

بررسی اثر دو غلظت متفاوت ویتامین E موضعی بر روی کلونید و اسکار هایپرتروفیک

دکتر محمود عمرانی فرد^۱، دکتر رضا هدایت یعقوبی^۲، دکتر مریم یاوری^{*۲}

۱- دانشیار جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان

۲- پزشک، اصفهان

تاریخ دریافت ۸۴/۱۲/۲۷، تاریخ پذیرش ۸۵/۶/۸

چکیده

مقدمه: اسکار هایپرتروفیک و کلونید از معضلات جراحی پلاستیک می باشد. امروزه تأثیر موضعی موادی نظیر سیلیکون و مرطوب کننده ها بر روی اسکار مورد بحث می باشد. تعداد کمی از مطالعات کارآزمایی بالینی اثرات زیبایی شناختی ویتامین E بر بهبود اسکار را در انسان مورد بررسی قرار داده اند. در این مطالعه سعی بر این است که علاوه بر در نظر داشتن میزان اثر ویتامین E موضعی، اثر غلظت هایی که در مطالعات قبلی بررسی نشده است بر روی بهبود اسکارهایپرتروفیک و کلونید ارزیابی شود.

روش کار: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور شاهددار تصادفی بر روی ۳۲ بیمار که از تشکیل اسکار آنها ۱۲ هفته گذشته بود، ۳ نوع پماد شامل یک کلدکرم و دو نمونه با غلظت های ۳۰۰ واحد در میلی گرم و ۶۰۰ واحد در میلی گرم دی-آلفا توکوفرل ویتامین تزریقی، بر روی سه منطقه اسکار در هر بیمار مورد استفاده قرار گرفت. اندازه، قوام، اریتم و عوارض جانبی پمادها توسط پزشک و بیمار به طور جداگانه در هفته های ۱، ۴ و ۱۲ مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات با استفاده از آزمون های تحلیل واریانس و کراسکال والیس تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: پس از ۴ هفته درمان با ویتامین E موضعی و ۱۲ هفته پی گیری هیچ علائمی از درماتیت یا راش مشاهده نشد. مقایسه اندازه اسکار هایپرتروفیک نشان داد که در هفته اول نمونه با غلظت بالاتر با دو نمونه دیگر و در هفته ۴ دو نمونه دارویی با پلاسبو و در هفته ۱۲ هر سه نمونه اختلاف معنی داری داشتند ($p < 0/001$). همچنین اریتم اسکار در هفته های ۱، ۴ و ۱۲ بین نمونه های دارویی و نمونه پلاسبو اختلاف معنی داری داشت ($p < 0/001$). اما قوام اسکار بین گروه ها در هفته های ۱ و ۴ تفاوت معنی داری نداشت و تنها در هفته ۱۲ تفاوت معنی دار مشاهده شد ($p < 0/001$).

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان می دهد که ویتامین E موضعی بر روی بهبودی اسکار هایپرتروفیک و کلونید موثر است. این تأثیر بیشتر بر روی کاهش اندازه و کاهش اریتم اسکار و کمتر روی قوام آن دیده می شود.

واژگان کلیدی: ویتامین E، اسکارهایپرتروفیک، اریتم، کلونید

نویسنده مسئول: آدرس پستی: صندوق پستی ۸۳۹۸۴-۸۱۴۳۹

E-mail: yavari@med.mui.ac.ir

مقدمه

اسکار یکی از معضلات جراحی می باشد که روش های متعددی برای درمان آن پیشنهاد شده است. امروزه تأثیر موضعی موادی نظیر سیلیکون و مرطوب کننده ها بر روی اسکار های پرتروفیک و کلویید مورد بحث می باشد. مکانیسم احتمالی تأثیر این مواد تبدیل کلاژن نوع ۳ به کلاژن نوع ۱ می باشد. هم چنین بسیاری از مردم و برخی پزشکان جهت درمان سوختگی، اسکار جراحی و دیگر زخم ها به طور وسیعی از مشتقات ویتامین E موضعی استفاده می کنند. ویتامین E یا توکوفرول در چربی محلول است و می تواند سلول ها را از استرس اکسیداتیو محافظت کند (۱-۳). رادیکال های اکسیژن که در پاسخ به آسیب بافتی بوجود می آیند، میزان ترمیم زخم را با تخریب DNA، دیواره سلولی، پروتئین ها و چربی ها کاهش می دهند. تصور بر آن است که آنتی اکسیدان ها با کاهش تخریب بافتی توسط رادیکال های آزاد اکسیژن که به وسیله نوتروفیل ها در فاز التهابی بهبود زخم ایجاد می گردد، میزان بهبودی زخم را افزایش می دهند (۴).

مطالعات نشان داده است که کمبود ویتامین E در رژیم غذایی موجب افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی می گردد (۵). تاناکا و همکاران نشان دادند که انواع اکسیژن فعال، جانشین بیوسنتز کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکان ها در فیبروبلاست های درم می گردد و در صورتی که آلفا توکوفرول به فیبروبلاست ها افزوده شود به طور کامل از جایگزینی انواع اکسیژن فعال به جای کلاژن و گلیکوز آمینو گلیکان ها جلوگیری می کند (۶). تعداد کمی مطالعات کار آزمایی بالینی بر روی انسان بهبود زخم با مصرف ویتامین E را مورد تأیید قرار داده است (۷، ۸). جنکینز و همکاران تلاش نمودند تا اسکار

زخم های ترمیمی بیماران سوختگی را با استفاده از ویتامین E موضعی کاهش دهند. آنها دریافتند که تفاوتی بین گروه کنترل و گروه درمان وجود ندارد (۹). در مطالعه هانتر و فرامکین استفاده از ویتامین E موضعی با بروز کهرتماسی، درماتیت اگزمايي و درماتیت تماسی همراه بوده است (۱۰). بومان و اسپنسر نیز در مقاله خود چنین نتیجه گیری می کنند که ویتامین E نه تنها هیچ تأثیری روی بهبود زخم واسکارهای پرتروفیک ندارد بلکه ایجاد درماتیت می نماید، اگر چه ذکر می کنند که محدودیت بیماران بررسی شده، سوالات بی جواب بسیاری باقی گذاشته است. آنها در پایان پیشنهاد می کنند که غلظت های بالاتر ویتامین E موضعی مورد مطالعه قرار گیرد (۱۱).

در مطالعه حاضر سعی بر این است که علاوه بر در نظر داشتن میزان تأثیر ویتامین E موضعی بر کاهش اندازه، اریتم و قوام اسکار، اثر غلظت هایی که تاکنون در مطالعات قبلی بررسی نشده است، ارزیابی و این اثر با غلظت های پائین تر و پلاسبو مقایسه شود.

روش کار

در یک کار آزمایی بالینی دوسوکور شاهددار تصادفی، ۳۲ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه جراحی پلاستیک بیمارستان امام موسی کاظم (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که دارای کلویید یا اسکارهای پرتروفیک بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

بیمارانی وارد مطالعه شدند که طول اسکار آنها بیشتر از ۶ سانتیمتر بود تا بررسی مقایسه ای سه نمونه بر روی یک فرد امکان پذیر باشد. محدوده سنی برای ورود به مطالعه ۱۵ تا ۳۵ سال انتخاب شد که فراوانی اسکار های پرتروفیک در این محدوده سنی برابر است و میزان بهبودی زخم با درمان های مختلف در این

محدوده سنی تفاوت معنی داری ندارد. هم چنین نمونه‌ها بیمارانی بودند که از تشکیل اسکار در پوست آنها ۱۲ هفته گذشته باشد تا فرآیند آنابولیکی و کاتابولیکی زخم به تعادل رسیده باشد و مطمئن باشیم بهبودی خودبخود وجود ندارد. جهت شرکت در مطالعه از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. بیمارانی که در طول درمان پمادها را به طور صحیح و منظم مصرف نمی کردند از مطالعه خارج شدند.

سه نوع پماد به بیماران داده شد: اول کلدکرم^۱ که با شماره ۳ مشخص شد که امولسیون روغن در آب با محتویات موم زنبور عسل (۱۶ گرم)، پارافین مایع (۵۰ گرم)، بوراکس (۰/۸ گرم) و آب (۳۳/۲ گرم) در ۱۰۰ گرم بود. به این نمونه چیزی اضافه نگردید و به عنوان غلظت صفر یا پلاسبو در نظر گرفته شد.

نمونه دوم کلدکرم حاوی دی-آلفا توکوفرل^۲ ویتامین تزریقی بود که با غلظت ۳۰۰ واحد در میلی گرم توسط همکاران فارماکولوژیست تهیه گردید. این نمونه با شماره ۱ مشخص شد و به عنوان غلظت پائین ویتامین محسوب گردید. نمونه سوم کلدکرم حاوی دی آلفا توکوفرل ویتامین تزریقی بود که با غلظت ۶۰۰ واحد در میلی گرم توسط همکاران فارماکولوژیست تهیه شد. این نمونه با شماره ۲ مشخص شد و به عنوان غلظت بالای ویتامین محسوب گردید (این غلظت در مطالعات قبلی به صورت موضعی آزمایش نشده بود).

محصولات در ظرف‌های یکسان از لحاظ شکل و رنگ قرار داده شد و شماره هر نمونه به بدنه ظرف متصل گردید. بیماران به طور اتفاقی تصمیم

گرفتند که کدام محصول را روی کدام قسمت استفاده نمایند و توصیه گردید که هر بار هر نمونه را در جای مخصوص به خود استفاده نمایند. حداقل طولی که هر نمونه اشغال می نمود ۲ سانتیمتر در نظر گرفته شد. بیماران از تفاوت محصولات اطلاعی نداشتند و پزشک هم نمی دانست که آنان قصد دارند کدام نمونه را در کدام قسمت مصرف کنند.

از بیماران خواسته شد که محصولات را به ترتیبی که خود مشخص می کند روی قسمت‌های مورد نظر ۳ بار در روز به مدت ۴ هفته بمانند. جهت جمع‌آوری اطلاعات از چک لیستی استفاده شد که شامل دو قسمت جداگانه ثبت معاینه، (یکی مخصوص معاینه پزشک و دیگری مخصوص معاینه بیمار) بود. پزشک و بیماران به طور جداگانه ظاهر زخم را در هفته‌های ۱، ۴ و ۱۲ از لحاظ اندازه، قوام، اریتم و ایجاد عوارض جدید مثل خارش یا حساسیت بررسی و در چک لیست ثبت می کردند.

داده‌های پژوهش با استفاده از آزمون‌های آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر و کراسکال والیس مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی دار بودن آزمون‌ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در طی ۱۲ هفته هیچ یک از بیماران شکایتی از خارش نداشتند و نیز در هیچ یک از مناطق، درماتیت و نیز حالت ترک خوردگی در اسکار مشاهده نشد. بنابراین مصرف نمونه در هیچ یک از بیماران متوقف نگردید و هیچ کدام از مطالعه خارج نشدند. اندازه اسکارهای پرتروفیک: مقایسه میانگین و انحراف معیار کاهش اندازه اسکار برای سه نمونه در هفته‌های ۱، ۴ و ۱۲ نشان داد که در هفته اول تفاوت

¹ - cold cream.

² - d- α tocopheryl.

نمونه ۲ با دو نمونه دیگر معنی دار است و در هفته ۴ نمونه‌های ۱ و ۲ با نمونه ۳ اختلاف معنی دار دارند و در هفته ۳ هر سه نمونه اختلاف معنی داری را با هم نشان می‌دهند ($p < 0/001$) (جدول ۱).

ارایتم اسکارهایپرتروفیک: ارایتم اسکار از ۱+ تا ۴+ رتبه بندی شد به طوری که ۴+ قرمزی شدید و ۱+ هم‌رنگ پوست طبیعی در نظر گرفته شد. اختلاف ارایتم در هفته‌های ۱، ۴ و ۱۲ بین نمونه‌های دارویی (۲ و ۳) نمونه پلاسبو (۳) معنی دار است ($p < 0/001$) (جدول ۲).

قوام اسکارهایپرتروفیک: قوام اسکار از ۱+ تا ۳+ طبقه بندی شد به طوری که ۳+ اسکار بسیار سخت و ۱+ قوام نزدیک پوست طبیعی در نظر گرفته شد. در هفته‌های ۱ و ۴ اختلاف معنی داری در قوام اسکار بین گروه‌ها وجود ندارد و تنها در هفته ۱۲ تفاوت معنی داری بین گروه‌ها مشاهده می‌شود ($p < 0/001$) (جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه میانگین کاهش اندازه اسکار به تفکیک در سه نمونه دارویی (برحسب سانتیمتر)

نمونه	هفته ۱	هفته ۴	هفته ۱۲
۱ (۳۰۰ Iu/mg)	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۹۳۷۵ ± ۰/۲۴۵۹	۰/۹۳۷۵ ± ۰/۲۴۵۹
۲ (۶۰۰ Iu/mg)	۰/۵۹۳۸ ± ۰/۴۹۹۰	۰/۱۸۷۵ ± ۰/۹۹۸۰	۲/۱۲۵۰ ± ۱/۰۹۹۹
۳ (پلاسبو)	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰ ± ۰/۰

جدول ۲. مقایسه ارایتم اسکارهایپرتروفیک به تفکیک در سه نمونه دارویی

نمونه	ارایتم		هفته ۱		هفته ۴		هفته ۱۲	
	میزان	شدت	میزان	شدت	میزان	شدت	میزان	شدت
۱ (۳۰۰ Iu/mg)	%۹۳/۸	+۳	%۹۳/۸	+۳	%۹۳/۸	+۲	%۹۳/۸	+۲
	%۶/۲	+۴	%۶/۲	+۴	%۶/۲	+۴	%۶/۲	+۴
۲ (۶۰۰ Iu/mg)	%۹۳/۸	+۳	%۹۳/۸	+۲	%۵۹/۳	+۱	%۳۴/۳	+۲
	%۶/۲	+۴	%۶/۲	+۴	%۶/۴	+۴	%۶/۴	+۴
۳ (پلاسبو)	%۱۰۰	+۴	%۹۳/۷	+۳	%۹۳/۸	+۳	%۹۳/۸	+۳
			%۶/۳	+۴	%۶/۲	+۴	%۶/۲	+۴

جدول ۳. مقایسه قوام اسکارهایپرتروفیک به تفکیک در سه نمونه دارویی

نمونه	اسکار		هفته ۱		هفته ۴		هفته ۱۲	
	میزان	قوام	میزان	قوام	میزان	قوام	میزان	قوام
۱ (۳۰۰ Iu/mg)	%۱۰۰	+۳	%۹۳/۸	+۲	%۵۹/۴	+۱	%۳۴/۴	+۲
			%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳
۲ (۶۰۰ Iu/mg)	%۱۰۰	+۳	%۹۳/۸	+۲	%۵۹/۴	+۱	%۳۴/۴	+۲
			%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳
۳ (پلاسبو)	%۱۰۰	+۳	%۹۳/۸	+۲	%۹۳/۸	+۲	%۹۳/۸	+۲
			%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳	%۶/۳	+۳

بحث

در مطالعه حاضر کاهش اندازه اسکار در هفته‌های ۱، ۴ و ۱۲ در نمونه ۲ (با غلظت ۶۰۰ واحد در میلی گرم) تفاوت معنی‌داری با نمونه‌های دیگر دارد. در مورد قرمزی و قوام، نمونه‌های ۱ و ۲ نتایج تقریباً مشابهی داشته‌اند. این دو نمونه، در مورد قرمزی از هفته اول و در مورد قوام در هفته دوازدهم اختلاف معنی‌داری با پلاسبو پیدا می‌کنند.

تعداد کمی مطالعات کارآزمایی بالینی اثرات زیبایی شناختی ویتامین E بر بهبود زخم را در انسان مورد بررسی قرار داده‌اند.

در مطالعه بومان و اسپنسر برای بررسی تأثیر زیبایی شناختی ویتامین E روی اسکار زخم‌ها، از کپسول‌های دی-آلفا توکوفریل خوراکی استفاده شد. به این صورت که پمادی با غلظت ۳۲۰ واحد در میلی گرم با استفاده از Aquaphor تهیه و روی ۱۵ بیمار مورد آزمایش قرار گرفت. سایر شرایط این مطالعه شبیه به مطالعه حاضر بود. نتایج مطالعه مذکور به این شرح بود که ۲ بیمار تا هفته اول دچار حساسیت شده از مطالعه خارج شدند. ۵ نفر تا هفته چهارم دچار راش‌های اریتماتوزوس شدند. ۵۰ درصد بیماران تا هفته اول معتقد بودند که پلاسبو بهتر است و تا هفته ۱۲، ۷۰ درصد معتقد بودند که تفاوتی بین نمونه‌ها وجود ندارد. پزشکان نیز در معاینات خود در هفته دوازدهم معتقد بودند که در ۶۰ درصد بیماران تفاوتی بین نمونه‌ها وجود ندارد و در ۳۰ درصد پلاسبو بهتر بوده است (۱۱). در مطالعه دیگری جنکینز و همکاران تلاش نمودند تا ایجاد اسکار پس از جراحی زیبایی در زخم‌های سوختگی را با استفاده از ویتامین E موضعی کاهش دهند. آنها دریافتند که تفاوتی بین گروه درمانی با گروه

کنترل وجود ندارد. در حدود ۲۰ درصد بیماران نیز واکنش موضعی با ویتامین E مشاهده شد (۹).

در مطالعات قبلی شیوع بالایی از حساسیت‌ها گزارش شده است و این نگرانی مطرح می‌شود که استفاده موضعی از ویتامین E اگر همراه کپیرتاسی، درماتیت اگزمايي و اریتم باشد ممکن است بیشتر خطرناک باشد تا این که مفید واقع شود (۱۰). اما در مطالعه ما هیچ کدام از بیماران تا هفته ۱۲ واکنش حساسیتی نشان ندادند. ایجاد نشدن خارش، راش و درماتیت در بررسی حاضر احتمالاً به علت ساختن پماد از فرم تزریقی ویتامین E به جای شکل خوراکی آن بوده است.

نتیجه‌گیری

به طور کلی از مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که ویتامین E بر کاهش اندازه اسکار هاپیروتروفیک و کلویید، پس از ۴ هفته مصرف، مؤثر است و این اثر در غلظت‌های بالاتر سریع‌تر خواهد بود. تأثیری مشابه در خصوص کاهش قرمزی یا اریتم اسکار نیز وجود دارد ولی غلظت ویتامین E در سرعت آن اثر چندانی ندارد.

در مورد قوام، تا هفته ۱۲ تغییرات چشم‌گیری وجود ندارد. بنابراین شاید اگر ویتامین E به صورت کمکی در کنار روش‌های دیگر مصرف شود نتایج بهتری در این مورد به دست آید. از آنجایی که ویتامین E دیرتر از همه بر روی سختی اسکار اثر نموده است شاید بهتر باشد در اسکارهای با سختی زیاد اصلاً مصرف نشود.

5. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev* 2003; 8(4):359-377.
6. Tanaka H, Okada T, Konishi H, Tsuji T. The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1993;285:352-5.
7. Komarcevic A. [The modern approach to wound treatment]. *Med Preg* 2000; 53(7-8):363-368.
8. Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, Hamanaka H, Shimizu M. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol* 1999; 26(1):11-17.
9. Jenkins M, Alexander JW, MacMillian BC, et al. Failure of topical steroids and vitamin E to reduce postoperative care. *Rehabil* 1986;7:309-12.
10. Hunter D, Frumkin A. Adverse reactions to vitamin E and aloevera preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis* 1991;47: 193-6.
11. Baumann LS, Spencer J. The effect of topical vitamin E on the cosmetic appearance of scars. *Dermatol Surg* 1999;25: 311-15.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند از همکاری جناب آقای دکتر حیدرعلی داوری دانشیار دانشکده پزشکی، آقای دکتر علی امیدسالاری، آقای محمدتقی عبداللهی و کلیه کارکنان بیمارستان سوانح و سوختگی امام موسی کاظم اصفهان سپاس گذاری نمایند.

منابع

1. Galeano M, Torre V, Deodato B, Campo GM, Colonna M, Sturiale A, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001; 129(4):467-477.
2. Rimbach G, Minihane AM, Majewicz J, Fischer A, Pallauf J, Virgli F, et al. Regulation of cell signalling by vitamin E. *Proc Nutr Soc* 2002; 61(4):415-425.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, et al. *Dermatology in general medicine*. New York: MC Graw Hill; 1999.p.1704.
4. Musalmah M, Nizrana MY, Fairuz AH, NoorAini AH, Azian AL, Gapor MT, et al. Comparative effects of palm vitamin E and alpha-tocopherol on healing and wound tissue antioxidant enzyme levels in diabetic rats. *Lipids* 2005; 40(6):575-580.

The effect of different concentrations of topical vitamin E on cosmetic appearance of hypertrophic and keloid scars

Omrani-fard M³, Hedayat Yaghoobi R⁴, Yavari M²

Abstract

Introduction: There are a few clinical trials on human that show the effect of topical vitamin E on keloid and hypertrophic scars. In this investigation we try to study this effect and also show the effect of the concentrations which have not been considered yet in improving hypertrophic scar and keloid healing.

Materials and Methods: In a double-blind randomized clinical trial, 32 patients who had hypertrophic scar from 12 weeks ago were given three ointments including placebo and ointments containing injectable vitamin E (d- α tocopheryl) with different concentrations (300Iu/mg and 600Iu/mg). The scars size, erythema and hardness were evaluated by patients and physicians after 1, 4 and 12 weeks. Data was analyzed using ANOVA and Kruskal Wallis tests.

Results: After 12 weeks there were no signs or symptoms of dermatitis and rash. Comparison of the scar size after 1 week showed difference between the high concentrated ointment with the others and in the 12th week all of the ointments were different ($p < 0.001$). Evaluation of the scar erythema, in the 1th, 4th and 12th week showed significant difference between vitamin ointments and placebo ($p < 0.001$), also scar hardness in the 12th week was significantly different between groups ($p < 0.001$), but in the first and 4th week no difference was detected in hardness.

Conclusion: This study shows that topical vitamin E has good effects on keloid and hypertrophic scars. Their effect in decreasing size and erythema is more considerable than scar hardness.

Key word: Vitamin E, hypertrophic scar, erythema, keloid

³ -Associate professor of surgery , Isfahan University of medical sciences.

⁴ - General practitioner , Isfahan.