

**Original Article****Atorvastatin in reducing adhesion in flexor tendon injury of the hand**Hossein Akbari<sup>1</sup>, Kaveh Ghannad<sup>1\*</sup>, Maryam Farasati<sup>2</sup>, Leila Mirzaei<sup>3</sup>, Mahsa Abolfazli<sup>3</sup>, Peyman Akbari<sup>4</sup><sup>1</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran<sup>3</sup>Department of Occupational Therapy, Faculty of Rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran<sup>4</sup>Medical Doctor, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 14/Aug/2023

Accepted: 15/Nov/2023

ePublished: 8/Oct/2024

**Keywords:**

- Flexor Tendon Injuries
- Atorvastatin
- Tendon Adhesion
- Tendon Rupture

**Abstract**

**Background.** Flexor tendon repair damage to both deep and superficial flexor tendons injuries, especially in zone II, has special importance that distinguishes it from other zones. This study evaluated the effect of atorvastatin, a cheap, available, and non-cytotoxic drug, on the adhesion phenomenon resulting from tissue repair.

**Methods.** Overall, 52 patients were included in this study. Patients were randomly divided into two groups. In the first group, atorvastatin 20 mg was administered daily for three weeks. In the control group, a placebo was used for three weeks. After 3 months, the range of motion, extension gap, extension lag, and flexion gap for each finger were measured and compared in the two groups.

**Results.** Based on the results, using atorvastatin led to an increase in the range of motion in distal interphalangeal (DIP) injured patients. In addition, extension, flexion gap, and extension lag in both groups were the same. The rate of improvement in the range of motion in smokers was significantly lower.

**Conclusion.** Using atorvastatin in surgical patients appears to be effective in increasing the range of motion of DIP and improving this adhesion. The negative effects of smoke on the rate of improvement that have been investigated in limited studies in this area should not be ignored either.

**Practical Implications.** In surgery to repair the flexor tendon, using atorvastatin has really helped improve the ability to move the DIP joint. Patients are also asked to stop smoking temporarily to make their recovery go faster.

**How to cite this article:** Akbari H, Ghannad K, Farasati M, Mirzaei L, Abolfazli M, Akbari P. Atorvastatin in reducing adhesion in Flexor Tendon injury of the hand. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(5):490-499. doi: 10.34172/mj.2024.053. Persian.

**Extended Abstract****Background**

Flexor tendon repair damage to both deep and superficial flexor tendons injuries, especially in zone II, has special importance, which distinguishes it from other hand zones. After flexor tendon repair, we will face a major problem named scar tissue and adhesions, which can affect the tendon repair

function and lead to prolonged morbidity and reoperation for patients. It has economic advantages for both individuals and society and can also cause psychological effects on people, and naturally, on society. There are contradictory reports of impairments in the positive effects of some drugs on preventing these adhesions. This study investigated

\*Corresponding author; Email: kavehghannad@gmail.com

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

the effects of atorvastatin, a cheap, available, and non-cytotoxic drug, on the adhesion phenomenon resulting from tissue repair.

## Methods

In general, 52 patients with flexor tendon rupture in Zone II were included in this randomized, double-blind clinical trial. The inclusion criteria were age between 20 and 50 years, no underlying diseases such as diabetes, heart disease, respiratory disease, cancer, or blood diseases, no use of immunosuppressant and anticoagulant drugs, no drug addiction, a sharp and penetrating lesion, no liver disease, no high liver enzymes, and no accompanying lesions such as fractures, sprains, or extensor lesions in the hand. Patients were randomly divided into groups of 27 and 25. In the first group, after tendon repair, atorvastatin 20 mg was administered daily for three weeks. In the control group, a placebo was used for three weeks after tendon repair surgery. After dividing the patients into two groups, they were anesthetized using local anesthesia. The surgical technique was the same for both of them, and the modified Kessler method was taken into consideration. After the surgery, the patient's hand was splinted, and the patients visited the clinic every week. After three weeks, the patient's splint was opened, and active finger flexion was performed without resistance in weeks 4 and 5 and with resistance in weeks 6 and 7. After three months, a hand therapist measured the flexion factors of distal interphalangeal (DIP), proximal interphalangeal, and metacarpophalangeal in fingers 2–5 and the amount of extension gap and flexion gap without knowing whether or not the person used atorvastatin. The required data were collected from a questionnaire tailored by the researcher, observations before, during, and after the operation, and observations of joint movement, and flexion and extension delays. After 3 months, range of motion, extension gap, extension lag, and flexion gap for each finger were measured and compared in the two groups. Finally, the results were analyzed using SPSS 24.

## Results

In the study of 52 patients, 49 were men and 3 were women. According to the random division into groups, the results revealed that there was no

statistically significant difference between the two studied groups in terms of gender. Additionally, examining the average age of the patients showed that the average age was about 31 years old, and the age of the patients had a normal distribution. In addition, there were no significant age differences between the two groups. Most patients' finger injuries were flexor digitorum profundus (FDP), and about 38 patients had digitorum superficialis damage in their tendons in addition to FDP. According to the results of a total of 93 fingers, it seems that the use of atorvastatin could increase the range of motion in DIP-injured patients ( $P < 0.05$ ). Nonetheless, an increase in TAROM was clinically observed in the group of treated patients with atorvastatin, which was not significant ( $P > 0.05$ ). Based on the results, the extension gap, extension lag, and flexion gap were the same in both contrived and treated groups ( $P > 0.05$ ). The rate of improvement in range of motion in smokers was significantly lower than in non-smokers ( $P < 0.05$ ). In examining the range of motion of people, the criterion of being a smoker or not was also taken into consideration. The results demonstrated that there was a statistically significant difference at a significance level of 5% between the two groups of smokers and non-smokers in terms of the average range of motion in the injured hand ( $P < 0.05$ ). Further, the average range of motion in the injured hand of patients in the treatment and non-smoking groups was extremely higher than the average range of motion in the control and smoking groups, indicating that receiving treatment and being a non-smoker could increase the average range of motion of the hand. The results confirmed that gender, age, and the left or right hand of the patients were not influential criteria in this analysis.

## Conclusion

It appears that the use of atorvastatin after flexor tendon repair in operated patients is effective in increasing the range of motion of DIP and improving this adhesion ( $P < 0.05$ ), but it is not effective in TAROM. It is noteworthy that no definite result has been established since limited studies have been performed in this area to date. The negative effects of smoking on the rate of improvement should not be ignored either.

## اثر آتورواستاتین در کاهش چسبندگی در آسیب تاندون فلکسور دست

حسین اکبری<sup>۱</sup>، کاوه فناده<sup>۱\*</sup>، مریم فراستی<sup>۲</sup>، لیلا میرزایی<sup>۳</sup>، مهسا ابوالفضلی<sup>۳</sup>، پیمان اکبری<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>گروه جراحی پلاستیک، ترمیمی و سوختگی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>گروه داروسازی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>گروه کاردرمانی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup>پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه.** ترمیم تاندون فلکسور در آسیب‌های تاندون‌های عمقی و سطحی به‌ویژه در زون II دارای اهمیت ویژه‌ای است، چرا که آن را از سایر نواحی متمایز می‌کند. ما تأثیر آتورواستاتین، یک داروی ارزان و در دسترس و غیرسیتوتوکسیک را بر روی پدیده چسبندگی ناشی از ترمیم بافت مطالعه کردیم.  
**روش کار.** در این پژوهش، ۵۲ بیمار وارد مطالعه و به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول آتورواستاتین ۲۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه هفته تجویز شد. در گروه کنترل به مدت سه هفته از دارونما استفاده شد. پس از ۳ ماه، دامنه حرکت، شکاف اکستنشن، تأخیر اکستنشن و شکاف خمشی برای هر انگشت اندازه‌گیری و مقایسه شد.

**یافته‌ها.** همانطور که نتایج نشان می‌دهد، استفاده از آتورواستاتین در بیماران منجر به افزایش دامنه حرکتی مفاصل DIP می‌شود. همچنین اکستنشن، شکاف خمشی و تأخیر اکستنشن در هر دو گروه یکسان است. میزان بهبود دامنه حرکتی در افراد سیگاری به‌طور قابل توجهی کمتر بود.

**نتیجه‌گیری.** به نظر می‌رسد استفاده از آتورواستاتین در بیماران در افزایش دامنه حرکتی DIP و بهبود این چسبندگی مؤثر باشد. علاوه بر این، اثرات منفی دود بر میزان بهبودی که در مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است را نباید نادیده گرفت.

**پیامدهای عملی.** در جراحی برای ترمیم تاندون فلکسور، استفاده از آتورواستاتین به بهبود توانایی حرکت مفصل DIP کمک کرده است. همچنین از بیماران درخواست شده است تا به‌طور موقت سیگار را جهت حصول بهبودی سریع‌تر ترک کنند.

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۲۳  
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۴  
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۷/۱۷

#### کلید واژه‌ها:

- آسیب تاندون فلکسور
- آتورواستاتین
- چسبندگی تاندون
- پارگی تاندون

### مقدمه

تاندون فلکسور زون دوم دست به کار برد و جراحی مدرن ترمیم تاندون را پایه‌گذاری نمود.<sup>۱</sup> قبل از سال ۱۹۶۰، ترمیم تاندون به‌صورت تأخیری انجام می‌شد که پس از آن کلینرت در سال ۱۹۶۷ با تغییراتی که در تکنیک بانل ایجاد کرد و با ابداع RUBBER BAND جهش بزرگی در ترمیم تاندون دست به وجود آورد. هانتز نیز در سال ۱۹۷۰ SILASTIC ROD را برای گرفت تاندون معرفی نمود.<sup>۲</sup> امروزه با اتفاق نظری که جراحان در تکنیک ترمیم تاندون دارند، خطر پارگی تاندون با روش چهار رشته‌ای کمتر شده و بیشتر توجه به جلوگیری از چسبندگی‌های بروز یافته پس از ترمیم

در تمامی سنین احتمال بروز آسیب تاندون فلکسور دست وجود دارد، با این حال، سن شایع آن ۱۵ تا ۳۰ سالگی است.<sup>۱</sup> میزان وقوع آن در کشورهای صنعتی ۱ در ۷۰۰۰ گزارش شده است.<sup>۲</sup> تشخیص، شروع و نوع درمان جراحی آسیب تاندون فلکسور در میزان موفقیت و بازگشت بیمار به کار تأثیر بسیاری دارد. پس از ترمیم، بروز چسبندگی و اختلال در حرکت انگشتان برای بیمار و سیستم درمانی و صنعتی مشکلات زیادی را به وجود می‌آورد. اولین ترمیم تاندون فلکسور دست توسط گالن صورت گرفته است.<sup>۳</sup> در سال‌های ابتدایی ۱۹۰۰، بانل عبارت NO MANS LAND را در ترمیم

\* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: kavehghannad@gmail.com

تاندون معطوف شده است. برای رسیدن به این هدف از عوامل مختلفی استفاده می‌شود.<sup>۶</sup> استاتین‌ها باعث کاهش واکنش‌های التهابی بین لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود. واکنش بین لکوسیت‌های خون و اندوتلیوم عروقی یک پروسه التهابی مهم در روند آتروژنیزاس است. افزایش تعداد لکوسیت‌ها به سلول‌های آندوتلیوم که در هیپرکلسترولمی اتفاق می‌افتد، به صورت تجربی و با تجویز LDL اکسیدشده القا می‌شود.<sup>۸</sup> طبق اصل تروما، تمام بیماران از نظر علائم حیاتی بررسی شده و معاینه دست برای حس و حرکت انجام می‌شود. معاینه عروقی بسیار مهم است و برای تمام بیماران جهت رد کردن شکستگی‌های احتمالی، گرافی تهیه می‌شود. آتروواستاتین عضو طبقه داروهایی است که به نام استاتین شناخته می‌شود و برای کاهش کلسترول خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو یک مهارکننده رقابتی hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase است. این آنزیم کاتالیزور تبدیل HMG-CoA به MEVALONATE است. آتروواستاتین در کبد عمل می‌کند. کاهش کلسترول کبد باعث افزایش جذب کلسترول در کبد و کاهش کلسترول پلاسما می‌شود. این دارو در موارد زیر به کار می‌رود: ۱- پیشگیری اولیه برای بیمارانی که چندین عامل خطر برای بیماری قلبی دارند. ۲- پیشگیری ثانویه برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی برای کاهش خطر انفارکت، استروک، آنژین و رواسکولاریزاسیون ۳- ممکن است برای کاهش خطر اتفاقات کاردیوواسکولار در مبتلایان به سندرم حاد کرونری به کار رود ۴- در درمان هایپرکلسترولمیا هموزیگوس فامیلی، دیس بتا لیپوپروتئینمیا اولیه، هایپرتریگلیسریدیمیا، برای کاهش LDL و ApoB و افزایش HDL مورد استفاده قرار گیرد.<sup>۹</sup> این دارو به سرعت از طریق اورال جذب می‌شود و به حداکثر غلظت پلاسما در ۱ تا ۲ ساعت می‌رسد.<sup>۱۰</sup> دسترسی زیستی مطلق این دارو ۱۴ درصد است و فعالیت مهارتی آن به ۳۰ درصد می‌رسد. درد پایین به علت پاکسازی پیش‌سیستمیک دارو توسط سیستم گاسترواینستستینال و متابولیسم FIRST PASS در کبد است.<sup>۱۱</sup> نیمه عمر آن ۱۴ ساعت است ولی اثر مهارکنندگی آن برای HMG-CoA تا ۳۰ ساعت نیز می‌رسد. اثرات جانبی این دارو کم بوده ولی مواردی همچون میالژی، یبوست، استنیا، درد شکم، تهوع و مسمومیت کبدی گزارش شده است. برای اجتناب از این موارد باید در بیماران آسیایی از دوز پایین دارو استفاده کرد.<sup>۱۲</sup> از مصرف الکل و گریپ فروت با این دارو باید اجتناب کرد. با توجه به تعداد کم سلول‌های موجود در تاندون قسمت مهمی از تغذیه تاندون از طریق انتشار به‌ویژه در قسمت ولار آن صورت می‌گیرد. عروق نیز توسط شاخه‌های شریان‌های متاکاریال و دیژیتال از قسمت

دورسال تاندون وارد شده و به آن خون‌رسانی می‌کنند. شریان متاکاریال ولار از طریق شاخه شریانی وینکولای بلند سطحی و شریان دیژیتال به‌صورت سگمنتال و از طریق شاخه‌های شریانی وینکولای سطحی کوچک، وینکولای عمقی بلند و وینکولای عمقی کوچک به تاندون خون‌رسانی می‌کنند. تغذیه تاندون می‌تواند به‌وسیله مزوتنون نیز انجام شود. همچنین در محل اتصال تاندون به استخوان و تاندون به ماهیچه خون‌رسانی به تاندون صورت می‌گیرد. ترمیم تاندون را به دو قسمت داخلی و خارجی تقسیم می‌کنند و بهبودی (healing) نوع خارجی است که باعث ایجاد اسکار می‌شود. مراحل مختلف ترمیم تاندون شامل سه دوره است:<sup>۱۳</sup>

۱- Inflammation (۴۸ تا ۷۲ ساعت اول)

۲- Fibroblastic proliferation (پنج روز تا چهار هفته پس از ضایعه)

۳- Remodeling (از ۴ هفته تا یک سال پس از ضایعه)

با توجه به عوارض شدیدی که بعد از پارگی تاندون فلکسور دست برای بیمار از قبیل چسبندگی و محدودیت حرکتی و همچنین محدودیت فعالیت روزمره در طی تمام عمر خواهد داشت و با توجه به اینکه درمان چسبندگی تاندون بسیار دشوار و عودکننده خواهد بود، بر آن شدیم که از داروی کم‌خطر و ارزانی چون آتروواستاتین که در تحقیقات قبلی نتایج مبهمی داشته و همچنین در مطالعات نیز بررسی‌های بیشتر در این زمینه مورد تأکید قرار گرفته است، استفاده کنیم. از این‌رو، کاهش چسبندگی تاندون را مورد بررسی بالینی قرار دادیم تا بهبود هرچند جزئی در این بیماران موجب بهبود کیفیت زندگی آنها در آینده شود.

### روش کار

در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی تصادفی صورت گرفته است، شرکت‌کنندگان از میان بیماران دچار آسیب تاندون فلکسور دست در زون II که به بیمارستان حضرت فاطمه (س) مراجعه کرده و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به این مطالعه شامل سن بین ۲۰ تا ۵۰ سال، شامل هر دو جنس، مکانیسم ضایعه به‌صورت نافذ و شارپ و بدون هرگونه له‌شدگی، بیماران فاقد بیماری زمینه‌ای از جمله دیابت، بیماری قلبی - عروقی، تنفسی، سرطان، بیماری‌های خونی و عدم استفاده از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و ضد انعقادی، عدم اعتیاد به مواد مخدر، عدم ابتلا به بیماری‌های کبدی، بالا نبودن آنزیم‌های کبدی، نبود ضایعات همراه از جمله شکستگی، دررفتگی، ضایعات اکستانسور و ضایعات قسمت پروکسیمال و دیستال به زون II دست بود. تنها ضایعه عصب دیژیتال به‌عنوان ضایعه

و ایی تنون را با نایلون ۶-۰ ترمیم نمودیم. اگر ضایعه عصب دیژیتال نیز وجود داشت آن را با لوپ و با نایلون ۸-۰ ترمیم کردیم. در پارگی توأم FDP و FDS تنها تاندون FDP را ترمیم کرده و در تمام مراحل درمان از بیمار فتوگرافی تهیه شد. پس از پایان عمل دست بیمار آتل‌گیری شد. بیماران را ۲۴ ساعت در بیمارستان نگه داشته و سپس از بیمارستان مرخص شدند. بیماران هر هفته در درمانگاه جهت پیگیری ویزیت شدند و به طریق زیر برای آنها فیزیوتراپی صورت گرفت: در ۳ هفته اول که دست بیمار در آتل قرار داشت با استفاده از active extension, rubber band انجام شد و پس از ۳ هفته آتل بیمار باز شده و در هفته‌های ۴ و ۵ active finger flexion بدون مقاومت، آغاز شد. در هفته‌های ۶ و ۷ active flexion با مقاومت انجام شد. در تمام بیمارانی که این مراحل را گذرانیده‌اند، حدود ۳ ماه بعد از عمل جراحی انگشت بیمار توسط هندتراپیست مرکز که هیچ‌گونه اطلاعی راجع به استفاده یا عدم استفاده آتورواستاتین ندارد مورد بررسی قرار گرفته و عوامل زیر اندازه‌گیری شدند. ابتدا میزان فلکشن مفاصل MP، PIP و DIP را در انگشتان ۲ تا ۵ و با مقیاس درجه اندازه‌گیری نموده، سپس میزان Extension gap و flexion gap هر انگشت با مقیاس سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. جهت تحلیل داده‌های مربوط از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و آمارهای توصیفی (فراوانی، درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار) و جهت بررسی فرضیات پژوهش از آمار استنباطی و آزمون‌های پارامتریک (در صورت نرمال بودن داده‌ها) نظیر ANOVA، t-test یا معادل ناپارامتریک آنها استفاده شد. نرمالیتی داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۵٪ برای تمامی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، به‌طور کلی ۹۳ انگشت آسیب دیده از مجموع ۵۲ بیمار (۲۷ نفر در گروه درمان (۴۸ انگشت) و ۲۵ نفر در گروه کنترل (۴۵ انگشت)) تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۳۱ سال بود. ۴۹ نفر (۳/۹۴ درصد) از بیماران شرکت‌کننده مرد و ۳ نفر (۷/۵ درصد) از آنان زن بودند. آزمون آماری کای‌دو بین دو گروه از لحاظ جنسیت اختلاف آماری معناداری نشان نداد ( $P=0/146$ ). بنابراین، دو گروه از لحاظ توزیع جنسیت یکسان بودند. نتایج آزمون t-test نشان داد که اختلاف معنادار آماری بین دو گروه از لحاظ سن وجود نداشت ( $P=0/435$ ). به‌طور کلی ۳۸ نفر از بیماران راست دست و ۱۴ نفر از بیماران چپ دست بودند. در حالی که در ۳۵ نفر از بیماران

همراه قابل قبول بود. همچنین، جریان خون انگشت بیماران نباید دچار مشکل باشد، ضایعات به‌صورت قطع کامل FDP به تنهایی و یا قطع کامل FDS و FDP توأم در زون II بوده و در صورتیکه FDS نیز دچار ضایعه شده باشد، ضایعه پروکسیمال به وینکولهای انگشت باشد و نیاز به ترمیم پولی در بیمار وجود نداشته باشد. همچنین بیمارانی که تمایل به همکاری در طرح مورد نظر نداشتند از مطالعه خارج شدند. این مطالعه به‌صورت دوسویه کور بود. به‌عبارت دیگر، بیمار ثبت‌کننده و تحلیل‌کننده داده‌ها از تجویز آتورواستاتین بعد از عمل جراحی برای بیماران بی‌اطلاع بوده و مشخص نبود که کدام بیمار در کدام گروه قرار دارد. نمونه‌ها از بیماران دچار آسیب تاندون فلکسور دست در زون II که به بیمارستان حضرت فاطمه (س) مراجعه و دارای مشخصات خاص بودند، انتخاب شدند. در نمونه‌های مشابه حیوانی، حجم نمونه ۱۵ تا ۲۰ عدد بوده (در هر گروه) و در این مطالعه حجم نمونه بر اساس فرمول مقایسه میانگین‌ها، با خطای آلفای ۵ درصد، بتای ۲۰ درصد و فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۳۰ عدد در هر گروه محاسبه شد. متغیرهای لازم جهت بررسی از طریق پرسش‌نامه‌ای که در اختیار بیماران قرار داده شد، به انضمام مشاهدات و معاینات قبل و حین عمل جراحی و همچنین بررسی‌های بعد از عمل شامل اندازه‌گیری میزان حرکت مفاصل و تاخیرهای فلکشن و اکستنشن به دست آمد. اطلاعات مورد نیاز توسط پژوهشگر از پرونده و نتایج آزمایشات بیماران استخراج و وارد فرم جمع‌آوری اطلاعات شدند. فرم جمع‌آوری اطلاعات شامل موارد زیر است: جنسیت، سن، دامنه حرکتی، Flexion gap، Extension gap، چسبندگی، عارضه دارویی تمام بیمارانی که واجد شرایط ورود به مطالعه هستند، در اتاق عمل اورژانس بیمارستان حضرت فاطمه (س) توسط یک جراح (محقق) مورد عمل جراحی قرار گرفتند (حداکثر پس از ۷۲ ساعت از شروع ضایعه). قبل از جراحی، بیماران در دو گروه A و B قرار گرفتند که در گروه A ۲۵ و B ۲۷ نفر قرار داشتند. عمل جراحی با بی‌حسی موضعی با یا بدون IV sedation انجام شد. به تمام بیماران یک دوز آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی (اگرم Keflin) ارائه شد و یک هفته پس از آن به‌صورت خوراکی ادامه یافت. عمل جراحی با بستن تورنیکه به بازو و با فشار ۱۰۰ mmhg بالاتر از فشار سیستول انجام شد. بیماران واجد شرایط را با برداشتن یک کاغذ توسط بیمار به‌صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شدند. در گروه B پس از ترمیم تاندون آتورواستاتین به مدت سه هفته با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد. اما در گروه A پس از ترمیم تاندون از پلاسیو به مدت سه هفته استفاده شد. ترمیم تاندون در دو گروه یکسان و به روش Modified Kessler انجام شد. Core suture را با نایلون ۴-۰



گروه با مصرف آتورواستاتین و عدم مصرف آن از لحاظ دامنه حرکتی در تمامی انگشتان وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). دامنه حرکتی انگشتان در گروه درمان از نظر بالینی بالاتر از گروه کنترل بود. نتایج آزمون یو من ویتنی نشان داد که اختلاف معناداری بین دو گروه درمانی وجود ندارد ( $P > 0.05$ ). اگرچه میزان حرکت تاندون‌ها در حالت فعال از نظر بالینی در گروه درمان بالاتر از گروه کنترل بود، نتایج بیانگر وجود ارتباط معنادار بین دامنه حرکتی انگشتان آسیب‌دیده در گروه درمانی در مفصل DIP بود ( $P < 0.05$ ). به‌طوریکه میانگین مجموع دامنه حرکتی مفصل DIP انگشتان آسیب‌دیده در گروه درمان بالاتر و بهتر از گروه کنترل بود.

دست راست و در ۱۷ نفر از آنان دست چپ آسیب دیده بود. آزمون آماری کای‌دو اختلاف معناداری بین دو گروه از لحاظ وضعیت دست غالب ( $P = 0.559$ ) و وضعیت دست آسیب‌دیده نشان نداد ( $P = 0.791$ ). بنابراین دو گروه از وضعیت دست غالب و دست آسیب‌دیده یکسان بودند. همچنین ۳۸ انگشت در بیماران در وضعیت FDP+FDS و ۵۵ انگشت از بیماران در وضعیت FDP بودند که آزمون آماری کای‌دو بین دو گروه از لحاظ نوع آسیب تاندون اختلاف آماری معناداری نشان نداد ( $P = 0.498$ ). بنابراین دو گروه از لحاظ نوع آسیب تاندون یکسان بودند. نتایج نشان داد که در حالت فعال، اختلاف آماری معناداری بین دو

جدول ۱: بررسی میانگین دامنه حرکتی انگشتان آسیب‌دیده در هر بیمار دچار آسیب تاندون فلکسور دست در زون II به تفکیک گروه درمانی

| P     | کل            | گروه کنترل a           |                        | گروه درمان b           |                        | تاندون | اشاره |
|-------|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|--------|-------|
|       |               | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار |        |       |
| ۱/۰۰۰ | ۱۷/۸۶ ± ۲۳/۸۸ | ۲۳/۷۵ ± ۱۹/۲۲          | ۱۷/۷۶ ± ۲۴/۰۰          | DIP                    |                        |        |       |
| ۰/۴۴۸ | ۲۵/۲۳ ± ۵۵/۲۷ | ۲۲/۹۵ ± ۶۱/۲۵          | ۲۷/۱۲ ± ۵۰/۵۰          | PIP                    |                        |        |       |
| ۰/۰۹۴ | ۱۷/۳۶ ± ۷۵/۲۷ | ۱۵/۵۶ ± ۷۱/۸۷          | ۱۹/۰۳ ± ۷۸/۰۰          | MCP                    |                        |        |       |
| ۰/۲۸۸ | ۱۵/۷۱ ± ۲۷/۲۷ | ۱۵/۳۲ ± ۲۲/۵۰          | ۱۵/۵۳ ± ۳۱/۲۵          | DIP                    | وسط                    |        |       |
| ۰/۴۴۶ | ۲۳/۸۵ ± ۵۶/۱۳ | ۲۷/۹۳ ± ۵۹/۵۰          | ۲۰/۷۰ ± ۵۳/۳۳          | PIP                    |                        |        |       |
| ۰/۳۹۲ | ۱۲/۲۱ ± ۸۰/۹۰ | ۱۴/۲۳ ± ۷۹/۵۰          | ۱۰/۷۵ ± ۸۲/۰۸          | MCP                    |                        |        |       |
| ۰/۱۱۸ | ۱۴/۸۴ ± ۱۸/۹۶ | ۱۵/۴۶ ± ۱۵/۰۰          | ۱۳/۳۸ ± ۲۳/۲۱          | DIP                    | حلقه                   |        |       |
| ۰/۴۳۱ | ۲۳/۹۲ ± ۴۷/۰۶ | ۲۷/۸۵ ± ۴۴/۰۰          | ۱۹/۳۶ ± ۵۰/۳۵          | PIP                    |                        |        |       |
| ۰/۹۸۲ | ۱۵/۰۲ ± ۷۵/۵۱ | ۱۲/۲۱ ± ۷۷/۰۰          | ۱۷/۸۸ ± ۷۳/۹۲          | MCP                    |                        |        |       |
| ۰/۰۸۹ | ۱۷/۱۲ ± ۱۹/۵۸ | ۱۸/۶۸ ± ۱۴/۱۶          | ۱۴/۱۴ ± ۲۵/۰۰          | DIP                    | کوچک                   |        |       |
| ۰/۲۹۷ | ۳۱/۰۰ ± ۵۱/۲۵ | ۳۷/۹۶ ± ۴۳/۷۵          | ۲۱/۱۱ ± ۵۸/۷۵          | PIP                    |                        |        |       |
| ۰/۸۱۵ | ۱۲/۶۷ ± ۷۷/۰۸ | ۱۲/۱۵ ± ۷۷/۵۰          | ۱۳/۷۰ ± ۷۶/۶۶          | MCP                    |                        |        |       |

Flexion Gap

نتایج نشان داد که اختلاف معنادار آماری بین دو گروه با مصرف آتورواستاتین و عدم مصرف آن با ترمیم ساده تاندون فلکسور بیمارانی وجود ندارد ( $P > 0.05$ ).

دست در زون مشابه از لحاظ Flexion GAP انگشتان آسیب‌دیده

جدول ۲: بررسی میانگین Flexion GAP در انگشتان آسیب‌دیده بیماران دچار آسیب تاندون فلکسور دست در زون II به تفکیک گروه درمانی

| P     | کل          | گروه کنترل a           |                        | گروه درمان b           |                        | انگشت |
|-------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
|       |             | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار | میانگین ± انحراف معیار |       |
| ۰/۸۵۷ | ۱/۹۹ ± ۳/۰۵ | ۲/۲۰ ± ۳/۲۰            | ۱/۸۰ ± ۳/۱۰            | اشاره                  |                        |       |
| ۰/۹۷۴ | ۱/۶۱ ± ۲/۷۲ | ۱/۹۰ ± ۲/۷۵            | ۱/۴۲ ± ۲/۷۰            | وسط                    |                        |       |
| ۰/۹۱۳ | ۱/۵۸ ± ۳/۱۷ | ۱/۶۸ ± ۳/۲۰            | ۱/۵۳ ± ۳/۱۴            | حلقه                   |                        |       |
| ۰/۶۶۴ | ۱/۷۱ ± ۲/۳۹ | ۱/۹۰ ± ۲/۵۴            | ۱/۸۰ ± ۲/۲۵            | کوچک                   |                        |       |
| ۰/۶۱۸ | ۱/۷۳ ± ۲/۸۷ | ۱/۹۰ ± ۲/۹۵            | ۱/۵۸ ± ۲/۸۰            | کل انگشتان             |                        |       |

Extension Lag

نتایج نشان داد که اگرچه میزان Extension LAG در گروه درمان نسبت به گروه کنترل پایین تر بود، اما اختلاف معنادار آماری بین دو گروه با مصرف آترواستاتین و عدم مصرف آن با ترمیم ساده

تاندون فلکسور دست در زون مشابه از لحاظ میانگین Extension LAG انگشتان آسیب دیده بیماران وجود نداشت ( $P > 0.05$ ).

**جدول ۳.** بررسی میانگین Extension LAG پس از ترمیم تاندون فلکسور دست در زون II همراه با مصرف آترواستاتین و عدم مصرف آترواستاتین با ترمیم ساده تاندون فلکسور دست در زون مشابه

| P     | کل<br>میانگین $\pm$ انحراف معیار | گروه کنترل a               |                            | گروه درمان b               |                            | انگشت |
|-------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
|       |                                  | میانگین $\pm$ انحراف معیار | میانگین $\pm$ انحراف معیار | میانگین $\pm$ انحراف معیار | میانگین $\pm$ انحراف معیار |       |
| ۰/۶۵۸ | ۲۲/۰۹ $\pm$ ۲۸/۴۰                | ۲۶/۰۴ $\pm$ ۲۶/۸۷          | ۱۹/۷۰ $\pm$ ۲۹/۵۰          | اشاره                      |                            |       |
| ۰/۲۷۳ | ۱۷/۵۵ $\pm$ ۲۴/۷۷                | ۱۸/۶۷ $\pm$ ۲۱/۰۰          | ۱۶/۷۰ $\pm$ ۲۷/۹۰          | وسط                        |                            |       |
| ۰/۷۱۰ | ۲۲/۸۰ $\pm$ ۲۹/۲۲                | ۲۵/۶۰ $\pm$ ۲۹/۳۳          | ۱۷/۸۰ $\pm$ ۲۹/۷۰          | حلقه                       |                            |       |
| ۰/۳۱۰ | ۲۶/۶۰ $\pm$ ۳۵/۵۰                | ۳۱/۹۰ $\pm$ ۴۱/۶۰          | ۱۹/۱۰ $\pm$ ۲۸/۳۰          | کوچک                       |                            |       |
| ۰/۷۴۶ | ۲۲/۱۰ $\pm$ ۲۹/۰۴                | ۲۵/۷۰ $\pm$ ۳۰/۳۳          | ۱۷/۸۰ $\pm$ ۲۸/۷۰          | کل انگشتان                 |                            |       |

### بحث

چسبندگی تاندون که باعث اختلال شدید در عملکرد عضو آسیب دیده می شود، همچنان یک عارضه شایع پس از جراحی یا آسیب به تاندون های فلکسور دست است. چسبندگی تاندون های فلکسور که باعث اختلال در حرکت می شود، عمدتاً پس از جراحی هایی مانند ترمیم تاندون با بخیه، پیوند تاندون یا بعد از شکستگی انگشت رخ می دهد. این عارضه به دلیل شرایط خاص آناتومیکی این ناحیه باعث نقص عملکردی شدید به خصوص در زون II می شود. یک قرن تحقیق نشان داده است که رضایت بخش ترین رویکرد برای حل چسبندگی تاندون، پیشگیری از آن با استفاده از تکنیک جراحی مناسب با بخیه ای محکم و در عین حال ایجاد حداقل تروما است.<sup>۱۴</sup> با وجود پیشرفت در تکنیک جراحی و تحرک بعد از عمل، نتیجه جراحی روی تاندون های فلکسور به دلیل ایجاد چسبندگی ها هنوز بسیار غیرقابل پیش بینی است.<sup>۱۶، ۱۵</sup> اگرچه می توان از چسبندگی با یک ترمیم مناسب توسط جراح ماهر جلوگیری کرد، اما همچنان عارضه ای رایج در ترمیم تاندون های فلکسور دست در زون II است. چندین استراتژی مانند داروهای موضعی و سیستمیک برای جلوگیری از تشکیل چسبندگی پیشنهاد شده است.<sup>۱۷</sup> مطالعات متعددی اثرات استاتین ها را بر روی ماهیچه های اسکلتی بررسی کرده اند.<sup>۱۸-۲۰</sup> با این حال، هیچ اطلاعاتی در مورد تأثیر استاتین ها بر بهبود تاندون به دنبال پارگی خودبه خودی تاندون وجود ندارد. در مطالعه حاضر، در دو گروه از نظر جنسیت، سن، سیگاری بودن بیمار، نوع آسیب تاندون، تعداد انگشتان آسیب دیده و دست غالب همسان سازی انجام شد. نتایج نشان داد که در گروه درمان میانگین TAROM حرکت انگشتان بالاتر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود ( $P > 0.05$ ). میزان

تاندون فلکسور دست در زون مشابه از لحاظ میانگین Extension LAG در گروه درمان و گروه کنترل از لحاظ آماری یکسان بودند ( $P > 0.05$ ). در مطالعه حاضر در بررسی میانگین ROM مفصل DIP انگشتان افزایش معناداری در گروه درمان نسبت به گروه کنترل وجود داشت که می تواند نشان دهنده اثربخشی آترواستاتین در جلوگیری از چسبندگی تاندونی باشد ( $P < 0.05$ ). تعدادی از تحقیقات بالینی و تجربی نشان می دهد که سیگار اثرات مضر بر سیستم اسکلتی عضلانی دارد و پیش آگهی چندین اختلال ارتوپدی و روش های جراحی را بدتر می کند. تعداد سیگاری ها هنوز در سرتاسر جهان زیاد است، اما ارتباط بالینی این مشکل جانبی، اما مهم، دست کم گرفته می شود.<sup>۲۱-۲۳</sup> تجزیه و تحلیل مطالعات صورت گرفته، خطر پارگی تاندون دوسر دیستال را در بیماران سیگاری ۷/۵ برابر بیشتر نشان دادند.<sup>۲۳</sup> در مطالعات، حداقل دوازده ساعت زمان برای پاکسازی بدن انسان از اکسیدکربن عنوان شده است. پنج یا هفت روز بدون دود قبل از جراحی نتیجه مطلوبی در بهبود زخم دارد، اما بیست روز قبل و بعد از عمل یا بیشتر، گزینه های بهتری جهت بهبود تاندون است.<sup>۲۰</sup> نتایج مطالعه ما بیانگر تأثیر سیگار بر کاهش بهبودی بیماران بود که تأییدی بر نتایج مطالعات پیشین است ( $P < 0.05$ ). استاتین ها عوامل چندوجهی هستند. به رغم اثرات مضر آنها بر روی تاندون ها، اشاره شده است که استاتین ها قابلیت و توانایی بهبود تاندون را افزایش می دهند. مطالعه مورد شاهدی آهیمنیو و همکاران<sup>۲۴</sup> در دانشگاه ایالتی میشیگان طی سال های ۲۰۰۲ تا ۲۰۰۷، جهت ارزیابی استاتین به عنوان یک عامل خطر برای پارگی تاندون بر روی ۹۳ مورد موش با پارگی تاندون با مواجهه مشابه در ۲۷۹ موش در گروه کنترل همسان شده از نظر جنس و سن

هیپرلیپیدی و مصرف داروهای استاتین کافی نباشد.<sup>۲۸</sup> در مطالعه ما اثرات جانبی خاصی از سوی بیماران گزارش نشد. استفاده از آتورواستاتین ممکن است منجر به درد، حساسیت یا ضعف عضلانی و افزایش سطح کراتین کیناز همراه با میوپاتی شود. اگر میوپاتی کنار گذاشته شود و مصرف استاتین متوقف نشود، رابدومیولیز، میوگلوبینوری و نکروز حاد کلیه ایجاد می‌شود. میوپاتی می‌تواند در بیمارانی که بیماری‌های پیچیده پزشکی دارند یا در بیمارانی که از داروهای زیادی استفاده می‌کنند، به‌ویژه بیماران مسن ایجاد شود.<sup>۲۹،۳۰</sup> به نظر می‌رسد نوع استاتین نیز در مکانیسم بهبود تاندون نقش داشته باشد. همانطور که مطالعات نشان دادند، آتورواستاتین با بروز آماري بالاتری از پارگی تاندون همراه بود، در حالی که بیمارانی که سیمواستاتین مصرف می‌کردند خطر پارگی تاندون کمتری داشتند. به نظر می‌رسد داروهای درمانی برای هیپرکلسترولمی، مانند استاتین‌ها، بر آسیب‌شناسی تاندون تأثیر می‌گذارند، باید برای تعریف مکانیسم و ارزیابی اثرات بیوشیمیایی و بیومکانیکی متفاوت مشتقات استاتین بر ترمیم بهبود کلی تاندون انجام شود. یافته‌های متناقض مشابهی در رابطه با اثر استاتین‌ها بر سلامت تاندون‌ها در مطالعات بالینی یافت شده است.<sup>۳۱</sup> در مطالعه فردا کلاگاسیوگلو، درمان با هر سه استاتین (سیمواستاتین، آتورواستاتین و روزوواستاتین) باعث بدتر شدن خواص بیومکانیکی تاندون آشیل شد. برخلاف مطالعه آزمایشگاهی ایتاگاکي و همکاران،<sup>۳۳</sup> این اثر تاندیوپاتیک وابسته به دوز نبود. این نتایج همسو با مطالعه ما نبود. بنابر نتایج مطالعه حاضر، نشان داده شد که مصرف آتورواستاتین در ROM مفصل DIP انگشتان آسیب‌دیده تأثیرگذار بوده که این اثر از نظر آماری معنادار بوده است. به‌رغم مشاهده افزایش مجموع دامنه حرکتی اکتیو انگشت (TAROM) آسیب‌دیده بیماران از نظر بالینی در گروه درمان شده با آتورواستاتین، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین، میزان Extention و Extention LAG و Flexion GAP در گروه درمان و گروه کنترل از لحاظ آماری یکسان بودند ( $P > 0.05$ ). اما با توجه به نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نیاز به انجام بررسی‌های بیشتر با حجم نمونه بالاتر، یا تجویز دارو با دوز بالاتر و یا مدت طولانی‌تر با حساسیت بیشتر احساس می‌شود. لذا نمی‌توان به قطع نتیجه‌ای را تأیید و یا رد نمود.

### نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد استفاده از آتورواستاتین پس از ترمیم جراحی تاندون فلکسور بر بهبود دامنه حرکتی مفصل DIP بیماران و

انجام گرفت. آتورواستاتین تجویز شده به موش‌ها (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز با تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز) با تحریک تکثیر، جابجایی و چسبندگی تنوسیت‌ها، بهبودی و خواص بیومکانیکی روتاتور کاف را در طول فاز التهابی حاد افزایش می‌دهد. همچنین هیچ ارتباط کلی بین استفاده از استاتین و پارگی تاندون پیدا نشد. اما تجزیه و تحلیل زیرگروه‌ها نشان داد که زنان مبتلا به پارگی تاندون بیشتر احتمال دارد استاتین مصرف کنند. در مطالعه ما هیچ ارتباطی بین جنسیت و بهبود تاندون مشاهده نشد. استاتین‌ها، به‌عنوان مؤثرترین داروهای کاهنده چربی، برای القای سطح سیکلواکسیژناز و تولید متعاقب آن پروستاگلاندین‌ها پیشنهاد شده‌اند. در مطالعه دولکارت و همکاران،<sup>۲۵</sup> درمان با آتورواستاتین در روز اول پس از پارگی آزمایشی روتاتور کاف شروع شد و موش‌ها در روز بیست و یکم کشته شدند. نتایج این مطالعه حاکی از نقش مثبت PGE2 در بهبود تاندون در طول فاز التهابی حاد است که پس از ترمیم جراحی تاندون انجام می‌شود و استفاده از آتورواستاتین به‌عنوان روشی ممکن برای بهبود تاندون توصیه شده است. در مطالعه فردا کلاگاسیوگلو، کل مدت مطالعه ۲۸ روز بود و با افزایش یک هفته ممکن است توسعه کامل تاندونوپاتی از طریق تخلیه ایزوپروپونیدها که محصولات مسیر مولونات هستند، امکان پذیر باشد.<sup>۲۶</sup> همچنین، عملکرد GTPase های کوچک را که در سرکوب آپوپتوز، افزایش تکثیر، تشکیل اسکلت سلولی، چسبندگی و ترافیک وزیکول درون سلولی دخیل هستند، تعدیل می‌کند. در مطالعه ما، همانند مطالعه فردا کلاگاسیوگلو، استاتین‌ها از طریق دستگاه گوارش تجویز شدند. تقریباً همه استاتین‌ها تحت تأثیر اولین عبور گسترده قرار می‌گیرند و دسترس‌پذیری زیستی سیستمیک بسیار پایینی دارند. بر این اساس، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل تنها در دوزهای پایین‌تر استاتین آتورواستاتین (A20) مشاهده شد. کلاگاسیوگلو در مطالعه خود عنوان کرد که تمام استاتین‌های آزمایش شده با خطر تاندونوپاتی کلسیفیک مرتبط هستند که آگاهی کامل از آن در طول تمرینات پزشکی روزمره مورد نیاز است. با این حال، بهبود خواص بیومکانیکی استخوان مرتبط با استاتین یک ویژگی مطلوب است که ممکن است به اثرات مفید آن در بیماری‌های قلی-عروقی آترواسکلروتیک، به‌ویژه در افراد مسن اضافه کند.<sup>۲۶</sup> در مطالعه دیگری، عوارض عضلانی را شایع‌ترین عوارض جانبی استاتین‌ها گزارش کرده‌اند و مصرف‌کنندگان استاتین بیشتر احتمال دارد درد اسکلتی عضلانی را گزارش کنند.<sup>۳۲</sup> اثر درمانی تمرینات بارگذاری مختلط برای تاندون آشیل ممکن است برای غلبه بر مستعد بودن برای پارگی ناشی از



خواننده و تأیید کرده‌اند و در مورد بخش‌های مختلف آن هیچ اختلاف نظری ندارند.

### منابع مالی

تمامی هزینه‌های این پژوهش توسط نویسنده مسؤول تأمین شده است.

### دسترس‌پذیری داده‌ها

تمامی داده‌های مورد استفاده در این مطالعه، در این مقاله و نتایج آن گنجانده شده است.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران و مرکز فوق تخصصی جراحی پلاستیک و ترمیمی حضرت فاطمه با کد اخلاق IR.IUMS.FMD.REC.1400.595 انجام گرفته است.

### تعارض منافع

پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منافی با سازمان و اشخاص دیگری ندارد.

چسبندگی آنها تأثیرگذار بوده است ( $P < 0.05$ ). اما بر مجموع دامنه حرکتی اکتیو انگشت (TAROM) بیماران مؤثر نمی‌باشد. با توجه به تعداد کم مطالعات انجام شده در این زمینه، نمی‌توان به قطعیت درباره آن اظهار نظر نمود. همچنین تأثیر منفی سیگار بر میزان بهبودی نباید نادیده گرفته شود.

### قدردانی

باتشکر از آقای دکتر آرش سیدی و شرکت دارویی امین اصفهان که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند.

### مشارکت پدیدآوران

این مقاله منتج از پایان‌نامه فوق تخصص آقای کاوه قناد به راهنمایی دکتر حسین اکبری است. طرح موضوع و ایده‌پردازی اولیه و نظارت بر نگارش مقاله توسط حسین اکبری انجام شده است. جمع‌آوری داده و جراحی بیماران در اتاق عمل و همچنین نگارش مقاله توسط محقق، کاوه قناد، با مشارکت پیمان اکبری انجام گرفته است. تعیین دوز مصرفی و تزریق دارو و روند اجرایی زیر نظر مریم فراستی انجام پذیرفت و نتایج دامنه حرکتی تاندون و تجزیه و تحلیل آن توسط لیلا میرزائی و مهسا ابوالفضلی ثبت و انجام گرفته است. همچنین تمام نویسندگان نسخه نهایی را

## References

- McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020;396(10265):1841-56. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0
- Afshari B, Omid A, Sehat M. Effect of dialectical behavior therapy on emotion regulation and mindfulness in patients with bipolar disorder. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2019;23(3):293-300.
- Salehinejad MA, Ghanavati E, Rashid MH, Nitsche MA. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*. 2021;5:23982128211007769. doi: 10.1177/23982128211007769
- Roiser JP, Cannon DM, Gandhi SK, Tavares JT, Erickson K, Wood S, et al. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2009;11(2):178-89. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00669.x
- Wolkenstein L, Zwick JC, Hautzinger M, Joormann J. Cognitive emotion regulation in euthymic bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;160:92-7. doi: 10.1016/j.jad.2013.12.022
- Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Hirose T, Shirakawa O. Shared and differential cortical functional abnormalities associated with inhibitory control in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-12.
- Mardani P, Zolghadriha A, Dadashi M, Javdani H, Mousavi SE. Effect of medication therapy combined with transcranial direct current stimulation on depression and response inhibition of patients with bipolar disorder type I: a clinical trial. *BMC psychiatry*. 2021;21(1):1-9. doi: 10.1186/s12888-021-03592-6
- Gotra MY, Hill SK, Gershon ES, Tamminga CA, Ivleva EI, Pearlson GD, et al. Distinguishing patterns of impairment on inhibitory control and general cognitive ability among bipolar with and without psychosis, schizophrenia, and schizoaffective disorder. *Schizophrenia research*. 2020;223:148-57. doi: 10.1016/j.schres.2020.06.033
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, Van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*. 2008;38(6):771-85. doi: 10.1017/s0033291707001675
- Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *European*

- Neuropsychopharmacology. 2008;18(11):787-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.005
11. Ponsoni A, Branco LD, Cotrena C, Shansis FM, Fonseca RP. A longitudinal study of cognition, functional outcome and quality of life in bipolar disorder and major depression. *Applied Neuropsychology: Adult*. 2021;29:1-7. doi: 10.1080/23279095.2021.1979551
  12. Hay AC, Sheppes G, Gross JJ, Gruber J. Choosing how to feel: emotion regulation choice in bipolar disorder. *Emotion*. 2015;15(2):139. doi: 10.1037/emo0000024
  13. O'Donnell LA, Deldin PJ, Pester B, McInnis MG, Langenecker SA, Ryan KA. Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2017;39(10):979-87. doi: 10.1080/13803395.2017.1296935
  14. Afshari B, Shiri N, Ghoreishi FS, Valianpour M. Examination and comparison of cognitive and executive functions in clinically stable schizophrenia disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Depression research and treatment*. 2020;2020:14.
  15. Hosseini S, Nasri M. Effectiveness of a hybride dialectical behavior therapy and Lithium Carbonate compared to sole medication treatment on emotion-regulation, self-control and cognitive-flexibility of bipolar disordered patients. *Journal of Clinical Psychology*. 2022;14(1):13-24. doi: 10.22075/jcp.2021.21997.2030
  16. Miola A, Cattarinussi G, Antiga G, Caiolo S, Solmi M, Sambataro F. Difficulties in emotion regulation in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2022;302:352-60. doi: 10.1016/j.jad.2022.01.102
  17. Van Rheenen TE, Rossell SL. Phenomenological predictors of psychosocial function in bipolar disorder: is there evidence that social cognitive and emotion regulation abnormalities contribute? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(1):26-35. doi: 10.1177/0004867413508452
  18. Kjørstad HL, de Siqueira Rotenberg L, Knudsen GM, Vinberg M, Kessing LV, Macoveanu J, et al. The longitudinal trajectory of emotion regulation and associated neural activity in patients with bipolar disorder: A prospective fMRI study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;146(6):568-82. doi: 10.1111/acps.13488
  19. Gruber J, Harvey AG, Gross JJ. When trying is not enough: Emotion regulation and the effort–success gap in bipolar disorder. *Emotion*. 2012;12(5):997. doi: 10.1037/a0026822
  20. Lei D, Li W, Qin K, Ai Y, Tallman MJ, Patino LR, et al. Effects of short-term quetiapine and lithium therapy for acute manic or mixed episodes on the limbic system and emotion regulation circuitry in youth with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(4):615-22. doi: 10.1038/s41386-022-01463-6
  21. Gross JJ, John OP. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of personality and social psychology*. 2003;85(2):348. doi: 10.1037/0022-3514.85.2.348
  22. Kjørstad HL, de Siqueira Rotenberg L, Knudsen GM, Vinberg M, Kessing LV, Macoveanu J, et al. The longitudinal trajectory of emotion regulation and associated neural activity in patients with bipolar disorder: A prospective fMRI study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2022;146(6):568-82. doi: 10.1111/acps.13488
  23. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Nazarian B, Roth M, Mazzola-Pomietto P. Reduced brain activation in euthymic bipolar patients during response inhibition: an event-related fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2009;173(1):45-51. doi: 10.1016/j.psychres.2008.08.003
  24. Khodae M, Nikyar H, Ghorbani M. Comparing executive function and behavioral inhibition in schizophrenia, bipolar mood disorder type I and normal groups. *SSU\_Journals*. 2015;23(8):747-59.
  25. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with bipolar disorder (types I and II): a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2017;218:407-27. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.010
  26. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. *Neuropsychological assessment*. 4<sup>th</sup> ed. USA: Oxford University Press; 2004.
  27. Dhami P, Quilty LC, Schwartzmann B, Uher R, Allen TA, Kloiber S, et al. Alterations in the neural correlates of affective inhibitory control following cognitive behavioral therapy for depression: A Canadian biomarker integration network for depression (CAN-BIND) study. *Journal of Affective Disorders Reports*. 2022;10:100413. doi: 10.1016/j.jadr.2022.100413
  28. Montejo L, Torrent C, Jimenez E, Martínez-Arán A, Blumberg HP, Burdick KE, et al. Cognition in older adults with bipolar disorder: an ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment. *Bipolar Disorders*. 2022;24(2):115-36. doi: 10.1111/bdi.13175
  29. Sachs G, Schaffer M, Winklbaur B. Cognitive deficits in bipolar disorder. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*. 2007;21(2):93-101.
  30. Lima IM, Peckham AD, Johnson SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical psychology review*. 2018;59:126-36. doi: 10.1016/j.cpr.2017.11.006