Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 3
Pages: 234-243
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
Original Article

The Effect of Hypoxia Induction at Parturition on Hyperthermia Seizure Severity, Cognition, and Motor Coordination in Rats

Afsaneh Sedighrad [1], Zohreh Ghotbeddin [2*], Lotfollah Khajehpour [1]

[1] Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
[2] Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

[*]**Corresponding author: Zohreh Ghotbeddin**, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. **Email**: z.ghotbeddin@scu.ac.ir

Received: 26 April 2024 **Revised:** 26 June 2024 **Accepted:** 26 June 2024

Abstract

Background and Aim: Hypoxia is a common stressor during childbirth, while hyperthermia-induced seizures are prevalent in infancy and childhood. This study aims to investigate the impact of hypoxia induction at parturition on the severity of hyperthermia seizures, as well as cognition and motor coordination in rats.

Methods: In this experimental study, 28 male Wistar rats were utilized. Four groups (7 rats each) included: control, hyperthermia (15 minutes of exposure to hot air at 41°C), hypoxia (7% oxygen and 93% nitrogen for 1 hour), and hypoxia combined with hyperthermia. We evaluated the number of tonic-clonic seizures and seizure threshold. Behavioral assessments in adult male offspring were conducted using new object recognition, open field, rotarod, inverted grid, and parallel bar tests.

Results: In the hyperthermia + hypoxia group, the number of tonic-clonic seizures increased while the seizure threshold decreased ($P < 0.05$). Cognition in adult rats from the hypoxia + hyperthermia group was significantly impaired compared to the control group ($P < 0.001$). The distance traveled, and speed in the open field ($P<0.01$), and balance on the rotarod rod ($P<0.001$) were significantly reduced in the hypoxia + hyperthermia group compared to controls. In the inverted grid and parallel bar tests, the duration of balance maintenance was considerably shorter in the hyperthermia + hypoxia group compared to controls ($P < 0.01$).

Conclusion: The findings of this study indicate that hypoxia at parturition leads to increased seizure activity in hyperthermic rats and results in behavioral disturbances in adulthood.

Keywords: Hypoxia, Hyperthermia, Seizure Activity, Motor Coordination, Rat

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۳
صفحات: ۲۴۳-۲۳۴
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
اصیل پژوهشی

تاثیر اعمال هیپوکسی در لحظه زایمان بر شدت تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، شناخت و هماهنگی حرکتی در موش صحرایی

افسانه صدیق راد [۱]، زهره قطب الدین [۲*]، لطف اله خواجه پور [۲]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۷ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۴/۶

چکیده

زمینه و هدف: از آنجایی که هیپوکسی یکی از شایع‌ترین استرس‌های لحظه زایمان است و تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، رایج‌ترین تشنج در دوران نوزادی و کودکی هستند، هدف از مطالعه حاضر تعیین اثر اعمال هیپوکسی در لحظه زایمان بر شدت تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، شناخت و هماهنگی حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، از ۲۸ موش نر نژاد ویستار استفاده شد. گروه‌های آزمایشی (هر گروه ۷ موش) شامل کنترل، هایپرترمیا (۱۵ دقیقه در معرض هوای گرم ۴۱ C)، هیپوکسی (۷ ٪ اکسیژن و ۹۳ ٪ نیتروژن به‌مدت ۱ ساعت)، هیپوکسی+هایپرترمیا بودند. تعداد تشنج‌های تونیک‌کلونیک و آستانه تشنج، ارزیابی شدند. از آزمون‌های تشخیص شیء جدید، جعبه باز، روتارود، توری معکوس و بار موازی نیز برای ارزیابی رفتار در زاده‌های نر بالغ استفاده شد.

یافته‌ها: تعداد تشنج‌های تونیک‌کلونیک و آستانه تشنج در موش‌های گروه هایپرترمیا +هیپوکسی نسبت به گروه کنترل، به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری یافت ($P<۰/۰۵$). شناخت در موش‌های بالغ گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه کنترل ($P<۰/۰۰۱$)، کاهش معنی دار داشت. مسافت و سرعت طی شده در جعبه باز ($P<۰/۰۱$)، و حفظ تعادل بر میله روتارود ($P<۰/۰۰۱$)، در گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت. در آزمون‌های توری معکوس و میله موازی نیز مدت زمان حفظ تعادل در گروه هایپرترمیا+هیپوکسی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: طبق یافته های مطالعه حاضر، هیپوکسی لحظه زایمان، باعث افزایش فعالیت تشنجی در موش‌های گروه هایپرترمیا و اختلال رفتاری در سن بلوغ گردید.

کلیدواژه‌ها: هیپوکسی، هایپرترمیا، فعالیت تشنجی، هماهنگی حرکتی، موش صحرایی

*نویسنده مسئول: **زهره قطب الدین.** پست الکترونیک: z.ghotbeddin@scu.ac.ir
آدرس: گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

مقدمه

یکی از شایع‌ترین استرس‌های بالینی در دوران بارداری یا لحظه زایمان، کاهش اکسیژن خون است که عامل اصلی آسیب مغزی در نوزادان به‌حساب می‌آید [۱]. کاهش سطح اکسیژن خون منجر به هیپوکسی می‌شود و هیپوکسی قبل از تولد می‌تواند منجر به تغییرات چشمگیری در رشد جنین و خصوصیات رفتاری بعد از تولد نظیر یادگیری و حافظه گردد [۲]. یکی دیگر از عوارض هیپوکسی، محدودیت رشد جنینی (FGR یا Fetal Growth Restriction) است که احتمال مرگ‌ومیر نوزادان را افزایش می‌دهد، همچنین احتمال ابتلا به بیماری‌هایی نظیر اختلال حافظه و یادگیری و سایر اختلالات رفتاری را افزایش می‌دهد [۳]. هیپوکسی و کاهش رسیدن اکسیژن به مغز یکی از علل مهم تحریک‌پذیری و بروز تشنج است [۴]. افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها همراه با بروز تشنج‌های خودبه‌خودی در مراحل بعدی زندگی است. اختلالات حرکتی و حافظه یکی از مهم‌ترین عوارض تشنج است [۵]. به دنبال گسترش امواج تشنجی بخش‌های مختلف مغز به‌ویژه مناطقی که حرکت و تعادل را کنترل می‌کنند، نظیر قشر حرکتی و مخچه، درگیر می‌شوند و مراحل مختلف تشنج در رفتار حیوان بروز می‌کند که فاز انتهایی آن تشنج تونیک-کلونیک است [۶]. تشنج‌های ناشی از تب (Febrile Seizure: FS) یکی از شایع‌ترین نوع تشنج در نوزادان و کودکان است و تقریباً ۳ تا ۵ درصد جمعیت کودکان را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد [۷]. تشنج‌های طولانی‌مدت ناشی از تب، اثرات ماندگاری بر مغز درحال رشد دارد. به‌طوری که مشخص شده که تشنج‌های ناشی از تب می‌تواند باعث تغییر ساختار نورون‌های هیپوکمپ و آمیگدال شود [۸]. همچنین تشنج‌های ناشی از تب با اختلال در تعادل تحریک/مهار سیناپس‌های مغزی، باعث اختلال در عملکرد نورون‌ها می‌شود. در حقیقت، تغییر فعالیت مدار نورونی هیپوکمپ در موش‌های نابالغ درگیر تشنج‌های ناشی از تب، مشخص شده است [۹].

تشنج‌های ناشی از هیپوکسی باعث افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها و طولانی شدن مدت‌زمان امواج تخلیه متعاقب می‌شود. این افزایش تحریک‌پذیری دائمی است و در هیپوکامپ موش‌های بالغ نیز دیده می‌شود و می‌تواند منجر به تغییر فعالیت و انعطاف‌پذیری سیناپسی گردد [۱۰]. انعطاف‌پذیری سیناپسی، پدیده فیزیولوژیکی مهمی است که در پردازش اطلاعات و ذخیره آن در مغز نقش دارد و تغییر فعالیت و انعطاف‌پذیری سیناپسی به دنبال هیپوکسی یا سایر مدل‌های ایجادکننده تشنج می‌تواند منجر به اختلال حافظه شود [۱۱]. شدت اختلال حافظه که به‌عنوان یکی از عوارض مهم تشنج مطرح است بستگی به کانون تشنج دارد. تست‌های نوروسایکولوژی نیز نشان می‌دهد که اغلب مبتلایان به تشنج لوب گیجگاهی، از اختلال حافظه و کاهش تمرکز رنج می‌برند. این مشکل حافظه می‌تواند ناشی از تغییر عملکرد یا پاتولوژی بعد از تشنج باشد [۱۲].

تشنج‌های ناشی از تب و هایپرترمیا، رایج‌ترین نوع تشنج در نوزادان و کودکان است و با اختلال در بالانس تحریک/مهار نورون‌های مغزی، باعث تغییر فعالیت مدار نورونی و افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها می‌شود. با این حال، ارتباط بین هیپوکسی لحظه زایمان و اثر آن بر بروز تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا در سنین پایین و اختلالات رفتاری متعاقب آن در سنین بالاتر در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده است، لذا هدف از تحقیق حاضر تعیین اثر اعمال هیپوکسی در لحظه زایمان بر فعالیت تشنجی ناشی از هایپرترمیا، شناخت و هماهنگی حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از ۲۸ موش صحرایی نژاد ویستار تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای نگهداری ۲۲±۲°C استفاده شد. همه حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. در ابتدا ۲ موش باردار در هر گروه آماده و در شرایط استاندارد آزمایشگاه نگه‌داری شدند. هر موش بر اساس گروه‌های مورد آزمایش در قفسی مستقل دسته‌بندی و نگه‌داری شد. آزمایش‌ها در زمان روشنایی، بین ساعت ۸ صبح الی ۴ بعد از ظهر به منظور جلوگیری از تأثیر ریتم شبانه روزی حیوان بر آزمایش ها انجام گرفت. حیوانات یک ساعت قبل از شروع آزمون به آزمایشگاه منتقل می‌شدند تا به شرایط آزمایشگاه عادت کنند.

پس از زایمان، زاده‌ها به ۴ گروه (تعداد ۷ سر در هر گروه) تقسیم شدند. ۱) گروه کنترل: نوزادان این گروه در تمامی ۲۱ روز پس از تولد، در کنار مادر خود نگهداری شدند و تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند. ۲) گروه القاکننده تب با هایپرترمیا: نوزادان این گروه در دهمین روز پس از تولد خود به مدت ۱۵ دقیقه در باکسی قرار گرفتند که دمای آن به‌تدریج با استفاده از هوای گرم به حدود ۴۱ درجه سانتیگراد می‌رسید. ۳) گروه هیپوکسی: حیوانات این گروه در نزدیکی زایمان به مدت ۱ ساعت در باکس هیپوکسی با شدت ۷ ٪ اکسیژن و ۹۳٪ نیتروژن قرار گرفتند و زاده‌های آنها در تمام دوران شیردهی در کنار مادر خود نگهداری شدند. ۴) گروه هیپوکسی+هایپرترمیا: موش‌های این گروه با پروتکلی مشابه گروه هیپوکسی، در لحظه زایمان تحت اثر هیپوکسی قرار داده شدند. سپس زاده‌های آنها در دهمین روز پس از تولد با پروتکلی مشابه گروه هایپرترمیا، تحت‌تأثیر دمای بالا قرار گرفتند.

روش ایجاد تشنج: در روز ۱۰ یا ۱۱ پس از زایمان (PND10-11)، زاده‌ها در باکسی از جنس پلکسی‌گلاس قرار گرفتند. این باکس دارای دریچه‌های ورود و خروج هوا بود. دما با استفاده از جریان تنظیم شده هوای نسبتاً گرم، با هدف دمای مرکزی تقریباً ۴۱ درجه سانتی‌گراد (مانند تب بالا) افزایش یافت. دمای مرکزی به طور مرتب در فواصل ۲ دقیقه‌ای با کمک دماسنج اندازه‌گیری شد. هایپرترمی به مدت ۱۵ دقیقه ایجاد گردید. برای

بررسی شدت تشنج‌های ناشی از تب، دو پارامتر آستانه تشنج و تعداد تشنج‌های تونیک – کلونیک برای هر حیوان یادداشت شد.

از تمام گروه‌ها، در سن بلوغ آزمون‌های رفتاری گرفته شد. آزمون‌های رفتاری شامل آزمون تشخیص شیئی جدید برای سنجش حافظه، آزمون جعبه باز برای سنجش فعالیت حرکتی، آزمون روتارود، میله موازی و توری معکوس برای سنجش تعادل و هماهنگی حرکتی بود.

آزمون تشخیص شیئ جدید: این آزمون با بهره‌گیری از تمایل ذاتی جوندگان به جست‌وجوی بیشتر شیء جدید نسبت به شیء قدیمی که قبلاً طی دوره‌ای با آن آشنا شده‌اند، انجام گرفت و جهت بررسی تغییرات حافظه شناختی استفاده شد. در این آزمون، از اتاقک روبازی شبیه جعبه باز استفاده گردید. این اتاقک با ابعاد ۵۰×۵۰×۵۰ سانتی‌متر بود. یک دوربین در بالای اتاقک و ضبط کننده ویدئویی برای نظارت و ثبت رفتار حیوان مورداستفاده قرار گرفت. اشیا مورداستفاده از جنس پلاستیک و مقاوم به تخریب بودند. نکته مهم این بود که شی توسط حیوان قابل‌حمل نباشد. این روش در طی سه مرحله خوگیری، آموزش و آزمون در محیطی آرام با مقدار نور ثابت انجام گردید. در مرحله خوگیری، هر موش برای اولین‌بار در اتاقک خالی و بدون شیء در فضای عملیاتی قرار گرفت و به او اجازه داده شد به مدت ۱۰ دقیقه آزادانه محوطه درون اتاقک را بررسی کند. در مرحله آموزش که ۲۴ ساعت بعد از مرحله اول صورت گرفت، دو شی کاملاً یکسان (مکعب) در اتاقک به فاصله ۵ سانتی‌متر از دیوار قرار داده و به موش فرصت داده شد تا به مدت ۱۰ دقیقه به بررسی اشیا بپردازد. در روز آزمون یعنی ۲۴ ساعت بعد از آشنایی با دو شی یکسان، یکی از اشیا توسط شی جدید (استوانه) جایگزین گردید. اشیا در مکان‌های مشابه قرار گرفتند، سپس هر موش به مدت ۱۰ دقیقه در اتاقک قرار گرفت و هر شی را جست‌وجو کرد. از شاخص‌های میانگین کسر تشخیصی یا Discrimination ratio (نسبت زمان جست‌وجوی شی جدید به کل زمان جست‌وجوی هر دو شیء) و امتیاز اختلاف زمان یا Difference score (اختلاف میان زمان اشیاء جدید و قدیم) برای سنجش داده‌ها استفاده گردید [۱۳].

آزمون جعبه باز برای سنجش فعالیت حرکتی

تجهیزات این آزمایش شامل یک صفحه چهارگوش ساخته شده از چوب سیاه بود که کف آن با خطوطی به ۲۵ مربع تقسیم گردیده بود. هر موش در مرکز صفحه قرار داده شد و فعالیت آن برای ۱۰ دقیقه ثبت گردید. پارامترهای کل مسافت جا به جا شده و سرعت حرکت، ثبت و مورد بررسی قرار گرفت [۱۴].

آزمون های روتارود، توری معکوس و بار موازی برای سنجش هماهنگی حرکتی و تعادل

آزمون روتارود: برای بررسی فعالیت‌های تعادلی و قدرت هماهنگی حرکتی بین اندام ها از دستگاه روتارود استفاده شد. برای ارزیابی تعادل توسط این دستگاه، حیوان روی میله افقی چرخنده در حال چرخش که سرعت آن از ۵ به ۴۵ دور در دقیقه در مدت ۳۰۰ ثانیه افزایش داده می‌شد، قرار گرفت و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله برای هر حیوان ثبت شد. ابتدا به هر حیوان دو بار فرصت برای عادت کردن و تطابق با دستگاه داده شد و سپس سه بار دیگر حیوان روی دستگاه قرار گرفت و میانگین زمان به دست آمده محاسبه شد [۱۴].

آزمون توری معکوس: این آزمون با هدف هماهنگی حرکتی، بررسی نقص سیستم حسی–حرکتی و تعادل در جوندگان استفاده می‌شود. یک توری به شکل مربع با قطر حدود ۴۰ سانتی‌متر با مربع‌های توری دارای قطر ۱ سانتی‌متری که در کناره‌های آن از چوب با قطر ۴ سانتی‌متر احاطه شده، این دستگاه را تشکیل می‌دهد. برای این منظور، موش‌ها در مرکز یک توری مربعی قرار گرفتند. سپس توری بلافاصله واژگون شد و در فاصله ۵۰ سانتی‌متری بالای سطح زمین نگه داشته شد و زمان افتادن موش‌ها از توری ثبت گردید. این آزمایش برای هر موش ۳ بار انجام شد و در نهایت میانگین این زمان‌ها (ثانیه) ثبت گردید. حداکثر زمان آزمون ۱۲۰ ثانیه بود و مدت زمان استقامت حیوان اندازه‌گیری شد. نحوه امتیازدهی مطابق جدول–۱ بود [۱۵].

جدول–۱. نحوه امتیاز دهی در آزمون توری معکوس

زمان (ثانیه)	**امتیاز**
۱–۱۰	۱
۱۱–۲۵	۲
۲۶–۶۰	۳
۶۱–۹۰	۴
۹۰–۱۲۰	۵

آزمون بار موازی: این دستگاه از دو میله موازی به طول ۱ متر و قطر ۴ میلی‌متر که در فاصله ۳۰ میلی‌متری از هم قرار دارند، تشکیل شده است. دو میله موازی به‌وسیله دو نگهدارنده چوبی به ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر از کف دستگاه بالا نگاه‌داشته می‌شدند. در صورتی که مدت‌زمان ایستایی موش بر روی میله‌ها کمتر از ۵ ثانیه بود و سقوط می‌کرد، آزمون تکرار می‌شد، همچنین حداکثر زمان آزمون نیز ۱۲۰ ثانیه بود [۱۶].

محاسبات آماری

یافته‌ها به‌صورت میانگین±خطای معیار (Mean±SEM) ارائه شدند. محاسبات آماری و رسم نمودارها با استفاده از برنامه آماری GraphPad Prism 9 با درنظرگرفتن سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ انجام شد. ابتدا نرمالیتی داده ها بررسی گردید و درصورت نرمال بودن، از آزمون ANOVA یک طرفه و آزمون متعاقب Tukey استفاده شد. برای مقایسه نتایج تعداد تشنج‌های تونیک–کلونیک و آستانه تشنج بین دو گروه هیپوکسی+هایپرترمیا و گروه‌هایپرترمیا، از آزمون Unpaired T-test استفاده شد.

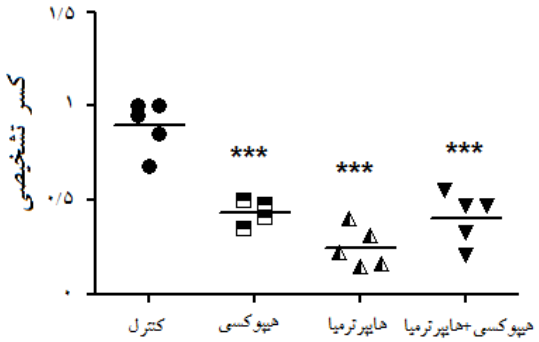
ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی ثبت شده در کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز رعایت گردید. این تحقیق دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز به شماره EE/1400.2.24.64241/scu.ac.ir است.

نتایج

مقایسه میانگین حافظه و شناخت در گروه‌ها با آزمون تشخیص شیئی جدید

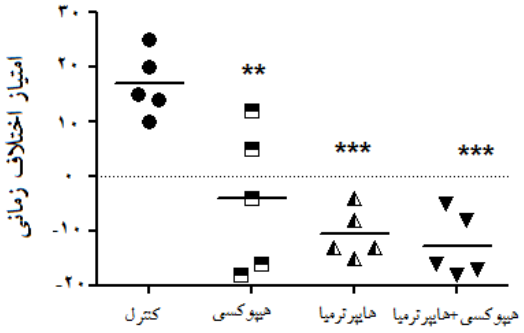
تشخیص شیء جدید با اندازه‌گیری زمان بیشتر در اطراف شیء جدید نسبت به شیء قدیم مشخص می‌شود که در این حالت Difference score معمولاً مثبت و Discrimination ratio بالای ۰/۵ است. طبق نتایج تحقیق حاضر، نسبت مدت زمان گذرانده شده در اطراف شیء جدید به زمان کل جستوجو در اطراف هر دو شیء، در بیشتر موش‌های گروه هیپوکسی و گروه هیپوکسی+هایپرترمیا به جز یک مورد در هر گروه، زیر ۰/۵ و در تمام موش‌های گروه کنترل بالای ۰/۵ بود. این شاخص در موش‌های گروه هایپرترمیا زیر ۰/۵ به دست آمد که بیان‌گر کاهش معنی‌دار حافظه تشخیصی در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل بود و موش های گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل زمان کمتری را در اطراف شیء جدید گذراندند (P< ۰/۰۰۰۱) (نمودار ۱).



نمودار-۱. مقایسه میانگین کسر تشخیصی بین گروه‌ها در آزمون تشخیص شی جدید.

آنالیز آماری با آزمون ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی انجام شد. *** تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل را در سطح (P<۰/۰۰۱) نشان می‌دهد (n=۷).

همان‌طور که در شکل ۲ آمده است، میانگین اختلاف زمانی بین اشیای جدید و قدیم در بیشتر موش‌های گروه هیپوکسی زیر صفر (P<۰/۰۱) و به مقادیر منفی نزدیک‌تر بود. در حالی‌که در گروه‌های کنترل بالای صفر و مثبت ارزیابی شدند و در گروه القاکننده تب با هایپرترمیا (P<۰/۰۰۰۱) و گروه هیپوکسی+ هایپرترمیا (P<۰/۰۰۰۱) همه مقادیر منفی بودند. اختلاف معنی‌داری در اختلاف زمانی جستوجوی شیء جدید و قدیم بین همه گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل ثبت شد (شکل ۲).



نمودار-۲. مقایسه میانگین امتیاز اختلاف زمان بین گروه‌ها در آزمون تشخیص شی جدید.

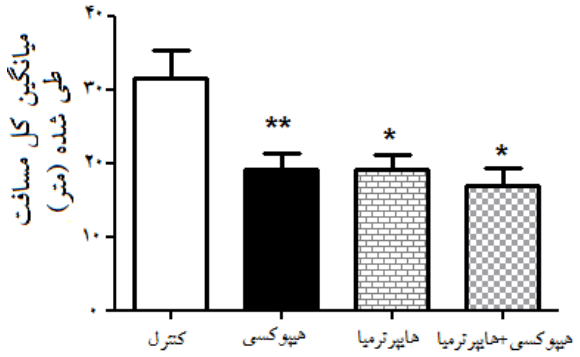
آنالیز آماری با آزمون ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی انجام شد. ** و *** به ترتیب تفاوت معنی‌دار درسطح (P< ۰/۰۱) و (P<۰/۰۰۰۱) را نسبت به گروه کنترل نشان می دهند (n=۷).

نتایج حرکت

در این بخش میزان کل جابه‌جایی و سرعت حرکت به عنوان شاخص‌های فعالیت حرکتی در آزمون جعبه باز بررسی شدند.

نتایج میانگین کل مسافت طی شده

نتایج آزمون جعبه باز بیان‌گر کاهش معنی‌دار میانگین کل مسافت طی‌شده در گروه هیپوکسی نسبت به گروه‌های کنترل (P<۰/۰۱) بود؛ همچنین در گروه القاکننده تب با هایپرترمیا و گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نیزکاهش معنی‌دار در میزان کل جابه‌جایی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۵) (شکل ۳).

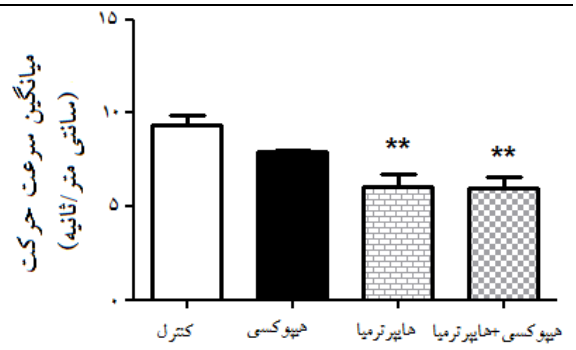


نمودار-۳. مقایسه میانگین کل مسافت طی شده (برحسب متر) در آزمون جعبه باز با آنالیز ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی.

** نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه هیپوکسی نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱) و * تفاوت معنی‌دار بین گروه های القا کننده تب با هایپرترمیا و گروه هیپوکسی+هایپرترمیا با گروه کنترل را نشان می دهد (P<۰/۰۵). (n=۷).

نتایج میانگین سرعت حرکت

میانگین سرعت حرکت نیز در گروه هیپوکسی نسبت به گروه‌های کنترل معنی‌دار نبود ولی در گروه‌های هیپوکسی+ هایپرترمیا و گروه القاکننده تب با هایپرترمیا (P<۰/۰۱) کاهش معنی‌داری گزارش شد (نمودار ۴).

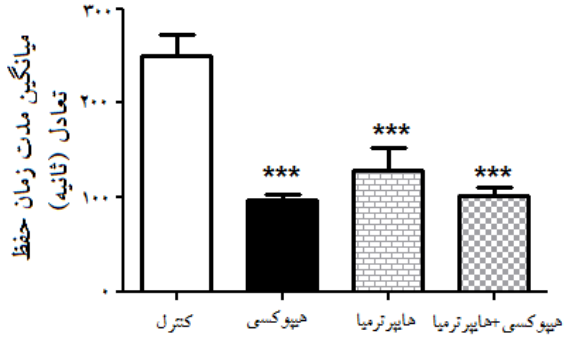


نمودار-۴. مقایسه میانگین سرعت حرکت (برحسب سانتی‌متر بر ثانیه) در آزمون جعبه باز با آنالیز ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی.

** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه هیپوکسی+هایپرترمیا و گروه هایپرترمیا نسبت به گروه کنترل است (P< ۰/۰۱). داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار است (n=۷).

آزمون روتارود

نتایج آزمون حفظ تعادل بر روی میله چرخان روتارود نشان می‌دهد که میانگین مدت زمان ماندن بر روی میله چرخان روتارود و حفظ تعادل در موش‌های همه گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت (p<۰/۰۰۱) (شکل ۵).

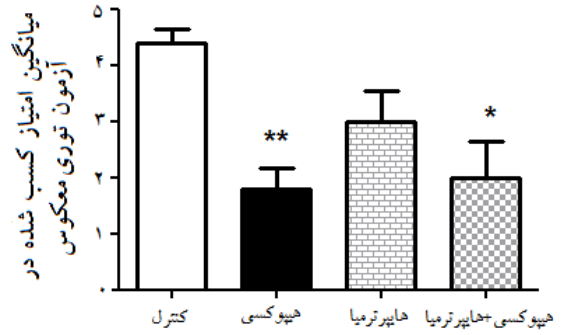


نمودار-۵. مقایسه میانگین مدت زمان باقی‌ماندن بر روی میله چرخان (برحسب ثانیه) روتارود و حفظ تعادل با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی.

*** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه های مداخله نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۰۱) است. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار است (n=۷).

نتایج آزمون توری معکوس

شکل-۶ نشان‌دهنده میزان حفظ استقامت، تعادل و قدرت عضلانی در گروه‌های مختلف آزمایشی است. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که زمان حفظ تعادل و استقامت در گروه های آزمایشی کمتر از گروه کنترل بود و امتیاز کمتری دریافت کردند. این اختلاف در گروه هایپوکسی و گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه کنترل به ترتیب در سطح (P<۰/۰۱) و (P<۰/۰۵) معنی‌دار بود (شکل ۶).

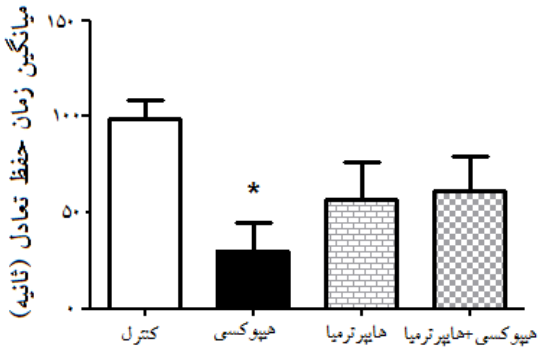


نمودار-۶. مقایسه میانگین امتیاز کسب شده برای حفظ تعادل در آزمون توری معکوس با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی.

** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه هایپوکسی نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱) است. * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه هایپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۵) است. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار است(n=۷).

آزمون بار موازی

آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که مدت زمان حفظ تعادل و مسافت طی شده بر میله‌های موازی در گروه هیپوکسی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت (P<۰/۰۵) (نمودار ۷).

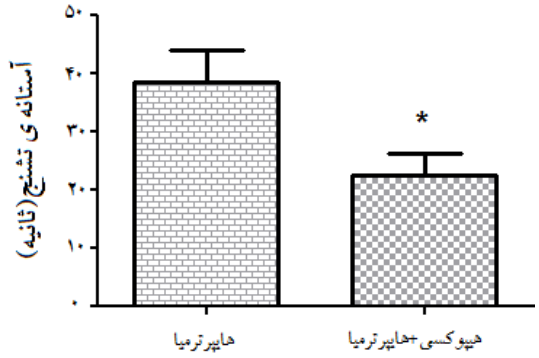


نمودار-۷. مقایسه میانگین زمان حفظ تعادل در آزمون بار موازی بین گروه‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک طرفه و پس آزمون توکی.

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه هیپوکسی نسبت به گروه کنترل است (P<۰/۰۵). داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار است (n=۷).

نتایج فعالیت تشنجی

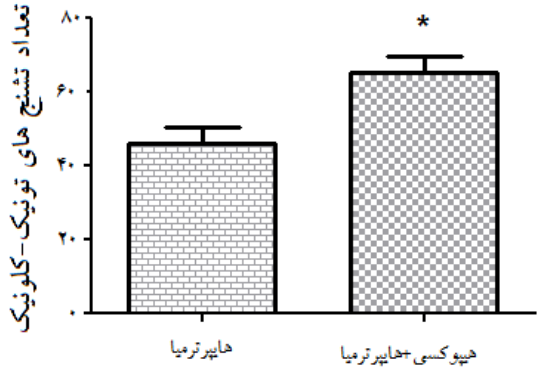
به منظور بررسی اثر هایپوکسی بر فعالیت تشنجی ناشی از هایپرترمیا، آستانه و تعداد تشنج‌ها در گروه هایپرترمیا و گروهی که قبل از قرار گرفتن در جعبه هایپرترمیا، در معرض هیپوکسی لحظه تولد قرار گرفته بودند، بررسی شد و نتایج با آزمون Unpaired t test مورد ارزیابی قرار گرفت. آستانه تشنج یعنی فاصله زمانی بین اعمال هیپوکسی و شروع اولین تشنج، در گروه هیپوکسی+ هایپرترمیا نسبت به گروه هایپرترمیا به تنهایی کاهش معنی داری داشت (P<۰/۰۵) (نمودار ۸).



نمودار-۸. مقایسه میانگین مدت زمان لازم برای شروع اولین فعالیت تشنجی (آستانه تشنج) بین گروه هایپرترمیا و هیپوکسی+هایپرترمیا با استفاده از آزمون T مستقل.

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه هیپوکسی+هایپرترمیا و هایپرترمیا به تنهایی است (P<۰/۰۵). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار است (n=۷).

همراه با کاهش آستانه تشنج، تعداد تشنج‌های تونیک‌کلونیک در گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه هایپرترمیا افزایش معنی‌داری یافت (P< ۰/۰۵) (نمودار ۹).



نمودار-۹. مقایسه میانگین تعداد تشنج‌های تونیک-کلونیک در گروه هیپوکسی+هایپرترمیا نسبت به گروه هایپرترمیا با استفاده از آزمون T مستقل. * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح معنی‌داری (P< ۰/۰۵) است. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار است (n=۷).

بحث

در مطالعه حاضر اثر هایپرترمیا دوران نوزادی بر فعالیت تشنجی و اختلالات رفتاری دوران پس از زایمان بررسی شد و نتایج بدست آمده حاکی از آن بود که القای هایپرترمیا نوزادی باعث افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها و بروز تشنج می‌شود. نتایج رفتاری نیز بیانگر اختلال حافظه و فعالیت حرکتی در دوران پس از زایمان موش‌های متاثر از هایپرترمیا دوران جنینی بود. هایپرترمیا یک مدل آزمایشگاهی برای ایجاد تشنج نوزادی در حیوانات آزمایشگاهی است و قرار گرفتن جوندگان در معرض دمای بالای بخار آب یا هوای داغ که به تدریج دمای آن تا ۴۱ درجه سانتیگراد، افزایش می‌یابد، منجر به بروز تشنج‌های خودبخودی و در نهایت تشنج‌های تونیک-کلونیک می‌شود [۱۷]. از آنجایی‌که این تشنج‌ها در زمان حساسی از شکل‌پذیری سیناپسی اتفاق می‌افتند، باعث تغییرات قابل توجهی در ساختار نورن‌های هیپوکمپ و آمیگدال و در نهایت اختلالات رفتاری در دوران بعد از زایمان می‌شود [۱۸]. مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می‌دهد که به دنبال تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، بالانس بین تحریک و مهار در نورن‌های سیستم لیمبیک بهم می‌خورد و منجر به تشنج‌های خودبخودی در بزرگسالی می‌شود. تحقیقات دیگر نیز به کاهش آستانه نورون‌ها به دنبال تشنج‌های دوران نوزادی اشاره دارند [۱۹]. به طوری‌که موش‌هایی که در معرض تشنج دوران نوزادی قرار گرفتند، آستانه پایین‌تری نسبت به مواد شیمیایی صرع‌زا یا تحریک کیندلینگ الکتریکی در شرایط in vivo و in vitro داشتند و افزایش تحریک سیستم لیمبیک در دوران نوزادی توانست زمینه را برای بروز صرع لوب گیجگاهی در دوران بلوغ فراهم نماید [۲۰]. مشخص شده که تشنج‌های ناشی از تب طولانی مدت با اسکلروزیس هیپوکمپ که مشخصه بارز صرع لوب گیجگاهی است، همراه است [۲۱]. مطالعات بالینی نیز نشان می‌دهند که تشنج‌های ناشی از تب طولانی مدت با صرع لوب گیجگاهی در بزرگسالی و اختلال عملکرد شناختی همراه است [۲۲]. نتایج مطالعه Yagoubi و همکاران نشان داد که موش هایی که به مدت ۳۰ دقیقه در معرض هایپرترمیای بخارآب داغ قرار گرفته بودند، بلافاصله دچار تشنج‌های میوکلونیک و سپس صرع عمومی تونیک- کلونیک شدند [۲۳]. مدل های حیوانی و آزمایشگاهی مختلفی برای مطالعه پاتوژنز تشنج ناشی از تب و اختلال شناختی متعاقب آن، انجام شده است. Dube و همکاران مدلی از تشنج ناشی از هایپرترمیا در موش‌های ۱۱ روزه انجام دادند. در این مطالعه موش‌ها در جعبه پلکسی گلاس در معرض هوای داغ ۴۵ درجه سانتیگراد قرار گرفتند. موش‌ها بلافاصله دچار تشنج‌های تونیک-کلونیک شدند [۲۴]. مشخص شده که تشنج‌های تونیک-کلونیک که با درصد بالایی در تشنج‌های ناشی از تب مشاهده می‌شوند، بیشترین اثرات منفی را بر توانایی‌های شناختی می‌گذارد [۲۵].

در بخش دیگری از نتایج به دست آمده از این تحقیق هیپوکسی لحظه زایمان باعث کاهش آستانه نورون‌ها و افزایش بروز فعالیت تشنجی در موش هایی شد که در دوران نوزادی در معرض هایپرترمیا بودند.

در میان سلول‌های پستانداران، سلول‌های سیستم عصبی به شدت به کاهش اکسیژن حساس هستند. هیپوکسی عملکرد نورون‌ها را تغییر می‌دهد و می‌تواند منجر به آسیب عصبی یا مرگ به خصوص در سیستم عصبی مرکزی شود [۲۶]. مشخص شده که هیپوکسی فعالیت طیف گسترده ای از کانال‌های یونی مختلف را تعدیل می‌کند. مدولاسیون کانال‌های کلسیمی، سدیمی و به ویژه کانال های پتاسیمی به عنوان کانال های حساس به اکسیژن، با هیپوکسی تغییر می کند [۲۷]. یکی از عوارض هیپوکسی افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها و بروز اختلالات رفتاری نظیر اختلالات

حافظه و حرکت است. مهم‌ترین سیستمی که تحت تاثیر هیپوکسی قرار می‌گیرد، سیستم عصبی است و از آنجاییکه حساسیت هیپوکمپ به هیپوکسی بالاست، کاهش سطح اکسیژن خون می‌تواند منجر به اختلالات سلولی پیش رونده ای از جمله از بین رفتن نورون‌ها (به ویژه هیپوکمپ)، تغییر عملکرد سیناپس، افزایش تحریک پذیری و بروز اختلالات رفتاری، حسی-حرکتی و شناخت شود [۲۸]. آتروفی سلول های عصبی در مخچه به دنبال هیپوکسی باعث اختلال حرکتی در دراز مدت می شود. با آتروفی سلول های عصبی در مخچه اثر مهاری آن بر قشر حرکتی برداشته شده و منجر به آتاکسی می‌شود [۲۹]. مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات شناختی نظیر کندی ذهن، اختلال حافظه و توجه به دنبال هیپوکسی اتفاق می افتد. در کودکان، علاوه بر موارد ذکر شده، مشکلات رفتاری و اختلال در تکلم نیز مشاهده می شود [۳۰]. عکس برداری با MRI نیز بیانگر افزایش تعداد آستروگلیاها (اسکلروزیس هیپوکمپی) به دنبال افزایش تحریک پذیری ناشی از هیپوکسی است. این تغییرات اکثراً در ناحیه CA1 هیپوکامپ و بخشی از سابیکولوم دیده می شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اعمال هیپوکسی می‌تواند موجب القای تشنج شود [۳۱]. Ranasinghe و همکاران گزارش دادند که به دنبال تشنج‌های هیپوکسی، الگوی EEG در قشر مغز تغییر می‌کند و کاهش فعالیت پایه و افزایش فرکانس امواج دوک مانند مشهود است [۳۲]. Sun و همکاران به مطالعه الگوی EEG در تشنج‌های ایجادشده به دنبال هیپوکسی ایسکمی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که مغز موش‌های تازه متولدشده نیز همانند نوزاد انسان به شدت به تشنج‌های ناشی از هیپوکسی حساس است و این تشنج‌ها می‌توانند باعث اختلال در عملکرد نورون‌ها برای طولانی مدت شوند [۳۳].

در بخش دیگری از نتایج، تشنج‌های ناشی از هیپوکسی بدوتولد باعث اختلال در حافظه تشخیصی موش‌های بالغ در آزمون تشخیص شیء جدید شد. در راستای این نتایج، مطالعات پیشین نشان داده‌اند که یکی از عوارض مهم هیپوکسی ایسکمی در درازمدت، اختلال حافظه است. Xu و همکاران نشان دادند که هیپوکسی ایسکمی در آغاز تولد، عامل اصلی مرگ‌ومیر در نوزادان است و منجر به اختلالات نورولوژیک در دراز مدت، نظیر اختلال شناخت و حافظه، فلج مغزی و صرع می‌شود. همچنین اتوفاژی، به‌ویژه در ناحیه CA3 به عنوان مکانیسم احتمالی برای این اختلالِ حافظه ناشی از هیپوکسی مطرح است [۳۴]. نتایج مطالعه دیگری نیز بیانگر افزایش خطای حافظه مرجع در ماز شعاعی ۸ بازویی در موش‌هایی است که در روز هفتم پس از تولد در معرض ایسکمی هیپوکسی قرار گرفتند [۳۵]. به نظر می‌رسد اختلال در مسیر کولینرژیکی که از مغز جلویی به سمت کورتکس می‌رود، می‌تواند به عنوان مکانیسم احتمالی اختلال حافظه بلند مدت مطرح باشد [۳۶]. هیپوکسی در موش‌های ۱۰ روزه نیز باعث آسیب نورون‌های هیپوکمپ و اختلال شناخت در ماز آبی موریس می‌شود. کاهش حجم هیپوکمپ و فعال شدن آستروگلیا به دنبال هیپوکسی در این آزمایش مشاهده شد [۳۷].

هرچند که آسیب دیدن هیپوکمپ در شرایط هیپوکسی، علت اصلی اختلالِ حافظه به شمار می‌رود، اما به نظر می‌رسد که آسیب ساختارهای دیگر موجود در دیانسفال نیز نقش مهمی در کاهش حافظه داشته باشند [۳۸]. مطالعات نشان داده که هیپوکسی موجب آسیب تالاموس و اجسام پستانی می‌شود، چنانچه آتروفی اجسام پستانی در دوسوم بیماران مشاهده شده و همچنین حجم تالاموس کاهش پیدا کرده که در حافظه تصویری بیماران مؤثر بوده است [۳۹].

نتایج این مطالعه نشان داد که هیپوکسی در لحظه زایمان می‌تواند به عوارضی مانند افزایش شدت تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، اختلال در عملکرد شناختی و کاهش تعادل و هماهنگی حرکتی در موش‌های صحرایی نر بالغ منجر شود. با توجه به نتایج این مطالعه، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود. این مطالعات می‌توانند به درک بهتری از عوارض هیپوکسی در لحظه زایمان و نحوه پیشگیری از آن منجر شود.

نتیجه‌گیری

یافته های حاضر نشان داد که اعمال هیپوکسی در لحظه زایمان، که دوره‌ای حساس از شکل‌پذیری سیناپسی است، احتمالا با افزایش تحریک‌پذیری نورون‌ها، باعث کاهش آستانه و افزایش تعداد تشنج‌های تونیک‌کلونیک در موش‌هایی می‌شود که تحت تاثیر هایپرترمیای دوران نوزادی قرار گرفته بودند. در ضمن هیپوکسی لحظه زایمان با افزایش شدت تشنج‌های ناشی از هایپرترمیا، اختلالات رفتاری (حافظه و حرکت) ناشی از هایپرترمیا را نسبت به گروهی که تنها در معرض هایپرترمیا دوران نوزادی بودند، افزایش داد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان این مقاله از حمایت مالی شورای پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز با شماره گرنت SCU.VB1401.288، کمال تشکر را دارند.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu X-Q, Zhang L. Gestational hypoxia and developmental plasticity. Physiological Reviews 2018; 98(3):1241-334. doi:10.1152/physrev.00043.2017 PMid:29717932

PMCid:PMC6088145
2. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol 2016; 594(4): 807-23. doi:10.1113/JP271402 PMid:26607046 PMCid:PMC4753264
3. Jang EA, Longo LD, Goyal R. Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents. Frontiers Physiol 2015; 6: 148431 doi:10.3389/fphys.2015.00176 PMid:26106333 PMCid:PMC4458570
4. Xu Y, Fan Q. Relationship between chronic hypoxia and seizure susceptibility. CNS Neurosci Therapeutics 2022; 28(11): 1689-705. doi:10.1111/cns.13942 PMid:35983626 PMCid:PMC9532927
5. Sun H, Juul HM, Jensen FE. Models of hypoxia and ischemia-induced seizures. J Neurosci Methods 2016; 260: 252-60. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.09.023 PMid:26434705
6. Allen LA, Harper RM, Vos SB, Scott CA, Lacuey N, Vilella L, et al. Peri-ictal hypoxia is related to extent of regional brain volume loss accompanying generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia 2020; 61(8):1570-80. doi:10.1111/epi.16615 PMid:32683693 PMCid:PMC7496610
7. Patterson JL, Carapetian SA, Hageman JR, Kelley KR. Febrile seizures. Pediatric annals 2013; 42(12): e258-e63. doi:10.3928/00904481-20131122-09 PMid:24295158
8. Hao J, Xu Q, Zhang Q, Xie X, Weng Y, Yang F, et al. Magnetic resonance imaging morphological study of the effects of juvenile febrile convulsions on the brain structure of medial temporal lobe epilepsy. Zhonghua yi xue za zhi 2020; 100(27):2121-5.
9. Juul HM, Brooks-Kayal AR, Talos DM. Why do febrile seizures involve specifically the developing brain? Febrile Seizures: Elsevier; 2023. p. 155-78. doi:10.1016/B978-0-323-89932-1.00005-6
10. Turovsky EA, Turovskaya MV, Kononov AV, Zinchenko VP. Short-term episodes of hypoxia induce posthypoxic hyperexcitability and selective death of GABAergic hippocampal neurons. Experimental Neurol 2013; 250: 1-7. doi:10.1016/j.expneurol.2013.09.006 PMid:24041985
11. Zhuravin IA, Dubrovskaya NM, Vasilev DS, Postnikova TY, Zaitsev AV. Prenatal hypoxia produces memory deficits associated with impairment of long-term synaptic plasticity in young rats. Neurobiology of learning and memory 2019; 164: 107066. doi:10.1016/j.nlm.2019.107066 PMid:31400467
12. Tramoni-Negre E, Lambert I, Bartolomei F, Felician O. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. Revue neurologique 2017; 173(7-8): 490-7 doi:10.1016/j.neurol.2017.06.011 PMid:28838789
13. Bakhtazad S, Ghotbeddin Z, Tabandeh MR, Rahimi K. Alpha-pinene ameliorate behavioral deficit induced by early postnatal hypoxia in the rat: study the inflammatory mechanism. Sci Rep 2024; 14(1):6416. doi:10.1038/s41598-024-56756-1 PMid:38494527 PMCid:PMC10944845
14. Ghotbeddin Z, Basir Z, Jamshidian J, Delfi F. Modulation of behavioral responses and CA1 neuronal death by nitric oxide in the neonatal rat's hypoxia model. Brain and Behavior 2020; 10(11):e01841 doi:10.1002/brb3.1841 PMid:32940009 PMCid:PMC7667332
15. Hoffman E, Winder SJ. A modified wire hanging apparatus for small animal muscle function testing. PLoS currents 2016; 8. doi:10.1371/currents.md.1e2bec4e78697b7b0ff80ea25a1d38be PMid:28966868 PMCid:PMC5596413
16. Sirajo MU, Murtala K, Oyem JC, Ishola AO, Owolabi LF. Motor function test protocol for parkinsonian triad in rodent model of Parkinson's disease. J Neurobehavioral Sci 2022; 9(1):1-6. doi:10.4103/jnbs.jnbs_1_22
17. Feng B, Chen Z. Generation of febrile seizures and subsequent epileptogenesis. Neuroscience bulletin 2016; 32: 481-2. doi:10.1007/s12264-016-0054-5 PMid:27562688 PMCid:PMC5563761
18. Kloc ML, Marchand DH, Holmes GL, Pressman RD, Barry JM. Cognitive impairment following experimental febrile seizures is determined by sex and seizure duration. Epilepsy Behav 2022;126:108430. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108430 PMid:34902661 PMCid:PMC8748413
19. Isaeva E, Isaev D, Savrasova A, Khazipov R, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. Eur J Neurosci 2010; 31(8):1446-55. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07179.x PMid:20384780 PMCid:PMC3148010
20. Pisani F, Spagnoli C, Falsaperla R, Nagarajan L, Ramantani G. Seizures in the neonate: A review of etiologies and outcomes. Seizure 2021; 85: 48-56. doi:10.1016/j.seizure.2020.12.023 PMid:33418166
21. Scantlebury MH, Heida JG. Febrile seizures and temporal lobe epileptogenesis. Epilepsy research, 2010; 89(1): 27-33. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.11.002 PMid:20005077
22. Patterson KP, Baram TZ, Shinnar S. Origins of temporal lobe epilepsy: febrile seizures and febrile status epilepticus. Neurotherapeutics 2014; 11: 242-50. doi:10.1007/s13311-014-0263-4 PMid:24604424 PMCid:PMC3996115
23. Yagoubi N, Jomni Y, Sakly M. Hyperthermia-induced febrile seizures have moderate and transient effects on spatial learning in immature rats. Behav Neurol 2015; 2015. doi:10.1155/2015/924303 PMid:26063965 PMCid:PMC4430674
24. Postnikova TY, Griflyuk AV, Amakhin DV, Kovalenko AA, Soboleva EB, Zubareva OE, et al. Early life febrile seizures impair hippocampal synaptic plasticity in young rats. Int J Mol Sci 2021; 22(15): 8218. doi:10.3390/ijms22158218 PMid:34360983 PMCid:PMC8347828
25. Martinos MM, Yoong M, Patil S, Chin RF, Neville BG, Scott RC, et al. Recognition memory is impaired in children after prolonged febrile seizures. Brain 2012; 135(10):3153-64. doi:10.1093/brain/aws213 PMid:22945967 PMCid:PMC3470707
26. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. Progress in Neurobiol 2000; 62(3):215-49. doi:10.1016/S0301-0082(00)00011-3 PMid:10840148
27. Shimoda LA, Polak J. Hypoxia. 4. Hypoxia and ion channel function. Am J Physiology-Cell Physiol 2011; 300(5):C951-C67. doi:10.1152/ajpcell.00512.2010 PMid:21178108 PMCid:PMC3093942
28. Muntsant A, Shrivastava K, Recasens M, Giménez-Llort L. Severe perinatal hypoxic-ischemic brain injury induces long-term sensorimotor deficits, anxiety-like behaviors and cognitive impairment in a sex-, age-and task-selective manner in C57BL/6 mice but can be modulated by neonatal handling. Frontiers in Behav Neurosci 2019; 13: 7. doi:10.3389/fnbeh.2019.00007 PMid:30814939 PMCid:PMC6381068
29. Biran V, Heine VM, Verney C, Sheldon RA, Spadafora R, Vexler ZS, et al. Cerebellar abnormalities following hypoxia alone compared to hypoxic-ischemic forebrain injury in the developing rat brain. Neurobiology of disease 2011; 41(1):138-46

doi:10.1016/j.nbd.2010.09.001 PMid:20843479 PMCid:PMC3910430
30. Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. Metabolic Brain Disease 2022; 37(1): 51-66. doi:10.1007/s11011-021-00796-3 PMid:34618295
31. Stamenova V, Nicola R, Aharon-Peretz J, Goldsher D, Kapeliovich M, Gilboa A. Long-term effects of brief hypoxia due to cardiac arrest: hippocampal reductions and memory deficits. Resuscitation 2018; 126:65-71. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.02.016 PMid:29474878
32. Ranasinghe S, Or G, Wang EY, Ievins A, McLean MA, Niell CM, et al. Reduced cortical activity impairs development and plasticity after neonatal hypoxia ischemia. J Neurosci 2015; 35(34):11946-59. doi:10.1523/JNEUROSCI.2682-14.2015 PMid:26311776 PMCid:PMC4549405
33. Sun X, Xue F, Wen J, Gao L, Li Y, Jiang Q, et al. Seizure Characteristics and Background Amplitude-Integrated Electroencephalography Activity in Neonatal Rats Subjected to Hypoxia-Ischemia. Frontiers in Pediatrics 2022; 10: 837909. doi:10.3389/fped.2022.837909 PMid:35463911 PMCid:PMC9021695
34. Xu Y, Tian Y, Tian Y, Li X, Zhao P. Autophagy activation involved in hypoxic-ischemic brain injury induces cognitive and memory impairment in neonatal rats. J Neurochemistry 2016; 139(5): 795-805. doi:10.1111/jnc.13851 PMid:27659442
35. Cai XH, Zhou YH, Zhang CX, Hu LG, Fan XF, Li C-C, et al. Chronic intermittent hypoxia exposure induces memory impairment in growing rats. Acta Neurobiologiae Experimentalis 2010; 70(3): 279-87. doi:10.55782/ane-2010-1799 PMid:20871647
36. Muthuraju S, Maiti P, Pati S, Solanki P, Sharma AK, Singh SB, et al. Role of cholinergic markers on memory function of rats exposed to hypobaric hypoxia. Eur J Pharmacol 2011; 672(1-3): 96-105. doi:10.1016/j.ejphar.2011.08.023 PMid:21924263
37. Goren B, Cakir A, Ocalan B, Kocoglu SS, Alkan T, Cansev M, et al. Long-term cognitive effects of uridine treatment in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy. Brain Res 2017; 1659: 81-7 doi:10.1016/j.brainres.2017.01.026 PMid:28126402
38. Dzieciol AM, Bachevalier J, Saleem KS, Gadian DG, Saunders R, Chong WK, et al. Hippocampal and diencephalic pathology in developmental amnesia. Cortex 2017; 86:33-44. doi:10.1016/j.cortex.2016.09.016 PMid:27880886 PMCid:PMC5264402
39. Molavi M, Vann SD, de Vries LS, Groenendaal F, Lequin M. Signal change in the mammillary bodies after perinatal asphyxia. American J Neuroradiol 2019; 40(11): 1829-34. doi:10.3174/ajnr.A6232 PMid:31694818 PMCid:PMC6858274

How to Cite this Article:
Sedighrad A, Ghotbeddin Z, Khajehpour L. The effect of hypoxia induction at parturition on hyperthermia seizure severity, cognition, and motor coordination in rats. Feyz Med Sci J 2024; 28(3):234-243. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.3.234