فصلنامه

زیست شناسی تکوینی

سال هشتم،شماره۲، بهار۱۳۹۵

اثر داروی وارفارین بر تکوین قشر مخچه زاده‌های نر موش صحرایی

مینو محمودی[1*]، منا بارودابی[1]، سیامک شهیدی[2]

[1] گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران.

[2] گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

E-mail:minoomahmoodi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۱

چکیده

وارفارینبه عنوان داروی ضد انعقاد خوراکی می‌باشدکه در اختلالات قلبی- عروقی مصرف می‌شود. وارفارین سبب کاهش سنتز فاکتورهای وابسته به ویتامین K می‌گردد. این داروبه راحتی از جفت رد می‌شود و اثرات نامطلوبی بر جنین ایجاد می‌کند. هدف این مطالعه بررسی تاثیر وارفارین بر تکوین قشر مخچه زاده‌های موش صحرایی می‌باشد. در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی باردار نژاد ویستار به صورت تصادفی در پنج گروه کنترل، دریافت کننده نرمال سالین و دریافت کننده دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵، و ۰/۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی وارفارین در روزهای ۱۸-۱۴ بارداری به صورت گاواژ استفاده شد. در روز ۴۰ پس از تولد، از هر گروه ۶ زادهنر به طور تصادفی انتخاب گردید. سپس مغز خارج و از ناحیه مخچه برش‌های سریال تهیه و توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی و تحت مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تمامی موارد $P<0.05$به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در گروه‌های تیمار با داروی وارفارین، میانگین قطر کورتکس و قطر سلول‌های پورکنژ نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری ($p<0.001$) اما تعداد سلول‌های پورکنژ کاهش معناداری داشته است ($p<0.001$). تأثیر دارو بر میانگین وزن گروه‌ها پس از انجام آزمایشات معنی‌دار نبود.یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف وارفارین در دوران بارداری منجر به تغییراتی در تعداد و قطر سلول پورکنژ و قطر کورتکس مخچه در جنین موش صحرایی می‌شود.

کلیدواژه‌ها:جنین، مخچه، موش صحرایی، وارفارین

مقدمه

وارفارین یکی از داروهای ضد انعقاد خوراکی است که در بیمارانی با اختلالات قلبی- عروقی تجویز می‌گردد. این دارو همچنین در پیشگیری از لخته شدن و گردش راحت‌تر خون در بدن نقش مهمی را بر عهده دارد. وارفارین این عمل را با کاهش سنتز فاکتورهای وابسته به ویتامینK انجام می‌دهد به این طریق که با مهار فعالیت ویتامین K، فاکتورهای انعقادی را که برای فعالیت خود نیاز به ویتامین K دارند مهار می‌کند. این مسئله در فرآیندهای بعدی باعث کاهش سطح مواد لازم برای نگه‌داری رشته‌های فیبرین می‌گردد و در نتیجه باعث کاهش احتمال

Archive of SID

www.SID.ir

تشکیل لخته می‌شود[۹]. از این دارو ممکن است در بیماریهای فیبریلاسیون دهلیزی، تعویض دریچه قلب، سکته‌های قلبی و مغزی، ترومبوز ورید عمقی، آمبولی ریه، حمله قلبی و بیماری اختلال دریچه قلب استفاده شود[۸].از آن‌جایی که وارفارین به راحتی از جفت عبور می‌کند ممکن است باعث سقط جنین شده و حتی خطر خونریزی در مادر و جنین را افزایش دهد و باعث ایجاد اثرات نامطلوبی در جنین می‌گردد که تحت عنوان سندرم وارفارین جنینی نامیده می‌شود. شایعترین آن‌ها هیپوپلازی بینی، اختلالات اسکلتی و کلسیفیه شدن اپی‌فیزها است. به خصوص مواجه شدن جنین با وارفارین در ۳ ماهه اول حاملگی خطر آمبریوپاتی جنینی (هیپوپلازی بینی و اپی‌فیز منقوطی) را افزایش می‌دهد[۱۰].

مخچه از حیث شکل‌گیری و پیدایش جنینی، از بخش متانسفال منشاءگرفته است. شکل نورون‌های مخچه و ترتیب قرارگیری فضایی آن‌ها در طی دوران تکامل سیستم عصب مرکزی در تمامی مهره‌داران یکسان بوده و رشد غیر طبیعی این ناحیه موجب اختلال در حرکت جاندار می‌گردد[۱۱]. مخچه در کنترل بسیاری از اعمال حرکتی از جمله حرکاتی که نیاز به زمان‌بندی دقیق دارند، کنترل تعادل و وضعیت، برخی از اشکال یادگیری حرکتی و سازش رفلکسی و شماری از وظایف شناختی که برنامه‌ریزی و انجام حرکات پی در پی ویژه را شامل می‌شود، نقش مهمی را ایفا می‌کند[۱٤].

این اندام به تنهایی بیش از نیمی از تمامی نورون‌های مغز را دارا بوده که در یک مدار به خوبی شناخته شده به نام واحد عملی (module) مخچه قرار می‌گیرند. در مرکز این مدار نورون‌های پورکنژ یا درخت دندریتی وسیع قرار می‌گیرند که ورودی‌های سیناپسی از فیبرهای موازی و همچنین چندین سلول بینابینی دریافت کرده و به نوبه خود خروجی منحصر به فرد از قشر مخچه به سلول‌های هسته‌های عمقی مخچه را تشکیل می‌دهند. اختلال در عملکرد این نرون‌ها سبب بروز برخی اختلالات در کنترل حرکت و بروز بیماری‌هایی مانند آتاکسی می‌شود[۳و۷و۱۵] .

در این رابطه به اعتبار اینکه لایه‌های سلولی ناحیه‌ی قشر مخچه و از جمله سلول‌های پورکنژ از حیث تغییرات تکاملی یکی از پیچیده‌ترین ردههای نورونی محسوب می‌شوند، در این پژوهش سعی گردیده است تا روند تمایز لایه‌های قشری مخچه با تاکید بر وضعیت سلول‌های پورکنژ و تغییرات تکاملی آن تحت تاثیر مصرف وارفارین در دوران بارداری مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش صحرایی ماده با وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرم و ۱۰ سر موش صحرایی نر با وزن ۲۵۰-۲۸۰ گرم از نژاد ویستار که از انستیتو پاستور تهران به انضمام غذای مخصوص موش خریداری شدند. این حیوانات در شرایط دمایی۲±۲۲درجه سانتیگراد و رطوبت مناسب با سیکل روشنایی/تاریکی۱۲ساعته نگهداری شدند و حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند.

در برنامه‌ی مطالعاتی، در ابتدا موش‌های نر و ماده در قفس‌های جدا از هم نگه‌داری شده و بعد از سازگاری یک هفته، بعدازظهر روز هفتم آن‌ها را به مدت ۱۲ ساعت در قفس‌های مشترک نگه‌داری کرده و صبح روز بعد دوباره موش‌های نر و ماده را از هم

Archive of SID

www.SID.ir

جدا کرده و برای تشخیص بارداری از موش‌های ماده اسمیر تهیه شد.

بعد از تهیه اسمیر و بررسی لام‌ها در زیر میکروسکوپ ومشاهده اسپرم در آن لام که نشان‌دهنده باردار بودن موش مورد نظر است. هر تعداد از موش‌های ماده که باردار بودند نشانه‌گذاری کرده و در قفسی مجزا نگه‌داری شد تا روز ١٤ بارداری، موش‌های باردار را در گروه‌های مختلف تقسیم‌بندی کرده در طی روزهای ١٤-١٨ بارداری به مدت چهار روز با استفاده از لوله گاواژ داروی وارفارین را دریافت نمودند.

با توجه به مطالعات انجام گرفته حیوانات به طور تصادفی در پنج گروه شش‌تایی به‌صورت زیرتقسیم شدند:

گروه اول هیچگونه تیماری را دریافت نکردند(گروه کنترل)، گروه دوم دریافت کننده نرمال سالین(گروه شم)،گروه سوم دریافت کننده‌ی دوز (٠/٢٥ mg/kg) وارفارین، گروه چهارم دریافت کننده-ی دوز (٠/٥٠mg/kg) وارفارین،گروه پنجم دریافت کننده‌ی دوز (٠/٦٥ mg/kg) وارفارین به صورت روزانه به وسیله گاواژ به مدت چهار روز صورت گرفت[١٧].

هر یک از موش‌های ماده باردار را در روز ١٩ بارداری در قفسی مجزا قرار داده (چون از روز ١٩ بارداری احتمال زایمان وجود دارد)، بعد از زایمان در اولین روز تولد قد تمام زاده‌ها را با کولیس و وزن آن‌ها بوسیله ترازو دیجیتالی اندازه‌گیری شد. تا چهل روز بعد از تولد آب و غذا به صورت نامحدود در دسترس موش مادر و زاده‌های آن‌ها قرار گرفت.

در روز چهل بعد از تولد، زاده‌ها نر را وزن و سپس با استفاده از اتر از طریق تنفسی بیهوشی انجام شد. سپس به وسیله گیوتین، سر موش‌ها را جدا کرده و به آرامی به وسیله پنس مغز را خارج شد. جهت ایجاد همسانی در بین گروه‌های مورد مطالعه از تمامی گروه‌های مورد مطالعه، نیم کره چپ مغز انتخاب گردید و این بخش جدا و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده و در فیکساتیو قرارداده شد و پس از حذف چربی‌های اضافه اطراف بافت، وزن آن‌ها توسط ترازوی دیجیتالی اندازه‌گیری گردید و به منظور فیکس شدن، به مدت ٧٢ ساعت در محلول فرمالین ١٠ درصد نگهداری شد. پس از مرحله تثبیت فرآیندهای معمول برای آماده‌سازی بافت نظیر آبگیری، شفاف‌سازی و آغشتگی با پارافین انجام گرفت، برشهای ٧ میکرومتری با میکروتوم به صورت مقاطع سریالی تهیه و با کمک روش هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. برای این منظور ابتدا لام را حداقل یک ساعت در فور$٦٠^{\circ}C$ گذاشته، سپس جهت پارافین زدایی آن را به مدت ٢٠ دقیقه در گزیلول قرار می-دهیم، پس از آنکه مراحل آبگیری در الکل و شستشو با آب جاری طی شد، لام را درون رنگ هماتوکسیلین به مدت ٢٠ دقیقه قرارداده سپس با آب جاری شستشو داده و لام را درون اسید الکل ١ درصد به صورت یک دیپ گذاشته و پس از شستشو با آب، به مدت ٣٠ ثانیه درون رنگ ائوزین گذاشته و با آب شستشو داده و به مدت چند ثانیه درون الکل ٩٦ درجه قرار داده، سپس چسب انتلان را روی بافت قرار داده و لامل می‌گذاریم. مقاطع بافتی که به طور سریال تهیه شده مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه از روش مشاهده مستقیم به‌وسیله میکروسکوپ نوری و گراتیکول چشمی انجام شد و مقایسه تراکم و تعداد سلول‌ها در ٢٥٠ میکرومتر و همچنین قطر لایه‌ها در١٠ مقطع مختلف به صورت تصادفی بین گروه‌های

Archive of SID

www.SID.ir

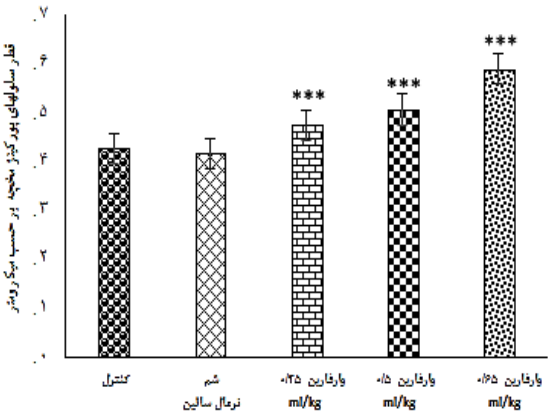
تجربی با گروه شاهد مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از مطالعات مورفولوژیک و هیستولوژیک در بین گروه‌های تحت بررسی از آنالیز آماری یک طرفه بین آزمودنی ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد که در این خصوص از نرم افزار SPSS-22 جهت تعیین اختلاف بین گروه‌های مورد بررسی استفاده گردید. در طول مطالعات $P<0.05$ به عنوان سطح معنیدار بودن اختلافات در بین گروه‌های مورد بررسی در نظر گرفته شد.

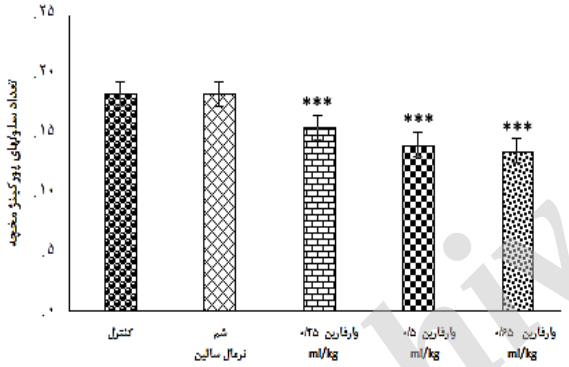
یافته‌ها:

در بررسی داده‌های حاصل از اندازه‌گیری قطر سلول‌های پورکنژ مخچه، در مقایسه بین گروه دریافت کننده دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵۰ و ۰/٦۵ mg/kg داروی وارفارین با گروه کنترل و شم (دریافت کننده نرمال - سالین) بیانگر اختلاف معنادار بین آن‌هاست($p<0.001$). بدین معنی که افزایش دوز وارفارین منجر به افزایش معنادار قطر سلول‌های پورکنژ مخچه نسبت به گروه کنترل و شم خواهد شد.(نمودار شماره ۱)

در بررسی داده‌های حاصل از شمارش تعداد سلول‌های پورکنژ مخچه، در مقایسه بین گروه دریافت کننده دوز ۰/۲۵، ۰/۵۰ و ۰/٦۵ mg/kg داروی وارفارین با گروه کنترل و شم بیانگر اختلاف معنادار بین آن‌هاست($p<0.001$). لذا افزایش دوز وارفارین منجر به کاهش معنادار تعداد سلول‌های پورکنژ مخچه نسبت به گروه کنترل و شم خواهد شد.(نمودار شماره ۲)



نمودار ۱: بررسی داده‌های حاصل از اندازه‌گیری قطر سلول‌های پورکنژ مخچه در گروه‌های کنترل، شم (دریافت کننده نرمال‌سالین) و گروه‌های دریافت کننده داروی وارفارین در دوزهای ۰/۲۵ ، ۰/۵۰ و ۰/٦۵ mg/kg در زاده‌های نر موش‌های صحرایی نژاد ویستار.* بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل می باشد.(*:P<0.001).**

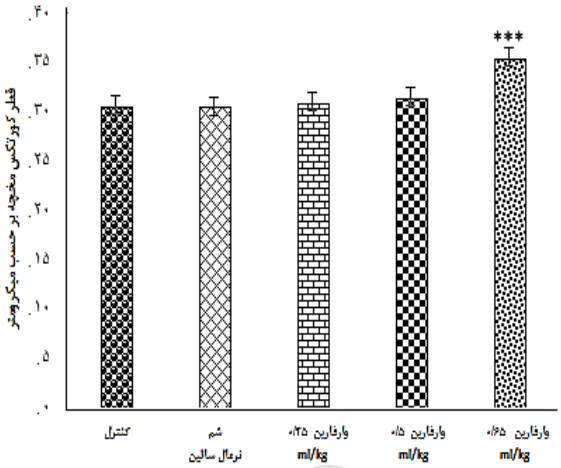


نمودار ۲: بررسی داده‌هایحاصل از شمارش تعداد سلول‌های پورکنژ مخچه در گروه‌های کنترل، شم (دریافت کننده نرمال‌سالین) و گروه‌های دریافت کننده داروی وارفارین در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵۰ و ۰/٦۵ mg/kg در زاده‌های نر موش‌های صحرایی نژاد ویستار.* بیان-گر معناداری نسبت به گروه کنترل (*:P<0.001).**

در بررسی داده‌های حاصل از مقایسه اندازه‌گیری قطر کورتکس مخچه، شاهد افزایش قطر کورتکس هستیم. همچنین مشخص شد که دوز ۰/٦۵ داروی وارفارین منجر به افزایش معنادار قطر کورتکس مخچه در سطح ($p<0.001$) خواهد شد. لازم به ذکر است که اختلاف بین سایر گروه‌ها از نظر آماری معنادار نمی‌باشد(نمودار شماره ۳).

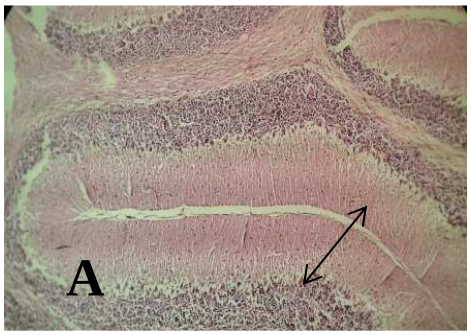
Archive of SID

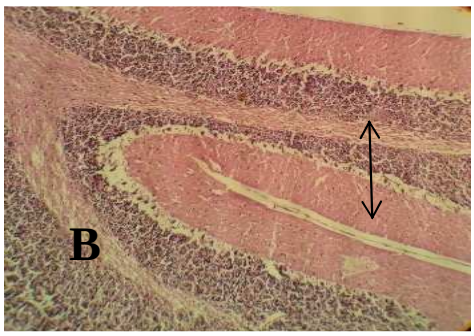
www.SID.ir

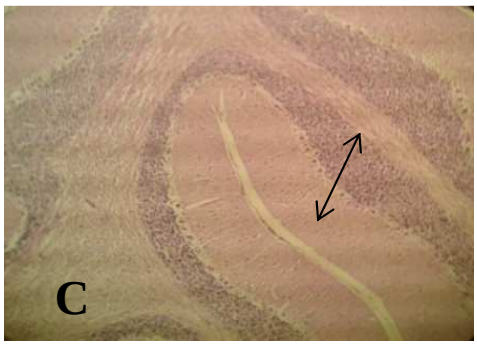


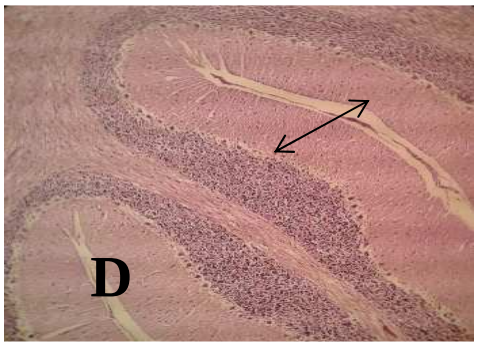
نمودار ۳:بررسی داده‌های حاصل از اندازه‌گیری قطر کورتکس مخچه در گروه‌های کنترل، شم (دریافت کننده نرمال‌سالین) و گروه‌های دریافت کننده داروی وارفارین. در دوز ۰/۶۵ در زاده‌های نر موش‌های صحرایی نژاد ویستار.* بیان‌گر معناداری نسبت به گروه کنترل (*:P<0.001)**

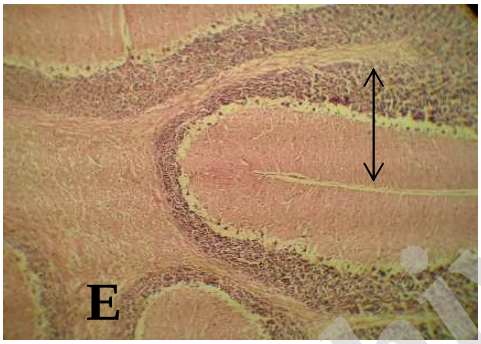
لازم به ذکر است که اختلاف بین گروه کنترل، شم (دریافت کننده سرم فیزیولوژی) از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.







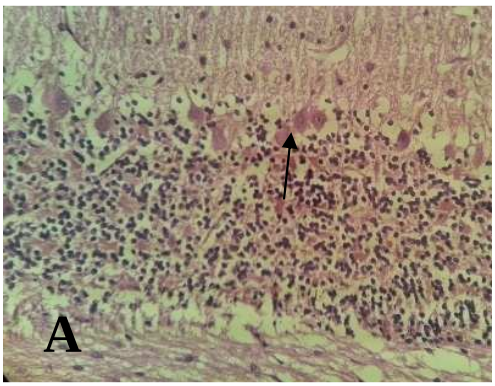


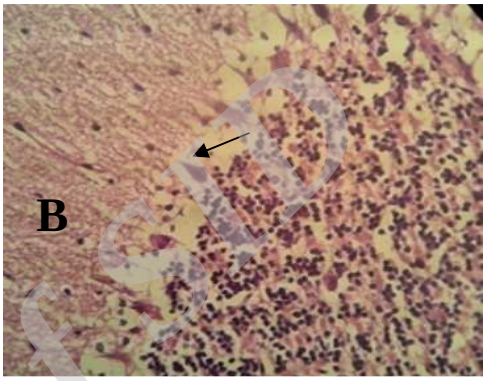


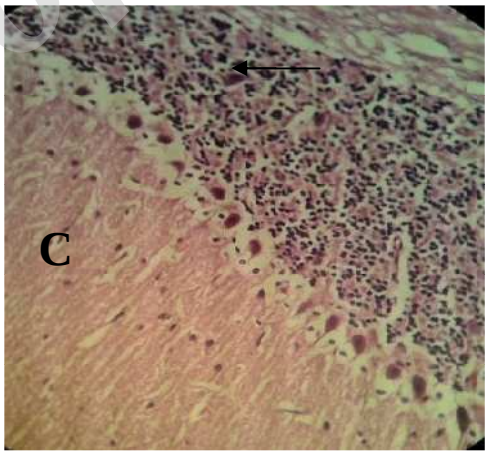
شکل۱: مقاطع میکروسکپی از کورتکس مخچه موش صحرایی، ناحیه کورتکس با پیکان نشان داده شده است. تصویر A نشان دهنده کورتکس مخچه زاده‌های گروه کنترل، تصویر B کورتکس مخچه زاده‌های گروه شم و تصویر C کورتکس مخچه زاده‌های دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، D دوز دریافت کننده ۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم، E دوز دریافت کننده ۰/۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم با بزرگنمایی 10X.

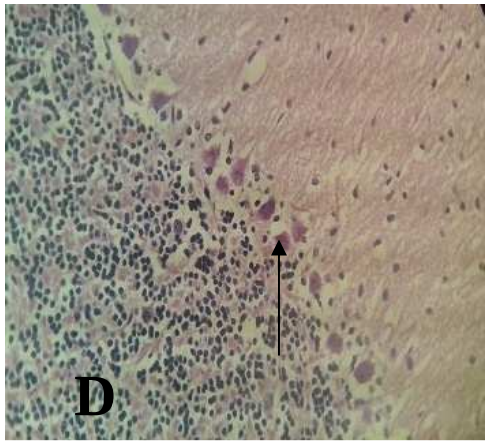
Archive of SID

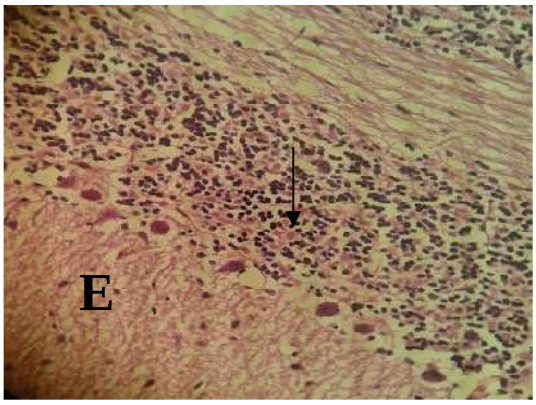
www.SID.ir











شکل۲: مقاطع میکروسکپی از سلول‌های پورکنژ مخچه موش صحرایی، سلول‌های پورکنژ با پیکان نشان داده شده است. تصویر A نشان دهنده سلول‌های پورکنژ مخچه زاده‌های گروه کنترل، تصویر B سلول‌های پورکنژ مخچه زاده‌های گروه شم و تصویر C سلول‌های پورکنژ مخچه زاده‌های دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، D دوز دریافت کننده متوسط ۰/۵۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم، E دوز دریافت کننده ۰/٦۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم با بزرگنمایی40X.

بحث:

تحقیق حاضرنشان داد که مصرف وارفارین در زمان بارداری باعث ایجاد نقص در تکامل مخچه زاده‌های موش صحرایی می‌شود. چنانچه در گروه‌های تیمار با دوزهای ۰/۲۵ mg/kg و ۰/۵۰mg/kg و ۰/٦۵ mg/kgوارفارین نسبت به گروه دریافت کننده نرمال‌سالین و کنترل باعث بروز تغییرات معناداری در مقاطع بافتی تهیه شده بودیم. تیمار با وارفارین در مخچه باعث بروز تغییراتی در قطر کورتکس، قطر و تعداد سلول‌های پورکنژ در زاده‌های نر موش صحرایی می‌گردد. نتایج این مطالعه نشان داد که تعداد سلول‌های پورکنژ مخچه در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت کننده نرمال سالین کاهش معناداری را نشان می‌دهد. از سویی قطر سلول پورکنژ مخچه در گروه دریافت کننده دوزهای دوزهای

Archive of SID

www.SID.ir

۰/۲۵mg/kg و ۰/۵۰mg/kg و ۰/٦٥ mg/kg وارفارین نسبت به گروه کنترل و گروه شم افزایش معناداری را نشان می‌دهد. همچنین قطر کورتکس مخچه در دوز۰/٦٥ mg/kgوارفارین نسبت به بقیه گروهها افزایش معناداری را نشان می‌دهد.

طبق نظریه Moyer و همکاران، وارفارین از طریق مهار فعالیت ویتامینk، فاکتورهای انعقادی را که برای فعالیت خود نیاز به ویتامینkدارند مهار می‌کند. این اتفاق در فرآیندهای بعدی باعث کاهش سطح مواد لازم برای نگهداری رشته‌های فیبرین می‌گردد و باعث کاهش احتمال تشکیل لخته می‌شود[۱۲و۱٦]. به همین دلیل مصرف وارفارین باعث کاهش ویتامینk می‌شود.

در پژوهشی نشان می‌دهد که مصرف همزمان وارفارین و ویتامین K در موش صحرایی باردار باعث کاهش چشم گیر ناهنجاری‌ها در مغز جنین شده است و بیان کردند علت ناهنجاری‌ها در جنین، کاهش ویتامین K در مغز می‌باشد[۱].

ویتامین K به عنوان کوفاکتور در فعالیت‌های بیولوژیک وارد عمل می‌شود. ویتامین K در سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی در سنتز اسفنگولیپیدها دارد. این ترکیب با غلظت بالایی در غشاء سلول‌های عصبی و گلیال دیده می‌شود [۵].

ویتامین K نقش ضروری درسنتز اسفینگولیپیدها دارد و ویتامین Kبه عنوان یک ماده مغذی مهم برای سیستم عصبی شناسایی شده است[۲]. همچنین در مطالعه‌ی انجام شده که نقش ویتامین K را در سوخت و ساز بدن نشان می‌دهد، به این نتیجه رسیدند که موش‌های تحت درمان با وارفارین، منجر به کاهش قابل توجهی در سولفاتید مغز شد، این نتایج نقش ویتامینKدر بیوسنتز سولفاتیدها و اسفنگولیپیدها در مغز را نشان می‌دهد[۱۸]. پس وارفارین که به عنوان مهارکننده ویتامینK می‌باشد باعث کاهش قابل‌توجهی در سطح عواملی همانند سولفاتیدها، و اسفنگولیپیدها در مغز می‌شود.

اسفنگولیپیدها از جمله لیپیدهای کمپلکس در تمامی سلول‌های پستانداران و با غلظت بالا درCNS و PNS می‌باشد. این ترکیبات نقش کلیدی را در وقایع مهم سلولی همانند تکثیر، تمایز، حساسیت، واکنش سلول با سلول و تغییر شکل سلولی دارد.مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تغییر در متابولیسم و در نتیجه مقدار اسفنگولیپیدها سبب اختلالاتی همانند تخریب عصبی شده و نهایتاً منجر به بیماری‌هایی همانند آلزایمر و پارکینسون می‌گردد[۱۳و۱۹].

از آنجایی که ویتامین Kنقش مستقیمی در سنتز سولفاتیدها در مغز موش دارد، در نتیجه با مصرف وارفارین، سبب جلوگیری از فعالیت سولفوترنسفراز در مغز می‌شود. همچنین ویتامین K در فعالیت‌های بیوسنتز و آنزیم کاتابولیک و میزان سولفاتیدها تاثیر می‌گذارد به همین جهت ویتامین K نقش نظارتی در بلوغ مغز بر عهده دارد و در صورت کاهش ویتامینKدر مغز توسط وارفارین باعث بروز عقب ماندگی ذهنی و ناهنجاری‌هایی در مغز می‌شود[٤].

Furuya و همکاران در پژوهشی اعلام کردند که برایرشد سلول‌های عصبی، دندریت و همچنین بقای سلول‌های پورکنژ مخچه نیاز به بیوسنتز اسفنگولیپیدها است و در صورت محرومیت غشاء سلول از اسفنگولیپیدها، فرآیندهای غشایی باعث رشد غیر عادی در سلول‌های پورکنژ می‌شود[٦].

بنابراین به نظر می‌رسد که وارفارین با جلوگیری از سنتز اسفنگولیپیدها می‌تواند سبب‌ایجاد ناهنجاری‌هایی

Archive of SID

www.SID.ir

در سیستم اعصاب مرکزی بویژه در ناحیه مخچه جنین گردد.

نتیجه‌گیری:

با توجه به یافته‌های حاصل می‌توان نتیجه گرفت که مصرف داروی وارفارین در دوران بارداری بر تکوین مخچه زاده‌ها موثر می‌باشد و موجب افزایش قطر و کاهش سلول‌های پورکنژ مخچه در نوزادان می‌شود، همچنین این دارو باعث افزایش قطر کورتکس مخچه جنین در دوران باداری می‌گردد. برای بررسی اثرات تراتوژنیکی در انسان، مطالعات تکمیلی دقیق‌تری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی:

مطالعه حاضر حاصل پایان نامه خانم منا بارودابی با کد۱۷۱۳۰۵۰۴۹۲۲۰۰۹ در تاریخ۹۲/۱۱/۱۳ می‌باشد که در محل دانشگاه آزاد همدان که با همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان انجام شد. بدین‌وسیله از مسئولین محترم گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان تشکر می‌نماییم.

منابع:

[1] Assadi M, Jyuu W, Anderson K, Carran M, Bilaniuk L, Leone P. 2012. Vitamin K Antagonist Warfarin for Palliative Treatment of Metachromatic Leukodystrophy. J Cent NervSyst Dis; 26 (4): 73-79.

[2] Bartke N, Hannun YA. 2009 .Bioactive sphingolipids: metabolism and function, J Lipid Res; 50: 91-6.

[3] Cerminara N, Lang E, SillitoeR, Apps R.2015. Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits, Nature Reviews Neuroscience; 16: 79-93.

[4] Denisova N, Booth S. 2005. Vitamin K and Sphingolipid Metabolism.Nutrition Reviews; 63(4): 111-121.

[5] Ferland. 2012. Vitamin K an emerging nutrient in brain function.Biofactors and Cognitive Function; 151-157.

[6] Furuya H, Shimizu Y, Kawamori T. 2011. Sphingolipids in cancer. Metastasis Reviews; 30(10): 567–576.

[7] Higley M, Sabatini B. 2012. Calcium Signaling in Dendritic Spines. Cold Spring HarbPerspect Biology; 4:2077-2097.

[8] Hirsh J, Donnell M, Eikelboom JW. 2007 . Beyond unfractionated heparin and warfarin current and future advances.Circulation; 116 (5): 552-60.

[9] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, Donald H, Douketis JD, Crowther M, 2005. Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med; 165 (10): 1095-106.

[10] Macina Orest T, Schardein James L.2007. Warfarin human developmental Toxicants Boca Raton, CRC Taylor & Francis; 193- 4.

[11] Marien P, Ackermann H, Adamaszek M, et al. 2014. language and the cerebellum, Cerebellum; 13: 386-410.

[12] Moyer TP, OKane DJ, Baudhuin LM, et al. 2009, WarfarinSensitivity Genotyping. A Review of the Literature and Summary of Patient Experience Mayo Clin Proc; 84 (12): 1079-1094.

[13] Posse E, Sipione S. 2010. Sphingolipidsand gangliosides of the nervous system in membrane function and dysfunction, Frontiers in Membrane Biochemistry; 584 (9): 1748-1759.

[14] Roth MJ, Synofzik M, Lindner A. 2013. The cerebellum optimizes perceptual predictions about external sensory events. Curr Biol; 23: 930-935.

[15] Sarna JR, Hawkes R. 2003. Patterned Purkinje cell death in the cerebellum. ProgNeurobiol; 70 (6): 473-507.

[16] Sato Y, Murata M, Chiba T, Umegaki K. 2015, A Systematic Review of the Acceptable Intake Level of Vitamin K among Warfarin Users, Shokuhin Eiseigaku Zasshi; 56 (4):157-65.

[17] Sugiyama T, Takaki T, Sakanaka K, Sadamaru H. 2007. Warfarin-induced impairment of cortical bone material quality andcompensatory adaptation of cortical bone structure to mechanicalstimuli. Journal of Endocrinology; 194: 213-222

[18] Sundaram Lev. 1990. Vitamin K and phosphate mediated enhancement of brain sulfotransferase activity. BiochemBiophys Res Commun; 169 (3): 927-32.

[19] Zeidan YH, Hannun YA. 2007, Translational aspects of sphingolipid metabolism, Trends Mol Med; 13: 327-336.

Archive of SID

www.SID.ir