بررسی اثر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی‌فیلین بر سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ موش سفید بزرگ پس از ایسکمی

شبنم موثقی
استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
***زهرا نادیا شریفی**
دانشجوی دکترای علوم اعصاب شناختی، پژوهشکده علوم شناختی، تهران
عضو هیئت علمی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
فاطمه اختر زاده
دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

نشانی تماس: پژوهشکده علوم شناختی، خیابان ولیعصر، میدان ولی‌عصر، بالاتر از زرتشت شرقی، کوچه پزشک‌پور، شماره ۱۸، کد پستی ۱۵۹۴۸

E-mail: nadiasharifi@yahoo.com

هدف: ایسکمی مغزی باعث وارد آمدن آسیب‌های شدید، به‌ویژه به ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ، می‌شود. امروزه از نظر محافظت بافت عصبی، مطالعات زیادی روی اثر گشادکننده‌های عروقی نظیر پنتوکسی‌فیلین شده است، ولی هنوز در مدل‌های تجربی اثر تحریکی این دارو و مقدار مناسب آن بر حفظ نورون‌های هرمی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ درپی ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرا بررسی نشده است. **روش:** در این تحقیق، ۳۰ عدد موش سفید بزرگ (ویستار) در گروه‌های آزمایشی ۱و۲و۳،یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی، به‌ترتیب ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. سایر گروه‌ها عبارت بودند از گروه شاهد، شم و حامل (نرمال‌سالین). چهار روز بعد از ایسکمی، از مغز موش‌ها مقاطع بافتی تهیه شد و سپس این مقاطع با روش نیسل رنگ‌آمیزی شدند. **یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که تعداد سلول‌های هرمی CA۱ هیپوکامپ در گروه آزمایشی اول (دریافت‌کنندهٔ ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین) تفاوت معناداری با گروه شاهد ندارد ($P<0.05$)، در حالی‌که تعداد سلول‌های هرمی سالم گروه‌هایی که مقادیر ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین دریافت کرده بودند کاهش یافته و تفاوت معناداری با گروه شاهد کرده بود. **نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد استفاده از ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین بتواند با ایجاد اثر حفاظتی از شدت ضایعات ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ، به دنبال ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیرگذرای مغزی موش سفید بزرگ بکاهد.

کلیدواژه‌ها: ایسکمی، ریپرفیوژن، پنتوکسی‌فیلین، هیپوکامپ

Effects of Different Doses of Pentoxifylline on CA1 Pyramidal Cells of Hippocampus following Brain Ischemia in Rats

Shabnam Movassaghi*
Assistant Professor of Anatomy, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch
Zahra-Nadia Sharifi
Ph.D. candidate of cognitive neuroscience, Institute for Cognitive Science Studies and instructor of anatomy, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch
Fatemeh Akhtarzadeh
Medical student, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch

E-mail: nadiasharifi@yahoo.com

Objective: Cerebral ischemic/reperfusion causes severe brain damage, especially in CA1 region of hippocampus. Nowadays, vasodilator drugs such as pentoxifylline are considered for their neuroprotective effects, but there is no study on possible neurotrophic effects of this drug and its effective dose on CA1 pyramidal cells of hippocampus in transient global ischemic/reperfusion on experimental models. **Method:** In this study male Wistar rats (n=30) in experimental groups 1, 2 and 3 were injected intraperitoneally by 200, 400 and 600 mg/kg pentoxifylline respectively one hour before and one hour after ischemia. Other groups were control, sham and vehicle (normal saline). Four days after ischemia, brains were removed and prepared for histological study (Nissl Method). **Results:** Our data showed that there was no significant difference between the number of viable pyramidal cells in CA1 region of hippocampus in control and 200 mg/kg pentoxifylline treated groups. **Conclusion:** It seems that the neuroprotective effect of 200 mg/kg pentoxifylline may be accompanied by a reduction of ischemic damage in CA1 region of hippocampus in rats that were subjected to transient global cerebral ischemia.

Key words: *Ischemia, reperfusion, pentoxifylline, hippocampus*

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

امروزه ایسکمی مغزی به‌عنوان یک معضل جهانی مطرح است. یکی از مهمترین دلایل وقوع ایسکمی سکتهٔ مغزی است (بوکرا[1] و رابینسون[2]، ۱۹۹۷؛ برادویک[3]، سونسون[4] و هولتاس[5]، ۱۹۸۹؛ گادفروی[6]، روسو[7]، پرورو[8]، کابارت[9] و لیز[10]، ۱۹۹۴) که به دنبال آن، ریپرفیوژن یا بازگشت جریان خون به بافت رخ می‌دهد که خود به تشدید صدمات می‌انجامد. آسیب‌هایی که بر اثر ریپرفیوژن ایجاد می‌شود، نتیجهٔ عملکرد التهابی بافت ضایعه‌دیده است که با بازگشت مجدد خون، گلبول‌های سفید فاکتورهای التهابی نظیر اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد را در بافت ضایعه‌دیده رها کرده و باعث بروز استرس اکسیداتیو می‌شوند (الزاواری[11]، هرناندز-فرو[12]، بهروز[13] و کلارک[14]، ۲۰۰۹). نواحی‌مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها، از جمله نورون‌های هرمی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ واجسام مخطط (موریوکا[15]، کاله ها[16]، استریت[17]، ۱۹۹۲)، به‌ایسکمی مغزی حساس‌ترند (هاسمن[18]، ۱۹۸۵؛ پالسینلی[19] و برایلی[20]، ۱۹۷۹؛ زولا-مورگان[21]، اسکوئر[22]وآمارال[23]، ۱۹۸۶؛ پتیتو[24]، فلدمن[25]، پالسینلی و پلام[26]، ۱۹۸۷).

اخیراً استفاده از گشادکننده‌های عروقی، که یکی از آنها پنتوکسی‌فیلین است، از راهکارهای مناسب برای حفاظت از نورون‌ها (نوروپروتکتور) در نظر گرفته شده است (برونو[27] و همکاران، ۲۰۰۹). این دارو یک آنالوگ گزانتین است که با افزایش انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز باعث می‌شود گلبول‌ها راحت‌تر از رگ‌ها عبور کنند و در نتیجه گردش خون بهبود یابد (رنکه[28] و همکاران، ۲۰۰۸). تحقیقات جدید نشان داده‌اند که این دارو در درمان ضایعات ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن در بافت‌هایی نظیر ریه، کبد، کلیه و نخاع تأثیر دارد؛ درعین حال، اثر محافظتی پنتوکسی‌فیلین در مقابل ضربه‌های مغزی و ایسکمی ناشی از عدم اکسیژن‌رسانی به مغز (ایسکمی هیپوکسیک) نیز گزارش شده است (وکیلی و زاهدی خراسانی، ۲۰۰۷). بعضی از محققان اعلام کرده‌اند که تزریق این دارو قبل از ایسکمی باعث کاهش ضایعات مغزی و حفاظت از عملکرد نورولوژیکی در موش سفید بزرگ مدل ایسکمی می‌شود (برونو و همکاران، ۲۰۰۹؛ وکیلی و زاهدی خراسانی، ۲۰۰۷؛ سیرین[29]، ییلیک[30]، کسکان[31]، اورتاک[32] و سیرین، ۱۹۹۸؛ ایوانز[33]، پینتوپریرا[34] و آدا[35]، ۱۹۹۹؛ بانفی[36] و همکاران، ۲۰۰۴). مطالعات برخی محققان مؤید تأثیرات مثبت پنتوکسی‌فیلین بر بهبود اختلالات یادگیری و حافظه‌ای ناشی از ایسکمی مغزی است (کنها[37] و همکاران، ۲۰۰۰؛ بلوث[38]، فرنویز[39]، کلی[40] و دانتزر[41]، ۲۰۰۵؛ هو[42] و همکاران، ۲۰۰۷). لیو[43]، لین[44] و زنگ[45] (۲۰۰۵) اعلام کردند که پنتوکسی‌فیلین در محیط کشت با مهار فاکتور نکروز توموری آلفا[46] (TNF-α) موجب تمایز سلول‌های پیش‌ساز بافت عصبی از نورون‌های بالغ می‌شود.

با وجود بررسی‌های متعددی که در مورد اثر حفاظتی این دارو بر سیستم عصبی شده، تاکنون در زمینهٔ تأثیر

1- Bokura
2- Robinson
3- Bradvik
4- Sonesson
5- Holtas
6- Godefroy
7- Rousseaux
8- Pruro
9- Cabarrt
10- Leys
11- Elzawahry
12- Hernandez-Frau
13- Behrouz
14- Clark
15- Morioka
16- Kalehua
17- Streit
18- Ossman
19- Pulsinelli
20- Brieley
21- Zola-Morgan
22- Squire
23- Amaral
24- Petito
25- Feldmann
26- Plum
27- Bruno
28- Renke
29- Sirin
30- Yilik
31- Coskun
32- Ortac
33- Evans
34- Pinto Pereira
35- Addae
36- Banfi
37- Cunha
38- Bluthe
39- Frenois
40- Kelley
41- Dantzer
42- Hu
43- Liu
44- Lin
45- Tzeng
46- Tumor Necrosis Factor-Alfa

Archive of SID

www.SID.ir

پنتوکسی‌فیلین بر ساختار ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ بعد از ایسکمی فراگیر مغزی تحقیق جامعی نشده است. لذا، در این تحقیق اثر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی‌فیلین بر تغییرات سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ موش سفید بزرگ نر و کاهش صدمات ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا بررسی شد.

ابزار پژوهش

ابزار پژوهش عبارت بود از ۳۰ عدد موش سفید بزرگ به وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بود و پودر پنتوکسی فیلین اهدایی شرکت داروسازی امین اصفهان که با مقادیر ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg برای سه گروه آزمایشی به کار رفت. پودر توزین‌شده در ۰/۵cc نرمال‌سالین حل و سپس یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی (برونو و همکاران، ۲۰۰۹) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

روش پژوهش

حیوان‌ها به‌طور تصادفی به شش گروه تقسیم (n=۵) و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی و درجهٔ حرارت ۲۴-۲۲°C) نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوان قرار گرفت. برای شروع حیوان‌ها با ۴۰ mg/kg پنتوباربیتال‌سدیم بیهوش شدند. پس از آن یک برش عمودی در ناحیهٔ قدامی گردن حیوان (کمی پایین‌تر از آروارهٔ تحتانی تا بالای جناغ) ایجاد شد و با کنار زدن عضلهٔ جناغی-چنبری-پستانی، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت . پس از جدا کردن عصب واگ از آن، شریان‌ها به‌وسیلهٔ کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. سپس کلامپ‌ها برداشته و گردش خون مجدداً برقرار شد. در طول جراحی درجهٔ حرارت مقعدی حیوان مرتب با ترمومتر اندازه‌گیری و با استفاده از لامپ گرمایی در درجه حرارت ۳۷ ±۰/۵ °C تثبیت شد. برش ایجاد شده با نخ بخیه دوخته شد و حیوان‌ها تا زمان به هوش آمدن و تثبیت وضعیت تحت نظر قرار گرفتند. موش‌ها بعد از جراحی به مدت ۲۴ ساعت در قفس های جداگانه نگهداری شدند. همهٔ حیوان‌ها چهار روز بعد از ایسکمی مجدداً بیهوش شدند و مغزشان با روش پرفیوژن و به‌وسیلهٔ پارافرمالدئید چهار درصد فیکس و سپس از جمجمه خارج شد. برای ثبوت بیشتر، مغز حیوان‌ها در محلول پارافرمالدئید چهار درصد قرار داده شد.

در این بررسی شش گروه در نظر گرفته شد: گروه شاهد شامل موش‌های سالمی می‌شد که فقط با پنتوباربیتال‌سدیم بیهوش شده بودند. برای ایجاد ایسکمی مغزی، حیوان‌های گروه شم فقط تحت عمل جراحی قرار گرفتند. به گروه‌های آزمایشی ۱ و۲ و۳، یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی مغزی، به‌ترتیب ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین و به حیوان‌های گروه حامل (vehicle) نیز یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی، ۰/۵ cc نرمال‌سالین به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

بررسی بافتی

پس از ثبوت و آماده‌سازی، در فاصلهٔ ۲/۳ تا ۵ میلی‌متر از خلف برگما، مقاطع کورونال به ضخامت ۵و۱۰ µ تهیه و سپس با دو روش نیسل و H&E رنگ‌آمیزی شدند. نمونه‌ها با میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰۰× بررسی و فقط سلول‌هایی که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به‌عنوان سلول‌های زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه هشت فتومیکروگراف تهیه و از میان آنها به‌طور تصادفی سه فتومیکروگراف انتخاب شد. سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ با نرم‌افزار image tools2 شمارش شدند. نمونه‌هایی که با روش H&E رنگ‌آمیزی شده بودند، فقط از نظر کیفی و تغییرات بافتی با میکروسکوپ نوری بررسی شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

تحلیل آماری داده‌ها

داده ها با نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه بررسی شدند. گروه‌ها با استفاده از آزمون توکی مقایسه و برایشان سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی داده‌ها نشان داد که تعداد سلول‌های هرمی سالم در گروه آزمایشی اول (دریافت‌کنندهٔ ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین) با گروه شاهد تفاوت یا کاهش معناداری ندارد(P=۰/۱۶۱)، درحالی‌که بین گروه شاهد و سایر گروه‌ها این تفاوت معنادار بود. تفاوت بین گروه آزمایشی ۱ با سایر گروه‌ها (غیر از گروه شاهد) نیز معنادار بود (نمودار۱).

میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ در گروه آزمایشی اول (بعد از گروه شاهد) از سایر گروه‌ها بیشتر بود (نمودار۱). از طرفی مقایسهٔ مقاطع بافتی در گروه‌های مختلف نیز نشان‌دهندهٔ افزایش تعداد سلول‌های آسیب‌دیده در گروه‌های شم، حامل، آزمایشی۲ و ۳ است، در حالی‌که در گروه شاهد و آزمایشی۱ این نوع سلول‌ها بسیار اندک بودند (شکل ۱). همچنین نتایج نشان دادند که از نظر تعداد سلول‌های هرمی سالم بین گروه حامل و گروه‌های شم و آزمایشی ۲ و ۳ تفاوت معناداری وجود ندارد (نمودار ۱).

بررسی مقاطع بافتی، که با H&E رنگ‌آمیزی شده بودند، احتقان عروقی را در بافت هیپوکامپ گروه‌های آزمایشی ۲ و ۳ نشان داد. (شکل ۲)

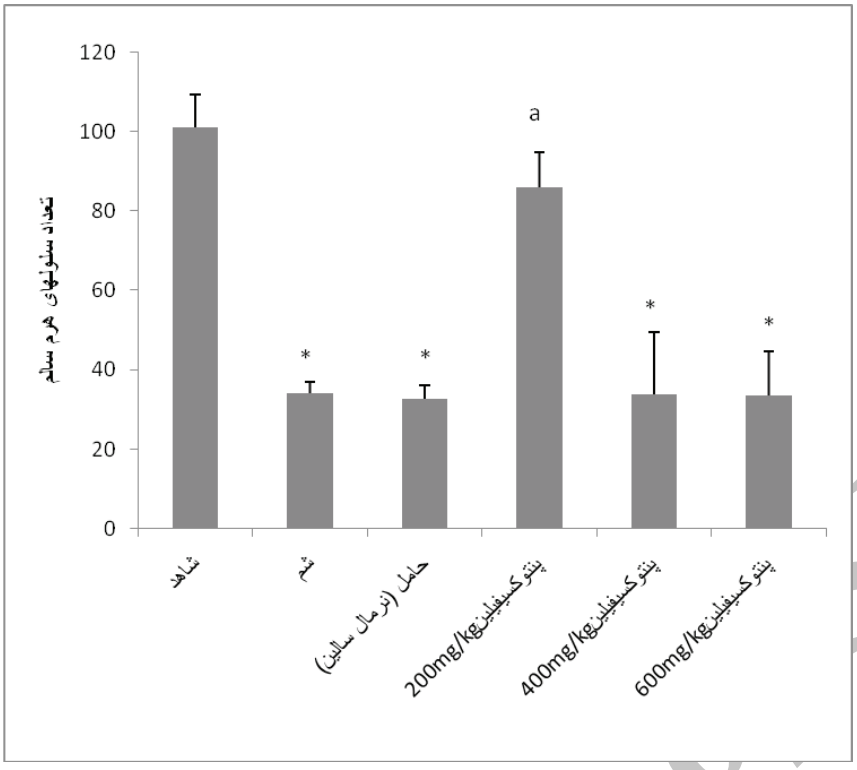
بحث

نتایج این بررسی نشان داد که استفاده از ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین می‌تواند موجب حفظ نورون‌های ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ به دنبال ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا شود. مطالعات نشان داده‌اند که TNF-a،که یک سیتوکین پیش‌التهابی است، در مراحل اولیهٔ التهاب در بافت آزاد می‌شود (ناواشیرو[1]، تاساکی[2]، روتزلر[3] و هالنبک[4]، ۱۹۹۷). این فاکتور بعد از بروز ایسکمی مغزی در نورون‌ها آزاد شده و طی شش تا ۱۲ ساعت به بیشترین حد خود می‌رسد (بوتینی[5]، اپل[6]، ساتر[7]، گبیک-هرتر[8] و بودک[9]، ۱۹۹۶؛ لیو و همکاران، ۱۹۹۴). TNF-a همراه با گلوتامات در بافت عصبی به مرگ نورون‌ها می‌انجامد (زو[10] و کروز[11]، ۲۰۰۵). شاهومی[12] و همکاران اعلام کردند که تزریق وریدی ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین بلافاصله بعد از ضربهٔ مغزی، موجب کاهش TNF-a در مغز موش سفید بزرگ می‌شود (شاهومی، باس[13]، والاک[14]، یامین[15] و گالیلی[16]، ۱۹۹۶). بارون[17] و همکارانش نیز نشان دادند که تزریق فاکتور TNF-alfa به موش سفید بزرگ مدل ایسکمی موضعی مغزی، موجب افزایش ضایعات بافت عصبی می‌شود (بارون و همکاران، ۱۹۹۷).امروزه برای پنتوکسی‌فیلین خواص ضد التهابی بسیاری شناخته‌اند، از جمله ممانعت از تولید واسطه‌های التهابی نظیر TNF-a، جلوگیری از چسبندگی لکوسیت‌ها به جدار سلول‌های اندوتلیال عروق و جلوگیری از فعالیت نوتروفیل‌ها (بروس[18] و همکاران، ۱۹۹۶). لذا، این مطالعه با توجه به خاصیت ضدالتهابی پنتوکسی‌فیلین و توانایی کاهش میزان TNF-a در بافت عصبی آسیب‌دیده انجام شد.

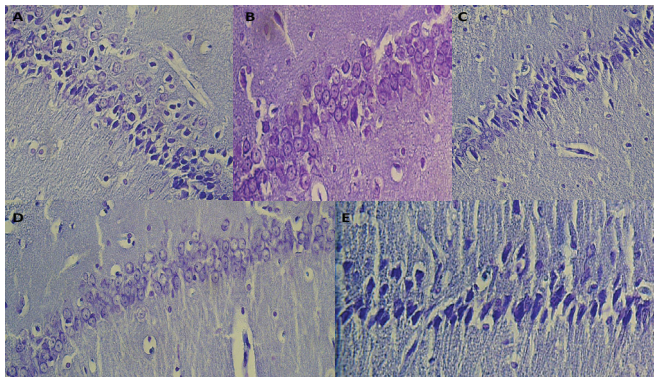
از طرفی، دسته‌ای دیگر از بررسی‌ها نشان داده‌اند که ضایعات مغزی موجب افزایش تکثیر و تزاید سلولی در مغز پستانداران بالغ شده و افزایش نورون‌زایی موجب

1- Nawashiro
2- Tasaki
3- Ruetzler
4- Hallenbeck
5- Buttini
6- Apple
7- Sauter
8- Gebicke-Haerter
9- Boddeke
10- Zou
11- Crews
12- Shahomi
13- Bass
14- Wallach
15- Yamin
16- Gallily
17- Barone
18- Bruce

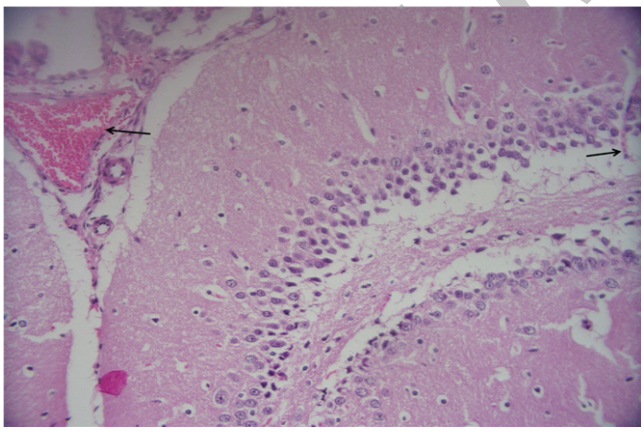
Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۱- مقایسهٔ تأثیر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی فیلین بر تعداد سلول های هرمی سالم هیپوکامپ در گروه های شاهد، شم و حامل
* میانگین تعداد سلول های هرمی گروه های آزمایشی ۲ (۴۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) و ۳ (۶۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) و گروه شم که به طور معنادار از تعداد سلول های هرمی دو گروه شاهد و آزمایشی ۱ (۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین) کمتر است (سطح معناداری<۰/۰۵).
a میانگین تعداد سلول های هرمی گروه های آزمایشی ۱ (۲۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) که به طور معنادار از سایر گروه ها (غیر از گروه شاهد) بیشتر است (سطح معناداری<۰/۰۵).



شکل ۱- سلول های ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ در گروه های مختلف
A: گروه شم؛ B: شاهد؛ C: آزمایشی۲ با ۴۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین؛ D: گروه آزمایشی ۱ با ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین؛ E: گروه آزمایشی۳ با ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین (رنگ آمیزی نیسل ۴۰۰×)



شکل ۲- نوک پیکان عروق متسع و پرخون ناحیهٔ هیپوکامپ را در گروه آزمایشی ۲ (۴۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین) نشان می‌دهد. (رنگ آمیزی H&E، ۲۰۰×)

www.SID.ir

بهبود عملکرد نسبی مغز بعد از آسیب‌های مغزی می‌شود (نیگرن[1]، ویلوک[2]، پسیک[3]، بروندین[4] و دیربورگ[5]، ۲۰۰۶). سلول‌های بنیادی موجود در ناحیهٔ زیربطنی (واقع در بطن جانبی) و ناحیهٔ ساب‌گرانولار هیپوکامپ دارای خاصیت آندوژنی[6] هستند، یعنی می‌توانند یک ماده یا سلول خاص در درون خود بافت یا سلول مرتبط ایجاد کنند و همچنین به دو شکل نورون‌ها و سلول‌های گلیال بالغ از هم متمایز شوند. متأسفانه در این مکانیزم، بازسازی خودبه‌خود مغز موجب بهبود کامل عملکرد آن پس از وقوع ضایعه نمی‌شود. اگرچه به‌نظر می‌رسد بعضی از مواد بتوانند باعث تحریک و پیشرفت این روند (تزاید، تمایز و مهاجرت سلول‌ها) شوند (لکر[7]، لاسری[8] و چرنوگاز[9]، ۲۰۰۹).

مطالعات قبلی مؤید این نکته است که استفاده از پنتوکسی‌فیلین برای موش صحرایی مدل ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا موجب کاهش ضایعات مغزی و حفظ عملکرد نورولوژیک حیوان می‌شود (برونو و همکاران، ۲۰۰۹؛ سیرین و همکاران، ۱۹۹۸) که این یافته با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. واسطه‌های التهابی نقش مهمی در پاتوژنز ضایعات ایسکمی مغزی دارند و پنتوکسی‌فیلین، به‌عنوان یک مهارکنندهٔ آنزیم فسفودی استراز، مانع تولید فاکتورهایی نظیر TNF-a می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که مهارکننده‌های فسفودی استراز یکی از مؤثرترین عوامل در کاهش شدت ضایعهٔ ناشی از کاهش اکسیژن‌رسانی به مغز نوزاد موش سفید بزرگ به‌شمار می‌روند (یون[10]، لیو و بارکس[11]، ۲۰۰۰). بررسی‌های بانفی نیز نشان داد که پنتوکسی‌فیلین، به صورت وابسته به مقدار، با کاهش تأثیرات التهابی از ضایعات مغزی جلوگیری می‌کند. او اعلام کرد که پنتوکسی‌فیلین با کاهش TNF-a یک مکانیزم حفاظتی برای نورون‌ها ایجاد می‌کند (بانفی و همکاران، ۲۰۰۴). به نظر می‌رسد در تحقیق حاضر نیز ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین موجب حفظ سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA1 و کاهش صدمات ناشی از ایسکمی بافت هیپوکامپ شده باشد. از طرفی، خاصیت ضد اکسیدانی این دارو نیز می‌تواند در ایجاد این مکانیزم حفاظتی دخیل باشد (طریق[12]، احمد[13]، موتائری[14] و دیب[15]، ۲۰۰۸).

بیشتر تحقیقات به تأثیر داروی پنتوکسی‌فیلین بر نورون‌های قشر مخ پس از ایسکمی پرداخته و مطالعات محدودی که روی هیپوکامپ شده، یا مدل ایسکمی از نوع موضعی و انسداد شریان کاروتید داخلی بوده و یا فقط به بررسی‌های رفتاری اختصاص داشته است. مقدار دارو نیز در تحقیقات مختلف متفاوت بوده و هر کدام از بررسی‌ها مقدار متفاوتی را مناسب دانسته‌اند، اگرچه تحقیقات کنها و بلوث مقدار حفاظتی ۲۰۰ mg/kg داروی پنتوکسی‌فیلین را در بهبود ضایعات عصبی در موش صحرایی مناسب می‌دانند (کنها و همکاران، ۲۰۰۰؛ بلوث و همکاران، ۲۰۰۵). البته بلوث و همکاران در تحقیق خود فقط از مقدار ۲۰۰ mg/kg استفاده کرده و کنها از بین مقادیر ۵۰ و۱۰۰و۲۰۰ mg/kg، ۲۰۰ mg/kg را مؤثر و مقادیر ۵۰ و۱۰۰ mg/kg را فاقد اثر لازم دانسته‌اند.

در این تحقیق، نتایج بررسی مقادیر ۲۰۰، ۴۰۰ و۶۰۰ mg/kg نشان داد که فقط مقدار ۲۰۰ mg/kg می‌تواند سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ را حفظ کند. مقادیر ۴۰۰ و۶۰۰ mg/kg این دارو فاقد چنین اثری بود. از آنجا که پنتوکسی‌فیلین یک گشادکنندهٔ عروقی شناخته شده، آنالوگ گزانتین است و می‌تواند انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز را افزایش داده و باعث شود گلبول‌ها از خلال مویرگ‌ها راحت‌تر مهاجرت کنند و به این ترتیب جریان خون موضعی افزایش یابد . از آنجا که افزایش مقدار دارو به خونریزی در بافت منجر می‌شود (ارنست[16]، ۱۹۹۲)، به‌نظر می‌رسد گروه‌های آزمایشی

1- Nygren
2- Wieloch
3- Pesic
4- Brundin
5- Deierborg
6- endogenous
7- Leker
8- Lasri
9- Chernoguz
10- Eun
11- Barks
12- Tariq
13- Ahmad
14- Moutaery
15- Deeb
16- Ernest

Archive of SID
www.SID.ir

که تحت تأثیر مقادیر ۴۰۰و۶۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین قرار داشـــتند، دچار افزایش بی‌رویهٔ گردش خون مغزی، که خود منجر به تشـــدید ضایعات ناشـــی از ایســـکمی می‌شود، شده باشند (شکل۲). یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که استفاده از۲۰۰ mg/kg داروی پنتوکسی‌فیلین می‌تواند موجب حفظ نورون‌های هرمی ســـالم در منطقهٔ CA۱ هیپوکامپ و کاهش صدمات ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا درمغز شود.

دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۱۶ پذیرش مقاله: ۹۰/۲/۴

منابع:

Banfi, C., Sironi, L., De Simoni, G., Gelosa, P., Barcella, S., Perefo, C., et al. (2004). Pentoxifylline prevents spontaneous brain ischemia in stroke-prone rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic, 310*(3), 890–895.

Barone, F. C., Arvin, B., White, R. F., Miller, A., Webb, C. L., Willette, R. N., et al. (1997). Tumor necrosis factor-alpha: A mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke, 28*, 1233-1244.

Bluthe, R. M., Frenois, F., Kelley, K. W., & Dantzer, R. (2005). Pentoxifylline and insulin-like growth factor-I (IGF-I) abrogate kainic acid-induced cognitive impairment in mice. *Journal of Neuroimmunology, 169*(1), 50-58.

Bokura, H., & Robinson, R. G. (1997). Long-term cognitive impair ment associated with caudate stroke. *Stroke, 28,* 970-975.

Bradvik, B., Sonesson, B., & Holtas, S. (1989). Spatial impairment following right hemisphere transient ischemic attacks in patients without carotid artery stenosis. *Acta Neurologica Scandinavica, 80*(5), 411-418.

Bruce, A. J., Boling, W., Kindy, M. S., Peschon, J., Kraemer, P. J., Carpenter, M. K., et al. (1996). Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. *Nature Medicine, 2,* 788-794.

Bruno, R. B., Marques, T. F., Batista, T. M. T., Silveira Lima, J. C. S., Arruda, K. G.,Fiuza Lima, P. F. S., et al. (2009). Pentoxifylline treatment improves neurological and neurochemical deficits in rats subjected to transient brain ischemia. *Brain Research, 1260*, 55-64.

Buttini, M., Apple, K., Sauter, A., Gebicke-Haerter, P. J., & Boddeke, H. W. G. M. (1996). Expression of tumor necrosis factor alfa after focal cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience, 71*(1), 1-16.

Cunha, G. M. A., Bezerra, P. J. P., Saldanda, M. D. D., Cavalcante, M. C., Brun, V. M. S., & Viana, G. S. B. (2000). Pentoxifylline improves learning and memory in glutamate-lesioned rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 66*(4), 687–694.

Elzawahry, H., Hernandez-Frau, P. E., Behrouz, R., Clark, M.W. (2009). *Reperfusion injury in stroke.* Available from: http:// emedicine.medscape.com/article/1162437-overview.

Ernst, E. (1992). 20 years pentoxifylline: A part of recent angiology history. *Wiener Medizinische Wochenscherift, 142*(19), 433-437.

Eun, B. L., Liu, X. H., & Barks, J. D. (2000). Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Pediatric Research, 47*(1), 73–78.

Evans, S. M., Pinto Pereira, L. M., & Addae, J. I. (1999). Neuroprotection by caffeine and pentoxifylline during cerebral ischaemia. *West Indian Medical Journal, 48*(1), 23–25.

Godefroy, O., Rousseaux, M., Pruro, J. P., Cabarrt, M., & Leys, D. (1994). Neuropsychological changes related to unilateral lenticostriate infarcts. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry with Practical Neurology, 57*(4), 480-485.

Hossman, K. A. (1985). Post-ischemic resuscitation of the brain: Selective vulnerability versus global resistance. *Progress in Brain Research, 63*, 3-17.

Hu, R., Yuan, B. X.,Su, L. Z., Wei, X. Z., Zhao, L. M., Kang, J., & Chen, D. (2007). Pentoxifylline promotes learning and memory function of aging rats and mice with induced memory impairment. *Journal of Southern Medical University, 27*(11), 1734-1737.

Leker, R. R., Lasri, V., & Chernoguz, D. (2009). Growth factor improve neurogenesis and outcome after focal cerebral ischemia. *Journal of Neural Transmission, 116*(11), 1397-1402.

Liu, Y. P., Lin, H. I., & Tzeng, S. F. (2005). Tumor necrosis factor-α and interleukin-18 modulate neuronal cell fate in embryonic neural progenitor culture. *Brain Research, 1054*(2), 152-158.

Liu, T., Clark, R. K., McDonnell, P. C., Young, P. R., White, R. F., Barone, F. C., et al. (1994). Tumor necrosis factor-alfa expression in ischemic neurons. *Stroke, 25*, 1481-1488.

Archive of SID

www.SID.ir

Morioka, T., Kalehua, A. N., & Streit, W. J. (1992). Progressive expression of immunomolecules on microglial cells in rat dorsal hippocampus following transient forbrain ischemia. *Acta Neuropathologica, 83*(2), 149-157.

Nawashiro, H.,Tasaki, K., Ruetzler, C. A., & Hallenbeck, J. M. (1997). TNF-α pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. *Journal of Cereb Blood Flow & Metabolism, 17*, 483-490.

Nygren, J., Wieloch, T., Pesic, J., Brundin, P., & Deierborg, T. (2006). Enriched environment attenuates cell genesis in subventricular zone after focal ischemia in mice and decreases migration of newborn cells to the striatum. *Stroke, 37*(11), 2824-2829.

Petito, C. K., Feldmann, E., Pulsinelli, W. A., & Plum, F. (1987). Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology, 37*(8), 1281-1286.

Pulsinelli, W. A., & Brieley, J. B. (1979). A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke, 10,* 267-272.

Renke, M., Rutkowski, P., Tylicki, L., Zietkiewicz, M., Larczynski, W., & Rutkowski, B. (2008). Pentoxifylline old drug or new hope for nephrology. *Przeglad Lekarski, 65*(7-8), 358-361.

Shahomi, E., Bass, R., Wallach, D., Yamin, A., & Gallily, R. (1996). Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNFα) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 16,* 378-384.

Sirin, B. H.,Yilik, L., Coskun, E., Ortac, R., & Sirin, H. (1998). Pentoxifylline reduces injury of the brain in transient ischemia. *Acta Cardiologica, 53*(2), 89-95.

Tariq, M., Ahmad, M., Moutaery, K. A., & Deeb, S. A. (2008). Pentoxifylline ameliorates lithium-pilocarpine induced status epilepticus in young rats. *Epilepsy & Behavior, 12*(3), 354-365.

Vakili, A., & Zahedi Khorasani, M. (2007). Post-ischemic treatment of pentoxifylline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat. *Brain Research, 1144,* 186-191.

Zola-Morgan, S., Squire, L.R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience, 6*(10), 2950-2967.

Zou, J. Y., & Crews, F. T. (2005). TNFα potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: Neuroprotection by NFKB inhibition. *Brain Research, 1034*(1-2), 11-24.

Archive of SID

www.SID.ir