خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۹ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۱ (۱۸۲-۱۶۶)

مقاله مروری

فاکتورهای مرتبط با آسیب ناشی از ذخیره‌سازی گلبول‌های قرمز و اثر آن‌ها بر جنبه‌های مولکولی التهاب القا شده به واسطه تزریق خون و مصرف عوامل بیهوشی پس از عمل جراحی قلب

فضل‌اله محمد حسینی[۱]، محسن ملک‌نیا[۲]، مهران امروانی[۳]، جواد جودت[۲]، افشین منصوریان[۴]

چکیده

سابقه و هدف

اگر چه پیشرفت‌های چشمگیری در درمان بیماران قلبی ـ عروقی رخ داده اما عوارض جانبی ناشی از درمان، مهم‌ترین چالش‌هایی است که امروزه کاردیولوژیست‌ها با آن مواجه هستند. بروز التهاب پس از عمل جراحی یکی از عوارض استفاده از مواد بیهوشی و تزریق خون در بیماران می‌باشد. در این مطالعه به بررسی فاکتورهای مرتبط با آسیب ذخیره‌سازی گلبول قرمز و اثر آن بر جنبه‌های مولکولی التهاب القا شده به واسطه تزریق خون و مصرف عوامل بیهوشی پس از عمل جراحی قلب پرداخته شد تا بروز این مسأله را بتوان کاهش داد.

مواد و روش‌ها

مقالات مرتبط برای نگارش این مقاله مروری با جستجو در پایگاه Pubmed در میان مقالات انگلیسی زبان چاپ شده بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۱ با استفاده از کلمات"جراحی توراسیک"، "التهاب"، "بیهوشی" و "تزریق خون" به دست آمد.

یافته‌ها

فاکتورهای مرتبط با لیز گلبول‌های قرمز که در حین ذخیره‌سازی فرآورده‌های خونی در کیسه‌ها تجمع می‌یابد و شامل هموگلوبین، هم و آمونیاک می‌باشد، می‌توانند به واسطه مسیرهای مجزا از یکدیگر باعث بروز التهاب در بیماران پس از جراحی شوند. هم‌چنین استفاده از مواد بیهوشی مختلف نیز می‌توانند باعث تحریک پاسخ‌های التهابی گردند. اما نشان داده شده برخی از این مواد بیهوشی همانند شمشیر دو لبه عمل کرده و می‌توانند هم باعث القای التهاب و یا باعث جلوگیری از بروز آن شوند.

نتیجه گیری

شناسایی فاکتورهایی که در اثر تحریک پاسخ‌های سیستم ایمنی افزایش می‌یابند و هم‌چنین شناسایی مسیرهایی که باعث جلوگیری از بروز التهاب می‌گردند، می‌توانند یک استراتژی درمانی مناسبی برای کاهش التهاب پس از عمل جراحی ایجاد کنند.

کلمات کلیدی: **جراحی توراسیک، التهاب، بیهوشی، تزریق خون**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۸

۱- متخصص بیهوشی ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ـ یاسوج ـ ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون ـ کمیته تحقیقات دانشجویی ـ دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ـ اهواز ـ ایران
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون تهران ـ ایران
۴- مؤلف مسئول: متخصص بیهوشی ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ـ یاسوج ـ ایران ـ کد پستی: ۷۵۹۱۷۴۱۴۱۷

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

مقدمه

اگر چه در دهه‌های اخیر جراحی قلب در کودکان و بزرگسالان تا حدود زیادی توانسته باعث افزایش بقای بیماران و کاهش مرگ و میر آن‌ها گردد، با این حال بروز برخی از عوارض جانبی هم‌چون بروز پاسخ‌های التهابی بعد از جراحی، میزان مرگ و میر در بیماران را به صورت قابل توجهی افزایش داده است(۲، ۱). تاکنون علت اصلی بروز پاسخ‌های التهابی شناسایی نشده است اما فاکتورهای زیادی در رابطه با تحریک سلول‌های سیستم ایمنی شناسایی شده است که این فاکتورها شامل تماس خون بیماران با پمپ‌های خارج بدنی، تزریق خون و استفاده از برخی از داروهای بیهوشی بوده است(۳). با توجه به این که نیاز بیماران به انتقال خون قبل، حین یا بعد از عمل غیر قابل انکار است، تجمع اجزای RBC در کیسه‌های خون می‌تواند منبع پاسخ‌های التهابی در گیرندگان باشد. به طور کلی عوامل پیش التهابی مرتبط با فرآورده‌های خونی در یکی از چهار دسته ذیل قرار می‌گیرند. این عوامل عبارتند از: عوامل بیماری‌زای منتقل شده از طریق خون که باعث سپسیس باکتریایی، عفونت حاد یا مزمن ویروسی یا عفونت حاد انگلی(و اغلب همولیز) می‌شوند، بیماری‌زایی آنتی‌بادی نامطلوب(باعث همولیز هنگام مواجهه با آنتی‌ژن‌های هدف می‌شود به ویژه هنگامی که قادر به اتصال به آنتی‌ژن مکمل خود باشد)، آسیب حاد ریه مرتبط با ترانسفوزیون(TRALI) و خروج سیتوکاین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌ها از لکوسیت‌ها، مواد التهابی مرتبط با پاتوفیزیولوژی پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز، به ویژه هنگامی که فرآورده‌های سلولی خون در طول زمان ذخیره می‌شود و تحت اصطلاح ضایعات/آسیب ذخیره‌ای(storage lesion) قرار می‌گیرند که شامل وزیکول خارج سلولی و نیز انتشار و آزاد شدن مولکول‌های متصل به غشا و محتوای درون سلولی مانند آهن آزاد(ناشی از لیز گلبول قرمز) می‌باشند(۸-۴). از طرف دیگر، عوامل بیهوشی از دیگر عواملی هستند که شرایط التهابی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهند. عوامل بیهوشی به دو دسته تقسیم می‌شوند: استنشاقی و داخل عروقی. هر نوع از این عوامل پاسخ التهابی منحصر به فرد خود را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بنابراین، شناسایی اثرات بیهوشی بر وضعیت التهابی بیماران، می‌تواند به فرآیندهای تشخیصی و پیشبرد اهداف درمانی کمک کند. درحقیقت پاتوژنز هر یک از این عوامل و نحوه فعال کردن سلول‌های سیستم ایمنی توسط آن‌ها با یکدیگر بسیار متفاوت می‌باشد. علاوه بر شناسایی عوامل پاتوژنز دخیل در بروز پاسخ‌های التهابی، تمایز پاسخ‌های التهابی ناشی از جراحی قلبی نسبت به التهابات ناشی از سپسیس در بیماران می‌تواند در به کارگیری استراتژی‌های پیشگیری‌کننده و درمانی بسیار مهم باشد(۱۰، ۹) . از جمله پارامترها و فاکتورهای مرتبط با استراتژی‌های پیشگیری‌کننده از بروز التهاب ناشی از ترانسفیوژن فرآورده‌های خونی، می‌توان به ویژگی‌های مرتبط به اهداکننده به دلیل داشتن آنتی‌بادی نامنظم، آلوآنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های آلوژن و پاتوژن‌های عفونی و یا مواد سمی مرتبط با آن‌ها، پارامترهای مرتبط با فرآوری و تولید خون و فرآورده خون از نظر محتوای میکروپارتیکل و میکروویزیکول، لوکوسیت‌ها، انواع ضایعات/آسیب ذخیره‌سازی(storage lesion) و عمر فرآورده خون، پارامترهای مرتبط با گیرنده خون مانند برخی درمان‌های دارویی، پارامترهای ژنتیکی مستعدکننده التهاب، وضعیت بالینی بیمار و استانداردسازی شامل مچ بودن و سازگاری گروه خونی اشاره کرد(۱۷-۱۱) .

از این رو در این مطالعه به بررسی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز پاسخ‌های التهابی القا شده توسط فاکتورهای مرتبط با آسیب ناشی از ذخیره‌سازی گلبول قرمز به دنبال تزریق خون، مصرف عوامل بیهوشی پس از جراحی قلبی و به کارگیری استراتژی‌های پیشگیری‌کننده از بروز این پاسخ‌ها بر پایه همین مکانیسم‌های مولکولی می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها

۱۲۶ مقاله انگلیسی زبان چاپ شده در بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۱ در پایگاه Pubmed با استفاده از کلمات«جراحی توراسیک» ، «التهاب» ، «بیهوشی» و «تزریق خون» جهت نگارش این مقاله مروری جست وجو شده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

یافته‌ها

مسلماً زمانی که بیماران تحت جراحی قلب قرار می‌گیرند، نیاز به تزریق خون برای جلوگیری از عوارض آنمی متعاقب از دست رفتن خون می‌تواند استراتژی درمانی مهمی برای افزایش بقای بیماران باشد. این که تزریق خون قبل، حین و یا بعد از جراحی در بیماران صورت بگیرد، بستگی به شرایط فیزیولوژیکی و بالینی بیمار و نوع جراحی که قرار است انجام گردد، دارد(۱۸). علاوه بر این، بر اساس این که بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند بزرگسال و یا کودک باشند، شدت علایم بالینی ناشی از تزریق خون در آن‌ها متفاوت است. معمولاً عمده محصول فرآورده خونی که به بیماران تحت عمل جراحی تزریق می‌گردد، گلبول قرمز فشرده شده packed (RBC) است. از این رو عمده عوارض بروز یافته بعد از عمل جراحی ناشی از مشتقات RBC می‌باشد(۱۹). طبق تحقیقات اخیر نشان داده شده که فرآورده‌های RBC در طی مدت ذخیره‌سازی دچار یک سری تغییرات ناشی از آسیب‌های دوران نگهداری فرآورده‌های خونی می‌گردند و این آسیب‌ها منجر به آزاد شدن یک سری از فاکتورها از گلبول‌های قرمز می‌شود که آزاد شدن این فاکتورها به واسطه ایمنومدولاسیون سیستم ایمنی می‌تواند باعث آغاز پاسخ‌های التهابی پس از جراحی گردد(۲۰، ۱۹). از جمله ترکیبات گلبول قرمز که در اثر آسیب ناشی از ذخیره‌سازی RBC تولید می‌شوند و می‌توانند بر بروز التهاب اثرگذار باشند می‌توان به هموگلوبین آزاد(Free Hemoglobin)، هم (Heme) و آمونیاک(NH3) اشاره کرد. لذا ابتدا در مورد این ترکیباب و سپس به داروهای بیهوشی پس از عمل جراحی قلب که در بروز التهاب نقش دارند با دیدگاه مولکولی پرداخته و یافته‌های خود را بر پایه مکانیسم‌های مولکولی التهاب القا شده توسط ترکیبات فوق‌الذکر و داروهای بیهوشی بیان می‌نماییم.

ترکیبات گلبول قرمز:

هموگلوبین آزاد(Free Hemoglobin)

یکی از فاکتورهایی که پس از ذخیره‌سازی در کیسه‌های packed-RBC افزایش می‌یابد، هموگلوبین(Hb) آزاد است که ناشی از همولیز RBC می‌باشد(۲۱). بسیاری از مواد بیولوژیکی فعال در کیسه‌های خون، مانند Hb آزاد می‌توانند سلول‌های اندوتلیال و ایمنی را فعال کرده و باعث التهاب شوند(۲۲). Hb آزاد نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال عروقی را افزایش می‌دهد و عملکرد اندام مربوطه را مختل می‌کند(۲۳). پس از انتقال خون، سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا (TNF-α) و اینترلوکین ۱ بتا (IL-1β) معمولاً سلول‌های اندوتلیال(EC) را در شرایط التهابی فعال می‌کنند(۲۴). هنگامی که Hb به شکل اکسید شده تبدیل می‌گردد، تحت عنوان Free Hb نامیده می‌شود. Free Hb به واسطه تحریک IL-1β از ماکروفاژ(MQ) باعث افزایش فعال شدن(NLRP3) NLR Family Pyrin Domain Containing 3 می‌گردد. NLRP3 یکی از اجزای اینفلامازوم می‌باشد که در تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و پیشرفت التهاب نقش دارد(۲۵). واسطه‌های التهابی و استرس اکسیداتیو می‌توانند باعث آسیب سلولی در بسیاری از بافت‌ها مانند اندوتلیال عروقی شوند(۲۶). استرس اکسیداتیو اغلب در طی فرآیند التهاب وجود دارد. بنابراین، مهار این دو پارامتر می‌تواند راهی برای محافظت از عملکرد سلول باشد(۲۷). Hb آزاد F2-isoprostanes و isofurans را به عنوان مارکرهای استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهد؛ اکسیداسیون غیر آنزیمی اسید آراشیدونیک هر دو را تولید می‌کند(۲۳). در مطالعه‌ای که بیماران دارای مشکلات قلبی و عروقی را پس از جراحی مورد بررسی قرار داد، مایع پریکارد حاوی مقدار زیادی Hb اکسید شده آزاد بود که با سطوح بالای F2-isoprostanes همراهی داشته است(۲۸).

علت افزایش سیتوکاین‌های التهابی پس از انتقال خون ممکن است آزاد شدن مارکرهای فعال کننده اندوتلیال مانند مولکول چسبندگی سلول عروقی -۱ (VCAM-1) و MIF باشد که باعث تحریک سیستم ایمنی بدن می‌شود(۲۹). هم‌چنین Free Hb به واسطه بیان P- سلکتین، E- سلکتین و ICAM-1 بر روی EC باعث افزایش کموتاکسی سلول‌های ایمنی و بروز پاسخ‌های التهابی می‌گردد(۳۰). ICAM-1 و VCAM-1 با سلول‌های التهابی همکاری می‌کنند و باعث شرایط مزمن التهاب و اختلال

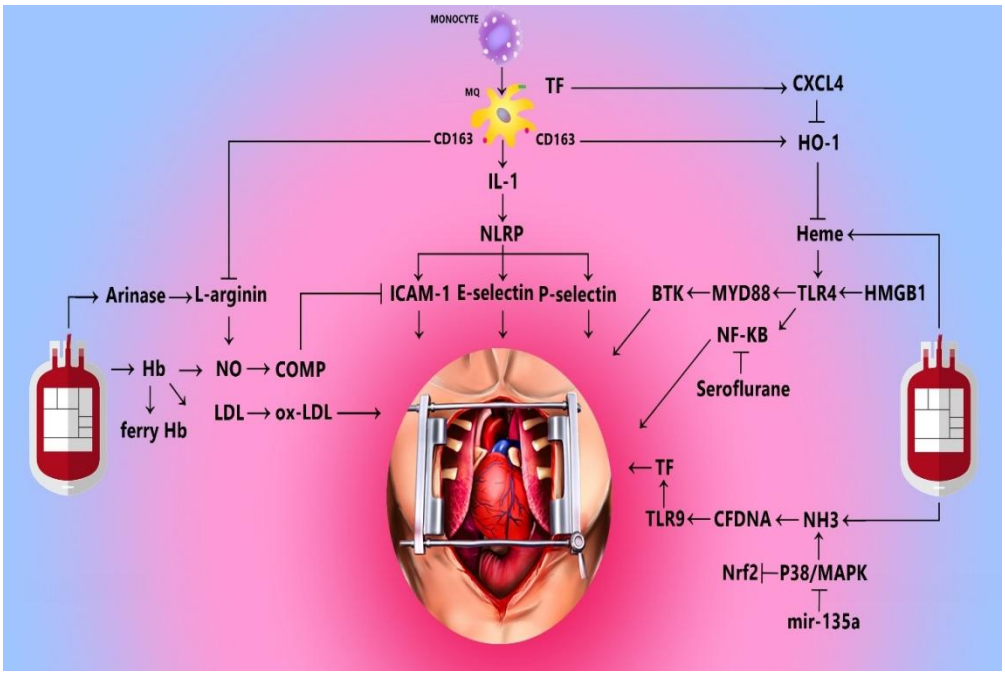
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

عملکرد اندوتلیال می‌شوند. Nuclear factor-κB (NF-κB) به عنوان یک القاگر التهابی، بیان VCAM-1 و ICAM-1 را در EC تنظیم می‌کند. مسیر سیگنالینگ AMPK / NF-κB / NLRP3 یک سیگنال مهم مرتبط با اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیالی است؛ این مسیر التهاب و استرس اکسیداتیو را تنظیم می‌کند. AMPK (5-prime-Amp-Activated protein kinase) تنظیم‌کننده متابولیسم سلولی است که در EC ها بیان می‌شود و دارای اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی است. استفاده درمانی از آگونیست AMPK بر بهبود عملکرد EC تأثیر می‌گذارد و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو توسط H_2O_2 می‌شود. فسفوریلاسیون و فعال‌سازی AMPK با فعال‌سازی نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی(eNOS) عملکرد EC را بهبود می‌بخشد. فعال‌سازی AMPK و سرکوب NLRP3 و NF-kB می‌تواند در کنترل شرایط التهابی ناشی از Free Hb سودمند باشد. علاوه بر این Free Hb می‌تواند به واسطه تولید واسطه‌های فعال اکسیژن(ROS)، باعث تبدیل LDL به ox-LDL شود. ox-LDL در واقع یکی از عوامل اصلی اختلال در عملکردEC و بروز بیماری قلبی و عروقی (CVD) می‌باشد(۳۱). علی‌رغم این که Hb آزاد می‌تواند باعث بروز پاسخ‌های التهابی گردد، می‌تواند به واسطه اتصال به نیتریک اکساید(NO) و افزایش پاکسازی آن از خون باعث انقباض EC و اختلال در جریان خون شود. در حقیقت NO به عنوان یکی از عوامل گشادکننده عروق می‌باشد که از طریق تولید گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) و تحریک مسیر سیگنالینگ مرتبط به آن باعث کاهش بیان ملکول‌های چسبنده در سطح EC می‌گردد(۳۲). ال-آرژنین(L-arginine) که به عنوان سوبسترا برای تولید NO استفاده می‌شود، از طریق افزایش تجمع آنزیم آرژیناز در کیسه‌های خون باعث تجزیه آن می‌گردد. هم‌چنین نشان داده شده که ال ـ آرژینین به عنوان یکی از عوامل اصلی تولید سلول‌های خونی نقش دارد. بنابراین کاهش آن همراه با کاهش خونسازی و افزایش نیاز به تزریق خون در بیماران می‌باشد که می‌تواند باعث تشدید علایم بالینی بیماران شود(۳۳). افزایش سطح Hb پس از تزریق خون باعث افزایش تولید ترومبین و فعال شدن سیستم انعقادی می‌شود(۳۴). ترومبین، پلاکت را فعال کرده و فیبرینولیز را شروع می‌کند. هم‌چنین باعث ترشح فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی از ECs می‌شود(۳۵). در یک مطالعه، گزارش شد که فرآیند ذخیره‌سازی سلول(Cell saving) می‌تواند واسطه‌های التهابی مانند IL-6 را کاهش دهد و از قرار گرفتن در معرض عوارض انتقال خون در بیماران جلوگیری کند. این تئوری می‌تواند از اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال به دلیل اثر سیتوکاین‌های التهابی یا افزایش پاسخ ایمنی در نتیجه فعال‌سازی ECs جلوگیری کند(۳۴). به طور کلی، افزایش هموگلوبین منجر به اختلال در عملکرد ECs می‌شود، که نقشی حیاتی در بیماری‌های قلبی دارد. تجمع Hb آزاد در کیسه‌های خون از طریق مکانیزم‌های مختلف می‌تواند پاسخ‌های التهابی را تحریک کند. حذف Hb آزاد درون کیسه‌های خون می‌تواند از التهاب و اختلالات عروقی جلوگیری کند.

هم(Heme)

زمانی که Hb تحت تاثیر ROS اکسید می‌گردد، گروه هم از زنجیره‌های گلوبین آن جدا شده و به صورت آزاد در گردش خون تجمع می‌یابد. هم‌چنین ROS می‌تواند باعث تولید سیتوکاین‌ها و مدیاتورهای التهابی شود، که ممکن است باعث آسیب به بافت گردد(۳۶). در صورتی که هم از خون پاکسازی نگردد، همانند Hb آزاد می‌تواند باعث تحریک پاسخ‌های التهابی و ترومبوز شود. سیگنالینگ استرس اکسیداتیو از طریق NF-kB و پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن(MAPK) التهاب را افزایش می‌دهد(۳۷). NF-κB، وارد هسته سلول می‌شود و ترشح سیتوکاین‌های التهابی، سیکلواکسیژناز -۲(COX-2) و نیتریک اکسید سنتتاز القایی(iNOS) را تنظیم می‌کند(۳۸). اینترلوکین ۱ بتا(IL-1β) باعث بیان iNOS در EC می‌شود (۳۹). هم‌چنین، فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز AKT/(PI3K) در بیان iNOS و COX-2 نقش دارد ؛ PI3K با فعال کردن AKT باعث پاسخ های التهابی می‌شود(۴۰). فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ MAPK باعث افزایش بیان p38 ، extracellular signal-regulated kinase (ERK) و c-Jun N-terminal kinase (JNK) می‌شود؛ این روند تنظیمی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]



شکل ۱: تأثیر انتقال خون بر التهاب بعد از عمل جراحی قلب: Hb آزاد در کیسه خون با فرآیندهای اکسیداسیون به Free Hb تبدیل می‌شود. Free Hb باعث کاهش NO شده و هم‌چنین باعث تحریک MQ به تولید سیتوکین‌های التهابی می‌شود. فاکتور بافتی(TF) عامل دیگری است که در سطح MQ بیان می‌گردد .در طی همولیز، هم از Hb جدا شده، که این امر باعث تحریک TLR4 گشته و متعاقباً مسیر NF-kB را فعال می‌کند. NH3 ترکیب دیگری است که در کیسه خون یافت می‌شود. NH3 نیز مسیر NF-kB را فعال کرده و TLR-9 را فعال می‌کند که منجر به التهاب می‌شود.

Abbreviation: Hb: Hemoglobin; LDL: Low density lipoprotein; NO: Nitric oxide; CXCL4: chemokine (C-X-C motif) ligand 4; HO-1: Heme oxygenase-1; TLR: Toll- like receptor; MQ: Macrophage; TF: Tissue factor; MO: Monocyte; ICAM-1: Intercellular adhesion molecule1; NLRP: Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing; HMGB1: High Mobility Group Box 1; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; NF-kB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.

در فرآیند التهابی شرکت می‌کند(۴۱).

با توجه به این مطلب، می‌توان ادعا کرد که استفاده از مهارکننده‌هایNF-κB و MAPK می‌تواند به کنترل شرایط التهابی کمک کند. بسیاری از سلول‌ها از طریق transcription و Anitioxidant Response Element (ARE) factor erythrocyte 2-associated factor 2 (Nrf2) به استرس اکسیداتیو پاسخ می‌دهند(۴۲). سیگنالینگ Nrf2 از سلول در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. سیگنال‌های محرک سلولی باعث می‌شود Nrf2 برخی از ژن‌های محافظت از سلول مانند هم اکسیژناز -۱ (HO-1) را بیان کند(۴۳). HO-1 که توسط Nrf2 القا می‌شود از پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند(۴۴). اگر چه نقش Nrf2 و HO-1 هنوز ناشناخته است، می‌توان فرض کرد که فعال‌سازی Nrf2 می‌تواند از تخریب سلول جلوگیری کند. مسیر AMPK و Silent information regulator را نیز می‌توان راهی برای محدود کردن التهاب دانست(۴۵). فعال‌سازی Toll Like Receptor-4 (TLR4) می‌تواند منجر به واکنش‌های التهابی شود. مولکول‌های درون‌زا که در اثر آسیب بافتی آزاد می‌شوند نیز می‌توانند TLR4 را فعال کنند(۴۶). از این رو نشان داده شده که هنگامی که هم به TLR4 متصل می‌گردد، باعث فعال شدن NF-kB و تولید سیتوکاین‌های التهابی می‌گردد. بنابراین، می‌توان فرض کرد که استفاده از مهارکننده‌های TLR4 می‌تواند اثرات التهابی و اکسیداتیو را بر روی گیرنده کیسه خون کاهش دهد. هم‌چنین افزایش میزان هم آزاد می‌تواند باعث افزایش بیان فاکتور بافتی(TF) در سطح

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

بسیاری از سلول‌ها از جمله منوسیت‌ها گـردد. بیـان TF نـه تنها باعـث بـروز پاسخ‌هـای التهـابی و تشـکیل ترومبـوز می‌شود بلکه باعث افزایش اتصال پلاکـت بـه EC و بـروز اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی نیز می‌گـردد(۴۷). هنگام اینتراکشـن پلاکـت بـا EC ، فـاکتور high-mobility group box protein 1 (HMGB-1) از گرانـول‌هـای پلاکـت آزاد مـی‌گـردد. HMGB-1 بـه واسـطه فعـال‌کـردن مسـیر TLR4/MYD88 و هـم‌چنـین مسـیر BTK باعـث بـروز ترومبوز و التهاب می‌شود(۴۸). از طـرف دیگـر نشـان داده شده که بیان TF همـراه بـا افـزایش CXCL4 مـی‌باشـد. در مطالعـــه‌هـــا نشـــان داده شـــده کـــه CXCL4 از بیـــان Hemeoxigenase-1 (HO-1) که یک پاکسازی‌کننـده هـم از جریان خون می‌باشد، جلوگیری مـی‌کنـد. هـم‌چنـین بیـان CD163 بر روی MQs نقش مهمی در جمع‌آوری Hb آزاد و هم دارد. مشخص شده که بیـان CD163 باعـث افـزایش بیان HO-1 شده و از این طریق باعث افزایش پاکسازی هم از جریان خون می‌گردد. هم‌چنین CXCL4 اثـر مهـاری بـر روی بیان CD163 دارد(۵۰، ۴۹)(شکل ۱). بنابراین تارگـت کـردن مسـیرهای التهـابی هـم‌چـون NF-kB و هـم‌چنـین جلوگیری از شکل‌گیری آبشـارهای انعقـادی مـی‌توانـد بـه واسطه مهار بیان CXCL4 باعث افزایش بیان HO-1 شـده و از رخداد واکنش‌های التهابی از طریق افزایش پاکسازی هم از جریان خون جلوگیری کند. هموپکسـین و RBC شسـته شده می‌تواند از مسمومیت هم جلوگیری کند. هموپکسـین با اتصال به Hb ، Hb آزاد را کاهش می‌دهـد و از عـوارض التهـابی جلـوگیری مـی‌کنـد(۵۱). در نتیجـه، جلـوگیری از ترشح هم یا استفاده از پاک‌کننـده‌هـای هـم از فعـال شـدن سیگنال‌های التهابی جلوگیری می‌کند.

آمونیاک(NH3):

آمونیاک(NH3) در حقیقت یکی دیگـر از مـوادی اسـت که در طی ذخیره‌سازی فرآورده‌های خونی در اثر تغییـر در متابولیسم RBC در کیسـه‌هـای خـون تجمـع مـی‌یابـد. بـه عبـارت دیگـر، میـزان NH3 در کیسـه‌هـای خـون ارتبـاط نزدیکی با آسیب‌هـای وارد شـده بـه RBC در طـی دوران ذخیره‌سازی دارد(۵۲). بر این اساس مطالعه‌های اخیر نشان داده NH3 موجود در کیسه‌های خون نقش قابل توجهی در بروز التهاب پس از عمل جراحی قلب دارد(۵۳، ۵۲). NH3 به عنوان یون‌های آمونیوم در بـدن وجـود دارد کـه باعـث هایپرآمونمی و اختلال در تعادل یونی در بدن می‌شود؛ این اختلال سرانجام منجر به استرس اکسیداتیو مـی‌گـردد(۵۴). فزونی NH3 در کیسه‌های خون می‌تواند منجر به التهـاب در گیرنده شود. NH3 به واسطه افزایش فعالیت iNOS ، تولیـد NO را افزایش می‌دهد و متعاقباً از ایـن طریـق مـی‌توانـد القاگر التهاب باشد. iNOS یکی از آنزیم‌هـایی اسـت کـه از ال– آرژنین، نیتریک اکساید تولید می‌کند؛ بیان ژن *iNOS* به عوامل التهابی زیـادی ماننـد NF-κB ، TNF-α و اینترفـرون گاما(INF-γ) بستگی دارد(۵۵). هم‌چنین منجـر بـه افـزایش سطح mRNA مولکول NF-Kβ شـده و در نتیجـه ژن‌هـای *TNF-α*، IL-1β و TLR-2A را فعال می‌کنـد(۵۳). فعالیـت NF-κB و افزایش *TNF-α* منجر به اختلال عملکـرد قلـب و انفارکتوس میوکارد می‌شود(۵۶). NH3 مـی‌توانـد از طریـق ROS باعث استرس اکسیداتیو شـود. افـزایش مقـدار ROS باعث تولید پروکسیدهای لیپیدی و پروتئین‌های اکسید شده می‌شود که بـه غشـای سـلول آسـیب مـی‌رسـاند و باعـث آپوپتوز می‌شود(۵۷). افزایش آپوپتـوز مـی‌توانـد منجـر بـه اختلالات سیستم ایمنی بدن شود. در نتیجه، NH3 مکانیسم آپوپتـوز را تغییـر مـی‌دهـد(۵۸). NH3 بـا مهـار فعالیـت دهیدروژناز میتوکندریایی به ساختار و عملکرد میتوکنـدری آسـیب مـی‌رسـاند(۵۹). تخریـب میتوکنـدری بـا انتشـار سیتوکروم C و افزایش بیان کاسپاز ۳ و ۹ همراه اسـت(۶۰). یک مطالعـه نشـان داد کـه ژن‌هـای مـرتبط بـا آسـیب بـه میتوکنـدری، ماننـد dynamin-related protein 1 (Drp1) و mitochondrial fission factor (Mff) بـا افـزایش NH3 بـه طور چشمگیری افزایش می‌یابد(۶۱). NH3 فعالیت برخـی از آنزیم‌های سرم مانند آسـپارتات آمینوترانسـفراز(AST) و آلانین آمینوترانسـفراز(ALT) را افـزایش مـی‌دهـد، کـه بـه بافت‌ها آسیب می‌رساند(۶۲). در مطالعـه‌هـای قبلـی نشـان داده شده بود که افزایش NH3 بـا افـزایش cell free DNA (cfDNA) همراه بوده که باعث فعال کردن TLR-9 و بـروز التهاب می‌گردد. هم‌چنین در مطالعه‌هـای اخیـر نشـان داده شـده کـه افزایـش میـزان cfDNA در بیمـاران پس از عمل

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

جراحی قلب به علت فعال‌سازی TLR-9 رخ می‌دهد.

هم‌چنین فعال کردن TLR-9 در بیماران تحت عمل جراحی قلب همراه با اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی می‌باشد(۶۴، ۶۳). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که فعال‌شدن ماکروفاژ Mo توسط TLR-9 همراه با افزایش تولید فاکتور بافتی(TF) می‌باشد که باعث فعال شدن آبشارهای انعقادی و بروز التهاب و اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی می‌گردد. بنابراین می‌توان گفت در بیماران تحت عمل جراحی قلب بروز اختلال اندوتلیالی و هم‌چنین افزایش cfDNA می‌تواند به واسطه NH3 موجود در کیسه‌های خون باشد که برای بیماران استفاده می‌گردد (۶۵). از این رو، شناسایی cfDNA و مارکرهای مرتبط با اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی می‌تواند احتمال تجمع NH3 در کیسه‌های خون تزریقی و فعال کردن TLR-9 را نشان دهد. NH3 باعث فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ مختلفی در ارتباط با بروز التهاب پس از عمل جراحی قلب می‌گردد. یکی از این مسیرها ، P38/MAPK می‌باشد. فعال شدن این مسیر همراه با مهار فاکتور احیاکننده Nrf2 و افزایش تولید ROS می‌باشد(۶۶). در یک مطالعه نشان داده شده بود که بیان miR-26b به واسطه مهار بیان COX-2 باعث جلوگیری از فعال شدن مسیر P38/MAPK می‌گردد(۶۷). هم‌چنین افزایش بیان miR-135a به واسطه فعال‌کردن مسیر P38/MAPK/NF-kB باعث افزایش هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها به واسطه بروز التهاب می‌گردد (۶۸)(شکل ۱). در نهایت می‌توان این طور نتیجه‌گیری کرد که ارزیابی miRs و سایر مارکرهای التهابی مرتبط با NH3 می‌تواند باعث شناسایی مارکرهای آغازکننده التهاب پس از عمل جراحی قلب و طراحی استراتژی‌های درمانی مناسب برای جلوگیری از بروز التهاب و کاهش عملکرد بافت قلب گردد. NH3 می‌تواند فعالیت برخی از سیتوکروم‌ها مانند CYP1C1 ، CYP2A و CYP2C8 را افزایش دهد. سیتوکروم‌ها پروتئین‌هایی هستند که در تنظیم برخی از سیتوکاین‌ها نقش دارند؛ هم‌چنین می‌توانند با تحریک آنتی‌اکسیدان‌ها سیتوکاین‌های التهابی را نیز فعال کنند(۷۰، ۶۹).

وقتی ژن‌های التهابی در معرض NH3 قرار بگیرند، NF-kB فعال شده و منجر به اختلالات سیستم ایمنی بدن می‌شود. NH3 می‌تواند با افزایش عملکرد IL4 ، IL10 و Treg و کاهش سلول‌های Th1 و IFNγ پاسخ‌های التهابی را مختل کند(۶۹). آکرولین با مهار IL-8 و TNF-α می‌تواند فعالیت NF-kB را مهار کند(۷۱). مداخلات غیر مستقیم NH3 از طریق مکانیسم‌های مختلف در اندام‌های آسیب دیده و در افراد با نقایص ایمنی، اهمیت این گاز سمی را در کیسه‌های خون نشان می‌دهد؛ این امر می‌تواند آسیب‌های جبران‌ناپذیری به بیماران قلبی وارد کند.

داروهای بی‌هوش‌کننده:

عوامل تزریقی:

استفاده از مواد بیهوشی قبل از عمل جراحی قلب می‌تواند به واسطه ایمنومدولاسیون باعث تغییر در پاسخ‌های التهابی پس از فرآیند جراحی گردد. هم‌چنین نشان داده شده که استفاده از مواد بیهوشی چه به صورت تزریقی و یا استنشاقی می‌تواند اثرات متفاوتی بر روی سلول‌های سیستم ایمنی داشته باشد. به عنوان مثال، عوامل داخل وریدی مانند پروپوفول، میدازولام، کتامین و بنزودیازپین‌ها از طریق مکانیسم‌های متفاوت تأثیرات مختلفی بر روی پاسخ‌های التهابی دارند(۷۳، ۷۲). پروپوفول(۲ ، ۶-دی ایزوپروپیل فنول) گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید نوع A (GABAA) را فعال کرده و گیرنده-N متیل-D-آسپارتات(NMDA) را مهار می‌کند؛ این ترکیب هم‌چنین می‌تواند با کنترل این دو گیرنده شرایط التهابی را سرکوب نماید(۷۵، ۷۴) . به علاوه این ماده بیهوشی با مهار تمایز سلول‌های Th2 نیز می‌تواند از بروز التهاب جلوگیری کند(۷۶). بر اساس مطالعه‌های انجام شده نتایج نشان داده‌اند که استفاده از پروپوفول باعث افزایش تعداد ماکروفاژهای Mo با مارکرهای CD163high و HLA-DRlow می‌شود که خاصیت التهابی داشته و با افزایش همولیز RBCs پس از عمل جراحی همراه می‌باشد(۷۸، ۷۷). پروپوفول باعث افزایش تولید TNF-α به واسطه فعال

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

کردن مسیر NF-kB می‌گردد. هم‌چنین مشخص شده که پروپوفول باعث افزایش COX-2 و کاهش بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز(NOS) نیز می‌شود. بیان COX-2 علی‌رغم افزایش تولید پروستاگلاندین(PGs)، با افزایش تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1 نیز همراه می‌باشد(۷۹، ۸۰). اما در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که پروپوفول باعث کاهش التهاب به واسطه مهار مسیر NF-kB و کاهش تولید COX-2 می‌گردد(۸۱). پروپوفول با مهار miR-155 از تولید واسطه‌های التهابی و عملکرد نوتروفیل‌ها جلوگیری می‌کند. miR-155 در رونویسی سلول‌های میلوئیدی و کنترل پاسخ‌های التهابی نقش دارد. مسیر سیگنالینگ miR-155 در عملکرد پروپوفول مؤثر است؛ به طوری که حذف miR ذکر شده اثرات ضد التهابی پروپوفول را کاهش می‌دهد(۸۲، ۸۳) . miR-155 از طریق افزایش بیان مولکول Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) می‌تواند اثرات ضد التهابی خود را القا کند(۸۳). پروپوفول با فعال کردن Nrf2 و افزایش آنزیم آنتی‌اکسیدان HO-1 می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد(۸۴). یک مطالعه نشان داده است که پروپوفول می‌تواند با مکانیزم ناشناخته NADPH اکسیداز ۲ (NOX2) را مهار کرده و تولید ROS را کاهش دهد(۸۵). MAPK یک مسیر سیگنالینگ ضروری در آسیب اکسیداتیو است؛ این مسیر در آسیب‌های قلبی فعال شده و منجر به اختلال در ساختار و عملکرد قلب می‌شود(۸۶، ۸۷). افزایش بیان MAPK6 باعث آپوپتوز سلولی می‌شود که توسط پروپوفول کاهش می‌یابد(۸۸). پروپوفول با اثرات آنتی‌اکسیدانی بر روی قلب و بسیاری از بافت‌های دیگر از القای آسیب اکسیداتیو در بافت‌ها و ارگان‌های مختلف جلوگیری می‌کند(۸۹). miR-133a در میوژنز قلبی نقش دارد. طبق یک مطالعه، پروپوفول می‌تواند منجر به افزایش بیان miR-133a شود. افزایش بیان miR-133a می‌تواند با هدف قرار دادن پروتئین کیناز ۲ از آپوپتوز میوسیت‌های قلبی جلوگیری کند(۹۰، ۸۹). التهاب و آپوپتوز سلول‌های اندوتلیالی به دنبال تزریق خون می‌تواند آسیب‌های زیادی به بافت وارد کند. میتوکندری منبع اصلی ROS است. ROS با افزایش نفوذپذیری میتوکندری و خروج سیتوکروم C باعث آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال می‌شود(۹۱).

از طرف دیگر، ROS با فعال کردن NF-kB و افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی می‌تواند باعث التهاب در EC شود(۹۲). هم‌چنین می‌تواند با NO واکنش نشان دهد و اختلال عملکرد اندوتلیال را کاهش دهد(۹۳). پروپوفول می‌تواند بیان پروتئین فسفاتاز ۲(PP2A) را با اثر آنتی‌اکسیدانی کاهش داده و از سلول‌های اندوتلیال در برابر ROS محافظت کند(۷۵). PP2A یک تنظیم‌کننده التهاب است، که فعال‌سازی آن به جلوگیری از التهاب کمک می‌کند(۹۴). مسیر JAK2/STAT3 در آنژیوژنز، بقای سلول و تکثیر نقش دارد. با فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ می‌توان پروپوفول را به عنوان داروی محافظ ارگان در نظر گرفت(۹۵). در مطالعه‌های انجام شده نشان داده‌اند که پروپوفول عمدتاً به واسطه TNF-α اثر بروز التهاب و یا اثر مهاری خود را اعمال می‌کند. بر این اساس نشان داده شد که ترشح TNF-α باعث افزایش تولید matrix metalloproteinase 9 (MMP9) از طریق فعال کردن مسیر ca^{2+}/CAMKII/NF-kB می‌گردد که استفاده از پروپوفول به واسطه مهار تولید TNF-α باعث کاهش التهاب می‌شود(۹۵). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که TLR-4 به واسطه فعال کردن مسیر CAMKII/p-TAK1/p-IRF-3 باعث تولید سیتوکاین‌های التهابی می‌گردد اما مشخص گردید که القای بیان miR-148a می‌تواند به واسطه مهار CAMKII باعث کاهش پاسخ‌های التهابی گردد (۹۶). پروپوفول با مهار TLR4 می‌تواند تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را کنترل کند. بنابراین می‌توان گفت احتمالاً پروپوفول به واسطه القای بیان miR-148a باعث جلوگیری از تولید واسطه‌های التهابی می‌گردد. در یک مطالعه دیگر نیز نشان داده شده بود که TNF-α باعث فعال شدن مسیر HIF-1α/VEGF/VEGFR2/ERK می‌شود که در نهایت باعث افزایش التهاب به واسطه تولید MMPs می‌گردد؛ اما استفاده از پروپوفول از فعال شدن این مسیر جلوگیری می‌کند. بنابراین با توجه به این نکته که بیان Hypoxia-inducible factor 1 (HIF) و تولید(VEGF) vascular endothelial growth factor می‌تواند همراه با رگزایی باشد و از آن جایی که رگزایی باعث ترمیم کاردیومیوسیت‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

آسیب‌دیده و بهبود نارسایی‌های قلبی می‌گردد، این مسأله را باید در نظر داشت که استفاده از پروپوفول هرچند باعث کاهش التهاب می‌شود اما می‌تواند باعث کاهش رگ‌زایی و جلوگیری از ترمیم سلول‌های قلبی نیز شود(۹۷).

عوامل استنشاقی:

عوامل استنشاقی از جمله سووفلوران، دسفلوران، هالوتان و زنون، مانند عوامل داخل وریدی، می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلف بر پاسخ‌های التهابی تأثیر بگذارند. با این حال، تأثیر عوامل استنشاق شده ممکن است متفاوت و چالش برانگیز باشد. در این راستا، سووفلوران استنشاق شده می‌تواند باعث التهاب شود، اما ممکن است پس از جراحی عوامل ضد التهابی مانند IL10 را نیز ایجاد کند(۷۸، ۷۷). هم‌چنین نشان داده شده که سووفلوران به واسطه مهار مسیر NF-kB ، باعث کاهش التهاب شده و از این طریق باعث کاهش فاگوسیتوز می‌گردد. سووفلوران باعث کاهش بیان syndecan-1 نیز می‌شود. syndecan-1 به واسطه فعال کردن آنژیوتانسین II باعث افزایش تولید TGF-β می‌گردد که نقش مهاری در سیستم ایمنی دارد. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده که این دارو به واسطه مهار مسیر RhoA/FAK/p190 می‌تواند باعث کاهش فعال شدن NF-kB گردد. بنابراین به نظر می‌رسد که سووفلوران به عنوان یک شمشیر دو لبه بیشتر باعث کاهش بروز التهاب پس از عمل جراحی قلب شود(۹۷). هم‌چنین سووفلوران می‌تواند با کاهش مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR التهاب را آغاز کند؛ / PI3K Akt/mTOR یک مسیر سیگنالینگ ضروری در تنظیم ترشح سیتوکاین‌های التهابی است(۹۸). فعالیت مولکول Mammalian target of rapamycin (mTOR) با افزایش یوبیکویتیناسیون فاکتور نسخه‌برداری NF-Kβ منجر به کاهش عملکرد آن و متعاقباً کاهش التهاب می‌شود(۹۹). عوامل استنشاقی مانند سووفلوران و ایزوفلوران می‌توانند التهاب را در طی جراحی با افزایش تولید IL-6 و فعال‌سازی مسیر NF-κB راه‌اندازی کنند(۱۰۰). دکسمدتومیدین یک آگونیست گیرنده‌های α_2 آدرنرژیک انتخابی است و به صورت وریدی، مخاطی یا استنشاقی به منظور بیهوش کردن افراد ویا به عنوان آرام‌بخش استفاده می‌شود(۱۰۱). دکسمدتومیدین با سرکوب NF-κB ، TLR4 و NLRP3 بیان سیتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کند(۱۰۲). هم‌چنین می‌تواند با افزایش فعال‌سازی PI3K/Akt/mTOR و مهار سووفلوران، تولید IL-6 ، IL-8 و TNF-α را مهار نماید(۹۸). اگر چه مکانیسم عملکرد دکسمدتومیدین هنوز مشخص نیست، اما می‌تواند اثرات مفیدی علیه سووفلوران با عملکرد ضد التهابی داشته باشد.

بحث

آسیب ناشی از ذخیره‌سازی RBC منجر به تولید ترکیباتی چون هموگلوبین، هم و آمونیاک در کیسه خون می‌شود و متعاقباً تزریق این خون به بیمار نیازمند به ترانسفیوژن خون در حین، قبل و بعد از عمل جراحی قلب می‌تواند خطر بروز التهاب و بیماری‌های متعاقب آن را در این افراد افزایش دهد.

هموگلوبین آزاد می‌تواند به واسطه افزایش miR-144 و سرکوب مسیر سیگنالینگ mTOR القاگر التهاب باشد(۱۰۳). در مطالعه پستا و همکاران نشان داده شده است که اکسیداسیون هموگلوبین آزاد می‌تواند به واسطه القای مسیر سیگنالینگ NLRP3/CASP1/NF-Kβ/IL-1β/TNF-α در القای التهاب در سلول‌های اندوتلیالی نقش داشته و متعاقباً از طریق اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی منجر به بروز آترواسکلروزیس گردد(۱۰۴) . به علاوه در مطالعه چولت و همکاران نیز این یافته حاصل شد که افزایش هموگلوبین آزاد می‌تواند از طریق القای فرآیند التهابی در دریافت‌کنندگان خون با دوز ترانسفیوژن بالا منجر به یک پیش‌آگهی ضعیف در بیماران دارای جراحی قلب شود(۱۰۵). هم‌چنین در مطالعه کیدو و همکاران نیز نتایج نشان‌دهنده این مطلب بود که غلظت هموگلوبین آزاد در بیماران همودیالیزی دارای سابقه قلبی و عروقی با وضعیت وخیم بالینی در این بیماران در ارتباط است(۱۰۶). از طرف دیگر در مطالعه بوهلر و همکاران این نتیجه به دست آمد که غلظت هموگلوبین پلاسما با افزایش بیان مارکرهای استرس اکسیداتیو (malondialdehyde و 4-hydroxynonenal) و ICAM-1 (مارکر التهابی) در ارتباط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

بوده و از طریق فرآیند التهابی می‌تواند منجر به افزایش فشار خون در بیماران گردد. در این مطالعه هم‌چنین یک راهکار پیشگیری‌کننده نیز ارائه گردید و آن استراتژی این بود که از طریق دریافت آنتی‌اکسیدانت تمپول(Tempol) می‌توان اثرات التهابی و اکسیداتیو هموگلوبین آزاد را خنثی نمود و متعاقباً از این طریق فشار خون را نیز کاهش داد(۱۰۷). هم(Heme) نیز می‌تواند از طریق القای مسیر سیگنالینگی TLR4 و فعال‌سازی اینفلاموزوم در پایین دست (downstream) مسیر سیگنالینگیNLRP3 منجر به تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF-α ، IL-6 و IL-1β شده و از این طریق القاگر التهاب باشد(۱۰۸). در مطالعه اردی و همکاران نشان داده شده است که مولکول هم از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالینگی NLRP3 و متعاقباً فعال شدن اینفلاموزوم و تولید کاسپاز-۱ می‌تواند منجر به شکستن Pro-IL-18 و Pro-IL-1β شده و متعاقباً با تولید این سیتوکاین‌ها القاگر التهاب در سلول‌های اندوتلیالی باشد. با القای التهاب در سلول‌های اندوتلیالی اتصالات محکم بین سلولی از بین رفته و نهایتاً با اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی، خطر بروز بیماری قلبی و عروقی در فرد بالا می‌رود(۱۱۰، ۱۰۹). هم‌چنین در مطالعه دوترا و همکاران نیز یافته‌ای مشابه مطالعه اردی و همکاران به دست آمد و نتیجه این مطالعه نیز نشان می‌داد که در بیماران مبتلا به آنمی‌همولیتیک مانند تالاسمی و آنمی سلول‌های داسی شکل، ترانسفیوژن مکرر خون از طریق افزایش هم می‌تواند به واسطه فعال‌سازی مسیر سیگنالینگی NLRP3 و تولید اینفلاموزوم و IL-1β منجر به القای التهاب شده و در وخیم‌تر شدن اوضاع بالینی بیماران مؤثر باشد(۱۱۱). بنابراین این مطالب نشان می‌دهند که دریافت خون حاوی هم می‌تواند در بیماران دارای جراحی قلبی شرایط بالینی آن‌ها را از طریق القای فرآیندهای التهابی و متعاقباً اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیالی تشدید کند و نه تنها بر بهبود وضعیت بالینی آنان کمک‌کننده نباشد بلکه منجر به وخیم‌تر شدن اوضاع آن‌ها نیز گردد. از طرف دیگر در مطالعه وینچی و همکاران یک استراتژی پیشگیری‌کننده از بروز التهاب به واسطه افزایش هم ارائه گردید. در این مطالعه مشاهده شد که استفاده از Hemopexin می‌تواند اثرات التهابی القا شده توسط هم را به واسطه تغییر فنوتیپی در ماکروفاژهای سیستم رتیکولواندوتلیال کاهش دهد(۱۱۲). لذا می‌توان از این راهکار جهت کاهش التهاب القا شده توسط هم در بیماران دریافت‌کننده خون تحت عمل جراحی قلب با میزان ترانسفیوژن بالا بهره جست. آمونیاک هم می‌تواند به واسطه مسیر سیگنالینگی miR-6615-5P/Smad7 منجر به فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری کننده التهابی NF-Kβ شده و در بروز التهاب نقش ایفا کند(۱۱۳) . بدین صورت که در مطالعه هو و همکاران نتایج نشان داده‌اند که میزان آمونیاک سرم می‌تواند با بروز التهاب و وخیم‌تر شدن شرایط بالینی بیماران مبتلا به اختلالات کبدی در ارتباط باشد. هم‌چنین در این مطالعه سطح سرمی آمونیاک به عنوان یک مارکر پروگنوستیک جهت بروز Acute-on-chronic liver failure مطرح گردید(۱۱۴).

به علاوه در مطالعه سی‌لیو و همکاران نیز یافته‌ها مطرح‌کننده این مطلب بودند که آمونیاک می‌تواند از طریق فعال‌سازی اینفلاموزوم در مسیر سیگنالینگی NLRP3 منجر به القای التهاب شود و متعاقباً با آسیب به ریه در تشدید شرایط بالینی بیمار نقش داشته باشد(۱۱۵). از طرفی در مطالعه کاجی و همکاران به منظور جلوگیری از بروز التهاب به واسطه افزایش میزان آمونیاک نیز یک راه‌کار پیشگیرانه ارائه گردید. در این مطالعه پیشنهاد شد که می‌توان التهاب ناشی از افزایش میزان آمونیاک را از طریق کاهش سطح سرمی آمونیاک با دریافت ریناکسیمین کاهش داد. این استراتژی پیشگیرانه بسیار در کاهش بروز التهاب و آنسفالوپاتی کبدی متعاقب آن در اثر افزایش سطح سرمی آمونیاک موثر بود(۱۱۶) . لذا با شناسایی مسیرهای سیگنالینگی و مولکولی که توسط آن ها التهاب به واسطه فاکتورهای آسیب‌زا به RBC در طی ذخیره‌سازی القا می‌شود، می‌توان با ارائه تارگت تراپی‌های مناسب و یا داروهای مؤثر بر این مسیرها، این نوع التهاب و عوارض ناشی از آن را کاهش داد.

در ارتباط با مصرف عوامل بیهوش‌کننده و التهاب القا شده توسط آن‌ها ذکر این مطلب ضروری است که با توجه به مطالعه‌هایی که تاکنون انجام شده، شواهد کافی و قطعی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

جدول ۱: تأثیر عوامل بیهوشی بر روی بیان miRs و القای التهاب

نام داروی بیهوشی	استنشاقی/ تزریقی	MiR*	افزایش/ کاهش بیان	مکانیسم اثر miR در القا یا عدم القای التهاب به دنبال عمل جراحی قلبی	منبع
دسفلوران	استنشاقی	miR-214	کاهش	– فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ MyD88/ NF-kB – محافظت از قلب از طریق فعال شدن مسیر P13K/AKT و سرکوب بیان PTEN	(۱۱۸، ۱۱۷)
میدازولام	تزریقی	miR-124-3p	افزایش	– تارگت کردن مولکول TRAF6 و کاهش فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری NF-kB	(۱۲۰، ۱۱۹)
کتامین	تزریقی	miR-208a	افزایش	– فعال‌سازی NOTCH و مسیر سیگنالینگ NF-Kβ	(۱۲۱)
هالوتان	استنشاقی	miR-106b-5p	افزایش	– مهار ترشح TNF-α و بیان مولکول PTEN	(۱۲۳، ۱۲۲)
زنون	استنشاقی	miR-21	افزایش	– کاهش بیان مولکول CADM1 و افزایش بیان STAT3	(۱۲۵، ۱۲۴)
بنزودیازپین	تزریقی	miR-34a	افزایش	– افزایش بیان مولکول ICAM ، VCAM و NF-Kβ	(۱۲۶، ۵۲)

* miR مخفف microRNA است.

در مورد این که استفاده از عوامل بیهوشی می‌تواند باعث بروز التهاب و یا مهار آن گردد به دست نیامده است.

هم‌چنین با توجه به این که این عوامل مثل یک شمشیر دو لبه عمل کرده و در مواقعی باعث التهاب و در شرایط دیگری باعث مهار التهاب می‌گردند و به علاوه از آن جایی که این عوامل معمولاً به واسطه یک سری فاکتورهایی هم‌چون miRs باعث اعمال اثرات خود بر روی پاسخ‌های التهابی می‌شوند می‌توان استفاده از miRs را به عنوان یک مارکر تشخیصی برای مانیتورینگ اثرات عوامل بیهوشی بر روی پاسخ‌های التهابی به کار گرفت(جدول ۱).

نتیجه‌گیری

انتقال خون در حین جراحی و نوع بیهوشی مورد استفاده در ایجاد عوارض بعد از عمل مهم و حائز اهمیت می‌باشد. بررسی مسیرهای سیگنالینگ القایی می‌تواند به کنترل وضعیت بالینی بیمار کمک کند؛ به طوری که این مسیرها می‌توانند از فعال شدن سیستم ایمنی بدن به دلیل التهاب جلوگیری کنند. در نهایت می‌توان گفت، ارزیابی miRs و دیگر مسیرهای ملکولی که احتمالاً به واسطه عوامل بیهوشی و فاکتورهای آزاد شده از RBCs لیز شده در کیسه فرآورده‌های خونی فعال می‌گردند و هم‌چنین شناسایی مسیرهای فعال شده توسط عوامل بیهوشی که باعث مهار پاسخ‌های التهابی می‌شوند، می‌تواند یک استراتژی درمانی و پیشگیری‌کننده را برای بیماران تحت عمل جراحی قلبی ایجاد کند.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکارانی که ما را در نگارش این مقاله یاری نموده‌اند، سپاسگزاری می‌نماییم.

References:

1- Mahle WT, Matthews E, Kanter KR, Kogon BE, Hamrick SE, Strickland MJ. Inflammatory response after neonatal cardiac surgery and its relationship to clinical outcomes. Ann Thorac Surg 2014; 97(3): 950-6.
2- Razmjooei F, Mansourian A, Kouhpyma S. Does socio-economic status of patients have an effect on clinical outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. Middle East Journal of Family Medicine 2017; 7(10): 25-31.
3- Corral-Velez V, Lopez-Delgado JC, Betancur-Zambrano NL, Lopez-Suñe N, Rojas-Lora M, Torrado H, *et al*. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications. Inflamm Allergy Drug Targets 2015; 13(6): 367-70.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

4- Biadgo B, Shiferaw E, Woldu B, Alene KA, Melku M. Transfusion-transmissible viral infections among blood donors at the North Gondar district blood bank, northwest Ethiopia: A three year retrospective study. PloS One 2017; 12(7): e0180416.
5- Bove JR. Transfusion-transmitted diseases other than AIDS and hepatitis. Yale J Biol Med 1990; 63(5): 347-51.
6- Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. Transfusion 2015; 55(S2): S47-S58.
7- Roubinian N. TACO and TRALI: biology, risk factors, and prevention strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018(1): 585-94.
8- Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. Blood Transfus 2019; 17(1): 27.
9- Cholette JM, Henrichs KF, Alfieris GM, Powers KS, Phipps R, Spinelli SL, *et al*. Washing red blood cells and platelets transfused in cardiac surgery reduces post-operative inflammation and number of transfusions: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Pediatr Crit Care Med 2012; 13(3): 290-9.
10- Zhao D, Zhou J, Haraguchi G, Arai H, Mitaka C. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. J Intensive Care 2014; 2(1): 1-7.
11- Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: induction and consequences. Blood 2019; 133(17): 1821-30.
12- Flegel WA, Natanson C, Klein HG. Does prolonged storage of red blood cells cause harm? Br J Haematol 2014; 165(1): 3-16.
13- Lee J, Romero R , Xu Y, Miranda J, Yoo W, Chaemsaithong P, *et al*. Detection of anti-HLA antibodies in maternal blood in the second trimester to identify patients at risk of antibody-mediated maternal anti-fetal rejection and spontaneous preterm delivery. Am J Reprod Immunol 2013; 70(2): 162-75.
14- Gül-Klein S, Hegermann H, Röhle R, Schmelzle M, Tacke F, Schöning W, *et al*. Donor-Specific Antibodies Against Donor Human Leukocyte Antigen are Associated with Graft Inflammation but Not with Fibrosis Long-Term After Liver Transplantation: An Analysis of Protocol Biopsies. J Inflamm Res 2021; 14: 2697.
15- Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. Immun Ageing 2020; 17(1): 1-16.
16- Leicht HB, Weinig E, Mayer B, Viebahn J, Geier A, Rau M. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. BMC Pharmacol Toxicol 2018; 19(1): 67.
17- Reding-Bernal A, Sánchez-Pedraza V, Moreno-Macías H, Sobrino-Cossio S, Tejero-Barrera ME, Burguete-García AI, *et al*. Heritability and genetic correlation between GERD symptoms severity, metabolic syndrome, and inflammation markers in families living in Mexico City. PloS One 2017; 12(6): e0178815.
18- Nam K, Jeon Y, Kim TK, Kim KB, Hwang HY, Cho YJ. Intraoperative transfusion and an increased preoperative C-reactive protein level are associated with higher mortality after off-pump coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2020; 159(2): 558-65.
19- Tauriainen T, Kinnunen EM, Laitinen I, Anttila V, Kiviniemi T, Airaksinen JK, *et al*. Transfusion and blood stream infections after coronary surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2018; 26(2): 325-7.
20- Maleknia M, Valizadeh A, Pezeshki S, Saki N. Immunomodulation in leukemia: cellular aspects of anti-leukemic properties. Clin Transl Oncol 2020; 22(1): 1-10.
21- Spinella PC, Sniecinski RM, Trachtenberg F, Inglis HC, Ranganathan G, Heitman JW, *et al*. Effects of blood storage age on immune, coagulation, and nitric oxide parameters in transfused patients undergoing cardiac surgery. Transfusion 2019; 59(4): 1209-22.
22- Wagener FA, Feldman E, de Witte T, Abraham NG. Heme induces the expression of adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E selectin in vascular endothelial cells. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 216(3): 456-63.
23- Meegan JE, Shaver CM, Putz ND, Jesse JJ, Landstreet SR, Lee HNR, *et al*. Cell-free hemoglobin increases inflammation, lung apoptosis, and microvascular permeability in murine polymicrobial sepsis. PLoS One 2020; 15(2): e0228727.
24- Petri B, Phillipson M, Kubes P. The physiology of leukocyte recruitment: an *in vivo* perspective. J Immunol 2008; 180(10): 6439-46.
25- Nyakundi BB, Tóth A, Balogh E, Nagy B, Erdei J, Ryffel B, *et al*. Oxidized hemoglobin forms contribute to NLRP3 inflammasome-driven IL-1β production upon intravascular hemolysis. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2019; 1865(2): 464-75.
26- Deng JS, Jiang WP, Chen CC, Lee LY, Li PY, Huang WC, *et al*. Cordyceps cicadae mycelia ameliorate cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing the TLR4/NF-κB/MAPK and activating the HO-1/Nrf2 and Sirt-1/AMPK pathways in mice. Oxid Med Cell Longev 2020; 2020: 7912763.
27- Saw CLL, Wu Q, Kong AN. Anti-cancer and potential chemopreventive actions of ginseng by activating Nrf2 (NFE2L2) anti-oxidative stress/anti-inflammatory pathways. Chin Med 2010; 5(1): 1-7.
28- Kramer PA, Chacko BK, Ravi S, Johnson MS, Mitchell T, Barnes S, *et al*. Hemoglobin-associated oxidative stress in the pericardial compartment of postoperative cardiac surgery patients. Lab Invest 2015; 95(2): 132-41.
29- Locke R, Paul D, Touch S, Mackley A, Maduskuie V, Fawcett P. Cytokine load in prestorage leukoreduced PRBC transfusions in premature infants. J Perinatol 2005; 25(8): 526-30.
30- Merle NS, Grunenwald A, Figueres ML, Chauvet S, Daugan M, Knockaert S, *et al*. Characterization of renal injury and inflammation in an experimental model of intravascular hemolysis. Front Immunol 2018; 9: 179.
31- Gáll T, Balla G, Balla J. Heme, heme oxygenase, and endoplasmic reticulum stress--a new insight into the pathophysiology of vascular diseases. Int J Mol Sci

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

2019; 20(15): 3675.
32- Almeida CB, Souza LEB, Leonardo FC, Costa FTM, Werneck CC, Covas DT, *et al*. Acute hemolytic vascular inflammatory processes are prevented by nitric oxide replacement or a single dose of hydroxyurea. Blood 2015; 126(6): 711-20.
33- Omodeo-Sale F, Cortelezzi L, Vommaro Z, Scaccabarozzi D, Dondorp A. Dysregulation of L-arginine metabolism and bioavailability associated to free plasma heme. Am J Physiol Cell Physiol 2010; 299(1): C148-54.
34- Scrascia G, Rotunno C, Nanna D, Rociola R, Guida P, Rubino G, *et al*. Pump blood processing, salvage and re-transfusion improves hemoglobin levels after coronary artery bypass grafting, but affects coagulative and fibrinolytic systems. Perfusion 2012; 27(4): 270-7.
35- Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. Intensive Care Med 2004; 30(10): 1873-81.
36- Qi Z, Li W, Tan J, Wang C, Lin H, Zhou B, *et al*. Effect of ginsenoside Rh2 on renal apoptosis in cisplatin-induced nephrotoxicity *in vivo*. Phytomedicine 2019; 61: 152862.
37- Al-Kahtani MA, Abdel-Moneim AM. Elmenshawy OM, El-Kersh MA. Hemin attenuates cisplatin-induced acute renal injury in male rats. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 476430.
38- Ren J, Li L, Wang Y, Zhai J, Chen G, Hu K. Gambogic acid induces heme oxygenase-1 through Nrf2 signaling pathway and inhibits NF-κB and MAPK activation to reduce inflammation in LPS-activated RAW264. 7 cells. Biomed Pharmacother 2019; 109: 555-62.
39- Zhang M, Lin L, Xu C, Chai D, Peng F, Lin J. VDR agonist prevents diabetic endothelial dysfunction through inhibition of prolyl isomerase-1-mediated mitochondrial oxidative stress and inflammation. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 1714896.
40- Sheu ML, Chao KF, Sung YJ, Lin WW, Lin-Shiau SY, Liu SH. Activation of phosphoinositide 3-kinase in response to inflammation and nitric oxide leads to the up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and subsequent cell proliferation in mesangial cells. Cell Signal 2005; 17(8): 975-84.
41- Yan T, Yu X, Sun X, Meng D, Jia JM. A new steroidal saponin, furotrilliumoside from Trillium tschonoskii inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in Raw264. 7 cells by targeting PI3K/Akt, MARK and Nrf2/HO-1 pathways. Fitoterapia 2016; 115: 37-45.
42- Meng XM, Li HD, Wu WF, Ming-Kuen Tang P, Ren GL, Gao L, *et al*. Wogonin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by targeting RIPK1-mediated necroptosis. Lab Invest 2018; 98(1): 79-94.
43- Li XX, Zheng X, Liu Z, Xu Q, Tang H, Feng J, *et al*. Cryptotanshinone from Salvia miltiorrhiza Bunge (Danshen) inhibited inflammatory responses via TLR4/MyD88 signaling pathway. Chin Med 2020; 15(1): 1-13.
44- Li F, Yao Y, Huang H, Hao H, Ying M. Xanthohumol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibiting NF-κB and activating Nrf2 signaling pathways. Int Immunopharmacol 2018; 61: 277-82.
45- Qiao J, Shuai Y, Zeng X, Xu D, Rao S, Zeng H, *et al*. Comparison of chemical compositions, bioactive ingredients, and *in vitro* antitumor activity of four products of Cordyceps (Ascomycetes) strains from China. Int J Med Mushrooms 2019; 21(4): 331-42.
46- Zhang B, Ramesh G, Uematsu S, Akira S, Reeves WB. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol 2008; 19(5): 923-32.
47- Thomas AM, Gerogianni A, McAdam MB, Fløisand Y, Lau C, Espevik T, *et al*. Complement component C5 and TLR molecule CD14 mediate heme-induced thromboinflammation in human blood. J Immunol 2019; 203(6): 1571-8.
48- Vogel S, Thein SL. Platelets at the crossroads of thrombosis, inflammation and haemolysis. Br J Haematol 2018; 180(5): 761-7.
49- van Bon L, Cossu M, Scharstuhl A, Pennings BW, Vonk MC, Vreman HJ, *et al*. Low heme oxygenase-1 levels in patients with systemic sclerosis are associated with an altered Toll-like receptor response: another role for CXCL4? Rheumatology (Oxford) 2016; 55(11): 2066-73.
50- Khandare AV, Bobade D, Deval M, Patil T, Saha B, Prakash D. Expression of negative immune regulatory molecules, pro-inflammatory chemokine and cytokines in immunopathology of ECM developing mice. Acta Trop 2017; 172: 58-63.
51- Wagener BM, Hu PJ, Oh JY, Evans CA, Richter JR, Honavar J, *et al*. Role of heme in lung bacterial infection after trauma hemorrhage and stored red blood cell transfusion: a preclinical experimental study. PLoS Med 2018; 15(3): e1002522.
52- Jilek JL, Tian Y, Yu AM. Effects of microRNA-34a on the pharmacokinetics of cytochrome P450 probe drugs in mice. Drug Metab Dispos 2017; 45(5): 512-22.
53- Shah SWA, Ishfaq M, Nasrullah M, Qayum A, Akhtar MU, Jo H, *et al*. Ammonia inhalation-induced inflammation and structural impairment in the bursa of fabricius and thymus of broilers through NF-κB signaling pathway. Environ Sci Pollut Res Int 2020: 27(11): 11596-11607.
54- Braissant O, McLin VA, Cudalbu C. Ammonia toxicity to the brain. J Inherit Metab Dis 2013; 36(4): 595-612.
55- Bogdan C. Nitric oxide and the regulation of gene expression. Trends Cell Biol 2001; 11(2): 66-75.
56- Nounou HA, Deif MM, Shalaby MA. Effect of flaxseed supplementation and exercise training on lipid profile, oxidative stress and inflammation in rats with myocardial ischemia. Lipids Health Dis 2012; 11(1): 1-10.
57- Tu HT, Silvestre F, Bernard A, Douny C, Phuong NT, Tao CT, *et al*. Oxidative stress response of black tiger shrimp (Penaeus monodon) to enrofloxacin and to culture system. Aquaculture 2008; 285(1-4): 244-8.
58- Liang Z, Liu R, Zhao D, Wang L, Sun M, Wang M, *et al*. Ammonia exposure induces oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis in hepatopancreas of pacific white shrimp (Litopenaeus vannamei). Fish Shellfish Immunol 2016; 54: 523-8.
59- Niknahad H, Jamshidzadeh A, Heidari R, Zarei M, Ommati MM. Ammonia-induced mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbances in

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

isolated brain and liver mitochondria, and the effect of taurine administration: relevance to hepatic encephalopathy treatment. Clin Exp Hepatol 2017; 3(3): 141-51.
60- Marsden VS, O'Connor L, O'Reilly LA, Silke J, Metcalf D, Ekert PG, *et al*. Apoptosis initiated by Bcl-2-regulated caspase activation independently of the cytochrome c/Apaf-1/caspase-9 apoptosome. Nature 2002; 419(6907): 634-7.
61- Shah SWA, Chen J, Han Q, Xu Y, Ishfaq M, Teng X. Ammonia inhalation impaired immune function and mitochondrial integrity in the broilers bursa of fabricius: implication of oxidative stress and apoptosis. Ecotoxicol Environ Saf 2020; 190: 110078.
62- Shanmugarajan T, Sivaraman D, Somasundaram I, Arunsundar M, Krishnakumar E, Balaji R, *et al*. Influence of alpha lipoic acid on antioxidant status in D-galactosamine-induced hepatic injury. Toxicol Ind Health 2008; 24(10): 635-42.
63- Vijay GKM, Hu C, Peng J, Garcia-Martinez I, Hoque R, Verghis RM, *et al*. Ammonia-induced brain edema requires macrophage and T cell expression of toll-like receptor 9. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2019; 8(4): 609-23.
64- Paunel-Görgülü A, Wacker M, El Aita M, Hassan S, Schlachtenberger G, Deppe A, *et al*. cfDNA correlates with endothelial damage after cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass and amplifies NETosis in an intracellular TLR9-independent manner. Sci Rep 2017; 7(1): 17421.
65- Dewyer NA, El-Sayed OM, Luke CE, Elfline M, Kittan N, Allen R, *et al*. Divergent effects of Tlr9 deletion in experimental late venous thrombosis resolution and vein wall injury. Thromb Haemost 2015; 114(11): 1028-37.
66- Liao H-h, Zhang N, Meng Y-y, Feng H, Yang J-j, Li W-j, *et al*. Myricetin alleviates pathological cardiac hypertrophy via TRAF6/TAK1/MAPK and Nrf2 signaling pathway. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 6304058.
67- Ge ZW, Zhu XL, Wang BC, Hu JL, Sun JJ, Wang S, *et al*. MicroRNA-26b relieves inflammatory response and myocardial remodeling of mice with myocardial infarction by suppression of MAPK pathway through binding to PTGS2. Int J Cardiol 2019; 280: 152-9.
68- Zheng G, Pan M, Jin W, Jin G, Huang Y. MicroRNA-135a is up-regulated and aggravates myocardial depression in sepsis via regulating p38 MAPK/NF-κB pathway. Int Immunopharmacol 2017; 45: 6-12.
69- Shi Q, Wang W, Chen M, Zhang H, Xu S. Ammonia induces Treg/Th1 imbalance with triggered NF-κB pathway leading to chicken respiratory inflammation response. Sci Total Environ 2019; 659: 354-62.
70- Harvey RD, Morgan ET. Cancer, inflammation, and therapy: effects on cytochrome P450–mediated drug metabolism and implications for novel immunotherapeutic agents. Clin Pharmacol Ther 2014; 96(4): 449-57.
71- Valacchi G, Pagnin E, Phung A, Nardini M, Schock BC, Cross CE, *et al*. Inhibition of NFκB activation and IL-8 expression in human bronchial epithelial cells by acrolein. Antioxid Redox Signal 2005; 7(1-2): 25-31.
72- Mansourian A, Askarzadeh M, Shabani M, Divsalar K. Comparison of duration of spinal anesthesia with lidocaine or lidocaine plus epinephrine between addicts and non-addicts. Addict Health 2012; 4(3-4): 95-101.
73- Mansourian A, Malekmakan L, Tadayon T, Izadpanahi N. Comparison of maternal stress response to midazolam/fentanyl and propofol during cesarean delivery under spinal anesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. Women's Health Bulletin. 2019; 6(1): 1-7.
74- Nelson L, Guo T, Lu J, Saper C, Franks N, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA A receptors in an endogenous sleep pathway. Nat Neurosci 2002; 5(10): 979-84.
75- Wu Q, Zhao Y, Duan W, Liu Y, Chen X, Zhu M. Propofol inhibits high glucose-induced PP2A expression in human umbilical vein endothelial cells. Vascul Pharmacol 2017; 91: 18-25.
76- Meng J, Xin X, Liu Z, Li H, Huang B, Huang Y, *et al*. Propofol inhibits T-helper cell type-2 differentiation by inducing apoptosis via activating gamma-aminobutyric acid receptor. J Surg Res 2016; 206(2): 442-50.
77- Sbrana S, Nunziata A, Storti S, Haxhiademi D, Mazzone A, Leone M, *et al*. Differential modulatory effects of Propofol and Sevoflurane anesthesia on blood monocyte HLA-DR and CD163 expression during and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a preliminary randomized flow cytometry study. Perfusion 2020; 35(1): 48-56.
78- Philippidis P, Athanasiou T, Nadra I, Ashrafian H, Haskard DO, Landis RC, *et al*. Anti-inflammatory haemoglobin scavenging monocytes are induced following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 37(6): 1360-6.
79- Zhu Z, Yi S, Shan Z, Guo H, Ke S. Effect of isoflurane+ N2O inhalation and propofol+ fentanyl anesthesia on myocardial function as assessed by cardiac troponin, caspase-3, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression. Exp Ther Med 2017; 14(5): 4377-82.
80- Li XH, McGrath KC, Tran VH, Li YM, Duke CC, Roufogalis BD, *et al*. Attenuation of proinflammatory responses by S-[6]-gingerol via inhibition of ROS/NF-Kappa B/COX2 activation in HuH7 cells. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013: 146142.
81- Ding XW, Sun X, Shen XF, Lu Y, Wang JQ, Sun ZR, *et al*. Propofol attenuates TNF-α-induced MMP-9 expression in human cerebral microvascular endothelial cells by inhibiting Ca 2+/CAMK II/ERK/NF-κB signaling pathway. Acta Pharmacol Sin 2019; 40(10): 1303-13.
82- Marik PE. Propofol: an immunomodulating agent. Pharmacotherapy 2005; 25(5 Pt 2): 28S-33S.
83- Zheng X, Huang H, Liu J, Li M, Liu M, Luo T. Propofol attenuates inflammatory response in LPS-activated microglia by regulating the miR-155/SOCS1 pathway. Inflammation 2018; 41(1): 11-9.
84- Ge M, Yao W, Wang Y, Yuan D, Chi X, Luo G, *et al*. Propofol alleviates liver oxidative stress via activating Nrf2 pathway. J Surg Res 2015; 196(2): 373-81.
85- Yao W, Han X, Zhang Y, Guan J, Ge M, Chen C, *et al*. Intravenous anesthetic protects hepatocyte from

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

reactive oxygen species-induced cellular apoptosis during liver transplantation *in vivo*. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 4780615.
86- Runchel C, Matsuzawa A, Ichijo H. Mitogen-activated protein kinases in mammalian oxidative stress responses. Antioxidants & redox signaling 2011; 15(1): 205-18.
87- Ravingerová T, Barančík M, Strnisková M. Mitogen-activated protein kinases: a new therapeutic target in cardiac pathology. Mol Cell Biochem 2003; 247(1): 127-38.
88- Hao W, Zhao ZH, Meng QT, Tie ME, Lei SQ, Xia ZY. Propofol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury via miR-133a-5p regulating the expression of MAPK6. Cell Biol Int 2017; 41(5): 495-504.
89- Li Y, Zhong D, Lei L, Jia Y, Zhou H, Yang B. Propofol prevents renal ischemia-reperfusion injury via inhibiting the oxidative stress pathways. Cell Physiol Biochem 2015; 37(1): 14-26.
90- Li S, Xiao FY, Shan PR, Su L, Chen DL, Ding JY, *et al*. Overexpression of microRNA-133a inhibits ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting DAPK2. J Hum Genet 2015; 60(11): 709-16.
91- Migliaccio E, Giorgio M, Pelicci PG. Apoptosis and aging: role of p66Shc redox protein. Antioxidants & redox signaling 2006; 8(3-4): 600-8.
92- Tsai HH, Lee WR, Wang PH, Cheng KT, Chen YC, Shen SC. Propionibacterium acnes-induced iNOS and COX-2 protein expression via ROS-dependent NF-κB and AP-1 activation in macrophages. J Dermatol Sci 2013; 69(2): 122-31.
93- Zhu M, Chen J, Tan Z, Wang J. Propofol protects against high glucose–induced endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells. Anesth Analg 2012; 114(2): 303-9.
94- Geraghty P, Eden E, Pillai M, Campos M, McElvaney NG, Foronjy RF. α1-Antitrypsin activates protein phosphatase 2A to counter lung inflammatory responses. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190(11): 1229-42.
95- Jia L, Wang F, Gu X, Weng Y, Sheng M, Wang G, *et al*. Propofol postconditioning attenuates hippocampus ischemia-reperfusion injury via modulating JAK2/STAT3 pathway in rats after autogenous orthotropic liver transplantation. Brain Res 2017; 1657: 202-7.
96- Zheng D, Li Z, Wei X, Liu R, Shen A, He D, *et al*. Role of miR-148a in mitigating hepatic ischemia-reperfusion injury by repressing the TLR4 signaling pathway via targeting CaMKIIα *in vivo* and *in vitro*. Cell Physiol Biochem 2018; 49(5): 2060-72.
97- Zhang Y, Ding X, Miao C, Chen J. Propofol attenuated TNF-α-modulated occludin expression by inhibiting Hif-1α/VEGF/VEGFR-2/ERK signaling pathway in hCMEC/D3 cells. BMC Anesthesiol 2019; 19(1): 1-11.
98- Wang N, Wang M. Dexmedetomidine suppresses sevoflurane anesthesia-induced neuroinflammation through activation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. BMC Anesthesiol 2019; 19(1): 134.
99- Harston RK, McKillop JC, Moschella PC, Van Laer A, Quinones LS, Baicu CF, *et al*. Rapamycin treatment augments both protein ubiquitination and Akt activation in pressure-overloaded rat myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300(5): H1696-H706.
100- Zhang L, Zhang J, Yang L, Dong Y, Zhang Y, Xie Z. Isoflurane and sevoflurane increase interleukin-6 levels through the nuclear factor-kappa B pathway in neuroglioma cells. Br J Anaesth 2013; 110(suppl_1): i82-i91.
101- Xing N, Xing F, Li Y, Li P, Zhang J, Wang D, *et al*. Dexmedetomidine improves propofol-induced neuronal injury in rat hippocampus with the involvement of miR-34a and the PI3K/Akt signaling pathway. Life Sci 2020; 247: 117359.
102- Yin D, Zhou S, Xu X, Gao W, Li F, Ma Y, *et al*. Dexmedetomidine attenuated early brain injury in rats with subarachnoid haemorrhage by suppressing the inflammatory response: The TLR4/NF-κB pathway and the NLRP3 inflammasome may be involved in the mechanism. Brain Res 2018; 1698: 1-10.
103- Wang Z, Yuan B, Fu F, Huang S, Yang Z. Hemoglobin enhances miRNA-144 expression and autophagic activation mediated inflammation of microglia via mTOR pathway. Sci Rep 2017; 7(1): 11861.
104- Posta N, Csősz É, Oros M, Pethő D, Potor L, Kalló G, *et al*. Hemoglobin oxidation generates globin-derived peptides in atherosclerotic lesions and intraventricular hemorrhage of the brain, provoking endothelial dysfunction. Lab Invest 2020; 100(7): 986-1002.
105- Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF, Alfieris GM, Powers KS, Gensini F, *et al*. Elevated free hemoglobin and decreased haptoglobin levels are associated with adverse clinical outcomes, unfavorable physiologic measures, and altered inflammatory markers in pediatric cardiac surgery patients. Transfusion 2018; 58(7): 1631-9.
106- Kido R, Akizawa T, Fukuhara S. Haemoglobin concentration and survival of haemodialysis patients before and after experiencing cardiovascular disease: a cohort study from Japanese dialysis outcomes and practice pattern study (J-DOPPS). BMJ Open 2019; 9(9): e031476.
107- Buehler PW, Baek JH, Lisk C, Connor I, Sullivan T, Kominsky D, *et al*. Free hemoglobin induction of pulmonary vascular disease: evidence for an inflammatory mechanism. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 303(4): L312-L26.
108- Ryter SW. Significance of Heme and Heme Degradation in the Pathogenesis of Acute Lung and Inflammatory Disorders. Int J Mol Sci 2021; 22(11): 5509.
109- Erdei J, Tóth A, Balogh E, Nyakundi BB, Bányai E, Ryffel B, *et al*. Induction of NLRP3 inflammasome activation by heme in human endothelial cells. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 4310816.
110- Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. J Am Heart Assoc 2015; 4(1): e001138.
111- Dutra FF, Alves LS, Rodrigues D, Fernandez PL, de Oliveira RB, Golenbock DT, *et al*. Hemolysis-induced lethality involves inflammasome activation by heme. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(39): E4110-E8.
112- Vinchi F, Costa da Silva M, Ingoglia G, Petrillo S,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

Brinkman N, Zuercher A, *et al*. Hemopexin therapy reverts heme-induced proinflammatory phenotypic switching of macrophages in a mouse model of sickle cell disease. Blood 2016; 127(4): 473-86.

113- Han Q, Tong J, Sun Q, Teng X, Zhang H, Teng X. The involvement of miR-6615-5p/Smad7 axis and immune imbalance in ammonia-caused inflammatory injury via NF-κB pathway in broiler kidneys. Poult Sci 2020; 99(11): 5378-88.

114- Hu C, Huang K, Zhao L, Zhang F, Wu Z, Li L. Serum ammonia is a strong prognostic factor for patients with acute-on-chronic liver failure. Sci Rep 2020; 10(1): 1-13.

115- Liu QX, Zhou Y, Li XM, Ma DD, Xing S, Feng JH, *et al*. Ammonia induce lung tissue injury in broilers by activating NLRP3 inflammasome via Escherichia/Shigella. Poult Sci 2020; 99(7): 3402-10.

116- Kaji K, Takaya H, Saikawa S, Furukawa M, Sato S, Kawaratani H, *et al*. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity. World J Gastroenterol 2017; 23(47): 8355-66.

117- Zheng D, Zang Y, Xu H, Wang Y, Cao X, Wang T, *et al*. MicroRNA-214 promotes the calcification of human aortic valve interstitial cells through the acceleration of inflammatory reactions with activated MyD88/NF-κB signaling. Clin Res Cardiol 2019; 108(6): 691-702.

118- Wang X, Ha T, Hu Y, Lu C, Liu L, Zhang X, *et al*. MicroRNA-214 protects against hypoxia/reoxygenation induced cell damage and myocardial ischemia/reperfusion injury via suppression of PTEN and Bim1 expression. Oncotarget 2016; 7(52): 86926-36.

119- Qi Y, Yao X, Du X. Midazolam inhibits proliferation and accelerates apoptosis of hepatocellular carcinoma zells by elevating microRNA-124-3p and suppressing PIM-1. IUBMB Life 2020; 72(3): 452-64.

120- Liang YP, Liu Q, Xu GH , Zhang J, Chen Y, Hua FZ, *et al*. The lncRNA ROR/miR-124-3p/TRAF6 axis regulated the ischaemia reperfusion injury-induced inflammatory response in human cardiac myocytes. J Bioenerg Biomembr 2019; 51(6): 381-92.

121- Yuan H, Du S, Deng Y, Xu X, Zhang Q, Wang M, *et al*. Effects of microRNA-208a on inflammation and oxidative stress in ketamine-induced cardiotoxicity through Notch/NF-κB signal pathways by CHD9. Biosci Rep 2019; 39(5): BSR20182381.

122- Zhang J, Li SF, Chen H, Song JX. MiR-106b-5p inhibits tumor necrosis factor-α-induced apoptosis by targeting phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 in vascular endothelial cells. Chin Med J (Engl) 2016; 129(12): 1406-12.

123- Endo S, Yano A, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Involvement of miRNAs in the early phase of halothane-induced liver injury. Toxicology 2014; 319: 75-84.

124- Jia P, Teng J, Zou J, Fang Y, Zhang X, Bosnjak ZJ, *et al*. miR-21 contributes to xenon-conferred amelioration of renal ischemia–reperfusion injury in mice. Anesthesiology 2013; 119(3): 621-30.

125- Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. BMC Cardiovasc Disord 2017; 17(1): 88.

126- Yuan HY, Zhou CB, Chen JM, Liu XB, Wen SS, Xu G, *et al*. MicroRNA-34a targets regulator of calcineurin 1 to modulate endothelial inflammation after fetal cardiac bypass in goat placenta. Placenta 2017; 51: 49-56.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022;19 (2): 166-182

Review Article

Factors associated with damage caused by RBC storage and their effect on Molecular aspects of associated inflammatory Properties with blood transfusion and anesthetic agent after cardiac surgery

Mohammd Hosseini F. [1]***, Maleknia M.*** [2]***, Amrovani M.*** [3]***, Jodat J.*** [2]***, Mansourian A.*** [1]

[1]*Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran*
[2]*Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran*
[3]*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Although there have been significant advances in the treatment of cardiovascular patients, but the side effects of treatment are the most critical challenges that cardiologists face today after surgery. Inflammation is one of the complications of using anesthetics and blood transfusions in patients. Therefore, in this study, the factors related to erythrocyte storage lesion and their effect on the molecular aspects of inflammation induced by blood transfusion and the use of anesthetics after heart surgery were investigated to reduce this problem.

Materials and Methods

Relevant literature was identified by a PubMed search (2001-2021); the search was limited to English-language papers containing the following terms and phrases, "Thoracic surgery", "Inflammation", "Anesthesia", and "Blood Transfusion".

Results

Factors related to the lysis of RBCs accumulate during the storage of blood products in the bags including Hb, Heme, and ammonia; can cause inflammation through distinct pathways in the post-surgical patients. Using different anesthetics can also trigger inflammatory responses. However, some of these anesthetics act as a double-edged sword and can induce inflammation or prevent it.

Conclusions

Identifying the factors that increase due to immune response stimulation and the pathways preventing inflammation can be an excellent therapeutic strategy to reduce inflammation after cardiac surgery.

Key words: Thoracic Surgery, Inflammation, Anesthesia, Blood Transfusion

Received: 11 Aug 2021
Accepted: 8 Jan 2022

Correspondence: Mansourian A., Specialist in Anesthesiology. Assistant Professor of Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences.
Postal code: 7591741417, Tehran, Iran. Tel: (+9874) 33337230; Fax: (+9874) 33337230
E-mail: *shamimmoghadasi@gmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-29]