مقاله اصیل پژوهشی

تغییرات سطح سرمی نیتریک اکساید در مراحل مختلف ادم مغزی تروماتیک

محمدرضا احصایی[۱]، مجد محسنی بیرجندی[۱]، سید محمود حسینی[۲]، مجید خزاعی[۳]

چکیده

زمینه و هدف: نیتریک اکساید یکی از نوروترانسمیترهای مهمّ مغزی است که نقش بسیار مهمّی در پاتوفیزیولوژی ایسکمی و ادم مغزی دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی نیتریک اکساید در مراحل مختلف ادم مغزی ناشی از تروما و ارتباط آن با سطح هوشیاری و مقیاس اغمای گلاسگو (Glasgow Coma Scale: GCS) انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، بیماران دچار ترومای مغزی که حجم ضایعه فضاگیر موجود در توموگرافی رایانه‌ای مغز آنها کمتر از ۲۵سی‌سی بود، به مدت چهارده روز از نظر بالینی و آزمایشگاهی پیگیری شدند. در تمام روزهای پیگیری، سطح GCS و در روزهای صفر (هنگام مراجعه)، هفتم و چهاردهم، سطح نیتریک اکساید سرم با روش Griess Reagent اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح سرمی نیتریک اکساید در بدو مراجعه به بیمارستان در بیماران با درجات مختلف GCS تفاوت معنی‌داری نداشت (GCS≤۷: ۷/۶۱±۰/۵۱، GCS=۸: ۹/۶۵±۱/۵۲، GCS≥۹: ۸/۵±۰/۹۵ میکرومول در لیتر)؛ همچنین سطح سرمی نیتریک اکساید ارتباط معنی‌داری با سطح GCS در زمان‌های مختلف نشان نداد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد سطح سرمی نیتریک اکساید ارتباط معنی‌داری با سطح هوشیاری در بیماران آسیب تروماتیک مغزی ندارد. مطالعات بیشتر بر روی تغییرات موضعی نیتریک اکساید در مغز و مایع مغزی- نخاعی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: ضربه‌های مغز و جمجمه، آسیب‌های مغز، ادم مغز، نیتریک اکساید، مقیاس اغمای گلاسگو

مراقبت‌های نوین، فصلنامه علمی - پژوهشی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم‌پزشکی بیرجند. ۱۳۹۰؛ ۸ (۲): ۵۲-۵۷

دریافت: ۱۳۸۹/۰۹/۰۵ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۱۲/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۷/۲۴

[۱] دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب و ستون فقرات، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
[۲] استادیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
[۳] نویسنده مسؤول، دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران
آدرس : اصفهان- خیابان هزار جریب- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۳۱۱۷۹۲۲۴۰۷ پست الکترونیکی: khazaei@med.mui.ac.ir:

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

صدمات مغزی ناشی از ضربه، موجب اختلال عملکرد عصبی و در نهایت مرگ ناشی از فرایندهای اولیه و ثانویه می‌شود. فرایندهای اولیه به طور مستقیم به نرون‌ها و آکسون‌ها، عروق خونی و سلول‌های گلیال به طور موضعی یا منتشر آسیب می‌زنند. پاتوفیزیولوژی ایجادشده توسط فرایندهای ثانویه مثل هیپوکسی، هیپوتانسیون، ایسکمی، ادم و افزایش فشار داخل جمجمه موجب تشدید این آسیب می‌شود (۱).

یکی از مشخصات بیماران دچار ترومای مغزی، ادم مغزی است که با سی‌تی‌اسکن‌های روزمره تشخیص داده می‌شود. ارتباط بین ادم مغزی در پاتولوژی‌های مختلف و تأثیر آن در میزان مرگ و میر و ناتوانی بیماران، نقش مهمّ ادم مغزی را در تعیین پیش‌آگهی این فرایند نشان می‌دهد (۲). ادم مغزی سبب افزایش فشار داخل مغزی، اختلال در خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی شده، آسیب مغزی را تشدید می‌نماید (۳)؛ همچنین آسیب آپوپتوتیک نرونی در عرض ساعت‌ها و روزها پس از آسیب تروماتیک مغزی رخ می‌دهد که ناشی از ایسکمی مغزی/هیپوکسی، آسیب سدّ خونی- مغزی و افزایش تنش اکسیداتیو است (۵،۴)

تولید زیاد نیتریک اکساید می‌تواند در آسیب ایسکمی مغزی نقش داشته باشد (۶). نیتریک اکساید از پیش‌ساز ال-آرژینین و توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز سنتز می‌شود. سه ایزوفرم نیتریک اکساید سنتتاز وجود دارد که هر سه ایزوفرم اندوتلیال، نرونی و القایی در مغز وجود دارند (۷).

نیتریک اکساید از جمله میانجی‌های عصبی است که در نرون‌ها تولید می‌شود و در تقویت سیناپسی، حافظه، مرگ سلولی، محافظت سلولی و درد نقش ایفا می‌کند (۸)؛ همچنین در غلظت‌های پایین به عنوان مولکول سیگنالی در فرایندهایی فیزیولوژیک نظیر تنظیم کنترل فشار خون، انتقال عصبی یادگیری و حافظه نقش دارد (۹).

نشان داده شده است که در ناحیه ایسکمی مغز، افزایش تولید نیتریک اکساید در عرض بیست دقیقه ایجاد می‌شود؛ همچنین به دنبال ایسکمی مغزی، افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز رخ می‌دهد (۱۰).

مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی نیتریک اکساید در بیماران دچار آسیب تروماتیک مغزی در روزهای صفر (بدو مراجعه به بیمارستان)، هفتم و چهاردهم و ارتباط آن با سطح هوشیاری و مقیاس اغمای گلاسگو (GCS)[1] این بیماران انجام شد.

روش تحقیق

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، از ابتدای مهرماه تا پایان سال ۱۳۸۷، مصدومین بستری‌شده در بخش ICU بیمارستان شهید کامیاب مشهد که به دلیل تروما به سر دچار افت هوشیاری بودند، انتخاب شدند. در ابتدای مراجعه سطح هوشیاری آنها با استفاده از GCS به طور دقیق تعیین و ثبت گردید. برای همه آنها اسکن اسپیرال جمجمه انجام شد. مصدومین با سطح هوشیاری ۹ یا کمتر و حجم ضایعه فضاگیر موجود در توموگرافی رایانه‌ای کمتر از ۲۵سی‌سی وارد مطالعه شدند.

بیماران روزانه توسط پزشک متخصص اعصاب مورد معاینه بالینی قرار می‌گرفتند؛ سطح هوشیاری آنان تعیین و ثبت می‌گردید و علاوه بر آزمایشات معمول، ۵ میلی‌لیتر خون در روزهای اول، هفتم و چهاردهم بستری به منظور تعیین سطح نیتریک اکساید سرم از ورید بیمار گرفته می‌شد و در مدّت کمتر از یک ساعت به آزمایشگاه ارسال می‌گردید. در آزمایشگاه سرم خون با استفاده از سانتریفوژ جدا و تا زمان آزمایش در یخچال و در دمای ۷۰- درجه نگهداری می‌گردید. بیمارانی که در معاینات بعدی، علت افت هوشیاری آنان مواردی غیر از تروما به سر (از جمله تروما به سایر اندام‌ها، کتواسیدوز دیابتی، مسمومیت دارویی قبل از تروما و ...) بود یا به علل مختلف (از جمله ادم دور چشم، شکستگی فک و ...)، امکان تعیین دقیق سطح هوشیاری آنان وجود نداشت، از مطالعه حذف می‌شدند.

برای اندازه‌گیری سطح سرمی نیتریک اکساید از روش Griess Reagent استفاده شد (۱۱)؛ در این روش سطح سرمی نیتریت (NO_2-) (یکی از متابولیت‌های مهمّ نیتریک اکساید) اندازه‌گیری می‌گردد. ابتدا سرم تهیه‌شده از بیماران در مجاورت با محلول سولفانیلامید[2] قرار گرفت. پس از گذشت زمان

[1] *Glasgow Coma Scale: GCS*

[2] *Promega, USA*

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

انکوباسیون، محلول NED[2] به تمام نمونه‌ها اضافه شد؛ سپس بر اساس رنگ ایجادشده و با استفاده از اسپکتروفتومتر[1] جذب نوری نمونه‌ها با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۲۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید و سطح سرمی نیتریت نمونه‌ها در مقایسه با منحنی استاندارد به دست آمد. تمام آزمایشات در یک روز توسط یک نفر کارشناس آزمایشگاه و در شرایط یکسان انجام شد.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و ضریب همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

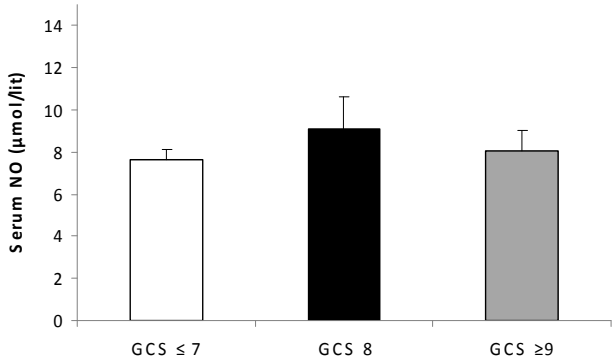
از ۸۷ مصدوم مورد مطالعه طیّ شش ماه، ۶ نفر به علت صدمات ناشی از تروما به ناحیه سر و گردن و عدم امکان تعیین دقیق سطح هوشیاری، ۵ نفر به دلیل کاهش هوشیاری به عللی مانند مولتی تروما، اختلالات متابولیکی و مسمومیت با دارو پیش از وقوع سانحه و ۴ نفر به دلایل دیگر از جمله انتقال به سایر بیمارستان‌ها از مطالعه حذف شدند و تجزیه و تحلیل نهایی بر روی ۷۲ نفر انجام شد؛ از این تعداد، ۲۶ نفر (۳۶/۱٪) GCS کمتر از ۷، ۲۶ نفر (۳۶/۱٪) GCS ۸ و ۲۰ نفر (۲۷/۸٪) GCS ۹ داشتند. در بدو مراجعه بیماران به بخش فوریت‌ها و نیز ۷ و ۱۴ روز بعد از تروما، تفاوتی در میانگین سطح سرمی نیتریک اکساید در بیماران با سطح هوشیاری مختلف مشاهده نشد.

میانگین سطح سرمی نیتریک اکساید در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از تروما تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۱ و ۲). ضریب همبستگی پیرسون نیز همبستگی معنی‌داری بین سطح سرمی نیتریک اکساید با سطح هوشیاری در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از تروما (به ترتیب ۰/۲۷، ۰/۱۶و ۰/۳۷) نشان نداد.

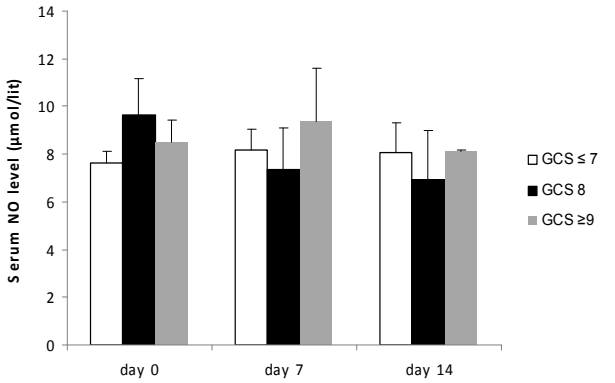
نمودار ۱ نتایج سطح سرمی نیتریک اکساید در هنگام مراجعه بیماران در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. اگرچه سطح سرمی نیتریک اکساید در بدو مراجعه بیماران به بخش فوریت‌ها در گروه‌های با GCS بالاتر، کمی بیشتر بود اما تفاوت معنی‌داری از نظر آماری نشان نداد (P>۰/۰۵). بررسی تغییرات سطح سرمی نیتریک اکساید در روزهای هفتم و چهاردهم نشان داد که تغییر معنی‌داری در سطح سرمی نیتریک اکساید ایجاد نشده است (نمودار ۲). بررسی ارتباط سطح سرمی نیتریک اکساید با GCS نشان داد ارتباط معنی‌داری بین این دو، هنگام مراجعه بیماران با ضربه مغزی وجود ندارد (ضریب همبستگی: ۰/۲۶۹)؛ همچنین در طول مطالعه پس از ۷ تا ۱۴ روز درمان، رابطه معنی‌داری بین سطح سرمی نیتریک اکساید و GCS وجود نداشت (ضریب همبستگی به ترتیب ۰/۱۵۶ و ۰/۳۷۳).

بحث

ادم مغزی یک عارضه اصلی و تهدیدکننده حیات ناشی از بسیاری از اختلالات مغزی و از جمله صدمات تروماتیک مغز می‌باشد. نقش عناصر مختلف در روندهای ادم مغزی وازوژنیک و سیتوتوکسیک موضوع تحقیقات بی‌شماری است که هدف آن کنترل روند آسیب ثانویه است.



نمودار ۱- سطح سرمی نیتریک اکساید در بدو مراجعه بیماران به بیمارستان



نمودار ۲- تغییرات سطح سرمی نیتریک اکساید پس از ۷ و ۱۴ روز

[1] *Secomam, France*

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

از نظر فیزیوپاتولوژی، آسیب تروماتیک مغزی شباهت زیادی به سکته مغزی دارد؛ زیرا در هر دو بیماری هیپوکسی، آسیب سدّ خونی- مغزی، التهاب، ادم، دژنراسیون نرونی و آسیب‌های نورولوژیک مشاهده می‌گردد (۱۲،۶،۵).

نیتریک اکساید نقش بسیار مهمّی در پاتوفیزیولوژی ایسکمی و ادم مغزی دارد؛ همچنین یکی از مدیاتورهای تولیدشده در مغز است که به دلیل نقش در نفوذپذیری عروقی و ایجاد ادم مغزی از اهمیت بسزایی برخوردار است (۱۳،۷).

نشان داده شده است که دهنده‌های نیتریک اکساید نه تنها سلول‌های اندوتلیال را از آسیب اکسیداتیو و التهاب حفظ می‌کنند (۱۴) بلکه آسیب ایسکمی- خون‌رسانی مجدّد را کاهش می‌دهند (۱۵)؛ همچنین به دنبال ایسکمی مغزی، افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز رخ می‌دهد و منجر به افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود (۱۶،۱۰). پس از گذشت مدّت زمانی از آسیب مغزی شکل القایی نیتریک اکساید سنتتاز می‌تواند به عنوان مسؤول سنتز نیتریک اکساید باشد (۱۶).

بر اساس نتایج این مطالعه، رابطه‌ای بین سطح نیتریک اکساید سرم و سطح هوشیاری مشاهده نشد. با توجه به این که سطح سرمی نیتریک اکساید بیماران، هنگام سلامت آنان (قبل از آسیب مغزی) در دسترس نبود، در این خصوص که آیا آسیب تروماتیک مغزی توانسته تغییری در سطح سرمی نیتریک اکساید ایجاد کند یا خیر، نمی‌توان قضاوت نمود؛ اما نتایج تحقیق نشان داد سطح سرمی نیتریک اکساید در گروه‌های با درجات مختلف GCS تفاوتی ندارد؛ همچنین ارتباطی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدّت آسیب تروماتیک مغزی مشاهده نگردید. برخی مطالعات به اهمیت نیتریک اکساید در پاتوفیزیولوژی آسیب‌های مختلف مغزی اشاره داشته‌اند (۱۷،۸،۷). در یک مدل تجربی نشان داده شده که آسیب نرون‌های حرکتی سبب افزایش آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و افزایش مرگ سلولی شده است (۱۸).

آسیب طناب نخاعی و التهاب موجب افزایش نفوذپذیری سدّ خونی- مغزی به ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی و نیز افزایش میزان سوپراکسید می‌شود که این خود می‌تواند با از بین بردن نیتریک اکساید، مانع افزایش سطح سرمی آن شود (۷). یکی دیگر از دلایل عدم افزایش و عدم ارتباط سطح سرمی نیتریک اکساید با شدّت آسیب مغزی می‌تواند ناشی از این باشد که تغییرات نیتریک اکساید به صورت موضعی در مغز ایجاد می‌شود تا سیستمیک و شاید تغییرات سطح نیتریک اکساید در مایع مغزی- نخاعی بهتر بتواند این ارتباط را تأیید یا رد نماید؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد موضوع این تحقیق با تعداد نمونه بیشتر، در زمان‌های مختلف و در مایع مغزی- نخاعی و بافتی انجام گردد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد سطح سرمی نیتریک اکساید ارتباط معنی‌داری با سطح هوشیاری در بیماران آسیب تروماتیک مغزی ندارد. مطالعات بیشتر بر روی تغییرات موضعی نیتریک اکساید در مغز و مایع مغزی- نخاعی ضروری است.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Marshall LF. Head injury: recent past, present, and future. Neurosurgery. 2000; 47 (3): 546-61.

2- Kaal EC, Vlug AS, Versleijen MW, Kuilman M, Joosten EA, Bar PR. Chronic mitochondrial inhibition induces selective motoneuron death in vitro: a new model for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurochem. 2000; 74 (3): 1158-65.

3- Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. Neuroscience. 2004; 129 (4): 1021-29.

4- Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. Mt Sinai J Med. 2009; 76 (2): 97-104.

5- Khan M, Im YB, Shunmugavel A, Gilg AG, Dhindsa RK, Singh AK, et al. Administration of S-nitrosoglutathione after traumatic brain injury protects the neurovascular unit and reduces secondary injury in a rat model of controlled cortical impact. J Neuroinflammation. 2009; 6: 32.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

6- Calapai G, Marciano MC, Corica F, Allegra A, Parisi A, Frisina N, et al. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation. Eur J Pharmacol. 2000; 401 (3): 349-56.

7- Murphy S, Gibson CL. Nitric oxide, ischaemia and brain inflammation. Biochem Soc Trans. 2007; 35 (Pt 5): 1133-37.

8- Bishop A, Anderson JE. NO signaling in the CNS: from the physiological to the pathological. Toxicology. 2005; 208 (2): 193-205.

9- Son H, Hawkins RD, Martin K, Kiebler M, Huang PL, Fishman MC, et al. Long-term potentiation is reduced in mice that are doubly mutant in endothelial and neuronal nitric oxide synthase. Cell. 1996; 87 (6): 1015-23.

10- Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. Free Radic Res. 1999; 31 (6): 577-96.

11- Nematbakhsh M, Khazaei M. The effect of estrogen on serum nitric oxide concentrations in normotensive and DOCA Salt hypertensive ovariectomized rats. Clin Chim Acta. 2004; 344 (1-2): 53-57.

12- Coles JP. Regional ischemia after head injury. Curr Opin Crit Care. 2004; 10 (2): 120-25.

13- Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. Circulation. 1998; 97 (1): 99-107.

14- Prasad R, Giri S, Nath N, Singh I, Singh AK. GSNO attenuates EAE disease by S-nitrosylation-mediated modulation of endothelial-monocyte interactions. Glia. 2007; 55 (1): 65-77.

15- Khan M, Sekhon B, Giri S, Jatana M, Gilg AG, Ayasolla K, et al. S-Nitrosoglutathione reduces inflammation and protects brain against focal cerebral ischemia in a rat model of experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2005; 25 (2): 177-92.

16- Iadecola C, Ross ME. Molecular pathology of cerebral ischemia: delayed gene expression and strategies for neuroprotection. Ann N Y Acad Sci. 1997; 835: 203-17.

17- Cassina P, Peluffo H, Pehar M, Martinez-Palma L, Ressia A, Beckman JS, et al. Peroxynitrite triggers a phenotypic transformation in spinal cord astrocytes that induces motor neuron apoptosis. J Neurosci Res. 2002; 67 (1): 21-29.

18- Novikov L, Novikova L, Kellerth JO. Brain-derived neurotrophic factor promotes survival and blocks nitric oxide synthase expression in adult rat spinal motoneurons after ventral root avulsion. Neurosci Lett. 1995; 200 (1): 45-48.

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]

Abstract *Original Article*

Changes of serum nitric oxide concentration in different stages of traumatic brain edema

M.R. Ehsaei[1], M. Mohseni Birjandi[1], S.M. Hosseini[2], M. Khazaei[3]

Background and Aim: Nitric Oxide (NO) is one of the most important neurotransmitters in the brain which has a key role in brain edema and ischemia pathophysiology. The aim of this study was to determine the serum NO concentration in traumatic brain injury and its relation with Glascow Coma Scale (GCS) and consciousness level.

Materials and Methods: In this analytic-descriptive study, patients with traumatic brain injury who had a mass volume in CT scan less than 25mm were assessed. GCS was measured during the study (14 days) and serum NO level was measured on days 0, 7 and 14 using Griess reagent method. Data were analyzed by one-way variance analysis and Pearson correlation coefficient ($P<0.05$).

Results: Results showed that there was no significant difference in serum NO concentration in different GCS scores (GCS≤7:7.61±0.51, GCS=8: 9.65±1.52, GCS≥9:8.5±0.95 μmol/lit). Also, serum NO level had no significant correlation with GCS score.

Conclusion: It seems that serum NO concentration has no correlation with GCS score in traumatic brain injury. More studies on local brain NO changes in brain and CSF are needed.

Key Words: Blood-brain barrier, Brain injuries, Edema, Nitric Oxide synthase type II, Glasgow Coma Scale

Modern Care, Scientific Quarterly of Birjand Nursing and Midwifery Faculty. 2011; 8 (2): 52-57

Received: November 26, 2010 Last Revised: February 28, 2011 Accepted: October 16, 2011

[1] *Associate Professor, Department of Neurosurgury, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*
[2] *Assistant Professor, Neurosceince Research Center & Departement of Physiology, Mashahd University of Medical Sciences,Mashhad, Iran*
[3] *Corresponding Author, Associate Professor, Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*
khazaei@med.mui.ac.ir

[Downloaded from mcj.bums.ac.ir on 2026-11-02]