

## ارزیابی هیستومتری و هیستوپاتولوژی تأثیر داروی سرترالین بعد از ترومای جراحی پوست در موش صحرایی

سیامک ریحانی راد<sup>۱\*</sup>، داریوش مهاجری<sup>۲</sup>، غفور موسوی<sup>۳</sup>، جواد محمودی<sup>۴</sup>، علی رضایی<sup>۳</sup>، سعید یزدجی<sup>۱</sup>

۱. دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرنده، مرنده، ایران

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

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

۴. گروه فارماکولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول مکاتبات: rad.pharma@gmail.com

(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۳۰، پذیرش نهایی: ۸۸/۱۰/۱۴)

### چکیده

داروهای گروه مهارکننده بازجذب سروتونین (SSRIs) به منظور درمان اختلالات رفتاری از جمله اضطراب و افسردگی تجویز می‌شوند. این داروها می‌توانند از گسترش التهاب جلوگیری کرده و باعث تولید اینترلوکین و اینترفرون شوند. از این نکات چنین بر می‌آید که استفاده از داروهای SSRIs می‌تواند در ترمیم و التیام زخم نقش قابل توجهی داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه تجربی، ارزیابی تأثیر داروی سرترالین در التیام زخم جلدی در مدل حیوانی می‌باشد. در پوست ناحیه پشت ۶۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار، ۲ زخم دایره‌ای شکل توسط پانچ بیوپسی ایجاد سپس موش‌ها به ۵ گروه ۱۲ سری تقسیم شدند که شامل گروه شاهد، گروه پایه پماد و گروه‌های تیمار با پماد سرترالین با دزهای پایین، متوسط و بالا بودند. ۴ سر موش از هر گروه، در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ پس از ترسیم شکل زخم‌ها بر روی ورقه شفاف و اسکن آنها و محاسبه و مقایسه اندازه زخم‌ها توسط نرم افزار Scion image، اسکن‌کشی شده، زخم‌ها جدا گردیده و جهت مطالعات آسیب شناسی از آنها برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین تهیه گردید. از لحاظ هیستومتری تفاوت معنی‌داری مابین گروه شاهد، پایه پماد و گروه‌های تیمار وجود داشت و نتایج هیستوپاتولوژی نشان دهنده معنی‌دار بودن تغییرات مابین گروه شاهد، پایه پماد و گروه‌های تیمار در پایان دوره مطالعه بود. استفاده از داروی سرترالین به صورت پماد جلدی به طور معنی‌داری در التیام زخم پوستی در موش صحرایی مؤثر است.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۲، ۴۷۵-۴۶۵.  
کلمات کلیدی: سرترالین، التیام زخم، موش صحرایی

### مقدمه

نوزایش اپیدرم، جمع شدن زخم و در نهایت تشکیل بافت همبند و شکل‌گیری مجدد در یک توالی که در زمان‌های مشخصی با هم‌همپوشانی دارند، صورت می‌گیرد (۳). نتیجه تشخیص اختصاصی زخم، مشخص نمودن مراحل بیولوژیک آن و مکانیسم‌های مؤثر بر ترمیم زخم می‌تواند راهگشای مناسبی برای مداوای هر چه بهتر زخم‌ها و جراحتهای گوناگون باشد. سروتونین (۵-HT) از اتاکوئیدهایی است که جدیداً

زخم، نسج از هم گسیخته‌ای است که به سبب عوامل مختلف پیوستگی طبیعی خود را از دست داده است. ترمیم زخم یک پدیده پیچیده بیولوژیک است که تسریع آن می‌تواند عامل بازدارنده بسیاری از بیماری‌های متعاقب زخم باشد. بنابراین شناخت عوامل مؤثر بر ترمیم زخم از قدم‌های ضروری در تسریع ترمیم زخم شناخته می‌شود. در روند ترمیم، مجموعه‌ای از وقایع شامل پاسخ‌های التهابی،

پیشنهاد شده است که تأثیر مثبت در ترمیم زخم دارد. سروتونین از اسید آمینه تریپتوفان به وجود می‌آید و بیشترین مقدار آن در سلول‌های روده وجود دارد که موجب افزایش حرکات روده و افزایش ترشحات مخاطی آن می‌شود (۹ و ۱۳). در پلاکت‌ها نیز سروتونین وجود دارد و همچنین در CNS سروتونین به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند و در تنظیم درجه حرارت بدن، خواب و روحیه تهاجمی نقش دارد (۹). از آگونیست‌های سروتونین می‌توان به مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs) اشاره کرد که از این دسته می‌توان فلوکستین، سرتالین، سیتالوپرام و پاروکستین را نام برد (۱۳). این داروها با مهار برداشت سروتونین، موجب افزایش مقدار آن در محل مورد نظر از جمله سیناپس‌های دستگاه مرکزی اعصاب (CNS) شده و از این طریق اثر ضد افسردگی خود را اعمال می‌کنند (۷ و ۸). در فرایند ترمیم زخم پیشنهاد شده است که سروتونین تولید کلاژن تیپ IV را به وسیله سلول‌های مزانشیماال افزایش داده و به دنبال آن موجب افزایش فعالیت TGF- $\beta$  می‌شود (۷ و ۸). همچنین سروتونین به طور چشمگیری موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شود (۱۶). داروهای ضد افسردگی گروه SSRIs با مهار بازجذب سروتونین موجب افزایش میزان آن در موضع مورد نظر می‌شوند و با این مکانیسم هم در درمان افسردگی و هم در تسریع روند التیام زخم می‌توانند مؤثر باشند (۵، ۷ و ۸). علاوه بر آن داروهای مهار کننده بازجذب سروتونین می‌توانند از گسترش التهاب جلوگیری کرده و باعث تولید اینترلوکین و اینترفرون شوند (۱۱). Kubera و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که داروهای گروه مهار کننده بازجذب

سروتونین (SSRI) می‌توانند باعث کاهش التهاب شوند، در این مطالعه فلوکستین و ایمپرامین به طور معنی‌داری باعث افزایش تولید اینترلوکین-۱۰ (IL-۱۰) شدند (۱۰). سرتالین یک داروی ضد افسردگی از گروه مهار کننده‌های بازجذب سروتونین است که استفاده از آن برای درمان افسردگی، اختلال وسواسی جبری، اختلال هواس، فوبیای اجتماعی و استرس پس از سانحه پذیرفته شده است. سرتالین در سال ۲۰۰۷ با تجویز در نزدیک به ۳۰ میلیون نسخه پر مصرف‌ترین داروی ضد افسردگی و نهمین داروی پر مصرف در ایالات متحده بوده است. مکانیسم اثر سرتالین از طریق جلوگیری از جذب مجدد سروتونین توسط گیرنده‌های عصبی پس-سیناپسی و بالا بردن غلظت سروتونین در دستگاه عصبی مرکزی است (۲۳). با توجه به مباحث ذکر شده چنین به نظر می‌رسد که استفاده از داروی سرتالین به عنوان یک مهار کننده انتخابی بازجذب سروتونین، در ترمیم و التیام زخم نقش قابل توجهی داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر داروی سرتالین هیدروکلراید تهیه شده به صورت پماد جلدی در التیام زخم حاد ایجاد شده بر پوست موش صحرایی می‌باشد که به صورت هیستومتری و هیستوپاتولوژی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

## مواد و روش‌کار

این مطالعه تجربی آزمایشگاهی روی ۶۰ سر موش صحرایی ویستار نر بالغ، با وزن تقریبی ۲۳۰-۲۰۰ گرم انجام شد. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه گردیدند و پس از انتقال به بخش جراحی به منظور پرهیز از استرس و سازگار شدن با محیط هیچ‌گونه آزمایشی به مدت یک

داده شد. در گروه D (گروه دارونما) یا گروه پایه پماد، روزانه ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اوسرین روی هر زخم ناحیه پشت مالیده شد. گروه‌های C، B و A به عنوان گروه‌های تیمار با دزهای پایین، متوسط و بالا در نظر گرفته شدند که پماد سرتراالین تهیه شده به ترتیب با غلظت‌های ۰/۵٪، ۱٪ و ۲٪ را دریافت کردند. برای تهیه پماد جلدی سرتراالین مورد نیاز هر گروه با دزهای پایین، متوسط و بالا به ترتیب ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵۰ میلی‌گرم سرتراالین در ۲۵ میلی‌گرم اوسرین (پایه پماد) به روش mixing مخلوط شد، پمادهای مورد نیاز روزانه تا پایان دوره آزمایش به صورت یکجا محاسبه و تهیه گردید. زخم‌های پوستی در کلیه گروه‌ها روزانه و در یک ساعت معین توسط ۳ میلی‌لیتر سالین نرمال شستشو داده شده و توسط تامپون استریل خشک می‌گردید و سپس توسط یک سواپ استریل، در گروه D، اوسرین (پایه پماد) و در گروه‌های C، B و A پماد سرتراالین به ترتیب با غلظت‌های پایین، متوسط و بالا روی زخم‌ها مالیده می‌شد به طوری که تمام زخم را بپوشاند.

#### ارزیابی هیستومتری

به منظور ارزیابی هیستومورفومتری بلافاصله بعد از ایجاد زخم و همچنین در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ پس از ایجاد بیهوشی با اتر، یک ورق شفاف بر روی زخم قرار داده شد و شکل زخم به طور دقیق توسط یک ماژیک ظریف مخصوص کشیده شد. بعد از اتمام دوره مطالعه، تصاویر ترسیم شده اسکن گردید و مساحت زخم توسط نرم افزار گرافیکی سایون ایمیج (Scion Image Beta ۴, ۰, ۲ software, Scion, Frederick, MD, USA) مشخص گردید و درصد انقباض زخم در روزهای مختلف طبق فرمول زیر محاسبه گردید (۳).

هفته روی آنها صورت نگرفت. موش‌ها در درجه حرارت ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی هفتاد درصد و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعت و در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با استفاده از پلت آماده صورت گرفته و آب نیز به طور دائم در اختیار حیوانات قرار گرفت. پروتکل این مطالعه مطابق اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته‌های بین‌المللی حمایت از حقوق حیوانات آزمایشگاهی طراحی شده است.

به منظور آماده نمودن پماد جلدی سرتراالین، پودر خالص سرتراالین هیدروکلراید از کارخانه داروسازی سها تهیه گردید. بیهوشی عمومی توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (Ketamine ۱۰٪, Alfasan, Woerden-Holland) به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین (Xylazin ۲٪, Alfasan, Worden-Holland) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد. پوست ناحیه پشت در حد فاصل انتهایی خلفی استخوان کتف تا برجستگی عجزی به صورت معمول آماده جراحی گردید. یک زخم دایره‌ای شکل تمام ضخامت به قطر ۶ میلی‌متر در ناحیه پاراورتبرال در هر طرف خط وسط پشت با استفاده از پانچ استریل بیوپسی پوست (Aesculap OL ۶۲۰, Germany) ایجاد شد. زخم‌ها ۱/۲۵ سانتی‌متر از خط وسط پشت فاصله داشته و تمامی زخم‌ها توسط یک جراح ایجاد شدند. زخم‌های ایجاد شده توسط سالین نرمال شستشو داده شد و به کلیه موش‌ها ماده آنتی‌سپتیک (جنتامایسین با دز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) تزریق گردید. موش‌ها به صورت کاملاً تصادفی به گروه (A، B، C، D و E) با ۱۲ سر موش در هر گروه تقسیم شدند: در گروه E (گروه شاهد)، زخم‌های ایجاد شده روزانه توسط سالین نرمال شستشو

تشکیل جوانه گوشتی (Granulation tissue) و بلوغ آن یا ایجاد نسج اسکار (Scar tissue)، انقباض زخم (Wound contraction) و تشکیل مجدد بافت پوششی (Re-epithelialization)، تحت میکروسکوپ نوری مدل نیکون (ECLIPSE E۲۰۰)، ساخت کشور ژاپن) با عدسی‌های  $\times 4$ ،  $\times 10$  و  $\times 40$  مورد مطالعه قرار گرفتند. در این راستا، از موضع ترمیم فتومیکروگراف‌هایی با وضوح ۵ مگاپیکسل تهیه گردید. وضعیت ترمیم در مورد هر یک از پارامترهای یاد شده بر اساس جدول ۱ رتبه‌بندی و در نهایت برآیند ترمیم در مورد هر یک از نمونه‌ها مشخص (۱ و ۲).

اختلاف سطح زخم در روز X با روز

$\times 100$

= درصد انقباض زخم در روز X

### ارزیابی هیستوپاتولوژی

در روزهای ۳، ۷ و ۱۵ دوره آزمایش، زخم‌های ایجاد شده در پشت ۴ سر موش صحرایی به شکل مربع همراه با اندکی از پوست سالم در هر طرف، برش داده و جدا گردید. نمونه‌های بافتی برداشته شده پس از پایدارسازی در فرمالین بافری ۱۰ درصد، به آزمایشگاه آسیب‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز ارسال گردید. از بافت‌های قالبگیری شده در پارافین، مقاطع پی‌درپی با ضخامت ۵ میکرون و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین تهیه و جهت بررسی مراحل مختلف ترمیم شامل هموستاز (Hemostasis)، آماس حاد،

جدول ۱- درجه‌بندی هیستوپاتولوژیک

| رتبه | دسته بندی  |
|------|--|
|      | <b>(الف) نوسازی بافت پوششی</b>   |
| ۱    | عدم مشاهده بازسازی بافت پوششی  |
| ۲    | آغاز بازسازی بافت پوششی  |
| ۳    | پوشش کمتر از نصف زخم   |
| ۴    | پوشش بیشتر از نصف زخم  |
| ۵    | پوشش سراسر زخم به‌طور سازمان نیافته و با ضخامت نامنظم  |
| ۶    | پوشش سراسر زخم به‌طور طبیعی  |
|      | <b>(ب) ارزیابی هموستاز متعاقب جراحی</b>  |
| ۱    | خونریزی در زخم بیش از یک‌دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ( $\times 10$ )                           |
| ۲    | خونریزی در زخم مابین یک‌چهارم تا یک‌دوم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ( $\times 10$ )                |
| ۳    | خونریزی در زخم کمتر از یک‌چهارم میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین ( $\times 10$ )                        |
| ۴    | خونریزی محدود به لبه‌های برش جراحی   |
| ۵    | خونریزی جزئی فقط در بخشی از برش  |
| ۶    | عدم مشاهده خونریزی   |
|      | <b>(ج) روند فیبرویلازی در موضع ترمیم</b>   |
| ۱    | عدم ظهور بافت جوانه گوشتی  |
| ۲    | ظهور اولیه بافت جوانه گوشتی در محل زخم   |
| ۳    | گسترش بافت جوانه گوشتی پر عروق و پر سلول   |
| ۴    | ظهور اولیه الیاف کلاژن   |
| ۵    | گسترش الیاف کلاژن  |
| ۶    | تجمع، تراکم و ایجاد نظم در رشته‌های کلاژن (اسکار)  |
| ۷    | ظهور ضمامت پوستی در جوانب نسج اسکار  |
|      | <b>(د) ارزیابی شدت آماس حاد</b>  |
| ۱    | گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها |

|   |   |
|---|---|
| ۳                                       | تا بیش از یکدوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (×۱۰) در نسج ترمیمی توام با نکروز بافتی گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها    |
| ۴                                       | بین یک‌چهارم تا یکدوم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (×۱۰) در نسج ترمیمی بدون نکروز بافتی گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، ارتشاح دور رگی و مشاهده این سلول‌ها |
| ۵                                       | تا کمتر از یک‌چهارم میدان دید میکروسکوپی با بزرگنمایی پایین (×۱۰) در نسج ترمیمی   |
| ۶                                       | گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم، مشاهده ارتشاح دور رگی و گسترش سلول‌های آماسی در داخل بافت همبند ترمیمی اطراف رگ  |
| ۷                                       | گسترش سلول‌های آماسی حاد از لبه‌های برش به سمت داخل لخته و در سطح زخم و مشاهده ارتشاح دور رگی   |
| ۸                                       | محدود شدن سلول‌های آماسی حاد در لبه‌های برش، سطح زخم و داخل لخته  |
| ۹                                       | حضور جزئی و محدود سلول‌های آماسی حاد در لبه‌های برش   |
| ۱۰                                      | عدم وجود آماس   |
| <b>(ه) ارزیابی میزان انقباض زخم</b>     |   |
| عدم کاهش اندازه زخم                     |   |
| کاهش اندازه زخم تا ۱۰٪ اندازه اولیه زخم |   |
| کاهش اندازه زخم تا ۲۰٪                  |   |
| کاهش اندازه زخم تا ۴۰٪                  |   |
| کاهش اندازه زخم تا ۶۰٪                  |   |
| کاهش اندازه زخم تا ۸۰٪                  |   |

## نتایج

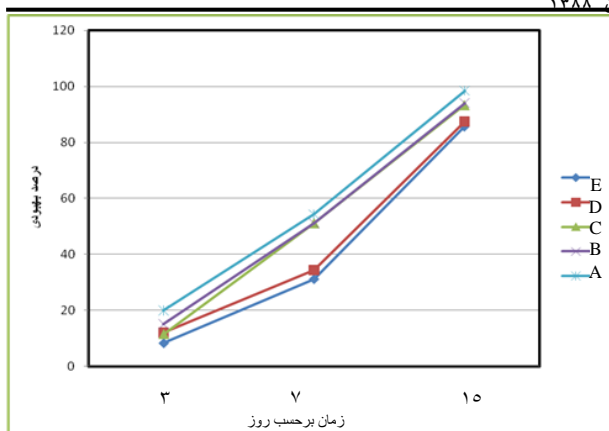
### یافته‌های هیستومتری

در روز ۳ دوره آزمایش، در گروه شاهد  $8/28 \pm 7/9$  درصد و در گروه پایه پماد  $12/04 \pm 18/03$  درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود و در گروه تیمار با دز پایین  $11/45 \pm 10/92$  درصد کاهش در اندازه زخم وجود داشت ولی در گروه تیمار با دز متوسط و دز بالا درصد بهبودی زخم با اندکی افزایش نسبت به گروه‌های دیگر به ترتیب  $10/85 \pm 10/07$  و  $19/93 \pm 12/41$  بود. در روز ۷ دوره آزمایش، در گروه شاهد تنها  $31/18 \pm 19/70$  درصد و در گروه پایه پماد  $34/33 \pm 18/34$  درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود این در حالی است که بیش از ۵۰٪ در گروه‌های تیمار با پماد سترالین کاهش اندازه زخم حاصل شده بود به طوری که در گروه تیمار با دز پایین  $51/14 \pm 16/16$  و در گروه تیمار با دز متوسط

### آنالیز آماری

به منظور تحلیل داده‌های به دست آمده، از بسته نرم‌افزاری SPSS ویرایش ۱۳ تحت ویندوز XP استفاده شد. برای مقایسه درصد بهبودی زخم مابین گروه‌های آزمایش در هر دوره، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way Analysis of Variance) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) و جهت مقایسه وضعیت ترمیم مابین گروه‌ها در دوره‌های مختلف آزمایش، آزمون غیرپارامتری کروسکال والیس (The Kruskal-Wallis) و آزمون U من-ویتنی

(Mann-Whitney U Test) برای ارزیابی مقایسه‌ای دو به دو بعد از اجرای آزمون کروسکال والیس مورد استفاده قرار گرفت. اختلافات در سطح  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی شدند.



**نمودار ۱- چگونگی پیشرفت درصد بهبودی زخم در گروه‌های مورد مطالعه E: گروه شاهد، D: گروه پایه پماد، C: دوز پائین سرتراپین، B: دوز متوسط سرتراپین، A: دوز بالای سرتراپین**

### یافته‌های هیستوپاتولوژی

در همه گروه‌های مورد آزمایش، گسترش بافت همبند سست آرئولار هیپودرم از جوانب و قسمت‌های عمقی زخم به فضای خالی آن توأم با خونریزی و ایجاد لخته که باعث پر شدن فضای خالی زخم و درزگیری (Sealing) آن شده بود، پدیده غالب مشاهده شده در روز ۳ دوره آزمایش بود. دلمه حاصل از لخته خون محتوی فیبرین، سلول‌های آماسی و واریزه بافت‌های نکروتیک (Debris)، سطح زخم را در تمامی گروه‌ها پوشش داده بود. پرخونی و ادم شدید همراه با نشت فیبرین و حضور فراوان نوترفیل‌ها در موضع زخم حاکی از بروز یک آماس حاد و شدید چرکی در همه گروه‌ها بود. همچنین در تمامی گروه‌ها آغاز نوزایش بافت پوششی با ایجاد جوانه پوششی از لبه‌های زخم و در زیر لخته قابل مشاهده بود. در مجموع، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در این روز بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت (نگاره ۱).

در روز ۷ دوره آزمایش، در همه گروه‌ها لخته خون حاوی فیبرین و سلول‌های آماسی کم و بیش سطح زخم

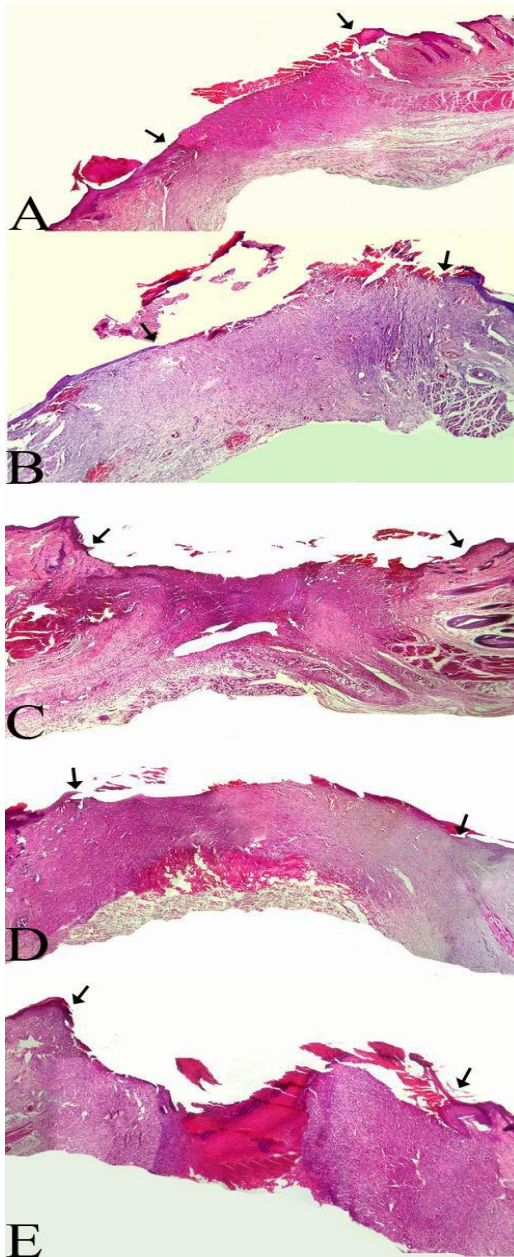
۵۱/۱۸±۲۷/۳۱ و در گروه تیمار با دز بالا ۵۴/۳۱±۱۸/۵۰ درصد کاهش در اندازه زخم، وجود داشت. در روز ۱۵ (پایان دوره آزمایش) در گروه شاهد ۸۶/۷۲±۳/۰۷ درصد و در گروه پایه پماد ۸۸/۴۳±۵/۹۳ درصد از اندازه زخم کاهش یافته بود این در حالی است که بیش از ۹۰٪ در گروه تیمار با دز پایین (۹۴/۴۲±۵/۰۶) انقباض و کاهش اندازه زخم حاصل شده بود و در گروه تیمار با دز متوسط بیش از ۹۵٪ (۹۵/۰۵±۹/۸۹) در اندازه زخم کاهش ایجاد شده بود و در گروه تیمار با دز بالا ۹۷/۴۸±۱/۸۷ درصد در اندازه زخم کاهش ایجاد شده بود که در مقایسه با گروه‌های شاهد و پایه پماد درصد انقباض یا کاهش اندازه زخم بیشتری داشتند. مقایسه آماری دو به دو گروه‌های مورد مطالعه نشان‌دهنده آن است که اختلاف بین گروه شاهد و گروه پایه پماد در طول دوره آزمایش معنی‌دار نمی‌باشد ولی اختلاف بین گروه شاهد و گروه‌های تیمار با سرتراپین در طول دوره آزمایش معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ). اختلاف بین گروه پایه پماد با گروه‌های تیمار تنها در گروه تیمار با دز بالا در طول دوره آزمایش معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). تیمار با سرتراپین در دزهای پایین، متوسط و بالا (علی‌رغم اینکه با بالا رفتن دز، درصد بهبودی بیشتر شده است) در طول دوره آزمایش معنی‌دار نبود. نمودار ۱ چگونگی پیشرفت درصد بهبودی زخم در گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

در زخم نسبت به مرحله قبل منظم‌تر بود و بلوغ (Maturation) بیشتری را نشان می‌داد. رشته‌های ظریف کلاژن نیز در حال پدیدار شدن در لبه‌های زخم بود. اندازه زخم در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرترالین (به‌خصوص دز بالا) به دلیل افزایش تعداد و عملکرد میوفیبروبلاست‌ها نسبت به سایر گروه‌ها کاهش بیشتری را نشان می‌داد. از میزان حضور سلول‌های آماسی در تمامی گروه‌ها به‌خصوص گروه‌های تیمار با سرترالین به شدت کاسته شده بود، به‌طوری‌که در گروه تیمار با دز بالای سرترالین سلول‌های آماسی به‌ندرت به چشم می‌خوردند (نگاره ۳).

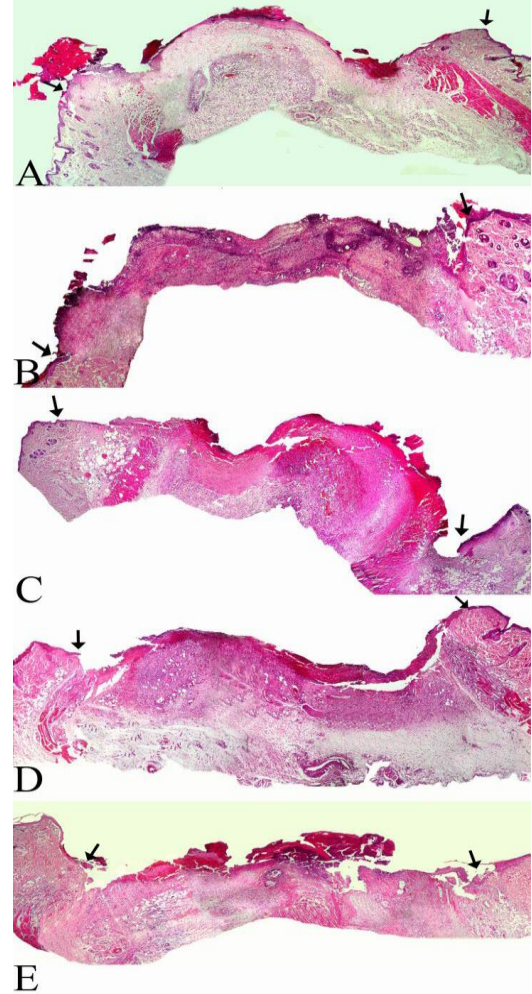
مقایسه برآیند کلی ترمیم مابین گروه‌ها از لحاظ هیستوپاتولوژی در نمودار ۲ ارائه گردیده است.

را پوشانیده بود. از شدت حضور سلول‌های آماسی در گروه‌های تیمار با سرترالین به‌خصوص در دز بالا کاسته شده بود. مهاجرت فیبروبلاست‌های چاق و گوشتالو (Plumpy) و همچنین تشکیل و گسترش جوانه‌های مویرگی (Capillary buds) از بافت‌های مجاور به سمت بافت همبند آرنولار داخل زخم با نوزایش عروق (Angiogenesis) باعث تشکیل بافت گرانولر جوان پر عروق و پر سلول در فضای زخم شده بود که این تغییر در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرترالین مشخص‌تر بود. در گروه پایه پماد قسمت‌های عمقی زخم همچنان با بافت همبند سست و در گروه شاهد نیز قسمت عمده‌ای از فضای زخم کماکان توسط لخته خون فیبرینه اشغال شده بود. از شدت پرخونی و خونریزی نیز، در تمامی گروه‌ها و به‌خصوص در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرترالین، کاسته شده بود. از اندازه رخنه و شکاف باقی‌مانده موجود در دهانه زخم (Epithelial gap) نیز در گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالای سرترالین، به‌طور قابل توجهی کاسته شده بود، به‌طوری‌که این کاهش در گروه تیمار با دز بالای سرترالین مشخص‌تر بود (نگاره ۲).

در روز ۱۵ دوره آزمایش، سطح زخم در تمامی گروه‌ها توسط بافت پوششی نوساز سنگفرشی پوشیده شده بود. در گروه تیمار با دز بالای سرترالین، بافت پوششی نوساز منظم و سازمان یافته‌تر بود و در سطح آن نیز ماده شاخی مشاهده می‌شد، لیکن این بافت پوششی در سایر گروه‌ها سازمان نیافته‌تر و عمدتاً فاقد ماده شاخی بود. بافت همبند گرانولر پر عروق و پر سلول تمامی فضای زخم را در گروه‌های مورد آزمایش اشغال کرده بود، با این تفاوت که در گروه‌های تیمار با سرترالین، جوانه گوشتی مستقر



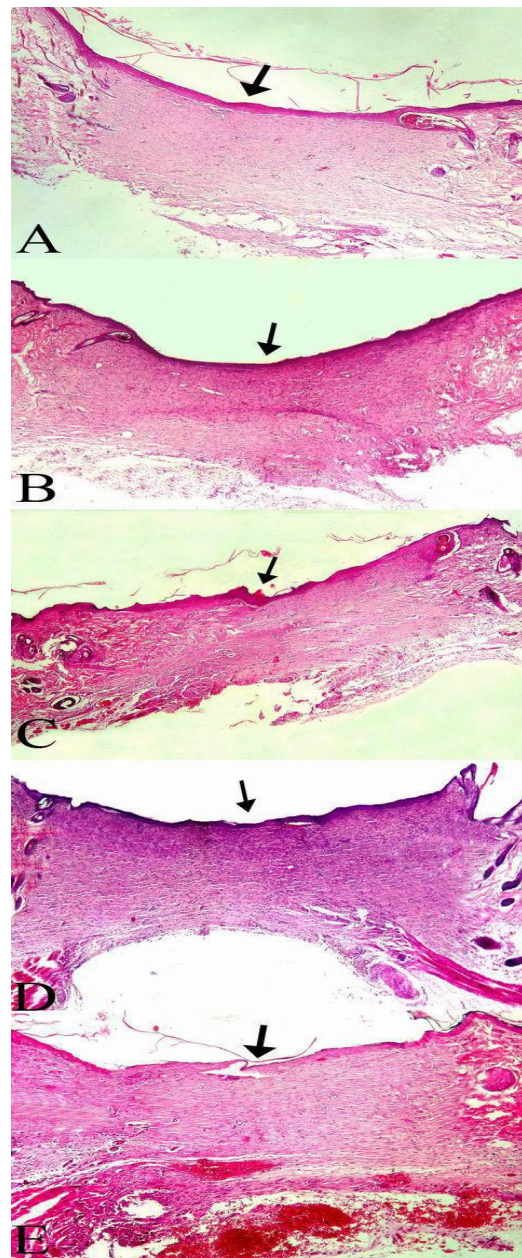
**نگاره ۲-** نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۷ دوره آزمایش. پیکان‌ها از هر دو طرف بافت پوششی سنگفرشی را که شروع به نوزایش کرده است، نشان می‌دهد (هماتوکسیلین-ائوزین، درشتنمایی  $\times 40$ ).  
A: گروه تیمار با دز بالای سرترالین، B: گروه تیمار با دز متوسط سرترالین، C: گروه تیمار با دز پائین سرترالین، D: گروه تیمار با دز پایه پماد، E: گروه شاهد.



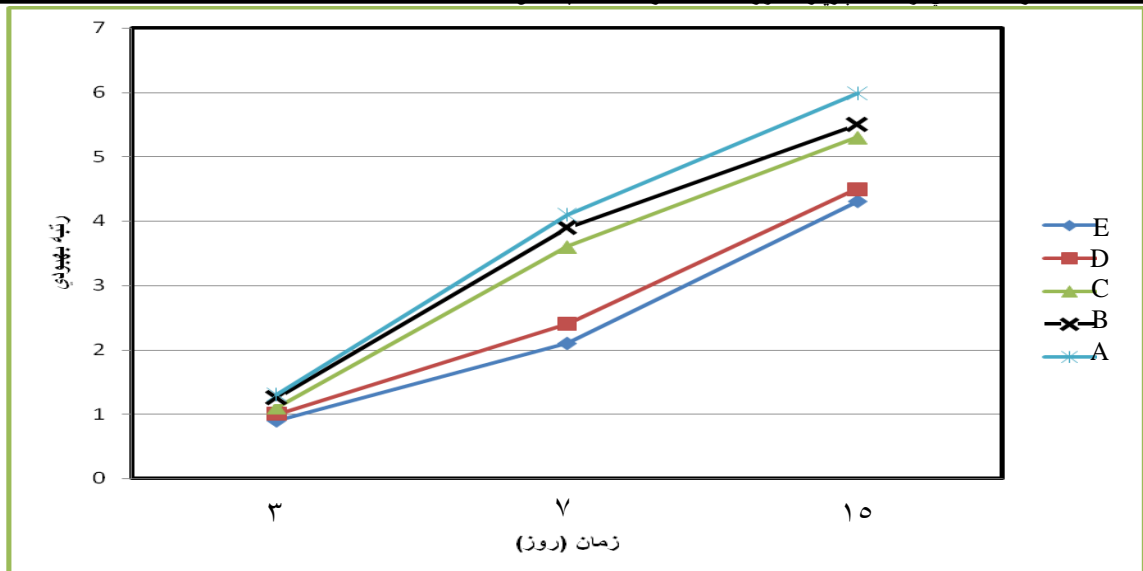
**نگاره ۱-** نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۳ دوره آزمایش. فضای خالی زخم توسط لخته خون حاوی فیبرین، سلول‌های آماسی و واریزه‌های بافت‌های نکروتیک (Debris) و بافت همبند سست در قسمت‌های عمقی‌تر پر شده است. تفاوت مشخصی در این روز بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود. پیکان‌ها از هر دو طرف بافت پوششی سنگفرشی را که شروع به نوزایش کرده است، نشان می‌دهد (هماتوکسیلین-ائوزین، درشتنمایی  $\times 40$ ).  
A: گروه تیمار با دز بالای سرترالین، B: گروه تیمار با دز متوسط سرترالین، C: گروه تیمار با دز پائین سرترالین، D: گروه پایه پماد، E: گروه شاهد.



سرتراالین، C: گروه تیمار با دز پائین  
 سرتراالین، D: گروه پایه پماد، E: گروه  
 شاهد.



**نگاره ۳-** نمای ریزبینی تمام ضخامت از محل زخم در روز ۱۵ دوره آزمایش. پیکان‌ها بافت پوششی سنگفرشی را که سطح زخم را پوشش داده، نشان می‌دهند (هماتوکسیلین-انوزین، درشتنمایی  $\times 40$ ). بافت پوششی در گروه تیمار با دز پائین سرتراالین (C) نسبت به گروه‌های تیمار با دز متوسط و دز بالا نامنظم‌تر می‌باشد. در گروه شاهد (E) یک وزیکول تحت اپیدرمی و مقداری خونریزی در ناحیه هیپودرم مشاهده می‌گردد. A: گروه تیمار با دز بالایی سرتراالین، B: گروه تیمار با دز متوسط



نمودار ۲- برآیند کلی ترمیم از لحاظ هیستوپاتولوژی در گروه‌های مورد مطالعه  
 E: گروه شاهد، D: گروه پایه پماد، C: دوز پائین سرترالین، B: دوز متوسط سرترالین، A: دوز بالای سرترالین

شامل:  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  و  $IFN-\gamma$  موجب تنظیم روبه بالا (افزایشی) سروتونین می‌شوند. مطالعه جدیدی نشان داده است که  $IL-4$  به صورت وابسته به دز موجب کاهش باز جذب سروتونین می‌شود، همچنین سروتونین موجب انقباض عروقی شده و نیز موجب تکثیر سلول‌های عروقی می‌شود (۱۵). سروتونین سنتز  $IL-6$  را که نقش مهمی در التهاب مزمن دارد و نیز دارای یک اثر میتوژنیک بر روی مگاکاریوسیت است، تقویت می‌کند (۲۱). سروتونین موجب القای mRNA مربوط به  $TGF-1\beta$  به صورت وابسته به دز و وابسته به زمان می‌شود (۶). همچنین سروتونین موجب تولید کلاژن نوع IV توسط سلول‌های مزانشیال انسانی شده که به دنبال آن افزایش  $TGF-\beta$  حاصل می‌شود (۸) و نیز به صورت قابل توجهی موجب افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها می‌شود (۱۶). سنتزگیرنده‌های  $HT_{1a}$  و افزایش غلظت HT در طی التهاب محیطی افزایش می‌یابد (۲۲). SSRI ها اکنون به عنوان خط اول درمان در مورد اضطراب مطرح هستند. تا به

ارزیابی آماری نتایج هیستوپاتولوژی نشان می‌دهد در روز ۳، تفاوت معنی‌داری بین هیچ‌یک از گروه‌ها وجود ندارد. در روز ۷ مابین گروه‌های تیمار و گروه شاهد و پایه پماد تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ( $p < 0/05$ ) ولی مابین گروه‌های تیمار تفاوت معنی‌دار مشاهده نمی‌شود. در روز ۱۵ تفاوت معنی‌داری مابین گروه تیمار با دز بالای سرترالین و گروه شاهد و پایه پماد وجود داشت ( $p < 0/05$ ). ولی مابین گروه‌های تیمار تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. هر چند که وضعیت بهبودی در گروه تیمار با دز بالا از سایر گروه‌های تیمار بهتر می‌نمود.

### بحث و نتیجه‌گیری

سروتونین یکی از نوروترانسمیترهای سیستم اعصاب مرکزی می‌باشد که مطالعات گسترده-ای روی آن انجام شده است و در بسیاری از بافت‌های محیطی از جمله اجزای تشکیل دهنده سیستم ایمنی وجود دارد. نشان داده شده است که برخی از سیتوکین‌های التهابی

بیان شده بر روی پلاکتها بررسی شده‌اند و این مطالعات نشان داده‌اند که این دارو به صورت وابسته به دز به طور قابل توجهی باعث مهار تجمع پلاکتی می‌شود (۱۸) و (۱۹)، که این امر می‌تواند بیانگر سودمندی این دارو در بیماری‌های عروقی باشد و می‌تواند به صورت جدی برای ترمیم زخم در بیماری‌های عروق محیطی و دیابت مورد توجه واقع شود (۲۰). نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر را نیز می‌توان با یافته‌های قبلی تفسیر نمود. کاربرد پماد سرترالین در محل زخم می‌تواند با افزایش سروتونین در موضع، عروق‌زایی را افزایش داده و با قابلیت تنظیم و کنترل التهاب در بهبود زخم مؤثر باشد. از طرف دیگر افزایش تولید کلاژن نوع IV و افزایش تکثیر فیبروبلاستها توسط سروتونین نیز عامل دیگری در تسریع التیام زخم می‌باشد که می‌توان آن را به سرترالین نسبت داد.

نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان دهنده آن است که استفاده موضعی داروی سرترالین به صورت پماد می‌تواند باعث تأثیر مثبت در روند التیام زخم پوست گردد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق با استفاده از حمایت مادی و معنوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند در قالب طرح تحقیقاتی انجام گردیده است، که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مسئولین آن دانشگاه ابراز می‌دارند. همچنین از شرکت داروسازی سها برای در اختیار گذاشتن داروی سرترالین تشکر و قدردانی می‌گردد.

حال چندین مطالعه در مراکز درمانی در مورد روشن نمودن عواقب مصرف و دامنه سلامتی این داروها در دراز مدت به منظور درمان عوارض عروقی، بعد از افسردگی از جمله در بیماران با سکت قلبی و حملات ایسکمیک انجام گرفته است (۴). موضوع جالب این است که SSRI ها دارای قابلیت تنظیم التهاب هستند، به طوری که Imipramine، Venlafaxin و Fluoxetine به صورت قابل توجهی تولید IL-۱۰ را افزایش می‌دهند و در عین حال تمام داروهای نام برده شده، می‌توانند نسبت IFN $\gamma$ /IL-۱۰ را کاهش دهند (۱۷). برخی مطالعات ثابت کرده‌اند که درمان با SSRI ها سبب افزایش تکثیر نوروهای مغزی می‌شود، این یافته‌ها این امکان را مطرح می‌کنند که افزایش تکثیر سلول‌های عصبی ممکن است مکانیسمی باشد که توسط آن، SSRI ها می‌توانند، Atrophy ناشی از استرس را درمان کنند (۱۲). در مطالعات با مدل حیوانی دیگری به اثرات ضد التهابی و کاهش دردی توسط Imipramine یکی دیگر از داروهای SSRI، اشاره شده است (۱۴). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر نیز مطابقت دارد. در این مطالعه تأثیر مثبت داروی سرترالین در التیام زخم حاد ایجاد شده بر روی پوست نشان داده شده است به طوری که در عرض ۱۵ روز پس از ایجاد زخم نزدیک به ۱۰۰٪ زخم بهبود یافته است. در آزمایشات Invivo که توسط Sereburany و همکاران (۲۰۰۱) انجام شده است، تأثیر دزهای مختلف سرترالین و متابولیت‌های آن بر روی تجمع پلاکتی در پلاسما و در کل خون با روش ارزیابی تعداد گیرنده‌های

### فهرست منابع

۱. رضایی، ع.، مهاجری، د.، دل آذر، ع.، بابالو، ز.، دستمالچی، ف. و تقی زاده جاهد، م. (۱۳۸۶): بررسی تأثیر عصاره گیاه فلومیس توبروزا در

التیام زخم تجربی پوست در خرگوش، مطالعه مورفومتریکی و هیستوپاتولوژیک،  
مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، سال ۳، شماره ۴،  
صفحات: ۱۹۴-۱۸۵.

۲. رضایی، ع.، دل آذر، ع.، مهاجری، د.، تقی‌زاده جاهد، م.، محمدنژاد،  
ص.، اشرفی، ع. و همکاران (۱۳۸۷): بررسی اثرات پماد عصاره *Echinacea*  
*purpurea* در مقایسه با پماد اکسید روی بعد از ترومای جراحی در پوست موش  
صحرائی، مطالعه هیستومتریکی و هیستوپاتولوژیک، مجله علوم دارویی  
دانشگاه داروسازی، دانشگاه تبریز، شماره ۱، پی‌اپی ۳۵، صفحات: ۵۲-۴۳.

۳. علیزاده، ع.م.، محقی، م.ع.، خانیکی، م.، سعیدپور، خ.، خلیلوند،  
د. و غیائی، ص. (۱۳۸۶): بررسی اثرات هیدروکسید آلومینیم بر ترمیم زخم  
پوستی در موش صحرائی. مجله علوم پزشکی ایران، دوره ۱۴ شماره ۵۶،  
صفحات: ۱۲۴-۱۱۷.

۴. Bakish, D., Cavazzoni, P., Chudzik, J., Ravindran, A. and Hrdina, P.D. (۱۹۹۷): Effectes of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol. Psychol.*, ۴۱: ۱۸۴-۱۹۰.
۵. Farhani, R.M., Sadr, K., Rrad, J.S. and Mesqari, M. (۲۰۰۷): Fluoxetine enhances cutaneous wound healing in chronically stressed wistar rats. *Adv. Skin. Wound Care*, ۲۰: ۱۵۷-۱۶۵.
۶. Grewal, J.S., Mukhin, Y.V., Garnovskaya, M.N., Raymond, J.R. and Greene, E.L. (۱۹۹۶): Serotonin  $5\text{-HT}_A$  receptor induces TGF-beta $^1$  expression in mesangial cells via ERK: proliferative and fibrotic signals. *Am. J. physiol.*, ۲۷۶: ۹۲۲-۹۳۰.
۷. Jian, B., Xu, J., Connolly, J., Savani, R.C., Narula, N., Liang, B., et al. (۲۰۰۲): Serotonin mechanisms in heart valve disease I; serotonin – induced upregulation of transforming growth factor – beta $^1$  via G – protein signal transduction in aortic valve interstitial cells. *Am. J. Pathol.*, ۱۶۱: ۲۱۱۱-۲۱۲۱.
۸. Kasho, M., Sakai, M., Sasahara, T., Anami, Y., Matsumura, T., Takemura, T., et al. (۱۹۹۸): Serotonin enhances the production of type IV collagen by human mesangial cells. *kidney Int.*, ۵۴: ۱۰۸۳-۱۰۹۲.
۹. Krasowska, D., Szymanek, M., Schwartz, R.A. and Mys'lin'ski, W. (۲۰۰۷): Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, ۵۶: ۸۴۸-۸۵۳.
۱۰. Kubera, M., Lin, A.H., Kenis, G., Bosmans, E., van Bockstaele, D. and Maes, M. (۲۰۰۱): Anti-Inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon-gamma/interleukin- $10$  production ratio. *J. Clin. Psychopharmacol.*, ۲۱: ۱۹۹-۲۰۶.
۱۱. Maes, M. (۲۰۰۱): The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol.*, ۱۶: ۹۵-۱۰۳.
۱۲. Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J. and Duman, R.S. (۲۰۰۰): Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, ۲۰: ۹۱۰۴-۹۱۱۰.
۱۳. Malinin, A., Oshrine, B. and Serebruan, V. (۲۰۰۴): Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors for enhancing wound healing, *Medical Hypotheses*, ۶۳: ۱۰۳-۱۰۹.
۱۴. Michelson, D., Misiewicz-Poltorak, B., Raybourne, R.B., Gold, P.W. and Sternberg, E.M. (۱۹۹۴): Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. *Agents Actions*, ۴۲: ۲۵-۲۸.
۱۵. Mossner, R., Daniel, S., Schmitt, A., Albert, D. and Lesch, K.P. (۲۰۰۱): Modulation of serotonin transporter function by interleukin- $6$ . *Life Sci.*, ۶۸: ۸۷۳-۸۸۰.
۱۶. Mullaney, P. and Curren, B. (۱۹۹۱): Fibroblast and endothelial outgrowth from human tendon's explants; inhibition of fibroblast growth by  $5\text{HT}$  receptor antagonism. *Res. commun. chem. patol. pharmacol.*, ۷۴: ۲۰۱-۲۱۳.
۱۷. Phillips, O.M., Wood, K.M. and Williams, D.C. (۱۹۹۸): Kinetics of the interaction of sertraline with the human platelet plasma membrane  $5\text{-hydroxytryptamine}$  carrier. *Eur. J. pharmacol.*, ۱۴۶: ۲۹۹-۳۰۶.
۱۸. Sereburany, V.L., Gurbel, P.A. and O'Connor, C.M. (۲۰۰۱): Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharm. Res.*, ۴۳: ۴۵۳۴-۶۲.
۱۹. Sereburany, V.L., O'Connor, C.M. and Gurbel, P.A. (۲۰۰۱): Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on platelets in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, ۸۷: ۱۳۹۸-۱۴۰۰.
۲۰. Serebruan, V.L., Glassman, A.H., Malinin, A.L., Krishnan, R., Finkel, M., Nemeroff, C. and et al. (۲۰۰۳): Effects of Zoloft on platelet/endothelial biomarkers in depressed patients after acute coronary events:

- Sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHART platelet substudy). *Circulation*, ۱۰۸: ۹۳۹-۹۴۴.
۲۱. Yang, M., Srikiatkachorn, A., Anthony, M. and Chong, B.H. (۱۹۹۶): Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the  $\alpha$ -HT $\gamma$  receptor. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, ۷: ۱۲۷-۲۳.
۲۲. Young, M.R. and Matthews, J.P. (۱۹۹۰): Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function, ۸۴: ۱۴۸-۱۵۲.
۲۳. Zayed, M.A., Hawash, M.F., Fahmey, M.A. and El-Habeeb, A.A. (۲۰۰۷): Structure investigation of sertraline drug and its iodine product using mass spectrometry, thermal analyses and MO-calculations, *Spectrochimica Acta. Part. A.*, ۶۸: ۹۷۰-۹۷۸.

*Vet. J. of Islamic Azad Uni. Tabriz Branch.* ۳, ۲: ۴۶۵-۴۷۵, ۲۰۰۹

## Histometric and histopathological evaluation of the effect of Sertraline following cutaneous surgical trauma in the rat

Reyhani Rad, S.<sup>۱\*</sup>, Mohajeri, D.<sup>۲</sup>, Mousavi, G.<sup>۲</sup>, Mahmoudi, J.<sup>۴</sup>, Rezaie, A.<sup>۲</sup>, Yazdchi, S.<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>-Islamic Azad University, Marand Branch, Marand, Iran

<sup>۲</sup>-Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University Tabriz Branch, Iran

<sup>۳</sup>-Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University Tabriz Branch, Iran

<sup>۴</sup>-Department of Pharmacology, Faculty of Specialized Veterinary Medicine, Islamic Azad University Science and Research Branch, Tehran, Iran

\*Corresponding author's email: rad.pharma@gmail.com

(Received: ۲۰۰۹/۱/۱۹, Accepted: ۲۰۱۰/۱/۴)

### Abstract

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are medications prescribed for the treatment of mood disorders including anxiety and depression. These drugs can prevent the development of inflammation and modulate interleukin and interferon production. It can be assumed from these features that the use of SSRIs could have a significant effect on wound healing. The aim of this experimental investigation was to evaluate the effect of sertraline on dermal wound healing in an animal model. In ۶۰ Wistar rats, two circular wounds were made using a biopsy punch on the back of each animal. Rats were assigned to five groups of twelve animals each: Control group; Placebo group and experimental groups of the low, moderate and high dosage of sertraline ointment. Four rats of each group were sacrificed at ۳, ۷ and ۱۵ days after operation. The shapes of the wounds were copied onto a transparent sheet, the figures were scanned, and the wound areas were calculated using scion image software and statistically analyzed. For histopathological studies, regenerated tissues were cut in the form of square pieces along with normal skin and stained with hematoxylin and eosin. The results show that sertraline treatment significantly reduced mean wound length. Morphometrically, there were statistically significant differences between control, Placebo and experimental groups and there were significant histopathological differences between control, Placebo and experimental groups at the end of the study. The results of this study demonstrated that topical use of sertraline significantly improves healing of cutaneous wounds in the rat.

**Keywords:** Sertraline, Wound healing, Rat