

Effect of dexamethasone on preventing tibial nerve conduction velocity loss in tourniquet neuropathic rat

Morteza Jarrahi*, Ali Rashidy-pour

Physiology Research Centre, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Received: 12 May 2007

Revised: 17 Jan 2008

Accepted: 23 Jan 2008

Abstract

Introduction: Ischemic-reperfusion nerve injury has been suggested as the mechanism for post-tourniquet limb paralysis. Dexamethasone (Dex) has been known to prevent ischemic-reperfusion side effects in some tissues, we here evaluated its possible preventing effect on tourniquet induced nerve injury.

Methods: 36 male Wistar rats (200-250 g) were divided randomly into 6 equal groups named as Sham Operated, Vehicle, Control and treatments (Dex1, Dex2 and Dex3). Tourniquet was applied to the right hind limb of all Animals except of Sham and Vehicle groups for 3 hours. Animals of Control and Vehicle groups were received 1 ml of vehicle (Normal saline containing 4% ethanol). Animals of Dex1, Dex2 and Dex3 groups were respectively received 1 mg/kg, 2 mg/kg and 3 mg/kg of Dex 30 min before fastening tourniquet, 30 min after releasing tourniquet and daily during the week of experiment. Motor nerve conduction velocity (MNCV) of tibial nerve in response to nerve stimulation was measured one week after releasing the tourniquet.

Results: Application of the tourniquet for 3 h significantly decreased MNCV in all animals ($p < 0.001$). Dexamethasone administration in doses of 2 and 3 mg/kg (Dex2 and Dex3 groups) resulted in a significant improvement of MNCV ($p < 0.001$) in comparison to control group.

Conclusion: These data indicated that dexamethasone administration in doses of 2mg/kg and 3mg/kg could prevent nerve conduction velocity loss in tourniquet neuropathic rat.

Keywords: Tourniquet Neuropathy-Ischaemic-Reperfusion Injury-Dexamethasone- Rat

* Corresponding Author Email: jarrahi44@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر دگزامتازون در جلوگیری از کاهش سرعت هدایت عصب تیسیال در موش صحرایی مبتلا به نوروپاتی تورنیکه

مرتضی جراحی*، علی رشیدی پور

بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان

پذیرش: دی ۸۶

بازبینی: دی ۸۶

دریافت: اردیبهشت ۸۶

چکیده

مقدمه: فرآیند ایسکمی - جریان خون مجدد (Ischemic-Reperfusion) به عنوان مکانیسم ایجاد صدمات عصبی و فلج اندام متعاقب کاربرد طولانی مدت تورنیکه در اعمال جراحی اظهار شده است. با توجه به اثرات مہاری دگزامتازون به عنوان یک داروی ضد التهابی، احتمالاً این دارو قادر است با جلوگیری از ایجاد فرآیندهای ایسکمی - جریان خون مجدد در برخی از بافتها صدمات عصبی حاصل از کاربرد طولانی مدت تورنیکه را کاهش دهد. هدف از مطالعه کنونی بررسی فرضیه مذکور می باشد.

روش ها: در این مطالعه ۳۶ رأس موش صحرایی نر (با وزن گرم ۲۵۰ - ۳۰۰) به صورت تصادفی به ۶ گروه مساوی با عناوین شم، حلال، کنترل و ۳ گروه درمانی Dex1، Dex2 و Dex3 تقسیم شدند. در ابتدای آزمایش به پای راست کلیه حیوانات به استثنای گروههای شم و حلال به مدت ۳ ساعت تورنیکه بسته شد. به حیوانات گروه حلال و کنترل ۱ میلی لیتر حلال دارو تزریق شد و به ۳ گروه درمانی Dex1، Dex2 و Dex3 به ترتیب دوزهای ۰.۸mg/kg، ۲mg/kg و ۳mg/kg دگزامتازون تزریق شد. این تزریقات در زمانهای ۳۰ دقیقه قبل از بستن تورنیکه، ۳۰ دقیقه پس از باز کردن تورنیکه، و پس از آن، روزانه به مدت یک هفته انجام شد. در کلیه حیوانات، سرعت هدایت عصب حرکتی تیسیال، یک هفته پس از شروع آزمایشات اندازه گیری شد.

یافته ها: کاربرد تورنیکه به مدت ۳ ساعت به صورت معنی داری ($p < 0.001$) سرعت هدایت عصب را در کلیه حیوانات کاهش داد. تجویز دگزامتازون به میزان ۲mg/kg و ۳mg/kg در گروههای درمان (Dex2 و Dex3) بهبود قابل توجهی ($p < 0.001$) در سرعت هدایت عصب در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. **نتیجه گیری:** نتایج بدست آمده از این تحقیق نشان داد که استفاده از دوزهای ۲mg/kg و ۳mg/kg دگزامتازون در جلوگیری از کاهش سرعت هدایت اعصاب محیطی در موش صحرایی مبتلا به نوروپاتی تورنیکه موثر است.

واژه های کلیدی: نوروپاتی تورنیکه، صدمه ایسکمی - جریان خون مجدد، دگزامتازون، موش صحرایی

مقدمه

وسیع، بطور قابل توجهی نسبت به ایسکمی و دژنراسیون متعاقب آن مقاومند، فلج عصبی پس از کاربرد طولانی مدت تورنیکه، یک پدیده کاملاً شناخته شده است (۲۱). اگرچه ایسکمی شدید در نهایت سبب دژنراسیون فیبرهای عصبی می گردد (۲۴)، جریان خون مجدد متعاقب ایسکمی، سبب حملات فزاینده پاسخ التهابی و صدمات اکسیداتیو می گردد (۱۵). عوامل موثر در پاتوفیزیولوژی صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد شامل رادیکالهای آزاد

در اعمال جراحی اندامهای انتهایی برای جلوگیری از خونریزی از تورنیکه استفاده می شود. علیرغم آنکه اعصاب محیطی به علت نیاز به انرژی اندک و دارا بودن آناستوموزهای

jarrahi44@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

دگزامتازون (تهیه شده از شرکت Sigma) قرار گرفتند. این تزریقات در زمانهای ۳۰ دقیقه قبل از بستن تورنیکه، ۳۰ دقیقه پس از باز کردن تورنیکه، و روزانه به مدت یک هفته انجام شد. در کلیه حیوانات اندازه‌گیری سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال حین پاسخ به تحریک، یک هفته پس از شروع آزمایشات انجام شد.

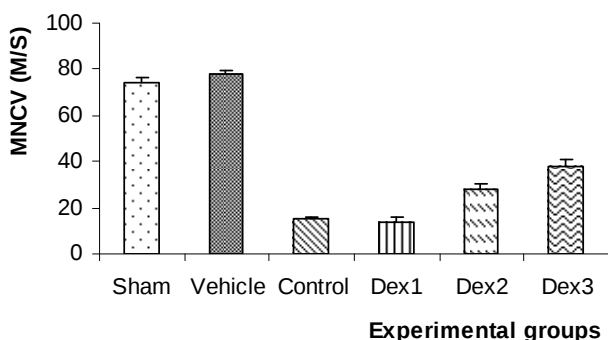
برای ایجاد ایسکمی و بستن تورنیکه پنوماتیک در قسمت پروگزیمال ران پای راست موش ابتدا با تزریق نسبت ترکیبی 90 mg/kg کتامین و 100 mg/kg زایلوزین به روش IP حیوان را بیهوش نموده و در صورت سبک شدن بیهوشی از دوزهای اضافی مواد فوق استفاده شد. سپس تورنیکه پنوماتیک با فشار 100 mmHg توسط دستگاه Inflation-deflation باد شد. موش سه ساعت در این حالت باقی ماند و پس از این مدت تورنیکه از پای موش باز شد و به مدت یک هفته در یک قفس انفرادی در حیوان خانه دانشگاه نگهداری شد. پس از یک هفته حیوان را با تزریق Urethan ($1/5\text{ gr/kg}$) به طریق IP بی هوش نموده و به پشت بر روی تخته تشریح بسته، سپس پوست پشت پا از ناحیه تاندون آشیل تا بالای لگن باز شد و بخش پروگزیمال عصب سیاتیک را تا ناحیه زیر Sciatic notch از بافتهای اطراف جدا نموده و با برش غشای لیفی اطراف در بخش دیستال، اعصاب سورال و پروئال و تیپال را جدا کردیم به طوریکه اعصاب مذکور آزاد شدند و به راحتی الکترودهای تحریکی پروگزیمال زیر تنه عصب سیاتیک و الکترودهای دیستال زیر عصب تیپال قرار داده شد. تحریک ($1-1/5\text{V}$) روی تنه کامل عصب سیاتیک (بخش پروگزیمال) بصورت کاتدیک انجام شد و پتانسیل‌های برانگیخته عمل عضلانی با استفاده از الکترودهای سوزنی دو قطبی که در عضله گاسترو کنیمیوس قرار داشتند ثبت شد. زمان بین شروع موج مربعی حاصل از تحریک و شروع اولین موج مثبت ثبت شده در اسیلوسکوپ به عنوان زمان تاخیر در نظر گرفته شد. به ازای هر سه بار تحریک، میانگین تاخیر برای تحریکات پروگزیمال و دیستال بطور جداگانه محاسبه و سپس با تفاضل میانگین‌ها، زمان طی شده بین الکترودهای تحریکی دیستال و پروگزیمال (Δt) محاسبه شد. فاصله طی شده (Δx)، با اندازه‌گیری فاصله بین الکترودهای دیستال و پروگزیمال توسط کولیس محاسبه شد. سرعت هدایت عصب حرکتی (MNCV) با تقسیم فاصله بین

اکسیژن دار، هیدروپراکسیدهای لیپید، اکسید نیتریک، مهاجرت نوتروفیلها به خارج از رگ، سیتوکین ها، عوامل شیمیوتاکسی و ایکوزانوئیدهای التهابی می‌باشد (۱۳، ۱۲، ۳۵، ۳۴، ۳۱). التهاب متعاقب صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد، سبب فعال شدن نیتریک اکساید قابل القاء (iNOS) می‌گردد (۲۸). با توجه به آنکه iNOS یکی از منابع تولید نیتریک اکساید محسوب می‌شود می‌تواند مقادیر نیتریک اکساید را افزایش دهد (۲۰، ۲۷، ۱۰). بنابراین چنانچه نیتریک اکساید یکی از واسطه‌های صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد باشد، مشخص است که مهار iNOS خواهد توانست از ایجاد برخی صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد به اعصاب محیطی جلوگیری نماید (۱۷). بخوبی نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها سبب مهار فرآیندهای التهابی می‌شوند. دگزامتازون یک گلوکوکورتیکوئید است که ضمن مهار فرآیندهای التهابی با مهار بیان ژن و مهار سنتز پروتئین و کاهش پایداری پروتئین iNOS، تولید iNOS را مهار می‌کند (۲۰، ۱۸). تحقیق حاضر به منظور بررسی اثر دگزامتازون بر صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد ناشی از کاربرد تورنیکه در موش صحرایی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳۶ رأس موش سفید بزرگ آزمایشگاهی (Rat) از نژاد Wistar با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از جنس نر و بالغ استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های انفرادی قرار داده شدند. آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود و در یک اتاق با درجه حرارت ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند.

حیوانات به صورت تصادفی به ۶ گروه مساوی با عناوین شم، حلال، کنترل و ۳ گروه درمانی Dex1، Dex2 و Dex3 تقسیم شدند. حیوانات گروه شم تحت هیچگونه درمانی قرار نگرفتند، به حیوانات گروه حلال بدون بستن تورنیکه فقط حلال دارو (نرمال سالین حاوی ۴٪ اتانول) تزریق شد. در ابتدای آزمایش به پای راست حیوانات گروههای کنترل و درمان به مدت ۳ ساعت تورنیکه بسته شد. گروه کنترل نیز حلال دارو دریافت نمود و ۳ گروه درمانی Dex1، Dex2 و Dex3 به ترتیب مورد تزریق 1 mg/kg ، 2 mg/kg و 3 mg/kg از محلول



شکل ۲- مقایسه سرعت هدایت عصب حرکتی تیپال در گروه‌های مختلف شام، حلال، کنترل و درمان. اطلاعات بصورت میانگین $\pm$ SEM نشان داده شده اند، حیوانات گروه شام هیچگونه درمانی دریافت نکرده است و به گروه و هیکل فقط حلال تزریق شده است. در گروه‌های کنترل و درمان از تورنیکه استفاده شده است. گروه درمان از سه زیر گروه درمانی Dex1، Dex2 و Dex3 تشکیل شده است که به این گروه‌ها، علاوه بر بستن تورنیکه، به ترتیب، دوزهای ۸mg/kg، ۲mg/kg و ۳mg/kg دگزامتازون تزریق شد. در هر گروه $n=10$ * $P<0.001$

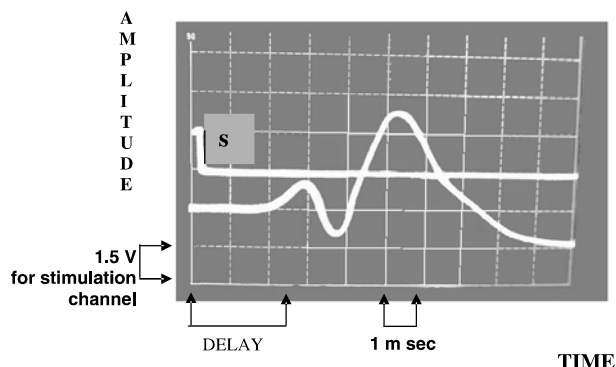
دگزامتازون به صورت وابسته به دوز از اثر کاهنده تورنیکه بر MNCV جلوگیری نمود به گونه‌ای که در دوزهای ۲ mg/kg و ۳mg/kg بین گروه‌های کنترل و درمان با دگزامتازون ($F_{5,36}=199.74$; $P<0.001$) تفاوت معنی دار بود.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز دگزامتازون می‌تواند به صورت وابسته به دوز از ایجاد نوروپاتی تورنیکه جلوگیری نماید. بنابراین، این دارو می‌تواند در موارد بالینی برای جلوگیری از نوروپاتی ناشی از تورنیکه موثر باشد.

علیرغم آنکه با تجویز دگزامتازون به تفکیک، به صورتهای قبل از بستن تورنیکه و پس از باز کردن آن، بحث کامل تری قابل ارائه بود. به دلیل افزایش حجم کار و با توجه به سختی آن، در این مطالعه تجویز، بصورت پیوسته از قبل از بستن تورنیکه و تا یک هفته پس از باز کردن آن صورت گرفت که در ادامه مطالعات این تفکیک انجام خواهد شد.

همچنانکه در شکل نشان داده شده است، نتایج میانگین‌های MNCV بین گروه کنترل و گروهی که دوز ۲mg/kg و ۳mg/kg دگزامتازون را دریافت نموده‌اند معنی دار است. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود ظاهراً دوز ۲mg/kg نسبت به ۳mg/kg موثر تر است اما با توجه به آنکه اختلاف بین



شکل ۱- تصویر پتانسیل مرکب عضلانی برانگیخته که در گروه کنترل کاذب با تحریک الکترودهای دیستال و ثبت از روی عضله گاسترو کینمیوس مستقیماً از روی مونیتور اسیلوسکوپ ذخیره‌ای گرفته شده است. S: بیانگر موج مربعی تحریکی (Stimulus Artifact) و Delay Time: مدت زمان بین شروع موج تحریکی و اولین اعوجاج برای ایجاد پتانسیل مرکب عضلانی می‌باشد. سرعت جاروب اسیلوسکوپ 1ms/div، حساسیت اسیلوسکوپ برای ثبت پتانسیل مرکب عضلانی 2-10mV/div و تنظیم فیلتر بالا گذر و پایین گذر به میزان 0.1-3 KHz بوده است.

دو جفت الکترود تحریکی بر میزان تاخیر در پتانسیل‌های عمل ایجاد شده توسط آنها بدست آمد (۱۶).

$$MNCV = \Delta x / \Delta t$$

شکل ۱، یک نمونه از ثبت اطلاعات حاصل از تحریک الکترودهای پروگزیمال در این آزمایش را نشان می‌دهد که در آن مشخصات آرتیفکت تحریک، تاخیر زمانی بین آرتیفکت تحریک و شروع اولین موج مثبت ثبت شده در اسیلوسکوپ و مشخصات کامل پتانسیل مرکب عضلانی نشان داده شده است.

اعداد بدست آمده میانگین‌های سرعت هدایت عصب بدست آمده از ۶ گروه آزمایشی می‌باشد که با استفاده از نرم افزار SPSS توسط آزمون آنالیز واریانس تجزیه و تحلیل شدند. اطلاعات به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شدند.

یافته‌ها

شکل ۲، نتایج میانگین‌های MNCV گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. آنالیز واریانس یکطرفه حاکی از وجود تفاوت معنی دار بین گروه‌ها در مقدار MNCV است ($P<0.001$; $F_{5,36}=199.74$). آنالیز بعدی با آزمون توکی نشان داد که کاربرد تورنیکه به میزان معنی داری MNCV را در مقایسه با گروه‌های کنترل و شام کاهش می‌دهد. همچنین تفاوت معنی داری بین گروه کنترل و شام دیده نشد. از طرف دیگر استفاده از

این دو گروه معنی دار نشده است از نظر علمی این ادعا صحت ندارد.

دلیل اصلی ایجاد نوروپاتی ناشی از تورنیکه کاملاً روشن نیست. به نظر می‌رسد که صدمات ایسکمی - جریان خون مجدد (IR) نقش مهمی در ایجاد نوروپاتی اعصاب محیطی در این شرایط داشته باشد. سلامت عملکردی اعصاب محیطی همانند بافتهای دیگر ابتدا^(۷) به تأمین جریان خون کافی برای آن بستگی دارد. صدمات حاد ایسکمیک اعصاب محیطی قابل برگشت است ولی ایسکمی طولانی مدت و شدید آن ممکنست سبب صدمات گسترده اکسونها و دژنراسیون والرین شود^(۷). ایسکمی سبب تأمین ناکافی ATP می‌گردد، فرآیندهای متابولیسم بی‌هوازی افزایش یافته و در نهایت مقادیر هیپوگزانتین نیز افزایش می‌یابد. در مرحله جریان خون مجدد، مقادیر پر اکسید هیدروژن و رادیکالهای سوپر اکسید افزایش می‌یابد که این امر می‌تواند به بافت صدمه بزند^(۱۸). در بعضی از بافتهای مهار NOS صدمات IR را کاهش می‌دهد^(۹). بدلیل آنکه دگزامتازون بدون اثرگذاری بر فعالیت NOS، بروز ژن iNOS را مهار می‌کند^(۲۸)، احتمالاً یک مکانیسم اصلی اثر دگزامتازون در جلوگیری از نوروپاتی ناشی از تورنیکه از طریق مهار تولید iNOS است. نتایج بدست آمده از این تحقیق با گزارش دیگران مبنی بر اینکه تجویز دگزامتازون قادر به مهار صدمات IR در سیستم عصبی مرکزی^(۵،۸،۲۲،۲۳) و محیطی^(۱۴،۲۹) و برخی بافتهای دیگر^(۱۱،۲۵،۳۲،۳۶،۳۸) است، همخوانی دارد. لازم به ذکر است که در مطالعه سال ۱۹۹۰ در مورد اثر دگزامتازون بر نوروپاتی محیطی^(۱۴)، مدل ایجاد نوروپاتی، نوع و محل تزریق و عصب مورد مطالعه متفاوت بوده است.

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که NO دارای یک فعالیت بیولوژیک دوگانه متناقض است، یعنی هم دارای اثرات مسمومیت سلولی و هم حفاظت آن می‌باشد^(۱۶،۳۷). NO ذاتاً دارای اثرات مسمومیت سلولی است و طی انجام یک سری واکنش با آنیون سوپر اکسید در تشکیل یک اکسیدانت قوی مانند پنتوکسی نیتريت شرکت می‌نماید^(۴). بنظر می‌رسد که زمان‌بندی تجویز دگزامتازون به صورتهای قبل از ایسکمی یا پس از جریان خون مجدد، بر اثرات حفاظت سلولی آن اهمیت داشته باشد^(۳۸). به دلیل آنکه در زمان کاربرد تورنیکه، جریان خون اندکی در اندام وجود دارد، اثر درمانی دگزامتازون در اندام

مربوطه، قبل از برقراری جریان خون مجدد کاهش می‌یابد. به همین دلیل کاربرد دگزامتازون در مرحله قبل از ایسکمی نمی‌تواند اثرات حفاظت سلولی NO تولید شده در اندام را در این مرحله و چند دقیقه اول برقراری جریان خون مجدد بطور کامل کاهش دهد. علیرغم آنکه تجویز قبل از ایسکمی گلوکوکورتیکوئیدها در مدل‌های حیوانی صدمات IR در سیستم عصبی مرکزی^(۵،۸،۲۲،۲۳) و برخی بافتهای دیگر^(۱۱،۲۵،۳۲،۳۶،۳۸) را کاهش داده است، برخی محققین بر کاربرد مهارکننده‌های رادیکالهای آزاد اکسیژن دار در شروع و پس از برقراری جریان خون مجدد تأکید نموده‌اند^(۴). در مطالعه دیگری در مورد دگزامتازون پیشنهاد شده است که فرصت بیشتری، حتی تا ۸ ساعت پس از جریان خون مجدد، برای درمان موثر صدمات IR در بافت وجود دارد^(۳۸). علیرغم آنکه تجویز دگزامتازون قبل از بستن تورنیکه، اثرات حفاظت سلولی NO طی چند دقیقه اول جریان خون مجدد پس از باز کردن تورنیکه را اندکی کاهش می‌دهد، در این تحقیق تجویز دگزامتازون هم قبل و هم بعد از بستن تورنیکه صورت گرفته است.

از سوی دیگر فشار حاصل از تورنیکه، در عروق ریز داخل عصبی اختلالاتی ایجاد نموده که منجر به ایجاد ادم در آن ناحیه و از بین رفتن اکسونها می‌گردد^(۳۰) و توجه به اثرات جلوگیری کننده دگزامتازون در ایجاد ادم^(۵) توجیه یافته‌های این تحقیق را آسانتر می‌سازد.

نهایتاً دگزامتازون به عنوان یک داروی ضد التهابی اعمال زیادی را که مستقل از عمل iNOS است، انجام می‌دهد که قابلیت حفاظت سلولی آن در مقابل صدمات IR را توجیه می‌نماید. این اعمال شامل: مهار NFkB^(۳) و کاهش متعاقب چسبندگی لکوسیتها به سلولهای اندوتلیال است که به نوعی در ایجاد ادم ناشی از صدمات IR دخیلند^(۳۴). علاوه بر این دگزامتازون تولید واسطه‌های التهابی از اسید آراشیدونیک و فاکتور فعال کننده پلاکتی را کاهش می‌دهد^(۱۹). همچنین مهار ژنهای سیتوکینها^(۱) از جمله فاکتور نکروز آلفا و اینترلوکین ۱ را به آن نسبت می‌دهند^(۳۵).

به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد که دگزامتازون نوروپاتی محیطی ناشی از تورنیکه را کاهش می‌دهد. برای روشن شدن مکانیسم‌های دخیل در این اثر دگزامتازون به

development of ischemic brain oedema in gerbils. *Neuroscience* 34 (1990) 203-7.

- [9] Dyck PJ, Conn DL, Okazaki H, Necrotizing angiopathic neuropathy. Three-dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels. *Mayo Clin Proc* 47 (1972) 461-475.
- [10] Elahi M, Asopa S, Matata B, NO-cGMP and TNF-alpha counter regulatory system in blood: understanding the mechanisms leading to myocardial dysfunction and failure. *Biochim Biophys Acta* 1772 (2007) 5-14.
- [11] Enc Y, Karaca P, Ayoglu U, Camur G, Kurc E, Cicek S, The acute cardioprotective effect of glucocorticoid in myocardial ischemia-reperfusion injury occurring during cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 21 (2006) 152-6.
- [12] Frangogiannis NG, Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost* 97 (2007) 738-47.
- [13] Grace PA, Ischemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 81 (1994) 637-47.
- [14] Hong CZ, Cheng BB, Liu AY, Yu J, Local steroid injection: its effect on the recovery of nerve conduction in experimental neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 71 (1990) 42-5.
- [15] Iida H, Schmelzer JD, Schmeichel AM, Wang Y, Low PA, Peripheral nerve ischemia: reperfusion injury and fiber regeneration. *Exp Neurol* 184 (2003) 997-1002.
- [16] Kelly C, Creagh T, Grace PA, Bouchier-Hayes D, Regional hypothermia protects against tourniquet neuropathy. *Eur J Vasc Surg* 6 (1992) 288-292.
- [17] Kiang JG, Tsen KT, Biology of hypoxia. *Chin J Physiol* 49 (2006) 223-33.
- [18] Kimura A, Roseto J, Suh K, Bing RJ, Dexamethasone on inducible nitric oxide synthase and nitrite/nitrate production in myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med* 219 (1998) 138-143.
- [19] Lepore DA, Knight KR, Stewart AG, Riccio M, Morrison WA, Platelet-activating factor (PAF) receptor antagonism by WEB 2170 improves ischemic muscle survival. *Ann Acad Med* 24 (1995) 63S-67S.
- [20] Lorente JA, Landín L, Cañas P, Delgado MA, Albaya E, Renes E, Jorge P, Liste D, Effects of nitric oxide synthase inhibition on the cardiovascular response to low output shock. *Crit Care Med* 24 (1996) 482-487.
- [21] Lundborg G, Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg Am* 57 (1975)

مطالعات بیشتری نیاز است. در حال حاضر، در آزمایشگاه ما علاوه بر استفاده از محدوده وسیعتری از دوزهای دگزامتازون و نحوه اثر آن قبل و بعد از بستن تورنیکه، تعامل سیستم NO و دگزامتازون با استفاده از مهار کننده‌های NOS در نوروپاتی محیطی ناشی از تورنیکه در حال بررسی است.

تشکر و قدردانی

هزینه انجام این طرح، از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تامین شده است. همچنین از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان تشکر می‌نماییم.

منابع

- [1] Adcock IM, Brown CR, Gelder CM, Shirasaki H, Peters MJ, Barnes PJ, Effects of glucocorticoids on transcription factor activation in human peripheral blood mononuclear cells. *Am J Physiol-Cell Ph* 268 (1995) C331-C338.
- [2] Avontuur JA, Bruining HA, Ince C, Sepsis and nitric oxide. *Adv Exp Med Biol* 388 (1996) 551-567.
- [3] Barnes PJ, Pedersen S, Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 148 (1993) S1-S26.
- [4] Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA, Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci* 87 (1990) 1620-1624.
- [5] Betz AL, Coester HC, Effect of steroid therapy on ischemic brain oedema and blood to brain sodium transport. *Acta Neurochirurg* 51 (1990) 256-8.
- [6] de Groot H, Rauen U, Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks. *Transplant Proc* 39 (2007) 481-4.
- [7] Ducker TB, Pathophysiology of peripheral nerve trauma. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 3115-3119.
- [8] Dux E, Szerdahelyi P, Joo F, Dux L, Koltai M, Draskoczy M, Dexamethasone treatment attenuate the

- [30] Peter CK, Uses and precautions of tourniquets. *Surgery* 23 (2005) 76-77.
- [31] Rossi A, Pergola C, Cuzzocrea S, Sautebin L, The role of 5-lipoxygenase and leukotrienes in shock and ischemia-reperfusion injury. *Scientific World Journal* 22 (2007) 56-74.
- [32] Saidi RF, Chang J, Verb S, Brooks S, Nalbantoglu I, Adsay V, Jacobs MJ, The effect of methylprednisolone on warm ischemia-reperfusion injury in the liver. *Am J Surg* 193 (2007) 345-8.
- [33] Savas C, Aras T, Cakmak M, Pentoxifylline inhibits overflow and reduces intestinal reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 32 (1997) 905-910.
- [34] Seekamp A, Mulligan MS, Till GO, Ward PA, Requirements for neutrophil products and L-arginine in Ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol* 142 (1993) 1217-26.
- [35] Seekamp A, Warren JS, Remick D, Till GO, Ward PA, Requirements for tumour necrosis factor- α and interleukin-1 in limb Ischemia-reperfusion injury and associated lung injury. *Am J Pathol* 143 (1993) 453-63.
- [36] Tabuchi K, Oikawa K, Murashita H, Hoshino T, Tsuji S, Hara A, Protective effects of glucocorticoids on ischemia-reperfusion injury of outer hair cells. *Laryngoscope* 116 (2006) 627-9.
- [37] Wiley JW, The many faces of nitric oxide: cytotoxic, cytoprotective or both. *Neurogastroent Motil* 19 (2007) 541-4.
- [38] Zhang B, Knight KR, Dowsing B, Guida E, Phan LH, Hickey MJ, Morrison WA, Stewart AG, Timing of administration of dexamethasone or the nitric oxide synthase inhibitor, nitro-L-arginine methyl ester, is critical for effective treatment of ischaemia-reperfusion injury to rat skeletal muscle. *Clin Sci* 93 (1997) 167-74.
- [22] Marchetti B, Serra PA, Tirolo C, L'episcopo F, Caniglia S, Gennuso F, Testa N, Miele E, Desole S, Barden N, Morale MC, Glucocorticoid receptor-nitric oxide crosstalk and vulnerability to experimental parkinsonism: pivotal role for glia-neuron interactions. *Brain Res Brain Res Rev* 48 (2005) 302-21.
- [23] Mccall TB, Palmer RMJ, Moncadas S, Induction of nitric oxide synthase in rat peritoneal neutrophils and its inhibition by dexamethasone. *Eur J Immunol* 21 (1991) 2523-7.
- [24] Mitsui Y, Schmelzer JD, Zollman PJ, Kihara M, Low PA, Hypothermic neuroprotection of peripheral nerve of rats from ischaemia-reperfusion injury. *Brain* 122 (1999) 161-169.
- [25] Mogilner JG, Elenberg Y, Lurie M, Shiloni E, Coran AG, Sukhotnik I, Effect of dexamethasone on germ cell apoptosis in the contralateral testis after testicular ischemia-reperfusion injury in the rat. *Fertil Steril* 85 (1) (2006) 1111-7.
- [26] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA, Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43 (1991) 109-42.
- [27] Murrell GAC, Dolan MM, Jang D, Szabo C, Warren RF, Hannahn JA, Nitric oxide: An important articular free radical. *J Bone Joint Surg* 78 (1996) 265-274.
- [28] Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS, In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* 97 (1996) 2377-83.
- [29] Park JW, Qi WN, Cai Y, Nunley JA, Urbaniak JR, Chen LE, The effects of exogenous nitric oxide donor on motor functional recovery of reperfused peripheral nerve. *J Hand Surg* 30 (2005) 519-27.