

## بررسی تأثیر داروی ترانگزامیک اسید بر التیام زخم باز در پوست موش صحرایی

محمدامین حسینی<sup>۱</sup>، سروش محیط‌مافی<sup>۲\*</sup> و فریبرز معیر<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانش آموخته دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

<sup>۳</sup> استادیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۲۱

دریافت: ۱۴۰۱/۹/۸

### چکیده

استفاده از داروهای آنتی‌فیبرینولیتیک از روش‌های مرسوم در پیش‌گیری و درمان خون‌ریزی‌های شدید در مراقبت‌های اولیه و ثانویه می‌باشد. ترانگزامیک اسید از جمله این داروهاست که علاوه بر خاصیت آنتی‌فیبرینولیتیک، تأثیرات شگرفی بر روی مقاومت کششی پوست می‌گذارد. در سال‌های اخیر استفاده از این دارو در مدیریت خون‌ریزی، خصوصاً در کنترل آسیب‌های شدید شدت گرفته است. در پژوهش پیش رو روند التیام زخم باز تحت تیمار ترانگزامیک اسید از دیدگاه هیستوپاتولوژی مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد ۴۰ موش صحرایی سالم نر با وزن متوسط ۲۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه اصلی ۲۰ تایی تقسیم شدند. گروه ۱- گروه درمان (ایجاد زخم باز و استفاده از ترانگزامیک اسید) و گروه ۲- گروه کنترل (ایجاد زخم باز و محمل دارویی بدون ترانگزامیک اسید) که هرکدام از گروه‌های اصلی به ۴ گروه فرعی (گروه‌های زمانی روزهای ۳ و ۷ و ۱۴ و ۲۱) تقسیم شدند. جهت بررسی هیستوپاتولوژیک روند التیام، زخم موش‌های گروه‌های فرعی در هر دو گروه اصلی به صورت تمام ضخامت و به قطر ۱۵ میلی‌متر (۱۰ میلی‌متر زخم، به علاوه ۵ میلی‌متر حاشیه بافت سالم) برداشت و جهت مطالعات بافت‌شناسی هیستوپاتولوژی بررسی شد. جهت مشاهده روند التیام، پس از مقطع‌گیری هیستوپاتولوژیک، با ۲ روش رنگ‌آمیزی کیفی هماتوکسیلین ائوزین و تری‌کروم ماسون گروه‌ها مطالعه و اطلاعات به دست آمده تبدیل به اطلاعات کمی شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. تعیین روند التیام بر اساس ۸ پارامتر هیستوپاتولوژیک شامل: نقیصه بافت پوششی، جوانه گوشتی، رگ‌زایی، رشته‌های کلاژنی، تعداد سلول‌های فیبروبلاست، پاسخ واکنش التهابی، طول نکروز و ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل‌شده در محل التیام اندازه‌گیری شد. نتایج ثابت کرد استفاده از داروی ترانگزامیک اسید می‌تواند نقیصه بافت پوششی، طول نکروز، قطر رشته‌های کلاژنی و ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده را به طور معنی‌داری بهبود بخشد. با این حال، داروی ترانگزامیک اسید تأثیری در روند رگ‌زایی، تشکیل جوانه گوشتی، تعداد سلول‌های فیبروبلاست و میزان سلول‌های التهابی به جا گذاشت. یافته‌ها نشان می‌دهد که داروی ترانگزامیک اسید در روند التیام زخم باز در پوست موش صحرایی تأثیر معنی‌داری ندارد.

**کلمات کلیدی:** ترانگزامیک اسید، زخم پوست، التهاب، زخم باز، التیام زخم

### مقدمه

زخم، به بافت گسیخته شده‌ای گفته می‌شود که به دلیل عوامل زیادی پیوستگی خود را از دست داده است. انسان منجر به آسیب و در نهایت ایجاد زخم شده است. امروزه از ابتدای خلقت به طور مداوم در معرض اتفاقاتی بوده که

\*نویسنده مسئول: سروش محیط‌مافی، دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

E-mail: smohitmafi@yahoo.com



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

زخم و ترمیم آن جایگاه به خصوصی از نظر اهمیت در بین جوامع دارد. التیام زخم یک پاسخ دینامیک به آسیب بوده که پیچیده و منظم است و مستلزم تعامل بین انواع مختلف سلول‌ها، پروتئین‌های ساختمانی، فاکتورهای رشد و پروتئیناز می‌باشد. سلول‌های ماست سل و ماکروفاژ نقش مهمی در ترمیم زخم دارند (De Oliveira Mussel et al, 2003).

در محل زخم سیستم گردش خون و اکسیژن رسانی به شدت آسیب می‌بیند که موجب ایجاد هایپوکسی و همچنین افزایش لاکتواسیدوزیس در موضع زخم می‌شود. به دنبال افزایش لاکتات و ایجاد هایپوکسی، سیگنال‌هایی از سلول‌های ناحیه آسیب دیده ارسال می‌شود که باعث القاء رگ‌زایی می‌گردد و همچنین فیبروبلاست‌ها با ایجاد چارچوب پیوندی، موجب گسترش آنژیوژنز می‌شوند (Darby and Hewitson, 2016; Netam et al, 2019). جمعیت متراکم فیبروبلاست‌ها، ماکروفاژها و رگ‌های خونی که به "ماتریکس فیبرونکتین کلاژن" و "هیالورونیک اسید" نفوذ نموده را بافت گرانوله می‌نامند که به سبب ازدیاد فراوانی رگ خونی یک بافت گرانوله با دانه‌های بسیار ایجاد می‌کند (George Broughton et al, 2006). هر عاملی که رگ‌زایی را تشدید کند باعث می‌شود بهبود زخم تسریع شود (Demidova-Rice et al, 2012). هم‌زمان با فاز فیبروبلاستی، ساخته شدن رگ شروع می‌شود (Tonnesen et al, 2000).

فیبروبلاست‌هایی که بافت جدید را به وجود می‌آورند در مدت زمان دو تا سه روز ظاهر می‌شوند و در هفته اول در بیش‌ترین مقدار خود می‌باشند (George Broughton et al, 2006; Guo and DiPietro, 2010). اساسی‌ترین عامل تحریک فیبروبلاست، سنتز لاکتات توسط ماکروفاژها است (Hunt et al, 2000). فیبروبلاست‌ها مقدار زیادی ماتریکس پروتئینی رسوب می‌دهند که در آن کلاژن فراوان وجود داشته و باعث افزایش قدرت کشش پوست می‌شود. تجدید اپیدرم پس از یک دوره چند ساعته آغاز شده و تا هنگامی که کراتینوسیت‌ها، درم را بپوشانند ادامه می‌یابد (Gonzalez et al, 2016). ترمیم زخم را به سه فاز تقسیم

می‌کنند که شامل التهاب، تکثیر و تجدید ساختار می‌باشد و این سه فاز از هم جدا نمی‌باشند. تمام زخم‌ها صرف نظر از عامل ایجادشان این سه مرحله را دارا می‌باشند (Enoch and Leaper, 2008; Gonzalez et al, 2016). در مرحله التهاب در مدت زمان ۲۴ ساعت اول بعد از آسیب، نوتروفیل‌ها به بیش‌ترین تعداد خود می‌رسند و بعد از سه روز کاهش می‌یابند (Lingen, 2001). در مدت زمان ۲۴ تا ۴۸ ساعت ماکروفاژها به حداکثر می‌رسند و در روز پنجم بیش‌تر سلول‌های زخم را تشکیل می‌دهند. مرحله تکثیر از انتهای دیررس فاز التهاب آغاز می‌شود که روز سوم پس از آسیب می‌باشد. فیبروبلاست‌ها گلیکوزآمینوگلیکان و کلاژن را می‌سازند (Akita et al, 2013). سنتز کلاژن به مدت سه هفته به طور پیوسته زیاد می‌شود تا به یک نقطه تعادل برسد یعنی نقطه‌ای که در آن میزان سنتز و تجزیه کلاژن برابر باشد (Rodero and Khosrotehrani, 2010). مرحله سوم یا همان فاز تجدید ساختار، سه هفته پس از آسیب آغاز می‌شود که در آن بین سنتز و تجزیه کلاژن تعادل وجود دارد. در این فاز افزایش خالص در میزان کلاژن دیده نمی‌شود. این مرحله تا دو سال زمان می‌برد و در این مدت زمان کلاژن نوع سه به نوع یک تبدیل می‌گردد و همچنین گلیکوزآمین‌ها تجزیه شده تا به غلظت موجود در پوست طبیعی برسد (Rodero and Khosrotehrani, 2010). یک دوره تأخیری ۱۰ تا ۱۴ روز در افزایش قدرت کشش وجود دارد بعد از این زمان یک افزایش سریع در قدرت کشش ایجاد می‌شود و در مدت‌زمان حدود چهار هفته ۷۰ درصد و پس از آن به تدریج به ۸۰ درصد قدرت کشش پوست سالم می‌رسد با این حال هیچ وقت نمی‌تواند از آن بیش‌تر شود (Mahmoudi and Farahpour, 2022). شیوه‌های مختلف درمان زخم از روش‌های قدیمی آن مانند استفاده از عصاره برگ چای توسط چینی‌ها و صمغ درختان و یا عسل توسط مصریان باستان تا استفاده امروزی از محلول‌های ضد عفونی، همگی در جهت ایجاد شرایط مناسب برای تسریع روند التیام بافت صدمه دیده می‌باشند (Ahmad et al, 2020).

در قفس‌های انفرادی تمیز نگهداری و به آب و خوراک دسترسی داشته و همگی در یک حیوان‌خانه دارای شرایط استاندارد با درجه حرارت  $20 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و مدت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار داده شدند. آزمایش‌ها بر اساس آیین‌نامه تحقیقاتی کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج برای مطالعات حیوانی انجام شد. همچنین این مطالعه دارای کد اخلاق از دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج به شماره ثبتی IR.IAU.K.REC.1400.02 می‌باشد. گروه‌بندی موش‌ها به صورت تصادفی انجام گردید. به این صورت که ۴۰ عدد موش صحرایی در دو گروه اصلی ۲۰ تایی گروه درمان و گروه کنترل تقسیم شدند و هر یک از گروه‌های اصلی در چهار گروه فرعی حاوی ۵ عدد موش صحرایی (روزهای ۳ و ۷ و ۱۴ و ۲۱) دسته‌بندی شده و در نهایت موش‌ها در ۸ گروه ۵ تایی تقسیم‌بندی شدند.

موش‌های صحرایی با استفاده از کتامین ( $50 \text{ mg/kg}$ ) و زایلازین ( $5 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش شدند، سپس موهای ناحیه بین دو کتف حیوان کاملاً تراشیده و تمیز گردید و محل ایجاد زخم با الکل ۶۰ درصد شست و شو داده شد. پس از آماده‌سازی موضع جراحی، با استفاده از پانچ پوستی ۱۰ میلی‌متری (شرکت KAI medical-ژاپن) پوست ناحیه بین دو کتف موش صحرایی را به صورت تمام ضخامت برداشت کرده و پس از آن با توجه به گروه مورد نظر داروی لازم تجویز گردید پس از آن موش‌ها تا زمان به هوش آمدن تحت نظر قرار گرفتند و به محیط مناسب جهت نگهداری منتقل شدند.

علاوه بر این، روزانه به مدت هفت روز، در موش‌های گروه درمانی از ۱cc داروی ترانگزامیک اسید (شرکت داروسازی Vem Ilac Sanayi -- ترکیه) (حاوی ۵۰ میلی-گرم ماده مؤثره) در بین دو کتف به صورت موضعی استفاده شد و در موش‌های گروه کنترل، ۱cc حلال داروی ترانگزامیک اسید که آب مقطر بوده در ناحیه بین دو کتف استفاده گردید. با محدودسازی محیط حرکت موش‌ها در زمان تجویز دارو به مدت نیم ساعت، فرصت مناسب جهت

ترانگزامیک اسید یک داروی آنتی‌فیبریونیک می‌باشد، که در پیش‌گیری و درمان خون‌ریزهای شدید در مراقبت‌های اولیه و ثانویه استفاده می‌شود (Charoenwattanayothin et al, 2022). ترانگزامیک اسید به علت دارا بودن خاصیت بند آوردن خون‌ریزی، در موارد بی‌شماری از جمله کنترل خون‌ریزی از بینی، کشیدن دندان و کنترل خون‌روی در رینوپلاستی در افراد مبتلا به هموفیلی استفاده می‌شود (Ng et al, 2015). این ماده دارای خاصیت ضدالتهابی، آنتی‌فیبرینولیز و مهار فعالیت تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین می‌باشد و در سطح مولکولی سبب تغییر شکل فیبرین ابتدایی و تشکیل لخته خون در هموستاز می‌شود (Bouillon-Minois et al, 2021; Ker et al, 2012). فرضیه دیگر تأثیر دارو، از راه کاهش اثر پیش‌التهابی پلاسمین است که هموستاز را بهبود می‌بخشد (Murao et al, 2021). تا کنون ترانگزامیک اسید به منظور کاهش اتلاف خون در جراحی‌های مختلف از جمله آرتروپلاستی زانو، ستون فقرات و قلب به کار رفته است (Bouillon-Minois et al, 2011; Gandhi et al, 2013). همچنین استفاده از ترانگزامیک اسید به صورت موضعی در جلوگیری از خون‌ریزی در بیماران تحت اعمال جراحی دهان توصیه شده است (Murao et al, 2021). با توجه به تحقیقاتی که انجام شده نشان داده شد که داروی ترانگزامیک اسید علاوه بر خاصیت آنتی‌فیورینولیتیک خود می‌تواند تأثیراتی بر روی مقاومت کشتی پوست و افزایش سرعت روند التیام داشته باشد (Xu et al, 2021).

با این وجود، به دلیل مطالعات اندک و اهمیت موضوع در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف بررسی هیستوپاتولوژی و ایمونوهیستوشیمی تأثیر ترانگزامیک اسید بر التیام زخم باز در پوست موش صحرایی انجام شد.

## مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی از ۴۰ موش صحرایی نر با نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که از بخش آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران تهیه شدند استفاده شد. موش‌ها

تماس داروی مورد نظر و نظارت بر سلامت موش فراهم گردید.

جهت بررسی هیستوپاتولوژیک روند التیام، زخم موش‌های گروه‌های فرعی (گروه‌های زمانی ۳، ۷، ۱۴، ۲۱ روز) در هر دو گروه اصلی به صورت تمام ضخامت و به قطر ۱۵ میلی‌متر (۱۰ میلی‌متر زخم، به علاوه ۵ میلی‌متر حاشیه بافت سالم) برداشت و جهت مطالعات بافت‌شناسی نگهداری شد. در انتها پوست موضع جراحی با نخ بخیه نایلون ۳-۰، بخیه تک ساده زده شد و به موش‌های تمامی گروه‌ها داروی کتوپروفن به عنوان ضد درد به صورت عضلانی (۳ mg/kg) تزریق گردید و هیچ یک معدوم نشدند.

برای بررسی تغییرات بافتی، بافت جدا شده بلافاصله در محلول تثبیت کننده (فرمالین ۱۰ درصد) قرار داده شد و فیکس گردید. سپس نمونه‌ها در الکل اتیلیک به صورت صعودی آبگیری شده و در نهایت در گزلیل شفاف‌سازی گردید، سپس در پارافین قالب‌گیری شده و برش‌های لازم در قطعات چهار میکرومتری از پوست جدا شده با میکروتوم انجام‌گرفته و رنگ‌آمیزی هیستولوژیک به روش هماتوکسیلین-ائوزین (هماتوکسیلین ائوزین) صورت گرفت. تغییرات بافتی در زیر میکروسکوپ نوری (Olympus BX51-ژاپن) مجهز به دوربین (Olympus DP71-ژاپن) با بزرگنمایی ۱۰۰x و ۴۰۰x بررسی و عکس‌برداری انجام شد (Fischer et al, 2008).

رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون طبق دستورالعمل سازنده انجام شد. به طور خلاصه، اسلایدها در شیشه رنگ‌آمیزی قرار داده شدند و با غوطه‌ور شدن در سه سری زایلن مطلق به مدت ۴ دقیقه، پارافین‌زدایی شدند. پس از آن اسلایدها به مدت دو دقیقه با آب جاری شسته شدند. سپس، اسلایدها با محلول اسید فسفومولیدیک به مدت ۱۰ دقیقه دیگر به عنوان ماده خشک تحت درمان قرار گرفتند و بلافاصله لام‌ها در متیل بلو غوطه‌ور شدند. سپس اسلایدها به مدت دو دقیقه در آب جاری شسته و در نهایت با محلول

اسید استیک یک درصد به مدت یک دقیقه تحت درمان قرار گرفتند (Kunnath-Velayudhan et al, 2021).

تعیین روند التیام بر اساس هشت پارامتر هیستوپاتولوژیک شامل: نقیصه بافت پوششی، مساحت جوانه گوشتی، رگ‌زایی، سازماندهی رشته‌های کلاژن، تعداد سلول‌های فیروبلاست، پاسخ واکنش التهابی، ضخامت لایه نکروزه روی زخم و ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده در محل التیام اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk test برای ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها، آزمون تی‌تست و آنالیز واریانس دوطرفه (two-way ANOVA) در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد. با توجه به وجود دو عامل (گروه و زمان) در مطالعه حاضر، از آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شد.

## نتایج

بررسی تأثیر ترانگزامیک اسید بر نقیصه بافت پوششی، جوانه گوشتی، رگ‌زایی، رشته‌های کلاژنی

میانگین نقیصه بافت پوششی (اندازه شکاف باقی‌مانده بر میکرون) رگ‌زایی (تعداد عروق خونی در میلی‌متر مربع) گروه کنترل و تیمار از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بوده و دارای اختلاف معنی‌داری بود ( $P < 0.05$ ). همانگونه که در Table 1 آمده است، نقیصه بافت پوششی از ۷۵۰۰ میکرون در روز ۳ به ۳۲۰۰ میکرون در روز ۷ کاهش پیدا کرد. همین طور میزان رگ‌زایی از ۶۰۰ در روز ۳ به کم‌تر از ۳۰ در روز ۲۱ کاهش پیدا کرد.

با آنکه میانگین جوانه گوشتی (تعداد سلول‌های فیروبلاست بر میلی‌متر مربع) بین این دو گروه از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بوده (کاهش از بیش‌تر از ۵ به کم‌تر از ۱) اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ( $P > 0.05$ ). به علاوه، میانگین سازمان یافتن رشته‌های کلاژن (درصد) در بین این دو گروه از روز سوم تا ۲۱ به صورت افزایشی بوده (از ۲/۵ درصد به ۸ درصد) که دارای اختلاف معنی‌داری است ( $P < 0.05$ ).

در روز ۳ میانگین نقیصه بافت پوششی، میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار در قیاس با گروه کنترل بیشتر بوده که این اختلاف معنی‌دار نیست ( $P > 0/05$ ). در همین روز میانگین سازمان یافتن رشته‌های کلاژن گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار نبوده است ( $P > 0/05$ ). در روز ۷ میانگین نقیصه بافت پوششی، میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار به صورت معنی‌داری در قیاس با گروه کنترل کم‌تر بود (برابر با ۰) ( $P < 0/05$ ). در همین روز، میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است ( $P < 0/05$ ). در روزهای ۱۴ میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار در تقابل با گروه کنترل به طور معنی‌داری کم‌تر بوده است ( $P < 0/05$ ). علاوه بر این، در روز ۱۴ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده که این اختلاف معنی‌دار است ( $P < 0/05$ ). در روز ۲۱ میانگین جوانه گوشتی و رگ‌زایی گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی‌داری کم‌تر بود ( $P < 0/05$ ) (Table 1s 2 & 3). همچنین در روز ۲۱ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار نسبت به گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار نیست ( $P > 0/05$ ) (Table 1 4).

در روز ۳ میانگین نقیصه بافت پوششی، میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار در قیاس با گروه کنترل بیشتر بوده که این اختلاف معنی‌دار نیست ( $P > 0/05$ ). در همین روز میانگین سازمان یافتن رشته‌های کلاژن گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار نبوده است ( $P > 0/05$ ). در روز ۷ میانگین نقیصه بافت پوششی، میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار به صورت معنی‌داری در قیاس با گروه کنترل کم‌تر بود (برابر با ۰) ( $P < 0/05$ ). در همین روز، میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار به شکل معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است ( $P < 0/05$ ). در روزهای ۱۴ میانگین جوانه گوشتی و میانگین رگ‌زایی گروه تیمار در تقابل با گروه کنترل به طور معنی‌داری کم‌تر بوده است ( $P < 0/05$ ). علاوه بر این، در روز ۱۴ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده که این اختلاف معنی‌دار است ( $P < 0/05$ ). در روز ۲۱ میانگین جوانه گوشتی و رگ‌زایی گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل به شکل معنی‌داری کم‌تر بود ( $P < 0/05$ ) (Table 1s 2 & 3). همچنین در روز ۲۱ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه تیمار نسبت به گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار نیست ( $P > 0/05$ ) (Table 1 4).

**Table 1: Investigating the effect of tranexamic acid on the average epithelial tissue defect ( $\mu$ ) in groups control and treatment on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means  $\pm$  SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	7500.20 $\pm$ 472.20 <sup>a</sup>	3200.80 $\pm$ 19.69 <sup>a</sup>	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Treatment	5	7500.40 $\pm$ 92.35 <sup>a</sup>	0 $\pm$ 0 <sup>b</sup>	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
SD Control		944.40	39.38	0.00	0.00
SD Treatment		184.69	0.00	0.00	0.00

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values ( $P < 0.05$ ).  
SD: Standard deviation

**Table 2: Investigating the effect of tranexamic acid on the average angiogenesis (n) in the control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means  $\pm$  SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	510.60 $\pm$ 65.67 <sup>a</sup>	512.40 $\pm$ 2.20 <sup>a</sup>	111.60 $\pm$ 6.45 <sup>a</sup>	35.40 $\pm$ 2.44 <sup>a</sup>
Treatment	5	588.40 $\pm$ 6.55 <sup>a</sup>	101.00 $\pm$ 1.82 <sup>b</sup>	23.60 $\pm$ 0.24 <sup>b</sup>	11.80 $\pm$ 0.86 <sup>b</sup>
SD Control		131.34	4.41	12.91	4.88
SD Treatment		13.09	0.08	0.01	0.01

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values ( $P < 0.05$ ).  
SD: Standard deviation

**Table 3: Investigating the effect of tranexamic acid on fleshy buds ( $n \times 106 \mu^2$ ) in the control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means  $\pm$  SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	5.17 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup>	3.86 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	1.72 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	0.68 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>
Treatment	5	5.25 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	2.12 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	0.39 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	0.28 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>
SD Control		1.50	0.19	0.26	0.02
SD Treatment		0.13	0.08	0.01	0.01

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values ( $P < 0.05$ ).  
SD: Standard deviation

**Table 4: Investigating the effect of tranexamic acid on the average collagen fibers ( $\mu$ ) in the control and treatment groups. on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means  $\pm$  SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	2.50 $\pm$ 0.00 <sup>a</sup>	3.39 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	6.38 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	7.82 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>
Treatment	5	2.49 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>	5.10 $\pm$ 0.01 <sup>b</sup>	7.45 $\pm$ 0.02 <sup>b</sup>	7.73 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
SD Control		0.01	0.12	0.21	0.30
SD Treatment		0.02	0.02	0.04	0.17

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values ( $P < 0.05$ ).

SD: Standard deviation

بین دو گروه معنی‌دار بوده است ( $P < 0.05$ ). در روز ۱۴ و ۲۱، تمامی موش‌های گروه کنترل و درمان پاسخ منفی به واکنش التهابی داده‌اند (Table 6).

میانگین ضخامت لایه نکروزه در گروه کنترل و تیمار از روز ۳ تا ۲۱ به صورت معنی‌داری کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ). در روز ۳ این میزان در گروه تیمار در مقایسه با موش‌های گروه کنترل کم‌تر بوده که این میزان اختلاف معنی‌دار بوده است ( $P < 0.05$ ). به علاوه، ضخامت لایه نکروزه در روز ۷ در گروه تیمار در تقابل با گروه کنترل کم‌تر بود (برابر با ۰) ( $P < 0.05$ ). همچنین در دو روز ۱۴ و ۲۱ طول نکروز هر دو گروه صفر است (Table 7).

از روز ۳ تا ۲۱ میانگین ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده در گروه تیمار در مقابل گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافته است ( $P < 0.05$ ). میانگین ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده در روز ۳ در دو گروه تیمار و کنترل برابر با صفر بود. در روز ۷ میانگین ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده گروه تیمار به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ). در روز ۱۴ میانگین ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده گروه تیمار در قیاس با حیوانات گروه کنترل بیش‌تر بود ( $P < 0.05$ ). در روز ۲۱ میانگین ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده در گروه تیمار به شکل معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ) (Table 8).

بررسی تأثیر ترانگزامیک اسید بر تعداد سلول‌های فیبروبلاست، پاسخ واکنش التهابی، میانگین طول نکروز، ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده

میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بوده و دارای اختلاف معنی‌داری است ( $P < 0.05$ ). در روز ۳ میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست گروه تیمار در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بیش‌تر بود ( $P < 0.05$ ). در روز ۷ میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست گروه تیمار نسبت به موش‌های گروه کنترل به صورت معنی‌داری کم‌تر بوده است ( $P < 0.05$ ) در روز ۱۴ میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست گروه تیمار در قیاس با گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار است ( $P < 0.05$ ). همچنین در روز ۲۱ میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست گروه تیمار نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کم‌تر بوده است ( $P < 0.05$ ) (Table 5).

در روز ۳، از موش‌های گروه کنترل، سه موش پاسخ ۲+ و دو موش پاسخ ۳+ نسبت به التهاب داشتند ولی در مقابل گروه درمان هر پنج موش منفی بوده اند که این اختلاف معنی‌دار بوده است ( $P < 0.05$ ). در روز ۷، تمامی موش‌های گروه کنترل واکنش التهابی ۱+ داشته و در مقابل در گروه درمان هر پنج موش - بوده‌اند که این تفاوت نیز

**Table 5: Investigating the effect of tranexamic acid on the number of fibroblast cells (n) in control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means ± SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	1755.20±217.61 <sup>a</sup>	12727.60±102.63 <sup>a</sup>	7135.20±678.31 <sup>a</sup>	3351.20±96.10 <sup>a</sup>
Treatment	5	16955.20±155.60 <sup>b</sup>	11918.60±234.47 <sup>b</sup>	597.20±1.98 <sup>b</sup>	258.80±10.22 <sup>b</sup>
SD Control		435.21	205.26	1356.63	192.21
SD Treatment		311.21	468.94	3.97	20.45

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values (P<0.05). SD: Standard deviation

**Table 6: Investigating the effect of tranexamic acid on the comparison of inflammatory response (%) in the control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means ± SE**

Day	Control				Treatment			
	-	+	++	+++	-	+	++	+++
3	0	0	3	2	5	0	0	0
7	0	5	0	0	5	0	0	0
14	5	0	0	0	5	0	0	0
21	5	0	0	0	5	0	0	0

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values (P<0.05)

**Table 7: Investigating the effect of tranexamic acid on comparing the length of necrosis (μ) in the control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means ± SE**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	344.00 ± 9.84 <sup>a</sup>	144.20 ± 28.80 <sup>a</sup>	0 ± 0	0 ± 0
Treatment	5	189.00 ± 4.53 <sup>b</sup>	0 ± 0 <sup>b</sup>	0 ± 0	0 ± 0
SD Control		19.69	57.61	0.00	0.00
SD Treatment		9.06	0.00	0.00	0.00

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values (P<0.05). SD: Standard deviation

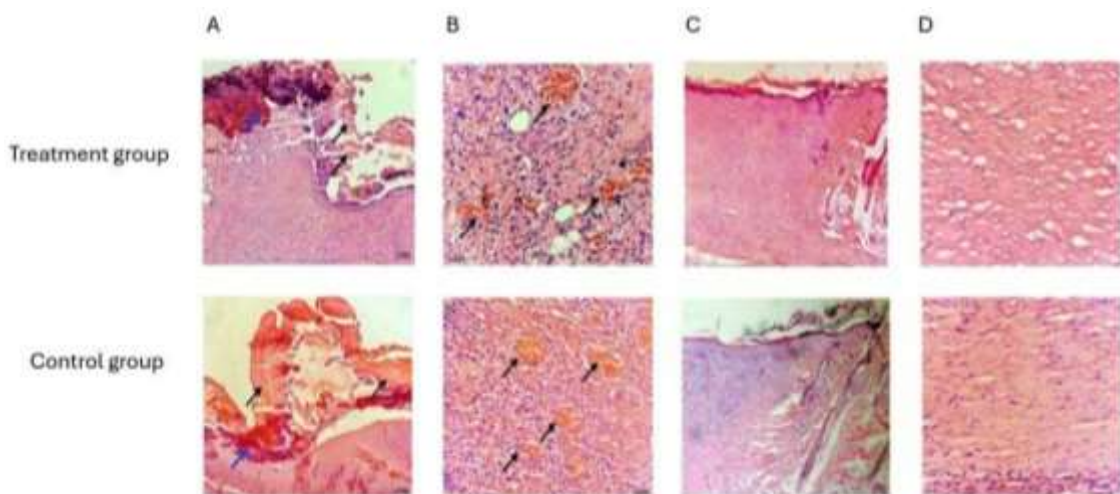
**Table 8. Investigating the effect of tranexamic acid on the thickness of newly formed epithelium (μ) in control and treatment groups on days 3, 7, 14, 21. Data are expressed as means ± SE. deviation**

Group	Sample size	3	7	14	21
Control	5	0 ± 0	0 ± 0 <sup>a</sup>	55.08 ± 7.41 <sup>a</sup>	76.64 ± 0.52 <sup>a</sup>
Treatment	5	0 ± 0	65.68 ± 0.60 <sup>b</sup>	86.48 ± 0.52 <sup>b</sup>	105.60 ± 1.04 <sup>b</sup>
SD Control		0.00	0.00	14.81	1.04
SD Treatment		0.00	1.21	1.04	2.08

Different signs (a and b) represent statistically significant differences between the mean values (P<0.05). SD: Standard

است. در ستون b، روند رگ‌زایی پس از سه روز در گروه دریافت کننده ترانگزامیک اسید بهبود یافته است. اپیتلیوم تازه تشکیل شده در کنار افزایش رگ‌زایی در گروه تیمار پس از سه روز، نشان از روند التیام دارد (Figure 1.c). سایز و قطر دسته‌های کلاژن در ستون d در گروه تیمار هم تأثیر مثبت ترانگزامیک اسید را در التیام زخم نشان می‌دهد.

بررسی کیفی هیستوپاتولوژی تأثیر ترانگزامیک اسید بر التیام زخم باز در پوست موش صحرائی به منظور بررسی هیستوپاتولوژی تأثیر ترانگزامیک اسید، اپیتلیوم تازه تشکیل شده، روند رگ‌زایی و شکل‌گیری دستجات کلاژن، روند تشکیل لخته فیبرین و بافت نکروزه با استفاده از رنگ‌آمیزی H&E مطالعه شد (Figure 1). در ستون Figure 1.a، در روز سوم کاهش لخته فیبرینی و بافت نکروزه در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل مشهود



**Figure 1: Histopathological study of the effect of tranexamic acid on wound healing. a) Investigating the process of fibrin clot formation and necrotic tissue of the newly formed epithelium during 3 days in the treatment and control groups, b) the process of angiogenesis during 3 days in the treatment and control groups, c) the newly formed epithelium during 3 days in treatment and control groups, d) the formation of collagen bundles during 3 days in the treatment and control groups using H&E staining**

## بحث

طبق پژوهش انجام شده در بحث رگ‌زایی، گروه درمان با ترانگزامیک اسید عملکرد مناسبی از خود نشان نداد. میانگین رگ‌زایی در گروه کنترل نسبت به تیمار دارای روند کاهش یافته بوده و دارای اختلاف معنی‌داری است. به این صورت که گروه درمان تنها در روز ۳ دارای عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل بوده و در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱، گروه کنترل عملکرد بهتری از لحاظ رگ‌زایی از خود نشان داد. عملکرد رگ‌زایی ترانگزامیک اسید با توجه به تحقیقات انجام شده قابل پیش‌بینی بود. داروی ترانگزامیک اسید با

یک عامل مهم در ترمیم زخم رگ‌زایی است که در طی آن محل زخم از عروق خونی اشباع می‌گردد و این پدیده برای تغذیه زخم حیاتی بوده و در صورت عدم ایجاد آن التیام صورت نمی‌گیرد. عاملی که باعث تحریک رگ‌زایی گردد می‌تواند موجب پیشرفت مناسب روند التیام شود. بخش مهمی از ترمیم زخم مدیون نورگ‌زایی است و بدون آن تهاجم ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها به درون زخم به واسطه عدم وجود اکسیژن و مواد غذایی مفید نیست (Hunt et al, 2000).



بوده و دارای اختلاف معنی‌داری است. در روز ۳ نقیصه بافت پوششی گروه درمان نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار نبوده است؛ اما میانگین نقیصه بافت پوششی در روز ۷ در گروه درمان نسبت به گروه کنترل کم‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار است. در روز ۱۴ و ۲۱ میانگین نقیصه بافت پوششی هر دو گروه صفر است. در مرور منابع و مقالات، مطلبی به عنوان تأثیر داروی ترانگزامیک اسید بر جگر روی نقیصه بافت پوششی یافت نشد و ما برای اولین بار این موضوع را در این تحقیق مورد بررسی قرار داده ایم.

در تحقیق حاضر، داده‌های مربوط به پاسخ واکنش التهابی در دو گروه درمان و کنترل در طول مطالعه به ما نشان می‌دهد که در روز ۳، از موش‌های گروه کنترل، سه موش واکنش التهابی ۲ مثبت و دو موش واکنش التهابی ۳ مثبت نشان دادند ولی در مقابل گروه درمان هر پنج موش در این روز منفی بوده‌اند که اختلاف معنی‌دار بوده است. در روز ۷، تمامی موش‌های گروه کنترل پاسخ + به واکنش التهابی داده‌اند در حالی که در گروه درمان تمامی موش‌ها منفی بوده‌اند که این تفاوت نیز بین دو گروه معنی‌دار بوده است. در روز ۱۴ و ۲۱، تمامی موش‌های گروه کنترل و درمان نسبت به واکنش التهابی پاسخ منفی داده‌اند. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۵ Reid و همکاران بر روی داروی ترانگزامیک اسید و کاربردهای آن انجام دادند مشخص شد داروی ترانگزامیک اسید که خود مشتقی از اسید آمینه لیزین می‌باشد از طریق متصل شدن به ۵ جایگاه اتصال لیزین که بر روی پلاسمینوژن وجود دارد مانع تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین شده و همچنین با جا به جایی پلاسمینوژن از روی سطح فیبرین، مانع تشکیل پلاسمین می‌شود. از آن جا که پلاسمین خود از ۳ مسیر با فعال کردن نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و مسیر کمپلمان باعث ایجاد التهاب می‌شود (Syrovets et al, 2012). داروی ترانگزامیک اسید از ۲ طریق جلوی فعالیت پلاسمین را می‌گیرد. مسیر اول با متصل شدن به جایگاه‌های اتصال لیزین بر روی پلاسمینوژن و جا به جایی آن از روی سطح فیبرین و مسیر

جلوگیری از تولید فاکتور رشد رگ‌زایی موجب کاهش روند آنژیوزنز در ترمیم زخم می‌شود. در تحقیقی که توسط Na و همکارانش (2013) بر روی ۹۵ خانم بیمار در طی ۸ هفته انجام شد، تأثیر داروی ترانگزامیک اسید مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی آنالیزهای هیستولوژی نشان داد داروی ترانگزامیک اسید باعث کاهش سلول‌های پیگمته اپیدرم و کاهش تعداد عروق و کاهش سلول‌های ماست سل می‌شود که با مطالعه حاضر همسو بوده است.

در مطالعه حاضر، در بحث قطر رشته‌های کلاژنی، گروه درمان با ترانگزامیک اسید عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل داشت. به طوری که میانگین رشته‌های کلاژن در گروه کنترل و درمان افزایشی بود. در بررسی‌های روز ۳ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه کنترل نسبت به درمان تقریباً در یک بازه بوده که این اختلاف معنی‌دار نبوده، اما در بررسی روزهای ۷ و ۱۴ میانگین رشته‌های کلاژنی گروه درمان نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بوده که این اختلاف معنی‌دار است و در روز ۲۱ هم که تقریباً زخم به بلوغ رسیده نیز میانگین رشته‌های کلاژنی گروه درمان و کنترل در یک بازه است. در مطالعات قبلی، تأثیر دو داروی آنتی-فیبرینولیتیک ترانگزامیک اسید و اپسیلون-آمینوکاپروئیک اسید بر روی میزان مقاومت کششی پوست بعد از درمان بررسی شده است. نتایج این آزمایش‌ها نشان داد برخلاف تأثیرات منفی داروی آنتی-فیبرینولیتیک اپسیلون-آمینوکاپروئیک اسید بر روی روند التیام، داروی ترانگزامیک اسید باعث بهبود روند التیام شده و در نمونه‌هایی که در آن‌ها برای درمان از داروی ترانگزامیک اسید استفاده شده بود مقاومت کششی پوست در مقایسه با گروهی که در آن‌ها داروی اپسیلون-آمینوکاپروئیک اسید استفاده شد بیش‌تر بوده است (Björln and Nilsson, 1988)؛ که نتایج آن با مطالعه حاضر مشابه بود.

طبق پژوهش انجام شده در بحث نقیصه بافت پوششی، گروه درمان با ترانگزامیک اسید عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل داشت به گونه‌ای که میانگین نقیصه بافت پوششی در گروه کنترل و درمان از روز ۳ تا ۲۱ کاهش

دوم، خود داروی ترانگزامیک اسید در غلظت بالا باعث مهار پلاسمین می‌شود (Cohen, 1994). در تحقیق دیگری که توسط Lei و همکاران بر روی اثرات آنتی‌فیبرینولیتیک و ضدالتهابی، دوز اولیه ترانگزامیک اسید در عمل آرتوپلاستی کامل زانو بر روی ۱۳۲ بیمار انجام شد، مشخص گردید استفاده از دوز اولیه بالا ترانگزامیک اسید قبل از عمل می‌تواند باعث کاهش خون‌ریزی و کنترل فیبرینولیز و التهاب شود (Lei et al, 2020).

در این مطالعه نشان داده شد که در مورد تعداد سلول‌های فیبروبلاست، گروه کنترل عملکرد بهتری نسبت به گروه درمان با داروی ترانگزامیک اسید از خود نشان داد به طوری که میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بوده و دارای اختلاف معنی‌داری است به طوری که تنها در روز ۳ گروه درمان عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل داشت اما در تمامی روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۱ میانگین تعداد سلول‌های فیبروبلاست گروه کنترل بیش‌تر از گروه درمان بود و گروه کنترل عملکرد بهتری نسبت به گروه درمان با داروی ترانگزامیک اسید داشت. در تحقیقی که در سال ۲۰۱۴ توسط Cancan و همکاران بر روی تأثیرات آنکافرد حین آناستوموز کولون انجام شد، عملکرد سه داروی مورد استفاده در خون‌بندی آنکافرد و ترانگزامیک اسید و چسب فیبرینی در مقایسه با گروه کنترل سرم فیزیولوژی بر روی تکثیر سلول‌های فیبروبلاست بررسی شد و نشان داد که سه داروی هموستاتیک آنکافرد و ترانگزامیک اسید و چسب فیبرینی تأثیرات منفی را در تعداد و زیست‌پذیری سلول‌های فیبروبلاست دارند و در این بین آنکافرد بدترین نتیجه را از خود نشان داد (Cancan et al, 2014).

طبق پژوهش انجام شده، گروه درمان با داروی ترانگزامیک اسید عملکرد بهتری نسبت به گروه کنترل از لحاظ طول نكروز از خود نشان داد. میانگین طول نكروز در گروه کنترل و درمان از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بوده و دارای اختلاف معنی‌داری است به طوری که در روزهای ۳ و ۷ طول نكروز گروه درمان با داروی

ترانگزامیک اسید نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود. در روزهای ۱۴ و ۲۱ طول نكروز هر دو گروه صفر است. در تحقیقی که در سال ۲۰۲۰ توسط Jacob و همکاران بر روی اثر تاکسیک ترانگزامیک اسید بر روی سلول‌های کندروسیت در محیط کشت صورت پذیرفت، نشان داد اثر ترانگزامیک اسید کاملاً بر روی کندروسیت‌ها کاملاً توکسیک بوده که این توکسیسیته با مدت زمان تماس دارو با بافت و غلظت دارو ارتباط مستقیم داشته به طوری که آسیب از دو و نیم دقیقه بعد از تماس شروع می‌شود و به نظر می‌رسد آسیب توکسیک ترانگزامیک اسید از آستانه غلظت ۲۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم است.

در مورد جوانه گوشتی، گروه کنترل عملکرد بهتری نسبت به گروه درمان با داروی ترانگزامیک اسید از خود نشان داد به‌گونه‌ای که میانگین جوانه گوشتی در گروه کنترل و تیمار از روز ۳ تا ۲۱ به صورت کاهشی بود. به طوری که تنها در روز ۳ میانگین جوانه گوشتی گروه درمان نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بوده که این اختلاف هم معنی-دار نبوده است؛ اما در تمامی روزهای ۷ و ۱۴ و ۲۱ گروه کنترل عملکرد بهتری را نسبت به گروه درمان با داروی ترانگزامیک اسید از خود نشان داد و بافت گرانوله بیش‌تری را برای بستر زخم در فرایند التیام مهیا کرد. در تحقیقی که توسط Hedelin و همکارانش در سال ۱۹۸۴ جهت بررسی تأثیرات ترانگزامیک اسید بر تشکیل جوانه گوشتی انجام شد، نتایج نشان داد که ترانگزامیک اسید به طور مشخص فعالیت فیبرینولیتیک بر جوانه گوشتی را کاهش داد و لیز شدن لخته فیبرینی ایمپلنت شده را به تأخیر انداخت (Humayun et al, 2014; Shamloo et al, 2018). این دارو همچنین رشد جوانه گوشتی را کاهش داد اما اثرات مثبت لخته بر تشکیل جوانه گوشتی را از بین نبرد (Shamloo et al, 2018). بررسی نتایج به دست آمده در دیگر تحقیقات، همانند موارد ذکر شده بر اثبات این موضوع که داروی ترانگزامیک اسید موجب کاهش جوانه گوشتی مجدد می‌شود، همچون نتایج به دست آمده در این تحقیق صحه می‌گذارد.

که این فاکتورها، در روند التیام مهم‌ترین فاکتورها می‌باشند به نظر نمی‌رسد که این دارو گزینه مناسبی جهت استفاده موضعی جهت التیام زخم باشد. توصیه می‌شود جراحان هنگام استفاده موضعی این دارو در حین جراحی مزایا و معایب استفاده از آن را در نظر بگیرند.

ترانگزامیک اسید تاثیرات مثبتی را در نقیصه بافت پوششی، طول نکروز، قطر رشته‌های کلاژنی و ضخامت اپیتلیوم تازه تشکیل شده به نمایش گذاشت. با این وجود روند آنژیوژنز، تعداد سلول‌های فیبروبلاست، بافت گرانوله، کلاژن‌سازی و میزان سلول‌های التهابی تحت تیمار ۲۱ روزه با ترانگزامیک اسید تغییر معنی‌داری نشان ندادند. از آن جا

### تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب سپاس و تشکر خود را از مسئولین پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج و کارشناسان آزمایشگاه پاتولوژی دانشکده دامپزشکی به عمل آورند.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

### منابع مالی

این مطالعه از پایان‌نامه دوره دوکترای عمومی دامپزشکی مستخرج شده و برای انجام آن از کمک مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج استفاده شده است.

### منابع

- Ahmad, W., Aquil, Z., & Alam, S. (2020). Historical background of wound care. *Hamdan Medical Journal*, 13(4), 189-195. doi:10.4103/hmj.hmj\_37\_20
- Akita, S., Akino, K., & Hirano, A. (2013). Basic fibroblast growth factor in scarless wound healing. *Advances in wound care*, 2(2), 44-49.
- Björlin, G., & Nilsson, I. M. (1988). The effect of antifibrinolytic agents on wound healing. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 17(4), 275-276.
- Bouillon-Minois, J.-B., Croizier, C., Baker, J. S., Pereira, B., Moustafa, F., Outrey, J., . . . Dutheil, F. (2021). Tranexamic acid in non-traumatic intracranial bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10.
- Cancan, G., Teksoz, S., Aytac, E., Arikan, A. E., Erman, H., Uzun, H . . . , Ozcan, M. (2014). Effects of Ankaferd on anastomotic healing of colon. *Journal of investigative surgery*, 27(1), 1-6.
- Charoenwattanayothin, A., Saiwichai, T., & Chaichalotornkul, S. (2022). Adjunctive treatment for acne vulgaris by tranexamic acid. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(10), 4515-4522.
- Cohen, I. (1994). Wound care and wound healing. *Principles of surgery*.
- Darby, I. A., & Hewitson, T. D. (2016). Hypoxia in tissue repair and fibrosis. *Cell and tissue research*, 365, 553-562.
- De Oliveira Mussel, R., De Sa Silva, E., Costa, A. M. A., & Mandarim-De-Lacerda, C. (2003). Mast cells in tissue response to dentistry materials: an adhesive resin, a calcium hydroxide and a glass ionomer cement. *Journal of cellular and molecular medicine*, 7(2), 171-178.
- Demidova-Rice, T. N., Durham, J. T., & Herman, I. M. (2012). Wound healing angiogenesis: innovations and challenges in acute and chronic wound healing. *Advances in wound care*, 1(1), 17-22.

- Dhillon, M. S., Bali, K., & Prabhakar, S. (2011). Tranexamic acid for control of blood loss in bilateral total knee replacement in a single stage. *Indian journal of orthopaedics*, 45(2), 148-152.
- Enoch, S., & Leaper, D. J. (2008). Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*, 26(2), 31-37.
- Fischer, A. H., Jacobson, K. A., Rose, J., & Zeller, R. (2008). Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold spring harbor protocols*, 2008(5), pdb. prot4986.
- Gandhi, R., Evans, H. M., Mahomed, S. R., & Mahomed, N. N. (2013). Tranexamic acid and the reduction of blood loss in total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC research notes*, 6(1), 1-14.
- George Broughton, I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(7S), 1e-S-32e-S.
- Gonzalez, A. C. d. O., Costa, T. F., Andrade, Z. d. A., & Medrado, A. R. A. P. (2016). Wound healing-A literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91, 614-620.
- Guo, S. a., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229.
- Hedelin, H., Teger-Nilsson, A.-C., Peterson, H.-I., & Pettersson, S. (1984). Effects of tranexamic acid and local fibrin deposition on fibrinolysis and granulation tissue formation in preformed cavities. *Thrombosis Research*, 33(1), 31-38.
- Humayun, R., Syed, A. R., Shahzad, H., Sidra, M., & Farnaz, M. (2014). An overview of ethnopharmacological properties of Boerhaavia diffusa. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(2), 49-58.
- Hunt, T. K., Hopf, H., & Hussain, Z. (2000). Physiology of wound healing. *Advances in skin & wound care*, 13, 6.
- Jacob, B., Kloss, N., Böhle, S., Kirschberg, J., Zippelius, T., Heinecke, M., . . . Röhner, E. (2020). Tranexamic acid is toxic on human chondrocytes, in vitro. *Journal of Orthopaedics*, 20, 1-5.
- Ker, K., Edwards, P., Perel, P., Shakur, H., & Roberts, I. (2012). Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *Bmj*, 344.
- Kunnath-Velayudhan, S., Larsen, B. T., Coley, S. M., De Michele, S., Santoriello, D., Colby, T. V., . . . Saqi, A. (2021). Masson trichrome and sulfated alcian blue stains distinguish light chain deposition disease from amyloidosis in the lung. *The American Journal of Surgical Pathology*, 45(3), 405-413.
- Lei, Y.-T., Xie, J.-W., Huang, Q., Huang, W., & Pei, F.-X. (2020). The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of a high initial-dose tranexamic acid in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *International Orthopaedics*, 44(3), 477-486.
- Lingen, M. W. (2001). Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 125(1), 67-71.
- Mahmoudi, Z., & Farahpour, M. R. (2022). Accelerated wound healing and its promoting effects of topical codeine on the healing of full-thickness cutaneous wound, evidences for modulating cytokines involved in pain, inflammation and collagen biosynthesis. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 48(6), 4735-4744. doi:10.1007/s00068-022-01999-8
- Murao, S., Nakata, H., Roberts, I., & Yamakawa, K. (2021). Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 25(1), 1-11.
- Na, J., Choi, S., Yang, S., Choi, H., Kang, H., & Park, K. C. (2013). Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(8), 1035-1039.
- Netam, A. K., Prasad, J., & Satapathy, T. (2019). A review on ethnopharmacological approaches to wound healing and curative progression. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*, 11(1), 37-45.
- Ng, W. C. K., Jerath, A., & Wasowicz, M. (2015). Tranexamic acid: a clinical review. *Anaesthesiology intensive therapy*, 47(4), 339-350.
- Reid R. W., Zimmerman A.A., Laussen, P., Mayer J. (1997). The efficacy of tranexamic acid versus placebo in decreasing blood loss in pediatric patients undergoing repeat cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia* 84(5):p 990-996.
- Rodero, M. P., & Khosrotehrani, K. (2010). Skin wound healing modulation by macrophages. *International journal of clinical and experimental pathology*, 3(7), 643.

- Shamloo, A., Sarmadi, M., Aghababaie, Z., & Vossoughi, M. (2018). Accelerated full-thickness wound healing via sustained bFGF delivery based on a PVA/chitosan/gelatin hydrogel incorporating PCL microspheres. *International journal of pharmaceutics*, 537(1-2), 278-289.
- Syrovets, T., Lunov, O., & Simmet, T. (201). Plasmin as a proinflammatory cell activator. *Journal of leukocyte biology*, 92(3), 509-519.
- Tonnesen, M. G., Feng, X., & Clark, R. A. (2000). *Angiogenesis in wound healing*. Paper presented at the Journal of investigative dermatology symposium proceedings.
- Xu, J. W., Qiang, H., Li, T. L., Wang, Y., Wei, X. X., & Li, F. (2021). Efficacy of topical vs intravenous tranexamic acid in reducing blood loss and promoting wound healing in bone surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*, 9(17)4210-4220. doi:10.12998/wjcc.v9.i17.4210

Received: 29.11.2022

Accepted: 12.07.2023

## Investigation of the effect of the tranexamic acid drug on the healing of open wounds in rat skin

Mohammad Amin Hosseini<sup>1</sup>, Soroush Mohitmafi<sup>2\*</sup> and Fariborz Moayer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> DVM Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Received: 29.11.2022

Accepted: 12.07.2023

### Abstract

Proper treatment and wound healing, as well as preventing it from becoming infected from increasing the speed of recovery, have always been considered by humans, therefore various methods have been used to achieve this goal. This study aims to compare the effect of tranexamic acid on open wound healing in rat skin. Forty healthy male rats with an average weight of 200-250 grams were selected and randomly divided into two main groups of 20: Group 1 - treatment group (creating an open wound and using tranexamic acid) and group 2 - control group (creating an open wound and medicinal vehicle without tranexamic acid); each of the main groups was divided into four sub-groups (3, 7, and 14-day time groups) and 21). For the histopathological investigation of the healing process, the wounds of the mice of the subgroups in both main groups were removed in total thickness and with a diameter of 15 mm (10 mm of the wound, plus 5 mm of healthy tissue margin) and were examined for histopathological histological studies. To observe the healing process, after histopathological sectioning, with two qualitative staining methods, i.e. hematoxylin-eosin and Masson's trichrome, the study groups and the obtained information were converted into quantitative information and subjected to statistical analysis. The healing process was highlighted based on eight histopathological parameters including epithelial tissue defect, flesh bud, angiogenesis, collagen fibers, number of fibroblast cells, inflammatory response, necrosis length, and thickness of the newly formed epithelium at the healing site. Using tranexamic acid improved the epithelial tissue defect, fleshy bud, average collagen fibers, number of collagen cells, and inflammatory response. In addition, the use of tranexamic acid significantly improved the average length of necrosis, the thickness of the newly formed epithelium, and the histological condition. The findings suggest that tranexamic acid drug helps to heal the open wound in rat skin.

**Key words:** Tranexamic acid, Skin wound, Inflammation, Open wound, Wound healing

---

\* **Corresponding Author:** Soroush Mohitmafi, Associate Professor, Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran  
E-mail: smohitmafi@yahoo.com



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).