

بررسی اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی ایبوپروفن بعد از زخم تجربی لته در خرگوش

علی رضایی^{۱*}، داریوش مهاجری^۱، حسین سنبله کار^۲، صمد محمدنژاد^۱، مسعود تقی زاده جاهد^۳

^۱ گروه علوم بالینی، بخش جراحی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران. ^۲ گروه پاتوبیولوژی، بخش آسیب شناسی دانشکده

دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران. ^۳ دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز (باشگاه پژوهشگران جوان تبریز)، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۳/۲۰، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۷

Study of Clinical and Histopathological Effects of Ibuprofen after Experimental Wounding of Gum in Rabbit

Rezaie A.^{1*}, Mohajeri D.², Sonboleh-Kar H.³, Muhammad-Nejad S.³, Taghizadeh-Jahed M.³

¹Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran,

²Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran,

³ Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch. (Young Researchers Club of Tabriz Branch)

Received: 9 Jun. 2008, Accepted: 26 Jan. 2009

Objectives: Ibuprofen can influence the healing processes in soft and hard tissues by inhibiting of COX-I and COX-II and so prostaglandin synthesis. This study was conducted because accelerating of healing processes in order to re-establishment of physiological functions of tissue after experimental wounding of gum is essential. **Methods:** In this study clinical and histopathological effect of Ibuprofen was evaluated on the process of healing of experimental wounding. We selected 15 New Zealand white rabbits with the same conditions and after numbering, divided to three groups, so that there were 5 rabbits in each group. Then in each group a experimental wounding was created in the right lateral region of mandible with biopsy punch and scalpel and then, after 12 days, clinical and histopathological effects of drug evaluated in high dose (20mg/kg/day) and low dose (10mg/kg/day) groups compared with control group that received placebo by gavage. A double-blind, placebo-controlled method was employed through the study. **Results:** It was evident that use of this drug had positive effects on healing also that was obvious in clinical and histopathological findings in both of two low dose and high dose groups compared with control group. Also use of high dose of Ibuprofen had better effects on healing process after experimental wounding and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** It was demonstrated that ibuprofen has a dose-dependent positive effect on the healing process of gum after experimental wounding and this effect is dose-dependent.

Key Words: *Ibuprofen, experimental wounding, Healing, Histopathology.*

زمینه و هدف: ایبوپروفن دارویی است که بامهار آنزیمهای سیکلواکسیژناز I و II و ممانعت از سنتز پروستاگلاندین ها می تواند فرآیندهای ترمیمی را در بافتهای سخت و نرم تحت تاثیر قرار دهد. از آنجایی که بدنبال اعمال جراحی لته سرعت بخشیدن به روند ترمیم جهت برقراری مجدد عملکرد فیزیولوژیک بافت ضروری است، این بررسی انجام گرفت. **روش ها:** در این تحقیق اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی داروی ایبوپروفن روی زخم تجربی لته خرگوش در یک مطالعه دوسوکور روی ۱۵ سر خرگوش نر سفید نژاد نیوزلندی که توسط پانچ بیوسی شماره ۶ و تیغ بیستوری شماره ۱۱ پاپیل سمت راست فک پایین آنها برداشته شده بود، بررسی گردید. خرگوش ها در سه گروه مساوی قرار داده شده و به گروه اول ایبوپروفن با دوز ۲۰ mg/kg/day، به گروه دوم ایبوپروفن با دوز ۱۰ mg/kg/day و به گروه سوم دارونما بوسیله گاواژ از راه خوراکی به مدت ۱۲ روز تجویز شد. سپس در روز ۱۳ نمونه برداری انجام یافت و تحت بررسی هیستوپاتولوژیکی قرار گرفت. **یافته ها:** از نظر بالینی و ماکروسکوپی از روز ۵ بعد از ایجاد زخم تفاوت معنی داری بین گروه شاهد و گروههای تیمار از لحاظ ترمیم دیده می شد که میزان ترمیم وابسته به دوز بود. از لحاظ میکروسکوپی میزان اپیتلیالیزاسیون، کلاژنیزاسیون و فیبروپلازی در نماهای ریزبینی گروه تیمار با دوز بالا بیشتر از گروه تیمار با دوز پایین و آن هم بیشتر از گروه شاهد بود که اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.01$). **نتیجه گیری:** این بررسی نشان داد که داروی ایبوپروفن بر روند التیام بافت لته تاثیر مثبت داشته و این اثر وابسته به دوز می باشد. **واژه های کلیدی:** ایبوپروفن، زخم تجربی لته، التیام، هیستوپاتولوژی

*Corresponding Author: Ali Rezaie, Associate Professor, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran. Tel: +98-9411260350; Fax: +98-426-2227872; E-mail: arezaie1@gmail.com

*نویسنده مسئول: علی رضایی، دانشیار، گروه علوم بالینی، بخش جراحی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۰۹۱۴۱۲۶۰۳۵۰، شماره: ۰۴۲۶-۲۲۲۷۸۷۲

۱- مقدمه

داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی سالهاست که در طب دامپزشکی و پزشکی به کار برده می شوند. فعالیت ضدالتهابی این گروه از داروها به طور عمده از طریق مهار بیوستز پروستاگلاندین ها صورت می گیرد. داروهای NSAID از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز از تبدیل اسید آراشیدونیک به اندوپرواکسیدهای واسط جلوگیری می کنند و به طبع آن پروستاگلاندین ها سنتز نمی شوند. همچنین NSAID های مختلف احتمالاً مکانیسم های اثر دیگری هم دارند که عبارتند از مهار کموتاکسی، تنظیم منفی تولید IL-1، کاهش تولید رادیکالهای آزاد و سوپراکساید و تداخل با وقایع داخل سلولی انجام شده با واسطه کلسیم. یکی از NSAID های پرمصرف داروی ایبوپروفن است که مشتق ساده اسید فیل پروپونیک با وزن مولکولی ۲۰۶/۲۸ می باشد (۱). بدنبال اعمال جراحی لته سرعت بخشیدن به روند های ترمیمی جهت جلوگیری از عفونتهای ثانویه و برقراری مجدد عملکرد فیزیولوژیک بافت ضروری است. در مطالعات قبلی استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی سلوکوکسیب و روفکوکسیب منجر به تسریع روند ترمیم در بافت لته شده است (۲).

هدف از این تحقیق بررسی بالینی و هیستوپاتولوژیکی اثرات داروی ایبوپروفن بر روی روند ترمیم زخم تجربی لته ایجاد شده در نسوج نرم (لته) بود تا بررسی گردد که آیا مصرف این دارو بعد از جراحی ها بعنوان کاهش دهنده درد و التهاب باعث تاخیر یا تسریع در روند ترمیم زخم جراحی می شود یا اینکه اصلاً اثری روی ترمیم ندارد. از سوی دیگر اهمیت مساله این است که این بررسی پایه مناسبی را برای مطالعات بیشتر فراهم آورده و زمینه ساز بررسی های بالینی و حتی ایمونوهیستوشیمیایی در مورد اثرات این دارو و دیگر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی بر روی روند ترمیم خواهد بود.

۲- مواد و روش ها

به منظور انجام این تحقیق ۱۵ سر خرگوش سفید نژاد نیوزلندی نر به وزن تقریبی ۱/۵ کیلوگرم و سن حدود سه ماه پس از انجام معاینات بالینی مورد مطالعه قرار گرفتند. همه خرگوشها بصورت استریل و تحت شرایط آزمایشگاهی درانستیتو پاستور تهران پرورش یافته بودند. پس از انتقال خرگوشها به بخش جراحی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز به منظور پرهیز از استرس در طی چند روز ابتدای ورود، هیچگونه آزمایشی روی آنها صورت نگرفت.

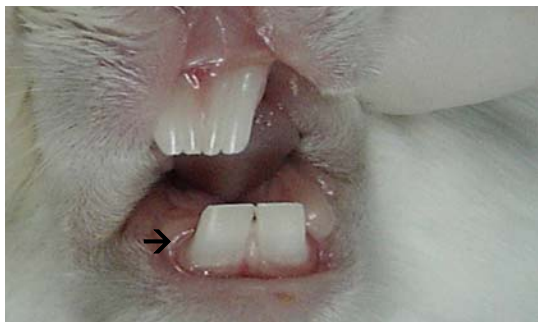
خرگوشها در درجه حرارت ۲۴ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۶۰ تا ۷۰ درصد در اتاقی به مساحت ۱۶ متر مربع و در قفسهای جداگانه نگهداری شدند و در طی این مدت از روشنایی طبیعی استفاده شد. همچنین جهت تغذیه خرگوشها از پلت های آماده استفاده شد. پروتکل این تحقیق مطابق اصول اخلاقی مورد تایید کمیته های بین المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی طراحی شد. خرگوش ها به طور تصادفی به سه گروه پنج تایی تیمار با دوز بالا، تیمار با دوز پایین و شاهد تقسیم شدند. جهت القای بیهوشی به منظور ایجاد زخم تجربی در لته از پروتکل بیهوشی Xylazine HCl ۲٪ (ساخت شرکت Alfasan هلند) با دوز ۵ mg/kg HCl و Ketamine ۱۰٪ (ساخت شرکت Alfasan هلند) با دوز ۳۵ mg/kg از راه تجویز عضلانی استفاده شد. به منظور اینکه اندازه تمام تروماها در هر ۱۵ خرگوش یکسان باشد، برای ایجاد زخم تجربی لته از ست بیوپسی استریل و تیغ بیستوری شماره ۱۱ استفاده گردید. ابتدا پانچ بیوپسی شماره ۶ برای ایجاد زخم روی لته خرگوش ها قرار داده شد و بعد بافت تعیین شده بوسیله تیغ بیستوری شماره ۱۱ برداشته شد. شکل ۱ لته خرگوش را قبل از انجام جراحی و شکل ۲ لته خرگوش را بلافاصله بعد از انجام جراحی نشان می دهد.

سپس بافت برداشته شده داخل فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. داروی ایبوپروفن که به شکل پودر از شرکت داروسازی حکیم تهیه شده بود، بلافاصله قبل از مصرف توسط پلی اکسی اتیلن سوربیاتان مونوالئات (Tween 80)، ۱۲٪ حجمی-حجمی در سالین، ساخت برزیل) به شکل سوسپانسیونهای ۱٪ و ۲٪ آماده می شد. سپس داروها کدهی شده و توسط شخصی که اطلاعی از ماهیت داروها نداشت، با استفاده از گاواژ بصورت خوراکی تجویز می شد. به گروه اول دوز بالای دارو به میزان ۲۰ mg/kg/day تجویز می شد. گروه دوم با دوز پایین دارو به میزان ۱۰ mg/kg/day تیمار می شد و گروه سوم تنها Tween 80 را به عنوان دارونما دریافت می کرد. حجم مایع تجویز شده در هر سه گروه ۱ cc/kg بود. تجویز داروها از روز صفر تا روز دوازده یکبار در روز و در یک ساعت معین ادامه داشت. لازم به ذکر است که جهت زدن گاواژ به حیوان نیاز به یک آرامبخشی و بیهوشی سبک بود که از ۰/۲ cc زایلازین (۲٪) و ۰/۳ cc کتامین (۱۰٪) استفاده می شد. بعد از پایان دوره تیمار در روز سیزدهم جهت انجام مطالعات هیستوپاتولوژی، موضع در حال ترمیم همراه با اندکی از بافت سالم در هر طرف، برش داده و جدا گردید. برای

شکل ۱. لثه خرگوش قبل از جراحی، پاپیل سمت راست (فلش) با جراحی برداشته می شود.



شکل ۲. لثه خرگوش بعد از انجام جراحی، به ایجاد خونریزی (فلش) در محل زخم توجه شود.



شکل ۳. ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش گروه شاهد در روز ۱۲.



شکل ۴. ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش تیمار شده با دوز پایین ایبوپروفن در روز ۱۲.

در مشاهدات ریزبینی موضع ترمیم زخم تجربی لثه گروه‌های مورد مطالعه در پایان دوره، قسمت اعظم سطح زخم در گروه تیمار با دوز بالا توسط بافت اپی‌تلیال نوساز پوشیده شده بود که در مقایسه با گروه تیمار با دوز پائین روند بهتری را نشان می‌داد. این در حالی بود که در گروه شاهد قسمت اعظم سطح زخم، باز و بدون بافت پوششی (Epithelial gap) بود و در برخی موارد توسط دلمه متشکل از لخته، واریزه بافت‌های نکروتیک (Debris) و سلول‌های آماسی پوشیده شده بود. فضای زخم نیز در گروه تیمار با دوز بالا توسط بافت گرانولی پر عروق و پر سلول و مقادیری از رشته‌های کلاژن اشغال گردیده بود. بافت

جلوگیری از تخریب و له شدگی بافت هنگام برش، از پنس و قیچی استفاده شد.

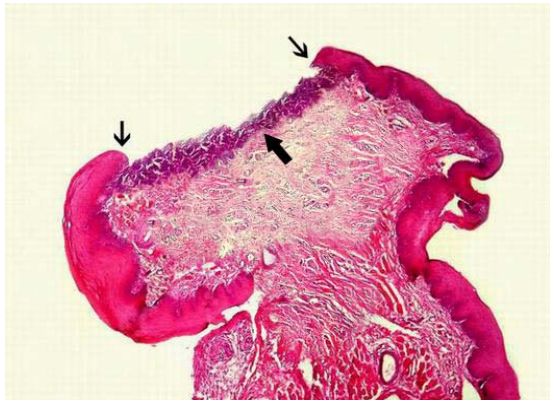
نمونه‌های بافتی برداشته شده پس از پایدارسازی در فرمالین بافوری ۱۰ درصد، به آزمایشگاه آسیب‌شناسی دانشکده دامپزشکی ارسال گردید. از بافت‌های قالب‌گیری شده در پارافین، مقاطع تمام ضخامت ۵ میکرونی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین تهیه و جهت ارزیابی ترمیم، تحت میکروسکوپ نوری مدل نیکون (ECLIPSE E200، ساخت کشور ژاپن) با عدسی‌های ۴x، ۱۰x و ۴۰x مورد مطالعه قرار گرفتند. سپس نماهای ریزبینی به دست آمده از نمونه‌ها بر اساس میزان نوزایی بافت پوششی، گستردگی واکنش فیبروتیک، پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها، ادم، آماس و انقباض زخم رتبه بندی شدند که رتبه ۱ بیانگر عدم ترمیم و رتبه ۶ نشان دهنده ترمیم کامل بود. نحوه رتبه بندی هر یک از این شاخص‌ها در جدول ۱ قید شده است. در نهایت داده‌های به دست آمده از مطالعات آسیب‌شناسی بافتی با استفاده از آزمون آماری رتبه‌ای اسپیرمن مورد ارزیابی قرار گرفتند.

۳- نتایج

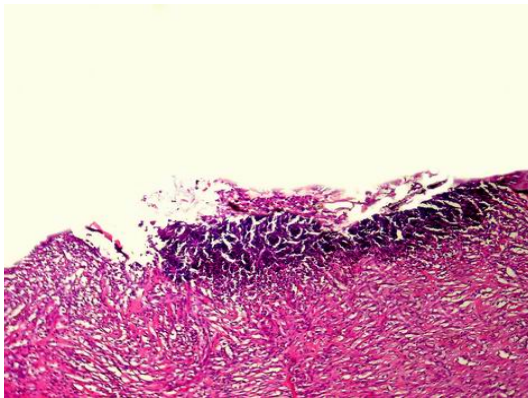
تا روز ۵ دوره تیمار در مشاهدات ظاهری تفاوت چندانی بین خرگوش‌های گروه شاهد و گروه‌های تیمار مشاهده نشد. از روز ۵ به بعد، تفاوت‌های ظاهری بین خرگوش‌های گروه شاهد و گروه‌های تیمار مشاهده شد و به تدریج اختلافات چشمگیر شده و در روز ۱۳ دوره تیمار که روز نمونه‌گیری بافتی بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه شاهد و گروه‌های تیمار دیده شد، به طوری که گروه‌های تیمار ترمیم بهتری را در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند و همچنین خرگوش‌های تیمار شده با دوز بالا، روند ترمیمی بهتری را در مقایسه با گروه تیمار شده با دوز پایین از خود نشان دادند که این امر با توجه به روند ترمیم و شکل‌گیری مجدد پاپیل‌ها در مقایسه با لثه طرف مقابل واضح بود (شکل ۳، ۴ و ۵).



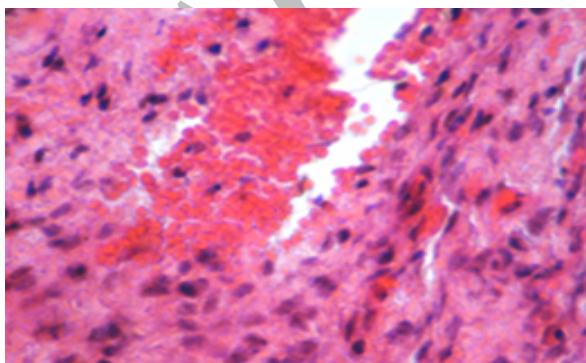
ایوپروفن از لحاظ ترمیم تأثیر بهتری نسبت به دوز پایین داشته است.



شکل ۸. نمای ریزبینی از موضع ترمیم جراحی لته در گروه شاهد پس از ۱۲ روز. به Epithelial gap وسیع (فلش‌ها) و دلمه سطح آن توجه فرمائید (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی $\times 40$)



شکل ۹. نمای ریزبینی با درشت‌نمایی بیشتر از موضع ترمیم جراحی لته در گروه شاهد پس از ۱۲ روز. به دلمه سطح زخم متشکل از سلول‌های خونی، واریزه بافت‌های نکروتیک و سلول‌های آماسی توجه فرمائید (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی $\times 100$)

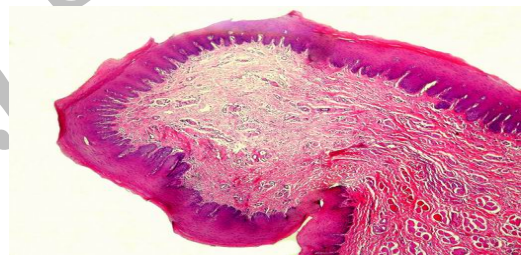


شکل ۱۰. نمای ریزبینی با درشت‌نمایی بیشتر از محتوای نسج ترمیمی موضع جراحی لته در گروه شاهد پس از ۱۲ روز. به کانون خونریزی و حضور شدید سلول‌های آماسی توجه شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی $\times 640$)

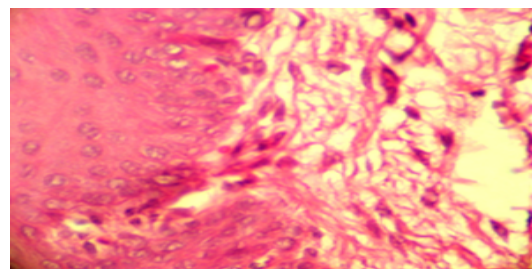
گرانولی مستقر در فضای زخم گروه تیمار با دز پائین بلوغ کمتری را نشان می‌داد و نسج مزبور حالت ادماتوز داشت و از حضور رشته‌های کلاژنی کمتری برخوردار بود. این در حالی است که در نسج ترمیمی نارس موجود در فضای زخم علاوه بر خونریزی، تعداد فراوانی از سلول‌های آماسی مشاهده می‌شد (شکل‌های ۶ تا ۱۴).



شکل ۵. ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش تیمار شده با دوز بالای ایوپروفن در روز ۱۲.

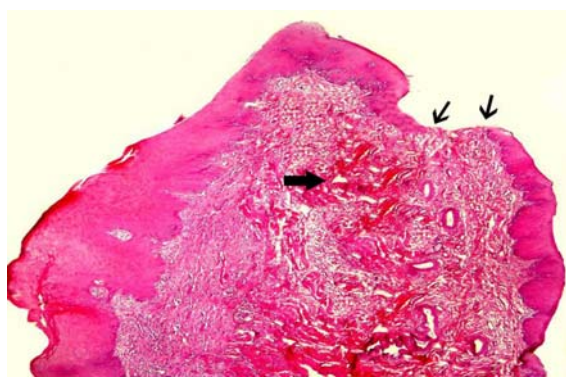


شکل ۶. نمای ریزبینی مربوط به بافت سالم بیوپسی شده (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی $\times 40$)

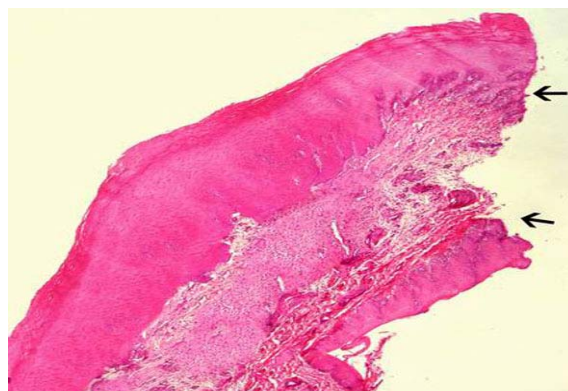


شکل ۷. نمای ریزبینی مربوط به بافت سالم بیوپسی شده با بزرگنمایی بیشتر (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، درشت‌نمایی $\times 640$)

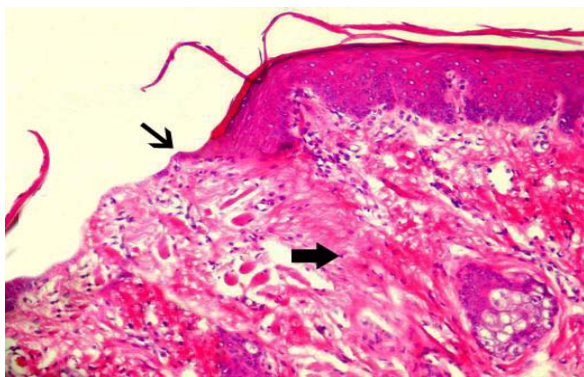
برآیند کلی ترمیم در گروه‌های تیمار با دوز بالا، تیمار با دوز پایین و شاهد در قالب نمودار ۱ ارائه گردیده است. نتایج به دست آمده از آزمون رتبه‌ای اسپیرمن حاکی از معنی دار بودن تفاوت‌ها بود ($p < 0/01$). مصرف داروی ایوپروفن بر روند التیام تأثیر مثبت داشته که این موضوع با مقایسه فتومیکروگراف‌های هر دو گروه تیمار (دوز بالا و پایین) در مقایسه با گروه شاهد ملموس است. مقایسه مصرف دوزهای مختلف، نشانگر این است که دوز بالای



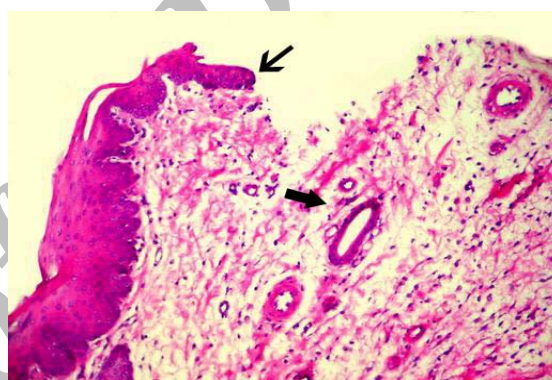
شکل ۱۳. نمای ریزبینی از موضع ترمیم جراحی لته در گروه تیمار با دوز بالا پس از ۱۲ روز. اندازه Epithelial gap (فلش‌های باریک) به دلیل نوزایش بافت پوششی به شدت کاهش و به حداقل رسیده است. به رشته‌های کلاژن (فلش ضخیم) موجود در فضای زخم نیز توجه شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، درشت‌نمایی $\times 40$)



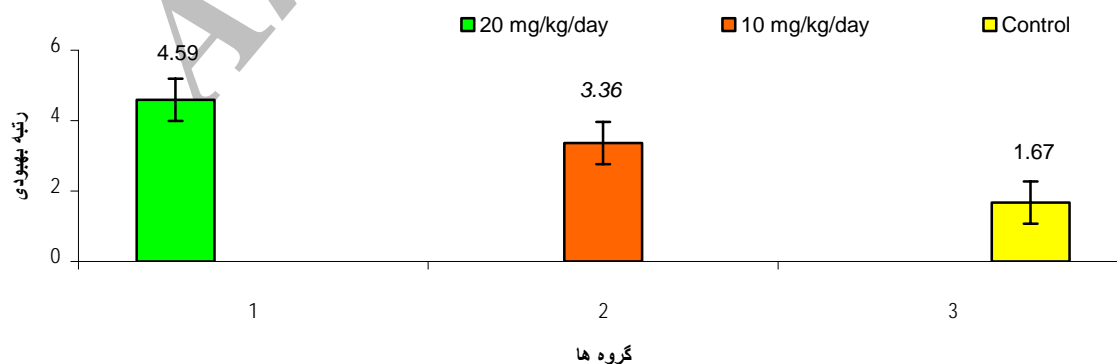
شکل ۱۱. نمای ریزبینی از موضع ترمیم جراحی لته در گروه تیمار با دوز پائین پس از ۱۲ روز. اندازه Epithelial gap (فلش‌ها) به دلیل نوزایش بافت پوششی کاهش یافته است (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، درشت‌نمایی $\times 40$)



شکل ۱۴. نمای ریزبینی با درشت‌نمایی بیشتر از موضع ترمیم جراحی لته در گروه تیمار با دوز بالا پس از ۱۲ روز. به نوزایش بافت پوششی در کنار Epithelial gap (فلش باریک) و همچنین رشته‌های کلاژن (فلش ضخیم) موجود در فضای زخم توجه شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، درشت‌نمایی $\times 100$)



شکل ۱۲. نمای ریزبینی از موضع ترمیم جراحی لته در گروه تیمار با دوز پائین پس از ۱۲ روز. فضای زخم توسط بافت گرانولر جوان و شدیداً ادماتوز که پر از عروق نوساز (فلش ضخیم) می‌باشد، اشغال شده است. به نوزایش بافت پوششی (فلش باریک) از لبه‌های زخم توجه شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین، درشت‌نمایی $\times 100$)



نمودار ۱. مقایسه التهاب کلی در بافت لته متعاقب جراحی در گروه‌های تیمار با دوز بالا و دوز پایین و شاهد

جدول ۱. درجه بندی هیستوپاتولوژیک

امتیاز	دسته بندی
	بازسازی سلول‌های پوششی
۱	عدم مشاهده بازسازی بافت پوشش
۲	آغاز بازسازی بافت پوششی
۳	پوشش کمتر از نصف زخم
۴	پوشش بیشتر از نصف زخم
۵	پوشش سراسر زخم با ضخامت نامنظم
۶	پوشش سراسر زخم به طور نرمال
	گسترده‌گی واکنش فیبروتیک در پایان دوره مطالعه
۱	عدم رسوب کلاژن
۲	ظهور جدید الیاف کلاژن در محل زخم
۳	فیروز لامینا پروپریا
۴	فیروز لایه درم
۵	بیشرفت فیروز تا لایه زیرین
	ارزیابی خونریزی متعاقب جراحی
۱	خونریزی در زخم بیش از یک دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (۱۰٪)
۲	خونریزی در زخم مابین یک چهارم تا یک دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (۱۰٪)
۳	خونریزی در زخم کمتر از یک چهارم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (۱۰٪)
۴	خونریزی محدود به لبه های برش جراح
۵	خونریزی جزئی فقط در بخشی از برش
۶	عدم مشاهده خونریزی
	روند فیروپلازی در فضای زخم
۱	عدم ظهور بافت جوانه ای
۲	ظهور اولیه بافت جوانه ای در محل
۳	گسترش بافت جوانه ای پر سلول
۴	ظهور اولیه الیاف کلاژن
۵	گسترش الیاف کلاژن
۶	تجمع، تراکم و ایجاد نظم در رشته های کلاژن (اسکار)
۷	ظهور ضمایم پوستی در جوانب نسج اسکار
	درجه بندی میزان ادم و آماس
۱	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دور رگی و مشاهده سلولهای آماسی حاد بیش از یک دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی ۱۰٪ توام با نکروز یافتی
۲	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دور رگی و مشاهده سلولهای آماسی حاد بین یک چهارم تا یک دوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی ۱۰٪ بدون نکروز یافتی
۳	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دور رگی و مشاهده سلولهای آماسی حاد کمتر از یک چهارم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی ۱۰٪
۴	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دور رگی و داخل بافت همبندی
۵	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته و ارتشاح دور رگی
۶	گسترش سلولهای آماسی حاد به سمت داخل لخته
۷	سلولهای آماسی حاد در لبه های برش
۸	عدم وجود آماس
	درجه بندی جهت 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٪

دهیم تا به عنوان داروی مؤثر بعد از عمل جراحی و یا استفاده از آن قبل از عمل جراحی و حتی برای تجویز در مورد زخمهای سطحی ناشی از زخم قابل پیشنهاد باشد. در مورد اثرات انواع داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بر روند ترمیم تحقیقات زیادی صورت گرفته است. آقای Cohen و همکارانش در سال ۲۰۰۶ اثر ایندومتاسین را بر

۴- بحث
با توجه به اهمیت التیام سریع زخم های جراحی برای جلوگیری از عفونتهای ثانویه و بدست آوردن عملکرد فیزیولوژیک سریع بافت، در این تحقیق ما بر آن شدیم تا تأثیر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و به علت کاربرد بالای ایبوپروفن، این دارو را روی التیام مورد مطالعه قرار

روی روند ترمیم در تاندون رت‌ها بررسی کرده‌اند (۳). آقای Endo و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۵ اثر اتودولاک را بر روی ترمیم قسمت میانی بدنه استخوان ران در رت‌ها بررسی کرده‌اند (۴). آقای Beck و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۳ اثر دیکلوفناک را بر روی روند ترمیم در قسمت میانی بخش پروگزیمال تیبیای پای چپ پس از ایجاد شکستگی، در موشهای صحرایی بررسی کرده‌اند (۵). تمام این تحقیقات که اکثراً بر روی بافتهای سخت مثل تاندون و استخوان انجام گرفته‌اند، به نقش منفی داروهای ذکر شده بر روند ترمیم اشاره دارد. ولی Virchenko در سال ۲۰۰۴ اثرات پارکوکسیب را بر روی روند ترمیم در تاندون آشیل قطع شده در رت‌ها مورد مطالعه قرار داده است که در این تحقیق به نقش مثبت پارکوکسیب در remodeling بعدی تاندون اشاره شده است (۶).

سیکلوآکسیژناز آنزیمی است که در مسیر سنتز پروستاگلاندین نقش دارد. سیکلوآکسیژناز I و II، دو ایزوزیم شناخته شده سیکلوآکسیژناز هستند. سیکلوآکسیژناز I در بسیاری از بافتها تولید می‌شود، ولی سیکلوآکسیژناز II وقتی ساخته می‌شود که بوسیله لیپوبلی ساکاریدها و سیتوکین‌های مشخص و همچنین فاکتورهای رشد و استرسهای مکانیکی تحریک شود. همچنین سیکلوآکسیژناز II می‌تواند بطور قابل توجهی در پاسخ به زخم و التهاب هم ساخته شود. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مذکور درد و التهاب را به واسطه جلوگیری از فعالیت آنزیمهای سیکلوآکسیژناز I و II کاهش می‌دهند. پروستاگلاندین‌ها در طول ترمیم شکستگی تولید می‌شوند و در مدل‌های حیوانات آزمایشگاهی، معلوم شده است که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی غیر انتخابی، ترمیم نسوج سخت را به تأخیر می‌اندازند (۳، ۵). این نتایج پیشنهاد کننده این مطلب است که پروستاگلاندین‌ها برای شکل‌گیری استخوان ضروری و لازم‌اند، البته هنوز به طور کامل مشخص نشده است که آیا پروستاگلاندین‌های تولید شده توسط سیکلوآکسیژناز I برای ترمیم شکستگی مورد نیاز می‌باشند یا پروستاگلاندین‌های تولید شده توسط سیکلوآکسیژناز II؟ البته در تحقیقات جدید، به نقش اصلی سیکلوآکسیژناز II در این روند اشاره شده که تحقیقات مذکور نیز از این نوع‌اند. یعنی داروهای

ضد التهاب غیراستروئیدی انتخابی سیکلوآکسیژناز II به دلیل هماهنگی پروستاگلاندین‌های این مسیر با روند ترمیم استخوان، باعث به تعویق افتادن روند ترمیم در نسوج سخت می‌شوند (۴). در هر حال، هنوز در مورد نقش داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بر روی روند ترمیم در نسوج سخت اختلاف نظر وجود دارد، ولی در مورد روند ترمیم در نسوج نرم مانند لته اطلاعات جامعی در دست نمی‌باشد. التیام زخم در حالت کلی به سه مرحله تقسیم می‌شود: ۱- آماس (زودرس و دیررس)، ۲- تشکیل بافت جوانه گوشتی و اپیتلیالیزه شدن مجدد، ۳- انقباض زخم، رسوب ماده زمینه خارج سلولی و شکل‌گیری مجدد (۷). این مراحل با یکدیگر همپوشانی دارند و جدا ساختن آنها تا حدی قراردادی است. به نظر می‌رسد که در بافت‌های نرم هر دارویی که بتواند زمان این فازها را کوتاه تر کند، منجر به تسریع روند ترمیم می‌شود (۸). نتایج به دست آمده از این تحقیق بیانگر وجود یک رابطه آماری معنی دار مابین تجویز ایبوپروفن و میزان التیام در بافت لته بود. ایبوپروفن دارویی است که هر دو ایزوزیم آنزیم سیکلوآکسیژناز را به میزان مساوی مهار می‌کند (۹). لذا احتمالاً با این مکانیسم منجر به کاهش طول مرحله آماسی و به دنبال آن تسریع روند التیام در بافت لته می‌شود. از آنجایی که التیام زخم یک پاسخ تکثیری فیبروبلاستی می‌باشد که بواسطه عوامل رشد و سایتوکاین‌های مختلف صورت می‌گیرد، بنابراین اثربخشی ایبوپروفن بر روند التیام بواسطه اعمال تغییراتی در سطح عوامل رشد و سایتوکاین‌ها نیز بعید به نظر نمی‌رسد.

۵- نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که داروی ایبوپروفن بر روند التیام بافت لته تأثیر مثبت داشته و این اثر وابسته به دوز می‌باشد. البته اندازه‌گیری $TGF - \beta$ ، هیدروکسی پرولین، $TNF - \alpha$ و دیگر فاکتورهای مؤثر در روند ترمیم به کمک تکنیک ایمونوهیستوشیمی که توسط مؤلفین تحت مطالعه می‌باشد، برای پی بردن به نقش این فاکتورها در ترمیم بافت لته برای کامل تر شدن تحقیق لازم به نظر می‌رسد.

References:

1. Adams R. Veterinary pharmacology and therapeutics, Iowa state university press, Iowa, 2001, 658.
2. Rezaie A. Khaki A., Mahdavi B., Investigation of clinical and histopathological effects of Celecoxib after Surgical trauma of the gum I n rabbit, Journal of specialized veterinary science, Vol. 1, No. 1, spring 2007, 25-32.
3. Cohen D. Indomethacin impairs rotator cuff tendon to bone healing, Am. J. Sports Med., 2006, 79: 470-74.
4. Endo K. Cyclooxygenase-2 inhibitor delays fracture healing in rats, Acta Orthop., 2005, 34: 362-9.
5. Beck A. Influence of diclofenac (group of non-steroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing, Arch Orthop. Trauma Surg., 2003, 123: 327-32.
6. Virchencko O. Paracoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling, Am. J. Sports Med., 2004, 32: 174-7.
7. Kumar N., Cotran R., Robbins S. Basic Pathology, Iowa state university press, Iowa, 2003, 258.
8. Luisa AD., Aime L.B. Wound healing, Humana Press, New Jersey, 2002, 3-16.
9. Katzung B. Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill, 9th Edition, 2003, 436.

Archive of SID