

Effects of adding vitamin B to Diclofenac on knee osteoarthritis pains

M. Dehghan*

*Assistant Professor of Orthopedic Surgery, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

*Abstract

Background: Knee osteoarthritis is one of the most prevalent chronic disorders. Several pharmacological and non-pharmacological approaches have been used to treat knee osteoarthritis.

Objective: The aim of this study was to determine the effects of adding vitamin B to Diclofenac on pain due to knee osteoarthritis.

Methods: This double-blind clinical trial was carried out on 73 patients with knee osteoarthritis referred to the Rheumatology and Orthopedics clinics of Shahrekord University of Medical sciences in 2013. The patients underwent treatment with oral Diclofenac plus oral vitamin B (38 patients), or oral Diclofenac plus placebo (35 patients). Pain was measured by the visual analogue scale (VAS) and morning stiffness and physical functioning were measured by the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) before treatment, and 14 and 21 days after treatment. Data were analyzed using Chi-square test, T-test, and repeated measures ANOVA.

Findings: The visual analogue WOMAC mean score for knee pain, overall pain severity, stiffness of knee joint, and function in the last 48 hours significantly decreased in both groups from the first to third measurement. Decrease in overall pain severity, function in the last 48 hours and stiffness of knee joint scores in vitamin B group was more than Diclofenac group. Decrease in knee pain VAS was similar in both groups. Patient satisfaction was not significantly different between the two groups.

Conclusion: With regards to the results, it seems that vitamin B supplement is useful for the treatment of osteoarthritis symptoms.

Keywords: Osteoarthritis, Pain, Vitamin B, Diclofenac

Citation: Dehghan M. Effect of adding vitamin B to Diclofenac on pain due to knee osteoarthritis. J Qazvin Univ Med Sci. 2015; 19 (3): 18-26.

Corresponding Address: Morteza Dehghan, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Rahmatieh, Shahrekord, Iran

Email: dehghan_mortaza@yahoo.com

Tel: +98-383-2264830

Received: 16 Sep 2014

Accepted: 15 Mar 2015

اثر افزودن ویتامین B به دیکلوفناک بر دردهای استئوآرتروز زانو

دکتر مرتضی دهقان*

* استادیار جراحی ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: شهرکرد، رحمتیه، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دانشکده پزشکی، تلفن ۰۳۸۳-۲۲۶۴۸۳۰

Email: dehghan_mortaza@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۲۵

* چکیده

زمینه: استئوآرتروز زانو از شایع‌ترین اختلال‌های مزمن است که از روش‌های دارویی و غیردارویی متعددی برای درمان آن استفاده می‌شود.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر افزودن ویتامین B به دیکلوفناک بر دردهای استئوآرتروز زانو انجام شد.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی ۷۳ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی و ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در سال ۱۳۹۲ انجام شد. بیماران در دو گروه دیکلوفناک خوراکی به علاوه ویتامین B خوراکی (۳۸ بیمار) و دیکلوفناک خوراکی به علاوه دارونما (۳۵ بیمار) درمان شدند. میزان درد بیماران توسط پرسش‌نامه مقیاس آنالوگ بینایی (VAS) و میزان خشکی صبحگاهی و عملکرد فیزیکی بیمار براساس پرسش‌نامه استاندارد WOMAC در سه مقطع زمانی قبل از درمان، ۱۴ و ۲۱ روز پس از درمان ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری کای دو، تی مستقل و آنالیز واریانس با تکرار مشاهده‌ها تحلیل شدند.

یافته‌ها: میانگین نمره WOMAC در مقیاس‌های VAS درد زانو، شدت درد کلی، سفتی و خشکی مفصل زانو و عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته در هر دو گروه طی معاینه‌های اول تا سوم به طور معنی‌داری کاهش یافت. شدت درد کلی، عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته و خشکی مفصل زانو طی معاینه‌های اول تا سوم در گروه ویتامین B بیش‌تر از گروه دیکلوفناک کاهش داشت، ولی کاهش VAS درد زانو در هر دو گروه یکسان بود. تفاوت معنی‌داری در میزان رضایت از درمان در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد استفاده از مکمل ویتامین B جهت درمان علایم استئوآرتروز مفید باشد.

کلیدواژه‌ها: استئوآرتروز، درد، ویتامین B، دیکلوفناک

* مقدمه

۱۵ سال حدود ۱۵/۳۴ درصد گزارش شده که از شیوع بالایی برخوردار است.^(۸) استئوآرتروز بیش‌تر در سنین بالای ۴۰ سال رخ می‌دهد، ولی در افراد دارای سایر عوامل خطر مرتبط با آرتروز، این زمان زودتر خواهد بود.^(۱) گفته می‌شود حدود ۱/۶ درصد جمعیت ۳۰ سال و بالاتر ایالات متحده یعنی حدود ۱۲ میلیون نفر علایم استئوآرتروز زانو دارند.^(۹) عوامل خطر مرتبط با استئوآرتروز عبارتند از: داشتن سابقه فامیلی، چاقی، آسیب به مفصل، استفاده مکرر یا بیش از حد از مفاصل، تغییر شکل مفصل، افزایش سن و جنسیت مؤنث.^(۱۰) علایم استئوآرتروز زانو عبارتند از: درد و خشکی مفصل،

استئوآرتروز یا آرتروز یکی از شایع‌ترین نوع آرتروز و بیماری مفصلی مزمن در انسان است که می‌تواند به درد شدید و ناتوانی مزمن در فرد به ویژه در ناحیه ران و زانو منجر شود.^(۱-۴) در بزرگ‌سالان استئوآرتروز بیش‌ترین علت ناتوانی از کار است که هزینه‌های درمان آن در حال افزایش است.^(۵) بررسی‌ها نشان داده‌اند حدود یک سوم از جمعیت بالای ۴۵ سال ایالات متحده به استئوآرتروز مبتلا هستند که تا سال ۲۰۲۰ به علت افزایش امید به زندگی، داشتن شیوه زندگی بی‌تحرک و افزایش نرخ چاقی، چهارمین علت ناتوانی در سراسر جهان خواهد بود.^(۷) شیوع استئوآرتروز زانو در ایران در سنین بیش از

دارد.^(۲۴،۱۶) بنابراین مطالعه پیرامون درمان‌هایی که موجب کاهش مصرف داروهای مسکن می‌شوند، رضایت بیماران را افزایش و هزینه‌ها را کاهش خواهد داد. هدف از تحقیق حاضر تعیین اثر افزودن ویتامین B به دیکلوفناک بر دردهای استئوآرتریت زانو بود.

* مواد و روش‌ها:

این کارآزمایی بالینی دو سوکور پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره ثبت IRCT201408306480N7 در سال ۱۳۹۲ بر روی ۸۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی و ارتوپدی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: دارا بودن سن ۳۰ تا ۶۰ سال، تشخیص استئوآرتریت اولیه زانو در افراد براساس تشخیص متخصص ارتوپدی (بر مبنای شرح حال، علایم بالینی، معاینه فیزیکی، معیارهای پرتونگاری و ملاک‌های تشخیصی مربوط به بیماری) و قرار گرفتن درجه‌بندی ۱ تا ۳ براساس طبقه‌بندی Ahlback.^(۲۵) معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: استئوآرتریت ثانویه، عفونت یا بیماری التهابی اولیه در مفصل زانو، آرتریت ناشی از کریستال، تومورهای داخل مفصلی، ناپایداری رباط مفصل زانو، شکستگی قیلی داخل مفصلی، جراحی مفصل زانو (آرتروسکوپی یا غیره) در ۱۲ ماه گذشته، تزریق داروی داخل مفصلی، نمره سنجش دیداری کمتر از ۳ در زانوی تحت درمان در شروع درمان، وجود بیماری‌های شدید همزمان (بیماری‌های متابولیک و سابقه سکته در گذشته)، پرفشاری خون کنترل نشده، ورم معده، بیماری‌های عفونی، نارسایی کلیه، زخم معده، حساسیت به ویتامین B کمپلکس و سایر موارد منع استفاده ویتامین B، عدم مصرف منظم دارو، اختلال حسی در اندام‌های تحتانی، استفاده از یک مسکن دیگر، عدم همکاری بیمار و حاملگی بیماران.

بیماران پس از تکمیل برگه رضایت‌نامه آگاهانه اخلاقی به طور تصادفی به دو گروه ۴۰ نفره (درمان با

احساس سایش استخوان، بدشکلی واضح (در مراحل پیشرفته)، افزایش رشد استخوان، نیمه دررفتگی و کاهش شدید حرکت مفصلی در مفصلی مانند زانو، ران، دست، مهربه‌ها و سایر نقاط بدن.^(۱۲،۱۱)

استئوآرتریت براساس شرح حال، معاینه بالینی و رادیوگرافی ساده تشخیص داده می‌شود و در حال حاضر هیچ آزمایش اختصاصی ندارد.^(۱۳) درمان این بیماری شامل کاهش درد و کاهش فقدان عملکرد فیزیکی با رویکرد چند وجهی دارویی و غیردارویی است. امروزه بیش‌تر از داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی از جمله دیکلوفناک برای تسکین درد این بیماران استفاده می‌شود. دیکلوفناک داروی ضد التهاب، ضد درد و مؤثرترین مهارکننده پروستاگلاندین‌هاست که در درمان بیماری روماتیسمی به کار می‌رود.^(۱۵،۱۴) مصرف دیکلوفناک می‌تواند به سردرد، سرگیجه، بشورات پوستی، ورم و آسیب‌های کلیوی و کبدی منجر شود و این عوارض موجب محدودیت استفاده از آن در بالین می‌شود.^(۱۷،۱۶)

امروزه مکمل‌های گوناگونی برای درمان استئوآرتریت استفاده می‌شوند. ویتامین‌های گروه B جزء ویتامین‌های محلول در آب هستند که در بسیاری از مطالعه‌ها به عنوان داروی ضد درد و تقویت‌کننده اثر ضد دردی داروی دیکلوفناک گزارش شده‌اند و موجب کاهش طول درمان می‌شوند.^(۱۸-۲۰) ویتامین B کمپلکس (ویتامین B۱، نیاسین B۳ و کوبالامین B۱۲) نه تنها در درمان درد و التهاب استفاده می‌شود، بلکه به تنهایی یا در ترکیب با دیکلوفناک در درمان بیماری‌های مختلف از جمله اختلال‌های عصبی-عضلانی، تخریب مهره‌های ستون فقرات، بیماری‌های روماتیسمی و درد ناشی از برداشتن لوزه به کار می‌رود.^(۲۲،۲۱،۱۸) در یک مطالعه مصرف دیکلوفناک در بیمارانی که ویتامین B کمپلکس دریافت کرده بودند، ۳۰ درصد کاهش یافته بود.^(۲۳) از سوی دیگر، مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی در سال‌های اخیر به طور معنی‌داری افزایش یافته است و مانند اغلب داروها مصرف طولانی مدت آن‌ها، عوارض زیان‌باری

۱- بررسی میزان درد زانوها (سؤال ۵) ۲- خشکی مفصل (سؤال ۲) ۳- عملکرد فیزیکی در ۴۸ ساعت گذشته (سؤال ۱۷) ۴- داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری کای دو، تی مستقل و آنالیز واریانس با تکرار مشاهده‌ها تحلیل و P کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

* یافته‌ها:

از ۳۵ بیمار گروه دیکلوفناک، ۲۰ نفر (۵۷/۱ درصد) و از ۳۸ بیمار گروه ویتامین B، ۲۱ نفر (۵۵/۳ درصد) زن بودند. میانگین سنی گروه دیکلوفناک $46/40 \pm 8/7$ و گروه ویتامین B $46/78 \pm 8/31$ سال بود و افراد دو گروه در محدوده سنی ۴۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند. با استفاده از آزمون تی مستقل دو گروه از نظر سن با یکدیگر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. بیش‌تر افراد گروه دیکلوفناک (۵۱/۴ درصد) کارمند و گروه ویتامین B (۳۹/۱۵ درصد) خانه‌دار بودند. همچنین اکثر افراد گروه دیکلوفناک (۶۲/۴ درصد) فوق دیپلم و بالاتر و گروه ویتامین B (۳۶/۸ درصد) بی‌سواد بودند. دو گروه از نظر جنسیت، شغل و شاخص توده بدنی با یکدیگر تفاوت معنی‌داری نداشتند. (جدول شماره ۱).

دیکلوفناک به تنهایی و همراه با ویتامین B تقسیم و از نظر سن و جنس همسان شدند. در گروه دیکلوفناک ۵ نفر و در گروه ویتامین B ۲ نفر به دلیل انصراف از مطالعه خارج شدند و در نهایت اطلاعات ۷۳ بیمار تجزیه و تحلیل نهایی شد. به هر دو گروه ۵۰ میلی‌گرم دیکلوفناک خوراکی ۲ بار در روز داده شد. برای گروه مداخله قرص ویتامین B کمپلکس ۲ بار در روز و برای گروه دوم دو قرص دارونما تجویز گردید. بیماران در ۳ نوبت (قبل از درمان، روز ۱۴ و روز ۲۱) معاینه و سه پرسش‌نامه برای آن‌ها تکمیل شد. یکی پرسش‌نامه اطلاعات جمعیتی (سن، جنس، شغل، تحصیلات، وضعیت تأهل و شاخص توده بدنی)، دوم پرسش‌نامه معیار دیداری درد (visual analogue score VAS) که به کمک یک خط ۱۰۰ میلی‌متری افقی در ۳ مرحله توسط خود بیمار مشخص و در پرسش‌نامه علامت زده می‌شد و سوم پرسش‌نامه استاندارد WOMAC که خشکی صبحگاهی و عملکرد فیزیکی بیمار را ارزیابی می‌کرد. در مطالعه‌های متعددی اعتبار و قابلیت اطمینان پرسش‌نامه WOMAC تأیید شده است.^(۲۶-۲۸) این پرسش‌نامه به شکل لیکرت (بدون درد- درد کم- درد متوسط- درد زیاد- درد بسیار زیاد) استفاده می‌شود و ارزیابی را در ۳ بخش انجام می‌دهد:

جدول ۱- مقایسه اطلاعات جمعیتی بیماران دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	
	دیکلوفناک (%) تعداد	ویتامین B (%) تعداد
سن	سال ۳۹-۳۰	۷(۲۰)
	سال ۴۹-۴۰	۱۶(۴۵/۷)
	سال ۵۰ و بالاتر	۱۲(۳۴/۳)
جنسیت	زن	۲۰(۵۷/۱)
	مرد	۱۵(۴۲/۹)
شغل	کارمند	۱۸(۵۱/۴)
	آزاد	۶(۱۷/۱)
	خانه‌دار	۱۱(۳۱/۴)
	بی‌کار	۰
تحصیلات	بی‌سواد	۵(۱۴/۳)
	زیر دیپلم	۳(۸/۶)
	دیپلم	۵(۱۴/۳)
	فوق دیپلم و بالاتر	۲۲(۶۲/۹)
وضعیت تأهل	مجرد	۲(۵/۷)
	متاهل	۳۳(۹۴/۳)
میانگین سن	$46/40 \pm 8/7$	$46/78 \pm 8/31$
میانگین شاخص توده بدنی	$26/31 \pm 3/09$	$27/51 \pm 3/76$

طول معاینه‌های اول تا سوم به طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($P=0/001$). به جز کاهش VAS درد زانو که در دو گروه روند یکسانی داشت، بقیه موارد (شدت درد کلی، خشکی مفصل زانوها و عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته) در گروه ویتامین B به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه دیکلوفناک کاهش یافته بود (جدول شماره ۲). در خصوص میزان رضایت از درمان، ۲۹ نفر (۷۶/۳ درصد) در گروه ویتامین B و ۲۵ نفر (۷۱/۴ درصد) در گروه دیکلوفناک رضایت خوب و بسیار خوب داشتند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود.

براساس نتایج آزمون تی مستقل میانگین نمره پرسش‌نامه WOMAC (VAS درد زانو، شدت درد کلی، سفتی و خشکی مفصل زانو و عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته) قبل از درمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در معاینه روزهای ۱۴ و ۲۱ میانگین نمره تمامی قسمت‌های پرسش‌نامه WOMAC در گروه ویتامین B کم‌تر از گروه دیکلوفناک گزارش شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. براساس آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهده‌ها، VAS درد زانو، شدت درد کلی، سفتی و خشکی مفصل زانو و عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته در هر دو گروه در

جدول ۲- مقایسه میانگین مقیاس‌های پرسش‌نامه WOMAC در بیماران ۲ گروه دیکلوفناک ویتامین B

سطح معنی‌داری (آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات)	سطح معنی‌داری (تی مستقل)	ویتامین B (۳۸ نفر)	دیکلوفناک (۳۵ نفر)	گروه	
				متغیرها	
۰/۲۵	۰/۸۳	۹/۱۸±۲/۱۰	۸/۸۲±۲/۶۷	معاینه اول یا قبل درمان	VAS درد زانوی راست یا چپ یا هر دو
	۰/۴۱	۴/۹۷±۲/۹۵	۵/۸۲±۲/۶۷	معاینه دوم یا روز ۱۴	
	۰/۱۷	۳/۷۸±۲/۸۷	۴/۷۴±۳/۸۲	معاینه سوم یا روز ۲۱	
۰/۰۰۷	۰/۱۷	۳۵/۷۳±۷/۳۳	۳۳/۳۴±۷/۴۶	معاینه اول یا قبل درمان	شدت درد کلی در ۴۸ ساعت گذشته
	۰/۳۷	۱۷/۸۴±۹/۷	۲۰/۵۱±۱۱/۰۵	معاینه دوم یا روز ۱۴	
	۰/۱۹	۱۴±۹/۹۹	۱۷/۵۱±۱۲/۶۴	معاینه سوم یا روز ۲۱	
۰/۰۳۷	۰/۷۱	۹/۸۶±۴/۸۷	۱۰/۲۸±۴/۹۳	معاینه اول یا قبل درمان	سفتی و خشکی مفصل زانو
	۰/۰۵۴	۵/۶۰±۳/۸۵	۷/۴۸±۴/۳۵	معاینه دوم یا روز ۱۴	
	۰/۰۵۱	۴/۹۴±۳/۷۶	۶/۹۴±۴/۸	معاینه سوم یا روز ۲۱	
۰/۰۳۹	۰/۹۴	۹۲/۵۵±۲۹/۵۹	۹۲±۳۲/۷۵	معاینه اول یا قبل درمان	عملکرد در ۴۸ ساعت گذشته
	۰/۱۷	۴۷/۴۴±۳۰/۵۲	۵۸±۳۵/۸۹	معاینه دوم یا روز ۱۴	
	۰/۱۲	۳۷/۸۶±۳۰/۰۶	۵۰/۴۵±۳۹/۰۷	معاینه سوم یا روز ۲۱	

انحراف معیار ± میانگین

***بحث و نتیجه گیری:**

این مطالعه نشان داد درمان با دیکلوفناک به همراه ویتامین B و دیکلوفناک به تنهایی، می‌تواند درد را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو کاهش دهد، ولی موارد زیر در گروه ویتامین B به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه دیکلوفناک بود: VAS درد زانو، شدت درد کلی، خشکی مفصل زانو و عملکرد فیزیکی. مطالعه‌ای نشان داد ترکیب دیکلوفناک به همراه ویتامین‌های گروه B اثر ضد دردی بهتری در طول دوره درمان استئوآرتریت داشته و موجب درک بهتر بیماران از تسکین درد نسبت به دیکلوفناک به تنهایی شده است.^(۲۹) در یک مطالعه بالینی تقویت اثر ضد دردی دیکلوفناک توسط ویتامین B کمپلکس در بهبود کمردرد گزارش شده است.^(۳۰) مطالعه دیگری اثر ضد دردی B کمپلکس را به اثبات رسانده و تأکید کرده است که استفاده توأم از دیکلوفناک و B کمپلکس، روشی مناسب و ارزان در کاهش دردهای قبل و بعد از عمل جراحی است.^(۳۱) یکی از سازوکارهایی که به منظور توضیح نحوه اثر ویتامین B کمپلکس در کاهش درد و التهاب پیشنهاد شده این است که این ویتامین به افزایش اثر یا شاید هم در دسترس بودن نوراپی‌نفرین و همچنین افزایش فعالیت 5 هیدروکسی تریپتامین (5-HT) منجر می‌شود که به عنوان ناقل مهاری در سیستم انتقال درد شرکت دارد.^(۳۲) مطالعه‌های آزمایشگاهی اثر ضد دردی و ضد التهابی B کمپلکس را مربوط به مکانیسم‌هایی مشابه با اپیوئیدها و به واسطه رهاسازی نیتريت اکسید عنوان کرده‌اند.^(۳۳ و ۱۸) بیش‌ترین اثر ضد دردی ویتامین‌های گروه B طی یک بررسی به ترتیب عبارت بود از: B12، B6 و B1.^(۳۴) به طور کلی با توجه به یافته‌های این مطالعه و اثرات مشابه ضد دردی و ضد التهابی و همچنین عوارض بسیار کم و ناشایع ویتامین B، استفاده از دو یا تعداد بیش‌تری از مکمل‌ها با مکانیسم اثر متفاوت به منظور افزایش اثر درمان در بیماران مبتلا به استئوآرتریت پیشنهاد می‌شود. همچنین با توجه به اثرات ویتامین B در بهبود علائم و تسکین بیماران مبتلا به آرتروز زانو

پیشنهاد می‌شود این ویتامین B در سایر شکل‌های دارویی، دوز بالاتر، ترکیب با گیاهان دارویی تسکین‌دهنده درد و همراه با سنجش شاخص‌های خونی بر روی آرتروز زانو بررسی شود.

***سپاس‌گزاری:**

از حمایت مالی شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همکاری بیماران قدردانی می‌شود. این مقاله حاصل پایان‌نامه مقطع پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به شماره ۱۱۳۷ است.

***مراجع:**

1. Mirzaei M, Habilzadeh F. Survey on comparison of the analgesic effects of carbamazepine and diclofenac on knee osteoarthritis. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2011; 10 (3): 175-82. [In Persian]
2. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus acetaminophen in primary care patients with knee osteoarthritis: [NTR1485], DIPA-trial: design of a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 Jan 12; 11: 7.
3. Sutipornpalangkul W, Morales NP, Charoencholvanich K, Harnroongroj T. Lipid peroxidation, glutathione, vitamin E, and antioxidant enzymes in synovial fluid from patients with osteoarthritis. *Int J Rheum Dis* 2009 Dec; 12 (4): 324-8.
4. Harvey WF, Hunter DJ. The role of analgesics and intra-articular injections in disease management. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 Aug; 34 (3): 777-88.

5. Ethgen O, Kahler KH, Kong SX, Reginster JY, Wolfe F. The effect of health related quality of life on reported use of health care resources in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *J Rheumatol* 2002 Jun; 29 (6): 1147-55.
6. Arthritis Research UK. Osteoarthritis in general practice. Available at: <http://www.arthritisresearchuk.Org/arthritism-information/data-and-statistics/osteoarthritis.AspX>. Accessed in: 2014 Jan 10.
7. Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, et al. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2013 Mar 23; 381 (9871): 997-1020.
8. Hashemi SM, Madadi F, Razavi S, Nikoseresht M, Hassanzadeh F, Nasiripour S. Intra-articular hyaluronic acid injections vs. dextrose prolotherapy in the treatment of osteoarthritic knee pain. *Journal of Tehran University of Medical Sciences* 2012; 70 (2): 119-25. [In Persian]
9. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1994 Mar; 84 (3): 351-8.
10. Lange AK, Vanwanseele B, Fiatarone Singh MA. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: asystematic review. *Arthritis Rheum* 2008 Oct 15; 59 (10): 1488-94.
11. Flugsrud GB, Nordsletten L, Reinholt FP, Risberg MA, Rydevik K, Uhlig T. Osteoarthritis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010 Nov 4; 130 (21): 2136-40.
12. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep; 21 (9): 1145-53.
13. Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry, metabolism and treatment of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS Goldberg VM, Mankin HJ, editors. *Osteoarthritis: Diagnosis and medical/surgical management*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. 109-19.
14. Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzl L, Bischoff M, Schmelz A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing. *Oper Orthop Traumatol* 2005 Dec; 17 (6): 569-78.
15. Ivani G, Tonetti F. Postoperative analgesia in infants and children: new developments. *Minerva Anestesiol* 2004 May; 70 (5): 399-403.
16. Bartoszyk GD, Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. *Neurosci Lett* 1989 Jun 5; 101 (1): 95-100.
17. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990 Jan 19; 68

- (2): 116-20.
18. Reyes-Garcia G, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Castillo-Henkel C, Rodriguez-Silverio J, Torres-Lopez JE, et al. Analgesic effect of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2001; 44: 139-40.
19. Levin OS, Moseikin IA. Vitamin B complex (milgamma) in the treatment of vertebrogenic lumbosacral radiculopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2009; 109 (10): 30-5.
20. Kuhlwein A, Meyer HJ, Koehler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klin Wochenschr* 1990; 68 (2): 107-15.
21. Pérez-Flores E, Medina-Santillán R, Reyes-García G, Mateos-García E. Combination of diclofenac plus B vitamins in acute pain after tonsillectomy: a pilot study. *Proc. Proc West. Pharmacol Soc* 2003; 46: 88-90.
22. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin* 2009 Nov; 25 (11): 2589-99.
23. Wittenborg A, Petersen G, Lorkowski G, Brabant T. Effectiveness of vitamin E in comparison with diclofenac sodium in treatment of patients with chronic polyarthritis. *Z Rheumatol* 1998 Aug; 57 (4): 215-21.
24. Bruggemann G, Koehler CO, Koch EM. Weserberglandklinik, Hoxter. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study. *Klin Wochenschr* 1990 Jan 19; 68 (2): 116-20.
25. Akbari M, Forough B. Comparison of the effect of APS and TENS in reduction of pain and functional improvement of patients with mild to moderate osteoarthritis of the knee. *Journal of Army University of Medical Sciences of The I.r. iran* 2005; 3 (4): 652-63. [In Persian]
26. Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psychol* 1993 Dec; 47 (4): 615-29.
27. Moeini M, Zare Z, Hazrati M, Saghaei M. Effect of therapeutic touch on patients' anxiety before coronary artery bypass graft surgery. *Iranian Journal of Nursing & Midwifery Research* 2008; 13 (2): 47-51. [In Persian]
28. Abolhasani SH. The effect of sensory motivation on patient's anxiety in CCU. *Journal of Kordestan University of Medical Science* 2007; 12: 46-52.
29. Magana-Villa MC, Rocha-Gonzalez HI, Fernandez del Valle-Laisequilla C, Granados-Soto V, Rodriguez-Silverio J, Flores-Murrieta FJ, et al. B-vitamin mixture improves the analgesic effect of diclofenac in patients with osteoarthritis: a double blind study. *Drug Res (Stuttg)* 2013 Jun; 63 (6): 289-92.

30. Reyes-Garcia G1, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Mateos-Garcia E, Castillo-Henkel C. Characterization of the potentiation of the antinociceptive effect of diclofenac by vitamin B complex in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999 Oct; 42 (2): 73-7.
31. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernandez AF, Monroy-Maya R, Soto-Rios M, Carrillo-Alarcon L, et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 104782.
32. Medina-Santillan R, Perez-Flores E, Mateos-Garcia E, Reyes-Garcia G, Granados-Soto V, Flores-Murrieta F. A B-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: A double-blind study. *Drug Develop Res* 2005; 66 (1): 36-9.
33. Reyes-Garcia G1, Castillo-Henkel C, Medina-Santillan R, Teran-Rosales F, Granados-Soto V. Mechanisms of analgesic action of B vitamins in formalin-induced inflammatory pain. *Proc West Pharmacol Soc* 2002; 45: 144-6.
34. Haflah NH, Jaarin K, Abdullah S, Omar M. Palm vitamin E and glucosamine sulphate in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Saudi Med J* 2009 Nov; 30 (11): 1432-8.