

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه پیام نور تهران

دانشکده علوم پایه

مرکز تهران شرق

پایان نامه برای دریافت مدرک کارشناسی ارشد

رشته علوم جانوری

گروه زیست شناسی

**بررسی اثر اریتروپوئیتین روی اختلالات ایجاد شده در**

**یادگیری و حافظه موش‌های صحرایی به دنبال انسداد**

**مجرای صفراوی**

فاطمه سادات خالقی میرحسینی

**استاد راهنما:**

جناب آقای دکتر محمد شعبانی

**مشاور:**

سرکار خانم فرشته شامحمدی

**اردیبهشت ماه ۱۳۹۳**

## گواهی اصالت، نشر و حقوق مادی و معنوی اثر

اینجانب فاطمه سادات خالقی میرحسینی دانشجوی ورودی سال ۱۳۹۰ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی می‌نمایم چنانچه در پایان نامه خود از فکر، ایده و نوشته دیگری بهره گرفته‌ام با نقل قول مستقیم یا غیر مستقیم منبع و ماخذ آن را نیز در جای مناسب ذکر کرده‌ام. بدیهی است مسئولیت تمامی مطالبی که نقل قول دیگران نباشد بر عهده خویش می‌دانم و جوابگوی آن خواهم بود.

دانشجو تایید می‌نماید که مطالب مندرج در این پایان نامه نتیجه تحقیقات خودش می‌باشد و در صورت استفاده از نتایج دیگران مرجع آن را ذکر نموده است.

فاطمه سادات خالقی میرحسینی

۱۳۹۳/۲/۲۰

اینجانب فاطمه سادات خالقی میرحسینی دانشجوی ورودی سال ۱۳۹۰ مقطع کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گواهی می‌نمایم چنانچه بر اساس مطالب پایان نامه خود اقدام به انتشار مقاله، کتاب، و ... نمایم ضمن مطلع نمودن استاد راهنما، با نظر ایشان نسبت به نشر مقاله، کتاب، و ... و به صورت مشترک و با ذکر نام استاد راهنما مبادرت نمایم.

فاطمه سادات خالقی میرحسینی

۱۳۹۳/۲/۲۰

کلیه حقوق مادی مترتب از نتایج مطالعات، آزمایشات و نوآوری ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه پیام نور می‌باشد.

اردیبهشت ماه ۹۳

## چکیده

انسفالوپاتی کبدی یک پیامد جدی سیروز کبدی است. اختلالات شناختی بدنبال انسفالوپاتی کبدی در مطالعات بالینی و حیوانی نشان داده شده است. اثرات چندین عامل درمانی بالقوه برای کاهش علائم شناختی در مدل‌های حیوانی سیروز کبدی استفاده شده است. در مطالعه حاضر، اثر احتمالی اریتروپوئیتین به عنوان یک عامل محافظتی قوی در اختلالات شناختی ناشی از سیروز کبدی مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش‌ها :

تعدادی موش صحرائی نر از نژاد ویستار (g ۲۰۰-۱۸۰) با عمل جراحی، مجرای صفراوی مشترک آنها مسدود شد (BDL). تجویز اریتروپوئیتین (۵۰۰۰ IU/kg, i.p., هر سه روز) دو هفته بعد از عمل جراحی آغاز شد و به مدت ۲۸ روز به طول انجامید. به منظور بررسی عملکرد شناختی حیوانات مازآبی و یادگیری احترازی غیرفعال مورد استفاده قرار گرفتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنوای یکطرفه و آنوای با اندازه گیری مکرر استفاده شد. از نظر آماری، سطح معنی داری در محدوده  $P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج :

سطح آنزیم‌های کبدی و بیلی روبین موش‌های BDL افزایش یافته بود. یادگیری فضایی موش‌های BDL در آزمایش مازآبی در مقایسه با سه گروه دیگر اختلال قابل توجهی در متغیرهای زمان و فاصله رسیدن به سکو نشان داد ( $P < 0/01$ ). تجویز اریتروپوئیتین این اختلالات را کاهش داد. تفاوت معنی داری بین گروه‌های شم، شم تحت درمان با اریتروپوئیتین و BDL تحت درمان با اریتروپوئیتین مشاهده نشد. تغییر قابل توجهی در میان چهار گروه در سرعت شنا وجود نداشت. در آزمون حافظه، موش‌های BDL زمان کمتری را در ربع دایره هدف نسبت به سه گروه دیگر گذراندند ( $P < 0/05$ ). و تجویز اریتروپوئیتین این اثر BDL را معکوس کرد. تفاوت معنی داری بین چهار گروه در تعداد

ورود به ربع هدف وجود نداشت ( $P < 0/05$ ). تغییر قابل توجهی در تعداد شوک های دریافت شده در میان چهارگروه مورد مطالعه مشاهده نشد ( $P < 0/05$ ).

اختلال در یادگیری احترازی در موش های BDL نسبت به سه گروه دیگر مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). تجویز اریتروپوئیتین باعث کاهش این اختلال شد. همچنین مدت زمان ماندن در محفظه تاریک در گروه BDL نسبت به سه گروه دیگر افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). اریتروپوئیتین اثر BDL را روی یادگیری احترازی غیر فعال کاهش داد.

نتیجه گیری:

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اریتروپوئیتین احتمالاً می تواند به عنوان یک عامل بالقوه نقش محافظت نورونی در درمان بیماران مبتلا به سیروز کبدی که اختلالات ذهنی نشان می دهند ارائه داشته باشد. اگر چه مطالعات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم های دقیق نیاز است اما خواص محافظت نورونی اریتروپوئیتین در مقابل اختلالات BDL در مطالعه حاضر نشان داده شد.

کلید واژه ها : بستن مجرای صفراوی مشترک، محافظت نورونی، انسفالوپاتی کبدی، اریتروپوئیتین

خداوندا به ما توفیق تلاش در شکست، صبر در نومیدی، رفتن بی همراه، جهاد بی سلاح، کار بی پاداش، فداکاری در سکوت، دین بی دنیا، مذهب بی عوام، عظمت بی نام، خدمت بی نان، ایمان بی ریا، خوبی بی نمود، گستاخی بی خامی، مناعت بی غرور، عشق بی هوس، تنهایی در انبوه جمعیت و دوست داشتن بی آنکه دوستت بدارند، را عنایت بفرما.

تقدیم به:

آستان حقیقت

وآنان که وصالش را می جویند

وآنان که در آغوشش کشیده‌اند

وآنان که خود، عین حقیقت اند

سپاس نامه

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند، و سلام و درود بر محمد و خاندان پاک او طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان و امدار وجودشان است، و نفرین پیوسته بر دشمنان ایشان تا روز رستاخیز...

از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می کند و سلامت امانت‌هایی را که به دستش سپرده‌اند تضمین، بر حسب وظیفه و از باب "من لم یشکر المنعم من الخلقین لم یشکر الله عز وجل":

از پدر و مادر عزیزم این دو معلم بزرگوارم که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت‌هایم گذشته‌اند و در تمام عرصه‌های زندگی یار و یاور بی چشم داشت برای من بوده‌اند.

از خواهرم یگانه شاگرد مکتب مادری، مکتب چشمه‌های جوشان محبت و لبخندهای پر مهر زندگی که وجودش شادی بخش و صفایش مایه آرامش من است.

از برادرانم که همواره در طول تحصیل تکیه گاه من در مواجهه با مشکلات و وجودشان مایه دلگرمی من است.

از استاد با کمالات و شایسته جناب آقای دکتر محمد شعبانی که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی از هیچ کمکی در این عرصه دریغ نمودند و زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

از استاد گرامی سرکار خانم فرشته شامحمدی به عنوان استاد مشاور که همواره مرا راهنمایی کردند.

و از استاد محترم و گرامی سرکار خانم دکتر سیما نصری که زحمت داوری این پایان نامه را متقبل شدند کمال تشکر و قدر دانی را دارم.



## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه .....
۴	الف)اهداف .....
۴	ب) فرضیه‌ها و سوالات پژوهش .....
۴	پ) متغیرها .....
۵	فصل اول: کلیات، مبانی و پیشینه .....
۶	۱-۱- تاریخچه سیروز و آنسفالوپاتی کبدی .....
۶	۱-۲- تعریف آنسفالوپاتی .....
۷	۱-۳- انواع آنسفالوپاتی کبدی .....
۷	۱-۴- نوروتوکسوسیستی و آنسفالوپاتی کبدی .....
۸	۱-۴-۱- انواع نوروترانسیمترهای موثر بر آنسفالوپاتی کبدی .....
۹	۱-۴-۲- گلوتامین و آنسفالوپاتی .....
۱۰	۱-۴-۳- آستروسیت‌ها و نقش آنها در تولید و بازجذب میانجی‌های عصبی .....
۱۱	۱-۴-۴- التهاب عصبی و آستروسیت‌ها .....
۱۲	۱-۴-۵- نوروتوکسوسیستی و مخچه .....
۱۳	بخش دوم: حافظه و یادگیری .....
۱۳	الف- حافظه و یادگیری .....

- ۱-۲-۱- تاریخچه یادگیری و حافظه ..... ۱۳
- ۲-۲-۱- تعریف یادگیری و حافظه ..... ۱۳
- ۳-۲-۱- انواع یادگیری ..... ۱۴
- ۱-۳-۲-۱- یادگیری پیچیده ..... ۱۴
- ۲-۳-۲-۱- یادگیری تکوینی ..... ۱۴
- ۳-۳-۲-۱- یادگیری غیر ارتباطی ..... ۱۴
- ۴-۳-۲-۱- یادگیری ارتباطی ..... ۱۵
- ۱-۴-۳-۲-۱- یادگیری شرطی کلاسیک ..... ۱۵
- ۲-۴-۳-۲-۱- شرطی شدن عامل ..... ۱۶
- ۱-۲-۴-۳-۲-۱- یادگیری احترازی غیرفعال ..... ۱۷
- ۴-۲-۱- حافظه ..... ۱۸
- ۵-۲-۱- انواع حافظه ..... ۱۸
- ۱-۵-۲-۱- حافظه حسی ..... ۱۸
- ۲-۵-۲-۱- حافظه کوتاه مدت ..... ۱۸
- ۳-۵-۲-۱- حافظه دراز مدت ..... ۱۹
- ۶-۲-۱- هیپوکمپ ..... ۱۹
- بخش سوم: معرفی اریتروپویتین ..... ۲۱
- ۱-۳-۱- مروری بر مطالعات گذشته درباره اریتروپویتین ..... ۲۱
- ۲-۳-۱- مشخصات اریتروپویتین ..... ۲۱

- ۳-۳-۱- خواص مختلف اریتروپوییتین و جایگاه ساخت آن در بدن ..... ۲۲
- ۵-۳-۱- رستورهای اریتروپوییتین ..... ۲۳
- ۵-۳-۱- اریتروپوییتین و بیماریهای نورودژنراتیو ..... ۲۵
- ۶-۳-۱- اریتروپوییتین و التهاب ..... ۲۵
- ۷-۳-۱- اریتروپوییتین و سیروز کبدی ..... ۲۶
- ۸-۳-۱- اریتروپوییتین و تاثیر آن بر حافظه فضایی ..... ۲۸
- فصل دوم: مواد و روش ها ..... ۳۰
- روش تحقیق ..... ۳۱
- ۱-۲- مواد، وسایل و حیوانات مورد نیاز در این پژوهش به شرح زیر می باشند ..... ۳۲
- ۱-۱-۲- مواد، وسایل و دستگاه ها ..... ۳۱
- ۲-۱-۲- حیوانات ..... ۳۲
- ۳-۱-۲- داروهای مورد نیاز ..... ۳۲
- ۲-۲- روش کار ..... ۳۳
- ۱-۲-۲- بستن مجرای صفراوی مشترک (BDL) و ایجاد سیروز کبدی ..... ۳۳
- ۲-۲-۲- تجویز اریتروپوییتین و نرمال سالین ..... ۳۳
- ۳-۲: بررسی آزمون های مورد استفاده برای مطالعات حافظه ..... ۳۴
- ۱-۳-۲- وسایل مورد نیاز جهت بررسی یادگیری احترازی غیر فعال ..... ۳۴
- ۱-۲-۳-۲- نحوه ی آزمون سازش، اکتساب و به خاطر آوری (یادگیری احترازی غیر فعال) ..... ۳۴

- ۲-۲-۳-۲- متغیرهای آزمون یادگیری احترازی غیرفعال. .... ۳۶
- ۲-۳-۲- وسایل مورد نیاز جهت بررسی حافظه فضایی ..... ۳۷
- ۲-۲-۳-۲- نحوه ی آزمایش یادگیری و حافظه فضایی ..... ۳۷
- ۲-۲-۳-۲- متغیرهای آزمون ماز آبی موریس ..... ۳۹
- ۲-۴- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها ..... ۴۰
- فصل سوم: یافته‌ها ..... ۴۱
- یافته‌ها ..... ۴۲
- ۳-۱- تاثیر آنسفالوپاتی کبدی بر عملکرد حافظه و یادگیری در گروه‌های مورد آزمایش و بررسی اثر حفاظت نورونی اریتروپویتین ..... ۴۲
- ۳-۱-۱- متغیر در آزمون شاتل باکس ..... ۴۲
- ۳-۲- جهت ارزیابی تاثیر حفاظت نورونی اریتروپویتین بر حافظه فضایی موش صحرائی به دنبال انسداد مجرای صفراوی، نتایج در قالب دو فاکتور مورد بررسی قرار گرفت ..... ۴۵
- ۳-۲-۱- بررسی روند یادگیری گروه‌های مختلف ..... ۴۶
- ۳-۱-۲-۱- بررسی پارامتر مسافت پیموده شده برای یافتن سکوی هدف ..... ۴۶
- ۳-۲-۱-۲- بررسی پارامتر مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف ..... ۴۷
- ۳-۲-۲- تست فراخوانی حافظه یا آزمون پروب ..... ۴۸
- ۳-۲-۲-۱- بررسی پارامتر سرعت شنا تا یافتن سکوی هدف ..... ۴۹
- ۳-۲-۲-۲- بررسی پارامتر درصد مسافت پیموده شده در ربع دایره هدف ..... ۴۹

۳-۲-۲-۳- بررسی درصد زمانی حضور در ربع دایره هدف	۵۰
۳-۲-۲-۴- بررسی پارامتر تعداد دفعات ورود به ربع دایره هدف	۵۱
فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری	۵۲
۴-۱- بحث	۵۳
۴-۲- نتیجه گیری	۵۷
۴-۳- پیشنهادات	۵۸
منابع	۵۹

#### فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱: نقش شماتیک آستروسیت‌ها	۱۱
شکل ۱-۲: وسایل آزمون شاتل باکس	۳۶
شکل ۲-۲: وسایل آزمون شاتل باکس	۳۷
شکل ۳-۲: موش روی سکوی مخفی	۳۹
شکل ۴-۲: نرم افزار رد یاب	۴۰

#### فهرست نمودارها

نمودار ۱-۳: مقایسه پارامتر تعداد دفعات ورود به قسمت تاریک یا تعداد دریافت شوک در هر گروه جهت یادگیری احترازی در آزمون شاتل باکس	۴۳
نمودار ۲-۳: مقایسه اثر انسداد مجای صفراوی و اثر حفاظت نورونی اریتروپوئیتین در بررسی مدت زمان تاخیر باکس	۴۴

- نمودار ۳-۳: مقایسه پارامتر مدت زمان ماندن در اتاق تاریک در گروه‌های مورد مطالعه در آزمون شاتل باکس ..... ۴۵
- نمودار ۴-۳: مقایسه میزان مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۴۷
- نمودار ۵-۳: مقایسه مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۴۸
- نمودار ۶-۳: مقایسه پارامتر سرعت شنا تا یافتن سکوی هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۴۹
- نمودار ۷-۳: مقایسه درصد مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۵۰
- نمودار ۸-۳: مقایسه بررسی درصد زمانی حضور در ربع دایره هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۵۱
- نمودار ۹-۳: مقایسه بررسی پارامتر تعداد دفعات ورود به ربع دایره هدف در گروه‌های مورد مطالعه ..... ۵۱

آنسفالوپاتی کبدی (HE)<sup>1</sup> یک اختلال نوروسایکولوژیک است که در بیماران دارای نارسایی حاد یا مزمن کبد دیده می‌شود (Hazell and Butterworth 1999; Leke, de Oliveira et al. 2012). این اختلال بر اساس منشاء یا علت بیماری به سه شکل عمده وجود دارد: آنسفالوپاتی کبدی نوع A با نارسایی کبدی حاد همراه است، نوع B با بای پاس ورید پورت-سیستمیک همراه است و معمولاً بیماری‌های هپاتوسلولار داخلی را به دنبال آن نمی‌توان مشاهده کرد، در حالیکه نوع C با سیروز و افزایش فشار ورید پورت-سیستمیک همراه است (Albrecht and Jones 1999; Leke, de Oliveira et al. 2012).

آنسفالوپاتی کبدی نوع C شایعترین نوع از انواع آنسفالوپاتی کبدی می‌باشد. سیروز کبدی همانند انواع دیگر بیماری‌های کبدی حاد یا مزمن یکی از مهمترین مشکلات کلینیکی در دنیا می‌باشد. درمان این بیماری علاوه بر پر هزینه بودن با مرگ و میر بالا همراه است، در سراسر جهان هر ساله بیش از ۹۵۰۰۰۰ نفر در اثر بیماری‌های کبدی می‌میرند (Petersen 2008).

تظاهرات کلینیکی آنسفالوپاتی کبدی از تغییرات روانی و حرکتی نامحسوس در مراحل اولیه تا کوما عمیق را شامل می‌شود. همچنان که بیماری پیشرفت می‌کند عملکرد حرکتی و توانایی‌های ذهنی دچار اختلال می‌شود و بیماران دچار نقایصی در توجه، انگیزش، یادگیری، حافظه و شناخت می‌شوند و انجام حرکت، درک بینایی و توانایی ساختارهای دخیل در بینائی نیز آسیب می‌بینند (Méndez, Méndez-López et al. 2011). این تغییرات کیفیت زندگی را در بیماران تحت تاثیر قرار می‌دهند و توانائی‌شان برای انجام کار و فعالیت روز مره زندگی از قبیل رانندگی کردن را با افزایش خطر و بروز سوانح همراه می‌سازند (Monfort, Cauli et al. 2009). بنابراین آزمایشات حیوانی برای درک اختلال عملکرد رفتاری و مغزی ضروری به نظر می‌رسد. تغییرات نورولوژیکی در HE در نتیجه نارسایی شدید عملکرد کبد به وجود می‌آیند. نارسایی کبدی باعث می‌شود سم زدایی آمونیموم و مواد سمی دیگر مختل شود، بنابراین این مواد سمی وارد مغز می‌شوند و عملکرد آن را تغییر می‌دهند. هایپر آمونمیا را بعنوان عامل اصلی مشارکت کننده در تغییرات مغزی و نورولوژیکی

در HE ناشی از بیماری کبدی حاد و مزمن در نظر می‌گیرند (Butterworth 2002; Monfort, 2009). در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در مدیریت مشکلات بیماران سیروزی اتفاق افتاده است. این پیشرفت‌ها در اثر درک بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری حاصل شده و پژوهشگران با توجه به پیشرفت‌های نوروساینس در مطالعه پاتوژنیز بیماری، انطباق بهتر تظاهرات بیماری، ابزارهای تشخیصی جدید و ارائه درمان‌های قابل دسترس شامل تغذیه و پیوند کبد، روی آنالیز مجدد متابولیسم آمونیوم متمرکز شده‌اند. نتیجه مطالعات نورولوژیکال، نمونه برداری‌ها و بررسی‌های نورو شیمیایی آشکار ساخت که آمونیوم نقش عمده ای در بروز بیماری دارد، اگرچه نظریه واحدی وجود ندارد. مکانیسم‌های مولکولی مسمومیت با آمونیوم بخصوص از دو جنبه مهم هستند، که در درجه اول افزایش آمونیوم با اختلالاتی در متابولیسم نوروترانسمیترها همراه است و در مرحله بعد به علت استرس‌های اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با آمونیوم می‌تواند باعث ایجاد نوروتوکسیسیتی شود (Butterworth 2002; Shawcross and Jalan 2005).

با توجه به اینکه هایپر آمونیا باعث نورو توکسیسیتی می‌شود و در مدل انسداد مجرای صفراوی (BDL) نیز که بهترین مدل برای آنسفالوپاتی کبدی نوع C می‌باشد، هایپر آمونیا متوسط دیده می‌شود، بنابراین به نظر می‌رسد انسداد مجرای صفراوی درجاتی از نوروتوکسیسیتی را به همراه خواهد داشت.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که آمونیوم با تغییر متابولیسم نوروترانسمیترها و القاء نوروتوکسیسیتی نقش عمده‌ای در بروز بیماری HE دارد. در موش‌های سیروتیک سطح نوروترانسمیترهای گابا، گلوتامات، استیل کولین، سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین و متابولیت‌های حاصل از این نوروترانسمیترها در نواحی مختلف مغز (مخچه، هیپوکمپ، و...) بررسی شده است (Kawai, 2012). هایپر آمونیا یا BDL باعث القای فعال شدن شدید میکروگلیاها در مخچه، هیپوکمپ و برخی نواحی دیگر مغز می‌شود، اما دلایل حساسیت بیشتر این نواحی مغز نسبت به نواحی دیگر روشن نیست. دلایل انتخابی عمل کردن این نواحی به خوبی شناخته نشده است، اما نکته کلیدی این است که در نواحی خاص، انواع متفاوتی از پروتئین‌های اختصاصی وجود دارند. برای مثال الگوی گیرنده‌های NMDA و GABA در مخچه و قشر مغز بسیار متفاوت است در



نتیجه شکل‌های متفاوتی از این گیرنده‌ها با خصوصیات و مکانیسم‌های بسیار متفاوت بیان می‌شوند تا در برابر محرک‌های یکسان پاسخ‌ها بر اساس ناحیه خاص متفاوت باشند ( Braak, Tredici et al. 2003; Van Raamsdonk, Warby et al. 2007). نتایج تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که انسداد مجرای صفراوی و به تبع آن سیروز کبدی با مشکلاتی در مغز و به خصوص با نورو توکسیسیتی نورون‌های منجه و هیپوکمپ همراه است و قادر است سطح نوروترانسمیترهای مغزی را تغییر دهد و به دنبال آن باعث اختلالاتی در فعالیت‌های شناختی و حافظه و یادگیری شود. اریتروپوئیتین (EPO) بدلیل نقش شناخته شده آن در تکامل گلبول‌های قرمز ابتدا هموپوئیتین نامیده می‌شد. مطالعات اولیه نشان داد تزریق پلاسمای حیوانی که دچار خونریزی شده است به حیوان سالم منجر به افزایش تعداد گلبول‌های قرمز نابالغ در حیوان سالم می‌شود. مطالعات بعدی منجر به شناسایی هورمون EPO شد و در سال ۱۹۸۵ جداسازی و خصوصیات ژنی cDNA هورمون EPO انسانی مشخص و EPO برای مصارف کلینیکی سنتز شد. مطالعات اخیر نشان داده است که افزایش سطح EPO در زمان کودکی با افزایش تکامل ذهنی رابطه دارد بنابراین پیشنهاد گردیده این هورمون در تکامل شناختی انسان‌ها نقش دارد (Bierer, Peceny et al. 2006). مهمترین جایگاه ترشح هورمون کلیه‌ها هستند که در حین نارسایی حاد کلیوی، EPO ممکن است نقش محافظتی برای نفرون‌ها داشته باشد.

نقش حفاظتی اریتروپوئیتین در انواع آتاکسی‌ها و اختلالات منجه‌ای در برخی از مطالعات اخیر نشان داده شده است. با توجه به اینکه یکی از مشکلات همراه با بیماری سیروز کبدی و انسداد مجرای صفراوی توکسیسیتی نورون‌های مغزی و به خصوص سمیت نورون‌های هیپوکمپ و به دنبال آن مشکلات شناختی ناشی از آن است و از طرف دیگر اثر حفاظتی اریتروپوئیتین در نورو توکسیسیتی‌های مختلف مشخص شده است، اما هنوز هیچ مطالعه‌ای به بررسی نقش حفاظتی این هورمون در مقابل نورو توکسیسیتی ناشی از انسداد مجرای صفراوی نپرداخته است، بدین سبب در این مطالعه ما قصد داریم تا ضمن بررسی تغییرات رفتاری ایجاد شده در مدل حیوانی آنسفالوپاتی به بررسی نقش حفاظتی احتمالی هورمون اریتروپوئیتین در آنسفالوپاتی ناشی از انسداد مجرای صفراوی

به خصوص تاثیر آن بر روی یادگیری و حافظه با استفاده از آزمون‌های ماز آبی موریس و حافظه احترازی غیر فعال پردازیم.

#### الف) اهداف

- بررسی پارامترهای تعیین کننده نقص احتمالی ایجاد شده حافظه رت‌ها با استفاده از آزمون‌های ماز آبی موریس و شاتل باکس در گروه‌های مختلف.

- بررسی نقش حفاظتی اریتروپوئیتین در مقابل انسفالوپاتی ناشی از انسداد مجرای صفراوی با توجه به بررسی اختلالات حافظه.

#### ب) فرضیه‌ها و سوالات پژوهش

- آیا انسداد مجرای صفراوی باعث اختلال در حافظه رت‌ها می‌شود؟

- آیا اریتروپوئیتین نقش حفاظتی در اختلالات حافظه در مقابل انسفالوپاتی ناشی از انسداد مجرای صفراوی دارد؟

#### پ) متغیرها

در این مطالعه در بخش بررسی میزان یادگیری و حافظه موش‌های صحرایی از آزمون‌های سازش، اکتساب و به خاطر آوری (یادگیری احترازی غیر فعال) و ماز آبی موریس استفاده شد. متغیرهای مورد بررسی در این آزمون‌ها شامل موارد زیر بودند.

- زمان تاخیر در ترک بخش روشن و ورود به قسمت تاریک

- تعداد دفعات ورود به قسمت تاریک

- زمان ماندن در ناحیه تاریک

- مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده تا یافتن سکوی آشکار

# فصل اول

کلیات، مبانی و پیشینه

## بخش اول - آنسفالوپاتی

### ۱-۱- تاریخچه سیروز و آنسفالوپاتی

کبد ارگان مرکزی در متابولیسم و سم زدایی است. بیماری کبدی به هر گونه شرایطی اطلاق می شود که منجر به القای آسیب یا التهاب در بافت کبد شده و عملکرد کبد را متاثر نماید. این بیماری ها به دو دسته عمده حاد و مزمن تقسیم می شوند (AZARNIA and GHASEMI). سیروز کبدی همانند انواع دیگر بیماری های کبدی حاد یا مزمن یکی از مهمترین مشکلات کلینیکی در دنیا می باشد. درمان این بیماری علاوه بر پر هزینه بودن با مرگ و میر بالا همراه است، در سراسر جهان هر ساله بیش از ۹۵۰۰۰۰ نفر در اثر بیماری های کبدی می میرند (Petersen 2003). سیروز اصطلاحی پزشکی است که برای توصیف تخریب تدریجی کبد در نتیجه وارد آمدن آسیب مزمن به این اندام به کار می رود. سیروز کبدی در واقع مرحله پایانی و غیرقابل برگشت تعدادی از بیماری های مزمن کبدی است که غالباً بدون هرگونه علامت مشهود در بیمار فعال شده، سپس با گسترش پروسه فیروز کبدی موجب نارسایی شدید عملکرد کبدی می شود و در صورت عدم پیشگیری به مرگ می انجامد (FALAH HOSSEINI, JAMSHIDI et al. 2005).

آنسفالوپاتی کبدی نوعی عارضه جدی بیماری مزمن کبدی است که به صورت تغییر در وضعیت جسمی و عملکرد شناختی تعریف می شود که در حضور نارسایی کبدی روی می دهد (Lindor, Gershwin et al. 2009).

### ۲-۱- تعریف آنسفالوپاتی

آنسفالوپاتی کبدی<sup>۱</sup> یک اختلال نوروسایکولوژیک است که در بیماران دارای نارسایی حاد یا مزمن کبد دیده می شود (Hazell and Butterworth 1999; Leke, de Oliveira et al. 2012). آنسفالوپاتی کبدی به نظر می رسد که با فرآورده های سمی حاصل از باکتری های روده ای همچون آمونیوم، مرکاپتان ها و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه و فنول ها در ارتباط باشد. این فرآورده ها توسط ورید پورت به کبد برده می شود و در آنجا اغلب آن ها به طور طبیعی متابولیزه شده یا به سرعت دفع

---

1- Hepatic encephalopathy