



Evaluation of the relationship between serum levels of insulin, cortisol and growth hormones with wound healing in normal and diabetic rats

Zahra Abbasi Zadeh¹, Mahnaz Kesmati^{1*}, Hamid Galehdari², Anahita Rezaei³, Seyed Mansor Seyednezhad¹,
Mozhgan Torabi¹

1. Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

2. Dept. of Genetic, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

3. Dept. of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Received: 6 Feb 2014

Accepted: 10 Apr 2014

Abstract

Introduction: Several factors such as diseases, medications and humoral agents can delay or speed up wound healing process. Because of the limited information about the hormonal changes during wound healing, in this study the relationship between serum levels of growth hormone, insulin and cortisol with wound healing in normal and diabetic rats was evaluated.

Methods: Male Wistar rats (weighing 250 ± 20 g) were divided into three groups: control, normal (non-diabetic) and diabetic (induced by streptozotocin). The wound size made on the back of normal and diabetic rats was measured at days 0, 7, 14 and 21, and the serum levels of growth hormone, insulin and cortisol were measured.

Results: The speed of wound healing in normal rats was higher than diabetic rats. Serum insulin concentrations were less in the diabetic rats in comparison with the normal and control groups ($p < 0.001$), and showed correlation with wound healing process in diabetic rats ($p < 0.01$). Serum cortisol concentrations decreased in normal and diabetic groups during wound healing ($p < 0.001$) but did not show significant correlation with this process. Serum growth hormone levels did not significantly change in any of the groups, and did not show significant correlation with wound healing process, too.

Conclusion: Reduction of serum insulin level is probably responsible for delayed wound healing in diabetes, and intrinsic mechanisms facilitate wound healing in normal and diabetic conditions by reducing the release of cortisol.

Key words: Diabetes, Insulin, Growth hormone, Cortisol, Wound healing

* Corresponding author e-mail: m.kesmati@scu.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

ارزیابی ارتباط غلظت سرمی هورمون های انسولین ، کورتیزول و رشد با روند بهبودی زخم در موش های صحرایی نر سالم و دیابتی

زهرا عباسی زاده^۱، مهناز کسمتی^{۱*}، حمید گله داری^۲، آناهیتا رضایی^۳، سید منصور سیدنژاد^۱، مزگان ترابی^۱
۱. بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز
۲. بخش ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز
۳. بخش پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز

پذیرش: ۲۱ فروردین ۹۳

دریافت: ۱۷ بهمن ۹۲

چکیده

مقدمه: عوامل متعددی مانند بیماری ها، داروها و عوامل هومورال می توانند بهبودی زخم را به تاخیر انداخته و یا تسریع نمایند. با توجه به اطلاعات محدود در زمینه چگونگی تغییر هورمون ها طی روند بهبودی زخم، در این مطالعه ارتباط سطح هورمون رشد، انسولین و کورتیزول با میزان بهبودی زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی ارزیابی شده است.

روش ها: موش های صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن 20 ± 250 گرم) به ۳ گروه: کنترل، سالم (غیر دیابتی) و دیابتی (القاء شده توسط استرپتوزوتوسین) تقسیم شدند. اندازه زخم ایجاد شده در پشت موش های صحرایی در گروه های سالم و دیابتی در روزهای ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ اندازه گیری و سطوح هورمون های رشد، انسولین و کورتیزول سرم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: سرعت بهبودی زخم در گروه سالم نسبت به دیابتی بیشتر بود. انسولین در سرم موش های صحرایی دیابتی نسبت به سالم و کنترل کاهش یافته ($p < 0.001$) و با روند بهبودی زخم در رت های دیابتی همبستگی نشان داد ($p < 0.001$). کورتیزول در گروه های سالم و دیابتی طی بهبودی زخم کاهش یافت ($p < 0.001$) اما همبستگی معنی داری با این فرآیند نشان نداد. هورمون رشد در هیچ یک از گروه ها تغییر قابل ملاحظه ای نداشت و نیز همبستگی قابل ملاحظه ای نشان نداد.

نتیجه گیری: کاهش غلظت سرمی هورمون انسولین احتمالاً مسئول تاخیر روند بهبودی زخم در دیابتی ها بوده و مکانیسم های درونی با کاهش رهایش کورتیزول فرآیند ترمیم زخم را در شرایط سلامت و دیابت تسهیل می نمایند.

واژه های کلیدی: دیابت، انسولین، هورمون رشد، کورتیزول، ترمیم زخم

مقدمه

چالش تحت بررسی می باشد [۳، ۲۸]. ترمیم زخم یک پاسخ اساسی به آسیب بافتی است که به وسیله فرآیند بازسازی بافت هم بند اتفاق می افتد و عوامل متعددی از جمله برخی هورمون ها، انواع داروهای گیاهی و صنایع و بیماری های مختلف می توانند در تسریع یا تاخیر این فرآیند نقش داشته باشند [۲، ۳]. اکنون روشن شده است که میزان سطح هورمون های جنسی از جمله استروژن ها و آندروژن ها در روند بهبودی زخم موثر هستند بطوری که مصرف استروژن

زخم های مزمن به عنوان یک مشکل اساسی در بسیاری از بیماران مراجعه کننده به متخصصین پوست و جراحان پلاستیک محسوب می گردند و درمان آن ها به عنوان یک

m.kesmati@scu.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

با توجه به مطالب فوق هدف از پژوهش حاضر بررسی چگونگی تغییر سطح هورمون های کورتیزول، انسولین و هورمون رشد سرم در طی بهبودی زخم و یافتن نوع ارتباط آنها با میزان بهبودی در رت های نر سالم و دیابتی می باشد.

مواد و روش ها

در این تحقیق موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی 250 ± 20 گرم از مرکز تکثیر حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شدند. جهت القاء دیابت در گروه های دیابتی از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز 50 میلی گرم / کیلوگرم به صورت درون صفاقی استفاده گردید. یک هفته پس از تزریق STZ قند خون گروه های دیابتی با استفاده از گلوکومتر (ساخت شرکت بیومدیکال ایتالیا) و از ورید دمی اندازه گیری شد. حیواناتی که قند خون آن ها بالای 250 میلی گرم در دسی لیتر بود و علائم دیابتی شدن از جمله پرنوشی، کاهش وزن شدید، پرادراری و بی حالی را داشتند دیابتی در نظر گرفته شدند. خون گیری برای تمام موش های صحرایی مشابه و در یک ساعت مشخص از روز بوده است ضمن اینکه از شب قبل از خون گیری (12 ساعت قبل) حیوانات در حالت ناشتا قرار داشتند [4].

به منظور ایجاد زخم موش های صحرایی با داروی کتامین و زایلازین بیهوش شدند و پس از تراشیدن موهای ناحیه پشت و ضد عفونی کردن آن، با استفاده از مارکرو شابلون دایره ای به قطر 2 سانتی متر بر پشت حیوان ترسیم شد و سپس با استفاده از تیغ شماره 11 اسکالپل پوست آن ناحیه به طور کامل برداشته شد به طوری که زخم شامل اپیدرم و درم بود. حیوانات قبل و بعد از جراحی در قفس های انفرادی با سیکل تاریکی / روشنایی 12 ساعته و در دمای 23 ± 2 درجه سانتی گراد بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند [8].

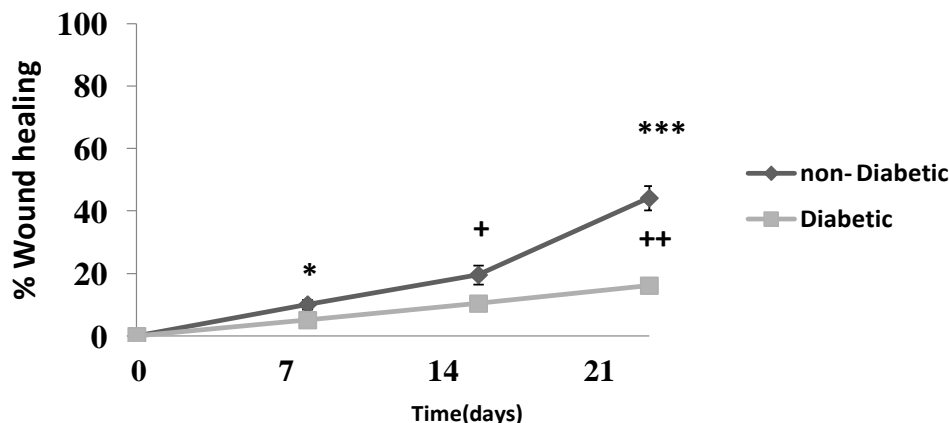
در این پژوهش حیوانات به 3 گروه، کنترل (Control)، سالم (non-Diabetic) و دیابتی (Diabetic) تقسیم شدند. گروه کنترل موش های صحرایی بودند که در آن ها هیچ گونه زخمی ایجاد نشده بود و تنها جهت سنجش سطح هورمون های رشد، انسولین، کورتیزول مورد استفاده قرار

اگر وزن و برداشت بیضه باعث تسریع روند بهبودی زخم می شود [6، 8-10].

انسولین از جمله هورمون هایی است که مشخص شده است کاربرد موضعی آن می تواند در بیماران سبب تسریع روند ترمیم زخم های مزمن گردد [1]. انسولین برای درمان سوختگی در انسان، موش های صحرایی و خرگوش ها به خوبی استفاده می گردد و نشان داده شده است که در محیط کشت می تواند مانند هورمون رشد سبب رشد فیبروبلاست ها گردد [14، 16]. کورتیزول نیز از جمله هورمون هایی است که می تواند در پاسخ به استرس آزاد شود و از جمله فاکتورهای موثر در پاسخ های التهابی است. برخی مطالعات نشان داده اند که آزاد سازی این هورمون می تواند روند بهبود زخم را به تاخیر اندازد و با افزایش سطح این هورمون در بیماران سرعت بهبود زخم در آنها کاهش می یابد [5، 22]. مطالعات دیگر نشان داده اند عواملی که سبب آزاد سازی هورمون رشد در بدن می شوند می توانند روند بهبود زخم را تسریع کنند. رهاسازی هورمون آزاد کننده هورمون رشد از هیپوتالاموس می تواند سبب بهبود زخم و افزایش رگ زایی در موش های صحرایی گردد [7].

با این حال علی رغم پژوهش های قبلی هنوز چندان مشخص نیست که سطح اندوژن هریک از هورمون های ذکر شده در دوران بهبودی زخم چگونه تغییر می کند و چه ارتباط مشخصی با میزان بهبودی زخم های مزمن دارد.

علاوه بر هورمون ها، بیماری هایی مانند دیابت، نیز می توانند بر روند ترمیم زخم های پوستی موثر باشند [8-10، 13]. بیماری دیابت یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک غدد درون ریز می باشد و یکی از عواقب این بیماری، تاخیر در ترمیم زخم است. بیماران دیابتی با مشکلاتی چون زخم های مزمن، عفونت های طولانی مدت و گاهی مواقع حتی قطع عضو مواجه می باشند [13]. همانگونه که مشخص شده است سطح برخی از هورمون ها از جمله هورمون انسولین در بیماری دیابت دچار تغییراتی می شود [11]. از سوی دیگر برخی پژوهش ها نشان داده اند که کاربرد موضعی انسولین می تواند روند ترمیم زخم را در دیابتی ها تسریع بخشد [12]، اما ارتباط مشخصی بین سطح انسولین اندوژن و ترمیم زخم در بیماران دیابتی نشان داده نشده است.



شکل ۱- بررسی ماکروسکوپیک بهبودی زخم در طی روز ۰، ۷، ۱۴، ۲۱ پس از ایجاد زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی. $p < 0.001$ *** در مقایسه با روز ۱۴ بین موش های صحرایی non-Diabetic، $p < 0.05$ + و $p < 0.01$ ++ بین گروه Diabetic و non-Diabetic در روز ۱۴ و ۲۱. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه شده اند. تعداد موش های صحرایی در هر گروه ۱۰ سر بوده است.

گرفتند.

تعداد رت ها در هر گروه ۱۰ سر بوده است.

داده های بدست آمده از اندازه گیری سطح زخم ها و سطوح سرمی هورمون های رشد، انسولین، کورتیزول توسط نرم افزار 3 Instate مورد آنالیز قرار گرفت. میزان همبستگی بین درصد بهبودی زخم و سطح سرمی هریک از هورمون های فوق توسط آزمون Regression ارزیابی گردید. برای مقایسه بین گروه های چند تایی از آزمون Post hock New man keuls و برای مقایسه بین گروه های دوتایی از آزمون t-test استفاده گردید. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean± SEM) بوده و با در نظر گرفتن سطح معنی داری $p < 0.05$ گزارش شدند.

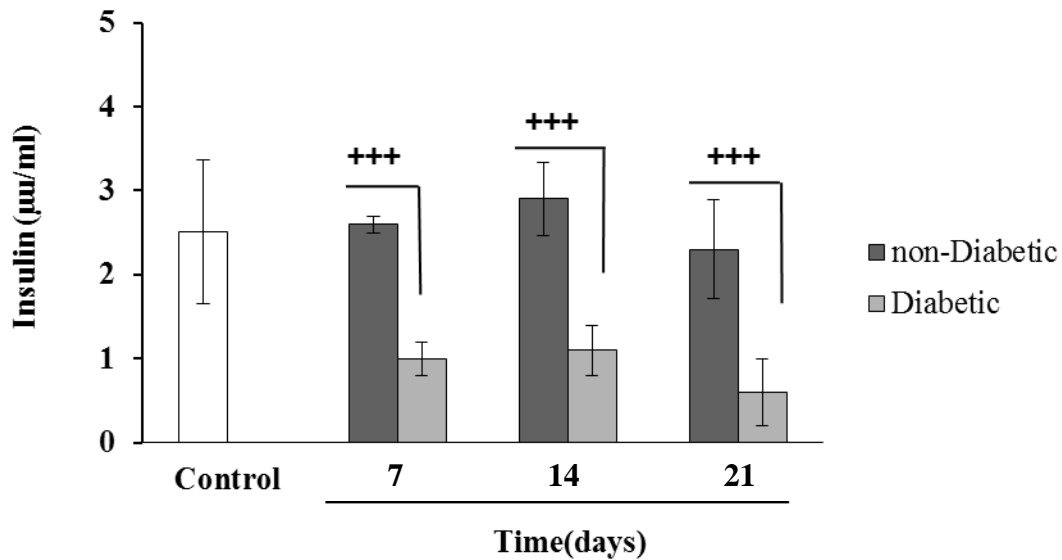
گروه سالم و دیابتی شامل موش های صحرایی بودند که در آن ها زخم ایجاد شده بود. جهت بررسی ماکروسکوپیک روند بهبودی زخم، سطح زخم در روز ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ اندازه گیری شد. بدین صورت که پس از بیهوشی ضعیف حیوان با استفاده از دوربین دیجیتال که در فاصله معینی از زخم قرار داده شده بود از زخم عکسبرداری شد. شرایط عکس برداری برای همه موش های صحرایی یکسان بود. سپس برای اندازه گیری سطح زخم تصویر گرفته شده وارد نرم افزار Scion image شد و سپس اعداد بدست آمده از سطح زخم در فرمول درصد بهبودی قرار داده شدند. این فرمول به شرح زیر بود. [۸-۱۰]

یافته ها

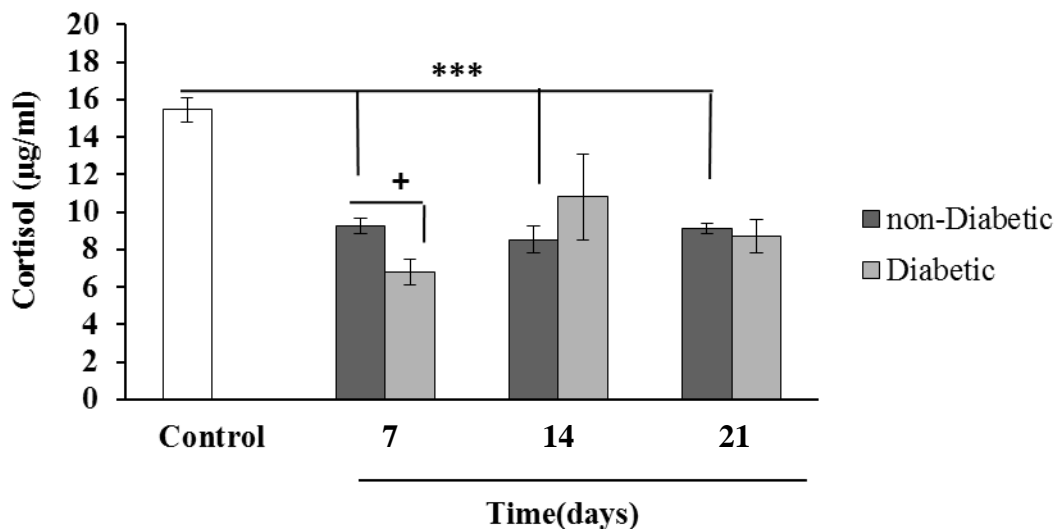
بررسی ماکروسکوپیک بهبودی زخم در طی روز اول (صفر)، یک، دو و سه هفته (۷، ۱۴ و ۲۱ روز) پس از ایجاد زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی.

شکل شماره ۱ روند بهبودی زخم را در دو گروه سالم و دیابتی نشان می دهد. آنالیز آماری حاکی از آن است که روند بهبودی زخم در موش های صحرایی سالم به مراتب بهتر از موش های صحرایی دیابتی بوده است، بطوری که اختلاف معنی داری بین روزهای ۱۴ ($p < 0.05$) و ۲۱ ($p < 0.01$) در دو گروه وجود دارد. ضمن آنکه در گروه سالم بهبودی زخم از

سپس تمامی حیوانات جهت اندازه گیری سطح سرمی هورمون های رشد، انسولین و کورتیزول مورد خون گیری از قلب قرار گرفتند. پس از خون گیری، خون تام به مدت ۵ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ دور ۳۰۰۰ قرار گرفت و سرم از خون جدا گردید. سطح هورمون رشد (توسط کیت-EIA-17K112، ساخت شرکت Mono Bind- آمریکا)، هورمون انسولین (توسط کیت EIA-24K2A3، ساخت شرکت Mono Bind- آمریکا) و هورمون کورتیزول (توسط کیت EIA-36K3A3، ساخت شرکت Mono Bind- آمریکا) در سرم اندازه گیری شد. کلیه آزمایشات بر اساس مصوبه کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز انجام گرفت.



شکل ۲- بررسی سطوح سرمی انسولین در طی روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی. $p < 0.001$ +++ معنی داری بین گروه Diabetic و non-Diabetic در همان روز. داده ها به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده اند. تعداد موش های صحرایی در هر گروه ۱۰ سر بوده است.

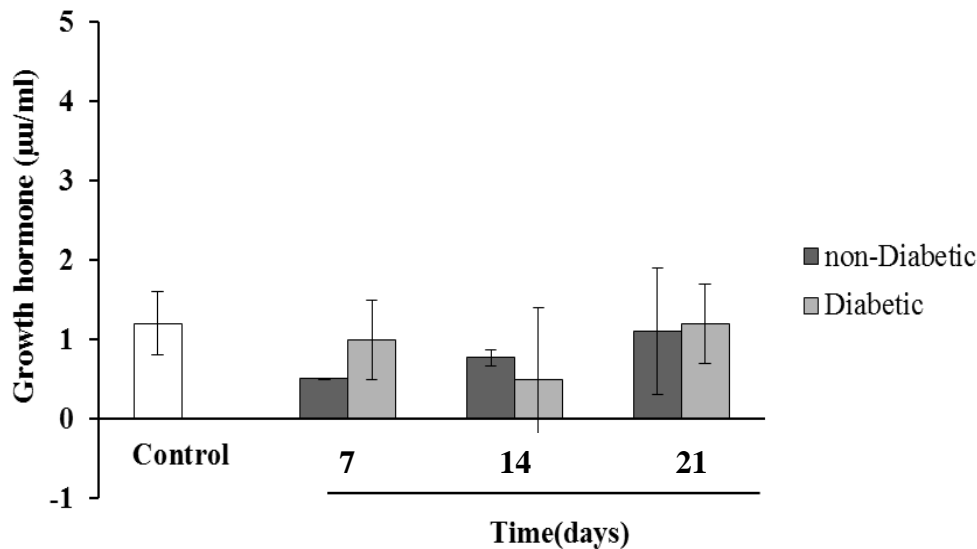


شکل ۳- بررسی سطوح سرمی کورتیزول در طی روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی. $p < 0.001$ *** معنی داری بین گروه Control و non-Diabetic در تمامی روزها، $p < 0.05$ + معنی داری بین گروه Diabetic و non-Diabetic در همان روز. داده ها به صورت $Mean \pm SEM$ ارائه شده اند. تعداد موش های صحرایی در هر گروه ۱۰ سر بوده است.

موش های صحرایی سالم و دیابتی در مقایسه با کنترل. شکل شماره ۲ تغییرات سطح سرمی هورمون انسولین را طی روند بهبودی زخم در دو گروه سالم و دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد. آنالیز آماری نشانگر عدم تفاوت بین موش های صحرایی گروه کنترل و سالم در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم در سطح سرمی هورمون انسولین است، در حالی که سطح انسولین در موش های صحرایی دیابتی در تمامی روزهای پس از ایجاد زخم کاهش پایداری نسبت به موش های صحرایی کنترل و غیر دیابتی نشان

هفته دوم به بعد با سرعت بیشتری صورت گرفته است بطوریکه در روزهای ۷ و ۱۴ ($p < 0.05$) و روزهای ۱۴ و ۲۱ ($p < 0.001$) تفاوت معنی دار در درصد بهبودی زخم در این گروه وجود دارد. تفاوتی بین موش های صحرایی گروه سالم و دیابتی در روز ۷ در درصد بهبودی زخم وجود ندارد همچنین تفاوتی در درصد بهبودی زخم در تمامی روزها در موش های صحرایی دیابتی وجود ندارد.

بررسی سطوح سرمی هورمون انسولین پس از گذشت یک، دو و سه هفته (۷، ۱۴ و ۲۱ روز) از ایجاد زخم در



شکل ۴- بررسی سطوح سرمی هورمون رشد در طی روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از ایجاد زخم در موش های صحرائی سالم و دیابتی. تفاوت معنی داری بین گروه ها وجود ندارد. داده ها به صورت Mean±SEM ارائه شده اند. تعداد موش های صحرائی در هر گروه ۱۰ سر بوده است.

موش های صحرائی سالم و دیابتی در مقایسه با کنترل. شکل شماره ۴ تغییرات سطح سرمی هورمون رشد را طی روند بهبودی زخم در دو گروه سالم و دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد. آنالیز آماری نشان داد که تفاوت قابل ملاحظه ای در سطح سرمی هورمون رشد در موش های صحرائی سالم و دیابتی با گروه کنترل در طی روند بهبودی زخم وجود ندارد و همچنین همبستگی معنی داری بین درصد بهبودی زخم و سطح سرمی هورمون رشد در رت-های سالم $R=40\%$ و دیابتی $R=29/9\%$ مشاهده نمی شود.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که سرعت بهبود زخم در موش های صحرائی سالم نسبت به موش های صحرائی دیابتی بیشتر است (شکل شماره ۱). در این رابطه شواهد زیادی وجود دارد که مشخص می کند از عواقب بیماری دیابت تاخیر در ترمیم زخم است و بیماران دیابتی معمولاً با مشکلاتی چون زخم های مزمن، عفونت های طولانی مدت مواجه می باشند [۸-۱۰، ۱۳]. همچنین در مطالعه حاضر نشان داده شد که سطح سرمی هورمون انسولین طی روند بهبودی زخم در افراد سالم تغییر نمی یابد (شکل شماره ۲) و این هورمون به تنهایی همبستگی معنی داری با روند بهبودی

می دهد ($p<0/01$). آنالیز آماری داده ها همچنین نشان داد که همبستگی بین درصد بهبودی زخم و تغییرات سطح انسولین در گروه سالم $R=23\%$ معنی دار نبوده اما با گروه دیابتی $R=73\%$ معنی دار است ($p<0/01$). این نتیجه نشان می دهد کاهش انسولین در به تاخیر انداختن بهبودی زخم موثر می باشد.

بررسی سطوح سرمی هورمون کورتیزول پس از گذشت یک، دو و سه هفته (۷، ۱۴ و ۲۱ روز) از ایجاد زخم در موش های صحرائی سالم و دیابتی در مقایسه با کنترل.

شکل شماره ۳ تغییرات سطح سرمی هورمون کورتیزول را طی روند بهبودی زخم در دو گروه سالم غیر دیابتی و دیابتی در مقایسه با گروه کنترل نشان می دهد. آنالیز آماری حاکی از آنست که در موش های صحرائی سالم کاهش پایداری در میزان هورمون کورتیزول نسبت به کنترل در تمامی روزها وجود دارد ($p<0/01$) و این کاهش بطور مشابه در موش های صحرائی دیابتی نیز مشاهده می گردد. ضمن آنکه در روز ۷ پس از ایجاد زخم، سطح هورمون کورتیزول در موش های صحرائی دیابتی نسبت به موش های صحرائی غیر دیابتی کاهش معنی داری نشان می دهد ($p<0/05$). آنالیز آماری همبستگی معنی داری بین سطح کورتیزول با روند بهبودی زخم در گروه سالم ($R=47\%$) و دیابتی ($R=37\%$) نشان نداد.

۴- بررسی سطوح سرمی هورمون رشد پس از گذشت یک، دو و سه هفته (۷، ۱۴ و ۲۱ روز) از ایجاد زخم در

موش های صحرایی دیابتی نسبت به موش های صحرایی غیر دیابتی در هفته اول بیشتر نمود داشته است (شکل شماره ۳). از سوی دیگر نتایج ما نشان دادند بین بهبودی زخم و سطح کورتیزول در هر دو گروه سالم و دیابتی همبستگی معنی داری وجود ندارد.

اگر چه هدف این مطالعه یافتن مکانیسم های دخیل در تغییر سطح هورمون ها از جمله کورتیزول در طی بهبودی زخم نبوده است اما کاهش این هورمون در طی این فرآیند نکته بسیار مثبتی است، زیرا پژوهش های زیادی نشان داده اند که گلوکورتیکوئیدها سبب مهار روند ترمیم زخم در انسان و حیوانات می گردند [۵، ۲۵]. در مطالعه ای مشخص شده است که تاخیر بهبودی زخم در حیواناتی که دچار استرس شده اند و سطح کورتیزول آنها بالا است در اثر آنتاگونیست های گلوکورتیکوئیدی (RU40555) ممانعت می گردد [۱۹]. همچنین کاهش تولید گلوکورتیکوئیدها با آدرنالکتومی موجب کاهش اثر مهاری استرس در ترمیم زخم می شود و تزریق گلوکورتیکوئیدها سرعت بهبودی زخم را نسبت به کنترل آهسته تر می کند [۱۹]. در مطالعه ای پیشنهاد شده است که اثر مهاری کورتیزول می تواند به دلیل مهار سیتوکین هایی مانند اینترلوکین ۱ و ۶ و ۸ تومورنکروزیس فاکتور آلفا TNF- α یا فاکتورهای رشد باشد [۲۰].

پس بطور کلی با توجه به نقش مهاری کورتیزول در ترمیم زخم که در پژوهش های فوق به آن اشاره شد، کاهش سطح این هورمون در طی فرآیند مذکور که در مطالعه حاضر نشان داده شد، احتمالاً یک مکانیسم تسهیلی درونی برای به جلو انداختن روند بهبودی زخم است که می تواند بسیار حائز اهمیت باشد و کاهش کورتیزول به زیر حد فیزیولوژیک در گروه های دیابتی و غیر دیابتی احتمالاً باید با دخالت سیگنال ها و یا مکانیسم های خاصی باشد اما چه مکانیسم ها و یا واسطه هایی در این عمل دخالت می کنند و کورتیزول به تنهایی به چه میزان می تواند در بهبود زخم موثر باشد تحقیقات آینده باید نشان دهد.

در رابطه با هورمون رشد نتایج حاضر نشان داد تغییرات هورمون رشد سرم طی روند بهبودی زخم در هفته های اول، دوم و سوم در موش های صحرایی سالم و دیابتی نسبت به یکدیگر و گروه کنترل معنی دار نبوده است هر چند در

زخم ندارد اما بین سطح انسولین و درصد بهبودی زخم در رت های دیابتی همبستگی معناداری وجود دارد به گونه ای که در موش های صحرایی دیابتی که سطح انسولین پایین تری نسبت به گروه شاهد داشتند میزان بهبودی زخم نیز به طور قابل ملاحظه ای کمتر بود.

در زمینه نقش انسولین بر بهبودی زخم نتایج ضد و نقیضی وجود دارد که احتمالاً مربوط به نوع استفاده از این هورمون می باشد. برخی مطالعات نشان می دهند که در موش های صحرایی دیابتی کاربرد درون صفاقی انسولین تاثیر چندانی در روند بهبودی زخم در مقایسه با موش های صحرایی سالم ندارد [۱۶]. در حالی که مطالعات دیگر نشان می دهند استعمال مستقیم انسولین می تواند در بیماران سبب بهبود زخم گردد [۱۴] و کاربرد موضعی انسولین در موش های صحرایی دیابتی سبب تسریع روند ترمیم زخم می گردد [۱، ۱۲] که می تواند با کاهش تعداد باکتری های پوستی، کاهش هیپوکسی اطراف زخم، افزایش فاگوسیتوزیس و افزایش رگ زایی، کاهش التهاب و افزایش رسوب کلاژن به دنبال استعمال مرتبط باشد [۱۲، ۲۶]. از سوی دیگر مشخص شده است که تزریق درون صفاقی انسولین می تواند سبب افزایش ساخت پروتئین در جایگاه زخم و افزایش انتقال گلوکز گردد [۱۶].

انسولین همچنین با گیرنده های بسیاری تداخل دارد و می تواند سبب تحریک حرکت سلولی، افزایش بیان مولکول های اتصالاتی در سطح سلول ها مانند اینتگرین $\alpha 3$ گردد [۲۲]. با توجه به این نتایج و نتایج حاصل از مطالعه حاضر به نظر می رسد که حضور انسولین فاکتور مهمی برای ترمیم زخم در طی دوران بهبودی است و احتمالاً بخشی از تاخیر ترمیم زخم در افراد دیابتی بدلیل نبود اثر آنابولیک این هورمون می باشد. به هر حال با وجود شواهدی که در مورد نقش انسولین در تسریع بهبود زخم و کاهش زمان بسته شدن زخم وجود دارد و نتایجی که در این پژوهش به دست آمد مکانیسم های سلولی و مسیر های عملکردی این هورمون در تسریع ترمیم زخم همچنان ناشناخته می باشند [۱۲، ۱۴، ۲۲].

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد سطح کورتیزول در موش های صحرایی سالم و دیابتی در طی روند بهبودی زخم کاهش قابل ملاحظه ای یافته است. این کاهش بویژه در

غیر دیابتی مورد نیاز است. با توجه به اینکه ترشح هورمون رشد نیز در طول شبانه روز متغیر است [۶] و از آنجایی که نمونه های سرم موش های صحرایی در یک زمان مشخص گرفته شده بودند بدیهی است بررسی نقش این هورمون بر روند بهبودی زخم نیازمند نمونه گیری در زمانهای مختلف است که از محدودیتهای این پروژه محسوب می شود.

در نتیجه گیری کلی می توان گفت که در طی روند ترمیم زخم در موش های صحرایی سالم و دیابتی، هورمون کورتیزول کاهش قابل ملاحظه می یابد در حالی که هورمون رشد تغییر ننموده و هورمون انسولین هم در موش های صحرایی سالم بدون تغییر و در دیابتی ها بدلیل تاثیر دارویی کاهش یافته. به نظر می رسد کاهش غلظت سرمی انسولین در موش های صحرایی دیابتی احتمالاً در تاخیر روند بهبودی زخم نقش دارد و کاهش سطح سرمی کورتیزول احتمالاً بواسطه بروز مکانیسم های درونی در جهت تسهیل فرآیند ترمیم زخم می باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق با همکاری و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز (گزارت سال ۹۱) انجام گرفته است که بدین وسیله تشکر و قدردانی می گردد.

موش های صحرایی غیر دیابتی در هفته اول یک کاهش نسبی و سپس برگشت آن به سطح فیزیولوژیک مشاهده شد (شکل شماره ۴). از آنجا که مشخص شده است تزریق درون صفاقی هورمون رشد به طور وابسته به مقدار سبب افزایش توانایی پوست در ناحیه آسیب دیده و ترمیم سریعتر زخم می گردد که می تواند سبب رسوب کلاژن در ناحیه زخم در طول فاز اولیه بهبودی زخم پوستی گردد، بطوریکه ۳ الی ۴ روز بعد از زخم، فیبروبلاست ها به سمت محل آسیب حرکت کرده و به دنبال آن کلاژن در ناحیه زخم رسوب می کند [۷]. همچنین نشان داده شده تجویز هورمون رشد نو ترکیب انسانی باعث تسریع بهبودی زخم می شود [۲۷] به نظر می رسد عدم تغییر غلظت این فاکتور بهبود دهنده درونی در طی فرآیند بهبودی زخم در جهت نقش مثبت آن با محدودیت روبرو بوده است و یا لاقول در زمان نمونه برداری در این مطالعه تفاوت چندان را با گروه های کنترل نشان نمی دهد. به عبارت دیگر سیگنال های قوی برای افزایش ترشح این هورمون به نفع تسریع بیشتر ترمیم زخم وجود نداشته و یا توسط سایر عوامل تعدیل شده است. از سوی دیگر آزمون آماری نشان داد بین سطح فیزیولوژیک هورمون رشد و میزان بهبودی زخم در هردو گروه سالم و دیابتی نسبتاً به یک اندازه همبستگی وجود دارد که می توان پیشنهاد کرد وجود سطحی معادل غلظت فیزیولوژیک هورمون رشد برای بهبودی زخم در افراد دیابتی و

References

- [1] Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV, Turan P, Ercan F, Effect of topical insulin on cutaneous wound healing in rats with or without acute diabetes. *Clin Exp Dermatol* 35 (2010) 180-185.
- [2] Bayaty FA, Abdulla M, Abu Hassan MI, Masud M, Wound healing potential by hyaluronate gel in streptozotocin-induced diabetic rat. *Sci Res Essays* 5 (2010) 2756-2760.
- [3] Detillion CE, Craft TK, Glasper ER, Prendergast BJ, DeVries AC, Social facilitation of wound healing. *Psychoneuroendocrinol* 29(2004)1004-11.
- [4] Dhanush KB, Rao S, Satyanarayana ML, Serum insulin levels and lipid profiles of profiles of streptozotocin induced diabetic wistar rats. *J Ind Vet Assoc Kerala* 10 (2012) 22-26.
- [5] Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J, Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinol* 29 (2004) 798-809.
- [6] Hardman MJ, Ashcroft GS, Hormonal Influences on Wound Healing: A Review of Current Experimental Data. *Wound* 17 (2005) 313-320.
- [7] Jorgensen PH, Oxlund H, Growth hormone increases the biomechanical strength and collagen deposition rate during the early phase of skin wound healing. *Wound Rep Reg* 4 (1996) 40-47.
- [8] Khaksar S, Kesmati M, Rezaie A, Rasekh A, Effect

- of estrogen on the process of wound healing in diabetic rats. *Physiol Pharmacol* 14 (2010) 242-251.
- [9] Khaksar S, Kesmati M, Rezaie A, Rasekh A, Effects of systemic and topical estrogen application on the healing of full-thickness skin wounds in diabetic rats. *Comp Clin Path* 21 (2012) 653-659.
- [10] Khaksar S, Kesmati M, Rezaie A, Rasekh A, Topical Estrogen Accelerates Wound Healing in Diabetic Rats. *IJEM* 12 (2011) 544-565.
- [11] Lakkis NA, Maalouf GJ, Mahmassani DM, Hamadeh GN, Insulin therapy attitudes and beliefs of physicians in Middle Eastern Arab countries. *Fam Pract* 30 (2013) 560-561.
- [12] Lima MHM, Caricilli AM, de Abreu LL, Araújo EP, Pelegrinelli FF, Thirone ACP, Tsukumo DM, Pessoa AFM, dos Santos MF, de Moraes MA, Carvalheira JBC, Velloso LA, Saad MJA, Topical Insulin Accelerates Wound Healing in Diabetes by Enhancing the AKT and ERK Pathways: A Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *PLoS ONE* 7 (2012) e36974.
- [13] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E, Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clin Infect Dis* 54 (2012) 1132-1173.
- [14] Liu Y, Petreaca M, Yao M, Martins-Green M, Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing. *BMC Cell Biology* 10 (2009) 1-15.
- [15] MacKay D, Miller AL, Nutritional Support for Wound Healing. *Alte Med Rev* 8 (2003) 359-377.
- [16] Madibally S, Solomon V, Mitchell R, Van De Water L, Yarmush ML, Toner M, Influence of Insulin Therapy on Burn Wound Healing in Rats. *J Surg Res* 109 (2003) 92-100.
- [17] O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T, Solute-Specific Effects Systemic review of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess* 4 (2000) 1-237.
- [18] Otranto M, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A, Insulin resistance impairs cutaneous wound healing in mice. *Wound Repair Regen* 21 (2013) 464-472.
- [19] Padgett DA, Marucha PT, Sheridan JF, Restraint stress slows cutaneous wound healing in mice. *Brain Behav Immun* 12 (1998) 64-73.
- [20] Sapolsky RM, Romero, LM, Munck, AU, How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21 (2000) 55-89.
- [21] Schally NDAV, Chatzistamou I, Moustou E, Block NL, Owens GK, Papavassiliou AG, Kiaris H, Acceleration of wound healing by growth hormone-releasing hormone and its agonists. *PNAS Early Edition* (2010) 1-5.
- [22] Shang M, Koshikawa N, Schenk S, Quaranta V, The LG3 module of laminin-5 harbors a binding site for integrin alpha3 beta1 that promotes cell adhesion, spreading, and migration. *J Biol Chem* 276 (2001) 33045-33053.
- [23] Solowiej K, Upton D, Managing stress and pain to prevent patient discomfort, distress and delayed wound healing. *Nursing* 106 (2010) 21-23.
- [24] Stewart CM, Cole MB, Legan JD, Slade L, Vandeven MH, SchaVner DW, Staphylococcus aureus growth boundaries: moving towards mechanistic predictive models based on solute-specific effects. *Appl Environ Microbiol* 68 (2002) 1864-1871.
- [25] MA, Stafford KJ, Mellor DJ, Gregory NG, Bruceb RA, Ward RN, Acute cortisol responses and wound healing in lambs after ring castration plus docking with or without application of a castration clamp to the scrotum. *Aust Vet J* 78 (2000) 402-402.
- [26] Watters C, Everett JA, Haley C, Clinton A, Rumbaugh KP, Insulin Treatment Modulates the Host Immune System To Enhance Pseudomonas aeruginosa Wound Biofilms. *Infect Immun* 82 (2014) 92-100.
- [27] Welsh KM, Lamit M, Morhenn VB, The effect of recombinant human growth hormone on wound healing in normal individuals. *J Dermatol Surg Oncol* 17(12) (1991) 942-945.
- [28] White RJ, Wound infection-associated pain. *J Wound Care* 18 (2009) 245-249.