

بررسی هیستوپاتولوژیک ترمیم زخم ناشی از گاستروتومی در خرگوش، با نخ‌های پلی‌گلاکتین ۹۱۰ آغشته به فنی‌توئین و ترانکرون

• نیما پاکزه

دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران

• امیررضا کرمی‌بناری (نویسنده مسئول)

بخش فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران

• کامبیز ولیی

دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰-۰۴-۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰-۰۶-۳۰

Email: pharmakarami@yahoo.com



چکیده

زخم‌های معده به دلایل مختلف تولید می‌شوند. بهبود سریع زخم‌های جراحی مورد بحث محققین می‌باشد. این مطالعه با هدف ارزیابی هیستوپاتولوژیکی اثر نخ‌های پلی‌گلاکتین ۹۱۰ آغشته به فنی‌توئین و ترانکرون بر روی ترمیم زخم معده جراحی در خرگوش‌ها می‌باشد. ۲۱ خرگوش نر سفید نیوزلندی به سه گروه کنترل، فنی‌توئین و ترانکرون تقسیم شدند. یک برش گاستروتومی یک سانتی‌متری در خم بزرگ دیواره معده ایجاد، سپس با الگوی کوشینگ توسط نخ‌های آغشته به فنی‌توئین و ترانکرون بخیه زده شد. برای بررسی آسیب‌شناسی بافتی (هیستوپاتولوژی) در روزهای ۳، ۷ و ۲۱ بعد از جراحی نمونه بافتی اخذ و مقاطع با روش هماتوکسیلین - ائوزین و ماسون تری کروم رنگ‌آمیزی شدند. تغییرات هیستوپاتولوژیکی توسط آزمون کروکسال والیس مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج مطالعات هیستوپاتولوژی نشان داد که در گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین میزان سلول‌های التهابی، فیبروبلاست‌ها و عروق‌زایی به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل ($P < 0/05$) و میزان تشکیل سلول‌های اپی‌تلیال به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. اما بین گروه‌های فنی‌توئین و ترانکرون تفاوت معنی‌داری نبود. نخ‌های بخیه پلی‌گلاکتین ۹۱۰ آغشته به ترانکرون و آغشته به فنی‌توئین اثرات چشم‌گیری بر روی کاهش التهاب و تسریع روند ترمیم زخم تجربی ناشی از جراحی گاستروتومی در خرگوش نشان دادند.

کلمات کلیدی: فنی‌توئین، ترانکرون، گاستروتومی، التیام زخم، پلی‌گلاکتین ۹۱۰

- Veterinary Researches & Biological Products No 135 pp: 79-87

Histopathological study of wound healing of gastrotomy in rabbits with Polyglactin 910 yarns impregnated with Phenytoin and Theranekron

By: Pakzeh, N., Faculty of Veterinary Medicine, Shabestar Branch, Islamic Azad University, Shabestar, Iran. Karamibonari, A.R., (Corresponding Author) Department of pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Shabestar Branch, Islamic Azad University, Shabestar, Iran. and Valiei, K., Faculty of Veterinary Medicine, Shabestar Branch, Islamic Azad University, Shabestar, Iran.

Email: pharmakarami@yahoo.com

Received: 2021-07-06 Accepted: 2021-09-21

Gastric ulcers are created by various reasons. Faster healing of wounds is more challenging to researchers. The aim of this study was to histopathological evaluation of the effect of phenytoin and theranekron-impregnated polyglactin 910 yarns on healing process of gastric surgical wound in the rabbits. Twenty-one male white Newzland rabbits were divided into three groups of control, phenytoin and theranekron. A gastrotomy incision with one cm in length was made in the greater curvature of the gastric wall, and then was sutured in Cushing pattern with phenytoin and theranekron-impregnated Vicryl yarn. For histopathological evaluation at days 3, 7 and 21 after surgery tissue samples were taken and stained with hematoxylin eosin and Masson-Trichrome. Histopathological changes were analyzed by using the Kruskal-Wallis test. The results of the histopathological studies showed that in the phenytoin and theranekron groups the rate of inflammatory cells, fibroblasts and vascularization were significantly ($P < 0.05$) lower than the control group and rate of epithelial cell formation was significantly higher than the control group but between phenytoin and theranekron groups were not significantly difference.

Theranekron and phenytoin-impregnated polyglactin 910 sutures have shown significant effects on reducing inflammation and accelerating the experimental wound healing process induced by gastrotomy in rabbits.

Key words: Phenytoin, Theranekron, Gastrotomy, Wound healing, polyglactin 910

به شکل موضعی فرموله شده است. این دارو تمایل بالایی به اتصال به پروتئین‌های پلاسما دارد، متابولیسم اصلی این دارو کبدی می‌باشد (۲). برخی از مکانیسم‌هایی که فنی‌توئین به واسطه آن‌ها باعث تسریع ترمیم زخم می‌گردد عبارتند از تحریک پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها، کاهش فعالیت آنزیم کلاژناز، کاهش فلور باکتریایی زخم، افزایش عروقی‌زایی و کاهش ارتشاح سلول‌های آماسی (۵). ترانکرون حاوی ترانتولاکوبنسیس (*Tarantula cubensis*) که از بدن عنکبوت میقالومورف (*Mygalomorph*) استخراج می‌شود می‌باشد که برای درمان تومورها، آبسه‌ها، سپتی سمی بکار می‌رود. در ترمیم زخم گاو موثر بوده و در کاهش سطح عفونت نقش دارد (۶). در بررسی‌های مختلف، محققین به این نتیجه رسیده‌اند که درمان با ترانکرون به صورت معناداری باعث کاهش سلول‌های التهابی و همچنین افزایش سطح کلاژن می‌شود (۱۸). یکی از موارد علل ایجاد زخم در ارگان‌های داخلی مانند معده، جراحی گاستروتومی می‌باشد و

مقدمه.

زخم به عنوان مهم‌ترین مسئله در جراحی، مورد توجه محققان بوده است؛ بنابراین هر محصولی که مدت زمان ترمیم زخم را به حداقل برساند می‌تواند با جلوگیری از خون‌ریزی و تهاجم میکرو ارگانیسم‌ها به بستر زخم به بیماران کمک نماید (۲۵). روش‌های درمان زخم در طی زمان دستخوش تغییرات زیادی شده است. در گذشته برای درمان زخم از صمغ درختان، پوشش رزین، عصاره چای و تنتور استفاده می‌شد. امروزه از محلول‌های ضد عفونی کننده مانند بتادین، اسیداستیک و سرم فیزیولوژیک استفاده می‌شود. روند التیام زخم براساس منطقه‌ای از زخم که توسط بافت گرانوله ترمیم شده و میزان گسترش و تجدید اپیدرم و بافت همبند، رگ‌زایی، پدیدار شدن کلاژن و پروتئوگلیکان‌ها سنجیده می‌شود (۲۴). فنی‌توئین یک داروی ضد صرع و ضد تشنج می‌باشد همچنین فنی‌توئین در فارماکوپه برخی از کشورها مانند ایران به عنوان تسریع‌کننده ترمیم

دوبل (رفت و برگشت) بخیه شد. دیواره بطنی یا خط سفید به وسیله نخ بخیه دو صفر ویکریل بخیه شد. پوست نیز توسط نخ بخیه نایلون سه صفر بخیه زده شد. هر ۱۲ ساعت به مدت چهار روز آنتی‌بیوتیک سفازولین به صورت عضلانی تزریق شد، به محض برگشت از بیهوشی آب در اختیار خرگوش قرار گرفت ولی بعد از ۲۴ ساعت با پلیت تغذیه شدند. نمونه‌گیری در روزهای سه، هفت و ۲۱ انجام شد در روزهای ۳ و ۷ از هر گروه دو سر خرگوش و در روز ۲۱ از هر گروه سه سر خرگوش نمونه‌برداری شدند (۹). نمونه بافتی از محل جراحی به همراه بافت‌های سالم اطراف آن به صورت یک مربع با اضلاع ۱ cm به گونه‌ای که محل جراحی در وسط قرار داشت، جدا گردید و در داخل فرمالین ۱۰٪ قرار داده و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید.

مطالعه آسیب‌شناسی

جهت مطالعات هیستوپاتولوژی، از نمونه‌های بافتی قالب‌گیری شده در پارافین، مقاطع تمام ضخامت پی‌درپی ۵ μ با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اُوزین تهیه و به منظور تشخیص درست سلول‌های فیروبلاست و رشته‌های کلاژن از رنگ‌آمیزی اختصاصی تریکروم ماسون استفاده گردید. به منظور درجه‌بندی آسیب‌شناسی بافت، شاخص‌های موثر بر ترمیم زخم مورد استفاده قرار گرفت و حضور یا عدم حضور سلول‌های التهابی، میزان تشکیل بافت پوششی، میزان فیروبلاست‌ها، میزان عروق‌زایی مورد بررسی قرار گرفت. معیارهای مذکور به صورت، عدم حضور: ۰، خیلی کم: ۱+، کم: ۲+، متوسط: ۳+، زیاد: ۴+، درجه‌بندی (رتبه‌بندی) شدند (۴). ارزیابی درصد تراکم رشته‌های کلاژن با استفاده از نرم‌افزار تحت وب Image color summarizer صورت گرفت که در این برنامه رنگ‌های تصویر در کانال‌های رنگی مختلف با دقت ۲۰۰ pixel دسته‌بندی شدند و درصد این کانال‌های رنگی با استفاده از k-means clustering مورد محاسبه قرار گرفت.

آنالیز آماری

داده‌های حاصل از ارزیابی‌های مختلف در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار spss ویرایش ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای تعیین اختلاف آماری داده‌های کیفی حاصل از ارزیابی هیستوپاتولوژیک از آزمون کروکسال والیس استفاده گردید. در تمامی داده‌ها مقدار ($P < 0/05$) به عنوان سطح آماری معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج ارزیابی میزان بهبودی زخم در گروه‌ها و روزهای مختلف

مقایسه نتایج حاصل از میزان نفوذ سلول‌های التهابی در روزهای سه، هفت و ۲۱ در گروه کنترل نسبت به سایر گروه‌ها به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P < 0/05$) در صورتی که در بین گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). همچنین در میزان نفوذ سلول‌های التهابی در گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین از روز سه تا ۲۱ روند کاهشی دیده شد. در بررسی میزان حضور فیروبلاست‌ها و میزان عروق‌زایی در گروه‌های مختلف در روزهای سه و هفت مشخص شد که میزان حضور فیروبلاست‌ها و میزان عروق‌زایی در گروه‌های

متداول‌ترین علت جراحی معده، به هدف خروج اجسام خارجی از داخل معده می‌باشد. علاوه بر آن، به منظور ارزیابی لایه موکوسی دیواره معده از لحاظ تغییرات پاتولوژیک مانند زخم معده، نئوپلازی، هیپرتروفی و بیوپسی از مخاط معده و بررسی دهانه پیلور برای مقایسه سایز و گشادشدگی ناحیه نیز، نیاز به برش معده دارد. در بسیاری از حیوانات مبتلا به وجود اجسام خارجی در قسمت پایینی مری، جسم خارجی را می‌توان از طریق برش دیواره معده خارج کرد. برش دیواره معده و برداشت بخش کوچکی از آن می‌تواند برای بیوپسی تمام ضخامت، برداشت تومور و یا دیگر زخم‌های کانونی در ناحیه معده کاربرد داشته باشد. در جراحی گاستروتومی، در راستای ایجاد تسریع در روند التیام زخم ناشی از جراحی و کاهش التهاب آن، از موضوعاتی که دارای اهمیت می‌باشد، انتخاب نوع نخ بخیه می‌باشد که در این پژوهش، نخ بخیه انتخابی، پلی‌گلاکتین ۹۱۰ (Polyglactin ۹۱۰) یا ویکریل (Vicryl) می‌باشد که جزو نخ‌های بخیه قابل جذب صناعی می‌باشد. از ویژگی‌های این نخ بخیه، می‌توان به پایین بودن ضریب اصطکاک، واکنش بافتی کم و مناسب بودن برای زخم‌های عفونی اشاره کرد. محققین، آثار متفاوتی از روند التیام زخم توسط اشکال مختلف دارویی فنی‌توئین و مصرف موضعی یا سیستماتیک ترانکرون را گزارش نموده‌اند. با توجه به موارد فوق و اهمیت این نکته، امروزه از نخ بخیه ویکریل، به شکل نخ آغشته به مواد ضد میکروبی (تریکلوسان) تحت عنوان ویکریل پلاس استفاده می‌شود (۱۱). در این پژوهش برای اولین بار کاهش التهاب و تسریع در روند التیام زخم ناشی از جراحی گاستروتومی در خرگوش، به وسیله نخ‌های بخیه پلی‌گلاکتین ۹۱۰ آغشته به فنی‌توئین و ترانکرون مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

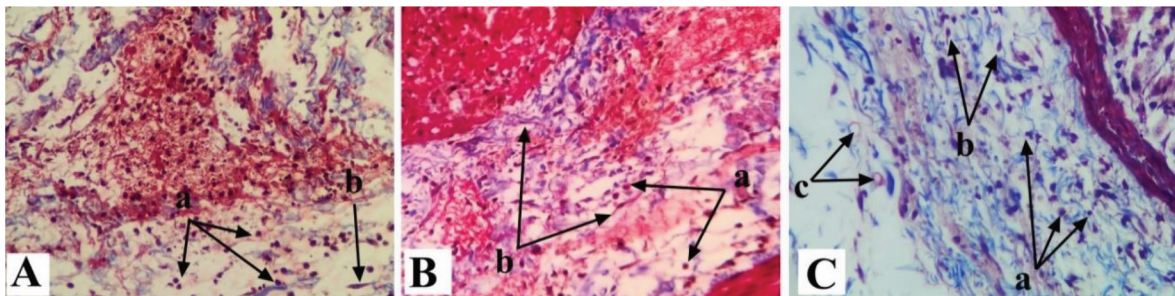
در این تحقیق از ۲۱ سر خرگوش نر بالغ نژاد نیوزلندی به وزن تقریبی ۲/۵ تا ۳ kg استفاده شد. برای سازگاری با شرایط محیط قبل از جراحی به مدت ۱۰ روز در قفس‌های استاندارد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به مقادیر دلخواه آب و غذا نگهداری شدند و داروی ضدانگل آیورمکتین $0/2 \text{ mg/kg}$ به صورت زیر جلدی دریافت نمودند. خرگوش‌ها به سه گروه هفت‌تایی، شاهد، فنی‌توئین و ترانکرون، تقسیم شدند. دو ساعت قبل از جراحی نخ بخیه ویکریل در پتری دیش‌های استریل جداگانه که آغشته به فنی‌توئین (به ازای هر کپسول ۱۰۰ mg، ۱۰ ml آب مقطر) (۱۴) و ترانکرون (۱ mg/ml، ۱۰ ml) (۱۵)، غوطه‌ور شده و داخل بن ماری ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند، سپس در هوای آزاد خشک شدند. سپس برای ایجاد بیهوشی از داروی زایلازین با دوز 5 mg/kg و داروی بیهوشی کتامین با دوز 35 mg/kg به شکل تزریق عضلانی استفاده شد (۸). حیوانات به صورت خوابیده به پشت بر روی میز جراحی قرار داده شدند و ناحیه خط وسط شکمی به صورت معمول آماده جراحی گردید. سپس معده توسط پنس غیر آسیب‌زننده از محل برش خارج توسط سالین نرمال شستشو داده شد و برشی تمام ضخامت به طول ۱ cm بین خم کوچک و بزرگ معده ایجاد شد. سپس توسط نخ بخیه سه صفر ویکریل آغشته به فنی‌توئین یا ترانکرون با الگوی بخیه کوشینگ به صورت

رشته‌های کلاژن نشان داد که در روز سه، هفت و ۲۱ بیشترین تراکم رشته‌های کلاژن مربوط به گروه فنی‌توئین بود که با بقیه گروه‌ها دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$) (شکل ۷ و جدول ۴).

بحث

در مطالعات صورت گرفته توسط گاپاناشی و همکاران (۲۰۱۹) بر روی اثرات ترمیمی مصرف فنی‌توئین، مشخص گردید که مصرف فنی‌توئین موضعی باعث کاهش آنزیم کلاژناز و افزایش تولید کلاژن می‌شود و همچنین از طریق افزایش استروژن منجر به افزایش تقسیم فیروبلاست‌ها شده و به این ترتیب، فنی‌توئین باعث تسریع در ترمیم می‌شود (۱۰). بررسی البسول و همکاران (۲۰۰۶) در مورد اثرات ترمیمی فنی‌توئین نشان داد که این ماده باعث کاهش اندازه زخم و تسریع در التیام زخم می‌شود (۲). نتایج یک بررسی نشان داد که فنی‌توئین در روند ترمیم زخم باعث افزایش آنژیوژنز و به وجود آمدن قدرت تحمل کشش بیشتر می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ای که توسط چان و همکاران (۲۰۰۷) بر روی موش‌های صحرایی دیابتیک انجام شد مشاهده گردید که در گروه درمان شده با فنی‌توئین موضعی نسبت به گروه کنترل میزان سنتز کلاژن

ترانکرون و فنی‌توئین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P < 0.05$) در صورتی که در بین گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین در روز سه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0.05$) و میزان عروق‌زایی در گروه فنی‌توئین در روز هفت نسبت به دو گروه دیگر به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد ($P < 0.05$). میزان حضور فیروبلاست‌ها و میزان عروق‌زایی در روز ۲۱ در گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر می‌باشد ($P < 0.05$) و کمترین میزان حضور فیروبلاست‌ها و میزان عروق‌زایی مربوط به گروه فنی‌توئین می‌باشد. در گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین میزان حضور فیروبلاست‌ها و میزان عروق‌زایی نسبت به روز هفت روند کاهشی داشت. بررسی میزان تشکیل بافت پوششی در گروه‌های مختلف در روز سه، هفت و ۲۱ نشان داد که بیشترین میزان تشکیل بافت پوششی در محل زخم در مقایسه با سایر گروه‌ها مربوط به گروه فنی‌توئین بوده است که نسبت به گروه کنترل دارای تفاوت معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$). در بین گروه‌های ترانکرون و فنی‌توئین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0.05$) همچنین میزان تشکیل بافت پوششی از روز سه تا ۲۱ روند افزایشی نشان داد (اشکال ۱ تا ۶ و جداول ۱ تا ۳). ارزیابی تراکم



شکل ۱- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۳. a: نفوذ سلول‌های التهابی، b: فیروبلاست و c: عروق‌زایی (رنگ آمیزی ماسون تری کروم با بزرگنمایی x ۴۰۰).



شکل ۲- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۳. فلش‌ها نشان‌دهنده بافت پوششی در حال نوزایش می‌باشند (رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین با بزرگنمایی x ۱۰۰).

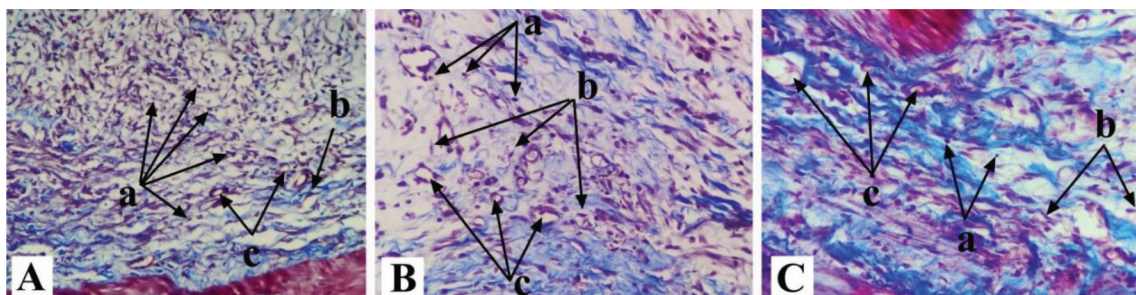
و کاهش سلول‌های التهابی شد (۲۲). در تحقیقی که توسط آنستد و همکاران (۱۹۹۶) صورت گرفت مشخص گردید که فنی‌توئین از طریق تسریع تکثیر فیبروبلاست‌ها احتمالاً باعث کاهش فعالیت کلاژناز از طریق محور مرکزی آدرنال -هیپوفیز یا آنتاگونیست گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها شده است (۳). در مطالعه‌ای اتولی و همکاران (۱۹۹۶) نتیجه گرفتند که فنی‌توئین تولید کلاژناز توسط فیبروبلاست‌ها

افزایش یافت (۷). نتایج برخی مطالعات نشان داد که فنی‌توئین باعث کاهش التهاب، افزایش عروق زایی، ساخت کلاژن و افزایش سرعت ترمیم گردید (۲۳،۲۰). تحقیقات صورت گرفته توسط شاو و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که فنی‌توئین موضعی علاوه بر داشتن خاصیت تسریع ترمیم و ضد التهابی، با تعدیل pH و افزایش گردش خون زخم دارای اثرات آنتی‌اکتریال نیز است و همچنین باعث افزایش کلاژن و فیبروبلاست‌ها

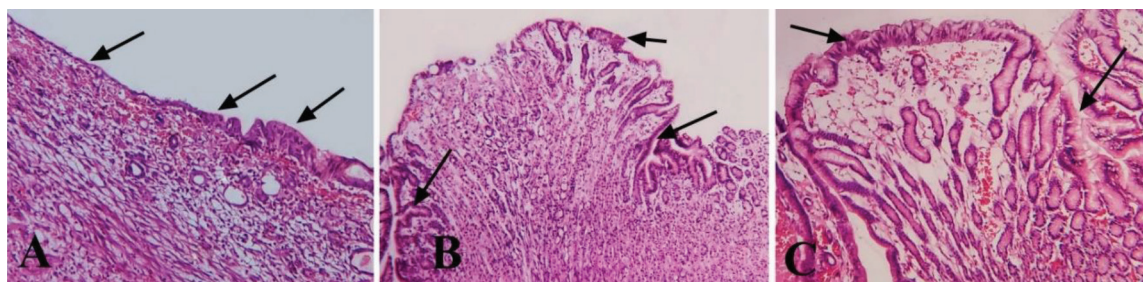
جدول ۱- ارزیابی نتایج حاصل از مقایسه فاکتورهای بهبود زخم در گروه‌های مختلف در روز ۳ (Mean ± SEM).

شاخص ارزیابی	گروه کنترل	گروه ترانکرون	گروه فنی‌توئین
میزان سلول‌های التهابی	۴ ^a	۲/۹±۰/۱۲ ^b	۲/۱±۰/۳ ^b
میزان فیبروبلاست	۱/۱±۰/۱۶ ^a	۲/۸±۰/۱۹ ^b	۳/۱±۰/۲ ^b
میزان عروق‌زایی	۲ ^a	۳/۱±۰/۲۱ ^b	۳/۱±۰/۱۴ ^b
میزان تشکیل بافت پوششی	۰/۲±۰/۱۷ ^a	۱/۵±۰/۰۷ ^b	۱/۸±۰/۱۱ ^b

^{a,b} حروف غیر یکسان در هر ردیف نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است. (واحدها بر اساس درجه بندی آسیب شناسی می‌باشند).



شکل ۳- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۷. a: نفوذ سلول‌های التهابی، b: فیبروبلاست و c: عروق‌زایی (رنگ آمیزی ماسون تری کروم با بزرگنمایی x ۴۰۰).



شکل ۴- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۷. فلش‌ها نشان‌دهنده بافت پوششی در حال نوزایش می‌باشند (رنگ آمیزی هماتوکسیلین انوزین با بزرگنمایی x ۱۰۰).

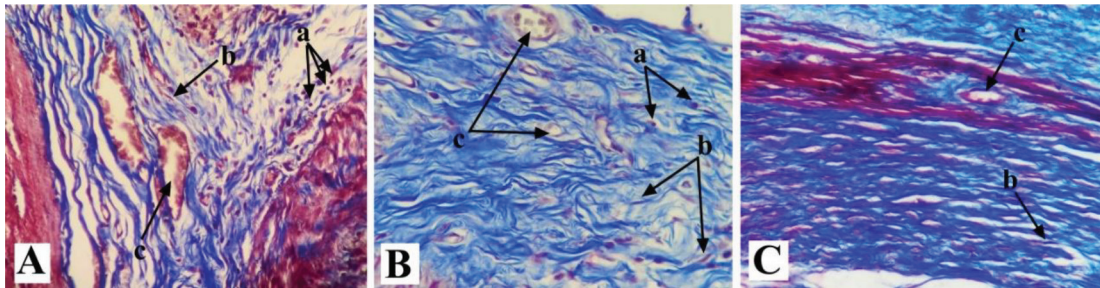
میزان فیروپلاست‌ها و آنژیوژنز شده است (۲۶). مطالعاتی که توسط می‌نا و همکاران (۲۰۱۱) صورت گرفت نشان داد که فنی‌توئین باعث افزایش روند ترمیم در زخم سوختگی از طریق افزایش اپی‌تلیالیزاسیون و تسریع انقباض زخم و جمع شدن زخم شده است (۱۶). در تحقیقی که توسط حسامینیس و همکاران (۲۰۱۰) صورت گرفت گزارش شد که فنی‌توئین موضعی باعث تسریع بهبود زخم ایجاد شده در موش‌های صحرایی آلبینو گردید (۱۴). موثر بودن فنی‌توئین در انواع زخم‌ها مانند زخم‌های

را در محیط *in vivo* مهار می‌کند (۱۹). مطالعات هیستولوژیکی که توسط داکوستا و همکاران (۱۹۹۸) در روزهای سوم و ششم روند التیام زخم در گروه‌های تجربی فنی‌توئین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده که فنی‌توئین موجب افزایش پدیده آنژیوژنز در این روزها شده است (۸). نتایج تحقیقات توران و همکاران (۲۰۰۴) نشان داده است که فاکتور رشد اندوتلیال رگ و فاکتور رشد فیروپلاستی در گروه‌هایی که با فنی‌توئین درمان شدند افزایش یافته و باعث افزایش

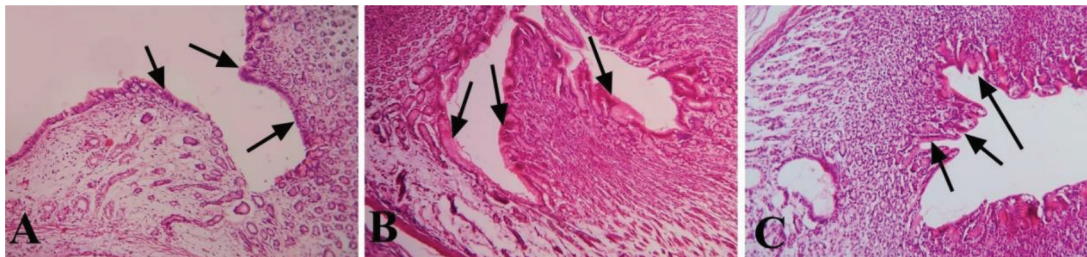
جدول ۲- ارزیابی نتایج حاصل از مقایسه فاکتورهای بهبود زخم در گروه‌های مختلف در روز ۷ (Mean ± SEM).

شاخص ارزیابی	گروه کنترل	گروه ترانکرون	گروه فنی‌توئین
میزان سلول‌های التهابی	۳/۴±۰/۰۸ ^a	۲/۱±۰/۱۵ ^b	۱/۸±۰/۱۷ ^b
میزان فیروپلاست	۲/۱±۰/۱۳ ^a	۳/۱±۰/۰۷ ^b	۳/۳±۰/۱۱ ^b
میزان عروق‌زایی	۳/۱±۰/۲ ^a	۳/۳±۰/۱۷ ^a	۴ ^b
میزان تشکیل بافت پوششی	۰/۳±۰/۱۵ ^a	۲/۴±۰/۱۵ ^b	۲/۷±۰/۱۳ ^b

^{a,b} حروف غیر یکسان در هر ردیف نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار است. (واحدها بر اساس درجه‌بندی آسیب‌شناسی می‌باشند).



شکل ۵- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۲۱. a: نفوذ سلول‌های التهابی، b: فیروپلاست و c: عروق‌زایی (رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم با بزرگنمایی x ۴۰۰).



شکل ۶- قسمتی از بافت معده در گروه‌های کنترل (A)، ترانکرون (B) و فنی‌توئین (C) در روز ۲۱. فلش‌ها نشان‌دهنده بافت پوششی در حال نوزایش می‌باشند (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین‌ئوزین با بزرگنمایی x ۱۰۰).

کردند که ترانکرون باعث کاهش سلول‌های التهابی و افزایش کلاژن در روند ترمیم تاندون در خرگوش‌های تنوتومی شده نسبت به گروه کنترل می‌گردد (۱۸). آلبای و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که ترانکرون باعث بهبود ترمیم مخاطات در بیماری زبان آبی می‌گردد (۱). در تحقیقی که توسط لطف‌الله‌زاده و همکاران (۲۰۱۲) صورت گرفت آنها به تاثیرات ترمیمی ترانکرون در زخم‌های حاصل از بیماری در مخاطات و همچنین به کاهش دمای بدن حیوانات تبادار تحت درمان با ترانکرون پی بردند (۱۵). تحقیقات سرداری و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که تجویز زیر جلدی ترانکرون باعث بهبود اپی‌تلیزاسیون در زخم‌های جلدی گاو گردید (۲۱). مطالعات ادیب هاشمی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ترانکرون سلول‌های التهابی را کاهش، سطح کلاژن را افزایش و باعث بهبود آنژیوژنز در محل زخم می‌گردد (۶). نتایج این مطالعه نیز همسو با نتایج مطالعات فوق در ترمیم زخم با ترانکرون می‌باشد.

نتیجه‌گیری کلی

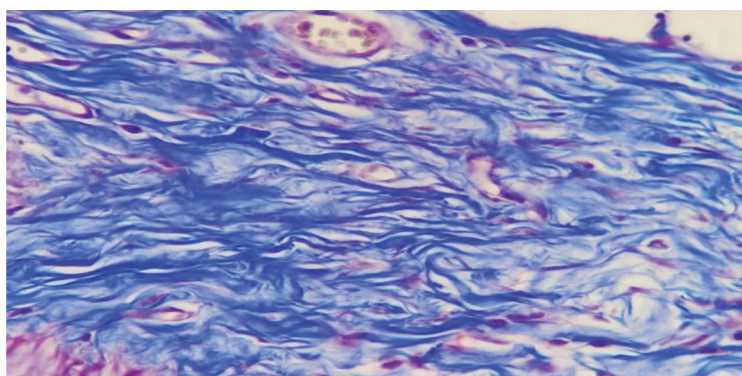
در مجموع با توجه به بررسی‌های انجام شده فنی‌توئین به عنوان یک داروی استاندارد در اکثر مطالعات ترمیم زخم استفاده می‌گردد که عمدتاً

پوستی، زخم‌های پای دیابتی، زخم بستر، جذام و بیماری‌های پریدونتال نشان داده شده است (۲۲). که نتایج مطالعه حاضر با نتایج فوق در مورد فنی‌توئین همسو می‌باشد. مطالعات هیستوپاتولوژیکی که توسط حبیبیان دهکردی و همکاران (۲۰۰۹) صورت گرفت نشان داد که استفاده از ترانکرون باعث کاهش تعداد سلول‌های التهابی در محل جراحی در مقایسه با گروه‌های دیگر شد. به علاوه گزارشاتی مبنی بر تاثیر ترانکرون بر روند کاهش التهاب در گاو، اسب، گوسفند، بز، خوک و سگ وجود دارد. همچنین تحقیقات نشان دادند که ترانکرون می‌تواند به عنوان یک ماده ضدالتهاب استفاده شود که مطابق با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر می‌باشد (۱۳). تحقیقات هیستوپاتولوژیکی که توسط امین بیغم و همکاران (۲۰۱۷) بر روند ترمیم نقیصه استخوانی در خرگوش صورت گرفته است نشان داد که در مجموع عملکرد ترمیمی در گروه تزریقات ترانکرون و ترانکرون هیدروکسی آپاتیت به محل نقیصه استخوانی بهتر بوده است که مطابق با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر ترانکرون باعث افزایش روند ترمیم می‌شود (۶). در مطالعه‌ای که توسط گول و همکاران (۲۰۱۷) صورت گرفت مشخص گردید که ترانکرون اثرات قابل توجه بر روی انقباض زخم دارد و با تشکیل بافت گرانولی قابل توجه به ترمیم زخم کمک می‌کند (۱۲). عریان و همکاران (۲۰۱۲) گزارش

جدول ۳- ارزیابی نتایج حاصل از مقایسه فاکتورهای بهبود زخم در گروه‌های مختلف در روز ۲۱ (Mean ± SEM).

شاخص ارزیابی	گروه کنترل	گروه ترانکرون	گروه فنی‌توئین
میزان سلول‌های التهابی	۳/۴±۰/۰۸ ^a	۰/۵±۰/۱۵ ^b	۰/۳±۰/۱۷ ^b
میزان فیبروبلاست	۳/۱±۰/۱۳ ^a	۲/۱±۰/۰۷ ^b	۱/۳±۰/۱۱ ^c
میزان عروق‌زایی	۳/۱±۰/۲ ^a	۲/۲±۰/۱۷ ^b	۱/۰۲±۰/۰۹ ^c
میزان تشکیل بافت پوششی	۰/۴±۰/۱۳ ^a	۳/۵±۰/۱۵ ^b	۳/۸±۰/۱۳ ^b

^{a,b} حروف غیر یکسان در هر ردیف نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار است. (واحدها بر اساس درجه‌بندی آسیب‌شناسی می‌باشند).



شکل ۷- قسمتی از بافت معده در گروه ترانکرون در روز ۲۱. (رنگ‌آمیزی ماسون تری کروم با بزرگنمایی x ۴۰۰).

Dentistry. 1: 31-35.

11. Gómez-Alonso, A., F. J. García-Criado, F. C. Parreño-Manchado, J. E. García-Sánchez, E. García-Sánchez, A. Parreño-Manchado and Y. Zambrano-Cuadrado. 2007. Study of the efficacy of Coated VICRYL Plus Antibacterial suture (coated Polyglactin 910 suture with Triclosan) in two animal models of general surgery. *The Journal of Infection*. 54: 82-88.

12. Gul Satar, N., I. Cangul, A. Topal, H. Kurt, V. Ipek and G. Onel. 2017. The effects of Tarantula cubensis venom on open wound healing in rats. *Journal of Wound Care*. 26: 66-71.

13. Habibian Dehkordi, S., H. Nourani, S. Sharifi, M. Ahadian, C. Taghadosi and M. Akhavan-Taheri. 2009. Evaluation of Anti-Inflammatory Effects of Theranekron in Rat. *Iranian Journal of Veterinary Clinical Sciences*. 2: 9. (In Farsi).

14. Hasamnis, A. A., B. K. Mohanty and S. Patil. 2010. Evaluation of wound healing effect of topical phenytoin on excisional wound in albino rats. *Journal of Young Pharmacists*. 2: 59-62.

15. Lotfollahzadeh, S., M. R. Alizadeh, M. Mohri and M. R. M. Dezfouli. 2012. The therapeutic effect of Tarentula cubensis extract (Theranekron®) in foot-and-mouth disease in cattle: a randomised trial in an endemic setting. *Homeopathy*. 101: 159-164.

16. Meena, K., A. Mohan, B. Sharath, S. Somayaji and K. Bairy. 2011. Effect of topical phenytoin on burn wound healing in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 49(1):56-9.

17. Mehvarz, S., M. Tahmasebi and A. Asgari. 1998. Effect of phenytoin powder on open wound healing process in rat skin. *Kowsar Medical Journal*. 3: 177-182. (In Farsi).

18. Oryan, A., A. Moshiri and A. R. Raayat. 2012. Novel Application of Theranekron® Enhanced the Structural and Functional Performance of the Tenotomized Tendon in Rabbits. *Cells Tissues Organs*. 196: 442-455.

19. O'Toole, M. J., J. E. Kolb, W. J. Lindblad, I. K. Cohen and M. F. McKneally. 1996. Pneumothorax and wound dehiscence related to collagenase deregulation: Treatment with diphenylhydantoin. *The Annals of Thoracic Surgery*. 61: 1646-1650.

20. Riahi, S., M. Mofid, H. Imani, A. R. Asgari, H. Ghoshouni and A. Khoushbaten. 2006. Histological study of topical application of sodium phenytoin 1% ointment on open skin healing in male rats. *Journal of Iranian Anatomical Sciences*. 3: 269-279. (In Farsi).

21. Sardari, K., E. G. Kakhki and M. Mohri. 2007. Evaluation of wound contraction and epithelialization after subcutaneous administration of Theranekron® in cows. *Comparative Clinical Pathology*. 16: 197-200.

22. Shaw, J., C. Hughes, K. Lagan and P. Bell. 2007. The clinical effect of topical phenytoin on wound healing: a systematic review.

از طریق کاهش التهاب، افزایش ساخت عروق، ساخت کلاژن و گردش خون در ناحیه زخم عمل می‌نماید داروی ترانکرون هم سطح کلاژن را در ناحیه زخم افزایش و باعث تبدیل آن به فیبریل‌های با ضخامت بیشتر شده و همچنین باعث بهبود آنژیوژنز و کاهش واکنش‌های التهابی می‌گردد. با توجه به مکانیسم عمل مشابه، در این تحقیق دو دارو انتخاب و با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان بیان نمود که، داروی فنی‌توئین باعث تسریع بیشتر در روند ترمیم زخم تجربی ناشی از جراحی گاستروتومی در خرگوش می‌گردد.

منابع مورد استفاده

1. Albay, M. K., Ş. Şahinduran, M. Kale, M. Ç. Karakurum and K. Sezer. 2010. Influence of Tarantula cubensis extract on the treatment of the oral lesions in cattle with bluetongue disease. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. 16 (4): 593-596.

2. Albsoul-Younes, A., N. A. Younes and D. H. Badran. 2006. Topical phenytoin ointment increases autograft acceptance in rats. *Saudi Medical Journal*. 27: 962-966.

3. Anstead, G. M., L. M. Hart, J. F. Sunahara and M. E. Liter. 1996. Phenytoin in wound healing. *Annals of Pharmacotherapy*. 30: 768-775.

4. Asghari, A., F. Arfaee and N. Ghodarzi. 2016. The effect of curcuma longa extract on gastric injury induced by gastrotomy in rats. *Veterinary Researches and Biological Products*. 29:25 – 36. (In Farsi).

5. Bhatia, A., S. Nanda, U. Gupta, S. Gupta and B. Reddy. 2004. Topical phenytoin suspension and normal saline in the treatment of leprosy trophic ulcers: a randomized, doubleblind, comparative study. *Journal of dermatological treatment*. 15: 321-327.

6. Bigham-Sadegh, A., I. Karimi, F. Hoseini and H. Moradi. 2017. Effects of concurrent using of Theranekron with hydroxyapatite on bone healing in rabbit model: Radiological and histopathological evaluation. *Iranian Journal of Orthopaedic Surgery*. 15: 54-62. (In Farsi).

7. Chan, F., C. Kennedy, R. Hanson, B. O'sullivan, J. Kelly and D. Bouchier-Hayes. 2007. Topical diphenylhydantoin sodium can improve healing in a diabetic incisional animal wound model. *Journal of wound care*. 16: 359-363.

8. DaCosta, M. L., M. C. Regan, M. Al Sader, M. Leader and D. Bouchier-Hayes. 1998. Diphenylhydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds. *Surgery*. 123: 287-293.

9. Fossum, T. 2002. Small Animal Surgery. pp. 356 – 379. 2th Edition, Mosby, Inc. St. Louis Missouri.

10. Ghapanchi, J., F. Haghghi and G. Dehpour. 2019. Effect of Phenytoin on healing of periodontal surgical wounds. *Journal of*

British Journal of Dermatology. 157: 997-1004.

23. Simpson, G., E. Kunz and J. Slafta. 1965. Use of sodium diphenylhydantoin in treatment of leg ulcers. *New York state journal of medicine*. 65: 886-888.

24. Subrahmanyam, M. 1991. Topical application of honey in treatment of burns. *British Journal of Surgery*. 78: 497-498.

25. tavaf, a., m. raeeszadeh and I. ekradi. 2017. Comparing the effect of phenytoin cream and aqueous *Quercus infectoria* gall ex-

tract on wound healing in adult male Wistar rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 7: 77-85. (In Farsi).

26. Turan, M., S. Ünver Saraydın, H. Eray Bulut, S. Elagöz, Ö. Çetinkaya, K. Karadayi, E. Canbay and M. Sen. 2004. Do vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor promote phenytoin's wound healing effect in rat? An immunohistochemical and histopathologic study. *Dermatologic surgery*. 30: 1303-1309.

