

مقاله اصلی

بررسی اثرات کور کومین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی بر علائم بالینی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسو کور

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۰

خلاصه

مقدمه: به دلیل اثرات ضدالتهاب، آنتی اکسیدان و ضد ترومبوز به نظر می‌رسد که کور کومین می‌تواند در بهبود علائم افراد مبتلا به ایسکمی موثر واقع گردد و موجب بهبود کیفیت زندگی این بیماران گردد؛ با این حال، تاکنون هیچ کارآزمایی بالینی در این زمینه انجام نشده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات کور کومین بر بهبود علائم بالینی در افراد دارای نارسایی مزمن وریدی انجام شد.

روش کار: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور در سال ۱۴۰۲ در مشهد انجام شد. با استفاده از سیستم رجیستری بیمارستان ولایت به صورت تصادفی، از بیماران نارسایی مزمن وریدی (کلاس بالینی ۴ و ۵ و ۶) دعوت شد تا در صورت تمایل در مطالعه حاضر شرکت نمایند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند که گروه مداخله روزی ۱ عدد قرص کور کومین ۵۰۰ میلی گرمی مصرف کردند و گروه کنترل دارونما دریافت نمودند. بعد از ۶ هفته معیارهای بهبود بیماری در دو گروه مقایسه شد. نتایج بدست آمده در انتها توسط نرم افزار آماری SPSS آنالیز گردید.

نتایج: مجموعاً ۲۰ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن وریدی با میانگین سن 52.60 ± 13.53 سال که ۱۵ نفر (۷۵ درصد) از آن‌ها مذکر و مابقی مونث بودند وارد مطالعه شدند که ۱۰ نفر از آنان در گروه کور کومین و ۱۰ نفر در گروه پلاسبو قرار گرفتند. از نظر جنس ($P=0.303$) و سن ($P=0.899$) بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت. همچنین خصوصیات بالینی بیماران در ابتدای مطالعه با یکدیگر مشابه بود. اندازه زخم در انتهای مطالعه در تعداد بیشتری از بیماران گروه کور کومین نسبت به گروه پلاسبو کاهش پیدا کرده بود، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0.170$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر، کور کومین ممکن است بتواند روند ترمیم زخم در افراد دارای نارسایی مزمن وریدی را تسریع کند؛ هرچند در مطالعه ما تاثیر کور کومین از نظر آماری معنادار نبود و به منظور بدست آمدن شواهد دقیق و قابل اعتماد نیاز است در آینده مطالعات بیشتری در این خصوص انجام شوند.

کلمات کلیدی: کور کومین، نارسایی وریدی، زخم مزمن

جمال جلیلی شهری^{۱*}

هانیه محکی^۱

مریم صابری کریمیان^۲

امیرحسین صاحبکار^۳

ریحانه احمدی^۱

غلامحسین کاظم زاده^۱

آرزو ولی پور^۱

^۱ مرکز تحقیقات جراحی عروق و درمان های اندوواسکولار

ایران، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ استادیار گروه پزشکی مولکولی معاونت پژوهشی دانشگاه

علوم پزشکی مشهد

^۳ استاد گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی مشهد

Email: Jaliliszj@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری مزمن وریدی به طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های طولانی مدت اشاره دارد. این ناهنجاری‌ها ممکن است ناشی از هایپرتانسیون وریدی یکی از علل هایپرتانسیون وریدی ریفلاکس (سطحی، عمیق) است. مشکلات مربوط به وریدها ممکن است علامت‌دار باشند یا نباشند و در صورت علامت‌دار بودن، شامل طیف وسیعی از علائم بالینی هستند که از گشاد شدن ورید سطحی تا تغییرات مزمن پوستی همراه با زخم متفاوت است (۱). افزایش مزمن فشار وریدی منجر به اتساع مویرگ‌ها، افزایش نفوذپذیری عروقی و خروج پروتئین‌ها و گلبول‌های سفید به فضای بینابینی می‌شود. تجمع لکوسیت‌ها در دیواره عروق کوچک و فعال شدن آن‌ها باعث ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک و رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد که در نهایت به آسیب اندوتلیال، تخریب ماتریکس خارج سلولی و التهاب مزمن بافتی منجر می‌شود. این روند پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ساز بروز تغییرات پوستی نظیر هیپرپیگمانتاسیون، لیپودرماتواسکلروز و در مراحل پیشرفته، زخم وریدی است (۲). این زخم‌ها معمولاً وریدی یکی از مهم‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین عوارض نارسایی مزمن وریدی محسوب می‌شوند (۳, ۴).

زخم‌ها معمولاً در ناحیه مائلول داخلی ایجاد شده و روند ترمیم طولانی، احتمال عود بالا و تأثیر قابل توجه بر کیفیت زندگی بیماران دارند (۵). درد مزمن، ترشح مداوم، محدودیت فعالیت فیزیکی و مشکلات روان‌شناختی از پیامدهای شایع این عارضه هستند. علاوه بر این، بار اقتصادی ناشی از درمان‌های طولانی‌مدت و مراجعات مکرر پزشکی، اهمیت یافتن رویکردهای درمانی مکمل و مؤثرتر را برجسته می‌کند (۶). در حال حاضر، درمان استاندارد زخم‌های وریدی مبتنی بر فشرده‌سازی اندام تحتانی، مراقبت مناسب از زخم و در موارد منتخب، مداخلات جراحی یا اندوواسکولار برای اصلاح ریفلاکس وریدی است (۷, ۸). با وجود این، در درصد قابل توجهی از بیماران، روند ترمیم کند بوده یا زخم دچار عود می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که علاوه بر اصلاح

همودینامیک وریدی، مداخلات هدفمند بر فرآیندهای التهابی و اکسیداتیو نیز می‌توانند اهمیت داشته باشند (۹). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو نقش محوری در پایداری زخم‌های وریدی (۱۰). افزایش فعالیت مسیرهای مولکولی نظیر NF- κ B، بالا رفتن سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL-6 و اختلال در تعادل بین فاکتورهای تخریب‌کننده و ترمیم‌کننده ماتریکس خارج سلولی از ویژگی‌های بارز این زخم‌هاست. بنابراین، استفاده از ترکیباتی با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند از نظر تئوریک محیط میکروسکوپی زخم را به سمت ترمیم مؤثرتر سوق دهد (۱۱).

کورکومین، ترکیب فعال اصلی گیاه *Curcuma longa*، یک پلی‌فنول طبیعی با فعالیت‌های زیستی گسترده است (۱۲, ۱۳). این ترکیب با مهار مسیر NF- κ B، کاهش بیان COX-2 و iNOS، مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی و خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال می‌کند (۱۴). علاوه بر این، شواهد آزمایشگاهی حاکی از آن است که کورکومین می‌تواند تکثیر فیروبلاست‌ها را افزایش داده، سنتز کلاژن را تحریک کند و بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را ارتقا دهد که همگی در فرآیند آتروژنز و ترمیم زخم نقش کلیدی دارند (۱۵). اگرچه اثرات مفید کورکومین در مدل‌های حیوانی زخم و برخی بیماری‌های التهابی مزمن گزارش شده است، داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی محدود است (۱۶, ۱۷). با توجه به نقش محوری التهاب و استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی این بیماری، بررسی اثر کورکومین به‌عنوان یک درمان کمکی در کنار درمان‌های استاندارد می‌تواند از نظر بالینی حائز اهمیت باشد (۱۷).

بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر مصرف خوراکی کورکومین بر روند بهبود زخم و علائم بالینی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی پیشرفته طراحی شد.

روش کار

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بود که در سال ۱۴۰۲ در بیمارستان ولایت مشهد انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه

بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی کلاس ۴، ۵ یا ۶ بر اساس طبقه‌بندی CEAP که در بازه سنی ۳۰ تا ۶۰ سال قرار داشتند، وارد مطالعه شدند. تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی و تأیید سونوگرافی داپلر وریدی صورت گرفت.

معیارهای ورود و خروج

معیارهای ورود شامل وجود زخم وریدی فعال یا تغییرات پوستی ناشی از نارسایی وریدی بود. بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، انسداد صفراوی، عدم تمایل به ادامه همکاری یا عدم پیگیری از مطالعه خارج شدند.

تخصیص و مداخله

پس از اخذ رضایت آگاهانه، بیماران به صورت تصادفی ساده در دو گروه ۱۰ نفره تخصیص یافتند:

- گروه مداخله: دریافت روزانه یک قرص ۵۰۰ میلی گرمی کورکومین (کمپلکس C3 حاوی پیرین)
 - گروه کنترل: دریافت پلاسیبو مشابه از نظر شکل و ظاهر
- مدت مداخله ۶ هفته بود. بیماران و پژوهشگران از نوع درمان بی اطلاع بودند.

متغیرهای مورد بررسی

شاخص‌های بالینی شامل اندازه زخم (طول × عرض)، درد، تورم، خارش، پارسیزی، احساس سنگینی، خستگی و بی‌حسی در ابتدا و پایان هفته ششم ارزیابی شدند.

شاخص‌های آزمایشگاهی شامل WBC، هموگلوبین، پلاکت، MPV، دی‌دایمر، فیبرینوژن، آلبومین، نسبت فیبرینوژن به آلبومین، هموسیستین و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری

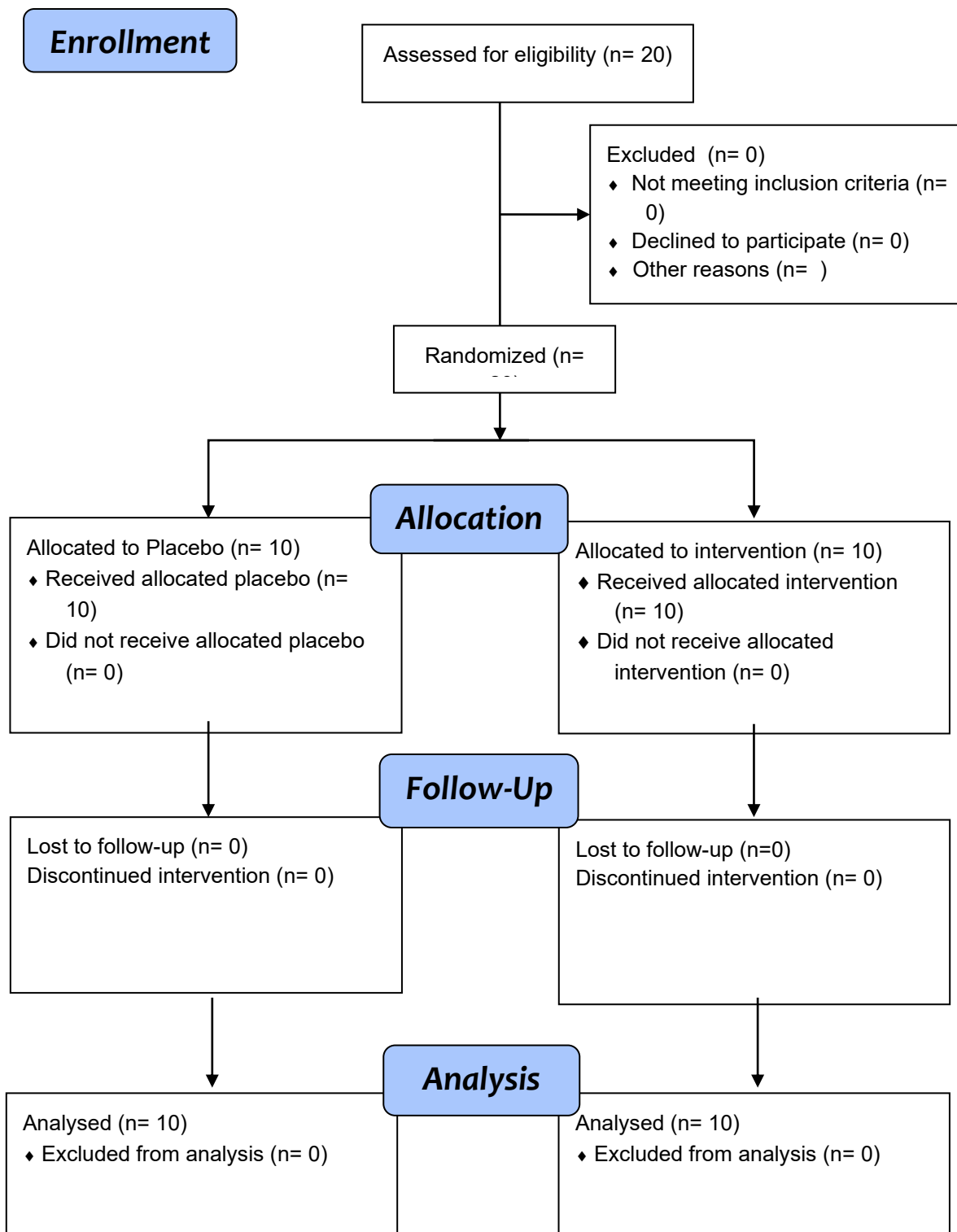
داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار یا فراوانی (درصد) گزارش شدند. از آزمون تی مستقل یا من‌ویتنی برای متغیرهای کمی و آزمون کای‌دو برای متغیرهای کیفی استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰.۰۵ در نظر گرفته شد. مطالعه با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.002 تصویب و در IRCT ثبت شد.

نتایج

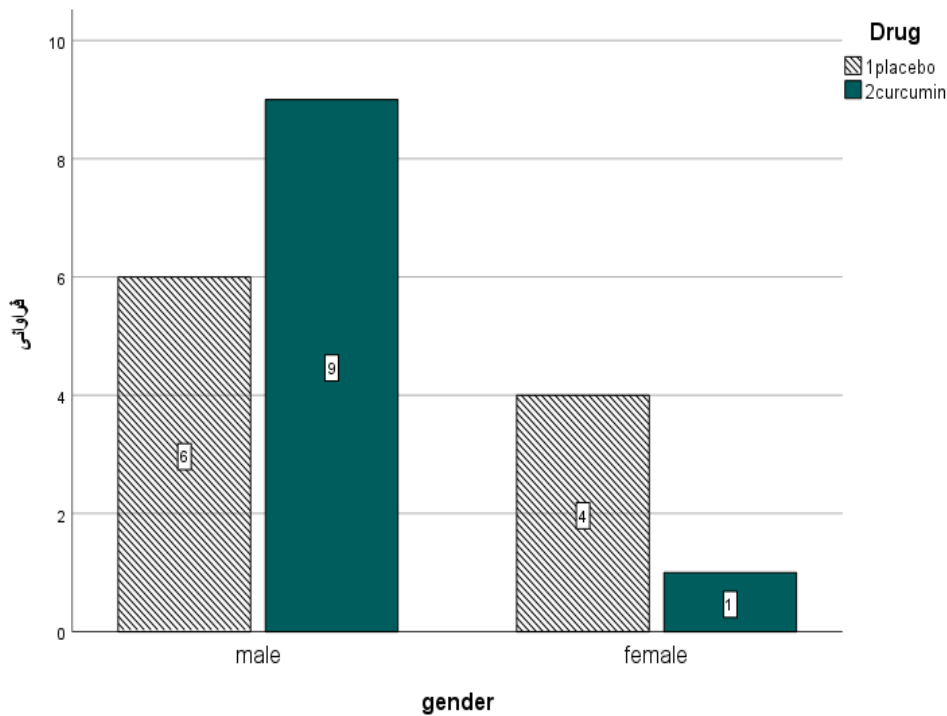
مجموعاً ۲۰ بیمار وارد مطالعه شدند که ۱۰ نفر از آنان در گروه کورکومین و ۱۰ نفر در گروه پلاسیبو قرار گرفتند. شکل ۱ دیاگرام CONSORT مطالعه را نشان می‌دهد. از مجموع بیماران وارد شده در مطالعه ۱۵ نفر (۷۵ درصد) مذکر و مابقی مونث بودند و از نظر ترکیب جنسی بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ($P=0.303$) (شکل ۲). جدول شماره ۱ به مقایسه سن، وزن و فشارخون بیماران دو گروه می‌پردازد. در هیچ کدام از این موارد بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت. طبق جدول شماره ۲، ۵ درصد از بیماران سابقه دیابت شیرین و ۱۵ درصد سابقه فشارخون بالا را داشتند.

جدول ۱. مقایسه سن، وزن و فشارخون بیماران دو گروه

خصوصیت	کل بیماران SD±میانگین	گروه پلاسیبو SD±میانگین	گروه کورکومین SD±میانگین	P-value
سن (سال)	۵۲.۶۰±۱۳.۵۹	۵۳±۱۲.۷۵	۵۲.۲۰±۱۴.۹۶	۰.۸۹۹
وزن (کیلوگرم)	۸۳.۱۷±۱۰.۲۳	۸۱.۷۷±۸.۴۸	۸۴.۷۵±۱۲.۳۲	۰.۵۶۷
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۲۴.۳۷±۱۶.۳۱	۱۲۱.۴۲±۲۰.۳۵	۱۲۶.۶۶±۱۳.۲۲	۰.۵۴۳
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	۷۷.۶۶±۵.۶۲	۷۹.۱۶±۶.۶۴	۷۶.۶۶±۵	۰.۴۲۰



شکل ۱. دیاگرام CONSORT flow مطالعه



شکل ۲. جنسیت بیماران دو گروه ($P=0.303$).

در ابتدای مطالعه، مقدار گلبول سفید در بیماران گروه کورکومین به صورت معناداری بیشتر از گروه پلاسبو بود ($P=0.032$) اما در سایر موارد بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت (۵). پس از ۶ هفته، در گروه کورکومین، مقدار گلبول سفید به صورت معناداری بیشتر از گروه پلاسبو ($P=0.029$) و هموگلوبین به صورت معناداری پایین تر از گروه پلاسبو بود ($P=0.021$) (جدول ۶).

طبق جدول شماره ۳، در ابتدای مطالعه شیوع هیچ کدام از خصوصیات بالینی در بیماران دو گروه با یکدیگر تفاوت معناداری نداشت ($P>0.05$). پس از ۶ هفته اگر چه که اندازه زخم در تعداد بیشتری از بیماران گروه کورکومین نسبت به گروه پلاسبو کاهش پیدا کرده بود، این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P=0.170$) (جدول ۴).

جدول ۴. خصوصیات بالینی شرکت کنندگان دو گروه در انتهای مطالعه

خصوصیت	کل بیماران فرآوانی (%)	گروه پلاسبو فرآوانی (%)	گروه کورکومین فرآوانی (%)	P-value
کاهش اندازه زخم نسبت به ابتدای مطالعه	۱۲ (۶۰)	۴ (۴۰)	۸ (۸۰)	*.۱۷۰
درد	۱۰ (۵۰)	۴ (۴۰)	۶ (۶۰)	**۰.۳۷۱
تورم	۱۴ (۷۰)	۹ (۹۰)	۵ (۵۰)	*.۱۴۱
خارش	۹ (۴۵)	۴ (۴۰)	۵ (۵۰)	>۰.۹۹۹
پارستزی	۷ (۳۵)	۵ (۵۰)	۲ (۲۰)	*.۳۵۰
احساس سنگینی	۹ (۴۵)	۶ (۶۰)	۳ (۳۰)	*.۳۷۰
خستگی	۸ (۴۰)	۵ (۵۰)	۳ (۳۰)	*.۶۵۰
بی حسی	۶ (۳۰)	۴ (۴۰)	۲ (۲۰)	*.۶۲۸

جدول ۵. یافته های آزمایشگاهی شرکت کنندگان دو گروه در ابتدای مطالعه

خصوصیت	کل بیماران ±SD میانگین	گروه پلاسبو ±SD میانگین	گروه کورکومین ±SD میانگین	P-value
WBC (10 ⁹ /l)	۶.۹۸±۱.۶۸	۶.۱۷±۱.۰۵	۷.۸۸±۱.۸۶	*.۰۳۲
PMN (%)	۵۵.۸۴±۹.۳۲	۵۸.۱۸±۷.۸۴	۵۳.۵±۱۰.۵۹	*.۰۳۳
لنفوسیت (%)	۳۳.۰۷±۸.۸۴	۳۱.۶۱±۸.۹۸	۳۴.۵۳±۹.۰۶	*.۰۵۲۷
نسبت PMN به لنفوسیت	۱.۸۶±۰.۷۵	۲.۰۴±۰.۸۳	۱.۶۸±۰.۶۸	*.۰۳۶۳
هموگلوبین (g/dl)	۱۳.۵۵±۱.۴۵	۱۳.۴۳±۱.۵۳	۱۳.۶۸±۱.۴۴	*.۰۷۳۱
پلاکت (10 ⁹ /l)	۲۲۷.۳۵±۶۳.۵۵	۲۱۰.۸۸±۴۱.۴۴	۲۴۵.۸۷±۸۰.۸	*.۰۲۷۱
MPV (فمتولیترا)	۹.۶۶±۱.۷۳	۹.۹۳±۱.۵۴	۹.۲۲±۲.۱۱	*.۰۴۹۳
دی دایمر (µg/l)	۳۸۲.۵۱±۳۷۱.۴۹	۳۲۷.۸۸±۱۴۰.۲۱	۴۴۳.۹۷±۵۳۳.۶۹	*.۰۵۶۷
فیبرینوژن (mg/dL)	۳۸۰.۹۴±۸۰.۷۵	۳۷۷.۸۸±۶۸.۱۴	۳۸۴.۳۷±۹۷.۸۴	**۰.۸۱۵
آلبومین (g/dl)	۴.۳۵±۰.۲۸	۴.۳۰±۰.۲۷	۴.۴۲±۰.۲۹	**۰.۲۵۲
نسبت فیبرینوژن به آلبومین	۸۴.۶۱±۱۴.۷۵	۸۸.۰۷±۱۵.۹۲	۸۰.۱۵±۱۲.۸۳	*.۰۳۰۳
هموسیستئین (µmol/L)	۱۷.۰۷±۱۱.۲۰	۱۳.۹۶±۳.۳۶	۲۳.۳۰±۱۸.۸۸	**۰.۶۸۳

جدول ۶. یافته های آزمایشگاهی شرکت کنندگان دو گروه در انتهای مطالعه

خصوصیت	کل بیماران ±SD میانگین	گروه پلاسبو ±SD میانگین	گروه کورکومین ±SD میانگین	P-value
WBC (10 ⁹ /l)	۱.۸۳±۷.۹۴	۰.۶۹±۷.۰۴	۲.۱۸±۸.۷۳	+.۰۲۹
PMN (%)	۵.۱۰±۵۸.۷۳	۱.۹۶±۵۸.۴۷	۶.۹۷±۵۸.۹۵	+.۰۵۳۶
لنفوسیت (%)	۵.۹۴±۲۷.۹۹	۳.۸۱±۲۷.۷۰	۷.۶۲±۲۸.۲۳	++.۰۸۶۵
نسبت PMN به لنفوسیت	۰.۵۶±۲.۲۰	۰.۳۹±۲.۱۵	۰.۷۰±۲.۲۴	++.۰۷۸۴
هموگلوبین (g/dl)	۱.۴۴±۱۴.۱۶	۰.۸۰±۱۵.۰۴	۱.۴۷±۱۳.۳۹	++.۰۲۱
پلاکت (10 ⁹ /l)	۶۶.۸۵±۲۸۴.۴۰	۳۶.۱۲±۴۲±۲۴۹	۷۴.۳۴±۳۱۵	++.۰۵۴
MPV (فمتولیترا)	۰.۵۷±۹.۶۵	۰.۴۵±۹.۸۶	۰.۶۴±۹.۴۷	+.۰۵۷۲
دی دایمر (µg/l)	۳۲۲.۵۸±۳۱۶.۴۶	۱۱۶.۲۰±۱۶۷	۳۹۳.۲۶±۴۴۷.۲۵	++.۰۹۳
فیبرینوژن (mg/dL)	۸۳.۰۴±۳۵۱.۸	۴۷.۹۰±۳۱۵.۲۸	۹۶.۵۶±۷۵±۳۸۳	+.۰۹۳
آلبومین (g/dl)	۰.۲۳±۴.۱۹	۰.۰۵±۴.۲۰	۰.۳۲±۴.۱۸	+.۰۶۴۱
نسبت فیبرینوژن به آلبومین	۲۵.۹۰±۸۵.۰۴	۱۱.۹۹±۷۵.۱۸	۳۲.۱۸±۹۳.۶۷	+.۰۱۳۲
هموسیستئین (µmol/L)	۳.۷۷±۱۴.۸۴	۱.۶۹±۱۵.۲۳	۵.۰۶±۱۴.۵۰	++.۰۷۲۱

بحث

مشاهده شده می تواند نشان دهنده یک اثر بالقوه بالینی باشد که در مطالعات با توان آماری بالاتر قابل اثبات است. از نظر پاتوفیزیولوژیک، نارسایی مزمن وریدی با هایپرتانسیون وریدی پایدار، فعال شدن لکوسیت ها، افزایش بیان مولکول های چسبندگی، ترشح سایتوکاین های پیش التهابی و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است. این فرآیندها موجب آسیب اندوتلیال، اختلال در میکروسیرکولاسیون و در نهایت تأخیر در ترمیم زخم

در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، اثر مصرف خوراکی کورکومین بر روند بهبود زخم و علائم بالینی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی پیشرفته بررسی شد. یافته اصلی مطالعه نشان داد که اگرچه درصد بهبود زخم در گروه دریافت کننده کورکومین دو برابر گروه پلاسبو بود (۸۰٪ در برابر ۴۰٪)، این اختلاف به سطح معنی داری آماری نرسید. با این حال، روند

داشت که شاخص‌های آزمایشگاهی سیستمیک ممکن است بازتاب دقیقی از تغییرات موضعی بستر زخم نباشند. یکی دیگر از نکات قابل توجه، پیچیدگی پاتوفیزیولوژی زخم‌های وریدی مزمن است (۳). برخلاف مدل‌های حیوانی که شرایط کنترل شده دارند، بیماران انسانی معمولاً دارای بیماری‌های همزمان، تفاوت در مدت زمان زخم، شدت ریفلاکس و پایداری متغیر به درمان فشاری هستند. این عوامل می‌توانند پاسخ به درمان را تحت تأثیر قرار دهند و ناهمگنی ایجاد کنند. بنابراین، طراحی مطالعات چندمرکزی با کنترل دقیق‌تر متغیرهای مخدوش‌کننده ضروری است.

از منظر بالینی، حتی افزایش غیرمعنی‌دار در نرخ بهبود زخم نیز می‌تواند اهمیت عملی داشته باشد (۲۴-۲۶)، زیرا زخم‌های وریدی مزمن با هزینه‌های اقتصادی و بار روانی قابل توجهی همراه هستند (۲۷). اگر کورکومین به‌عنوان یک مکمل کم‌هزینه و نسبتاً ایمن بتواند روند ترمیم را تسریع کند، می‌تواند به‌عنوان درمان کمکی در کنار فشرده‌سازی استاندارد مورد استفاده قرار گیرد.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه گرچه قطعی نیستند، اما سیگنال اولیه‌ای از اثربخشی احتمالی کورکومین ارائه می‌دهند. انجام کارآزمایی‌های تصادفی‌شده با حجم نمونه بزرگ‌تر، دوزهای بالاتر، مدت پیگیری طولانی‌تر و ارزیابی شاخص‌های کیفیت زندگی و بیومارکرهای التهابی موضعی می‌تواند به روشن شدن نقش این ترکیب در مدیریت نارسایی مزمن وریدی کمک کند.

نتیجه‌گیری

کورکومین ممکن است روند ترمیم زخم در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن وریدی را تسریع کند، اما در این مطالعه تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. انجام مطالعات چندمرکزی با حجم نمونه بیشتر، دوزهای بالاتر و پیگیری طولانی‌تر ضروری است.

محدودیت‌ها

محدودیت‌های اصلی مطالعه شامل حجم نمونه کم، مدت پیگیری کوتاه، استفاده از دوز نسبتاً پایین کورکومین و عدم ارزیابی شاخص‌های کیفیت زندگی بود. این عوامل ممکن است بر توان آماری و تعمیم‌پذیری نتایج تأثیر گذاشته باشند.

می‌شوند. کورکومین با مهار مسیر NF- κ B، کاهش بیان TNF- α ، IL-1 β و IL-6 و همچنین مهار COX-2 و iNOS می‌تواند پاسخ التهابی را تعدیل کند. افزون بر این، اثرات آنتی‌اکسیدانی آن از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دیسموتاز گزارش شده است. این مکانیسم‌ها از نظر تئوریک می‌توانند محیط میکروسکوپی زخم را به نفع ترمیم تغییر دهند (۱۸-۲۰).

مطالعات پیش‌بالینی متعدد نشان داده‌اند که کورکومین موجب افزایش تکثیر فیروبلاست‌ها، تحریک سنتز کلاژن نوع I، افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و تسریع آنژیوژنز می‌شود. همچنین گزارش شده است که کورکومین می‌تواند مرحله التهابی ترمیم زخم را کوتاه‌تر کرده و ورود به فاز تکثیر را تسهیل کند (13, 21, 22). با وجود این شواهد، داده‌های بالینی انسانی، به‌ویژه در زمینه زخم‌های وریدی، بسیار محدود است (۱۶، ۲۳). مطالعه حاضر از محدود بررسی‌های بالینی در این حوزه محسوب می‌شود.

عدم دستیابی به معنی‌داری آماری در این پژوهش احتمالاً به چند عامل مرتبط است. نخست، حجم نمونه پایین (۲۰ بیمار) موجب کاهش توان آزمون و افزایش احتمال خطای نوع دوم شده است. با توجه به اختلاف مشاهده‌شده در نرخ بهبود، احتمال می‌رود با افزایش حجم نمونه، این اختلاف به سطح معنی‌داری برسد. دوم، دوز مصرفی ۵۰۰ میلی‌گرم در روز ممکن است برای ایجاد اثرات ضدالتهابی سیستمیک کافی نباشد. برخی مطالعات در بیماری‌های التهابی مزمن از دوزهای ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه استفاده کرده‌اند که نتایج بارزتری نشان داده‌اند. سوم، فراهمی زیستی خوراکی کورکومین ذاتاً پایین است و اگرچه در این مطالعه از فرمولاسیون حاوی پیپرین استفاده شد، ممکن است استفاده از نانوفرمولاسیون‌ها یا اشکال لیپوزومال اثربخشی بیشتری ایجاد کند. از نظر شاخص‌های آزمایشگاهی، تفاوت مشاهده‌شده در سطح WBC در پایان مطالعه احتمالاً ناشی از اختلاف پایه‌ای بوده است، زیرا در شروع مطالعه نیز تفاوت معنی‌دار وجود داشت. عدم تغییر معنی‌دار در سایر شاخص‌های التهابی می‌تواند نشان‌دهنده کوتاه بودن دوره مداخله یا ناکافی بودن دوز باشد. همچنین باید توجه

References

- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *New England Journal of Medicine*. ۲۰۰۶;۳۵۵(۵):۴۸۸-۹۸
- Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. ۲۰۰۹;۷۸(۶):۵۳۹-۵۲
- Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surgical Clinics*. ۲۰۱۸;۹۸(۲):۳۳۷-۴۷
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. ۲۰۱۴;۱۳۰(۴):۳۳۳-۴۶
- Machin M, Younan H, Guérault A, Onida S, Shalhoub J, Davies A. Systematic review of inframalleolar endovascular interventions and rates of limb salvage, wound healing, restenosis, rest pain, reintervention and complications. *Vascular*. ۲۰۲۲;۳۰(۱):۱۰۵-۱۴
- Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. ۲۰۱۸;۱۴(۲):۹۹-۱۱۴
- Millan SB, Gan R, Townsend PE. Venous ulcers: diagnosis and treatment. *American family physician*. ۲۰۱۹;۱۰۰(۵):۲۹۸-۳۰۵
- Recek C. The venous reflux. *Angiology*. ۲۰۰۴;۵۵(۵):۵۴۱-۸
- Raffetto JD, Ligi D, Maniscalco R, Khalil RA, Mannello F. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Journal of clinical medicine*. ۲۰۲۰;۱۰(۱):۲۹
- Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. ۲۰۰۵;۱۳(۵):۴۵۲-۶۱
- Nosenko M, Ambaryan S, Drutskeya M. Proinflammatory cytokines and skin wound healing in mice. *Molecular Biology*. ۲۰۱۹;۵۳(۵):۶۵۳-۶۴
- Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*. ۲۰۱۷;(۱۰)۶
- Bae M-K, Kim S-H, Jeong J-W, Lee YM, Kim H-S, Kim S-R, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncology reports*. ۲۰۰۶;۱۵(۶):۱۵۵۷-۶۲
- Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. ۲۰۲۰;۱۱:۰۱۰۲۱
- Rujirachotiawat A, Suttamanatwong S. Curcumin upregulates transforming growth factor- β 1, its receptors, and vascular endothelial growth factor expressions in an in vitro human gingival fibroblast wound healing model. *BMC Oral Health*. ۲۰۲۱;۲۱(۱):۵۳۵
- Mokhtari M, Razzaghi R, Momen-Heravi M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*. ۲۰۲۱;۳۵(۴):۲۰۹۹-۱۰۷
- Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther*. ۲۰۲۱;۱۵:۴۵۰۳-۲۵
- Buhrmann C, Mobasheri A, Busch F, Aldinger C, Stahlmann R, Montaseri A, et al. Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem*. ۲۰۱۱;۲۸۶(۳۲):۲۸۵۵۶-۶۶
- Cho J-W, Lee K-S, Kim C-W. Curcumin attenuates the expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α as well as cyclin E in TNF- α -treated HaCaT cells; NF- κ B and MAPKs as potential upstream targets. *International journal of molecular medicine*. ۲۰۰۷;۱۹(۳):۴۶۹-۷۴
- JIN Cy, LEE Jd, Park C, Choi YH, KIM Gy. Curcumin attenuates the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglia. *Acta Pharmacologica Sinica*. ۲۰۰۷;۲۸(۱۰):۱۶۴۵-۵۱
- Wang T-y, Chen J-x. Effects of Curcumin on Vessel Formation Insight into the Pro- and Antiangiogenesis of Curcumin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. ۲۰۱۹;۲۰۱۹(۱):۱۳۹۰۷۹۵

22. Liu E, Gao H, Zhao Y, Pang Y, Yao Y, Yang Z, et al. The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence. *Frontiers in Pharmacology*. ۲۰۲۲; Volume ۱۳- .۲۰۲۲
23. Nelson EA, Adderley U. Venous leg ulcers. *BMJ clinical evidence*. ۲۰۱۶; ۲۰۱۶:۱۹۰۲
24. Ceelen W, Pattyn P, Mareel M. Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications. *Critical reviews in oncology/hematology*. ۲۰۱۴; ۸۹(۱): ۱۶-۲۶
25. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. *J Maxillofac Oral Surg*. ۲۰۱۷; ۱۶(۴): ۴۰۳-۲۳
26. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. ۲۰۱۷; ۳۴(۳): ۵۹۹-۶۱۰
27. Olsson M, Järbrink K, Divakar U, Bajpai R, Upton Z, Schmidtchen A, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound repair and regeneration*. ۲۰۱۹; ۲۷(۱): ۱۱۴-۲۵

*Original Article***The effects of curcumin on clinical symptoms in Patients with Chronic venous insufficiency: A double-blind clinical trial**

Received: 11/03/2026 - Accepted: 09/04/2026

Jamal Jalili Shahri^{1*}
Haniye Mahaki¹
Maryam Saberi Karimian²
Amirhossein Sahebkar³
Reyhaneh Ahmadi¹
Gholamhossein Kazemzadeh¹
Arezoo Valipoure¹

¹ *Vascular and Endovascular Surgery Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.*

² *Assistant Professor, Department of Molecular Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

Email: Jalilisj@mums.ac.ir

Abstract

Introduction: Given its anti-inflammatory, antioxidant, and antithrombotic Properties, curcumin may Potentially imProve symPtom in Patients with ischemia and enhance their quality of life. However, no clinical trials have yet been conducted in this context. The Present study aimed to evaluate the effects of curcumin on clinical symPtom imProvement in Patients with chronic venous insufficiency (CVI).

Methods: This double-blind, randomized clinical trial was conducted in Mashhad in 2023. Patients with CVI (clinical classes 4, 5, and 6) were randomly selected from the Velayat HosPital registry system and invited to ParticiPate. ParticiPants were divided into two grouPs: the intervention grouP received a 500 mg curcumin tablet daily, while the control grouP was given a Placebo tablet. After six weeks, disease imProvement Parameters were compared between the two grouPs. The collected data were analyzed using SPSS software.

Results: A total of 20 CVI Patients (mean age: 52.60 ± 13.53 years; 75% male, 25% female) were enrolled, with 10 Patients assigned to the curcumin grouP and 10 to the Placebo grouP. No significant differences were observed between the grouPs in terms of sex ($P=0.303$) or age ($P=0.899$). Baseline clinical characteristics were also similar between the grouPs. At the end of the study, wound size had decreased in more Patients in the curcumin grouP compared to the Placebo grouP; however, this difference was not statistically significant ($P=0.170$).

Conclusion: Based on the findings of this study, curcumin may accelerate wound healing in Patients with chronic venous insufficiency. However, the observed effect was not statistically significant, and further research is needed to establish reliable evidence.

Keywords: Curcumin, Venous Insufficiency, Chronic Wound