907-12

8. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989 Jan; 20 (1): 84-91

9. Helms AK, Whelan HT, Torbey MT. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral

ischemia. Cerebrovasc Dis 2005; 20 (6): 417-26
10. Yuan Z, Liu W, Liu B, et al. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. Brain Res 2010 Sep 17; 1352: 248-54
11. Wada K, Miyazawa T, Nomura N, et al. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. Acta Neurochir Suppl 2000; 76: 285-90
12. Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, et al. Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. Eur J Cardiothoracic Surg 2011 Feb; 39 (2): 233-40