



Effect of pentoxifylline on brain edema in a rat model of transient focal cerebral ischemia

Abedin Vakili, Somaye Mojarrad

Laboratory of Cerebrovascular Research, Department and Research Center of Physiology,
Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Received: 4 Oct 2008

Revised: 21 Dec 2008

Accepted: 24 Dec 2008

Abstract

Introduction: Pervious studies have shown that pentoxifylline (PTX) has beneficial effects in reduction of stroke and brain trauma injuries in experimental animals. However, there is very little and controversial information about the effect of PTX on brain edema in cerebral ischemia. Therefore, the aim of this study was to determine the effects of different doses of PTX on brain edema and neurological motor dysfunction in a rat model of transient focal cerebral ischemia.

Methods: Transient focal cerebral ischemia was induced in Wistar rats by 60 min middle cerebral artery occlusion, followed by 23 h reperfusion. PTX was injected at doses of 15, 30 and 60 mg/kg ip at the beginning of ischemia. Twenty-four h after ischemia, neurological motor dysfunction and the percentage of brain water content (edema) were determined.

Results: Administration of PTX at the dose of 60 mg/kg significantly reduced brain water content ($P < 0.001$) and neurological motor dysfunction ($P < 0.01$) in comparison with the control group, while 15 and 30 mg/kg of PTX had no significant effect on any of the parameters.

Conclusion: The findings of this study indicate that PTX only at the dose of 60 mg/kg exerts anti-edematous effects and improves neurological motor dysfunction in the acute phase of transient focal cerebral ischemia in rat.

Keywords: Pentoxifylline, transient focal cerebral ischemic, brain edema, rat.

* Corresponding author e- mail: abvakili@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثر پنتوکسی فیلین بر ادم مغزی در یک مدل ایسکمی مغزی موضعی_ موقتی در موش صحرایی

عابدین وکیلی*، سمیه مجرد

آزمایشگاه تحقیقات قلب و عروق - مرکز تحقیقات و بخش فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان

دریافت: ۱۳ مهر ۸۷ بازبینی: ۱ دی ۸۷ پذیرش: ۴ دی ۸۷

چکیده

مقدمه: یافته‌های قبلی نشان داده‌اند، پنتوکسی فیلین اثرات مفیدی در کاهش آسیب‌های ناشی از سکته و ترومای مغزی در حیوانات آزمایشگاهی دارد. با این وجود اطلاعات خیلی کمی و متناقض در ارتباط با اثر پنتوکسی فیلین بر ادم در ایسکمی مغزی وجود دارد. لذا هدف اصلی این مطالعه تعیین اثر دوزهای مختلف پنتوکسی فیلین بر ادم مغزی در یک مدل ایسکمی مغزی موضعی - موقتی در موش صحرایی است.

روش‌ها: ایسکمی مغزی موضعی - موقتی در موش صحرایی نژاد ویستار با مسدود کردن شریان میانی مغز به مدت ۶۰ دقیقه و سپس برقراری مجدد جریان خون به مدت ۲۳ ساعت ایجاد می‌شد. پنتوکسی فیلین در دوزهای ۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg ip در شروع ایسکمی تزریق می‌شد. سپس ۲۴ ساعت بعد از شروع ایسکمی، اختلالات نرولوژیکی حرکتی و درصد محتوای آب مغز (ادم) تعیین می‌گردید.

یافته‌ها: تجویز داخل صفاقی پنتوکسی فیلین فقط با دوز ۶۰ mg/kg در شروع ایسکمی به طور معنی‌داری درصد محتوای آب مغز را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($P < 0.001$) در حالیکه دوزهای ۳۰ و ۱۵ اثری نداشتند ($P > 0.05$). علاوه بر این، پنتوکسی فیلین در دوز ۶۰ mg/kg بطور معنی‌داری توانست اختلالات نرولوژیکی حرکتی را کاهش دهد ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد، پنتوکسی فیلین فقط در دوز ۶۰ mg/kg اثرات ضدامی داشته و باعث بهبود اختلالات نرولوژیکی حرکتی، در فاز حاد ایسکمی مغزی موضعی - موقتی در موش صحرایی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پنتوکسی فیلین، ایسکمی مغزی موضعی - موقتی، ادم مغزی، موش صحرایی.

مقدمه

طریق افزایش فشار درون جمجمه و کاهش شدید جریان خون به ناحیه Penumbra تسریع و تشدید نماید [۵، ۲۶]. بنابراین یافتن داروهایی که ضمن قابل استفاده بودن در انسان بتواند در مراحل اولیه ایسکمی از گسترش ضایعه و تشکیل ادم مغزی و مرگ نورونی جلوگیری نماید، بسیار حائز اهمیت است. امروزه از روش‌های غیراختصاصی مختلفی در درمان ادم مغزی استفاده می‌شود. بعنوان مثال از داروهای اسموتیک مانند مانیتول یا گلیسرول، کورتیکواستروئیدها و باربیتورات‌ها جهت کاهش ادم و

ادم مغزی یکی از عوامل مهم تعیین کننده میزان بقای بیمار در ساعات اولیه پس از وقوع سکته مغزی می‌باشد [۵]. مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که توسعه ادم به دنبال ایسکمی حاد مغزی موضعی می‌تواند ضایعه ایسکمیک اولیه را از

abvakili@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

نظر پاتوفیزیولوژی تا حدودی با ایسکمی مغزی - دائمی متفاوت است [۲۸] روشن نیست. ثابا اطلاعات خیلی کمی و متناقض در ارتباط با اثر پنتوکسی فیلین بر ادم در ایسکمی مغزی وجود دارد. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پنتوکسی فیلین در دوزهای مختلف بر ادم مغزی و اختلالات نرولوژیکی حرکتی در یک مدل تجربی ایسکمی مغزی موضعی - موقتی در موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۹۰ تا ۳۴۰ گرم) استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شده و کلیه آزمایشات مطابق آئین نامه کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه انجام گردید.

جهت ارزیابی اثر دوزهای مختلف پنتوکسی فیلین بر ادم مغزی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی را بطور تصادفی به ۵ گروه مساوی ۸ تایی تقسیم شدند. گروه ۱ (شاهد جراحی یا Sham): در این گروه فقط عمل جراحی صورت گرفته ولی شریان میانی مغز بسته نمی‌شد. گروه ۲ (شاهد درمان): در این گروه سالین بعنوان حلال دارو (۱ml/kg) بلافاصله بعد از ایجاد ایسکمی بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. گروه‌های ۳ تا ۶ (گروه درمان): پنتوکسی فیلین در دوزهای ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ mg/kg در شروع ایسکمی بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد.

در همه این گروه‌ها ۲۴ ساعت بعد از اتمام دوره ایسکمی و تست اختلالات حرکتی نرولوژیکی، در صد محتوای آب مغز (Brain Water Content %) که شاخصی از ادم مغزی است، با روشی که در ذیل آمده است اندازه‌گیری شد. داروهای مورد استفاده در این مطالعه از شرکت سیگمای و فلوکای آلمان تهیه گردیده است.

مطالعات قبلی عمدتاً نشان می‌دهند، پنتوکسی فیلین در دوزهای کمتر از ۲۰ mg/kg اثر محافظتی در مقابل ضایعات مغزی ندارد و بین دوز ۴۰ تا ۶۰ mg/kg بهترین اثر را داشته و در دوزهای بالاتر از ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم با مکانیسمی که روشن نیست باعث افزایش مرگ حیوانات می‌شود [۳۴، ۲۹، ۲۷، ۶]. به همین دلیل در این پژوهش دوز ۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ mg/kg انتخاب گردید.

فشار داخل جمجمه استفاده می‌گردد [۲۱]. هم اکنون محققین بسیار زیادی در مراکز تحقیقاتی مختلف دنیا در تلاش هستند تا بتوانند راه حل و یا داروی مناسبی برای درمان این معضل در بیماران سخته و ترومای مغزی بیابند [۳۷، ۲۱، ۲۰، ۱]. با این وجود هیچکدام از این درمان‌ها اختصاصی و موثر نبوده و یا احتمالاً قابل استفاده در انسان نیست و یا دارای عوارض جانبی متعددی هستند که باعث محدود شدن استفاده آنها در کلینیک می‌گردد.

پنتوکسی فیلین از مشتقات متیل گزانتین و مهارکننده غیراختصاصی فسفودی استراز بوده و دارای خواص مختلفی از جمله مهارکننده تجمع پلاکت‌ها و گلبول قرمز، کاهش دهنده سطح پلاسمائی فیبرنوژن و ویسکوزیته خون داشته [۲۴]، و از سال‌ها قبل در کلینیک برای درمان لنگیدن متناوب بکار می‌رود [۹، ۱۴]. افزون بر این گزارش شده است، این دارو سنتز Tumor necrosis factor -alpha (TNF- α) در سطح بیان ژن در محیط *in vitro* [۳۹، ۳۱] و *in vivo* [۲۷، ۱۱، ۷]. در حیوانات آزمایشگاهی مهار می‌کند اثرات مفید متعدد این دارو بر عملکرد عروق و فعالیت ضد التهابی آن در مهار تولید سیتوکین‌ها از جمله TNF- α باعث شده تا محققین علوم اعصاب اثر درمانی آنرا در ایسکمی و ترومای مغزی مورد توجه قرار دهند [۹، ۲۷، ۱۰، ۵، ۶]. بررسی مقالات منتشر شده نشان دادند، پنتوکسی فیلین در مرحله حاد ترومای مغزی [۲۷] و ایسکمی گلوبال [۲۹] و hypoxic-ischemic brain injury [۶] مرگ نرونی و همینطور ضایعات کورتکس را ایسکمی مغزی موضعی - موقتی [۵] کاهش می‌دهد. یک گزارش در سال ۱۹۷۴ نشان داد، تجویز وریدی پنتوکسی فیلین ادم مغزی که در نتیجه ایجاد ضایعه با سرد کردن مغز در گربه ایجاد می‌شد را کاهش می‌دهد [۱۰]. در پژوهش دیگر که در سال ۱۹۸۹ صورت گرفت، نشان داد، تجویز وریدی پنتوکسی فیلین ۳۰ دقیقه بعد از بستن دائمی شریان مغزی میانی اثری در کاهش ادم مغزی در موش صحرایی هیپرتانسیو ندارد [۱۵]. همچنین یک پژوهش جدیدتر نشان داد، پنتوکسی فیلین ادم مغزی را همراه با کاهش TNF- α در مدل تجربی ترومای مغزی در موش صحرایی کاهش می‌دهد [۲۷].

مجموع بررسی مقالات منتشر شده نشان می‌دهند: اولاً اثر پنتوکسی فیلین بر ادم در ایسکمی مغزی موضعی - موقتی که از

انسداد شریان میانی مغز، با بیهوشی عمیق حیوان کشته شده و مغز آن بدقت خارج می‌گردد. سپس پیاز بویابی و پل مغزی را جدا نموده و نیمکره ایسکمیک (راست) و سالم مغز (چپ) را با کمک Brain Matrix و با دقت بسیار زیاد جدا نموده و وزن مرطوب دو نیمکره بوسیله ترازوی دقیق اندازه‌گیری و یادداشت می‌شود. در ادامه برای بدست آوردن وزن خشک هر نیمکره آنها را در داخل oven با درجه حرارت ۱۱۰ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۲۴ ساعت قرار داده می‌شد. در نهایت در صد آب مغز که شاخصی از میزان ادم مغزی است را با فرمول زیر بدست می‌آید [۳۷]:

$$100 \times \frac{\text{وزن مرطوب نیمکره}}{\text{وزن خشک نیمکره}} - \text{وزن مرطوب نیمکره} = \text{در صد آب مغز}$$

نتایج بصورت میانگین \pm انحراف معیار نمونه (SEM) \pm Mean بیان شده است. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که توزیع داده‌های هیچکدام از متغیرهای درصد آب مغزی و اختلالات نرولوژیکی حرکتی نرمال نبود، بنابراین از تست‌های آماری غیرپارامتریک استفاده شد. برای مقایسه درصد آب مغزی در نیمکره ایسکمیک، غیر ایسکمیک و اختلالات نرولوژیکی حرکتی، بین چند گروه‌ها از تست آماری Kruskal-Wallis One Way ANOVA و روش Dunns post-hoc استفاده گردید. در صورتی که $P < 0.05$ اختلاف بین گروه معنی‌دار تلقی می‌گردد.

یافته‌ها

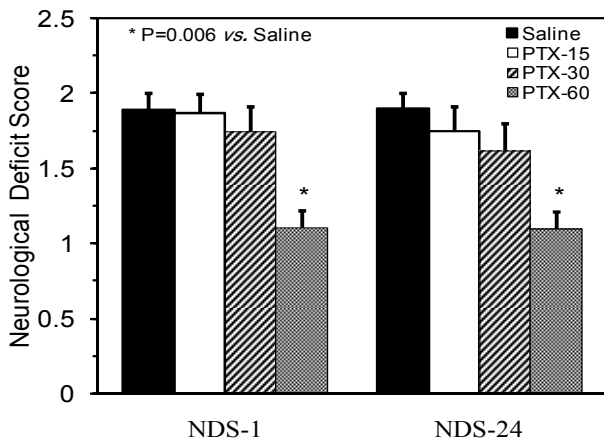
در بررسی اثر دوزهای مختلف پنتوکسی فیلین بر ادم مغزی ۲۴ ساعت پس از ایجاد ایسکمیک مغزی موضعی-موقتی، در گروه شاهد جراحی بیست و چهار ساعت بعد از جراحی در صد محتوای آب مغز در نیمکره‌های چپ و راست به ترتیب 0.14 ± 0.07 و 0.13 ± 0.08 در صد بود. القا ایسکمیک مغزی موضعی در گروه شاهد درمان، که سالیین بعنوان حلال دارو دریافت می‌نمودند، به طور معنی‌داری باعث افزایش در صد محتوای آب مغز در نیمکره ایسکمیک (0.34 ± 0.08) در مقایسه با گروه شاهد جراحی شده است (شکل ۱).

تزریق پنتوکسی فیلین با دوز ۶۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلو گرم وزن بدن در شروع ایسکمیک، به طور معنی‌داری در صد محتوای آب مغز در نیمکره ایسکمیک را به 0.24 ± 0.06 در

حیوانات با تزریق کلرال هیدرات (400 mg/kg, ip) شرکت سیگما-آلمان) بیهوش و بر روی میز جراحی مخصوص ثابت می‌شدند. سپس شریان میانی نیمکره راست مغز را با روش فیلامنت یا انسداد داخل عروقی، مسدود و ایسکمیک مغزی ایجاد می‌گردید [۳۵، ۳۶]. بطور خلاصه بعد از جراحی و جدا کردن شریان کاروتید مشترک و شاخه‌های آن (کاروتید خارجی و داخلی)، نخ نایلون شماره ۳-۰ که نوک آن جلو شعله گرد شده بود را وارد شریان کاروتید داخلی نموده و به آرامی به سمت داخل مغز و حلقه ویلیس هدایت نموده تا یک مقاومت ظریف در مقابل هدایت نخ به سمت جلو احساس شود. این مقاومت ظریف نشانگر آن است که نوک نخ وارد ابتدای شریان قدامی مغز شده و شریان میانی مغز را در محل خروج از حلقه ویلیس مسدود کرده‌است. بدین ترتیب جریان خون در شریان میانی مغز قطع و ناحیه‌ای از مغز که توسط این شریان خون‌رسانی می‌گردد دچار ایسکمیک می‌شد. یک ساعت بعد از اتمام دوره ایسکمیک نخ نایلون را به آرامی از رگ خارج کرده تا جریان خون مجدد در منطقه ایسکمیک برای ۲۳ ساعت پرفیوز می‌شد. سپس محل جراحی بخیه شده و تا بیهوش آمدن کامل، حیوان در یک محیط گرم نگهداری می‌شد. با استفاده از پتوی الکتریکی، درجه حرارت بدن حیوان در طول جراحی در محدوده فیزیولوژیک حفظ می‌شد.

برای ارزیابی اختلالات حرکتی نرولوژیکی یک و ۲۴ ساعت بعد از اتمام دوره ایسکمیک و بیهوش آمدن کامل حیوان، اختلالات حرکتی نرولوژیکی بر اساس یک تست استاندارد پنج نمره‌ای ارزیابی می‌شد [۳۷]. در این تست بصورت قرار دادی به اختلالات حرکتی حیوان نمره صفر تا چهار داده می‌شود. نمره صفر: برای حیوانی که هیچ اختلال حرکتی نشان ندهد، نمره یک: برای حیوانی که هنگام آویزان شدن از دم دست مقابل محل ضایعه مغزی (دست چپ) حالت Flexion پیدا میکند، نمره ۲: برای حیوانی که در حالت هوشیاری در یک سطح صاف شروع به چرخش به سمت مقابل محل ضایعه مغزی (سمت چپ) نماید، نمره ۳: برای حیوانی که رفلکس ایستادن (righting reflex) را از دست بدهد و نمره ۴: برای حیوانی که هیچ فعالیت حرکتی خودبخودی نشان ندهد.

برای ارزیابی ادم مغزی، بیست و چهار ساعت بعد از

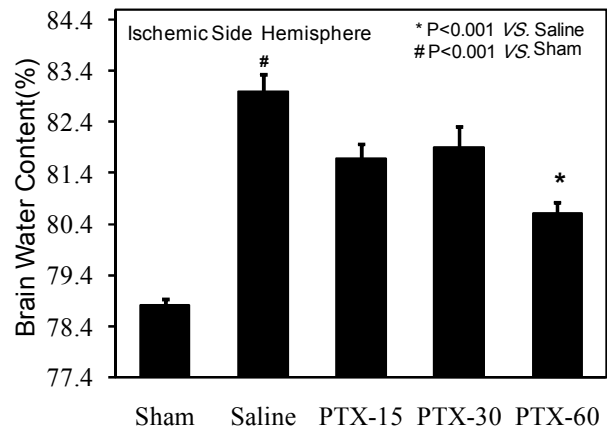


شکل ۳- اثر تجویز داخل صفاقی پنتوکسی فیلین (PTX) در دوزهای mg/kg ۱۵ (PTX-15) و ۳۰ mg/kg (PTX-30) و ۶۰ mg/kg (PTX-60) را بر نمره اختلالات حرکتی نرولوژیکی ۱ (NDS-1) و ۲۴ (NDS-24) ساعت بعد از ایسکمی مغزی موضعی در مقایسه با گروه سالین یا شاهد درمان (Saline) را در موش را صحرایی را نشان می‌دهد.

(۷۸/۷±۰/۱۴)، شاهد درمان (۷۸/۷±۰/۱۳) و درمان با پنتوکسی فیلین در دوزهای ۱۵ میلی گرم (۷۸/۷±۰/۱۱)، ۳۰ میلی گرم (۷۸/۷±۰/۱۱) و ۶۰ میلی گرم (۷۸/۸±۰/۱۰) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن وجود نداشت (شکل ۲).

بدلیلی که در این مطالعه روشن نیست، تجویز پنتوکسی فیلین با دوز ۱۲۰ میلی گرم باعث مرگ و میر همه حیوانات در حدود ۶ تا ۱۲ ساعت بعد از ایجاد ایسکمی مغزی شد، که از مطالعه کنار گذاشته شدند.

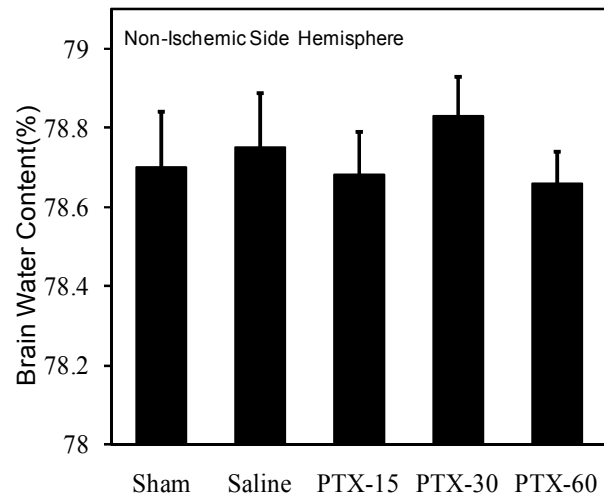
در بررسی اثر دوزهای مختلف پنتوکسی فیلین بر اختلالات حرکتی نرولوژیکی پس ایجاد ایسکمی مغزی موضعی، در گروه سالین یا شاهد درمان میانگین نمره اختلالات حرکتی نرولوژیکی ۱ و ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی بترتیب ۱/۸۹±۰/۱۱ و ۱/۸۸±۰/۱۰ بود که نشان دهنده وجود اختلالات شدید حرکتی به دلیل وقوع ضایعه ایسکمی می‌باشد. تجویز پنتوکسی فیلین با دوز ۶۰ میلی گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن در شروع ایسکمی منجر به کاهش معنی دار در میانگین نمره اختلالات نرولوژیکی ۱ ساعت (۱/۱۲±۰/۱۱) و ۲۴ ساعت بعد از شروع ایسکمی مغزی (۱/۱۱±۰/۱۰) در مقایسه با گروه سالین شده است (شکل ۳ و P=0.006). در حالیکه درمان با پنتوکسی فیلین با دوز ۱۵ و ۳۰ میلی گرم اثر معنی داری در بهبود اختلالات نرولوژیکی ۱ و یا ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی مغزی در مقایسه با گروه سالین نداشت (شکل ۳).



شکل ۱- در صد محتوای آب مغز (Brain Water Content) در نیمکره ایسکمیک (راست) در گروه‌های شاهد جراحی (Sham) و سالین یا شاهد درمان (Saline) و درمان با پنتوکسی فیلین (PTX) در دوزهای mg/kg ۱۵ (PTX-15) و ۳۰ mg/kg (PTX-30) و ۶۰ mg/kg (PTX-60) را بیست و چهار ساعت بعد جراحی یا ایسکمی مغزی موضعی در موش صحرایی را نشان می‌دهد.

مقایسه با گروه سالین یا شاهد درمان کاهش می‌داد (شکل ۱)، (P<0.001). در حالیکه درمان با پنتوکسی فیلین در دوز ۱۵ و ۳۰ میلی گرم اثر معنی داری در کاهش در صد محتوای آب مغز نیمکره ایسکمیک (بترتیب ۸۱/۷±۰/۳ و ۸۱/۹±۰/۴) در مقایسه با گروه سالین (۸۲/۹۸±۰/۳۴) نداشت (شکل ۱).

علاوه بر این اختلاف معنی داری بین در صد محتوی آب مغز، نیمکره‌های غیر ایسکمیک در گروه‌های شاهد جراحی



شکل ۲- در صد محتوای آب مغز (Brain Water Content) در نیمکره غیرایسکمیک (چپ) در گروه‌های شاهد جراحی (Sham) و سالین یا شاهد درمان (Saline) و درمان با پنتوکسی فیلین (PTX) در دوزهای mg/kg ۱۵ (PTX-15) و ۳۰ mg/kg (PTX-30) و ۶۰ mg/kg (PTX-60) را بیست و چهار ساعت بعد جراحی یا ایسکمی مغزی موضعی در موش صحرایی را نشان می‌دهد.

بحث

آنتی‌اکسیدانتی اما در دوز بالاتر باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۲] از طرفی مشخص شده است، تولید رادیکال‌های آزاد و یا عوامل اکسیدانت‌ها در طول پرفیوژن مجدد در ایسکمی مغزی موضعی - موقتی نقش مهمی در تشکیل و گسترش ادم مغزی دارند [۱۷،۳].

تجویز پنتوکسی فیلین در دوز ۱۲۰ میلی‌گرم باعث مرگ تقریباً همه حیوانات حدود ۶ تا ۱۲ ساعت بعد از شروع ایسکمی مغزی می‌شود. بررسی مقالات مشابه نشان داد، تزریق داخل صفاقی پنتوکسی فیلین قبل یا بعد از شروع ایسکمی گلوبال مغزی در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم باعث مرگ صد درصد همه حیوانات شد [۶]، که با نتایج پژوهش حاضر تا حدودی مشابهت دارد. علت این مرگ و میر در مطالعه حاضر مشخص نیست، اما احتمال داده می‌شود، تجویز پنتوکسی فیلین در دوز بالا از طریق گشاد کردن عروقی محیطی [۱۴] منجر به افت فشار خون شده و از این طریق باعث بدتر کردن آسیب ایسکمیک مغزی و مرگ حیوان شده باشد. در تأیید این فرضیه، گزارشات قبلی نشان داده اند، افزایش فشار خون در طول ایسکمی مغزی باعث بهبود و بر عکس کاهش آن باعث بدتر شدن ضایعات ایسکمی، افزایش ادم مغزی [۱۶، ۴] می‌شود. همچنین بررسی مغز حیوانات مرده، ضایعات وسیع نکروتیک و یا انفارکته بطور غیرطبیعی در نیمکره ایسکمیک نشان داد. پیشنهاد می‌شود، پژوهش‌های دقیق‌تر و بیشتری در این زمینه در سطح سلولی و مدل‌های حیوانی انجام شود.

مکانیسمی که پنتوکسی فیلین از طریق آن باعث کاهش ادم مغزی شده است در این مطالعه روشن نیست و جزء اهداف این تحقیق نیز نبوده است. بهر حال، پژوهش‌های اخیر نشان داده اند، در طول ایسکمی مغزی میزان TNF- α (یک فاکتور پیش التهابی) حدود یک ساعت بعد از شروع ایسکمی افزایش یافته و ۱۲ ساعت بعد به حداکثر خود رسیده سپس طی ۲۴ ساعت به حداقل خود می‌رسد [۲۲، ۸، ۳۸]. گزارشات متعدد نشان داده اند، افزایش TNF- α در طول ایسکمی یکی از علل اصلی شکسته شدن سدخونی مغزی، ایجاد ادم و افزایش آسیب ایسکمیک مغزی است [۲۵، ۲۳، ۱۹، ۱۳، ۲]. از طرفی گزارشات متعدد نشان می‌دهند، پنتوکسی فیلین سنتز TNF- α در سطح بیان ژن در محیط *in vivo* و *in vitro* در حیوانات آزمایشگاهی مهار می‌کند [۳۹، ۳۱] *in viv* [۲۷، ۱۱، ۷]. بعنوان مثال گزارش شده است، در مدل تجربی ترومای مغزی،

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تزریق داخل صفاقی پنتوکسی فیلین فقط در دوز ۶۰ میلی‌گرم در ابتدای انسداد شریان میانی مغز، ادم را بطور معنی‌داری مدل ایسکمی مغزی موضعی - موقتی کاهش می‌دهد. این یافته ما با پژوهش‌های قبلی که نشان داده‌اند درمان با پنتوکسی فیلین اثرات ضد ادمی در ایسکمی [۱۰] و یا ترومای مغزی [۲۷] بترتیب در گربه و موش صحرائی دارد، تا حدودی هم خوانی دارد. بر خلاف نتایج این مطالعه، Olsson و Johansson [۱۵] نشان داده‌اند، پنتوکسی فیلین اثری در کاهش ادم مغزی در ایسکمی مغزی موضعی در موش هیپرتانسیو که بستن دائمی شریان مغزی میانی می‌شد، ندارد. در آن مطالعه [۱۵] پنتوکسی فیلین در دوز ۰/۳ mg/kg بصورت اینفیوژن وریدی ۳۰ دقیقه قبل از انسداد شریان میانی مغز داده شده و سپس ۶ ساعت بعد از ایسکمی ادم مغزی اندازه‌گیری می‌شد. در حالیکه در مطالعه حاضر پنتوکسی فیلین در دوزهای ۱۵، ۳۰ و ۶۰ mg/kg در شروع ایسکمی مغزی - موضعی موقتی داده شده و سپس ادم مغزی ۲۴ ساعت پس از آن اندازه‌گیری شده است. بیشتر مطالعات قبلی نشان داده‌اند ادم مغزی حدود ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی [۳۰، ۱۸] یا ترومای مغزی [۲۵، ۲۰] به حداکثر رسیده سپس بتدریج کاهش می‌یابد. علاوه بر این پاتوفیزیولوژی ایسکمی مغزی ناشی از مسدود کردن دائمی شریان میانی مغز با پاتوفیزیولوژی ضایعات حاصل از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون (ischemic reperfusion injuries) تا حدودی متفاوت است [۲۸]. همینطور پژوهش قبلی نشان داده‌اند اثرات ضد ایسکمی پنتوکسی فیلین به میزان زیادی وابسته به دوز عمل می‌کند [۳۴] ، ۲۹، ۲۷، ۶]. بنابراین علت اختلاف نتایج مطالعه حاضر با نتایج پژوهش Olsson و Johansson [۱۵] ممکن مربوط به دوز دارو، زمان اندازه‌گیری ادم مغزی، مدل ایسکمی و پروتکل آزمایش باشد.

علاوه بر این مطالعه حاضر نیز نشان داد اثرات ضد ادمی پنتوکسی فیلین فقط در دوز ۶۰ میلی‌گرم ظاهر می‌شود و دوزها پائین تر (۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم) تاثیری ندارد. علت این پدیده در مطالعه حاضر دقیقاً مشخص نیست، اما یک پژوهش اخیر گزارش نمود که پنتوکسی فیلین در دوزهای پائین فاقد اثر

سیاسگزاری

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که هزینه‌های مالی این تحقیق را تقبل نمودند (طرح شماره ۲۴۳) تشکر و قدر دانی می‌شود. این مقاله بر گرفته از بخشی از پایان‌نامه خانم سمیه مجرد دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان می‌باشد.

منابع

- [1] Bemana I, Nagao S, Treatment of brain with a Nopeptide Arginine Vasopressin V1 receptor Antagonist OPC-21268 in Rats. *Neurosurgery* 44 (1999) 148-155.
- [2] Buttini M, Appel K, Sauter A, Gebicke-Haerter PJ, Boddeke HW, Expression of tumor necrosis factor alpha after focal cerebral ischaemia in the rat. *Neuroscience* 71 (1996) 1-16.
- [3] Chan PH. Oxygen radical in focal cerebral ischemia. *Brain Pathol.* 4 (1994) 59-65.
- [4] Cole DJ, Schell RM, Drummond JC, Patel PM, Marcantonio S, Focal cerebral ischemia in rats effect of phenylephrine-induced hypertension during reperfusion, *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 12 (1992) 478-84.
- [5] Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA, Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22 (1999) 391-7.
- [6] Eun BL, Liu XH, Barks JD, Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Pediatr Res* 47 (2000) 73-78.
- [7] El-Ghoneimi A, Cursio R, Schmid-Alliana A, Tovey M, Lasfar A, Michiels JF, Rossi B, Gugenheim J. Inhibition of tumor necrosis factor alpha gene transcription by pentoxifylline reduces normothermic liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc.* 39 (2007) 1761-4.
- [8] Feuerstein GZ, Liu T, Barone FC, Cytokines, inflammation and brain injury: the role of tumor necrosis factor- α . *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 6 (1994) 341-360.
- [9] Frampton JE, Brogden RN, Pentoxifylline (oxpentifylline) A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging* 7 (1995) 480-503.
- [10] Ganser V, Boksay I, Effect of pentoxifylline on cerebral

پنتوکسی‌فیلین از طریق کاهش تولید TNF- α باعث کاهش ادم مغزی و بهبود اختلالات نرولوژیکی شده و این اثر با تزریق TNF- α معکوس می‌شود [۲۷]. اگرچه در پژوهش حاضر سطح TNF- α اندازه‌گیری نشده است، با این وجود بر اساس شواهدی پژوهش‌های قبلی احتمال داده می‌شود، بخشی از اثرات ضد ادمی پنتوکسی‌فیلین ممکن مربوط به کاهش تولید TNF- α باشد. جهت روشن شدن مکانیسم‌های ضدادمی این دارو پیشنهاد می‌گردد، اثر آن بر نفوذپذیری سد خونی مغزی، ادم سلولی و همینطور میزان فعالیت TNF- α در بافت مغز و پلاسما در طول ایسکمی مغزی-موضعی مطالعه گردد.

نتایج دیگر این مطالعه نشان داد پنتوکسی‌فیلین در دوز ۶۰ میلی‌گرم علاوه بر کاهش ادم مغزی توانسته است اختلالات نرولوژیکی حرکتی را نیز در مدل تجربی سکتی مغزی کاهش دهد، در حالیکه دوز ۱۵ و ۳۰ میلی‌گرم نتوانسته اختلالات نرولوژیکی حرکتی را نیز تغییر دهد. این یافته تا حدودی مشابه گزارشات قبلی که نشان داده شده است، تجویز وریدی پنتوکسی‌فیلین در مدل تجربی ایسکمی گلوبال، با دوز مشابهی که در این مقاله بکار رفته (۶۰ mg/kg) باعث کاهش اختلالات نرولوژیکی می‌شود [۲۹]. همینطور در مطالعه دیگر نشان داده شد، درمان با پنتوکسی‌فیلین همراه با کاهش ادم مغزی میزان اختلالات حرکتی نرولوژیکی را در مدل تجربی ترومای مغزی کاهش می‌دهد [۲۷، ۲۵]. علت اینکه فقط دوز ۶۰ میلی‌گرم پنتوکسی‌فیلین توانسته است باعث بهبود اختلالات حرکتی نرولوژیکی شده است، دقیقاً روشن نیست اما ممکن مربوط به اثر این دوز در کاهش موثر ادم مغزی در مقایسه با سایر دوزها باشد. بنابراین همانطوریکه سایر مطالعات هم تأیید می‌کنند، احتمالاً یک ارتباطی بین کاهش ادم مغزی و بهبود اختلالات نرولوژیکی وجود داشته باشد [۳۳].

بطور خلاصه مجموع یافته‌های این تحقیق نشان داد، تجویز پنتوکسی‌فیلین در شروع ایسکمی و فقط با دوز ۶۰ mg/kg باعث کاهش ادم مغزی و بهبود اختلالات نرولوژیکی حرکتی در مدل تجربی سکتی مغزی درموش صحرائی می‌شود. با توجه به اینکه پنتوکسی‌فیلین دارویی کم‌عارضه‌ای بوده و در کلینک برای اهداف درمانی غیر از سکتی مغزی کاربرد دارد، پیشنهاد می‌شود، اثرات ضد ادمی آن در بیماران با تروما و سکتی مغزی مورد بررسی و پژوهش قرار گیرد.

- [23] Megyeri P, Abrahám CS, Temesvári P, Kovács J, Vas T, Speer CP, Recombinant human tumor necrosis factor alpha constricts pial arterioles and increases blood-brain barrier permeability in newborn piglets. *Neurosci Lett* 14 (1992) 137-40.
- [24] Muller R. Hemorheology and peripheral vascular diseases: a new therapeutic approach. *J Med* 12 (1981) 209-235
- [25] Shapira Y, Shohami E, Sidi A, Soffer D, Freeman S, Cotev S, Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiological, and neurologic properties. *Crit Care Med* 16 (1988) 258-65.
- [26] Shaw CM, Alvord EC Jr, Berry RG, Swelling of the brain following ischemic infarction with arterial occlusion. *Arch Neurol* 1 (1959) 161-77.
- [27] Shohami E, Bass R, Wallach D, Yamin A, Gallily R, Inhibition of tumor necrosis factor alpha activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 (1996) 378-384.
- [28] Siesj BK, Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 77 (1992) 169-84.
- [29] Sirin BH, Yilik L, Coskun E, Ortac R, Sirin H, Pentoxifylline reduces injury of the brain in transient ischaemia. *Acta Cardiol* 53 (1998) 89-95.
- [30] Slivka A, Murphy E, Horrocks L. Cerebral edema after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 26(1995)1061-1065.
- [31] Sullivan GW, Carper HT, Novick Jr WJ, Mandell GL. Inhibition of the inflammatory action of interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. *Infect Immun* 56 (1988) 1722-1729
- [32] Tanahashi N, Fukuuchi Y, Tomita M, Kobari M, Takeda H, Yokoyama M. Pentoxifylline ameliorates postischemic delayed hypoperfusion of the cerebral cortex following cardiac arrest in cats. *J Neurol Sci* 132 (1995)105-109
- [33] Tominaga T, Ohnishi ST. Interrelationship of brain edema, motor deficits, and memory impairment in rats exposed to focal ischemia. *Stroke* 20 (1989) 513-8.
- [34] Toung TJ, Kirsch JR, Maruki Y, Traystman RJ Effects of pentoxifylline on cerebral blood flow, metabolism, and evoked response after total cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 22 (1994) 273-281
- [35] Vakili A, Hosseinzadeh F, Toktam S. Effect of edema in cats. *Neurology* 24 (1974) 487-93.
- [11] Hong JH, Chiang CS, Campbell IL, Sun JR, Withers HR, McBride WH. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (1995) 619-626
- [12] Horvath B, Marton Z, Halmosi R, Alexy T, Szapary L, Vekasi J, Biro Z, Habon T, Kesmarky G, Toth K. In Vitro Antioxidant Properties of Pentoxifylline, Piracetam, and Vinpocetine. *Clin Neuropharmacol* 25 (2002) 37-42.
- [13] Hosomi N, Ban CR, Naya T, Takahashi T, Guo P, Song XY, Kohno M, Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 25 (2000) 959-67.
- [14] Jacoby D, Mohler ER. Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs* 64 (2004) 1657-70.
- [15] Johansson BB, Olsson AL, Pentoxifylline does not reduce cerebral ischemic edema in hypertensive rats. *Acta Neurol Scand* 80 (1989) 259-62.
- [16] Kato H, Kogure K, Nakano S. Neuronal damage following repeated brief ischemia in the gerbil. *Brain Res* 479 (1989) 366- 370.
- [17] Kondo T, Reaume AG, Huang TT, Carlson E, Murakami K, Chen SF, Hoffman EK, Scott RW, Epstein CJ, Chan PH. Reduction of CuZn-superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J. Neurosci.* 17 (1997) 4180-4189.
- [18] Lin TN, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. *Stroke* 24 (1993)117-121.
- [19] Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, Feuerstein GZ, Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke* 25 (1994) 1481-8.
- [20] Louin G, Marchand-Verrecchia C, Palmier B, Plotkine M, Jafarian-Tehrani M. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces neurological deficit but not cerebral edema following traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 50 (2006) 182-90
- [21] Lt Col, SK Jha (Retd). Cerebral Edema and its Management. *MJAFI* 59 (2003) 326-331.
- [22] Marmarou A, Pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med* 71 (2004) s6-s8.

- [38] Wolburg H, Neuhaus J, Kniesel U, Krauss B, Schmid EM, Ocalan M, Farrell C, Risau W, Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes. *J Cell Sci* 107 (1994) 1347-1357.
- [39] Zheng H, Crowley JJ, Chan JC, Hoffmann H, Hatherill JR, Ishizaka A, Raffin TA. Attenuation of tumor necrosis factor-induced endothelial cell cytotoxicity and neutrophil chemiluminescence. *Am Rev Respir Dis* 142 (1990) 1073-1078.
- aminoguanidine on post-ischemic brain edema in transient model of focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1170 (2007) 97-102.
- [36] Vakili A, Zahedi khorasani M, Post-ischemic treatment of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Brain Res* 1144 (2007) 186-191.
- [37] Vakili A, Kataoka H, Plesnila N. Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 25 (2005)1012-1019.

Archive of SID