



مقاله های پژوهشی

- بررسی نقش نشانگرهای Vascular Endothelial Growth Factor و Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 در مقایسه با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت ۱۷۶
 الهام نقشینه، فرانک رزاقی
- بررسی مقایسه ای تأثیر تزریق پیش داروی دکزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی ۱۸۲
 محمدرضا صفوری، عظیم هنرمند، فاطمه حسینی
- بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله ای بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت همودیالیز ۱۹۰
 آریا جنابی، مصدق جباری، محمدنبی پور، بهناز خادمی دلجو
- بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی ۱۹۸
 علی سلیمانی، رضا حاجی زاده، کمال خادم وطنی، امیر حاجی زاده، اسماعیل عباسی
- ارزیابی اثر ترکیب سه گانه ی عسل، زعفران و سعد کوفی بر عملکرد ذهنی دانشجویان: یک مطالعه ی آزمایشی ۲۰۵
 شهلا آکوچکیان، ویکتوریا عمرانفرد، فاطمه رجبی، هاجر براتیان، نفیسه شکری مشهدی، رویا مظفری

Original Articles

- The Role of Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Markers and Vascular Endothelial Growth Factor in Comparison with Color Doppler Sonography for Detecting Placenta Accreta 181
 Elhan Naghshineh, Faranak Razaghi
- Comparison of the Effect of Dexamethasone, Midazolam, and Ondansetron Injection alone, or in Combination, and Placebo on the Severity of Shivering during and after Spinal Anesthesia in Orthopedic Operations of the Lower Limb 189
 Mohammadreza Safavi, Azim Honarmand, Fatemeh Hosseini
- The Efficacy of Oral Ergocalciferol on Changes in Parathyroid Hormone (iPTH) and One-Year Survival and Hemodialysis Factors of Patients with Chronic Renal Failure and Vitamin D Deficiency under Hemodialysis ... 197
 Aria Jenabi, Mosadegh Jabari, Mohammad Nabipour, Behnaz Khademi-Deljoo
- Evaluation of Serum Fasting Insulin Concentration in Non-diabetic Patients with and without Coronary Artery Disease 204
 Ali Soleimany, Reza Hajizadeh, Kamal Khademvatani, Amir Hajizadeh, Esmaeil Abasi
- Evaluation of Triple Combination of Honey-Saffron-Sedge on Mental Performance of University Students; A Pilot Study 213
 Shahla Akouchekian, Victoria Omranifard, Fatemeh Rajabi, Hajar Baratian, Nafiseh Shokri-Mashhadi, Roya Mozaffary



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و نهم، شماره (۵۱۸)، هفته دوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزندگان راندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزون‌ی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی - پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس <http://jims.mui.ac.ir>، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در

سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.

• مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی

نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به

نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر

مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج

فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده

مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع

باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT

به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک

ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت

قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به

ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و

تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و

همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح

پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی

نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه،

روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH

از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های

Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.

- مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از

ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای روسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرای، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (؛) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (:) شماره‌ی صفحات. مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (:) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.) مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. P. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (.) نام دانشگاه (:) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (:) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: <http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml>

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارات‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- بررسی نقش نشانگرهای **Vascular Endothelial Growth Factor** و **Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1** در مقایسه با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت.....۱۷۶
الهام نقشینه، فرانک رزاقی
- بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی.....۱۸۲
محمد رضا صفوی، عظیم هنرمند، فاطمه حسینی
- بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین **D** تحت همودیالیز.....۱۹۰
آریا جنابی، مصدق جباری، محمد نبی‌پور، بهناز خادمی دلجو
- بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی.....۱۹۸
علی سلیمانی، رضا حاجی‌زاده، کمال خادم وطنی، امیر حاجی‌زاده، اسماعیل عباسی
- ارزیابی اثر ترکیب سه‌گانه‌ی عسل، زعفران و سعد کوفی بر عملکرد ذهنی دانشجویان: یک مطالعه‌ی آزمایشی.....۲۰۵
شهلا آکوچکیان، ویکتوریا عمرانی فرد، فاطمه رجبی، هاجر براتیان، نفیسه شکری مشهدی، رویا مظفری

بررسی نقش نشانگرهای Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 و Vascular Endothelial Growth Factor در مقایسه با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت

الهام نقشینه^۱، فرانک رزاقی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع به نسبت بالای چسبندگی جفت (Placenta Accreta) در بارداری و عدم وجود روش مناسب برای پیش‌بینی این عارضه، این مطالعه با هدف تعیین نقش نشانگرهای تیروزین کیناز ۱ محلول شبیه fms (Soluble fms-like tyrosine kinase-1 یا SFLT-1) و عامل رشد اندوتلیوم عروق (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) در مقایسه‌ی آن با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت انجام گرفت.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، ۷۸ زن باردار مظنون با تهاجم جفتی که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ به بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند و سطح SFLT-1 و VEGF در آنان اندازه‌گیری و سونوگرافی جفت نیز در آنان انجام شد. پس از عمل، نتیجه‌ی حاصل از عمل جراحی با نتایج سونوگرافی و سطح SFLT-1 و VEGF مقایسه شد و توافقی بین نشانگرهای پیش‌گفته و سونوگرافی در تشخیص نوع تهاجم بافتی تعیین شد.

یافته‌ها: میانگین سطح VEGF بر حسب پیامد بارداری تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/900$)، اما سطح SFLT-1 در گروه چسبندگی جفت به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P = 0/020$)، ضمن این که نسبت SFLT-1/VEGF نیز بین دو گروه متفاوت نبود ($P = 0/060$). مقایسه‌ی یافته‌های سونوگرافی و نتایج حاصل از عمل جراحی نشان داد در ۳۸ مورد (۴۸/۷ درصد) نتایج جراحی و سونوگرافی طبیعی بود. همچنین، در ۱۶ مورد (۲۰/۵ درصد) نتایج جراحی و سونوگرافی وجود چسبندگی جفت را نشان داد. میزان توافقی بین سونوگرافی و جراحی ۰/۳۶ بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، دو نشانگر SFLT-1 و VEGF در مقایسه با سونوگرافی معیارهای مناسبی برای پیش‌بینی تهاجم جفتی نبودند. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه، انجام مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: پروفایل آنژیوژنیک، چسبندگی جفت، عامل رشد اندوتلیوم عروق، تیروزین کیناز ۱ محلول شبیه fms

ارجاع: نقشه الهام، رزاقی فرانک. بررسی نقش نشانگرهای Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 و Vascular Endothelial Growth Factor در مقایسه با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۱۷۶-۱۸۱

VEGF، توسط تعدادی از سرطان‌ها تولید می‌شود و برای افزایش آنژیوژنز جهت افزایش رشد تومور کمک می‌کند. درمان با Avastin (Bevacizumab) در حالی که VEGF را بلوک می‌کند، به طور مؤثر برای توقف رشد تومور مورد استفاده قرار می‌گیرد. سندرمی که در درمان با مهارکننده‌های AntiVEGF گزارش شده است، شامل هایپرنتشن، پروتئین‌اورمی و ادم مغزی می‌باشد که شبیه درجاتی از پره‌اکلامپسی است (۲). در یک حاملگی طبیعی، VEGF از سلامت آندوتلیال و دیلاتاسیون عروق حمایت می‌کند. آنژیوژنز که برای تکامل جفت

مقدمه

تیروزین کیناز ۱ محلول شبیه fms (Soluble fms-like tyrosine kinase-1 یا SFLT-1) گونه‌ای از fms-like tyrosine kinase-1 (FLT-1) می‌باشد که به عامل رشد آندوتلیوم عروق (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) در جریان و عامل رشد جفتی متصل می‌شود و در پاتوژنز پره‌اکلامپسی دخالت دارد (۱). VEGF، عامل رشد آنژیوژنیک است که آنژیوژنز، نیتريت اکسید و پروستاگلاندین‌های گشاد کننده‌ی عروقی را افزایش می‌دهد. VEGF از سلامت آندوتلیال و تنظیم فشار خون حمایت می‌کند (۱).

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

با توجه به این که نتایج سونوگرافی گاهی با نتایج بعد از عمل متفاوت می‌باشد، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارزش تشخیصی نشانگرهای SFLT-1 و VEGF و مقایسه‌ی آن با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، افراد مراجعه کننده با سونوگرافی رنگی داپلر مبنی بر تهاجم جفتی (اکرتا، اینکرتا، پره‌کرتا) بود.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل تشخیص سونوگرافیک تهاجم جفتی (اکرتا، اینکرتا، پره‌کرتا) بر حسب سونوگرافی، سن بارداری ۲۰-۴۰ هفته و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، عوارض طبیی مادر (نظیر Hypertention، پره‌اکلامپسی، دیابت، بیماری‌های تیروئید و چند قلبی)، وجود Fetal growth restriction (FGR)، دکولمان، کوریوآمنیونیت و تزریق خون به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات شیوع و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، حساسیت SFLT-1 که حدود در ۷۰ درصد برآورد گردید (۳) و پذیرش میزان خطای ۰/۱ به تعداد ۸۰ نمونه برآورد گردید.

روش کار بدین صورت بود که بعد از انجام هماهنگی‌های لازم و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، در هنگام بستری بیماران و قبل از سزارین یک نمونه خون وریدی از بیماران گرفته شد و با ارسال به آزمایشگاه، سطح SFLT-1 و VEGF در آن تعیین شد. در مرحله‌ی بعد، بیماران جهت تشخیص نوع تهاجم جفتی (اکرتا، اینکرتا، پره‌کرتا) تحت سونوگرافی جفت قرار گرفتند و پس از عمل، نتیجه‌ی حاصل از عمل جراحی با نتایج سونوگرافی و سطح SFLT-1 و VEGF مقایسه شد و ارزش تشخیصی نشانگرهای پیش‌گفته و سونوگرافی در تشخیص نوع تهاجم بافتی تعیین شد.

اطلاعات بالینی شامل سن مادر، سن حاملگی در زمان زایمان، تاریخچه‌ی پزشکی، تاریخچه‌ی بیماری‌های فشار خون، FGR، دکولمان و کوریوآمنیونیت بود.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری One-way ANOVA، Wilcoxon و آزمون رتبه‌ای Wilcoxon و آزمون‌های تعیین حساسیت و ویژگی و منحنی Receiver operating characteristic (ROC curve) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ضروری می‌باشد، توسط VEGF حمایت می‌شود. SFLT-1 به صورت غیر قابل برگشت به VEGF در گردش متصل می‌شود و از باند شدن آن به گیرنده‌های سلول‌های آندوتلیال و بروز اثرات فیزیولوژیک آن جلوگیری می‌کند (۳).

طی مطالعه‌ی، بیان بیش از حد (Over expression) در SFLT-1 در جوندگان، مدلی از پره‌اکلامپسی شامل هایپرنتشن، پروتئین‌آوری و تغییرات آندوتلیوزیس در گلوومرول‌های کلیه را ایجاد می‌نماید و مدل‌های حیوانی، پس از درمان با VEGF بهبود یافتند (۴). گزارش شده است در یک حاملگی طبیعی، SFLT-1 در گردش ۲۰-۵۰ برابر بالاتر با متوسط پیک غلظت سرمی ۲۰۰۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر در زمان ترم در مقایسه با فرد غیر حامله (۱۰۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر) می‌باشد. در حاملگی همراه با پره‌اکلامپسی SFLT-1، در جفت Over expression می‌شود و متوسط پیک غلظت سرمی ۲-۵ برابر در مقایسه با حاملگی‌های با فشار طبیعی افزایش می‌یابد (۵-۶) و اثرات VEGF را روی Microcirculation بلوک می‌کند و این منجر به بروز یافته‌های بالینی پره‌اکلامپسی می‌شود (۷-۸).

در حالی که مطالعات انسانی و حیوانی، از نقش پاتوژنیک SFLT-1 در پره‌اکلامپسی حمایت می‌کنند، نقش فیزیولوژیک افزایش SFLT-1 در حاملگی طبیعی ناشناخته می‌باشد. در یک حاملگی طبیعی، سیتوتروفوبلاست اکستراویلوس به دسیدوا و آرتریول‌های ماریچی هجوم می‌برند و جایگزین آندوتلیوم عروق مادری می‌شوند. آندوتلیالیزه کردن توسط تروفوبلاست، باعث تبدیل شریان‌های ماریچی به عروق با مقاومت پایین می‌شود (۹).

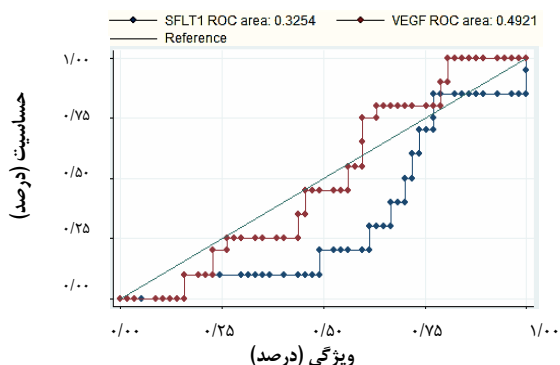
تهاجم جفتی بیش از حد، زمانی که تروفوبلاست از طریق دسیدوا به میومتر حمله می‌کند، در بعضی از موارد منجر به خونریزی‌های شدید در هنگام زایمان می‌شود. تهاجم شدید، به ویژه زمانی که جفت روی اسکار رحمی قرار می‌گیرد در محلی که احتمال کاهش عروق وجود دارد، شایع می‌باشد. مکانیسم مولکولی تهاجم تروفوبلاستی پیچیده است. کشت سلولی و مطالعات ایمنونوهمیستوشیمیایی پیشنهاد می‌دهند که VEGF ممکن است تهاجم تروفوبلاستی را گسترش دهد (۹-۱۰).

در مطالعه‌ی McMahon و همکاران در دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه واشنگتن، مشاهده گردید که سطح پایین SFLT-1 در نمونه‌های بافتی حاصل از سزارین هیستریکتومی با تهاجم جفتی بیشتر همراه است (۱۱). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Ahmed و همکاران انجام شد، گزارش شده است که سطح VEGF در افرادی که پلاستتا پرویا همراه با تهاجم جفتی (اکرتا، اینکرتا، پره‌کرتا) دارند، کاهش یافته است، اما میزان SFLT-1 تفاوتی با حاملگی طبیعی ندارد (۱۲).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی بر حسب سرانجام بارداری

مقدار P	پیامد بارداری		متغیر
	طبیعی	پلاستا اکرتا	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۹۰۰	۳۱/۹۰ \pm ۴/۸۲	۳۱/۸۰ \pm ۵/۴۲	سن مادر (سال)
۰/۲۸۰	۲/۱۹ \pm ۰/۹۶	۲/۵۰ \pm ۱/۱۰	تعداد سزارین قبلی
۰/۱۹۰	۳/۶۲ \pm ۱/۲۶	۴/۱۰ \pm ۱/۴۴	تعداد بارداری
۰/۸۰۰	۳۷/۹۳ \pm ۱/۳۲	۳۶/۸۰ \pm ۱/۱۰	سن بارداری (هفته)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۳۰۰	۱۷ (۲۹/۳)	۸ (۴۰/۰)	سابقه‌ی سقط جنین
۰/۰۰۴	۲ (۳/۴)	۵ (۲۵/۰)	پلاستا پرویا

تحلیل داده‌های مربوط به سطح VEGF و SFLT-1 با منحنی ROC نشان داد سطح زیر منحنی برای VEGF معادل ۰/۴۹۲ (دامنه‌ی اطمینان ۰/۶۳-۰/۳۶) و برای SFLT-1 معادل ۰/۳۲۵ (دامنه اطمینان ۰/۴۵-۰/۱۹) بود، اما مقدار سطح زیر منحنی در دو آزمون پیش‌گفته اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۰۵۴$). بر اساس نمودار پیش‌گفته، مناسب‌ترین نقطه‌ی برش برای تعیین پلاستا اکرتا در هر دو آزمون، مقدار ۰/۵ بود، اما معیارهای ارزش تشخیصی مناسبی برای VEGF و SFLT-1 در پیش‌بینی پلاستا اکرتا به دست نیامد (شکل ۱).



شکل ۱. سطح زیر منحنی Receiver operating characteristic

(ROC curve) برای پیش‌بینی پلاستا اکرتا با دو معیار Vascular endothelial growth factor (VEGF) و Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (SFLT-1)

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار سطح عامل رشد اندوتلیوم عروق و تیروزین کیناز محلول شبیه fms

مقدار P	پیامد بارداری		متغیر
	طبیعی	پلاستا اکرتا	
۰/۹۰۰	۲/۲۱ \pm ۱/۰۹	۲/۰۶۸ \pm ۰/۶۸	VEGF
۰/۰۲۰	۱۰۳۶/۳۰ \pm ۵۸۴/۲۰	۶۹۶/۵۰ \pm ۴۲۱/۱۰	SFLT-1
۰/۰۶۰	۵۶۴/۱۰ \pm ۴۲۶/۵۰	۳۵۶/۴۰ \pm ۱۹۴/۸۰	SFLT-1/VEGT

VEGF: Vascular endothelial growth factor; SFLT-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ خانم باردار که حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند که دو بیمار به علت عدم انجام سزارین از مطالعه خارج شدند. پیامد بارداری در ۵۸ نفر (۷۴/۴ درصد) طبیعی و در ۲۰ نفر (۲۵/۶ درصد) اکرتا بود و موردی از اینکرتا و پرکرتا در آنان دیده نشد. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی دو گروه آمده است. بر حسب این جدول، دو گروه مورد مطالعه از نظر فراوانی بروز پلاستا پرویا اختلاف معنی‌داری داشتند ($P = ۰/۰۰۴$).

اما توزیع سایر متغیرها بین دو گروه متفاوت نبود.

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار سطح VEGF، SFLT-1 و نسبت این دو عامل آمده است. برابر یافته‌های این مطالعه، میانگین سطح VEGF بر حسب پیامد بارداری تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۹۰۰$)، اما سطح SFLT-1 در گروه اکرتا به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P = ۰/۰۲۰$). ضمن این که نسبت SFLT-1/VEGT نیز بین دو گروه متفاوت نبود ($P = ۰/۰۶۰$).

مقایسه‌ی یافته‌های سونوگرافی و نتایج حاصل از عمل جراحی نشان داد در ۳۸ مورد (۴۸/۷ درصد) نتایج جراحی و سونوگرافی طبیعی بود. همچنین، در ۱۶ مورد (۲۰/۵ درصد) نتایج جراحی و سونوگرافی وجود پلاستا اکرتا را نشان داد. بر حسب آزمون کاپا، میزان توافق بین سونوگرافی و جراحی ۰/۳۶ بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). نتایج در جدول ۳ آمده است.

سطح بالاتری از VEGF در زنان مبتلا به پلاستا اکرتا نسبت به گروه شاهد گزارش شده است (۱۷).

برابر تحلیل ROC، دو نشانگر VEGF و SFLT-1 دارای ارزش تشخیصی بالایی برای پیش‌گویی پلاستا اکرتا نبودند. در یک متا آنالیز که توسط Kleinrouweler و همکاران انجام گرفت، این نشانگرها توانایی پیش‌بینی درست پلاستا اکرتا را در بررسی‌های بالینی زنان باردار نداشته‌اند (۱۸).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، دو نشانگر VEGF و SFLT-1 در مقایسه با اولترا سونوگرافی دارای صحت بالایی برای پیش‌بینی پلاستا اکرتا نبود و میزان توافق بین سونوگرافی و یافته‌های پاتولوژیک نیز پایین بود. Shih و همکاران، میزان صحت روش‌های تصویربرداری را در تشخیص پلاستا اکرتا مورد مطالعه قرار دادند. طبق یافته‌های مطالعه‌ی آنان، حساسیت و ویژگی سونوگرافی رنگی داپلر سه بعدی برای تشخیص این عارضه به ترتیب ۹۷ و ۹۲ درصد بوده است و این روش، به تنهایی می‌تواند تشخیص پلاستا اکرتا را تا حد بسیار بالایی مسجل نماید. معیار گری و سونوگرافی رنگی داپلر، از نظر صحت پیش‌گویی پلاستا اکرتا به ترتیب در مرتبه‌ی دومین و سومین قرار داشته‌اند (۱۹).

نتیجه‌گیری نهایی این که دو نشانگر VEGF و SFLT-1 دارای قدرت بالایی برای پیش‌بینی پلاستا اکرتا در مقایسه با سونوگرافی نبودند. از طرف دیگر، با توجه به توافق پایین بین نتایج سونوگرافی داپلر و یافته‌های پاتولوژی، سونوگرافی داپلر نیز بهترین روش برای پیش‌بینی پلاستا اکرتا نیست و این یافته در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است (۲۰-۲۲).

از طرف دیگر، با توجه به محدودیت‌های سونوگرافی رنگی داپلر نظیر عدم دسترسی به آن در تمامی مناطق، هزینه‌ی بالا و نیاز به متخصص با تجربه و ماهر، روش‌های با حساسیت بالاتر مانند سونوگرافی داپلر سه بعدی و معیار گری برای تشخیص پلاستا اکرتا مناسب‌تر می‌باشند. البته، این روش‌ها نیز در تمامی موارد مقرون به صرفه نیستند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی زنان است که با شماره‌ی ۳۹۵۱۱۱ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

جدول ۳. میزان توافق بین سونوگرافی و نتایج عمل سزارین

نتایج عمل سونوگرافی	طبیعی تعداد (درصد)	اکرتا تعداد (درصد)
طبیعی	۳۸ (۴۸/۷)	۴ (۵/۱)
اکرتا	۲۰ (۲۵/۶)	۱۶ (۲۰/۵)

KAPPA Agreement = ۰/۳۶, P < ۰/۰۰۱

بحث

در سال‌های اخیر، محققان بسیاری بر روی روش‌های پیش‌بینی پیامد بارداری و بروز عوارض جدی ناشی از بارداری مانند پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس و پلاستا اکرتا مطالعه نموده‌اند (۱۴-۱۳). پلاستا اکرتا، اینکرتا، پره‌کرتا، از پیامدهای جدی بارداری هستند و باید در زنان باردار به طور جدی و اورژانسی مورد بررسی و مراقبت قرار گیرند (۱۶-۱۵). در عین حال، با وجود پیشرفت زیاد در حوزه‌ی پزشکی، اطلاعات زیادی در زمینه‌ی راه‌های تشخیص زودرس این پیامدها در دسترس نیست و مطالعات کمی در مورد توانایی پروفایل انژیوژنتیک در پیش‌گویی پلاستا اکرتا صورت گرفته است. این مطالعه، با هدف تعیین ارزش تشخیصی نشانگرهای SFLT-1 و VEGF و مقایسه‌ی آن با سونوگرافی رنگی داپلر در تشخیص تهاجم جفت انجام گرفت.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، سطح سرمی SFLT-1 در زنان مبتلا به پلاستا اکرتا به طور معنی‌داری پایین‌تر بود که این نتایج، با یافته‌های مطالعه‌ی McMahon و همکاران مطابقت دارد؛ به طوری که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بین سطح پایین SFLT-1 و تهاجم جفتی، رابطه‌ی معنی‌داری گزارش شده است (۱۱). Tseng و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود گزارش نموده‌اند که سطح پایین SFLT-1 و توسعه‌ی پلاستا اکرتا ارتباط معنی‌داری دارند (۱۷).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین سطح سرمی SFLT-1 در بیماران مبتلا به پلاستا اکرتا حدود دو برابر پایین‌تر از گروه طبیعی بود و از طرف دیگر، فراوانی پلاستا پرویا در دو گروه مبتلا به اکرتا و طبیعی متفاوت بود؛ در حالی که دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به پلاستا اکرتا از نظر توزیع سنی، سابقه‌ی سزارین، سوابق حاملگی و سابقه‌ی سقط جنین اختلاف معنی‌داری نداشتند.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، سطح سرمی VEGF در دو گروه زنان مبتلا و غیر مبتلا به پلاستا اکرتا اختلاف معنی‌داری نداشت؛ در حالی که در مطالعه‌ی McMahon و همکاران، سطح این نشانگر در زنان مبتلا به پلاستا اکرتا نسبت به گروه طبیعی به طور معنی‌داری پایین‌تر بوده است (۱۱). در مقابل، در مطالعه‌ی Tseng و همکاران،

References

1. Venkatesan T, Alaseem A, Chinnaiyan A, Dhandayuthapani S, Kanagasabai T, Alhazzani K, et al. MDM2 overexpression modulates the angiogenesis-related gene expression profile of prostate cancer cells. *Cells* 2018; 7(5).
2. Belfort MA, Shamshirsaz AA, Fox KA. The diagnosis and management of morbidly adherent placenta. *Semin Perinatol* 2018; 42(1): 49-58.
3. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(1): 75-87.
4. Shin JY, Ji JO, Choi DW, Choi SH, Choi JG, Rho MS, et al. Expression of genes in primo vasculature floating in lymphatic endothelium under lipopolysaccharide and acupuncture electric stimulation. *J Acupunct Meridian Stud* 2019; 12(1): 3-10.
5. Failla CM, Carbo M, Morea V. Positive and negative regulation of angiogenesis by soluble vascular endothelial growth factor receptor-1. *Int J Mol Sci* 2018; 19(5): E1306.
6. Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, Neves A, Passarinha LA, Tomaz CT. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 39: 102-15.
7. Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, Zsengeller Z, Edmunds L, Jeyabalan A, et al. Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension* 2012; 59(2): 256-64.
8. Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: Potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6239-43.
9. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856-69.
10. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 672-83.
11. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9(6): 669-76.
12. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review. *Placenta* 2000; 21(Suppl A): S16-S24.
13. Naghshineh E, Khorvash E, Kamali S. A comparison of cell-free placental messenger ribonucleic acid and color Doppler ultrasound for the prediction of placental invasion in patients with placenta accreta. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 31.
14. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18(4): 436-57.
15. Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1045-9.
16. McMahon K, Karumanchi SA, Stillman IE, Cummings P, Patton D, Easterling T. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(1): 68-4.
17. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. *Placenta* 2006; 27(1): 70-8.
18. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119(7): 778-87.
19. Shih JC, Palacios Jaraquemada JM, Su YN, Shyu MK, Lin CH, Lin SY, et al. Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: Comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(2): 193-203.
20. Krapp M, Baschat AA, Hankeln M, Gembruch U. Gray scale and color Doppler sonography in the third stage of labor for early detection of failed placental separation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2): 138-42.
21. Halpern EJ, Strup SE. Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174(3): 623-7.
22. Chou MM, Tseng JJ, Ho ES. Usefulness of gray-scale ultrasound and complementary color Doppler ultrasound in the prenatal diagnosis of placenta previa accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1349.

The Role of Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Markers and Vascular Endothelial Growth Factor in Comparison with Color Doppler Sonography for Detecting Placenta Accreta

Elhan Naghshineh¹, Faranak Razaghi²

Original Article

Abstract

Background: Regarding the relatively high prevalence of placenta accreta in pregnancy, and the lack of suitable methods for predicting this complication, this study aimed to determine the role of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (SFLT-1) markers and vascular endothelial growth factor (VEGF) in comparison with color Doppler sonography in diagnosis of placenta accreta.

Methods: In a cross-sectional study, 78 pregnant women who were referred to Alzahra and Shahid Beheshti hospitals in Isfahan, Iran, in 2017 and 2018 were studied. SFLT-1 and VEGF levels were measured, and embryo sonography was also performed. After surgery, the results of surgery were compared with the results of sonography, and the level of SFLT-1 and VEGF and the agreement of these markers with ultrasound were determined.

Findings: There was no significant difference in mean VEGF level in terms of pregnancy outcomes ($P = 0.90$), but SFLT-1 level was significantly lower in Eckert group ($P = 0.02$). Meanwhile, SFLT-1/VEGF ratio was not different between the two groups ($P = 0.66$). Comparison of ultrasound findings and surgical results showed that surgical outcomes and ultrasonography were normal in 38 cases (48.7%). Moreover, in 16 cases (20.5%), the results of surgery and ultrasound showed the presence of placenta accreta. The agreement between ultrasonography and surgery was 0.36 ($P < 0.001$).

Conclusion: According to the results of our study, the two markers SFLT-1 and VEGF, compared with ultrasound, were not suitable criteria for predicting placenta accreta. At the same time, according to the limitations of this study, further studies are suggested.

Keywords: Angiogenic peptides, Placenta accreta, Vascular endothelial growth factor, fms-like tyrosine kinase-1

Citation: Naghshineh E, Razaghi F. The Role of Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 Markers and Vascular Endothelial Growth Factor in Comparison with Color Doppler Sonography for Detecting Placenta Accreta. J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 176-81.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Faranak Razaghi, Email: faranak_razzaghi3@yahoo.com

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی

محمد رضا صفوی^۱، عظیم هنرمند^۱، فاطمه حسینی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت لرز به عنوان عارضه‌ی مهمی در بیماران پس از بی‌حسی نخاعی، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثربخشی تزریق سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر، بر لرز بیماران انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۷۹ بیمار کاندید جراحی ارتوپدی اندام تحتانی که طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ به بیمارستان کاشانی مراجعه کرده بودند، شرکت نمودند. بیماران به پنج گروه دریافت‌کننده‌ی میدازولام، اندانسترون، دگزامتازون، ترکیب سه دارو و دارونما تقسیم شدند. شدت لرز و اطلاعات همودینامیک در بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در زمان‌های قبل از بی‌حسی نخاعی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه پس از آن وجود نداشت ($P > 0/05$). تفاوت بین گروه‌ها بر اساس شدت لرز در زمان‌های ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم، معنی‌دار بود ($P < 0/001$)؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بیشتر بود و بین سایر گروه‌ها نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: ترکیب سه داروی میدازولام، دگزامتازون و اندانسترون می‌تواند بر کنترل لرز پس از اعمال جراحی ارتوپدی با بی‌حسی نخاعی، تأثیر داشته باشد.

واژگان کلیدی: میدازولام، دگزامتازون، اندانسترون، لرز، ارتوپدی

ارجاع: صفوی محمد رضا، هنرمند عظیم، حسینی فاطمه. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون وریدی به تنهایی، ترکیبی و دارونما بر شدت لرز حین و بعد از عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۱۸۹-۱۸۲

مقدمه

کاتکولامین‌ها در سیستم گردش خون اشاره کرد (۲-۳) که در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در دست‌آفرین است. مکانیسم ایجاد لرز در بیماران تحت عمل جراحی بیشتر به دلیل از دست دادن حرارت حین عمل، افزایش تون سمپاتیک، درد و ترشح سیستمیک پیروژن‌ها است (۴). بی‌حسی نخاعی به طور معنی‌داری منجر به اختلال سیستم کنترل دما با مهار تونیک وازوکانستریکتیو که نقش مهمی در تنظیم دمای بدن دارد، می‌شود (۵).

برای کنترل لرز پس از عمل، از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود که ساده‌ترین آن، گرم نگهداشتن بیمار است. داروهایی که برای کنترل لرز در بیماران پس از بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود، به

بی‌حسی نخاعی، یکی از روش‌های متداول بیهوشی در اعمال جراحی به شمار می‌رود که استفاده از آن به صورت روزافزون در حال افزایش و گسترده شدن است (۱). یکی از مهم‌ترین و آزاردهنده‌ترین عوارض بی‌حسی نخاعی، بروز لرز پس از بی‌حسی نخاعی در بیماران می‌باشد که به علت مختل شدن موقت توانایی بدن در تنظیم حرارت اتفاق می‌افتد و عوارض دیگری را با خود به دنبال دارد که از آن جمله می‌توان به افزایش مصرف اکسیژن، افزایش ضربان قلب، تغییرات همودینامیک، افزایش فشار داخل مغز، افزایش مصرف اکسیژن و تولید دی‌اکسیدکربن، افزایش برون‌دهی قلبی و رهایی

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: baran.Fh@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: فاطمه حسینی

استفاده از نرم افزار تصادفی ساز Random Allocation به پنج گروه مداخله تقسیم شدند. گروه اول ۳۵ میکروگرم میدازولام داخل وریدی معادل با ۳ میلی گرم برای فرد ۷۰ کیلوگرمی، گروه دوم ۸ میلی گرم اندانسترون وریدی، گروه سوم ۰/۱ میلی گرم دگزامتازون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، گروه چهارم ترکیب ۰/۱ میلی گرم دگزامتازون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن + ۸ میلی گرم اندانسترون وریدی + ۳۵ میکروگرم میدازولام داخل وریدی و گروه پنجم در زمان های مساوی با سایر گروه ها ۴ سی سی نرمال سالین (دارونما) دریافت نمود. تمام داروها به صورت وریدی و شماره گذاری بر روی هر کدام به منظور کورسازی در مطالعه تزریق گردید. لازم به ذکر است که بیماران، فرد تجویز کننده داروها، فرد ثبت کننده اطلاعات و فرد تحلیل گر، از نوع گروه ها بی خبر بودند و گروه ها به صورت شماره‌ی ۱ تا ۵ برای آن‌ها تعیین شده بود.

قبل از عمل جراحی، بیماران پیش دارو دریافت نکردند. در هنگام ورود، همه‌ی بیماران کاتتر داخل وریدی جهت تزریق ترکیبات مورد مطالعه داشتند. ۳۰ دقیقه قبل از بی حسی موضعی، رینگ لاکتات گرم شده (۳۷ درجه‌ی سانتی گراد) با سرعت ۱۰ سی سی بر کیلوگرم وزن در ساعت به بیماران تزریق شد و سپس سرعت آن به ۶ سی سی بر کیلوگرم وزن در ساعت کاهش یافت.

قبل از تزریق داخل نخاعی و با فواصل ۱۵ دقیقه بعد از بی حسی، دمای بدن (دمای گوش و دمای زیر بغل) به وسیله‌ی دماسنج های گوش و زیر بغل (OMRON, Medizintechnik, آلمان) ثبت گردید. دمای محیط نیز با دماسنج دیواری اندازه گیری شد و در ۲۴ درجه‌ی سانتی گراد و رطوبت ثابت نگهداری شد. اکسیژن مکمل با سرعت ۵ لیتر در دقیقه از طریق ماسک صورت در طی جراحی داده شد.

بی حسی در فضای زیرعنکبوتیه و بین مهره‌های L₃ و L₄ یا L₄ و L₅ ایجاد شد. ۱۵ میلی گرم مارکائین ۵ درصد با سرعت ۲ سی سی بر ثانیه با سوزن ۲۲G Quincke spinal جهت کاهش سردرد پس از بی حسی نخاعی تزریق گردید. بعد از تزریق داخل نخاعی، داروهای مورد بررسی به صورت تزریق داخل وریدی مستقیم به بیماران داده شد که در ادامه آمده است.

داروهای درمانی مورد استفاده با ۴ میلی لیتر نرمال سالین رقیق شد و توسط متخصص بیهوشی که نسبت به گروه بندی اطلاعی نداشت، در سرنگ های کد شده تزریق گردید. داده‌ها نیز توسط متخصص دوم که هیچ اطلاعی از کدها نداشت، جمع آوری شد.

قبل از شروع جراحی، با استفاده از یک سوزن سرنگ ۲ سی سی و با تحریک پوست از اندام تحتانی تا زائیده‌ی گزیفوئید، حس درماتوم های اندام های تحتانی بررسی گردید. ۵ دقیقه پس از بی حسی

طور عمده در دو دسته‌ی کلی داروهای مخدر (مانند ترامادول) و غیر مخدر جای می گیرند که می توانند باعث تهوع و استفراغ نیز شوند. استفاده از داروهای مختلف، نتایج متفاوتی را به همراه داشته (۶-۷) و تاکنون روش قطعی برای مقابله با لرز پس از بی حسی نخاعی ارایه نشده است. مطالعات متفاوت، اثربخشی استفاده از داروهای دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون پس از القای بی حسی نخاعی و هر کدام به تنهایی را گزارش کرده اند که با مکانسیم های مختص خود، منجر به کاهش لرز در بیماران می شود (۸-۱۲). مکانسیم میدازولام به عنوان پروپیلاکسی از لرز شاید به دلیل مهار گیرنده های GABA (Gamma-aminobutyric acid)، مهار ترشح دوپامین و اثر ضد اضطرابی و مکانسیم مؤثر برای اندانسترون، مهار گیرنده‌ی 5HT_3 است (۱۳-۱۴). برخی تحقیقات در مورد اثربخشی داروهای ترامادول و کتامین در کنترل لرز در بی حسی نخاعی صورت گرفته (۱۵)، اما تاکنون پژوهشی به بررسی ترکیب این سه دارو در کاهش لرز بیماران تحت بی حسی نخاعی در اعمال جراحی ارتوپدی نپرداخته است. بنابراین، با توجه به اهمیت لرز به عنوان عارضه‌ی مهمی در بیماران پس از بی حسی نخاعی، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثربخشی تزریق سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر بر لرز بیماران انجام شد.

روش‌ها

این تحقیق از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور، تصادفی سازی شده و همراه با گروه شاهد بود که بر روی ۱۷۹ بیمار کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی مراجعه کننده به بیمارستان کاشانی طی سال های ۹۶-۱۳۹۵ انجام گرفت. معیارهای ورود به پژوهش شامل تمام بیماران بالغ ۱۸ تا ۶۰ ساله‌ی کاندید اعمال جراحی ارتوپدی اندام تحتانی بود که در جراحی آن‌ها از روش بی حسی نخاعی استفاده شده بود و نمره‌ی I یا II در American Society of Anesthesiologists (ASA) داشتند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به کم کاری و پرکاری تیروئید، بیماری های قلبی- تنفسی و اختلالات روان شناختی، دمای پایه‌ی کمتر از ۳۶ درجه‌ی سانتی گراد یا بیشتر از ۳۸ درجه‌ی سانتی گراد، سابقه‌ی مصرف الکل یا مواد مخدر، استفاده از داروهای گشادکننده‌ی عروق یا داروهای تأثیرگذار در تنظیم دمای بدن و حساسیت به داروهای تجویز شده بود. تغییر روش بیهوشی، نیاز به انتقال خون در طی جراحی و عدم تمایل بیمار به ادامه‌ی شرکت در تحقیق به هر دلیلی نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

بیماران کاندید اعمال جراحی انتخابی، به صورت تصادفی و با

صورت وجود، ۱۰ میلی گرم متوکلوپرامید تجویز شد، توم یا خیال (به تجربه‌ی حسی غلط و کاذبی گفته می‌شود که بیمار می‌بیند، می‌شنود، می‌بوید یا می‌چشد و چیزی را احساس می‌کند که وجود ندارد)، کند تپشی (کاهش ضربان قلب به کمتر از ۵۰ ضربه در دقیقه)، تند تپشی و نیستاگموس ثبت شد. همه‌ی بیماران در طی عمل با دراپه‌های جراحی بر روی قفسه‌ی سینه، ران و ساق پا پوشانده شدند و بعد از جراحی یک ملحفه‌ی نخی بر روی همه‌ی بدن آنان کشیده شد. با در نظر گرفتن قدرت آزمون ۸۰ درصد ($\beta = 2$) و خطای نوع اول $\alpha = 0/05$ و همچنین، با قرار دادن $d = 0/5$ و $S_1 = 0/5$ و S_2 و با استفاده از فرمول حجم نمونه‌ی مقایسه‌ی دو میانگین (۱۴)، حجم نمونه برای هر گروه ۳۵ نفر به دست آمد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد و فراوانی گزارش شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های Repeated measures ANOVA, Friedman, One-Way ANOVA version 24, IBM Corporation,) χ^2 در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک مشارکت‌کنندگان گروه‌های مورد بررسی در جدول ۱ آمده است. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی در زمان‌های قبل از بی‌حسی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه بعد از آن وجود نداشت ($P > 0/050$) (شکل‌های ۱ و ۲). همچنین، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس فشار متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در زمان‌های قبل از بی‌حسی و ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ دقیقه پس از آن مشاهده نشد ($P > 0/050$).

نخاعی نیز بی‌حسی اندام با تحریک آهسته‌ی نوک سوزن در اندام تحتانی بررسی شد تا اطمینان حاصل شود که سطح بی‌حسی تا کجا بالا رفته است (از سطح زایدی گزیفویید که در حد $6T$ است، بالاتر نرفته باشد که در این صورت بی‌حسی نخاعی سطح بالا را رد می‌کنیم. به این تست، Pinprick test می‌گویند).

ضربان قلب، فشار متوسط شریانی، اشباع اکسیژن شریانی و درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی قبل از تزریق داخل نخاعی و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ پس از تزریق ثبت گردید.

در طی جراحی، وجود لرز به وسیله‌ی یک مشاهده‌گر که نسبت به داروهای تزریقی در مطالعه اطلاعی نداشت، با فواصل ۱۰ دقیقه پیگیری و ثبت شد. لرز با استفاده از مقیاس Chu و Tsai که خودشان آن را اعتباریابی نمودند (۱۶)، درجه‌بندی گردید. بر این اساس، به نداشتن لرز نمره‌ی صفر، لرزش پلورتیک و وازوکانسرتیو محیطی که با چشم قابل دیدن نباشد: نمره‌ی ۱، لرزش تنها در یک گروه عضلانی: نمره‌ی ۲، لرزش در بیش از یک گروه عضلانی، اما نه در همه‌ی بدن: نمره‌ی ۳ و لرزش در همه‌ی بدن: نمره‌ی ۴ اختصاص یافت.

اگر ۱۵ دقیقه پس از بی‌حسی نخاعی و تزریق دز پروفیلکتیک یکی از داروهای مورد نظر، درجه‌ی ۳ و یا ۴ لرز ثبت می‌گردید، پروفیلکتسی نامناسب تلقی می‌شد و ۲۵ میلی‌گرم مپریدین به صورت داخل وریدی تزریق می‌شد.

هوشیاری نیز در مقیاس پنج درجه‌ای کاملاً هوشیار: نمره‌ی ۱، کمی خواب‌آلود: نمره‌ی ۲، چشم‌ها بسته است اما پاسخ به فرمان‌ها می‌دهد: نمره‌ی ۳، چشم‌ها بسته است اما تحریک عضلانی خفیف دارد: نمره‌ی ۴، چشم‌ها بسته است و تحریک عضلانی خفیف ندارد: نمره‌ی ۵ ارزیابی شد (۱۷).

عوارض جانبی شامل کاهش فشار خون (کاهش بیشتر از ۲۰ درصد فشار متوسط شریانی نسبت به پایه)، تهوع و استفراغ (در

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	دگزامتازون (۳۶ نفر)	میدازولام (۳۶ نفر)	اندانسترون (۳۵ نفر)	توکبیبی (۳۷ نفر)	دارونما (۳۵ نفر)	مقدار P
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	۴۴/۱۶ \pm ۱۶/۸۳	۴۹/۹۴ \pm ۱۷/۶۴	۴۹/۷۰ \pm ۱۷/۸۰	۴۱/۸۹ \pm ۱۶/۷۸	۵۰/۴۸ \pm ۱۵/۹۰	۰/۱۰۰
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۸۵ \pm ۹/۹۱	۷۳/۰۱ \pm ۱۲/۳۴	۶۹/۰۸ \pm ۱۲/۵۱	۷۴/۲۷ \pm ۱۰/۱۲	۷۱/۳۱ \pm ۱۲/۷۳	* ۰/۲۹۰
قد (سانتی‌متر)	۱۷۳/۰۲ \pm ۸/۱۱	۱۷۰/۰۲ \pm ۷/۷۱	۱۶۸/۹۴ \pm ۸/۹۰	۱۷۲/۵۱ \pm ۷/۵۴	۱۶۹/۸۰ \pm ۷/۴۸	* ۰/۱۳۰
طول مدت عمل (ساعت)	۱/۳۳ \pm ۰/۳۹	۱/۱۹ \pm ۰/۴۵	۱/۴۱ \pm ۰/۴۲	۱/۳۵ \pm ۰/۵۹	۱/۳۲ \pm ۰/۴۵	* ۰/۴۱۰
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنسیت						
مرد	۲۹ (۸۰/۶)	۲۴ (۶۶/۷)	۲۰ (۵۷/۱)	۲۸ (۷۵/۷)	۲۶ (۷۴/۳)	۰/۲۱۰
زن	۷ (۱۹/۴)	۱۲ (۳۳/۳)	۱۵ (۴۲/۹)	۹ (۲۴/۳)	۹ (۲۵/۷)	

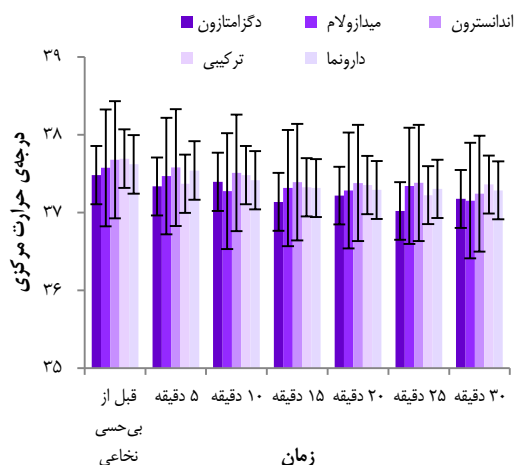
*عدم وجود اختلاف معنی‌دار

ترکیبی، میدازولام، اندانسترون، دگزامتازون و دارونما نسبت به مقدار پایه کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). همچنین، بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس سطح هوشیاری در ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم وجود داشت ($P < 0/001$)؛ بدین معنی که سطح هوشیاری بیماران در گروه میدازولام کمتر از سایر گروه‌ها بود. از جمله عوارض گزارش شده می‌توان به ۵ مورد خارش، ۹ مورد افت فشار خون و ۱ مورد تهوع اشاره کرد. بر این اساس، بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس میزان عوارض بعد از بی‌حسی مشاهده نشد ($P > 0/050$) (جدول ۲).

بحث

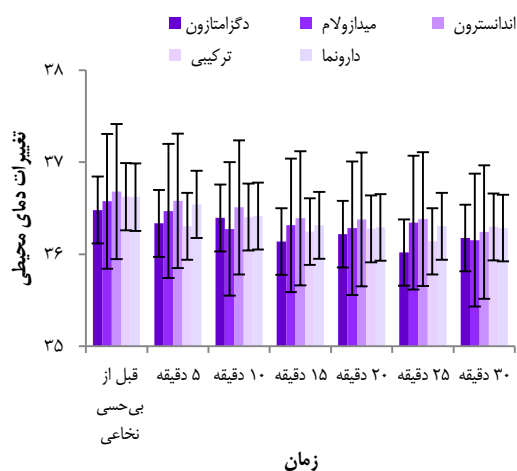
لرز پس از عمل جراحی و به خصوص پس از بی‌حسی نخاعی، به عنوان معضل مهمی در بیماران شناخته می‌شود که می‌تواند باعث بروز مشکلاتی از جمله افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش نیاز قلب به اکسیژن و افزایش فشار داخل مغز شود. پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر سه داروی دگزامتازون، میدازولام و اندانسترون به صورت جداگانه و ترکیب با یکدیگر بر روی لرز بعد از بی‌حسی نخاعی در بیمارانی که تحت عمل جراحی ارتوپدی اندام تحتانی قرار گرفته بودند، انجام گردید. بر اساس نتایج به دست آمده، اختلاف معنی‌داری بین استفاده از داروهای مختلف بر روی درجه‌ی حرارت محیطی و مرکزی بدن وجود نداشت. همچنین، شدت لرز در گروه دارونما بالاتر از سایر گروه‌ها و در گروه ترکیبی کمتر از سایر گروه‌ها بود؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بالاتر از دگزامتازون، در گروه دگزامتازون بالاتر از اندانسترون و در گروه اندانسترون بالاتر از میدازولام گزارش گردید. تاکنون مطالعات مختلفی با هدف بررسی تأثیر داروهای مختلف از جمله مخدرها بر لرز پس از بیهوشی انجام شده است که نتایج آن‌ها قابل توجه می‌باشد (۱۳، ۱۱).

نتایج تحقیق Miller و همکاران نشان داد، بیمارانی که قبل از بیهوشی دگزامتازون گرفته بودند، نسبت به بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند، مقدار لرز کمتری داشتند، اما در پژوهش آنان همه‌ی بیماران قبل از عمل جراحی اندانسترون نیز دریافت کرده بودند (۲). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی ۱۲۳ بیمار تحت عمل تیروئیدکتومی انجام شده بود، بیماران تحت دریافت ۲ میلی‌لیتر دگزامتازون ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و همچنین، ۲ میلی‌لیتر راموسترون ۰/۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. تفاوت معنی‌داری بین مقدار بروز لرز پس از عمل جراحی بین بیماران دریافت‌کننده‌ی راموسترون و دریافت‌کننده‌ی دگزامتازون وجود نداشت، اما از نظر شدت لرز، بیمارانی که راموسترون دریافت کرده بودند، شدت لرز کمتری را تجربه کردند (۱۸).



شکل ۱. تغییرات درجه‌ی حرارت مرکزی در زمان‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است.

بر اساس نتایج آزمون Repeated measures ANOVA. تغییرات درجه‌ی حرارت، فشار متوسط شریانی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن به طور کلی و در هر گروه به صورت مجزا قبل از بی‌حسی و در زمان‌های ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق معنی‌دار بود ($P < 0/001$).



شکل ۲. تغییرات دمای محیطی در زمان‌های مختلف داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است.

شدت لرز با استفاده از مقیاس Tsai و Chu هر ۱۵ دقیقه بعد از بی‌حسی نخاعی بررسی گردید و اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس شدت لرز در زمان‌های ۱۵ دقیقه‌ی اول، دوم، سوم و چهارم وجود داشت ($P < 0/001$)؛ به طوری که شدت لرز در گروه دارونما بیشتر بود. بین سایر گروه‌ها نیز تفاوت معنی‌داری بر اساس شدت لرز مشاهده شد ($P < 0/001$)؛ به گونه‌ای که به ترتیب در گروه‌های

جدول ۲. شدت لرز، سطح هوشیاری و عوارض در بیماران گروه‌های مختلف

متغیر	زمان	درجه	دگزامتازون (نفر ۳۶)	میدازولام (نفر ۳۶)	اندانسترون (نفر ۳۵)	ترکیبی (نفر ۳۷)	دارونما (نفر ۳۵)	مقدار P
شدت لرز	۱۵ دقیقه اول	صفر	۳۶ (۱۰۰)	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۳۷ (۱۰۰)	۷ (۲۰/۰)	$^{**}<0/001$
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۸ (۸۰/۰)	
۱۵ دقیقه دوم	صفر	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۱۰۰)	۳۷ (۱۰۰)	۷ (۲۰/۰)	$^{**}<0/001$	
		۲	۰	۱ (۲/۸)	۰ (۰)	۲۸ (۸۰/۰)		
۱۵ دقیقه سوم	صفر	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۱۰۰)	۳۶ (۹۷/۳)	۵ (۱۴/۳)	$^{**}<0/001$	
		۱	۰ (۰)	۱ (۲/۸)	۰ (۰)	۵ (۱۴/۳)		
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۳ (۶۵/۷)		
		۳	۱ (۲/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)		
		۴	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۵/۷)		
۱۵ دقیقه چهارم	صفر	۳۴ (۹۴/۴)	۳۶ (۱۰۰)	۳۵ (۱۰۰)	۳۵ (۹۴/۶)	۴ (۱۱/۴)	$^{**}<0/001$	
		۱	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۵ (۱۴/۳)		
		۲	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲۳ (۶۵/۷)		
		۳	۲ (۵/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)		
		۴	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)		
سطح هوشیاری	۱۵ دقیقه اول	۳۰ (۱۰۰)	۱۶ (۵۳/۳)	۲۴ (۱۰۰)	۲۷ (۸۷/۱)	۲۹ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$	
		۲	۰ (۰)	۳ (۱۰/۰)	۰ (۰)	۲ (۶/۵)		
		۳	۰ (۰)	۳ (۱۰/۰)	۰ (۰)	۲ (۶/۵)		
		۴	۰ (۰)	۸ (۲۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)		
		۱۵ دقیقه دوم	۳۰ (۱۰۰)	۱۳ (۴۱/۹)	۲۵ (۸۹/۳)	۲۳ (۷۱/۹)	۳۴ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
۲	۰ (۰)	۲ (۶/۵)	۱ (۳/۶)	۴ (۱۲/۵)	۰ (۰)			
۳	۰ (۰)	۵ (۱۶/۱)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)			
۴	۰ (۰)	۱۱ (۳۵/۵)	۲ (۷/۱)	۵ (۱۵/۶)	۰ (۰)			
۱۵ دقیقه سوم	صفر	۳۰ (۱۰۰)	۹ (۲۶/۵)	۲۵ (۸۶/۲)	۲۲ (۶۶/۷)	۳۵ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$	
		۲	۰ (۰)	۵ (۱۴/۷)	۲ (۶/۹)	۵ (۱۵/۲)		
		۳	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)		
		۴	۰ (۰)	۱۹ (۵۵/۹)	۲ (۶/۹)	۶ (۱۸/۲)	۰ (۰)	
		۱۵ دقیقه چهارم	۳۰ (۱۰۰)	۱۰ (۲۹/۴)	۲۵ (۸۶/۲)	۲۲ (۶۸/۸)	۳۵ (۱۰۰)	$^{**}<0/001$
۲	۰ (۰)	۴ (۱۱/۸)	۲ (۶/۹)	۴ (۱۲/۵)	۰ (۰)			
۴	۰ (۰)	۲۰ (۵۸/۸)	۲ (۶/۹)	۶ (۱۸/۸)	۰ (۰)			
عوارض	خارش افت فشار خون تهوع	۲ (۵/۶)	۰ (۰)	۲ (۵/۷)	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	$^{*}0/140$	
		۱ (۲/۸)	۳ (۸/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۴ (۱۱/۴)		
		۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)		

** وجود اختلاف معنی‌دار، * عدم وجود اختلاف معنی‌دار داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) گزارش شده است.

اندانسترون و ۸ میلی‌گرم دگزامتازون به صورت جداگانه و ترکیب با یکدیگر را بر میزان تهوع و استفراغ پس از بیهوشی ۹۰ بیمار بررسی نمود و نتیجه‌گیری کرد که ترکیب هر دو دارو با یکدیگر، اثرات ضد تهوع بیشتری نسبت به هر کدام به تنهایی دارد، اما لرز پس از عمل جراحی مورد ارزیابی قرار نگرفت (۱۱).

تحقیقی به بررسی تأثیر اندانسترون بر کاهش لرز پس از عمل جراحی پرداخت و به این نتیجه دست یافت که تزریق ۴ میلی‌گرم اندانسترون به همراه ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم مپریدین، از لرز پس از عمل جراحی جلوگیری می‌کند و دمای مرکزی بدن بیمار را بالاتر از گروه دارونما نگه می‌دارد (۱۶). پژوهشی تأثیر ۴ میلی‌گرم

اگرچه مطالعه‌ی حاضر محدودیت‌هایی داشت، اما در نوع خود تنها تحقیقی بود که به بررسی اثر سه داروی دگزامتازون، اندانسترون و میدازولام به صورت ترکیب با یکدیگر پرداخت. از جمله محدودیت‌های پژوهش می‌توان به محدود کردن جامعه‌ی آماری به بیمارانی که تحت عمل جراحی اندام تحتانی قرار گرفته بودند، اشاره کرد که فرض می‌شود در صورت باز کردن جامعه‌ی آماری، می‌توان به نتایج بهتری دست یافت و خود ملزم به دارا بودن منابع مالی و انسانی بیشتری می‌باشد. با توجه به اهمیت موضوع لرز پس از اعمال جراحی، در مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار به بررسی ترکیب سه داروی دگزامتازون، اندانسترون و میدازولام بر روی لرز پس از بی‌حسی نخاعی در بیماران تحت جراحی اندام تحتانی پرداخته شد که نتایج به دست آمده از آن با یافته‌های تحقیقات پیشین همخوانی داشت و مشخص گردید که ترکیب این سه دارو با یکدیگر، تأثیر بهتری بر کنترل لرز در بیماران دارد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۳۹۵۳۹۰ مصوب معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از تمام افرادی که در انجام این مطالعه مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نتایج مطالعه‌ی حاکی از آن بود که ترکیب دگزامتازون و راموسترون، بروز و شدت لرز پس از بیهوشی را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. بر این اساس، ۱۰۸ بیمار که تحت عمل جراحی تیروئید قرار گرفته بودند، تحت درمان پیش‌گیرانه با راموسترون و دگزامتازون هر کدام به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر قرار گرفتند (۱۹) که نتایج به دست آمده با یافته‌های پژوهش حاضر همسو بود. نتایج مطالعه‌ی صفوی و همکاران که بر روی ۱۲۰ بیمار تحت عمل جراحی ارتوپدی انجام شد، نشان داد که تأثیر میدازولام همراه با کتامین نسبت به میدازولام به تنهایی، در پیش‌گیری از لرز پس از عمل جراحی بیشتر بود (۱۲). هیرمن‌پور و همکاران تحقیقی را با هدف بررسی تأثیر دگزامتازون، اندانسترون، کتامین و دارونما بر پیش‌گیری از لرز در زنان تحت سزارین با بیهوشی عمومی انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که میزان درجات لرز در بدو ورود و دقایق ۱۰، ۲۰ و ۷۰ ریکاوری، در گروه دارونما بیشتر از سایر گروه‌ها بود، اما بین گروه‌های دگزامتازون، اندانسترون و کتامین تفاوت معنی‌داری بر اساس میزان درجات لرز وجود نداشت (۲۰). در پژوهش ساجدی که بر روی ۵۳۵۴ بیمار کاندید جراحی انتخابی انجام شد، ۱۷۶۹ بیمار (۳۱ درصد) دچار لرز شدند و پنج داروی مپریدین، آلفتانیل، سوفتانیل، فنتانیل و ترامادول برای درمان لرز استفاده گردید. میانگین دمای مجرای گوش قبل و پس از عمل معنی‌دار بود. عوارض ایجاد شده از سوی این پنج دارو بسیار اندک گزارش شد و تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت (۲۱).

References

- Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, Al Jazzar MD, Alameddine MM, Al-Yaman R, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(2): 222-7.
- Miller RD, Ward TA, Shiboski SC, Cohen NH. A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. *Anesth Analg* 2011; 112(4): 858-63.
- Javaherforoosh F, Akhondzadeh R, Aein KB, Olapour A, Samimi M. Effects of tramadol on shivering post spinal anesthesia in elective cesarean section. *Pak J Med Sci* 2009; 25(1): 12-7.
- Crowley LJ, Buggy DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33(3): 241-52.
- Glosten B, Sessler DI, Faure EA, Karl L, Thisted RA. Central temperature changes are poorly perceived during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77(1): 10-6.
- Chan AM, Ng KF, Tong EW, Jan GS. Control of shivering under regional anesthesia in obstetric patients with tramadol. *Can J Anaesth* 1999; 46(3): 253-8.
- Do SH. Magnesium: A versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1): 4-8.
- Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90(6): 1423-7.
- Sagir O, Gulhas N, Toprak H, Yucel A, Begec Z, Ersoy O. Control of shivering during regional anaesthesia: prophylactic ketamine and granisetron. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(1): 44-9.
- Honarmand A, Safavi MR. Comparison of prophylactic use of midazolam, ketamine, and ketamine plus midazolam for prevention of shivering during regional anaesthesia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Br J Anaesth* 2008; 101(4): 557-62.
- Sane S, Hasanlui MV, Abbasivash R, Mahoori A, Hashemi ST, Rafiei F. Comparing the effect of intravenous dexamethasone, intravenous ondansetron, and their combination on nausea and vomiting in cesarean section with spinal anesthesia. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 230.
- Safavi M, Honarmand A, Negahban M, Attari M. Prophylactic effects of intrathecal Meperidine and intravenous Ondansetron on shivering in patients undergoing lower extremity orthopedic surgery under spinal anesthesia. *J Res Pharm Pract* 2014; 3(3): 94-9.

13. Bauer KP, Dom PM, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004; 16(3): 177-83.
14. Safavi M, Honarmand A, Mohammadsadeqie S. Prophylactic use of intravenous ondansetron versus ketamine - midazolam combination for prevention of shivering during spinal anesthesia: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 207.
15. Lakhe G, Adhikari KM, Khatri K, Maharjan A, Bajracharya A, Khanal H. Prevention of shivering during spinal anesthesia: Comparison between tramadol, ketamine and ondansetron. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2017; 56(208): 395-400.
16. Tsai YC, Chu KS. A comparison of tramadol, amitriptyline, and meperidine for postepidural anesthetic shivering in parturients. *Anesth Analg* 2001; 93(5): 1288-92.
17. Wilson E, David A, MacKenzie N, Grant IS. Sedation during spinal anaesthesia: Comparison of propofol and midazolam. *Br J Anaesth* 1990; 64(1): 48-52.
18. Song YK, Lee C. Effects of ramosetron and dexamethasone on postoperative nausea, vomiting, pain, and shivering in female patients undergoing thyroid surgery. *J Anesth* 2013; 27(1): 29-34.
19. Lee MJ, Lee KC, Kim HY, Lee WS, Seo WJ, Lee C. Comparison of ramosetron plus dexamethasone with ramosetron alone on postoperative nausea, vomiting, shivering and pain after thyroid surgery. *Korean J Pain* 2015; 28(1): 39-44.
20. Hirmanpour A, Talakoub R, Mohammad-Salehi N, Taghian M. A Comparative study on the effect of intravenous dexamethasone, ondansetron, and ketamine in preventing postoperative shivering in cesarean section under general anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(423): 310-7. [In Persian].
21. Sajedi P. Comparing the effectiveness of antishivering action of meperidine alfentanil, sufentanil, fentanyl and tramadol after general anesthesia, Shiraz E-Med J 2006; 7(3): 20409.

Comparison of the Effect of Dexamethasone, Midazolam, and Ondansetron Injection alone, or in Combination, and Placebo on the Severity of Shivering during and after Spinal Anesthesia in Orthopedic Operations of the Lower Limb

Mohammadreza Safavi¹, Azim Honarmand¹, Fatemeh Hosseni²

Original Article

Abstract

Background: Considering the importance of shivering, as an important complication in patients after spinal anesthesia, in this study, we determined that the effectiveness of injection of three drugs dexamethasone, midazolam, and ondansetron, alone or in combination, on the shivering of patients.

Methods: In this clinical trial study, 179 patients undergoing lower limb orthopedic surgeries referring to Kashani hospital, Isfahan, Iran, during the years 2006 to 2007 entered the study. Patients were divided into 5 groups receiving midazolam, ondansetron, dexamethasone, the combination of three drugs, and placebo. The severity of shivering and hemodynamic information were evaluated in patients.

Findings: There was no significant difference between the groups according to the central and peripheral temperature at the time before the anesthesia and at 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes after it ($P > 0.050$). There was a significant difference between the groups based on the severity of shivering during the first, second, third, and fourth fifteen minutes ($P < 0.001$); so that the shivering intensity was higher in the placebo group, and there was a significant difference between the other groups as well. ($P < 0.001$).

Conclusion: Combination of the three drugs midazolam, dexamethasone, and ondansetron in orthopedic surgeries with spinal anesthesia can be associated with controlling of shivering.

Keywords: Midazolam, Dexamethasone, Ondansetron, Shivering, Orthopedics

Citation: Safavi M, Honarmand A, Hosseni F. Comparison of the Effect of Dexamethasone, Midazolam, and Ondansetron Injection alone, or in Combination, and Placebo on the Severity of Shivering during and after Spinal Anesthesia in Orthopedic Operations of the Lower Limb. J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 182-9.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fatemeh Hosseni, Email: baran.Fh@gmail.com

بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت همودیالیز

آریا جنابی^۱، مصدق جباری^۲، محمد نبی‌پور^۳، بهناز خادمی دلجو^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استفاده از مکمل ویتامین D خوراکی در بیماران تحت دیالیز دچار کمبود ویتامین D (OH 25 D) به ویژه بیماران که به طور طولانی مدت تحت همودیالیز می‌باشند، شایع است، اما ایمنی و مؤثر بودن این تجویز، همچنان نامشخص است. به همین منظور، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ویتامین D خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (Intact parathyroid hormone یا iPTH) و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران End-stage renal disease (ESRD) انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی حاضر، بر روی ۱۱۰ بیمار تحت همودیالیز مراجعه کننده به مرکز دیالیز بیمارستان رسول اکرم (ص) انجام شد. بدین منظور، بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد، علاوه بر دریافت امگا-۳، تحت درمان با کپسول ویتامین D ۵۰ هزار واحدی و گروه شاهد تنها تحت درمان با کپسول امگا ۳ به طور هفتگی به مدت شش هفته قرار گرفتند. پس از ۱۲ هفته از شروع ورود به مطالعه، سطوح سرمی iPTH، کلسیم، ویتامین D، آلومین، فسفر و کراتینین بیماران در همان آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: سطح سرمی iPTH در بعد از مداخله، بین دو گروه از بیماران تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین، سطح سرمی کلسیم ($P = 0/022$) و نیز ویتامین D ($P < 0/001$) بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. در مقابل، سطح سرمی آلومین، فسفر و کراتینین قبل و بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش سطح سرمی iPTH و افزایش سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D در بیماران تحت همودیالیز می‌شود، اما بر سطح سرمی آلومین، فسفر و کراتینین و مرگ و میر بیماران تغییری ایجاد نمی‌کند؛ از این رو، پیشنهاد می‌شود طول مدت پی‌گیری بیماران و عوامل مؤثر بر مرگ و میر به منظور بررسی تأثیر تجویز ویتامین D بر روی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: همودیالیز، ارگوکلسیفرول، هورمون پاراتیروئید

ارجاع: جنابی آریا، جباری مصدق، نبی‌پور محمد، خادمی دلجو بهناز. بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت

همودیالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۱۹۷-۱۹۰

توبول پروگزیمال کلیه است و منجر به پیشرفت هایپر پاراتیروئیدی ثانویه می‌شود (۱). به دنبال این تغییرات، عملکرد فیزیکی بیمار مختل می‌شود (۲-۳).

هایپر پاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه

مقدمه

سطح سرمی 1,25-dihydroxyvitamin D یا 1, 25 (OH) 2D که فرم فعال ویتامین D است، در سیر نارسایی مزمن کلیه به سرعت کاهش پیدا می‌کند که ناشی از کاهش تولید 1α هیدروکسیلاز در

۱- استادیار. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- دانشیار. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۴- متخصص زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

از طرف دیگر، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D در بیماران تحت دیالیز مزمن، می‌تواند با اختلال کارکرد Access عروقی همراه باشد (۱۹).

همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مکمل ویتامین D خوراکی در بیماران تحت دیالیز دچار کمبود 25 (OH) D، به ویژه بیمارانی که به طور طولانی مدت تحت همودیالیز می‌باشند، شایع است، اما ایمنی و مؤثر بودن تجویز مکمل ویتامین D در این بیماران، همچنان نامشخص است. در همین راستا، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، مشخص شد که استفاده از ارگوکلسیفرول خوراکی در بیماران تحت همودیالیز، می‌تواند سطح ویتامین D بیماران را به طور معنی‌داری افزایش دهد، اما سطح کلسیم، فسفر و PTH و نیز سطح ویتامین D فعال و نیز فراوانی مرگ و میر تفاوتی در بین دو گروه نداشت (۲۰).

از سوی دیگر، در مطالعه‌ی دیگری، تجویز ارگوکلسیفرول سبب افزایش قابل توجه در سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و آلبومین سرم همراه با کاهش قابل توجه C-reactive protein (CRP) در شش ماه پس از درمان گردید (۲۱).

بنابراین، همان‌طور که بیان شد، در سال‌های اخیر مطالعاتی در مورد بررسی اثربخشی تجویز مکمل ویتامین D به صورت کلسیفرول در بیماران مبتلا به CKD با سطوح پایین 25 (OH) D انجام شده است؛ به ویژه این که شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ویتامین D دارای اثرات غیر اسکلتی به ویژه بر روی سیستم ایمنی بدن، پیش‌گیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و برخی سرطان‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد.

از طرفی، کمبود ویتامین D به عنوان یک مشکل سلامت عمومی در جهان مطرح شده است (۲۲) و این کمبود در بیماران با نارسایی مزمن کلیه و تحت همودیالیز، مشکل‌سازتر و شایع‌تر می‌باشد. با این وجود، تجویز معمول مکمل ویتامین D در بیماران CKD تحت همودیالیز به عنوان یک بخش از درمان انجام نمی‌شود (۲۳) و مطالعه‌ای در این زمینه در کشور ما انجام نشده است. با توجه به شرایط اقلیمی متفاوت در کشور ما که خود بر کمبود ویتامین D و تجویز نوع مکمل ویتامین D تأثیرگذار است، نتایج مطالعات انجام شده در خارج از کشور قابل تعمیم به بیماران ایرانی تحت همودیالیز نیست و از طرف دیگر، همان‌طور که اشاره شد، نتایج آن مطالعات نیز با تناقض همراه می‌باشد. به این دلیل، در مطالعه‌ی حاضر، به تعیین اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه و تحت همودیالیز مراجعه‌کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) پرداخته شد.

(Chronic kidney disease یا CKD) و مرحله‌ی انتهایی بیماری کلیوی (End-stage renal disease یا ESRD) در پاسخ به اختلال در ترشح پاراترومون (Parathyroid hormone یا PTH) ناشی از تغییر در سطح سرمی کلسیم و فسفر و کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D رخ می‌دهد (۴). اگر چه نقش مولکولی ویتامین D در عضلات اسکلتی به طور کامل شناخته شده است، اما به تازگی، تمرکز بر ویتامین D در بیماران ESRD جهت جلوگیری و درمان‌های پاراتیروئیدی ثانویه و تأثیر آن بر متابولیسم استخوان و کلسیفیکاسیون بافتی است (۵).

ویتامین D، نقش اساسی در رشد عضلات و انقباض عضلات دارد و از طریق انتقال کلسیم و فسفر، انقباض عضلات را تنظیم می‌کند (۶). مطالعات متعددی در حیوانات و انسان نقش کمبود ویتامین D را بر جنبه‌های مختلف عملکرد سلول عضلانی نشان داده‌اند (۷-۸). کمبود ویتامین D با کاهش اندازه‌ی عضله و کاهش قدرت عضله به ویژه در عضلات بزرگ اکستنسور و فلکسور اندام تحتانی همراهی دارد و منجر به کاهش فعالیت‌های فیزیکی و افتادن‌های مکرر در افراد مسن می‌شود (۹-۱۰). شواهدی وجود دارد که این اختلالات، می‌تواند با تجویز مکمل ویتامین D بهتر شود (۱۰).

علاوه بر کاهش ۱،۲۵ هیدروکسی ویتامین D، بیماران اورمیک ممکن است کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D هم داشته باشند. کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب اختلال عملکرد عضلانی در بیماران غیر اورمیک می‌شود، اما تأثیرش بر عملکرد عضلانی در بیماران اورمیک ناشناخته است (۱۱-۱۲). ویتامین D، علاوه بر نقشی که در متابولیسم استخوان و مواد معدنی دارد، در فیزیولوژی سایر اعضای بدن نظیر اندوکراین و سیستم قلبی-عروقی و سیستم ایمنی نیز تأثیر دارد (۱۳). کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با طیف وسیعی از بیماری‌ها نظیر سرطان‌های مختلف همراهی دارد. به تازگی، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی نشان داده است که کوله‌کلسیفرول نقش حفاظتی در مقابل سرطان‌ها دارد (۱۴-۱۵).

علاوه بر آن، کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با آلبومینوری، پیشرفت به سمت ESRD و مرگ و میر را به همراه دارد و سطح بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب بقای بیشتر در بیماران CKD می‌شود (۱۶-۱۷). در همین راستا، مکمل ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ممکن است علاوه بر تحریک تولید ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، در ایجاد یک سوبسترا برای عملکرد خارج کلیوی غیر وابسته به کلیه و عملکرد α ۱ هیدروکسیلاز در بیماران اورمیک‌شدید سودمند باشد. بنابراین، یک سطح طبیعی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ممکن است حتی در غیاب فعالیت α ۱ هیدروکسیلاز کلیوی مفید باشد (۱۸).

روش‌ها

این مطالعه، از نوع شاهددار تصادفی شده‌ی یک سو کور بود که از خردادماه ۱۳۹۴ در مرکز دیالیز بیمارستان رسول اکرم (ص) بر زنان و مردانی که حداقل به مدت شش ماه و حداقل هفته‌ای یک بار همودیالیز می‌شدند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مواردی نظیر کفایت دیالیز [(کلیرنس × زمان) / حجم (KT/V) < 1/2]، کمپلیانس خوب دیالیز (عدم ترک دیالیز بیشتر از ۲ بار در ماه)، سن بیشتر و مساوی ۱۵ سال، آلبومین سرم بیشتر و مساوی ۳ گرم بر دسی‌لیتر، بیمارانی که حداقل شش ماه تحت درمان با همودیالیز بودند، بیمارانی که حداقل یک بار در هفته تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند، بیمارانی که سابقه‌ای از مصرف ویتامین D به صورت خوراکی یا تزریقی ظرف دو ماه اخیر نداشته‌اند، بیمارانی که سابقه‌ی مصرف متابولیت فعال ویتامین (روکالترو) در طی شش ماه گذشته نداشته‌اند و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم/میلی‌لیتر (بیماران دچار کمبود ویتامین D) بودند (۲۴).

همچنین، مواردی مانند مدت دیالیز کمتر از شش ماه، فاز کاتابولیک نظیر بدخیمی، Human immunodeficiency virus (HIV) و عفونت فعال و عدم کفایت KT/V از روی چارت بیمارانی تحت دیالیز، از معیارهای خروج بیمار از مطالعه بودند (۲۵).

پس از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی از هر یک از بیماران و اخذ کد اخلاق از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، برای هر بیمار داده‌های سن، جنس، شاخص توده‌ی بدنی، علت نارسایی کلیه، وجود دیابت و سایر بیماری‌های همراه ثبت شد. کلسیم، فسفر، آلبومین و هموگلوبین برای هر بیمار در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان رسول اکرم (ص) قبل از انجام دیالیز و بعد از مداخله اندازه‌گیری گردید. ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم/میلی‌لیتر)، در یک لوله‌ی واحد با روش (ELISA) اندازه‌گیری شد. iPTH قبل و پس از انجام مداخله به روش Electrochemiluminescence immunoassay (ELICA) (Third generation method) در یک آزمایشگاه واحد انجام شد.

نمونه‌ی خون در شروع جلسه‌ی همودیالیز از دسترسی عروقی برای کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالن فسفاتاز جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها، برای تجزیه و تحلیل به آزمایشگاه فرستاده شد. D (OH) 25 و PTH دست نخورده‌ی نمونه در یک لوله‌ی جداگانه گرفته و سریع سانتریفیوژ انجام شد. نمونه‌ها در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد و پس از حصول اطمینان از زنجیره‌ای سرد به آزمایشگاه فرستاده شدند. اندازه‌گیری کلسیم با روش Aresanzo، فسفر با روش کاهش Phoshomolybdate، آلکالن فسفاتاز با روش فسفات 4-Nitrophenyl هموگلوبین و آلبومین به روش Bromocresol انجام شد.

این بیماران، به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی

به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد علاوه بر دریافت امگا-۳، تحت درمان با کپسول ویتامین D ۵۰ هزار واحدی ساخت شرکت داروسازی زهراوی به طور هفتگی به مدت شش هفته قرار گرفت و پس از ۱۲ هفته از شروع ورود به مطالعه، تحت سنجش مجدد شاخص‌های آزمایشگاهی پیش‌گفته در همان آزمایشگاه قرار گرفتند. گروه شاهد تنها تحت درمان با کپسول امگا ۳ به مدت شش هفته (مشابه گروه مورد) قرار گرفتند و بار دیگر پس از ۱۲ هفته از شروع مطالعه، موارد سرمی مربوط، در آن‌ها اندازه‌گیری شد. به علاوه، بیمارانی که دچار عوارض ناخواسته شدند و یا به هر دلیل تمایل به خروج از مطالعه داشتند، از مطالعه خارج شدند.

پیش از انجام مداخله، اختلال در عملکرد اکسس نیز در بیماران دو گروه بررسی و ثبت شد. همچنین، وضعیت حیات و بقای بیماران در دو گروه پس از یک سال از طریق تماس تلفنی یا در صورت لزوم حضوری تعیین گردید و تأثیر درمان دارویی بر روی بقای یک ساله‌ی بیماران ارزیابی شد.

در نهایت، اطلاعات به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و برای متغیرهای کمی از میانگین ± انحراف معیار استفاده گردید و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی خام و درصد فراوانی توصیف شدند. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون χ^2 و داده‌های کمی با استفاده از آزمون Paired t Independent t جهت مقایسه‌ی میانگین بین دو گروه، آزمون Paired t جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرها قبل و بعد از مداخله در هر گروه و آزمون ANCOVA جهت شناسایی عوامل مؤثر بر تغییرات iPTH در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن مورد استفاده قرار گرفتند. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، به صورت تصادفی تعداد ۱۲۰ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند که از میان آن‌ها تعداد ۱۱۰ بیمار دارای کمبود ویتامین D بودند و از این نظر، شیوع کمبود ویتامین D در بیماران ۹۱/۶۶ درصد بود.

از ۱۱۰ بیمار شرکت‌کننده، تعداد ۱۲ بیمار به علت عدم مراجعه و مراجعه به سایر مراکز دیالیز، مطالعه را تا انتها ادامه ندادند. ۴ بیمار با تشخیص پزشک، تحت درمان با روکالترو قرار گرفتند و از مطالعه خارج شدند. یک بیمار در مدت ۱۲ هفته از بررسی به دلیل عارضه‌ی قلبی - عروقی فوت کرد. ۳ بیمار نیز به دلیل عدم مصرف منظم دارو از مطالعه حذف شدند و یک بیمار در مرحله‌ی واکاوی داده‌ها به سبب داده‌های نامتعرف (احتمالاً به سبب تکمیل نامناسب پرسش‌نامه) از مطالعه حذف گردید. در نهایت، تعداد ۹۰ بیمار شامل ۴۵ بیمار در گروه مورد و ۴۵ بیمار در گروه شاهد در مطالعه باقی ماندند.

جدول ۱. مقایسه‌ی داده‌های دموگرافیک و اطلاعات پایه بین دو گروه بیماران

متغیر	گروه	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	مقدار P
جنسیت	مرد	۲۴ (۵۳/۳۳)	۲۹ (۶۴/۴۴)	۰/۱۹۶
	زن	۲۱ (۴۶/۶۷)	۱۶ (۳۵/۵۶)	
		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)		۶۶/۶۷ \pm ۸/۵۰	۶۲/۸۰ \pm ۱۸/۷۰	۰/۱۱۶
مدت زمان انجام دیالیز (ماه)		۳۰/۲۹ \pm ۲/۸۶	۳۵/۳۳ \pm ۴/۰۴	۰/۲۸۴
طول مدت دیالیز در هر جلسه (ساعت)		۳/۹۹ \pm ۰/۰۸	۳/۹۶ \pm ۰/۱۰	۰/۴۱۳
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۶/۹۰ \pm ۶/۷۰	۲۴/۶۰ \pm ۳/۷۰	۰/۰۴۵

°: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون χ^2 در مقایسه‌ی توزیع فراوانی جنسیت در بین دو گروه مورد مطالعه؛ °°: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent t در مقایسه‌ی میانگین متغیر در بین دو گروه مورد مطالعه

از میان این ۹۰ بیمار، ۵۳ نفر (۵۸/۸۹ درصد) مرد و ۳۷ نفر (۴۱/۱۱ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران شرکت کننده در مطالعه، $۶۵/۲۳ \pm ۱۴/۶۴$ سال با محدوده‌ی ۸۲-۱۴ سال بود. علت از کار افتادن کلیه در بیماران، شامل ۲۸/۹ درصد دیابت، ۱۳/۳ درصد فشار خون بالا و ۵۷/۸ درصد ابتلای هم‌زمان به فشار خون بالا و دیابت بود. داده‌های دموگرافیک و اطلاعات پایه در جدول ۱ بین دو

گروه بیماران مقایسه شده است که از نظر آماری، دو گروه همسان ارزیابی شدند ($P > ۰/۰۵۰$). مطابق با جدول ۲، سطح سرمی iPTH در بین دو گروه در قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت، اما در بعد از مداخله، سطح سرمی iPTH در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشته است ($P < ۰/۰۰۱$).

جدول ۲. مقایسه‌ی عوامل خونی قبل و بعد از انجام مداخله بین دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	میانگین \pm انحراف معیار		مقدار P
		گروه مورد	گروه شاهد	
iPTH	قبل از مداخله	۲۹۲/۸۸ \pm ۸۱/۹۴	۲۷۶/۹۲ \pm ۵۶/۷۷	۰/۲۸۵
	بعد از مداخله	۲۲۴/۲۴ \pm ۸۴/۶۱	۳۸۴/۴۲ \pm ۳۷/۹۶	
مقدار P		< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
	آلبومین	قبل از مداخله	۳/۷۳ \pm ۰/۳۷	۳/۷۳ \pm ۰/۴۷
بعد از مداخله	۴/۰۹ \pm ۰/۴۶	۴/۰۱ \pm ۰/۵۷		
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۲	
	فسفر	قبل از مداخله	۵/۵۵ \pm ۱/۷۷	۵/۷۳ \pm ۱/۲۲
بعد از مداخله	۶/۱۴ \pm ۱/۵۱	۵/۸۵ \pm ۰/۶۸		
مقدار P		۰/۰۹۲	۰/۵۶۵	
	هموگلوبین	قبل از مداخله	۱۲/۸ \pm ۱/۸۶	۱۲/۱۸ \pm ۱/۳۷
بعد از مداخله	۱۳/۱۲ \pm ۱/۷۹	۱۳/۰۹ \pm ۱/۰۹		
مقدار P		۰/۴۰۷	۰/۰۸۱	
	کلسیم	قبل از مداخله	۸/۶۰ \pm ۰/۶۲	۸/۷۸ \pm ۰/۸۴
بعد از مداخله	۹/۱۸ \pm ۰/۵۳	۸/۸۰ \pm ۰/۹۶		
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۹۱۶	
	کراتینین	قبل از مداخله	۸/۸۶ \pm ۲/۱۵	۸/۳۴ \pm ۲/۰۳
بعد از مداخله	۸/۳۴ \pm ۲/۲۱	۷/۹۵ \pm ۱/۳۴		
مقدار P		۰/۲۶۱	۰/۲۸۵	
	ویتامین D	قبل از مداخله	۲۳/۸۱ \pm ۹/۲۳	۲۴/۸۶ \pm ۸/۰۷
بعد از مداخله	۵۵/۶۴ \pm ۱۲/۰۸	۲۷/۲۶ \pm ۹/۸۶		
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۲۰۹	

iPTH: Intact parathyroid hormone

۱. سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent t در مقایسه‌ی میانگین متغیر در بین دو گروه مورد مطالعه در قبل و بعد از مداخله
۲. سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Paired t جهت مقایسه در مقایسه‌ی میانگین متغیرها در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن در هر یک از دو گروه مورد مطالعه

متابولیسم استخوان و کلسیفیکاسیون بافتی، مطالعات محدودی صورت گرفته است. به همین منظور، در مطالعه‌ی حاضر نیز به ارزیابی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت همودیالیز پرداخته شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول به مدت ۱۲ هفته، سبب می‌گردد سطح سرمی iPTH در بیماران کاهش یابد و از این نظر، بین گروه دریافت‌کننده‌ی امگا-۳ به تنهایی (به عنوان گروه شاهد) و گروه دریافت‌کننده‌ی ارگوکلسیفرول به همراه امگا-۳، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. همچنین، یافته‌ها نشان داد سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند.

در مطالعه‌ی Heaf و همکاران، مشخص شد که کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران اورمیک بسیار شایع است (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز شیوع کمبود این ویتامین ۹۱/۶۶ درصد بود که نشان از شیوع بالای این کمبود دارد.

به علاوه، بسیاری از مطالعات پیشین نشان می‌دهند که ویتامین D یک مهارگر قوی سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) و مسیر Nuclear factor kappa B (NF-κB) می‌باشد (۲۷-۲۶). در مطالعات انسانی، سطح پایین ویتامین D با سطح بالای رنین و آنژیوتانسین ۲ همراهی دارد (۲۸). این دو مسیر RAS و NF-κB نقش مهمی در فرایند پاتوژنز آسیب‌کلیوی دارند (۲۹). کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با آلبومینوری، پیشرفت به سمت ESRD و مرگ و میر همراهی دارد و سطح بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب بقای بیشتر در بیماران CKD می‌شود (۱۸-۱۶). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش مرگ و میر افراد مورد مطالعه می‌گردد. در واقع، می‌توان گفت افزایش ویتامین D و جبران کمبود آن، می‌تواند از بروز بیماری‌هایی نظیر دیابت، اختلالات عملکردی و مشکلات قلبی-عروقی جلوگیری نماید که به دنبال آن خطر مرگ و میر در فرد کاهش خواهد یافت.

به علاوه، نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد افراد تحت درمان با ویتامین D، پس از انجام مداخله به طور معنی‌داری دارای سطح خونی بالاتر ویتامین D نسبت به افراد تحت درمان با دارونما بودند؛ این نتایج، با فرضیه‌ی پیش‌گفته مطابقت دارد.

مطالعه‌ی Agarwal و همکاران که در آن ارتباط بین کمبود ویتامین D و شیوع اختلالات عروقی (Access Ventricular assist device یا VAD) در بیماران تحت همودیالیز بررسی شد، نشان داد که درمان با ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران با کمبود ویتامین D تحت

به علاوه، هر دو گروه در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن تغییر معنی‌داری در سطح سرمی iPTH داشتند؛ به طوری که میانگین سطح سرمی iPTH در گروه مورد در بعد از مداخله، نسبت به قبل از آن کاهش و در گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین، سطح سرمی کلسیم ($P = 0/022$) و نیز ویتامین D ($P < 0/001$) بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشته است.

از طرف دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی آلبومین، فسفر و کراتینین قبل و بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$). شایان ذکر است در طی مدت زمان بررسی، هیچ کدام از افراد مورد مطالعه، دچار ناکارآمدی اکسس نشدند و هیچ گزارشی مبنی بر این مورد دریافت نگردید و از این نظر، تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

بر طبق نتایج حاصل از آزمون ANCOVA، هیچ یک از عوامل زمینه‌ای جنس ($P = 0/069$)، سن ($P = 0/764$) و مدت دیالیز ($P = 0/711$) بر تغییرات سطح iPTH مؤثر نبودند. در حالی که گروه‌های درمانی بر تغییرات نمره‌ی iPTH مؤثر بودند ($P = 0/001$) (جدول ۳).

جدول ۳. منابع تغییرات (iPTH) Intact parathyroid hormone

بر حسب زمان بررسی گروه‌های درمانی و عوامل زمینه‌ای

منابع تغییرات	میانگین مربعات خطا	مقدار F	مقدار P*
زمان	۴/۳	۰/۳۹	۰/۶۸۲
زمان × گروه	۲۸۳/۰	۲۶/۰۸	۰/۰۰۱
زمان × جنس	۲۹/۰	۲/۶۸	۰/۰۶۹
زمان × سن	۳/۰	۰/۲۹	۰/۷۶۴
زمان × مدت دیالیز	۳/۸	۰/۳۵۵	۰/۷۱۱

*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون ANCOVA در شناسایی عوامل مؤثر بر تغییرات (iPTH) Intact parathyroid hormone

بحث

با توجه به این که سطح سرمی ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، در سیر نارسایی مزمن کلیه به سرعت کاهش پیدا می‌کند و منجر به پیشرفت هایپر پاراتیروئیدی ثانویه می‌شود. به علاوه، هایپر پاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه و در پاسخ به اختلال در ترشح پاراتورمون (PTH) ناشی از تغییر در سطح سرمی کلسیم و فسفر و کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D رخ می‌دهد. حال اگر چه نقش مولکولی ویتامین D در عضلات اسکلتی به طور کامل شناخته شده است، اما در خصوص نقش ویتامین D در بیماران ESRD جهت جلوگیری و درمان هایپر پاراتیروئیدی ثانویه و تأثیر آن بر

خونی بیمارانی است که در مطالعه‌ی آنان با شیوه‌نامه‌ی مشابه دارو دریافت کرده بودند.

از سوی دیگر، در مطالعه‌ی دیگری تجویز ارگوکلسیفرول سبب افزایش قابل توجه در سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و آلبومین همراه با کاهش قابل توجه CRP پس از شش ماه از درمان گردید (۲۱). این یافته با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نظیر انجام مطالعه در یک مرکز درمانی، تعداد کم حجم نمونه‌ی بیماران مورد بررسی و تهیه‌ی کیت‌های آزمایشگاهی و هزینه‌ی بالای انجام آزمایش‌ها بود. در نهایت، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، مطالعاتی به صورت چند مرکزی بر روی تعداد بیشتری از بیماران انجام شود. همچنین، سعی شود طول مدت پی‌گیری بیماران و عوامل مؤثر بر مرگ و میر به منظور بررسی تأثیر تجویز ویتامین D بر روی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

در نهایت، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش سطح سرمی iPTH و افزایش سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D در بیماران تحت دیالیز می‌شود. از طرف دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول تغییر معنی‌داری در سطح سرمی آلبومین، فسفر و کراتینین ایجاد نمی‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، بخشی از پایان‌نامه‌ی دستیاری بیماری‌های داخلی به کد اخلاق IR.IUMS.REC.1394.9211160020 می‌باشد که در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطرح و تصویب گردید. بدین وسیله، از تمامی افرادی که مازا در انجام این مطالعه یاری نمودند، مراتب سپاس و تشکر تقدیم می‌گردد.

همودیالیز مزمن با کاهش عملکرد عروقی Access در ارتباط است. به علاوه، افرادی که تحت درمان با ارگوکلسیفرول قرار گرفتند، با کاهش قابل توجهی در VAD همراه بودند. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، چنین نتیجه‌گیری شد که کمبود ویتامین D یا عدم کفایت آن، یک عامل خطر مستقل برای VAD در بیماران تحت همودیالیز می‌باشد و درمان با ارگوکلسیفرول سبب کاهش VAD در آن‌ها می‌شود (۱۹).

با این وجود، در مطالعه‌ی آنان، هیچ یک از افراد مورد بررسی دچار اختلال کارکرد Access نشدند که مغایر با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است. علت این امر را می‌توان به پایین‌تر بودن حجم نمونه در مطالعه‌ی حاضر و کم بودن میزان شیوع نارسایی Access در بیماران نسبت داد. با این وجود، علت عمده‌ی مرگ و میر بیمارانی که تحت درمان با ویتامین D قرار نگرفته بودند، مسایل قلبی-عروقی بود که از این نظر، نتایج مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی پیش‌گفته هم‌خوانی دارد.

مطالعه‌ی Al-Aly و همکاران، نشان داد متوسط سطح ویتامین D به طور معنی‌داری در بیمارانی که تحت درمان هفتگی و ماهیانه‌ی ارگوکلسیفرول بودند، بالاتر از افرادی بود که دارونما دریافت می‌کردند. به علاوه، سطح کلسیم، فسفر، PTH و ویتامین D فعال، تفاوتی در بین دو گروه نداشت. علت بستری در بیمارستان و عوارض جانبی نیز در بین گروه‌های مورد مطالعه یکسان بود و مرگ و میر در بین بیمارانی که ارگوکلسیفرول دریافت کرده بودند، با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۰).

نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مطالعه‌ی Al-Aly و همکاران (۲۰) مطابقت دارد. در مطالعه‌ی حاضر نیز پس از تجویز ارگوکلسیفرول با شیوه‌نامه‌ی پیش‌گفته در بیماران، سطح ویتامین D به $9/86 \pm 27/26$ نانوگرم/میلی‌لیتر افزایش یافت که نزدیک به سطح

References

1. St John A, Thomas MB, Davies CP, Mullan B, Dick I, Hutchison B, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61(4): 422-7.
2. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, Hsu CY, Frassetto L, Johansen KL, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21(4): 550-9.
3. Leikis MJ, McKenna MJ, Petersen AC, Kent AB, Murphy KT, Leppik JA, et al. Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3): 488-95.
4. Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, Shubert T, Johansen KL. Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17(6): 397-407.
5. Eknayan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3): 1-201.
6. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5138-44.
7. Dzik K, Skrobot W, Flis DJ, Karnia M, Libionka W, Kloc W, et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118(1): 143-51.
8. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1): 33-83.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;

- 21(3): 319-29.
10. Wijnia JW, Wielders JP, Lips P, van de Wiel A, Mulder CL, Nieuwenhuis KG. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy? *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37(Suppl 1): E209-E215.
 11. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendano M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41(8): 746-52.
 12. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20(3): 187-92.
 13. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6): 726-76.
 14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
 15. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, Bravo E, Delmez J, Slatopolsky E, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2): F746-F753.
 16. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011; 21(4): 295-302.
 17. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3): 374-82.
 18. Heaf JG, Molsted S, Harrison AP, Eiken P, Prescott L, Eidemak I. Vitamin D, surface electromyography and physical function in uraemic patients. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(4): c244-c250.
 19. Agarwal G, Vasquez K, Penagaluru N, Gelfond J, Qunibi WY. Treatment of vitamin D deficiency/insufficiency with ergocalciferol is associated with reduced vascular access dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 499-508.
 20. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 59-68.
 21. Kidir V, Ersoy I, Altuntas A, Gultekin F, Inal S, Dagdeviren BH, et al. Effect of cholecalciferol replacement on vascular calcification and left ventricular mass index in dialysis patients. *Ren Fail* 2015; 37(4): 635-9.
 22. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, Hammami S, Abdellatif A. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27(4): 264-71.
 23. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 50-62.
 24. Bansal B, Bansal S, Mithal A, Kher V, Marwaha R. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(2): 270-3.
 25. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1807-20.
 26. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 387-92.
 27. Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL, et al. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(2): E315-E322.
 28. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411(17-18): 1354-60.
 29. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010; 78(2): 134-9.

The Efficacy of Oral Ergocalciferol on Changes in Parathyroid Hormone (iPTH) and One-Year Survival and Hemodialysis Factors of Patients with Chronic Renal Failure and Vitamin D Deficiency under Hemodialysis

Aria Jenabi¹, Mosadegh Jabari², Mohammad Nabipour³, Behnaz Khademi-Deljoo⁴

Original Article

Abstract

Background: The use of vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus and low levels of 25 (OH) vitamin D, especially in patients under long-term hemodialysis, is common; but the safety and efficacy of vitamin D supplementation in these patients remains uncertain. The aim of this study was to examine the efficacy of oral vitamin D supplementation (Ergocalciferol) on changes in intact parathyroid hormone (iPTH) and hemodialysis factors in patients with end-stage renal disease (ESRD).

Methods: A clinical trial study was performed on 110 patients under hemodialysis referred to dialysis center of Rasoul Akram hospital, Tehran, Iran. The patients were randomly assigned into two equal groups of case and control, after informed consent. The case group received omega-3 with vitamin D (50,000 units) capsules, and the control group was only treated with omega-3 capsules weekly for six weeks. After 12 weeks from the start of the study, they were re-evaluated in the same laboratory, and the results were compared between the groups.

Findings: The serum level of iPTH was significantly different between the two groups after the intervention ($P < 0.001$). The findings also showed that serum levels of calcium ($P = 0.022$) and vitamin D ($P < 0.001$) had a significant difference between the two groups after the intervention. On the other hand, serum albumin, phosphorus, and creatinine were not significantly different between the two groups, before and after intervention ($P > 0.050$).

Conclusion: According to the results of this study, the administration of Ergocalciferol leads to a decrease in the serum level of iPTH, and increase in serum calcium and vitamin D in patients under hemodialysis; but does not change the serum level of albumin, phosphorus, creatinine, as well as mortality. So, the length of follow up, and the factors affecting mortality should be investigated to determine the effect of vitamin D on these patients.

Keywords: Hemodialysis, Ergocalciferol, Parathyroid hormone

Citation: Jenabi A, Jabari M, Nabipour M, Khademi-Deljoo B. **The Efficacy of Oral Ergocalciferol on Changes in Parathyroid Hormone (iPTH) and One-Year Survival and Hemodialysis Factors of Patients with Chronic Renal Failure and Vitamin D Deficiency under Hemodialysis.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 190-7.

1- Assistant Professor, Department of Internal Disease, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Internal Disease, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Internist, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Obstetrics and Gynecologist, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Mohammad Nabipour, Email: d.m.nabipour@gmail.com

بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی

علی سلیمانی^۱، رضا حاجی‌زاده^۱، کمال خادم‌وطنی^۲، امیر حاجی‌زاده^۳، اسماعیل عباسی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اگر چه ارتباط افزایش سطح انسولین ناشتای سرم در بیماران مبتلا به دیابت با بیماری کرونری مشخص شده است، اما این ارتباط در بیماران غیر مبتلا به دیابت نامشخص و حتی متضاد است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی ارتباط سطح انسولین ناشتای سرم در بیماران غیر دیابتیک مبتلا و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۱۱۰ بیمار غیر مبتلا به دیابت کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونری انتخابی وارد مطالعه شدند. نمونه‌ی خون ناشتا پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران اخذ و از نظر کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، قند خون ناشتا، Low-density lipoprotein (LDL) و در نهایت، سطح سرمی انسولین ناشتا بررسی شد. بیماران پس از آنژیوگرافی به دو دسته‌ی طبیعی و مبتلا به بیماری عروق کرونری تقسیم شدند. از آزمون‌های آماری One-way ANOVA و t برای واکاوی داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: سطح Fasting blood sugar (FBS) در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری غیر طبیعی $14/94 \pm 94/47$ و در گروه بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی $12/82 \pm 90/52$ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود. تفاوت معنی‌داری بین سطح FBS در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی وجود نداشت ($P = 0/150$). سطح انسولین در گروه مورد $12/77 \pm 3/29$ و در گروه شاهد $7/01 \pm 3/25$ میلی‌واحد بین‌المللی/لیتر بود ($P = 0/001$). ما تفاوت معنی‌داری بین مردان و زنان از نظر سطح سرمی انسولین پیدا نکردیم ($P = 0/210$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که سطح انسولین ناشتای بیماران غیر دیابتیک، به احتمال زیاد با درگیری عروق کرونری مرتبط می‌باشد، هر چند با توجه به تعداد کم نمونه در این مطالعه، قابل تعمیم به جامعه نیست.

واژگان کلیدی: آترواسکلروز، عروق کرونری، قند خون، انسولین، آنژیوگرافی

ارجاع: علی سلیمانی، رضا حاجی‌زاده، کمال خادم‌وطنی، امیر حاجی‌زاده، اسماعیل عباسی. بررسی سطح سرمی انسولین ناشتا در بیماران غیر مبتلا به

دیابت با آنژیوگرافی کرونری طبیعی و غیر طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۲۰۴-۱۹۸

خصوص ارتباط بین هایپرانسولینمی و شدت بیماری عروق کرونری عواملی نظیر سن و نژاد می‌تواند جزء عوامل مداخله‌گر باشند. به طور کلی، انسولین بالای پلازما زمینه‌ساز تشدید بیماری عروق کرونری می‌شود و گسترش و تشدید بیماری عروق کرونری، احتمال بروز بیماری‌های ایسکمیک قلبی و در نهایت، مرگ و میر را افزایش می‌دهد (۲).

انسولین، یک هورمون پپتیدی ۵۱ اسید آمینه‌ای است که از سلول‌های بتای لانگرهانس ترشح می‌شود و عملکرد انسولین از زمان وصل شدن به گیرنده‌ی هتروتراپیک آن بر روی غشای سلولی،

مقدمه

آترواسکلروز عروق کرونری دوران جنینی آغاز می‌شود، اما علایم آن به ویژه در خانم‌ها در سنین بالاتری خود را نشان می‌دهد (۱). مطالعات نشان داده‌اند که نقش انسولین در تشکیل و تشدید آترواسکلروز بدین صورت می‌باشد که سطح بالای انسولین پلازما ارتباط مستقیمی با افزایش سطح تری‌گلیسیرید، کاهش سطح High-density lipoprotein (HDL) و متقبض کردن و توده‌سازی اجزای Low-density lipoprotein (LDL) دارد. خطر اصلی انسولین بالای پلازما مربوط به تغییرات چربی‌ها می‌باشند. در

۱- استادیار. گروه قلب. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استادیار. گروه قلب. دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۴- گروه انگل‌شناسی و فارم‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: کمال خادم‌وطنی

در حال حاضر، دیابت به صورت قند ناشتای بالای ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و یا هموگلوبین A1C بالاتر و مساوی ۶/۵ درصد و یا قند خون غیر ناشتای بالای ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر همراه با علائم بالینی تعریف می‌شود و قبل از بروز دیابت آشکار، مرحله‌ی پره‌دیابت و مقاومت به انسولین وجود دارد که این مراحل نیز سبب افزایش خطر ابتلا به بیماری کرونری می‌شود (۱۱).

منظور از مقاومت به انسولین، پاسخ کمتر از حد مورد انتظار بیولوژیک به غلظت‌های طبیعی انسولین سرم می‌باشد. چاقی، استرس، عفونت، اورمی، آکرومگالی و افزایش گلوکوکورتیکوئید و بارداری، سبب بروز مقاومت به انسولین ثانویه می‌شود (۱۲).

بر اساس مطالعه‌ی وفایی‌منش و همکاران، مقاومت به انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت در دو گروه مبتلا به بیماری کرونری قلب و گروه شاهد تفاوت نداشت (۱۳).

Mossmann و همکاران نیز در مطالعه‌ی دیگری نشان دادند که مقاومت به انسولین بالای صدک ۷۵ اندازه‌گیری شده به روش Homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) در بیماران غیر مبتلا به دیابت که چاق نبودند، با بیماری کرونری قلب همراه بود (۱۴).

با توجه به این که سندرم متابولیک یکی از عوامل خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری می‌باشد و مقاومت به انسولین و سطح بالای انسولین سرمی یکی از اجزای سندرم متابولیک است و همچنین، با توجه به عدم هم‌خوانی یافته‌های مطالعات اخیر، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی سطح انسولین ناشتا در افراد غیر مبتلا به دیابت و تأثیر ارتباط سطح انسولین در بروز و شدت بیماری عروق کرونری انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی مقطعی - تحلیلی است که با هدف ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی انسولین ناشتا با بیماری عروق کرونری در بیماران غیر مبتلا به دیابت در بیمارستان طالقانی ارومیه انجام شد. مطالعه بر روی ۱۱۰ نفر کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونری انتخابی انجام شد. از بین افرادی که آنژیوگرافی شدند، ۵۵ نفر مورد مبتلا به بیماری عروق کرونری و ۵۵ نفر افراد با عروق کرونری طبیعی بر حسب نتیجه‌ی آنژیوگرافی تقسیم و وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل زنان و مردان در طیف سنی ۴۰ سال به بالا غیر مبتلا به دیابت با درد سینه‌ی فعالیتی و مبتلا به آنژین صدری پایدار بودند که با روش‌های غیر تهاجمی مثبت اعم از تست ورزش، استرس اکو، اسکن هسته‌ای قلب، Computerized tomography coronary angiography (CT آنژیوگرافی کرونری) و یا حجم ضربه‌ای پایین‌تر از ۴۰ درصد احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونری در آن‌ها وجود داشت. منظور از

سلول‌های هدف آغاز می‌شود و باعث بروز پیام‌های گوناگون داخل سلولی می‌شود. انسولین، به صورت مستقیم و غیر مستقیم عملکرد هر بافتی را در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). انسولین دارای خاصیت وازودیلاتوری است که از طریق فعال‌سازی تولید و ترشح نیتریک اکساید، در آندوتلیوم رخ می‌دهد. این فعال‌سازی و ترشح نیتریک اکساید توسط انسولین از مسیر مستقل از کلسیم، از طریق پروتئین کیناز B رخ می‌دهد. وازودیلاتاسیون وابسته به نیتریک اکساید در مبتلایان به هر دو نوع دیابت I و II دچار نقص می‌باشد (۴-۵) که می‌تواند سبب بروز آترواسکلروزیس در این بیماران شود. ضمن این که هایپرگلیسمی نیز به خودی خود سبب نقص در وازودیلاتاسیون وابسته به آندوتلیوم می‌شود. با وجود تأثیر وازوپروتکتیو انسولین از طریق نیتریک اکساید، هایپرانسولینمی دارای عوارض مخرب از طریق فعال‌سازی مسیر Mitogen-activated protein kinase (MAP کیناز) می‌باشد که سبب تحریک، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف به پلاک چربی می‌شود (۶).

مطالعات اپیدمیولوژیک بیانگر کاهش فیبرینولیز در حضور هایپرانسولینمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی می‌باشند (۷). در هر دو دسته‌ی مطالعات حیوانی *In vivo* و *In vitro*، غلظت‌های انسولین در حد مشابه غلظت‌های سرمی انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع II باعث تحریک سلول‌های عضلانی صاف جهت تولید مهارگر نوع I فعال‌کننده‌ی پلازمینوژن (Plasminogen activator inhibitor-1 یا PAI-1)، که فیبرینولیز را مهار می‌کند، می‌شود (۸). در انسان هایپرانسولینمی حاد در بیماران با هایپرگلیسمی و هایپرتری‌گلیسیریدمی، سبب یک افزایش در سطوح پلاسمایی PAI می‌شود. انسولین به تنهایی، تأثیر قابل مقایسه‌ای بر روی افراد طبیعی ندارد، اما یافته‌ها نشانگر تأثیر هایپرانسولینمی در مسیر آرتروژنز از طریق اثر آن بر روی فعالیت فیبرینولیتیک می‌باشد (۹، ۱۳).

مقاومت به انسولین و دیابت در میان عوامل خطر اصلی بیماری عروق کرونری طبقه‌بندی می‌شود و وجود دیابت یک خطر معادل با ۱۵ سال افزایش سن و یا مساوی یا بیشتر از سیگار کشیدن را ایجاد می‌کند. مقاومت به انسولین، به تنهایی یک خطر افزایش یافته‌ی بروز نارسایی قلب را ایجاد می‌کند. در ضمن، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی نیز قبل از شروع دیابت بالینی شروع به افزایش می‌کند (۱۰). مکانیسم افزایش خطر Coronary artery disease (CAD) و هایپرگلیسمی شناخته شده نیست، اما احتمال می‌رود اثر مستقیم هایپرگلیسمی در ایجاد، پیشرفت و ناپایداری آترواسکلروز در افزایش خطر Cardiovascular disease (CVD) نقش داشته باشد و همچنین، اثرات عروقی تماس مداوم با انسولین نیز احتمال آترواسکلروزیس را افزایش دهد (۱۱).

آنزیم صدری پایدار، یک ناراحتی در بازو یا قفسه‌ی سینه است که عمیق می‌باشد و به خوبی Localized نمی‌شود و با فعالیت فیزیکی یا استرس هیجانی دوباره ایجاد می‌شود و با استراحت یا نیتروگلیسرین زیر زبانی بهتر می‌شود. منظور از بیماری شریان کرونری نیز تنگی بیش از ۵۰ درصد قطر در مجرای درونی حداقل یک شریان می‌باشد که در طی آنژیوگرافی اثبات می‌شود.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل دیابت، نارسایی کلیوی مزمن، بیماری شدید جسمی، بیماری عفونی، بیماری‌های التهابی و روماتولوژیک مزمن، سکته‌ی اخیر قلبی و مغزی، سرطان فعال یا تحت درمان بودند. نمونه‌ی خون ناشتا پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران واجد شرایط اخذ شد و از نظر کلسترول تام، تری‌گلیسرید، قند خون ناشتا، LDL و در نهایت سطح سرمی انسولین ناشتا بررسی شد. سطح سرمی انسولین ناشتا به طریق

یافته‌ها

ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay (با کیت سنجش سطح سرمی انسولین مدلینگ چک شده سنجش گردید که حداقل میزان قابل تشخیص در این روش، ۲۰ پیکومول/لیتر می‌باشد. نمونه‌ی سرم خون دریافت شده از بیماران در دمای منفی ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شد و توسط کارشناس آزمایشگاهی به طور یکجا مورد آزمایش قرار گرفت. بیماران پس از آنژیوگرافی به دو دسته‌ی بیماران گروه مورد (با درگیری عروق) و شاهد (دارای عروق کرونری طبیعی) تقسیم شدند.

در مقایسه‌ی سطح سرمی انسولین ناشتا بین دو گروه، از آزمون Independent t (در صورت نیاز معادل ناپارامتری آن) استفاده شد. در مقایسه‌ی سطح سرمی انسولین ناشتا بین زیر گروه‌های بیماران مبتلا و گروه سالم، از آزمون One-way ANOVA (Subtype) استفاده شد. آزمون χ^2 برای واکاوی داده‌ها به کار گرفته شد.

از ۵۵ بیمار گروه مورد، ۳۲ نفر (۵۸/۲ درصد) مذکر و ۲۳ نفر (۴۱/۸ درصد) مؤنث بودند و از ۵۵ فرد سالم، ۳۱ نفر (۵۶/۴ درصد) مذکر و ۲۴ نفر (۴۳/۶ درصد) مؤنث بودند. آزمون آماری χ^2 تفاوت معنی‌داری بین جنس در دو گروه مورد مطالعه نشان نداد ($P = ۰/۸۴$).

میانگین شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) در بیماران گروه مورد $۳/۵۳ \pm ۲۵/۳۲$ کیلوگرم/مترمربع و در گروه شاهد $۴/۱۸ \pm ۲۶/۱۹$ کیلوگرم/مترمربع بود. تفاوت معنی‌داری بین میانگین BMI بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۲۳$).

در گروه مورد، ۱۸ نفر (۳۲/۷ درصد) و در گروه شاهد ۱۶ نفر (۲۹/۱ درصد) مصرف‌کننده‌ی سیگار بودند. تفاوت معنی‌داری از نظر مصرف سیگار بین دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت ($P = ۰/۶۸$). جدول ۱ یافته‌های آزمایشگاهی در دو گروه را نشان می‌دهد.

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار سطح نتایج آزمایشگاهی در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	گروه		متغیر
	گروه شاهد میانگین \pm انحراف معیار	گروه مورد میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۰۱	۴۴/۱۸ \pm ۱۳/۶۷	۳۸/۸۹ \pm ۸/۱۷	HDL
۰/۰۲	۱۲۲/۶۳ \pm ۵۸/۷۱	۱۶۴/۱۴ \pm ۱۱۶/۰۹	تری‌گلیسرید
۰/۴۶	۱۲۲/۶۳ \pm ۵۸/۷۱	۱۵۹/۴۷ \pm ۳۴/۹۴	کلسترول
۰/۷۹	۸۳/۲۹ \pm ۲۵/۵۲	۸۴/۵۸ \pm ۲۶/۸۳	LDL
۰/۲۷	۱/۸۰ \pm ۰/۴۰	۱/۷۰ \pm ۰/۴۵	CRP
< ۰/۰۱	۳/۲۵ \pm ۱/۰۲	۱۲/۷۷ \pm ۳/۲۹	انسولین
۰/۹۹	۵۳/۱۲ \pm ۰/۷۵	۵۳/۲۱ \pm ۹/۳۹	LVEF
۰/۹۱	۱۳۲/۴۰ \pm ۱۹/۲۵	۱۳۲/۰۱ \pm ۱۸/۹۸	فشار خون سیستول (mmHg)
۰/۲۴	۶۳/۲۱ \pm ۱۱/۳۰	۸۰/۷۶ \pm ۱۰/۶۷	فشار خون دیاستول (mmHg)

HDL: High-density lipoprotein; LDL: Low-density lipoprotein; CRP: C reactive protein; LVEF: Left ventricular ejection fraction

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی غیر طبیعی بر حسب تعداد عروق درگیر

متغیر	تعداد	میانگین و انحراف معیار انسولین	مقایسه بین شدت درگیری عروق	مقدار P
یک رگ درگیر	۱۲	$13/04 \pm 3/76$	یک رگ	۰/۹۸
دو رگ درگیر	۲۲	$12/73 \pm 3/29$	سه رگ	۰/۹۹
سه رگ درگیر	۲۱	$12/86 \pm 3/42$	دو رگ	۰/۹۹
مقدار P		۰/۹۴	یک رگ	۰/۹۸
			دو رگ	۰/۹۹
			یک رگ	۰/۹۹

بر اساس جنس وجود نداشت ($P = 0/21$).

جدول ۳. مقایسه میانگین و انحراف معیار انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی غیر طبیعی بر حسب شاخص توده بدنی

(BMI یا Body mass index)

مقدار P	انسولین (میلی واحد بین المللی/لیتر)	تعداد	BMI (kg/m^2)
۰/۰۱	$11/89 \pm 2/59$	۲۵	$18/5-24/9$
	$12/66 \pm 3/21$	۲۳	$25/0-29/9$
	$15/88 \pm 4/20$	۶	≥ 30

BMI: Body mass index

بحث

این مطالعه، نشان داد که در بیماران غیر مبتلا به دیابت، ارتباط معنی داری بین سطح انسولین ناشتا و بیماری عروق کرونر وجود دارد. در مطالعه Folsom و همکاران که در آن بیش از ۱۲۰۰۰ فرد ۶۵-۴۵ ساله به مدت ۸-۶ سال پی گیری شدند، مشاهده گردید که افزایش سطح سرمی انسولین ناشتا و بالا بودن نسبت دور کمر به باسن (که نشانگر مقاومت به انسولین است)، جزء عوامل خطر ساز سکتی مغزی ایسکمیک می باشند. این مطالعه، مشخص نمود که در افراد غیر مبتلا به دیابت، به ازای هر ۵۰ میکرومول/لیتر افزایش سطح انسولین ناشتا، شانس بروز سکتی مغزی حدود ۱۹ درصد افزایش می یابد (۱۵).

در یک مطالعه متاآنالیز با بررسی دقیق ۱۷ مقاله‌ی پژوهشی معتبر، گزارش شد که هایپرانسولینمی به تنهایی در ایجاد بیماری قلبی-عروقی می تواند تنها به عنوان یک عامل خطر ضعیف ایفای نقش کند. این مطالعه پیشنهاد نمود که روش اندازه گیری انسولین در اختلاف نتایج مؤثر است (۱۶).

همچنین، Lamarche و همکاران در نتایج بررسی خود نشان دادند که در کل، احتمال ایسکمیک قلبی در سطح جامعه‌ی افرادی که سطح انسولین پلازما و آپولیپوپروتئین B بالاتری دارند، در مقایسه با

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد متوسط سطح انسولین در گروه مورد $12/77 \pm 3/29$ میلی واحد بین المللی/لیتر و در گروه شاهد $11/02 \pm 3/25$ میلی واحد بین المللی/لیتر بود. همان گونه که مشاهده می شود، سطح انسولین در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشته است؛ به طوری که این افزایش، تفاوت معنی داری را مطابق با آزمون آماری t نشان می داد ($P < 0/01$).

سطح انسولین در بیماران مذکور $12/30 \pm 2/97$ میلی واحد بین المللی/لیتر و در بیماران مؤنث $13/43 \pm 3/67$ میلی واحد بین المللی/لیتر بود. با توجه به آزمون آماری t، تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با تنگی کرونر بر اساس جنس وجود نداشت ($P = 0/21$).

در این مطالعه، شدت درگیری عروق کرونر در بیماران گروه مطالعه در یک، دو و سه رگ گزارش شده بود. نتایج اندازه گیری FBS در این بیماران، نشان داد سطح FBS در بیماران با درگیری یک رگ، $91/75 \pm 14/52$ میلی گرم/دسی لیتر و در بیماران با درگیری دو رگ، $92/61 \pm 14/98$ میلی گرم/دسی لیتر و در بیماران با درگیری سه رگ $99/00 \pm 14/30$ میلی گرم/دسی لیتر بود. تفاوت معنی داری بین سطح میانگین FBS در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی کرونری غیر طبیعی و آنژیوگرافی طبیعی طبق آزمون One-way ANOVA وجود نداشت ($P = 0/30$).

جدول ۲، سطح انسولین ناشتا را بر اساس یافته‌های آنژیوگرافی بیماران نشان می دهد.

رابطه‌ی BMI با سطح انسولین ناشتا نیز در جدول ۳ آمده است. سطح انسولین در بیماران گروه شاهد با C reactive protein (CRP) مثبت، $3/07 \pm 0/93$ میلی واحد بین المللی/لیتر و در بیماران با CRP منفی، $3/30 \pm 1/05$ میلی واحد بین المللی/لیتر بود. تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران گروه شاهد با CRP مثبت و منفی وجود نداشت ($P = 0/51$). سطح انسولین در بیماران مذکور، $12/30 \pm 2/97$ میلی واحد بین المللی/لیتر و در بیماران مؤنث، $13/43 \pm 3/67$ میلی واحد بین المللی/لیتر بود. با توجه به آزمون آماری t، تفاوت معنی داری بین سطح انسولین در بیماران گروه مورد

CAD و هایپرانسولینمی کاهش می‌یابد (۲۱). در مطالعات آزمایشگاهی، مشاهده شده است که تجویز انسولین به صورت کوتاه مدت می‌تواند باعث اتساع عروق و هایپرینامیک شدن گردش خون به علت تحریک سیستم سمپاتیک شود. طبق این یافته‌ها، افزایش بیماری عروق کرونری در بیماران با افزایش سطح انسولین به افزایش تعداد ضربان قلب، افزایش فشار خون و افزایش برون‌ده قلبی نسبت داده شده است (۲۲).

علاوه بر این، مشخص شده است که هایپرانسولینمی ارتباط نزدیکی با چاقی تنه‌ای، افزایش تری‌گلیسیرید و کاهش سطح HDL دارد. افزایش LDL در این حالت، چندان شایع نیست، اما ذرات LDL بیشتر به صورت متراکم و کوچک در می‌آیند (۲۳). در واقع، بخش عمده‌ای از خطر ناشی از هایپرانسولینمی را به تغییر لیپیدهای خون نسبت می‌دهند. Lakka و همکاران، نشان دادند که افزایش انسولین به طور متوسط با مرگ و میر بیماران میانسال ارتباط دارد. این ارتباط با هایپرلیپیدمی، چاقی و فشار خون بالا قابل توجیه بود (۲۴). گلشاهی و همکاران، نشان دادند که هایپرلیپیدمی و انسولین بالا با شدت بیماری کرونری در بیماران غیر مبتلا به دیابت در ارتباط بود (۲۵).

نتیجه‌گیری نهایی این که احتمال می‌رود سطح بالای انسولین ناشتای بیماران غیر دیابتیک با درگیری عروق کرونری مرتبط می‌باشد؛ هر چند، با توجه به تعداد کم نمونه‌ی مورد بررسی در این مطالعه، نتایج این مطالعه قابل تعمیم به کل جمعیت جامعه نمی‌باشد و بررسی‌های بیشتر با تعداد بیشتر جمعیت مورد مطالعه نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله، از زحمات کارکنان محترم آزمایشگاه بیمارستان طالقانی ارومیه کمال تشکر را به عمل می‌آورند. این طرح حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی کارورزی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد و هزینه‌های اجرای آن از محل اعتبار پایان‌نامه تأمین شده است.

افرادی که سطح طبیعی این دو داشتند، بیشتر بود. این مطالعه نشان دهنده‌ی احتمال بالاتر بودن آترواسکلروزیس در کسانی است که افزایش سطح انسولین بدون دیابت واضح دارند (۱۷).

وفایی منش و همکاران، در مطالعه‌ی اخیر نشان دادند که در کل، مقاومت به انسولین با بیماری عروق کرونری ارتباط معنی‌داری نداشت. در این مطالعه، همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، سطح انسولین ناشتا، قند ناشتا و مقاومت به انسولین در بیماران غیر مبتلا به دیابت با آنژیوگرافی طبیعی و غیر طبیعی تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۳). بر خلاف این مطالعه، پژوهش حاضر نشان داد که انسولین ناشتا، ارتباط معنی‌داری با درگیری عروق کرونری دارد. همانند این مطالعه در مطالعه‌ی حاضر نیز سطح قند خون ناشتا در دو گروه مورد مطالعه و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. از این رو، اندازه‌گیری سطح انسولین ناشتا نسبت به مقاومت به انسولین و قند ناشتا شاید معیار مفیدتری باشد. همسو با این یافته‌ها، مطالعه‌ی Mossmann و همکاران نشان داد که مقاومت به انسولین اندازه‌گیری شده به روش HOMA-IR بالای صدک ۷۵ در بیماران غیر مبتلا به دیابت که چاق نبودند، با بیماری کرونری قلب همراه بود ($P = 0/04$) (۱۴).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین افزایش BMI و افزایش سطح انسولین ناشتا را نشان داد. Okura و همکاران، نشان دادند که BMI بالای ۲۳ کیلوگرم/مترمربع، یک عامل خطر مهم در مقاومت به انسولین است (۱۸).

از نظر فیزیولوژیک، متابولیسم گلوکز و انسولین نقش مهمی در ایجاد بیماری قلبی-عروقی دارند. با توجه به بالا بودن شیوع بیماری‌های قلبی در افراد دچار اختلال تحمل گلوکز (Impaired glucose tolerance یا IGT) که فاقد هایپرگلیسمی بارز هستند، این نظریه مطرح شده است که عامل اصلی در پاتوژنز (CAD) Coronary artery disease، هایپرانسولینمی است و هایپرگلیسمی به تنهایی نقش اساسی را ایفا نمی‌کند (۲۰-۱۹). البته، با در نظر گرفتن عوامل دیگری مانند سن و قومیت، شدت ارتباط بین

References

1. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-53.
2. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-8.
3. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 972-9.
4. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88(6): 2510-6.
5. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35(8): 771-6.
6. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in

- cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol* 1989; 3(8): 1183-90.
7. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28(4): 371-80.
 8. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993; 42(1): 1-7.
 9. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998; 47(2): 290-3.
 10. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119(13): 1728-35.
 11. Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(5 Suppl): S35-S42.
 12. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325(13): 938-48.
 13. Vafaeimanesh J, Parham M, Norouzi S, Hamednasimi P, Bagherzadeh M. Insulin resistance and coronary artery disease in non-diabetic patients: Is there any correlation? *Caspian J Intern Med* 2018; 9(2): 121-6.
 14. Mossmann M, Wainstein MV, Goncalves SC, Wainstein RV, Gravina GL, Sangalli M, et al. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 100.
 15. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1077-83.
 16. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97(10): 996-1001.
 17. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(24): 1955-61.
 18. Okura T, Nakamura R, Fujioka Y, Kawamoto-Kitao S, Ito Y, Matsumoto K, et al. Body mass index ≥ 23 is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people: A brief report. *PLoS One* 2018; 13(7): e0201052.
 19. Won KB, Kim YS, Lee BK, Heo R, Han D, Lee JH, et al. The relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index and coronary plaque characteristics. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(21): e10726.
 20. Freitas RS, Fonseca MJMD, Schmidt MI, Molina MDCB, Almeida MDCC. Hypertriglyceridemic waist phenotype: associated factors and comparison with other cardiovascular and metabolic risk indicators in the ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica* 2018; 34(4): e00067617. [In Portuguese].
 21. Ware AL, Young PC, Weng C, Presson AP, Minich LL, Menon SC. Prevalence of Coronary Artery Disease Risk Factors and Metabolic Syndrome in Children with Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(2): 261-7.
 22. Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ, Lenders JW, Thien T, Lutterman JA. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(1): 15-22.
 23. Pandey AK, Pandey D, Pandit A. Obesity and lipid profile study in type 2 diabetes patients with auditory and reaction time deficits and non-diabetic control subjects. *Advances in Diabetes and Metabolism* 2017; 5(1): 1-5.
 24. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med* 2000; 160(8): 1160-8.
 25. Golshahi J, Validi E, Akbari M. The association between fasting serum insulin, apo-lipoproteins level, and severity of coronary artery involvement in non-diabetic patients. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 192.

Evaluation of Serum Fasting Insulin Concentration in Non-diabetic Patients with and without Coronary Artery Disease

Ali Soleimany¹, Reza Hajizadeh¹, Kamal Khademvatani², Amir Hajizadeh³, Esmail Abasi⁴

Original Article

Abstract

Background: Previous studies have been demonstrated the effect of fasting insulin concentration in coronary artery disease of patients with diabetes mellitus. Because of discrepancy in recent studies about this association in non-diabetic patients, we evaluated this effect.

Methods: In this cross-sectional study, coronary artery angiography was done for 110 non-diabetic patients, and they were divided into two groups of normal coronary artery as control group and those with coronary artery stenosis as case group. Serum levels of glucose, cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), and insulin were evaluated after 12 hours fasting period. One-way ANOVA and t tests were used for statistical analysis.

Findings: Fasting blood sugar (FBS) in non-diabetic patients with and without coronary artery disease was 94.4 ± 14.9 and 90.52 ± 13.82 mg/dl, respectively ($P = 0.150$). The mean insulin concentration was 12.77 ± 3.29 mIU/l in case and 7.01 ± 3.25 mIU/l in control group ($P = 0.001$). We did not find any difference between men and women according to their fasting insulin concentration ($P = 0.210$).

Conclusion: Higher serum level of fasting insulin seems to have correlation with coronary artery disease in non-diabetic patients; but further studies with larger population study are needed for better evaluation.

Keywords: Atherosclerosis, Coronary artery disease, Blood sugar, Insulin, Coronary angiography

Citation: Soleimany A, Hajizadeh R, Khademvatani K, Hajizadeh A, Abasi E. Evaluation of Serum Fasting Insulin Concentration in Non-diabetic Patients with and without Coronary Artery Disease. J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 198-204.

1- Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

4- Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Corresponding Author: Kamal Khademvatani, Email: khademvatan2002@yahoo.com

ارزیابی اثر ترکیب سه‌گانه‌ی عسل، زعفران و سعد کوفی بر عملکرد ذهنی دانشجویان: یک مطالعه‌ی آزمایشی

شهلا آکوچکیان^۱، ویکتوریا عمرانی فرد^۱، فاطمه رجبی^۲، هاجر براتیان^۳، نفیسه شکر مشهدی^۴، رویا مظفری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تقویت حافظه از مدت‌ها پیش مورد توجه دانشمندان بوده و امروزه بیشتر توجهات در این زمینه به سمت استفاده از ترکیبات شیمیایی و گاهی مخرب جلب شده است؛ در حالی که فرضیه‌ای مبنی بر تأثیر ترکیبات طبیعی مانند عسل، زعفران و سعد کوفی در تقویت حافظه با توجه به محتویات آنتی‌اکسیدانی و آکالوئیدها مطرح می‌باشد. پژوهش حاضر به ارزیابی تأثیر ترکیب سه‌گانه‌ی فوق بر عملکرد ذهنی دانشجویان پرداخت.

روش‌ها: این مطالعه‌ی پایلوت از نوع کارآزمایی بالینی شاهددار بود که بر روی ۶۰ نفر از دانشجویان رشته‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۹۷-۱۳۹۶ انجام گرفت. نمونه‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های مداخله (۳۰ میلی‌گرم زعفران، ۵ گرم عسل و ۵۰۰ میلی‌گرم سعد کوفی) و شاهد (۵۰۰ میلی‌گرم نشاسته و ۵ گرم شیرهای نبات)، تقسیم شدند. رژیم غذایی معمول دانشجویان از طریق فرم ثبت تغذیه، سه روز متوالی پیش از شروع مطالعه و سه روز متوالی پس از اتمام مداخله ثبت و ریزمغذی‌های دو گروه طبق نرم‌افزار Nutritionist مقایسه و همسان‌سازی گردید. نمونه‌ها دو ماه ترکیبات مذکور را به صورت کپسول دو بار در روز استفاده کردند. آزمون یادگیری کلامی - شنیداری (Rey Auditory Verbal Learning Test یا RAVLT) پیش از شروع مطالعه و پس از دو ماه، اجرا و مقایسه گردید.

یافته‌ها: گروه‌های مورد بررسی از نظر سن و جنسیت تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$). همچنین، گروه‌ها از نظر ریزمغذی‌های رژیم غذایی دو ماهه همسان‌سازی شدند ($P > 0.05$). نتایج RAVLT در خرده آزمون یادآوری کلمات توسط آزمودنی در نوبت ۲ برای گروه شاهد پیش و پس از انجام مداخله متفاوت بود ($P = 0.004$)، اما میان دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: استفاده‌ی دو ماهه از ترکیب سه‌گانه‌ی «عسل، زعفران و سعد کوفی» در دانشجویان، منجر به بهبود عملکرد ذهنی بر اساس RAVLT در مقایسه با گروه شاهد نشد. در این زمینه اطلاعات کمی در اختیار است. انجام مطالعات بیشتر با استفاده از سایر آزمون‌های حافظه، مدت درمان طولانی‌تر، تغییر دز درمانی، تنوع بیشتر در رشته‌های تحصیلی و جوامع مختلف توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: عملکرد ذهنی، تست وضعیت ذهنی، عسل، زعفران، سعد کوفی

ارجاع: شهلا آکوچکیان، ویکتوریا عمرانی فرد، فاطمه رجبی، هاجر براتیان، نفیسه شکر مشهدی، رویا مظفری. ارزیابی اثر ترکیب سه‌گانه‌ی عسل، زعفران و سعد کوفی بر عملکرد ذهنی دانشجویان: یک مطالعه‌ی آزمایشی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۲۱۳-۲۰۵

مقدمه

به نظر می‌رسد که ما آدمیان هرچه داریم یا هرچه که هستیم، از برکت حافظه است. حافظه، گنجینه‌ای است که اگر بخواهیم از آن به قدر نیاز یاری بگیریم، باید به آن بها بدهیم و برایش سرمایه‌گذاری کنیم. حافظه اقسام گوناگونی دارد که شامل حافظه‌ی کوتاه مدت، حافظه‌ی

میان مدت و حافظه‌ی بلند مدت می‌باشد (۱). امروزه نیاز به اقدامات استراتژیک جهت مقابله با از دست رفتن توانایی‌هایی ذهنی با پدیده‌ی پیر شدن، بر کسی پوشیده نیست (۲): جایی که با افزایش امید به زندگی، تعداد افراد مسنی که با کاهش عملکرد ذهنی مواجه هستند، رو به افزایش می‌باشد. در حال حاضر،

۱- دانشیار، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دکتری روان‌شناسی سلامت، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- متخصص تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دستیار، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲۷ میلیون نفر در سراسر دنیا از آلزایمر به عنوان شایع‌ترین نوع دمانس رنج می‌برند (۳). بنابراین، اتخاذ تصمیم‌های پیش‌گیرانه در میان افراد سالم جامعه، افزایش سلامت مغزی و اقدامات پیش‌گیرانه در سبک زندگی، می‌تواند از بروز این عارضه جلوگیری نماید (۴). از این‌رو، توصیه‌هایی در زمینه‌ی انجام تحقیقات انسانی جهت پی بردن به اثرات پیش‌گیرانه‌ی مواد گیاهی و صنایع مختلف بر کاهش عملکرد ذهنی و تلاش جهت حفظ آن صورت گرفته است (۵).

راه‌های مختلفی برای تقویت حافظه وجود دارد. متأسفانه امروزه گرایش به راهکارهای مخرب و غیر مجاز تقویت حافظه در بین جوانان به ویژه دانشجویان شایع شده است که از آن جمله می‌توان به استفاده از قرص‌ها و مواد شیمیایی افزایش حافظه اشاره کرد (۶-۷). این در حالی است که راهکارهای سازنده‌ی دیگر از جمله استفاده از تقویت‌کننده‌های طبیعی و گیاهی می‌تواند به افزایش حافظه کمک کند. به دنبال پی بردن به اثرات زیست فعال داروی مریم گلی (۸)، مطالعاتی جهت ارزیابی تأثیرگذاری سایر داروهای گیاهی که در گذشته به وفور جهت بهبود عملکرد ذهنی و سلامت مغز استفاده می‌شد، صورت گرفت. یافته‌های این پژوهش‌ها اثرات محافظت نورونی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی داروهای گیاهی را نشان داده‌اند، اما تأثیرگذاری واقعی این داروها جهت حفظ عملکرد مغزی در نمونه‌های سالم انسانی همچنان مورد سؤال است (۹-۱۰).

از جمله تقویت‌کننده‌های حافظه می‌توان به عسل، سعد کوفی و زعفران اشاره نمود که تعدادی از این نمونه‌ها در ادامه مورد اشاره قرار گرفته است. در کتاب بحارالانوار از رسول اکرم (ص) نقل شده است: «بهترین نوشیدنی‌ها عسل است که به قلب نشاط می‌بخشد، سینه را گرم و به قوه‌ی حافظه کمک می‌کند». عسل از جمله ترکیباتی است که پیش‌تر نیز مورد توجه قرار گرفته و مطالعات گسترده در رابطه با آن انجام شده بود (۱۱). این مطالعات اثرات عسل را هم در نمونه‌های حیوانی (موش) (۱۲) و هم انسانی (۱۳) گزارش کرده‌اند.

سعد کوفی نیز حاوی مواد فعالی همچون آنتی‌اکسیدان‌های متعدد و آلکالوئیدها می‌باشد که تحقیقات مختلف، تأثیر مثبت آن را در برخی فرایندهای حافظه‌ای از جمله یادآوری اطلاعات و نیز حافظه‌ی طولانی مدت نشان داده‌اند (۱۴)؛ البته پژوهش‌ها در رابطه با سعد کوفی بسیار محدود می‌باشد و بیشتر در نمونه‌های حیوانی انجام گرفته است.

از دیگر ترکیباتی می‌توان به زعفران اشاره نمود که مطالعات بسیاری در دنیا، اثرات مثبت آن را در بهبود وضعیت حافظه مورد بحث قرار داده‌اند (۱۵-۱۶). مطالعه‌ای در اصفهان نیز به ارزیابی اثر ترکیب سه‌گانه‌ی «عسل، زعفران و سعد کوفی» بر پیشگیری از

اختلال ذهنی به دنبال الکتروشوک درمانی پرداخت و نتایج مثبتی را گزارش نمود (۱۷). تحقیقات در زمینه‌ی استفاده از ترکیب سه‌گانه‌ی «عسل، زعفران و سعد کوفی» بر روی نمونه‌های حیوانی و نمونه‌های سالم انسانی جهت تقویت حافظه محدود می‌باشد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر ترکیب سه‌گانه‌ی «عسل، زعفران و سعد کوفی» بر بهبود عملکرد حافظه در میان دانشجویان بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی پایلوت از نوع کارآزمایی بالینی شاهددار بود که بر روی ۶۰ نفر از دانشجویان رشته‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۹۷-۱۳۹۶ انجام گرفت.

معیارهای ورود به تحقیق شامل دانشجویی در حال تحصیل در رشته‌ی بهداشت، ورودی سال ۱۳۹۵ و قبل از آن، ساکن خوابگاه دانشجویی، توانایی مصرف خوراکی دارو، عدم ابتلا به اختلالات روان‌پزشکی دیگر مانند اختلالات تفکر (اسکیزوفرنیا) و اختلالات خلقی (مانند افسردگی اساسی و اضطراب)، کسب امتیاز صفر تا ۷ در آزمون اضطراب و افسردگی بیمارستانی (Hospital Anxiety and Depression Scale یا HADS) که بیانگر عدم وجود افسردگی و اضطراب در فرد می‌باشد (۱۸)، داشتن رژیم غذایی دارای حداقل میزان زعفران و عسل و عدم مصرف زعفران و عسل اضافه‌تر در طی انجام مطالعه، عدم مصرف سایر داروهای گیاهی و یا استفاده از سایر روش‌های طب سنتی همچون هومیوپاتی و عدم بارداری و شیردهی بود.

عدم موافقت جهت شرکت در پژوهش و مصرف ترکیب مورد نظر، عدم موافقت برای رعایت رژیم غذایی بدون زعفران و عسل اضافه‌تر در هر زمانی از مطالعه، بروز عوارض منجر به قطع داروی گیاهی مانند عوارض منجر به عدم تحمل دارو توسط فرد در دو هفته‌ی اول پس از آغاز ترکیب گیاهی و شروع بارداری به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

دانشجویان منتخب به صورت تصادفی در دو گروه مداخله (دریافت‌کننده‌ی ترکیب گیاهی سعد کوفی، زعفران و عسل) و گروه شاهد (دریافت‌کننده‌ی دارونما) قرار گرفتند و تصادفی‌سازی به صورت بلوکی انجام شد.

در گروه مداخله، مصرف خوراکی روزانه دو کپسول هر کدام حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم سعد کوفی و ۳۰ میلی‌گرم زعفران یکی صبح و یکی شب به همراه هر نوبت ۵ گرم عسل خوراکی به صورت دو قاشق مرباخوری برای فرد تجویز گردید. گروه دارونما نیز کپسول حاوی نشاسته که کاملاً مشابه با کپسول گروه مداخله بود را در

اول اطلاعات چقدر مانع یادگیری جدید می‌شود که در حد ۲ کلمه طبیعی است.

اثر مخدوشگری پس‌گستر نشان می‌دهد که لیست مخدوش‌گر تا چه حد منجر به فراموشی لغات یادگیری شده‌ی اولیه می‌شود. نمره‌ی اثر جایگاه واژگان به این نکته توجه می‌کند که فرد واژگان را از کدام قسمت لیست به یاد می‌آورد و فرد باید لغات را به طور عمده از ابتدای لیست به یاد داشته باشد تا انتهای آن. در نتیجه، عدد گزارش شده تا حد ممکن باید کوتاه باشد.

مجموع تعداد لغاتی که فرد در نوبت‌های ۱ تا ۵ به یاد دارد، نمره‌ی کل یادگیری را نشان می‌دهد و یادگیری طی ۵ نوبت، حاصل کسر کلمات اشتباه بیان شده از کلمات نمره‌ی کل یادگیری است. نمره‌ی مثبت خالص، مهارت شناسایی فرد را می‌سنجد. در این قسمت مجموعه‌ای از کلمات به فرد ارائه می‌شود و او باید بتواند کلمات لیست A را شناسایی کند.

نمره‌ی بازیابی فرد، اختلاف لغات بازیابی شده از نمره‌ی نوبت ۷ می‌باشد. این بخش نیز توانایی بازیابی فرد را مورد سنجش قرار می‌دهد. نمره‌ی فراموشی عبارت از اختلاف نوبت‌های ۵ و ۷ که نشان می‌دهد فرد در طی ۲۰ دقیقه چه مقدار فراموشی داشته است.

پایبندی شرکت‌کنندگان به دوره‌ی درمانی توسط متخصص روان‌پزشکی به صورت تلفنی و هفته‌ای دو بار مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، از آن‌ها درخواست گردید که عوارض احتمالی مرتبط با مصرف ترکیب دارویی را گزارش نمایند.

داده‌های توصیفی به صورت میانگین و درصد گزارش گردید. داده‌های تحلیلی نیز با استفاده از آزمون ANCOVA در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطالعه‌ی حاضر بر روی ۶۰ نفر از دانشجویان رشته‌ی بهداشت انجام گرفت. این دانشجویان به دو گروه ۳۰ نفره‌ی مداخله و شاهد تقسیم شدند. میانگین سنی و توزیع جنسیتی دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است.

ارزیابی رژیم غذایی معمول شرکت‌کنندگان دو گروه و مقایسه‌ی آن‌ها بر اساس نرم‌افزار Nutritionist 4 در جدول ۲ آمده است. تفاوت معنی‌داری بین ریزمغذی‌های مؤثر بر عملکرد مغزی دو گروه به جزء برای ویتامین E دو ماه بعد از شروع مطالعه و تیامین و امگا ۳ در ابتدای مطالعه وجود نداشت. جهت حذف اثر این ماده‌ی غذایی، از آزمون ANCOVA استفاده گردید.

نوبت‌های مشابه به همراه ۵ گرم شیریه نبات، به شکل خوراکی دریافت نمود. شکل و ظاهر کپسول‌ها مشابه یکدیگر بود (کپسول‌ها قفل شد و قابل باز شدن نبود). همچنین، شیریه نبات از نظر ظاهر، رنگ، بو و طعم کاملاً مشابه عسل بود (با افزودن موم طبیعی به هر دو نمونه‌ی عسل و شیریه نبات، این مشابهت به دست آمد). هر دو ترکیب ساخته‌ی دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود و دزهای مربوط به آن از پژوهش‌های پیشین دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اتخاذ گردید (۱۷).

مشارکت‌کنندگان مطالعه‌ی حاضر به مدت دو ماه تحت درمان با مقدار یکسان از این ترکیب قرار گرفتند (۱۷) و دو ماه پس از آن ارزیابی شدند. اطلاعات توسط دستیار ثبت گردید و پیگیری مصرف داروها توسط متصدی مطالعه انجام گرفت. نمونه‌ها در طول تحقیق طی دو نوبت تحت بررسی ثبت غذایی سه روزه از نظر مصرف مواد غذایی قرار گرفتند. سپس درشت مغذی‌ها ثبت و وارد نرم‌افزار Nutritionist 4 گردید و تبدیل به ریزمغذی‌ها شد و اثر مداخله‌گر مواد غذایی از طریق تجزیه و تحلیل آماری برطرف گردید.

جهت ارزیابی عملکرد شناختی دانشجویان، از آزمون یادگیری کلامی - شنیداری (Rey Auditory Verbal Learning Test) Rey (یا RAVLT) استفاده شد. روایی و پایایی نمونه‌ی فارسی این مقیاس پیش‌تر در پژوهش رضوانفرد و همکاران (۱۹) تأیید شده بود. آن‌ها ضریب Cronbach's alpha و روایی آزمون را به ترتیب ۰/۹۴ و ۰/۸۵ گزارش نمودند (۱۹). در تحقیق حاضر، RAVLT ابتدا در شروع مطالعه و سپس به فاصله‌ی دو ماه پس از شروع رژیم مذکور انجام گرفت. این ابزار عملکردهای رمزگردانی، تثبیت، ذخیره، بازیابی اطلاعات کلامی در مراحل گوناگون حافظه‌ی آبی، تأثیر محرک‌های مداخله‌کننده، حافظه‌ی تأخیری و بازشناسی را ارزیابی می‌کند.

در RAVLT، لغات از لیست A خوانده می‌شود و پس از هر بار خواندن، از فرد درخواست می‌شود که لغات را تکرار نماید. نتایج این بخش از آزمون، نوبت ۱ تا ۵ را به خود اختصاص می‌دهد و حافظه‌ی فوری و میزان یادگیری شنیداری را می‌سنجد.

در یادآوری نوبت ۶، لیست دیگری از لغات (لیست B) خوانده می‌شود که نقش مخدوش‌کنندگی دارد. در این مرحله از بیمار درخواست می‌گردد که ابتدا لغات لیست B را به یاد بیاورد و سپس لغات لیست A را مجدد تکرار نماید و حافظه مورد سنجش قرار می‌گیرد.

در نوبت ۷ از فرد درخواست می‌شود که لغات لیست A را پس از ۲۰ دقیقه دوباره تکرار نماید تا بتوان حافظه‌ی تأخیری را مورد ارزیابی قرار داد.

اثر مخدوش‌کنندگی پیش‌گستر نشان می‌دهد که یادآوری ۵ نوبت

جدول ۱. مقایسه‌ی گروه‌های مداخله و شاهد از نظر سن و جنسیت

متغیر	مداخله		مقدار P
	تعداد (درصد)	شاهد	
جنسیت	۱۴ (۴۶/۶)	۱۸ (۶۰/۰)	۰/۳۴۰
	۱۶ (۵۳/۳)	۱۲ (۴۰/۰)	
میانگین \pm انحراف معیار			
سن (سال)	۲۰/۰۰ \pm ۱/۲۸	۲۰/۳۰ \pm ۱/۷۲	۰/۹۴۰
نمره‌ی اضطراب	۰/۹۶ \pm ۰/۶۳	۱/۲۴ \pm ۱/۰۳	۰/۰۶۰
نمره‌ی افسردگی	۰	۰/۵۹ \pm ۰/۳۰	۰/۰۵۰

جدول ۲. بررسی ریزمغذی‌های مصرفی گروه‌های مداخله و شاهد در

رژیم درمانی مورد استفاده‌ی دو ماهه

ریزمغذی	گروه	قبل از مطالعه	دو ماه بعد از مطالعه
ویتامین D	مداخله	۰/۹۱ \pm ۰/۳۷	۰/۵۴ \pm ۰/۳۶
	شاهد (IU)	۰/۹۰ \pm ۰/۷۹	۰/۳۲ \pm ۰/۲۵
مقدار P		۰/۸۱۷	۰/۳۴۷
	ویتامین E	مداخله	۶/۲۹ \pm ۵/۴۶
(IU)	شاهد	۳/۳۶ \pm ۲/۱۰	۴/۳۸ \pm ۴/۱۲
	مقدار P	۰/۰۸۹	۰/۰۱۵
فولات	مداخله	۱۷۴/۳۴ \pm ۸۷/۲۹	۱۸۸/۴۹ \pm ۵۱/۶۷
	شاهد (IU)	۱۸۶/۶۷ \pm ۶۱/۵۳	۱۹۳/۰۲ \pm ۶۸/۲۰
مقدار P		۰/۵۳۰	۰/۷۷۳
	تیامین	مداخله	۳/۱۵ \pm ۲/۵۲
(IU)	شاهد	۱/۳۳ \pm ۰/۲۹	۱/۴۴ \pm ۰/۳۳
	مقدار P	۰/۰۴۴	۰/۵۷۸
امگا ۳	مداخله	۰/۱۳ \pm ۰/۰۵	۰/۰۲ \pm ۰/۰۱
	شاهد (IU)	۰/۱۴ \pm ۰/۱۳	۰/۰۳ \pm ۰/۰۲
مقدار P		۰/۰۱۱	۰/۱۶۵
	پیریدوکسین	مداخله	۱/۵۸ \pm ۰/۶۸
(IU)	شاهد	۱/۴۷ \pm ۰/۷۰	۱/۲۰ \pm ۰/۳۱
	مقدار P	۰/۵۵۱	۰/۲۷۱
کوبالامین	مداخله	۳/۰۷ \pm ۱/۹۳	۲/۵۳ \pm ۰/۷۹
	شاهد (IU)	۳/۲۱ \pm ۰/۸۹	۲/۴۹ \pm ۱/۱۵
مقدار P		۰/۷۲۴	۰/۷۲۳

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است.

امتیازات کسب شده توسط شرکت‌کنندگان دو گروه مداخله و شاهد در زمینه‌های مختلف پرسش‌نامه در جدول ۳ مقایسه شده است. بر این اساس، عملکرد هر گروه پیش و پس از دوره‌ی دو ماهه مقایسه گردید و تفاوت معنی‌داری در خرده‌آزمون‌ها به جزء نوبت ۲ در مورد گروه شاهد وجود نداشت ($P = ۰/۰۰۴$). مقایسه‌ی دو گروه با یکدیگر نیز در هیچ‌کدام از خرده‌آزمون‌ها شامل نوبت‌های ۱ تا ۷ (به جزء نوبت ۲)، اثر مخدوش‌کنندگی پیش‌گستر و پس‌گستر، میزان فراموشی، اثر جایگاه واژگان، یادگیری کسب شده‌ی نهایی، نمره‌ی کل یادگیری، یادگیری طی ۵ نوبت، نمره‌ی مثبت خالص و نمره‌ی بازیابی تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه شاهد و مداخله نشان نداد ($P > ۰/۰۵۰$). افراد دو گروه از نظر عوارض جانبی مورد سؤال واقع شدند که ۱ نفر از گروه شاهد و ۲ نفر از گروه مداخله از سوء هاضمه شکایت داشتند و با توصیه به مصرف ترکیبات دارویی به دنبال مصرف غذا برطرف گردید.

جدول ۳. بررسی اثر ترکیب سه‌گانه بر عملکرد ذهنی شرکت‌کنندگان گروه‌های مداخله و شاهد

نوبت	گروه	قبل از مطالعه	دو ماه بعد از مطالعه	مقدار P
۱	مداخله	۸/۳۶ \pm ۱/۹۳	۸/۲۳ \pm ۱/۸۱	۰/۸۹۲
	شاهد	۸/۲۳ \pm ۱/۷۹	۸/۳۳ \pm ۲/۰۲	
مقدار P		۰/۷۸۵	۰/۶۸۱	۰/۰۸۳
	نوبت ۲	مداخله	۱۰/۸۰ \pm ۱/۸۴	
مقدار P	شاهد	۱۱/۴۳ \pm ۲/۱۱	۱۱/۷۳ \pm ۱/۷۰	۰/۰۰۴
		۰/۴۸۷	۰/۶۰۷	
نوبت ۳	مداخله	۱۲/۰۳ \pm ۱/۹۵	۱۲/۲۰ \pm ۲/۲۱	۰/۶۵۲
	شاهد	۱۲/۱۰ \pm ۱/۶۲	۱۲/۳۰ \pm ۱/۸۰	
مقدار P		۰/۵۶۹	۰/۵۸۷	۰/۷۷۸
	نوبت ۴	مداخله	۱۲/۷۳ \pm ۱/۷۷	
مقدار P	شاهد	۱۲/۷۰ \pm ۱/۴۴	۱۲/۸۶ \pm ۱/۶۱	۰/۶۹۰
		۰/۵۰۹	۰/۴۲۸	
نوبت ۵	مداخله	۱۳/۱۰ \pm ۱/۴۷	۱۳/۵۰ \pm ۱/۵۰	۰/۶۸۵
	شاهد	۱۳/۰۰ \pm ۱/۳۱	۱۲/۸۰ \pm ۱/۴۷	
مقدار P		۰/۳۱۲	۰/۱۰۳	۰/۱۹۹

جدول ۳. بررسی اثر ترکیب سه‌گانه بر عملکرد ذهنی شرکت‌کنندگان گروه‌های مداخله و شاهد (ادامه)

مقدار P	دو ماه بعد از مطالعه	قبل از مطالعه	گروه	
۰/۵۵۴	۱۲/۲۰ ± ۱/۹۵	۱۲/۱۶ ± ۱/۵۹	مداخله	نوبت ۶
۰/۸۷۹	۱۲/۱۳ ± ۲/۰۹	۱۲/۱۶ ± ۱/۹۳	شاهد	
	۰/۶۵۰	۰/۸۹۳		مقدار P
۰/۴۹۷	۱۲/۱۶ ± ۲/۲۴	۱۱/۹۶ ± ۲/۲۵	مداخله	نوبت ۷
۰/۶۰۸	۱۲/۱۶ ± ۱/۷۰	۱۲/۱۶ ± ۱/۶۴	شاهد	
	۰/۵۰۶	۰/۷۱۲		مقدار P
۰/۲۴۹	۷/۳۳ ± ۲/۰۸	۷/۴۰ ± ۲/۵۴	مداخله	لیست B
۰/۰۴۱	۸/۶۳ ± ۲/۲۰	۷/۹۶ ± ۲/۲۲	شاهد	
	۰/۸۷۶	۰/۱۴۸		مقدار P
۰/۲۱۱	۱/۹۳ ± ۰/۹۰	۲/۰۲ ± ۰/۹۶	مداخله	اثر مخدوش‌کنندگی پیش‌گستر
۰/۶۰۱	۲/۳۰ ± ۰/۳۳	۲/۳۵ ± ۰/۲۰	شاهد	
	۰/۸۸۹	۰/۸۱۳		مقدار P
۰/۶۱۹	۱/۳۷ ± ۱/۳۶	۱/۱۵ ± ۱/۱۰	مداخله	اثر مخدوش‌کنندگی پس‌گستر
۰/۰۷۶	۱/۶۶ ± ۰/۶۴	۱/۵۷ ± ۰/۸۳	شاهد	
	۰/۳۶۱	۰/۵۶۷		مقدار P
۰/۵۸۸	۱/۸۳ ± ۱/۵۳	۱/۳۲ ± ۱/۲۰	مداخله	میزان فراموشی
۰/۰۹۴	۱/۳۱ ± ۰/۷۳	۱/۵۵ ± ۰/۹۳	شاهد	
	۰/۲۸۳	۰/۴۵۵		مقدار P
۰/۵۱۹	-۰/۲۶ ± ۳/۴۵	-۱/۳۰ ± ۳/۱۹	مداخله	نمره‌ی اثر جایگاه‌ها و ازگان
۰/۸۲۹	-۰/۲۰ ± ۲/۲۶	-۰/۷۶ ± ۲/۲۹	شاهد	
	۰/۲۶۲	۰/۲۹۱		مقدار P
۰/۵۸۵	۱۳/۲۳ ± ۳/۳۵	۱۳/۵۰ ± ۱/۴۵	مداخله	یادگیری کسب‌شده‌ی نهایی
۰/۵۵۷	۱۳/۵۳ ± ۱/۳۰	۱۳/۴۶ ± ۱/۳۰	شاهد	
	۰/۶۰۹	۰/۷۳۸		مقدار P
۰/۹۵۱	۵۷/۵۰ ± ۶/۷۴	۵۷/۹۳ ± ۱۰/۴۱	مداخله	نمره‌ی کل یادگیری
۰/۶۱۱	۵۸/۰۶ ± ۶/۹۴	۵۷/۲۳ ± ۶/۵۴	شاهد	
	۰/۸۱۷	۰/۴۹۱		مقدار P
۰/۰۸۴	۵۶/۱۶ ± ۸/۴۵	۵۳/۶۰ ± ۱۰/۶۰	مداخله	یادگیری طی ۵ نوبت
۰/۹۹۴	۵۶/۰۶ ± ۹/۹۲	۵۶/۷۰ ± ۷/۲۱	شاهد	
	۰/۱۸۵	۰/۷۲۰		مقدار P
۰/۸۳۴	۱۴/۸۳ ± ۰/۵۹	۱۴/۴۳ ± ۰/۹۷	مداخله	نمره‌ی مثبت خالص
۰/۱۸۷	۱۴/۵۳ ± ۰/۹۳	۱۴/۴۰ ± ۰/۸۱	شاهد	
	۰/۰۳۱	۰/۴۲۳		مقدار P
۰/۲۷۸	۲/۷۰ ± ۲/۲۱	۲/۸۶ ± ۲/۲۲	مداخله	نمره‌ی بازیابی
۰/۵۱۰	۲/۵۳ ± ۱/۵۹	۲/۴۰ ± ۱/۷۱	شاهد	
	۰/۶۴۰	۰/۶۲۶		مقدار P

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

دست یابند. در واقع، افزایش روزافزون تعداد افراد مبتلا به انواع دمانس به خصوص آلزایمر، باعث شده است که دایره‌ی تحقیقات در این زمینه گسترده‌تر گردد (۱۰، ۳).

بحث

مدت‌هاست که پژوهشگران تلاش می‌کنند به رژیم‌های دارویی و غذایی متنوعی جهت درمان و پیشگیری از کاهش عملکرد مغزی

فلوکستین در موش‌ها بود. میرمسیب و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود به اثرات مثبت زعفران در کاهش و درمان دمانس اشاره نمودند (۳). آنچه در رابطه با زعفران مورد توجه قرار گرفته است، اثربخشی کروسین و کروسیتین به عنوان ماده‌ی مؤثره در زعفران می‌باشد (۲۷). پژوهش‌های دیگر نیز کاهش محصولات پراکسیداسیونی لیپیدی، فعالیت بالاتر اکسیداسیونی مغزی و کاهش فعالیت کاسپاز ۳ را در بهبود حافظه و عملکرد ذهنی افراد به دنبال استفاده از زعفران گزارش کردند (۲۸).

نتایج تحقیق آخوندزاده و همکاران نشان داد که استفاده از ۳۰ گرم عسل در روز، می‌تواند منجر به بهبود عملکرد ذهنی معادل با استفاده از دونیزیل در افراد با دمانس خفیف گردد (۲۴). فراتر از این یافته‌ها را مطالعه‌ی حسین‌زاده و همکاران گزارش نمود. آن‌ها نشان دادند که ترکیب عسل و زعفران باعث بهبود عملکرد ذهنی و یادآوری در موش‌های مبتلا به دمانس گردید. همچنین، بیان کردند که استفاده‌ی دوساله از ترکیب عسل و زعفران، می‌تواند منجر به ریکاوری بهتر افراد مبتلا به دمانس شود (۲۵).

نتایج پژوهش لایق و همکاران در اصفهان نشان داد که استفاده از ترکیب سه‌گانه‌ی «زعفران، عسل و سعد کوفی»، منجر به کاهش اختلالات حافظه‌ای به دنبال الکتروشوک درمانی گردید (۱۷). آکوچکیان و همکاران تحقیقی را به تازگی در اصفهان بر روی افراد مبتلا به اختلالات شناختی - عصبی مازور انجام دادند و ترکیبات مشابه را استفاده نمودند. سپس بیماران را با استفاده از پرسش‌نامه‌های متفاوت دیگری در بازه‌های یک ماهه و دو ماهه مورد ارزیابی قرار دادند و به جزء روانی کلام، بیماران در سایر ساختارها به صورت معنی‌داری بهبود یافتند (۲۹).

تفاوت‌های موجود در مطالعه‌ی حاضر و سایر پژوهش‌ها شاید ناشی از نوع پرسش‌نامه‌ی مورد استفاده برای ارزیابی عملکرد ذهنی یا نوع جمعیت مورد مطالعه باشد؛ چرا که سایر بررسی‌ها به طور عمده بر روی موش‌ها و مطالعات انسانی نیز بیشتر بر روی بیماران مبتلا به دمانس انجام گرفته است. شاید بتوان این فرضیه را مطرح نمود که دانشجویان در اوج جوانی و توانایی ذهنی بودند و سطح استیل کولین، دوپامین و سروتونین بالایی داشتند. بنابراین، استفاده از این ترکیب سه‌گانه، منجر به بهبود چشمگیر عملکرد در آنان نشد. البته شاید هم مدت استفاده از این ترکیب برای بهبود عملکرد کافی نبود.

استفاده‌ی دو ماهه از ترکیب سه‌گانه‌ی «عسل، زعفران و سعد کوفی» در دانشجویان، منجر به بهبود عملکرد ذهنی بر اساس RAVLT در مقایسه با گروه شاهد نشد. پژوهش‌های بیشتر با تغییر دز درمانی، تنوع بیشتر در رشته‌های تحصیلی و انجام تحقیقات بر روی سایر جوامع و استفاده از سایر پرسش‌نامه‌های حافظه پیشنهاد

مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی استفاده از ترکیب سه‌گانه‌ی «زعفران، عسل و سعد کوفی» بر روی عملکرد ذهنی افراد جوان دانشجوی پرداخت. ابزار مورد استفاده جهت ارزیابی تأثیر این ترکیب بر عملکرد ذهنی دانشجویان، آزمون RAVLT بود. استفاده‌ی دو ماهه از ترکیب مذکور، تفاوت معنی‌داری را در هیچ یک از خرده آزمون‌های مربوط به RAVLT ایجاد نکرد، به جزء در مورد یادآوری کلمات توسط آزمودنی پس از دومین بار خواندن آن‌ها (نوبت ۲) که اختلاف معنی‌داری در گروه شاهد پس از دو ماه مشاهده گردید و ممکن است ناشی از اثر دارونما بوده باشد. نکته‌ی مهم، عدم وجود تفاوت آماری قابل ملاحظه میان دو گروه پس از دو ماه استفاده از ترکیب سه‌گانه در برابر دارونما بود.

پژوهش‌های متنوعی به نحوی اثرگذاری ترکیب سه‌گانه‌ی «زعفران، عسل و سعد کوفی» پرداخته‌اند که از آن جمله می‌توان به تحقیق Oyefuga و همکاران اشاره نمود که نحوه‌ی اثرگذاری عسل در مغز را به وسیله‌ی کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغزی به همراه تقویت عملکرد آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز و نیز گلوتاتیون ردوکتاز توصیف کرد (۲۰). نتایج مطالعه‌ی Cai و همکاران، تأثیر کاهنده‌ی عسل را بر نورودژنراسیون به ویژه در منطقه‌ی هیپوکامپ یعنی محلی از مغز که تحت استرس اکسیداتیو بالایی است، نشان داد (۲۱). Al-Rahbi و همکاران در پژوهش انسانی خود، به تأثیر عسل بر حافظه‌ی کوتاه مدت و بلند مدت در جمعیت افراد سالم اشاره کردند (۲۲). تحقیق دیگری به این نتیجه دست یافت که نتایج آزمون RAVLT در زنان یائسه به دنبال استفاده‌ی روزانه از عسل بهبود می‌یابد (۱۳).

مطالعات در زمینه‌ی سعد کوفی بسیار محدود و در حد پژوهش‌های حیوانی است؛ در حالی که امین‌ی رستابی و همکاران اثرات آنتی‌کولینرژیک این ماده را در موش‌ها و به دنبال عملکرد حرکتی بهتر نشان دادند (۲۳)، در تحقیق دیگری که در ایران صورت گرفت، تزریق داخل صفاقی این ماده در موش‌ها منجر به بهبود حافظه‌ی بلند مدت در مقایسه با کوتاه مدت گردید (۱۴). مطالعات مختلف، وجود آلکالوئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها و اسیدهای چربی مانند لینولنیک اسید و لینولنیک اسید را از شاخصه‌های سعد کوفی بیان کردند که ممکن است نقش مؤثری در زمینه‌ی تقویت حافظه به دنبال استفاده از این ترکیب داشته باشد (۱۷).

در رابطه با زعفران اطلاعات وسیع‌تری در اختیار است. نتایج پژوهشی بر روی موش‌ها نشان داد که عملکرد ذهنی با یک دوره‌ی سه هفته‌ای استفاده از زعفران، به صورت معنی‌داری بهبود یافت (۲۴). تحقیقات حسین‌زاده و همکاران (۲۵) و نوربالا و همکاران (۲۶) نتیجه‌گیری کردند که تأثیر استفاده از زعفران، معادل استفاده از

ارزیابی تغییرات حافظه از دیدگاه‌های متنوع اشاره کرد. از مهم‌ترین محدودیت‌های این طرح باید به عدم اندازه‌گیری میزان گلوکوتایون، کاتالاز و MDA به عنوان مواد مؤثره در ترکیب فوق اشاره نمود که به علت هزینه و نیاز به نمونه‌گیری خون از افراد مورد بررسی، انجام نگرفت، اما می‌تواند از مهم‌ترین عللی باشد که توسعه‌ی نتایج مطالعه‌ی حاضر را به جامعه، با محدودیت مواجه می‌سازد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۳۹۷۰۴۷، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان از دانشجویانی که در انجام این مطالعه مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.



می‌شود. همچنین، می‌توان مطالعات گسترده‌تری را جهت ارزیابی اثر مواد آنتی‌اکسیدانی موجود در این ترکیب سه‌گانه مانند مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde یا MDA) به انجام رساند. استفاده‌ی وسیع از این ترکیبات جهت تقویت حافظه با استفاده از پژوهش‌های بیشتر، می‌تواند کمک شایانی به جمعیت فعال و پویای جامعه نماید و شاید اثر پیشگیرانه‌ای بر دمانس در آینده‌ی جمعیت داشته باشد. تحقیق حاضر برای اولین بار بر روی جمعیت انسانی سالم و با هدف دستیابی به روشی جهت ارتقای حافظه‌ی دانشجویان به عنوان جمعیت پویا و جوان کشور انجام شد که این موارد از جمله نقاط قوت پژوهش حاضر به شمار می‌رود. از نقاط ضعف تحقیق می‌توان به حجم کوچک و مدت کوتاه مداخله و عدم استفاده از انواع بیشتری از آزمون‌های حافظه جهت

References

1. Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. *Physiol Behav* 2009; 97(3-4): 359-68.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9(1): 63-75.
3. Mirmosayyeb O, Tanhaei A, Sohrabi HR, Martins RN, Tanhaei M, Najafi MA, et al. Possible role of common spices as a preventive and therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Int J Prev Med* 2017; 8: 5.
4. Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, Bruno G, Cesari M. Nutrition and dementia: Evidence for preventive approaches? *Nutrients* 2016; 8(3): 144.
5. Pistollato F, Cavanaugh SE, Chandrasekera PC. A human-based integrated framework for Alzheimer's disease research. *J Alzheimers Dis* 2015; 47(4): 857-68.
6. Habibzadeh A, Alizadeh M, Malek A, Maghbooli L, Shoja MM, Ghabili K. Illicit methylphenidate use among Iranian medical students: prevalence and knowledge. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 71-6.
7. Jain R, Chang CC, Koto M, Geldenhuys A, Nichol R, Joubert G. Non-medical use of methylphenidate among medical students of the University of the Free State. *S Afr J Psychiatr* 2017; 23: 1006.
8. Faruqi S, Andrade C, Ramteke S, Joseph J, Venkataraman BV, Naga Rani MA. Herbal pharmacotherapy for the attenuation of electroconvulsive shock-induced anterograde and retrograde amnesic deficits. *Convuls Ther* 1995; 11(4): 241-7.
9. Perry E, Howes MJ. Medicinal plants and dementia therapy: herbal hopes for brain aging? *CNS Neurosci Ther* 2011; 17(6): 683-98.
10. Panickar KS. Beneficial effects of herbs, spices and medicinal plants on the metabolic syndrome, brain and cognitive function. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2013; 13(1): 13-29.
11. Azman KF, Zakaria R, AbdAziz C, Othman Z, Al-Rahbi B. Tualang honey improves memory performance and decreases depressive-like behavior in rats exposed to loud noise stress. *Noise Health* 2015; 17(75): 83-9.
12. Al-Rahbi B, Zakaria R, Othman Z, Hassan A, Mohd Ismail ZI, Muthuraju S. Tualang honey supplement improves memory performance and hippocampal morphology in stressed ovariectomized rats. *Acta Histochem* 2014; 116(1): 79-88.
13. Othman Z, Shafin N, Zakaria R, Hussain NH, Mohammad WM. Improvement in immediate memory after 16 weeks of Tualang honey (Agro Mas) supplement in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18(11): 1219-24.
14. Germezgoli S, Nasri S, Naseri M. Evaluating the root extract of *Cyperus rotundus* L. on Learning And Memory In Male Rats. *J Ilam Univ Med Sci* 2015; 22(6): 34-43. [In Persian].
15. Finley JW, Gao S. A Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) constituent crocin: A potent water-soluble antioxidant and potential therapy for Alzheimer's disease. *J Agric Food Chem* 2017; 65(5): 1005-20.
16. Cashin C, Chi YL, Smith P, Borowitz M, Thomson S. Paying for performance in healthcare: Implications for health system performance and accountability. Buckingham, UK; Open University Press; 2014.
17. Layegh E, Najafi M, Akhouchakian S. Evaluation of the effectiveness of adding herbal combination of sedge, saffron and honey to common treatment for prevention cognitive dysfunction in patients treated for electroconvulsive therapy [MD Thesis]. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences; 2012. p. 49. [In Persian].
18. Montazeri A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, Jarvandi S. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): Translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 14.
19. Rezvanfard M, Ekhtiari H, Noroozian M, Rezvanifar A, Nilipour R, Karimi JG. The Rey Auditory Verbal

- Learning Test: Alternate forms equivalency and reliability for the Iranian adult population (Persian version). *Arch Iran Med* 2011; 14(2): 104-9.
20. Oyefuga OH, jani EO, Salau BA, Agboola F, Adebawo OO. Honey consumption and its anti-ageing potency in white Wister albino rats. *Scholarly J Biol Sci* 2012; 1(2): 15-9.
 21. Cai M, Shin BY, Kim DH, Kim JM, Park SJ, Park CS, et al. Neuroprotective effects of a traditional herbal prescription on transient cerebral global ischemia in gerbils. *J Ethnopharmacol* 2011; 138(3): 723-30.
 22. Al-Rahbi B, Zakaria R, Othman Z, Hassan A, Ahmad AH. Protective effects of Tualang honey against oxidative stress and anxiety-like behaviour in stressed ovariectomized rats. *Int Sch Res Notices* 2014; 2014: 521065.
 23. Amini Rastabi z, Sharifi AA, Refahi J. Psychometric properties of geriatric depression scale in an iranian sample. *Salmand Iran J Ageing* 2013; 8(2): 54-9. [In Persian].
 24. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35(5): 581-8.
 25. Hosseinzadeh H, Karimi G, Niapoor M. Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *Acta horticulturae* 2004; 650: 435-45.
 26. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol* 2005; 97(2): 281-4.
 27. Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytother Res* 2000; 14(3): 149-52.
 28. Papandreou MA, Tsachaki M, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Lamari FN, Margarity M. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behav Brain Res* 2011; 219(2): 197-204.
 29. Akouchekian S, Omranifard V, Maracy MR, Pedram A, Zefreh AA. Efficacy of herbal combination of sedge, saffron, and *Astragalus* honey on major neurocognitive disorder. *J Res Med Sci* 2018; 23: 58.

Evaluation of Triple Combination of Honey-Saffron-Sedge on Mental Performance of University Students; A Pilot Study

Shahla Akouchekian¹, Victoria Omranifard¹, Fatemeh Rajabi², Hajar Baratian³,
Nafiseh Shokri-Mashhadi⁴, Roya Mozaffary⁵

Original Article

Abstract

Background: Mental performance improvement has been among the entities with considerable attention by scientists since long time ago. Nowadays, tendency to use of chemicals, and sometimes detrimental agents, has increased. This is while hypothesis has been raised about the use of natural agents such as honey, saffron, and sedge to improve mental performance, based on their antioxidant and alkaloid ingredients. The current study aimed to assess the efficacy of triple combination of honey-saffron-sedge on university students' mental performance.

Methods: This was a pilot-controlled clinical trial study conducted on 60 students of Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, in years 2017-18. Students were randomly divided into two 30-member groups of intervention (30 mg saffron, 5 g honey, and 500 mg sedge) and control (500 mg starch and 5 g sugar). Students' normal diet was recorded in nutrition checklist by students in three consecutive days prior to study initiation, and then three consecutive days immediately following intervention cessation, and the micronutrients of two groups were compared and matched using Nutritionist software. Participants used mentioned agents twice a day for a period of two months. The Auditory-Visual Learning Test (AVLT) test was conducted and compared before and after two months for students.

Findings: There were no significant differences between the two groups regarding age and gender ($P > 0.05$). Moreover, in terms of micronutrients, the diet of the two groups was matched ($P > 0.05$). According to VALT test, two groups were different in the subtests of recall following second time of words reading ($P = 0.004$) for the control group before and after the test, but not intervention group. There was no significant difference between the two groups in any fields of VALT ($P > 0.05$).

Conclusion: Two-month use of triple combination of honey-saffron-sedge in students did not improve mental performance on the basis of VALT's questionnaire compared with the control group. There is little information in this regard, and further studies using new doses, conducting on greater number of majors and varieties of communities, and by use of more various mental assessing tests are recommended.

Keywords: Mental performance, Mental status tests, Honey, Saffron, Sedge

Citation: Akouchekian S, Omranifard V, Rajabi F, Baratian H, Shokri-Mashhadi N, Mozaffary R. **Evaluation of Triple Combination of Honey-Saffron-Sedge on Mental Performance of University Students; A Pilot Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 205-13.

1- Associate Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- PhD in Health Psychology, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Nutritionist, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Resident, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Roya Mozaffary, Email: royamozaffary65@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;
bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran;
esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran;
mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA;
emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA;
reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands;
f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;
sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran;
masoud_soheilian@yahoo.com



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 518, 2nd Week May 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

Owner:

Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

- | | |
|---|--|
| ■ Scopus | ■ Google Scholar |
| ■ Chemical Abstracts | ■ Index Copernicus |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC) | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ) |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus | ■ Scientific Information Database (www.sid.ir) |
| | ■ www.iranmedex.com |

The online version is available in; IUMS website (www.journals.mui.ac.ir/jims), Iran Publications database (www.magiran.com), Scientific Information Database website (www.sid.ir) and in Health Researchers website (www.iranmedex.com).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.