

صلى الله عليه وسلم

١٠٠٠٩



دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران

پایان نامه جهت اخذ دکتری پزشکی

موضوع:

تعیین اثرات هیستوپاتولوژیکی و درمانی گیاه *Commiphora mukul* در استئوارتریت ناشی از منوسدیم یدو استات (MIA) در مفصل تیبیوفمورال موش صحرایی نر

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر مهسا هادیپور جهرمی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر رضا مظفری کرمانی

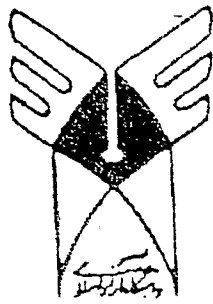
نگارش:

فاطمه السادات نوبخت

شماره پایان نامه: ۴۰۹۹

سال تحصیلی: ۱۳۸۷

۱۰۳۳۹۹



بسمه تعالی

صور تجلسه دفاع

با تائیدات خداوند متعال جلسہ دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد / دکتری

خانم / آقای: فاطمه السادات نوبخت نام پدر: سید اکبر به شماره شناسنامه: ۲۰۸۹۵

صدره: مشهد در رشته: پزشکی

تحت عنوان: تعیین اثرات هیستوپاتولوژیکی و درمانی گیاه *Commiphora mukul* در

استئوارتریت ناشی از منوسدیم یدواستات (MIA) در مفصل تییبیوفمورال موش صحرایی نر

باحضور استاد راهنما، استاد (استادان) مشاور و هیات داوران در دانشگاه آزاد اسلامی

- واحد پزشکی تهران در تاریخ ۸۷/۶/۱۶ تشکیل گردید. در این جلسه پایان نامه با

موفقیت مورد دفاع قرار گرفت.

نامبرده نمره (بسیار با امتیاز عالی) دریافت نمود.

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر مهسا هادیپور جهرمی

استاد (استادان مشاور):

۱- جناب آقای دکتر رضا مظفری کرمانی

۲-

مدیر گروه یا رئیس تحصیلات تکمیلی واحد سرکار خانم دکتر مهسا هادیپور جهرمی

معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی

۸۷، ۶، ۱۶

به نام او که آغاز است

و هم پایان

او که نامش دوا و ذکرش شفاست

و او که آرام بخش دلهاست

تقدیم به پدر بزرگوارم

که برام اسوه پاکی و صداقت است

تقدیم به مادر مهربانم

که وجودش تجسم زنده صبر و بردباری است

تقدیم به همسر عزیزه

روشنی بخش زندگی

که همواره دوست ، همراه و یاور من بوده است

با سپاس فراوان از مادر بزرگ عزیزه که

در فراز و فرودهای این راه

دلسوز ، پشتیبان و یاور همیشگی من بوده است

با تشکر از

سرکار خانم دکتر مهسا هادیپور جهرمی

استاد گرانقدر و راهنمای این رساله که در طول دوران تحصیل

همواره از راهنمایی و هدایت مشفقانه ایشان بهره مند بوده ام

با تشکر از

همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر رضا مظفری کرمانی

تقدیم به

روح بزرگ تمام بیمارانی که بر بالین آنها طب را آموخته

فهرست

صفحه	عنوان
۱	چکیده
۳	فصل اول
	استئوآرتريت : کلیات
۴	۱-۱ تعریف
۴	۱-۲ اپیدمیولوژی
۵	۱-۳ ریسک فاکتورها
۸	۱-۴ پاتولوژی
۹	۱-۵ پاتوفیزیولوژی تغییرات غضروف در OA
۱۰	۱-۶ پاتوژنز
۱۵	۱-۷ علائم بالینی
۱۷	۱-۸ یافته های پاراکلینیک
۱۸	۱-۹ درمان
۲۴	فصل دوم
	روش های ایجاد استئوآرتريت در حیوانات
۲۵	۲-۱ روش ایجاد استئوآرتريت در حیوانات
۲۶	۲-۲ تغییرات پاتولوژیک به دنبال تزریق MIA

۳۰	فصل سوم Commiphora mukul و خواص آن
۳۶	فصل چهارم مواد و روشها
۳۷	۴-۱ مواد:
۳۸	۴-۲ روشها
۴۴	فصل پنجم نتایج و یافته ها
۴۵	۵-۱ تغییرات هیستوپاتولوژیک پس از تزریق مقادیر مختلف MIA
۴۵	۵-۲ تغییرات هیستوپاتولوژیک ۱، ۱۴ و ۲۸ روز پس از تزریق ۱mg منویدواستات
۴۶	۵-۳ اثرات درمانی رزین گوگول
۵۱	فصل ششم بحث و نتیجه گیری
۵۵	منابع

چکیده

سابقه و هدف در این پژوهش اثرات رزین گوگول بر استئوآرتریت (OA) تجربی مورد بررسی قرار گرفت. جهت ایجاد OA، از تزریق تک دوز داخل مفصلی منویدواستات (MIA) در مفصل موش صحرایی نر استفاده شده است. رزین گوگول به علت دارا بودن مواد آنتی اکسیدان و خاصیت ضد التهابی و همچنین اثرات کاهنده کلسترول، از مقبولیت زیادی برخوردار است، اما تا کنون هیچ مطالعه هیستوپاتولوژیکی در حیوانات جهت بررسی اثرات آن در جلوگیری از تخریب غضروف مفصلی و یا ترمیم آنها انجام نشده است، لذا بررسی در این زمینه ضروری به نظر می رسد.

روش بررسی ابتدا تغییرات هیستوپاتولوژیکی استخوان ساب کندرال و غضروف زانوی موش صحرایی در طی ۱، ۱۴ و ۲۸ روز بعد از تزریق ۱ میلی گرم منویدواستات مورد بررسی قرار گرفت. پس از آن، اثرات تجویز خوراکی گوگول در گروه های مختلف بررسی گردید. در گروه اول با دوز 15mg/kg و در گروه دوم با دوز 30mg/kg و در گروه سوم با دوز 45mg/kg تجویز و تغییرات هیستوپاتولوژیکی در مفاصل زان، دو هفته بعد مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفت.

یافته ها: مراحل اولیه استئوآرتریت از نظر پاتولوژیکی شامل مناطقی از دژنراسیون و نکروز کندروسیت هاست که گاهی اوقات تمامی ضخامت غضروف مفصل را درگیر می سازد. تغییرات استخوان ساب کندرال

و پروتئوگلیکان شامل کلاپس تراکولهای استخوانی ، فیروز و نکروز و پرولیفراسیون سینهویوم می باشد .

تجویز رزین گوگول در گروه های مختلف موش صحرائی به صورت وابسته به دوز مانع از اثرات IAM در ایجاد OA میشود. این اثرات به ویژه در گروه هایی که دوز بالاتری را دریافت کردند، به طور موثری مشاهده گردید که از آسیب کندروسیت ها جلوگیری به عمل آورده است . نتیجه گیری: تزریق تک دوز داخل مفصلی MIA منجر به آسیب سریع و پیشرونده غضروف مفصلی شده که دقیقاً استئوآرتریت در انسان را تقلید می نماید در این پژوهش ، اثر رزین گوگول در بهبودی آسیب های هیستوپاتولوژیک غضروف مفصل موش صحرائی مورد تایید و تاکید قرار گرفته است .

واژگان کلیدی: رزین گوگول ، استئوآرتریت ، مدل حیوانی

فصل اول

استئوآرتریت : کلیات

۱-۱ تعریف

استئوارتریت (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

استئوآرتروز 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. استئوآرتروز 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، استئوآرتروز 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 امریکایی جنوبی کمتر از سفیدپوستان است. اینکه این تفاوتها ژنتیکی است یا مربوط به تفاوت در سبک زندگی یا شغل یا نحوه به کارگیری 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 ، استئوآرتریت میچ پا در بالرین ها، استئوآرتریت آرنج در پرتاب کننده های توپ بیسبال و استئوآرتریت مفصل متاکارپوفالانژیال درمشت زنان حرفه ای شایع است، در حالیکه استئوآرتریت 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 آرتریت (اگر تروماهای شدید و مهم را جدا کنیم) وجود ندارد . به نظر نمی آید که دویدن در مسافت طولانی و پرش، سبب بروز استئوآرتریت 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 استئوآرتریت در مفاصلی میشود که در طول انجام وظیفه ، مکررا 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 استئوآرتریت 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 استئوآرتریت زانو در طی ۳۶ سال ، ۱/۵ برای مردان و ۳/۱ برای زنان می باشد. در استئوآرتریت 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 استئوآرتریت زانو است . افراد چاقی که هنوز دچار استئوآرتریت 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 میتوانند 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

اختلالات مادرزادی	نزاد
التهاب قبلی در مفصل	عوامل ژنتیکی
بیماری های متابولیک	ترومای عمده

۴-۱ 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 بافت های 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 تحت فشار غضروف مفصل دیده میشود. در مراحل ابتدایی، غضروف ضخیم تر از حالت نرمال است اما با پیشرفت OA، سطح مفصل نازک شده، غضروف نرم میشود، تداوم سطح مفصل آسیب دیده و شکاف های عمودی ایجاد میشود (فیبریلایون). گاهی زخم های عمیق گسترش یابنده به استخوان در غضروف ایجاد میشود. ترمیم با غضروف فیبرو انجام می شود، اما این غضروف ترمیم یافته، نسبت به غضروف سالم، توانایی کمتری جهت مقابله با استرس های مکانیکی دارد. غضروف از نظر