



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران
پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان پایان نامه

اثر ترکیب آزلائیک اسید ۱/۵% و مینوکسیدیل ۵% و کافئین ۱% در کاهش ناحیه نکروتیک
فلاپهای پوستی و تعاملات سلولی و ملکولی آن در رت

اساتید راهنما

دکتر اعظم بختیاریان - دکتر مرجان عجمی

اساتید مشاور

دکتر حمید رضا پازکی

نگارش

مهتاب فرخی

دی ماه ۱۳۹۳

چکیده

فلاپ‌های پوستی در درمان بسیاری از آسیب‌های بافتی و در جراحی‌های زیبایی به عنوان درمانی موثر مورد استفاده قرار می‌گیرند. کاهش خون‌رسانی به بخش‌های دیستال و ایجاد نکروز از عوامل مهم دخیل در کاهش زیست‌پذیری بافت فلاپ می‌باشد که توسط ایسکمی/ریپرفیوژن و مکانیسم‌هایی سلولی و مولکولی پس از آن ایجاد و باعث تخریب بافت می‌گردد. هدف این مطالعه یافتن اثر ترکیبی آزلائیک‌اسید ۵،۱٪ و مینوکسیدیل ۵٪ و کافئین ۱٪ در کاهش ناحیه نکروتیک در فلاپ‌های پوستی و تعاملات سلولی و ملکولی آن در مدل رت می‌باشد.

در این مطالعه ۸ گروه رت مورد جراحی فلاپ پوستی با پایه عروقی قرار گرفتند. گروه کنترل، vehicle، آزلائیک‌اسید، مینوکسیدیل، کافئین، گروه ترکیب دارویی (com)، گروه L+com NAME و گروه +com گلی‌بن‌کلامید. در پایان مطالعه عکسبرداری به منظور محاسبه درصد ناحیه نکروز انجام شد. سپس میزان مالون‌دی‌آلدهید به روش اسپکتروفوتومتری و میزان بیان پروتئین‌های iNOS، bax و bcl2 و بتا-کتین به روش وسترن‌بلات اندازه‌گیری شدند.

سایز ناحیه نکروز در گروهی که با ترکیبی از هر سه دارو درمان شده است در مقایسه با هر کدام از سه دارو به تنهایی و گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داشته است. ترکیب سه دارو بیان bax و مالون‌دی‌آلدهید بافتی و کاهش بیان iNOS و bcl-2 و همچنین نیترات بافت در مقایسه با گروه کنترل، vehicle و گروه‌های دریافت‌کننده گلی‌بن‌کلامید و L-NAME کاهش داد (به ترتیب $p < 0.05$ و $p < 0.01$). اثرات درمانی داروهای مورد استفاده از طریق مهار آپوپتوزیس و با بستن کانالهای K-ATP اعمال گردیده است. چرا که مهار کننده کانال K-ATP (گلی‌بن‌کلامید) اثرات درمانی داروها را از بین برده است. از طرفی مهارکننده iNOS (L-NAME) اثر مشابهی نشان داده است که ثابت می‌کند مسیر NO مانند مسیر K-ATP در

مکانیسم اثر داروها دخیل است. داروهای مورد استفاده بازنمودن کانال‌های K-ATP و

افزایش iNOS و ممانعت از آپوپتوز بقای فلاپ‌های پوستی را بهبود می‌بخشد.

کلمات کلیدی: فلاپ پوستی، آزلائیک‌اسید، ماینوکسیدیل، کافئین، bax و bcl2، iNOS.

Abstract

Skin flaps are being used in the treatment of tissue injuries and cosmetic surgery as an effective therapeutic. Reducing blood flow and increasing tissue necrosis in the distal areas are important contributors of the flap viability which are induced through ischemia/reperfusion injury and subsequent cellular and molecular mechanisms, and causes tissue loss. Apoptotic mechanisms get activated during reperfusion. The aim of the current study was to investigate the effectiveness of a combination of azelaic acid 1.5%, minoxidil 5% and caffeine 1% in reducing the necrotic area in skin flaps and involved cellular and molecular interactions.

Eight groups of rats were selected for artery-based skin flap surgery including control, vehicle, azelaic acid, minoxidil, caffeine, combination, combination + L-NAME and combination + glibenclamide. At the end of the study flaps were photographed to compute the necrosis area. Flap samples were removed and subjected to malondialdehyde measurement and western blot analysis for iNOS, bcl-2, bax and β -actin measurement.

Necrotic area was significantly reduced in groups treated with single drugs or combination ($p < 0.05$). Also, necrotic area was significantly less in groups treated with combination compared to each single drug. Combination decreased the expression of bax and tissue malondialdehyde content and increased the expression of iNOS and bcl-2 genes, as well as the tissue nitrate content, compared to each single drug ($p < 0.05$) and control, vehicle, and groups receiving L-NAME or glibenclamide ($p < 0.01$). Applying the glibenclamide and L-NAME abolished protective effects of the combination therapy highlighting the implication of K-ATP channels, NO and iNOS.

Combination of azelaic acid 1.5%, minoxidil 5% and caffeine 1% effectively improve the skin flap survival compared to single therapy with each of these agents. It exerts protective effects presumably through activation of K-ATP channels and iNOS and reducing oxidative stress, vasodilation and apoptosis inhibition.

Keywords: skin flap; azelaic acid, minoxidil, caffeine, bcl-2, bax, iNOS