

اثر قطع عصب سیاتیک و فمورال بر پاسخ زخم دیابتی به روغن ماهی در موش صحرایی

مهدی شریعتی^۱، دکتر محمد خاکساری^۲، دادا... شاهی مریدی^۳

خلاصه:

سابقه و هدف: مشکلات پای دیابتی ناشی از آنژیوپاتی و نوروپاتی علت ۵۰٪ همه قطع عضوهای غیر جراحی بوده و باعث مشکلات اقتصادی قابل توجهی برای جامعه می‌شود. در مطالعات قبلی اثر التیام بخش روغن ماهی روی ترمیم زخم دیابتی تأیید شده است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر این روغن بر روند التیام زخم دیابتی در موش صحرایی با قطع عصب سیاتیک و فمورال است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی ۵ گروه ۱۰ تایی موش صحرایی نر بالغ انجام شد. یک گروه سالم، دو گروه دیابتی بدون قطع عصب و دو گروه دیابتی با قطع عصب، دیابت با تزریق ۵۰ mg/kg استرپتوزوسین (STZ) ایجاد شد. در هر ۵ گروه زخمی به اندازه ۳ سانتی‌متر مربع که عمق آن شامل اپیدرم و درم بود بر روی ساق پای راست ایجاد شد. در گروه‌های قطع عصب، قبل از القاء دیابت، ابتدا حیوان بیهوش شده و سپس در شرایط استریل اعصاب سیاتیک و فمورال قطع و حدود ۳ میلی‌متر از آن برداشته شد. بعد از ایجاد زخم روغن ماهی به صورت موضعی تا بهبودی کامل زخم مصرف شد. سطح زخم و درصد بهبودی آن، در روزهای صفر، سوم، ششم، نهم، دوازدهم، پانزدهم و هیجدهم بعد از ایجاد زخم اندازه‌گیری شد. هم چنین زمان لازم برای بهبودی کامل زخم نیز بررسی شد.

یافته‌ها: این پژوهش نشان داد که میانگین سطح زخم از روز ششم بعد از جراحی در گروه سالم کمتر از گروه دیابتی ($P < 0/05$) و گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/01$). هم چنین این مطالعه نشان داد که سطح زخم در گروه قطع عصب و گروه بدون قطع عصب در همه روزهای بعد از القاء زخم مشابه است. میانگین سطح زخم در گروه‌های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی از روز نهم به بعد کمتر از گروه دیابتی ($P < 0/01$) و گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/05$). در صد بهبودی زخم نیز در گروه سالم بیشتر از گروه‌های دیابتی ($P < 0/05$) و دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/001$). درمان با روغن ماهی درصد بهبودی را از روز نهم به بعد، هم در حیوان دیابتی ($P < 0/001$) و هم در حیوان دیابتی با قطع عصب ($P < 0/05$)، افزایش داده است. مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه‌های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی کمتر از گروه‌های دیابتی است ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر نشان داد که مصرف موضعی روغن ماهی، ترمیم زخم پا را در موش صحرایی دیابتی با قطع عصب تسریع می‌کند. که این اثر مشابه با اثر آن در موش صحرایی دیابتی با عصب سالم است.
واژه‌های کلیدی: پای دیابتی، روغن ماهی، قطع عصب، ترمیم زخم

۱- مربی و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان - گروه علوم تشریحی

۲- دانشیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان - گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی

۳- مربی و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

مقدمه

بیماری دیابت دارای عوارض مزمنی مانند گرفتاری عروق ته چشم، گرفتاری عروق کلیوی، گرفتاری اعصاب (نوروپاتی)، ضایعات پوستی، اختلالات گردش خون، زخم‌های دیابتی در پا (سندرم زخم پای دیابتی) و بهبود تأخیری و غیر طبیعی زخم می‌باشد [۱۱، ۱۳]. زخم پای دیابتی عامل بستری شدن بیماران دیابتی در بیمارستان برای چندین روز در هر سال است. این سندرم در نتیجه نارسایی عروق و گرفتاری اعصاب ایجاد می‌شود. اکسیژن رسانی بافتی مختل شده و افزایش طبیعی جریان خون که برای ترمیم و بهبود زخم به دنبال جراحی و عفونت لازم می‌باشد به علت بیماری عروقی رخ نمی‌دهد [۱۱، ۱۸].

نارسایی در ترمیم زخم در بیماران دیابتی ممکن است ناشی از علل و عوامل زیر باشد. التهاب مزمن در محل زخم [۲۴]، تغییرات ایجاد شده در عروق کوچک از قبیل تکثیر یاخته‌های اندوتلیال در شریانچه‌های کوچک و ضخیم شدن غشاء پایه مویرگ‌ها [۱۴]، مساعده بودن محیط زخم برای ابتلاء به عفونت [۲۴]، کاهش جریان خون و هیپوکسی ناشی از آن، کاهش گلوکز داخل یاخته‌ای [۲۷] و افزایش قند خون در موضع زخم دیابتی [۱۴]. بر اساس مطالعات اخیر روغن ماهی که حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ می‌باشد، دارای اثرات ضد التهابی، کاهش تولید LTB_4 و PGI_2 و TXA_2 ، افزایش تولید LTB_5 ، PGI_3 و TXA_3 ، کاهش تولید فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF)، کاهش ویسکوزیته خون، افزایش سیالیت غشای سلولی، افزایش قدرت تغییر شکل گلبولهای قرمز، مهار تجمع پلاکتی، افزایش مقدار آنزیم فعال کننده پلاسمینوژن، کاهش پاسخ عروقی به عوامل منقبض کننده عروق از قبیل کاتکل آمین‌ها و آنژیوتانسین نمرد II، افزایش عامل شل کننده عروقی

مشتق از اندوتلیوم (EDRF) است که نتیجه خالص اکثر اثرات فوق تغییر در توازن همدینامیکی به سمت حالت گشاد شدن عروق و افزایش خون رسانی به محل زخم است [۱۵، ۲۱، ۲۸]. با توجه به شیوع زخم پای دیابتی، علل طولانی شدن بهبود زخم در بیماران دیابتی و اثرات روغن ماهی که در فوق به بعضی از آنها اشاره شد، ما در مطالعات قبلی مصرف سیستمیک و موضعی روغن ماهی بر ترمیم و بهبودی زخم در موش صحرائی دیابتی را بررسی و گزارش نمودیم. بر اساس آن مطالعه مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه دیابتی تحت درمان با مصرف موضعی روغن ماهی ۱۶/۲ روز بود که کمتر از گروه دیابتی (۱۹/۱ روز) می‌باشد [۱۳]. از سوی دیگر نشان داده شد که درصد بهبودی زخم در گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی بیشتر از گروه دیابتی است [۲].

احتمالات متعددی برای سازوکار عمل روغن ماهی مطرح است. شاید روغن ماهی از طریق کاهش ویسکوزیته خون، کاهش پاسخ عروق خونی به عوامل منقبض کننده عروق، گشاد شدن عروق و افزایش خون رسانی و اکسیژن رسانی به محل زخم، موجب تسریع در التیام زخم شده است [۱۹، ۲۱، ۲۳]. احتمال دیگر برای تسریع بهبودی زخم توسط روغن ماهی رفع گرفتاری عصبی (نوروپاتی) و نتیجتاً افزایش سرعت هدایت عصبی در پوست می‌باشد [۱۱، ۱۲]. بدین لحاظ برای تعیین سازوکار بهبودی و بررسی نقش اعصاب بر روی اثرات ترمیمی ناشی از روغن ماهی، در پژوهش حاضر مصرف موضعی روغن ماهی روی زخم دیابتی در حیوان سالم و حیوان با قطع عصب سیاتیک و فمورال بررسی شد.

مواد و روش‌ها

حیوان‌ها. این مطالعه مداخله‌ای - تجربی روی ۵۰ سر موش صحرائی (fat) بالغ از جنس نر از نژاد

سیاتیک نیز قطع و حدود ۳ میلی متر آن برداشته شد [۴].

روش سنجش بهبودی زخم. برای ارزیابی اثرات ترمیمی روغن ماهی مصرفی در این مطالعه، اندازه گیری سریال سطح زخم از روز اول بعد از ایجاد زخم (روز صفر) شروع و هر سه روز یک مرتبه تکرار شد و تا بهبودی کامل زخم این عمل ادامه داشت. ایجاد زخم و اندازه گیری سطح آن در ساعات معین و توسط فرد مشخصی انجام شد. مساحت سطح زخم اندازه گیری شد، سپس با استفاده از فرمول زیر، میزان درصد زخم و درصد بهبودی زخم ارزیابی شد [۳].

$$100 \times \frac{\text{سطح زخم در روز X}}{\text{درصد زخم}}$$

سطح زخم در روز اول

درصد زخم - ۱۰۰ = درصد بهبودی

X: روزی است که مساحت زخم اندازه گیری

گردید.

گروه های آزمایشی. موش ها به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۱۰ سر حیوان وجود داشت، گروه ها عبارتند از:

گروه I: «گروه کنترل یا درمان نشده»، در حیوان های این گروه، با روشی که بیان شد، زخم ایجاد و بعد از بهوش آمدن تحت هیچ روش درمانی قرار نگرفتند و در روزهای مختلف بهبودی زخم در آنها اندازه گیری شد.

گروه II: «گروه دیابتی دارای زخم»، این گروه با گروه I مشابه هست، فقط با این تفاوت با روشی که بیان گردید دیابت در آنها ایجاد و یک ماه بعد از آن در آنها زخم ایجاد شد.

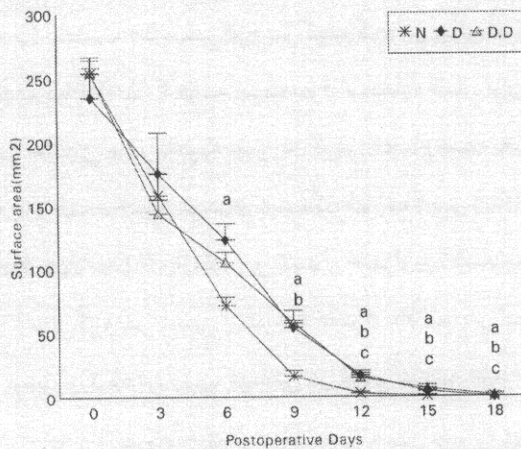
آلینوان ماری با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام گرفت. موش ها در حیوان خانه دانشکده پزشکی رفسنجان با درجه حرارت ۲۲-۲۰ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود.

روش ایجاد دیابت. جهت دیابتی کردن حیوان از استرپتوزوسین (STZ) (upjon، آمریکا) که با غلظت ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در بافر استات سدیم با PH ۴/۵ تهیه شده بود استفاده شد. تزریق زیر جلدی و در ناحیه بین دو گوش انجام شد، بعد از سه روز قند خون توسط دستگاه اتوآنالایزر (specific kone، فنلاند) اندازه گیری شد و حیوان با قند بالای ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر، به همراه علائم پر ادراری، پر نوشی و کاهش وزن، دیابتی در نظر گرفته شد [۲۶].

روش ایجاد زخم. ابتدا وزن حیوان ها تعیین شد و با استفاده از داروی بیهوشی کتامین (Tritav آلمان) تهیه شده بود به میزان ۹۰ mg/kg (i.p) بیهوش شدند. پس از القاء بیهوشی و تراشیدن موهای ناحیه خارجی ساق پای راست حیوان، یک زخم به اندازه ۳ سانتی متر مربع با استفاده از قیچی نوک تیز ایجاد کردیم، که عمق آن شامل اپیدرم و درم بود [۴].

روش ایجاد فلجی یا قطع عصب. بعد از القاء بیهوشی با داروی کتامین در شرایط استریل، جراحی در دو ناحیه اینگوئینال و گلوئینال پای راست صورت گرفت. برای قطع عصب فمورال، حدود یک سانتی متر پایین تر از وسط رباط اینگوئینال برشی به اندازه ۲ سانتی متر ایجاد کرده و سپس عصب فمورال بالاتر از محل انشعابش قطع و حدود ۳ میلی متر از آن برداشته شد. برای قطع عصب سیاتیک بر روی پوست ناحیه گلوئینال بین تروکانتر بزرگ و لگن برشی ایجاد کرده و پس از کنار زدن عضلات این ناحیه عصب

روزهای نهم، دوازدهم، سیزدهم، پانزدهم و هیجدهم سطح زخم در گروه سالم کمتر از گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/05$)، که بیشترین اختلاف سطح زخم در روز نهم بین گروه سالم ($16/2 \pm 3/8$) و گروه دیابتی با قطع عصب وجود دارد ($P < 0/01$). هم‌چنین سطح زخم در روز هیجدهم در گروه دیابتی کمتر از گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/01$).



نمودار ۱: مقایسه سطح زخم در گروه سالم (N)، گروه دیابتی (D) و گروه دیابتی با قطع عصب (D.D) در روزهای مختلف بعد از جراحی. a، اختلاف معنی‌دار گروه سالم و گروه دیابتی ($P < 0/01$). b، اختلاف معنی‌دار گروه سالم را با گروه‌های دیابتی با قطع عصب با $P < 0/01$ ؛ c، اختلاف معنی‌دار گروه سالم با گروه‌های دیابتی و دیابتی با قطع عصب با $P < 0/05$ را نشان می‌دهد.

نمودار ۲: بیانگر این است که سطح زخم در گروه‌های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی در روزهای نهم، دوازدهم و پانزدهم کمتر از گروه دیابتی (کنترل) است بیشترین اختلاف در سطح زخم در روز نهم وجود داشت به طوری که در این روز سطح زخم در گروه کنترل ($54/4 \pm 5/4$) و در گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی ($21/2 \pm 3/4$) و در گروه دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی ($29/8 \pm 4/8$) است. در بقیه

گروه‌های III: «گروه دیابتی دارای زخم تحت درمان با روغن ماهی»، حیوان‌های این گروه مشابه با گروه II بوده با این تفاوت که بعد از ایجاد زخم به طور روزانه و در ساعت معینی توسط فرد مشخصی تحت درمان موضعی با روغن ماهی (sigma، انگلستان) به روش پانسمان باز تا بهبودی کامل زخم قرار گرفتند گروه‌های IV: «گروه دیابتی، دارای زخم و با فلج عصبی»، حیوان‌های این گروه سه هفته قبل از ایجاد دیابت با روشی که بیان شد تحت عمل جراحی جهت ایجاد فلجی قرار گرفتند.

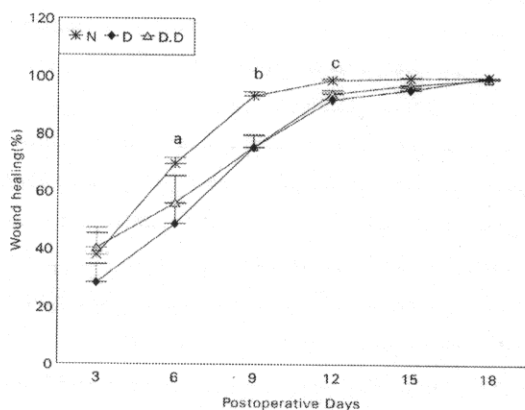
گروه‌های V: «گروه دیابتی دارای زخم، فلج عصبی و تحت درمان با روغن ماهی» حیوان‌های این گروه مشابه با گروه IV بوده با این تفاوت که بعد از ایجاد زخم به طور روزانه در ساعات معینی و توسط فرد مشخصی تحت درمان با روغن ماهی به روش پانسمان باز تا بهبودی کامل زخم قرار گرفتند.

روش آماری. داده‌های جمع آوری شده به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شد و گروه‌ها توسط آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن استفاده از آزمون Tukey و در برخی موارد آزمون unpaired t - test تجزیه و تحلیل شدند، اختلاف در نتایج با شرط $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نمودار ۱، نشان می‌دهد که سطح زخم در گروه سالم در روزهای ششم، نهم، دوازدهم، و سیزدهم کمتر از گروه کنترل (دیابتی) است ($P < 0/1$)، در حالی که در روزهای صفر و سوم این اختلاف معنی‌دار نیست. بیشترین اختلاف سطح در روز نهم بین گروه سالم ($16/2 \pm 3/8 \text{ mm}^2$) و گروه دیابتی ($54/4 \pm 5/3$) وجود دارد. از سوی دیگر، در

سیزدهم بیشتر از گروه کنترل (دیابتی) است ($P < 0/05$) در حالی که تا روز ششم این اختلاف معنی دار نیست. هم چنین درصد بهبودی زخم در گروه سالم در روز نهم بیشتر از درصد بهبودی زخم در گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/01$). به نحوی که در روز نهم درصد بهبودی زخم در گروه سالم $1/4 \pm 93/4$ درصد است در حالی که در گروه دیابتی با قطع عصب $2/4 \pm 70/7$ است. در هیچ یک از روزهای مطالعه، درصد بهبودی زخم در گروه های دیابتی و دیابتی با قطع عصب با یکدیگر اختلاف معنی دار نداشتند.

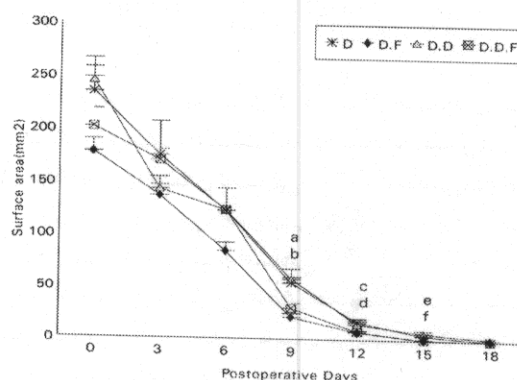


نمودار ۳: مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه سالم (N)، گروه دیابتی (D) و گروه دیابتی با قطع عصب (D.D) در روزهای مختلف بعد از جراحی. a، اختلاف معنی دار گروه سالم با گروه دیابتی با $P < 0/05$. b، اختلاف معنی دار گروه سالم با گروه های دیابتی و دیابتی با قطع عصب با $P < 0/01$. c، اختلاف معنی دار گروه سالم با گروه دیابتی را $P < 0/05$ را نشان می دهد.

نمودار ۴: نشان می دهد، که درصد بهبودی زخم در گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی در روزهای نهم ($P < 0/05$) و پانزدهم ($P < 0/001$) بیشتر از گروه دیابتی ($P < 0/001$) است. هم چنین درصد بهبودی زخم در این گروه در روز هیجدهم بیشتر از درصد بهبودی زخم در گروه دیابتی با قطع عصب است ($P < 0/05$). از سوی دیگر درصد بهبودی زخم در گروه دیابتی روز هیجدهم ($P < 0/001$) و بیشتر از گروه دیابتی با قطع عصب ($8/6 \pm 95$)

روزهای مطالعه بین گروه کنترل با دو گروه فوق اختلاف معنی دار وجود ندارد. از سوی دیگر سطح زخم در گروه دیابتی با قطع عصب در روزهای نهم، دوازدهم، پانزدهم و هیجدهم بیشتر از گروه های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و گروه های دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی است، هم چنین در روز هیجدهم بین این گروه و گروه کنترل اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$). بیشترین اختلاف سطح زخم در روز نهم بین گروه دیابتی با قطع عصب ($8/9 \pm 58$) وجود دارد.

و کمترین اختلاف سطح زخم در این گروه در روز هیجدهم ($4/1 \pm 34/0$) با دو گروه فوق وجود دارد.

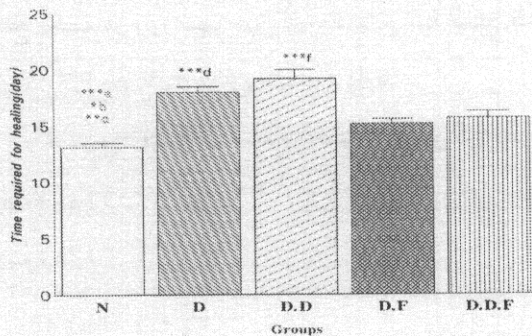


نمودار ۲: مقایسه سطح زخم در گروه های مختلف و در روزهای مختلف بعد از جراحی. D.D: گروه دیابتی، D.F: گروه دیابتی با قطع عصب، D.D.F: گروه دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی، a، اختلاف معنی دار بین D و D.F با $P < 0/01$ و D.D.F با $P < 0/05$ و b، اختلاف معنی دار D.D و D.F با $P < 0/05$ به ترتیب با گروه D را با $P < 0/01$ و D.D و D.F با $P < 0/05$ به ترتیب با گروه D را با $P < 0/05$ و $P < 0/05$ به ترتیب با گروه D-F با $P < 0/05$ و D.D.F با $P < 0/05$ را با D.D.F و D.F با $P < 0/001$ را نشان دهد.

نمودار ۳: معرف این است که درصد بهبودی زخم در گروه سالم در روزهای ششم، نهم، دوازدهم و

تحت درمان با روغن ماهی و گروه دیابتی نیز اختلاف معنی دار است ($P < 0/001$). از سوی دیگر هر دو گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در آنها کمتر از گروه دیابتی است ($P < 0/001$) ترتیب مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم برای گروه های مختلف به صورت زیر است.

$$N < D + F < D + D + F < D < D + D$$

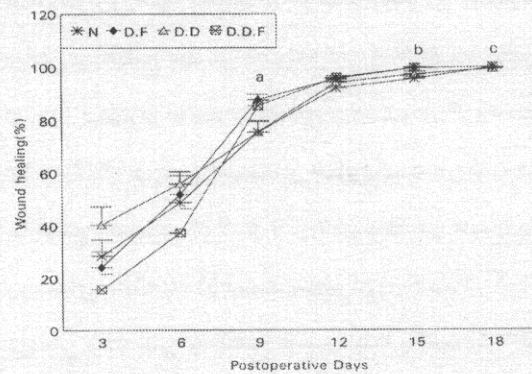


نمودار ۵: مقایسه مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه های مختلف. a، اختلاف معنی دار گروه سالم (N) با گروه های دیابتی (D) و دیابتی با قطع عصب (D.D)، b، اختلاف معنی دار N با گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی (D.F) و c، اختلاف معنی دار N با گروه دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی (D.D.F) را نشان می دهد. d، اختلاف معنی دار گروه دیابتی با گروه های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی را نشان می دهد. f، اختلاف معنی دار گروه دیابتی با قطع عصب را با گروه های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی را نشان می دهد. $P < 0/05$; $P < 0/01$; $P < 0/001$ و $P < 0/0001$

بحث

مطالعات گذشته تأیید نمودند، روغن ماهی که غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ می باشد، اگر به صورت موضعی [۳] یا به صورت خوراکی [۲] مصرف شود، درصد بهبودی زخم را در حیوان دیابتی افزایش و مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم را کاهش می دهد. از آنجا که یکی از احتمال های بیان شده برای این عمل مفید روغن ماهی، افزایش خون رسانی و

است ($P < 0/05$). علاوه بر این در روز هیجدهم اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی و دیابتی با قطع عصب وجود دارد ($P < 0/05$).



نمودار ۴: مقایسه درصد بهبودی زخم در گروه های مختلف و روزهای مختلف بعد از جراحی. D: گروه دیابتی، D.D: گروه دیابتی با قطع عصب، D.F: گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی، D.D.F: گروه دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی. a، اختلاف معنی دار گروه دیابتی با گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی با $P < 0/05$. b، اختلاف معنی دار گروه دیابتی با گروه های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی با $P < 0/001$. c، اختلاف معنی دار گروه دیابتی با قطع عصب را با گروه های دیابتی، دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی با $P < 0/05$ نشان می دهد.

نمودار ۵، مقایسه مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم را در گروه های مختلف نشان می دهد. این زمان برای گروه سالم و دیابتی به ترتیب $13/1 \pm 0/4$ و $18 \pm 0/5$ روز است و برای گروه های دیابتی با قطع عصب، دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و دیابتی با قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی، به ترتیب $19/2 \pm 0/8$ ، $15/2 \pm 0/4$ و $15/7 \pm 0/6$ روز است، که بین دو گروه سالم و گروه های دیابتی و دیابتی با قطع عصب ($P < 0/001$) و هم چنین گروه های دیابتی تحت درمان با روغن ماهی ($P < 0/05$) اختلاف معنی دار وجود دارد؛ علاوه بر این بین گروه های دیابتی

دنبال آن عملکرد و رشد التیامی زخم در موضع را ایجاد می‌کند [۲۶]؛ هم چنین مطالعه Lorenzetti نشان داد که در عضلات فاقد عصب به علت فقدان تون عروقی و کاهش مقاومت عروق آنها بعد از قطع عصب افزایش جریان خون، رخ داده و پیشبرد بهبودی زخم را موجب می‌شود [۷]، البته مطالعات دیگری نیز وجود دارد که با نتایج این مطالعه هماهنگ نیستند. که از جمله آن می‌توان به مطالعه Richards اشاره کرد که بیان نموده است که به دنبال قطع عصب کاهش در لنفوسیت T و ماکروفاژها بوجود آمده و این عوامل ممکن است عامل تأخیر بهبودی زخم در حالت قطع عصب باشند [۲۵]، Stelnicki گزارش نمود که تغییرات بارز در بهبود زخم بعد از قطع عصب مشاهده شده و ترمیم بافت و زخم بدون اسکار احتیاج به تحریک عصبی مرکزی دارد [۲۹]؛ هم چنین گزارش شده است که میانگین سرعت بهبودی در قریه‌های بدون عصب کمتر از قریه‌های کنترل است [۹،۲۲]؛ دلایل احتمالی تفاوت پژوهش‌های بالا با تحقیق حاضر تفاوت در نوع زخم ایجاد شده، دوره زمانی مورد بررسی و نوع حیوان مورد مطالعه می‌باشد. یافته دیگر این پژوهش حاکی از این است که درمان زخم‌های دیابتی با روغن ماهی باعث تسریع در بهبودی زخم می‌شود، به طوری که سطح زخم در گروه دیابتی (کنترل) بیشتر از گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی بود از سوی دیگر درصد بهبودی زخم در موش‌های با قطع عصب نیز همانند گروه دیابتی تحت درمان، تحت تأثیر روغن ماهی قرار می‌گیرد. هم چنین روغن ماهی در روز هیجدهم مطالعه درصد بهبودی را در حیوان دیابتی با قطع عصب تحت درمان در مقایسه با حیوان دیابتی با قطع عصب افزایش داده است، علاوه بر این مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه قطع عصب تحت درمان با روغن ماهی به میزان ۴/۴ روز در مقایسه با حیوان کنترل

اکسیژن رسانی به موضع زخم است [۲۸، ۲۱ و ۱۵]، شاید سیستم عصبی در این مورد نقش داشته باشد، بنابراین ما یک مدل دیابت تجربی در موش صحرایی همراه با قطع عصب سیاتیک و فمورال ایجاد کردیم، تا نقش سیستم عصبی را در روند التیامی روغن ماهی بر روی زخم با تعیین کنیم.

پژوهش حاضر بیانگر این است که در حیوان‌های دیابتی ترمیم زخم به تأخیر می‌افتد به طوری که هم مساحت زخم در حیوان‌های دیابتی بیشتر از حیوان‌های سالم بود و هم اینکه درصد بهبودی در آنها کمتر از حیوان‌های سالم بود و علاوه بر این مدت زمان لازم برای بهبودی زخم در حیوان‌های دیابتی بیشتر از حیوان‌های سالم است ($0/5 \pm 18$ روز در مقایسه با $0/4 \pm 13/1$ روز). نارسایی در ترمیم زخم و هم چنین کاهش درصد بهبودی زخم که در این مطالعه مشاهده شد، هماهنگ با نارسایی مشاهده شده در بهبودی زخم در حیوان‌های هیپرگلیسمیک [۵، ۱۷] و بیماران دیابتی است [۱۶، ۱۵، ۶] که در مطالعات قبلی گزارش شده است. تأخیر در بهبود زخم ممکن است به علت کاهش خون‌رسانی به موضع زخم در اثر تغییرات ایجاد شده در عروق کوچک باشد [۱۴]. علاوه بر این، این مطالعه نشان داد که درصد بهبودی زخم در گروه سالم بیشتر از گروه دیابتی با قطع عصب است و اینکه درصد بهبودی زخم در حیوان‌های دیابتی که در آنها اعصاب فمورال و سیاتیک قبل از دیابتی شدن قطع شده است دارای تفاوت با درصد بهبودی زخم در حیوان دیابتی (کنترل) نمی‌باشد، علاوه بر این، در هر دو گروه در روز سیزدهم (روز بهبودی کامل زخم در حیوان سالم) ترمیم کامل رخ نداده است؛ نتایج مشاهده شده در این بخش از مطالعه هماهنگ با مطالعه Roberston است که گزارش نموده است سمپاتوکتومی مزمن منجر به افزایش جریان خون و اکسیژن‌رسانی به موضع زخم شده و به

(بدون درمان) کاهش پیدا کرده است. در مقایسه بین زخم در گروه دیابتی تحت درمان با روغن ماهی و زخم در گروه قطع عصب تحت درمان با این روغن آشکار شد، که اثرات ترمیمی این روغن در هر دو گروه یکسان است.

نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعات قبلی راجع به اثر موضعی روغن ماهی بر روی زخم دیابتی ۳۱ و رژیم خوراکی روغن ماهی بر روی این زخم ۱۲۱ هماهنگ است

اما از آنجایی که یکی از سازوکارهای احتمالی برای این عمل روغن ماهی در حیوان دیابتی، از طریق رفع گرفتاری عصبی (نوروپاتی) و نتیجتاً افزایش سرعت هدایت عصبی در پوست می‌باشد [۱۱،۱۲] مطالعه حاضر نشان داد که اثر بخشی روغن ماهی بر روند التیام زخم دیابتی از طریق افزایش سرعت هدایت جریان عصبی نمی‌باشد، یعنی اینکه سیستم عصبی حسی و حرکتی دخیل در پیدایش این اثر نیستند، چون اعصاب قطع شده هم حسی بوده و هم حرکتی هستند و در غیاب این اعصاب اثر ترمیمی حذف نشد؛ بنابراین این احتمال مطرح می‌شود که شاید روغن ماهی اثرات ترمیمی خود را از طروق دیگر از قبیل کاهش در وزیسکوزیته خون، مهار تجمع پلاکتی، کاهش پاسخ عروق به عوامل منقبض کننده عروق و گشاد شدن عروق، نتیجتاً افزایش خون رسانی و اکسیژن رسانی به محل زخم [۱۹،۲۱،۲۳] و یا از طریق افزایش تولید PGT_3 و LTB_5 ، کاهش فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) و در نتیجه کاهش دوره التهابی زخم [۱۹،۲۰،۲۸]، تسریع در التیام زخم را موجب شده است. به عبارت دیگر سازوکار، اثر روغن ماهی بر روی بهبود زخم با سازوکار اثر پرازوسین یا سمپاتوکتومی شیمیایی مزمن با گوانیتدین [۱۸، ۹].

مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین [۱۰] و نیفدیپین [۲۶] که از طریق مهار کردن اعصاب تنگ کننده عروق و یا افزایش جریان خون عصبی و نتیجتاً افزایش سرعت هدایت عصبی اثرات التیامی خود را در حیوان اعمال می‌کنند، تفاوت دارد.

در مجموع، بررسی حاضر نشان داد که مصرف موضعی روغن ماهی، ترمیم زخم پا را در موش صحرایی دیابتی که عصب سیاتیک و فمورال آن قطع شده است، تسریع می‌کند که این اثر مشابه با اثر آن در موش صحرایی که دارای عصب است، می‌باشد. یعنی اینکه روغن ماهی به عنوان یک داروی مؤثر برای درمان زخم پای دیابتی در حالت قطع عصب نیز می‌باشد و احتمالاً همین اثر را در بیماران دیابتی با گرفتاری عصبی داراست. و می‌تواند در بهبودی زخم در این بیماران و هم چنین در سندرم پای دیابتی مؤثر باشد. البته قبل از مصرف در انسان انجام کار آزمایشی بالینی و هم چنین شناخت سایر سازوکارهای عمل روغن ماهی ضروری است.

تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی از سوی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تصویب و از حمایت مالی این دانشگاه برخوردار بوده است، بدین وسیله از مسئولان ذریبط قدردانی بعمل می‌آید. پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند هم چنین از زحمات دانشجویان پزشکی آقایان حسام‌الدین و کیلی و وحید آخوندی و خانمها فیروزه افتخاری و سحر عتیقی و نیز همکاران محترم مرکز کامپیوتر و واحد نگهداری حیوان‌های دانشکده پزشکی رفسنجان قدردانی و تشکر به عمل آورند

منابع

- [1] جراحی، م: بررسی اثر رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب مگا-3 بر سرعت هدایت عصب در موش بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به دیابت قندی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان، ۱۳۷۸. جلد ۱ شماره ۱، صفحات ۷-۱.
- [2] خاکساری، م: اثر رژیم غذایی حاوی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موش صحرایی دیابتی. مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، ۱۳۷۸، شماره ۲، صفحات ۱۹۱-۱۸۱.
- [3] سجادی، م: اثر موضعی روغن ماهی بر ترمیم زخم در موشهای صحرایی دیابتی. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ۱۳۷۸، شماره ۳، صفحات ۳۹-۳۱.
- [4] شریعتی، م: بررسی اثر قطع عصب روی پاسخ زخم سوختگی به پماد فاندرومول در موش صحرایی. مجله علمی کومش، سال ۱۳۷۹، جلد ۲، شماره ۲، صفحات ۱۵-۵.
- [5] محمدی باغملایی، م: ترکیب اسیدهای چرب ماهی‌های پر مصرف خلیج فارس و دریای خزر، فصلنامه طب جنوب، سال ۱۳۷۶، شماره ۱، صفحات ۱۵-۳.
- [6] Apelqvist J and Larson J. Medical risk factors in diabetic patients with foot ulcers and sever vascular and their outcome. *J Diabetes Complications* 1992; 6(3): 167-174.
- [7] Araki K. Epithelial wound healing in the denervation cornea. *Curr Eye Res.* 1994; 13(3): 203-211.
- [8] Cameron NE, Cotter MA and Ferguson K. Effect of chronic α -adrenergic receptorblockade on peripheral nerve conduction, hypoxic resistance, polyols, Na-K Atpase activity and vascular supply in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1991; 40 (12): 1652-1658.
- [9] Cameron NE, cotter MA and low PA. Nerve blood flow in early and experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol.* 1991; 261(1pt1): E1-E8.
- [10] Cameron NE, cotter MA and Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin- diabetic rats. *Diabetologica* 1992; 35(1): 12-18.
- [11] Foster DW, Diabetes mellitus. in: D.W. Foster J.D. Wilson, Harrison's principles of internal medicin. MacCgraw Hill CO., New York, 13th ed, vol 14, 1998 ;pp: 2060-2081.
- [12] Gerbi A and Maixent JM. Alteration of Na, K -ATPase isoenzymes in the rat diabetic neuropathy: Protective effect of dietary supplementation with n - 3 fatty acids. *J Neurochem.* 1998; 71(2): 732 - 40.
- [13] Gleckman R and Mory J. Diabetes - related foot infection. *J Contemporary Internal Medicin* 1994; 6: 57-62.
- [14] Goodson WH and Hunt TK. Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. *J Surg Res.* 1977; 22(3): 221- 227.
- [15] Goodson WH and Hunt TK. Wound healing and the diabetic patient. *J Surg Gyn Obstet.* 1979; 149(4): 600-668.
- [16] Groteadorst GR and Martin G. Stimulation of granulation tissue formation by platelet derived growth factor in normal and diabetes rats. *J Clin Invest.* 1985; 76(6): 2323-9.
- [17] Hajizadeh S and Khoshbaten A. Low voltage electrical stimulation and wound healing in rabbits Effect of altering frequency. *MJIRL.* 1996; 10 223-228.
- [18] Hennessey PJ and Ford EG. Wound collagen activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J Pediat Surg.* 1990; 25(1): 75-78.
- [19] Jensen T. Health effect of ω -3 Polyunsaturated fatty acid in seafoods. *J Word Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 417-424.
- [20] Kleemann R and Scott FW. Impact of dietary fat on Th1/Th2 cytokine gene expression in the pancreas and gut of diabetes prone BB rats. *J Autoimmun.* 1998; 11(1): 97- 103.
- [21] Malasanos TH and Stapoole PW. Biological effects of ω -3 fatty acid in diabetes mellitus. *J Diabetes Care* 1991; 14(12): 1160-1179.
- [22] Marfurt CF. Immunohistochemical localization of tyrosine hydrolylase in corneal nerves. *J Comp Neurol.* 1993; 33(4): 517-31.
- [23] Pajkumar L. Increased degradation of dermal collagen in diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology* 1991; 29: 1081-1083.
- [24] Potemkin V, Endocrinology. Mir Publisher Moscow, 1989; PP: 221- 234.
- [25] Richards AM. cellular changes in denervated tissue during wound healing in a rat model. *Br J Dermatol.* 1999; 140(6): 1093-9.
- [26] Robertson S. The effect of the calcium antagonis nifedipine on peripheral nerve function in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologica* 1992; 35(12): 1113-1117.

- [27] Roger H, Diabetes mellitus, In. JD, Wilson, DW Foster. Willams textbook of endocrinology, WB Saunders CO. London, 8th ed 1992; pp: 1255-1333.
- [28] Simopoulos AP and Kiferr L. Effect of dietary fish oil on leukocyte leukotriene and PAF generation and on neutrophil chemotaxis health effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid in seafoods. *J World Rev Nutr Diet.* 1991; 66: 391-400.
- [29] Stelnicki E J: Nerve dependency in scarless fetal wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105(1): 140-7.