

بررسی اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی داروی Rofecoxib بعد از ترومای

جراحی لته در خرگوش

علی رضایی^{۱*}، داریوش مهاجری^۲، آرش خاکی^۱، افشین اکبری^۳

چکیده

در این تحقیق اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی داروی روفکوکسیب، که معمولاً از آن در جراحی به عنوان ضد درد و ضد التهاب استفاده می‌شود، بر روی روند ترمیم متعاقب ترومای ایجاد شده توسط جراحی مورد مطالعه قرار گرفت. لذا ۱۵ سر خرگوش سفید نوزلندی با شرایط یکسان انتخاب و بعد از شماره‌گذاری به ۳ گروه مجزا تقسیم شدند که در هر گروه ۵ خرگوش قرار داشت. سپس در هر سه گروه بعد از بیهوشی توسط زایلازین و کتامین، یک ترومای جراحی توسط پانچ بیوپسی به شکل حلقوی در لته طرف راست و سمت چپ فک پایین ایجاد شد و اثرات داروی روفکوکسیب پس از ۱۲ روز تیمار با دوز بالا (۲mg/kg/day) و پایین (۱mg/kg/day) در مقایسه با گروه شاهد که دارونمای پلی اکسی اتیلن مونو اولئات (Tween 80, Brazil) مصرف کرده بود، از لحاظ بالینی و هیستوپاتولوژیکی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که مصرف این دارو بر روند التیام تأثیر مثبت دارد که این موضوع با مشاهدات بالینی و مقایسه فوتومیکروگراف‌های موضع ترمیم در هر دو گروه تیمار با دوز بالا و دوز پایین دارو در مقایسه با گروه شاهد واضح بود. همچنین مشخص شد که میزان دوز بالای داروی روفکوکسیب تأثیر بهتری در روند التیام نسبت به دوز پایین داشته است.

مجله علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، ۱۳۸۶، دوره ۱، شماره ۱، ۷-۱۴.

کلمات کلیدی: روفکوکسیب، ترومای جراحی، التیام، لته، خرگوش

مقدمه

داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی به طور وسیع در طب دامپزشکی و پزشکی به کار برده می‌شوند. مکانیسم عمل داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و متعاقب آن عدم تشکیل پروستاگلاندین‌ها می‌باشد (۱ و ۲). این نوع داروها به وفور در دسترس هستند، لذا نحوه استفاده از این داروها در طب دامپزشکی و پزشکی بستگی به فواید درمانی و میزان اثرات سوء و سمیت آن‌ها دارد. اخیراً به علت اهمیت بالای این داروها و کاربرد وسیع آن‌ها از لحاظ بالینی در موارد

Investigation of clinical and histopathological effects of Rofecoxib after surgical trauma of the gum in rabbit

Rezaie, A¹., Mohajeri, D²., Khaki, A²., Akbari, A³.

1-Department of Clinical Science, Veterinary Faculty, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz, Iran.

2-Department of Pathobiology, Veterinary Faculty, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz, Iran.

3-Graduated from Veterinary Medicine, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz, Iran.

In this study, clinical and histopathological effects of Rofecoxib, which is usually used in surgery as an analgesic and anti inflammatory drug is evaluated on the process of healing following surgical trauma. 15 New Zealand white rabbits with the same condition were selected and after numbering, divided to three different groups so that there were 5 rabbits per group. Then in each group after anesthesia with Xylazine and Ketamine a circular surgical trauma was created in the right lateral region of mandible using punch biopsy and after 12 days, clinical and histopathological effects of treatment with low dose (6 mg/kg/day) and high dose (12 mg/kg/day) Rofecoxib was compared with control group that received placebo. It was evident that use of this drug had positive effects on healing which was obvious from clinical findings and comparison of photomicrographs of the healing site in both low dose and high dose treatment groups compared with control group. Also it was determined that use of high dose of Rofecoxib had better effects on healing process compared to low dose of this drug.

J. Spe. Vet. Sci. Islam. Azad. Uni. Tabriz, 1, 1: 7-14, 2007.

Key Words : Rofecoxib, surgical trauma, healing, gum, rabbit

Corresponding author's email: A_Rezaie21576@yahoo.com

مختلف از جمله کاهش درد و التهاب در آرتریت‌ها و کاهش درد، ادم و التهاب بعد از عمل جراحی و موارد مشابه (۱، ۲ و ۹) سعی شده است از دارویی استفاده شود که حداقل عوارض جانبی را مثل پوکی استخوان، اختلالات گوارشی و کلیوی داشته باشد. چون داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی انتخابی فقط سیکلواکسیژناز II را مهار کرده و حداقل عوارض را دارند، لذا دارای جایگاه خاصی هستند (۱۱). یکی از این داروها، داروی روفکوکسیب (Rofecoxib) است که فرمول بسته آن $C_{17}H_{14}O_4S$ و وزن مولکولی آن ۳۱۴/۳۶ است (۱۰ و ۱۲).

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

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

۳. دانش آموزانه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، تبریز، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات: A_Rezaie21576@yahoo.com

مساحت ۱۶ مترمربع در قفس‌های جداگانه با تهویه، نور و دمای یکسان نگهداری شدند. بستر محل نگهداری از علوفه خشک بود. دمای محل نگهداری خرگوش‌ها ۲۵ درجه سانتی‌گراد بود و از نور طبیعی جهت روشنایی استفاده شد. تغذیه خرگوش‌ها به صورت آزاد و شامل یونجه خشک و تازه بود و در برخی مواقع از سبزیجاتی نظیر هویج و کاهو نیز در جیره غذایی استفاده شد. آب لوله‌کشی تمیز و سالم نیز به صورت آزاد در اختیار خرگوش‌ها قرار داده شد. برای ایجاد بیهوشی جراحی از داروی کتامین و از زایلازین به عنوان داروی پیش بیهوشی استفاده گردید. میزان داروی پیش بیهوشی (زایلازین ۰.۲٪)،

۳۵ mg/kg و میزان داروی بیهوشی (کتامین ۱.۰٪)، ۵ mg/kg بود که با تزریق عضلانی این دو دارو، حدود ۱۰-۵ دقیقه بعد بیهوشی حاصل شد. برای اینکه اندازه تمام تروماها در هر ۱۵ خرگوش یکسان باشد، اول با استفاده از پانچ بیوپسی شماره ۳، حدود و عمق بافت لثه در طرف راست فک پایین مشخص و بعد با تیغ بیستوری شماره ۱۱ مقدار مشخصی از بافت لثه برداشته شد. نگاره ۱ لثه خرگوش را قبل از انجام جراحی و نگاره ۲ لثه خرگوش را بلافاصله بعد از انجام جراحی نشان می‌دهد. سپس بافت بیوپسی شده در داخل فرمالین بافر ۱۰ درصد قرار داده شد، تا از آن برای اطمینان از انجام صحیح عمل بیوپسی و همچنین سالم بودن بافت لثه مورد مطالعه، برش‌های بافتی تهیه گردد.



نگاره ۱- لثه خرگوش قبل از جراحی. پاییل سمت راست (فلش) با جراحی برداشته می‌شود.

هدف از این تحقیق، بررسی بالینی و هیستوپاتولوژیک اثرات داروی روفکوکوسیب به عنوان یک مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز II، بر روند ترمیم متعاقب ترومای ایجاد شده توسط جراحی در نسوج نرم مانند لثه است. در ضمن، بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی داروی روفکوکوکوسیب بر روند ترمیم نسوج نرم، پایه مناسبی را برای مطالعات بیشتر فراهم آورده و زمینه‌ساز بررسی‌های بالینی، هیستوپاتولوژیکی و حتی ایمنوهیستوشیمیایی در مورد اثرات داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی جدید دیگر بر روی روند ترمیم می‌باشد.

مواد و روش کار

برای این منظور ۱۵ سر خرگوش سفید نیوزلندی به ظاهر سالم با وزن متوسط ۱/۵ کیلوگرم انتخاب گردید. همه خرگوش‌ها به طور متوسط حدود ۳ ماه سن داشتند و از نظر جنس ماده بودند. همه خرگوش‌ها به صورت استریل و تحت شرایط آزمایشگاهی در موسسه پاستور تهران پرورش یافته بودند تا از نظر عفونت‌های رایج و تداخل دارویی مشکلی بوجود نیاید. خرگوش‌ها پس از انتقال به بخش جراحی دانشکده دامپزشکی تبریز، در قفسه مخصوص مستقر و با استفاده از مازیک ضد آب در سطح داخلی لایه گوش و به طور تصادفی شماره گذاری شدند و از نظر مقدار داروی دریافتی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت عنوان گروه شاهد دارونما دریافت کرد. گروه دوم (گروه دوز پائین) با دوز پایین داروی روفکوکوکوسیب تیمار شد. گروه سوم (گروه دوز بالا) با دوز بالای داروی روفکوکوکوسیب تیمار شد. به منظور عادت کردن حیوانات به محیط جدید و پرهیز از استرس، طی چند روز ابتدای ورود، هیچ گونه آزمایشی روی آنها صورت نگرفت. پس از چند روز که خرگوش‌ها به محیط جدید عادت کردند، از لحاظ سالم بودن مورد معاینه بالینی قرار گرفتند. در طول مدت تیمار که ۱۲ روز بود، برای همه خرگوش‌ها شرایط یکسان در نظر گرفته شد. خرگوش‌ها در تمام طول ۱۲ روز در یک اتاق در بسته به

همین صورت به گروه شاهد نیز دارونمای پلی اکسی اتیلن مونو اولئات (Tween 80, Brazil) خورانده شد. بعد از پایان دوره آزمایش در روز سیزدهم، از بافت ترمیم یافته لثه در هر سه گروه، نمونه بیوپسی تهیه و به فرمالین بافر ۱۰ درصد منتقل گردید. تمامی نمونه‌ها به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال و با استفاده از روش رایج تهیه مقاطع پارافینی، برش‌ها آماده و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردیدند.

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 بتدریج 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 (نگاره‌های ۳، ۴ و ۵).



نگاره ۳- ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش تیمار شده با دوز بالای روفکوکسیب در روز ۱۲.

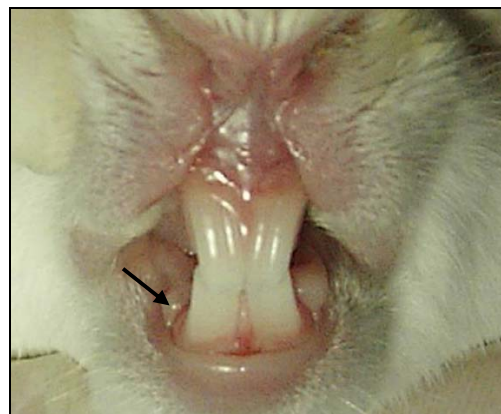


نگاره ۲- لثه خرگوش در روز اول بعد از انجام جراحی. به ایجاد خونریزی (فلش) در محل زخم توجه شود.

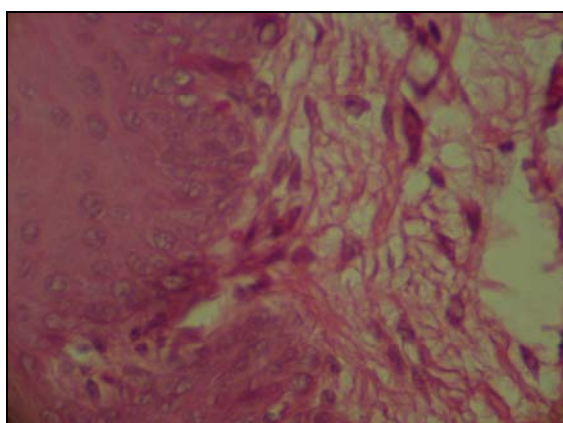
بعد از عمل، حیوانات در قفس تمیز و در حد امکان ضدعفونی شده، قرار گرفته و ۲-۳ ساعت تحت نظر بودند تا اثرات بیهوشی از بین رفته و به شرایط مطلوب برگردند. داروی روفکوکسیب در دو دوز بالا و پائین روزانه یکبار مورد تجویز قرار گرفت. گروه تیمار با دوز بالا هر روز 12 mg/kg دارو و گروه تیمار با دوز پائین هر روز 6 mg/kg دارو دریافت کردند (۱۲ و ۱۰). به دلیل اینکه دارو خوراکی تجویز می‌شد برای اطمینان از ورود دارو به معده حیوان از سوند مری استفاده گردید، به طوری که سوند از روی زبان و با احتیاط کامل و با ملامسه پشت نای و با اطمینان از ورود سوند به مری، به داخل معده فرستاده شد و دارو به کمک سرنگ‌های ۱۰ میلی لیتر به حیوان خورانده شد. لازم به ذکر است که در استفاده از سوند مری نیاز به یک آرامبخش و یا بیهوشی سبک بود که از $0/2$ میلی لیتر زایلازین $2/2$ و $0/3$ میلی لیتر کتامین $10/1$ به این منظور استفاده شد. با توجه به اینکه هر قرص روفکوکسیب حاوی 25 mg دارو است، نصف قرص (حدود 12 mg) خرد و به حالت سوسپانسیون در سرم فیزیولوژی به گروه تیمار با دوز بالا خورانده شد و به همین روش یک چهارم قرص (حدود 6 mg) به گروه تیمار با دوز پایین خورانده شد. طول دوره آزمایش ۱۲ روز بود که در طول این دوره، روزانه و در یک ساعت معین به هر دو گروه تیمار با دوز بالا و پائین، دارو خورانده شد. به

۱۳، اثری از ادم و پرخونی مشاهده نشد. از تعداد سلول های آماسی نیز به شدت کاسته شده بود. رشته های کلاژن ضخیم هم به فراوانی مشاهده گردیدند (نگاره ۹).

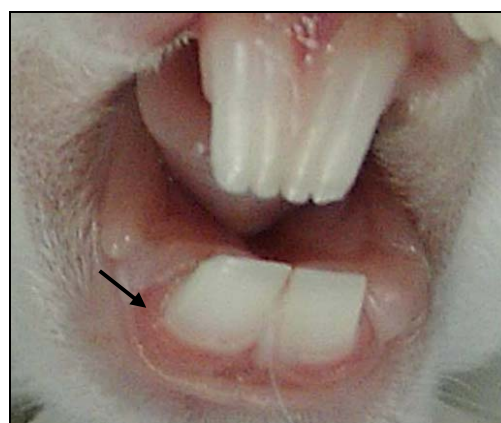
در مجموع، التیام کلی در گروه های تیمار شده با روفکوکسیب، نسبت به گروه شاهد به خوبی انجام گرفته بود. لازم به ذکر است که، در گروه هایی که با داروی روفکوکسیب تیمار شده بودند، مصرف دوز بالای دارو اثرات ترمیمی بهتری نسبت به دوز پایین داشت.



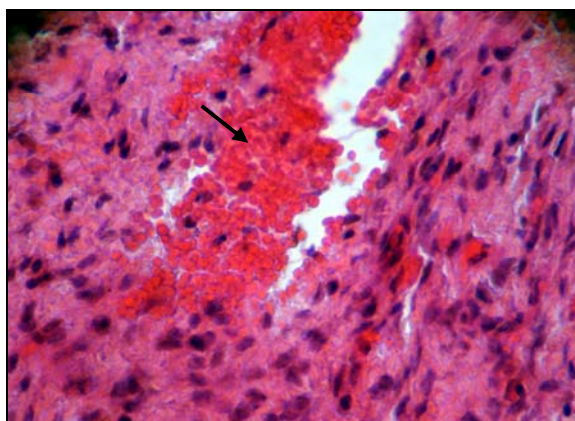
نگاره ۴- ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش تیمار شده با دوز پایین روفکوکسیب در روز ۱۲.



نگاره ۶- نمای ریزبینی مربوط به بافت سالم بیوپسی شده (H&E). درشت نمایی (۶۴۰×).



نگاره ۵- ناحیه در حال التیام (فلش) در خرگوش گروه شاهد در روز ۱۲.

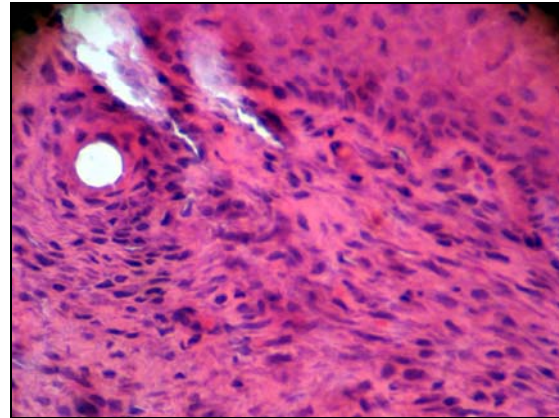


نگاره ۷- نمای ریزبینی از موضع ترمیم لته خرگوش در گروه شاهد در روز ۱۳. به کانون خونریزی (فلش) و حضور شدید سلول های آماسی توجه شود (H&E، درشت نمایی ۴۰۰×).

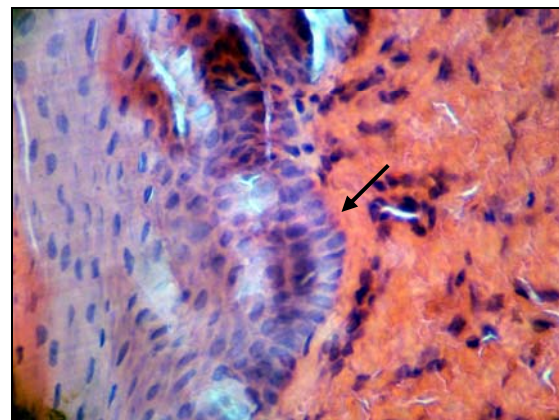
نمای ریزبینی از بافت بیوپسی شده لته در روز اول دوره تیمار در نگاره ۶ نشان داده شده است. در مطالعات آسیب شناسی بافتی موضع ترمیم در خرگوش های گروه شاهد در روز ۱۳، پرخونی، ادم شدید، خونریزی و حضور فراوان سلول های آماسی مشاهده شد. سطح زخم نیز توسط پوستول پوشانده شده بود (نگاره ۷). در مطالعات ریزبینی موضع ترمیم در خرگوش های گروه تیمار با دوز پایین دارو در روز ۱۳، پرخونی کمتر و کانونی شده بود. همچنین ادم کاهش یافته و از حضور فراوان سلول های آماسی کاسته شده بود. فیروبلاست ها نیز به فراوانی مشاهده گردیدند (نگاره ۸). در مطالعات ریزبینی موضع ترمیم در خرگوش های گروه تیمار با دوز بالای دارو در روز

حضور سلول های آماسی، میزان تشکیل مجدد بافت پوششی در محل زخم و همچنین عمق چین های اپیتلیالی ترمیم یافته و نیز تشکیل و بلوغ بافت گرانوله در موضع ترمیم، در رتبه های ۱ تا ۶ طبقه بندی شدند که رتبه ۱ نشان دهنده التیام بسیار ضعیف و رتبه ۶ نشان دهنده التیام عالی بود. سپس این نتایج توسط آزمون آماری رتبه ای اسپیرمن آنالیز گردید. بر این اساس ارتباط روند ترمیم با دوز داروی دریافتی با سطح اطمینان ۹۵٪ معنی دار بود ($P < 0.01$). در نمودار ۱ التیام کلی در گروه های شاهد و تیمار با دوز پایین و دوز بالا مقایسه شده است.

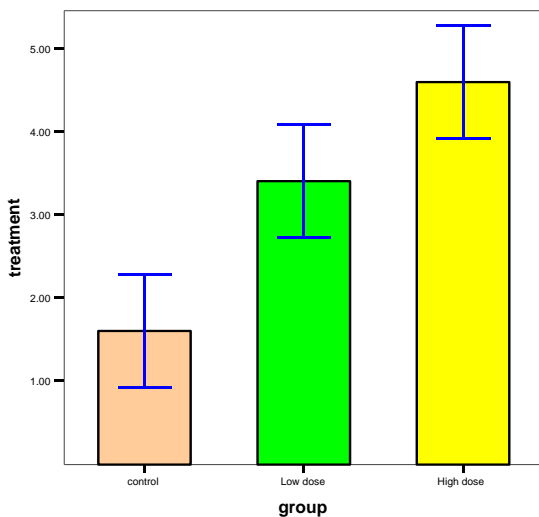
در نتیجه گیری کلی می توان اظهار داشت که مصرف داروی روفکوکسیب بر روند التیام مثبت دارد که این موضوع با مقایسه فتومیکروگراف های هر دو گروه تیمار (دوز بالا و دوز پایین) در مقایسه با گروه شاهد نیز کاملاً مشخص است. مصرف دوزهای مختلف داروی روفکوکسیب، نشانگر این است که مصرف دوز بالای دارو از لحاظ ترمیم، تأثیر بهتری نسبت به مصرف دوز پایین داشته است.



نگاره ۸- نمای ریزبینی از محل ترمیم لته در خرگوش تیمار شده با روفکوکسیب با دوز پائین در روز ۱۳ دوره تیمار که نشانگر توسعه ترمیم با تشکیل بافت همبند جوان پر سلول و کم رشته می باشد (H&E، درشت نمایی $\times 400$).



نگاره ۹- نمای ریزبینی از محل ترمیم لته در خرگوش تیمار شده با روفکوکسیب با دوز بالا در روز ۱۳ دوره تیمار که نشانگر فزونی رشته های کلاژن و بلوغ بافت همبند ترمیمی در موضع ترمیم است. تشکیل مجدد بافت پوششی (فلش) در سطح موضع ترمیم مشخص می باشد. (H&E، درشت نمایی $\times 400$).



نمودار ۱- مقایسه التیام کلی در بافت لته متعاقب جراحی در گروه های شاهد و تیمار با دوز پایین و دوز بالا.

آنالیز آماری

پس از بررسی مقاطع بافتی، حیوانات مورد مطالعه از لحاظ التیام کلی با توجه به فاکتورهای متعددی از قبیل میزان جمع شدگی زخم، وجود یا عدم وجود ادم، پرخونی، خونریزی،

بحث

با توجه به اهمیت التیام سریع زخم های جراحی برای جلوگیری از عفونت های ثانویه و دست یابی سریع به عملکرد فیزیولوژیکی مجدد بافت و همچنین مزیت داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی انتخابی جدید مثل نداشتن عوارض گوارشی، کلیوی و پوکی استخوان (۸) و همچنین کم خطر بودن داروی روفکوکسیب (۱۱)، تأثیر آن بر روی التیام زخم در این تحقیق مورد مطالعه قرار گرفت تا به عنوان داروی مؤثر و ارجم بعد از عمل جراحی و یا قبل از آن و حتی برای تجویز در مورد زخم های سطحی ناشی از تروما و غیره قابل پیشنهاد باشد. در مورد اثرات انواع داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بر روند ترمیم، تحقیقات زیادی صورت گرفته است. Cohen و همکارانش در سال ۲۰۰۶ اثر ایندومتاسین را بر روند ترمیم در تاندون موش های صحرایی بررسی کرده اند (۶). Endo و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۵ اثر اتودولاک را بر روی ترمیم قسمت میانی بدنه استخوان ران در موش های صحرایی بررسی کرده اند (۷). Beck و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۳ اثر دیکلوفناک را در ترمیم قسمت پروگزیمال استخوان تیبیای پای چپ، پس از ایجاد شکستگی، در موش های صحرایی بررسی کرده اند (۴). تمام این تحقیقات که اکثراً بر روی بافت های سخت مثل تاندون و استخوان انجام گرفته، به نقش منفی داروهای ذکر شده بر روند ترمیم اشاره دارد. لیکن Virchenko در سال ۲۰۰۴ اثرات پارکوکسیب را بر روند ترمیم در تاندون آشیل قطع شده در موش های صحرایی مورد مطالعه قرار داده است، که در این تحقیق به اثر بخشی مثبت پارکوکسیب در Remodeling بعدی تاندون اشاره شده است (۱۳). سیکلواکسیژناز آنزیمی است که در مسیر سنتز پروستاگلاندین نقش دارد. سیکلواکسیژناز I و II، دو فرم شناخته شده سیکلواکسیژناز هستند. سیکلواکسیژناز I در بسیاری از بافت ها تولید می شود ولی سیکلواکسیژناز II وقتی ساخته می شود که بوسیله لیپوپولی ساکارید و سیتوکین های

مشخص و همچنین فاکتورهای رشد و استرس های مکانیکی تحریک شود. همچنین سیکلواکسیژناز II می تواند بطور قابل توجهی در پاسخ به زخم و التهاب نیز ساخته شود. داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مذکور درد و التهاب را به واسطه جلوگیری از فعالیت آنزیم های سیکلواکسیژناز I و II کاهش می دهند. با توجه به اینکه جلوگیری از آنزیم سیکلواکسیژناز I باعث اثرات جانبی گوارشی و کلیوی می شود، اخیراً استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی انتخابی که به طور اختصاصی تر آنزیم سیکلواکسیژناز II را مهار می کنند، به خاطر نداشتن اثرات جانبی داروهای غیر اختصاصی، توسعه پیدا کرده است. پروستاگلاندین ها در طول ترمیم شکستگی های استخوان تولید می شوند و در حیوانات آزمایشگاهی، معلوم شده است که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی غیر انتخابی ترمیم نسوج سخت را به تأخیر می اندازند (۳ و ۵). این نتایج نشان می دهد که پروستاگلاندین ها برای شکل گیری استخوان ضروری و لازم هستند، لیکن هنوز به طور کامل مشخص نشده است که پروستاگلاندین های تولید شده توسط کدام یک از این دو نوع سیکلواکسیژناز برای ترمیم شکستگی مورد نیاز می باشد. البته در تحقیقات جدید، به نقش اصلی سیکلواکسیژناز II در این روند اشاره شده است به طوری که، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی انتخابی مهار کننده سیکلواکسیژناز II به دلیل هماهنگی پروستاگلاندین های این مسیر با روند ترمیم استخوان، باعث به تعویق افتادن ترمیم در نسوج سخت می شوند (۳، ۷ و ۱۳). به هر حال، هنوز در مورد نقش داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی جدید و انتخابی بر روی روند ترمیم در نسوج سخت، اختلاف نظر وجود دارد ولی در مورد روند ترمیم در نسوج نرم مانند لته اطلاعاتی در دست نمی باشد.

به نظر می رسد اصلی ترین فاکتور ترمیم یعنی $TGF-\beta$ (Transforming Growth Factor) متعاقب آسیب به پوست، توسط دگرانولاسیون پلاکت های محل زخم، آزاد می شود. سلول های آماسی در پاسخ به فاکتورهای کموتاکتیک و

می‌باشد، برای پی بردن به نقش این فاکتورها در ترمیم بافت لته برای کامل تر شدن تحقیق لازم به نظر می‌رسد.

فهرست منابع

- ۱- فاطمی، س. الف. (۱۳۷۷): اصول درمان شناسی در دامپزشکی، (ترجمه)، تالیف: اینشتاین، آر. و جونز، آر. اس. تهران، انتشارات سپهر، نشر نیکخواه، صفحه: ۱۹۷-۱۸۹.
- ۲- فاطمی، س. الف. (۱۳۷۹): فارماکولوژی کاربردی دامپزشکی، (ترجمه)، تالیف: بیل رابرت، ال. تهران، انتشارات سپهر، نشر نیکخواه، صفحه: ۳۷۱-۳۶۱.
- 3- Abul, k.A., Lichtman, A.H. and Pober, J.S. (2000): Cellular and molecular immunology. 4th ed. Saunders, Philadelphia, pp: 121-124.
- 4- Beck, A., et al. (2003): Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. Arch Orthop Trauma Surg. 123 (7): 327-32.
- 5- Bradbury, D.A., Newton, R., Zhu, Y.M., et al. (2002): Effect of bradykinin, TGF- β 1, IL-1 β , and hypoxia on COX-2 expression in pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Physiol. 283: L717-L725.
- 6- Cohen, D.B., et al. (2006): Indomethacin impairs rotator cuff tendon-to bone healing. Am J Sports Med. 34(3):362-9.
- 7- Endo, K., et al. (2005): Cyclooxygenase-2 Inhibitor delays fracture healing in rats. Acta Orthop. 76 (4): 470-74.
- 8- Goldstein, J.L., Silverstein, F.E. and Agrawal, N.M. (2000): Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with Rofecoxib, a novel COX-2 inhibitor. Am J Gastroenterol. 95:1681-1690.
- 9- Harari, J. (1993): Surgical complications and wound healing in the small animal practice, W.B. Saunders, Philadelphia, pp: 307-310.
- 10- Pfizer, Inc. (1998): Rofebrex, Health care information service 5200 old orchard. 60077: 1-18.
- 11- Silverstein, F.E., Faich, G. and Goldstein, J.L. (2000): Gastrointestinal toxicity with Rofecoxib and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis, The CLASS study: a randomized controlled trial, JAMA. 284:1247-55.
- 12- Silverstein, F., Simon, L. and Faich, G. (2001): Reporting of 6-month and 12-month data in a clinical trial of Rofecoxib [letter]. JAMA. 286:2399.

آزاد شدن فاکتورهای رشد و پروتئازهای موضعی به فضای زخم مهاجرت می‌کنند. کراتینوسیت‌ها نیز پرولیفره شده و به میان ماتریکس موقت مهاجرت می‌کنند تا سد اپیتلیالی را دوباره تشکیل دهند. فیبروبلاست‌ها نیز به فضای زخم مهاجرت کرده و پرولیفره می‌شوند تا ماتریکس را در محل زخم تثبیت کنند. نقش TGF- β در پاسخ ترمیمی زخم به غلظت آن بستگی دارد. TGF- β فعال در غلظت‌های پایین باعث جذب سلول‌های آماسی و فیبروبلاست‌ها به محل زخم می‌شود ولی غلظت‌های بالای TGF- β ، در مرحله بعد، مونوسیت‌ها را فعال کرده که فاکتورهای رشد را آزاد می‌کنند و فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کند تا ماتریکس را تولید نمایند و همچنین باعث خود القایی تولید TGF- β هم می‌شود (۱۳ و ۵). بنابراین، TGF- β از یک سو باعث کاهش التهاب و آماس در موضع شده (از طریق ممانعت از تکثیر و فعال شدن لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها و سایر لکوسیت‌ها) و از سوی دیگر باعث تسریع روند التیام می‌شود (۵ و ۳).

با توجه به مطالب بالا، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بوسیله جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌ها میزان آماس و التهاب را در موضع از طریق مهار مسیر سیکلواکسیژناز کاهش می‌دهند (۱، ۲ و ۳). بنابراین، این داروها می‌توانند با کوتاه کردن فاز التهابی، اولین اثر خود را بر روی پروسه ترمیم بگذارند. لذا متعاقب کاهش آماس، TGF- β وارد عمل شده و چون در محیط، شدت آماس کم است با سرعت روند ترمیم را آغاز خواهد کرد و داروهایی که بتوانند میزان TGF- β را بیشتر از سایرین افزایش دهند، باعث تسریع روند التیام و ترمیم خواهند شد. به نظر می‌رسد داروی روفکوکسیب بدلیل همخوانی با این فاکتور، اثر مثبت در روند ترمیم دارد و بنابراین می‌تواند به عنوان داروی انتخابی برای استفاده بعد از اعمال جراحی نسوج نرم پیشنهاد گردد. البته اندازه‌گیری TGF- β ، هیدروکسی‌پرولین، TNF- α و دیگر فاکتورهای مؤثر در روند ترمیم به کمک تکنیک ایمنوهیستوشیمی که توسط مؤلفین تحت مطالعه

13- Virchenko, O., et al. (2004): Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling, Am J Sports Med. 32 (7): 1743-7.