

ارزیابی اثر تجویز پنتوکسیفیلین بر مدل زخم فشاری در موش‌های صحرایی به وسیله آزمایش بیومکانیکی

کبری ولایی M.Sc.*، محمد بیات Ph.D.*، گیتی ترکمان Ph.D.**، معصومه دادبی M.D.***، فاطمه السادات رضایی M.Sc.****

*گروه آناتومی و بیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

**گروه فیزیوتراپی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

***گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

****پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

تاریخ دریافت: آبان ماه ۸۹، تاریخ پذیرش: بهمن ماه ۸۹

چکیده

هدف: بررسی تأثیر تجویز پنتوکسیفیلین (pentoxifylline) بر فرآیند التیام زخم فشاری تجربی ایجاد شده در موش صحرایی به روش ارزیابی آزمایش بیومکانیکی

مواد و روش‌ها: در ده سر موش صحرایی نر بالغ تحت بیهوشی عمومی و شرایط استریل به وسیله سوزن‌گیر شماره ۲۰ یک مدل زخم فشاری تجربی ایجاد شد، به این ترتیب که پوست موش‌ها بین دو گیره سوزن‌گیر در بیشترین فشار آن از چهار درجه فشارکم، متوسط، زیاد و خیلی زیاد یعنی خیلی زیاد به مدت ۲ ساعت قرار گرفت و پس از نیم ساعت پوست آزاد شد این برنامه دوازده دوره، طی سه روز تکرار شد. سپس هفت روز تأمل شد تا زخم فشاری ایجاد شود. موش‌ها به دو گروه شاهد و تجربی با تعداد مساوی موش تقسیم شدند. از این مرحله به موش‌های گروه تجربی به مدت بیست روز پی‌آپی روزانه محلول پنتوکسیفیلین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تجویز شد. موش‌های گروه شاهد محلول نرمال سالین دریافت کردند. در انتهای دوره بیست روزه همه موش‌ها به وسیله استنشاق کلروفورم در فضای بسته کشته شدند نمونه‌ای که از محل زخم فشاری و پوست سالم اطراف تهیه شده بود، به وسیله دستگاه سنجش استحکام مواد تحت آزمایش بیومکانیکی کشش و تنسیومتری قرار گرفت و استرس حداکثر درمقیاس نیوتن بر میلی‌متر مربع، کار انجام شده درمقیاس نیوتن بر میلی‌متر و سفتی ارتجاعی نمونه‌ها (Young modulus of elasticity) درمقیاس نیوتن بر میلی‌متر مربع محاسبه شد. داده‌ها به وسیله Independent sample student t test سنجش شد.

یافته‌ها: استرس حداکثر (۲/۰۵±۰/۱۵) و کار انجام شده (۶۳/۷۵±۴/۹۷) گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد (۱/۳±۰/۲۷) و (۴۳/۳±۱۴/۹۶) بیشتر شد که این اختلاف‌ها از نظر آماری هم معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۲ و p=۰/۰۳۵).

نتیجه‌گیری: آزمایش بیومکانیکی بافت ترمیمی نشان داد که تجویز پنتوکسیفیلین به موش‌های صحرایی که زخم فشاری به‌طور تجربی در پوست آن‌ها ایجاد شده بود، باعث تسریع بخشی معنی‌دار فرآیند التیام زخم آن‌ها در مقایسه با گروه شاهد می‌شود.

کلیدواژه‌ها: زخم فشاری تجربی، موش صحرایی، آزمایش بیومکانیکی

مقدمه

شامل مرگ پوست (necrosis)، بافت زیرجلدی و عضله

بیماران بی‌حرکت در معرض خطر از هم‌گسیختگی بافتی

آدرس مکاتبه: تهران، اوین، جنب بیمارستان آیت الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی

شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی و بیولوژی سلولی

Email: bayat_m@yahoo.com

جراحی شده‌اند و ۲۲ درصد در بیماران سالمند است. آمار برگرفته از کل جامعه انگلستان نشان می‌دهد که میزان شیوع آن ۴/۴ درصد در بالغین و ۶/۸ درصد در کودکان است. نتایج یک بررسی جدید در آمریکا و کانادا نشان داد که میزان شیوع و بروز آن در محیط‌های مختلف فرق دارد. در شرایط مراقبت‌های حاد میزان شیوع بین ۴/۷ درصد الی ۲۹/۷ درصد است و آمارهای برگرفته از جامعه نشان می‌دهد که میزان شیوع آن بین ۱۹/۲ الی ۲۹ درصد است [۴]. مطالعه دیگری نشان داده که میزان شیوع زخم فشاری در بیمارستان‌های اروپا ۱۸/۱ درصد است [۵] و دبیرخانه مشاوره‌ای انجمن ملی زخم فشاری آمریکا میزان شیوع آن را بین ۱۰ الی ۱۸ درصد در واحدهای مراقبت حاد عمومی گزارش کرد [۶].

پنتوکسیفیلین (pentoxifylline) از مشتق‌های متیل گزانتین (methylxanthin) است و اعمال زیر را به آن‌ها نسبت می‌دهند: - cAMP and cGMP فسفودی استراز (cAMP-and cGMP-phosphodiesterases) را مهار می‌کند. بنابراین غلظت داخل سلولی این تنظیم کننده‌های سیکلیک کلسیمی نوکلئوتیدها calcium-regulating cyclic nucleotides را افزایش می‌دهد.

- انتقال‌دهنده‌های آدنوزین را بلوک کرده و در نتیجه مانع جذب آدنوزین شده و میزان آدنوزین را افزایش می‌دهد. - فسفولیپازها را مهار می‌کند.

در نتیجه موارد فوق، مشتق‌های متیل گزانتین، متسع کننده عروق (vasodilators)، مهارکننده تجمع پلاکتی و تولیدکننده ترومبوکسان A2 (thromboxane A2)، و مهارکننده عملکرد فاگوسیتی است و در نتیجه آزاد شدن رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهد، سنتز پروستاگلین از اندوپراکسیداز را زیاد نموده، چسبندگی (viscosity) خون را از طریق افزایش انعطاف پذیری گلبول‌های سرخ خون کم می‌کند و از غلظت فیبرینوژن پلاسما می‌کاهد [۷]. نتایج تحقیقات مختلف تأثیر مثبت تجویز پنتوکسیفیلین را روی فلاپ‌های پوستی [۹-۷]، زخم‌های وریدی [۱۰-۱۳]، زخم‌های پوستی موش‌های سالم و دیابتی

هستند که جامعه پزشکی به مجموعه آن زخم فشاری (pressure sore) می‌گوید. چند اصطلاح مشابه برای زخم فشاری وجود دارد که نامگذاری آن‌ها ریشه در تاریخ پزشکی دارد و عبارتند از decubitus ulcer و bed sore از نظر لغت‌شناسی decubitus از لغت لاتین decumbere به معنی دراز کشیدن (lie down to) است. دانشمندان هر کدام از این اصطلاحات را در تلاش به منظور شناسایی پاتوفیزیولوژی مسبب زخم که به دلیل استرس فیزیکی است به کار برده‌اند، به هر حال این اصطلاح‌ها نتوانستند وجود زخم‌های فشاری که به دلایلی غیر از حضور در بستر ممکن است رخ دهد، را توجیه کند نظیر زخمی که در بیمارانی که به صندلی چرخدار وابستگی دارند، در حال حاضر اصطلاح زخم فشاری بهترین توصیف برای این زخم‌های پیچیده است زیرا این زخم‌ها ماهیت multifactorial داشته و در هر جای بدن ممکن است رخ دهد. استرس، زمان، اسپاستیسیتی، عفونت، ادم، قطع عصب، رطوبت و تغذیه ضعیف موارد اصلی در نظر گرفته می‌شود که منجر به زخم فشاری شده یا در ایجاد آن نقش دارد و بیش از ۶۰ درصد این زخم‌ها در بیمارستان رخ می‌دهد. یکی از علل احتمالی آن افزایش سالمندانی است که به خدمات بیمارستانی نیاز پیدا می‌کنند که در یک سوم الی نیمی از آن‌ها کاهش عملکرد مشاهده می‌شود. مراقبان بهداشتی و مدیران مسئول بیمارستانی از نظر قانونی موظف هستند که از تضعیف جسمانی بیماران و توسعه زخم بستر در ایشان جلوگیری کنند. به این منظور برای پیشگیری از وقوع چنین مواردی مراقبت‌های پیشگیرانه شدیدی نیاز است [۱]. این زخم‌ها به وسیله فشار دایمی و نیروهای برشی (shearing force) ایجاد می‌شود [۲].

زخم‌های فشاری همچنان یک چالش مهم پزشکی در سراسر دنیا است [۳و۴]. متأسفانه از آنجا که آمارهای ملی در این خصوص موجود نبود به آمارهای دیگر کشورها استناد می‌شود که میزان شیوع (prevalence) آن در بیماران بالغ بیمارستانی در انگلستان بین ۹/۶ درصد الی ۱۱/۹ درصد است و میزان بروز (incidence) آن ۱۲ درصد در بیمارانی که

در مطالعه اصلی ده سر موش در روز صفر به وسیله تزریق داخل عضلانی Ketamine hydrochloride 50mg/kg و Diazepam 5mg/kg بیهوش شدند. موی پوست پشت موش‌ها تراشیده شد. پوست به وسیله الکل ۷۰ درجه و بتادین ضد عفونی شد. تحت شرایط استریل پوست پشت موش‌ها بلند شد و در حالی که به طور صاف از وسط چین خورده بود به طول حدود 1cm بین دو گیره یک سوزن گیر (Halsted mosquito forceps) شماره ۲۰ قرار گرفت. سپس سوزن گیر در حالت بیشترین فشار اعمال شده قفل شد (شکل ۱). این وضعیت به مدت ۲ ساعت ادامه یافت. سپس پوست از بین دو گیره به مدت ۳۰ دقیقه آزاد شد. به این ترتیب یک مدل تجربی کم خونی (Ischaemia) و خوندهی بافت (Perfusion) طراحی شد [۲۱]. یک ورقه نازک آلومینیومی به ابعاد ۵×۳ میلی متر مربع روی هر یک از دو سطح تماس گیره‌های پنس با پوست گذاشته شد تا توزیع فشار روی همه نقاط پوست تحت فشار یکسان باشد.

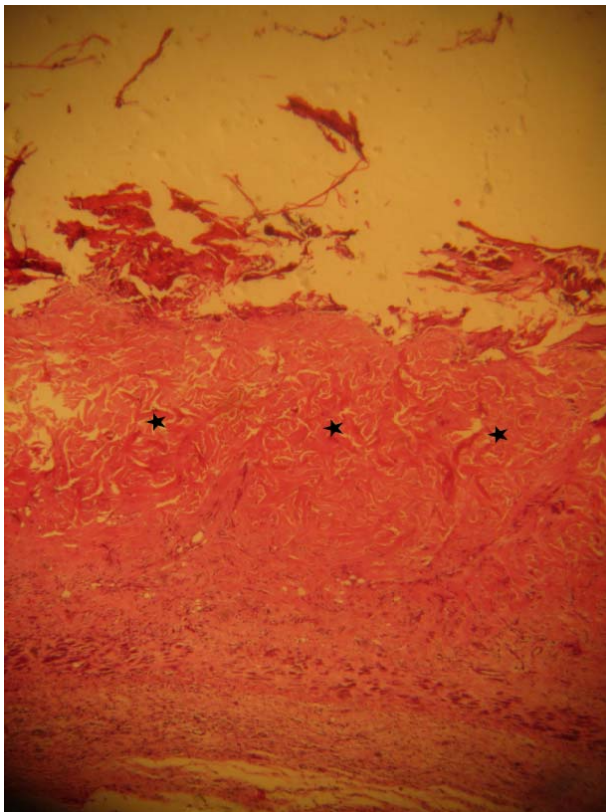


شکل ۱. تصویر نحوه ایجاد زخم فشاری در پوست موش صحرایی به وسیله سوزن گیر شماره بیست

[۱۴]، کولیت، زخم معده و آناستوموز روده‌های کوچک و بزرگ ایسکمیک تجربی [۱۸-۱۵] نشان داده است. پنتوکسیفیلین همچنین موجب تسریع بخشی و بهبود جریان گردش خون در محیط میکرو در زخم‌های وریدی شد [۱۷]. با توجه به اینکه عمده تحقیقات انجام شده روی آثار پنتوکسیفیلین بر ترمیم جراحات در بیماران بوده که معیارهای ارزیابی مشاهدات بالینی بوده است و معیارهای ارزیابی کمی نظیر آزمایش‌های بیومکانیکی در التیام جراحات‌های پوستی کمتر مدنظر بوده است و از آنجا که مکانیسم ایجادکننده زخم فشاری مشکلات ایسکمی، نوروتروفیک و متابولیک است [۱۹] و نظر به اینکه دانشمندان اغلب این موضوع را قبول دارند که ایسکمی و پرفیوژن مجدد مهم‌ترین عامل در پاتوژنیز توسعه زخم‌های فشاری است [۲۰] و با توجه به آثار مثبت مشاهده شده از پنتوکسیفیلین در موارد ایسکمی [۱۸-۱۵، ۷-۹] و بالاخره مرور منابع در دسترس که نشان داد تأثیر پنتوکسیفیلین بر زخم فشاری بررسی نشده است، هدف تحقیق حاضر ارزیابی آثار پنتوکسیفیلین بر التیام یک مدل تجربی زخم فشاری در موش صحرایی به وسیله روش ارزیابی بیومکانیکی است.

مواد و روش‌ها

هجده سر موش صحرایی نر بالغ سه ماهه با وزن حدود ۲۵۰ گرم و نژاد Wistar از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. طی دوره تحقیق موش‌ها دسترسی آزادانه به آب و خوراک موش استاندارد محصول شرکت به پرور واقع در تهران داشتند و درون قفس‌های انفرادی تمیز و در یک حیوانخانه با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشن و ۱۲ ساعت تاریک به سر بردند. موش‌ها حداقل دوهفته در حیوانخانه نگهداری شدند تا با شرایط آن خو بگیرند همه مراحل کار با حیوان که در تحقیق حاضر به کار رفته است، به وسیله شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شد.



شکل ۲. نمای بافت‌شناسی زخم فشاری ایجاد شده در مطالعه اولیه به وسیله سوزن گیر نمره ۲۰ و فشار حداکثر آن، محل زخم رنگ آمیزی: همتوکسیلین و ائوزین، بزرگنمایی: ۱۰×.

در انتهای دوره بیست روزه موشها به وسیله استنشاق کلر فورم در فضای بسته کشته شدند و بلافاصله با کمک ابزار مخصوصی که دارای دو تیغه تیز موازی به فاصله ۵ میلی متر از همدیگر بود عمود بر محور طولی زخم، نواری به طول ۵ سانتی متر و عرض ۵ میلی متر از محل زخم و پوست اطراف تهیه شد به نحوی که زخم در مرکز آن قرار داشت. نمونه‌ها درون گاز آغشته به محلول نرمال سالین گذاشته شد و به فریزر منهای بیست درجه منتقل شد و تا زمان آزمایش تنسیومتری درون آن نگهداری شد.

در موعد انجام آزمایش تنسیومتری نمونه در دمای آزمایشگاه گذاشته شد تا ذوب و گرم شود. برای انجام آزمایش کشش تنسیومتری از دستگاه سنجش استحکام مواد (Zwick Z 2-5-PH1F, Germany) استفاده شد. دو انتهای نمونه

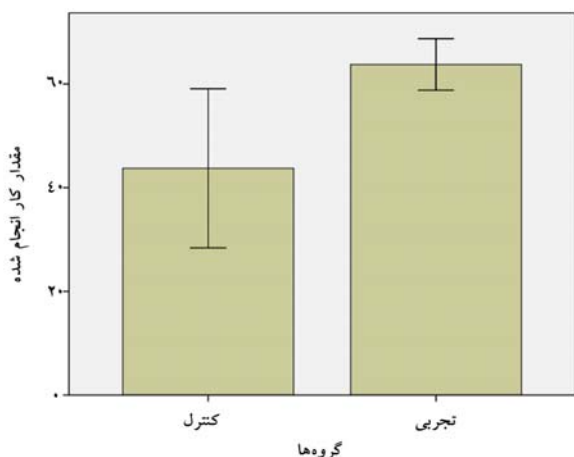
دوره‌های ایسکمی (دوساعت) و پرفیوژن (سی دقیقه) به تعداد ۱۲ دوره طی سه روز پشت سر هم اعمال شد که سهم هر روز چهار دوره بود. طی اعمال دوره‌های فوق موش‌ها به وسیله تزریق داروهای بیهوشی بیهوش بودند. از روز سوم اعمال فشار به مدت هفت روز دیگر تأمل شد تا مدل زخم فشاری در پوست موش‌ها ایجاد شود.

در مطالعه اولیه در هشت موش دیگر چهار درجه فشار کم، متوسط، زیاد و خیلی زیاد (هر درجه دو موش) سوزن گیرهای شماره‌های ۱۳ و ۲۰ روی پوست مانند آزمایش اصلی امتحان شد، به این ترتیب که پوست موش‌ها بین دو گیره سوزن‌گیر آن به مدت ۲ ساعت قرار گرفت و پس از نیم ساعت پوست آزاد شد این برنامه دوازده دوره، طی سه روز برای هر درجه تکرار شد. مطالعه بافت‌شناسی روی نمونه‌های پوستی برداشته شده در پایان روز هفتم، نشان داد که زخم فشاری در پوست‌هایی که با سوزن گیر شماره ۲۰ و در وضعیت فشار خیلی زیاد گرفته بودند ایجاد شده است (شکل ۲). در پایان روز هفتم موش‌ها به‌طور تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی با تعداد مساوی تقسیم شد. به موش‌های گروه تجربی پنتوکسیفیلین (Sigma-Pentoxifylline, Aldrich Inc. St Louis, Missouri, USA) که درون نرمال سالین حل شده بود به میزان ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم روزانه یکبار به روش داخل صفاقی تزریق شد [۲۲]. موش‌های گروه شاهد حجم مشابه نرمالین سالین را البته بدون وجود پنتوکسیفیلین نظیر موش‌های گروه تجربی دریافت کردند. برنامه تزریق روزانه به مدت بیست روز پیاپی ادامه یافت.

با Independent sample student t test تجزیه و تحلیل آماری و با یکدگیر مقایسه شد و $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد. داده‌ها به صورت $Mean \pm SD$ ارائه شد.

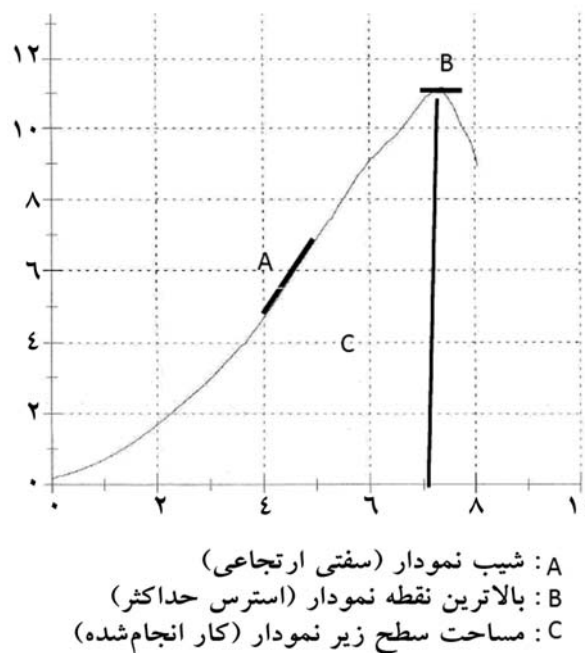
یافته‌ها

یافته‌ها در شکل‌های چهارالی شش ارائه شده است. همه موش‌های گروه‌های شاهد و تجربی طی دوره تحقیق زنده ماندند. علائم ترشح و عفونت در زخم‌ها مشاهده نشد. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که نتایج گروه تجربی در دومورد استرس حداکثر و کار انجام شده به‌طور معنی‌داری بهتر از گروه شاهد بود. کار انجام شده گروه‌های شاهد و تجربی به ترتیب عبارت از $4/96 \pm 14/3$ و $4/97 \pm 63/75$ بود و سطح معنی‌داری اختلاف آن‌ها $p = 0/035$ بود (شکل ۴). استرس حداکثر گروه‌های شاهد و تجربی به ترتیب عبارت از $1/278 \pm 0/3$ و $1/154 \pm 0/2$ بود و سطح معنی‌داری اختلاف آن‌ها $p = 0/002$ بود (شکل ۵). سفتی ارتجاعی نمونه در گروه شاهد $1/19 \pm 0/68$ و در گروه تجربی $1/61 \pm 0/69$ بود و سطح معنی‌داری اختلاف آن‌ها $p = 0/058$ بود (شکل ۶).



شکل ۴. میانگین و انحراف معیار مقدار کار انجام شده گروه‌های شاهد و تجربی و مقایسه آن‌ها به روش student t test. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین گروه‌های تحقیق اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد ($p = 0/035$).

به دو گیره متحرک و ثابت دستگاه ثابت شد. اطلاعات مربوط به پهنا و ضخامت نمونه و سرعت حرکت گیره متحرک به رایانه متصل به دستگاه داده شد. گیره متحرک با سرعت ۱۵ میلی‌متر در دقیقه از گیره ثابت به‌طور عمودی دور شد. رایانه منحنی استرس-استرین (stress-strain) را ثبت کرد. حداکثر نیرویی که باعث پارگی نمونه شد (Maximum Load) از قله منحنی استخراج شد؛ سپس نیرو بر واحد سطح نمونه مورد آزمایش تقسیم شد و استرس حداکثر با مقیاس نیوتن بر میلی‌متر مربع (N/mm^2) به دست آمد. سفتی ارتجاعی نمونه (Young's modulus of elasticity, N/mm) بیشترین شیب قسمت خطی منحنی (در فاز الاستیک منحنی) در مقیاس نیوتن بر میلی‌متر مربع و انرژی جذب شده تا نقطه نیروی حداکثر که سطح زیر منحنی تا نقطه نیروی حداکثر (Energy absorption, Nmm) بود که در مقیاس نیوتن بر میلی‌متر توسط رایانه ارائه شد (شکل ۳) [۲۳].



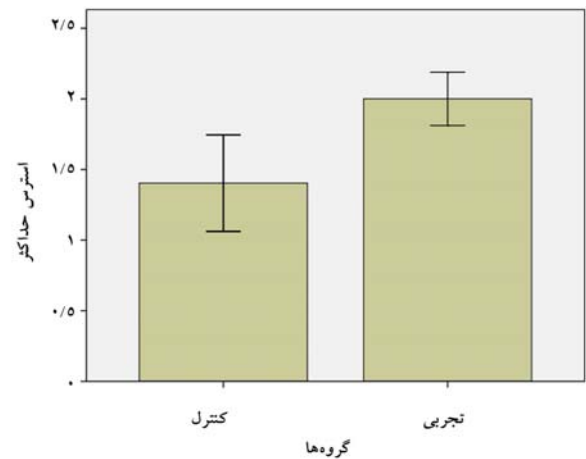
شکل ۳. منحنی استرس-استرین آزمایش تنسیومتری مربوط به گروه‌های شاهد و تجربی

داده‌های گروه‌های شاهد و تجربی به وسیله روش آماری

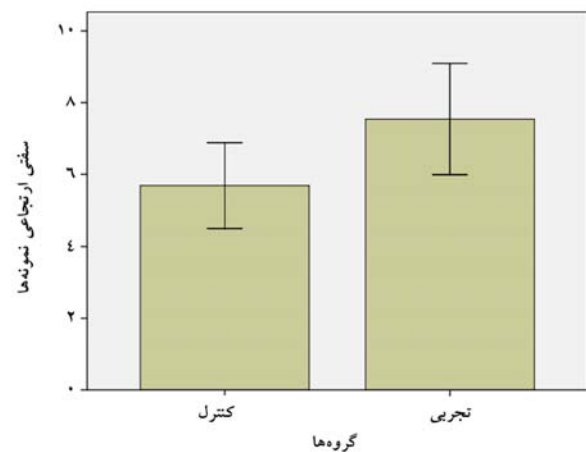
به وسیله نتایج آزمایش بیومکانیکی به اثبات رسید. یافته‌های بیومکانیکی نشان داد که قدرت (Tensile Strength) زخم‌های فشاری تیمار شده به وسیله پنتوکسیفیلین بیشتر از زخم‌های گروه شاهد بود که بیشتر بودن استرس حداکثر گروه تجربی نشانگر این نکته بود. انرژی جذب شده زخم‌های فشاری موش‌های تیمار شده به وسیله پنتوکسیفیلین بیشتر از گروه شاهد بود که نشان دهنده بلوغ (maturation) بیشتر بافت ترمیمی گروه تجربی است. از طرف دیگر سفتی ارتجاعی زخم‌های فشاری موش‌های تیمار شده به وسیله پنتوکسیفیلین نزدیک به سطح معنی‌داری ($p=0.058$) بود و این بیانگر آن است که تجویز پنتوکسیفیلین توانسته است قابلیت ارتجاعی بیشتری به بافت ترمیمی در مقایسه با گروه شاهد بدهد [۲۳]؛ هر چند که اختلاف آن‌ها معنی‌دار نبود. به هر حال افزایش استرس حداکثر و سفتی ارتجاعی نمونه‌های زخم‌های ترمیمی گروه تجربی مهم است زیرا نشان می‌دهد که باز شدن مجدد زخم (reopening) در این گروه کمتر رخ خواهد داد [۲۳].

مرور منابع در دسترس نشان داد که محققان تأثیرات مثبت پنتوکسیفیلین روی افزایش بقای فلاپ‌های پوستی [۷-۹]، زخم‌های وریدی بیماران [۱۰-۱۳]، زخم‌های با ضخامت کامل پوست موش‌های سالم و دیابتی [۱۴] کولیت تجربی، زخم معده تجربی و روده دچار ایسکمی [۱۵-۱۸] را گزارش کرده‌اند. اما به نظر می‌رسد مطالعه حاضر برای اولین بار تأثیر تجویز پنتوکسیفیلین روی یک مدل تجربی زخم فشاری را گزارش کرده است.

درباره چگونگی تأثیر پنتوکسیفیلین بر فرآیند التیام زخم در تحقیق حاضر تنها می‌توان به شواهد آزمایش بیومکانیکی بسنده کرد. بررسی این شواهد بیانگر تأثیر مثبت پنتوکسیفیلین بر استحکام و بلوغ بافت ترمیمی است. نتایج مشابهی در تحقیقات کاراسوی (Karasyov) و همکاران و تیرلی (Tireli) و همکاران روی زخم‌های پوستی و روده به دست آمد [۱۷ و ۱۴].



شکل ۵. میانگین و انحراف معیار استرس حداکثر گروه‌های شاهد و تجربی و مقایسه آن‌ها به روش student t test. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین گروه‌های تحقیق اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد ($p=0.002$).



شکل ۶. میانگین و انحراف معیار سفتی ارتجاعی نمونه‌های گروه‌های شاهد و تجربی و مقایسه آن‌ها به روش student t test. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که بین گروه‌های تحقیق اختلاف آماری معنی‌دار وجود ندارد ($p=0.058$).

بم‌ت

تجویز پنتوکسیفیلین به زخم‌های فشاری در موش صحرائی باعث افزایش پارامترهای آزمایش بیومکانیکی استرس حداکثر و کار انجام شده در مقایسه با گروه شاهد شد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که تجویز پنتوکسیفیلین فرآیند التیام زخم فشاری را تسریع می‌بخشد که این مطلب

کیلوگرم بود و آن‌ها در توجیه انتخاب این دوز چنین مطرح کردند که این دوز در کاهش نوتروفیل بافتی موثر است، زیرا نوتروفیل‌ها با ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک و رادیکال‌های آزاد فرآیند التیام زخم را در شرایطی که بافت در وضعیت جراحات ناشی از پرفیوژن بعد از ایسکمی قرار دارد تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۷). از آنجا که مطالعات روی مدل‌های حیوانی زخم فشاری آشکار کرده است که تعداد لوکوسیت‌های خارج عروقی در نواحی ایسکمیک اطراف نواحی نکروتیک زیاد است و با ترشحات خود به بافت آسیب می‌رسانند [۲۶ و ۲۷]، در تحقیق حاضر هم دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای تجویز پنتوکسیفیلین به مدل زخم فشاری موش‌های مورد بررسی انتخاب شد.

مروری بر برخی تحقیقات انجام شده درخصوص کاربرد پنتوکسیفیلین در مدل‌های تجربی فلاپ‌های پوستی [۷-۹] نکاتی را مشخص نمود: ۱- در این تحقیقات ابتدا برای مدتی پنتوکسیفیلین به حیوانات تزریق شده است و سپس جراحی انجام و فلاپ‌ها ایجاد شده و تجویز پنتوکسیفیلین برای مدتی دیگر ادامه یافته است. در یکی از این تحقیقات [۸] در مرحله اول پنتوکسیفیلین به مدت ۷ روز پیش از انجام جراحی تجویز شده است اما به دلیل آنکه منجر به افزایش معنی‌دار بقای فلاپ نشد، در گروه دوم تجویز پنتوکسیفیلین از ۱۴ روز پیش از انجام جراحی فلاپ آغاز شد و افزایش معنی‌دار بقای فلاپ پوستی در این گروه مشاهده شد. از این یافته می‌توان استنباط نمود که در شرایط اعمال شده در آن تحقیق تجویز پیش از جراحی پنتوکسیفیلین برای حصول نتایج مثبت الزامی بوده است. هر چند که در آن تحقیقات مدل فلاپ هم تحت شرایط ایسکمی و پرفیوژن استفاده شده است اما الگوی آن با مدل زخم فشاری متفاوت است. اما در تحقیق حاضر پنتوکسیفیلین پیش از القای زخم فشاری به موش‌ها تجویز شد و تأثیر مثبت آن‌هم مشاهده شد. در هر سه تحقیق فوق

Karasoy و همکاران مشاهده کردند تجویز پنتوکسیفیلین باعث افزایش معنی‌دار قدرت کشش زخم‌های پوستی موش‌های سالم در مقایسه با موش‌های شاهد می‌شود اما آن‌ها در مطالعه بافت‌شناسی اختلافی بین گروه‌های شاهد و تیمار شده با پنتوکسیفیلین مشاهده نکردند. آن‌ها برای توجیه افزایش قدرت کشش زخم‌های تیمار شده با پنتوکسیفیلین احتمال دادند که پرفیوژن بافتی در این زخم‌ها افزایش یافته است [۱۴]. در تحقیق Tireli و همکاران تجویز پنتوکسیفیلین روی جراحات از نوع ایسکمی پرفیوژن مجدد طی فرآیند التیام پیوندهای روده‌ای موجب افزایش قدرت کشش و میزان اسید آمینه پرولین شد [۱۷]. افزایش معنی‌دار قدرت کشش زخم گروه تجربی که در تحقیق حاضر و تحقیقات Karasoy و همکاران [۱۴] و Tireli و همکاران [۱۷] مشاهده شد، نمایانگر فعالیت بیشتر فیبروبلاست‌ها و سنتز بیشتر رشته‌های کلاژن توسط آن‌ها است. اما به نظر می‌رسد نتایج تحقیقات در محیط کشت ایساک (Isacc) و همکاران و دنس و ایسروف (Dans and Isseroff) متفاوت باشد [۲۴ و ۲۵]. Issac و همکاران تأثیر پنتوکسیفیلین را روی فیبروبلاست‌های انسانی گرفته شده از اسکارهای هیپرتروفی بعد سوختگی بررسی و کاهش سنتز کلاژن نوع سه در این سلول‌ها را گزارش کردند [۲۴]. دانس و ایسروف (Dans & Isseroff) تأثیر ترکیب پنتوکسیفیلین و اینترفرون‌ها را بر فیبروبلاست‌ها و انقباض زخم در محیط کشت بررسی و براساس یافته‌ها نتیجه گرفتند که این مواد ممکن است انقباض زخم را در *in vivo* با تأخیر مواجه کند و بنابراین تولید بافت جوشگاهی (scar) در زخم‌های همراه با بافت اسکار شدید را کاهش دهد [۲۵]. به هر حال به نظر می‌رسد انجام تحقیقات سلولی و مولکولی بیشتر در این زمینه ابهامات ناشی از نتایج این تحقیقات را روشن کند.

دوز پنتوکسیفیلین در تحقیق Tireli و همکاران که تأثیر مثبت پنتوکسیفیلین را روی التیام آناستوموز روده کوچک بعد از القای ایسکمی گزارش کردند، ۵۰ میلی‌گرم بر

کروماتین هسته سالم بود اما میتوکندری‌ها متورم بودند و تاج‌های آن از هم گسیخته شده بود. علاوه بر این؛ در سیتوپلاسم این سلول‌ها وزیکول‌های پینوسیتیک بزرگ به فراوانی دیده شد که به نظر می‌رسید از شبکه رتیкулوم آندوپلاسمیک صاف مشتق شده بودند و غشای سلول ضخیم‌تر از حالت طبیعی بود. اما در اندوتلیوم عروق خونی گروه تیمار شده به وسیله پنتوکسیفیلین ساختمان کروماتین طبیعی بود، غشای هسته و سلول دو لایه بودند و میتوکندری‌ها و وزیکول‌های پینوسیتیک طبیعی بودند. با توجه به نقش مهم میتوکندری‌ها در سلامت و فعالیت سلول‌ها و با توجه به اینکه مدل فلاپ هم که در آن تحقیق [۸] بررسی شد در شرایط ایسکمی بوده است، این یافته‌ها هم ممکن است از دلایل تأثیر مثبت مشاهده شده پنتوکسیفیلین بر تسریع بخشی التیام زخم فشاری ایجاد شده در موش‌های صحرایی تحقیق حاضر باشد.

تجویز پنتوکسیفیلین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌های صحرایی که زخم فشاری در پوست آن‌ها به‌طور تجربی ایجاد شده بود، باعث تسریع بخشی معنی‌دار فرآیند التیام زخم آن‌ها در مقایسه با گروه شاهد شد که این از طریق آزمایش بیومکانیکی بافت ترمیمی مشاهده شد. تحقیقات بیشتر در این زمینه با استفاده از آزمایش‌های ارزیابی بافت‌شناسی بیوشیمی و مولکولی پیشنهاد می‌شود.

[۹-۷] دوز پنتوکسیفیلین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود که نسبت به دوز تحقیق حاضر (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کمتر است. این احتمال وجود دارد که اگر در آن تحقیقات پنتوکسیفیلین با دوز بیشتری تجویز می‌شد بدون نیاز به تجویز پیش از جراحی پنتوکسیفیلین، تأثیرات مثبت آن بر بقای فلاپ مشاهده می‌شد.

در مقاله مروری بٹ و بٹ - هکستال (Bath & Bath-Hextall) که راجع به کاربرد پنتوکسیفیلین، پروپنتوفیلین و پنتوفیلین روی سکنه ایسکمیک حاد بود، محققان براساس یافته‌های تحقیقات کارآزمایی بالینی انجام شده نتیجه گرفتند که پنتوکسیفیلین ممکن است موارد مرگ بعد از سکنه ایسکمی حاد را کاهش دهد. اما متأسفانه تعداد این تحقیقات اندک است و تعداد بیماران کم بوده و طراحی تحقیق ایده آل نبوده است بنابراین تحقیقات بیشتر در این خصوص ضروری به نظر می‌رسد و محققان پیشنهاد کردند که پنتوکسیفیلین نباید در برنامه رایج سکنه ایسکمیک حاد قرار گیرد [۲۷].

در تحقیقی که نویسندگان این کار اخیراً روی تأثیر پنتوکسیفیلین بر بقای فلاپ پوستی انجام دادند، فراساختار آندوتلیوم عروق فلاپ پوستی تیمار شده به‌وسیله پنتوکسیفیلین را در مقایسه با فلاپ‌های کنترل بررسی و مشاهده کردند که در آندوتلیوم گروه کنترل ساختمان

References

1. Bass MJ, Phillips LG. Pressure sores. *Curr Prob Surg* 2007; 44: 101-43.
2. Deelfoor T. The risk of pressure sores: a conceptual scheme. *J Clin Nurs*. 1998;8: 206-16.
3. Papanikolaou P, Lyne P, Anthony D. Risk assessment scales for pressure ulcers: A methodological review. *Int J Nurs Studies* 2007;44,285-296.
4. Shahin ES, Dassen T, Halfen RJG. Pressure ulcer prevalence and incidence in intensive care patients: a literature review. *Nurs Crit Care* 2008, 13, 71-79.
5. Clark M, Bours G, Delfoor T. Summery report on the prevalence of pressure ulcer. *EPUAP Review*, 2002; 4,49-57
6. NPUAP. 2001, Pressure ulcer in America; prevalence, incidence and implications for the future. NPUAP, Reston VA .
7. Yessenow RS, Maves MD. The effect of pentoxifylline on random skin flap. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.1989;115,179-181.
8. Pratt MF. Evaluation of random skin flap survival in a porcine model. *Laryngoscope* 1996;106:700-712.

9. **Bayat M, Chelcheraghi F, Piryaei A.** The effect of 30 day pretreatment whit pentoxifylline on the survival of a random skin flap in the rat : an ultrastructural and biomechanical evaluation. *Med Sci Monti.* 2006;12 BR 201-7.
10. **Falanga V, Fujitani RM, Diaz C.** Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline; efficacy in a randomized. placebo controlled trial. *Wound Rep Reg* 1999,7:208-213.
11. **Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA and Prescott RJ.** Randomized double blind placebo controlled trail of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. *BMJ* 1999;319:875-878.
12. **Jull A, Waters J, Arroll B.** Pentoxifylline for treatment of venous leg ulcers: a systemic review. *Lancet* 2002; 395:1550-54.
13. **De Sancits MT, Belcaro G, Cesarone MR.** Treatment of venous ulcers with pentoxifylline : a 12 month, doble-blind,placebo controlled study. *Microcirculation and Healing. Angiology* 2002; 53: 49-51.
14. **Karasoy A, Kuran I, Turan T, Hacikerim S, Bas L, Sungan A.** The effect of pentoxifylline on the healing of full –thickness skin defect on diabetic and normal rat. *Eur J Plast Surg* 2002; 25:253-257.
15. **Peterson TC and Davey K.** Effect of acute pentoxifylline treatment in an experimental model of colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997,11:575-580.
16. **Shimizu N, Watanabe T, Arakawa T, Fujiwara Y, Higuchi K, Kourok T.** Pentoxifylline accelerate gastric ulcer healing. *Digestion.* 2000, 61,157-164.
17. **Tireli GA, Salman T, Ozbey H, Abbasoglu L, Toker G, Celik A.** The effect of pentoxifylline on intestinal anastomotic healing after ischemia. *Podiatr Surg Int.* 2003;19,88-90
18. **Parra-Membrives P, Ruiz-Luque V, Escudero-Serevin C, Agullar-Luque J, Mendaz-Garcia V.** Effect of pentoxifylline on the healing of ischemic colorectal anastomoses. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:369-75.
19. **Kosiak M.** Etiology and pathology of ischemic ulcer. *Arch Phys Med Rehabil* 1959; 40,62-69.
20. **Werns SW, Lucchesi BR.** Free radical and ischemic tissue injury. *Trends Pharmacol Sci.* 1990;11,161-166.
21. **Tsutakawa S, Kobayash D, Kasama M, Moriyama T, Nakahata N.** Nictoine enhances skin necrosis and expression of inflammatory mediators in a rat pressure ulcer model. *Br J Dermatol.* 2009; 161:1020-1027.
22. **Reddy GK, Stehno-Bittle L, Enwemeka CS.** Laser photostimulation accelerates wound healing in diabetic rats. *Wound Rep Reg* 2001;9:284-255.
23. **Bannister LH.** Integumental system: Skin and Breast. In: *Gray,s Anatomy.* Edited by Williams PH, Bannister LH, Berry MM et al. 38 th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone 1995,375-424.
24. **Isaac C, Mathor MB, Bariani G.** Pentoxifylline modifies three dimensional collagen lactic model contraction and expression of collagen I and III by human fibroblasts derived from post-burn hypertrophic scars and from normal skin. *Burns* 2008; 35: 701-6.
25. **Dans MJ, Isseroff R.** Inhibition of collagen lattice contraction by pentoxifylline and interferon-alfa, – beta and gamma. *J Invest Dermatol.*1994;102:118-121.
26. **Peirce SM, Skalak TC, Rodeheaver GT.** Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: A skin model in the rat. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 68-76.
27. **Bat M PMW, Bath –Hextall FJ.** Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischemic stroke (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issues, Art no.CD 000 162.