

تأثیر بی‌هوشی با پروپوفول بر زنده‌مانی فلپ پوستی در موش صحرایی - مقایسه با کتامین

نویسندگان:

علیرضا رعایت جهرمی^{۱*}، ابوتراب طباطبایی نائینی^۱، سعید نظیفی^۱، سیده زهرا سیف^۱

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.14, No.4, Winter 2017

چکیده:

مقدمه: در این مطالعه تأثیر خواص ویژه غیر بیهوشی پروپوفول در بهبود زنده‌مانی فلپ های پوستی ارزیابی شد.**روش کار:** تعداد ۳۲ سر موش صحرایی ماده بالغ به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه ۱ بیهوشی با کتامین (۴۰ mg/kg) و در گروه ۲ بیهوشی با پروپوفول (۱۰۰ mg/kg) به‌صورت داخل پریتونومی انجام شد. پوست پشت موش‌ها در ابعاد $8 \times 2/5 \times 8$ سانتیمتر تمام ضخامت در سه ضلع برداشته و پایه فلپ حفظ شد. فلپ بی‌درنگ در محل اولیه بازگردانده شده و با نخ نایلون ۵/۰ و الگوی ساده تکی بخیه شد. وضعیت ظاهری ترمیم روزانه بررسی و با اندازه‌گیری ابعاد ناحیه نکروز شده و سالم، میزان زنده‌مانی فلپ پس از عکس‌برداری محاسبه شد. نمونه‌های هیستوپاتولوژیکاز سه نقطه بالا، وسط و پایین فلپ توسط پاتولوژیست ناآگاه از گروه‌بندی نمونه‌ها در روزهای ۱، ۴، ۷ و ۲۱ ارزیابی شدند. ارزیابی میزان اینترلوکین های ۱ و ۶ در نمونه‌های خون قبل از ایجاد فلپ و در زمان‌های ۱۲، ۲۴ و ۱۶۸ ساعت متعاقب ایجاد آن انجام گرفت.**یافته‌ها:** درصد زنده‌مانی فلپ در روز ۲۱ و میزان اینترلوکین ۶ در روز صفر، ساعت ۱۲ و روز ۱ در گروه پروپوفول به‌طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود و فعالیت اینترلوکین ۱ تفاوت معناداری نداشت. در گروه پروپوفول نشانه‌های ترمیم بیشتر از گروه کتامین مشاهده شد.**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد پروپوفول نقش مؤثرتری در زنده‌مانی فلپ پوستی نسبت به کتامین دارد، اما تأیید قطعی آن نیاز به مطالعات دقیق‌تر و کامل‌تر دارد.**واژگان کلیدی:** بیهوشی، پروپوفول، پوست، فلپ، موش صحرایی.

Pars J Med Sci 2017;14(4):62-72

مقدمه:

تمرکز بسیاری از تحقیقات روی مطالعه سازوکار ترمیم زخم و مداخلات مختلف دارویی و جراحی به‌منظور بهبود، تسریع یا جلوگیری از کند بودن روند آن است. روش‌های گوناگون درمان زخم از قدیمی‌ترین آن یعنی استفاده از صمغ درختان و عسل توسط مصریان باستان و یا عصاره برگ چای توسط چینی‌ها تا استفاده امروزی از محلول‌های ضد عفونی همگی در راستای ایجاد می‌کنند که این سه فاز از هم مستقل نیستند. همه زخم‌ها صرف‌نظر از عامل ایجادشان دارای این سه مرحله هستند. در فاز التهاب طی ۲۴ ساعت اول پس از آسیب، نوتروفیل‌ها به حداکثر رسیده و پس از ۳ روز کاهش می‌یابند. همچنین در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت ماکروفاژها به حداکثر می‌رسند و در روز پنجم اکثر سلول‌های زخم را تشکیل می‌دهند. فاز پرولیفراسیون از انتهای

پروپوفول پس از معرفی در دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان داروی بیهوشی، نه‌تنها در اتاق‌های عمل بلکه در سایر بخش‌ها نیز به دلیل قابلیت‌های زیاد مورد توجه و استفاده بوده است. جدای از خواص مختلف مرتبط با بیهوشی، خاصیت‌های متعدد دیگری نیز برای آن عنوان شده است. تحریک تشکیل نیتریک اکساید ساختاری، آنتی‌اکسیدانی، بی‌دردی، ضد استفراغ، مهار تجمع پلاکت و مهار افزایش کلسیم در سلول از جمله آن‌هاست که هر یک در مطالعات مختلف بررسی و به کاربرد روز افزون بالینی منجر شده است [۱]. پوست اندامی است که به‌عنوان سد دفاعی در معرض عوامل مختلف محیطی و خارجی است و لایه‌های زیرین را در برابر صدمات فیزیکی، شیمیایی و میکروبی محافظت می‌کند. به همین دلیل در معرض صدمات و آسیب‌های مختلفی قرار دارد. از این‌رو،

نویسنده مسئول، نشانی: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیک: raayat@shirazu.ac.ir

تلفن تماس: ۰۹۱۷۳۰۷۳۱۱۰

پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۲۲

اصلاح: ۱۳۹۵/۱۲/۲۳

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱۸

ارتباط با سلامت یا سمیت پروپوفول کاملاً مشخص است [۵]. امروزه جراحی‌های پلاستیک از جمله پیوندهای پوستی آزاد، نقش بسیار مهمی را در درمان زخم‌ها و نقایص پوستی، در انسان و حیوانات به‌ویژه اسب و حیوانات خانگی ایفا می‌کنند. یکی از معضلات بعد از جراحی‌های پلاستیک تلاش برای افزایش زنده‌مانی فلپ‌های پوستی است. مطالعات زیادی در راستای بهبود زنده‌مانی فلپ‌های پوستی روی استفاده از روش‌های جراحی و دارویی تمرکز کرده‌اند تا با کاهش نواقص، کاستی‌ها و اثرات جانبی آن‌ها، زنده‌مانی فلپ‌ها و پیوندهای پوستی بهبود یابد. با توجه به خصوصیات پروپوفول حاصل از مطالعه‌های مختلف، هدف از تحقیق حاضر بررسی استفاده از این ماده به‌عنوان داروی بیهوشی روی روندترمیم و شکل‌گیری فلپ‌های بوده است.

روش کار:

تعداد ۳۲ سر موش صحرایی ماده بالغ در شرایط تغذیه‌ای و پرورشی مشابه نگهداری و به‌طور تصادفی به دو گروه شانزده‌تایی تقسیم شدند. در گروه ۱ بیهوشی به‌صورت تک‌دوز با کتامین (۴۰ mg/kg) و در گروه ۲ بیهوشی به‌صورت تک‌دوز با پروپروفوفول (۱۰۰ mg/kg) به‌صورت داخل پری‌تونومی انجام فلپ توصیف‌شده توسط مکفرلان و همکاران (۱۹۶۵) که در مطالعات متعدد (ساریفاکیوگلو و گوکر، ۲۰۰۴؛ دلیماسیلا و همکاران، ۲۰۰۹) مورد استفاده قرار گرفته است، ایجاد شد. پس از تعیین محل در پوست پشت حیوان، موهای ناحیه کاملاً تراشیده و با محلول اسکراب، بتادین و الکل ضدعفونی و با خط کش، محل برش به شکل مستطیل در ابعاد $8 \times 2/5$ سانتیمتر مشخص شد. سپس تحت شرایط آسپتیک دو ضلع ۸ سانتی‌متری و $2/5$ سانتی‌متری برش داده شد، به‌گونه‌ای که پایه فلپ (در قسمت خلفی فلپ) حفظ شود. پوست کاملاً دایسکت و تمام ضخامت جدا و به‌سرعت فلپ در محل اولیه بازگردانده شد و با نخ نایلون ۳/۰ و الگوی ساده تکی بخیه شد، به‌طوری‌که با شرایط سندرم ایسکمی - باز خون‌رسانی فلپ پوستی سازگار باشد. تمام مراحل ایجاد فلپ در همه موش‌ها توسط یک نفر جراح انجام شد. سپس موش‌ها در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های جداگانه به اتاقی با شرایط تهویه مناسب و تمیز انتقال یافتند. وضعیت ظاهری ترمیم روزانه بررسی و با دوربین دیجیتال در وضعیت کاملاً مشابه از نظر قدرت زوم و فاصله عکس‌برداری شدند. مساحت زخم در ساعت ۲۴ و ۴، ۷ و ۲۱ روز بعد از ایجاد روی عکس‌های تهیه‌شده توسط نرم‌افزار Digimizer محاسبه و ثبت شد. ارزیابی نمونه‌های هیستوپاتولوژیک توسط پاتولوژیست ناآگاه از گروه نمونه‌ها انجام شد. بدین منظور در هر یک از زمان‌های ذکرشده، چهار موش از هر گروه با روش جابه‌جایی مهره‌های گردن به شیوه انسانی

دیررس فاز التهاب شروع می‌شود که روز سوم پس از آسیب است. فیبروبلاست کلاژن و گلیکوز‌آمینوگلیکان را می‌سازند. میزان سنتز کلاژن تا سه هفته به‌طور مداوم زیاد می‌شود تا یک نقطه تعادل، یعنی نقطه برابری سنتز و تجزیه کلاژن به دست آید. فاز تجدید ساختار نیز سه هفته بعد از آسیب شروع می‌شود که در آن تعادل بین سنتز و تجزیه کلاژن وجود داشته، ولی افزایش خالص میزان کلاژن وجود ندارد. این مرحله تا دو سال طول می‌کشد. هر یک از مراحل ترمیم، زخم را برای مرحله بعد آماده می‌کند و مهار یا سرکوب هر مرحله اثرات منفی روی مراحل بعد و روند کلی ترمیم خواهد داشت. با توجه به این‌که روند ترمیم روندی وابسته به عوامل متعدد است، نوع ماده بیهوشی و طول آن احتمالاً بر روند ترمیم پس از جراحی مؤثر است [۲].

بازسازی و ترمیم پوست ناشی از آسیب، برداشت تومور، عفونت و نکروز بعد از ایسکمی هنوز از چالش‌های بزرگ جراحان پلاستیک است. فلپ‌های پوستی اغلب برای پوشاندن ناحیه با حفظ عملکرد و زیبایی ظاهر مورد استفاده قرار می‌گیرند. نکروز فلپ به عوامل درونی و بیرونی بستگی داشته و جریان خون کافی مهم‌ترین عامل درونی است که اختلال آن معمول‌ترین علت عدم موفقیت نکروز است. عامل‌های بیرونی به عوامل سیستمیک (کاهش فشارخون، آسیب‌های عروقی و سرخ‌رگی و عفونت)، محیطی (دما، فشار و کشش) و عوامل فنی جراحی طبقه‌بندی می‌شوند؛ بنابراین بازگرداندن جریان خون پس از دوران ایسکمی به‌منظور بازگشت فعالیت طبیعی سلول ضروری است [۳]. آسیب باز خون‌رسانی به آسیب سلولی گفته می‌شود که طی آن مقدار ناکافی خون به قسمتی از بدن می‌رسد و مجدداً جریان خون طبیعی برقرار می‌شود. داروهای مختلفی تاکنون برای افزایش زنده‌مانی و کاهش اثرات این آسیب در مدل تجربی فلپ پوستی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۳].

شواهد بالینی نشان می‌دهند که بسیاری از جنبه‌های مدیریت بیهوشی مانند افزایش اکسیژن درمانی قبل، حین و بعد از عمل، جلوگیری از هیپوترمی، تأمین بی‌دردی مناسب بعد از عمل و کاهش استرس جراحی به شکل چشمگیری نتیجه ترمیم زخم جراحی را بهبود بخشیده و مدت‌زمان بستری را کاهش می‌دهند [۴]. اغلب داروهای بیهوشی با اختلال در پاسخ ایمنی باعث کاهش کوتاه‌مدت کموتاکسیس، فاگوسیتوز، فعالیت کشندگی باکتری لوکوسیت‌ها و فعالیت T-Cell ها می‌شوند. اگرچه این تغییرات موقت هستند، اما ممکن است باعث افزایش ناخوشی و مرگ‌ومیر شوند. تأثیر جراحی و بیهوشی روی سیستم ایمنی بسیار به هم مرتبط هستند، اما مطالعات اندکی اثرات بیهوشی را به‌تنهایی بر سیستم ایمنی بررسی کرده‌اند و از این‌رو تفکیک اثرات بیهوشی و جراحی دشوار خواهد بود [۴]. نبود اطلاعات کافی در

در روز صفر (قبل از شروع مطالعه)، ساعت ۱۲، ساعت ۲۴ و ۲۷ روز بعد از ایجاد فلپ، میزان فعالیت اینترلوکین ۱ در گروه پروپوفول و کتامین تفاوت معناداری نداشت. میزان اینترلوکین ۱ در گروه پروپوفول در هر یک از زمان‌های ذکر شده به ترتیب، ۴/۵، ۴/۴، ۵/۵ و ۳/۵ pg/ml و در گروه کتامین ۴/۸، ۴/۶ و ۵/۸ pg/ml بود (نمودار ۲).

در روز صفر، ساعت ۱۲ و ساعت ۲۴ میزان فعالیت اینترلوکین ۶ در گروه پروپوفول و کتامین تفاوت معناداری داشت، به طوری که این میزان در تمام زمان‌های ذکر شده در گروه پروپوفول به شکل قابل ملاحظه و معناداری بیشتر از گروه کتامین بود، اما در روز ۷ پس از شروع مطالعه این تفاوت معنادار نبود. میزان اینترلوکین ۶ در گروه پروپوفول در شروع مطالعه، ساعت ۱۲، ساعت ۲۴ و روز ۷ به ترتیب، ۴/۸، ۴/۴، ۳/۵ و ۴/۱ pg/ml و در گروه کتامین در هر یک از زمان‌های ذکر شده به ترتیب ۳/۷، ۳/۴، ۲/۸ و ۳/۶ pg/ml بود (نمودار ۳).

در ساعت ۲۴ پس از ایجاد فلپ، میزان تشکیل کلاژن در قسمت میانی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. همچنین در روز ۴ میزان تشکیل کلاژن در قسمت بالایی و پایینی فلپ در گروه کتامین به طور معناداری بیشتر از گروه پروپوفول بود. در روز ۷ میزان تشکیل کلاژن در قسمت پایینی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در روز ۲۱ تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت (نمودار ۴).

در ساعت ۲۴، میزان تشکیل بافت پوششی در قسمت میانی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در روز ۴ این میزان در قسمت پایینی فلپ در دو گروه پروپوفول و کتامین تفاوت معناداری را نشان داد که در گروه کتامین افزایش فراوانی نسبت به گروه پروپوفول داشت. در روزهای ۷ و ۲۱ تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد (نمودار ۵).

در روز ۲۱ میزان تکثیر فیبروبلاست در قسمت بالایی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود، اما در روزهای ۱، ۴ و ۷ تفاوت معناداری مشاهده نشد (نمودار ۶).

در روز ۴ میزان نفوذ سلول‌های التهابی در قسمت پایینی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در روز ۷ این میزان در قسمت پایینی فلپ در گروه کتامین به طور معناداری بیشتر از گروه پروپوفول بود. در روز ۲۱ میزان نفوذ سلول‌های التهابی در قسمت بالایی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در ساعت ۲۴ تفاوت معناداری مشاهده نشد (نمودار ۷).

در روز ۴ میزان تشکیل عروق خونی در قسمت بالایی و پایینی فلپ در گروه پروپوفول به طور معناداری بیشتر از گروه کتامین

معدوم شدند. از هر موش سه نمونه از نواحی بالایی، وسط و پایینی فلپ گرفته شد. پس از آن نمونه‌های هر ناحیه به صورت جداگانه به ظروف حاوی فرمالین بافر ۱۰٪ منتقل شدند. تمامی مراحل شامل آبیگری، شفاف‌سازی و انسجام بافتی با عبور از محلول‌های آب مقطر، الکل، گزیلول و پارافین به طور خودکار انجام گرفت. پس از قالب‌گیری، مقاطع با قطر ۵ میکرون به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. پس از آماده‌سازی، لام‌ها مطالعه و مقایسه میکروسکوپی شدند. از هر لام سه فیلد با بزرگ‌نمایی ۴۰ شیئی بررسی شد. میزان تشکیل کلاژن و بافت پوششی و نیز تعداد سلول‌های التهابی، فیبروبلاست‌ها و عروق خونی شمارش و میانگین و انحراف معیار آن‌ها محاسبه شد. معیار ارزیابی نمونه‌های هیستوپاتولوژیک بر اساس مقیاس عددی اصلاح‌شده Ehrlich-Hunt بود که در آن از لحاظ میزان فیبروبلاست، عروق زایی، کلاژن و نفوذ سلول‌های التهابی، رتبه صفر، یک، دو و سه به معنای عدم وجود، پراکندگی کم یا حضور پراکنده و حضور زیاد با تلاقی سلول‌ها و فیبرها را نشان می‌دهد. در مورد اپیتلیوم سازی، صفر، عدم وجود اپیتلیوم، یک، اپیتلیوم یک‌لایه‌ای همراه با بسته شدن جزئی و دو، اپیتلیوم چندلایه‌ای همراه با بسته شدن کامل را نشان می‌دهد. میزان اینترلوکین‌های ۱ و ۶ در نمونه‌های خون قبل از ایجاد فلپ و در زمان‌های ۱۲، ۲۴ و ۱۶۸ ساعت بعد از معدوم کردن به شیوه انسانی و اخذ نمونه هیستوپاتولوژی ارزیابی شد.

از آزمون تی مستقل برای مقایسه میزان زنده‌مانی فلپ‌ها و محتوای اینترلوکین‌های ۱ و ۶ بین دو گروه و از آزمون مان-ویتینی برای مقایسه داده‌های مربوط به ارزیابی‌های هیستوپاتولوژیک استفاده شد. نرم‌افزار به کار گرفته شده SPSS و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

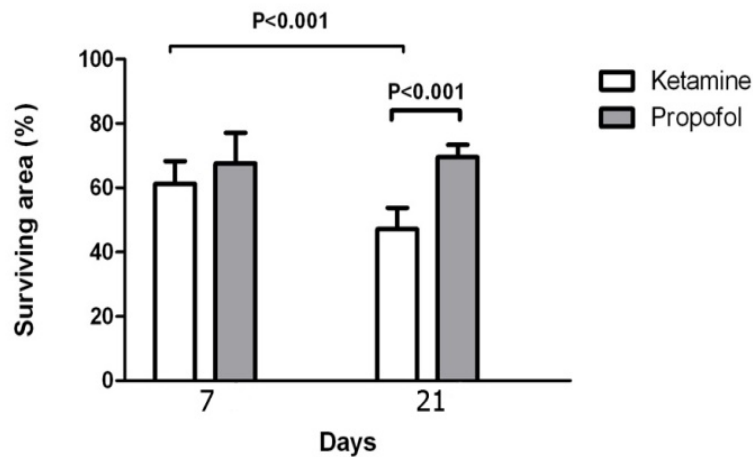
شایان ذکر است طرح تحقیق مقاله حاضر، پیش از انجام کار در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه شیراز به تصویب رسیده است.

یافته‌ها:

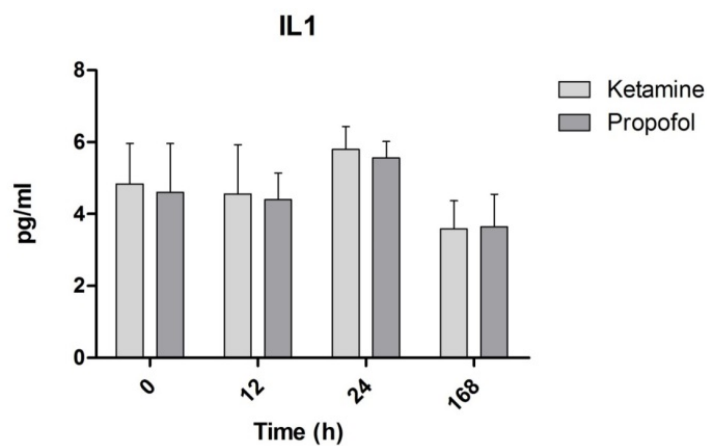
در روز هفتم بین گروه پروپوفول و کتامین از لحاظ درصد زنده‌مانی فلپ تفاوت معناداری وجود داشت و در گروه پروپوفول $(69/3 \pm 52/82)$ بیشتر از گروه کتامین $(47/6 \pm 13/66)$ بود. در روز ۲۱ درصد زنده‌مانی فلپ اگرچه در گروه پروپوفول $(67/9 \pm 57/52)$ بیشتر از کتامین $(61/7 \pm 18/11)$ بود، اما تفاوت معنادار نبود. در گروه کتامین در روز ۲۱ میزان زنده‌مانی فلپ کاهش معناداری داشت $(P < 0/001)$. در گروه پروپوفول بین این دو روز از لحاظ درصد زنده‌مانی تفاوت معناداری مشاهده نشد (نمودار ۱).

بالایی و میانی فلپ در گروه پروپوفول به‌طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در ساعت ۲۴ تفاوت معناداری مشاهده نشد (نمودار ۸).

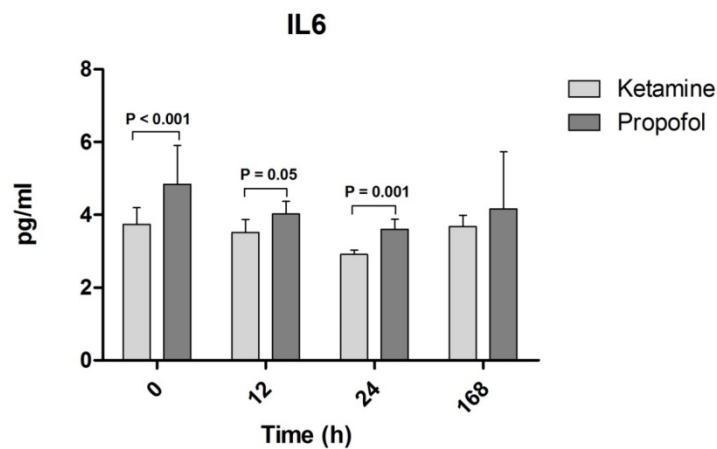
بود. در روز ۷ میزان تشکیل عروق خونی در قسمت بالایی و میانی فلپ در گروه پروپوفول به‌طور معناداری بیشتر از گروه کتامین بود. در روز ۲۱ نیز میزان تشکیل عروق خونی در قسمت



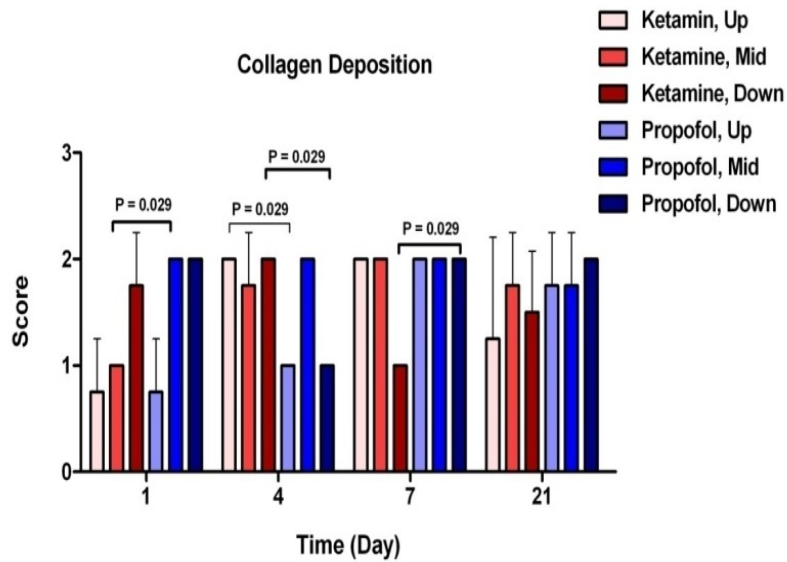
نمودار ۱: میزان زنده‌مانی فلپ در گروه‌های پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف.



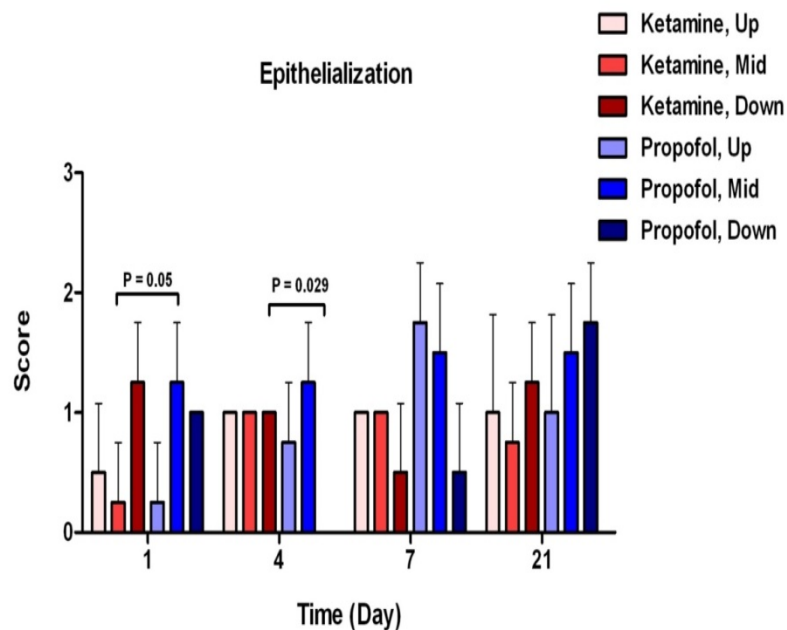
نمودار ۲: میزان فعالیت اینترلوکین ۱ در گروه‌های پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف.



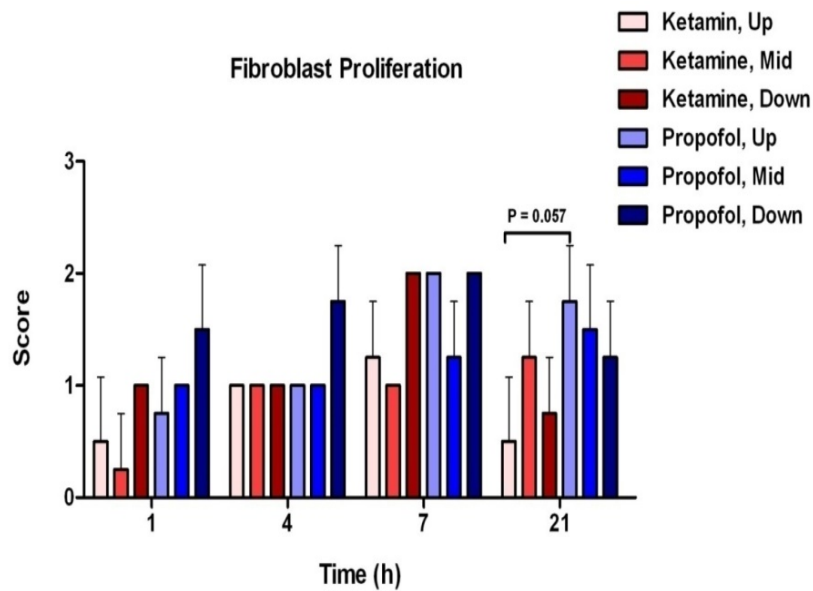
نمودار ۳: میزان فعالیت اینترلوکین ۶ در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف



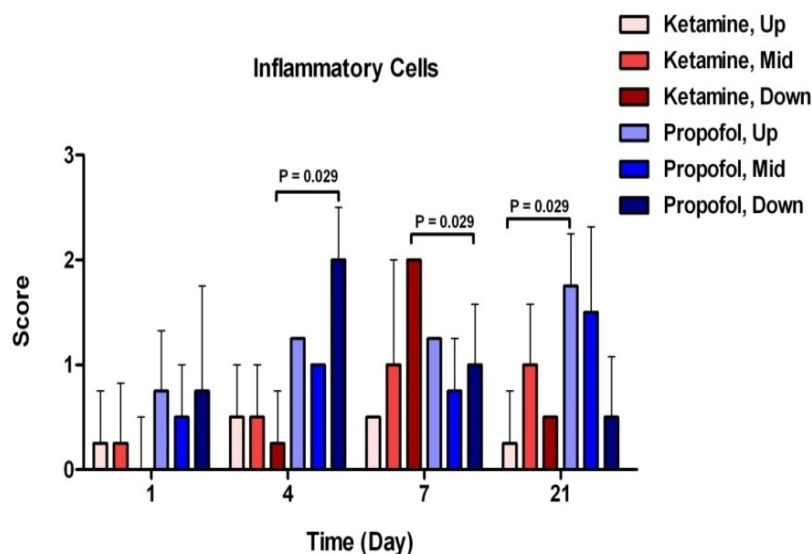
نمودار ۴: میزان تشکیل کلاژن در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف و در نواحی بالا، وسط و پایین فلپ



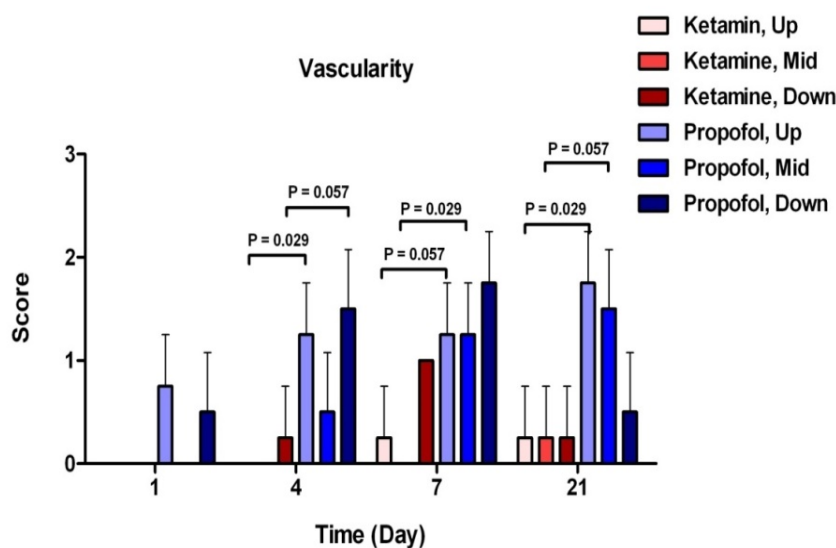
نمودار ۵: میزان تشکیل بافت پوششی در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف و در نواحی بالا، وسط و پایین فلپ.



نمودار ۶: میزان تکثیر فیبروبلاست در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف و در نواحی بالا، وسط و پایین فلپ.



نمودار ۷: میزان نفوذ سلول‌های التهابی در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف و در نواحی بالا، وسط و پایین فلپ



نمودار ۸: میزان تشکیل عروق خونی در گروه پروپوفول و کتامین در زمان‌های مختلف و در نواحی بالا، وسط و پایین فلپ

بحث

حاضر هم‌راستا است. آنتی-پروتئازها از جمله آپروتینین، یک آنتی-پروتئاز با طیف وسیع در الگوی فلپ پوستی ۳۲ موش صحرایی، قبل و بعد از ایجاد فلپ به صورت وریدی و در مقایسه با سالین به‌عنوان کنترل مورد ارزیابی قرار گرفته است. محققین به این نتیجه رسیده‌اند که تجویز آپروتینین قبل از بروز ایسکمی به‌طور معناداری موجب بهبود زنده‌مانی فلپ پوستی خواهد شد

اثرات داروهای تیوپنتال، متوهگزیتال، پروپوفول، اتومیدیت و کتامین بر فعالیت کموتاکسیس لوکوسیت‌های اتوزینوفیلیک در شرایط آزمایشگاه ارزیابی شده است. محققین به این نتیجه رسیده‌اند که تیوپنتال و اتومیدیت با مهار و تخریب کموتاکسیس اثرات مخربی بر روند ترمیم زخم دارند [۶]، درحالی‌که پروپوفول و کتامین تأثیر زیادی بر کموتاکسیس نداشتند که با نتایج مطالعه

می‌شود، اما استفاده محتاط از پروپوفول به دلیل کاهش بی‌حرکتی در لوکوسیت‌ها، یا تیوپنتال نیز رد نشده است [۴].

مشخص شده است که ترشح سیتوکین‌ها و به هم خوردن تعادل آن‌ها که در گذشته صرفاً به استرس‌های جراحی ارتباط داده می‌شد، تحت تأثیر داروهای بی‌هوشی نیز قرار دارد. از مهم‌ترین پیامد فعالیت این سیتوکین‌ها افزایش چسبیدن نوتروفیل‌هاست [۱۴]. به‌طور کلی داروهای القای بی‌هوشی داخل رگی باعث کاهش فعالیت نوتروفیل‌ها و مخدرها باعث افزایش آن می‌شوند [۱۴]. مطالعات اخیر نقش سیتوکین‌ها را در ترمیم زخم و افزایش احساس درد در اطراف زخم نشان داده‌اند. مشخص شده است که پوست اطراف ناحیه برش و بیوپسی حاوی مقادیر افزایش‌یافته چندین سیتوکین از جمله $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $TNF\alpha$ است [۱۵]. کاهش و مهار ترشح اینترلوکین ۱ بتا توسط سلول‌های محیطی تک‌هسته‌ای انسان در مواجهه با گازهای بی‌هوشی سووفلوران، ایزوفلوران و انفلوران در مقایسه با هوا نشان داده شده است [۱۶]. از این رو تأثیر بی‌هوشی بر ترشح سیتوکین‌ها توسط سلول‌های تک‌هسته‌ای محیطی محتمل به نظر می‌رسد.

در مطالعه‌ای دیگر روی خرگوش نشان داده شد که پروپوفول جریان خون کبدی را افزایش می‌دهد و به‌خصوص در جراحی‌های کبدی-صفراوی که خطر آسیب‌های ایسکمیک و باز خون‌رسانی وجود دارد، تعادل را میزان اکسیژن کبدی ایجاد می‌کند [۱۷]. در مطالعه دلاکروز و همکاران در موش صحرایی نشان داده شد که پروپوفول نه تنها باعث مهار پراکسیداسیون چربی می‌شود، بلکه باعث افزایش سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول نیز می‌شود. لذا به نظر می‌رسد که پروپوفول با بالا بردن ذخایر کاهش‌یافته گلوتاتیون، سلول را برای مقابله با هجوم اکسیداتیو آماده می‌کند که این سازوکار (سیستم گلوتاتیون) مهم‌ترین سازوکار دفاعی در برابر آسیب سلولی است و می‌تواند در بیماری‌هایی که از روندهای ایسکمیک رنج می‌برند مورد استفاده قرار گیرد [۱۸]. متعاقب ایجاد فلپ پوستی، آسیب بافتی وابسته به ایسکمی به علت اختلال در اکسیژن‌رسانی نیز ایجاد می‌شود. جریان یافتن مجدد خون، با آسیب بافتی و انسداد عروق کوچک حتی منجر به نکروز بافتی خواهد شد. سازوکار این پدیده هنوز به‌طور کامل مشخص نشده و چگونگی مداخلات دارویی در تأثیر بر بافت ایسکمیک موضوع بسیاری از تحقیقات است. سه سازوکار عمده تجمع پلاکت‌ها، اسپاسم عروقی و اتولیز یا تخریب سلولی وابسته به نوتروفیل‌ها برای آسیب مرتبط با ایسکمی عنوان شده است [۱۳]. ترومبوز عروقی ایجاد شده متعاقب آسیب جراحی نیز از علل عمده دیگر است [۱۹]. بهبود اکسیژن‌رسانی متعاقب تجویز دوز بالای پروپوفول در خرگوش‌های مبتلا به آسیب حاد ریوی نشان داده شده است [۲۰]. در این مطالعه، تجویز IP دی متیل

که این اثر از طریق کاهش میزان نوتروفیل‌ها در فلپ پوستی است [۷]. هجوم فراوان نوتروفیل‌ها به فلپ پوستی در مطالعات متعدد نشان داده شده است و تحقیقات بسیاری برای مهار یا کاهش اثرات رادیکال آزاد و آسیب‌هایی که به واسطه نوتروفیل‌ها رخ می‌دهد، انجام گرفته است. ترکیبات مهارکننده سمپاتیک، اتساع کننده عروق، مهارکننده پروستاگلاندین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، ضد انعقادها و از بین بنده رادیکال‌های آزاد از این دسته‌اند [۸]. ترکیبات خاصی از جمله ماینوکسیدیل، سوپراکسیداز دیسموتاز، کاتالاز، آلوپورینول، ویتامین‌های A، E و C، دگزامتازون، سیکلوسپورین، متیل پردنیزولون، آزاتیوپرین، هپارین، دفروکسامین، آرژنین، عامل رشد اندوتلیوم عروقی، لیدوکائین و پریلوکائین، کرائنتین و اسپیرین نیز در مطالعات مختلف به کار برده شده‌اند [۳]. در بافت آسیب‌دیده، نوتروفیل‌ها عامل‌های نکروزکننده مانند رادیکال‌های اکسیژن آزاد تولید می‌کنند [۹] و این رادیکال‌های آزاد علت اصلی آسیب باز خون‌رسانی در بافت‌ها و اندام‌ها هستند [۱۰]. از این رو، ترکیبات مهارکننده تشکیل این مواد مانند آلوپورینول و از بین برنده اثرات آن‌ها مانند سوپراکسیداز دیسموتاز، مانیتول و از عمده‌ترین سیتوکین‌هایی هستند که در پاسخ به آسیب‌های جراحی ترشح می‌شوند. مشخص شده است که داروهای آرام‌بخش و بی‌هوشی با تأثیر بر سیستم ایمنی می‌توانند سبب مهار فعالیت گرانولوسیت‌ها و سلول‌های چندهسته‌ای و فاگوسیتوز آن‌ها شوند. افزایش درصد لنفوسیت‌های تی کمک‌کننده (T-helper) بی‌هوشی با پروپوفول نشان داده شده است. همچنین کاهش فعالیت فاگوسیتوز ماکروفاژهای آلوئولار در بی‌هوشی با پروپوفول یا سووفلوران دیده شده است. به نظر می‌رسد اختلال در پرفیوژن عروق کوچک پس از روند آسیب باز خون‌رسانی در ارتباط با نفوذ سلول‌های آماسی و رهاسازی واسطه‌های التهابی باشد. نوتروفیل‌های فعال شده که به اندوتلیوم عروق کوچک می‌چسبند، آنزیم میلوپروکسیداز ترشح می‌کنند و باعث ایجاد رادیکال‌های آزاد و آسیب بافتی، آسیب و اسپاسم عروقی، توقف جریان خون و ترومبوز و اتولیز موضعی سلول‌ها و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی خواهند شد. با شروع پروکسیداسیون چربی توسط رادیکال‌های آزاد، عملکرد سلولی تحت تأثیر قرار گرفته و نکروز مرتبط با باز خون‌رسانی رخ خواهد داد [۱۱، ۱۲]. این آسیب روندی پیچیده دارد و افزایش مقاومت بافت در مقابله با این پدیده بسیار ضروری است [۳]. همان‌گونه که عنوان شد و از آنجا که نوتروفیل‌ها اصلی‌ترین سلول‌های مسئول در آسیب متعاقب باز خون‌رسانی هستند، کاهش یا مهار فارماکولوژیک پاسخ نوتروفیل به ایسکمی، آسیب متعاقب باز خون‌رسانی را کاهش خواهد داد [۱۳]. در القای بی‌هوشی در بیماران عفونی اگرچه استفاده از کتامین ترجیح داده

دنبال دارد. رادیکال‌های آزاد با مهار فعالیت سنتز نیتریک اکساید باعث تغییراتی در اندوتلیوم عروق می‌شوند که در نهایت منجر به مهار عامل‌های مؤثر در اتساع عروق و جلوگیری از تجمع پلاکت خواهد شد [۱۸]. نیتریک اکسید نقش اتساع عروق و تنظیم خون‌رسانی از طریق عروق کوچک پوست را به عهده دارد [۲۴]. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده است که پروپوفول باعث بهبود تولید نیتریک اکسید توسط لوکوسیت‌ها، تحریک سلول‌های اندوتلیوم در سنتز آن و مهار تجمع پلاکت‌ها می‌شود [۱۸]. در مطالعه تأثیر پروپوفول بر مسیر تولید نیتریک اکسید توسط لوکوسیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی و در بدن انسان مشاهده شد که پروپوفول در هر دو شرایط باعث افزایش تولید نیتریک اکسید می‌شود. غلظت پلاسمایی IL-1beta، IL-6 و TNF-alpha نیز کاهش یافت. هیچ‌یک از این تغییرات در گروه بی‌هوش شده با سووفلوران مشاهده نشد. گزارش شده است که پروپوفول با تأثیر بر واسطه‌های التهابی این اثرات را نشان داده است [۲۵].

نتیجه گیری:

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر مشخص شد که تجویز تک‌دوز پروپوفول در راستای ایجاد آرام‌بخشی و بی‌هوشی کوتاه‌مدت در موارد نیاز به فلپ‌های پوستی در مقایسه با کتامین اثرات منفی به دنبال ندارد و می‌تواند به زنده‌مانی فلپ کمک کند. اگرچه اثرات مثبتی از بهبود زنده‌مانی فلپ توسط پروپوفول مشاهده شد اما تأیید قطعی آن نیاز به مطالعات دقیق‌تر و کامل‌تر دارد.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله از دانشگاه شیراز به خاطر حمایت‌های مالی طرح تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع:

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

سولفوکساید (۱,۵ mg/kg) حین و بعد از ایجاد ایسکمی باز خون‌رسانی به‌طور معناداری زنده‌مانی فلپ پوستی ۴×۹ سانتیمتری را در رت بهبود بخشیده است. مهار رادیکال‌های آزاد و اتساع عروقی علت این اثر ذکر شده است [۱۰]. در مطالعه دیگری تأثیر ۱,۲ و ۸ ساعت بی‌هوشی با پروپوفول یا سووفلوران بر روندترمیم زخم در ۳۲ رت مورد مطالعه قرار گرفته است. با بررسی میزان جریان خون اطراف زخم و اندازه زخم در روزهای صفر (قبل از عمل) و ۳ و ۷ روز پس از جراحی مشاهده شده است که سووفلوران در تجویز ۸ ساعته باعث کاهش روندترمیم از طریق کاهش جریان خون و افزایش سایز زخم شد، اما پروپوفول در تجویز وریدی از طریق ورید دمی و (۱۰ mg/kg/hour) در روز ۷، میزان جریان خون زخم را در تجویز ۸ ساعته افزایش داده است و سایز زخم تفاوت معناداری نداشته است [۲۱]. در مطالعه حاضر نیز افزایش میزان تشکیل عروق خونی در روزهای ۴، ۷ و ۲۱ پس از ایجاد فلپ در گروه بی‌هوشی با پروپوفول نسبت به گروه بی‌هوشی با کتامین مشاهده شده است که با افزایش میزان خون‌رسانی در مطالعات صحرایی بی‌هوش شده با پروپوفول، افزایش زنده‌مانی فلپ گزارش شده است (۱۱). در مطالعه، تجویز پیوسته ۴۸ ساعته پروپوفول در مقایسه با میدازولام مشاهده شده است که پروپوفول تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-1b, IL-1β, IL-8, IL-6, TNF-a, IL-6, TNF-α) را تحریک و میدازولام آن‌ها را مهار کرده است [۲۲]. اینترلوکین ۱ باعث القای تولید کموکین‌ها توسط فیبروبلاست، کراتینوسایت و ماکروفاژها می‌شود که در زخم‌ها حضور دارند [۲۲]. نقش اینترلوکین ۱ در بیولوژی زخم توسط هو و همکاران بررسی شده است. تجویز آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ در موش باعث کاهش پاسخ حس درد شده و تولید بسیاری از واسطه‌های التهابی را در زخم کاهش داد. مشخص شد که اینترلوکین ۱ نقش مهمی در تنظیم تولید واسطه‌های التهابی در زخم داشته و با تحریک تولید بسیاری از کموکین‌ها و سیتوکین‌ها نقش مهمی در بیولوژی زخم دارد [۲۳]. هرچند مهار کوتاه‌مدت آن تأثیرات مثبتی برترمیم زخم به

References:

- Vasileioua I, Xanthosa T. Propofol: A review of its non-anaesthetic effects. Eur J Pharmacol 2009; 605(1-3):1-8.
- Lees MJ, Bailey JV. Factors influencing wound healing: lessons from military wound management. Comp Cont Educ Pract 1989; 7:851.
- De Lima Silva J, Guimaraes S, Ialanz T. Effects of Copaifera langsdorffii Desf on ischemia-Reperfusion of Randomized Skin Flaps in Rats. J Anesth Plast Surg 2009; 33(1):104-109.
- Nortcliffe SA, Buggy DJ. Implications of anesthesia for infection and wound healing. Int Anesthesiol Clin 2003; 41(1):31-64.
- Withington DE, Decell MK, Al Aayed T. A case of propofol toxicity: further evidence for a causal mechanism. Paediatr Anaesth. 2004; 14(6):505-508.
- Krumholz W, Abdulle O. Effect of i.v. anesthetic agent on the chemotaxis of eosinophils in vitro. Brit J Anesth 1999; 83(2):333-335.

7. Stadelmann WK, Hess DB. Aprotinin in Ischemia-Reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1998; 128(7):1538-1544.
8. Huemer GM, Wechselberger G, Otto-Schoeller A, et al. Improved dorsal random-pattern skin flap survival in rats with a topically applied combination of nonivamide and nicoboxil. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(3):1207-1211.
9. Kosko JR, Williams PB, Pratt MF. Correlation of neutrophil activation and skin flap survival in pharmacologically altered pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(9):790-794.
10. Carpenter RJ, Angel MF, Morgan RF. Dimethyl sulfoxide increases the survival of primarily ischemic island skin flaps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110(2):228-231.
11. Tyner TR, Shahbazian R. Propofol improves skin flap survival in a rat model: correlating reduction in flap-induced neutrophil activity. *Ann Plast Surg* 2004; 53(3):273-277.
12. Paiva LA, Gurgel LA, Campos AR, et al. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced intestinal injury by oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. *Life Sci* 2004; 75(16):1979-1987.
13. Stadelmann WK and Hess DB. Aprotinin in Ischemia-Reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1998; 128(7):1538-1544.
14. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 1996; 51(5):465-473.
15. Clark JD, Shi X, Li X, et al. Morphine reduces local cytokine expression and neutrophil infiltration after incision. *Mol Pain* 2007; 2(3):28.
16. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17(6):529-534.
17. Zhu T, Pang Q. Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. *Can J Anesth* 2008; 55(6):364-370.
18. De La Cruz JP, Sedeño G. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg* 1998; 87(5):1141-1146.
19. Gideroglu K, Alagoz S. Effects of nebivolol on skin flap survival: A randomized experimental study in rats. *Curr Ther Res* 2008; 69(5):449-458.
20. Takao Y, Mikawa K, Nishina K, et al. Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia. *Anesth Analg* 2005; 100(3):810-816.
21. Choi BS, Lee HJ. Effects of sevoflurane and propofol on wound healing in rats: comparison of blood flow and wound size. *Korean J Anesthesiol* 2009; 56(3):313-318.
22. Helmy SA, Al-Atyah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001; 56(1):4-8.
23. Hu Y, Liang D. The role of interleukin-1 in wound biology. Part II: In vivo inflammatory phase of wound healing in rats. *Cell Biochem Funct* 2010; 26:197-204.
24. Xu T, Zhu Y, Xiong Y, et al. MicroRNA-195 suppresses tumorigenicity and regulates G1/S transition of human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2009; 50(1):113-121.
25. González-Correa J and Cruz-Andreo E. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 376(5):331-339.

Effect of propofol anesthesia on skin flap survival in rat; comparison with ketamine

Alireza Raayat Jahromi^{*1}, Abotorab Tabatabaei Naeini¹, Saeed Nazifi¹
Seyede Zahra Seif¹

Received: 2016/8/03

Revised: 2017/13/03

Accepted: 2017/12/06

1. Dept of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.14, No.4, Winter 2017

Pars J Med Sci 2017;14(4):62-72

Abstract:

Introduction:

This study aimed to evaluate non-anesthetic properties of propofol in skin flap survival in rats.

Materials and methods:

Thirty-two adult white female rats were randomly divided into two groups. Group 1 was anesthetized with ketamine (40 mg/kg) and group 2 was anesthetized with propofol (100 mg/kg) intraperitoneally. A full-thickness piece of skin on the back of rats (2.5 × 8 × 8 cm) was incised while the flap base was preserved. The flap was immediately returned and sutured using 5.0 separate sutures to the original location. Apparent healing was daily assessed by measuring the necrotic and healthy areas and the survival rate of the skin flaps was evaluated after photography. Histopathological evaluation was performed by a blinded pathologist on days 1, 4, 7 and 21 in three zones of the flap: up, down and middle. Serum interleukin 1 and 6 were measured before and 12, 24 and 168 hours after creating the flaps.

Results:

Flap survival rate on day 21, and IL-6 on day 0, 12 hour and day 1 were significantly higher in propofol group than in ketamine group. IL-1 was not significantly different. Histological signs of healing were more prominent in propofol group.

Conclusion:

It appears that propofol has a more significant effect on skin flap survival in comparison with ketamine, but further and more precise studies are required to confirm this finding.

Keywords: Anesthesia, Propofol, Skin, Flap, Rat

* Corresponding author Email: raayat@shirazu.ac.ir