

بررسی اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی داروی Celecoxib بعد از

ترومای جراحی لته در خرگوش

دکتر علی رضایی^۱، دکتر آرش خاکی^۲، بابک مهدوی^{۳*}

چکیده

در این تحقیق اثرات بالینی و هیستوپاتولوژیکی داروی سلکوکسیب که معمولاً به عنوان ضد درد و التهاب بعد از انجام جراحی استفاده می‌شود بر روی روند ترمیم ترومای ایجاد شده توسط جراحی مورد مطالعه قرار گرفت. لذا ۱۵ سر خرگوش نژاد سفید نیوزلندی با شرایط یکسان انتخاب شد و بعد از شماره‌گذاری به ۳ گروه مجزا تقسیم شد 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 فک پایین طرف راست و سمت چپ ایجاد شده و اثرات دارو پس از ۱۲ روز مصرف در دوز بالا (۳۰ mg/kg/day) و پایین (۱۰ mg/kg/day) در مقایسه با گروه شاهد که دارو نما مصرف کرده بودند، از لحاظ بالینی و هیستوپاتولوژیکی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که مصرف این دارو روی روند التیام تأثیر مثبت داشته است که این موضوع با مشاهدات بالینی و مقایسه فتومیکروگرافهای هر دو گروه مصرف کننده دوز بالا و دوز پایین دارو در مقایسه با گروه شاهد واضح بود. همچنین مشخص شد که میزان دوز بالای داروی سلکوکسیب تأثیر بهتری در ترمیم نسبت به دوز پایین داشته است.

واژگان کلیدی: سلکوکسیب، سیکلواکسیژناز I و II، تروما، التیام

مقدمه

داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی سالهاست که در طب دامپزشکی و پزشکی به کار برده می‌شود. مکانیسم عمل داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و در نتیجه آن عدم تشکیل پروستاگلاندینها می‌باشد (۱ و ۲). این نوع داروها به وفور در بازار یافت می‌شود لذا نحوه استفاده از این داروها در طب دامپزشکی و پزشکی بستگی به فواید درمانی و میزان اثرات سوء و سمیت آنها در نتیجه مهار آنزیم سیکلواکسیژناز I و II و تشکیل پروستاگلاندین دارد و اخیراً اخیراً به علت اهمیت

Clinical and Histopathological effects of Celecoxib after surgical gum trauma in rabbit

Rezaie, A¹., Khaki, A²., Mahdavi, B³.

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

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

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

15 Newzealand white rabbits divided in two experimental and one control groups (n=5). After anaesthesia with xylazine and Ketamine in each group, a surgical trauma was created in the right lateral region of mandible by biopsy punch and then, after 12 days, clinical and histo-pathological effects of drug evaluated in low dose (group 1) (15mg/kg/day) and high dose (group 2) (30mg/kg/day) compared with control group that received placebo. It is concluded that use of the drug had positive effects on healing by clinical and histo pathologic findings in both two experimental groups. It seems that higher dose of celecoxib has better effects on healing process after surgical trauma.

Key Words: Celecoxib, Cyclooxygenase I and II, Trauma, Healing

این داروها و کاربرد وسیع آنها از لحاظ بالینی در موارد مختلف از جمله جهت کاهش درد و التهاب در آرتریتها و کاهش درد و ادم و التهاب بعد از عمل جراحی و غیره (۱، ۲) و (۹) سعی شده است دارویی استفاده شود که حداقل عوارض جانبی را مثل پوکی استخوان، اختلالات گوارشی و سایر ناراحتی‌ها را داشته باشد و به همین علت است که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی انتخابی جایگاه

۱- گروه علوم بالینی، بخش جراحی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه پاتوبیولوژی، بخش آسیب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

۳- دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

گذاری انجام شد. خرگوشها از نظر مقدار داروی دریافتی به سه گروه تقسیم شدند.

گروه اول تحت عنوان گروه شاهد یا کنترل دارونما دریافت کردند.

گروه دوم گروه دوز پائین که دوز پایین داروی مورد نظر را دریافت کردند.

گروه سوم گروه دوز بالا که دوز بالای داروی مورد نظر را دریافت کردند.

به منظور عادت کردن حیوانات به محیط جدید و پرهیز از استرس طی چند روز ابتدای ورود، هیچگونه آزمایشی روی آنها صورت نگرفت پس از چند روز که حیوانات به محیط جدید عادت کردند، مورد معاینه بالینی قرار گرفتند و همگی آنها به ظاهر طبیعی بودند. در مورد نحوه نگهداری خرگوشها در طول مدت درمان که ۱۲ روز بود سعی بر این بوده که برای همه ۱۵ خرگوش شرایط یکسان اعمال شود. همه خرگوشها در تمام طول ۱۲ روز در یک اتاق در بسته به مساحت ۱۶ مترمربع در قفسه‌های جداگانه با تهویه، نور و دمای یکسان نگهداری شدند. بستر محل نگهداری را علفه خشک تشکیل می‌داد. درجه حرارت محل نگهداری خرگوشها ۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی یکسان و از روشنایی مصنوعی استفاده نشد. تغذیه خرگوشها به صورت آزاد و با استفاده از یونجه خشک و تازه صورت گرفت و در پاره‌ای مواقع از سبزیجاتی نظیر هویج و کاهو نیز در جیره غذایی استفاده می‌شد. آب لوله‌کشی تمیز و سالم نیز به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داده می‌شد. برای انجام عمل و ایجاد ترومای جراحی در ناحیه لته نیاز به بیهوشی عمومی تحت شرایط بی‌دردی، عدم هوشیاری و شلی عضلانی بود. برای ایجاد بیهوشی جراحی از داروی کتامین و نیز از داروی رامپون بعنوان داروی پیش بیهوشی استفاده گردید. چون میزان تزریق این دو دارو به مقدار کم بود برای دقت کافی در کار تزریق از سرنگ‌های انسولینی بهره گرفته شد. نحوه تزریق داروی بیهوشی عضلانی و از

خاصی پیدا کرده‌اند، چون فقط سیکلواکسیژناز II را مهار کرده و دارای حداقل عوارض می‌باشند (۱۱). یکی از این داروها داروی Celecoxib است که فرمول بسته آن $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ می‌باشد و وزن مولکولی آن ۳۸۱/۳۸ است (۱۰ و ۱۲). هدف از این تحقیق، بررسی بالینی و هیستوپاتولوژیک اثرات داروی Celecoxib، که از مهار کننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز II می‌باشد، روی روند ترمیم ترومای ایجاد شده در نسوج نرم لته است و بررسی این موضوع که آیا مصرف داروی مزبور بعد از جراحی موجب کاهش درد و تورم و التهاب و تأخیر یا تسریع در روند ترمیم زخم جراحی می‌شود یا خیر. در ضمن بررسی اثرات هیستوپاتولوژیکی داروی Celecoxib بر روی روند ترمیم نسوج نرم، زمینه مناسبی برای مطالعات بیشتر و بررسی‌های بالینی، هیستوپاتولوژیکی و حتی ایمنوهایستوشیمیایی در مورد اثرات داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی جدید دیگر بر روی روند ترمیم فراهم می‌سازد.

مواد و روش کار

برای انجام این تحقیق از حیوان آزمایشگاهی خرگوش برای بررسی اثرات دارویی استفاده گردید. برای این منظور ۱۵ سر خرگوش سفید نژاد نیوزلندی ماده به ظاهر سالم با وزن متوسط ۱/۵ کیلوگرم انتخاب شد. سن متوسط این خرگوشها حدود ۳ ماه بود. نکته قابل ذکر اینکه همه خرگوشها به صورت استریل و تحت شرایط آزمایشگاهی در انستیتو پاستور تهران پرورش یافته بودند تا از نظر عفونت‌های رایج و تداخل دارویی و غیره مشکلی ایجاد نکنند. پس از انتقال خرگوشها به بخش جراحی دانشکده دامپزشکی تبریز و قرار دادن آنها در قفسه‌های مخصوص نگهداری خرگوش، با استفاده از مازیک ضد آب، در سطح داخلی لاله گوشهر یک از خرگوشها به طور تصادفی شماره

شرایط مطلوب برگردند که این برگشت به حال اول ۳-۲ ساعت طول می کشید. داروی سلکوکسیب در دو دوز بالا و پائین مورد تجویز قرار گرفت گروه دوز بالا هر روز ۳۰ mg/kg دارو و دوز پائین هر روز ۱۵ mg/kg دارو دریافت می کردند (۱۲ و ۱۰). به دلیل اینکه دارو خوراکی تجویز می شد برای اطمینان از ورود دارو به معده حیوان از سوند مری استفاده گردید، و 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 شده و به کمک سرنگ های ۱۰ cc دارو به حیوان خوراندند. لازم به ذکر است که برای زدن سوند مری به حیوان نیاز به یک آرام بخش و یا بیهوشی سبک بود که از ۰/۲ cc رامپون (۲٪) و ۰/۳ cc کتامین (۱۰٪) استفاده شد. با توجه به اینکه هر کپسول سلکوکسیب، حاوی ۱۰۰ mg دارو بود، محتویات کپسول را در ۲۰ cc آب مقطر حل نموده و ۹ cc از این محلول به گروه دوز بالا و ۴/۵ cc به گروه دوز پائین خوراندند می شد. طول دوره آزمایش ۱۲ روز بود که در طول این دوره در یک ساعت معین و مشخص هر روز به هر دو گروه دوز بالا و پائین دارو خوراندند می شد و به گروه شاهد هم دارو نمانخوراندند می شد. بعد از پایان دوره آزمایش در روز سیزدهم از بافت ترمیم یافته لته از هر سه گروه، نمونه بیوپسی تهیه و در فرمالین ۱۰ درصد نگهداری شد. تمامی نمونه ها به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال و با استفاده از روش رایج تهیه برشهای پارافینی، نمونه ها آماده و با روش H&E رنگ آمیزی گردیدند.

نتایج

در مشاهدات بالینی ناحیه جراحی شده تا روز ۵ از لحاظ ماکروسکوپیکی و بالینی تفاوت چندانی بین خرگوشهای گروه شاهد و گروه های دارویی مشاهده نشد. از روز ۵ تفاوت های بالینی از لحاظ ترمیمی بین خرگوشهای گروه شاهد و گروه های دارویی مشاهده شد و رفته رفته

اندام حرکتی خلفی حیوان بود میزان دوز داروی پیش بی هوشی رامپون (۲٪)، ۵ mg/kg بوده و میزان دوز داروی کتامین (۱۰٪) برای بیهوشی جراحی عمیق ۳۰ mg/kg بود که با تزریق این دو دارو حیوان حدود ۱۰-۵ دقیقه بعد بیهوش شده و آماده انجام عمل جراحی بود. به منظور اینکه اندازه تمام تروماها در هر ۱۵ خرگوش یکسان باشد برای ایجاد ترومای جراحی از ست بیوپسی کاملاً استریل استفاده گردید و از پانچ بیوپسی یکسان به قطر ۳ میلی متر برای انجام بیوپسی روی لته هر ۱۵ خرگوش استفاده گردید. نگاره ۱ لته خرگوش قبل از انجام جراحی و نگاره ۲ لته خرگوش بلافاصله بعد از انجام جراحی را نشان می دهد.



نگاره ۱: لته خرگوش قبل از جراحی به پایلهای لته دقت شود که پاییل سمت راست در اثر جراحی برداشته می شود (پیکان)

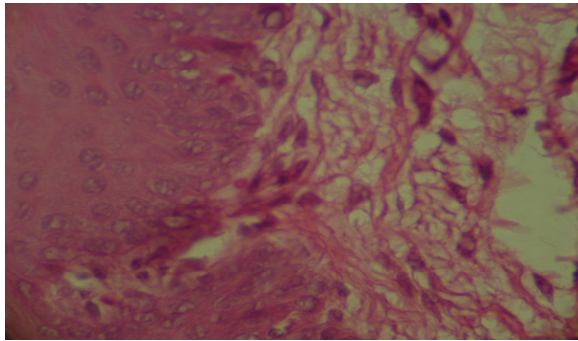


نگاره ۲: لته خرگوش بعد از انجام جراحی (خونریزی) در روز اول (پیکان)

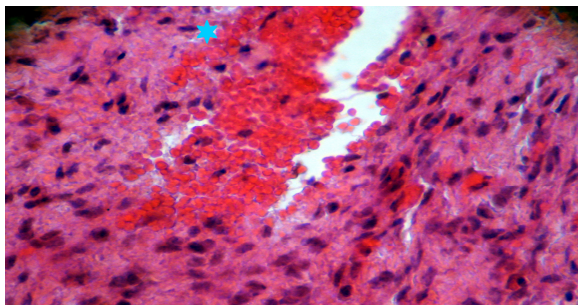
سپس بافت بیوپسی شده داخل فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. بعد از عمل و پانچ بیوپسی اولین دوز دارو به دو گروه دوز بالا و دوز پائین خوراندند شد و به گروه شاهد هم به همان اندازه دارونما در شرایط مشابه خوراندند شد و حیوانات در قفس تمیز و حد امکان ضد عفونی شده قرار گرفتند و تحت نظر بودند تا اثرات بیهوشی از بین رفته و به

یافته‌های هیستوپاتولوژیک:

در خرگوش‌های گروه شاهد در روز ۱۳، پرخونی و ادم شدید و حضور زیاد سلولهای آماسی دیده می‌شد. چین‌های اپیتلیال ترمیم یافته عمق کمی داشته و هیچگونه سلولهای کلاژنی در مقطع دیده نمی‌شد. تصویر ۶ بافت سالم بیوپسی شده در روز اول را (با بزرگنمایی $\times 640$) نشان می‌دهد. تصویر ۷ نشان دهنده ناحیه التیام یافته در روز ۱۳ (با بزرگنمایی $\times 640$) است که پرخونی شدید و حضور سلولهای آماسی (ماکروفاژ و ...) دیده می‌شود.



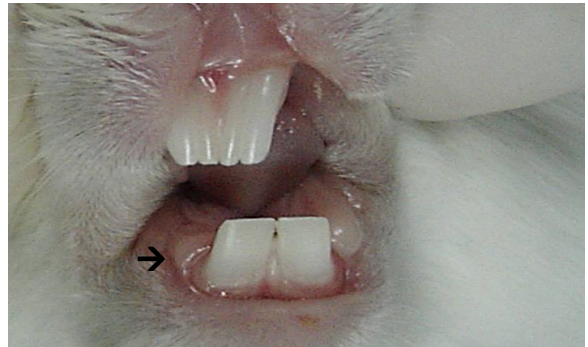
نگاره ۶: فتو میکروگراف مربوط به بافت سالم بیوپسی شده در روز اول با بزرگنمایی $(\times 640)$ (H&E)



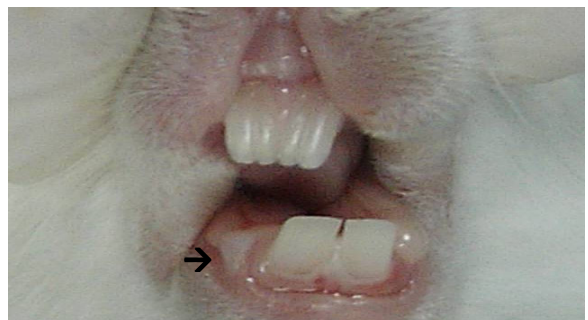
نگاره ۷: فتو میکروگراف مربوط به گروه شاهد با بزرگنمایی $(\times 640)$ (H&E) به پرخونی شدید و سلولهای آماسی (ماکروفاژ و ...) توجه شود. (ستاره *)

در خرگوش‌های گروه دریافت کننده دوز پایین دارو در روز ۱۳، در ناحیه مزانشیال پرخونی‌ها کمتر و کانونی شده و همچنین ادم و حضور انبوه سلولهای آماسی جای خود را به حضور کثیر فیبروبلاستها داده است. همچنین چینهای ناحیه اپیتلیال بیشتر شده و دارای عمق بیشتری شده بودند.

اختلافات چشمگیر شده و در روز ۱۳ که روز نمونه‌گیری بافتی بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه شاهد در مقایسه با گروه‌های دارویی دیده می‌شد به طوری که گروه‌های دارویی ترمیم بهتری را در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دادند و همچنین خرگوش‌های طبقه‌بندی شده در گروه دوز بالا، روند ترمیم بهتری را در مقایسه با گروه دوز پایین از خود نشان دادند، که این امر با توجه به روند ترمیم و شکل‌گیری مجدد پاپیلهای لثه برداشته شده در مقایسه با طرف مقابل جراحی نشده لثه واضح بود (نگاره ۳، ۴ و ۵).



نگاره ۳: ناحیه در حال التیام در خرگوش دریافت کننده سلوکسیب با دوز بالا در روز ۱۲



نگاره ۴: ناحیه در حال التیام در خرگوش دریافت کننده سلوکسیب با دوز پایین در روز ۱۲



نگاره ۵: ناحیه در حال التیام در خرگوش گروه شاهد که دارویی دریافت نکرده است در روز ۱۲

مصرف این دارو با دوز پایین دارای اثرات کمتری بر روند ترمیم بوده است و میزان حضور سلول‌های آماسی و پرخونی در ناحیه التیام یافته بیشتر بوده که این امر نشاندهنده این است که این دارو با دوز پایین بر روند التیام و توقف التهاب کمتر مؤثر است، با اینکه نسبت به گروه شاهد بهتر است.

آنالیز آماری:

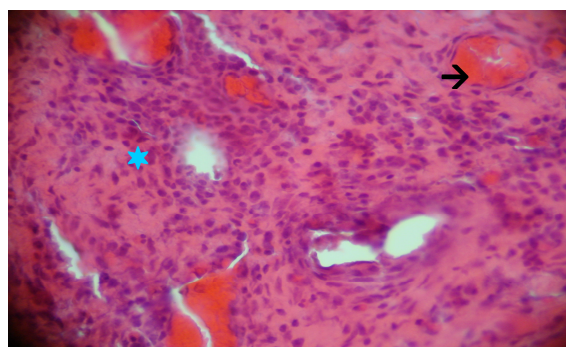
پس از بررسی لامها، ۱۵ سر خرگوش مورد مطالعه از لحاظ روند ترمیم با توجه به فاکتورهای متعددی از قبیل وجود یا عدم وجود ادم، پرخونی و یا کانونی شدن خونریزی‌ها، حضور سلولهای آماسی و یا جایگزینی توسط فیبروبلاستها در ناحیه در حال ترمیم، همچنین عمق چینهای اپیتلیالی ترمیم یافته و نیز وجود و یا عدم وجود سلولهای کلاژن در ناحیه زیر اپیتلیال، توسط متخصص پاتولوژی در رتبه‌های ۱ تا ۶ طبقه بندی شدند که رتبه ۱ نشان دهنده روند ترمیم بسیار ضعیف و رتبه ۶ نشان دهنده روند ترمیم عالی بود. سپس این نتایج توسط آزمون آماری رتبه‌ای اسپیرمن آنالیز گشته و معلوم گردید که روند ترمیم با مقدار دوز داروی دریافتی بر اساس این آزمون و با سطح اطمینان ۹۵٪ معنی دار می‌باشد ($p < 0/01$).

میانگین میزان ترمیم در بافت لته مربوط به گروه‌ها کنترل، دوز پایین و دوز بالا به ترتیب برابر $0/48 \pm 1/6$ ، $3/04 \pm 4/8$ و $4/06 \pm 4/8$ برآورده شده است.

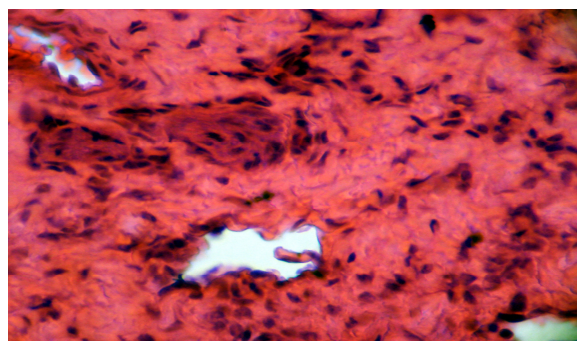
در نتیجه‌گیری کلی می‌توان اظهار داشت که مصرف داروی سلکوکسیب بر روند التیام تأثیر مثبت داشته که این موضوع با مقایسه فتومیکروگرافهای هر دو گروه دارویی (دوز بالا و پایین) در مقایسه با گروه شاهد ملموس است. اما در مقایسه مصرف دوزهای مختلف، مصرف دوز بالای سلکوکسیب تأثیر بهتری نسبت به مصرف دوز پایین داشته است.

تصویر ۸ نشان دهنده خونریزی‌های کانونی شده و حضور سلولهای آماسی در ناحیه است.

در خرگوشهای گروه دریافت کننده دوز بالا در روز ۱۳، هیچ پرخونی دیده نمی‌شد. حضور بسیار زیاد و شدید فیبروبلاستها دیده شده و سلولهای آماسی بسیار کمتر شده بودند. در ناحیه اپیتلیال تشکیل لایه‌های جدید و چینهای عمیق قابل مشاهده بود. تصویر ۹، افزایش کلاژن‌سازی در ناحیه مزانشیال را نشان می‌دهد.



نگاره ۸: فتو میکروگراف مربوط به گروه دریافت کننده سلکوکسیب با دوز پایین با بزرگنمایی (H&E) (x640) به حضور سلولهای ماکروفاژ (که با * با پرخونی عروق (که با فلش مشخص شده) توجه شود.



نگاره ۹: فتو میکروگراف مربوط به گروه دریافت کننده سلکوکسیب با دوز بالا با بزرگنمایی (H&E) (x640) به افزایش کلاژن‌سازی در ناحیه مزانشیال توجه شود.

در مشاهده نتایج هیستوپاتولوژیکی مربوط به گروه دریافت کننده داروی سلکوکسیب می‌توان استنباط کرد که روند ترمیمی نسبت به گروه شاهد به خوبی انجام گرفته است.

در گروه‌هایی که داروی سلکوکسیب استفاده کرده بودند، مصرف دوز بالای این دارو دارای اثرات ترمیمی بهتری بوده که با توجه به ایجاد لایه‌های جدید ناحیه اپیتلیال و روند کلاژن‌سازی در ناحیه مزانشیال قابل مشاهده است. اما

بحث

با توجه به اهمیت التیام سریع زخمهای جراحی برای جلوگیری از عفونتهای ثانویه و بدست آوردن عملکرد فیزیولوژیک سریع بافت، در این تحقیق ما بر آن شدیم تا به علت داشتن مزایای بسیار داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی جدید انتخابی مثل نداشتن عوارض گوارشی و کلیوی، پوکی استخوان و غیره (۸) و همچنین کم خطر بودن داروی سلوکسیب (۱۱)، تأثیر آن را روی التیام مورد مطالعه قرار دهیم تا به عنوان داروی مؤثر و ارجح بعد از عمل جراحی و یا استفاده از آنها قبل از عمل جراحی و حتی برای تجویز در مورد زخمهای 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 از جمله:

Cohen و همکارانش در سال ۲۰۰۶ اثر ایندومتاسین را بر روی روند ترمیم در تاندون رت‌ها بررسی کرده‌اند (۶).

Endo و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۵ اثر اتودولاک را بر روی ترمیم قسمت میانی بدنه استخوان ران در رت‌ها بررسی کرده‌اند (۷).

Beck و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۳ اثر دیکلوفناک و ترامادول را بر روی ترمیم قسمت میانی پروگزیمال تیبیای پای چپ در رت‌ها بررسی کرده‌اند (۴). تمام این تحقیقات که اکثراً بر روی بافتهای سخت مثل تاندون و استخوان انجام گرفته به نقش منفی داروهای ذکر شده بر روند ترمیم اشاره دارد. Virchenko و همکارانش 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 (۱۳).

سیکلوآکسیژناز آنزیمی است که در مسیر سنتز پروستاگلاندین نقش دارد. سیکلوآکسیژناز I و II، دو فرم

شناخته شده سیکلوآکسیژناز هستند. سیکلوآکسیژناز I در بسیاری بافتها تولید می‌شود ولی سیکلوآکسیژناز II وقتی ساخته می‌شود که بوسیله لیپوپلی ساکارید 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 فعالیتهای سیکلوآکسیژناز I و II کاهش می‌دهند. هرچند جلوگیری از آنزیم سیکلوآکسیژناز I باعث اثرات جانبی گوارشی و کلیوی می‌شود، اخیراً استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی انتخابی که به طور اختصاصی تر آنزیم سیکلوآکسیژناز II را مهار می‌کنند، به خاطر نداشتن اثرات جانبی مرتبط با داروهای غیر اختصاصی، توسعه پیدا کرده است. 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 و ۵). که این نتایج پیشنهاد کننده این مطلب است که پروستاگلاندینها برای شکل‌گیری استخوان ضروری و لازم‌اند، که 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 (۳، ۷ و ۱۳). در هر حال، هنوز بر روی نقش داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی جدید و انتخابی بر روی روند ترمیم در نسوج سخت اختلاف نظر وجود دارد ولی در مورد روند

به نظر می‌رسد داروی سلکوکسیب با همخوانی داشتن با این فاکتور باعث اثر مثبت روی روند ترمیم شده است، لذا می‌تواند به عنوان داروی انتخابی برای استفاده بعد از اعمال جراحی نسوج نرم پیشنهاد گردد، چون هم اثرات سوء ضد التهابی غیر استروئیدی قدیمی را نداشته و هم بر روی ترمیم، مؤثر است.

البته اندازه‌گیری $TGF-\beta$ ، هیدروکسی پرولین، $TNF-\alpha$ و دیگر فاکتورهای مؤثر در روند ترمیم به کمک تکنیک ایمنو هیستوشیمی برای پی بردن به نقش این فاکتورها در ترمیم بافت لته است.

فهرست منابع

- ۱- فاطمی، س. الف. (۱۳۷۹) ترجمه فارماکولوژی کاربردی دامپزشکی، نوشته بیل، رابرت، ال. صفحات ۳۷۱-۳۶۱
- ۲- فاطمی، س. الف. (۱۳۷۷) ترجمه اصول درمان شناسی در دامپزشکی، نوشته اینشتاین، آر، و جونز، آر، اس. صفحات ۱۹۷-۱۸۹.

- 3- Abul, k, A., Lichtman, A.H., and Pober, J.S. (2000) "Cellular and molecular immunology", 4th ed.
- 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, $TGF-\beta 1$, $IL-1\beta$, 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

ترمیم در نسوج نرم مانند لته و سایر نسوج اطلاعاتی در دست نمی‌باشد. به نظر می‌رسد اصلی‌ترین فاکتور ترمیم یعنی $TGF-\beta$ (Transforming growth factor) متعاقب آسیب به پوست، توسط دگرانولاسیون پلاکتهای محل زخم، آزاد می‌شود. سلولهای آماسی در پاسخ به فاکتورهای کموتاکتیک و 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 $TGF-\beta$ در پاسخ ترمیمی زخم به غلظت آن بستگی دارد. $TGF-\beta$ فعال در غلظتهای پایین باعث جذب کردن سلولهای آماسی و التهابی و فیبروبلاستها به محل زخم می‌شود. ولی غلظتهای بالای $TGF-\beta$ ، بعداً، مونوسیتها را فعال کرده که فاکتورهای رشد را آزاد می‌کنند و فیبروبلاستها را تحریک می‌کند تا ماتریکس را تولید کنند و نیز باعث خود القایی تولید $TGF-\beta$ هم می‌شود (۱۳و۵). پس $TGF-\beta$ به دو طریق به روند ترمیم کمک می‌کند. چون اولاً باعث می‌شود تا التهاب و آماس در موضع کم شود (از طریق ممانعت از تکثیر و فعال شدن لئوسیتها و ماکروفاژها و سایر لکوسیتها) (۳) ثانیاً باعث سرعت بخشیدن بر روند التیام طبق مکانیسم مذکور می‌شود (۳و۵). با توجه به مطالب بالا داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بوسیله جلوگیری از سنتز پروستاگلاندینها میزان آماس و التهاب را در منطقه از طریق مهار مسیر سیکلواکسیژناز کاهش می‌دهند (۱، ۲ و ۳) پس این دارو اولین اثر خود را می‌تواند با کوتاه کردن فاز التهابی بر روی پروسه ترمیم بگذارد لذا متعاقب کاهش آماس $TGF-\beta$ وارد عمل شده و چون در محیط آماس کم است با سرعت روند ترمیم را آغاز خواهد کرد و داروهایی که بتوانند میزان $TGF-\beta$ را بیشتر از سایرین افزایش دهند، باعث تسریع روند التیام و ترمیم خواهند شد.

gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, 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 Co., Philadelphia, pp. 307-310.

10- Pfizer, Inc. (1998) Celebrex, Healthcare Information service 5200 old orchard rd 60077 : 1-18.

11- Silverstein, F.E. Faich, G., and Goldstein, J.L. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib 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 celecoxib [letter]. *JAMA.*, 286:2399.

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