Arc Qom University of Medical Sciences Journal

May 2021. Volume 15. Number 2

Research Paper:

Assessment of the Effects of Cyclooxygenase Inhibitors on the Immune Status Following Surgery in Adult Male Rats

Mohammad Abyari[1], *Samad Alimohammadi[1], Mehrdad Pooyanmehr[1], Ali Ghashghaii[2], Ali Maleki[3]

1. Department of Basic Sciences and Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran.
2. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran.
3. Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Abyari M , Alimohammadi S, Pooyanmehr M, Ghashghaii A, Maleki A. Assessment of the Effects of Cyclooxygenase Inhibitors on the Immune Status Following Surgery in Adult Male Rats. Qom University of Medical Sciences Journal. 2021; 15(2):110-119. https://doi.org/10.52547/qums.15.2.110

https://doi.org/10.52547/qums.15.2.110

CC BY NC

Received: 2 Mar 2021

Accepted: 16 Apr 2021

Available Online: 01 May 2021

Keywords:
Immune system, Cyclooxygenase inhibitors, Surgery, Rat

ABSTRACT

Background and Objectives: Surgery via different mechanisms causes immunosuppression in the postoperative period. The aim of the present study was to investigate the effects of preoperative administration of cyclooxygenase inhibitors on blood levels of Interleukin-2 (IL-2), Interferon-γ (IFN-γ), Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α), white blood cells (WBCs) and lymphocytes.

Methods Seventy-five male Wistar rats were divided into five groups (n=15 for each group). Group 1 was gavaged with normal saline for 3 consecutive days without surgery. Group 2 was gavaged with normal saline for 3 consecutive days. Groups 3 to 5 were gavaged with indomethacin (4 mg/kg) and celecoxib (7.5 and 15 mg/kg), respectively, for 3 consecutive days. In Groups 2 to 5, one hour after drugs administration on the third day, laparotomy was used as a surgery pattern. Blood samples were collected 24 hours after surgery and levels IL-2, IFN-γ, TNF-α, WBCs and lymphocytes were determined. Data were analyzed using one-way ANOVA test.

Results Based on the results, a decrease in blood levels of IL-2, IFN-γ and lymphocytes along with an increase in TNF-α and WBCs were observed 24 hours after surgery compared to control rats ($P<0.05$). Indomethacin (4 mg/kg) and celecoxib (15 mg/kg) improved the decreased level of IL-2 ($P<0.05$). There was no significant difference in IFN-γ and lymphocytes between surgery group and the groups treated with indomethacin or celecoxib ($P>0.05$). Also, only celecoxib (15 mg/kg) could decrease the elevated levels TNF-α and WBCs ($P<0.05$).

Conclusion Perioperative use of cyclooxygenase inhibitors can improve immune system function.

Corresponding Author:
Samad Alimohammadi
Address: Department of Basic Sciences and Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran.
Tel: +98 (938) 1518467
E-Mail: s.alimohammadi@razi.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی:

ارزیابی اثرات مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز بر وضعیت ایمنی به‌دنبال جراحی در رت‌های نر بالغ

محمد آبیاری[۱]، *صمد علی‌محمدی[۱]، مهرداد پویان‌مهر[۱]، علی قشقایی[۲]، علی ملکی[۳]

۱. گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.
۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.
۳. مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۲ اسفند ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۲۷ فروردین ۱۴۰۰
تاریخ انتشار: ۱۱ اردیبهشت ۱۴۰۰

کلیدواژه‌ها:
سیستم ایمنی، مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، جراحی، رت

چکیده

زمینه و هدف جراحی به‌واسطه مکانیسم‌های مختلفی باعث تضعیف ایمنی در دوره بعد از عمل می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تجویز قبل از جراحی مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز بر سطوح خونی اینترلوکین-۲ (IL-2)، اینترفرون گاما (IFN-γ)، فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا (TNF-α)، گلبول‌های سفید خون (WBCs) و لنفوسیت‌ها بود.

روش بررسی ۷۵ رت نر به پنج گروه پانزده‌تایی تقسیم شدند. گروه یک برای سه روز بدون عمل جراحی با نرمال سالین گاواژ شد. گروه دو برای سه روز با نرمال سالین گاواژ شد. گروه‌های سه تا پنج به ترتیب با ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای سه روز گاواژ شدند. در گروه‌های دو تا پنج، یک ساعت پس از تجویز داروها در روز سوم، از لاپاراتومی به عنوان الگوی جراحی استفاده شد. ۲۴ ساعت پس از جراحی، نمونه‌های خون جمع‌آوری و سطوح WBCs، TNF-α، IFN-γ، IL-2 و لنفوسیت‌ها مشخص شد. داده‌ها با آزمون واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند.

یافته‌ها ۲۴ ساعت پس از جراحی، کاهش سطوح خونی IFN-γ، IL-2 و لنفوسیت‌ها همراه با افزایش TNF-α و WBCs در مقایسه با رت‌های کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۵). ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سطح کاهش‌یافته IL-2 را افزایش دادند (P<۰/۰۵). تفاوت معناداری در IFN-γ و لنفوسیت‌ها بین گروه جراحی و گروه‌های درمانی با ایندومتاسین یا سلکوکسیب مشاهده نشد (P>۰/۰۵). همچنین، فقط سلکوکسیب (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) توانست سطوح افزایش‌یافته TNF-α و WBCs را کاهش دهد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز قبل از جراحی می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را بهبود بخشد.

مقدمه

عملکرد موثر سیستم ایمنی توسط مکانیسم‌های دفاعی مانند ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی، بدن را مقابل عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند [۱]. مطالعات نشان می‌دهند که جراحی به عنوان روش درمانی بر سیستم ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی تأثیر می‌گذارد [۲]. جراحی منجر به پاسخ‌های متابولیکی و آندوکرینی شده و باعث تضعیف ایمنی[1] در دوره پس از عمل می‌شود که در ایجاد عوارض عفونی بعد از عمل و متاستاز تومور نقش دارد [۳، ۴]. استرس جراحی[2] باعث تحریک محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال (HPA)[3] و متعاقباً افزایش ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)[4] و گلوکوکورتیکوئیدها مانند کورتیزول می‌شود و نقش اصلی را در ایجاد اثرات جراحی بر سیستم ایمنی دارد. افزایش در ACTH و کورتیزول متناسب با شدت استرس جراحی است و ممکن است چندین روز پس از جراحی ادامه داشته باشد [۵]. گلوکوکورتیکوئیدها با سرکوب لنفوسیت‌های T تولیدکننده IL-2 و کاهش فاکتور تکثیر

1. Immunosuppression

2. Surgical Stress
3. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)
4. Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)

* **نویسنده مسئول:**
صمد علی محمدی
نشانی: کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی.
تلفن: ۱۵۱۸۴۶۷ (۹۳۸) ۹۸+
رایانامه: s.alimohammadi@razi.ac.ir

www.SID.ir

سلول‌های T موجب تضعیف ایمنی با واسطه سلولی می‌شوند [۶]. گلوکوکورتیکوئیدها موجب آپاپتوز سلول‌های T نابالغ و آتروفی قسمت قشری غده تیموس نیز می‌شوند [۷]. فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک در زمان جراحی نیز تأثیر زیادی بر سیستم ایمنی دارد. بافت‌های ایمنی با فیبرهای سیستم عصبی سمپاتیک عصب‌دهی می‌شوند. ترشح کاتکول‌آمین‌ها (آدرنالین و نورآدرنالین) از پایانه‌های عصبی سمپاتیکی، دارای اثرات تضعیف‌کننده ایمنی هستندکه از طریق واکنش با گیرنده‌های β۲-آدرنرژیک در سطح سلول‌های ایمنی انجام می‌شود [۸]. آدرنالین، گیرنده‌های β۲ را در لنفوسیت‌های T فعال می‌کند و از طریق کاهش بیان و ترشح IL-2 از تکثیر سلول‌های T جلوگیری می‌کند [۹]. مطالعات in vitro و in vivo نشان می‌دهند که قرار گرفتن سلول‌های کشنده طبیعی (NKCs)[5] و نوتروفیل‌ها در معرض آدرنالین، فعالیت آن‌ها را کاهش می‌دهند [۱۰].

پروستاگلاندین‌ها، از عوامل دیگر تأثیرگذار بر سیستم ایمنی در جراحی هستند. پروستاگلاندین‌ها عوامل لیپیدی پاراکرینی و آندوکرینی هستند که درد و التهاب را واسطه‌گری می‌کنند. سیکلواکسیژناز (COX)[6] آنزیم اصلی در بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها از اسید آراشیدونیک است. آنزیم COX دو ایزوفرم دارد: COX-1 که پروستانوئیدها را جهت محافظت از فرآیندهای هموستاتیک تولید می‌کند. COX-2 که ایزوفرم القایی بوده و در پاسخ به استرس تولید شده و توسط انواع سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد در محل‌های التهاب تنظیم می‌شود [۱۱]. پروستاگلاندین E۲ (PGE_2)[7] آزادشده از مونوسیت‌های فعال / ماکروفاژها با مهار تولید IL-2 از فعالیت لنفوسیت‌های T جلوگیری کرده و موجب تضعیف ایمنی پس از جراحی می‌شود [۱۲]. همچنین، PGE_2 توانایی تحریک آنزیم آدنیلات سیکلاز و افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)[8] را دارد که سیگنال منفی برای تکثیر و فعالیت سلول‌های T است [۱۳]. بر اساس یافته‌های متعدد افزایش سطح پروستاگلاندین‌ها به دنبال جراحی لاپاراتومی رخ می‌دهد [۱۴]. تأثیر پروستاگلاندین‌ها بر سیتوکین‌ها اثبات شده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اختلال در سیتوکین‌ها به دنبال جراحی در ایجاد عوارض بعدی بر سیستم ایمنی نقش دارند. فهم مکانیسم‌های تضعیف‌کننده ایمنی ناشی از جراحی، امکان کاهش این اثرات را می‌دهد. به وسیله حمایت‌های روانی و دارودرمانی در دوره قبل از جراحی می‌توان میزان استرس جراحی را کاهش داد. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)[9] اثرات خود را از طریق مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌کنند.

بعضی از NSAIDs، COX-1 و بعضی دیگر COX-2 را به صورت انتخابی مهار می کنند. بعضی از آن‌ها نیز هر دو ایزوفرم COX-1 و COX-2 را مهار می‌کنند [۱۵]. NSAIDs دارای اثرات فارماکولوژیکی مانند ضددرد، ضدتب و ضدالتهاب بودن، هستند. ایندومتاسین، مهارکننده غیرانتخابی COX بوده ولی سلکوکسیب COX-2 را به طور انتخابی مهار می‌کند [۱۶]. سیتوکین‌های سیستمیک نشانگر ترومای بافتی پس از جراحی هستند. IL-2 سیتوکینی ضروری برای تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T بوده و عدم حضور آن باعث نقص ایمنی سلولی می‌شود [۱۷]. IFN-γ سیتوکینی است که فعالیت بیولوژیکی آن با مکانیسم‌های سیتواستاتیک /سیتوتوکسیک و ضدتومور در طی پاسخ ایمنی تطبیقی با واسطه سلول همراه است [۱۸]. TNF-α در شروع و تقویت آبشار التهابی، انتشار سیتوکین‌ها، استرس اکسیداتیو، جذب سلول‌های ایمنی، آپاپتوز و ترمیم بافتی نقش دارد [۱۹]. علاوه بر این، جراحی با تغییر در ترکیب WBCs همراه است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تجویز قبل از جراحی ایندومتاسین و سلکوکسیب بر سطوح خونی IL-2، WBCs، TNF-α، IFN-γ و لنفوسیت‌ها به دنبال جراحی لاپاراتومی در رت‌های نر است.

روش بررسی

حیوانات آزمایشگاهی و گروه‌های موردآزمایش

در این مطالعه ۷۵ سر رت نر در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۲۰ گرم و سن ۹-۱۰ هفته که از واحد پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی تهیه شده بودند، مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های جداگانه استاندارد با شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به آب و غذا آزاد بود و از غذای پلیت آماده برای تغذیه رت‌ها استفاده شد. دوره آداپتاسیون با شرایط آزمایشگاه یک هفته بود. در طی این مدت، رت‌ها روزانه چندین مرتبه به مدت یک دقیقه با دست گرفته می‌شدند تا باعث عادت کردن آن‌ها و کاهش استرسشان به منظور انجام جراحی شود. پس از یک هفته سازش با محیط آزمایشگاه، رت‌ها به طور تصادفی به پنج گروه پانزده‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل دریافت‌کننده نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) برای سه روز متوالی بدون انجام لاپاراتومی؛

۲. گروه کنترل دریافت‌کننده نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم) برای سه روز متوالی + انجام لاپاراتومی؛

۳. گروه دریافت‌کننده ایندومتاسین (Darou Pakhsh Pharmaceutical Co, Iran) (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای ۳ روز متوالی + انجام لاپاراتومی؛

۴. گروه دریافت‌کننده سلکوکسیب (Arya Pharmaceuti-

5. Natural Killer Cells (NKCs)
6. Cyclooxygenase (COX)
7. Prostaglandin E2 (PGE2)
8. Cyclic AMP (cAMP)
9. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

www.SID.ir

cal Co, Iran) (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای سه روز متوالی + انجام لاپاراتومی؛

۵. گروه دریافت‌کننده سلکوکسیب (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای سه روز متوالی + انجام لاپاراتومی.

در تمامی گروه‌ها تجویز ترکیبات موردنظر به صورت خوراکی (گاواژ) بود. در گروه‌های دو تا پنج، یک ساعت پس از تجویز ترکیبات موردنظر در روز سوم، از لاپاراتومی به عنوان الگوی جراحی استفاده شد.

بیهوشی، آماده‌سازی و مراحل جراحی لاپاراتومی

حیوانات پس از القای بیهوشی توسط تزریق داخل صفاقی پروپوفول (B. Braun, Germany) با دُز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و میدازولام (Darou Pakhsh Pharmaceutical Co, Iran) با دُز ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روی شیشه لاپاراتومی به پشت خوابانده شده و دست و پای آن‌ها توسط چسب ضد حساسیت مقید شد. در مطالعه حاضر، دُزهای مورداستفاده برای پروپوفول و میدازولام بر اساس مطالعات قبلی [۲۰] و با در نظر گرفتن تحقیقات انجام‌شده در آزمایشگاه فیزیولوژی، انتخاب شد. پس از بیهوشی موهای شکم حیوان تراشیده شد و محل عمل با بتـادین ضدعفونی شد. سپس برش جراحی به طول ۲-۳ سانتی‌متر در خط وسط شکم با تیغ بیـستوری ایجاد شد. پس از برش پوست، عضلات شکمی و صفاق؛ روده‌ها، به‌آرامی خارج شده و بین گاز استریل مرطوب قرار داده شدند. روده‌ها به مدت ۳۰ دقیقه میان گاز استریل به‌آرامی نرمش داده شده و رطوبت آن‌ها نیز توسط نرمال سالین و با ریختن بر روی گاز استریل حاوی روده‌ها حفظ شد. سپس روده‌ها به‌آرامی به موقعیت آناتومیکی خود بازگردانده شده و محل جراحی بخیه زده شد (تمام جراحی‌ها توسط یک نفر انجام گرفت). به منظور جلوگیری از کاهش دمای بدن، موش‌ها بلافاصله پس از جراحی به روی یک پد گرمایی الکتریکی انتقال داده شدند [۲۱].

خون‌گیری، جمع‌آوری نمونه و سنجش فاکتورهای خونی

۲۴ ساعت پس از جراحی لاپاراتومی، نمونه‌های خون پس از بیهوشی با دی اتیل اتر مستقیماً از قلب حیوانات گرفته شده و در لوله حاوی ماده ضدانعقاد EDTA ریخته شدند. شمارش گلبول‌های سفید خون و لنفوسیت‌ها توسط دستگاه آنالیزور شمارش سلولی انجام گرفت (Nihon Ko--Celltac Alpha MEK ۶۵۵۰J/K, hden Co, Tokyo, Japan). قسمت دیگر از نمونه‌های خون نیز پس از انتقال به لوله فاقد ماده ضدانعقاد، با سرعت ۲ هزار دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفیوژ شدند. سپس نمونه‌های سرم به میکروتیوب استریل انتقال داده شده و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان سنجش فاکتورهای ایمنی نگهداری شدند. اندازه‌گیری سطح سرمی IL-2 با استفاده از کیت شرکت Diaclone فرانسه و سطح سرمی IFN-γ و TNF-α با استفاده از کیت شرکت Boster Biological چین به روش ELISA و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت در آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه رازی انجام شد و نتایج برحسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد.

آنالیز آماری

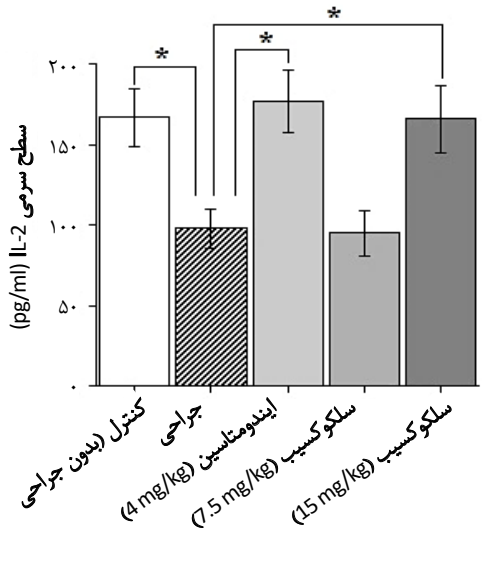
برای تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از این مطالعه از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد ارائه شدند. داده‌های جمع‌آوری‌شده از نظر نرمال بودن ارزیابی شدند و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس[10] بررسی شدند. اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی توسط آزمون تکمیلی توکی در سطح معناداری P<۰/۰۵ صورت پذیرفت.

یافته‌ها

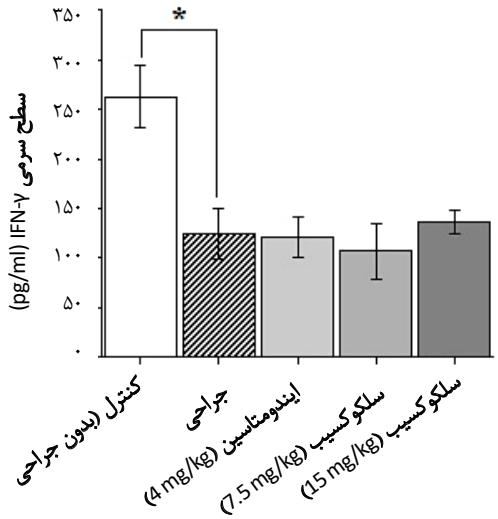
۲۴ ساعت پس از جراحی، سطح سرمی IL-2 (۱۲/۱۸±۹۸/۰۱) نسبت به گروه کنترل (قبل از جراحی) (۱۸±۱۶۷) به شکل معناداری کاهش یافت (P<۰/۰۵). ایندومتاسین با دُز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۱۹±۱۷۷) و سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۲۰/۷۲±۱۶۶/۵) به شکل معناداری سبب جلوگیری از کاهش مقادیر IL-2 در مقایسه با گروه جراحی شدند (P<۰/۰۵) (تصویر شماره ۱). ۲۴ ساعت پس از جراحی، سطح سرمی IFN-γ (۲۵/۱±۱۲۵) نسبت به گروه کنترل (۳۲/۱۲±۲۶۳) به شکل معناداری کاهش یافت (P<۰/۰۵) در حالی که تفاوت معناداری میان گروه‌های تحت درمان با گروه جراحی مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (تصویر شماره ۲). ۲۴ ساعت پس از جراحی، سطح سرمی TNF-α (۴۸/۲۳±۵۴۱) نسبت به گروه کنترل (۳۴±۲۳۱) به شکل معناداری افزایش یافت (P<۰/۰۵). سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۳۵/۰۴±۳۸۰) توانست از افزایش مقادیر این اینترلوکین نسبت به گروه جراحی ممانعت به عمل آورد (P<۰/۰۵) (تصویر شماره ۳). ۲۴ ساعت پس از جراحی، تعداد WBCs (۰/۷۲±۸/۵) نسبت به گروه کنترل (۰/۵±۶) افزایش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۱/۵۶±۵/۰) توانست سطوح افزایش یافته WBCs را کاهش دهد (P<۰/۰۵) (تصویر شماره ۴). ۲۴ ساعت پس از جراحی، درصد لنفوسیت‌ها (۴/۱۸±۴۳/۲۲) نسبت به گروه کنترل (۵/۳۴±۶۸/۷) به شکل معناداری کاهش یافت (P<۰/۰۵). تفاوت معناداری از لحاظ مقادیر این فاکتور میان گروه‌های تحت درمان با گروه جراحی مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (تصویر شماره ۵).

10. ANOVA

www.SID.ir



تصویر ۱. اثرات ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر سطح سرمی IL-2 پس از جراحی در رت‌های نر بالغ ● داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد بیان شده است. داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) آنالیز شدند. * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی است (P<۰/۰۵).



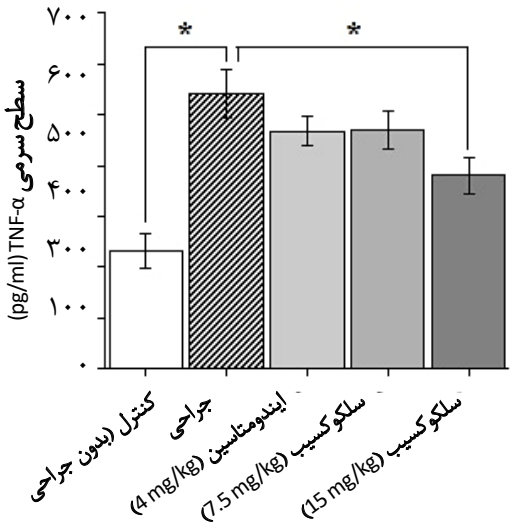
تصویر ۲. اثرات ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر سطح سرمی IFN-γ پس از جراحی در رت‌های نر بالغ. داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد بیان شده است. داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) آنالیز شدند. * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی است (P<۰/۰۵)

بحث

واکنش بدن در برابر محرک‌های مختلف به عنوان پاسخ استرس (Stress Response) گفته می‌شود. هر عاملی که روی بافت‌های بدن تأثیر بگذارد، می‌تواند تعادل هومئوستازی را تحت تأثیر قرار دهد. تروما، بیماری‌ها و داروها به طور بالقوه می‌توانند وضعیت استرس فیزیولوژیکی را تحریک کنند [۲۲]. جراحی از سالیان پیش به عنوان یک روش درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. بریدن و شکافتن بدن انسان یا حیوان باعث ایجاد نوعی از استرس به نام «استرس جراحی» می‌شود. پاسخ استرس جراحی بخشی از واکنش سیستمیک به عمل جراحی است و طیف گسترده‌ای از اثرات نوروآندوکرینی، متابولیکی، ایمونولوژیکی و هماتولوژیکی را دربر می‌گیرد [۲۳]. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه اثرات استرس جراحی بر سیستم‌های مختلف بدن به‌ویژه سیستم ایمنی انجام شده و تأکید کرده‌اند که این استرس موجب تضعیف سیستم ایمنی می‌شود. تغییرات در سیستم ایمنی هم در سطح سلول‌ها و هم در سطح ترکیبات آن اتفاق می‌افتد. این تغییرات می‌تواند بر نتیجه جراحی تأثیر مستقیم بگذارد. چندین مطالعه تجربی گزارش کرده‌اند که استرس جراحی از نظر ایمنی ذاتی و اکتسابی با اختلالات پاسخ ایمنی همراه است [۲۴]. نتایج این مطالعات نشان داده است که عوامل اصلی تضعیف سیستم ایمنی به دنبال جراحی، آزاد شدن ترکیباتی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، کاتکول‌آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها هستند [۳]. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، ۲۴ ساعت پس از جراحی لاپاراتومی، کاهش سطوح خونی IFN-γ، IL-2 و لنفوسیت‌ها همراه با افزایش TNF-α و WBCs در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. جلوگیری از تغییرات سیستم ایمنی در دوره پس از جراحی، علاوه بر جلوگیری از سرکوب سیستم ایمنی و افزایش شانس موفقیت جراحی و درمان بیمار، می‌تواند به درک مکانیسم‌های مولکولی دخیل در این وقایع کمک کنند. هدف اصلی از تجویز دارو در دوره پیش از جراحی، حفظ هومئوستازی بدن به عنوان یکی از جنبه‌های اصلی دفاع میزبان علیه استرس ناشی از جراحی است. محققان دیگر نیز بیان کرده‌اند که با توجه به نقش منفی PGE_2 بر جنبه‌های مختلف ایمنی سلولی، سرکوب فعالیت COX-2 با استفاده از داروهای مهارکننده COX در بیماران سرطانی، سبب بهبود کارایی درمان‌های انجام‌شده در این بیماران، و به طور مثال جراحی می‌شود [۲۵]. بنابراین این مطالعه نیز به بررسی اثرات مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز بر وضعیت ایمنی به دنبال جراحی پرداخت تا با نتایج آن بتوان از تولید پروستاگلاندین‌ها جلوگیری کرد و از اثرات منفی آن‌ها کاست. در این راستا، نتایج نشان داد که تجویز ایندومتاسین با دُز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم و سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت سه روز پیش از جراحی لاپاراتومی، سطح کاهش‌یافته IL-2 را افزایش دادند. تفاوت معناداری در IFN-γ و لنفوسیت‌ها بین گروه جراحی و گروه‌های درمانی مشاهده نشد. همچنین فقط سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست سطوح افزایش‌یافته TNF-α و WBCs را کاهش دهد.

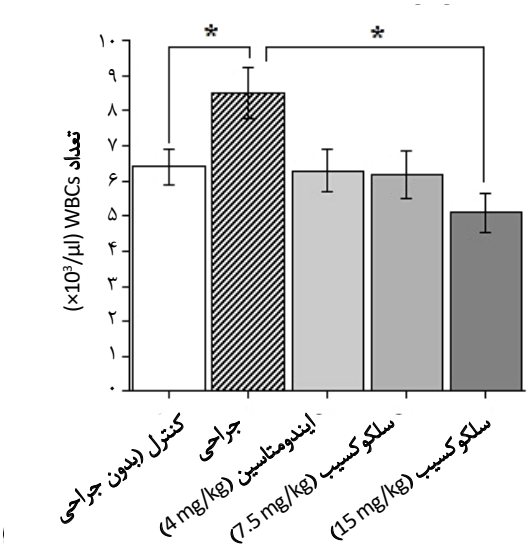
جراحی با تأثیر بر محورهای نوروآندوکرینی و فعال کردن سیستم‌های پاسخ به استرس، منجر به آزادسازی ترکیباتی از

www.SID.ir



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

تصویر ۳. اثرات ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر سطح سرمی TNF-α پس از جراحی در رت‌های نر بالغ ● داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد بیان شده است؛ داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) آنالیز شدند؛ * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی است (P<۰/۰۵).



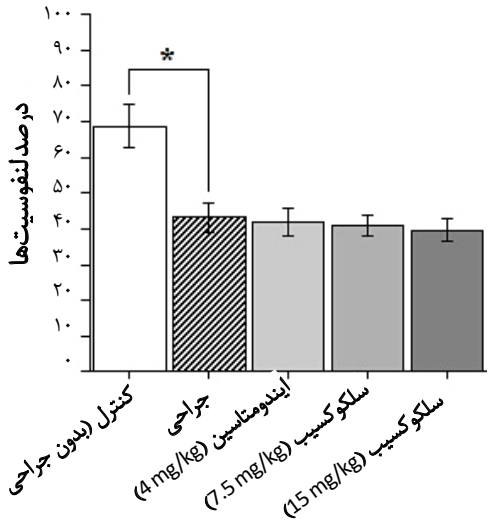
مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

تصویر ۴. اثرات ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر میزان WBCs پس از جراحی در رت‌های نر بالغ ● داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد بیان شده است؛ داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) آنالیز شدند؛ * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی است (P<۰/۰۵).

جمله کورتیزول، کاتکول‌آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها می‌شود [۳]. پروستاگلاندین‌ها (PGs)[11]، اتاکوئیدهای لیپیدی هستند که با استفاده از ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX-1 و COX-2) از اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند و جنبه‌های اصلی ایمنی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بیوسنتز PGs توسط داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) مسدود می‌شود. NSAIDs اثرات خود را از طریق مهار COXها و مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌کند [۲۶]. مطالعه انجام‌شده توسط ایکگامی[12] و همکاران نشان داد که جراحی سبب افزایش بیان COX-2 (فرم القایی آنزیم سیکلواکسیژناز) و به دنبال آن فزایش مقادیر پروستاگلاندین‌ها از جمله PGE_2 می‌شود [۲۷]. PGE_2 از طریق کاهش بیان و ترشح IL-2 موجب جلوگیری از تکثیر لنفوسیت‌های T و تضعیف ایمنی با واسطه سلولی می‌شود. نقص در تولید و یا پاسخ به IL-2 در موارد مختلف نقص ایمنی مشاهده شده است [۲۸]. IL-2 سیتوکینی است که توسط لنفوسیت‌های T کمک‌کننده (T_h) که به آن سلول‌های $CD4^+$ نیز می‌گویند تولید شده و نقش مهمی در ایجاد انواع پاسخ‌های سلول‌های T طبیعی دارد [۲۹]. مطالعه انجام‌شده توسط فیست[13] و همکاران [۳۰] نشان داد که PGE_2 آزادشده از مونوسیت‌ها و نیز عملکرد ناکافی لنفوسیت‌ها به دنبال استرس جراحی و تروما سبب کاهش قابل توجهی در مقادیر IL-2 می‌شود. یافته‌های این محققین افزایش نسبی در سنتز IL-2 توسط ایندومتاسین را نشان داد و آن‌ها پیشنهاد کردند که انسداد مسیر سیکلواکسیژناز به عنوان یک روش درمانی برای تعدیل سیستم ایمنی ممکن است برخی از ناهنجاری‌های ایمنی ناشی از جراحی را جبران کند که مشابه نتایج ذکرشده در مطالعه حاضر بود. در ابتدای پاسخ ایمنی، IFN-γ در اثر تحریک سلول‌های T و همچنین سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[14] فعال‌شده تولید می‌شود. IL-12 محرک اصلی تولید IFN-γ است. اخیراً نشان داده شده است که PGE_2 تولید IFN-γ را مهار می‌کند، که بیانگر اثر سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است [۳۱]. در این ارتباط، مطالعه انجام‌شده توسط واکر و روتوندو[15] نیز نشان دادکه PGE_2 توسط مکانیسمی که از طریق مهار پاسخ به IL-12 و IL-18 به انجام می‌رسد، می‌تواند سبب مهار تولید IFN-γ از سلول‌های NK شود [۳۲]. کاهش سطح IFN-γ در مطالعه حاضر به دنبال جراحی لاپاراتومی نیز احتمالاً می‌تواند ناشی از اثر مهاری PGE_2 در تولید یا پاسخ به IL-12 یا IL-18 باشد. جراحی با تغییر در ترکیب WBCs همراه است. این تغییرات به صورت لنفوپنی و لکوسیتوز پلی مورفونوکلئر مشخص می‌شود. PGE_2 که در طی جراحی توسط ماکروفاژها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs)[16] آزاد می‌شود؛ از تکثیر سلول‌های T جلوگیری کرده و باعث القای آپاپتوز در آن‌ها می‌شود. علاوه بر این PGE_2 روی سلول‌های B تأثیر گذاشته و تکثیر آن‌ها را سرکوب می‌کند و موجب کاهش

11. Prostaglandins (PGs)
12. Ikegami
13. Faist
14. Natural Killer (NK)
15. Walker & Rotondo
16. Antigen Presenting Cells (APCs)

www.SID.ir



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قـــم

تصویر ۵. اثرات ایندومتاسین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و سلکوکسیب (۷/۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر میزان لنفوسیت‌ها پس از جراحی در رت‌های نر بالغ

● داده‌ها بر اساس میانگین±خطای استاندارد بیان شده است؛ داده‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس (ANOVA) آنالیز شدند؛ *نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌های مختلف آزمایشی است (P<۰/۰۵).

در تعداد سلول‌های لنفوسیتی (لنفوپنی) می‌شود [۳۳]. کاهش تعداد لنفوسیت‌ها ممکن است به علت کاهش میزان تکثیر لنفوسیت‌ها یا در نتیجه توزیع مجدد لنفوسیت‌ها از خون محیطی به ارگان‌های لنفاوی باشد [۳۴]. مطالعه شعیب و همکاران نیز نشان دادکه PGE_2 محدوده وسیعی ازعملکردهای لنفوسیت‌های B و T از جمله فعالیت و تکثیر آن‌ها را کاهش دهد. این کاهش می‌تواند به دلیل مهار تولید IL-2 و تنظیم کاهشی گیرنده‌های IL-2 و Transferrin باشد [۳۵]. گرزلاک[17] و همکاران گزارش کردند که تعداد لنفوسیت‌ها یک تا دو روز بعد از جراحی کاهش یافته و پس از گذشت شش تا هشت روز ممکن است به حدود مقادیر اولیه خود بازگردد [۳۶]. در مطالعه‌ای که توسط هونگ[18] انجام گرفت، لنفوپنی و لکوسیتوز قابل توجهی یک روز بعد از جراحی لاپاراتومی مشاهده شد. همچنین، تجویز قبل از جراحی Ketorolac (مهارکننده COX) بهبودی مؤثری را در این متغیرها در دوره بعد از عمل نشان داد [۳۷] که با یافته‌های مطالعه ما که در آن از سلکوکسیب (مهارکننده COX-2) استفاده شده بود، مطابقت دارد. TNF-α سیتوکین پیش‌التهابی است که به طور عمده توسط ماکروفاژهای فعال‌شده تولید می‌شود. اگرچه سطح طبیعی TNF-α برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی مهم است، اما تداوم واکنش ایمنی که در اثر تولید بیش از حد آن ایجاد می‌شود، می‌تواند سبب بعضی از بیماری‌های التهابی شود [۳۸].

17. Grzelak
18. Hong

TNF-α پس از تروما به‌سرعت آزاد می‌شود و نشان داده شده است که یکی از فراوان‌ترین واسطه‌های اولیه در بافت ملتهب است [۳۹]. در مطالعه حاضر، ۲۴ ساعت پس از جراحی سطح TNF-α افزایش یافت که می‌تواند نشانه فاز پیش‌التهابی پس از جراحی باشد. افزایش چندبرابری سطح TNF-α با توجه به افزایش WBCs در همین زمان، می‌تواند نشان‌دهنده وجود عفونت پس از جراحی باشد. فقط سلکوکسیب با دُز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست این سطح افزایش یافته را کاهش دهد. در کنار جلوگیری از ایجاد فاز حاد التهابی و کمک به شروع روند ترمیم، کاهش این فاکتور احتمال بروز عفونت‌های پس از جراحی را نیز افزایش می‌دهد. مطالعات بالینی نشان می‌دهند که التهاب بیش از حد پس از جراحی که مبتنی بر ترشح بیش از حد TNF-α است، نه‌تنها سبب افزایش مرگ‌ومیر می‌شود، بلکه همچنین می‌تواند عامل افزایش نارسایی اندام‌های متعدد باشد [۲]. با توجه به اینکه در برخی از بیماری‌های خودایمنی التهابی نیز سطح سرمی TNF-α افزایش می‌یابد، خنثی‌سازی و یا بلوکه کردن گیرنده‌های آن یک استراتژی اصلی در درمان این بیماری‌هاست [۴۰]. بر اساس مطالعه ما[19] و همکاران، مهار مسیرهای سیگنالی TNF-α از قبیل NF-κB و MAPK باعث کاهش اختلال عملکرد شناختی بعد از جراحی در موش‌های صحرایی شد [۴۱].

یافته‌های متفاوتی در ارتباط با TNF-α ذکر شده است. برای مثال، باکس[20] اوانیس و همکاران افزایش معناداری در سطح TNF-α در بیماران تحت جراحی را گزارش کردند که مشابه نتایج مطالعه ما بود [۴۲]. درتضاد با مطالعات ذکرشده، مطالعه انجام شده توسط شینومیا[21] و همکاران نشان دادکه PGE_2 سبب کاهش تولید TNF-α از ماکروفاژها می‌شود [۴۳]. همچنین، نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که تأثیر PGE_2 بر TNF-α وابسته به دُز است. دُزهای پایین PGE_2 موجب تحریک سنتز و آزادسازی TNF-α شده ولی دُزهای بالای آن میزان TNF-α را سرکوب می‌کند [۴۴، ۴۵]. در حالت کلی تفاوت‌های مشاهده‌شده در سیستم ایمنی به دنبال جراحی را می‌توان به فاکتورهای مختلفی از جمله شدت جراحی، روش بیهوشی و داروهای استفاده‌شده در این زمینه و وجود یا عدم وجود بیماری‌های همزمان نسبت داد.

نتیجه‌گیری

تضعیف سیستم ایمنی ناشی از جراحی پیامدهای قابل توجهی برای بیماران دارد که با اختلال در بهبودی و عفونت‌های بعد از جراحی همراه است. اختلال عملکرد ایمنی بعد از جراحی تا حدی ناشی از آسیب بافتی و درنتیجه آزاد شدن ترکیباتی مانند پروستاگلاندین‌هاست. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز قبل از جراحی می‌تواند عملکرد

19. Ma
20. Baxevanis
21. Shinomiya

www.SID.ir

سیستم ایمنی را بهبود بخشد. در این راستا، انجام مطالعات بیشتر جهت آشکارسازی مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دخیل ضروری به نظر می‌رسد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این مطالعه موازین اخلاقی کار با حیوانات که مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه رازی است هنگام کار با حیوانات رعایت شد.

حامی مالی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه رازی انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه رازی به دلیل حمایت های مالی تقدیر و تشکر می گردد.

www.SID.ir

Reference

[1] Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23(1):2-13. [DOI:10.1097/MIB.0000000000000955] [PMID]

[2] Hari MS, Summers C. Major surgery and the immune system: From pathophysiology to treatment. Curr Opin Crit Care. 2018; 24(6):588-93. [DOI:10.1097/MCC.0000000000000561] [PMID]

[3] Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. Surgeon. 2011; 9(1):38-43. [DOI:10.1016/j.surge.2010.07.011] [PMID]

[4] Roxo AC, Del Pino Roxo C, Marques RG, Rodrigues NCP, Carneiro DV, Souto FMDC, et al. Endocrine-metabolic response in patients undergoing multiple body contouring surgeries after massive weight loss. Aesthet Surg J. 2019; 39(7):756-64. [DOI:10.1093/asj/sjy195] [PMID]

[5] Tian XS, Tong YW, Li ZQ, Li LX, Zhang T, Ren TY, et al. Surgical stress induces brain-derived neurotrophic factor reduction and postoperative cognitive dysfunction via glucocorticoid receptor phosphorylation in aged mice. CNS Neurosci Ther. 2015; 21(5):398-409. [DOI:10.1111/cns.12368] [PMID] [PMCID]

[6] Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011; 335(1):2-13. [DOI:10.1016/j.mce.2010.04.005] [PMID] [PMCID]

[7] Prenek L, Litvai T, Balázs N, Kugyelka R, Boldizsár F, Najbauer J, et al. Regulatory T cells are less sensitive to glucocorticoid hormone induced apoptosis than CD4+ T cells. Apoptosis. 2020; 25(9-10):715-29. [DOI:10.1007/s10495-020-01629-x] [PMID] [PMCID]

[8] Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: Perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. Clin Cancer Res. 2012; 18(18):4895-902. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1087] [PMID] [PMCID]

[9] Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve-an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev. 2000; 52(4):595-638. [PMID]

[10] Seth R, Tai LH, Falls T, de Souza CT, Bell JC, Carrier M, et al. Surgical stress promotes the development of cancer metastases by a coagulation-dependent mechanism involving natural killer cells in a murine model. Ann Surg. 2013; 258(1):158-68. [DOI:10.1097/SLA.0b013e31826fcbdb] [PMID]

[11] Kawashima M, Ogura N, Akutsu M, Ito K, Kondoh T. The anti-inflammatory effect of cyclooxygenase inhibitors in fibroblast-like synoviocytes from the human temporomandibular joint results from the suppression of PGE2 production. J Oral Pathol Med. 2013; 42(6):499-506. [DOI:10.1111/jop.12045] [PMID] [PMCID]

[12] Li T, Zhang Q, Jiang Y, Yu J, Hu Y, Mou T, et al. Gastric cancer cells inhibit natural killer cell proliferation and induce apoptosis via prostaglandin E2. Oncoimmunology. 2016; 5(2):e1069936. [DOI:10.1080/2162402X.2015.1069936] [PMID] [PMCID]

[13] Wang D, DuBois RN. The role of prostaglandin E2 in tumor-associated immunosuppression. Trends Mol Med. 2016; 22(1):1-3. [DOI:10.1016/j.molmed.2015.11.003] [PMID] [PMCID]

[14] Yakar I, Melamed R, Shakhar G, Shakhar K, Rosenne E, Abudarham N, et al. Prostaglandin E2 suppresses NK activity in vivo and promotes postoperative tumor metastasis in rats. Ann Surg Oncol. 2003; 10(4):469-79. [DOI:10.1245/ASO.2003.08.017] [PMID]

[15] Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Hazek RM, Nada AS. The effects of celecoxib, a COX-2 selective inhibitor, on acute inflammation induced in irradiated rats. Inflammopharmacology. 2009; 17(5):255-66. [DOI:10.1007/s10787-009-0014-z] [PMID]

[16] Banti CN, Hadjikakou SK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in metal complexes and their effect at the cellular level. Eur J Inorg Chem. 2016; 2016(19):3048-71. [DOI:10.1002/ejic.201501480]

[17] Liao W, Lin JX, Leonard WJ. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. Immunity. 2013; 38:13-25. [DOI:10.1016/j.immuni.2013.01.004] [PMID] [PMCID]

[18] Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon-γ in cancer. Clin Cancer Res. 2011; 17(19):6118-24. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0482] [PMID] [PMCID]

[19] Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor-α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(47):20518-22. [DOI:10.1073/pnas.1014557107] [PMID] [PMCID]

[20] Inada T, Asai T, Yamada M, Shingu K. Propofol and midazolam inhibit gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. Anesth Analg. 2004; 99(4):1102-6. [DOI:10.1213/01.ANE.0000130852.53082.D5] [PMID]

[21] Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, et al. Perioperative use of β-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. Ann Surg Oncol. 2008; 15(7):2042-52. [DOI:10.1245/s10434-008-9890-5] [PMID] [PMCID]

[22] Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018; 19(11):731-45. [DOI:10.1038/s41580-018-0068-0] [PMID]

[23] Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2015; 53(3):99-104. [DOI:10.1016/j.aat.2015.07.002] [PMID]

[24] Dąbrowska AM, Słotwiński R. The immune response to surgery and infection. Cent Eur J Immunol. 2014; 39(4):532-7. [DOI:10.5114/ceji.2014.47741] [PMID] [PMCID]

[25] Hahn T, Alvarez I, Kobie JJ, Ramanathapuram L, Dial S, Fulton A, et al. Short-term dietary administration of celecoxib enhances the efficacy of tumor lysate-pulsed dendritic cell vaccines in treating murine breast cancer. Int J Cancer. 2006; 118(9):2220-31. [DOI:10.1002/ijc.21616] [PMID]

[26] Vuilleumier PH, Schliessbach J, Curatolo M. Current evidence for central analgesic effects of NSAIDs: An overview of the literature. Minerva Anestesiol. 2018; 84(7):865-70. [DOI:10.23736/S0375-9393.18.12607-1] [PMID]

www.SID.ir

[27] Ikegami R, Sugimoto Y, Segi E, Katsuyama M, Karahashi H, Amano F, et al. The expression of prostaglandin E receptors EP2 and EP4 and their different regulation by lipopolysaccharide in C3H/HeN peritoneal macrophages. J Immunol. 2001; 166(7):4689-96. [DOI:10.4049/jimmunol.166.7.4689] [PMID]

[28] Harizi H, Juzan M, Grosset C, Rashedi M, Gualde N. Dendritic cells issued in vitro from bone marrow produce PGE2 that contributes to the immunomodulation induced by antigen-presenting cells. Cell Immunol. 2001; 209(1):19-28. [DOI:10.1006/cimm.2001.1785] [PMID]

[29] Liao W, Lin JX, Leonard WJ. IL-2 family cytokines: New insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. Curr Opin Immunol. 2011; 23(5):598-604. [DOI:10.1016/j.coi.2011.08.003] [PMID] [PMCID]

[30] Faist E, Mewes A, Baker CC, Strasser T, Alkan SS, Rieber P, et al. Prostaglandin E2 (PGE2)-dependent suppression of interleukin alpha (IL-2) production in patients with major trauma. J Trauma. 1987; 27(8):837-48. [DOI:10.1097/00005373-198708000-00001] [PMID]

[31] Bao YS, Zhang P, Xie RJ, Wang M, Wang ZY, Zhou Z, et al. The regulation of CD4+ T cell immune responses toward Th2 cell development by prostaglandin E2. Int Immunopharmacol. 2011; 11(10):1599-605. [DOI:10.1016/j.intimp.2011.05.021] [PMID]

[32] Walker W, Rotondo D. Prostaglandin E2 is a potent regulator of interleukin-12-and interleukin-18-induced natural killer cell interferon-γ synthesis. Immunology. 2004; 111(3):298-305. [DOI:10.1111/j.1365-2567.2004.01810.x] [PMID] [PMCID]

[33] Brogliato AR, Antunes CA, Carvalho RS, Monteiro AP, Tinoco RF, Bozza MT, et al. Ketoprofen impairs immunosuppression induced by severe sepsis and reveals an important role for prostaglandin E2. Shock. 2012; 38(6):620-9. [DOI:10.1097/SHK.0b013e318272ff8a] [PMID]

[34] Toft P, Lillevang ST, Tønnesen E, Svendsen P, Höhndorf K. Redistribution of lymphocytes following E. coli sepsis. Scand J Immunol. 1993; 38(6):541-5. [DOI:10.1111/j.1365-3083.1993.tb03238.x] [PMID]

[35] Chouaib S, Welte K, Mertelsmann R, Dupont B. Prostaglandin E2 acts at two distinct pathways of T lymphocyte activation: Inhibition of interleukin 2 production and down-regulation of transferrin receptor expression. J Immunol. 1985; 135(2):1172-9. [PMID]

[36] Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A. Suppressor cell activity in peripheral blood in cancer patients after surgery. Clin Exp Immunol. 1983; 51(1):149-56. [PMCID]

[37] Hong JY. The effect of preoperative ketorolac on WBC response and pain in laparoscopic surgery for endometriosis. Yonsei Med J. 2005; 46(6):812-7. [DOI:10.3349/ymj.2005.46.6.812] [PMID] [PMCID]

[38] Parameswaran N, Patial S. Tumor necrosis factor-α signaling in macrophages. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2010; 20(2):87-103. [DOI:10.1615/CritRevEukarGeneExpr.v20.i2.10] [PMID] [PMCID]

[39] Feldmann M, Brennan FM, Elliott M, Katsikis P, Maini RN. TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. Circ Shock. 1994; 43(4):179-84. [PMID]

[40] Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor-α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. JAMA. 2011; 306(21):2331-9. [DOI:10.1001/jama.2011.1692] [PMID] [PMCID]

[41] Ma Y, Cheng Q, Wang E, Li L, Zhang X. Inhibiting tumor necrosis factor α signaling attenuates postoperative cognitive dysfunction in aged rats. Mol Med Rep. 2015; 12(2):3095-100. [DOI:10.3892/mmr.2015.3744] [PMID]

[42] Baxevanis CN, Papilas K, Dedoussis GV, Pavlis T, Papamichail M. Abnormal cytokine serum levels correlate with impaired cellular immune responses after surgery. Clin Immunol Immunopathol. 1994; 71(1):82-8. [DOI:10.1006/clin.1994.1055] [PMID]

[43] Shinomiya S, Naraba H, Ueno A, Utsunomiya I, Maruyama T, Ohuchida S, et al. Regulation of TNF-α and interleukin-10 production by prostaglandins I2 and E2: Studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists. Biochem Pharmacol. 2001; 61(9):1153-60. [DOI:10.1016/S0006-2952(01)00586-X]

[44] Renz HA, Gong JH, Schmidt AN, Nain MA, Gemsa DI. Release of tumor necrosis factor-alpha from macrophages. Enhancement and suppression are dose-dependently regulated by prostaglandin E2 and cyclic nucleotides. J Immunol. 1988; 141(7):2388-93. [PMID]

[45] Fuccelli R, Fabiani R, Sepporta MV, Rosignoli P. The hydroxytyrosol-dependent increase of TNF-α in LPS-activated human monocytes is mediated by PGE2 and adenylate cyclase activation. Toxicol In Vitro. 2015; 29(5):933-7. [DOI:10.1016/j.tiv.2015.03.022] [PMID]

www.SID.ir