

ارزیابی هیستومتری و هیستوپاتولوژی تأثیر داروی سرتالین بعد از ترومای جراحی پوست در موش صحرائی

سیامک ریحانی راد^{۱*}، داریوش مهاجری^۲، غفور موسوی^۳، جواد محمودی^۴، علی رضایی^۳، سعید یزدچی^۱

۱. دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند، مرند، ایران

۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۴. گروه فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: rad.pharma@gmail.com

(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۳۰، پذیرش نهایی: ۸۷/۱۰/۱۴)

چکیده

داروهای گروه مهارکننده بازجذب سروتونین (SSRIs) به منظور درمان اختلالات رفتاری از جمله اضطراب و افسردگی تجویز می‌شوند. این داروها می‌توانند از گسترش التهاب جلوگیری کرده و باعث تولید اینترلوکین و اینترفرون شوند. از این نکات چنین بر می‌آید که استفاده از داروهای SSRIs می‌تواند در ترمیم و التیام زخم نقش قابل توجهی داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه تجربی، ارزیابی تأثیر داروی سرتالین در التیام زخم جلدی در مدل حیوانی می‌باشد. در پوست ناحیه پشت ۶۰ سر موش صحرائی نژاد ویستار، ۲ زخم دایره‌ای شکل توسط پانچ بیوپسی ایجاد سپس موش‌ها به ۵ گروه ۱۲ سری تقسیم شدند که شامل گروه شاهد، گروه پایه پماد و گروه‌های تیمار با پماد سرتالین با دزهای پایین، متوسط و بالا بودند. ۴ سر موش از هر گروه، در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ پس از ترسیم شکل زخم‌ها بر روی ورقه شفاف و اسکن آنها و محاسبه و مقایسه اندازه زخم‌ها توسط نرم‌افزار Scion image، آسان‌کشی شده، زخم‌ها جدا گردیده و جهت مطالعات آسیب شناسی از آنها برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اوتوزین تهیه گردید. از لحاظ هیستومتری تفاوت معنی‌داری مابین گروه شاهد، پایه پماد و گروه‌های تیمار وجود داشت و نتایج هیستوپاتولوژی نشان دهنده معنی‌دار بودن تغییرات مابین گروه شاهد، پایه پماد و گروه‌های تیمار در پایان دوره مطالعه بود. استفاده از داروی سرتالین به صورت پماد جلدی به طور معنی‌داری در التیام زخم پوستی در موش صحرائی مؤثر است.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۲، ۴۷۵-۴۶۵.

کلمات کلیدی: سرتالین، التیام زخم، موش صحرائی

مقدمه

در تسریع ترمیم زخم شناخته می‌شود. در روند ترمیم، مجموعه‌ای از وقایع شامل پاسخ‌های التهابی، نوزایش اپیدرم، جمع شدن زخم و در نهایت تشکیل بافت همبند و شکل‌گیری مجدد در یک توالی که در زمان‌های مشخصی با هم‌همپوشانی دارند، صورت می‌گیرد (۳). نتیجه تشخیص اختصاصی زخم،

زخم، نسج از هم گسیخته‌ای است که به سبب عوامل مختلف پیوستگی طبیعی خود را از دست داده است. ترمیم زخم یک پدیده پیچیده بیولوژیک است که تسریع آن می‌تواند عامل بازدارنده بسیاری از بیماری‌های متعاقب زخم باشد. بنابراین شناخت عوامل مؤثر بر ترمیم زخم از قدم‌های ضروری

افزایش تولید اینترلوکین-۱۰ (IL-10) شدند (۱۰). سرتالین یک داروی ضد افسردگی از گروه مهار کننده‌های بازجذب سروتونین است که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی جبری، اختلال هواس، فوبیای اجتماعی و استرس پس از سانحه پذیرفته شده است. سرتالین در سال ۲۰۰۷ با تجویز در نزدیک به ۳۰ میلیون نسخه پر مصرف‌ترین داروی ضد افسردگی و نهمین داروی پر مصرف در ایالات متحده بوده است. مکانیسم اثر سرتالین از طریق جلوگیری از جذب مجدد سروتونین توسط گیرنده‌های عصبی پس‌سیناپسی و بالا بردن غلظت سروتونین در دستگاه عصبی مرکزی است (۲۳). با توجه به مباحث ذکر شده چنین به نظر می‌رسد که استفاده از داروی سرتالین به عنوان یک مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین، در ترمیم و التیام زخم نقش قابل توجهی داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر داروی سرتالین هیدروکلراید تهیه شده به صورت پماد جلدی در التیام زخم حاد ایجاد شده بر پوست موش صحرائی می‌باشد که به صورت هیستومتری و هیستوپاتولوژی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

این مطالعه تجربی آزمایشگاهی روی ۶۰ سر موش صحرائی ویستار نر بالغ، با وزن تقریبی ۲۳۰-۲۰۰ گرم انجام شد.

موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه گردیدند و پس از انتقال به بخش جراحی به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن با محیط هیچ‌گونه آزمایشی به مدت یک هفته روی آنها صورت نگرفت. موش‌ها در درجه حرارت ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی هفتاد درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت و در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با استفاده از پلت آماده صورت گرفته و آب نیز به طور دائم در اختیار حیوانات قرار گرفت. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تأیید

مشخص نمودن مراحل بیولوژیک آن و مکانیسم‌های مؤثر بر ترمیم زخم می‌تواند راهگشای مناسبی برای مداوای هر چه بهتر زخم‌ها و جراحات‌های گوناگون باشد. سروتونین (5-HT) از اتاکوئیدهایی است که جدیداً پیشنهاد شده است که تأثیر مثبت در ترمیم زخم دارد. سروتونین از اسید آمینه تریپتوفان به وجود می‌آید و بیشترین مقدار آن در سلول‌های روده وجود دارد که موجب افزایش حرکات روده و افزایش ترشحات مخاطی آن می‌شود (۹ و ۱۳). در پلاکت‌ها نیز سروتونین وجود دارد و همچنین در CNS سروتونین به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند و در تنظیم درجه حرارت بدن، خواب و روحیه تهاجمی نقش دارد (۹). از آگونیست‌های سروتونین می‌توان به مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) اشاره کرد که از این دسته می‌توان فلوکستین، سرتالین، سیتالوپرام و پاروکستین را نام برد (۱۳). این داروها با مهار برداشت سروتونین، موجب افزایش مقدار آن در محل مورد نظر از جمله سیناپس‌های دستگاه مرکزی اعصاب (CNS) شده و از این طریق اثر ضد افسردگی خود را اعمال می‌کنند (۷ و ۸). در فرایند ترمیم زخم پیشنهاد شده است که سروتونین تولید کلژن تیپ IV را به وسیله سلول‌های مزانشیمال افزایش داده و به دنبال آن موجب افزایش فعالیت TGF- β می‌شود (۷ و ۸). همچنین سروتونین به طور چشمگیری موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شود (۱۶). داروهای ضد افسردگی گروه SSRIs با مهار بازجذب سروتونین موجب افزایش میزان آن در موضع مورد نظر می‌شوند و با این مکانیسم هم در درمان افسردگی و هم در تسریع روند التیام زخم می‌توانند مؤثر باشند (۵، ۷ و ۸). علاوه بر آن داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین می‌توانند از گسترش التهاب جلوگیری کرده و باعث تولید اینترلوکین و اینترفرون شوند (۱۱). Kubera و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که داروهای گروه مهار کننده بازجذب سروتونین (SSRI) می‌توانند باعث کاهش التهاب شوند، در این مطالعه فلوکستین و ایمپیرامین به طور معنی‌داری باعث

کمیت‌های بین‌المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی طراحی شده است.

به منظور آماده نمودن پماد جلدی سرتالین، پودر خالص سرتالین هیدروکلراید از کارخانه داروسازی سها تهیه گردید. بیهوشی عمومی توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (Ketamine 10%, Alfasan, Woerden-Holland) به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین (Xylazin 2%, Alfasan, Worden-Holland) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. پوست ناحیه پشت در حد فاصل انتهای خلفی استخوان کتف تا برجستگی عجزی به صورت معمول آماده جراحی گردید. یک زخم دایره‌ای شکل تمام ضخامت به قطر ۶ میلی‌متر در ناحیه پاراورتبرال در هر طرف خط وسط پشت با استفاده از پانچ استریل بیوپسی پوست (Aesculap OL 670, Germany) ایجاد شد. زخم‌ها ۱/۲۵ سانتی‌متر از خط وسط پشت فاصله داشته و تمامی زخم‌ها توسط یک جراح ایجاد شدند. زخم‌های ایجاد شده توسط سالی‌ن نرمال شستشو داده شد و به کلیه موش‌ها ماده آنتی‌سپتیک (جت‌تامایسین با دز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) تزریق گردید. موش‌ها به صورت کاملاً تصادفی به ۵ گروه (A, B, C, D و E) با ۱۲ سر موش در هر گروه تقسیم شدند: در گروه E (گروه شاهد)، زخم‌های ایجاد شده روزانه توسط سالی‌ن نرمال شستشو داده شد. در گروه D (گروه دارونما) یا گروه پایه پماد، روزانه ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اوسرین روی هر زخم ناحیه پشت مالیده شد. گروه‌های A, B و C به عنوان گروه‌های تیمار با دزهای پایین، متوسط و بالا در نظر گرفته شدند که پماد سرتالین تهیه شده به ترتیب با غلظت‌های ۰/۵٪، ۱٪ و ۲٪ را دریافت کردند. برای تهیه پماد جلدی سرتالین مورد نیاز هر گروه با دزهای پایین، متوسط و بالا به ترتیب ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵۰ میلی‌گرم سرتالین در ۲۵ میلی‌گرم اوسرین (پایه پماد) به روش mixing مخلوط شد، پمادهای مورد نیاز روزانه تا پایان دوره

آزمایش به صورت یک‌جا محاسبه و تهیه گردید. زخم‌های پوستی در کلیه گروه‌ها روزانه و در یک ساعت معین توسط ۳ میلی‌لیتر سالی‌ن نرمال شستشو داده شده و توسط تامپون استریل خشک می‌گردید و سپس توسط یک سواب استریل، در گروه D، اوسرین (پایه پماد) و در گروه‌های A, B و C پماد سرتالین به ترتیب با غلظت‌های پایین، متوسط و بالا روی زخم‌ها مالیده می‌شد به طوری که تمام زخم را بپوشاند.

ارزیابی هیستومتری

به منظور ارزیابی هیستومورفومتری بلافاصله بعد از ایجاد زخم و همچنین در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ پس از ایجاد بیهوشی با اتر، یک ورق شفاف بر روی زخم قرار داده شد و شکل زخم به طور دقیق توسط یک مازیک ظریف مخصوص کشیده شد. بعد از اتمام دوره مطالعه، تصاویر ترسیم شده اسکن گردید و مساحت زخم توسط نرم افزار گرافیکی سایون ایمیج (Scion Image Beta 4.0.2 software, Scion, Frederick, MD, USA) مشخص گردید و درصد انقباض زخم در روزهای مختلف طبق فرمول زیر محاسبه گردید (۳).

اختلاف سطح زخم در روز X با روز صفر

$$\times 100 = \frac{\text{درصد انقباض زخم در روز X}}{\text{سطح زخم در روز صفر}}$$

ارزیابی هیستوپاتولوژی

در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ دوره آزمایش، زخم‌های ایجاد شده در پشت ۴ سر موش صحرائی به شکل مربع همراه با اندکی از پوست سالم در هر طرف، برش داده و جدا گردید. نمونه‌های بافتی برداشته شده پس از پایدارسازی در فرمالین بافری ۱۰ درصد، به آزمایشگاه آسیب‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز ارسال گردید. از بافت‌های قالب‌گیری شده در پارافین، مقاطع پی‌درپی با ضخامت ۵ میکرون و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین تهیه و جهت بررسی مراحل مختلف ترمیم شامل هموستاز (Hemostasis)، آماس حاد، تشکیل

راستا، از موضع ترمیم فتومیکروگراف‌هایی با وضوح ۵ مگاپیکسل تهیه گردید. وضعیت ترمیم در مورد هر یک از پارامترهای یاد شده بر اساس جدول ۱ رتبه‌بندی و در نهایت برآیند ترمیم در مورد هر یک از نمونه‌ها مشخص گردید (۱ و ۲).

جوانه گوشتی (Granulation tissue) و بلوغ آن یا ایجاد نسج اسکار (Scar tissue)، انقباض زخم (Wound contraction) و تشکیل مجدد بافت پوششی (Re-epithelialization)، تحت میکروسکوپ نوری مدل نیکون (ECLIPSE E200، ساخت کشور ژاپن) با عدسی‌های $\times 4$ ، $\times 10$ ، و $\times 40$ مورد مطالعه قرار گرفتند. در این

جدول ۱- درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک

رتبه	دسته بندی
	الف) نوسازی بافت پوششی
۱	عدم مشاهده بازسازی بافت پوششی
۲	آغاز بازسازی بافت پوششی
۳	پوشش کمتر از نصف زخم
۴	پوشش بیشتر از نصف زخم
۵	پوشش سراسر زخم به‌طور سازمان نیافته و با ضخامت نامنظم
۶	پوشش سراسر زخم به‌طور طبیعی
	ب) ارزیابی هموستاز متعاقب جراحی
۱	خونریزی در زخم بیش از یک‌دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ($\times 10$)
۲	خونریزی در زخم مابین یک‌چهارم تا یک‌دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ($\times 10$)
۳	خونریزی در زخم کمتر از یک‌چهارم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ($\times 10$)
۴	خونریزی محدود به لبه‌های برش جراحی
۵	خونریزی جزئی فقط در بخشی از برش
۶	عدم مشاهده خونریزی
	ج) روند فیبروپلازی در موضع ترمیم
۱	عدم ظهور بافت جوانه گوشتی
۲	ظهور اولیه بافت جوانه گوشتی در محل زخم
۳	گسترش بافت جوانه گوشتی پر عروق و پر سلول
۴	ظهور اولیه الیاف کلاژن
۵	گسترش الیاف کلاژن
۶	تجمع، تراکم و ایجاد نظم در رشته‌های کلاژن (اسکار)
۷	ظهور ضمامم پوستی در جوانب نسج اسکار
	د) ارزیابی شدت آماس حاد
۱	گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها تا بیش از یک‌دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ($\times 10$) در نسج ترمیمی توام با نکروز بافتی
۲	گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها بین یک‌چهارم تا یک‌دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ($\times 10$) در نسج

	ترمیمی بدون نکروز بافتی
۳	گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها تا کمتر از یک‌چهارم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (×۱۰) در نسج ترمیمی
۴	گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، مشاهده ارتشاح دور رگی و گسترش سلول‌های آماسی در داخل بافت همبند ترمیمی اطراف رگ
۵	گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم و مشاهده ارتشاح دور رگی
۶	محدود شدن سلول‌های آماسی حاد در لبه‌های برش، سطح زخم و داخل لخته
۷	حضور جزئی و محدود سلول‌های آماسی حاد در لبه‌های برش
۸	عدم وجود آماس
	ه) ارزیابی میزان انقباض زخم
۱	عدم کاهش اندازه زخم
۲	کاهش اندازه زخم تا ۱۰٪ اندازه اولیه زخم
۳	کاهش اندازه زخم تا ۲۰٪
۴	کاهش اندازه زخم تا ۴۰٪
۵	کاهش اندازه زخم تا ۶۰٪
۶	کاهش اندازه زخم تا ۸۰٪

نتایج

یافته‌های هیستومتری

در روز ۳ دوره آزمایش، در گروه شاهد $8/28 \pm 7/9$ درصد و در گروه پایه پماد $12/04 \pm 8/03$ درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود و در گروه تیمار با دز پایین $11/45 \pm 10/92$ درصد کاهش در اندازه زخم وجود داشت ولی در گروه تیمار با دز متوسط و دز بالا درصد بهبودی زخم با اندکی افزایش نسبت به گروه‌های دیگر به ترتیب $15/07 \pm 10/85$ و $19/93 \pm 12/41$ بود. در روز ۷ دوره آزمایش، در گروه شاهد تنها $31/18 \pm 19/70$ درصد و در گروه پایه پماد $34/33 \pm 18/34$ درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود این در حالی است که بیش از ۵۰٪ در گروه‌های تیمار با پماد سرتالین کاهش اندازه زخم حاصل شده بود به طوری که در گروه تیمار با دز پایین $51/14 \pm 16/16$ و در گروه تیمار با دز متوسط $51/18 \pm 27/31$ و در گروه تیمار با دز بالا $54/31 \pm 18/50$ درصد کاهش در اندازه زخم، وجود داشت. در روز ۱۵ (پایان دوره آزمایش) در گروه شاهد $86/72 \pm 3/07$

آنالیز آماری

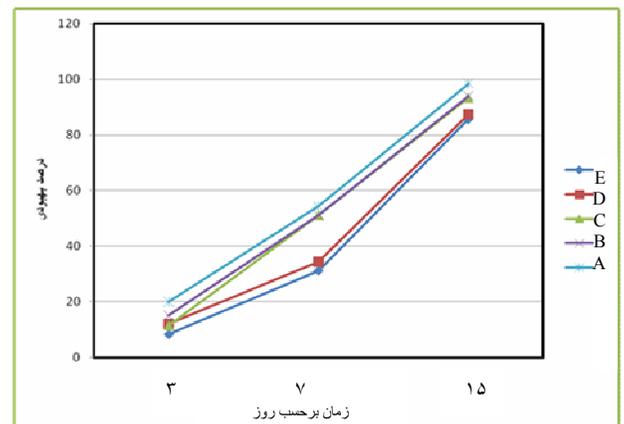
به منظور تحلیل داده‌های به دست آمده، از بسته نرم‌افزاری spss ویرایش ۱۳ تحت ویندوز XP استفاده شد. برای مقایسه درصد بهبودی زخم مابین گروه‌های آزمایش در هر دوره، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way Analysis of Variance) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) و جهت مقایسه وضعیت ترمیم مابین گروه‌ها در دوره‌های مختلف آزمایش، آزمون غیرپارامتری کروسکال والیس (The Kruskal-Wallis) و آزمون U من‌ویتنی (Mann-Whitney U Test) برای ارزیابی مقایسه‌ای دو به دو بعد از اجرای آزمون کروسکال والیس مورد استفاده قرار گرفت. اختلافات در سطح $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شدند.

یافته‌های هیستوپاتولوژی

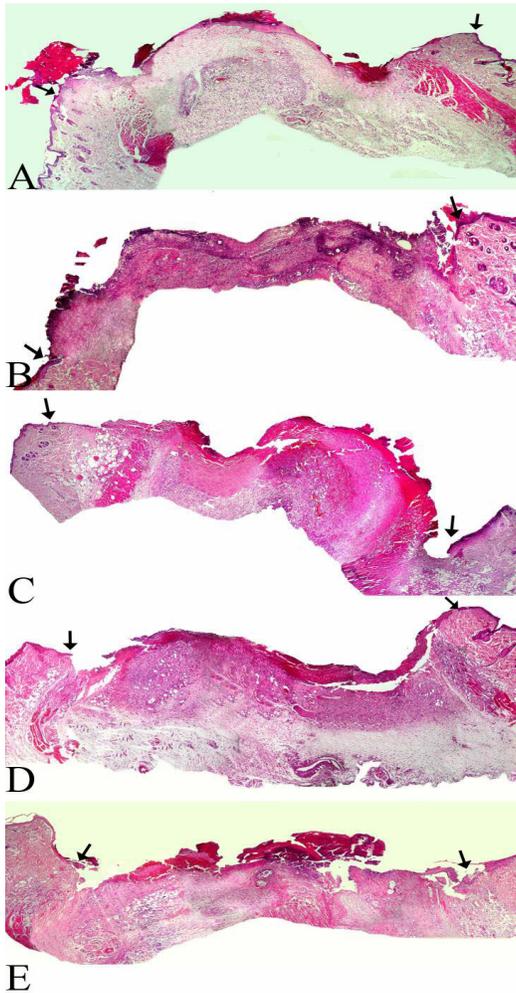
در همه گروه‌های مورد آزمایش، گسترش بافت همبند سست آرئولار هیپودرم از جوانب و قسمت‌های عمقی زخم به فضای خالی آن توأم با خونریزی و ایجاد لخته که باعث پر شدن فضای خالی زخم و درزگیری (Sealing) آن شده بود، پدیده غالب مشاهده شده در روز ۳ دوره آزمایش بود. دلمه حاصل از لخته خون محتوی فیبرین، سلول‌های آماسی و واریزه بافت‌های نکروتیک (Debris)، سطح زخم را در تمامی گروه‌ها پوشش داده بود. پرخونی و ادم شدید همراه با نشت فیبرین و حضور فراوان نوترفیل‌ها در موضع زخم حاکی از بروز یک آماس حاد و شدید چرکی در همه گروه‌ها بود. همچنین در تمامی گروه‌ها آغاز نوزایش بافت پوششی با ایجاد جوانه پوششی از لبه‌های زخم و در زیر لخته قابل مشاهده بود. در مجموع، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در این روز بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت (نگاره ۱).

در روز ۷ دوره آزمایش، در همه گروه‌ها لخته خون حاوی فیبرین و سلول‌های آماسی کم و بیش سطح زخم را پوشانیده بود. از شدت حضور سلول‌های آماسی در گروه‌های تیمار با سرتالین به‌خصوص در دز بالا کاسته شده بود. مهاجرت فیبروبلاست‌های چاق و گوشتالو (Plumpy) و همچنین تشکیل و گسترش جوانه‌های مویرگی (Capillary buds) از بافت‌های مجاور به سمت بافت همبند آرئولار داخل زخم با نوزایش عروق (Angiogenesis) باعث تشکیل بافت گرانولر جوان پر عروق و پر سلول در فضای زخم شده بود که این تغییر در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرتالین مشخص‌تر بود. در گروه پایه پماد قسمت‌های عمقی زخم همچنان با بافت همبند سست و در گروه شاهد نیز قسمت عمده‌ای از فضای زخم کماکان توسط لخته خون فیبرینه اشغال شده بود. از شدت پرخونی و خونریزی نیز، در تمامی گروه‌ها و به‌خصوص در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرتالین، کاسته شده بود. از اندازه رخنه و شکاف باقی‌مانده

درصد و در گروه پایه پماد $88/43 \pm 5/93$ درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود این در حالی است که بیش از ۹۰٪ در گروه تیمار با دز پایین ($94/42 \pm 5/06$) انقباض و کاهش اندازه زخم حاصل شده بود و در گروه تیمار با دز متوسط بیش از ۹۵٪ ($95/05 \pm 9/89$) در اندازه زخم کاهش ایجاد شده بود و در گروه تیمار با دز بالا $97/48 \pm 1/87$ درصد در اندازه زخم کاهش ایجاد شده بود که در مقایسه با گروه‌های شاهد و پایه پماد درصد انقباض یا کاهش اندازه زخم بیشتری داشتند. مقایسه آماری دو به دوی گروه‌های مورد مطالعه نشان‌دهنده آن است که اختلاف بین گروه شاهد و گروه پایه پماد در طول دوره آزمایش معنی‌دار نمی‌باشد ولی اختلاف بین گروه شاهد و گروه‌های تیمار با سرتالین در طول دوره آزمایش معنی‌دار است ($p < 0/05$). اختلاف بین گروه پایه پماد با گروه‌های تیمار تنها در گروه تیمار با دز بالا در طول دوره آزمایش معنی‌دار بود ($p < 0/05$). اختلاف بین گروه‌های تیمار با سرتالین در دزهای پایین، متوسط و بالا (علی‌رغم اینکه با بالا رفتن دز، درصد بهبودی بیشتر شده است) در طول دوره آزمایش معنی‌دار نبود. نمودار ۱ چگونگی پیشرفت درصد بهبودی زخم در گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد.



نمودار ۱- چگونگی پیشرفت درصد بهبودی زخم در گروه‌های مورد مطالعه: E: گروه شاهد، D: گروه پایه پماد، C: دوز پائین سرتالین، B: دوز متوسط سرتالین، A: دوز بالای سرتالین



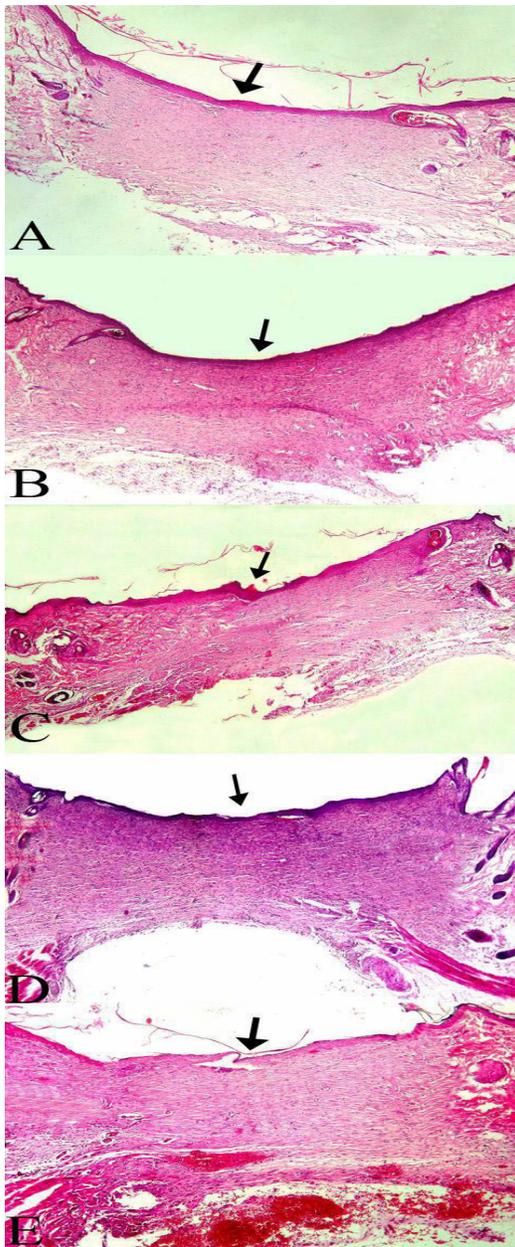
نگاره ۱- نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۳ دوره

آزمایش. فضای خالی زخم توسط لخته خون حاوی فیبرین، سلول‌های آماسی و واریزه‌های بافت‌های نکروتیک (Debris) و بافت همبند سست در قسمت‌های عمقی‌تر پر شده است. تفاوت مشخصی در این روز بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود. پیکان‌ها از هر دو طرف بافت پوششی سنگفرشی را که شروع به نوزایش کرده است، نشان می‌دهد (هماتوکسیلین-انوزین، درشت‌نمایی $\times 40$). A: گروه تیمار با دز بالای سرتالین، B: گروه تیمار با دز متوسط سرتالین، C: گروه تیمار با دز پائین سرتالین، D: گروه پایه پماد، E: گروه شاهد.

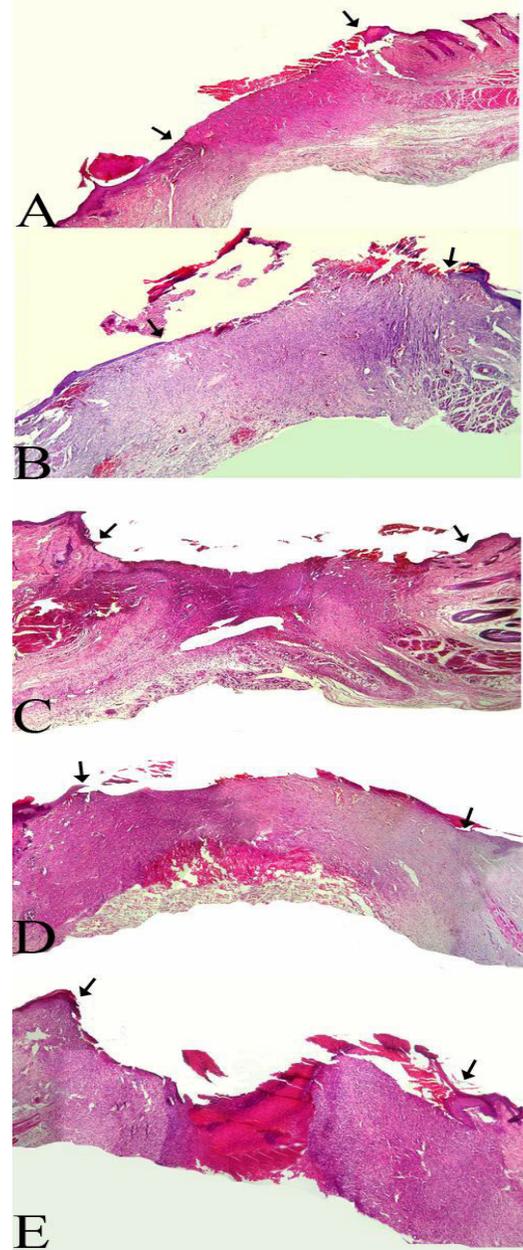
موجود در دهانه زخم (Epithelial gap) نیز در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرتالین، به‌طور قابل توجهی کاسته شده بود، به‌طوری‌که این کاهش در گروه تیمار با دز بالای سرتالین مشخص‌تر بود (نگاره ۲).

در روز ۱۵ دوره آزمایش، سطح زخم در تمامی گروه‌ها توسط بافت پوششی نوساز سنگفرشی پوشیده شده بود. در گروه تیمار با دز بالای سرتالین، بافت پوششی نوساز منظم و سازمان یافته‌تر بود و در سطح آن نیز ماده شاخی مشاهده می‌شد، لیکن این بافت پوششی در سایر گروه‌ها سازمان نیافته‌تر و عمدتاً فاقد ماده شاخی بود. بافت همبند گرانولر پر عروق و پر سلول تمامی فضای زخم را در گروه‌های مورد آزمایش اشغال کرده بود، با این تفاوت که در گروه‌های تیمار با سرتالین، جوانه گوشتی مستقر در زخم نسبت به مرحله قبل منظم‌تر بود و بلوغ (Maturation) بیشتری را نشان می‌داد. رشته‌های ظریف کلاژن نیز در حال پدیدار شدن در لبه‌های زخم بود. اندازه زخم در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرتالین (به‌خصوص دز بالا) به دلیل افزایش تعداد و عملکرد میوفیبروبلاست‌ها نسبت به سایر گروه‌ها کاهش بیشتری را نشان می‌داد. از میزان حضور سلول‌های آماسی در تمامی گروه‌ها به‌خصوص گروه‌های تیمار با سرتالین به شدت کاسته شده بود، به‌طوری‌که در گروه تیمار با دز بالای سرتالین سلول‌های آماسی به‌ندرت به چشم می‌خوردند (نگاره ۳).

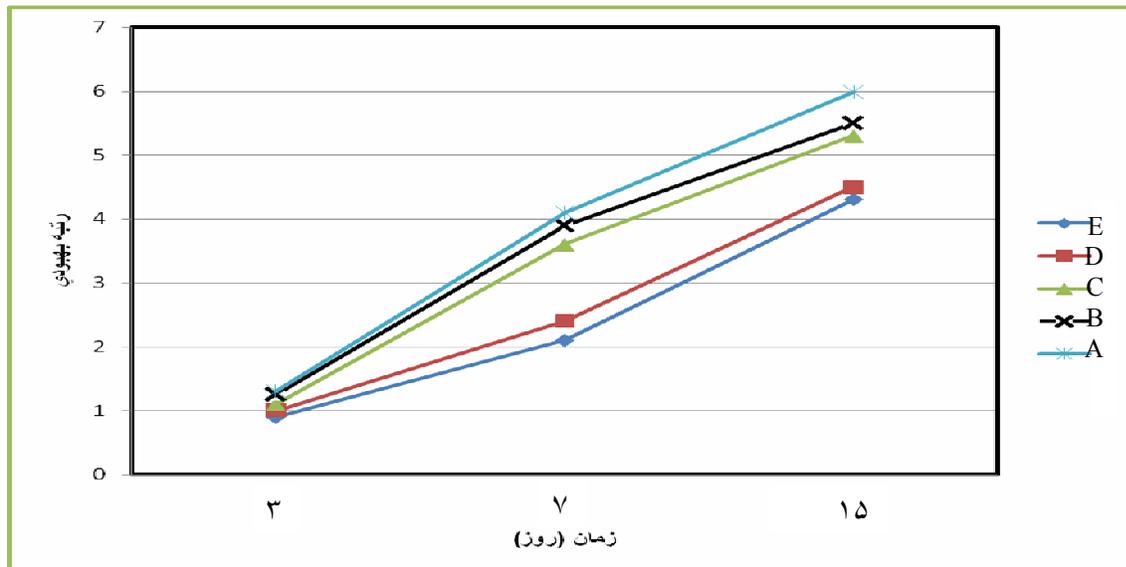
مقایسه برآیند کلی ترمیم مابین گروه‌ها از لحاظ هیستوپاتولوژی در نمودار ۲ ارائه گردیده است.



نگاره ۳- نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۱۵ دوره آزمایش. پیکان‌ها بافت پوششی سنگفرشی را که سطح زخم را پوشش داده، نشان می‌دهند (هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی $\times 40$). بافت پوششی در گروه تیمار با دز پائین سرترالین (C) نسبت به گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالا نامنظم‌تر می‌باشد. در گروه شاهد (E) یک وزیکول تحت اپیدرمی و مقداری خونریزی در ناحیه هیپودرم مشاهده می‌گردد. A: گروه تیمار با دز بالای سرترالین، B: گروه تیمار با دز متوسط سرترالین، C: گروه تیمار با دز پائین سرترالین، D: گروه پایه پماد، E: گروه شاهد.



نگاره ۲- نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۷ دوره آزمایش. پیکان‌ها از هر دو طرف بافت پوششی سنگفرشی را که شروع به نوزایش کرده است، نشان می‌دهد (هماتوکسیلین-ئوزین، درشتنمایی $\times 40$). A: گروه تیمار با دز بالای سرترالین، B: گروه تیمار با دز متوسط سرترالین، C: گروه تیمار با دز پائین سرترالین، D: گروه پایه پماد، E: گروه شاهد.



نمودار ۲- برآیند کلی ترمیم از لحاظ هیستوپاتولوژی در گروه‌های مورد مطالعه

E: گروه شاهد، D: گروه پایه پماد، C: دوز پائین سرتالین، B: دوز متوسط سرتالین، A: دوز بالای سرتالین

موجب کاهش باز جذب سروتونین می‌شود، همچنین سروتونین موجب انقباض عروقی شده و نیز موجب تکثیر سلول‌های عروقی می‌شود (۱۵). سروتونین سنتز IL-6 را که نقش مهمی در التهاب مزمن دارد و نیز دارای یک اثر میتوژنیک بر روی مگاکاریوسیت است، تقویت می‌کند (۲۱). سروتونین موجب القای mRNA مربوط به $TGF-1\beta$ به صورت وابسته به دز و وابسته به زمان می‌شود (۶). همچنین سروتونین موجب تولید کلاژن نوع IV توسط سلول‌های مزانشیال انسانی شده که به دنبال آن افزایش $TGF-\beta$ حاصل می‌شود (۸) و نیز به صورت قابل توجهی موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شود (۱۶). سنتزگیرنده‌های $5HT_{1a}$ و افزایش غلظت $5HT$ در طی التهاب محیطی افزایش می‌یابد (۲۲). SSRI ها اکنون به عنوان خط اول درمان در مورد اضطراب مطرح هستند. تا به حال چندین مطالعه در مراکز درمانی در مورد روشن نمودن عواقب مصرف و دامنه سلامتی این داروها در دراز مدت به منظور درمان عوارض عروقی، بعد از افسردگی از جمله در بیماران با سکت قلبی و حملات ایسکمیک انجام گرفته است

ارزیابی آماری نتایج هیستوپاتولوژی نشان می‌دهد در روز ۳، تفاوت معنی‌داری بین هیچ‌یک از گروه‌ها وجود ندارد. در روز ۷ مابین گروه‌های تیمار و گروه شاهد و پایه پماد تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p < 0/05$) ولی مابین گروه‌های تیمار تفاوت معنی‌دار مشاهده نمی‌شود. در روز ۱۵ تفاوت معنی‌داری مابین گروه تیمار با دز بالای سرتالین و گروه شاهد و پایه پماد وجود داشت ($p < 0/05$). ولی مابین گروه‌های تیمار تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. هر چند که وضعیت بهبودی در گروه تیمار با دز بالا از سایر گروه‌های تیمار بهتر می‌نمود.

بحث و نتیجه‌گیری

سروتونین یکی از نوروترانسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد که مطالعات گسترده‌ای روی آن انجام شده است و در بسیاری از بافت‌های محیطی از جمله اجزای تشکیل دهنده سیستم ایمنی وجود دارد. نشان داده شده است که برخی از سیتوکین‌های التهابی شامل: $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ موجب تنظیم روبه بالا (افزایشی) سروتونین می‌شوند. مطالعه جدیدی نشان داده است که $IL-4$ به صورت وابسته به دز

تجمع پلاکتی می‌شود (۱۸ و ۱۹)، که این امر می‌تواند بیانگر سودمندی این دارو در بیماری‌های عروقی باشد و می‌تواند به صورت جدی برای ترمیم زخم در بیماری‌های عروق محیطی و دیابت مورد توجه واقع شود (۲۰). نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر را نیز می‌توان با یافته‌های قبلی تفسیر نمود. کاربرد پماد سرتالین در محل زخم می‌تواند با افزایش سروتونین در موضع، عروق‌زایی را افزایش داده و با قابلیت تنظیم و کنترل التهاب در بهبود زخم مؤثر باشد. از طرف دیگر افزایش تولید کلاژن نوع IV و افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها توسط سروتونین نیز عامل دیگری در تسریع التیام زخم می‌باشد که می‌توان آن را به سرتالین نسبت داد.

نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان دهنده آن است که استفاده موضعی داروی سرتالین به صورت پماد جلدی می‌تواند باعث تأثیر مثبت در روند التیام زخم پوست گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با استفاده از حمایت مادی و معنوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند در قالب طرح تحقیقاتی انجام گردیده است، که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئولین آن دانشگاه ابراز می‌دارند. همچنین از شرکت داروسازی سها برای در اختیار گذاشتن داروی سرتالین تشکر و قدردانی می‌گردد.

(۴). موضوع جالب این است که SSRI ها دارای قابلیت تنظیم التهاب هستند، به‌طوری‌که Venlafaxin, Imipramine و Fluoxetine به صورت قابل توجهی تولید IL-10 را افزایش می‌دهند و در عین حال تمام داروهای نام برده شده، می‌توانند نسبت IFNY/IL10 را کاهش دهند (۱۷). برخی مطالعات ثابت کرده‌اند که درمان با SSRI ها سبب افزایش تکثیر نورون‌های مغزی می‌شود، این یافته‌ها این امکان را مطرح می‌کنند که افزایش تکثیر سلول‌های عصبی ممکن است مکانیسمی باشد که توسط آن، SSRI ها می‌تواند، Atrophy ناشی از استرس را درمان کنند (۱۲). در مطالعات با مدل حیوانی دیگری به اثرات ضد التهابی و کاهش دردی توسط Imipramine یکی دیگر از داروهای SSRI، اشاره شده است (۱۴). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر نیز مطابقت دارد. در این مطالعه تأثیر مثبت داروی سرتالین در التیام زخم حاد ایجاد شده بر روی پوست نشان داده شده است به‌طوری‌که در عرض ۱۵ روز پس از ایجاد زخم نزدیک به ۱۰۰٪ زخم بهبود یافته است. در آزمایشات Invivo که توسط Sereburany و همکاران (۲۰۰۱) انجام شده است، تأثیر دزهای مختلف سرتالین و متابولیت‌های آن بر روی تجمع پلاکتی در پلاسما و در کل خون با روش ارزیابی تعداد گیرنده‌های بیان شده بر روی پلاکت‌ها بررسی شده‌اند و این مطالعات نشان داده‌اند که این دارو به صورت وابسته به دز به طور قابل توجهی باعث مهار

فهرست منابع

۱. رضایی، ع.، مهاجری، د.، دل آذر، ع.، بابالو، ز.، دستمالچی، ف. و تقی زاده جاهد، م. (۱۳۸۶): بررسی تأثیر عصاره گیاه فلومیس توبروزا در التیام زخم تجربی پوست در خرگوش، مطالعه مورفومتریک و هیستوپاتولوژیک، مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، سال ۳، شماره ۴، صفحات: ۱۹۴-۱۸۵.
۲. رضایی، ع.، دل آذر، ع.، مهاجری، د.، تقی‌زاده جاهد، م.، محمدنژاد، ص.، اشرفی، ع. و همکاران (۱۳۸۷): بررسی اثرات پماد عصاره Echinacea purpurea در مقایسه با پماد اکسید روی بعد از ترومای جراحی در پوست موش صحرائی، مطالعه هیستومتریک و هیستوپاتولوژیک، مجله علوم دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه تبریز، شماره ۱، پیاپی ۳۵، صفحات: ۴۳-۵۲.

۳. علیزاده، ع.م.، محقق، م.ع.، خانیکی، م.، سعیدپور، خ.، خلیلوند، د. و غیاثی، ص. (۱۳۸۶): بررسی اثرات هیدروکسید آلومینیم بر ترمیم زخم پوستی در موش صحرائی. *مجله علوم پزشکی ایران*، دوره ۱۴ شماره ۵۶، صفحات: ۱۲۴-۱۱۷.
4. Bakish, D., Cavazzoni, P., Chudzik, J., Ravindran, A. and Hrdina, P.D. (1997): Effectes of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol. Psychol.*, 41: 184-190.
 5. Farhani, R.M., Sadr, K., Rrad, J.S. and Mesqari, M. (2007): Fluoxetine enhances cutaneous wound healing in chronically stressed wistar rats. *Adv. Skin. Wound Care*, 20: 157-165.
 6. Grewal, J.S., Mukhin, Y.V., Garnovskaya, M.N., Raymond, J.R. and Greene, E.L. (1996): Serotonin 5-HT_{2A} receptor induces TGF-beta1 expression in mesangial cells via ERK: proliferative and fibrotic signals. *Am. J. physiol.*, 276: 922-930.
 7. Jian, B., Xu, J., Connolly, J., Savani, R.C., Narula, N., Liang, B., et al. (2002): Serotonin mechanisms in heart valve disease I; serotonin – induced upregulation of transforming growth factor – beta 1 via G – protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am. J. Pathol.*, 161: 2111-2121.
 8. Kasho, M., Sakai, M., Sasahara, T., Anami, Y., Matsumura, T., Takemura, T., et al. (1998): Serotonin enhances the production of type IV collagen by human mesangial cells. *kidney Int.*, 54: 1083-1092.
 9. Krasowska, D., Szymanek, M., Schwartz, R.A. and Mys'lin'ski, W. (2007): Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 56: 848-853.
 10. Kubera, M., Lin, A.H., Kenis, G., Bosmans, E., van Bockstaele, D. and Maes, M. (2001): Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin-10 production ratio. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21: 199-206.
 11. Maes, M. (2001): The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol.*, 16: 95-103.
 12. Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J. and Duman, R.S. (2000): Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 20: 9104-9110.
 13. Malinin, A., Oshrine, B. and Serebruany, V. (2004): Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for enhancing wound healing, *Medical Hypotheses*, 63: 103-109.
 14. Michelson, D., Misiewicz-Poltorak, B., Raybourne, R.B., Gold, P.W. and Sternberg, E.M. (1994): Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. *Agents Actions*, 42: 25-28.
 15. Mossner, R., Daniel, S., Schmitt, A., Albert, D. and Lesch, K.P. (2001): Modulation of serotonin transporter function by interleukin-4. *Life Sci.*, 68: 873-880.
 16. Mullaney, P. and Curren, B. (1991): Fibroblast and endothelial outgrowth from human tenon's explants; inhibition of fibroblast growth by 5HT receptor antagonism. *Res. commun. chem. patol. pharmacol.*, 74: 201-213.
 17. Phillips, O.M., Wood, K.M. and Williams, D.C. (1998): Kinetics of the interaction of sertraline with the human platelet plasma membrane 5-hydroxytryptamine carrier. *Eur. J. pharmacol.*, 146: 299-306.
 18. Sereburany, V.L., Gurbel, P.A. and O'Connor, C.M. (2001): Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharm. Res.*, 43: 4534-62.
 19. Sereburany, V.L., O'Connor, C.M. and Gurbel, P.A. (2001): Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 87: 1398-1400.
 20. Serebruany, V.L., Glassman, A.H., Malinin, A.L., Krishnan, R., Finkel, M., Nemeroff, C. and et al. (2003): Effects of Zolof on platelet/endothelial biomarkers in depressed patients after acute coronary events: Sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHART platelet substudy). *Circulation*, 108: 939-944.
 21. Yang, M., Srikiatkachorn, A., Anthony, M. and Chong, B.H. (1996): Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT₂ receptor. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 7: 127-33.
 22. Young, M.R. and Matthews, J.P. (1995): Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function, 84: 148-152.
 23. Zayed, M.A., Hawash, M.F., Fahmey, M.A. and El-Habeeb, A.A. (2007): Structure investigation of sertraline drug and its iodine product using mass spectrometry, thermal analyses and MO-calculations, *Spectrochimica Acta. Part. A.*, 68: 970-978.