

## اثر ایوپروفن و متی مازول بر خیز ناشی از سوختگی

دکتر محمد خاکساری<sup>۱</sup>، دکتر علی خوش باطن<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا عسگری<sup>۲</sup>، دکتر مهرداد رحیمی<sup>۳</sup> و دکتر سهراب حاجی زاده<sup>۳</sup>

### خلاصه

در این مطالعه اثرات داروهای ایوپروفن و متی مازول بر تشکیل خیز در سوختگی درجه دو عمیق مورد بررسی قرار گرفت. دو سری سوختگی تجربی درجه دو روی پشت موشهای سفید آزمایشگاهی ایجاد شد. قبل از ایجاد سوختگی، تزریق داخل وریدی رنگ آبی ایوانز (evans blue) برای ارزیابی میزان نشت پروتئین انجام شد. تمام حیوانات در ساعت سوم بعد از ایجاد سوختگی کشته شدند و میزان خیز سوختگی با تعیین محتوای آب و محتوای رنگ آبی ایوانز در پوست مقایسه شد. مطالعه در ۱۰ گروه صورت گرفت. داروها بعد از ایجاد سوختگی مصرف شدند. در گروه سوخته تحت درمان با ایوپروفن (۱۲mg/kg) در مقایسه با گروه کنترل (گروه سوخته درمان نشده) مقدار رنگ آبی ایوانز خارج عروقی، به طور معنی داری کاهش نشان داد (۱۴/۱±۱ میکروگرم در ۱۰۰ میلی گرم پوست در مقایسه با ۳۵/۵±۲/۳ میکروگرم در ۱۰۰ میلی گرم پوست،  $P < 0/01$ ). در گروه سوخته تحت درمان با متی مازول (۱mg/kg) در مقایسه با گروه کنترل نیز نتایج مشابهی مشاهده شد (۲۸/۷±۱/۲ میکروگرم در ۱۰۰ میلی گرم پوست در مقایسه با ۳۵/۵±۲/۳ میکروگرم در ۱۰۰ میلی گرم پوست،  $P < 0/05$ ). مقایسه بین دو داروی مذکور نشان می دهد که احتمالاً اثر ایوپروفن بیشتر از متی مازول است. از آنجایی که این دو دارو، محتوای آب را در گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل کاهش ندادند، بنابراین تمایز بین نشت پروتئین (exuda) و خروج آب (transuda) مشاهده شد. این پژوهش تأییدی بر این یافته قبلی است که مهار مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک در محل آنزیم سیکلواکسیژناز که توسط ایوپروفن انجام می گیرد برای کاهش خیز مؤثرتر از مهار آنزیم ترومبوکسان سنتتاز توسط متی مازول است.

واژه های کلیدی: خیز سوختگی، ایوپروفن، متی مازول

۱- عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی رفسنجان

۲- عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله (عج) تهران

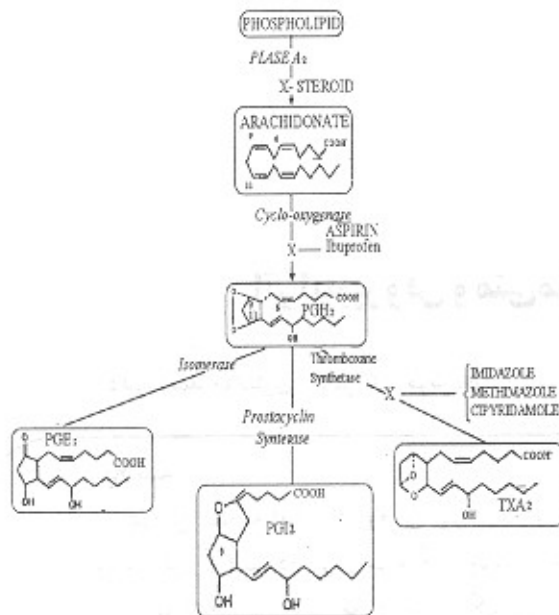
۳- پژوهشگر پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان تهران

## مقدمه

خیز بافتهای خیلی نرم بعد از جراحی سوختگی یک موضوع کاملاً شناخته شده و یکی از مشکلات مهم این جراحی است. متورم شدن بافت اگر زیاد باشد، سبب بد شکل شدن ظاهر بافت شده و مشکلات ناشی از خروج مایع از عروق از قبیل شوک هیپوولمیک، هیپوکسی بافتی، افزایش فشار بافتی، کاهش خونرسانی و کاهش پروتئین خون را بدنبال دارد (۱۳). علاوه بر این گزارش شده است که خیز سوختگی ممکن است نقش هدایت کننده‌ای در تضعیف سیستم ایمنی که بدنبال سوختگیهای شدید مشاهده می‌شود، دارا باشد (۱۵)، بطوری که بدنبال جلوگیری از پیدایش این خیز، عفونت در محل زخم سوختگی نیز کاهش می‌یابد (۷).

خیز بافتی که بدنبال جراحی گرمایی بوجود می‌آید، ناشی از افزایش در نفوذپذیری عروق و جمع شدن مایع، الکترولیت و پروتئین در فضای بین بافتی است. با استفاده از میکروسکوپ الکترونی نشان داده شده است که شکافهایی بین یاخته‌های درون پوش (اندوتلیال) عروقی در بافت سوخته تشکیل می‌شود که اجازه خروج مایع، پروتئین و ماکرو مولکولهای دیگر را به فضای خارج عروقی می‌دهند (۱). تعدادی میانجی دخیل در پیدایش خیز و مؤثر بر عروق تاکنون مطرح شده‌اند که از جمله آنها می‌توان هیستامین، سروتونین، کینین‌ها، رادیکالهای آزاد اکسیژن و محصولات اکسیژناسیون اسید آراشیدونیک از قبیل ترومبوکسان‌ها، پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها و میانجی‌های دیگر را نام برد. تمام این مواد از بافت سوخته رها می‌شوند و مسؤول پیدایش قسمتی از خیز بعد از سوختگی می‌باشند (۱،۶). استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها و مهارکننده‌های پروتازها منجر به کاهش مختصری در خیز بافتی بدنبال سوختگی می‌شود. از طرف دیگر گزارش شده است که افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها در بافت سوخته با تأخیر بیشتری صورت می‌گیرد و بعد از ۱۲ ساعت، غلظت آن به حد پایه باز می‌گردد که این مدت با زمان بازگشت میزان جریان لثف محل سوخته به حد طبیعی مطابقت دارد. با این وجود، تاکنون استفاده از مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین برای جلوگیری از پیدایش خیز، نتایج گوناگونی داشته است (۱۰،۱۳). پژوهش حاضر بر اساس این فرضیه طراحی شده است که پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در پاتوژنز خیز سوختگی ایفا می‌کنند. بدین لحاظ ما اثر ایبوپروفن که یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی و مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز است را بر روی تشکیل خیز بدنبال جراحی گرمایی بررسی نموده و عمل آن را با داروی متی‌مازول که یک

مهارکننده آنزیم ترومبوکسان سنتتاز است مقایسه نمودیم. شکل ۱، مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها و همچنین جایگاه مهار توسط عوامل مهارکننده را نشان می‌دهد (۱۲).



شکل ۱: مسیر متابولیسم اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها که جایگاه مهار توسط عوامل مهارکننده را نشان می‌دهد (اقتباس از منبع (۱۲)).

این مطالعه مقایسه‌ای را به دو دلیل انتخاب کردیم: ۱- با مصرف یک داروی انتخابی از اثرات جانبی داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی عمومی جلوگیری نمایم ۲- گزارش شده است اثر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به طور عمده ناشی از مهار سنتز ترومبوکسان است (۱۲). بنابراین ارزیابی و مقایسه اثر متی‌مازول که دارای خاصیت مذکور می‌باشد دارای اهمیت است.

## روش کار، مواد و وسایل

حیوانات: ۹۶ سر موش سفید آزمایشگاهی (rat) بالغ از هر دو جنس با وزن ۲۰۰-۱۵۰ گرم در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. پروتکل آزمایش به روش زیر به طور مشابهی برای همه گروهها اجرا شد. ابتدا حیوانات وزن شدند و با تزریق مصرف داخلی صفاقی (I.P.) تیوپنتال سدیم به میزان ۲۰ mg/kg بیهوش

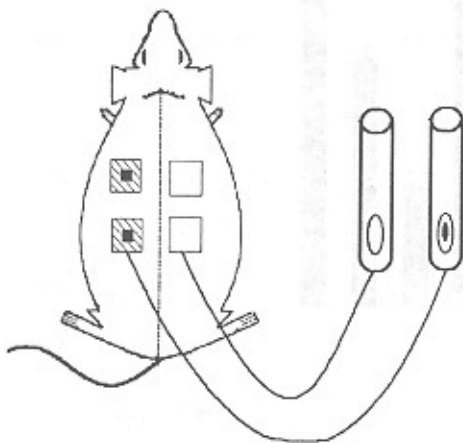
از پوست آنها (تقریباً  $2\text{cm}^2$ ) از جایگاههای سوخته (burned skin) و پوست سالم یا 'غیر سوخته' (unburned skin) طرف مقابل برش داده شد. برشهای پوست جهت انجام آزمایشهای بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

#### روشهای اندازه‌گیری تغییر در نفوذپذیری

برای بررسی تغییر در نفوذپذیری عروق از دو روش ساده، اما معتبر در کمی کردن خیز سوختگی استفاده شد:  
الف - اندازه‌گیری محتوای آب (water content): برشهای تهیه شده فوق را وزن نموده (وزن مرطوب) و برای مدت زمان ۹۶ ساعت در یک آون با درجه حرارت ۶۵ درجه سانتیگراد جهت خشک شدن گذاشتیم و بعد از این مدت برشها دوباره وزن شدند (وزن خشک). محتوای آب در پوست سوخته درمان نشده (کنترل)، پوست سوخته تحت درمان و پوست طرف مقابل (غیر سوخته) با استفاده از فرمول زیر محاسبه و به صورت درصد وزن مرطوب گزارش شد.

$$100 \times \frac{(\text{وزن خشک} - \text{وزن مرطوب})}{\text{وزن مرطوب}} = \text{محتوای آب}$$

ب - اندازه‌گیری مقدار رنگ آبی ایوانز (evans blue): قبل از ایجاد سوختگی رنگ آبی ایوانز به میزان  $35\text{ mg/kg}$  با استفاده از یک کانول هپارینه شماره ۲۲ تفلونی پلی‌تترافلورواتیلن، به داخل ورید فمورال تزریق شد. عمل تزریق برای گروههای آزمایشی IV, II و VIII, VI انجام شد.



شکل ۲: محل‌های ایجاد سوختگی را در پشت حیوان نشان می‌دهد. نواحی تیره (■) سوخته و نواحی تو خالی (□) پوست غیرسوخته را نشان می‌دهد.

گردیدند و پشت آنها تراشیده شد.

روش آزمایش: ۱۰ گروه موش مورد مطالعه قرار گرفتند:

گروه I: گروه Sham 'غیر سوخته' بود ( $n=8$ )، فقط حیوان بیهوش شد و از پوست فاقد موی آن جهت اندازه‌گیری محتوای آب استفاده شد.

گروه II: گروه Sham 'غیر سوخته' بود ( $n=8$ )، مشابه با گروه اولی و برای اندازه‌گیری میزان خروج رنگ آبی ایوانز استفاده شد.

گروه III: گروه کنترل یا درمان نشده ( $n=12$ ) بود که پوست حیوانهای این گروه با روشی که بیان می‌شود سوزانده می‌شد و برای اندازه‌گیری محتوای آب در پوست آنها استفاده شد.

گروه IV: گروه کنترل یا درمان نشده ( $n=12$ ) که با گروه III مشابه بود، با این تفاوت که از آنها برای اندازه‌گیری میزان خروج رنگ آبی ایوانز استفاده شد.

گروههای V-VIII: گروههای آزمایشی ( $n=40$ ) که داروهای مورد آزمایش به طریق داخل صفاقی و به میزان  $12\text{ mg/kg}$  ایوپروفن و یا  $1\text{ mg/kg}$  متی‌مازول فوراً بعد از ایجاد سوختگی به آنها تزریق شد.

گروه IX: ( $n=8$ ) در این حیوانات سوختگی ایجاد و معادل داروهای فوق سرم فیزیولوژی به طریق داخل صفاقی فوراً بعد از ایجاد سوختگی به آنها تزریق شد.

گروه X: ( $n=8$ ) جهت انجام آزمایشهای بافت شناسی بود که نمونه‌های تهیه شده از پوست آنها در فرمالین ۱۰٪ ثابت شد و سپس برشهای ۵ میکرونی تهیه و با روش H&E رنگ‌آمیزی شدند.

روش ایجاد سوختگی: دو سری سوختگی تجربی درجه دو عمقی در طرف چپ نخاع (تقریباً ۲ سانتی‌متری آن) ایجاد شد. (شکل ۲). این سوختگیها با استفاده از یک فلز آهنی با سطح ۴ سانتی‌متر مربع که تا ۱۰۵ درجه سانتی‌گراد گرم شده بود و برای مدت زمان دقیقاً ۱۰ ثانیه با پوست تماس داده شد، ایجاد گردید. سوختگیها به حد کافی کوچک بودند تا پاسخ سیستمیک ایجاد نکنند. سه ساعت بعد از سوختگی حیوانات کشته شدند و قطعانی

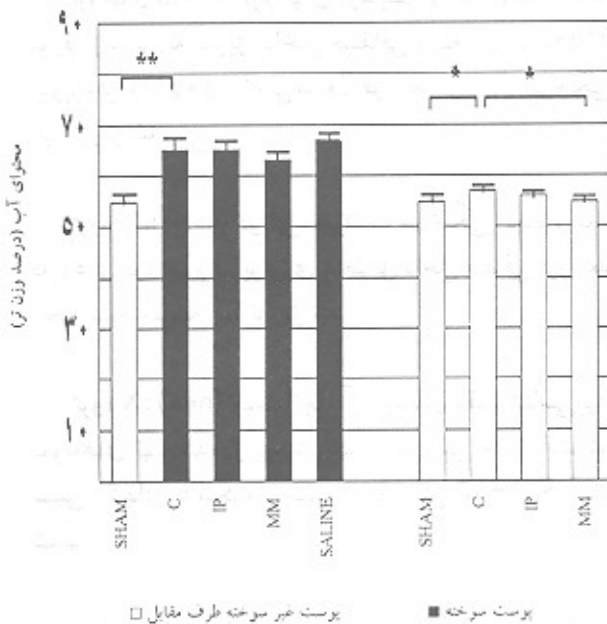
می‌دهد. محتوای رنگ به طور معنی‌داری در گروه کنترل متعاقب سوختگی بیشتر از گروه Sham بود ( $P < 0.05$ ). همچنین افزایش در مقدار رنگ در پوست غیر سوخته طرف مقابل در مقایسه با Sham وجود دارد ( $P < 0.05$ ). دو داروی بکار برده شده در این مطالعه، ایوپروفن و متی‌مازول، به طور مؤثری مقدار رنگ در بافت سوخته را در مقایسه با کنترل کاهش دادند ( $P < 0.05$ ) اگر چه اثر ایوپروفن بیشتر از متی‌مازول است. ایوپروفن یک کاهش ۶۰/۳٪ را در میزان رنگ پوست سوخته در مقایسه با کنترل به وجود آورد، در حالی که متی‌مازول کاهشی برابر ۱۹/۱٪ ایجاد کرد (شکل ۳). علاوه بر این ایوپروفن به طور معنی‌داری مقدار رنگ را در پوست غیر سوخته در مقایسه با کنترل کاهش داد ( $P < 0.05$ ).

تغییر در نفوذپذیری عروق که توسط محتوای آب اندازه‌گیری شد در نمودار ۲ نشان داده شده است. محتوای آب در پوست سوخته در مقایسه با گروه کنترل توسط هیچ یک از داروهای مصرف شده فوق کاهش پیدا نکرد، اگر چه متی‌مازول محتوای آب را در پوست غیر سوخته، با اختلاف آماری معنی‌دار کاهش داد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۲).

رنگ آبی ایوانز به پروتئینهای پلازما از قبیل آلبومین متصل شده و به طور طبیعی در داخل عروق محبوس می‌شود و بنابراین، مشاهده آن در بافتهای برداشت شده به طور غیرمستقیم نشانه افزایش نفوذپذیری عروق و مقدار نشت پروتئین است. روش بکار رفته برای اندازه‌گیری کمی رنگ آبی ایوانز در پوست به این شرح است که ابتدا برشهای تهیه شده بعد از ساعت سوم وزن شده و برای مدت ۲۴ ساعت در ۲۰°C محلول استون + سولفات سدیم جهت خروج رنگ قرار می‌گیرند (۸). بعد از آن، محلول فوق به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و با یک اسپکتروفتومتر با طول موج ۶۲۰ نانومتر، میزان جذب محلول را می‌خوانیم و طبق فرمول زیر مقدار رنگ بر حسب میکروگرم در صد میلی گرم پوست محاسبه و گزارش می‌شود (۱۰).

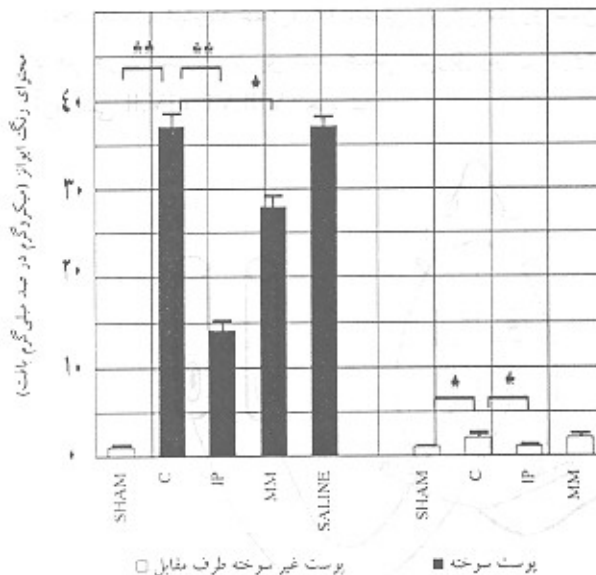
$$\text{میزان جذب } 100 \times \frac{13/24 \times 200}{\text{وزن بافت}} = \text{میکروگرم رنگ در صد میلی گرم پوست}$$

روش آماری: از روش آماری unpaired t-test برای مقایسه بین گروههای آزمایشی و کنترل استفاده شد و با شرط  $P < 0.05$  اختلاف معنی‌دار منظور گردید. مقادیر روی شکلها Mean  $\pm$  SEM می‌باشند.

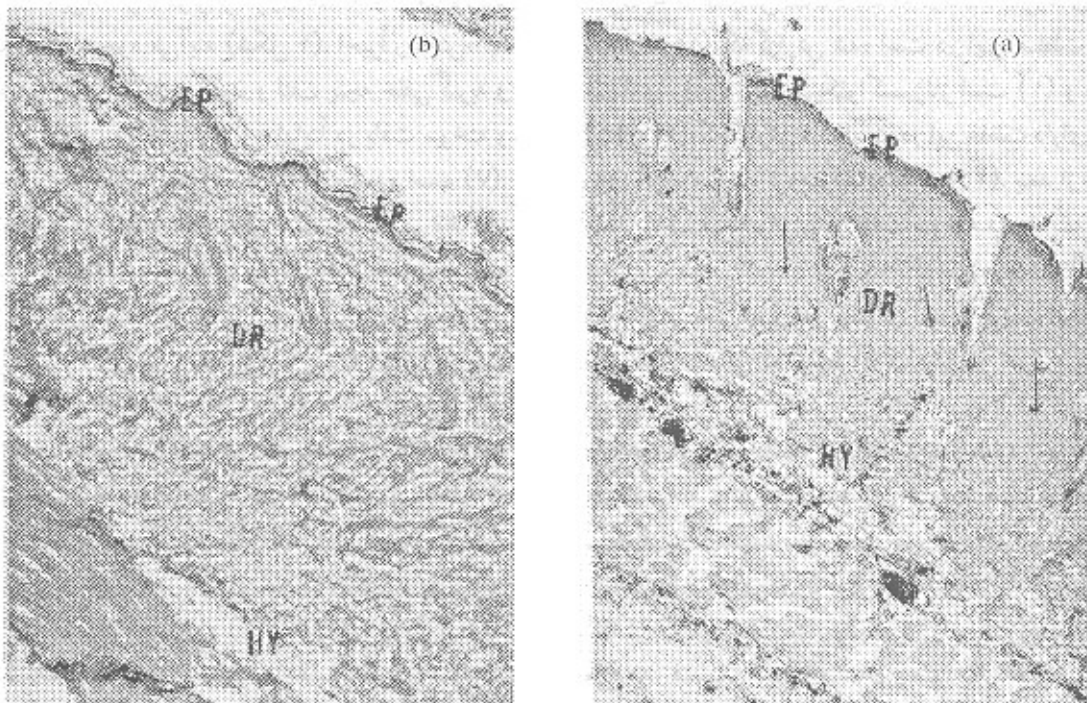


نمودار ۲: مقایسه اثر ایوپروفن و متی‌مازول بر روی میزان آب در پوست سوخته و غیرسوخته و مقایسه آنها با پوست درمان نشده (کنترل). C: کنترل، IP: ایوپروفن، MM: متی‌مازول. داده‌ها به صورت Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده است.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.01$  \*\*

نتایج  
نمودار ۱، نتایج اندازه‌گیری محتوای رنگ آبی ایوانز را نشان



نمودار ۱: مقایسه اثر ایوپروفن و متی‌مازول بر روی میزان رنگ آبی ایوانز در پوست سوخته درمان شده و مقایسه آنها با پوست سوخته درمان نشده (کنترل). C: کنترل، IP: ایوپروفن، MM: متی‌مازول. داده‌ها به صورت Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده است.  $P < 0.05$  \*،  $P < 0.01$  \*\*



شکل ۳: شکل میکروسکوپی برش پوست سوخته (a) و مقایسه آن با پوست سالم (b). برش پوست سوخته در ساعت سوم بعد از سوختگی تهیه شده است. EP: اپیدرم، DR: درم، HY: هیپودرم، بزرگنمایی  $\times 40$ .

التهاب از طریق تأثیر بر مکانیسم انقباض اعمال می‌شود، بطوری که هر عاملی که انقباض یاخته‌های درون پوش وریدچه‌ها و عریض شدن شکاف بین یاخته‌ها را موجب شود، افزایش در نفوذپذیری را بدنبال دارد. همچنین هر عاملی که باعث شل شدن عضله صاف شریانچه‌ها و افزایش جریان خون به موضع التهاب شود، از طریق افزایش در فشار هیدروستاتیک، تشکیل خیز را موجب می‌شود (۱۴). بعضی مواد از قبیل پروستاگلاندین‌ها با گشاد کردن شریانچه‌ها و افزایش فشار هیدروستاتیک، به طور غیر مستقیم، افزایش نفوذپذیری ایجاد شده توسط موادی مثل برادی‌کینین را تقویت می‌کنند و تشکیل خیز را پیش می‌برند (۱۶). در این مطالعه، ما یک جراحی کوچک (۳٪ سطح کل بدن) ایجاد نمودیم تا از تغییرات فیزیوپاتولوژیک از قبیل شوک، اسیدوز متابولیک، دهیدراتاسیون، اختلالات قلبی و عروقی و غیره جلوگیری نماییم. اگر این حوادث بوجود آید تفسیر نتایج مشکل می‌شود (۳، ۴، ۵). در مطالعات قبلی (منتشر نشده) ما به این نتیجه رسیدیم که حداکثر خیز در ساعت سوم بعد از سوختگی ایجاد می‌شود و لذا برشهای بافتی بعد از ساعت سوم تهیه شد.

در شکل ۳ عمق سوختگی نشان داده شده است همانطور که مشاهده می‌شود تمام درم درگیر سوختگی شده است.

#### بحث

مکانیسم پاتوژنیک مسؤول پیدایش خیز که بدنبال سوختگی رخ می‌دهد نامشخص است. دو دلیل برای آن عنوان شده است: ۱- تشکیل خیز ناشی از اثر مستقیم جراحی سوختگی به دیواره عروق خونی و تخریب قسمتی از لایه درون پوش عروق (۱۳). ۲- رهایش تعدادی از مواد مؤثر بر عروق از بافت جراحی دیده که در تولید خیز دخیل هستند. این میانجی‌ها ممکن است از طریق افزایش نفوذپذیری عروق یا افزایش فشار هیدروستاتیک مویرگها یا وریدچه‌ها خیز را ایجاد کنند. اکثر این میانجی‌ها افزایش نفوذپذیری را از طریق تأثیر بر وریدچه‌ها اعمال می‌کنند (۱۳). میانجی‌های گوناگونی از قبیل هیستامین، پروستاگلاندین‌ها، کینین‌ها، سروتونین، اسیدهای چرب و نوراپی‌نفرین بعنوان عوامل دخیل در تشکیل خیز مطرح شده‌اند (۱، ۵، ۶، ۹، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۷).

تجمع مایع در جایگاههای التهاب، توسط عوامل ایجادکننده

نتایج ما همچنین نشان دادند که درمان با داروهای ایبوپروفن ( $12 \text{ mg/kg}$ )، که گزارش شده است در این غلظت دارای اثر مهاری روی آنزیم سیکلواکسیژناز است (۱) و متیمازول ( $1 \text{ mg/kg}$ )، که گزارش شده است در این غلظت دارای اثر مهاری روی آنزیم سازنده ترومبوکسان است (۱۲). بعد از سوختگی، مقدار رنگ آبی ایوانز را در بافت سوخته در مقایسه با شاهد به ترتیب به میزان  $60/3\%$  و  $19/1\%$  کاهش می‌دهند ( $P < 0/05$ )، ولی کاهش معنی‌داری در محتوای آب در پوست ایجاد نمی‌کنند. مکانیسم احتمالی که توسط آن کاهش در خروج پروتئین رخ می‌دهد، عبارت از کاهش در تولید پروستاگلاندین‌ها توسط داروهای فوق می‌باشد، که با کاهش در تولید آنها به طور غیر مستقیم، افزایش نفوذپذیری توسط میانجی‌هایی مانند برادی‌کینین و هیستامین، مهار می‌شود. از آنجایی که  $\text{TXA}_2$  انقباض یاخته‌های درون پوش و ریدچه‌ها را موجب می‌شود، کاهش در تولید آن نیز نفوذپذیری را به طور مستقیم کاهش می‌دهد. همچنین این احتمال وجود دارد که مهار ره‌های هیستامین (عامل افزایش نفوذپذیری عروقی) بدنال مهار تولید پروستاگلاندین‌ها رخ داده باشد. این مطالعات همچنین تأیید می‌نمایند که اثر مهار آنزیم سیکلواکسیژناز توسط ایبوپروفن بر جلوگیری از نشت پروتئین در جراحی سوختگی بیشتر از اثر ناشی از مهار آنزیم ترومبوکسان سنتتاز توسط متیمازول است. توجیه فرضی برای این مشاهدات گوناگون این است که اولاً هم پروستاگلاندین‌ها و هم ترومبوکسان در تولید خیز بعد از سوختگی نقش دارند و ثانیاً مهار آنزیم ترومبوکسان سنتتاز باعث عدم تعادل در هوموستاز طبیعی شده و افزایش در  $\text{PGH}_2$  و بدنال آن پروستاگلاندین‌های دیگر (از قبیل  $\text{PGE}_2$  و  $\text{PGI}_2$ ) را موجب می‌شود که این امر، اثر ناشی از تولید  $\text{TXA}_2$  را بر روی نشت پروتئین کاهش می‌دهد.

مکانیسم این موضوع که چرا داروهای فوق بر محتوای آب در پوست اثر نداشتند، احتمالاً یا به این دلیل است که نشت پروتئین و حرکت آب مستقل از یکدیگر رخ می‌دهد و یا به این علت است که ترکیبی از محصولات لیپواکسیژنازی و سیکلواکسیژنازی اسید آراشیدونیک حالت متعادل فیزیولوژیک را در شرایط طبیعی ایجاد می‌کند و با مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی از قبیل ایبوپروفن احتمالاً مقدار سوپرا برای مسیر لیپواکسیژنازی اسید آراشیدونیک افزایش می‌یابد که این امر باعث افزایش تولید لوکوترین‌ها می‌شود. از آنجا که لوکوترین‌ها از مواد مؤثر بر عروق بوده و حتی اثر آنها بیشتر از هیستامین است، این افزایش اثر ناشی از مهار

پروستاگلاندین‌ها مواد مؤثر بر عروق هستند و از متابولیسیم اسید آراشیدونیک بوجود می‌آیند (شکل ۱). اخیراً ره‌های آنها در پاسخ به سوختگی، ابتدا در خون و لنف پنجه خلفی گربه و سپس در مایع تاول سوختگی (۱۲) و نهایتاً در بافت سوخته و همچنین سرم حیوانات سوخته نشان داده شده است (۷). پروستاگلاندین‌های گشادکننده عروق، مثل  $\text{PGE}_2$  و  $\text{PGI}_2$  از طریق افزایش  $\text{cAMP}$  در یاخته‌های عضلانی شریانچه‌ها، موجب گشادشدن آنها می‌شوند (۶، ۱۲، ۱۳). همچنین از این طریق، موجب افزایش  $\text{Ca}^{++}$  در یاخته‌های موجود در محل جراحی شده و بدنال آن میانجی‌های دخیل در پیدایش التهاب ره‌ها می‌شوند (۲). علاوه بر این  $\text{TXA}_2$  که یک پروستاگلوئید تنگ‌کننده عروق است، در مراحل اولیه سوختگی از بافتهای سوخته آزاد می‌شود (۶، ۱۲). همچنین گزارش شده است که افزایش غلظت  $\text{TXB}_2$  (متابولیت  $\text{TXA}_2$ ) در بافتهای سوخته، لنف، و پلاسمای بیماران سوخته مشاهده می‌شود (۱).  $\text{TXA}_2$  از طریق کاهش  $\text{cAMP}$ ، تنگ شدن و ریدچه‌ها و افزایش فشار هیدروستاتیک مویرگی (۶، ۱۲) و همچنین انقباض یاخته‌های درون پوش جدار و ریدچه‌ها، تشکیل خیز را تشدید می‌کند (۱۴). لوکوترین‌ها که محصول لیپواکسیژنازی اسید آراشیدونیک هستند، نیز در ایجاد پاسخهای التهابی و تشکیل خیز دخیل می‌باشند (۱۲).

در این مطالعه نشان داده شد که این جراحی سوختگی کوچک، باعث افزایش  $22/8\%$  در محتوای آب در محل سوختگی (خیز سوختگی) و افزایش  $4/3\%$  در محتوای آب در پوست طرف مقابل (غیر سوخته) می‌شود ( $P < 0/05$ ). همچنین در اثر این جراحی، محتوای رنگ آبی ایوانز که به طور غیر مستقیم شاخص نشت پروتئین در محل سوختگی است شدیداً ( $63\%$ ) افزایش می‌یابد ( $P < 0/01$ ). این به این معنی است که تجمع مایع متناسب با تغییر در نشت پروتئین نمی‌باشد زیرا نشت پروتئین خیلی بیشتر از تجمع مایع می‌باشد. این یافته، با نتایج حاصل از مطالعات کارواجال (Carvajal) و سوروهارد (Boruhard) (۳، ۵) مطابقت دارد. بنابراین می‌توان بیان کرد که تمایز بین از دست دادن پروتئین از عروق و تجمع مایع در محل وجود دارد و نشت پروتئین و حرکت آب متناسب با هم رخ نمی‌دهند و عوامل دیگری به غیر از فشار اسموتیکی کلونیدی، تعیین کننده حرکت آب هستند. این مطالعه همچنین تأیید می‌کند که افزایش در نفوذپذیری عروق بدنال سوختگی، عمومی است، یعنی خیز متوسطی در نواحی دورتر از محل سوختگی ایجاد می‌شود که این خیز احتمالاً با واسطه عوامل موجود در گردش خون اعمال می‌شود.

در این تحقیق استفاده شده است، مفید باشد. البته قبل از استفاده در کلینیک انجام پژوهش راجع به اثرات جانبی دوزهای زیاد آن، ضروری به نظر می‌رسد.

### سپاسگزاری

پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که از پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جابابازان تهران و همچنین سرکار خانم دکتر حمیرا معصومی مدیر بخش پاتولوژی و جناب آقای مهدی شریعتی عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان به خاطر همکاری خود در جهت انجام این پژوهش قدردانی و تشکر بعمل آورند.

آنزیم سیکلواکسیژناز یا ترومبوکسان سنتتاز را بر جلوگیری از تجمع مایع محو می‌کند. برای صحت این ادعا، احتیاج به تحقیقات بیشتر است و با استفاده از مهارکننده‌های انتخابی آنزیم لیپواکسیژناز یا استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌های لوکوترین‌ها مکانیسم مزبور مشخص می‌شود. در شرایطی که استفاده از استروئیدها، یا ترکیبات ضدالتهابی غیراستروئیدی اثرات ناخواسته‌ای را ایجاد می‌کند، جایگزینی یک ترکیب مهارکننده تولید ترومبوکسان (متی‌مازول) پیشنهاد می‌شود. همچنین اگر از نظر پاتوفیزیولوژی در انسان تأیید شود، ممکن است این ترکیب برای درمان خیز سوختگی در انسان در دوزهای بالاتر از آنچه که

### Summary

Effect of Ibuprofen and Methimazole on Postburn Edema

M. Khaksari, PhD<sup>1</sup>; A. Khoshbaten, PhD<sup>2</sup>; AR. Asgari, PhD<sup>2</sup>; M. Rahimi, Pharm D<sup>3</sup>; and S. Hajizadeh, PhD<sup>3</sup>

1. Assistant Professor of Physiology, Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, Rafsanjan, Iran
2. Assistant Professor of Physiology, Baghiatolah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Researcher of war casualties Biomedical Research Center, Tehran, Iran

*We determined the effects of ibuprofen and methimazole on the formation of second-degree burn edema. Two small burns were produced on the back of rats. Ten minutes prior to burn, evans blue (EB) dye was injected through a femoral vein catheter. All animals were killed 3 hours after burning. Burn edema was evaluated by calculation of water content and by extravasation of evans blue. Ten groups of rats were studied. Immediately after induction of burns, test drugs were administered intraperitoneally. The results showed that, ibuprofen (12 mg/kg) effectively decreases E.B. extravasation in test groups compared to the control group (14.1±1 µg/100mg skin vs 35.5±2.3 µg/100mg skin). Methimazole (1mg/kg) also decreases E. B. extravasation compared to the control (28.7±1.2 µg/100mg skin vs 35.5±2.3 µg/100mg skin). Comparison between these drugs showed that ibuprofen appeared to be more potent than methimazole. Similar water content of control and test groups indicates that these drugs did not reduce water content in burned skin. Certainly, a discrepancy was observed between protein leakage and accumulation of fluid. These data support this postulation that inhibition of arachidonic acid metabolism in site of cyclooxygenase was much more effective than inhibition of thromboxan synthetase.*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences 1995; 2(3): 120-127*

**Key Words:** Burn edema, Ibuprofen, Methimazole

### References

1. Alexander F, Mathieson M, Teoh KH, *et al*: Arachidonic acid metabolites mediate early burn edema. *J Trauma* 1984; 24(8): 709-712.
2. Beitner R, Chen-zion M, Bassukevitz Y: Effect of the calmodulin

- antagonist CGS 9343B on skin burns. *Gen Pharmacol* 1991; 22(1): 67-72.
3. Brouhard BH, Carvajal HF, Linares HA: Burn edema and protein leakage in the rat. *Microvasc Res* 1978; 15(2): 221-228.
  4. Carvajal HF, Linares HA, Brouhard BH: Relationship of burn size to vascular permeability change in rats. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149(2): 193-202.
  5. Carvajal HF, Brouhard BH, Linares HA: Effect of antihistamine - antiserotonin and ganglionic blocking agents upon increased capillary permeability following burn trauma. *J Trauma* 1975; 15(11): 969-975
  6. Demling RH, Lalonde C: Topical ibuprofen decrease early postburn edema. *Surgery* 1987; 102(5): 857-861.
  7. Hansbrough JF, Zaparta-Sirvent R, Hoyt D: Postburn immune suppression: an inflammatory response to the burn wound. *J Trauma* 1990; 30(6): 671-675
  8. Harada M, Takeuchi M, Fukao T, Katagiri K: A simple method for the quantitative extraction of dye extravasated into the skin. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23(3): 218-219.
  9. Hartl WH, Herndon DN, Wolfe RR: kinin/prostaglandin system: its therapeutic value in surgical stress. *Crit Care Med* 1990; 18(10): 1167-1174.
  10. Khoshbaten A: The innervation of articular blood vessels. A PhD thesis, university of Glasgow, UK, 1991.
  11. Lewis RA, Austen KF: Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature* 1981; 293(5858): 103-108.
  12. Robson MC, Delbeccaro EJ, Hegggers JP, Loy GL: Increasing dermal perfusion after burning by decreasing thromboxane production. *J Trauma* 1980; 20(9): 722-725.
  13. Staub NC, Taylor AE: Textbook of edema. New York, Raven Press, 1984; pp379-599.
  14. Warren JB: Vascular control of inflammatory oedema. *Clin Sci Colch* 1993; 84(6): 581-584.
  15. Waymack JP, Yurt RW: Effect of prostaglandin E on immune function in multiple animal models. *Arch Surg* 1988; 123(11): 1429-1432.
  16. Williams TJ: Prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub> and the vascular changes of inflammation. *Br J Pharmacol* 1979; 65(3): 517-524.
  17. Yoshioka T, Monafu WW, Ayzasian VH, Deitz F, Flynn D: Cimetidine inhibits burn edema formation. *Am J Surg* 1978; 136(6): 681-685.