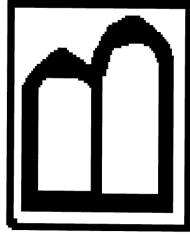


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری رشته پزشکی

عنوان

بررسی اثرات درمان ترکیبی کندسارتان و آلفاتوکوفرول بر حجم ضایعه مغزی و اختلالات حرکتی در مدل آزمایشگاهی ایسکمی موضعی مغز در موش صحرایی

استاد راهنما:

دکتر حمداله پناهپور

استاد مشاور:

دکتر قاسم گل محمدی

نگارش:

محمد نوری

تابستان ۱۳۹۳

شماره پایان نامه:

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر پناهپور که در طول این چند سال همواره
به عنوان یک استاد، دوست و برادر، حامی و راهنمای بنده بودند کمال تشکر
و قدردانی را دارم و امیدوارم همیشه پاینده و برقرار باشند.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: طرح تحقیق	
۱-۱ مقدمه و بیان مسئله.....	۲
۱-۲ تعریف واژه‌های کلیدی.....	۴
۱-۳ اهداف و فرضیات.....	۵
۱-۳-۱ هدف کلی.....	۵
۱-۳-۲ اهداف اختصاصی.....	۵
۱-۳-۳ سوالات پژوهش و فرضیات تحقیق.....	۶
۱-۳-۴ هدف کاربردی.....	۷
فصل دوم: پیشینه تحقیق	
۲-۱ سکنه مغزی.....	۹
۲-۱-۱ انواع سکنه مغزی.....	۱۰
۲-۱-۲ سکنه مغزی هموراژیک.....	۱۰
۲-۱-۲ سکنه مغزی ایسکمیک.....	۱۲
۲-۱-۲-۱ پاتوفیزیولوژی آسیب مغزی در سکنه مغزی ایسکمیک.....	۱۳
۲-۱-۲-۲ روشهای درمانی مطرح در سکنه مغزی ایسکمیک.....	۱۵
۲-۳ سیستم رنین آنژیوتانسین.....	۱۵
۲-۴ گیرنده های آنژیوتانسین ۲.....	۱۶
۲-۴-۱ سیستم رنین آنژیوتانسین و سکنه مغزی.....	۱۸
۲-۴-۲ کندسارتان.....	۲۰
۲-۴-۳ کندسارتان و سکنه مغزی.....	۲۱

۲۲ ۲-۴-۴ آلفا توکوفرول
۲۳ ۲-۴-۵ آلفاتوکوفرول و سکنه مغزی
۳۴ ۲-۵ مطالعات مشابه
۳۴ ۲-۵-۱ مطالعات داخلی
۳۷ ۲-۵-۲ مطالعات خارجی

فصل سوم: مواد و روش ها

۴۱ ۳-۱ نوع مطالعه
۴۱ ۳-۲ محیط پژوهش
۴۱ ۳-۳ جمعیت مورد مطالعه و حجم نمونه
۴۱ ۳-۴ روش گردآوری اطلاعات
۴۳ ۳-۵ روش تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری
۴۳ ۳-۶ معیار ورود
۴۳ ۳-۷ معیار خروج
۴۴ ۳-۸ ملاحظات اخلاقی
۴۴ ۳-۹ محدودیت مطالعه
۴۴ ۳-۱۰ متغیر های مطالعه

فصل چهارم: نتایج

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵۷ ۵-۱ بحث
۶۳ ۵-۲ نتیجه گیری
۶۴ منابع
۶۵ چکیده انگلیسی

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۴۳.....	جدول ۱. فشار خون سیستول شریانی شریانی در حیوانات گروه های آزمایشی

فهرست اشکال

صفحه	عنوان
۴۴.....	شکل ۱. حجم ضایعه مغزی در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک و گروههای درمان شده.....
۴۵.....	شکل ۲. محتوای آب بافت نیمکره چپ مغز در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک.....
۴۶.....	شکل ۳. میزان مالون دی آلدهاید بافت نیمکره چپ مغز در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک.....
۴۷.....	شکل ۴. میزان گلووتاتیون بافت نیمکره چپ مغز در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک.....

فهرست علائم اختصاری

TIA: *Transient Ischemic Attack*

RIND:reversible ischemic neurologic deficit

CT:computed tomography

MRI:magnetic resonance imaging

NMDA: n methyl d aspartate

ATP:adenosine triphosphate

NOSI:nitric oxide synthase inhibitors

NO:nitric oxide

ROS:reactive oxygen species

RNS: Reactive *nitrogen* species

AIF:apoptosis inducing factor

GABA:gamma amino butyric acid

HIF-1: hypoxia inducible factor

EPO:erythropoetin

VEGF:vascular endothelial growth factor

INR:international normalized ratio

PTT:partial thromboplastin time

بررسی اثرات درمان ترکیبی کندسارتان و آلفاتوکوفرول بر حجم ضایعه مغزی و اختلالات حرکتی در مدل آزمایشگاهی ایسکمی موضعی مغز در موش صحرایی

چکیده

زمینه و هدف: اهمیت مسئله و ضرورت انجام طرح: سکته مغزی سومین عامل مرگ و معلولیت در بسیاری از جوامع انسانی است. هر ساله میلیونها انسان از این بیماری رنج می‌برند. به جهت پیچیدگی عوامل پاتوفیزیولوژیک دخیل در ایسکمی مغزی و نبود اثرات رضایتبخش از مطالعات تک عاملی به نظر می‌رسد نمی‌توان انتظار داشت یک داروی نوروپروتکتیو به تنهایی اثرات سودمندی در درمان سکته مغزی داشته باشد. مطالعات متعددی نشان داده است که درمان ترکیبی سکته مغزی با استفاده از داروهایی که مکانیسمهای اثر متعددی دارند می‌تواند مفیدتر بوده و اثرات درمانی تشدید شده‌ای را ایجاد بکنند. در مطالعه‌ی حاضر اثرات درمان ترکیبی کندسارتان و آلفا توکوفرول مهمترین فرم بیولوژیک فعال ویتامین E مورد بررسی قرار می‌گیرد. مواد و روش تحقیق: در این مطالعه پنج گروه از حیوانات شامل گروه شاهد، کنترل ایسکمیک، و گروههای ایسکمیک دریافت کننده کندسارتان (0.3mg/kg)، آلفاتوکوفرول (30mg/kg) و دریافت کننده درمان ترکیبی هر دو عامل مورد مطالعه قرار گرفتند. برای ایجاد ایسکمی موضعی مغز از روش انسداد شریان میانی

معز با استفاده از فیلامان مخصوص استفاده شد. ۲۴ ساعت پس از وقوع انسداد موقت شریان میانی مغز حیوانات از نظر اختلالات حرکتی بر اساس معیار ۵ نمره ای استاندارد مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس زیر بیهوشی عمیق سر حیوان جدا شده و برشهای به ضخامت ۲ میلیمتر از مغز حیوان تهیه شده و رنگ آمیزی می شد. پس از آن از برشها توسط دوربین دیجیتال عکس تهیه شد و سطح ناحیه آسیب دیده با استفاده از نرم افزار مخصوصی اندازه گیری شده و حجم ضایعه محاسبه شد. ادم مغزی با تعیین محتوای آب بافت مغز ارزیابی شد. نمونه های بافتی تهیه شده از منطقه ایسکمیک نیمکره آسیب دیده بر اساس پروتکل پذیرفته شده ای جدا شده و طی فرایند ویژه ای آماده سازی شده و با استفاده از سیستم HPLC برای اندازه گیری گلوکاتیون و مالون دی الدهاید مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته ها: وقوع سکته مغزی در گروه کنترل ایسکمیک سبب بروز ضایعه مغزی وسیع و اختلالات حرکتی شدیدی شد. همچنین ادم مغزی شدیدی در نیمکره درگیر مغز ایجاد شد. درمان ترکیبی کندسارتان و آلفا توکوفرول بطور معنی داری حجم ضایعه مغزی را کاهش داده و اختلالات حرکتی ایجاد شده را بهبود بخشید. همچنین این مداخله درمانی ضمن کاهش معنی دار ادم مغزی شاخصهای اکسیداتیو استرس اصلاح کرده و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بافت مغز را افزایش داد. که از این نظر اثرات درمان ترکیبی بطور معنی داری بیش از درمان تک مداخله ای با کندسارتان بود.

نتیجه گیری: درمان ترکیبی کندسارتان و آلفا توکوفرول حجم ضایعه مغزی را کاهش داده و ادم ایسکمیک

مغزی را تقلیل داد. این اثرات محافظتی و درمانی ممکن است از طریق ارتقاء ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بافت

مغز صورت گرفته باشد.

واژه های کلیدی: سکنه مغزی، ادم مغزی، کندسارتان، آلفا توکوفرول، گلوکاتیون، مالون دی آلدهاید