REVIEW ARTICLE

Effects of Dexamethasone on Hepatic Ischemia-reperfusion Injuries

Vahid Akbari Kordkheyli[1],
Setareh Zarpou[1],
Pooneh yazdani[2],
Abbas Khonakdar Tarsi[3]

[1] MSc Student in Biochemistry, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Medical student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biochemistry-Biophysics and Genetics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 9, 2017 ; Accepted November 5, 2017)

Abstract

Ischemia-reperfusion injuries (IRI) are the major causes of liver failure after various types of liver surgeries such as biopsy, transplantation, and tumor surgery. Its pathogenesis is multifactorial and complex that involves ATP depletion, hepatocyte edema, acidosis, oxidative stress, inflammation, and microcirculation defect which can eventually progress to liver cell death, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome, and even acute graft rejection. There are much evidences that suggest applying anti-inflammatory drugs could be a proper strategy to decrease IRI. Dexamethasone is a highly potent synthetic corticosteroid that its beneficial effects on various tissues in IRI are well documented. It also suppresses inflammation and immune response in different pathologic conditions. Its functional mechanism is different in various types of cells and involves: inactivation of NF-κB and AP-1, inhibition of releasing PLA_2 and arachidonic acid, and induction of ERK1/2 and SGK-1. By these processes dexamethasone is able to prevent cytokine overproduction and leukocyte activation, recruitment and infiltration. In this review, we aimed to explain the protective effects of dexamethasone on liver ischemia-reperfusion injuries.

Keywords: ischemia, reperfusion, dexamethasone, inflammation

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (155):196 - 209 (Persian).

Archive of SID

www.SID.ir

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره ۱۵۵ آذر سال ۱۳۹۶ (۲۰۹-۱۹۶)

اثرات دگزامتازون بر آسیب‌های ایسکمی-ریپرفیوژن کبدی

وحید اکبری کردخیلی[۱]
ستاره زرپو[۱]
پونه یزدانی[۲]
عباس خنکدار طارسی[۳]

چکیده

آسیب‌های ایسکمی ریپرفیوژن عامل عمده نارسایی‌های کبدی بعد از جراحی‌های مختلف نظیر بیوپسی، پیوند و جراحی تومور می‌باشد. مکانیسم آسیب‌زایی آن پیچیده و شامل تخلیه ATP، ادم سلولی، استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب‌های جریان خون عروق کوچک می‌باشد که می‌تواند در نهایت به مرگ سلول‌های کبدی، پاسخ التهابی سیستمیک، سندرم آسیب چند ارگان و حتی رد حاد پیوند منجر شود. شواهد زیادی وجود دارند که استفاده از داروهای ضد التهاب، باعث کاهش آسیب‌های ایسکمی-ریپرفیوژن می‌شوند. دگزامتازون یک کورتیکواستروئید صناعی می‌باشد که اثرات مفید آن روی ایسکمی-ریپرفیوژن بافت‌های مختلف به اثبات رسیده است. البته این دارو در شرایط پاتولوژیک مختلف برای مهار سیستم ایمنی به کار می‌رود. مکانیسم عمل آن در سلول‌های مختلف، متفاوت و شامل مهار NF-κB و AP-1، مهار PLA2 و آزادسازی آراشیدونیک اسید، تحریک ERK1/2 و SGK-1 می‌باشد. با این فرآیندها، دگزامتازون قادر به مهار تولید مازاد سایتوکاین‌های التهابی و فعال‌سازی لکوسیت‌ها می‌باشد. در این مقاله مروری سعی شد تا اثرات مفید دگزامتازون روی آسیب‌های ایسکمی-ریپرفیوژن کبد، توضیح داده شود.

واژه های کلیدی: ایسکمی، ریپرفیوژن، دگزامتازون، التهاب

مقدمه

ایسکمی ریپرفیوژن ((Ischemia-reperfusion (I/R کبدی پدیده آسیب‌رسانی است که در مواقع بالینی متعدد کبدی از جمله، بیوپسی، ترومـا، شوک هموراژیک، عفونت، تومور و از همه مهم‌تر در پیوند کبد رخ می‌دهد. در جراحی‌هایی مثل پیوند و بیوپسی کبد، کلمپینگ عروق کبد به منظور جلوگیری از خون ریزی طی جراحی انجام می‌شود. فاکتورهایی مثل گرسنگی، کبد چرب، سن، زمان و شدت ایسکمی و سرعت ریپرفیوژن بر میزان آسیب‌ها اثر دارند(۲،۱). از آن‌جا که ۷۵ درصد از خون مورد نیاز کبد از ورید پورت و تنها ۲۵ درصد از شریان کبدی غنی از اکسیژن تامین می‌شود، کبد بیش‌تر مستعد آسیب‌های هیپوکسی I/R می‌باشد(۳). در بروز آسیب‌های I/R ، برهم کنش بین هپاتوسیت‌ها، سلول‌های کوپفر، سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی، سلول‌های ستاره‌ای کبدی و مهم‌تر از همه نفوذ نوتروفیل‌ها، لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها نقش دارند(۴،۲). تاکنون ترکیبات مختلفی برای کاهش آسیب‌های I/R مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که بیش‌تر آن‌ها

مولف مسئول: عباس خنکدار طارسی- ساری، کیلومتر ۰۱ جاده فرح آباد، مجتمع انشگاهی پیامبر اعظم ص، (دانشکد پز شکی) E-mail: khonakdarab@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، د انشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، د انشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استادیار، گروه بیوشیمی- بیوفیزیک و ژنتیک، د انشکده پزشکی، د انشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۴/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۶/۲۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۶/۸/۱۴

Archive of SID
www.SID.ir

خواص آنتی‌اکسیدانی داشتند. اما به دلیل این که مکانیسم ایجاد آسیب‌های I/R پیچیده و متنوع می‌باشد، موفقیت بالینی کامل در این زمینه به دست نیامده است. از آن‌جایی که پاسخ التهابی یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب‌های I/R می‌باشد، استفاده از ترکیبات ضدالتهاب مثل دگزامتازون در اولویت بوده است. اولین کسی که در سال ۱۹۷۵ اثرات مفید کورتیکواستروئیدها را روی I/Rکبدی پیشنهاد داد، Figuaro و همکارانش بودند. آن‌ها معتقد بودند که مکانیسم این اثرات ممکن است به علت پایداری غشای لیزوزومی، متعاقب آن پایداری غشای سلول و مهار ترکیبات سمی ناشی از I/R در گردش خون باشد(۶،۵).

دگزامتازون یک کورتیکواستروئید قوی صناعی با طول عمر ۴ تا ۵ برابر بیش‌تر از پردنیزون می‌باشد که با کاهش پاسخ سیستم ایمنی و التهابی به طور عمده برای کاهش آسیب‌های I/R قلب، کلیه، مغز، ریه و جلوگیری از رد حاد پیوند به کار می‌رود(۸،۷). با این حال برخی مطالعات اثرات مفید و مستقیم کورتیکواستروئیدها را بر مسیرهای غیر ایمونولوژیکی در پیوند عضو نشان می‌دهند(۱۰، ۹، ۷). در این مقاله مروری سعی شده است تا با مرور و گرد آوری پژوهش‌های مختلف انجام شده روی اثرات دگزامتازون بر آسیب‌های I/R کبدی، به مکانیسم سلولی-مولکولی این آسیب‌ها و همین‌طور به مکانیسم دقیق اثرات دگزامتازون بر این آسیب‌ها پرداخته شود.

مکانیسم اثر گلوکوکورتیکوئیدها

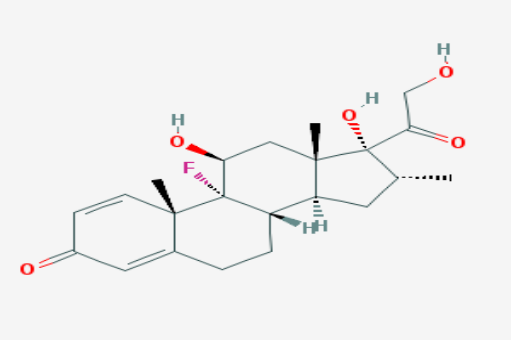
دگزامتازون (16 alpha-methyl, 9 alpha-fluoroprednosolone) دارویی صناعی از خانواده کورتیکواستروئیدهاست (شکل شماره ۱) که در شرایط پاتولوژیک مختلف برای مهار التهاب و سرکوب سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آدرنوکورتیکواستروئید یا گلوکوکورتیکوئید با نام‌های تجاری Decadron، Diodex، Dexasone، Hexaedro شناخته می‌شود(۱۰). کورتیکواستروئیدها اثرات مختلفی را در سلول‌ها اعمال می‌کنند، برخی از آن‌ها شامل تغییر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها، حفظ تعادل الکترولیت‌های مایعات بدن و عملکرد طبیعی سیستم‌های ایمنی، اندوکرینی، عصبی، گردش خون و مهار آلرژی می‌باشند(۱۱). در موارد متعددی اثرات جانبی مضر در استفاده طولانی مدت و با دوز بالا از دگزامتازون گزارش شده‌اند که می‌توان به پوکی استخوان، افزایش قند و فشار خون و آتروفی ماهیچه‌ها اشاره کرد(۱۳، ۱۲).

مکانیسم کلاسیک عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها شامل اتصال به گیرنده اختصاصی سیتوپلاسمی (GR- Glucocorticoid Receptor) و متعاقب آن انتقال به داخل هسته می‌باشد (شکل‌های شماره ۳ و ۲). در غیاب گلوکوکورتیکوئید، اولیگومر GR غیر فعال در سیتوپلاسم به صورت کمپلکس با پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (HSP90) و p59 وجود دارد(۱۴). پس از اتصال به گلوکوکورتیکوئید، از این پروتئین‌های تنظیمی جدا و وارد هسته می‌شود. GR که نوعی فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند می‌باشد، به‌صورت دیمر در شکاف بزرگ DNA و توالی پالیندرومی پروموتور مربوط به ژن‌های حساس به تنظیم استروئیدی (Glucocorticoid response element-GRE) متصل می‌شود (۱۵) و بیان ژن‌های مختلف را فعال یا سرکوب می‌کند. هم‌چنین GR می‌تواند به طور غیر مستقیم با اتصال به فاکتور رونویسی NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) و پروتئین فعال کننده (AP-1) (Activator protein) باعث غیر فعال شدن آن‌ها شود و بدین طریق از بیان ژن‌های سایتوکاین‌های پیش التهابی جلوگیری کند(۱۶). یکی دیگر از مکانیسم‌های اصلی عمل داروهای استروئیدی کاهش تولید لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها از طریق مهار فسفولیپاز A2 و آزادسازی آراشیدونیک اسید است. بسیاری از اثرات کورتیکواستروئیدها با

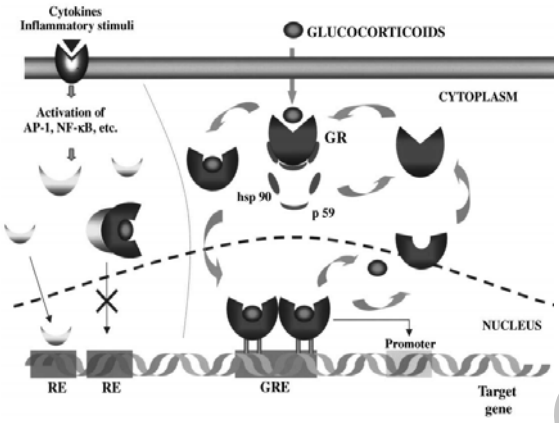
Archive of SID

www.SID.ir

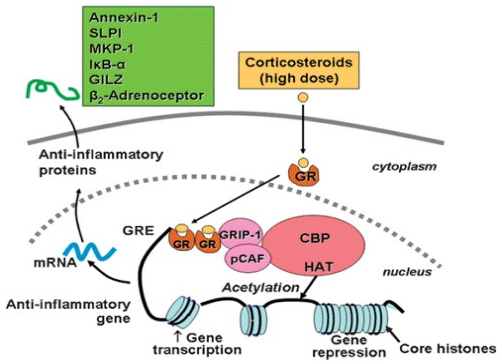
واسطه لیپوکورتین-۱ که در سطح سلول قرار دارد، انجام می‌شود. لیپوکورتین-۱ با فعالیت آنتی فسفولیپازی خود از فسفریلاسیون فسفولیپاز A2 و آزادسازی آراشیدونیک اسید به ویژه در نوتروفیل‌ها که باعث افزایش پاسخ التهابی می‌شوند، جلوگیری می‌کند(۱۹، ۱۷). هم‌چنین، لیپوکورتین مستقیماً بسیاری از فعالیت‌های نوتروفیل‌ها نظیر تولید پراکسید هیدروژن، مهاجرت و نفوذ به محل التهاب را مهار می‌کند(۲۰). علاوه بر این مطالعات اخیر نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها اثر مهاری روی ERK(Extracellular signal-regulated kinase) دارند. ERK یک مسیر پیام رسانی کلاسیک است که با کاهش فعالیت آن، نسبت بیان ژن eNOS/iNOS (Endothelial/inducible nitric oxide synthase) افزایش می‌یابد، بدین ترتیب باعث بروز اثرات مفید گشاد کنندگی عروق و کاهش رادیکال‌های آزاد نیتروژن (Reactive nitrogen speciese -RNS) می‌شود(۲۱). دگزامتازون به طور چشمگیری منجر به افزایش بیان و فعالیت SGK-1 (Serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase-1) در سلول‌های مختلف می‌شود. SGK-1 یک سرین-ترئونین پروتئین کیناز تنظیم شونده به وسیله هورمون‌ها و سایتوکاین‌های مختلف است که مهم‌ترین تنظیم کننده آن‌ها، استروئیدها هستند SGK-1. به عنوان یک کیناز قوی پایدارکننده عمل می‌کند که این فعالیت را از طریق فسفریلاسیون FKHRL1 (Forehead in rhabdomyosarcoma-lilk-1) و IKKB (Inhibitor of κB kinase) انجام می‌دهد(۲۲). هم‌چنین مشخص شده است که SGK-1 در طول(I/R) تحریک می‌شود و فعالیت آنتی آپوپتوزی در سلول‌های توبولی کلیه از خود نشان می‌دهد(۲۳).



شکل شماره ۱: ساختار شیمیایی دگزامتازون.



شکل شماره ۲: مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئیدها. در غیاب لیگاند، اولیگومر GR متصل با پروتئین‌های تنظیمی HSP90 و p59 در سیتوپلاسم به صورت غیر فعال وجود دارد. با اتصال گلوکوکورتیکوئید، GR از HSP90 و p59 جدا، وارد هسته و به GRE (Glucocorticoid response element) متصل می‌شود و یا به طور غیر مستقیم با اتصال به AP-1 و NF-κB باعث سرکوب بیان ژن‌های هدف آن‌ها می‌شود(۱۶).

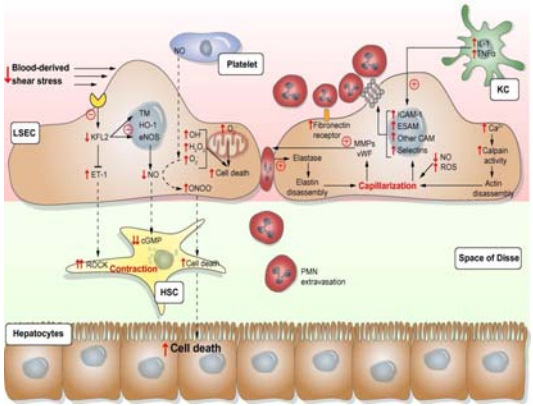


Archive of SID
www.SID.ir

شکل شماره ۳: مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئیدها. دگزامتازون از طریق GR به GRE متصل و مستقیماً یا با واسطه‌ی ترکیبات فعال کننده‌ی رونویسی مثل GRIP-1(Glucocorticoid Receptor-Interacting Protein 1) , pCAF(p300/CBP- associated facto) و CBP (CREB- binding protein) که دارای فعالیت HAT(histone acetyl transferase) هستند، بیان ژن‌های ضد التهابی را مهار می‌کند(۲۴).

ایسکمی ریپرفیوژن کبدی

آسیب‌های ناشی از I/R کبدی با مکانیسم‌های مولکولی مختلف رخ می‌دهند. تهی شدن سلول از ATP به دلیل نبود اکسیژن، اختلال در pH، تبادلات غشایی و ادم سلولی را سبب می‌شود. آسیب جریان خون عروق کوچک به خصوص انقباض سینوزوئیدها که به دلیل تغییر در بیان ژن‌های تنظیم کننده عروق رخ می‌دهد، پدیده عدم جریان مجدد (No reflow phenomenon) را به وجود می‌آورد. فعال شدن ماکروفاژها در اثر آزاد شدن DAMPs (Damage-associated molecular patterns) و تولید ROS(Reactive oxygen species) از آن‌ها پراکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌های مختلف را موجب می‌شود. هم‌چنین این ROS و سایتوکاین‌ها با کموتاکسی نوتروفیل‌ها، سبب ادامه آسیب‌های استرس اکسیداتیو I/R در فاز تاخیری، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)[1] و سندرم آسیب چند ارگان[2] می‌شود(شکل شماره ۴) (۲۷، ۲۵). به این ترتیب به اثرات دگزامتازون روی آسیب‌های التهابی، آسیب‌های جریان خون عروق کوچک، آسیب‌های استرس اکسیداتیو، آسیب‌های سیستمیک ناشی از I/R کبدی و آسیب‌های I/R سایر اورگان‌ها پرداخته شده است.



شکل شماره ٤: مکانیسم آسیب های I/R : ICAM : مولکول چسبنده بین سلولی. cGMP: گوانوزین مونو فسفات حلقوی. eNOS: نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیومی. ESAM: مولکول چسبنده انتخابی اندوتلیومی. ET-1: اندوتلین-۱. HO-1: هم اکسیژناز-۱. HSC: سلول ستاره ای کبدی. KLF2: فاکتور رونویسی مشابه کراپل-۲. KC: سلول کوپفر. LSEC: سلول های اندوتلیومی سینوزوئیدهای کبدی. MMPs: متالوپروتئیناز. PMN: سلول های دارای هسته چندشکل (نوتروفیل). ROCK: کیناز رو. TM: ترومبومودولین. فاکتور وان ویلبراند.(۲۸).

آسیب‌های التهابی

التهاب استریل (Sterile inflammation) یکی از مکانیسم‌های آسیب‌های I/R می‌باشد. سلول‌های کوپفر در شرایط I/R در اثر DAMPs آزاد شده از هپاتوسیت‌های آسیب‌دیده، فعال می‌شوند (۲۹) که در فاز حاد ایسکمی، ROS و فاکتورهای پیش التهابی شامل TNF-α، INF-γ، IL-12 و IL-1 را سنتز و آزاد می‌کنند. TNF-α و IL-1 باعث افزایش Mac-1 (CD11b/CD18) (یک پروتئین چسبنده سطحی) و نیز افزایش سنتز IL-8 در نوتروفیل‌ها می‌شوند. این تغییرات باعث افزایش کموتاکسی، فعالیت و نفوذ نوتروفیل به پارانشیم کبد در فاز تاخیری می‌شود. آزاد شدن ROS و IL-8 از نوتروفیل‌ها باعث افزایش سنتز TNF-α از سلول‌های کوپفر می‌شود، به این ترتیب سلول‌های کوپفر و نوتروفیل روی یکدیگر اثر تحریکی متقابل دارند(۳۰، ۳۱). هم‌چنین سلول‌های التهابی حاوی iNOS می‌باشند. مطالعات نشان داده‌اند که NO حاصل از

[1] Systemic inflammatory response syndrome
[2] Multiple organ dysfunction

Archive of SID

www.SID.ir

سلول‌های التهابی در اثر واکنش باROS ، تولید RNS مثل پرواکسی نیتریت می‌کنند و آسیب‌های I/R را به خصوص در فاز تاخیری تشدید می‌کنند(۳۲،۳۱). مازاد پاسخ التهابی در طول ریپرفیوژن نقش اساسی در تعیین میزان آسیب‌های I/R دارد. پاسخ التهابی موضعی ایجاد شده می‌تواند به پاسخ التهابی سیستمیک و متعاقب آن سندرم آسیب چندین ارگان منجر شود(۳۴،۳۳). با توجه به این که پاسخ التهابی یکی از مکانیسم‌های اصلی آسیب‌های I/R می‌باشد، استفاده از ترکیبات ضدالتهاب مثل دگزامتازون می‌تواند کمک کننده باشد. در همین راستا در مطالعه‌ای که توسط قناعت و همکارانش روی اثر دگزامتازون بر I/R کبدی انجام شد، تزریق دگزامتازون قبل از ایسکمی و پس از شروع ریپرفیوژن با دوز ۸ mg/kg توانست نفوذ نوتروفیل‌ها، فعال شدن سلول‌های کوپفر و نکروز را طی ایسکمی-ریپر فیوژن کاهش دهد. هم‌چنین Knudsen و همکارانش نشان دادند به کارگیری دگزامتازون ۱۸ ساعت قبل از ایسکمی کبد، سطح سرمی IL-1 ، IL-6 وTNF-α را به مقدار قابل توجهی کاهش داد. TNF-α به همراه IL-1 اولین سایتوکاین التهابی افزایش یافته در I/R و بیشتر از منابع سلول‌های کوپفر هستند. به نظر می‌رسد با اثر مهاری دگزامتازون روی NF-κB بیان ژن TNF-α و سایر سایتوکاین‌های التهابی و متعاقب آن نفوذ و تجمع سلول‌های التهابی کاهش یابد(۳۵،۳۷).

طی پژوهشی که توسط Fouad و همکاران با هدف تعیین اثر دگزامتازون روی آسیب I/R کبدی در رت انجام شد، کبد رت‌ها در معرض یک ساعت ایسکمی و به دنبال آن سه ساعت ریپرفیوژن قرار گرفت. ۲۴ ساعت قبل از ایسکمی، دگزامتازون با دوز ۱۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. پس از آزمایشات مشخص شد که دگزامتازون توانسته است سطح آمینوترانسفرازهای سرم و NO کبد را به میزان چشمگیری طی I/R کاهش دهد. به نظر می‌رسد که دگزامتازون با کاهش التهاب و سطح ROS باعث پایداری غشا سلول‌های کبدی می‌شود و آزادشدن آنزیم‌های سیتوپلاسمی جلوگیری می‌کند(۳۸). احتمالاً کاهش NO از منابع iNOS سلول‌های التهابی است که با اثر مهاری دگزامتازون روی سلول‌های التهابی کاهش یافته است. در همین راستا بررسی‌هایی که قبادی و همکاران روی I/R کبدی انجام دادند، نشان دادند که تزریق دگزامتازون (۸ mg/kg) توانست بیان ژن iNOS را که در گروه I/R افزایش چشمگیری یافت، به طور معنی‌داری کاهش دهد(۳۹).

آپوپتوز مهم‌ترین مکانیسم مرگ سلولی در کبد طی I/R می‌باشد که در بیش‌تر موارد به علت فعال شدن کاسپازها و آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری‌های آسیب دیده ایجاد می‌شود(۳۳). پژوهش‌های زیادی خاصیت ضد آپوپتوزی دگزامتازون را گزارش کرده‌اند. دگزامتازون تعداد سلول‌های آپوپتوز شده را از ۵۳۰ در هر میلیمتر مربع در گروهI/R ، به ۲۳۵ سلول کاهش داد. طی I/R کبدی، دگزامتازون با کاهش سطح caspase-۳ اثرات ضد اپوپتوزی از خود نشان داد. این اثرات دگزامتازون احتمالاً با واسطه تحریک SGK-1 و ERK1/2 هم‌چنین کاهش آزادسازی سیتوکروم C، فاکتورهای التهابی و ROS انجام می‌شود(۳۳،۳۷).

هم‌چنین در مطالعه Knudsen و همکاران، تزریق دوز بالا در مقایسه با دوز پایین دگزامتازون، روی شاخص‌های التهابی و آپوپتوز در I/Rکبدی اثرات بهتری داشت. در این آزمایش به کارگیری دگزامتازون کونژوگه با آنتی بادی ضد مارکر CD163 سطح ماکروفاژها، اثرات مشابه دگزامتازون با دوز بالا از خود نشان داد. با این وجود سطح ALT و آلکالین فسفاتاز سرم درگروه تیمار شده با دوز بالای دگزامتازون پس از ۲۴ ساعت ریپرفیوژن نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بود که این حالت می‌تواند حاکی از اثرات جانبی مضر دگزامتازون با دوز بالا به خصوص روی اپیتلیوم مجرای صفراوی باشد(۳۵).

Archive of SID
www.SID.ir

تقی زاده و همکاران از ترکیب دگزامتازون و ملاتونین (یک آنتی اکسیدان درون زاد) برای کاهش عوارض I/R کبدی استفاده کردند. ترکیب دگزامتازون و ملاتونین اثرات بهتری روی شاخص‌های آسیب پارانشیم کبد مثل AST ، ALTو TNF-α نسبت به دگزامتازون یا ملاتونین به تنهایی از خود نشان داد. نویسندگان پیشنهاد کردند از آن‌جایی که ROS نقش اصلی در بروز آسیب‌های I/R دارد، استفاده از یک آنتی‌اکسیدان در کنار داروی ضد التهاب کورتیکواستروئیدی می‌تواند اثرات مفیدتری روی آسیب‌هایI/R کبدی از خود نشان دهد(۴۰).

در یک پژوهش، اثر چهار داروی دگزامتازون، N-استیل سیستئین، آسپیرین و برومو کریپتین روی I/R کبدی بررسی شد. نتایج نشان داد که دگزامتازون بیش‌تر از سه داروی دیگر توانست میلوپراکسیداز و نسبت کلی Nitrate/nitrite را کاهش دهد(۴۱). میلوپراکسیداز که در سلول‌های التهابی به وفور وجود دارد، آنزیمی است که تولید رادیکال اسید هیپوهالوس از هیدروژن پراکسید و آنیون‌های هالوژن را کاتالیز می‌کند. این ترکیبات رادیکالی تولید شده توسط سیستم ایمنی جهت از بین بردن باکتری‌های بیگانه، طی I/R و فعال شدن سلول‌های التهابی (التهاب استریل) نیز آزاد می‌شوند. بنابراین شاخص خوبی برای تعیین میزان پاسخ التهابی محسوب می‌شوند. هم‌چنین بررسی‌ها نشان دادند که طی I/R، NO تولید شده از سلول‌های التهابی برای واکنش با ROS و تولید RNS مصرف می‌شود. بنابراین کاهش نسبت Nitrate/Nitrite نشان‌دهنده کاهش سطح RNSمی‌باشد(۴۱، ۴۲).

آسیب‌های جریان خون عروق کوچک

از آن‌جا که اندوتلیوم عروق به طور مستقیم در معرض نیروی مکانیکی جریان خون قرار دارد، در پاسخ به آسیب کاهش جریان خون نقش مهمی ایفاء می‌کند. اندوتلیوم سینوزوئیدهای کبد با آزاد کردن ترکیبات گشادکننده عروق مثل NO ، EDHF (Endothelium-derived hyperpolarizing factor)، پروستاسایکلین‌ها و نیز ترکیبات منقبض‌کننده عروق مثل (Endothelin) ET و ترومبوکسان A2 نقش مهمی را در تنظیم پاسخ عروق به آسیب I/R بر عهده دارد(۴۳). تعادل نسبت ET/NO در حفظ جریان خون عروق کوچک در کبد و نیز کاهش عواقب I/R بسیار با اهمیت است. در آسیب ایسکمی، افزایش ET-1 و به دنبال آن انقباض سینوزوئیدها باعث کاهش جریان خون به سلول‌های کبدی طی ریپرفیوژن می‌شود(۴۴، ۴۵). کاهش سطح eNO (Endothelial NO) در I/R از طریق افزایش چسبندگی نوتروفیل‌ها و تجمع پلاکت‌ها و انقباض سلول‌های ستاره‌ای کبدی، باعث افزایش مقاومت جریان خون در زمان ریپرفیوژن و تشدید آسیب‌های I/R می‌شود(۴۶، ۴۷). به دنبال I/R ، سطح نیتریک اکسید حاصل از اندوتلیوم سینوزوئیدی (eNO) به سه دلیل کاهش پیدا می‌کند: ۱- کاهش تولید از اندوتلیوم ناشی از کاهش اکسیژن و آرژنین) دو سوبسترای مورد نیاز برای ساخت (NO در کبد، ۲- واکنشNO با ROS و تولید رادیکال‌های نیتروژن، ۳- آزاد شدن مقادیر زیاد آرژیناز بلافاصله پس از ریپرفیوژن. کاهش eNO و افزایش ترشح ET طی I/R، تنگ شدن لومن سینوزوئیدها و متعاقب آن پدیده ریپرفیوژن غیر موثر را سبب می‌شود(۴۴، ۴۸).

اثرات حمایتی دگزامتازون بر جریان خون عروق کوچک پس از ریپرفیوژن در چندین مطالعه نشان داده شد. قناعت و همکاران نشان دادند که تزریق دگزامتازون با کاهش بیان ژن ET-1 همراه بود. ET-1 با انقباض عروق باعث ریپرفیوژن غیر موثر، افزایش فشار وریدی، چسبندگی، تجمع و نفوذ سلول‌های التهابی طی I/R می‌شود. به نظر می‌رسد که دگزامتازون با کاهش سطح ROS و فاکتورهای التهابی به صورت غیر مستقیم بیان ژن‌های تنظیم کننده عروق را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۳۹). هم‌چنین در پژوهشی با شرایط مشابه که

Archive of SID

www.SID.ir

ولی زاده و همکاران انجام دادند، افزایش چشمگیر سطح سرمی هیالورونیک اسید طی I/R، با تزریق دگزامتازون کاهش یافت(۴۹). هیالورونیک اسید که در ساختار گلیکوکالیکس سطح اندوتلیوم سینوزوئیدهای کبدی وجود دارد، با کاهش چسبندگی و نفوذ سلول‌های التهابی و جلوگیری از نزدیکی سلول‌های اندوتلیومی به یکدیگر، نقش مهمی در حفظ سیالیت خون دارد. بررسی‌ها نشان دادند که طی I/R حجم زیاد ROS، باعث تخریب هیالورونیک اسید و آزاد شدن قطعاتی از آن به گردش خون می‌شود(۵۰). بدین ترتیب دگزامتازون با کاهش بیان ژن ET-1 و جلوگیری از تخریب گلیکوکالیکس باعث حفظ فنوتایپ اندوتلیوم سینوزوئیدهای کبد طی I/R می‌شود. هم‌چنین در پژوهشی که روی ایسکمی- ریپرفیوژن مغزی انجام شد، تزریق قبل از ایسکمی کورتیکواستروئیدها با تحریک eNOS از طریق مسیر PI3K/Akt اثرات گشادکنندگی عروق از خود نشان داد. به نظر می‌رسد که دگزامتازون اثرات مشابهی را روی ایسکمی-ریپرفیوژن کبدی از خود نشان می‌دهد(۵۲،۵۱).

استرس اکسیداتیو

تشکیل ROS و متعاقب آن استرس اکسیداتیو مهم‌ترین مکانیسم آسیب‌های I/R کبدی می‌باشد. مهم‌ترین منبع درون سلولی ROS میتوکندری و گزانتین دهیدروژناز هستند که در شرایط ایسکمی به گزانتین اکسیداز تبدیل می‌شود(۵۳). هم‌چنین ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها به واسطه میلوپراکسیداز، NADPH اکسیداز و نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS)، مهم‌ترین منابع خارج سلولی تولید ROS و RNS می‌باشند(۵۴). حجم رادیکال‌های آزاد تولید شده طی I/R بیش‌تر از ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی بدن می‌باشد. این امر پروکسیداسیون پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA را به همراه خواهد داشت(۵۵، ۳۸). در چندین مطالعه اثرات آنتی‌اکسیدانی گلوکوکورتیکوئیدها نیز گزارش شده است. دگزامتازون توانسته است با جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد از پراکسیداسیون لیپیدهای غشا جلوگیری کند. هم‌چنین گلوکوکورتیکوئیدها کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و مالون دی آلدهید و نیز افزایش گلوتاتیون احیا شده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در بافت‌های در معرض استرس اکسیداتیو سبب می‌شود(۵۵). گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است روی آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در سطح بیان ژن یا با افزایش تجمع عناصر کمیاب بدن (کوفاکتورهای مورد نیاز آنزیم‌های آنتی اکسیدانی) اثر خود را اعمال کنند. البته اثر آنتی‌اکسیدانی گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است به صورت غیرمستقیم از طریق کاهش تولید TNF-α و NO مشتق از iNOS از سلول‌های التهابی باشد(۵۶).

در مطالعه Fouad و همکارانش مشخص شد که دگزامتازون فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی خون مثل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون احیا شده را ارتقا می‌دهد که در مجموع باعث افزایش دفاع آنتی اکسیدانی بدن در شرایط I/R شده است. در این پژوهش، دگزامتازون باعث کاهش MDA به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی طی I/R شده است(۳۸).

آسیب‌های سیستمیک ناشی از I/R کبدی

طی I/R کبدی، به‌دلیل انتشار متابولیت‌های سمی توسط سیستم گردش خون عمومی، آسیب‌های کبدی، می‌توانند به پاسخ التهابی سیستمیک و آسیب ارگان‌های دور مثل مغز، ریه و کلیه منجر شوند(۵۷). در پژوهشی که با هدف تعیین اثر I/R کبدی روی سایر ارگان‌ها در رت‌های کلستاتیک انجام شد، TNF-α و IL-1β مربوط به بافت ریه و کلیه در اثر I/R کبدی به‌طور چشمگیری افزایش یافتند که درمان با دگزامتازون این پارامترها را به میزان معنی‌داری کاهش داد. هم‌چنین بررسی‌های بافت‌شناسی این پژوهش نشان داد که دگزامتازون، التهاب و واکوئلیزاسیون سلول‌های اپیتلیال توبول

Archive of SID
www.SID.ir

پروگزیمال کلیه و همین‌طور ادم و ضخیم شدن آلوئولارها را در بافت ریه بهبود بخشید. به نظر می‌رسد که دگزامتازون با تاثیر روی مسیرهایMAPK، Akt/PKB، PI3K، NF-κB و کاهش پاسخ التهابی موضعی از التهاب سیستمیک و سندرم آسیب چندین اورگان جلوگیری می‌کند(۵۸،۵۹).

ایسکمی ریپرفیوژن سایر ارگان‌ها

دگزامتازون اثرات مفیدی در ایسکمی ریپرفیوژن سایر ارگان‌ها دارد. دگزامتازون (4 mg/kg) آسیب‌های I/R کلیوی را کاهش داد. در این پژوهش کلیه رت‌ها در معرض یک ساعت ایسکمی و ۲۴ ساعت ریپرفیوژن قرار گرفتند. دگزامتازون با کاهش فعالیتERK، میزان eNOS/iNOS را افزایش و از این طریق، اثرات گشادکنندگی عروق و کاهندگی ROS از خود نشان داد. میزان کراتینین، BUN و پروتئین التهابی کلیه (Kidney inflammation marker -KIM) در سرم نیز توسط دگزامتازون کاهش پیدا کرد که نشان‌دهنده کاهش آسیب‌های توبولی کلیه توسط دگزامتازون می‌باشد(۲۱). در مطالعه دیگر که توسط Zhang و همکاران با هدف تعیین اثر دگزامتازون روی I/R روده انجام شد، تزریق دگزامتازون قبل و پس از ایسکمی آسیب غشای موکوزی روده، نفوذ و فعال شدن ماست‌سل‌ها را که نقش زیادی در آسیب‌های I/R روده دارند، کاهش داد. هم‌چنین سطح TNF-α و فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز کاهش پیدا کرد. اما، تزریق دگزامتازون تنها یک بار پس از ایسکمی، فاقد اثرات مفید چشمگیر بود(۵۹). هم‌چنین در پژوهشی، تاثیر دگزامتازون روی ایسکمی-ریپرفیوژن ریه بررسی شد. برای این منظور ریه سمت چپ رت‌ها در معرض ۹۰ دقیقه ایسکمی و ۴ ساعت ریپرفیوژن قرار گرفت. پس از آزمایشات انجام شده مشخص شد که تزریق 5 mg/kg دگزامتازون دو ساعت قبل از ایسکمی باعث کاهش ادم بافتی، فعالیتNF-κB ، مالون دی آلدئید، فعالیت میلوپراکسیداز و نفوذ پذیری مویرگ‌های ریوی شده است. با این وجود تزریق دگزامتازون نتوانست سطح گزانتین اکسیداز بافتی را که در شرایط I/R افزایش یافته بود، کاهش دهد(۶۰). در مطالعه Tokudome و همکاران، اثر دگزامتازون روی I/R قلبی متفاوت با سایر بافت‌هاست. در این تحقیق بیان ژن پروستاگلاندین D سنتاز از نوع لیپوکالینی (Lipocalin-type prostaglandin D synthase -L-PGDS)، فسفولیپاز A2 و سیکلو اکسیژناز-۲ با تزریق دگزامتازون افزایش یافت. این فرایند که با میانجیگری GR انجام می‌شود، باعث بهبودی عملکرد قلب و کاهش مرگ سلول‌های قلبی طی I/R می‌شود. با توجه به اثر مهاری گلوکوکورتیکوئیدها روی مسیرهای فسفولیپاز A2، سیکلو اکسیژناز و پروستاگلاندین‌ها در همه سلول‌ها، به نظر می‌رسد که اثر دگزامتازون بر روی بافت کبد اختصاصی این بافت باشد(۶۱).

سپاسگزاری

از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که با حمایت‌های مالی خود ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Tanaka Y, Maher JM, Chen C, Klaassen CD. Hepatic ischemia-reperfusion induces renal heme oxygenase-1 via NF-E2-related factor 2 in rats and mice. Mol Pharmacol. 2007;71(3):817-825.
2. Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. J Surg Res. 2008;147(1):153-159.
3. Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. Anaesth Intensive Care.2012;13(2):52-53.
4. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol. 2012;298 :229-317.
5. Figueroa I, Santiago-Delpin E. Steroid protection of the liver during experimental eschemia. Surg Gynecol Obstet. 1975;140(3):368-370.
6. Massip-Salcedo M, Roselló-Catafau J, Prieto J, Avila MA, Peralta C. The response of the hepatocyte to ischemia. Liver Int. 2007;27(1):6-16.
7. Xue Q, Patterson AJ, Xiao D, Zhang L. Glucocorticoid modulates angiotensin II receptor expression patterns and protects the heart from ischemia and reperfusion injury. PloS one. 2014;9(9):e106827.
8. Zhang D, Wang D, Pipinos I, Muelleman R, Li YL. Dexamethasone promotes long-term functional recovery of neuromuscular junction in a murine model of tourniquet-induced ischaemia–reperfusion. Acta Physiol. 2017;219(2):453-464.
9. Graber DJ, Hickey WF, Stommel EW, Harris BT. Anti-inflammatory efficacy of dexamethasone and Nrf2 activators in the CNS using brain slices as a model of acute injury. J Neuroimmune Pharmacol. 2012;7(1):266-278.
10. Bellis J, Pirmohamed M, Nunn A, Loke Y, De S, Golder S, et al. Dexamethasone and haemorrhage risk in paediatric tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2014;113(1):23-42.
11. Choi PY-I, Roncolato F, Badoux X, Ramanathan S, Ho S-J, Chong BH. A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4). Blood. 2015;126(4):500-503.
12. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum. 2006;55(3):420-426.
13. Liu Y, van Goor H, Havinga R, Baller JF, Bloks VW, van der Leij FR, et al. Neonatal dexamethasone administration causes progressive renal damage due to induction of an early inflammatory response. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294(4):F768-F776
14. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of

Archive of SID
www.SID.ir

glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Engl J Med. 2005;353(16):1711-1723.

15. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico S. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. Life Sci. 2003;72(14):1549-1561.
16. Schoneveld OJ, Gaemers IC, Lamers WH. Mechanisms of glucocorticoid signalling. Biochim Biophys Acta .2004;1680(2): 114-128.
17. Veras HN, Araruna MK, Costa JG, Coutinho HD, Kerntopf MR, Botelho MA, et al. Topical antiinflammatory activity of essential oil of Lippia sidoides Cham: possible mechanism of action. Phytother Res. 2013;27(2):179-185.
18. Yamaura K, Doi R, Suwa E, Ueno K. Repeated application of glucocorticoids exacerbate pruritus via inhibition of prostaglandin D2 production of mast cells in a murine model of allergic contact dermatitis. J Toxicol Sci.2012;37(6):1127-1134.
19. Croxtall JD, Choudhury Q, Tokumoto H, Flower RJ. Lipocortin-1 and the control of arachidonic acid release in cell signalling: Glucorticoids inhibit G protein-dependent activation of cPLA2 activity. Biochem Pharmacol . 1995;50(4):465-474.
20. Getting SJ, Flower RJ, Perretti M. Inhibition of neutrophil and monocyte recruitment by endogenous and exogenous lipocortin 1. Br J Pharmacol. 1997;120(6):1075-1082.
21. Zhang J, Li J-H, Wang L, Han M, Xiao F, Lan X-Q, et al. Glucocorticoid receptor agonist dexamethasone attenuates renal ischemia/reperfusion injury by up-regulating eNOS/iNOS. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014;34(4):516-520.
22. Wu W, Chaudhuri S, Brickley DR, Pang D, Karrison T, Conzen SD. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. Cancer Res. 2004;64(5):1757-1764.
23. Rusai K, Prokai A, Juanxing C, Mészáros K, Szalay B, Pásti K, et al. Dexamethasone protects from renal ischemia/reperfusion injury: a possible association with SGK-1. Acta Physiol Hung. 2013;100(2):173-185.
24. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. Br J Pharmacol. 2006;148(3):245-254.
25. Hüttemann M, Helling S, Sanderson TH, Sinkler C, Samavati L, Mahapatra G, et al. Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation. Biochim Biophys Acta. 2012;1817(4):598-609.
26. Papadopoulos D, Siempis T, Theodorakou E, Tsoulfas G. Hepatic ischemia and reperfusion injury and trauma: current concepts. Arch Trauma Res. 2013; 2(2): 63–70.

Archive of SID

www.SID.ir

27. Mendes-Braz M, Elias-Miró M, Jiménez-Castro M, Casillas-Ramírez A, Ramalho F, Peralta C. The current state of knowledge of hepatic ischemia-reperfusion injury based on its study in experimental models. J Biomed Biotechnol 2;2012.012.
28. Peralta C, Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. J Hepatol. 2013;59(5):1094-1106.
29. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. Hepatology. 2000;32(2):169-173.
30. Mukhopadhyay P, Horváth B, Zsengellėr Z, Bátkai S, Cao Z, Kechrid M, et al. Mitochondrial reactive oxygen species generation triggers inflammatory response and tissue injury associated with hepatic ischemia–reperfusion: therapeutic potential of mitochondrially targeted antioxidants. Free Radic Biol Med. 2012;53(5):1123-1138.
31. Fang H, Liu A, Dahmen U, Dirsch O. Dual role of chloroquine in liver ischemia reperfusion injury: reduction of liver damage in early phase, but aggravation in late phase. Cell Death Dis. 2013;4(6):e694.
32. Isobe M, Katsuramaki T, Kimura H, Nagayama M, Matsuno T, Yagihashi A, et al. editors. Role of inducible nitric oxide synthase on hepatic ischemia and reperfusion injury. Transplant Proc. 2000;32(7):1650-1652.
33. Kovacs P, Bak I, Szendrei L, Vecsernyes M, Varga E, Blasig IE, et al. Non-specific caspase inhibition reduces infarct size and improves post-ischaemic recovery in isolated ischaemic/reperfused rat hearts. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2001;364(6):501-507.
34. Jaeschke H. Mechanisms of Liver Injury. II. Mechanisms of neutrophil-induced liver cell injury during hepatic ischemia-reperfusion and other acute inflammatory conditions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(6):G1083-G1088.
35. Knudsen A, Møller L, Andersen K, Nyengaard J, Hamilton-Dutoit S, Svendsen P, et al. Anti-CD163-dexamethasone protects against apoptosis after ischemia/reperfusion injuries in the rat liver. Ann Med Surg (Lond). 2015; 4(4): 331–337.
36. Ghanaat K, valizadeh-Dizajeykan A, Malekzadeh-Shafaroudi M, Khonakdar-Tarsi A. Effect of dexamethasone on the endothelin-1 (ET-1) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genes expression during hepatic warm ischemia/reperfusion in rat. Res Mol Med (RMM). 2016;4(4):8-14.
37. Varga E, Nagy N, Lazar J, Czifra G, Bak I, Biro T, et al. Inhibition of ischemia/reperfusion-induced damage by dexamethasone in isolated working

Archive of SID

www.SID.ir

rat hearts: the role of cytochrome c release. Life Sci. 2004;75(20):2411-2423.

38. Fouad AA, El-Bidawy MH, Uddin AM, Yacoubi MT. A Preliminary Study of Dexamethasone Against Ischemia/Reperfusion Liver Injury in Rats. International Journal of Pharmacology. 2009;5(2):155-161.
39. Ghobadi M, Ghanaat K, Valizadeh-Dizgikan A, Gohari G, Roadi B, Khonakdar-Tarsi A. The Effect of Dexamethasone on Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase Gene During Liver Warm Ischemia-reperfusion in Rat. Res Mol Med (RMM) 2015;3(3):17-22.(persian)
40. Taghizadieh M, Hajipour B, Ahmadi Asl N, Khodadadi A, Somi M, Banei M. Combination effect of melatonin and dexamethasone on liver ischemia/reperfusion injury. Bratisl Lek Listy. 2016;117(1):47-53.
41. Abo-Youssef AM, Messiha BA. The Protective Effect of Dexamethasone, Aspirin and Bromocriptine on Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. Research Journal of Pharmacology. 2014;8(2):6-13.
42. Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. Science. 1994;265(5180):1883-1885.
43. Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. Dev Cell. 2006;10(1):11-20.
44. Parmar KM, Nambudiri V, Dai G, Larman HB, Gimbrone MA, García-Cardeña G. Statins exert endothelial atheroprotective effects via the KLF2 transcription factor. J Biol Chem. 2005;280(29):26714-26719.
45. Tsai YF, Liu FC, Sung WC, Lin CC, Chung PH, Lee WC, et al. Ischemic reperfusion injury–induced oxidative stress and pro-inflammatory mediators in liver transplantation recipients. Transplant Proc. 2014;46(4):1082-1086.
46. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. Am J Surg. 2001;181(2):160-166.
47. Datta G, Fuller BJ, Davidson BR. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: insights from transgenic knockout models. World J Gastroenterol. 2013;19(11):1683-1698.
48. Khonakdar-Tarsi A, Ghanaat K. Melatonin Protective Effects against Liver Ischemia/Reperfusion Injury. Res Mol Med. 2016;4(1):5-17.(persian)
49. Valizadeh-Dizajeykan A, Ghanaat K, Azizi S, Malekzadeh-Shafaroudi M, Khonakdar-Tarsi A. Effect of Dexamethasone on Glycocalyx Injury and Endothelin (ET)-B Receptor Gene Expression in Liver Tissue during Hepatic Warm Ischemia/Reperfusion in Rats .J Mazandaran Univ Med Sci. 2016;25(134):20-32.(persian)

Archive of SID

www.SID.ir

50. Tanaka Y, Maher JM, Chen C, Klaassen CD. Hepatic ischemia-reperfusion induces renal heme oxygenase-1 (HO-1) via nf-e2-related factor 2 (Nrf2) in rats and mice. Mol Pharmacol. 2006;71(3):817-825.
51. Limbourg FP, Huang Z, Plumier J-C, Simoncini T, Fujioka M, Tuckermann J, et al. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. J Clin Invest. 2002;110(11):1729-1738.
52. Murata I, Ooi K, Shoji S, Motohashi Y, Kan M, Ohtake K, et al. Acute lethal crush-injured rats can be successfully rescued by a single injection of high-dose dexamethasone through a pathway involving PI3K-Akt-eNOS signaling. J Trauma Acute Care Surg. 2013;75(2):241-249.
53. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. Int J Cardiol. 2002;86(1):41-59.
54. Takeyama K, Dabbagh K, Shim JJ, Dao-Pick T, Ueki IF, Nadel JA. Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. J Immunol. 2000;164(3):1546-1552.
55. Jaeschke H, Woolbright BL. Current strategies to minimize hepatic ischemia–reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. Transplant Rev . 2012;26(2):103-114.
56. Sadowska A, Klebe B, Germonpré P, De Backer W. Glucocorticosteroids as antioxidants in treatment of asthma and COPD. New application for an old medication? Steroids. 2007;72(1):1-6.
57. Mikaeili S, Kadkhodaee M, Golab F, Zahmatkesh M, Mahdavi-Mazdeh M, Seifi B, et al. Effects of liver ischemia-reperfusion on renal functional and oxidative stress indices. Physiol Pharmacol. 2009;13(3):254-262
58. Zhou L, Yao X, Chen Y. Dexamethasone pretreatment attenuates lung and kidney injury in cholestatic rats induced by hepatic ischemia/reperfusion. Inflammation. 2012;35(1):289-296.
59. Zhang W, Xing J, Liu D, Gan X, Gao W, Hei Z. Dexamethasone pretreatment alleviates intestinal ischemia–reperfusion injury. J Surg Res. 2013;185(2):851-860.
60. Sun J, Yang D, Li S, Xu Z, Wang X, Bai C. Effects of curcumin or dexamethasone on lung ischaemia–reperfusion injury in rats. Eur Respir J.. 2009;33(2):398-404.
61. Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsuhashi T, Morizane S, Moriyama H, et al. Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase–derived PGD2 biosynthesis.J Clin Invest. 2009;119(6):1477-1488.

Archive of SID

www.SID.ir