

Research Paper

Comparison of the Effectiveness of Chelleh Daghi Herbal Ointment and Piroxicam Gel on Ankle Sprains



Alireza Amani¹ , Ali Kamali², *Bahman Sadeghi³ , Ali Reza Sistani⁴ , Mahdi Tavakolizadeh⁵ , Sajad Ghodibigi⁶ , Farid Saghabi⁷ , Mojtaba Ahmadlou⁸ 

1. Department of Orthopedics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Anesthesiology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Department of Social Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
4. Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
5. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
6. Bioparticulate Company Tehran, Tehran, Iran.
7. Arak Health Center, Arak, Iran.
8. Clinical Development Research Center, Amiralmomenin Hospital, Arak University of Medical Science, Arak, Iran.



Citation: Amani A, Kamali A, Sadeghi B, Sistani AR, Tavakolizadeh M, Ghodibigi S, et al. [Comparison of the Effectiveness of Chelleh Daghi Herbal Ointment and Piroxicam Gel on Ankle Sprains (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 23(4):450-461. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.4.1739.52>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.4.1739.52>



Article Info:

Received: 15 Feb 2020

Accepted: 17 Jun 2020

Available Online: 01 Oct 2020

Keywords:

Cheleh daghi Herbal Ointment, Piroxicam Gel, Torsion, Ankle

ABSTRACT

Background and Aim Ankle injuries are among the most common musculoskeletal injuries in sports, accounting for 10% to 15% of all injuries. Since controlling pain and inflammation in ankle sprains is one of the main goals of treatment, we decided to compare the therapeutic effects of Cheleh daghi Herbal ointment with a common therapeutic gel such as piroxicam.

Methods & Materials This study was performed as a double-blinded clinical trial for 6 months from January 2019 to August 2019. After referral, all patients completed the consent form, and the patient's details and study variables were recorded by the evaluator in the research form. To measure joint inflammation, we measured the ankle with a meter tape in the ankle area (cm) and recorded. A goniometer was also used to measure the degree of ankle movements. The symptoms of ankle ecchymosis were also checked by physical examination and observation and recorded in the checklist. Statistical analysis was performed in SPSS V. 18 using statistical tests (the Mann-Whitney U test, the Chi-square, and the independent t-test).

Ethical Considerations The Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved the study (Code: IR.ARAKMU.REC.1396.55) and registered by the Clinical Trial (Code: IRCT2017071720258N53).

Results The Mean±SD age in the control group was 34.2±8.6 years, and in the case group was 35.4±8.9 years. There was no statistically significant difference according to the Mann-Whitney U test ($P<0.05$). Also, the Mean±SD height in the control group was 1.7±0.12 m and in the case group was 1.72±0.11 m. The results also showed a statistically significant difference between the two groups studied before and after the intervention regarding the mean indicators of pain, swelling, and inflammation around the joints ($P<0.05$).

Conclusion The results of our study showed that Cheleh daghi Herbal ointment for 3 weeks could be more effective in reducing local pain and inflammation than piroxicam gel treatment.

* Corresponding Author:

Bahman Sadeghi, PhD.

Address: Department of Social Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (34) 173501

E-mail: dr.sadeghis@arakmu.ac.ir

Extended Abstract

1. Introduction

Ankle injuries are one of the most common musculoskeletal injuries in sports activities, which generally account for 10-15% of all injuries. The ankle is a joint in which the tibia bones and fibula at the bottom of the leg and the talus bone at the top of the calcaneus (heel bone) meet to support the weight of the body.

In a study by Khan et al. (2010), the induction of acute inflammation in rats and the subsequent use of the methanolic extract of Chelleh Daghi plant at a dose of 300 mg/kg showed high anti-inflammatory effects [6, 7].

Eremostachys laevigata (known as Chelleh Daghi in Iran) belongs to the genus *Eremostachys* and the Lamiaceae family. The genus *Eremostachys*, called *Sonbol-e-Biyabani* in Persian, includes about 60 species. It is necessary to conduct comprehensive research to identify its therapeutic properties. Since controlling pain and inflammation in ankle sprains is one of the main goals of treatment and previous studies have shown the anti-inflammatory and analgesic effects of Chelleh Daghi plant, so we decided to compare the topical form of this plant called Chelleh Daghi ointment with a common therapeutic gel such as Piroxicam.

2. Materials and Methods

This study was performed as a double-blind clinical trial by sequential sampling method for 6 months from August 2018 to January 2019. After referral, all patients completed the consent form. Then, the patients' characteristics and study variables were recorded by an evaluator in the research form. Patients received their standard treatments, but the type of ointments was not the same. According to their referral, the patients were randomly divided into two groups of "treatment with piroxicam gel" and "treatment with Chelleh Daghi ointment".

In the control group, piroxicam gel was used twice a day for 3 weeks and 3-5 grams each time. In the intervention group, Chelleh Daghi ointment was used twice a day for 3 weeks and 3-5 grams each time. Patients' pain intensity was assessed by the Visual Analogue Scale (VAS), which used a 100 mm horizontal line without a number. At the left end of this line, the point "painless" and at the right end, the point "very severe pain" was designated.

In the first session (before starting the treatment), and then in the second and third sessions of the treatment, the pa-

tients were asked to mark the severity of their pain on the aforementioned line. Symptoms of ankle ecchymosis were also assessed through physical examination and observation and recorded in a checklist [15, 16]. After collecting and entering the data in SPSS V. 18 software, statistical analysis was performed using statistical tests (Chi-square, Mann-Whitney U, and one-way ANOVA).

3. Results

According to the results, the Mean±SD of age was 35.4±8.9 years in the Chelleh Daghi Ointment group, and 34.2±8.6 years in the Piroxicam Gel group.

The Mean±SD of height was 1.72±0.11 m in the Chelleh Daghi ointment group and 1.7±0.12 m in the Piroxicam Gel group. The Mean±SD of weight was 82.9±13.3 kg in the Chelleh Daghi ointment group and 82.1±15.0 kg in the piroxicam gel group. The Mean±SD of the number of days of use was 13.1±9.0 in the Chelleh Daghi ointment group and 12.4±9.3 in the piroxicam gel group. There was no statistically significant difference in "weight" and "number of days of use" between the two groups ($P>0.05$). In the Chelleh Daghi ointment group, there were 26 (43%) male patients and 5 (8%) female patients. In the piroxicam gel group, there were 25 (42%) male patients and 4 (7%) female patients. According to the chi-square test, the frequency distribution was identical in the two groups ($P>0.05$).

The Mean±SD of pain the intensity in the Chelleh Daghi ointment group was 9±0.4 before the intervention and 3.2±2.1 after the intervention, and in the piroxicam gel group, it was 9.8±0.3 before the intervention, and 7.4±1.5 after the intervention. According to the Wilcoxon test, there was a statistically significant difference between the mean pain intensity in the Chelleh Daghi ointment group ($P<0.05$), but in the piroxicam gel group the difference was not significant ($P>0.05$).

Based on the ANCOVA test, there was a statistically significant difference between the mean pain intensity before and after the intervention in both Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel groups ($P<0.5$).

The Mean±SD of intensity of inflammation in the Chelleh Daghi ointment group was 9±1.8 before the intervention and 1.2±0.9 after the intervention, and in the piroxicam gel group it was 9.05±1.8 before the intervention and 3.1±1.9 after the intervention. According to Wilcoxon test, there was a statistically significant difference between the mean inflammation intensity in the Chelleh Daghi ointment group and the piroxicam gel group ($P<0.05$).

According to the Mann-Whitney U test, before the intervention, there were no statistically significant difference between the mean pain intensity in the two (Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel) groups ($P>0.05$), but after the intervention, there was a statistically significant difference ($P<0.05$). According to the ANCOVA test, there was a statistically significant difference between the mean pain intensity in the two (Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel) groups before and after the intervention ($P<0.5$).

According to the Chi-square test (Fisher's method), it was found that the frequency distribution of "ecchymosis" in the two (Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel) groups were not identical ($P>0.05$), and the frequency distribution of "inflammation around the joint" in both Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel groups was identical ($P<0.05$).

4. Discussion and Conclusion

In traditional medicine, the glandular roots of the Chelleh Daghi plant are used topically to relieve inflammation and pain in musculoskeletal disorders, which may be due to the anti-inflammatory and analgesic properties of the plant [17, 18]. The results of this study showed that the average rate of the pain in the Chelleh Daghi ointment group was significantly reduced compared to the piroxicam gel group ($P<0.05$); also, the average rate of the severity of inflammation in both Chelleh Daghi ointment and piroxicam gel groups was significantly lower than before using of both ointments. In addition, there was a significant difference between the average rate of the severity of inflammation in the Chelleh Daghi group compared to the piroxicam gel group ($P<0.05$).

The results of the study on the effect of Chelleh Daghi and piroxicam gel on the indicators of ecchymosis and joint inflammation showed that the Chelleh Daghi plant significantly reduce joint inflammation after using this ointment ($P<0.05$). Also, regarding the effect of Chelleh Daghi ointment on ecchymosis, the results showed a decrease in ecchymosis after using the ointment, but this reduction was not statistically significant ($P>0.05$).

The results of new trials showed that using the new analgesics increases inflammation and cardiovascular problems, and older types of these drugs cause gastrointestinal problems. One study found that commonly prescribed Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) inhibited the matrix synthesis of cartilage in humans, which in turn increased the cartilage destruction of joints in osteoarthritis. Therefore, many researchers are looking for a drug that is effective and causes fewer side effects. Our results in this study showed that the use of Chelleh Daghi ointment

compared to piroxicam ointment has far better effects in relieving pain. Some other studies also showed that no side effects such as nausea, which was observed in piroxicam, were not observed in Chelleh Daghi. Using Chelleh Daghi ointment for 3 weeks can be more effective than piroxicam gel in reducing the severity of ankle sprains.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The Research Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences approved the study (Code: IR.ARAKMU.REC.1396.55) and registered by the Clinical Trial (Code: IRCT2017071720258N53).

Funding

This research was supported by Arak University of Medical Sciences Vice Chancellor for Research and Behvarzan Pharmaceutical Company.

Authors' contributions

Data collection: Alireza Amani; Methodology: Ali Kamali; Writing – review & editing: Bahman Sadeghi and Ali Reza Sistani; Preparation of herbal ointment: Sajad Ghodibigi, Mahdi Tavakolizadeh and Farid Saghabi; Data analysis: Mojtaba Ahmadi.

Conflicts of interest

The authors state that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors of this research project would like to appreciate the patients for their patience and supports. We also appreciate Vice-Chancellor for Research of Arak University of Medical Sciences and Behvarzan Pharmaceutical Company for their helpful contribution and financial support.

مقایسه کارآمدی پماد گیاهی چله‌داغی و ژل پیروکسیکام بر پیچ‌خوردگی مچ پا (کارآزمایی بالینی دوسوکور)

علیرضا امانی^۱، علی کمالی^۲، بهمن صادقی^۳، علیرضا سیستانی^۴، مهدی توکلی‌زاده^۵، سجاد قدیگی^۶، فرید ثاقبی^۷، مجتبی احمدلو^۸

۱. گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۴. گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.
۵. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.
۶. شرکت زیست تخمیر، تهران، ایران.
۷. مرکز بهداشت شهر اراک، اراک، ایران.
۸. پایگاه توسعه و تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی و درمانی امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۶ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۸ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ مهر ۱۳۹۹

زمینه و هدف: آسیب‌های مچ پا یکی از شایع‌ترین آسیب‌های اسکلتی-عضلانی در فعالیتهای ورزشی است که به طور کلی ۱۰ الی ۱۵ درصد از کل آسیب‌ها را شامل می‌شود. از آنجایی که کنترل درد و التهاب در پیچ‌خوردگی مچ پا از اهداف اصلی درمان است، بنابراین بر آن شدیم تا اثرات درمانی گیاه چله‌داغی، با عنوان پماد چله‌داغی را با یک ژل متداول درمانی نظیر پیروکسیکام مقایسه کنیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و با روش نمونه‌گیری متوالی به مدت شش ماه از مرداد سال ۱۳۹۷ تا دی سال ۱۳۹۷ انجام شد. کلیه بیماران پس از مراجعه رضایت‌نامه را تکمیل کردند و مشخصات بیماران و متغیرهای مطالعه توسط ارزیابی‌کننده در فرم تحقیق ثبت شد. برای سنجش التهاب مفصل، مچ پا با متر نواری در ناحیه قوزک‌ها اندازه‌گیری (برحسب سانتی‌متر) شد. برای اندازه‌گیری درجه حرکات مچ پا هم از گونیامتر استفاده شد. علامت خون‌مردگی مچ پا نیز از طریق معاینه فیزیکی، مشاهده و بررسی و در چک‌لیست ثبت شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها و ورود اطلاعات در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸، با استفاده از آزمون‌های آماری (من‌ویتنی یو، آنووا و کای‌دو) تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1396.55 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT2017071720258N53 به تصویب رسید.

یافته‌ها: میانگین سن در گروه کنترل $34/2 \pm 8/6$ سال و در گروه مورد $35/4 \pm 8/9$ سال بود که با توجه به نوع آزمون من‌ویتنی یو اختلاف معنادار آماری وجود نداشت ($P > 0/05$). همچنین میانگین قد در گروه کنترل $175 \pm 0/12$ متر و در گروه آزمایش $177 \pm 0/11$ متر بود. همچنین نتایج نشان داد که بین میانگین شاخص‌های شدت درد، شدت تورم و التهاب دور مفاصل به غیر از خون‌مردگی، در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مداخله اختلاف معنادار آماری وجود داشت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پماد چله‌داغی در سه هفته می‌تواند در کاهش درد موضعی، و التهاب نسبت به درمان با ژل پیروکسیکام مؤثرتر باشد.

کلیدواژه‌ها:

پماد چله‌داغی،
ژل پیروکسیکام،
پیچ‌خوردگی، مچ پا

مقدمه

استخوان‌های تیبیا (درشت نی) و فیبولا (نازک نی) در پایین ساق پا و استخوان قاپ مچ پا که در بالای استخوان پاشنه قرار گرفته است، به همدیگر می‌رسند و وزن بدن را تحمل می‌کنند. رباط‌ها بندهای محکمی از بافت فیبری هستند که قادرند تنها کشش خفیفی را تحمل کنند؛ این رباط‌ها استخوان‌ها را در کنار هم نگه

آسیب‌های مچ پا یکی از شایع‌ترین آسیب‌های اسکلتی-عضلانی در فعالیتهای ورزشی است که به طور کلی ۱۰ الی ۱۵ درصد از کل آسیب‌ها را شامل می‌شود. مچ پا مفصلی است که در آن

* نویسنده مسئول:

دکتر بهمن صادقی

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی.

تلفن: ۱۷۳۵۰۱ (۳۴) ۹۸+

پست الکترونیکی: dr.sadeghis@arakmu.ac.ir

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور و با روش نمونه‌گیری متوالی به مدت شش ماه از مردادسال ۱۳۹۷ تا دی سال ۱۳۹۷ انجام شد.

کلیه بیماران پس از مراجعه رضایت‌نامه را تکمیل کردند و مشخصات بیماران و متغیرهای مطالعه توسط ارزیابی‌کننده در فرم تحقیق ثبت شد. بیماران درمان‌های استاندارد خود را دریافت می‌کردند، ولی نوع پمادها یکسان نبود و بر حسب مراجعه و به طور کاملاً تصادفی در دو گروه درمان با ژل پیروکسیکام و درمان با پماد چله‌داغی قرار گرفتند. در همه بیماران به منظور کاهش التهاب، درد و ناتوانی در حرکت، مراحل RICE شامل استراحت، یخ گذاشتن^۱، باندهای فشاری^۲ و بالا نگه داشتن^۳ انجام شد و در گروه کنترل به مدت سه هفته روزانه دو نوبت و هریار ۳ تا ۵ گرم از ژل پیروکسیکام استفاده شد و در گروه آزمایش نیز به همین صورت به مدت سه هفته روزانه دو نوبت و هریار ۳ تا ۵ گرم پماد چله‌داغی به کار برده شد. شکل دارویی ژل پیروکسیکام و چله‌داغی هر دو به صورت پماد و در بسته‌بندی مشابه و با کدینگ متفاوت بود که صرفاً درمانگر از این کدینگ مطلع بود [۸-۱۰]. سپس در هر دو گروه ۳ تا ۵ دقیقه ماساژ محل پیچ‌خوردگی جهت افزایش نفوذ دارو انجام داده شد و سایر اقدامات به صورت مشابه در دو گروه انجام شد. پس از اتمام هفته اول و مرحله حاد بیماری جهت رعایت اخلاق پژوهشی، همه بیماران به صورت مشابه تحت تمرینات ورزشی با کمیت و کیفیت مشابه قرار گرفتند.

اثرات درمانی با اندازه‌گیری شدت درد، التهاب دور مفصل، حرکات مفصل مچ پا و وجود و یا فقدان خون‌مردگی در پایان هر هفته بررسی می‌شدند. برای ارزیابی شدت درد بیماران از مقیاس آنالوگ دیداری^۴ به کمک یک خط ۱۰۰ میلی‌متری افقی بدون شماره که انتهای سمت چپ آن نقطه بدون درد و انتهای سمت راست آن نقطه درد با شدت بسیار زیاد را نشان می‌دهد، استفاده شد. برای این منظور از بیمار خواسته می‌شد تا شدت درد خود را در جلسات اول (قبل از شروع درمان)، دوم و سوم درمان بر روی خط ذکر شده علامت بزند. این ابزار از لحاظ اعتبار و پایایی مورد تأیید قرار گرفته است [۱۱، ۱۲]. برای سنجش التهاب مفصل، مچ پا با متر نواری در ناحیه قوزک‌ها اندازه‌گیری شد و واحد آن به سانتی‌متر بود. برای اندازه‌گیری درجه حرکات مچ پا هم از گونیامتر استفاده شد. علامت خون‌مردگی مچ پا نیز از طریق معاینه فیزیکی و مشاهده بررسی و در چک‌لیست ثبت شد [۱۳، ۱۴].

1. Rest
2. Ice
3. Compression
4. Elevation
5. Visual Analog Scale (VAS)

می‌دارند. تاندون‌ها نسبت به رباط‌ها نرم‌تر هستند و عضلات را به استخوان‌ها وصل می‌کنند تا مفصل مچ پا بتواند حرکت کند. هریک از این ساختارها (استخوان، رباط، تاندون) می‌تواند آسیب ببیند. گیاه سنبل بیابانی پاره‌برگ که به نام چله‌داغی نیز شناخته می‌شود از جنس *Eremostachys* و از تیره نعناع *Lamiaceae* است. جنس *Eremostachys* که با نام فارسی سنبل بیابانی شناخته می‌شود، دربرگیرنده حدود شصت گونه است. گیاهان متعلق به این جنس عمدتاً در کشورهای آسیای مرکزی و غربی از جمله ارمنستان، ترکمنستان، ایران، افغانستان، پاکستان، عراق و ترکیه پراکنگی دارند [۳-۱] که حدود شانزده گونه از این جنس، در ایران شناسایی شده است [۵، ۴]. از دیرباز، در طب سنتی ایران به‌خصوص در استان آذربایجان شرقی، ریشه برخی از گونه‌های متعلق به این جنس، به عنوان یک داروی ضددرد و ضدالتهاب، به صورت موضعی در درمان کوفتگی‌ها، ضرب‌خوردگی‌ها، التهابات و دردهای موضعی مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین در طب سنتی آذربایجان، اندام استفاده‌شده، ریشه و ریزوم گیاه در درمان بیماری‌های روماتیسمی و دردهای مفصلی کاربرد دارد. مطالعات مختلفی خاصیت ضدالتهابی و خاصیت ضددرد عصاره متانولی گونه *E. laciniata* را نشان داده‌اند.

در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۰ توسط خان و همکارانش انجام شد، نشان داده شد با القای التهاب حاد در موش‌ها و در ادامه با استفاده از عصاره متانولی گیاه چله‌داغی در دُز مصرفی ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثرات بالای ضدالتهابی است [۶، ۷].

در مطالعه دیگری که توسط دل اذر و همکاران در سال ۲۰۱۳، انجام شد و در آن به بررسی و ارزیابی فعالیت ضددردی *Ereerestachys laciniata* در بیماران مبتلا به استئو آرتروز، آرتروز روماتوئید و سندروم رایتر در مقایسه با ژل پیروکسیکام پرداخته بودند، نشان داده شد پس از چهارده روز مصرف در گروه‌های مورد مطالعه در مقایسه با گروه کنترل، درد و شدت التهاب تفاوت معناداری از لحاظ آماری پیدا می‌کند. همچنین در مطالعه دیگری که توسط گل‌دوست و همکارانش در سال ۱۳۹۳ انجام شد نشان داده شد که استفاده از عصاره گیاهی چله‌داغی در کاهش درد پس از جراحی هیستروکتومی بسیار مفید است. نظر به اهمیت گیاهان دارویی در سلامت جامعه و نقش آن‌ها در اشتغال‌زایی و ارزآوری، بررسی عوامل مؤثر بر عملکرد کمی و کیفی آن‌ها از نظر دارویی و اقتصادی بسیار مهم است؛ بنابراین، لازم است تا پژوهش‌های همه‌جانبه‌ای برای شناسایی خواص درمانی آن‌ها به کار گرفته شود و از آنجایی که کنترل درد و التهاب در پیچ‌خوردگی مچ پا از اهداف اصلی درمان است و مطالعات پیش‌گفته نیز اثرات ضدالتهابی و ضددردی گیاه چله‌داغی را نشان داده است، بر آن شدیم تا فرم موضعی این گیاه با عنوان پماد چله‌داغی را با یک ژل متداول درمانی نظیر پیروکسیکام مقایسه کنیم.

جدول ۲. آمار توصیفی شاخص‌های اصلی در گروه‌های درمانی قبل و بعد از مداخله و نتایج آزمون مقایسه میانگین‌ها

P-V**	P-V	میانگین \pm انحراف معیار		گروه درمانی	شاخص
		چهار هفته بعد از مداخله	قبل از مداخله		
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۳/۲۲±۲/۱	۹±۰/۴	پماد چله‌داغی	شدت درد
	۰/۰۶۴	۷/۴±۱/۵	۹/۸±۰/۳	ژل پیروکسیکام	
		۰/۰۴۵	۰/۹	P-V*	
۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۱/۲±۰/۹	۹±۱/۸	پماد چله‌داغی	شدت تورم
	۰/۰۰۱	۳/۱±۱/۹	۹/۰۵±۱/۸	ژل پیروکسیکام	
		۰/۰۰۱	۰/۹	P-V*	



Mann-Whitney U;

*Wilcoxon Test;

** ANCOVA.

عضلانی اسکلتی و اعتیاد، صدمات تاندون آشیل، شکستگی‌های مچ پا نظیر شکستگی استخوان قاپی^۶ داشتند. پس از جمع‌آوری داده‌ها و وارد کردن اطلاعات در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ با استفاده از آزمون‌های آماری (کای دو، من‌ویتنی یو و آنالیز واریانس یک‌طرفه) تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

یافته‌ها

با توجه به جدول شماره ۱ میانگین سن در گروه پماد چله‌داغی ۳۵/۴±۸/۹ سال و در گروه پیروکسیکام ۳۴/۲±۸/۶ سال بود. همچنین میانگین قد در گروه پماد چله‌داغی ۱/۷۲±۰/۱۱ متر و در گروه ژل پیروکسیکام ۱/۷۱±۰/۱۲ و در نهایت میانگین

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران با تشخیص پیچ‌خوردگی مچ پا درجه یک و دو به تشخیص متخصص ارتوپدی، درد در ناحیه داخل یا خارج مچ پا در محل قوزک‌ها در سطح داخلی یا خارجی مفصلی مچ پا، محدودیت حرکات مچ پا و وجود خون‌مردگی^۶ در اطراف مفصل مچ پا و سن ۲۰ تا ۵۰ سال بود و همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی بود که مبتلا به بیماری‌های تهدیدکننده مفصل مانند استئونکروز، عفونت‌های مفصلی، آرتروزهای التهابی - نقرسی - پسوریازی، آرتروز روماتوئید، بیماری عصبی-عضلانی، دیابت، روماتیسم بافت نرم، پوکی استخوان بودند یا سابقه عمل جراحی و شکستگی در مچ پا، مصرف طولانی‌مدت داروهای مؤثر بر سیستم

7. Tallus

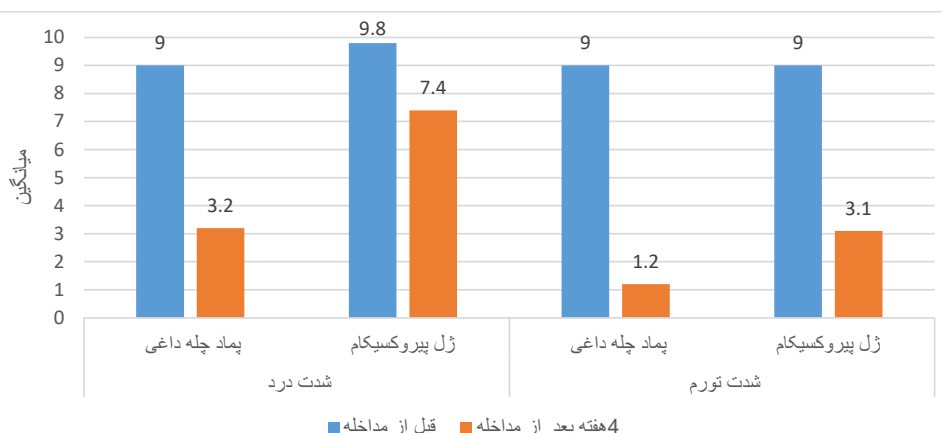
6. Eccimosis

جدول ۱. آمار توصیفی شاخص‌های جمعیت‌شناختی در گروه‌های درمانی قبل و بعد از مداخله و نتایج آزمون مقایسه میانگین‌ها (N=۳۰)

P-V*	میانگین \pm انحراف معیار / تعداد (درصد)		متغیر
	ژل پیروکسیکام	پماد چله‌داغی	
۰/۶۱	۳۴/۲±۸/۶	۳۵/۴±۸/۹	سن (سال)
۰/۶۷	۱/۷۲±۰/۱۲	۱/۷۲±۰/۱۱	قد (متر)
۰/۸۱	۸۲/۱±۱۵/۰	۸۲/۹±۱۳/۳	وزن (کیلوگرم)
۰/۷۸	۱۲/۴±۹/۳	۱۳/۱±۹/۳	تعداد روزهای استفاده
۰/۸	۲۵ (۴۲)	۲۶ (۴۳)	جنسیت (مرد و زن)
	۴ (۷)	۵ (۸)	



Mann-Whitney -U



تصویر ۱. نمودار میله‌ای شاخص‌های شدت درد و تورم در قبل از مداخله و چهار هفته بعد از مداخله به صورت میانگین

جدول شماره ۳. آمار توصیفی شاخص‌های اصلی در گروه‌های درمانی قبل و بعد از مداخله و نتایج آزمون مقایسه درصدها

P-V**	تعداد (درصد)		گروه درمانی	شاخص
	چهار هفته بعد از مداخله	قبل از مداخله		
۰/۳۶	۶ (۲۰)	۱۸ (۶۰)	پماد چله‌داغی	خون‌مردگی
	۱۲ (۲۰)	۲۱ (۷۰)	ژل پیروکسیکام	
۰/۰۰۱	۶ (۲۰)	۲۹ (۶۰)	پماد چله‌داغی	التهاب دور مفصل
	۲۴ (۲۰)	۳۰ (۷۰)	ژل پیروکسیکام	

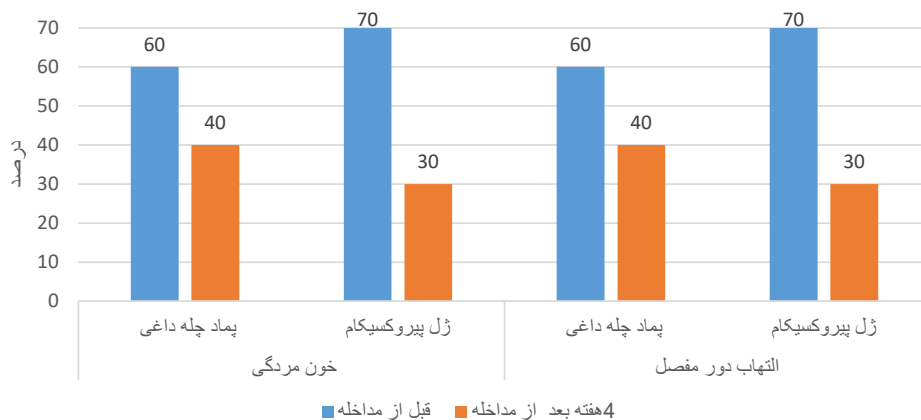
** chi-square test

در دو گروه مورد مطالعه (چله‌داغی و پیروکسیکام) وجود نداشت ($P-V > 0.05$) ولی بعد از مداخله اختلاف آماری معناداری بود ($P-V < 0.05$) و در نهایت با توجه به آزمون آنکوا بین میانگین شدت درد قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه (چله‌داغی و پیروکسیکام) اختلاف آماری معناداری وجود داشت ($P-V < 0.05$).

همچنین با توجه به جدول شماره ۲ میانگین شدت تورم در گروه پماد چله‌داغی قبل از مداخله $1 \pm 9/8$ و بعد از مداخله $1/2 \pm 0/9$ و در گروه ژل پیروکسیکام قبل از مداخله $9/1 \pm 0/8$ و بعد از مداخله $3/1 \pm 1/9$ بود. با توجه به آزمون ویلکاکسون اختلاف آماری معناداری بین میانگین شدت تورم در گروه چله‌داغی و گروه ژل پیروکسیکام وجود داشت ($P-V < 0.05$). همچنین با توجه به آزمون من‌ویتنی یو در قبل از مداخله اختلاف آماری معناداری بین میانگین شدت درد در دو گروه مورد مطالعه (چله‌داغی و پیروکسیکام) وجود نداشت ($P-V > 0.05$), ولی بعد از مداخله اختلاف آماری معنادار بود ($P-V < 0.05$) و در نهایت با توجه به آزمون آنکوا بین میانگین شدت درد قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه (چله‌داغی و پیروکسیکام) اختلاف آماری معناداری وجود داشت ($P-V < 0.05$).

وزن در گروه پماد چله‌داغی $82/9 \pm 13/3$ کیلوگرم و در گروه پیروکسیکام $82/1 \pm 15/0$ کیلوگرم و میانگین تعداد روزهای استفاده از در گروه پماد چله‌داغی $13/1 \pm 9/7$ و در گروه ژل پیروکسیکام $12/4 \pm 9/3$ بوده است که با توجه به نتایج آزمون مقایسه میانگین‌ها و من‌ویتنی یو درمی‌یابیم که در میانگین سن، قه، وزن و تعداد روزهای استفاده در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنادار آماری وجود ندارد ($P-V > 0.05$). تعداد مردان در گروه چله‌داغی ۲۶ (۴۳ درصد) و زنان ۵ (۸ درصد) نفر بود و در گروه ژل پیروکسیکام مردان ۲۵ (۴۲ درصد) و زنان ۴ (۷ درصد) نفر بودند و با توجه به آزمون کای‌دو درمی‌یابیم که توزیع فراوانی در دو گروه یکسان است. ($P-V > 0.05$)

با توجه به جدول شماره ۲ میانگین شدت درد در گروه پماد چله‌داغی قبل از مداخله $9 \pm 0/4$ و بعد از مداخله $3/2 \pm 2/1$ و در گروه ژل پیروکسیکام قبل از مداخله $9/8 \pm 0/3$ و بعد از مداخله $7/4 \pm 1/5$ بود. با توجه به آزمون ویلکاکسون اختلاف آماری معناداری بین میانگین شدت درد در گروه چله‌داغی وجود داشت ($P-V < 0.05$) ولی در گروه ژل پیروکسیکام این اختلاف معنادار نبود ($P-V > 0.05$). همچنین با توجه به آزمون من‌ویتنی یو در قبل از مداخله اختلاف آماری معناداری بین میانگین شدت درد



تصویر ۲. نمودار میله‌ای شاخص‌های خون‌مردگی و التهاب دور مفاصل در قبل از مداخله و چهار هفته بعد از مداخله

جدول شماره ۴. آمار توصیفی شاخص‌های اصلی در گروه‌های درمانی قبل و بعد از مداخله و نتایج آزمون مقایسه درصدها ($n=30$)

P-V	فراوانی (درصد)		طبقه	متغیر
	دارونما	گیاه چله‌داغی		
۰/۰۰۱	۲۲ (۳۳/۳)	۲۱ (۷۰)	چپ	پای غالب و درگیر
	۸ (۲۶/۷)	۹ (۳۰)	راست	
	۳۰ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)	جمع	



chi-square test (Fisher test)

نشان می‌دهد که گیاه چله‌داغی دارای اثرات ضدالتهابی و ضد درد است و از آنجایی که داروهای که پایه گیاهی نسبت به داروهای شیمیایی دارای عوارض جانبی خیلی کمتری هستند، در این مطالعه به بررسی اثر فرم موضعی گیاه چله‌داغی با عنوان پماد چله‌داغی در مقایسه با یک ژل متداول درمانی نظیر پیروکسیکام پرداختیم.

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین میزان درد در گروه پماد چله‌داغی نسبت به گروه ژل پیروکسیکام به طور معناداری کاهش یافته بود ($P-V < 0/05$). همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین شدت تورم هم در گروه چله‌داغی و هم در گروه ژل پیروکسیکام نسبت به قبل از مصرف این دو پماد، کاهش قابل توجه و معناداری دارد. علاوه بر این، تفاوت معناداری بین میانگین شدت تورم در گروه چله‌داغی نسبت به گروه ژل پیروکسیکام وجود داشت ($P-V < 0/05$)، جدول شماره ۲. همچنین نتایج مربوط به بررسی اثر گیاه چله‌داغی و پیروکسیکام بر شاخص‌های خون‌مردگی و التهاب مفصل نشان داد که گیاه چله‌داغی باعث کاهش قابل توجه و معناداری در کاهش التهاب مفصل می‌شود ($P-V < 0/05$). همچنین در مورد اثر پماد چله‌داغی روی خون‌مردگی، نتایج حاکی از کاهش خون‌مردگی نسبت به قبل از مصرف آن بود اما این کاهش از لحاظ آماری معنادار نبود ($P-V > 0/05$).

گیاه چله‌داغی یا همان گیاه آدَمک از انواع گیاهان دارویی

با توجه به جدول شماره ۳ و آزمون کای‌دو (روش فیشی) درمی‌یابیم که توزیع فراوانی خون‌مردگی در دو گروه مورد مطالعه (پماد چله‌داغی و ژل پیروکسیکام) یکسان نیست. ($P-V > 0/05$) و همچنین توزیع فراوانی التهاب دور مفصل در دو گروه مورد مطالعه (پماد چله‌داغی و ژل پیروکسیکام) یکسان است. ($P-V < 0/05$)

با توجه به جدول شماره ۴ و آزمون کای‌دو (روش فیشی) درمی‌یابیم که توزیع فراوانی پای غالب و درگیر در دو گروه مورد مطالعه (پماد چله‌داغی و ژل پیروکسیکام) یکسان نیست. ($P-V < 0/05$)

در تصویر شماره ۱ شاخص‌های شدت درد و تورم در قبل از مداخله و چهار هفته بعد از مداخله به صورت میانگین و در تصویر شماره ۲ شاخص‌های خون‌مردگی و التهاب دور مفاصل در قبل از مداخله و چهار هفته بعد از مداخله نشان داده شده‌اند.

بحث

آسیب‌های مچ پا یکی از شایع‌ترین آسیب‌های اسکلتی‌عضلانی در فعالیت‌های ورزشی است که به طور کلی ۱۰ الی ۱۵ درصد از کل آسیب‌ها را شامل می‌شود. با توجه به وجود عوامل مختلف از قبیل ژل‌های موضعی و مسکن‌های تزریقی، کنترل درد و التهاب در پیچ‌خوردگی مچ پا از اهداف اصلی درمان است. مطالعات انجام‌شده،

نتایج کارآزمایی‌های جدید نشان می‌دهد که استفاده از داروهای ضد درد جدید سبب افزایش التهاب و مشکلات قلبی-عروقی می‌شوند و انواع قدیمی این داروها سبب بروز ناراحتی‌های دستگاه گوارش می‌شوند. همچنین در یک مطالعه‌ای نشان داده شده است که داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی که به طور معمول تجویز می‌شوند، سبب مهار سنتز ماتریکس غضروف در انسان می‌شود که به نوبه خود سبب افزایش تخریب غضروف مفاصل در استئوآرتریت می‌شوند. بنابراین بسیاری از محققان به دنبال دارویی هستند که ضمن اثربخش بودن، عوارض جانبی کمتری نیز داشته باشد که نتایج ما در این مطالعه به خوبی نشان داد که استفاده از پماد چله‌داغی در مقایسه با پماد پیروکسیکام دارای اثرات خیلی بهتری در تسکین درد نسبت به پیروکسیکام است. همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد که هیچ‌گونه عوارضی از قبیل تهوع که در مصرف پیروکسیکام در برخی مطالعات مشاهده شده بود، در مورد پماد چله‌داغی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

استفاده از پماد چله‌داغی در طی سه هفته می‌تواند در کاهش شدت درد پیچ‌خوردگی مچ پا بهتر از ژل پیروکسیکام مؤثر باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1396.55 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کد ثبت کارآزمایی بالینی IRCT2017071720258N53 به ثبت رسیده است.

حامی مالی

حامی مالی این مقاله معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک و همچنین شرکت داروسازی بهورزان بوده‌اند.

مشارکت‌نویسندگان

جمع‌آوری نمونه: علیرضا امانی؛ روش پژوهش: علی کمالی؛ نگارش نتایج: بهمن صادقی و علیرضا سیستانی؛ تهیه پماد گیاهی: سجاد قدیگی، مهدی توکلی‌زاده و فرید ثاقبی؛ تحلیل داده‌ها: مجتبی احمدلو.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این طرح تحقیقاتی بر خود لازم می‌دانند از

است که در درمان بیماری‌های شکمی و تسکین درد مفاصل و استخوان‌ها استفاده می‌شود. همچنین در درمان عفونت‌های تنفسی و التیام دردهای روماتیسمی مانند آسم و یرقان به کار می‌رود. همچنین در طب عامه از ریشه‌های غده گیاه چله‌داغی به طور موضعی برای تسکین التهاب و درد اختلالات اسکلتی-عضلانی استفاده می‌شود که ممکن است به خاطر خاصیت ضدالتهابی و ضد درد گیاه باشد [۱۶، ۱۵]. در یک مطالعه که در سال ۱۳۹۰ توسط روستایی و همکارانش با عنوان «بررسی تأثیر یونوتوفورزیس داروی پیروکسیکام بر میزان درد و ناتوانی عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو» انجام شد، نتایج به دست آمده از سه گروه چهارده نفری زنان مبتلا به استئوآرتریت زانو، در دامنه سنی ۴۹ تا ۷۹ سال نشان داد که در بین سه گروه اختلاف معنادار آماری وجود داشت و استفاده از یونوتوفورزیس پیروکسیکام برای کاهش درد و بهبود عملکرد زانو از دیگر روش‌ها مؤثرتر بوده است [۱۷].

همچنین در مطالعه دیگری که توسط اسلایتر و همکارانش در سال ۱۹۹۷ با روش کلینیکال ترایال صورت گرفت، تأثیر ژل موضعی پیروکسیکام و پلاسبو بر پیچ‌خوردگی مچ پای ۳۶۴ سرباز استرالیایی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که گروه استفاده‌کننده از پماد پیروکسیکام شدت درد کمتری داشته و سریع‌تر به تمرینات نظامی برمی‌گشتند و هزینه کمتری نیز داشته‌اند، اما تهوع تنها عارضه جانبی این گروه بوده است [۱۸]. در مطالعه انجام شده توسط ایوین که نتایج آن نیز در مقاله‌ای در سال ۲۰۰۶، با عنوان «تازه‌های درمان پیچ‌خوردگی مچ پا» چاپ شده است، نشان داده شده است که هدف اصلی در درمان این ضایعه کنترل درد و التهاب است و بدین منظور پروتکل PRICE از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. همچنین شواهد زیادی مبنی بر استفاده از ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی نظیر پیروکسیکام وجود دارد [۱۹].

مهالو و همکاران در سال ۲۰۰۶ در مطالعه خود با عنوان «تأثیر ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی بر آسیب‌های ورزشی» نشان داده‌اند که این دسته از داروها عموماً جهت کاهش درد انواع آسیب‌های ورزشی استفاده می‌شوند، ولی شواهد و مطالعات بالینی اندکی در این زمینه وجود دارد و خاصه آنکه این دسته از داروها در شکستگی کامل و استرس فراکچر نیز به دلیل ترس از تأخیر در جوش‌خوردگی استفاده نمی‌شوند، اما مطالعات اخیر استفاده از این دسته از داروها را در دررفتگی لیگامان‌ها، تندونیت و پیچ‌خوردگی مؤثر و جایز دانسته است؛ اگرچه توصیه جدی بر استفاده از آن‌ها در حداقل دوره زمانی وجود دارد [۲۰]. در مطالعه دل اذر و همکاران در سال ۲۰۱۳ که در آن ریزوم *Eremostachys laciniata* استخراج شد تأثیر آن با ژل پیروکسیکام بر بیماران مبتلا به استئو آرتروز، آرتروز روماتوئید و سندروم رایتز مقایسه شد، نتایج نشان داد که پس از چهارده روز در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل، درد و شدت التهاب تفاوت معناداری از لحاظ آماری پیدا می‌کند، اما در گروه EL اثرات درمانی اولیه سریع‌تر ظاهر می‌شود [۲۱].

صبر و شکیبایی و همراهی بیماران محترم شرکت‌کننده در این مطالعه و مساعدت و یاری مالی معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک و همچنین از مدیریت محترم شرکت داروسازی بهورزان تقدیر و تشکر کنند.

References

- [1] de Noronha M, Refshauge KM, Herbert RD, Kilbreath SL. Do voluntary strength, proprioception, range of motion, or postural sway predict occurrence of lateral ankle sprain? *Br J Sports Med.* 2006; 40(10):824-8. [DOI:10.1136/bjism.2006.029645] [PMID] [PMCID]
- [2] Pope R, Herbert R, Kirwan J. Effects of ankle dorsiflexion range and pre-exercise calf muscle stretching on injury risk in Army recruits. *Aust J Physiother.* 1998; 44(3):165-72. [DOI:10.1016/S0004-9514(14)60376-7]
- [3] Willems TM, Witvrouw E, Delbaere K, Mahieu N, De Bourdeaudhuij I, De Clercq D. Intrinsic risk factors for inversion ankle sprains in male subjects: A prospective study. *Am J Sports Med.* 2005; 33(3):415-23. [DOI:10.1177/0363546504268137] [PMID]
- [4] Hrysonmallis C, McLaughlin P, Goodman C. Balance and injury in elite Australian footballers. *Int J Sports Med.* 2007; 28(10):844-7. [DOI:10.1055/s-2007-964897] [PMID]
- [5] Watson AW. Ankle sprains in players of the field-games Gaelic football and hurling. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999; 39(1):66-70. [PMID]
- [6] Khan S, Nisar M, Rehman W, Khan R, Nasir F. Anti-inflammatory study on crude methanol extract and different fractions of *Eremostachys laciniata*. *Pharm Biol.* 2010; 48(10):1115-8. [DOI:10.3109/13880200903517950] [PMID]
- [7] Khan S, Nisar M, Simjee SU, Rehman W, Khan R, Jan I, et al. Evaluation of micronutrients level and antinociceptive property of *Eremostachys laciniata* (L) Bunge. *Afr J Biotechnol.* 2010; 9(5):775-7. [DOI:10.5897/AJB09.1367]
- [8] Said O, Khalil K, Fulder S, Azaizeh H. Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *J Ethnopharmacol.* 2002; 83(3):251-65. [DOI:10.1016/S0378-8741(02)00253-2]
- [9] Delazar A, Byres M, Gibbons S, Kumarasamy Y, Modarresi M, Nahar L, et al. Iridoid glycosides from *Eremostachys glabra*. *J Nat Prod.* 2004; 67(9):1584-7. [DOI:10.1021/np040044b] [PMID]
- [10] Delazar A, Modarresi M, Shoeb M, Nahar L, Reid RG, Kumarasamy Y, et al. Eremostachin: A new furanolabdane diterpene glycoside from *Eremostachys glabra*. *Nat Prod Res.* 2006; 20(2):167-72. [DOI:10.1080/13518470500047082] [PMID]
- [11] Losito JM, O'Neil J. Rehabilitation of foot and ankle injuries. *Clin Podiatr Med Surg.* 1997; 14(3): 533-57. [PMID]
- [12] Lin C-WC, Hiller CE, De Bie RA. Evidence-based treatment for ankle injuries: A clinical perspective. *J Ma Manip Ther.* 2010; 18 (1):22-8. [DOI:10.1179/106698110X12595770849524] [PMID] [PMCID]
- [13] van den Bekerom MP, van der Windt DA, ter Riet G, van der Heijden GJ, Bouter LM. Therapeutic ultrasound for acute ankle sprains. *Cochrance Database Syst Rev.* 2011; 2011(6):CD001250. [DOI:10.1002/14651858.CD001250.pub2] [PMID] [PMCID]
- [14] Van der Windt DA, Van der Heijden GJ, Van den Berg SG, Riet GT, dewinter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: A systematic review. *Pain.* 1999; 81(3):257-71. [DOI:10.1016/S0304-3959(99)00016-0]
- [15] Amin GH. Popular medicinal plants of Iran. Ministry of Health. 1991:40-7.
- [16] Amirghofran Z. Medicinal plants as immunosuppressive agents in traditional Iranian medicine. *Iran J Immunol.* 2010; 7(2):65-73. [PMID]
- [17] Roustaei M, HasanZadeh K, RezaSoltani A. [A survey on the effects of iontophoresis of piroxicam gel on pain and knee muscles strengthn patients with knee osteoarthritis (Persian)]. *J Rehabil Med.* 2012; 1(1):35-43. [DOI:10.22037/JRM.2012.1100043]
- [18] Slatyer MA, Hensley MJ, Lopert R. A randomized controlled trial of piroxicam in the management of acute ankle sprain in Australian Regular Army recruits. The Kapooka Ankle Sprain Study. *Am J Sports Med.* 1997; 25(4):544-53. [DOI:10.1177/036354659702500419] [PMID]
- [19] Ivins D. Acute ankle sprain: An update. *Am Fam Physician.* 2006; 74(10):1714-20. [PMID]
- [20] Delazar A, Asl BH, Mohammadi O, Afshar FH, Nahar L, Modarresi M, et al. Evaluation of analgesic activity of *Eremostachys laciniata* in mice. *J Nat Remed.* 2009; 9(1):1-7. [DOI:10.18311/jnr/2009/213]
- [21] Mehallo CJ, Drezner JA, Bytowski JR. Practical management: Non-steroidal Antiinflammatory Drug (NSAID) use in athletic injuries. *Clin J Sport Med.* 2006; 16(2):170-4. [DOI:10.1097/00042752-200603000-00015] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank
