

# بررسی اثر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی‌فیلین بر سلول‌های هرمی ناحیه CA1 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 دکتری 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  
ولی عصر، 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 ناحیه CA1 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 ناحیه CA1 هیپوکامپ در پی ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرا بررسی نشده است. روش: در این تحقیق، ۳۰ عدد موش سفید بزرگ (ویستار) در گروه‌های آزمایشی ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین به ترتیب، به ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی، به ترتیب ۲۰۰ و ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. سایر گروه‌ها عبارت بودند از گروه شاهد، شام 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 CA1 هیپوکامپ در گروه آزمایشی اول (دریافت‌کننده ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین) تفاوت معناداری با گروه شاهد ندارد ( $P < 0.05$ )، در حالی که 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: به نظر می‌رسد استفاده از ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی‌فیلین بتواند با ایجاد اثر حفاظتی از شدت ضایعات ناحیه CA1 هیپوکامپ، به دنبال ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرای 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

**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

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

## مقدمه

از عدم اکسیژن رسانی به مغز (ایسکمی هیپوکسیک) نیز گزارش شده است (وکیلی و زاهدی خراسانی، ۲۰۰۷). بعضی از محققان اعلام کرده اند که تزریق این دارو قبل از ایسکمی باعث کاهش ضایعات مغزی و حفاظت از عملکرد نورولوژیکی در موش سفید بزرگ مدل ایسکمی می شود (برونو و همکاران، ۲۰۰۹؛ وکیلی و زاهدی خراسانی، ۲۰۰۷؛ سیرین<sup>۲۹</sup>، ییلیک<sup>۳۰</sup>، کسکان<sup>۳۱</sup>، اورتاک<sup>۳۲</sup> و سیرین، ۱۹۹۸؛ ایوانز<sup>۳۳</sup>، پینتوپیرا<sup>۳۴</sup> و آدا<sup>۳۵</sup>، ۱۹۹۹؛ بانفی<sup>۳۶</sup> و همکاران، ۲۰۰۴). مطالعات برخی محققان مؤید تأثیرات مثبت پنتوکسی فیلین بر بهبود اختلالات یادگیری و حافظه ای ناشی از ایسکمی مغزی است (کنها<sup>۳۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۰؛ بلو<sup>۳۸</sup>، فرنویز<sup>۳۹</sup>، کلی<sup>۴۰</sup> و دانتزر<sup>۴۱</sup>، ۲۰۰۵؛ هو<sup>۴۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۷). لیو<sup>۴۳</sup>، لین<sup>۴۴</sup> و زنگ<sup>۴۵</sup> (۲۰۰۵) اعلام کردند که پنتوکسی فیلین در محیط کشت با مهار فاکتور نکروز توموری آلفا<sup>۴۶</sup> (TNF- $\alpha$ ) موجب تمایز سلول های پیش ساز بافت عصبی از نورون های بالغ می شود.

با وجود بررسی های متعددی که در مورد اثر حفاظتی این دارو بر سیستم عصبی شده، تاکنون در زمینه تأثیر

امروزه ایسکمی مغزی به عنوان یک معضل جهانی مطرح است. یکی از مهمترین دلایل وقوع ایسکمی سکنه مغزی است (بوکرا<sup>۱</sup> و رایبسون<sup>۲</sup>، ۱۹۹۷؛ برادویک<sup>۳</sup>، سونسون<sup>۴</sup> و هولتاس<sup>۵</sup>، ۱۹۸۹؛ گادفروی<sup>۶</sup>، روسو<sup>۷</sup>، پرورو<sup>۸</sup>، کابارت<sup>۹</sup> و لیز<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۴) که به دنبال آن، ریپرفیوژن یا بازگشت جریان خون به بافت رخ می دهد که خود به تشدید صدمات می انجامد. آسیب هایی که بر اثر ریپرفیوژن ایجاد می شود، نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است که با بازگشت مجدد خون، گلبول های سفید فاکتورهای التهابی نظیر اینترلوکین و رادیکال های آزاد را در بافت ضایعه دیده رها کرده و باعث بروز استرس اکسیداتیو می شوند (الزاواری<sup>۱۱</sup>، هرناوندز-فرو<sup>۱۲</sup>، بهروز<sup>۱۳</sup> و کلارک<sup>۱۴</sup>، ۲۰۰۹). نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون ها، از جمله نورون های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ و اجسام منقطه (موریوکا<sup>۱۵</sup>، کاله ها<sup>۱۶</sup>، استریت<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۲)، به ایسکمی مغزی حساس ترند (هاسمن<sup>۱۸</sup>، ۱۹۸۵؛ پالسنیلی<sup>۱۹</sup> و برایلی<sup>۲۰</sup>، ۱۹۷۹؛ زولا-مورگان<sup>۲۱</sup>، اسکوتر<sup>۲۲</sup> و آمارال<sup>۲۳</sup>، ۱۹۸۶؛ پتیتو<sup>۲۴</sup>، فلدمن<sup>۲۵</sup>، پالسنیلی و پلام<sup>۲۶</sup>، ۱۹۸۷).

اخیراً استفاده از گشادکننده های عروقی، که یکی از آنها پنتوکسی فیلین است، از راهکارهای مناسب برای حفاظت از نورون ها (نوروپروتکتور) در نظر گرفته شده است (برونو<sup>۲۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۹). این دارو یک آنالوگ گزانتین است که با افزایش انعطاف پذیری گلبول های قرمز باعث می شود گلبول ها راحت تر از رگ ها عبور کنند و در نتیجه گردش خون بهبود یابد (رنکه<sup>۲۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۸). تحقیقات جدید نشان داده اند که این دارو در درمان ضایعات ناشی از ایسکمی / ریپرفیوژن در بافت های نظیر ریه، کبد، کلیه و نخاع تأثیر دارد؛ درعین حال، اثر محافظتی پنتوکسی فیلین در مقابل ضربه های مغزی و ایسکمی ناشی

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

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 قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. همه حیوان‌ها چهار روز بعد از ایسکمی مجدداً بیهوش شدند و مغزشان با روش پرفیوژن و به وسیله پارافرمالدئید چهار درصد فیکس و سپس از مجموعه 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 پنتوباریتال سدیم بیهوش شده بودند. برای ایجاد ایسکمی مغزی، حیوان‌های گروه ششم فقط تحت عمل جراحی قرار گرفتند. به گروه‌های آزمایشی ۱ و ۲ و ۳، یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی مغزی، به ترتیب ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین و به حیوان‌های گروه حامل (vehicle) نیز یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی، ۵ cc نرمال سالین به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

### بررسی بافتی

پس از ثبوت و آماده‌سازی، در فاصله ۲/۳ تا ۵ میلی‌متر از خلف برگما، مقاطع کورونال به ضخامت ۱۰ 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، به عنوان سلول‌های زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه هشت فتومیکروگراف تهیه و از میان آنها به طور تصادفی سه فتومیکروگراف انتخاب شد. سلول‌های هرمی ناحیه CA1 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.

پنتوکسی فیلین بر ساختار ناحیه CA1 هیپوکامپ بعد از ایسکمی فراگیر مغزی تحقیق جامعی نشده است. لذا، در این تحقیق اثر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی فیلین بر تغییرات سلول‌های هرمی ناحیه CA1 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 توزین شده در ۵/۵ cc نرمال سالین 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 به طور تصادفی به شش گروه تقسیم (n=۵) و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (۱۲ ساعت روشنایی - ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت ۲۴-۲۲°C) نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوان قرار گرفت. برای شروع حیوان‌ها با ۴۰ mg/kg پنتوباریتال سدیم بیهوش شدند. پس از آن یک برش عمودی در ناحیه قدامی گردن حیوان (کمی پایین‌تر از آرواره تحتانی تا بالای جناغ) ایجاد شد و با کنار زدن عضله جناغی - چنبری - پستانی، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت. پس از جدا کردن عصب واگ از آن، شریان‌ها به وسیله کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. سپس کلامپ‌ها برداشته و گردش خون مجدداً برقرار شد. در طول جراحی درجه حرارت مقعدی حیوان مرتب با ترمومتر اندازه‌گیری و با استفاده از لامپ گرمایی در درجه حرارت  $37 \pm 0.5^{\circ}C$  تثبیت شد. برش ایجاد شده با

شود. مطالعات نشان داده‌اند که TNF-a، که یک سیتوکین پیش‌التهابی است، در مراحل اولیه التهاب در بافت آزاد می‌شود (ناواشیرو<sup>۱</sup>، تاساکی<sup>۲</sup>، روتزلر<sup>۳</sup> و هالنبک<sup>۴</sup>، ۱۹۹۷). این فاکتور بعد از بروز ایسکمی مغزی در نورون‌ها آزاد شده و طی شش تا ۱۲ ساعت به بیشترین حد خود می‌رسد (بوتینی<sup>۵</sup>، اپل<sup>۶</sup>، ساتر<sup>۷</sup>، گبیک-هرتر<sup>۸</sup> و بودک<sup>۹</sup>، ۱۹۹۶؛ لیو و همکاران، ۱۹۹۴). TNF-a همراه با گلوتامات در بافت عصبی به مرگ نورون‌ها می‌انجامد (زو<sup>۱۰</sup> و کروز<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۵). شاهومی<sup>۱۲</sup> و همکاران اعلام کردند که تزریق وریدی ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین بلافاصله بعد از ضربه مغزی، موجب کاهش TNF-a در مغز موش سفید بزرگ می‌شود (شاهومی، باس<sup>۱۳</sup>، والا<sup>۱۴</sup>، یامین<sup>۱۵</sup> و گالیلی<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۶). بارون<sup>۱۷</sup> 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 پنتوکسی فیلین 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<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۶). لذا، این مطالعه با توجه به خاصیت ضدالتهابی پنتوکسی فیلین 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 تزايد سلولی در مغز پستانداران بالغ شده و افزایش نورون‌زایی موجب

## تحلیل آماری داده‌ها

داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه بررسی شدند. گروه‌ها با استفاده از آزمون توکی مقایسه و برایشان سطح معناداری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

بررسی داده‌ها نشان داد که تعداد سلول‌های هرمی سالم در گروه آزمایشی اول (دریافت‌کننده ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین) با گروه شاهد تفاوت یا کاهش معناداری ندارد ( $P = 0/161$ )، در حالی که 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 (نمودار ۱).

میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه آزمایشی اول (بعد از گروه شاهد) از سایر گروه‌ها بیشتر بود (نمودار ۱). از طرفی مقایسه مقاطع بافتی در گروه‌های مختلف نیز نشان‌دهنده افزایش تعداد سلول‌های آسیب‌دیده در گروه‌های شام، حامل، آزمایشی ۲ و ۳ است، در حالی که در گروه شاهد و آزمایشی ۱ این نوع سلول‌ها بسیار اندک بودند (شکل ۱). همچنین نتایج نشان دادند که از نظر تعداد سلول‌های هرمی سالم بین گروه حامل و گروه‌های شام و آزمایشی ۲ و ۳ تفاوت معناداری وجود ندارد (نمودار ۱).

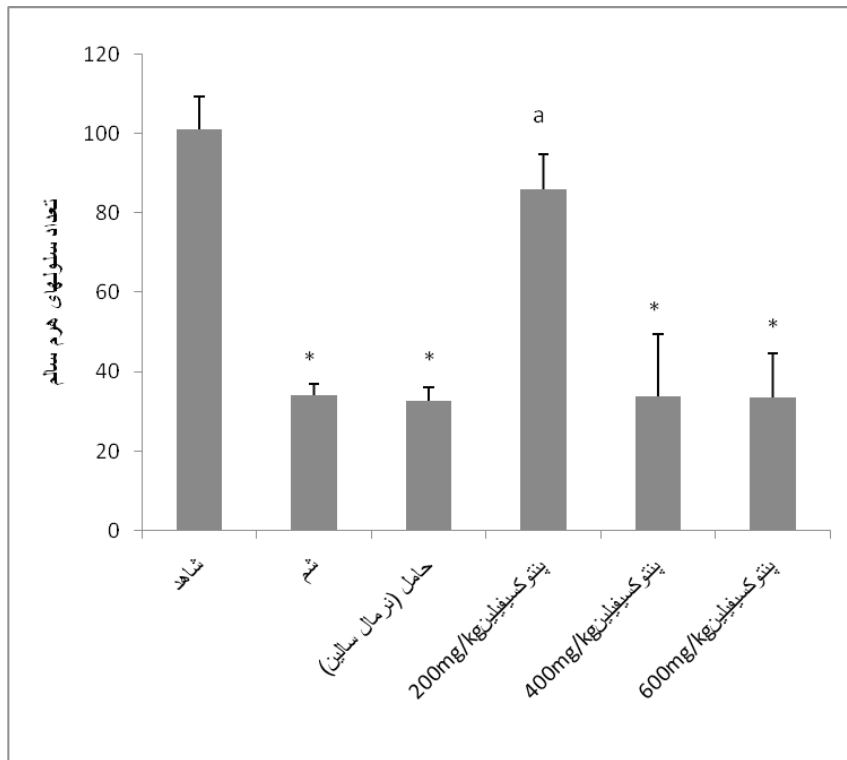
بررسی مقاطع بافتی، که با H&E رنگ‌آمیزی شده بودند، احتقان عروقی را در بافت هیپوکامپ گروه‌های آزمایشی ۲ و ۳ نشان داد. (شکل ۲)

## بحث

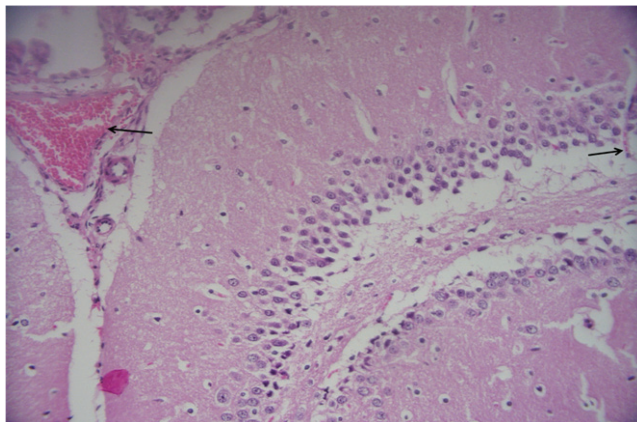
نتایج این بررسی نشان داد که استفاده از ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین می‌تواند موجب حفظ نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ به دنبال ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرا

- 1- Nawashiro
- 2- Tasaki
- 3- Ruetzler
- 4- Hallenbeck
- 5- Buttini
- 6- Apple
- 7- Sauter
- 8- Gebicke-Haerter
- 9- Boddeke

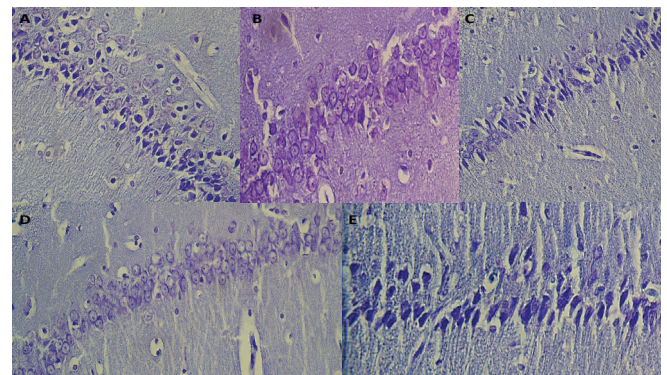
- 10- Zou
- 11- Crews
- 12- Shahomi
- 13- Bass
- 14- Wallach
- 15- Yamin
- 16- Gallily
- 17- Barone
- 18- Bruce



نمودار ۱- مقایسه تأثیر مقادیر مختلف داروی پنتوکسی فیلین بر تعداد سلول های هرمی سالم هیپوکامپ در گروه های شاهد، شام و حامل \* میانگین تعداد سلول های هرمی گروه های آزمایشی ۲ (۴۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) و ۳ (۶۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) و گروه شام که به طور معنادار از تعداد سلول های هرمی دو گروه شاهد و آزمایشی ۱ (۲۰۰mg/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 ۲- نوک پیکان عروق متسع و پر خون ناحیه هیپوکامپ را در گروه آزمایشی ۲ (۴۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین) نشان می دهد. (رنگ آمیزی H&E، ×۲۰۰)



شکل ۱- سلول های ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه های مختلف A: گروه شام؛ B: شاهد؛ C: آزمایشی ۲ با ۴۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین؛ D: گروه آزمایشی ۱ با ۲۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین؛ E: گروه آزمایشی ۳ با ۶۰۰mg/kg پنتوکسی فیلین (رنگ آمیزی نیسل ×۴۰۰)

هیپوکامپ شده باشد. از طرفی، خاصیت ضد اکسیدانی این دارو نیز می تواند در ایجاد این مکانیزم حفاظتی دخیل باشد (طریق<sup>۱۲</sup>، احمد<sup>۱۳</sup>، موتائری<sup>۱۴</sup> و دیب<sup>۱۵</sup>، ۲۰۰۸).

بیشتر تحقیقات به تأثیر داروی پنتوکسی فیلین بر نوروهای 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 بررسی های رفتاری اختصاص داشته است. مقدار دارو نیز در تحقیقات مختلف متفاوت بوده و هر کدام از بررسی ها مقدار متفاوتی را مناسب دانسته اند، اگرچه تحقیقات کنها و بلوث مقدار حفاظتی ۲۰۰ mg/kg داروی پنتوکسی فیلین را در بهبود ضایعات عصبی در موش صحرائی مناسب می دانند (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 و ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg، ۲۰۰ mg/kg را مؤثر و مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg را فاقد اثر لازم دانسته اند.

در این تحقیق، نتایج بررسی مقادیر ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg نشان داد که فقط مقدار ۲۰۰ mg/kg می تواند سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ را حفظ کند. مقادیر ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg این دارو فاقد چنین اثری بود. از آنجا که پنتوکسی فیلین یک گشادکننده عروقی شناخته شده، آنالوگ گزانتین است و می تواند انعطاف پذیری گلوبول های قرمز را افزایش داده و باعث شود گلوبول ها از خلال مویرگ ها راحت تر مهاجرت کنند و به این ترتیب جریان خون موضعی افزایش یابد. از آنجا که افزایش مقدار دارو به خونریزی در بافت منجر می شود (ارنست<sup>۱۶</sup>، ۱۹۹۲)، به نظر می رسد گروه های آزمایشی

بهبود عملکرد نسبی مغز بعد از آسیب های مغزی می شود (نیگرن<sup>۱</sup>، ویلوک<sup>۲</sup>، پسیک<sup>۳</sup>، برون دین<sup>۴</sup> و دیربورگ<sup>۵</sup>، ۲۰۰۶). سلول های بنیادی موجود در ناحیه زیربطنی (واقع در بطن جانبی) و ناحیه ساب گرانولار هیپوکامپ دارای خاصیت آندوژنی<sup>۶</sup> هستند، یعنی می توانند یک ماده یا سلول خاص در درون خود بافت یا سلول مرتبط ایجاد کنند و همچنین به دو شکل نوروها و سلول های گلیال بالغ از هم متمایز شوند. متأسفانه در این مکانیزم، بازسازی خودبه خود مغز موجب بهبود کامل عملکرد آن پس از وقوع ضایعه نمی شود. اگرچه به نظر می رسد بعضی از مواد بتوانند باعث تحریک و پیشرفت این روند (تزیاد، تمایز و مهاجرت سلول ها) شوند (لکر<sup>۷</sup>، لاسری<sup>۸</sup> و چرنوگاز<sup>۹</sup>، ۲۰۰۹).

مطالعات قبلی مؤید این نکته است که استفاده از پنتوکسی فیلین برای موش صحرائی مدل ایسکمی/ریپرفیوژن فراگیر گذرا موجب کاهش ضایعات مغزی و حفظ عملکرد نورولوژیک حیوان می شود (برونو و همکاران، ۲۰۰۹؛ سیرین و همکاران، ۱۹۹۸) که این یافته با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. واسطه های التهابی نقش مهمی در پاتوژنز ضایعات ایسکمی مغزی دارند و پنتوکسی فیلین، به عنوان یک مهارکننده آنزیم فسفودی استراز، مانع تولید فاکتورهای نظیر TNF-a می شود. همچنین مطالعات نشان داده اند که مهارکننده های فسفودی استراز یکی از مؤثرترین عوامل در کاهش شدت ضایعه ناشی از کاهش اکسیژن رسانی به مغز نوزاد موش سفید بزرگ به شمار می روند (یون<sup>۱۰</sup>، لیو و بارکس<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۰). بررسی های بانفی نیز نشان داد که پنتوکسی فیلین، به صورت وابسته به مقدار، با کاهش تأثیرات التهابی از ضایعات مغزی جلوگیری می کند. او اعلام کرد که پنتوکسی فیلین با کاهش TNF-a یک مکانیزم حفاظتی برای نوروها ایجاد می کند (بانفی و همکاران، ۲۰۰۴). به نظر می رسد در تحقیق حاضر نیز ۲۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین موجب حفظ سلول های هرمی ناحیه CA1 و کاهش صدمات ناشی از ایسکمی بافت

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

از ۲۰۰ mg/kg داروی پنتوکسی فیلین می تواند موجب حفظ نورو ن های هرمی سالم در منطقه CA1 هیپوکامپ و کاهش صدمات ناشی از ایسکمی /ریپر فیوژن فراگیر گذرا در مغز شود.

که تحت تأثیر مقادیر ۴۰۰ و ۶۰۰ mg/kg پنتوکسی فیلین قرار داشتند، دچار افزایش بی رویه گردش خون مغزی، که خود منجر به تشدید ضایعات ناشی از ایسکمی می شود، شده باشند (شکل ۲). یافته های این تحقیق نشان می دهد که استفاده

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

## منابع:

- Banfi, C., Sironi, L., De Simoni, G., Gelosa, P., Barcella, S., Perefò, 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 impairment 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., & Bodeke, H. W. G. M. (1996). Expression of tumor necrosis factor  $\alpha$  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 Wochenschrift*, 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 ischemia. *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 lentocortical 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- $\alpha$  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- $\alpha$  expression in ischemic neurons. *Stroke*, 25, 1481-1488.

- 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- $\alpha$  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. *Przegląd Lekarski*, 65(7-8), 358-361.
- Shahomi, E., Bass, R., Wallach, D., Yamin, A., & Gallily, R. (1996). Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) 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). TNF $\alpha$  potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: Neuroprotection by NFKB inhibition. *Brain Research*, 1034(1-2), 11-24.