

بررسی تاثیر داروی دگزامتازون در پدیده ی مهار منتشر شونده مزمن در موش صحرایی نابالغ

Role of Dexamethasone on Repetitive Spreading Depression in Juvenile Wistar Rat

Babak Khodaie^{1,2}, Fariborz Moayer²بابک خدایی^{۱،۲}، فربرز موعیر^۲

1. Shefa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran.

2. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Islamic Azad University, Karaj, Iran.

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران

۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی کرج، کرج، ایران



اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۵ اسفند ۱۳۹۱

پذیرش: ۲۰ فروردین ۱۳۹۲

کلید واژه:

مهار منتشر شونده قشری،
مغز،
میگرن،
هیپوکمپ

مقدمه مهار منتشر شونده، موج دپلاریزاسیونی است که در سراسر مغز گسترش یافته و فعالیت سلول های عصبی را متوقف می کند. مکانیسم های مختلف در خصوص آسیب سلولی ناشی از مهار منتشر شونده ارائه گردیده است. از این جمله می توان به اختلالات یونی، افزایش کلسیم داخل سلولی و افزایش فعالیت های تحریکی سلول های عصبی اشاره کرد. هیپوکمپ یکی از مناطقی به شدت حساس به مهار منتشر شونده می باشد و آسیب در آن قبل از سایر نواحی ساب کورتیکال بروز می کند. ارتباط نزدیک اختلالات نواحی مختلف هیپوکمپ با بیماری های مخرب سیستم عصبی به خوبی توضیح داده شده است. واکنش های التهابی یکی از عواملی است که آسیب های پس از مهار منتشر شونده را در هیپوکمپ تشدید می کند. **مواد و روش ها** در بررسی حاضر ۳۶ موش ویستار به وسیله داروی دگزامتازون قبل از القای مهار منتشر شونده درمان شدند و نقش واکنش های التهابی در القای مرگ سلولی متعاقب القای مهار منتشر شونده مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها** بررسی های بافت شناسی نشان داد که شدت آسیب سلولی در تمامی نواحی مورد بررسی پس از درمان با دگزامتازون به طور معنی داری کاهش یافت. **نتیجه گیری** نتایج بدست آمده پیشنهاد می دهد که واکنش های التهابی نقش پر رنگی در آسیب های سلولی متعاقب پدیده مهار منتشر شونده دارند.

A B S T R A C T

Article info:

Received: 5 Mar. 2013

Accepted: 9 Apr. 2013

Key words:

Cortical Spreading
Depression,
Brain,
Migraine Disorders,
Hippocampus.

Introduction Spreading depression (SD) is a wave of depolarization, which passes through the brain and depresses neuronal activities. Various mechanisms have been postulated for SD-induced neurotoxicity. Some of these pathways include ionic imbalances, intracellular calcium accumulation and bioelectrical changes. The hippocampus is one of the most sensitive regions of the brain for SD injuries as the first signs of tissue damage appear in this subcortical structure. Correlations between hippocampal injuries and some neurodegenerative disease have been previously suggested. Inflammatory responses may trigger hippocampal injuries after SD. **Materials & Methods** In the present study 36 Wistar rats were treated by dexamethasone before induction of SD to investigate the role of inflammatory responses in SD-induced neurotoxicity. **Results** Histological assessments indicated that neural cell death was significantly reduced by pretreatment of dexamethasone. **Conclusion** This suggested the possible role for inflammatory response in cell injuries after SD induction.

* Corresponding Author:

Fariborz Moayer

E-mail: fariborz_moayer@yahoo.com

• نویسنده مسئول:

فربرز موعیر

آدرس الکترونیکی: fariborz_moayer@yahoo.com

مقدمه

از القای مهار منتشر شونده به شدت افزایش می یابند (۱۵، ۱۴). با آنکه مشخص شده بروز التهاب همیشه برای سلول مضر نیست و ممکن است بتواند توان بازسازی و ترمیم سلول را افزایش دهد (۱۶). با این وجود تحقیقاتی دیگر نشان داد که حضور این واسطه های التهابی مرگ سلولی را افزایش می دهد (۱۸، ۱۷). از طرفی دیگر مشاهده شده است که مهار منتشر شونده میزان القای آنزیم سیکلو اکسیژناز را افزایش می دهد. سیکلو اکسیژناز از آنزیم های اصلی تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلندین و ترومبوکسان است که از عوامل آسیب رسان سلولی به شمار می آیند. محققان نشان دادند که مهار این آنزیم توسط گیرنده های گلوتاماتی و گلوکوکورتیکوئید ها از آسیب های هیپوکمپ جلوگیری می نماید (۲۰، ۱۹). بنابراین واکنش های التهابی آغاز شده به وسیله ی مهار منتشر شونده را ممکن است بتوان به وسیله ی گلوکوکورتیکوئیدها کاهش داد. هرچند پیشنهاد شده است که گلوکوکورتیکوئید ها برخلاف آنچه انتظار می رود می توانند حتی آسیب های سیستم عصبی را تشدید کنند (۲۱). با این حال بررسی های صورت گرفته نشان دادند که دگزامتازون در کنار آنتاگونیست های گیرنده ی NMDA میزان بیان ژن سیکلو اکسیژناز را پس از القای مهار منتشر شونده به خوبی مهار کردند. در حالی که تأثیری بر مدت و شدت امواج مهار منتشر شونده نداشتند. ضمناً دگزامتازون توانست بیان فسفولیپاز را که از واسطه های التهابی است کاهش دهد. به طور کلی به نظر می رسد گلوکوکورتیکوئید ها با مهار گیرنده های NF-kB تأثیر زیادی بر مرگ سلولی داشته باشند (۲۳، ۲۲، ۲۰). به علاوه رنگ آمیزی های ایمنووهیستوشیمی نشان داد که دگزامتازون می تواند از شدت بروز گلیوز در سیستم عصبی به دنبال مهار منتشر شونده بکاهد (۲۴). بررسی های دیگری نشان دادند که دگزامتازون می تواند از مسیر های مختلف، تورم سلولی را کم کرده و ناحیه ی دچار انفارکتوس را تا ۵۰ درصد کاهش دهد (۲۵). از آنجا که آسیب های سلولی با وسعت زیادی پس از مهار منتشر شونده بروز کرده (۲۶) و مهمترین عامل ایجاد اختلالات عصبی پس از مهار منتشر شونده بشمار می آید (۲۷) استفاده از دارویی که بتواند از شدت این آسیب ها بکاهد تأثیر زیادی بر عواقب ناشی از مهار منتشر شونده خواهد داشت. دگزامتازون یکی از داروهایی است که با وجود عوارض جانبی ممکن است در دوزهای پایین بتواند از عوارض التهابی ناشی از مهار منتشر شونده تا حد زیادی جلوگیری کند (۲۸). این مطالعه تأثیر داروی دگزامتازون بر آسیب های ناشی از مهار منتشر شونده در زمینه ی مرگ سلولی را مورد بررسی قرار داده است.

مواد و روش ها

به منظور اجرای این مطالعه ۳۶ سر موش صحرایی نابالغ نژاد ویستار (تهیه شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا) ۲۵ تا ۳۵ روزه و در محدوده ی وزنی ۶۵ تا ۸۰ گرم بطور تصادفی به ۴ گروه

مهار منتشر شونده موجی است که با دپلاریزاسیون سلول های عصبی و گلیا همراه بوده و در سراسر مغز گسترش می یابد و توقف فعالیت های الکتریکی سلول های عصبی را برای دقایقی به همراه دارد. اگرچه در اغلب موارد بهیود سلول ها از این موج به طور کامل اتفاق می افتد، اما در مواردی نیز انتشار این موج سبب گسترش آسیب های ایسکمیک و ضربه ای در سراسر مغز می گردد. این پدیده بر روی گونه های زیادی آزمایش شده و در شرایط آزمایشگاهی نیز بر روی هیپوکمپ و شبکه موردر بررسی قرار گرفته است (۳-۱). نقش مهار منتشر شونده در بسیاری از بیماری های تخریب کننده ی سیستم عصبی به خوبی شناخته شده که در این میان میگرن و سردرد از اهمیت بالایی برخوردار است (۴). این پدیده برای اولین بار توسط لئو گزارش شد که با تغییرات وسیع یونی و آزادسازی انتقال دهنده های عصبی در دو طرف غشاء همراه بود (۵، ۶). افزایش میزان پتاسیم خارج سلولی به بالاتر از حد آستانه ی تحمل سلول ها سبب راه اندازی زنجیره ای از پاسخ های سلولی می شود که آغاز و انتشار مهار منتشر شونده را به همراه دارد (۷). از طرف دیگر، گروهی گلوتامات را به عنوان عامل اصلی پدیده ی مهار منتشر شونده معرفی کرده اند که با تحریک کردن گیرنده های گلوتاماتی موجب آغاز مهار منتشر شونده می گردد (۹، ۸). در بافت مغز سالم مهار منتشر شونده مرگ سلولی را به همراه ندارد (۱۰). اما محققین بر این باورند که زمانی که مهار منتشر شونده با تغییرات شدید یونی و فعال شدن گیرنده های NMDA همراه گردد، برای سلول مرگ آور خواهد بود (۱۱). بر هم خوردن تعادل یونی و عدم فعالیت پمپ سدیم-پتاسیم در راه اندازی و گسترش مهار منتشر شونده، تورم و مرگ سلول ها مؤثر است. یکی دیگر از ویژگی های مهار منتشر شونده، تغییرات عروقی است که در محل آغاز موج ایجاد می گردد و خون رسانی به محل القا را تا ۲۰۰ درصد کاهش می دهد. این کاهش خون رسانی و تنگی عروق همان اتفاقی است که در سردرد های میگرنی فرد ایجاد می گردد (۱۱). یکی دیگر از عوامل تعیین کننده ی شدت آسیب میزان گلوکز خون است. نیمی از انرژی مورد نیاز مغز را پمپ سدیم - پتاسیم مصرف می کند (۱۲). عملکرد پمپ سدیم - پتاسیم برای برقراری هموستاز یونی در دو طرف غشاء و جلوگیری از بروز تغییرات یونی ضروری است. پدیده ی مهار منتشر شونده عاملی است که این هموستاز را بر هم می زند. به علاوه امروزه مشخص شده که التهاب به عنوان یکی از واکنش های اصلی پس از بروز ایسکمی می باشد. همان گونه که به نظر می رسد، مهار منتشر شونده یک التهاب غیر عفونی را در مننژ راه اندازی می نماید که با تحریک و فعال نمودن نورون های حسی موجب ایجاد سر درد می شود (۱۳). مطالعه ی دیگری نشان داد که میزان بیان واسطه های التهابی نظیر فاکتور مرگ سلولی آلفا (TNF α) و نیز اینترلوکین ها پس

شم (کنترل منفی)، کنترل درمان، کنترل (مهار منتشر شونده) و درمان تقسیم شده و به شکل انفرادی در دمای ۲۱ درجه سانتی گراد و رطوبت ۴۵ تا ۶۵ درصد در یک محیط کنترل شده قرار گرفتند. سیکل نوری ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذا برای موش ها در نظر گرفته شد. تمامی مراحل آزمایش تحت نظارت کمیته ی برخورد اخلاقی با حیوانات (مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا) قرار داشت.

تمامی موش ها با استفاده از کتامین (شرکت سیگما با دوز 150 mg/kg) و زایلازین (رامپون شرکت بایر با دوز 0/1 mg/kg) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. موی سر موشها توسط قیچی زده شد و سر آنها بوسیله دستگاه استریوتاکس (تجهیزات استولتینگ، امریکا) ثابت گردید تا موضع آماده عمل جراحی شود. در جراحی پس از برش پوست، سوراخی در ناحیه پیشانی مجموعه ایجاد شده و کانولایی با ارتفاع ۱ سانتی متر در بالای نئوکورتکس و بدون آسیب به پرده مننژ قرار گرفت، این کانولا ابتدا با چسب بافتی و سپس توسط سیمان دندان پزشکی در ناحیه ثابت گردید تا تزریق مکرر کلرید پتاسیم (KCl) و نرمال سالین از طریق آن انجام شود. به علاوه الکترودهای نقره جهت ثبت امواج مغزی به دنبال القای مهار منتشر شونده در نواحی مختلف مغز کار گذاشته شد. یک الکترود به عنوان مرجع در بالای استخوان بینی و دو الکترود ثبت با فاصله ی ۲ تا ۳ میلیمتر از هم در دو نیمکره در ناحیه ی لوب آهیانه قرار گرفته و توسط چسب بافت و سیمان دندان پزشکی در ناحیه ثابت شدند. این روند جراحی برای هر چهار گروه کنترل، شم، درمان و کنترل درمان صورت گرفت. پس از انجام عمل جراحی تمامی موش ها به مدت یک هفته دوره بهبودی پس از جراحی را گذراندند (۲۶).

نحوه تزریق KCl و دگزامتازون در گروه های مختلف بشرح ذیل انجام گرفت:

• گروه شم (کنترل منفی): طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته مقدار ۱۰ میکرو لیتر (لاندا) سرم رینگر از طریق کانولا تزریق گردید.

• گروه کنترل درمان: طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۰ میکرو لیتر (لاندا) سرم رینگر از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق سرم، داروی دگزامتازون به میزان 1 mg/kg بصورت داخل صفاقی تزریق گردید.

• گروه کنترل (مهار منتشر شونده): طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر هفته به مقدار ۱۰ میکرو لیتر (لاندا) کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، 1 ml سرم رینگر بصورت داخل صفاقی تزریق گردید.

• گروه درمان: طی ۴ هفته متوالی پس از جراحی هر بار به مقدار ۱۰ میکرو لیتر (لاندا) کلرید پتاسیم ۲ مولار از طریق کانولا تزریق می شود. در این گروه قبل از هر بار تزریق کلرید پتاسیم، داروی دگزامتازون به میزان 1 mg/kg بصورت داخل صفاقی تزریق گردید.

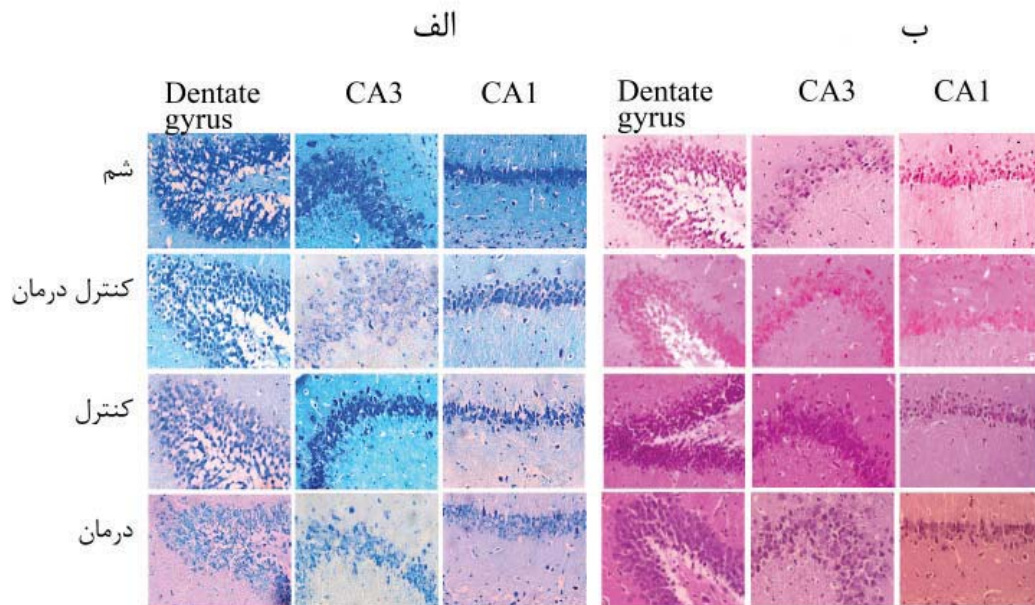
القای مهار منتشر شونده

موش ها در گروه درمان و کنترل به وسیله ی پنتوباریتال (شرکت سیگما با دوز 60 mg/kg) بیهوش شده و سرنگ تزریق شماره ۲۷ از طریق کانولا در سوراخ تعبیه شده قرار گرفت. سرنگ تزریق به وسیله ی لوله ی پلی اتیلن به سرنگ همیلتون ۱۰ میکرو لیتری وصل شده و کلرید پتاسیم ۲ مولار به میزان ۱۰ میکرو لیتر در طول مدت ۶۰ ثانیه از طریق کانولا تزریق شد تا موجب القای مهار منتشر شونده شود. برای اطمینان از صحت القاء، ثبت امواج مغزی قبل و ۳۰ دقیقه پس از تزریق پتاسیم کلراید انجام می شود. سرنگ تزریق به مدت ۶۰ ثانیه در محل باقی می ماند تا تزریق به شکل کامل صورت گیرد. مهار منتشر شونده به میزان ۴ بار و با فواصل زمانی یک هفته در گروه کنترل و درمان القا شد. تزریق سرم رینگر در گروه شم از طریق کانولای کار گذاشته شده انجام شد (۲۶).

پس از اتمام دوره درمان ۴ هفته ای، تمامی موش ها توسط بیهوشی عمیق با استفاده از دوز کشنده ی کلرال هیدرات (شرکت سیگما با دوز 350 mg/kg) یوتانایز شده و مغز آنها ابتدا توسط ۲۰۰ میلی لیتر سرم رینگر و سپس توسط ۶۰۰ میلی لیتر پارافرمالدهید ۴٪ از طریق آئورت بالارو شسته شده و خارج گردید. مغز موش ها به طور کامل و به مدت یک هفته در پارافرمالدهید ۴٪ قرار گرفته تا جهت تهیه مقاطع میکروسکوپی مورد استفاده قرار گیرند. سپس بافت های قرار گرفته در پارافرمالدهید پس از طی مراحل پایداری و قالب گیری در پارافین، به صورت مقاطع ۷ میکرونی برش زده شده و با رنگ های همتوکسیلین - آئوزین و تولوئیدین بلورنگ آمیزی شدند تا توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی ریزیابی قرار گیرند. عکس های دیجیتالی از مقاطع با استفاده از دوربین (لایکای ژاپن) گرفته شده و در کامپیوتر ذخیره گردید. در بررسی ریزیابی، پارامترهای آسیب سلول های عصبی همانند نکروز نورونها و تیره شدن جسم سلولی نورون های در حال نکروز همراه با تغییر حجم پریکاریون نورون در سه ناحیه شکنج دنداندار (Dentate Gyrus)، CA1 و CA3 در هیپوکمپ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

آنالیز آماری

نتایج بدست آمده در بررسی هیستوپاتولوژی توسط نرم افزار مورد ارزیابی آماری قرار گرفت و اطلاعات آماری توسط برنامه ی



شفاخته

تصویر ۱. نمای میکروسکوپی نواحی مختلف هیپوکمپ با بزرگنمایی (۴۰برابر) که در آن افزایش تعداد سلولهای تیره (جسم سلولی نورون های نکروز شده) نشان داده شده است.

الف. رنگ آمیزی تولوئیدین بلو (Toluidine Blue)

ب. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (Hematoxylin & Eosin) $P < 0.0001$ می باشد.

سلول های تیره در ناحیه ی CA3 در گروه کنترل (0.57 ± 0.34) بود که در مقایسه با گروه شم (0.3 ± 0.54) و گروه کنترل درمان (0.32 ± 0.14)، نشان از افزایش معنی دار تعداد سلول های تیره در این ناحیه داشت ($P < 0.005$ ، نمودار ۱). متوسط تعداد سلول های تیره در ناحیه ی CA3 در گروه درمان (0.31 ± 0.53) بود که در مقایسه با گروه کنترل (0.57 ± 0.34) به شکل معنی داری کاهش پیدا کرده بود. بررسی تعداد متوسط سلول های تیره در ناحیه ی CA1 نشان داد که تعداد این سلول ها در گروه کنترل (0.57 ± 0.5) بود که در مقایسه با گروه شم (0.55 ± 0.64) و گروه کنترل درمان (0.26 ± 0.2)، نشان از افزایش معنی دار تعداد سلول های تیره در ناحیه ی CA1 داشت ($P < 0.005$ ، $P < 0.05$). در حالی که در گروه درمان تعداد متوسط سلول های تیره در گروه درمان (0.18 ± 0.65) بود که در مقایسه با گروه کنترل (0.57 ± 0.5) به شکل معنی داری کاهش پیدا کرده بود ($P < 0.005$ ، نمودار ۱).

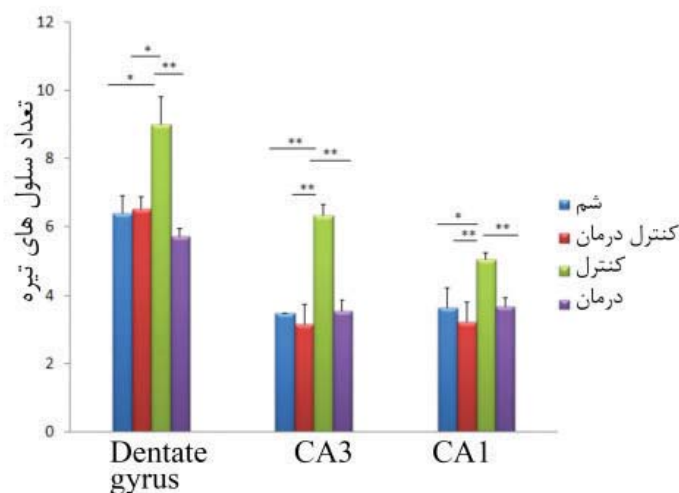
بحث و نتیجه گیری

مشاهدات ما بر اساس تغییرات سلولی و بافتی ایجاد شده پس از مهار منتشر شونده نشان داد که مهار منتشر شونده از طریق مکانیسم های متعدد باعث وارد آمدن آسیب به سلول ها

IBM SPSS Statistics 19 و روش Tucky مورد آنالیز و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متوسط زمان برداشت غذا در هر گروه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ($P < 0.05$) برای هر گروه بعنوان معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی های بافت شناسی پس از چهار هفته القای مکرر مهار منتشر شونده در گروه کنترل و مقایسه با گروه شم و کنترل درمان نشان داد که تعداد متوسط سلول های تیره (نکروز) شده در گروه کنترل که مهار منتشر شونده در آن القاء شده بود در تمامی نواحی مورد بررسی به شکل معنی داری افزایش پیدا کرده است ($P < 0.005$ ، تصویر ۱). متوسط تعداد سلول های تیره در ناحیه Dentate Gyrus در گروه کنترل (0.37 ± 0.99) در گروه شم (0.53 ± 0.39) و در گروه کنترل درمان (0.24 ± 0.59) بود. در حالی که درمان با دگزامتازون نیم ساعت قبل از القای مهار منتشر شونده توانست به شکل معنی داری متوسط تعداد سلول های تیره در ناحیه ی Dentate Gyrus را در مقایسه با گروه مهار منتشر شونده کاهش دهد ($P < 0.005$). متوسط تعداد سلول های تیره در این ناحیه ی در گروه کنترل (0.37 ± 0.99) و در گروه درمان (0.20 ± 0.6) بود (نمودار ۱). متوسط تعداد



نتیجه

نمودار ۱. تعداد متوسط سلول های تیره را در نواحی مختلف هیپوکمپ نشان می دهد. بررسی آماری نشان دهنده ی افزایش متوسط تعداد سلول های تیره در تمامی قسمت های هیپوکمپ است که به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شده است. بر اساس بررسی های آماری میزان متوسط سلول های تیره در تمامی قسمت های هیپوکمپ گروه کنترل نسبت به گروه های شم، کنترل درمان افزایش قابل ملاحظه ای نشان می دهند ($P < 0.005$ و $P < 0.05$). در حالی که گروه درمان نشان از کاهش تعداد متوسط سلول های تیره دارد ($P < 0.005$).

گلیکوکورتیکوئیدها مانند دگزامتازون می توانند از طرق مختلف آسیب های ناشی از مهار منتشر شونده را تخفیف دهند. ارتباط بین مهار منتشر شونده و واکنش های التهابی توسط یاندر و همکارانش توضیح داده شده است (۱۴). مشاهدات بافت شناسی نشان داد که تزریق داروی دگزامتازون ۳۰ دقیقه قبل از القای مهار منتشر شونده می تواند به طور معنی داری از شدت آسیب سلولی بکاهد. قبلاً نیز به مؤثر بودن داروی دگزامتازون در کاهش آسیب های مهار منتشر شونده اشاره شده بود (۲۵). یکی از مهمترین عواملی که می تواند در تعیین شدت مرگ سلولی دخیل باشد، سرعت بازگشت عملکرد پمپ سدیم - پتاسیم است تا بتواند تعادل یونی را مجدداً برقرار کند. از آنجایی که مصرف منابع سلولی در طول مدت انتشار موج مهار منتشر شونده بسیار بالا می باشد و عملکرد این پمپ متعاقب انتشار موج متوقف می شود، به نظر می رسد داروی دگزامتازون با بالا بردن سطح گلوکز خون، سرعت بازگشت فعالیت پمپ را افزایش می دهد. هرچه سرعت بهبود سلولها از حالت مهار بالاتر رود مرگ سلولی کمتر خواهد بود (۱۲). از طرفی دیگر گلوکز بالای خون می تواند از بیان برخی ژن های آسیب رسان در طی پدیده ی مهار منتشر شونده جلوگیری کند، هرچند ممکن است بیان برخی دیگر را بالا ببرد (۳۵). ضمناً دگزامتازون می تواند از آزاد سازی عوامل

می شود. براساس یافته های قبلی تغییرات یونی، افزایش میزان گلوتامات خارج سلولی، تحریک گیرنده های NMDA، تجمع کلسیم داخل سلولی و در نهایت اختلال در جریانات الکتریکی سیستم عصبی از جمله مهمترین عوامل آسیب رسان سلولی به شمار می آیند (۲۶، ۲۹). یکی از مهمترین مناطقی که به دنبال القای مکرر مهار منتشر شونده آسیب می بیند هیپوکمپ است که حتی القای دو هفته ای مهار منتشر شونده برای وارد آوردن آسیب به این ناحیه کافی است (۳۰) ارتباط نزدیک هیپوکمپ با بسیاری از بیماری های سیستم عصبی و نیز حافظه به خوبی توضیح داده شده است (۳۱). بنابراین هیپوکمپ به عنوان یکی از مهمترین قسمت های سیستم عصبی است که در مهار منتشر شونده دچار آسیب خواهد شد. مشاهدات ما پس از القای چهار هفته مهار منتشر شونده در راستای بررسی های قبلی نشان از آسیب به این منطقه داشت. بررسی های متعددی در راستای کنترل آسیب های مهار منتشر شونده صورت گرفته، روش های مختلف از جمله مهار گیرنده های گلوتاماتی، بستن کانال های کلسمی و یا سدیمی پیشنهاد شده و مورد بررسی قرار گرفته است (۳۲-۳۴). در مطالعه ی حاضر نقش مهار واکنش های التهابی و تأثیر آنها در مرگ سلولی پس از مهار منتشر شونده مورد بررسی قرار گرفت. یافته های بدست آمده نشان داد که

منابع

1. Yu Y, Santos LM, Mattiace LA, Costa ML, Ferreira LC, Benabou K, et al. Reentrant spiral waves of spreading depression cause macular degeneration in hypoglycemic chicken retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(7): 2585-9.
2. Wiedemann M, Lyhs B, P Bartels J, Sieber M. The pharmacological control of neuronal excitability in the retinal spreading depression model of migraine. *Curr Med Chem*. 2012; 19(2): 298-302.
3. Galeffi F, Somjen GG, Foster KA, Turner DA. Simultaneous monitoring of tissue PO₂ and NADH fluorescence during synaptic stimulation and spreading depression reveals a transient dissociation between oxygen utilization and mitochondrial redox state in rat hippocampal slices. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 31(2): 626-39.
4. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002; 8(2): 136-42.
5. Hoffmann U, Sukhotinsky I, Eikermann-Haerter K, Ayata C. Glucose modulation of spreading depression susceptibility. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(2): 191-5.
6. Leo AA. Pial circulation and spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944; 7(6): 391-6.
7. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*. 1956; 19(2): 154-71.
8. Van Harreveld A, Mendelson M. Glutamate-induced contractions in crustacean muscle. *J Comp Physiol*. 1959; 54(1): 85-94.
9. Zhou N, Rungta RL, Malik A, Han H, Wu DC, MacVicar BA. Regenerative glutamate release by presynaptic NMDA receptors contributes to spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013. doi: 10.1038/jcbfm.
10. Nedergaard M, Hansen AJ. Spreading depression is not associated with neuronal injury in the normal brain. *Brain Res*. 1988; 449(1): 395-8.
11. Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29(9): 1517-27.
12. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011; 17(4): 439-47.

التهابی که به دنبال مهار منتشر شونده در سطح سلول ترشح می شود جلوگیری کند (۳۶). در همین راستا بررسی ها نشان داد که دگزامتازون توان کاهش تورم سلولی را دارد (۳۷). این درحالی است که برخی مطالعات به توان دگزامتازون در تنگ کردن عروق خونی سیستم عصبی اشاره دارند (۳۸). گروهی دیگر تأثیر آن را بر کاهش ناحیه‌ی دچار انفارکتوس ناشی از افزایش جریان خون موضعی می دانند (۳۹). مطالعه‌ی دیگر درمان مزمن با داروی دگزامتازون را عامل افزایش دهنده‌ی مرگ سلولی معرفی می کند (۴۰). در حالی که بررسی ما با چهار بار تزریق داروی دگزامتازون حاکی از کاهش آسیب و مرگ سلولی به دنبال القای مکرر مهار منتشر شونده بود. میزان انرژی پایه‌ی بدن از جمله عوامل مهم در تعیین شدت آسیب ناشی از ایسکمی در سیستم عصبی است (۴۱). آسیب به سلول های پشتیبان پس از مهار منتشر شونده نیز از جمله عوامل دخیل در تشدید آسیب سلولی این پدیده است که به وسیله‌ی داروی دگزامتازون به خوبی مهار می شود (۴۲). هرچند که بررسی دیگری تأثیر داروی دگزامتازون را در کنترل واکنش های سلول های پشتیبان و کاهش ایسکمی بسیار پر رنگ دیده است اما اثرات محافظتی آنرا بر بافت های عصبی محدود گزارش کرده اند (۴۳). با قرار دادن این یافته ها در کنار هم به نظر می رسد داروی دگزامتازون از مسیرهای مختلف قادر به کاهش آسیب های ناشی از مهار منتشر شونده است.

مطالعه صورت گرفته تأثیر محافظتی داروی دگزامتازون را بر روی سلول های عصبی مورد تأکید قرار داده و این دارو را در دوزهای پایین و در مدت زمان محدود برای جلوگیری از آسیب های ناشی از مهار منتشر شونده مناسب می داند. هرچند که در مورد مکانیسم دقیق درمانی این دارو در کاهش آسیب های مهار منتشر شونده نیاز به بررسی های بیشتری است.

13. Ebersberger A, Schaible HG, Averbeck B, Richter F. Is there a correlation between spreading depression, neurogenic inflammation, and nociception that might cause migraine headache? *Ann Neurol*. 2001; 49(1): 7-13.
14. Jander S, Schroeter M, Peters O, Witte OW, Stoll G. Cortical spreading depression induces proinflammatory cytokine gene expression in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21(3): 218-25.
15. Kunkler PE, Hulse RE, Kraig RP. Multiplexed cytokine protein expression profiles from spreading depression in hippocampal organotypic cultures. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24(8): 829-39.
16. Thompson CS, Hakim AM. Cortical spreading depression modifies components of the inflammatory cascade. *Mol Neurobiol*. 2005; 32(1): 51-7.
17. Friedlander RM, Gagliardini V, Hara H, Fink KB, Li W, MacDonald G, et al. Expression of a dominant negative mutant of interleukin-1 β converting enzyme in transgenic mice prevents neuronal cell death induced by trophic factor withdrawal and ischemic brain injury. *J Exp Med*. 1997; 185(5): 933-40.
18. Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF- κ B activation. *Cell*. 1995; 81(4): 495-504.
19. Nakagomi T, Sasaki T, Kirino T, Tamura A, Noguchi M, Saito I, et al. Effect of cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors on delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Stroke*. 1989; 20(7): 925-9.
20. Miettinen S, Fusco FR, Yrjänheikki J, Keinänen R, Hirvonen T, Roivainen R, et al. Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid-receptors and phospholipase A2. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1997; 94(12): 6500-5.
21. Dinkel K, MacPherson A, Sapolsky RM. Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS. *J Neurochem*. 2003; 84(4): 705-16.
22. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science*. 1995; 270(5234): 286-90.
23. LU NZ, CIDLOWSKI JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1024(1): 102-23.
24. Caggiano AO, Kraig RP. Eicosanoids and nitric oxide influence induction of reactive gliosis from spreading depression in microglia but not astrocytes. *The J Comp Neurol*. 1996; 369(1): 93.
25. Bertorelli R, Adami M, Di Santo E, Ghezzi P. MK 801 and dexamethasone reduce both tumor necrosis factor levels and infarct volume after focal cerebral ischemia in the rat brain. *Neurosci lett*. 1998; 246(1): 41-4.
26. Sadeghian H, Jafarian M, Karimzadeh F, Kafami L, Kazemi H, Coulon P, et al. Neuronal death by repetitive cortical spreading depression in juvenile rat brain. *Exp Neurol*. 2012; 233(1): 438-46.
27. Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Rev*. 2001; 38(1): 33-60.
28. Heimdal K, Hirschberg H, Slettebø H, Watne K, Nome O. High incidence of serious side effects of high-dose dexamethasone treatment in patients with epidural spinal cord compression. *J Neurooncol*. 1992; 12(2): 141-4.
29. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev*. 2001; 81(3): 1065-96.
30. Jafarian M, Rahimi S, Behnam F, Hosseini M, Haghir H, Sadeghzadeh B, et al. The effect of repetitive spreading depression on neuronal damage in juvenile rat brain. *Neurosci*. 2010; 169(1): 388-94.
31. Small SA, Schobel SA, Buxton RB, Witter MP, Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(10): 585-601.
32. Lauritzen M, Rice ME, Okada Y, Nicholson C. Quisqualate, kainate and NMDA can initiate spreading depression in the turtle cerebellum. *Brain Res*. 1988; 475(2): 317-27.
33. Kunkler PE, Kraig RP. P/Q Ca²⁺ channel blockade stops spreading depression and related pyramidal neuronal Ca²⁺ rise in hippocampal organ culture. *Hippocampus*. 2004; 14(3): 356-67.
34. Nellgård B, Wieloch T. NMDA-receptor blockers but not NBQX, an AMPA-receptor antagonist, inhibit spreading depression in the rat brain. *Acta Physiol Scand*. 1992; 146(4): 497-503.
35. Caggiano AO, Breder CD, Kraig RP. Long-term elevation of cyclooxygenase-2, but not lipoxygenase, in regions synaptically distant from spreading depression. *J Comp Neurol*. 1996; 376(3): 447.
36. Koistinaho J, Pasonen S, Yrjänheikki J, Chan PH. Spreading depression-induced gene expression is regulated by plasma glucose. *Stroke*. 1999; 30(1): 114-9.
37. Hedley-Whyte ET, Hsu DW. Effect of dexamethasone on blood-brain barrier in the normal mouse. *Ann Neurol*. 1986; 19(4): 373-7.

38. Leenders K, Beaney R, Brooks D, Lammertsma A, Heather J, McKenzie C. Dexamethasone treatment of brain tumor patients Effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology*. 1985; 35(11): 1610-.
39. Tuor U, Simone C, Barks J, Post M. Dexamethasone prevents cerebral infarction without affecting cerebral blood flow in neonatal rats. *Stroke*. 1993; 24(3): 452-7.
40. Koide T, Wieloch TW, Siesjö BK. Chronic dexamethasone pretreatment aggravates ischemic neuronal necrosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1986; 6(4): 395-404.
41. Parsons AA. Recent advances in mechanisms of spreading depression. *Curr Opin Neurol*. 1998; 11(3): 227-31.
42. Cacciano A, Kraig R, editors. Dexamethasone reduces microglia and astrocytic activation from spreading depression. *Soc Neurosci*. 1993; 17: 357-370.
43. Jaquins-Gerstl A, Shu Z, Zhang J, Liu Y, Weber SG, Michael AC. Effect of dexamethasone on gliosis, ischemia, and dopamine extraction during microdialysis sampling in brain tissue. *Anal Chem*. 2011; 83(20): 7662-7.