

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران  
دانشکده پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای حرفه ای پزشکی

**عنوان:**

بررسی اثرات درمانی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی گلوکز آمین و پیاز کلیدین  
در استئوآرتریت ناشی از منویدواستات (MIA) در زانوی موش صحرایی نر

**استاد راهنما:**

دکتر مهسا هادی پور جهرمی

**استاد مشاور:**

دکتر شهرزاد خاکپور

۱۳۸۹/۶/۲

**پژوهشگر:**

سها نورافشان

شماره پایان نامه : ۴۱۸۸

زمستان ۱۳۸۷

دفتر اطلاعات مدارک علمی ایران  
تهران - میدان آزادی

ب

۱۴۰۷۱۸

پروردگار تو را سپاس به همه آنچه داده ای و هر آنچه

نداده ای

سپید جامه ای بر تن، پیشانی شکر بر درگاه تو می سایم

که بار دیگر آرزویم را محقق کردی ، به رویایی که ریشه

در عشق به تو و دردمندانت داشت، رنگ واقعیت

کشیدی و مرا به سر منزل مقصود رساندی...

## تقدیم به پدر و مادر عزیز و مهربانم

دو شمع فروزان وجودم و دو مظهر صدق و صفا، که وجودم  
برایشان همه رنج بوده و وجودشان برایم همه مهر. توانشان  
رفت تا به توانی برسم و مویشان سپیدی گرفت تا روسپید  
شوم.

آنانکه فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان، روشنی رویشان  
سرمایه جاودانه زندگی من است.

به پاس یک عمر گذشت و فداکاری سپاسشان می گویم و با  
دلی مالا مال از عشق و محبت بر دستان پر مهرشان بوسه  
می زنم...

تقدیم به همسر

که همواره تکیه گاه من بوده و محبت  
بی دریغش را نثارم کرده است و بدون حمایت های او هرگز در  
این جایگاه نبودم...

تقدیم به ساغر عزیزم

که با قلب مهربانش همدم لحظه

لحظه سالهای تلاش من بوده است...

تقدیم به

تمامی آنان که دوستشان دارم و قلبم همواره به  
یادشان می تپد و به امید آنکه خداوند متعال وجودشان را  
همیشه در کنارم حفظ نماید ...

استاد گرامی سرکار خانم دکتر مهسا هادی پور جهرمی  
همواره از شما سپاس گذارم که برایم الگویی استوار و استادی  
فرزانه بودید و مرا در تمام مراحل تحقیق و نگارش این پایان  
نامه یاری نمودید.



با تشکر از خانم دکتر شهرزاد خاکپور که تجربیات گرانبهایشان  
را در اختیار من قرار دادند.

## فهرست مطالب

۱.....	فصل اول
۱۹.....	فصل دوم
۲۴.....	فصل سوم
۳۵.....	فصل چهارم
۴۰.....	فصل پنجم
۵۵.....	پیوست ها

## فهرست جداول

جدول ۱-۱ ..... ۱۲

جدول ۱-۵ ..... ۵۱

## فهرست نمودارها

۴۷ ..... نمودار ۱-۵

۴۸ ..... نمودار ۲-۵

۴۹ ..... نمودار ۳-۵

۵۰ ..... نمودار ۴-۵

## فهرست اشکال

۲۱	شکل ۱-۲
۲۲	شکل ۲-۲
۲۲	شکل ۳-۲
۲۲	شکل ۴-۲
۲۲	شکل ۵-۲
۲۳	شکل ۶-۲
۲۳	شکل ۷-۲
۳۶	شکل ۱-۴
۴۲	شکل ۱-۵
۴۲	شکل ۲-۵
۴۵	شکل ۳-۵

## چکیده:

هدف: با توجه به مصرف گسترده مکملهای غذایی نظیر گلوکزآمین (GA) و پیازکلیدین (Pia) در بیماری استئوآرتریت (OA)، در تحقیق حاضر، به بررسی اثرات درمانی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی آنها در دوزهای بالا در مدل تجربی استئوآرتریت ناشی از منو سدیم یدواستات MIA در مفصل فموروتیبیال موش صحرایی نر پرداختیم.

مواد و روشها: ابتدا در حیوانات، با تزریق تک دوز داخل مفصلی از MIA (1mg/knee) به زانوی چپ و سالیین به زانوی راست (شاهد)، استئوآرتریت ایجاد نموده سپس، به بررسی اثرات مکملهای غذایی پرداختیم. گروه ۱ تجویز GA ۷۰۰mg/kg، گروه ۲ تجویز Pia ۳۰۰mg/kg، گروه ۳ تجویز GA+Pia ۱۵۰+۳۵۰mg/kg، گروه ۴ تجویز GA+Pia ۳۰۰mg/kg+۳۰۰. بعد از دوهفته حیوانات را کشته، مقاطع بافتی زانو را از نظر شاخصهای هیستوپاتولوژیکی مورد بررسی قرار دادیم.

نتایج: مصرف GA و یا Pia به تنهایی در زانوی استئوآرتریتی، تا حدود زیادی باعث کاهش اثرات مخرب MIA در کندروسیتها و پروتئوگلیکان شده است ( $p < 0.01$ )؛ هیچگونه سلول التهابی و یا پرولیفراسیون سلولی در سینوویال دیده نشد. ترکیب دو ماده فوق در مقادیری به میزان نصف از هر کدام، اثری معادل هر یک از دو ماده به تنهایی و در دوز دوبرابر را ایجاد نمود.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج این تحقیق، در درمانهای کوتاه مدت با مکملهای غذایی، گلوکزآمین و پیازکلیدین به تنهایی و یا در مصرف همزمان، نقش اساسی در محافظت از غضروف مفصلی علاوه بر اثرات ضد التهابی و ضد دردی را به عهده دارند. در مصرف همزمان، میتوان با استفاده از دوزهای کمتر به نتایجی معادل مصرف هر دارو به تنهایی و با دوزهای بالاتر دست یافت. کمتر بودن عوارض احتمالی در دوزهای پایین تر از هر دارو، از مهمترین مزایای ترکیب شدن داروها محسوب میگردد. البته، مطالعات گسترده تر، با دوزهای متفاوت و مدت تجویز طولانی تر (و بدون

تعصب کارخانجات سازنده) میتواند بطور دقیقتری ما را در استفاده صحیح از این مکملها هدایت نماید.

کلمات کلیدی: استئوآرتریت، منو یدو استات، مکملهای غذایی

# فصل اول

## کلیات



## تعریف ۱-۱

استئوآرتريت (OA) که به اشتباه بیماری دژنراتیو مفاصل هم نامیده میشود بیانگر نقص در مفاصل دی ارترو دیال (مفاصل متحرک دارای سینوویال) است. بیماری به دو صورت ایدیوپاتیک (اولیه) و ثانویه دیده میشود: فرم ایدیوپاتیک شایعتر بوده و عامل ایجاد بیماری در آن ناشناخته است. نوع ثانویه از نظر پاتولوژیک تفاوتی با نوع اولیه ندارد، اما علت زمینه ای آن مشخص است (۱).

## ۱-۲ اپیدمیولوژی

استئوآرتريت شایعترین اختلال مفصلی است که شواهد رادیولوژیک آن در ۸۰ تا ۹۰ درصد افرادی با محدوده سنی ۶۵ سال دیده میشود (۲) و حدود ۲۰ درصد افراد علامتدار هستند (۳). این بیماری شایعترین علت ناتوانی طولانی مدت یا مزمن در جوامع است و خسارات اقتصادی زیادی را چه از نظر هزینه های مستقیم مرتبط با درمان (نظیر ویزیت پزشک، تست های آزمایشگاهی، دارو و جراحی) و چه از نظر هزینه های مستقیم (نظیر هزینه مراقبت در منزل) در بر دارد. استئوآرتريت یکی از مشکلات عمده در سلامت جوامع است که با افزایش سن بیشتر میشود (۳).

از نظر جنسیتی در بروز بیماری تفاوتی وجود دارد: در سنین کمتر از ۵۵ سالگی، استئوآرتريت به یک نسبت در زن و مرد دیده میشود. در سنین بالاتر OA لگن در مردان شایعتر است در حالیکه OA مفاصل بین انگشتی و قاعده شست در خانمها بیشتر دیده میشود. از طرفی در این سنین شواهد رادیولوژیک درگیری زانو و OA علامتدار در زانو در خانمها بیشتر است.

تفاوت‌های نژادی هم در شیوع و الگوی استئوآرتروز وجود دارد. به عنوان مثال، OA در سرخپوستان امریکایی شایعتر از سفیدپوستان است. OA مفاصل بین انگشتی و به ویژه لگن در سیاهپوستان امریکای جنوبی کمتر از سفیدپوستان است. اینکه این تفاوتها ژنتیکی است یا مربوط به تفاوت در سبک زندگی یا شغل یا نحوه به کار گیری مفاصل میباشد، هنوز به درستی مشخص نشده است(۱).

### ۳-۱ ریسک فاکتورها

سن مهم ترین ریسک فاکتور استئوآرتروز است. در یک بررسی رادیولوژیک در زنان کمتر از ۴۵ سال، تنها ۲ درصد شواهد استئوآرتروز را نشان دادند. در سنین ۴۵ تا ۶۴ سالگی، ۳۰ درصد و در بالای ۶۵ سالگی، ۷۰ تا ۸۰ درصد زنان علائم OA را نشان دادند. این آمار در مردان هم مشابه، اما شیوع بیماری تا حدی کمتر بود. همانطور که پیشتر نیز اشاره شد، جنسیت و نژاد هم در ایجاد استئوآرتروز نقش دارند. ترومای عمده و استفاده مکرر از مفاصل هم از ریسک فاکتورهای اصلی هستند. آسیب به مینیسک ها و لیگامان ACL میتواند منجر به OA زانو شود گرچه تخریب مفصلی ممکن است در زمان وارد شدن تروما و یا پس از آن (به هنگام استفاده مجدد از مفصل آسیب دیده) ایجاد شود، اما به هنگام ناپایدار بودن مفصل حتی غضروف طبیعی نیز دژنره می شود. نحوه درگیری مفصل تحت تاثیر اضافه باری است که یا بر اثر شغل بیمار و یا تفریحات وی بر مفصل تحمیل می شود. بنابراین، استئوآرتروز میج یا در بالین ها، استئوآرتروز آرنج در پرتاب کننده های توپ بیسبال و استئوآرتروز مفصل متاکارپوفالانژیال درمشت زنان حرفه ای شایع است، در حالیکه استئوآرتروز این مفاصل در جمعیت عمومی ناشایع است. با توجه به روی آوردن روزافزون مردم دنیا به سوی ورزش، باید توجه داشت که

هیچ مدرک قطعی دال بر وجود ارتباط خاص بین فعالیت ورزشی و آرتрит (اگر تروماهای شدید و مهم را جدا کنیم) وجود ندارد. به نظر نمی آید که دویدن در مسافت طولانی و پرش، سبب بروز استئوآرتريت شوند. ولی این عدم ارتباط ممکن است به دلیل طولانی بودن مطالعات، مشکل بودن ارزیابی های گذشته نگر و اعمال نظر به هنگام انتخاب بیمار (selectin bias) از جمله زود قطع نمودن فعالیت در کسانی که در حال تخریب مفصلی هستند، می باشد. برعکس، نشان داده شده که فعالیت هایی نظیر آنچه که توسط کارگرانی که با مته کار می کنند، کارگران نخ ریزی و کشتی سازی و کارگران معدن ذغال سنگ انجام می شود، سبب بروز استئوآرتريت در مفاصلی می شود که در طول انجام وظیفه، مکرراً به کار گرفته می شوند. مردانی که به علت شغلی باید زانوان خود را خم نمایند و دست کم از فعالیت فیزیکی متوسطی برخوردارند، شواهد رادیولوژیک بیشتری به نفع استئوآرتريت زانو دارند و تغییرات رادیولوژیک آنها بیشتر از افرادی است که به خاطر شغلشان مجبور نیستند زانوان خود را خم کنند. چاقی ریسک فاکتور مهمی برای OA زانو و دست میباشد. در کسانی که طی مطالعات پایه ای، اندکس توده بدنی آنها بالاتر از صد تشخیص داده شده، خطر نسبی پیدایش استئوآرتريت زانو در طی ۳۶ سال، ۱/۵ برای مردان و ۳/۱ برای زنان می باشد. در استئوآرتريت شدید زانو، خطر نسبی برای مردان ۱/۹ و برای زنان تا ۳/۲ افزایش می یابد. این مطلب نشان دهنده نقش بیشتر چاقی در اغلب موارد شدید استئوآرتريت زانو است. افراد چاقی که هنوز دچار استئوآرتريت نشده اند، می توانند عامل خطر ساز خود را کاهش دهند به گونه ای که تنها ۵ کیلوگرم کاهش وزن، ریسک OA را ۵۰ درصد کاهش میدهد. برخی بیماریهای متابولیک نظیر هموکروماتوز با OA همراهی دارند. بیماریهای التهابی مفصل نظیر

آرتریت روماتوئید میتواند منجر به تخریب غضروف و در نتیجه ایجاد OA شوند . علل

مادرزادی و اختلالات تکاملی خصوصا در لگن از دیگر علل زمینه ساز هستند . (۱)

#### ریسک فاکتورهای استئوآرتریت

سن	استفاده مکرر از مفاصل
جنس زن	چاقی
نژاد	اختلالات مادرزادی
عوامل ژنتیکی	التهاب قبلی در مفصل
ترومای عمده	بیماری های متابولیک

#### ۱-۴ پاتولوژی

هر چند که اصلی ترین یافته پاتولوژیک در OA، کاهش پیشرونده غضروف مفصلی است ، OA، تنها غضروف را درگیر نمی کند بلکه مفصل سینوویال و تمام بافتهای موجود در آن از جمله استخوان ساب کندرال ، سینوویوم، مینیسک ها ، لیگامانها و سیستم عصبی-عضلانی هم درگیر میشوند . برجسته ترین تغییرات مورفولوژیک در OA اغلب در مناطق