

## Comparison of the effects of pentobarbital sodium and chloral hydrate anesthesia on post-ischemic damage in an experimental model of focal cerebral ischemia

Abedin Vakili<sup>1\*</sup>, Gholam Abbas Dehghani<sup>2</sup>

1. Laboratory of Cerebrovascular Research, Department and Research Center of Physiology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2. Dept. Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 26 Feb 2008

Revised: 23 Apr 2008

Accepted: 30 June 2008

### Abstract

**Introduction:** Anesthetic agents, blood pressure, arterial pH and blood gases have been found to influence on the pathophysiology of experimental stroke. However, there are very few studies on the effects of anesthetic agents in the animal models of cerebral ischemia. Therefore, in this study, we compared the effects of chloral hydrate and pentobarbital anesthesia on the infarct size, motor neurological dysfunctions and physiological parameters in a transient model of focal cerebral ischemia.

**Methods:** Twenty-four male Sprague-Dawley rats were divided into 2 groups and received either chloral hydrate (400 mg/kg, n=10) or pentobarbital sodium (60 mg/kg i.p., n=14) by intra-peritoneal injection. Temporary focal cerebral ischemia was induced by 90 min middle cerebral artery occlusion (MCAO), followed by 23 h reperfusion. Physiological parameters were measured before and after ischemia. Cortical and striatal infarct volumes and motor dysfunctions were determined 24 h after MCAO.

**Results:** Cortical and striatal infarct volume in pentobarbital sodium anesthetized rats were  $84 \pm 8$  and  $26 \pm 2$  mm<sup>3</sup>, which were significantly lower than chloral hydrate group ( $208 \pm 10$ ,  $62 \pm 2$  mm<sup>3</sup>, respectively,  $P < 0.001$ ). Moreover, neurological motor dysfunction was significantly lower in pentobarbital sodium anesthetized in comparison with chloral hydrate group ( $P < 0.01$ ). Physiological values were similar between 2 groups, except that the mean arterial pressure was significantly higher in the pentobarbital group compared with the chloral hydrate group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The findings of this study indicate that chloral hydrate anesthesia causes higher brain injury and motor neurological deficits compared with pentobarbital sodium anesthesia in a temporary model of focal cerebral ischemia. Thus, the effects of anesthetic agents must be considered in experimental cerebral ischemia studies.

**Keywords:** Anesthetics agent, Pentobarbital; Chloral hydrate, Transient focal cerebral ischemic, Rat

\* Corresponding author e- mail: abvakili@yahoo.com  
Available online @: www.phypha.ir/ppj

## مقایسه اثر بیهوشی با پنتوباریتال سدیم و کلرال هیدرات بر ضایعات حاصل از ایسکمی در یک مدل تجربی ایسکمی مغزی موضعی

عابدین وکیلی<sup>۱\*</sup>، غلامعباس دهقانی<sup>۲</sup>

۱. آزمایشگاه، مرکز تحقیقات و بخش فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی، سمنان، ایران

۲. بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران

دریافت: اسفند ۸۶ بازبینی: اردیبهشت ۸۷ پذیرش: تیر ۸۷

### چکیده

**مقدمه:** داروهای بیهوشی، فشارخون، اسیدیته و گازهای خونی از عواملی هستند که می‌توانند بر پاتوفیزیولوژی سکتة مغزی در مدل‌های تجربی اثر گذار باشند. با این وجود مطالعات مقایسه‌ای خیلی کمی در ارتباط با اثر داروهای بیهوشی در مدل حیوانی سکتة مغزی صورت گرفته است. بنابر این، در این مطالعه اثرات بیهوشی با پنتوباریتال را بصورت مقایسه‌ای با کلرال هیدرات بر حجم ضایعه، اختلالات حرکتی نورولوژیکی و پارامترهای فیزیولوژیکی در یک مدل ایسکمی مغزی موضعی-موقتی بررسی شد.

**روش‌ها:** تعداد ۲۴ سر موش صحرایی به دو گروه بیهوشی با کلرال هیدرات (400 mg/kg ip, n=10) و پنتوباریتال سدیم (60 mg/kg ip, n=14) تقسیم شدند. ایسکمی مغزی موضعی-موقتی با مسدود کردن شریان میانی مغز به مدت ۹۰ دقیقه و سپس برقراری مجدد جریان خون به مدت ۲۳ ساعت ایجاد می‌شد. پارامترهای فیزیولوژیکی قبل و بعد از ایسکمی مغزی اندازه‌گیری می‌شدند. حجم ضایعات مغزی کورتکس، استرایتوم و اختلالات نورولوژیکی حرکتی ۲۴ ساعت بعد از انسداد شریان میانی مغز تعیین می‌گردید.

**یافته‌ها:** حجم ضایعات مغزی کورتکس، استرایتوم در موش‌های صحرایی که با پنتوباریتال سدیم بیهوش شده بودند، بترتیب برابر  $8 \pm 84$  و  $2 \pm 26$  میلی متر مکعب که بطور معنی داری کمتر از گروه کلرال هیدرات ( $10 \pm 208$  و  $2 \pm 62$  میلی متر مکعب) است ( $P < 0.001$ ). علاوه بر این اختلالات نورولوژیکی حرکتی در موش‌های صحرایی که با پنتوباریتال سدیم بیهوش شده بودند، بطور معنی داری کمتر از گروه کلرال هیدرات بود ( $P < 0.01$ ). پارامترهای فیزیولوژیکی در هر دو گروه بیهوشی تقریباً مشابه بودند، بجز فشار خون که در گروه پنتوباریتال بطور معنی داری بیشتر از گروه کلرال هیدرات بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد، میزان ضایعات مغزی و همینطور اختلالات نورولوژیکی حرکتی در موش‌های بیهوش شده با کلرال هیدرات بیشتر از گروه پنتوباریتال سدیم در مدل ایسکمی مغزی موضعی-موقتی است. بنابراین، بایستی اثر داروهای بیهوشی در تحقیقاتی آزمایشگاهی ایسکمی مغزی مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: بیهوش کننده‌ها، پنتوباریتال، کلرال هیدرات، ایسکمی مغزی موضعی-موقتی، موش صحرایی

### مقدمه

صورت می‌گیرد، که ممکن است بر نتایج آزمایشات تاثیر گذار باشند. شواهد پژوهشی نشان داده‌اند [۱۰]. بیهوش کننده‌های گازی مثل هالوتان، ایزوفلوران و همینطور باربیتورات‌ها اثرات محافظتی در مقابل ایسکمی مغزی دارند [۳ و ۱۷ و ۲۶]. پنتوباریتال سدیم از دسته داروی باربیتورت‌ها بوده و بعنوان داروی بیهوشی در آزمایشات مختلف تجربی کاربرد دارد

بیشتر مطالعات نوروفارماکولوژیکی در مدل‌های حیوانی سکتة مغزی با استفاده از بیهوش کننده‌های گازی یا تزریقی

abvakili@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

روش ایجاد بیهوشی بر این پارامترهای فیزیولوژیک نیز بررسی شده است.

مجموع، شواهد فوق نشان میدهند، داروهای بیهوشی احتمالا می‌توانند بر نتایج تحقیقات آزمایشگاهی در مدل‌های تجربی ایسکمی مغزی تاثیرگذار باشند. از طرفی تاکنون در هیچ مطالعه‌ای اثر بیهوشی با کلرال هیدرات و پنتوباریتال سدیم بصورت مقایسه‌ای بر ضایعات حاصل از ایسکمی مغزی مطالعه نشده است. بر همین اساس در این مطالعه اثرات بیهوشی با کلرال هیدرات و پنتوباریتال سدیم بر ضایعات، اختلالات حرکتی نورولوژیکی، پارامترهای فیزیولوژیک و میزان مرگ و میر در مدل ایسکمی موضعی موقتی که با انسداد موقتی شریان میانی مغز در موش صحرایی ایجاد می‌شد، بصورت مقایسه‌ای مورد بررسی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر Sprague-Dawley (300-380 گرم)، تهیه شده از انستیتو رازی شیراز استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شده و کلیه آزمایشات مطابق آئین نامه کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه انجام گردید.

تعداد ۲۴ سر موش صحرایی بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. حیوانات گروه اول ( $n=10$ ) با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (400mg/kg, ip) و گروه دوم ( $n=14$ ) با تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال سدیم (60mg/kg, ip) بیهوش می‌شدند. سپس ایسکمی مغزی موضعی در هر دو گروه با روشی که ذیل آمده است، ایجاد می‌شد. داروهای مورد استفاده از شرکت سیگما - آلمان تهیه شده است.

بعد از اطمینان از بیهوشی عمیق، نای حیوانات در هر دو گروه از طریق دهان کانول گذاری می‌شدند، تا از باز بودن راههای هوای در طول آزمایش اطمینان حاصل شود. سپس شریان فمورال جهت ثبت فشار خون و گرفتن نمونه خون برای اندازه‌گیری گازهای خونی در نیمی از حیوانات هر گروه، کانول گذاری می‌شدند. دو نمونه خون به حجم  $0/2$  میلی لیتر قبل از ایجاد ایسکمی و بعد از اتمام دوره ایسکمی و شروع برقراری مجدد جریان خون، از شریان فمورال جهت آنالیز گاز خونی

[۱۳ و ۲۱]. مطالعات نشان داده‌اند باربیتورات در مدل ایسکمی مغزی موضعی اثر محافظتی در مقابل ایسکمی داشته ولی اثری در ایسکمی گلوبال ندارد [۲۰]. پژوهش دیگر نشان داد، پنتوباریتال اثر محافظتی بیشتری در مقابل ایسکمی مغزی موضعی در مقایسه با هالوتان دارد [۱۸]. همچنین گزارش شده، اختلاف معنی‌داری بین حجم ضایعه مغزی در بیهوشی با پنتوباریتال و ایزوفلوران در مدل ایسکمی مغزی موضعی-موقتی وجود ندارد، اما پنتوباریتال در مقایسه با بیهوشی فنتانیل بطور معنی‌داری ضایعات مغزی را بیشتر کاهش میدهد [۱۶].

نخستین بار حدود ۱۰۰ سال قبل اثر بیهوش کنندگی کلرال هیدرات بدنال تزریق وریدی مشخص شد [۲۷]. مطالعات بعدی نشان دادند این دارو می‌تواند یک داروی مناسب برای بیهوش‌های کوتاه مدت در حیوان آزمایشگاهی باشد [۶ و ۱۲ و ۲۴]. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است، تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات در دوز ۴۰۰ میلی گرم به ازای وزن بدن در موش صحرایی بیهوشی نسبتاً عمیقی حدود ۱ ساعت با قابلیت ریکاوری ایجاد می‌نماید، بنابراین به محقق اجازه می‌دهد به آسانی جراحی‌های کوتاه مدت را در حیوانات آزمایشگاهی را انجام دهد [۶ و ۱۲ و ۲۴]. امروزه کلرال هیدرات در تحقیقات آزمایشگاهی برای بیهوش کردن حیوانات آزمایشگاهی جهت ایجاد ایسکمی مغزی و غیره استفاده می‌گردد [۶ و ۱۲ و ۲۴ و ۲۷]. اما استفاده از آن در انسان بخاطر برخی از عوارض جانبی از جمله نیاز به دوزهای بالای جهت بیهوشی عمیق و تحریک پذیر نمودن بافت مخاطی محدود شده است [۱۴]. آقای Zausinger و همکاران وی اثر بیهوشی با کلرال هیدرات و هالوتان را در مدل ایسکمی مغزی موضعی مقایسه کردند و نشان دادند اختلاف معنی‌داری بین این دو عامل بیهوشی بر حجم ضایعات مغزی در موش‌های صحرایی که خودبخود تنفس می‌کردند، وجود ندارد [۲۷].

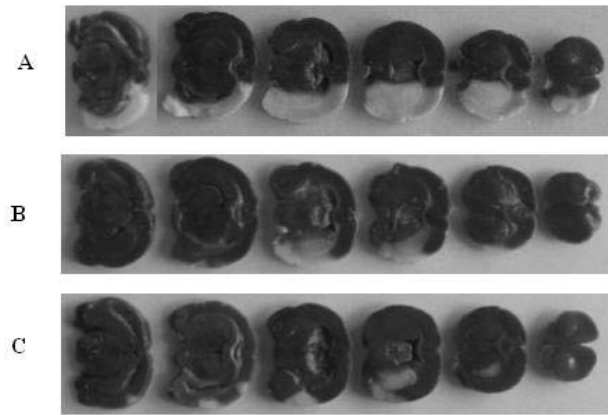
پارامترهای فیزیولوژیک مثل فشارخون، pH خون و گازهای خونی نیز می‌توانند بر نتایج آزمایش در ایسکمی مغز اثرگذار باشند [۵ و ۱۹ و ۲۷]. گزارشات خیلی کمی در ارتباط با مقایسه اثر داروهای بیهوشی بر پارامترهای فیزیولوژیک در طول ایسکمی مغزی وجود دارد. بر همین اساس در این مطالعه تاثیر

مجدداً در شریان میانی مغز و منطقه ایسکمی برای ۲۳ ساعت برقرار گردد. محل‌های جراحی، بخیه شده و تا بهوش آمدن کامل، حیوان در محیط گرم نگهداری می‌شد. در طول جراحی نیز درجه حرارت حیوان در محدوده فیزیولوژیک حفظ می‌شد.

بیست و چهار ساعت بعد از شروع ایسکمی اختلالات حرکتی نورولوژیکی در حیوان بر اساس یک تست رفتاری استاندارد پنج نمره‌ای ارزیابی می‌شد [۲۲]. در این تست بصورت قرار دادی به اختلالات حرکتی حیوان نمره صفر تا چهار داده می‌شود. نمره صفر: برای حیوانی که هیچ اختلال حرکتی نشان ندهد، نمره یک: برای حیوانی که هنگام آویزان شدن از دم دست مقابل محل ضایعه حالت Flexion پیدا میکند، نمره ۲: برای حیوانی که در حالت هوشیاری در یک سطح صاف شروع به چرخش به سمت مقابل محل ضایعه نماید، نمره ۳: برای حیوانی که رفلکس ایستادن (Righting reflex) را از دست بدهد و نمره ۴: برای حیوانی که هیچ فعالیت حرکتی خودبخودی نشان ندهد.

بعد از تست اختلالات حرکتی نورولوژیکی، حیوان با بیهوشی عمیق کشته و سر آن جدا و مغز خارج می‌گردید. جهت برش گیری، مغز را به مدت ۵ دقیقه در سالین ۴ درجه قرار داده، سپس به کمک Brain Matrix شش برش به قطر ۲ میلی‌متر از مغز تهیه می‌گردید. برای رنگ آمیزی، برش‌ها را به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۲ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید قرار داده می‌شد. در این روش رنگ آمیزی منطقه ضایعه دیده به رنگ سفید و منطقه نرمال مغز به رنگ قرمز آجری در می‌آید [۲۴]. در پایان با دوربین دیجیتالی از برش‌ها عکس گرفته و به کامپیوتر منتقل و سطح ناحیه ضایعه دیده در کورتکس و استرایتوم با استفاده از نرم افزار NIH Image Analyzer اندازه‌گیری می‌شد. برای محاسبه حجم، سطح ضایعه مقاطع در ضخامت برش ضرب می‌شد. حجم کل ضایعه مغزی نیز از حاصل جمع ضایعات در شش برش مغزی بدست می‌آمد [۲۴].

نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمونه ( $\pm$  SEM) (Mean) ارائه شده است. برای مقایسه بین حجم ضایعه کل مغزی، کورتکس و یا استرایتوم در دو گروه از تست آماری unpaired T-test و برای مقایسه گازهای خونی و



شکل ۱- تصویر نمونه‌ای از ۶ برش مغزی که با روش تری فنیل تترازولیوم کلراید رنگ آمیزی شده است را در موش صحرایی که با کلرال هیدرات (A) و یا با پنتوباریتال سدیم (B, C) بیهوش گردیده‌اند را نشان می‌دهد. منطقه سفید نشان دهنده محل ضایعه و ناحیه قرمز نشان دهنده قسمت سالم مغز است.

گرفته می‌شد. فشار خون بطور مداوم قبل از ایجاد ایسکمی و تا ۳۰ دقیقه بعد از برقراری مجدد جریان خون ثبت می‌شد. در همه این گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از انسداد شریان میانی مغز و نیم ساعت قبل از کشتن حیوان، اختلالات حرکتی نورولوژیکی (یک نوع تست رفتاری) ارزیابی شده و سپس حجم ضایعات مغزی تعیین می‌گردید.

حیوانات با تزریق کلرال هیدرات (400mg/kg, ip) یا پنتوباریتال سدیم (60mg/kg, ip) بیهوش گردیده و سپس بر روی میز جراحی مخصوص ثابت می‌شدند. در ادامه شریان میانی مغز بطور موقتی و با روش فیلامنت یا انسداد داخل عروقی، مسدود و ایسکمی مغزی ایجاد می‌گردید [۲۴]. بطور خلاصه بعد از جراحی و جدا کردن شریان کاروتید مشترک و شاخه‌های آن (کاروتید خارجی و داخلی)، نخ نایلون شماره ۰-۳ که نوک آن جلو شعله گرد شده بود را وارد شریان کاروتید داخلی نموده و به آرامی به سمت داخل مغز و حلقه ویلیس هدایت نموده تا یک مقاومت ظریف در مقابل هدایت نخ به سمت جلو احساس شود. این مقاومت ظریف نشانگر آن است که نوک نخ وارد ابتدای شریان قدامی مغز شده و شریان میانی مغز را در محل خروج از حلقه ویلیس مسدود کرده است. بدین ترتیب جریان خون در شریان میانی مغز قطع و ناحیه‌ای از مغز که توسط این شریان خون رسانی می‌گردد (کورتکس و استرایتوم) دچار ایسکمی می‌شود. ۹۰ دقیقه بعد از اتمام دوره ایسکمی نخ نایلون را به آرامی از رگ خارج گردیده تا جریان خون

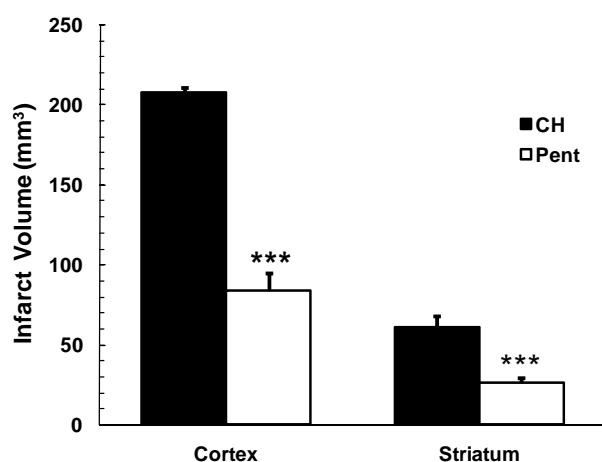
**جدول ۱-** پارامترهای فیزیولوژیک مثل pH, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> و فشار متوسط شریانی (MAP) قبل از ایجاد ایسکمی و بعد از برقراری مجدد جریان خون در گروه کلرال هیدرات و یا پنتوباریتال سدیم را نشان می‌دهد. علامت ستاره \* نشان دهنده اختلاف معنی دار با کلرال هیدرات است (P<0.05).

متغیرها	قبل از ایجاد ایسکمی مغزی		بعد از برقراری مجدد جریان خون	
	کلرال هیدرات	پنتوباریتال	کلرال هیدرات	پنتوباریتال
pH	7/32 ± 0/03	7/29 ± 0/01	7/30 ± 0/04	7/28 ± 0/02
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	6 ± 37	4 ± 38	3 ± 42	5 ± 39
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	11 ± 90	19 ± 95	13 ± 86	12 ± 92
MAP	8 ± 78	4 ± 124*	6 ± 79	6 ± 128*

(P<0.001, شکل ۱ و ۳).

همچنین نمره اختلالات حرکتی نورولوژیکی در گروه پنتوباریتال برابر 0/23 ± 1/14 بود که بطور معنی داری کمتر از گروه کلرال هیدرات (2/77 ± 0/15) بود (شکل ۴, P<0.001). حیواناتی که با کلرال هیدرات بیهوش شده بودند میزان مرگ و میر حدود 40٪ در صد بود (4 از ده حیوان 6 ساعت بعد از ایسکمی مردند) در حالیکه در گروه دوم از موش صحرایی که با پنتوباریتال بیهوش شده بودند میزان مرگ میر حدود 7٪ بود (1 حیوان از 14 که حدود 12 ساعت بعد از ایسکمی مردند).

مقایسه آماری نشان می‌دهد اختلاف معنی داری بین پارامترهای فیزیولوژیک از قبیل pH, P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> قبل و بعد از ایسکمی بین دو گروه که با کلرال هیدرات یا پنتوباریتال سدیم بیهوش شده بودند، وجود ندارد (جدول ۱). در حالیکه فشار متوسط شریانی در گروه پنتوباریتال بطور معنی داری بالاتر از گروه کلرال هیدرات است (P<0.05) (جدول ۱).

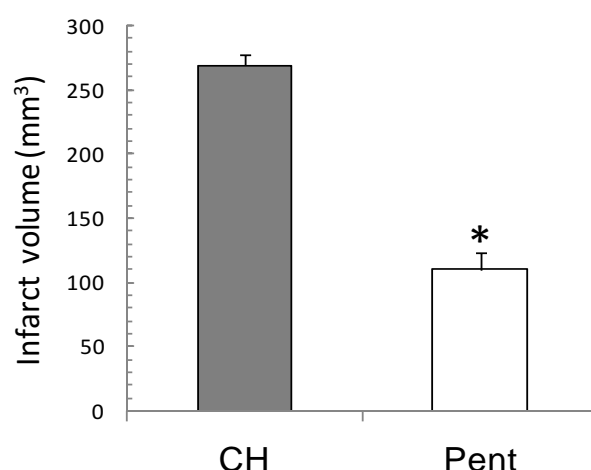


**شکل ۳-** اثر بیهوشی با کلرال هیدرات (CH) و یا پنتوباریتال سدیم (Pent) بر حجم ضایعات کورتکس و استریاتوم مغزی را 24 ساعت بعد از ایجاد ایسکمی مغزی در موش صحرایی نشان می‌دهد. \*\*\*P<0.001 vs. CH; mean ± SEM

فشار خون قبل و بعد از ایسکمی از T-test Paired و برای مقایسه اختلالات حرکتی نورولوژیکی از Mann-Whitney Pank Sum test استفاده شده است. در صورتی که P<0.05 اختلاف بین گروه معنی دار تلقی می‌گردد. از نرم افزار (SigmaStat .3, Jandel Scientific, Erkrath Germany) برای آنالیز نتایج استفاده شد.

## یافته‌ها

حجم کل ضایعه مغزی در گروه کلرال هیدرات برابر با 13 ± 269 میلی متر مکعب است، که اختلاف معنی دار با گروه پنتوباریتال (110 ± 8 میلی متر مکعب) دارد (P<0.001, شکل‌های ۱ و ۲). حجم ضایعات کورتکس و استریاتوم در گروه کلرال هیدرات بترتیب 10 ± 208 و 3 ± 62 میلی متر مکعب است که بطور معنی داری بیشتر از گروه پنتوباریتال سدیم (8 ± 84 و 2 ± 26 میلی متر مکعب) بود



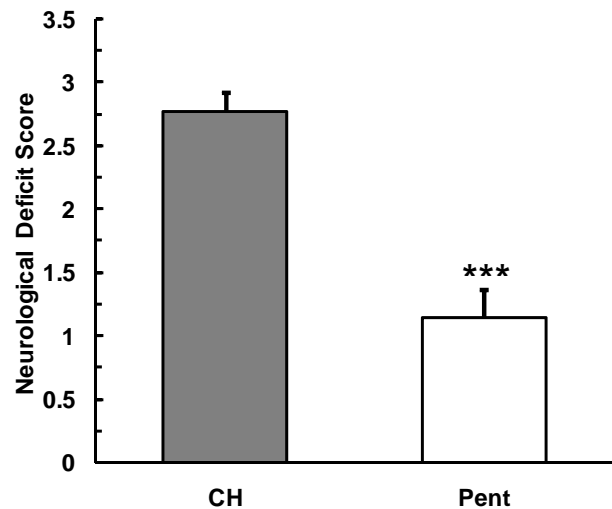
**شکل ۲-** اثر بیهوشی با کلرال هیدرات (CH) و یا پنتوباریتال سدیم (Pent) بر حجم کل ضایعات مغزی را 24 ساعت بعد از ایجاد ایسکمی مغزی را در موش صحرایی نشان می‌دهد. \*p<0.001 vs. CH; mean±SEM

با پنتوباریتال میزان مرگ و میر در مقایسه با گروه کلرال هیدرات کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان میدهد، علت آن ممکن مربوط به کاهش زیاد حجم ضایعه مغزی بوسیله پنتوباریتال باشد.

کلرال هیدرات در دوز بالا (400 mg/kg) باعث ایجاد بیهوشی عمیق در حیوان آزمایشگاهی می‌شود، از آنجا که اثرات ضد دردی خفیفی دارد، لذا بهتر است همراه با یک ضد درد استفاده گردد [۱۱]. در صورت نیاز به بیهوشی طولانی تر از یک ساعت، دوزهای تکمیلی با احتیاط داده شود، چون ممکن است دوز اضافی آن باعث ایست تنفسی و ... گردد [۱]. اگر حیوانی در اثر دریافت دوز بالای داروی بیهوشی و ... دچار مشکلات تنفسی حادی می‌شد از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند. همچنین تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات گاهی ممکن است، منجر به پریتونیت و یا فلج روده گردد [۲۷]. لذا بایستی این موارد نیز در هنگام استفاده از کلرال هیدرات در نظر گرفته شود.

نتایج دیگر این مطالعه نشان داد در گروه پنتوباریتال سدیم فشار خون متوسط شریانی در مقایسه با کلرال هیدرات بطور معنی داری بالاتر بود که با یافته‌های سایر مطالعات مشابهت دارد [۱۸ و ۷]. با توجه به اینکه در طول ایسکمی مغزی سیستم خود تنظیمی جریان خون عمل نکرده و میزان جریان خون تابعی از فشار خون می‌گردد [۲۵]. لذا ممکن است، افزایش فشار خون شریانی در طول ایسکمی مغزی، از طریق بهبود پرفیوژن مغزی باعث کاهش ضایعه مغزی در گروه پنتوباریتال شود. در تایید این نظریه، مطالعات قبلی نشان داده اند، افزایش فشار خون در طول ایسکمی مغزی باعث کاهش حجم ضایعه و ادم مغزی می‌شود [۵ و ۸]. بر عکس کاهش فشار خون باعث بدتر شدن ضایعات ایسکمی می‌گردد [۹]. بنابراین بنظر می‌آید، بخشی از اختلافات مشاهده شده در این مطالعه بین بیهوشی با پنتوباریتال و کلرال هیدرات ممکن است مربوط به اثر متفاوت آنها بر فشارخون باشد.

مکانیسمی که پنتوباریتال سدیم از طریق آن باعث کاهش ضایعات حاصل از سکته مغزی در مطالعه حاضر شده است، دقیقاً روشن نیست. اما برخی از خصوصیات فارماکولوژیکی آن مثل کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، گشاد گندگی عروقی، مسدود کردن کانال کلسیم وابسته به ولتاژ و کاهش نیاز متابولیکی مغز به اکسیژن [۷ و ۲۰]. است توجیه کننده اثرات محافظتی آن در مقابل ایسکمی مغزی باشد.



شکل ۴- اثر بیهوشی با کلرال هیدرات (CH) و یا پنتوباریتال سدیم (Pent) بر نمره اختلالات حرکتی نورولوژیکی را ۲۴ ساعت بعد از ایجاد ایسکمی مغزی در موش صحرائی را نشان میدهد. \*\*\*P<0.001 vs. CH; mean ± SEM

## بحث

هدف اصلی این مطالعه مقایسه اثر دو نوع داروی بیهوشی تزریقی برحجم ضایعات مغزی و اختلالات نورولوژیکی، پارامترهای فیزیولوژیک و میزان مرگ و میر در یک مدل حیوانی ایسکمی مغزی موضعی -موقتی بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد، با وجود اینکه پروتکل همه مراحل آزمایشات دقیقاً مشابه هم بودند ولی حجم ضایعه مغزی در کورتکس، استرایتوم و همینطور میزان اختلالات حرکتی نورولوژیکی در موش‌های بیهوش شده با پنتوباریتال سدیم بطور قابل توجهی کمتر از گروه کلرال هیدرات بود. چنین بنظر می‌آید، پنتوباریتال سدیم یک اثر محافظتی قوی در مقابل ایسکمی مغزی موضعی موقتی دارد. بنابراین بایستی در تحقیقات آزمایشگاهی بخصوص درحوزه ایسکمی مغزی به اثر داروهای بیهوش کننده بکار رفته توجه گردد و نتایج با احتیاط مقایسه و تفسیر شوند. اگرچه تاکنون چنین مطالعه صورت نگرفته است، اما تحقیقات مشابه نشان داده اند، میزان ضایعات مغزی در بیهوشی با پنتوباریتال سدیم بطور قابل ملاحظه‌ای کمتر از موش‌های بیهوشی شده با فنتانیل [۱۶]، و یا هالوتان [۱۸] بوده است، که تا حدودی نتایج بدست آمده در این مطالعه را تایید می‌کند.

میزان مرگ و میر در گروه کلرال هیدرات حدود ۴۰ درصد بود، که مشابه با سایر مطالعات است [۲۷]. در حالیکه در گروه درمان

- [7] Cole DJ, Cross LM, Drummond JC, Patel PM, Thiopentone and methohexital, but not pentobarbitone, reduce early focal cerebral ischemic injury in rats. *Can J Anesth* 48 (2001) 807-814
- [8] Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Patel PM, Marcantonio S, Focal cerebral ischemia in rats effect of phenylephrine-induced hypertension during reperfusion, *J Neurosurg Anesth* 12 (1992) 478-84.
- [9] Kato H, Kogure K, Nakano S, Neuronal damage following repeated brief ischemia in the gerbil. *Brain Res* 479 (1989) 366-370.
- [10] Kirsch JR, Traystman RJ, Hurn PD, Anesthetics and cerebroprotection: experimental aspects. *Int Anesthesiol Clin* 34 (1996) 73-93.
- [11] Lu H, Werner C, Engelhard K, Scholz M, Kochs E, The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg* 87 (1998) 854-858.
- [12] Mariucci G, Tantucci M, Giuditta A, Ambrosini MV, Permanent brain ischemia induces marked increments in hsp72 expression and local protein synthesis in synapses of the ischemic hemisphere. *Neurosci Lett* 415 (2007) 77-80
- [13] Matsuda Y, Ohsaka K, Yamamoto H, Natsume K, Hirabayashi S, Kounoike M, Inoue M, Comparison of newly developed inhalation anesthesia system and intraperitoneal anesthesia on the hemodynamic state in mice. *Biol Pharm Bull* 30 (2007) 1716-2
- [14] McPherson RW, Kirsch JR, Salzman SK, Traystman RJ, Anesthetic management. In: Salzman SK, Faden AI, editors. *The Neurobiology of Central Nervous System Trauma*. New York: Oxford University Press, 1994, p. 328-339.
- [15] Najafipour H, Vakili A, Yeganeh F, Role of nitric oxide and ATP sensitive K channels in regulation of basal blood flow and hypercapnia vasodilatation of cerebral vessels in the rabbit. *Ir J Med Sci* 27 (2002) 22-29.
- [16] Patel PM, Drummond JC, Cole DJ, Induced hypertension during restoration of flow after temporary middle cerebral artery occlusion in the rat: Effect on neuronal injury and edema. *Surg Neurol* 36 (1991) 195-201.
- [17] Saito R, Graf R, Hübel K, Fujita T, Rosner G, Heiss WD, Reduction of infarct volume by halothane: Effect on cerebral blood flow on perifocal spreading depression-like depolarization. *J Cerebr Blood F Met* 17 (1997) 857-64.
- [18] Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, Larson CP, Barbiturate Protection in Acute Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 5

اختلالات حرکتی نورولوژیکی در موش صحرایی که با پنتوباریتال بیهوش شده بودند، بطور معنی داری کمتر از گروه کلرال هیدرات بود. این یافته از این لحاظ اهمیت دارد که کاهش ضایعه اثر خودش را در بهبود اختلالات حرکتی نشان داده است، که تاکید بیشتری بر اثر محافظتی پنتوباریتال در مقابل ایسکمی مغزی موضعی است. علت این تفاوت ممکن است مربوط به میزان کاهش ضایعات مغزی بوسیله پنتوباریتال باشد. در تایید این فرضیه مطالعات قبلی گزارش نمودند در مدل‌های حیوانی لازمه بهبود اختلالات نورولوژیکی کاهش وسیع حجم ضایعه مغزی است [۲۳و۲۴].

بطور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد، داروهای بیهوش کننده‌های می‌توانند اثرات متفاوتی بر میزان ضایعات مغزی و همینطور اختلالات نورولوژیکی در مدل تجربی ایسکمی مغزی داشته باشند، که بایستی در تفسیر و مقایسه نتایج تحقیقات آزمایشگاهی به آن توجه داشت.

## منابع

- [1] Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA, editors. *A Synopsis of Anaesthesia*. Bristol: IOP Publishing, 1987, p. 135-136.
- [2] Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, Lysko PG, Feuerstein GZ, Tumor necrosis factor-alpha a mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke* 28 (1997) 1233-1244.
- [3] Baughman VL, Hoffman WE, Miletich DJ, Neurologic outcome in rats following incomplete cerebral ischemia during halothane, isoflurane or N20. *Anesthesiology* 69 (1988) 192-8.
- [4] Browning JL, Heizer ML, Widmayer MA, Baskin DS, Effects of halothane, alpha-chloralose, and pCO on injury volume and CSF beta-endorphin in focal cerebral ischemia. *Mol Chem Neuropathol* 31 (1997) 29-42.
- [5] Chileuitt L, Leber K, McCalden T, Weinstein PR, Induced hypertension during ischemia reduces infarct area after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *Surg Neurol* 46 (1996) 229-234.
- [6] Choi YB, Kim YI, Lee KS, Kim BS, Kim DJ, Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res* 1019 (2004) 47-54.

- of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 1144 (2007) 186 – 191.
- [24] Vakili A, Khorasani MZ, Effect of aminoguanidine on post-ischemic damage in rodent model of stroke. *Pak J Pharm Sci* 21 (2008) 24-8
- [25] Waltz AG, Effect of blood pressure on blood flow in ischemic and in nonischemic cerebral cortex. The phenomena of autoregulation and luxury perfusion. *Neurology* 18 (1968): 613–621.
- [26] Warner DS, Ludwig IS, Pearlstein R, Brinkhous AD, Halothane reduces focal ischemic injury in the rat when brain temperature is controlled. *Anesthesiology* 82 (1995) 1237-45.
- [27] Zausinger S, Baethmann A, Schmid-Elsaesser R, Anesthetic methods in rats determine outcome after experimental focal cerebral ischemia: mechanical ventilation is required to obtain controlled experimental conditions. *Brain Res Protoc* 9 (2002) 112-21.
- (1974) 1-7.
- [19] Smrcka M, Ogilvy CS, Crow RJ, Maynard KI, Kawamata T, Ames A, Induced hypertension improves regional blood flow and protects against infarction during focal ischemia: time course of changes in blood flow measured by laser Doppler imaging. *Neurosurgery* 42(1998) 617–624.
- [20] Steen PA, Michenfelder JD, Mechanisms of barbiturate protection. *Anesthesiology* 53 (1980) 183–185.
- [21] Ueda Y, Doi T, Nagatomo K, Nakajima A, Protective role of pentobarbital pretreatment for NMDA-R activated lipid peroxidation is derived from the synergistic effect on endogenous anti-oxidant in the hippocampus of rats. *Neurosci Lett* 417 (2007) 46-9.
- [22] Vakili A, Kataoka H, Plesnila N, Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. *J Cerebr Blood F Met* 25 (2005) 1012-1019.
- [23] Vakili A, Zahedi khorasani M, Post-ischemic treatment