مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۷، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

DOI: 10.22100/jkh.v17i3.2883

مقاله پژوهشی

ارزیابی اثر حفاظتی داروی پروپوفول بر اختلالات بافت کبد ناشی از تجویز متوترکسات در موش صحرایی نر نژاد ویستار

سارا پورمحمدی دزفولیان[۱]، سوسن صباغ[۲]، مرتضی حبیبی‌مقدم[۳]، زهرا اسلامی‌فر[۳*]

۱-دانشجوی پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۲- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.
۳-دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دزفول، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۳، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۰۸/۱۲

چکیده

مقدمه: *متوترکسات (Methotrexate: MTX) یک داروی سیتوتوکسیک است که در برابر برخی بیماری‌ها و تومورها تجویز می‌شود که کاربرد آن به‌دلیل برخی عوارض جانبی محدود شده است. پروپوفول یک داروی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی یکی از داروهای آرام‌بخشی و بیهوشی مطلوب می‌باشد. هدف این مطالعه ارزیابی اثر پروپوفول در برابر سمیت کبدی ناشی از متوترکسات می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *تعداد ۲۴ رت به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (گاواژ آب مقطر) گروه پروپوفول (۱۰ mg/kg سه بار در هفته) گروه متوترکسات (۲۰ mg/kg در روزهای۱۷ و ۱۸) و گروه پروپوفول-متوترکسات. تزریقات درون صفاقی و مدت مطالعه ۲۱ روز بود. سپس تمام موش‌ها بیهوش شدند و پلاسما برای تخمین آسپارتات آمینوترانسفراز (Aspartate aminotransferase: AST)، آلانین آمینوترانسفراز (Alanine aminotransferase: ALT) و لاکتات دهیدروژناز (Lactate dehydrogenase: LDH) و همچنین بیلیروبین توتال جمع‌آوری شد. بافت کبد جهت مطالعه شاخص‌های هیستوپاتولوژیک جداسازی شد.*

نتایج: *در مقایسه گروه MTX با گروه pro-MTX مشاهده شد پروپوفول به‌طور معنی‌داری موجب کاهش سطح آنزیم‌های AST و ALT شد (P< ۰/۰۰۰۱) اما اثر آن بر کاهش ALP و LDH معنی‌دار نبود. تغییرات بیلیروبین توتال بر هیچ گروهی معنی‌دار نبود. در بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی، در گروه MTX، نکروز سلولی، دژنراسیون سلولی، ارتشاح لکوسیت‌ها، پرخونی ورید مرکزی و اتساع سینوزوئیدها دیده شد. آسیب در گروه pro-MTX در برابر گروه MTX به شکل معنی‌داری کاهش یافت (P< ۰/۰۰۰۱).*

نتیجه‌گیری: *نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پروپوفول در برابر سمیت کبدی ناشی از متوترکسات اثرات محافظتی دارد، اما برای کاربرد بالینی، مطالعات بیشتری موردنیاز است.*

واژه‌های کلیدی: متوترکسات؛ پروپوفول؛ هپاتوتوکسیسیتی؛ هیستوپاتولوژی، آنزیم‌های کبدی.

***نویسنده مسئول:** دانشگاه علوم پزشکی دزفول، دانشکده پیراپزشکی، دزفول، ایران، **تلفن:** ۰۹۳۵۵۵۷۴۸۹۵، **نمابر:** ۰۶۱۴۲۴۲۹۵۳۱، **Email:** eslamifar.z@gmail.com

ارجاع: سارا پورمحمدی دزفولیان، صباغ سوسن، حبیبی مقدم مرتضی، اسلامی‌فر زهرا. ارزیابی اثر حفاظتی داروی پروپوفول بر اختلالات بافت کبد ناشی از تجویز متوترکسات در موش صحرایی نر نژاد ویستار. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۱؛۱۷(۳):۷۵-۶۳.

مقدمه

متوترکسات، آنتاگونیست فولات، یک داروی سیتوتوکسیک است که در برابر لوسمی و مجموعه‌ای از تومورهای بدخیم تجویز می‌شود. این دارو طیف وسیعی از کاربردهای بالینی مانند آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، آرتریت پسوریاتیک، بیماری کرون، حاملگی خارج از رحم، و کولیت اولسراتیو را نیز دارد. متأسفانه کاربرد بالینی MTX به‌دلیل برخی عوارض جانبی از جمله عوارض سمیت کبدی شامل هپاتیت، نکروز سلولی کبد، هیپرتروفی کبدی، فیبروز کبدی، کلستاز، نارسایی حاد کبد و سیروز کبدی محدود شده است (۴-۱). عملکرد MTX از طریق مهار سنتز آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز می‌باشد که از این طریق موجب کاهش ذخایر داخل سلولی تتراهیدروفولات می‌شوند، این ذخائر در سنتز نوکلئوتیدهای پورین و تیمیدیلات و در نتیجه در تقسیم سلولی و سنتز DNA نقشی اصلی دارند. متوترکسات از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن، باعث القای آپوپتوز و تنظیم مثبت پروتئین‌های p53 و p21 می‌شود (۷-۵). این دارو با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و اکسید نیتریک (NO) موجب لیپید پراکسیداسیون در بافت کبد می‌شود (۸). از طرف دیگر، MTX آنتی‌اکسیدان‌های محافظ مانند گلوتاتیون (GSH) را کاهش می‌دهد و فعالیت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را مهار می‌کند (۴). همچنین این دارو موجب افزایش آنزیم‌های کبدی و آسیب بافت کبدی می‌شود (۹ و ۱۰).

گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند با لیپیدها، پروتئین‌ها و نوکلئوتیدها واکنش دهند. بر این اساس افزایش سطوح ROS اثرات مخربی دارد و در پاتوژنز چندین بیماری نقش دارد (۱۱).

پروپوفول (۲،۶-دی ایزوپروپیل فنل) یک داروی خواب‌آور داخل وریدی قوی است که به‌دلیل عوارض جانبی خیلی کم و اثربخشی مناسب و فوری یکی از داروهای آرام‌بخشی و بیهوشی مطلوب و رایج در دهه‌های اخیر می‌باشد (۱۲). این دارو به‌طور گسترده در طول القا و حفظ بیهوشی و در طی آرامبخشی فوری پس از عمل در بیماران تحت عمل جراحی و برای آرام‌بخشی طولانی مدت در بیماران بدحال استفاده می‌شود(۱۳). پروپوفول مانند بسیاری از داروهای بیهوشی، آگونیست گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) می‌باشد (۱۴). القای سریع، زمان نیمه عمر کوتاه و بروز کم حالت تهوع و استفراغ بعد از عمل، آن را به یک داروی خواب آور با کاربرد وسیع تبدیل کرده است (۱۵ و ۱۶). پروپوفول برای آرام‌بخشی بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) کاربرد دارد همچنین این دارو جهت آرام‌بخشی بیمارانی که تحت عمل‌های تشخیصی یا تهاجمی قرار می‌گیرند استفاده می‌شود (۱۷). از جمله عوارض نامطلوب پروپوفول، برادی کاردی و افت فشار خون، درد ناحیه تزریق، و عوارض متابولیک شامل هایپر لیپیدمی ثانویه می‌باشد (۱۸ و ۱۹). ساختار پروپوفول، از نظر شیمیایی مشابه ساختار ویتامین E (α- tocopherol) به عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیر آنزیمی، می‌باشد که با وجود ساختار فنلی، در شرایط in vitro و in vivo خواص آنتی‌اکسیدانی نشان داده است و توانایی حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن را دارد (۲۰).

برخی مطالعات فعالیت آنتی‌اکسیدانی پروپوفول را در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از تست‌های مختلف از جمله آزمون ۱،۱-دی فنیل-۲-پیکریل هیدرازیل (مهار رادیکال آزاد DPPH)، مهار هیدروژن پراکسید، آزمون شلاته‌کنندگی فلز، مهار رادیکال آنیون سوپراکسید و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی کل تأیید کردند. نتایج برخی تحقیقات نشان داد که پروپوفول از پراکسیداسیون لیپیدی و واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکالی جلوگیری می‌کند (۲۰ و ۲۱). برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که پروپوفول می‌تواند سمیت ناشی از H2O2 را کاهش دهد (۲۲). اوکسیو و وانگ از بافت آسیب دیده توسط H_2O_2 به‌عنوان یک مدل استرس اکسیداتیو در شرایط آزمایشگاهی استفاده کردند. آنها اثرات محافظتی پروپوفول را در برابر عملکرد استرس اکسیداتیو ناشی از H_2O_2 نشان دادند (۲۳). پیشنهاد شده است که اثرات محافظتی پروپوفول ممکن است تا حدی ناشی از توانایی آن در جذب رادیکال آزاد(۲۴) و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت باشد (۲۲).

با توجه به اینکه بخشی از عوارض جانبی MTX، از جمله عوارض سمیت کبدی، ناشی از افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و در نتیجه القای استرس اکسیداتیو می‌باشد، و با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی مطلوب و محافظتی پروپوفول، هدف از این مطالعه بر اساس بررسی پتانسیل احتمالی بهبوددهندگی پروپوفول در برابر سمیت کبدی ناشی از MTX طراحی شد.

مواد و روش‌ها

داروهای متوترکسات از شرکت نانوفناوران دارویی الوند - ایران (۲۵میلی‌گرم/میلی‌لیتر) و پروپوفول از شرکت تهران شیمی (۲۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) خریداری شدند. موش‌های صحرایی نر بالغ سالم (۱۰ تا ۱۲ هفته با وزن ۲۰ ± ۲۰۰ گرم) از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی دزفول خریداری شدند. موش‌ها در قفس‌های پلی‌پروپیلن تمیز با دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد موش تحت شرایط کنترل شده رطوبت (۵±۶۵٪)، دما (۲ ± ۲۵ درجه سانتی‌گراد)، و تهویه هوا همراه با چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند.

پروتکل این مطالعه به تأیید کمیته سازمانی اخلاق کار با حیوانات (کد اخلاق: IR.DUMS.REC.1399.056) دانشگاه علوم پزشکی دزفول رسید.

در این روش ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۴ گروه (هر گروه ۶ سر) تقسیم شدند.

گروه اول گروه کنترل (گروهCnt): به مدت ۲۱ روز آب مقطر دریافت کردند.

گروه دوم گروه پروپوفول (گروه pro): داروی پروپوفول را با غلظت ۱۰ mg/kg (تزریق درون صفاقی) در طی مدت ۲۱ روز مطالعه، سه بار در هفته دریافت کردند.

گروه سوم گروه متوترکسات (گروه MTX): داروی متوترکسات با غلظت ۲۰ mg/kg (تزریق درون صفاقی) به میزان دو دوز در روزهای۱۷ و ۱۸ مطالعه دریافت کردند.

گروه چهارم گروه پروپوفول- متوترکسات (گروه pro-MTX): داروی پروپوفول را با غلظت ۱۰mg/kg (تزریق درون صفاقی) در طی مدت ۲۱ روز مطالعه، سه بار در هفته دریافت کردند همچنین داروی متوترکسات با غلظت ۲۰ mg/kg (تزریق درون صفاقی) به میزان دو دوز در روزهای ۱۷ و ۱۸ مطالعه دریافت کردند.

همه موش‌ها در روز ۲۱ مطالعه با کتامین/زایلازین بیهوش و سپس از قلب خونگیری شد و در ویال‌های هپارینه‌شده جمع‌آوری و در فریزر ۲۰- تا انجام مطالعه بیوشیمیایی نگهداری گردید. بافت کبد حیوان خارج و جهت مطالعات هیستوپاتولوژی در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت.

پس از خروج پلاسما از درون فریزر و ذوب نمونه‌ها، تخمین شاخص‌های بیوشیمیایی کبدی AST، ALT، ALP و همچنین سنجش LDH و بیلیروبین توتال انجام شد. جهت سنجش این شاخص‌ها از کیت‌های تشخیصی رایج موجود در بازار استفاده شد.

بافت کبد موش برداشته شد، با محلول فیزیولوژیک سرد شسته شد و به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد. پردازش روتین و پارافین‌گذاری انجام شد و بافت با ضخامت ۴-۵ میکرومتر توسط میکروتوم چرخشی برش داده شد. برش‌ها با رنگ‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند و با بزرگنمایی ۱۰۰ و ۴۰۰ برابر زیر میکروسکوپ نوری (Olympus BX 52، توکیو، ژاپن) مورد مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای مورد مطالعه شامل نکروز سلولی (necrosis)، دژنراسیون واکوئلی (vacuole degeneration)، ارتشاح لکوسیت‌ها (leukocyte infiltration)، پرخونی ورید مرکزی (congestion of central vein) و اتساع سینوزوئیدها (dilatation of sinusoid) بودند که تمام مناطق لام‌های بافت کبدی برای این معیارها مورد ارزیابی قرار گرفتند. جهت اندازه‌گیری شاخص‌های بافتی کبد از مقیاس‌های بدون ناهنجاری=۰، آسیب خفیف = ۱-۲، متوسط = ۳-۴، آسیب شدید = ۵-۶ استفاده شد (۲۵).

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزارگراف پد پریسم ۱۶ انجام شد. طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون طبیعی Shapiro-Wilk ارزیابی شد. داده‌های آماری با استفاده از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. P<0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

اثرات پروپوفول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی) بر سمیت کبدی ناشی از متوترکسات (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی) از طریق مطالعه شاخص‌های کبدی در پلاسما مورد بررسی قرار گرفت.

اثر سمیت کبدی متوترکسات از سطوح بالای شاخص‌های کبدی پلاسما از جمله AST، ALT، ALP و همچنین LDH در گروه MTX مشهود بود. به نحوی که میانگین سطح ALT وAST در گروه متوترکسات نسبت‌به گروه طبیعی به‌طور معنی‌داری افزایش‌یافته بود (P<۰/۰۰۰۱). تغییرات بیلیروبین توتال (Bilirubin Total) در هیچکدام از گروه‌های تحت مطالعه معنی‌دار نشد (شکل ۱). همچنین نتایج به‌دست آمده حاکی از آن بود که در مقایسه گروه pro-MTX با گروه MTX تزریق پروپوفول قبل و بعد از تزریق MTX به‌طور معنی‌داری موجب کاهش سطح آنزیم‌های AST و ALT شد (P<۰/۰۰۰۱) اما اثر آن بر کاهش ALP و LDH معنی‌دار نبود.

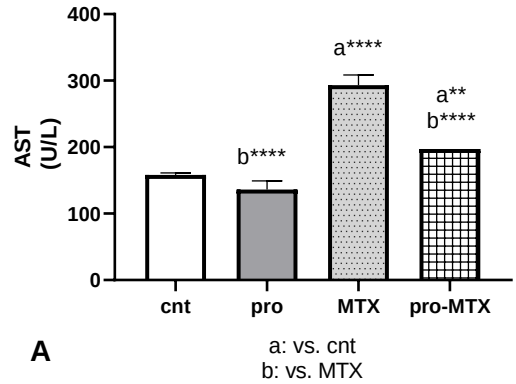
مطالعه با ایجاد سمیت کبدی در موش‌ها با دو دوز متوترکسات (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی در روزهای ۱۷ و ۱۸) و بررسی اثر محافظتی پروپوفول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی طی ۲۱ روز مطالعه هفته‌ایی سه بار تزریق) انجام شد (****P<۰/۰۰۰۱، ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱، *P=۰/۰۳).

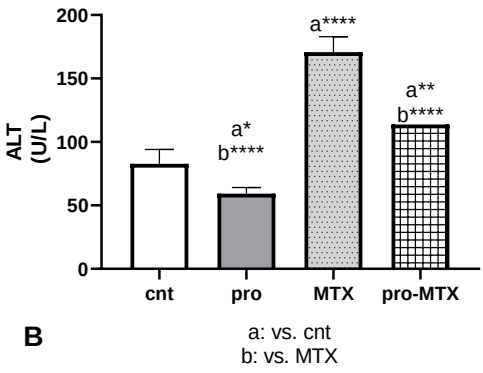
نتایج نشان داد پروپوفول می‌تواند میزان AST و ALT را به شکل معنی‌داری نسبت‌به گروه متوترکسات کاهش دهد اما کاهش ALP و LDH معنی‌دار نبود. تغییرات بیلیروبین توتال در هیچ‌کدام از گروه‌ها معنی‌دار نبود.

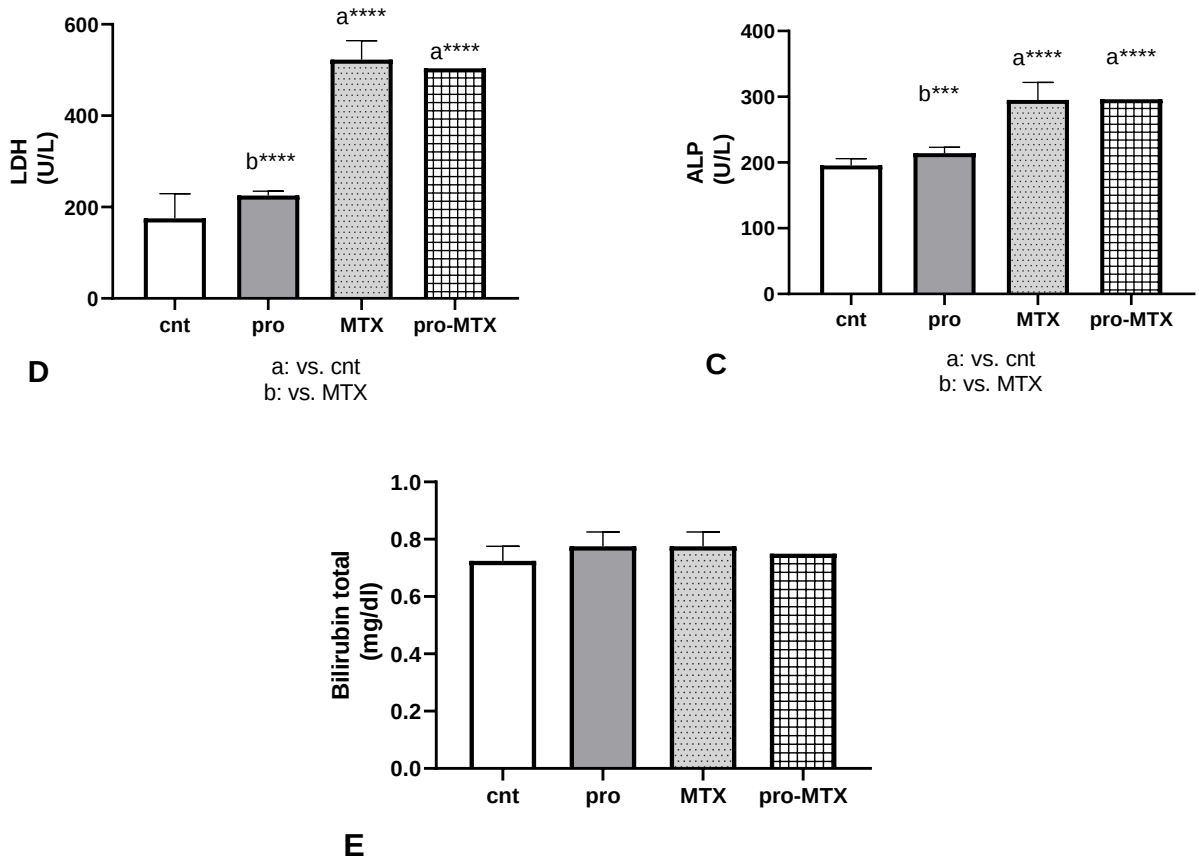
اثرات محافظتی پروپوفول بر تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی ناشی از تجویز متوترکسات در شکل ۲ و ۳ و همچنین در جدول ۱ نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌ها از نظر مارکرهای تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی از جمله نکروز سلولی، دژنراسیون سلولی، ارتشاح لکوسیت‌ها، پرخونی ورید مرکزی و اتساع سینوزوئیدها نشان داد (P<۰/۰۵).

در این مطالعه، نکروز سلولی در گروه متوترکسات به‌طور قابل توجهی نسبت‌به گروه کنترل افزایش داشت (P<۰/۰۰۰۱). همچنین افزایش نکروز سلولی در گروه Pro نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود یعنی تا حدی پروپوفول موجب نکروز سلولی در بافت کبدی شده است (P=۰/۰۰۵). در بررسی گروه MTX-Pro با گروه MTX مشاهده شد داروی پروپوفول به شکل معنی‌دار توانسته است نکروز سلولی ناشی از متوترکسات را کاهش دهد (P<۰/۰۰۰۱). همچنین این مطالعه تفاوت معنی‌دار بین گروه MTX-Pro با گروه کنترل (P=۰/۰۰۰۸) را نشان داد و این بدان معنی است که داروی پروپوفول نتوانسته تا حد گروه کنترل آسیب نکروز سلولی ناشی از متوترکسات را مهار کند. در بررسی دژنراسیون سلولی بافت کبد، در مقایسه گروه MTX با گروه Cnt افزایش معنی‌داری مشاهده گردید (P<۰/۰۰۰۱) و تفاوت گروه کنترل با گروه پروپوفول معنی‌دار نبود (P=۰/۹۹) و این بدان معنی‌است که پروپوفول به خودی خود به شکل معنی‌دار موجب آسیب دژنراسیون بافت کبد نمی‌شود. در مقایسه بین گروه MTX با گروه MTX-Pro، تفاوت آسیب دژنراسیون سلولی معنی‌دار بود که این نشاندهنده توانایی پروپوفول در کاهش دژنراسیون سلولی ناشی از متوترکسات بود (P</۰۰۰۱). قابل ذکر است که میزان دژنراسیون سلولی در گروه MTX-Pro در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود و این نشان می‌دهد پروپوفول توانسته تا حد گروه کنترل میزان دژنراسیون را مهار کند. ارتشاح لوکوسیتی بافت کبدی مارکر هیستوپاتولوژی دیگری بود که در این مطالعه بررسی گردید. میزان ارتشاح لوکوسیتی و اتساع سینوزوئیدها در گروه متوترکسات در مقایسه با گروه کنترل و گروه پروپوفول افزایش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۰۱) و در مقایسه گروه MTX-Pro با گروه MTX مشاهده شد داروی پروپوفول در حد معنی‌داری موجب کاهش آسیب ناشی از داروی متوترکسات شده است (P<۰/۰۰۰۱) و قابل توجه اینکه میزان بالای ارتشاح لکوسیتی و همچنین اتساع سینوزوئیدها در گروه MTX-Pro نسبت‌به گروه کنترل هنوز معنی‌دار بود که این نشان‌دهنده عدم توانایی پروپوفول در مهار آسیب تا حد گروه کنترل بوده است (P=۰/۰۰۴۶) همچنین در بررسی این مارکر آسیب بافتی، در مقایسه گروه پروپوفول با گروه کنترل افزایش ارتشاح لکوسیتی در گروه پروپوفول دیده می‌شود اما این افزایش معنی‌دار نمی‌باشد.

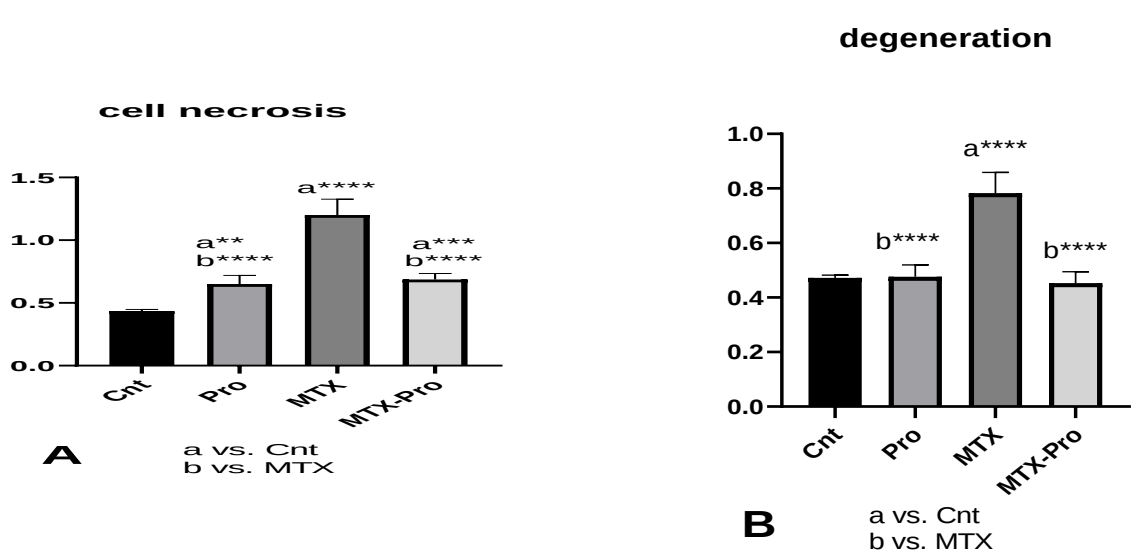
معیار دیگر بررسی آسیب کبدی متوترکسات، پرخونی ورید مرکزی بود که در گروه MTX نسبت‌به گروه‌های کنترل و پروپوفول افزایش معنی‌دار دیده شد (P<۰/۰۰۰۱)که نشان‌دهنده توانایی شدید متوترکسات در آسیب بافت کبدی است. در مقایسه گروه MTX-Pro با گروه MTX ما شاهد تفاوت معنی‌داری در کاهش آسیب پرخونی بودیم که این نتیجه نشان‌دهنده قدرت پروپوفول در مهار آسیب ناشی از متوترکسات است اما مقایسه گروه MTX-Pro با گروه کنترل نشان داد تفاوت هنوز معنی‌دار است و قدرت پروپوفول در مهار آسیب ناشی از متوترکسات کافی نبوده است (P<۰/۰۰۰۱) همچنین در مقایسه گروه پروپوفول با گروه کنترل افزایش آسیب در گروه پروپوفول دیده شد که معنی‌دار نبود.

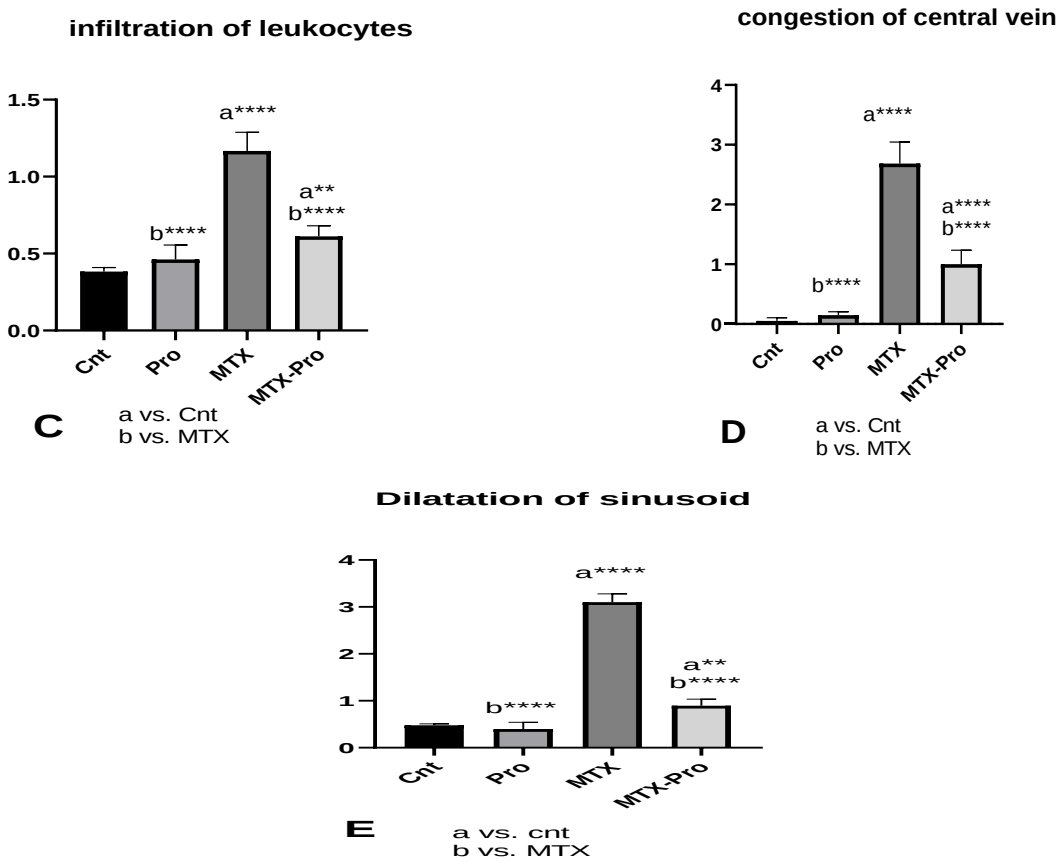






شکل ۱- اثر داروی پروپوفول بر سمیت کبدی ناشی از متوترکسات که با بررسی سطح (A) آسپارتات آمینوترانسفراز، (B) آلانین آمینوترانسفراز (C) آلکالن فسفاتاز، (D) لاکتات دهیدروژناز و (E) بیلیروبین توتال

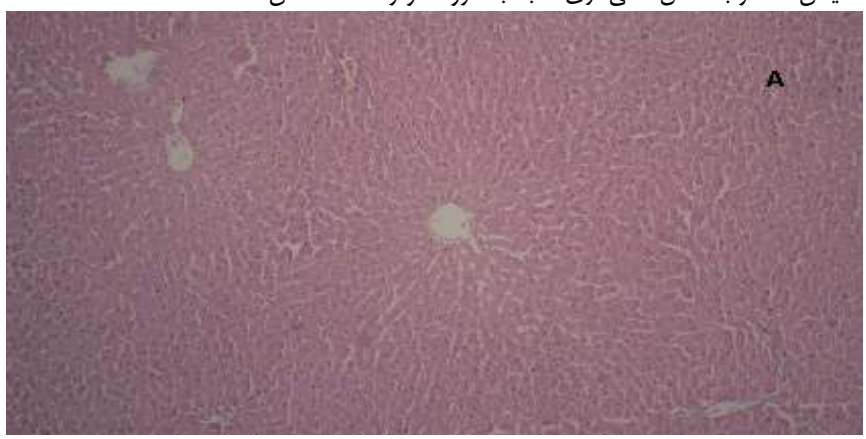


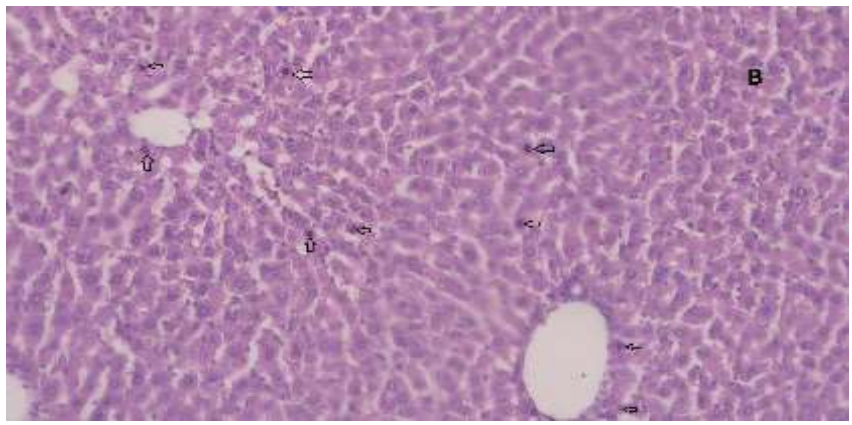


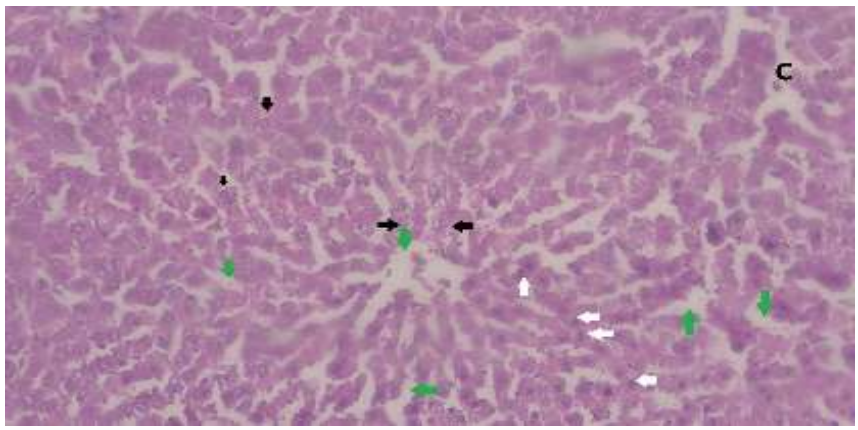
شکل ۲- اثر داروی پروپوفول بر تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی ناشی از متوترکسات که با بررسی مارکرهای (A) نکروز سلولی، (B) دژنراسیون سلولی، (C) ارتشاح لکوسیت‌ها، (D) پرخونی ورید مرکزی و E) اتساع سینوزوئیدها

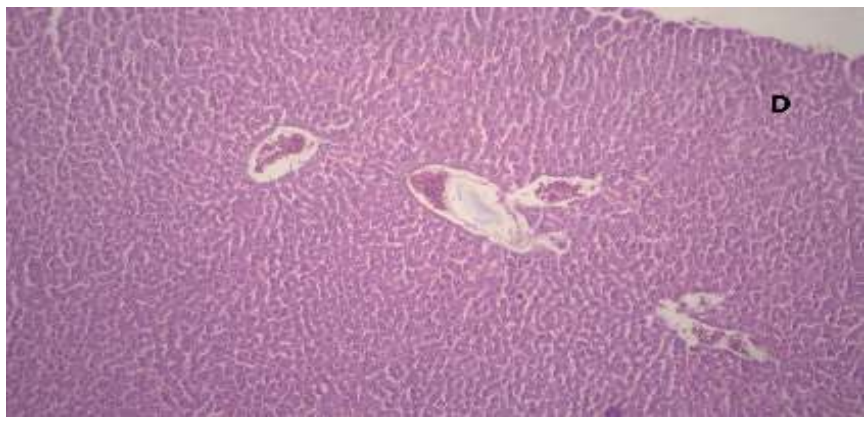
مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژی کبدی در موش‌ها با دو دوز متوترکسات (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی در روزهای ۱۷ و ۱۸) و پروپوفول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی ۲۱ روز، سه بار در هفته) انجام شد.

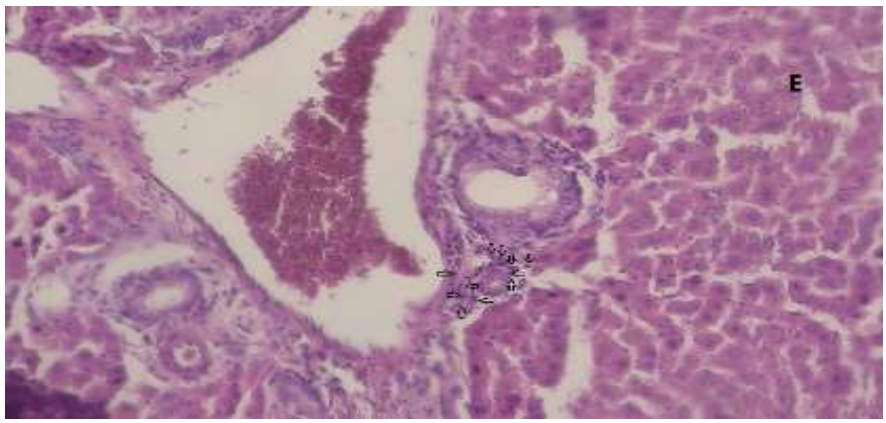
(****P<۰/۰۰۰۱، ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱) نتایج به‌صورت "میانگین±SD" بیان شد. پروپوفول توانست میزان آسیب بافت کبدی ناشی از متوترکسات را در هر چهار مقیاس مدنظر به شکل معنی‌داری نسبت‌به گروه متوترکسات کاهش دهد.

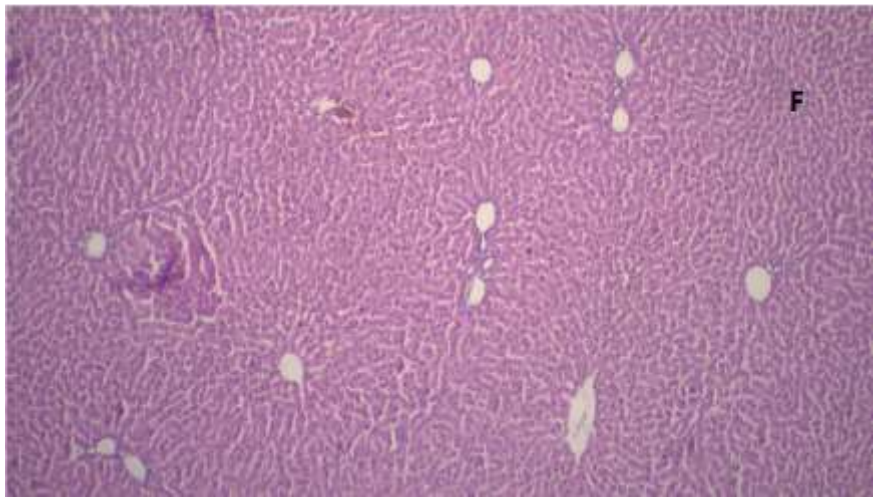



B


C


D





شکل ۳- فتومیکروگراف میکروسکوپ نوری مقاطع بافتی کبد گروه‌های مختلف تحت مطالعه (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین)

A) گروه طبیعی: ساختار کبد کاملاً طبیعی می‌باشد (× ۱۰۰). B) گروه پروپوفول: ساختار کبد تقریباً طبیعی اما حاوی تعدادی سلول نکروز شده می‌باشد (پیکان‌های سفید) (× ۴۰۰). C) گروه متوترکسات: اتساع سینوزوئیدها (پیکان‌های سبز)، هپاتوسیت‌های دژنره شده واکوئلی (پیکان‌های سیاه) و سلول‌های هپاتوسیت نکروز شده (پیکان‌های سفید) (× ۴۰۰). D) گروه متوترکسات: اتساع و پرخونی وریدهای مرکزی (× ۱۰۰). E) گروه متوترکسات: ارتشاح سلول‌های لنفوسیت را به درون بافت نشان می‌دهد (پیکان‌های سفید) (× ۴۰۰). F) گروه پروپوفول متوترکسات: ساختار کبد تقریباً طبیعی می‌باشد (× ۱۰۰).

جدول ۱- اثر داروی پروپوفول بر تغییرات هیستوپاتولوژیک کبدی ناشی از متوترکسات

متغیرها	Cnt (کنترل)	Pro (پروپوفول)	MTX (متوترکسات)	MTX-Pro (پروپوفول–متوترکسات)
cell necrosis (نکروز سلولی)	۰/۴۳ ±۰/۰۱	۰/۶۵±۰/۰۶۹ **a ****b	۱/۲ ±۰/۱۲ ****a	۰/۶۸ ±۰/۰۴۷ ***a ****b
degeneration (دژنراسیون سلولی)	۰/۴۷ ±۰/۰۱	۰/۴۷ ±۰/۰۴۳ ****b	۰/۷۸ ±۰/۰۷۵ ****a	۰/۴۵ ±۰/۰۴۱ ****b
infiltration of leukocytes (ارتشاح لکوسیت‌ها)	۰/۳۸ ±۰/۰۲	۰/۴۶±۰/۰۹ ****b	۱/۱۶ ±۰/۱۲ ****a	۰/۶۱ ±۰/۰۶ **a ****b
congestion of central vein (پرخونی ورید مرکزی)	۰/۰۵ ±۰/۰۵	۰/۱۵ ±۰/۰۵ ****b	۲/۶۸ ±۰/۳۶ ****a	۱/۰ ±۰/۲۳ ****a ****b

Dilatation of sinusoid (اتساع سینوزوئید)	۰/۴۸ ±۰/۰۲	۰/۴۰ ±۰/۱۴ ****b	۳/۱۰ ±۰/۱۷ ****a	۰/۸۹ ±۰/۱۴ **a ****b

مطالعه تغییرات هیستوپاتولوژی کبدی در موش‌ها با تجویز دو دوز متوترکسات (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی در روزهای ۱۷ و ۱۸) و پروپوفول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تزریق درون صفاقی در طی ۲۱ روز مطالعه سه بار در هفته) انجام شد. (P<۰/۰۰۰۱****، P<۰/۰۰۱***، P<۰/۰۱**) نتایج به‌صورت "SD±میانگین" بیان شد. پروپوفول توانست میزان آسیب بافت کبدی را در هر چهار مقیاس مدنظر به شکل معنی‌داری نسبت‌به گروه متوترکسات کاهش دهد (a در مقایسه با گروه کنترل، b در مقایسه با گروه متوترکسات)

بحث

طی بررسی‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی مطالعه حاضر نشان داد که مسمومیت با MTX منجر به صدمات شدید بافت کبدی می‌شود و اینکه آسیب بافتی ناشی از MTX با تجویز پروپوفول قبل و بعد از تجویز متوترکسات، به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا می‌کند

مطالعات محققین نشان داد آسیب کبدی ناشی از دارو به‌عنوان یکی از علل اصلی هپاتیت حاد ظاهر شده (۲۶) و عامل مهمی جهت نارسایی مزمن کبد در بیماران آسیایی گزارش شده است (۲۷). این نوع آسیب معمولاً پس از تجویز حاد و مزمن استامینوفن (۲۸)، داروی albendazole (۲۹)، داروهای ضد سل (۳۰) وداروهای ضد سرطان (۳۱) گزارش می‌شود.

متوترکسات به‌عنوان یک عامل شیمی درمانی برای بسیاری از بدخیمی‌ها و بیماری‌های التهابی مختلف، یکی از مؤثرترین و پرمصرف‌ترین داروهای مورد استفاده در این زمینه می‌باشد. بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و پسوریازیس که تحت درمان طولانی مدت MTX هستند در معرض خطر بالایی برای ایجاد آسیب کبدی هستند (۳۲). تجمع MTX-polyglutamate درون سلولی MTX-(PG) به‌عنوان متابولیت MTX باعث ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب، استئاتوز، فیبروز و آپوپتوز در سلول‌های کبدی می‌شود. MTX-PG با القای پراکسیداسیون لیپیدی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در کبد می‌شود و در نتیجه گونه‌های فعال اکسیژن را آزاد می‌کند و عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی را سرکوب می‌کند. بنابراین، نیاز به نظارت بر آسیب کبدی در بیماران آرتریت روماتوئید، پسوریازیس و سرطان و عوامل خطر فیبروز در طول درمان MTX وجود دارد (۳۳). برخی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله فرولیک (۳۴ و ۳۵)، عصاره برگ مورینگا اولیفرا (۳۶) عصاره اتانولی میوه Capparis decidua (۳۷)، ماده نارینجین (۳۸)، ملاتونین و ال-کارنیتین (۳۹)، ویتامین E (۴۰)، ویتامین C و امگا سه (۴۱) در مقابل عوارض ناشی از متوترکسات اثرات محافظتی نشان دادند.

متوترکسات یک آنتاگونیست اسید فولیک است که ممکن است به دلیل کاهش فولات منجر به سمیت کبدی شود (۴۲).

الموتبگانی و همکاران (۴۳) و همچنین جاهوویک و همکاران (۴۲) گزارش دادند که MTX می‌تواند به آنزیم هیدروفولیک ردوکتاز متصل شود بدین ترتیب مانع تبدیل اسید فولیک به اسید فولینیک می‌شود و بدین ترتیب باعث توقف سنتز برخی از آمینواسیدها و اسیدهای نوکلئیک می‌گردد. این ممکن است منجر به آسیب اندامک‌ها و غشای پلاسمایی سلول‌های پارانشیم کبدی شود ودر عملکرد آنها اختلال ایجاد کند و اجازه نشت آنزیم‌ها را بدهد. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که MTX در موش‌های تحت مطالعه، باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های AST، ALT، ALP و LDH می‌شود. این نتایج با گزارشات تونالی و و همکاران مطابقت دارد (۴۴). ALT یک آنزیم سیتوزولی سلول کبدی است و افزایش فعالیت سرمی آن منعکس‌کننده نشتی در نفوذپذیری غشای پلاسمایی است که به نوبه خود با مرگ سلولی همراه است. افزایش فعالیت ALT به‌عنوان یکی از بهترین شاخص‌های نکروز کبد در نظر گرفته می‌شود (۴۵).

پروپوفول به‌عنوان یک داروی خواب‌آور داخل وریدی قوی با عوارض جانبی کم و اثربخشی مناسب و فوری و از داروهای آرام‌بخشی و بیهوشی مطلوب و رایج در دهه‌های اخیر می‌باشد که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان می‌تواند رادیکال‌های پراکسیل و آسیب التهابی در بافت‌ها را از بین ببرد (۴۹-۴۶) اما برخی مطالعات خاصیت القای استرس اکسیداتیو را برای پروپوفول ذکر کرده‌اند (۵۰).

ساختار پروپوفول حاوی یک گروه هیدروکسیل فنلی است و بنابراین شبیه به آلفا توکوفرول (ویتامین E) و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است. همان‌طور که در مطالعات in vitro و in vivo نشان داده شده است، فعالیت آنتی‌اکسیدانی پروپوفول تا حدی ناشی از این ساختار شیمیایی فنلی است (۵۱). برخی از مطالعات اثرات آنتی‌اکسیدانی پروپوفول را در شرایط آزمایشگاهی (۲۳ و ۵۲) و برخی در داخل بدن (۵۳) نشان داده‌اند. از سوی دیگر، گزارش شده است که خواص آنتی‌اکسیدانی پروپوفول نه تنها پراکسیداسیون لیپیدی را مهار می‌کند، بلکه ROS تشکیل شده را از بین می‌برد و از بین می‌برد (۵۱).

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر حفاظتی احتمالی داروی پروپوفول بر سمیت بافت کبدی ناشی از تجویز متوترکسات در موش صحرایی نر نژاد ویستار بود.

بر طبق مطالعات محققین، در این مطالعه اختلال عملکرد کبد با تجویز دوزهای بالای MTX مانند موارد مورد استفاده در شیمی درمانی ایجاد شد (۵۴ و ۵۵). دوز متوترکسات ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در نظر گرفته شد (۵۶). نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز پروپوفول به‌طور قابل توجهی عملکرد کبد را با یک اثر حفاظتی

در برابر افزایش فعالیت آنزیم‌های بیوشیمیایی ALT و AST و آسیب‌های هیستوپاتولوژیک در سمیت کبدی ناشی از متوترکسات بهبود می‌بخشد. این نتایج ویژگی حفاظتی پروپوفول در سمیت کبدی ناشی از متوترکسات را تأیید می‌کند.

در این مطالعه تغییرات بیوشیمیایی ناشی از تیمار MTX توسط مطالعات بافت شناسی نیز تأیید گردید. صرف‌نظر از مکانیسم آن، مطالعه حاضر نشان داد که مسمومیت با MTX منجر به صدمات شدید بافت کبدی، از جمله نکروز سلولی، دژنراسیون سلولی، ارتشاح لکوسیت‌ها، پرخونی ورید مرکزی و اتساع سینوزوئیدها می‌شود که این نتایج با مطالعات محققین مطابقت دارد (۳۶ و ۵۷). از سوی دیگر، درمان با پروپوفول قبل و بعد از تجویز متوترکسات، به‌طور قابل توجهی آسیب بافتی ناشی از متوترکسات را کاهش داد به‌طوری‌که ظاهر تقریباً بهبودیافته‌ایی در بافت کبدی در گروه MTX تحت درمان با پروپوفول مشاهده شد.

با توجه به بهبود نسبی آسیب‌های بافت کبدی در گروه پروپوفول-متوترکسات، مطالعه حاضر به وضوح نشان می‌دهد که تجویز پروپوفول از بافت‌های کبد در برابر آسیب ناشی از متوترکسات محافظت می‌کند. بنابراین، داده‌های ما نشان می‌دهد که پروپوفول ممکن است برای پیشگیری از سمیت کبدی در بیمارانی که داروی متوترکسات به‌عنوان داروی شیمی‌درمانی دریافت می‌کنند، کاربرد درمانی داشته باشد. بهبود چشمگیر عوارض جانبی MTX بر روی بافت کبد می‌تواند منجر به تحمل بهتر این دارو و درمان مؤثرتر برای بیماران انکولوژی یا روماتولوژی شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی دزفول به جهت حمایت مالی و همچنین از مسولین مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی دزفول خانم دکتر ریاحی، خانم مهندس انعام و اقای مهندس حلاج به جهت یاری در انجام آزمایشات تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Herfarth HH. Methotrexate for inflammatory bowel diseases-new developments. Digestive Diseases 2016;34:140-6. doi: 10.1080/14740338.2017.1310839
2. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. The Oncologist 2016;21:1471. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164
3. Khafaga AF, El-Sayed YS. Spirulina ameliorates methotrexate hepatotoxicity via antioxidant, immune stimulation, and proinflammatory cytokines and apoptotic proteins modulation. Life Sciences 2018;196:9-17. doi: 10.1016/j.lfs.2018.01.010
4. Pountos I, Giannoudis PV. Effect of methotrexate on bone and wound healing. Expert Opinion on Drug Safety 2017;16:535-45. doi: 10.1080/14740338.2017.1310839
5. Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard J-P. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. The Journal of Clinical Investigation 1998;102:322-8.
6. Kobayashi K, Terada C, Tsukamoto I. Methotrexate-induced apoptosis in hepatocytes after partial hepatectomy. European Journal of Pharmacology 2002;438:19-24. doi: 10.1016/S0014-2999(02)01264-5
7. Spurlock III CF, Tossberg JT, Fuchs HA, Olsen NJ, Aune TM. Methotrexate increases expression of cell cycle checkpoint genes via JNK activation. Arthritis & Rheumatism 2012;64:1780-9. doi: 10.1002/art.34342
8. Hoshyar R, Sebzari A, Balforoush M, Valavi M, Hosseini M. The impact of Crocus sativus stigma against methotrexate-induced liver toxicity in rats. Journal of Complementary and Integrative Medicine 2020;17. doi: 10.1515/jcim-2019-0201
9. Fayez AM, Zakaria S, Moustafa D. Alpha lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy 2018;105:428-33. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.145
10. Kalantar M, Kalantari H, Goudarzi M, Khorsandi L, Bakhit S, Kalantar H. Crocin ameliorates methotrexate-induced liver injury via inhibition of oxidative stress and inflammation in rats. Pharmacological Reports 2019;71:746-52. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.004
11. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiological Reviews;2002. doi: 10.1152/physrev.00018.2001
12. Eleveld D, Colin P, Absalom A, Struys M. Pharmacokinetic–pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. British Journal of Anaesthesia 2018;120:942-59. doi: 10.1016/j.bja.2018.01.018
13. Cillo Jr JE, Finn R. Hemodynamics in elderly coronary artery disease patients undergoing propofol sedation. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2006;64:1338-42. doi: 10.1016/j.joms.2006.05.018
14. Brohan J, Goudra BG. The role of GABA receptor agonists in anesthesia and sedation. CNS Drugs 2017;31:845-56. doi: 10.1007/s40263-017-0463-7
15. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. Anesthesia & Analgesia. 2000;91:213-9. doi: 10.1213/00000539-200007000-00040
16. Sahinovic MM, Struys MM, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Clinical Pharmacokinetics 2018;57:1539-58. doi: 10.1007/s40262-018-0672-3
17. Wheeler DS, Vaux KK, Ponaman ML, Poss BW. The safe and effective use of propofol sedation in children undergoing diagnostic and therapeutic procedures: experience in a pediatric ICU and a review of the literature. Pediatric Emergency Care 2003;19:385-92. doi: 10.1097/01.pec.0000101578.65509.71
18. Chang Y-F, Chao A, Shih P-Y, Hsu Y-C, Lee C-T, Tien Y-W, et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol on hemodynamics in surgical critically ill patients. Journal of Surgical Research 2018;228:194-200. doi: 10.1016/j.jss.2018.03.040
19. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Current Pharmaceutical Design 2004;10:3639-49. doi: 10.2174/1381612043382846
20. GÜLÇin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2005;53:281-5. doi: 10.1248/cpb.53.281
21. Han C, Ding W, Jiang W, Chen Y, Hang D, Gu D, et al. A comparison of the effects of midazolam, propofol and dexmedetomidine on the antioxidant system: a randomized trial. Experimental and Therapeutic Medicine 2015;9:2293-8. doi: 10.3892/etm.2015.2410

22. McDermott BJ, McWilliams S, Smyth K, Kelso EJ, Spiers JP, Zhao Y, et al. Protection of cardiomyocyte function by propofol during simulated ischemia is associated with a direct action to reduce pro-oxidant activity. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2007;42:600-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.12.002

23. Xu J-J, Wang Y-L. Propofol attenuation of hydrogen peroxide-mediated oxidative stress and apoptosis in cultured cardiomyocytes involves haeme oxygenase-1. European Journal of Anaesthesiology 2008;25:395-402. doi: 10.1017/S0265021508003542

24. Sayin M, Özatamer O, Taşöz R, Kilinc K. Propofol attenuates myocardial lipid peroxidation during coronary artery bypass grafting surgery. British Journal of Anaesthesia 2002;89:242-6. doi: 10.1093/bja/aef173

25. Wills P, Asha V. Protective effect of Lygodium flexuosum (L.) Sw. extract against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. Journal of Ethnopharmacology 2006;108:320-6. doi: 10.1016/j.jep.2006.05.032

26. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. Journal of Hepatology 2019;70:151-71. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

27. Devarbhavi H, Choudhury AK, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S, et al. Drug-induced acute-on-chronic liver failure in Asian patients. Official journal of the American College of Gastroenterology 2019;114:929-37. doi: 10.14309/ajg.0000000000000201

28. Ezhilarasan D, Raghunandhakumar S. Boldine treatment protects acetaminophen-induced liver inflammation and acute hepatic necrosis in mice. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2021;35:e22697. doi: 10.1002/jbt.22697

29. Pliquett RU, Lübbert C, Schäfer C, Girndt M. Thrombotic microangiopathy and liver toxicity due to a combination therapy of leflunomide and methotrexate: a case report. Journal of Medical Case Reports 2020;14:1-5. doi: 10.1186/s13256-020-2349-4

30. Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, Takikawa H, Mao Y, Shasthry SM, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. Hepatology International 2021;15:258-82. doi: 10.1007/s12072-021-10144-3

31. Ferreira I, Gouveia C, Vasques Sr C, Faria C, Pedroso A. Drug-Induced Liver Injury Caused by Amoxicillin/Clavulanate. Cureus 2020;12. doi: 10.7759/cureus.12234

32. Gelfand JM, Wan J, Zhang H, Shin DB, Ogdie A, Syed MN, et al. Risk of liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis receiving methotrexate: A population-based study. Journal of the American Academy of Dermatology 2021;84:1636-43. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.019

33. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. Toxicology 2021;458:152840. doi: 10.1016/j.tox.2021.152840

34. Mahmoud AM, Hussein OE, Hozayen WG, Bin-Jumah M, Abd El-Twab SM. Ferulic acid prevents oxidative stress, inflammation, and liver injury via upregulation of Nrf2/HO-1 signaling in methotrexate-induced rats. Environmental Science and Pollution Research 2020;27:7910-21. doi: 10.1007/s11356-019-07532-6

35. Roghani M, Kalantari H, Khodayar MJ, Khorsandi L, Kalantar M, Goudarzi M, et al. Alleviation of liver dysfunction, oxidative stress and inflammation underlies the protective effect of ferulic acid in methotrexate-induced hepatotoxicity. Drug Design, Development and Therapy 2020;14:1933. doi: 10.2147/DDDT.S237107

36. Soliman MM, Aldhahrani A, Alkhedaide A, Nassan MA, Althobaiti F, Mohamed WA. The ameliorative impacts of Moringa oleifera leaf extract against oxidative stress and methotrexate-induced hepato-renal dysfunction. Biomedicine & Pharmacotherapy 2020;128:110259. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110259

37. Santhakumar P, Roy A, Ganesh MK, Selvaraj J, Prathap L, Babu KY. Ethanolic extract of Capparis decidua fruit ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation by modulating nuclear factor-kappa B signaling pathway. Pharmacognosy Magazine 2021;17:143. doi: 10.4103/pm.pm_402_20

38. Elsawy H, Algefare AI, Alfwuaires M, Khalil M, Elmenshawy OM, Sedky A, et al. Naringin alleviates methotrexate-induced liver injury in male albino rats and enhances its antitumor efficacy in HepG2 cells. Bioscience Reports 2020;40:BSR20193686. doi: 10.1042/BSR20193686

39. Khatab LA, Abdel-Raheem IT, Ghoneim AI. Protective effects of melatonin and l-carnitine against methotrexate-induced toxicity in isolated rat hepatocytes. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2022;395:87-97. doi: 10.1007/s00210-021-02176-1

40. Hafez SMNA, Elbassuoni E, Abdelzaher WY, Welson NN, Batiha GE-S, Alzahrani KJ, et al. Efficacy of vitamin E in protection against methotrexate induced placental injury in albino rats. Biomedicine & Pharmacotherapy 2021;139:111637. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111637

41. Mohammed DS, Al-Gareeb AIA. Effects of omega-3 and vitamin c on methotrexate-induced liver injury. Mustansiriya Medical Journal 2021;20:39. doi: 10.4103/MJ.MJ_6_21

42. Jahovic N, Çevik H, Şehirli AÖ, Yeğen BÇ, Şener G. Melatonin prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. Journal of Pineal Research 2003;34:282-7. doi: 10.1034/j.1600-079X.2003.00043.x

43. Al-Motabagani MA. Histological and histochemical studies on the effects of methotrexate on the liver of adult male albino rat. Int J Morphol 2006;24:417-22.

44. Tunalı-Akbay T, Sehirli O, Ercan F, Sener G. Resveratrol protects against methotrexate-induced hepatic injury in rats. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences 2010;13:303-10. doi: 10.18433/J30K5Q

45. Rosen H, Keeffe E. Evaluation of abnormal liver enzymes, use of liver test, and the serology of viral hepatitis. Liver disease diagnosis and management. 2000:24-35.

46. Chen Y, Li Z. Protective Effects of Propofol on Rats with Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury Via the PI3K/Akt Pathway. Journal of Molecular Neuroscience 2021;71:810-20. doi: 10.1007/s12031-020-01703-8

47. Hausburg MA, Banton KL, Roman PE, Salgado F, Baek P, Waxman MJ, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury. Journal of Critical Care 2020;56:281-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.12.021

48. Ma H, Liu Y, Li Z, Yu L, Gao Y, Ye X, et al. Propofol Protects Against Hepatic Ischemia Reperfusion Injury via Inhibiting Bnip3-Mediated Oxidative Stress. Inflammation 2021;1-14. doi: 10.1007/s10753-021-01416-z

49. Peng X, Li C, Yu W, Liu S, Cong Y, Fan G, et al. Propofol attenuates hypoxia-induced inflammation in BV2 microglia by inhibiting oxidative stress and NF-κB/Hif-1α signaling. BioMed Research International 2020;2020. doi: 10.1155/2020/8978704

50. Yao Y, Zhang JJ. Propofol induces oxidative stress and apoptosis in vitro via regulating miR-363-3p/CREB signalling axis. Cell Biochemistry and Function 2020;38:1119-28. doi :10.1002/cbf.3572

51. Ansley DM, Lee J-u, Godin DV, Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. Canadian Journal of Anaesthesia 1998;45:233-9. doi: 10.1007/BF03012908

52. Tesauro M, Thompson W, Moss J. Effect of staurosporine-induced apoptosis on endothelial nitric oxide synthase in transfected COS-7 cells and primary endothelial cells. Cell Death & Differentiation 2006;13:597-606. doi: 10.1038/sj.cdd.4401770

53. Kobayashi K, Yoshino F, Takahashi S-S, Todoki K, Maehata Y, Komatsu T, et al. Direct assessments of the antioxidant effects of propofol medium chain triglyceride/long chain triglyceride on the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats using electron spin resonance spectroscopy. The Journal of the American Society of Anesthesiologists 2008;109:426-35. doi: 10.1097/ALN.0b013e318182a903

54. Mehrzadi S, Fatemi I, Esmaeilizadeh M, Ghaznavi H, Kalantar H, Goudarzi M. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy 2018;97:233-9. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.113

55. Owumi S, Ajijola I, Agbeti O. Hepatorenal protective effects of protocatechuic acid in rats administered with anticancer drug methotrexate. Human & Experimental Toxicology 2019;38:1254-65. doi: 10.1177/0960327119871095

56. Santhakumar P, Roy A, Mohanraj KG, Jayaraman S, Durairaj R. Ethanolic Extract of Capparis decidua Fruit Ameliorates Methotrexate-Induced Hepatotoxicity by Activating Nrf2/HO-1 and PPAR gamma Mediated Pathways. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research 2021;55:S265-74. doi: 10.4103/pm.pm_402_20

57. Çakır T, Özkan E, Dulundu E, Topaloğlu Ü, Şehirli AÖ, Ercan F, et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011;63:1566-71. doi: 10.1155/2014/561971

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2022; Vol 17, No 3

DOI: 10.22100/jkh.v17i3.2883

Original Article

Evaluation of Propofol Protective Effect on Liver Tissue Damage Due to Methotrexate Administration in Male Wistar Rats

Sara Pour Mohammadi (M.D.)[1], Susan Sabbagh (Ph.D.)[2], Morteza Habibi Moghadam (M.Sc.)[3], Zahra Eslamifar (Ph.D.)[*3]

1- Medical Student, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran.
2- Department of Anatomy, School of Medicine, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran.
3- School of Paramedical Sciences, Dezful University of Medical Sciences, Dezful, Iran.

Received: 14 September 2021**, Accepted:** 3 November 2021

Abstract:

Introduction: *Methotrexate (MTX) is a cytotoxic drug that is prescribed for some diseases and tumors that its use is limited due to some side effects. Propofol, a drug with antioxidant properties, is one of the most desirable sedatives and anesthetics. The aim of this study was to evaluate the effect of propofol against MTX-induced hepatotoxicity.*

Methods: *24 rats were divided into 4 groups: control group (distilled water gavage), propofol group (10 mg / kg three times a week), methotrexate group (20 mg/kg on days 17 and 18) and propofol-methotrexate group. There were intraperitoneal injections and the duration of the study was 21 days. Animals were anesthetized and plasma was collected to estimate AST, ALT, LDH, and total bilirubin. Liver tissue was isolated for histopathological study.*

Results: *There was observed that propofol significantly reduced the levels of AST and ALT (P<0.0001), but its effect on reducing ALP and LDH was not significant. Changes in total bilirubin were not significant in any group. In the histopathological study, in "MTX group" were seen cell necrosis, cell degeneration, leukocyte infiltration, congestion of central vein and sinusoid dilation. Injury was significantly reduced in the "pro-MTX group" compared to the "MTX group"(P<0.0001).*

Conclusion: *The results of the present study showed that propofol has protective effects against methotrexate-induced hepatotoxicity, but for clinical application, there are needed further studies.*

Keywords: Methotrexate; Propofol; Hepatotoxicity; Histopathology, liver enzymes.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author**: Z. Eslamifar, **Email:** eslamifar.z@gmail.com*

Citation: Pour Mohammadi S, Sabbagh S, Habibi Moghadam M, Eslamifar Z. Evaluation of propofol protective effect on liver tissue damage due to methotrexate administration in male wistar rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(3):63-75.