



### مقاله های پژوهشی

- مقایسه اثر افزودن نیتروگلیسرین، دکزامتازون و دارونما به لیدوکائین در بی حسی ناحیه ای داخل وریدی: یک مطالعه بالینی تصادفی ..... ۱۸۷۳  
 ابراهیم حسینی، علیرضا ماهوری، میر موسی آقداشی، نگین حسین زاده، اسما حسینی
- پرسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران با استئوآرتریت دست ..... ۱۸۷۹  
 مجید فرهادیان، زهرا مروتی، علیرضا شمس الدینی، حسین اکبری اقدم، فرزانه صابری
- پرسی مقایسه ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره گابالین بر روی علایم حسی بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی ..... ۱۸۸۵  
 نعیمه کاردان پور، فریبرز خورش، فرزین خورش، محمد معمارزاده
- مقایسه عملکردهای اجرایی بین فازهای مختلف در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک و افراد عادی ..... ۱۸۹۲  
 صبرا موسوی زادگان، محسن معروفی
- اثر عصاره ای آقطی (Sambucus ebulus) و اریترومایسین روی تغییرات هیستومورفومتریک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی ..... ۱۹۰۲  
 محمود خاکساری مهابادی، رضا رنجبر، حسین نجف زاده ورزی، حسن مروتی، الناز لک

### Original Articles

- Comparing the Effect of Nitroglycerine and Dexamethasone as Adjuvants in Intravenous Regional Anesthesia: A Randomized Clinical Trial ..... 1878  
 Ebrahim Hassani, Alireza Mahoori, Mir-Mousa Aghdashi, Negin Hoseinzadeh, Asma Hassani
- The Effects of Hand Exercise on Function and Physical Impairments in Patient with Hand Osteoarthritis ..... 1884  
 Majid Farhadian, Zahra Morovati, Alireza Shamsoddini, Hossein Akbari-Aghdam, Farzaneh Saberi
- A Comparative Study on the Effect of Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine Hydrochloride, and Pregabalin on the Sensory Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy ..... 1891  
 Naeimeh Kardanpour, Fariborz Khorvash, Farzin Khorvash, Mohammad Memarzadeh
- Comparison of Executive Functions in Different Phases of Bipolar I Disorder in Patients and General Population ..... 1901  
 Sabra Mousavizadegan, Mohsen Maroufi
- Effect of Sambucus Ebulus Extract and Erythromycin on Albendazole-Induced Histomorphometric Changes in Placenta of Rat ..... 1915  
 Mahmood Khaksary-Mahabady, Reza Ranjbar, Hossein Najafzadeh-Varzi, Hasan Morovvati, Elnaz Lak



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۶۲)، هفته دوم اسفندماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور      سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

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)

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



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته‌نامه، 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 و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز 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، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (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 مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ب - مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ 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 مأخذ 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 مأخذ 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 مأخذ 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 نویسندگان 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 نویسندگان 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 منع 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 رواسازی 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 آرایی، 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. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> 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 کننده ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. p. صفحات. مثال:

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

- منابع به صورت پایان نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان نامه (فاصله) [مقطع پایان نامه] (.) 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](http://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 می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه ها: تنها از اختصارات و نشانه های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- مقایسه‌ی اثر افزودن نیتروگلیسرین، دکزامتازون و دارونما به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی: یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی ..... ۱۸۷۳  
ابراهیم حسنی، علیرضا ماهوری، میر موسی آقداشی، نگین حسین‌زاده، اسما حسنی
- بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران با استئوآرتریت دست ..... ۱۸۷۹  
مجید فرهادیان، زهرا مروتی، علیرضا شمس‌الدینی، حسین اکبری اقدم، فرزانه صابری
- بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر روی علائم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی ..... ۱۸۸۵  
نعیمه کاردان‌پور، فریبرز خوروش، فرزین خوروش، محمد معمارزاده
- مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی بین فازهای مختلف در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک و افراد عادی ..... ۱۸۹۲  
صبرا موسوی زادگان، محسن معروفی
- اثر عصاره‌ی آقطی (*Sambucus ebulus*) و اریترومایسین روی تغییرات هیستومورفومتريک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی ..... ۱۹۰۲  
محمود خاکساری مهابادی، رضا رنجبر، حسین نجف‌زاده ورزی، حسن مروتی، الناز لک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۵

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم / شماره ۴۶۲ / هفته‌ی دوم اسفند ماه ۱۳۹۶

## مقایسه‌ی اثر افزودن نیتروگلیسرین، دگزامتازون و دارونما به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی: یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی

ابراهیم حسنی<sup>۱</sup>، علیرضا ماهوری<sup>۲</sup>، میر موسی آقداشی<sup>۳</sup>، نگین حسین‌زاده<sup>۴</sup>، اسما حسنی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** چندین مطالعه در مورد اثرات افزودن هر یک از داروهای نیتروگلیسرین و دگزامتازون به لیدوکائین، بر کیفیت بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی انجام شده است. با این حال، مطالعه‌ای در مورد مقایسه‌ی اثرات افزودن این دو دارو به این منظور انجام نشده است. مطالعه‌ی حاضر، به منظور مقایسه‌ی اثرات افزودن نیتروگلیسرین یا دگزامتازون به لیدوکائین بر کیفیت بیهوشی ناحیه‌ای داخل وریدی طراحی گردید.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور، ۹۰ بیمار با درجات بیهوشی I و II بر اساس American Society of Anesthesiologists (ASA) کاندیدای عمل جراحی انتخابی دست و ساعد، به طور تصادفی وارد یکی از سه گروه لیدوکائین (لیدوکائین + دارونما)، دگزامتازون (لیدوکائین + دگزامتازون) و نیتروگلیسرین (لیدوکائین + نیتروگلیسرین) شدند. زمان شروع بلوک‌های حسی و حرکتی و از بین رفتن آن‌ها، زمان شروع درد تورنیکه، میزان مواد مخدر مورد نیاز در طی ریکاوری بیماران و عوارض جانبی احتمالی، ثبت و در سه گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** شروع بلوک حسی و حرکتی در گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسرین در مقایسه با گروه لیدوکائین سریع‌تر بود ( $P < 0/05$ ). زمان از بین رفتن بلوک حسی و حرکتی، به طور واضحی در گروه دگزامتازون طولانی‌تر بود و مصرف مخدر نیز در این گروه در مقایسه با دو گروه دیگر کمتر بود ( $P < 0/05$ ). اختلاف معنی‌داری از نظر شروع درد تورنیکه بین سه گروه وجود نداشت ( $P < 0/05$ ). از نظر سن، جنس و مدت زمان عمل جراحی، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** افزودن دگزامتازون به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی، کیفیت بی‌حسی را بیش از نیتروگلیسرین و دارونما بهبود می‌بخشد.

**واژگان کلیدی:** دگزامتازون، نیتروگلیسرین، لیدوکائین، بی‌حسی ناحیه‌ای، داخل وریدی

**ارجاع:** حسنی ابراهیم، ماهوری علیرضا، آقداشی میر موسی، حسین‌زاده نگین، حسنی اسما. مقایسه‌ی اثر افزودن نیتروگلیسرین، دگزامتازون و دارونما به

لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی: یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۸۷۳-۱۸۷۸

را تجربه می‌کنند (۱-۲). بی‌حسی ناحیه‌ای با استفاده از بی‌حس کننده‌های موضعی از رسیدن ایمپالس‌های درد به سیستم عصبی مرکزی جلوگیری می‌کند. سیگنال‌های وابران به عروق خونی، عضلات و احشاء، بلوک می‌شوند و در نتیجه، از بروز پاسخ‌های واکنشی درد ناشی از عمل جراحی جلوگیری می‌گردد. از جمله مزایای بی‌حسی ناحیه‌ای، کاهش خطر بازگرداندن محتویات مری و

### مقدمه

بر اساس تعریف انجمن بین‌المللی مطالعه‌ی درد، درد یک احساس تجربی ناشی از آسیب فیزیکی یا مشکلات جسمی روانی می‌باشد. مطالعات نشان داده است که با وجود استفاده از داروهای جدید و سیستم‌های نوین تجویز دارو، هنوز درد حاد بعد از عمل به خوبی کنترل نمی‌شود و بسیاری از بیماران درد متوسط تا شدید بعد از عمل

۱- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۴- متخصص بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۵- دکتری داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: علیرضا ماهوری

Email: ar\_mahoori@yahoo.com

## روش‌ها

بعد از اخذ موافقت کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه (شماره‌ی کد اخلاقی: ۶/۹۴/۴/۱۷۳۷۶ پ)، در این مطالعه‌ی تصادفی دو سو کور، ۹۰ بیمار ۲۰-۵۰ ساله با درجات بیهوشی I و II بر اساس American Society of Anesthesiologists (ASA) کاندیدای عمل جراحی دست و ساعد، پس از اخذ رضایت وارد یکی از ۳ گروه لیدوکائین (لیدوکائین + دارونما)، دگزامتازون (لیدوکائین + دگزامتازون) و نیتروگلیسیرین (لیدوکائین + نیتروگلیسیرین) شدند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به آمی داسی شکل، بیماری رینود یا سابقه‌ی حساسیت به داروهای نیتروگلیسیرین و دگزامتازون بود. همچنین، مقرر گردید در صورتی که مدت زمان عمل بیماری بیش از ۹۰ دقیقه طول بکشد، بیمار از مطالعه کنار گذاشته شود. تعداد نمونه بر اساس مطالعات مشابه قبلی انتخاب گردید (۴، ۱۰). بیماران به صورت تصادفی و با استفاده از اعداد کامپیوتری وارد یکی از سه گروه شدند. بعد از اتصال دستگاه‌های مراقبت و پایش بیماران شامل الکتروکاردیوگرافی، اندازه‌گیری فشار خون غیر تهاجمی و اندازه‌گیری میزان اشباع خون شریانی، دو کانول وریدی، یکی در پشت دست تحت جراحی و دیگری در دست مقابل جهت تزریق کریستالوئید تعبیه گردید. تزریق وریدی Ringer (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت) شروع شد و ۲ میلی‌گرم میدازولام به عنوان پیش‌دارو تجویز گردید. هیچ داروی ضد دردی قبل از جراحی تجویز نشد.

یک تورنیکه‌ی دو حفره‌ای در قسمت بالای اندام تحت عمل جراحی بسته شد. اندام تحت جراحی به مدت ۲ دقیقه بالا نگهداشته شد و با استفاده از باندا اسمارچ (Esmarch bandage) محتوای وریدی تخلیه شد. تورنیکه‌ی Proximal تا ۲۵۰ میلی‌متر جیوه پر شد و باندا اسمارچ باز شد. بعد از باز کردن باندا اسمارچ، بیماران گروه لیدوکائین (n = ۳۰) ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین (با بیشینه‌ی ۲۰۰ میلی‌گرم)، بیماران گروه دگزامتازون (n = ۳۰) ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین (با بیشینه‌ی ۲۰۰ میلی‌گرم) و ۸ میلی‌گرم دگزامتازون و بیماران گروه نیتروگلیسیرین (n = ۳۰) ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم لیدوکائین (بیشینه‌ی ۲۰۰ میلی‌گرم) و ۲۰۰ میکروگرم نیتروگلیسیرین جهت بیهوشی داخل وریدی ناحیه‌ای دریافت نمودند.

با استفاده از سوزن شماره‌ی ۲۲ کوتاه، بلوک حسی در مسیر درماتوم‌های اعصاب Radial, Median, Ulnar با فواصل ۳۰ ثانیه ارزیابی شد. فاصله‌ی بین زمان تزریق دارو تا ایجاد بلوک حسی در تمام درماتوم‌ها به عنوان شروع بلوک حسی ثبت گردید. بلوک حرکتی با درخواست از بیمار جهت خم و باز کردن انگشتان و مچ

معه و ادامه‌ی بی‌دردی بعد از عمل می‌باشد. علاوه بر آن، میزان بروز ترومبوز ورید عمقی و خون‌ریزی بعد از اعمال جراحی ارتوپدی، کاهش می‌یابد (۳-۴).

بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی با تزریق وریدی یک بی‌حس کننده‌ی موضعی به اندامی که با تورنیکه، سیستم وریدی آن مسدود شده است، عملی می‌گردد. این روش، ابتدا برای اعمال جراحی اندام‌های فوقانی مورد استفاده قرار گرفت، اما اعمال جراحی کوتاه مدت پا را نیز می‌توان با این روش انجام داد (۵). شروع آهسته‌ی بلوک حسی و حرکتی، شلی ناکافی عضلات، سمیت بی‌حس کننده‌ی موضعی، درد تورنیکه در حین عمل، محدودیت زمان عمل و بی‌دردی ناکافی بعد از عمل، از معایب این روش می‌باشند که موجب محدودیت استفاده از این روش می‌شوند (۶-۷).

بنابراین، محلول ایده‌آل برای این روش بیهوشی، باید دارای خواصی مانند شروع اثر سریع، دز پایین بی‌حس کننده‌ی موضعی، درد تورنیکه‌ی پایین و زمان طولانی بی‌دردی بعد از باز کردن تورنیکه باشد. در حال حاضر، این امر تنها با افزودن داروهای دیگری به بی‌حس کننده‌ی موضعی امکان‌پذیر است (۸). برخی مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از داروها که به عنوان داروی ضد درد شناخته نمی‌شوند، در درمان بعضی از انواع درد مؤثر می‌باشند و یا موجب تقویت اثرات ضد دردی داروهای ضد درد می‌شوند. نیتروگلیسیرین یکی از داروهایی است که موجب افزایش فعالیت ضد دردی بسیاری از داروها در درمان دردهای حاد و مزمن می‌شود (۹-۷). تاکنون داروهای مختلفی مانند نیتروگلیسیرین، دگزامتازون، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، کتامین، دگزامتومیدین و مخدرها جهت بهبود کیفیت بلوک حسی، کاهش درد تورنیکه و افزایش مدت زمان بی‌دردی بعد از باز کردن تورنیکه استفاده شده‌اند (۱۰-۱۲).

برخی مطالعات نشان داده‌اند که افزودن نیتروگلیسیرین به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی، می‌تواند شروع و مدت زمان بلوک حسی و حرکتی را بهبود بخشد و همچنین، موجب کاهش درد تورنیکه و کاهش مصرف داروهای ضد درد حین و بعد از عمل شود (۱۰، ۷-۸). همچنین، دگزامتازون با توجه به خاصیت ضد التهابی قوی آن، از نظر تثویک می‌تواند در اداره‌ی درد حاد جراحی مؤثر باشد (۱۲). در برخی مطالعات، اثراتی مشابه نیتروگلیسیرین برای دگزامتازون در صورت افزودن آن به ماده‌ی بی‌حسی موضعی در روش بی‌حسی داخل وریدی ناحیه‌ای گزارش شده است (۱۱-۱۳). اما بر اساس اطلاعات به دست آمده، مطالعه‌ای در مورد مقایسه‌ی اثرات این دو دارو در روش پیش گفته انجام نشده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر طراحی و اجرا گردید.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران و طول مدت عمل جراحی

متغیر	گروه لیدوکائین	گروه نیتروگلیسیرین	گروه دگزامتازون	مقدار P
جنس (مذکر/ مؤنث)	۱۶/۱۴	۱۶/۱۴	۱۷/۱۳	۰/۷۳۰
سن (سال)	۳۷/۲۰ ± ۱۴/۸۰	۳۶/۹۲ ± ۱۲/۰۱	۳۶/۳۰ ± ۱۳/۲۶	۰/۹۰۰
مدت عمل جراحی (دقیقه)	۴۱/۸۰ ± ۱۱/۲۴	۴۲/۰۰ ± ۷/۳۶	۴۲/۱۰ ± ۶/۸۳	۰/۸۰۰

کوتاه‌تر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دگزامتازون و نیتروگلیسیرین وجود نداشت ( $P = ۰/۹۴۰$ ). میانگین زمان ریکاوری بلوک حسی به صورت معنی‌داری در گروه دگزامتازون طولانی‌تر از دو گروه دیگر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه لیدوکائین و نیتروگلیسیرین وجود نداشت ( $P = ۰/۵۱۰$ ). میانگین زمان شروع بلوک حرکتی به صورت معنی‌داری در گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین کوتاه‌تر از گروه لیدوکائین بود ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین وجود نداشت ( $P = ۰/۹۶۰$ ). میانگین زمان ریکاوری بلوک حرکتی به صورت معنی‌داری در گروه دگزامتازون کوتاه‌تر از دو گروه دیگر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بین لیدوکائین و نیتروگلیسیرین مشاهده نگردید ( $P = ۰/۵۴۰$ ) (جدول ۲).

میانگین  $\pm$  انحراف معیار زمان شروع درد تورنیکه، در گروه نیتروگلیسیرین  $۴/۴۷ \pm ۴۳/۰۰$ ، در گروه دگزامتازون  $۵/۹۷ \pm ۴۳/۹۸$  و در گروه لیدوکائین  $۶/۲۰ \pm ۳۹/۰۰$  دقیقه بود که از این لحاظ، اختلاف معنی‌داری بین ۳ گروه مشاهده نگردید ( $P > ۰/۰۵۰$ ). هر چند این زمان در گروه لیدوکائین اندکی کوتاه‌تر بود. میانگین مصرف فتانیل در گروه دگزامتازون ( $۳۲/۱۲ \pm ۳۷/۰۰$  میکروگرم) به طور واضحی کمتر از دو گروه دیگر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه لیدوکائین ( $۳۴/۲۱ \pm ۷۰/۰۰$  میکروگرم) و نیتروگلیسیرین ( $۵۶/۰۰ \pm ۳۶/۲۸$  میکروگرم) ( $P = ۰/۳۳۰$ ) و همچنین، بین گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین وجود نداشت ( $P = ۰/۱۳۰$ ). خوشبختانه در این مطالعه، هیچ گونه عارضه‌ی جانبی از داروهای مورد مطالعه مشاهده نشد.

دست هر یک دقیقه ارزیابی گردید و هنگامی که بیمار هیچ گونه حرکتی نمی‌توانست انجام دهد، به عنوان بلوک حرکتی ثبت گردید. بعد از کامل شدن بلوک حسی و حرکتی، تورنیکه‌ی Distal تا ۲۵۰ میلی‌متر جیوه پر شد و تورنیکه‌ی Proximal تخلیه گردید. فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب، اشباع اکسیژن خون شریانی و میزان درد بیمار با استفاده از معیار دیداری درد (Visual basic scale یا VAS) که قبل از عمل در مورد آن آموزش لازم به بیماران داده شده بود، ۱، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه بعد از پر کردن تورنیکه‌ی Distal اندازه‌گیری و ثبت گردید. در صورت وجود درد با شدت بیش از ۳، ۱ میکروگرم/کیلوگرم فتانیل به صورت داخل وریدی تزریق و دز کلی فتانیل تزریق شد و زمان تزریق آن ثبت گردید.

در هیچ یک از بیماران، تورنیکه زودتر از ۳۰ دقیقه تخلیه نشد. همچنین، در هیچ بیماری مدت زمان پر بودن تورنیکه بیش از ۹۰ دقیقه طول نکشید. در پایان عمل جراحی، تورنیکه به آهستگی تخلیه شد. زمان ریکاوری بلوک حسی (فاصله‌ی بین تخلیه‌ی تورنیکه و شروع حس با استفاده از آزمون Pinprick) و بلوک حرکتی (فاصله‌ی زمان تخلیه‌ی تورنیکه و توانایی Flexion و Extension انگشتان و مچ) ثبت گردید. همکاری که این نتایج را کنترل و ثبت می‌کرد، هیچ گونه اطلاعاتی از نوع داروی تجویز شده به بیمار نداشت.

### یافته‌ها

اختلاف معنی‌داری از نظر سن، جنس و مدت زمان عمل جراحی بین ۳ گروه وجود نداشت (جدول ۱).

میانگین شروع زمان بلوک حسی به صورت واضحی در گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین در مقایسه با گروه لیدوکائین

جدول ۲. زمان شروع و ریکاوری بلوک‌های حسی و حرکتی

P۳	P۲	P۱	گروه لیدوکائین	گروه دگزامتازون	گروه نیتروگلیسیرین	میانگین $\pm$ انحراف معیار
			میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۰/۹۴۰	۰/۰۰۱	/۰۰۱	۴/۰۴ ± ۱/۳۳	۲/۶۵ ± ۱/۱۳	۲/۰۲ ± ۱/۶۶	زمان شروع بلوک حسی (دقیقه)
۰/۰۱۰	۰/۵۱۰	۰/۰۰۳	۵/۵۹ ± ۲/۵۶	۸/۶۱ ± ۴/۴۵	۶/۲۸ ± ۳/۱۲	زمان ریکاوری بلوک حسی (دقیقه)
۰/۹۶۰	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱	۵/۹۴ ± ۲/۷۶	۳/۷۵ ± ۱/۸۴	۳/۸۰ ± ۲/۲۹	زمان شروع بلوک حرکتی (دقیقه)
۰/۰۱۰	۰/۵۴۰	۰/۰۰۲	۵/۶۲ ± ۳/۴۲	۹/۳۶ ± ۵/۱۸	۶/۳۲ ± ۳/۶۴	زمان ریکاوری بلوک حرکتی (دقیقه)

P۱ = مقایسه‌ی گروه‌های لیدوکائین و دگزامتازون؛ P۲ = مقایسه‌ی گروه‌های لیدوکائین و نیتروگلیسیرین؛ P۳ = مقایسه‌ی گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین

## بحث

با توجه به این که تعداد عمل‌های جراحی کوچک در اتاق عمل ارتوپدی بسیار زیاد است، با بالا بردن کیفیت بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی می‌توان تعداد بیشتری از اعمال جراحی را با استفاده از این روش انجام داد که موجب می‌شود علاوه بر صرفه‌جویی در زمان و هزینه، بی‌دردی مطلوبی برای بیمار فراهم گردد و از عوارض احتمالی بیهوشی نیز اجتناب شود. به همین منظور، در مطالعه‌ی حاضر، اثر افزودن دگزامتازون و نیتروگلیسیرین به لیدوکائین در بهبود کیفیت بی‌حسی در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی مقایسه گردید. هر چند دگزامتازون و نیتروگلیسیرین هر دو کیفیت بی‌حسی را بهبود بخشیدند، اما دگزامتازون شرایط بهتری ایجاد کرد.

نتایج نشان داد که میانگین زمان شروع بلوک حسی در گروه‌های دگزامتازون و نیتروگلیسیرین به صورت معنی‌داری کوتاه‌تر از گروه لیدوکائین می‌باشد. این یافته با نتایج مطالعات قبلی مطابقت داشت (۱۴، ۷). در مطالعه‌ای که به منظور بررسی اثر افزودن کتامین و نیتروگلیسیرین به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی انجام شد، نویسندگان گزارش کردند که میانگین زمان شروع بلوک حسی در گروه‌هایی که کتامین و نیتروگلیسیرین به لیدوکائین افزوده شده بود، کوتاه‌تر از گروه لیدوکائین به تنهایی بوده است (۸).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری اثر افزودن کتورولاک و دگزامتازون به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی، در کنترل درد تورنیکه و درد بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفته و نویسندگان گزارش کرده‌اند که میانگین زمان ریکاوری بلوک حسی در گروهی که کتامین و دگزامتازون به لیدوکائین افزوده شده بود، طولانی‌تر از گروه لیدوکائین به تنهایی بوده است (۱۲). در مطالعات دیگری نیز گزارش شده است که افزودن دگزامتازون به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی موجب طولانی شدن زمان بلوک حسی می‌شود (۱۴-۱۳). این نتایج نیز با مشاهدات مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارند.

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین زمان ریکاوری از بلوک حرکتی در گروه دگزامتازون به صورت معنی‌داری طولانی‌تر از دو گروه دیگر بود. هر چند برخی مطالعات نتایجی مشابه یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر گزارش کرده‌اند (۱۳)، اما در مطالعه‌ی دیگری گزارش شده است که میانگین زمان ریکاوری از بلوک حرکتی در گروهی که دگزامتازون افزوده شد، مشابه گروه لیدوکائین بوده است (۱۱). در برخی مطالعات، گزارش شده است که افزودن دگزامتازون به لیدوکائین موجب تأخیر در شروع درد تورنیکه می‌شود (۱۰، ۷)، اما چنین تأثیری در مطالعه‌ی حاضر مشاهده نشد.

همچنین، در این مطالعه نیاز به فتانیل در گروه دگزامتازون به صورت معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بود، اما تفاوت معنی‌داری

بین گروه نیتروگلیسیرین و لیدوکائین وجود نداشت. این یافته با نتایج مطالعات دیگر مبنی بر عدم کاهش مصرف فتانیل با افزودن نیتروگلیسیرین، مطابقت ندارد (۷)، اما این یافته با یافته‌های مطالعه‌ی مشابهی مبنی بر کاهش مصرف فتانیل با افزودن دگزامتازون به لیدوکائین هم‌خوانی دارد (۱۲).

نتیجه‌گیری نهایی این که مطالعه‌ی حاضر که با هدف مقایسه‌ی تأثیر افزودن نیتروگلیسیرین و دگزامتازون در کیفیت بی‌حسی حاصل از لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی طراحی شده بود، به نتایج با ارزشی دست یافت که در اغلب موارد، با سایر مطالعات هم‌خوانی داشت. میانگین زمان شروع بلوک حسی با افزودن نیتروگلیسیرین و دگزامتازون کوتاه‌تر شد که از نظر صرفه‌جویی در زمان و ایجاد شرایط ایده‌آل برای بیمار بسیار مهم است. از طرفی، افزودن دگزامتازون موجب کاهش نیاز به مخدر شد و بی‌حسی مطلوب‌تری ایجاد نمود. طولانی‌تر شدن زمان ریکاوری از بلوک حسی در گروه دگزامتازون نیز یافته‌ی با ارزشی در جهت استفاده از این ویژگی برای کاستن درد بعد از عمل بیماران است.

به نظر می‌رسد که افزودن دگزامتازون به لیدوکائین شرایط مطلوب‌تری نسبت به نیتروگلیسیرین ایجاد می‌کند. این روش بی‌حسی مزایای بسیاری دارد و عارضه‌ی قابل توجهی در این مطالعه و مطالعات قبلی مشاهده نشده است و همچنین، با وجود انجام تحقیقات متعدد در مورد تأثیر عوامل مختلف دارویی (۱۶-۱۵) و غیر دارویی (۱۸-۱۷) بر شدت درد و میزان نیاز به داروهای مسکن در حین و پس از اعمال جراحی، هنوز اجماع نظر کلی در این زمینه وجود ندارد.

امید است با انجام بررسی‌های بیشتر در این زمینه و آموزش صحیح به بیماران برای همکاری بهتر و ایجاد انگیزه در متخصصان بیهوشی برای به کار بردن بیشتر این روش، از هزینه‌های اضافی و اتلاف وقت در اتاق عمل کاسته شود و شرایط مطلوب‌تری جهت انجام اعمال جراحی با استفاده از این روش بی‌حسی برای انجام اعمال جراحی ایجاد گردد.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری تحت عنوان «مقایسه‌ی اثر افزودن نیتروگلیسیرین، دگزامتازون و دارونما به لیدوکائین در بی‌حسی ناحیه‌ای داخل وریدی: یک مطالعه‌ی بالینی تصادفی» می‌باشد و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است. از این رو، نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت‌های بی‌دریغ آن معاونت محترم اعلام می‌نمایند.

## References

- Mahoori A, Noroozina H, Hasani E, Hosainzadeh S. The effect of pre-operative administration of gabapentin on post-operative pain relief after herniorrhaphy. *Saudi J Anaesth* 2014; 8(2): 220-3.
- Khalili G, Attari MA, Rahnama H. Comparative study of the effects of pre-emptive use of intravenous lidocaine and intramuscular piroxicam on muscular pain after lower abdominal surgery under the general anesthesia. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(410): 1481-6. [In Persian].
- Hickey R, Rogers JN. Regional. In: Dillman D, Noorily SH, editors. *Decision making in anesthesiology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2007. p. 4-7.
- Naghbi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015. 1028, 53.
- Safavi M, Honarmand A, Yazdanpanah A. Adding metoclopramide to lidocaine for intravenous regional anesthesia in trauma patients. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 45.
- Abbasivash R, Hassani E, Aghdashi MM, Shirvani M. The effect of nitroglycerin as an adjuvant to lidocaine in intravenous regional anesthesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2009; 20(2): 265-9.
- Elmetwaly KF, Hegazy NA, Aboelseoud AA, Alshaer AA. Does the use of ketamine or nitroglycerin as an adjuvant to lidocaine improve the quality of intravenous regional anesthesia? *Saudi J Anaesth* 2010; 4(2): 55-62.
- Mahoori A, Hassani E, Noroozina H, Javaheri N, Hatami S. Theophylline versus acetaminophen in the treatment of post-dural puncture headache (PDPH). *Middle East J Anaesthesiol* 2013; 22(3): 289-92.
- Asadi HK, Mehri D. The analgesic effect of nitroglycerin added to lidocaine on quality of intravenous regional anesthesia in patients undergoing elective forearm and hand surgery. *Acta Cir Bras* 2013; 28(1): 19-25.
- Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Kurt I. Adding dexmedetomidine to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98(3): 835-40, table.
- Jankovic RJ, Visnjic MM, Milic DJ, Stojanovic MP, Djordjevic DR, Pavlovic MS. Does the addition of ketorolac and dexamethasone to lidocaine intravenous regional anesthesia improve postoperative analgesia and tourniquet tolerance for ambulatory hand surgery? *Minerva Anesthesiol* 2008; 74(10): 521-7.
- Bigat Z, Boztug N, Hadimioglu N, Cete N, Coskunfirat N, Ertok E. Does dexamethasone improve the quality of intravenous regional anesthesia and analgesia? A randomized, controlled clinical study. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 605-9.
- Hassani E, Mahoori A, Aghdashi MM, Pirnejad H. Evaluating the quality of intravenous regional anesthesia following adding dexamethasone to lidocaine. *Saudi J Anaesth* 2015; 9(4): 418-21.
- Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of preemptive midazolam on post-electroconvulsive-therapy (ECT) headache, myalgia, and nausea and vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31. [In Persian].
- Rahimi M, Farsani DM, Naghibi K, Alikiaii B. Preemptive morphine suppository for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 57.
- Moradi-Farsani D, Naghibi K, Taheri S, Ali-Kiaii B, Rahimi-Varposhti M. Effects of age and gender on acute postoperative pain after cataract surgery under topical anesthesia and sedation. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1627-33. [In Persian].
- Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemorroaya B. the effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].

## Comparing the Effect of Nitroglycerine and Dexamethasone as Adjuvants in Intravenous Regional Anesthesia: A Randomized Clinical Trial

Ebrahim Hassani<sup>1</sup>, Alireza Mahoori<sup>2</sup>, Mir-Mousa Aghdashi<sup>3</sup>, Negin Hoseinzadeh<sup>4</sup>, Asma Hassani<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Previous studies evaluated the effects of adding nitroglycerin and dexamethasone to lidocaine on the quality of the intravenous regional anesthesia (IVRA). However, no comparison was so far made between the two drugs when they are used as adjuvants in intravenous regional anesthesia. This study was designed to compare the effects of adding nitroglycerin or dexamethasone to lidocaine on the quality of intravenous regional anesthesia.

**Methods:** In a prospective randomized double-blinded clinical trial study, 90 patients, with the classes I and II of American Society of Anesthesiologists (ASA) grading, undergoing hand or forearm surgery were randomly allocated into three groups of lidocaine (lidocaine + placebo), dexamethasone (lidocaine + dexamethasone), and nitroglycerin (lidocaine + nitroglycerin). The onset and the recovery times from sensory and motor blocks, the starting time of tourniquet pain, the amount of narcotics required during patients' recovery, and probable side effects were all recorded and compared between the three groups.

**Findings:** The onsets of sensory and motor blocks occurred earlier in dexamethasone and nitroglycerin groups in comparing to lidocaine group ( $P < 0.05$ ). Sensory and motor block recovery time were significantly longer, and the total amount of analgesic consumption was significantly lower in dexamethasone group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference concerning the onset of tourniquet pain ( $P > 0.05$ ). No significant variations were detected in gender, age, and duration of operations among the study groups ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Adding dexamethasone to lidocaine in intravenous regional anesthesia improves the quality of anesthesia more than nitroglycerin and placebo.

**Keywords:** Dexamethasone, Nitroglycerine, Lidocaine, Anesthesia, Regional, Intravenous

**Citation:** Mahoori A, Aghdashi MM, Hoseinzadeh N, Hassani A. **Comparing the Effect of Nitroglycerine and Dexamethasone as Adjuvants in Intravenous Regional Anesthesia: A Randomized Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1873-8.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

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

3- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

4- Anesthesiologist, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

5- Pharmacologist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Mahoori, Email: ar\_mahoori@yahoo.com

## بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران با استئوآرتریت دست

مجید فرهادیان<sup>۱</sup>، زهرا مروتی<sup>۲</sup>، علیرضا شمس‌الدینی<sup>۳</sup>، حسین اکبری اقدم<sup>۴</sup>، فرزانه صابری<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** استئوآرتریت دست، به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مفصلی و یکی از عوامل ناتوانی در دوره‌ی سالمندی شناخته می‌شود. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران دچار استئوآرتریت دست صورت گرفت.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی شبه‌تجربی، ۱۵ بیمار با تشخیص استئوآرتریت دست با نمونه‌گیری ساده انتخاب شدند. کارکرد دست، شدت درد، دامنه‌ی حرکتی و قدرت گرفتن دست بیماران به ترتیب با استفاده از پرسش‌نامه‌ی ناتوانی شانه، بازو و دست، مقیاس دیداری درد، گونیا متر و دینامومتر در ابتدا و پس از ۸ هفته مداخله، مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های این پژوهش با استفاده از آزمون Paired t تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** پس از مداخله، درد کاهش معنی‌داری داشت. همچنین، دامنه‌ی حرکتی مچ و انگشت شست بهبود یافت و نیز قدرت گرفتن و کارکرد دست، پس از مداخله افزایش نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** تمرین درمانی، بر درد، دامنه‌ی حرکتی و قدرت گرفتن و کارکرد دست در بیماران دچار استئوآرتریت تأثیر مثبتی دارد و می‌توان از این روش در توان‌بخشی این عارضه استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** استئوآرتریت دست، تمرین درمانی، درد، دامنه‌ی حرکتی، قدرت گرفتن دست

**ارجاع:** فرهادیان مجید، مروتی زهرا، شمس‌الدینی علیرضا، اکبری اقدم حسین، صابری فرزانه. بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی

بیماران با استئوآرتریت دست. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۸۸۴-۱۸۷۹

فشاردن اجسام از دیگر مشکلاتی است که باعث کاهش توانایی در بین مبتلایان می‌شود (۵). با توجه به این علایم اغلب بیماران برای انجام فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی دچار مشکل می‌شوند و پس از مدتی، سطح کارکردی ایشان کاهش می‌یابد (۸-۶). تا کنون درمان قطعی برای استئوآرتریت دست پیدا نشده است و بهترین روش مدیریت این بیماری، تلفیق درمان‌های پزشکی و توان‌بخشی است (۹). از جمله مداخلات توان‌بخشی، می‌توان به استفاده از اسپلینت، تکنیک‌های حفاظت از مفصل، رویکردهای گرما و سرما، درمان با لیزر کم‌توان و تمرین‌های دست اشاره کرد (۱۰). در این میان، تمرینات درمانی، یکی از پر استفاده‌ترین روش‌های توان‌بخشی مورد استفاده در این بیماری است (۱۱)، اما تعداد

### مقدمه

استئوآرتریت دست، یک بیماری دژنراتیو غضروف هیالین و یکی از بیماری‌های مزمن دوره‌ی سالمندی است که در این دوره از شیوع بالایی برخوردار است (۱). شیوع رادیوگرافیک این بیماری، ۴۲ درصد در مردان و ۵۷ درصد در زنان بالای ۷۵ سال گزارش شده است (۲). استئوآرتریت دست، علایمی همچون تورم و التهاب بافت نرم، رشد استخوانی نامناسب و از بین رفتگی‌های استخوانی را در پی دارد. این علایم، اغلب در مفاصل مچ، بین انگشتی انتهایی و ابتدایی و کارپومتاکارپ شست دیده می‌شود (۳-۴). درد، سفتی مفصل و کاهش عملکرد دست از علایم این بیماری است (۳). آتروفی ماهیچه‌ای و کاهش قدرت دست در گرفتن و

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده‌ی سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه کاردرمانی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، پژوهشکده‌ی سبک زندگی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه ارتوپدی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- مربی، گروه کاردرمانی، دانشکده‌ی توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤوول: علیرضا شمس‌الدینی



محدودی از پژوهش‌ها به بررسی آن پرداخته‌اند.

در یک مطالعه، نشان داده شد که تمرینات دست اثر مطلوبی بر قدرت گرفتن و درد بیماران با استئوآرتریت دست داشته است (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری نیز نتایج نشان دهنده‌ی بهبود قدرت گرفتن و پینچ (Pinch) در بیماران بوده است، اما تغییری در میزان درد، حرکات ظریف و خشکی مفصلی حاصل نشده است (۱۳). در مطالعه‌ی دیگری، نتایج حاکی از اثر محدود تمرینات درمانی بر علائم بیماری بود. در این پژوهش، پس از دوره‌ی تمرین درمانی، از شدت درد و خشکی مفصل کاسته شد، اما تغییری در قدرت و حرکات ظریف یافت نشد و همچنین، پس از شش ماه پی‌گیری، همه‌ی تغییرات حاصل نیز از میان رفتند (۱۴). علاوه بر این مطالعات بالینی، در یک مطالعه‌ی مروری نظام‌مند، بیان شد که بسیاری از پژوهش‌ها و نتایج آن در زمینه‌ی تمرین درمانی استئوآرتریت دست نقایصی همچون غیر تصادفی بودن نمونه‌گیری، تعداد محدود نمونه و عدم شفاف‌سازی روش درمان دارند (۱۰). بنابراین، با توجه به محدودیت منابع و همچنین، اختلاف نظر در زمینه‌ی استفاده از تمرینات دست و اثرات آن بر علائم استئوآرتریت دست، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران دچار استئوآرتریت دست بود.

## روش‌ها

در این مطالعه‌ی شبه‌تجربی (برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب

دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) با کد ۱۳۹۶/۴۳۲/۲) با روش پیش‌آزمون-پس‌آزمون، ۱۵ بیمار دچار استئوآرتریت دست، شرکت کردند. شرکت‌کنندگان از مرکز توان‌بخشی و اقامتی سالمندان شهر تهران به صورت در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت از داشتن بازه‌ی سنی ۸۰-۶۰ سال، تشخیص استئوآرتریت دست توسط متخصص، پایداری شرایط بیماری طی چهار هفته‌ی گذشته و حین مداخلات، عدم وجود نقایص شناختی بارز، عدم شرکت در سایر مداخلات پزشکی و توان‌بخشی و نبود بیماری‌های عصبی مرکزی بودند. به افراد واجد معیارهای ورود، در مورد اهداف، منافع و ناراحتی‌های موجود که ممکن است در ارتباط با شیوه‌نامه‌ی پژوهش رخ دهد، اطلاع داده شد. به آن‌ها اطمینان داده شد که مشارکت آن‌ها در تحقیقات، داوطلبانه می‌باشد و آن‌ها می‌توانند هر زمان که بخواهند از مطالعه خارج شوند.

پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از شرکت‌کنندگان، داده‌های مربوط به اطلاعات شخصی و ارزیابی تخصصی اولیه جمع‌آوری شد. تمام ارزیابی‌ها توسط یک کار درمانگر به صورت جداگانه در یک جلسه که حدود ۱ ساعت به طول انجامید، اجرا شد. پس از انجام ارزیابی‌های اولیه، مداخلات با تعداد جلسات درمانی ۳ بار در هفته به مدت ۲ ماه اجرا گردید. در هر جلسه‌ی درمان ۴۵ دقیقه‌ای، مداخلات شامل تمرینات کششی و گرم کردن، استفاده از تریابند، استفاده از خمیر پاتنی (درمانی) و تمرینات روی میز با الگوهای متفاوت دستی جهت تقویت انواع گرفتن دستی بود (جدول ۱).

### جدول ۱. تمرین‌های دست

تمرین‌های خمیر درمانی	Abduction انگشتان: دو انگشت بیمار در کنار هم قرار می‌گیرد و سپس، خمیر را دور انگشتان قرار می‌دهیم؛ به طوری که مانند حلقه، کاملاً انگشتان را در بر گیرد. سپس، از وی می‌خواهیم انگشتان را از هم باز کند.
	Adduction انگشتان: خمیر را مانند گلوله می‌کنیم و بین دو انگشت قرار می‌دهیم. سپس، از فرد می‌خواهیم با فشار دادن خمیر، انگشتان را به هم نزدیک کند. مشت کردن: خمیر را مانند گلوله می‌کنیم و کف دست بیمار قرار می‌دهیم. سپس، از بیمار می‌خواهیم که با حداکثر توان دست خود را مشت کند.
تمرین‌های تریابند	Extension شانه: فرد در حالی که تریابند را در دست گرفته، روی صندلی نشسته، زانوهای کمی خم و پاشنه‌ی پا روی زمین است. پس از قرار دادن تریابند در قسمت کف پا، از او می‌خواهیم تریابند را به عقب بکشد. تقویت دو سر بازو: در حالت ایستاده، دو سر تریابند در دست‌ها و قسمت میانی آن زیر پاهای فرد می‌باشد. سپس، از او می‌خواهیم آرنج خود را به طور مستقیم به سمت بالا خم کند.
	Flection شانه: در حالت ایستاده دو سر تریابند در دست‌ها و قسمت میانی آن زیر پاهای فرد می‌باشد. سپس، از او می‌خواهیم بدون خم کردن آرنج، دست خود را به طور مستقیم به سمت بالا بیاورد.
تمرین‌های کششی	باز کردن انگشتان: در حالی که کف دست بیمار روی میز است، از وی می‌خواهیم انگشتان را تا حد امکان از هم باز کند. حرکات میچ:
	(۱) در حالی که کف دست بیمار روی میز است، از وی می‌خواهیم میچ را تا حد امکان به سمت چپ و راست حرکت دهد و در انتهای دامنه‌ی حرکتی ۱۰ ثانیه توقف داشته باشد.
	(۲) میچ دست بیمار را لبه‌ی میز می‌گذاریم و از او می‌خواهیم تا حد امکان میچ دست را به سمت بالا و پایین حرکت دهد و در انتهای دامنه‌ی حرکتی، ۱۰ ثانیه توقف داشته باشد.
تمرین‌های روی میز	ساخت علامت O: در حالی که ساعد بیمار در حالت Mid-position روی میز است، از وی می‌خواهیم با رساندن انگشت شست به سایر انگشتان یک دایره (علامت O) تشکیل بدهد.
	Extension و Flexion شست: در حالی که ساعد بیمار در حالت Mid-position روی میز است، از وی می‌خواهیم انگشت شست خود را به بالا و پایین حرکت دهد. گرفتن (حالت کلید): از فرد می‌خواهیم که حالت گرفتن کلید را انجام دهد و تا حد توان به انگشتان فشار بیاورد.

جدول ۱. نتایج آزمون Paired t برای قبل و بعد از استفاده از تمرین‌های درمانی

مقدار P	نمرات آزمون‌ها بعد از مداخله		نمرات آزمون‌ها قبل از مداخله		متغیر
	میانگین $\pm$ انحراف معیار		میانگین $\pm$ انحراف معیار		
۰/۰۱۶	۵/۴۰ $\pm$ ۱/۱۸		۶/۱۳ $\pm$ ۰/۹۱		درد
< ۰/۰۰۱	۵۸/۱۶ $\pm$ ۴/۵۹		۵۱/۲۰ $\pm$ ۳/۴۶		Flection (درجه)
< ۰/۰۰۱	۵۷/۲۶ $\pm$ ۴/۳۸		۵۸/۴۶ $\pm$ ۴/۵۹		Extension (درجه)
۰/۰۳۳	۲۰/۰۳ $\pm$ ۳/۰۲		۲۳/۴۰ $\pm$ ۵/۰۳		Apposition (میلی‌متر)
۰/۰۰۸	۲۲/۲۶ $\pm$ ۳/۳۲		۱۹/۴۰ $\pm$ ۲/۱۳		قدرت (کیلوگرم)
۰/۰۲۰	۵۷/۷۳ $\pm$ ۱۱/۲۴		۶۱/۱۲ $\pm$ ۱۱/۸۰		کارکرد دست

درمان متغیرها از آزمون Paired t استفاده شد.  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۱۵ بیمار (۹ مرد و ۶ زن)، با سن متوسط  $۳/۶۶ \pm ۶۸/۸۰$  سال و میانگین مدت بیماری  $۱/۵۷ \pm ۷/۰۶$  سال، در مطالعه شرکت کردند. ۱۳ بیمار راست دست و ۲ بیمار چپ دست بودند. تجزیه و تحلیل آزمون آماری Paired t نشان داد میزان درد پس از انجام تمرینات دست، کاهش معنی‌داری داشت (جدول ۲). دامنه‌ی حرکتی شامل Flexion و Extention مچ و آپوزیشن شست نیز بهبود قابل توجهی داشتند. قدرت گرفتن دست بیماران نیز پس از مداخله، افزایش معنی‌داری در مقایسه با قبل از مداخله نشان داد.

### بحث

مطالعه‌ی حاضر بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به استئوآرتریت دست و با هدف بررسی تأثیر تمرینات دست بر کارکرد و نقایص فیزیکی بیماران با استئوآرتریت دست، صورت گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه، نشان داد که درد به عنوان یکی از مهم‌ترین علایم استئوآرتریت دست کاهش یافته است. همچنین، نتایج حاکی از بهبود معنی‌دار کارکرد دست، دامنه‌ی حرکتی و قدرت گرفتن پس از مداخلات تمرین درمانی است.

نتایج حاصل از مطالعه درباره‌ی بهبود دامنه‌ی حرکتی، قدرت گرفتن و کارکرد دست پس از به کارگیری یک دوره‌ی تمرین درمانی با یافته‌های قبلی همسو می‌باشد. Rogers و Wilder در پژوهشی نشان دادند که یک دوره تمرینات دست، منجر به بهبود قدرت گرفتن ایستا و پویا می‌گردد (۱۲). در پژوهش دیگری که به بررسی یک دوره تمرینات عمومی و تمرینات دست پرداخته است، یافته‌ها حاکی از بهبود قدرت گرفتن کلی دست و قدرت گرفتن با انگشتان بود (۱۳).

در مطالعه‌ی Armstrong و Lefler نیز نشان داده شد که یک دوره تمرینات افزایش دامنه‌ی حرکتی، در نهایت منجر به بهبود

جهت ثبت تغییرات، بلافاصله پس از اتمام مداخلات، ارزیابی ثانویه انجام شد. در ادامه به ابزار مورد استفاده در این مطالعه اشاره می‌شود.

**مقیاس بینایی درد:** درد بیماران با استفاده از مقیاس بینایی درد (Visual analog scale یا VAS) و با درجه‌بندی ۱۰-۰ ثبت شد. از خود بیمار به طریق کلامی و معیارهای بینایی در مورد شدت درد پرسیده شد. پایایی پیش‌آزمون-پس‌آزمون این مقیاس،  $۰/۹۴$  و همبستگی آن با مقیاس کلامی درد  $۰/۷۱$  است. نمره‌ی صفر نشانگر عدم وجود درد و نمره‌ی ۱۰ نشانگر درد غیر قابل تحمل می‌باشد (۱۶-۱۵).

**دینامومتر:** برای ارزیابی قدرت گرفتن از دینامومتر استفاده شد. از بیماران خواسته شد که در حالت نشسته و آرنج با زاویه‌ی ۹۰ درجه، دینامتر را با بیشترین توان فشار دهند (۱۸-۱۷). برای هر بیمار، سه بار ارزیابی قدرت دست صورت گرفت که میانگین این نمرات، نمره‌ی نهایی قدرت گرفتن در نظر گرفته شد.

**گونیا متر:** دامنه‌ی حرکتی مچ دست بیماران با استفاده از گونیا متر به ثبت رسید. حرکت آپوزیشن (Apposition) نیز برای بررسی دامنه‌ی حرکتی شست استفاده شد (۱۹).

**پرسش‌نامه‌ی ناتوانی شانه، بازو و دست:** این پرسش‌نامه، یک پرسش‌نامه‌ی استاندارد است که علاوه بر محدودیت حرکتی، عملکرد بدنی و محدودیت‌های مشارکت برای کار و اوقات فراغت را می‌سنجد. تمرکز این پرسش‌نامه، بر اساس ارزیابی فرد، جهت انجام فعالیت، بدون در نظر گرفتن کیفیت انجام آن است. این پرسش‌نامه، دارای اعتبار خوبی است و درجات مشکل بیمار را به خوبی می‌تواند مشخص کند. همچنین، می‌تواند ارتباط بین عملکرد و درد را مشخص کند (۲۱-۲۰).

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (IBM Corporation, Armonk, NY, version 20) استفاده شد. برای بررسی توزیع طبیعی نمونه‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع کلیه‌ی متغیرها برای مقایسه‌ی میانگین تغییرات قبل و بعد از

قابل توجهی بر کاهش درد نخواهد داشت و سایر مداخلات همچون محافظت از مفصل و اسپلینت را توصیه کردند (۲۴). با توجه به مطالعات محدود و مغایرت منابع موجود و همچنین، یافته‌های این پژوهش مبنی بر عدم تأثیر تمرینات دست بر درد، به نظر می‌رسد در این زمینه، نیاز به پژوهش‌های بیشتری وجود دارد.

نتیجه‌گیری نهایی این که تمرینات دست در بیماران با استئوآرتریت دست منجر به بهبود در قدرت گرفتن دست، کارکرد دست، دامنه‌ی حرکتی و درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت دست خواهد شد و استفاده از این مداخلات، در فرایند توان‌بخشی این بیماران توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) می‌باشد. بدین وسیله، از تمام افرادی که در انجام این تحقیق، به ویژه تمامی مراجعین شرکت کننده در این مطالعه که ما را یاری نمودند و از دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) برای حمایت‌های فراوان تشکر و قدردانی می‌گردد.

دامنه‌ی حرکتی، قدرت گرفتن و قدرت گرفتن انگشتان می‌شود (۲۲). در پژوهشی Boustedt و همکاران، نشان دادند که تمرینات دست منجر به بهبود درد و کارکرد دست خواهد شد و اگر با اسپلینت همراه باشد، اثربخشی بیشتری خواهد داشت (۲۳). در یک مرور نظام‌مند نیز به اثر مثبت تمرینات دست بر دامنه‌ی حرکتی و قدرت گرفتن اشاره شده است (۵). یک مطالعه‌ی نظام‌مند دیگر نیز نشان داد که تمرینات دست همراه با اسپلینت در بهبود کارکرد، قدرت و درد اثر مثبت دارد (۱۰). با توجه به نتایج این پژوهش و سایر مطالعات، به نظر می‌رسد تمرینات دست منظم و با نظارت درمانگر، منجر به بهبود قدرت و دامنه‌ی حرکتی دست بیماران می‌شود.

در زمینه‌ی بررسی تأثیر تمرینات دست بر درد، مطالعات اندکی انجام گرفته است. در یکی از این مطالعات، نشان داده شده است که تمرینات دست منجر به کاهش درد می‌شود (۲۲) که نتایج آن مطالعه، با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو است. در مطالعه‌ی دیگری، نشان داده شده است که تمرینات دست منجر به بهبود درد در کوتاه مدت می‌شود، اما پس از سه ماه پی‌گیری، هیچ تأثیری بر کاهش درد نداشته است (۱۴). Dziedzic و همکاران نیز نشان دادند که تمرینات دست، اثر

### References

- Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1581-6.
- Hart DJ, Spector TD. Definition and epidemiology of osteoarthritis of the hand: A review. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8(Suppl A): S2-S7.
- Botha-Scheepers S, Riyazi N, Watt I, Rosendaal FR, Slagboom E, Bellamy N, et al. Progression of hand osteoarthritis over 2 years: A clinical and radiological follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(8): 1260-4.
- Laulan J, Marteau E, Bacle G. Wrist osteoarthritis. *Orthopaedics and traumatology: Surgery and Research* 2015; 101(1 Suppl): S1-S9.
- Valdes K, Marik T. A systematic review of conservative interventions for osteoarthritis of the hand. *J Hand Ther* 2010; 23(4): 334-50.
- Spacek E, Poiraudou S, Fayad F, Lefevre-Colau MM, Beaudreuil J, Rannou F, et al. Disability induced by hand osteoarthritis: are patients with more symptoms at digits 2-5 interphalangeal joints different from those with more symptoms at the base of the thumb? *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12(5): 366-73.
- Stamm T, van der Giesen F, Thorstensson C, Steen E, Birrell F, Bauernfeind B, et al. Patient perspective of hand osteoarthritis in relation to concepts covered by instruments measuring functioning: a qualitative European multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1453-60.
- Hill S, Dziedzic KS, Ong BN. The functional and psychological impact of hand osteoarthritis. *Chronic Illn* 2010; 6(2): 101-10.
- Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66(3): 377-88.
- Kjeken I, Smedslund G, Moe RH, Slatkowsky-Christensen B, Uhlig T, Hagen KB. Systematic review of design and effects of splints and exercise programs in hand osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(6): 834-48.
- Motififard M, Vakili M, Moezi M. Short-time influence of total hip arthroplasty on patients with severe hip osteoarthritis. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(237): 684-9. [In Persian].
- Rogers MW, Wilder FV. The effects of strength training among persons with hand osteoarthritis: a two-year follow-up study. *J Hand Ther* 2007; 20(3): 244-9.
- Rogers MW, Wilder FV. Exercise and hand osteoarthritis symptomatology: A controlled crossover trial. *J Hand Ther* 2009; 22(1): 10-7.
- Osteras N, Hagen KB, Grotle M, Sand-Svartrud AL, Mowinckel P, Kjeken I. Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(9): 1224-33.
- Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*

- 2011; 152(10): 2399-404.
16. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S240-S252.
  17. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. *Aust Occup Ther J* 1999; 46(3): 120-40.
  18. Schreuders TA, Roebroek ME, Goumans J, van Nieuwenhuijzen JF, Stijnen TH, Stam HJ. Measurement error in grip and pinch force measurements in patients with hand injuries. *Phys Ther* 2003; 83(9): 806-15.
  19. Ellis B, Bruton A. A study to compare the reliability of composite finger flexion with goniometry for measurement of range of motion in the hand. *Clin Rehabil* 2002; 16(5): 562-70.
  20. Turchin DC, Beaton DE, Richards RR. Validity of observer-based aggregate scoring systems as descriptors of elbow pain, function, and disability. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80(2): 154-62.
  21. Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S174-S188.
  22. Lefler C, Armstrong JW. Exercise in the treatment of osteoarthritis in the hands of the elderly. *Clinical Kinesiology* 2004; 58(2): 1-6.
  23. Boustedt C, Nordenskiold U, Lundgren NA. Effects of a hand-joint protection programme with an addition of splinting and exercise: One year follow-up. *Clin Rheumatol* 2009; 28(7): 793-9.
  24. Dziedzic K, Nicholls E, Hill S, Hammond A, Handy J, Thomas E, et al. Self-management approaches for osteoarthritis in the hand: A 2x2 factorial randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 108-18.

## The Effects of Hand Exercise on Function and Physical Impairments in Patient with Hand Osteoarthritis

Majid Farhadian<sup>1</sup>, Zahra Morovati<sup>2</sup>, Alireza Shamsoddini<sup>3</sup>,  
Hossein Akbari-Aghdam<sup>4</sup>, Farzaneh Saberi<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Hand osteoarthritis is one of the most prevalent joint diseases and one of factors that cause disability in older adults. The present study aimed to investigate the effects of hand exercise on function and physical impairments in patient with hand osteoarthritis.

**Methods:** 15 patients with hand osteoarthritis were selected via simple sampling in this quasi-experimental study. Hand function, pain, range of motion, and grip strength were assessed using a questionnaire of disabilities of the arm, shoulder, and hand, visual analogue scale, goniometer, and dynamometer at baseline and after 8 weeks of intervention. Data were analyzed using paired t test.

**Findings:** Pain was significantly decreased after intervention. In addition, the range of motion for the wrist and the thumb was improved. The strength and function of the hand increased after intervention.

**Conclusion:** This study shows that therapeutic exercises have a positive effect on pain, range of motion, grip strength, and hand function in patients with hand osteoarthritis. This method can be used in rehabilitation of this condition.

**Keywords:** Hand, Osteoarthritis, Exercise, Pain, Range of motion, Hand strength

**Citation:** Farhadian M, Morovati Z, Shamsoddini A, Akbari-Aghdam H, Saberi F. **The Effects of Hand Exercise on Function and Physical Impairments in Patient with Hand Osteoarthritis.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1879-84.

1- Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- MSc Student, Department of Occupational Therapy, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Exercise Physiology Research Center, Life Style Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Instructor, Department of Occupational Therapy, School of Rehabilitation, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Shamsoddini, Email: alirezaot@bmsu.ac.ir

## بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر روی علائم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی

نعیمه کاردان‌پور<sup>۱</sup>، فریبرز خوروش<sup>۲</sup>، فرزین خوروش<sup>۳</sup>، محمد معمارزاده<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** دردهای نوروپاتی محیطی، یک اختلال شایع در بیماران مبتلا به دیابت است که باعث ناتوانی قابل توجهی در بیماران می‌شود. درمان‌های مختلفی برای درمان این عارضه بیان شده است. در مطالعه‌ی حاضر با هدف یافتن بهترین دارو برای درمان این بیماران (از لحاظ قدرت کاهش درد در کوتاه مدت)، مقایسه‌ای بین داروهای دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه، ۱۱۵ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی شرکت داشتند. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه دریافت‌کننده‌ی دولوکستین (روزانه یک عدد قرص ۶۰ میلی‌گرمی)، ونلافاکسین (روزانه یک عدد قرص ۳۷/۵ میلی‌گرمی) و پره‌گابالین (روزانه یک عدد قرص ۳۰۰ میلی‌گرمی) تقسیم شدند. در پایان هفته‌ی ششم، شدت درد و مدت درد (ساعت در روز) در سه گروه بررسی شد.

**یافته‌ها:** شدت درد پس از ۶ هفته درمان در گروه دولوکستین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود ( $P = ۰/۰۳۰$ ). اختلاف میانگین شدت درد در بیماران سه گروه کاهش داشت، اما معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۷۴$ ). در خصوص مدت زمان درد نیز مشخص شد که بعد از درمان، مدت زمان درد میان گروه‌های مختلف اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** هیچ تفاوتی در نتایج درمان با استفاده از داروهای دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش درد در بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی دیده نشد. از این رو، می‌توان بر اساس شرایط بیمار، یکی از داروهای مورد نظر را تجویز کرد.

**واژگان کلیدی:** دولوکستین، ونلافاکسین، پره‌گابالین، دیابت، درد نوروپاتی، اعصاب محیطی

**ارجاع:** کاردان‌پور نعیمه، خوروش فریبرز، خوروش فرزین، معمارزاده محمد. **بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر**

**روی علائم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۸۹۱-۱۸۸۵

بروز پلی‌نوروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت در حدود ۵۰-۱۰ درصد است (۸-۵) و این عارضه‌ی دیابت در ۱۰ درصد بیماران در زمان تشخیص وجود دارد. به طور کلی، ۵۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت بعد از ۲۵ سال به پلی‌نوروپاتی مبتلا می‌شوند (۹-۱۰). نوروپاتی محیطی در دیابت که با بروز سالانه‌ای در حدود ۲ درصد اتفاق می‌افتد، می‌تواند هر یک از بافت‌های بدن را درگیر کند و منجر به بروز ناخوشی و مرگ و میر قابل توجهی شود. به تدریج که پلی‌نوروپاتی دیابتی پیشرفت می‌کند، درد شیوع بیشتری می‌یابد؛ به

### مقدمه

دیابت، یکی از مهم‌ترین مشکلات بشر در حوزه‌ی سلامت می‌باشد. (۵-۱) که شیوعی بین ۵-۸ درصد در نقاط مختلف ایران دارد (۵). پلی‌نوروپاتی دیابتی، یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است و پلی‌نوروپاتی دیستال، شایع‌ترین نوع نوروپاتی دیابتی است که منجر به ناتوانی قابل توجهی در بیماران می‌شود. دردهای شدید، کاهش حس اندام‌ها و افزایش خطر زخم پای دیابتی، از عوارض نوروپاتی دیابتی می‌باشند (۶-۵).

۱- دستیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دستیار، گروه ارتوپدی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: نعیمه کاردان‌پور

مطالعه، ۱۱۵ بیمار مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت جهت شرکت در این مطالعه، بیماران به صورت تصادفی به سه گروه دریافت‌کننده‌ی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی با تأیید نوار عصب و عضله، موافقت فرد برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های نورولوژیک دیگر و عدم بارداری بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل بروز حساسیت و عدم تحمل دارو نسبت به ونلافاکسین و یا دولوکستین (بروز بشورات جلدی یا هر علامت غیر عادی)، عدم همکاری یا عدم رضایت بیمار برای ادامه‌ی درمان و باردار شدن بیمار حین مطالعه بودند.

بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد بیمارستان الزهرای (س) اصفهان که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، به صورت متوالی انتخاب شدند. بعد از تأیید تشخیص بیماری، مشروط به رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه، در ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس و اطلاعات مربوط به بیماری از جمله مدت دیابت و وجود زخم دیابتی و ویژگی‌های پلی‌نوروپاتی نظیر شدت، مدت و دفعات درد و پاراستزی از بیماران سؤال و در پرسش‌نامه‌ی از قبل تهیه شده (شامل اطلاعات دموگرافیک، بیماری و شدت درد و مدت زمان درد)، ثبت شد. با توجه به این که این داروها تداخلی برای تجویز در بیماران مبتلا به دیابت ندارند، بیماران به روش تخصیص تصادفی در سه گروه ۳۵ نفره توزیع شدند. گروه اول روزانه یک عدد قرص ۳۷/۵ میلی‌گرمی ونلافاکسین، گروه دوم کپسول دولوکستین ۶۰ میلی‌گرمی و گروه سوم قرص پره‌گابالین ۳۰۰ میلی‌گرمی در روز دریافت نمودند و در پایان هفته‌ی ششم، شدت درد و مدت بروز درد (ساعت در روز) در سه گروه بررسی و مقایسه شد.

روش تصادفی‌سازی بدین صورت بود که بیمار اول به قید قرعه در یکی از دو گروه قرار گرفت و بیماران بعدی به ترتیب ورود به بیمارستان و به صورت یک در میان در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد مورد نیاز رسید. قابل ذکر است شدت درد در بیماران طبق معیار Visual analog scale (VAS) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. نتایج پاسخ بیماران به درمان، ۶ هفته پس از شروع درمان، با قبل از درمان مقایسه شد (شکل ۱).

کلیه‌ی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک و علائم پیراپزشکی در چک لیست ساخته شده توسط مجری ثبت گردید و وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه شد. در بخش توصیفی، میانگین و انحراف معیار درد قبل و پس از مداخله به عنوان متغیر

طوری که تخمین زده می‌شود بیشتر از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به دیابت بیشتر از ۶۰ سال درد را تجربه می‌کنند (۱۵-۱۱).

دولوکستین، یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین است و اولین دارویی است که توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی تأیید شد. راهنمای موجود برای درمان این بیماران به طور کلی چند درمان خط اول شامل گاباپنتین، مسکن‌های اپیوئیدی و ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای را پیشنهاد می‌کند (۱۶).

در مطالعه‌ای با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده از یک کارآزمایی بالینی دو سو کور در طی ۱۲ هفته، روی بیماران پلی‌نوروپاتی دیابتی امنیت و کارایی دولوکستین در درمان این بیماران بررسی شد (۱۷)، اما مطالعه‌ای در خصوص بررسی تأثیر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در درمان پلی‌نوروپاتی دیابتی انجام نشده بود.

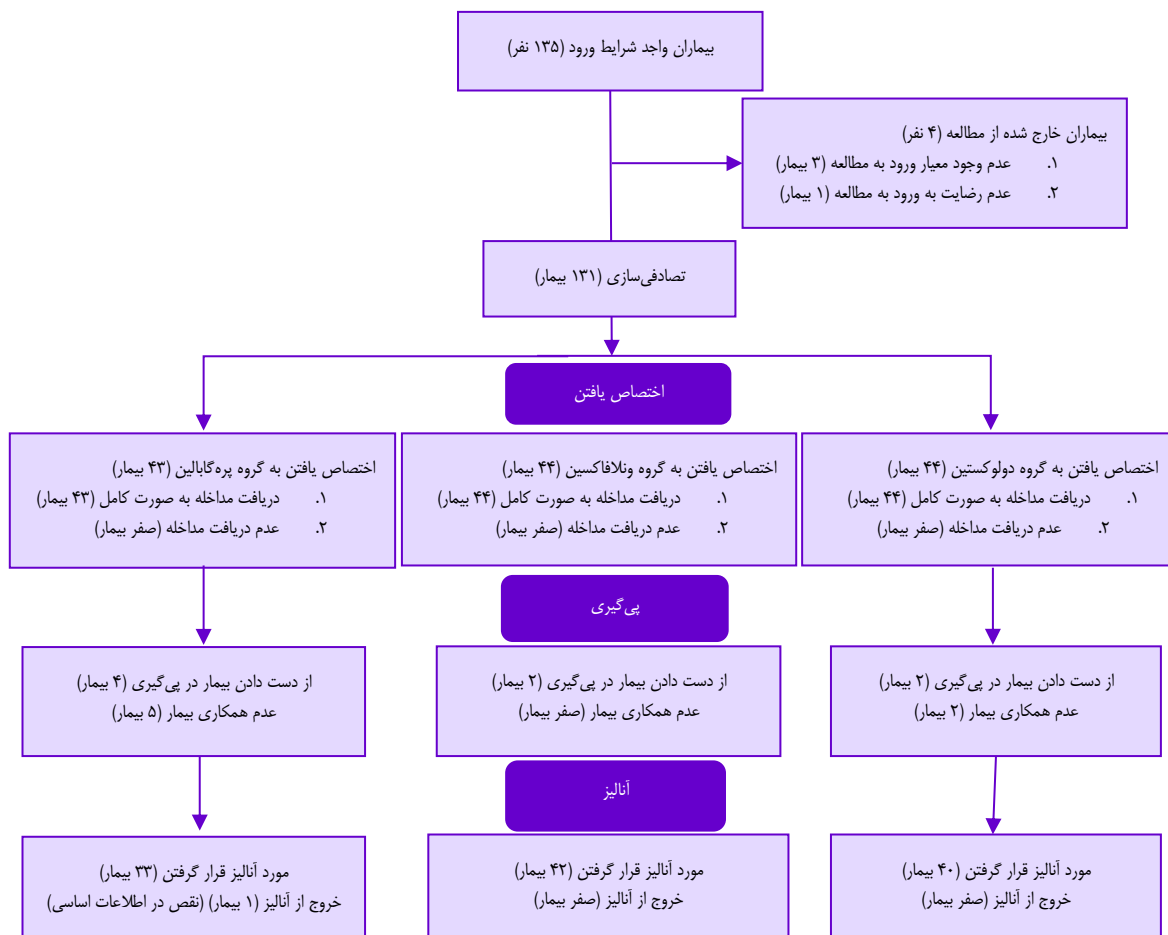
از طرف دیگر، داروی ضد افسردگی ونلافاکسین یک مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین و مهارکننده‌ی ضعیف بازجذب نورآدرنالین است. این دارو به طور معمول برای درمان این علائم استفاده می‌شود. این دارو، به عنوان کپسول‌های آهسته رهش (۷۵، ۱۵۰ میلی‌گرم) برای یک بار مصرف روزانه در دسترس است (۱۸).

پره‌گابالین، در سال ۲۰۰۴ توسط سازمان غذا و دارو برای درمان بیماران پلی‌نوروپاتی دیابتی تأیید شد. اعتقاد بر این است که پره‌گابالین اثرات ضد درد خود را از طریق اتصال به کانال‌های کلسیم نوریون پره‌سیناپسی و مهار آزاد شدن نوروترانسمیترهای تحریکی (که اساس مکانیسم درد نوروپاتیک است) و کاهش نفوذ کلسیم اعمال می‌کند (۱۹).

از این رو، با توجه به شیوع بالای پلی‌نوروپاتی دیابتی و افزایش روزافزون این عارضه و کاهش کیفیت زندگی بیماران دارای این عارضه و وجود درمان‌های مختلف جهت کاهش این عارضه و از طرفی با توجه به عدم وجود مطالعه‌ای مشابه در خصوص بررسی هم‌زمان سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش پلی‌نوروپاتی دیابتی، این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در کاهش علائم و کاهش میانگین درد ۲۴ ساعته‌ی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام شد. در این



شکل ۱. فلوجارت مطالعه (CONSORT format)

معنی داری از لحاظ سن ( $P = 0/350$ )، جنس ( $P = 0/712$ ) و مدت زمان ابتلا به دیابت ( $P = 0/357$ ) مشاهده نشد.

در بررسی متغیرهای مورد مطالعه، مشخص شد که قبل از درمان تفاوت معنی‌داری در شدت درد و مدت زمان درد در بیماران مورد مطالعه وجود نداشت ( $P < 0/050$ )، اما شدت درد پس از ۶ هفته درمان در گروه دولوکستین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود ( $3/81 \pm 1/82$ ) و در گروه پره‌گابالین نیز به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیگر بود ( $4/80 \pm 1/85$ ) ( $P = 0/030$ ).

در مجموع، با بررسی اختلاف میانگین مشخص شد که تغییرات شدت درد در بیماران هر سه گروه کاهش داشته است، اما این اختلاف آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/174$ ). همچنین، در خصوص مدت زمان درد مشخص شد که بعد از درمان نیز مدت زمان درد میان گروه‌های مختلف، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت و همچنین، با بررسی تغییرات مدت درد مشخص شد که مدت درد پس از مداخله در هر سه گروه کاهش داشت، اما اختلاف معنی‌داری میان سه گروه مورد مطالعه دیده نشد ( $P < 0/050$ ) (جدول ۱).

اصلی در گروه‌های مختلف ارایه گردید و کلیه‌ی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و غیر پارامتری استفاده شد. برای آنالیز یافته‌های کیفی، از آزمون  $\chi^2$  و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. کلیه‌ی آزمون‌ها در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

#### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، در نهایت ۱۱۵ نفر وارد مطالعه شدند و در پی‌گیری به عمل آمده، داده‌های آن‌ها جمع‌آوری شد. از ۱۱۵ فرد مورد مطالعه، ۴۰ نفر در گروه دولوکستین، ۴۲ نفر در گروه ونلافاکستین و ۳۳ نفر در گروه پره‌گابالین قرار گرفتند. میانگین سن کلی افراد مورد مطالعه، برابر با  $50/51 \pm 10/06$  سال (۱۶-۷۴ سال) بود. همچنین، از مجموع ۱۱۵ فردی که وارد مطالعه شدند، ۶۳ نفر (۵۴/۸ درصد) زن بودند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که اختلاف



جدول ۱. بررسی مقایسه‌ای اثر سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین بر روی علایم حسی بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی

متغیر	دولوکستین (۴۰ نفر)	ونلافاکسین (۴۲ نفر)	پره‌گابالین (۳۳ نفر)	مقدار P
سن (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۴۹/۶۰ $\pm$ ۱۱/۲۱	۴۹/۶۰ $\pm$ ۷/۹۰	۵۲/۶۰ $\pm$ ۱۱/۰۰	۰/۳۵۰
جنس (زن) [تعداد (درصد)]	۲۴ (۶۰/۰)	۲۰ (۴۷/۶)	۱۶ (۴۸/۵)	۰/۷۱۲
مدت ابتلا به دیابت (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۴/۹۲ $\pm$ ۳/۶۵	۱۳/۸۲ $\pm$ ۲/۷۱	۱۴/۰۹ $\pm$ ۴/۲۶	۰/۳۵۷
وجود زخم پای دیابتی [تعداد (درصد)]	۲۴ (۶۰/۰)	۲۳ (۵۴/۸)	۲۰ (۶۰/۶)	۰/۸۴۵
شدت درد قبل از مداخله (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶/۶۵ $\pm$ ۱/۲۳	۶/۶۴ $\pm$ ۱/۰۰	۶/۸۷ $\pm$ ۱/۶۳	۰/۶۸۳
شدت درد بعد از مداخله (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۳/۸۱ $\pm$ ۱/۸۲	۴/۷۳ $\pm$ ۱/۶۱	۴/۸۰ $\pm$ ۱/۸۵	۰/۰۳۰
اختلاف شدت درد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	-۲/۸۶ $\pm$ ۲/۲۹	-۱/۹۲ $\pm$ ۲/۳۵	-۲/۰۰ $\pm$ ۲/۵۰	۰/۱۷۴
ساعات درد قبل از مداخله (ساعت) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۲/۴۷ $\pm$ ۴/۸۷	۱۱/۰۲ $\pm$ ۳/۳۳	۱۲/۰۰ $\pm$ ۵/۵۷	۰/۳۵۱
ساعات درد بعد از مداخله (ساعت) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶/۷۲ $\pm$ ۴/۶۲	۷/۳۱ $\pm$ ۴/۴۳	۸/۱۲ $\pm$ ۴/۸۰	۰/۴۰۸
اختلاف ساعات درد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	-۵/۷۰ $\pm$ ۴/۹۴	-۳/۶۰ $\pm$ ۴/۸۲	-۳/۴۵ $\pm$ ۶/۷۸	۰/۱۵۵

نمونه‌ی مورد مطالعه، تفاوت در نوع انتخاب بیماران و تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک بیماران باشد.

Johnston و همکاران نیز مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر دولوکستین و پره‌گابالین در کاهش نوروپاتی محیطی بیماران مبتلا به دیابت انجام دادند. در این مطالعه، مشخص شد که دولوکستین و پره‌گابالین دارای اثرات یکسانی در کاهش درد در بیماران مبتلا به نوروپاتی محیطی می‌باشد، اما تداخلات دارویی و تداخل با شرایط بیماری‌های همراه دیگر، در بیماران مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی دولوکستین بیشتر است و این امر، سبب افزایش هزینه‌ی درمان با استفاده از این دارو می‌شود (۲۲). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما از آن جایی که در مطالعه‌ی حاضر هزینه‌ی درمانی مورد بررسی قرار نگرفت، این موضوع از محدودیت‌های مطالعه می‌باشد و پیشنهاد می‌شود عامل هزینه، در مطالعه‌ی دیگری بررسی شود.

در مطالعه‌ی رازیان و همکاران با هدف بررسی تأثیر پره‌گابالین، ونلافاکسین و کاربامازپین در درمان نوروپاتی محیطی در بیماران مبتلا به دیابت، مشاهده شد که نمره‌ی VAS برای گروه‌های کاربامازپین، پره‌گابالین و ونلافاکسین در ابتدا (۷۴/۵، ۸۲/۳ و ۷۴/۵) و نقطه‌ی پایانی (۳۹/۶، ۳۳/۴ و ۴۶/۶) کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. اگر چه پره‌گابالین بیشتر از کاربامازپین و ونلافاکسین مؤثر بود، بهبود در نمرات خواب، خلق و خو و تداخل کار در تمام گروه‌های درمان شناسایی شد (۱۸).

در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌داری در کاهش نمره بر اساس دریافت داروی ونلافاکسین و پره‌گابالین دیده نشد. این اختلاف، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم نمونه‌ی مورد مطالعه، تفاوت در شاخص‌های دموگرافیک بیماران، تفاوت در معیارهای ورود و خروج و تفاوت در نوع دارو و دوز داروی مصرفی باشد.

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که هر سه داروی مورد استفاده در کاهش درد و مدت زمان درد ناشی از نوروپاتی محیطی اثرات یکسانی داشتند. هر چند در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که شدت درد بعد از مداخله در بیماران دریافت‌کننده‌ی دولوکستین کمتر بود، اما تغییرات معنی‌داری در شدت درد در بیماران مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت و هر سه دارو، سبب کاهش درد در بیماران و مدت زمان درد شده بودند.

Roy و همکاران، با هدف بررسی تأثیر پره‌گابالین و دولوکستین در کاهش نورپاتی دیابتی در بیماران مطالعه‌ای انجام و نشان دادند که دو دارو، اثرات یکسانی در کاهش درد بیماران دارند، اما با بررسی هزینه‌های درمانی مشخص شد که درمان به وسیله‌ی دولوکستین سبب افزایش هزینه‌های درمانی بیماران در طولانی مدت می‌شود. بنابراین، بهترین روش درمان را پره‌گابالین در نظر گرفتند (۲۰). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما عدم بررسی و مقایسه‌ی هزینه‌ی درمانی در مطالعه‌ی حاضر، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد و در مطالعه‌ی دیگری، بررسی این عامل پیشنهاد می‌شود.

Happich و همکاران، مطالعه‌ای با هدف بررسی دولوکستین، پره‌گابالین و گاباپنتین در کاهش نوروپاتی محیطی بیماران مبتلا به دیابت انجام دادند. در این مطالعه، مشخص شد که پره‌گابالین و گاباپنتین دارای اثرات کمتری در کاهش درد نسبت به دولوکستین می‌باشند (۲۱). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته، مخالف نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر می‌باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که دولوکستین مانند پره‌گابالین، سبب کاهش درد در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی می‌شود و این دو دارو، دارای اثرات یکسانی می‌باشند. علت این اختلاف، ممکن است ناشی از تفاوت در حجم

نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، حاکی از آن است که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین نتیجه‌ی درمان با سه داروی دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین در بیماران مبتلا به پلی‌نوروپاتی دیابتی وجود ندارد. در واقع، می‌توان هر یک از این داروها را برای هر کدام از بیماران بر اساس شرایط بیمار انتخاب نمود. بنابراین، جهت انتخاب نوع دارو در درمان پلی‌نوروپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت، باید عوامل دیگر نظیر مقرون به صرفه بودن تجویز دارو در طولانی مدت مورد بررسی قرار گیرد تا بدین منظور، انتخاب بهتری برای بیمار صورت گیرد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، ریزش ۲۰ بیمار در طول مطالعه بود. در این مطالعه، حجم نمونه‌ی بالاتری انتخاب شد تا در صورت ریزش، خللی در نتایج مطالعه به وجود نیاید. از دیگر محدودیت‌های مطالعه، عدم امکان استفاده از دزهای متفاوت داروها در بیماران بود که این امر، ناشی از کمبود حجم نمونه در فاصله‌ی زمانی مطالعه بود. از این رو، با توجه به مؤثر بودن هر سه داروی مورد استفاده در این مطالعه، مطالعه‌ی دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر و با دزهای متفاوت مورد نیاز است که از این طریق بتوان تأثیر این دارو را بهتر شناخت و به دز بی‌خطر با بالاترین کارایی رسید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی و فن‌آوری این دانشگاه انجام شده است.

اثربخشی و ایمنی پره‌گابالین در بهبود نمرات درد در نوروپاتی محیطی دیابتی، بهبود اندکی نسبت به دارونما داشت و همچنین، تأثیر مثبتی بر روی خواب و کیفیت زندگی بیماران داشت (۲۴-۲۳، ۱۹). در مطالعات انجام شده، ثابت شده است که منوتراپی با ونلافاکسین آهسته رهش با دز ۲۲۵-۱۵۰ میلی‌گرم در روز، در کاهش درد (در مقایسه با دارونما) در بیماران مبتلا به نوروپاتی دیابتی اثر متوسطی دارد. تأثیر دز کمتر از این مقدار، کمتر از دزهای بالاتر بود و تنها در چند مورد در مقایسه با دارونما، اثر قابل توجهی داشت (۲۵).

در مطالعات انجام شده، دولوکستین برای درمان مرحله‌ی حاد بیماری و یا در مرحله‌ی مزمن برای درمان طولانی مدت، به اندازه و یا حتی بیشتر از درمان‌های موجود و بدون تغییر در کنترل هایپرگلیسمی مفید بوده است (۱۶). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که دولوکستین باعث کاهش ۸ درصدی در میزان درد بیماران بر اساس نمره‌دهی لیکرت ۱۱ تایی و کاهش ۱۳ درصدی بر اساس VAS در مقایسه با دارونما می‌شود. همچنین، کیفیت زندگی در این بیماران با مصرف دولوکستین، بهبود ۷۵ درصدی را نشان داد (۲۶، ۱۷).

با توجه به مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، هر سه دارو (دولوکستین، ونلافاکسین و پره‌گابالین) اثرات بسیار بیشتری در کاهش درد بیماران نسبت به دارونما داشته‌اند. در واقع، درمان‌های مختلف ممکن است برای مدیریت کوتاه مدت نوروپاتی دردناک دیابتی مفید باشند.

### References

- Rao N, Rathi M, Sharma A, Ramachandran R, Kumar V, Kohli HS, et al. Pretransplant HbA1c and Glucose Metabolism Parameters in Predicting Posttransplant Diabetes Mellitus and Their Course in the First 6 Months After Living-Donor Renal Transplant. *Exp Clin Transplant* 2017. [Epub ahead of print].
- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S255-S261.
- NeamTu MC, Avramescu ET, Marcu IR, Turcu-Stiolica A, Boldeanu MV, NeamTu OM, et al. The correlation between insulin-like growth factor with glycemic control, glomerular filtration rate, blood pressure, hematological changes or body mass index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58(3): 857-61.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294-9.
- Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: A case control study. *BMC Neurol* 2005; 5: 24.
- Hunt D. Using evidence in practice. *Foot care in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31(3): 603-11.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia, PA: Saunders, 1999.
- Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12(5): 553-63.
- Olaleye D, Perkins BA, Bril V. Evaluation of three screening tests and a risk assessment model for diagnosing peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(2): 115-28.
- Jensen PG, Larson JR. Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging* 2001; 18(10): 737-49.
- Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 123-8.
- Gore M, Brandenburg N, Hoffman D, Tai K. Pain

- severity affects perceived health status in patients with diabetic peripheral neuropathy. Proceedings of the ISPOR 9<sup>th</sup> Annual International Meeting; 2004 May 16-19; Arlington, VA, USA.
13. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18(6): 350-4.
  14. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60(1): 108-11.
  15. White AG, Birnbaum HG, Mareva MN, Henckler AE, Grossman P, Mallett DA. Economic burden of illness for employees with painful conditions. *J Occup Environ Med* 2005; 47(9): 884-92.
  16. Haanpaa M. Treatment of painful diabetic polyneuropathy. *Duodecim* 2014; 130(12): 1235-42. [In Finnish].
  17. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2): 109-18.
  18. Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)* 2014; 19(3): 192-8.
  19. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63(11): 2104-10.
  20. Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(1): 31-5.
  21. Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain* 2014; 30(10): 875-85.
  22. Johnston SS, Udall M, Cappelleri JC, Johnson BH, Shrady G, Chu BC, et al. Cost comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70(24): 2207-17.
  23. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110(3): 628-38.
  24. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6(4): 253-60.
  25. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3): 697-706.
  26. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67(8): 1411-20.

## A Comparative Study on the Effect of Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine Hydrochloride, and Pregabalin on the Sensory Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy

Naeimeh Kardanpour<sup>1</sup>, Fariborz Khorvash<sup>2</sup>, Farzin Khorvash<sup>3</sup>, Mohammad Memarzadeh<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Peripheral neuropathic pain is a common disorder in patients with diabetes mellitus, which causes significant disability. Various treatments for this disorder have been proposed. This study aimed to find the best medicine for treating these patients (in short-term pain relief) via a comparison between duloxetine, venlafaxine, and pregabalin.

**Methods:** 115 patients with diabetic polyneuropathy participated in this study. Patients were randomly divided into three groups of duloxetine (60 mg daily), venlafaxine (37.5 mg daily), and pregabalin (300 mg daily). At the end of the sixth weeks, pain severity and duration (hours per day) were evaluated and compared in three groups.

**Findings:** The severity of pain after 6 weeks of treatment in the duloxetine group was significantly lower than the other groups ( $P = 0.030$ ). However, the mean difference in pain intensity in the three groups was reduced, but there was no statistically significant difference ( $P = 0.174$ ). Regarding the duration of pain, it was found that after the treatment, the duration of pain was not significantly different between the groups ( $P < 0.050$ ).

**Conclusion:** There was no difference in the results of treatment with duloxetine, venlafaxine, and pregabalin in reducing pain in patients with diabetic polyneuropathy. Therefore, one of the drugs can be prescribed according to the conditions of the patient.

**Keywords:** Duloxetine hydrochloride, Venlafaxine hydrochloride, Pregabalin, Diabetes mellitus, Neuropathic pain, Peripheral nerves

**Citation:** Kardanpour N, Khorvash F, Khorvash F, Memarzadeh M. A Comparative Study on the Effect of Duloxetine Hydrochloride, Venlafaxine Hydrochloride, and Pregabalin on the Sensory Symptoms in Patients with Diabetic Polyneuropathy. J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1885-91.

1- Resident, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Resident, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Naeimeh Kardanpour, Email: nkardanpour@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۴

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم / شماره ۴۶۲ / هفته‌ی دوم اسفند ماه ۱۳۹۶

## مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی بین فازهای مختلف در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک و افراد عادی

صبرا موسوی زادگان<sup>۱</sup>، محسن معروفی<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** اختلال دو قطبی، یک بیماری پیچیده و مزمن با اپیزودهای مانیا و افسردگی است. با توجه به احتمال وجود نقص در عملکردهای عصب روان‌شناختی در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین میانگین نمره‌ی عملکردهای اجرایی (انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه‌ی کاری) در فازهای مانیا، یوتایمیا و افسردگی در اختلال دو قطبی نوع یک و مقایسه‌ی آن با افراد عادی بود.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی علی-مقایسه‌ای در سال ۱۳۹۵، ۴۱ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک مراجعه کننده به اورژانس، بخش‌ها و درمانگاه‌های روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با تشخیص روان‌پزشک بر اساس DSM-5 Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5، مقیاس مانیا‌ی Young و افسردگی Hamilton و ۱۸ فرد سالم بر اساس پرسش‌نامه‌های (SCI-90-R V.4.1) Symptom checklist-90-Revised V.4.1 و (SF-36) Short form Health Survey-36 (با نمونه‌گیری در دسترس به پژوهش وارد شدند. این افراد با آزمون‌های کامپیوتری Wisconsin (WCST-V3 یا Wisconsin card sorting test-version 3) و حافظه‌ی کاری (WMW V-4 یا Working Memory WIS Software V-4) Wechsler مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** در شاخص‌های عملکردهای اجرایی، بیماران در فازهای بیماری تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما در مقایسه با گروه شاهد، در شاخص‌های انعطاف‌پذیری شناختی در آزمون Wisconsin، تعداد طبقات صحیح کمتر ( $P = 0/004$ )، تعداد خطای درجاماندگی بیشتر ( $P < 0/001$ )، تعداد کوشش‌های بیشتر ( $P = 0/001$ )، پاسخ‌های نادرست بیشتر ( $P = 0/003$ ) و مدت زمان اجرای آزمون طولانی‌تر ( $P = 0/002$ ) داشتند. عملکرد گروه مانیا در مقایسه با گروه شاهد در تمامی شاخص‌های حافظه‌ی کاری، به طور معنی‌داری ضعیف‌تر بود ( $P < 0/050$ )، بیماران یوتایمیک نسبت به گروه شاهد در شاخص‌های تکرار ارقام رو به جلوی دیداری ( $P < 0/001$ ) و جمع حافظه‌ی دیداری ( $P < 0/0001$ ) عملکرد ضعیف‌تری داشتند.

**نتیجه‌گیری:** اختلال دو قطبی با نقایص شناختی همراه است و نقص عملکردهای اجرایی در فاز مانیا بیشتر مشهود است. این نقایص، حتی در طول دوره‌های یوتایمیا ادامه می‌یابد. با توجه به یافته‌های متناقض، انجام مطالعات بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** اختلال دو قطبی، مانیا، افسردگی، عملکردهای اجرایی

**ارجاع:** موسوی زادگان صبرا، معروفی محسن. مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی بین فازهای مختلف در بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک و

افراد عادی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۹۰۱-۱۸۹۲

هفتمین علت و در زنان به عنوان هشتمین علت سال‌های از دست رفته‌ی زندگی به دلیل ناتوانی معرفی شده است (۴). همچنین، اثبات شده است که کمتر از ۵۰ درصد افراد مبتلا به اختلال دو قطبی به دلیل رفتارهای بهداشتی نامناسب، به یک یا چند اختلال همراه بالینی مبتلا هستند. بسیاری از افراد دو قطبی، از اختلالات روان‌پزشکی همراه نظیر اختلالات اضطرابی و سوء مصرف مواد رنج می‌برند (۵). عملکردهای اجرایی به مجموعه‌ای از فرایندهای روان‌شناسی

## مقدمه

اختلال دو قطبی، یک بیماری پیچیده و مزمن روانی ژنتیکی است که با اپیزودهای عود کننده‌ی مانیا و افسردگی شناخته می‌شود. بیماران بین فازها به فاز یوتایمیا می‌رسند (۱). این بیماری، حدود ۴/۴ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار داده است (۲). تحقیقات انجام شده در ایران، شیوع اختلال دو قطبی نوع یک را ۱ درصد گزارش کرده‌اند (۳). این بیماری، توسط سازمان بهداشت جهانی در مردان به عنوان

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد روان‌شناسی عمومی، عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد اصفهان (خوراسگان)، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

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

Email: m.maroufi2017@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤوّل: محسن معروفی

عملکردهای اجرایی و شناخت اجتماعی دارند (۱۱-۱۰). در دهه‌ی اخیر، مطالعات متناقضی در زمینه‌ی عملکردهای عصب-روان‌شناختی در اختلال دوقطبی انجام گرفته است (۱۰). بعضی از مطالعات معتقدند که نقص عملکردهای عصب-روان‌شناختی، ویژگی اصلی اختلال دوقطبی است. مطالعات دیگر این نقایص را به تغییرات خلقی مربوط می‌دانند (۱۲). مطالعات نشان می‌دهد که حدود ۴۰ درصد از بیماران دوقطبی، حداقل یک نقص عملکرد عصب-روان‌شناختی، یک سوم این بیماران حداقل ۲ نقص و ۲۲ درصد آنان سه نقص و بیشتر داشته‌اند (۱۳).

در یک مطالعه‌ی متاآنالیز، بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک نسبت به گروه شاهد در همه‌ی ابعاد کارکردهای اجرایی، عملکرد بدتری داشته‌اند (۱۴). نتایج یک مطالعه‌ی طولی تفاوت معنی‌داری بین عملکرد شناختی بیماران در فاز یوتایمیا با گروه شاهد نشان نداده است (۱۵). سایر مطالعات انجام شده، تفاوت‌هایی را در عملکردهای عصب-روان‌شناختی در بیماران دوقطبی با سایر بیماران و گروه شاهد نشان داده‌اند. مطالعات محدودی این عملکردها را در فازهای مختلف در بیماران و در مقایسه با افراد سالم بررسی کرده‌اند. در یکی از این مطالعات، نشان داده شده است که اختلال عملکرد اجرایی، بین بیماران در فاز افسردگی نسبت به فاز یوتایمیا و افراد سالم بیشتر بوده است (۱۶).

در مطالعه‌ی دیگری بین فازهای مختلف بیماری و افراد سالم از نظر عملکردهای عصب-روان‌شناختی تفاوت معنی‌داری گزارش شده است (۱۷).

نتایج یک مطالعه نشان داده است که نقص انعطاف‌پذیری شناختی ویژگی اختلال دوقطبی، صرف‌نظر از ویژگی‌های بالینی است که با طول بیماری وخیم‌تر می‌شود و با عملکرد کاری و اجتماعی ضعیف رابطه دارد (۱۸).

در مطالعه‌ی دیگری در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، نقص در حافظه‌ی کاری به خصوص در حافظه‌ی کاری دیداری دیده شد. بیماران روان‌پریش نسبت به دیگران عملکرد ضعیف‌تری داشتند که احتمال می‌رود این نقص از مراحل ابتدایی بیماری وجود داشته است (۱۶).

با توجه به تأثیرگذاری عوامل دیگر نظیر متغیرهای دموگرافیک و سوابق پزشکی بیماران و سایر بیماری‌های همراه بر این عملکردها، انجام مطالعات در جمعیت‌های مختلف بیماران ضروری است. با توجه به نتایج متفاوت مطالعات و محدود بودن مطالعات انجام شده در ایران، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی (انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه‌ی کاری) بین فازهای مختلف در بیماران دوقطبی نوع یک (مانیا، یوتایمیا و افسردگی) و افراد عادی طراحی و اجرا شد.

سطح بالا اشاره دارند که شامل ایده‌پردازی، فکر کردن پیش از اقدام به کاری، انجام چالش‌های جدید و غیر منتظره، مقاومت در برابر وسوسه، تمرکز، استدلال، حل مسأله و برنامه‌ریزی، اراده، عمل هدفمند، خود تنظیمی و عملکرد مؤثر است. این فرایندها، با کرتکس پره‌فرونتال رابطه دارند. کنترل اجرایی با سیستم پره‌فرونتال لترال (Lateral prefrontal cortex) که شامل کرتکس پره‌فرونتال دورسولترال (Dorsolateral prefrontal cortex یا DLPFC) و ونترولترال (Ventromedial prefrontal cortex یا VLPFC) است، مرتبط می‌باشد. عملکردهای اجرایی شامل سه قسمت اصلی «بازداری»، «انعطاف‌پذیری شناختی» و «حافظه‌ی کاری» می‌باشند (۶-۵).

انعطاف‌پذیری شناختی، ویژگی مهمی است که به انسان کمک می‌کند فعالیت‌های پیچیده مانند چند وظیفگی و یافتن راه‌حل‌های جدید و کاربردی را انجام دهد. ظهور انعطاف‌پذیری شناختی به دو نوع تعامل شامل تعامل مکانیسم‌های شناختی چندگانه و تعامل مکانیسم‌های حسی-حرکتی، شناخت و توسعه‌ی مهارت‌ها بستگی دارد. به دلیل کاربرد بالقوه‌ی انعطاف‌پذیری در خلاقیت و حل مسأله، این مبحث از اهمیت زیادی برخوردار است (۷).

حافظه‌ی کاری، یک سیستم شناختی با ظرفیت محدود است که مسؤول نگه داشتن موقتی اطلاعات موجود برای پردازش است (۸). عبارت «حافظه‌ی کاری»، از مفهوم پیشین حافظه‌ی کوتاه مدت ارایه شده است که هنوز هم به جای یکدیگر به کار می‌روند. حافظه‌ی کاری را به چهار قسمت شامل حلقه‌ی واج‌شناسی، لوح دیداری-فضایی، مرکز اجرایی و انباره‌ی رویدادی تقسیم می‌کنند. حلقه‌ی واج‌شناسی یا حلقه‌ی گفتاری، شامل انباره‌ی است که رد حافظه را برای چند ثانیه نگه می‌دارد. این قسمت، برای نگهداری مواردی در حافظه است که از گفتار استفاده می‌کند یا محرک‌های بصری را کدگذاری می‌نماید. لوح دیداری-فضایی، امکان ذخیره‌ی موقت و اصلاح اطلاعات دیداری و فضایی را ممکن می‌سازد. مرکز اجرایی، مرکز کنترل عملکردها می‌باشد. انباره‌ی رویدادی، قادر است اطلاعات را از سیستم‌های اطراف و حافظه‌ی بلندمدت یکپارچه کند و برای تقطیع اطلاعات در حافظه‌ی کوتاه مدت مهم است. این فرایند، اطلاعات را به نحوی مؤثرتر یکپارچه می‌کند و ذخیره‌سازی و بازیابی را افزایش می‌دهد (۹).

درک جامع فازهای افسرده، منیک و یوتایمیک اختلال دوقطبی و تغییرات عصب-روان‌شناختی مربوط، برای کنترل و درمان موفق این اختلال اهمیت بسیار دارد. کارکردهای عصب-روان‌شناختی در طول فازهای حاد بیماری دوقطبی تخریب می‌شوند. گفته می‌شود که بیماران دوقطبی عملکردهای عصب-روان‌شناختی ضعیفی در حوزه‌های توجه، حافظه، یادگیری، سرعت روانی-حرکتی،

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، به عنوان یک مطالعه‌ی علی-مقایسه‌ای، با هدف مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی بین فازهای مختلف در بیماران دو قطبی نوع یک و افراد عادی در فاصله‌ی زمانی خرداد تا مهر سال ۱۳۹۵ طراحی و اجرا گردید.

قبل از شروع مطالعه، شیوه‌نامه‌ی مربوط در شورای طرح‌های تحقیقاتی و کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از نظر علمی و اخلاقی تأیید شد.

زنان و مردان ۲۰-۴۰ ساله‌ی دارای سواد خواندن و نوشتن، بدون اعتیاد به مواد مخدر و الکل و با اعلام رضایت کتبی به مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود برای افراد دو قطبی، عدم ابتلا به انواع دیگر اختلال دو قطبی، نداشتن اختلالات همراه و عقب ماندگی ذهنی بود. افراد گروه شاهد در صورت تأیید سلامت (عدم ابتلا به بیماری‌های اعصاب و روان و بیماری‌های جسمانی و اخذ حد نصاب نمره در مقیاس‌های SCL-90-R Symptom checklist-90-Revised و SF-36 Short form-36) وارد مطالعه و جهت انجام آزمون‌ها ارجاع داده می‌شدند.

ابتلا به اختلال دو قطبی نوع یک و قرارگیری بیماران در فازهای افسردگی، مانیا و بهبودی (یوتایمیا) بر اساس تشخیص بالینی روان‌پزشک، معیار DSM-5 و اخذ حد نصاب نمره در مقیاس‌های مانیای Young (Young mania rating scale یا YMRS) و افسردگی Hamilton (Hamilton depression rating scale یا HDRS) انجام گرفت. تا حد امکان، سعی شد افراد گروه‌های مورد مطالعه از نظر توزیع سنی و جنسی همسان‌سازی شوند. ارزیابی و تکمیل پرسش‌نامه‌ها توسط روان‌شناس و به صورت مصاحبه انجام شد.

نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام شد. بیماران در فازهای مانیا (۱۵ نفر) و افسردگی (۱۰ نفر) از اورژانس و بخش‌ها و در فاز یوتایمیا (۱۶ نفر) از درمانگاه‌های روان‌پزشکی بیمارستان‌های خورشید، آیت‌اله مدرس، فارابی، الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی شهر اصفهان و گروه شاهد (۱۸ نفر) از افرادی بدون نسبت خویشاوندی با بیماران، دارای شرایط ورود به مطالعه، انتخاب و وارد مطالعه شدند.

متغیرهای مورد بررسی شامل مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد (سن، جنسیت، وضعیت تأهل، شغل، سنوات تحصیل و سن شروع بیماری در اختلال دو قطبی) و نمره‌ی افراد در شاخص‌های عملکردهای اجرایی (انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه‌ی کاری) بود.

نمره‌ی شرکت‌کنندگان در شاخص‌های انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه‌ی کاری، از آزمون‌های کامپیوتری Wisconsin

(Wisconsin card sorting test-version 3 یا WCST V3) و حافظه‌ی کاری Wechsler (Working Memory WIS Software V-4) WMW V-4) به دست آمد. روایی و پایایی این ابزارها در مطالعات متعدد داخلی و خارجی، مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (۲۰-۱۹).

در ادامه، ابزارهای استفاده شده در روند اجرای مطالعه توضیح داده می‌شود:

- برای تعیین فاز از تشخیص روان‌پزشک بر اساس راهنمای تشخیصی آماری اختلالات روانی (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-5 یا DSM-5) انجمن روان‌پزشکی آمریکا استفاده شد (۲۱).

- مقیاس مانیای Young: برای سنجش فاز مانیا از مقیاس مانیای Young استفاده شد. این پرسش‌نامه، ۱۱ مورد شامل قسمت‌های خلق بالا، فعالیت حرکتی-انرژی افزایش یافته، علایق جنسی، خواب، تحریک پذیری، گفتار (سرعت و مقدار)، اختلال در زبان-فکر، محتوای فکر، رفتار پرخاشگرانه-تخریب‌گرانه، ظاهر و قیافه و بصیرت را مورد بررسی قرار می‌دهد. دامنه‌ی نمرات پرسش‌نامه بین ۰-۶۰ می‌باشد و هر قدر مقدار عدد به دست آمده بیشتر باشد، شدت مانیا بیشتر است. پایایی پرسش‌نامه، بین ۰/۹۲-۰/۶۶ متغیر است (۲۲). این مقیاس، در ایران هنجاریابی و پایایی ۰/۷۲، روایی ۰/۹۲ و نقطه‌ی برش ۱۷/۱۴ برای آن گزارش شده است (۲۳). در این پژوهش، نمره‌ی نهایی برای تمام ۱۵ نفر شرکت‌کننده، بالای ۱۷ به دست آمد که نشان دهنده‌ی قرار داشتن این افراد در فاز مانیک است. پایایی به دست آمده در پژوهش حاضر، با استفاده از Cronbach's alpha برابر با ۰/۷۱۶ بود.

- مقیاس افسردگی Hamilton: برای سنجش فاز افسردگی، از مقیاس افسردگی Hamilton استفاده شد. این مقیاس، شامل ۱۷ متغیر است که عبارت از خلق افسرده، احساس گناه، خودکشی، بی‌خوابی اوایل شب، بی‌خوابی اواسط شب، بی‌خوابی اواخر شب، کار و علایق، کندی روانی- حرکتی، تحریک پذیری (بی‌قراری)، اضطراب روانی، اضطراب جسمی، علایم بدنی (معهده‌ای- روده‌ای)، علایم بدنی کلی، علایم مربوط به دستگاه تناسلی، خود بیمار انگاری، از دست دادن بینش و از دست دادن وزن می‌باشند. نمره‌ی کلی مقیاس، بین ۰-۵۳ متغیر است. پایایی پرسش‌نامه بین ۰/۹۲-۰/۴۸ است (۲۴). ضریب پایایی این مقیاس در ایران ۰/۸۵ و ۰/۸۹ گزارش شده است (۲۵). در این پژوهش، از میان ۱۰ نفر، ۱ نفر نمره‌ی ۲۲ و باقی افراد نمره‌ی بالای ۲۳ دریافت کردند که قرار داشتن در فاز افسردگی را تأیید می‌کرد. پایایی به دست آمده با استفاده از Cronbach's alpha در پژوهش حاضر ۰/۷۱۱ است.

- آزمون کامپیوتری SCL-90-R V.4.1: فرم اولیه‌ی آزمون

بررسی شاخص‌های روان‌سنجی نسخه‌ی ساخته شده، روایی و پایایی مطلوب آن را در آزمودنی‌های ایرانی نشان می‌دهد. در این نرم‌افزار، چهار کارت اصلی آزمون شامل یک مثلث قرمز، دو ستاره‌ی سبز، سه صلیب زرد و چهار دایره‌ی آبی در بالا و ۶۰ کارت دیگر با الگوی رنگ، شکل، تعداد با ۲ بار تکرار، یکی یکی در پایین صفحه‌ی نمایشگر ظاهر می‌شوند. هنگامی که یک کارت نمایش داده می‌شود، آزمودنی تصمیم می‌گیرد که این کارت در زیر کدام کارت اصلی قرار گیرد. بلافاصله بعد از پاسخ آزمودنی، بازخورد صحیح یا غلط روی صفحه‌ی نمایش ظاهر می‌شود. بعد از این که آزمودنی به تعداد کافی پاسخ صحیح متوالی داد، الگوی مورد نظر تغییر می‌یابد که البته آزمودنی از تغییر الگو آگاه نمی‌شود و خود باید آن را کشف کند (۱۹). نتایج آزمون Wisconsin با کار کرتکس پره‌فروتال خلفی - جانبی و قدامی - جانبی در ارتباط است. قسمت خلفی - جانبی مسؤول کشف قوانین حاکم بر توزیع کارت‌ها و قسمت قدامی - جانبی، مسؤول تنظیم راهبردهای کاری است (۳۲).

- نرم‌افزار حافظه‌ی کاری Wechsler، نسخه‌ی ۴: روش‌های مختلفی برای ارزیابی حافظه‌ی کاری وجود دارد. یکی از معمول‌ترین آن‌ها آزمون حافظه‌ی کاری Wechsler از خرده‌مقیاس‌های آزمون هوشی Wechsler است. آزمون شامل دو بخش حافظه‌ی کاری دیداری و شنیداری است و در دو بخش، تکرار رو به جلوی ارقام و تکرار معکوس ارقام به طور جداگانه اجرا می‌شود. آزمودنی، اعدادی را که روی صفحه‌ی نمایشگر دیده یا نام آن را شنیده است، تکرار می‌کند. برای هر زنجیره، دو مجموعه اعداد در دو نوبت به آزمودنی ارائه می‌شود. نمره‌ی کل حافظه‌ی کاری دیداری و شنیداری، از مجموع نمره‌های دو بخش تکرار رو به جلو و معکوس به دست می‌آید (۲۰).

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شد. داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و یا میانه (دامنه‌ی بین چارکی) و داده‌های کیفی به صورت تعداد و یا فراوانی مطلق (فراوانی نسبی) گزارش شدند. با توجه به حجم نمونه در گروه‌ها، برای بررسی طبیعی بودن متغیرهای کمی، از آزمون Shapiro-Wilk و بر اساس نوع توزیع، از آزمون‌های پارامتری و یا غیر پارامتری استفاده گردید. جهت تحلیل‌های اصلی، از آزمون‌های  $\chi^2$ ، One-way ANOVA و Kruskal-Wallis و در موارد معنی‌دار جهت بررسی تفاوت در زیر گروه‌ها، از آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده گردید. در تمام تحلیل‌های انجام شده،  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

توسط Derogatis و همکاران در سال ۱۹۷۳ معرفی و فرم نهایی آن در سال ۱۹۷۶ تهیه گردید (۲۶). این آزمون، ۳ نشانه‌ی کلی و ۹ زیر مجموعه از مقیاس‌ها را مورد مقایسه قرار می‌دهد. ۹ بعد آزمون عبارت از شکایات جسمانی، وسواس فکری عملی، حساسیت در روابط متقابل، افسردگی، اضطراب، پرخاشگری، ترس مرضی، افکار پارانوئیدی و روان‌پریشی می‌باشند (۲۷). در آزمون SCL-90-R هنجار کامل وجود ندارد. به طور معمول، میانگین نمرات ۱ و بالاتر از آن، حالت مرضی و بالاتر از ۳ حالت روان‌گسستگی را نشان می‌دهد. نتایج تمام ضرایب به دست آمده برای ۹ بعد، بسیار رضایت‌بخش بوده است (۲۸). در ایران، پایایی آزمون برای ابعاد مختلف بین ۰/۶۴-۰/۸۹ و با روش Cronbach's alpha بین ۰/۵۷-۰/۸۵ گزارش شده است (۲۹). در پژوهش حاضر، دامنه‌ی شاخص شدت کلی همه‌ی افراد شرکت کننده در آزمون SCL-90-R در فاصله‌ی ۰/۰۹-۰/۱۱ (زیر ۱) قرار داشت. پایایی به دست آمده با استفاده از Cronbach's alpha برای آزمون SCL-90-R در پژوهش حاضر ۰/۷۸۳ بود.

- پرسش‌نامه‌ی SF36: پرسش‌نامه‌ی مختصر وضعیت سلامت کلی در جامعه است. سؤالات و مفاهیم زمینه‌ای پرسش‌نامه در سه سطح شامل سؤالات، ۸ مقیاس عملکرد جسمی، محدودیت جسمی، درد جسمی، سلامت عمومی، نشاط، عملکرد اجتماعی، مشکلات روحی و سلامت روان که هر یک از ترکیب ۱۰-۲ سؤال به دست می‌آیند و دو سنجش خلاصه که از ادغام مقیاس‌ها به دست می‌آیند، طبقه‌بندی می‌شوند. این مقیاس‌ها شامل سلامت جسمی (عملکرد جسمی، محدودیت جسمی، درد جسمی و سلامت عمومی) و سلامت روانی (عملکرد اجتماعی، مشکلات روحی، سلامت روان و نشاط) هستند. نمرات در همه‌ی ابعاد در مقیاس ۱۰۰-۰ بیان می‌شود که نمره‌ی بالاتر، نشان دهنده‌ی سلامت و رفاه بیشتر است. همه‌ی نمرات بالا یا پایین ۵۰، به عنوان هنجار بالا یا پایین جمعیت در نظر گرفته می‌شود و عدد ۱۰ انحراف از معیار است. پایایی پرسش‌نامه ۰/۸ یا بیشتر برآورد شده است (۳۰). در ایران، مقدار ضریب Cronbach's alpha پرسش‌نامه برابر یا بیشتر از ۰/۷ در نظر گرفته شده است (۳۱). در پژوهش حاضر، زیر مقیاس سلامت روان در پرسش‌نامه‌ی SF-36 در همه‌ی افراد بالاتر از ۲۰۰ (۵۰ درصد) بود که نشان دهنده‌ی قرار داشتن افراد در حالت طبیعی است. پایایی به دست آمده با استفاده از Cronbach's alpha برای پرسش‌نامه‌ی SF-36، برابر با ۰/۸۴۱ بود.

- نرم‌افزار آزمون دسته‌بندی کارت‌های Wisconsin نسخه‌ی ۳ (۱۳۹۳): آزمون دسته‌بندی کارت‌های Wisconsin یکی از حساس‌ترین آزمون‌ها، برای سنجش کارکردهای اجرایی است.



جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک در فازهای مختلف با افراد عادی (گروه شاهد)

مقدار P	گروه				مشخصات
	شاهد n = ۱۸	افسردگی n = ۱۰	مانیا n = ۱۵	یوتایمیا n = ۱۶	
۰/۳۴۰	۳۱/۲ ± ۵/۱	۳۲/۴ ± ۵/۴	۲۹/۹ ± ۷/۲	۳۳/۶ ± ۴/۸	سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۸۸۶	۱۰/۸	۷/۳	۹/۶	۹/۷	جنس (مرد/زن)
۰/۶۷۴	-	۲۲/۵ ± ۴/۷	۲۰/۹ ± ۷/۳	۲۰/۷ ± ۳/۱	سن شروع بیماری (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۵۵۶	۱۱ (۶۱/۱)	۵ (۵۰/۰)	۶ (۴۰/۰)	۱۰ (۶۲/۵)	تأهل [تعداد (درصد)]
۰/۰۵۶	۱۳/۸ ± ۳/۶	۱۳/۷ ± ۳/۹	۱۰/۴ ± ۳/۶	۱۱/۷ ± ۴/۳	سال‌های تحصیل (میانگین ± انحراف معیار)

جدول ۳ نشان داده شده است. عملکرد بیماران دو قطبی نوع یک در فازهای بیماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ )، اما در مقایسه با گروه شاهد عملکرد گروه مانیا در تمام شاخص‌ها به طور معنی‌داری ضعیف‌تر بود ( $P < ۰/۰۵۰$ ) و در شاخص‌های تکرار ارقام رو به جلوی دیداری ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و جمع حافظه‌ی دیداری ( $P = ۰/۰۰۰۱$ ) عملکرد گروه بیماران یوتایمیک در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری ضعیف‌تر بود.

### بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر که با هدف مقایسه‌ی عملکردهای اجرایی (انعطاف‌پذیری شناختی و حافظه‌ی کاری دیداری و شنیداری) بین فازهای مانیا، یوتایمیا و افسردگی در بیماران دو قطبی نوع یک و افراد عادی انجام شده، نشان می‌دهد که بیماران دو قطبی نوع یک در فازهای مختلف بیماری در بیشتر شاخص‌های عملکردهای اجرایی تفاوت معنی‌داری نداشتند و عملکرد یکسانی نشان داده‌اند، اما در مقایسه با گروه شاهد، بیماران فاز مانیا بیشترین تفاوت در عملکرد را داشتند و بیماران فاز افسردگی و یوتایمیا در بیشتر شاخص‌ها عملکرد مشابهی با گروه شاهد داشته‌اند.

### یافته‌ها

میانگین سن افراد مورد مطالعه  $۳۱/۷ \pm ۵/۷$  سال بود. سایر مشخصات دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی افراد به تفکیک گروه در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، گروه‌ها از نظر سن شروع بیماری، وضعیت تأهل و سنوات تحصیلی، تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند ( $P > ۰/۰۵۰$ ).

شاخص‌های مربوط به انعطاف‌پذیری شناختی در نرم‌افزار Wisconsin در جدول ۲ آمده است. نتایج آزمون Kruskal-Wallis نشان می‌دهد که بیماران دو قطبی نوع یک، در هر ۳ فاز در آزمون دسته‌بندی کارت‌های Wisconsin در مقایسه با گروه شاهد، تعداد طبقات صحیح کمتری تشکیل داده‌اند ( $P = ۰/۰۰۴$ ). از سایر موارد معنی‌دار در این قسمت، می‌توان به تعداد خطاهای درجاماندگی بیشتر ( $P < ۰/۰۰۰۱$ )، تعداد کوشش‌های بیشتر ( $P = ۰/۰۰۱$ )، پاسخ‌های نادرست بیشتر ( $P = ۰/۰۰۳$ ) و مدت زمان اجرای آزمون طولانی‌تر ( $P = ۰/۰۰۲$ ) در فازهای مختلف اختلال دو قطبی نوع یک نسبت به گروه شاهد اشاره کرد.

شاخص‌های مربوط به مؤلفه‌های مختلف عملکرد حافظه‌ی کاری در آزمون Wechsler در بیماران دو قطبی نوع یک و افراد عادی، در

جدول ۲. مقایسه‌ی شاخص‌های انعطاف‌پذیری شناختی در فازهای مختلف بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک با افراد عادی (گروه شاهد)

مقدار P	گروه				مشخصات
	شاهد n = ۱۸	افسردگی n = ۱۰	مانیا n = ۱۵	یوتایمیا n = ۱۶	
۰/۰۰۴	۶ (۶-۵)*	۳/۵ (۳-۶)	۴ (۳-۴)*	۵ (۳-۶)	تعداد طبقات
< ۰/۰۰۰۱	۱ (۱-۲/۳)*	۵ (۲-۸)	۷ (۳-۱۲)*	۴/۵ (۲-۶/۸)	خطای درجاماندگی
۰/۴۲۵	۳۹ (۳۷/۸-۴۲)	۳۸ (۳۴-۴۶)	۳۷ (۳۵/۳-۳۹)	۳۸ (۳۶-۴۲/۳)	پاسخ‌های درست
۰/۰۰۳	۹/۵ (۶-۱۶/۵)*	۲۲/۵ (۱۲/۰-۲۴/۸)	۲۲ (۱۴-۲۶)*	۱۶/۵ (۱۰-۲۳/۸)	پاسخ‌های نادرست
۰/۰۰۱	۴۹/۵ (۴۴-۶۰)*	۶۰ (۵۰-۶۰)	۶۰ (۶۰-۶۰)*	۶۰ (۴۸/۳-۶۰)	تعداد کل کوشش‌ها
۰/۰۶۱	۸/۵ (۵-۱۴/۳)	۱۴/۵ (۸/۵-۲۰)	۱۴ (۱۱-۱۶)	۱۴/۵ (۸/۵-۱۷)	سایر خطاها
۰/۰۰۲	۱۳۴ (۱۱۲/۵-۲۱۱)*#	۲۰۷/۵ (۱۷۴/۵-۴۱۲)*#	۲۹۰ (۱۹۲-۳۶۵)*	۲۰۵ (۱۵۱/۸-۲۸۸)	مدت زمان اجرای آزمون

داده‌ها به صورت میانه (دامنه‌ی بین چارکی) گزارش شده و جهت تحلیل از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شده است. بر اساس آزمون تعقیبی Bonferroni، موارد معنی‌دار با علامت‌های \* و # مشخص شده است. Power آماری در تحلیل‌های مربوط به موارد غیرمعنی‌دار به ترتیب از بالا به پایین ۰/۱۹۷ و ۰/۴۸۷ می‌باشد.

جدول ۳. مقایسه‌ی شاخص‌های عملکرد حافظه‌ی کاری در آزمون Wechsler در فازهای مختلف بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک با افراد عادی (گروه شاهد)

مقدار P	گروه				متغیر
	شاهد n = ۱۸	افسردگی n = ۱۰	مانیا n = ۱۵	یوتایمیا n = ۱۶	
۰/۰۰۱	۷ (۶-۸)*	۵ (۵-۷/۲۵)	۴ (۳-۵)*	۵ (۴-۶/۷۵)	تکرار ارقام رو به جلو - شنیداری
۰/۰۰۷	۷ (۵/۵-۸)*	۵ (۳/۷۵-۷/۲۵)	۴ (۳-۵)*	۴ (۳/۲۵-۷)	تکرار ارقام رو به عقب - شنیداری
۰/۰۰۱	۱۴ (۱۲-۱۶)*	۱۰ (۸/۲۵-۱۴/۵)	۸ (۶-۱۱)*	۱۰ (۷/۲۵-۱۴/۲۵)	جمع - حافظه‌ی شنیداری
< ۰/۰۰۱	۹/۵ (۶/۷۵-۱۱)*#	۶ (۵-۷/۲۵)	۴ (۱-۶)*	۵/۵ (۵-۹)#	تکرار ارقام رو به جلو - دیداری
۰/۰۰۱	۹/۵ (۶-۱۲)*	۶/۵ (۴-۸/۲۵)	۵ (۴-۵)*	۶/۵ (۵-۱۰)	تکرار ارقام رو به عقب - دیداری
< ۰/۰۰۰۱	۱۸ (۱۲/۷۵-۲۲)*#	۱۳ (۹/۷۵-۱۵/۲۵)	۹ (۵-۱۱)*	۱۲/۵ (۹/۲۵-۱۹)#	جمع - حافظه‌ی دیداری

شاخص‌های مربوط به حافظه‌ی کاری، به دلیل عدم پیروی از توزیع نرمال داده‌ها، به صورت میانه (دامنه‌ی بین چارکی) گزارش شده است. جهت تحلیل، از آزمون‌های  $\chi^2$  Fisher exact و Kruskal-Wallis استفاده گردید. بر اساس آزمون تعقیبی Bonferroni، موارد معنی‌دار با علامت‌های \*، # و \$ مشخص شده است.

مطالعات اندکی انعطاف‌پذیری شناختی را در فازهای اختلال دو قطبی مورد بررسی قرار داده‌اند. مطالعه‌ی حاضر، با بخش‌هایی از مطالعات O'Donnell و همکاران (عدم تفاوت معنی‌دار شاخص‌های Wisconsin در بین گروه‌های دو قطبی) (۱۸)، Ryan و همکاران (عملکرد مشابه بیماران یوتایمیک نسبت به فاز افسردگی) (۳۶) و Volkert و همکاران (نقص در فازهای حاد اختلال دو قطبی) (۳۷)، همسو است.

همچنین، پژوهش‌های محدودی انعطاف‌پذیری شناختی را بین بیماران دو قطبی و گروه شاهد بررسی کرده‌اند. در بیشتر این مطالعات، گروه شاهد عملکرد بهتری داشتند. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با بخش‌هایی از مطالعات Gualtieri و Morgan (۱۳)، O'Donnell و همکاران (۱۸)، Ryan و همکاران (۳۶) و Iverson و همکاران (۳۸) و نیز Levy و همکاران (۳۹) همسو است. مطالعه‌ی ناهمسو با پژوهش حاضر درباره‌ی انعطاف‌پذیری شناختی یافت نشد. در پژوهش حاضر، در خصوص مقایسه‌ی عملکرد حافظه‌ی کاری بین بیماران در فازهای مختلف تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما عملکرد بیماران فاز مانیا در تمامی شاخص‌های حافظه‌ی کاری شنیداری و دیداری نسبت به گروه شاهد ضعیف‌تر بود. بیماران فاز یوتایمیا نیز در شاخص‌های حافظه‌ی دیداری نسبت به گروه شاهد عملکرد ضعیف‌تری داشتند.

در مقایسه‌ی عملکرد حافظه‌ی کاری بیماران دو قطبی نوع یک با گروه شاهد، نتیجه‌ی مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات Dickinson و همکاران (۱۴)، Levy و همکاران (۳۹) و Mayer و Park (۴۰)، فرهمند و همکاران (۴۱)، Langenecker و همکاران (۴۲)، Marshall و همکاران (۴۳)، Simonsen و همکاران (۴۴)، Glahn و همکاران (۴۵)، Allen و همکاران (۴۶)، Ozal و همکاران (۴۷)، که نشان دهنده‌ی عملکرد ضعیف حافظه‌ی کاری بیماران نسبت به گروه شاهد می‌باشد، همسو است.

مطالعات زیادی در خصوص عملکردهای اجرایی انجام شده‌اند، اما نتایج یکسان و پایداری گزارش نکرده‌اند. نتایج مطالعه‌ی مروری کارآزمایی‌های بالینی Dickinson و همکاران نشان می‌دهد که بیشتر این مطالعات، عملکرد اجرایی در بیماران دو قطبی نوع یک را ضعیف‌تر از گروه شاهد گزارش کرده‌اند و تنها کارآزمایی‌های بالینی محدودی تفاوت بین بیماران با گروه شاهد را معنی‌دار ندانسته‌اند (۱۴).

تعدادی از مطالعات پژوهشگران داخلی و خارجی نظیر Bora و همکاران (۱۷)، Leung و همکاران (۳۳)، کریمی علی‌آباد و همکاران (۳۴)، جهانی (۳۵) نیز عملکرد اجرایی بیماران دو قطبی را در مقایسه با گروه شاهد ضعیف‌تر گزارش کرده‌اند. بیشتر این مطالعات، بیماران را به طور کلی با گروه شاهد مقایسه کرده‌اند و مطالعات محدودی بیماران را در فازهای مختلف بیماری با گروه شاهد مقایسه نموده‌اند. نتایج مطالعه‌ی Ha و همکاران نشان داد که بیماران در فاز افسردگی نسبت به فاز یوتایمیا و گروه شاهد اختلال عملکرد اجرایی بیشتری دارند (۱۶). در مطالعه‌ی دیگری، بین بیماران در فازهای مختلف و گروه شاهد از نظر عملکردهای عصب-روان شناختی، تفاوت معنی‌داری گزارش شده است (۱۷).

مطالعات طولی بین بیماران و گروه شاهد از نظر عملکرد اجرایی تفاوت معنی‌داری در طول زمان گزارش نکرده‌اند (۱۵).

در خصوص انعطاف‌پذیری شناختی در پژوهش حاضر، در بیشتر شاخص‌های این عملکرد، بیماران در فاز مانیا به طور معنی‌داری عملکرد ضعیف‌تری نسبت به گروه شاهد داشته‌اند. با این حال، تنها در شاخص مدت زمان اجرای آزمون بین بیماران در فاز افسردگی با گروه شاهد تفاوت عملکرد معنی‌دار بوده و در شاخص‌های دیگر بین بیماران در فازهای مختلف بیماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است. همچنین، بیماران در فاز یوتایمیا و فاز افسردگی، عملکردی مشابه گروه شاهد داشتند.

اختلال دو قطبی در بازبینی محتوا در حافظه‌ی کاری، دچار نقص هستند. نتایج مطالعات متناقض هستند و نمی‌توان آن‌ها را تعمیم داد (۵۳).

تفاوت یافته‌های پژوهش‌های مختلف، می‌تواند به علت تفاوت در حجم نمونه‌ی مطالعات، ماهیت پیچیده‌ی عملکردهای اجرایی، بی‌ثباتی خلقی، طول بیماری، درمان، مصرف دوازده‌ماهه دارو، سابقه‌ی روان‌پریشی، سطح تحصیلات، سن، سن شروع بیماری، جنس، اختلالات همراه روان‌پزشکی، مصرف مواد، تعداد اپیزودها، تعداد دفعات بستری، دفعات خودکشی، تعداد اپیزودهای مانیک، تفاوت در روش مطالعه و روش ارزیابی باشد.

از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به کم بودن حجم نمونه اشاره کرد که با توجه به محدودیت زمانی و بودجه‌ی کم پژوهش، بیماران دو قطبی نوع یک بستری شده در بیمارستان را در بر می‌گرفت. از طرفی، تعدادی از بیماران به دلیل وضعیت حاد بیماری تمایل به شرکت در مطالعه نداشتند که این محدودیت، می‌تواند باعث کم شدن توان مطالعه‌ی حاضر در تشخیص تفاوت‌های معنی‌دار بین گروه‌ها شده باشد. لازم است در تفسیر و تعمیم نتایج این مطالعه، موارد ذکر شده مد نظر قرار گیرد.

به طور کلی، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که عملکردهای اجرایی در بیماران دو قطبی نوع یک در فازهای مختلف یکسان است و تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، اما بیماران فاز مانیا از نظر عملکرد وضعیت بدتری در مقایسه با گروه شاهد دارند و عملکرد بیماران فاز افسردگی و یوتایمیا در اغلب موارد مشابه گروه شاهد بوده است. با توجه به تفاوت‌های موجود بین یافته‌های مطالعات کارآزمایی و مقطعی با مطالعات طولی در خصوص وجود تفاوت عملکردهای اجرایی بیماران دو قطبی با افراد سالم، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بیشتر و روش‌های یکسان ارزیابی در آینده ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد با کد ۲۳۸۲۰۷۰۵۹۴۲۰۱۸ از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) است که با کد اخلاق شماره‌ی ۲۹۵۰۶۷ از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. از شرکت کنندگان در پژوهش، مسئولان محترم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و بیمارستان‌های خورشید، آیت‌اله مدرس، فارابی، الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی شهر اصفهان سپاسگزاری می‌گردد. در این پژوهش از کمک مالی هیچ نهاد و سازمانی استفاده نشده است.

همچنین، با بخش‌هایی از مطالعات Switalska و همکاران (عملکرد ضعیف‌تر گروه مانیک نسبت به گروه افسرده و گروه شاهد، عدم تفاوت معنی‌دار گروه افسرده با گروه شاهد، عدم تفاوت میان گروه‌های دو قطبی) (۳۲)، Volkert و همکاران (وجود نقص در فازهای حاد اختلال دو قطبی در مقایسه با گروه شاهد، نقص در گروه یوتایمیک) (۳۷)، Lopez-Jaramillo و همکاران (عملکرد ضعیف بیماران مانیک نسبت به گروه شاهد) (۴۸) و Vrabie و همکاران (وجود نقایص شناختی در افراد مانیک، افسرده و یوتایمیک) (۴۹) همسو است.

در سنجش حافظه‌ی کاری دیداری، بخش‌هایی از مطالعات Tsitsipa و Fountoulakis (۱۰)، Ha و همکاران (۱۶)، Switalska و همکاران (۳۲)، Leung و همکاران (۳۳)، فرهمند و همکاران (۴۱)، Allen و همکاران (۴۶)، Ozalp و همکاران (۴۷)، Xu و همکاران (۵۰)، Frangou و Quraishi (۵۱)، همسو با پژوهش حاضر نشان داده است که افراد دو قطبی، در حافظه‌ی دیداری مشکل دارند و این نقص در بیماران یوتایمیک نیز مشاهده می‌شود و تفاوتی میان گروه‌های دو قطبی وجود ندارد، اما با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری دارند. در سنجش حافظه‌ی کاری شنیداری مطالعات اندکی انجام شده است. ناهمسو با پژوهش حاضر، مطالعه‌ی Langenecker و همکاران تفاوت معنی‌دار عملکرد گروه افسرده نسبت به گروه شاهد را نشان داد (۴۲). در مطالعه‌ی دیگری نیز بیماران یوتایمیک نقص قابل توجهی در حافظه‌ی کاری شنیداری داشته‌اند (۱۵).

مطالعات محدودی شاخص‌های حافظه‌ی کاری (تکرار ارقام رو به جلو و معکوس) را بین فازها و در مقایسه با گروه شاهد بررسی کرده‌اند و تفاوت بین بیماران و گروه شاهد را معنی‌دار ندانسته‌اند. نتیجه‌ی مطالعه‌ی Torres و همکاران (عملکرد مطلوب بیماران یوتایمیک در ارقام رو به جلو) (۱۵) و Frydecka و همکاران (عدم تفاوت بین گروه‌های دو قطبی و گروه شاهد بر اساس ارقام رو به جلو و معکوس) (۵۲) با مطالعه‌ی حاضر ناهمسو است.

نقص انعطاف‌پذیری شناختی، ویژگی اختلال دو قطبی صرف‌نظر از ویژگی‌های بالینی است. با این حال، در پژوهش‌های کنونی ماهیت بلند مدت این نقص به خوبی شناخته نشده است. اجرای مداخله‌ی زود هنگام پیش از پیشرفت بیماری، می‌تواند از نقص‌های شناختی جلوگیری کند، نتایج عملکردی را بهبود و کیفیت زندگی افراد مبتلا به اختلال دو قطبی را افزایش دهد (۱۸).

فازهای اختلال دو قطبی با فرایندهای حافظه‌ی کاری (بازیابی و به‌روزرسانی) در ارتباط است. عملکردهای شناختی ضعیف‌تر در یوتایمیا نیز پایدار است. این شواهد نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به

## References

1. Witt SH, Juraeva D, Sticht C, Strohmaier J, Meier S, Treutlein J, et al. Investigation of manic and euthymic episodes identifies state- and trait-specific gene expression and STAB1 as a new candidate gene for bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e426.
2. Sole B, Bonnin CM, Torrent C, Martinez-Aran A, Popovic D, Tabares-Seisdedos R, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(3): 194-200.
3. Radgodarzi R. The Prevalence of mood disorders in Iran: Results of the National Surveillance of Mental Health (2010-2011). Tehran, Iran: Alborz University of Medical Sciences; [In Persian].
4. Goodwin GM. Bipolar disorder. *Medicine* 2016; 44(11): 661-3.
5. Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10(2): 153-63.
6. Etkin A, Gyurak A, O'Hara R. A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(4): 419-29.
7. Ionescu T. Exploring the nature of cognitive flexibility. *New Ideas in Psychology* 2012; 30(2): 190-200.
8. Miyake A, Shah P. Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999.
9. Baddeley AD, Kopelman M, Wilson BA. The essential handbook of memory disorders for clinicians. Hoboken, NJ: Wiley; 2004.
10. Tsitsipa E, Fountoulakis KN. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 42.
11. Kluwe-Schiavon B, Viola TW, Levandowski ML, Bortolotto VR, Azevedo e Souza LS, Tractenberg SG, et al. A systematic review of cognitive rehabilitation for bipolar disorder. *Trends Psychiatry Psychother* 2015; 37(4): 194-201.
12. Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122(6): 499-506.
13. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: An unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(7): 1122-30.
14. Dickinson T, Becerra R, Coombes J. Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017; 218: 407-27.
15. Torres JJ, Kozicky J, Popuri S, Bond DJ, Honer WG, Lam RW, et al. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16(2): 159-71.
16. Ha TH, Chang JS, Oh SH, Kim JS, Cho HS, Ha K. Differential patterns of neuropsychological performance in the euthymic and depressive phases of bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68(7): 515-23.
17. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113(1-2): 1-20.
18. O'Donnell LA, Deldin PJ, Pester B, McInnis MG, Langenecker SA, Ryan KA. Cognitive flexibility: A trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *J Clin Exp Neuropsychol* 2017; 39(10): 979-87.
19. Shahgholian M, Fathi Ashtiani A, Azadfallah P, Khodadadi M. Design of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) computerized version: Theoretical fundamental, developing and psychometrics characteristics. *Clinical Psychology Studies* 2011; 1(4): 111-33. [In Persian].
20. Khodadadi M, Amani H. Wechsler Working Memory Software. 4<sup>th</sup> ed. Tehran, Iran: Sina Cognitive Behavioral Sciences Research Institute; 2014. [In Persian].
21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: APA; 2013.
22. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133(5): 429-35.
23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23(1): 56-62.
24. Gharaei B. A Study on some cognitive patterns in patients with anxiety and depression [MSc Thesis]. Tehran, Iran: Tehran Psychiatric Institute; 2000. [In Persian].
25. Barekatin M, Tavakkoli M, Molavi H, Maroofi M, Salehi M. Validity and reliability of Young Mania Rating Scale in Iran. *Journal of Psychology* 2007; 11(2): 150-65. [In Persian].
26. Derogatis LR. SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual-I for the R(evised) version. Baltimore, MD: John Hopkins University School Medicine; 1977.
27. Asadi P, Saatchi M, Mohammadi Taghavi SM, Kamkari K, Askarian M, Moasheri A. Psychological tests. 3<sup>rd</sup> ed. Tehran, Iran: Virayesh; 2012. [In Persian].
28. Fathi-Ashtiani A, Dastani M. Psychological tests. 1<sup>st</sup> ed. Tehran, Iran: Besat; 2009. [In Persian].
29. Beigom Moosavi Z, Sadrzadeh S, Khajeddin N. Mental health evaluation in dermatologic outpatients with chronic pruritus. *Jentashapir J Health Res* 2014; 5(2): 2-8.
30. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B. SF-36 health survey: Manual and interpretation guide. Boston, MA: Quality Metric Inc.; 2000.
31. Montazeri A, Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gandek B. The Short Form Health Survey (SF-36): Translation and validation study of the Iranian version. *Qual Life Res* 2005; 14(3): 875-82.
32. Switalska J. Neuropsychological functioning across different states of bipolar disorder: mania, hypomania and depression. *Arch Psychiatry Psychother* 2016; 18(1): 22-30.
33. Leung MMW, Lui SSY, Wang Y, Tsui CF, Au ACW, Yeung HKH, et al. Patients with bipolar disorder show

- differential executive dysfunctions: A case-control study. *Psychiatry Res* 2016; 238: 129-36.
34. Karimi Aliabad T, Kafi M, Farrahi H. Study of executive functions in bipolar disorders patients. *Adv Cogn Sci* 2010; 12(2): 29-39. [In Persian].
  35. Jahani N. Evaluating and comparing the excitement and executive functions of people with bipolar disorder and those without bipolar disorder. Kurdistan University of Science and Research; 2014. [In Persian].
  36. Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, Langenecker SA, et al. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14(5): 527-36.
  37. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, Glaser F, Zierhut KC, Kopf J, et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: from acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266(3): 225-37.
  38. Iverson GL, Brooks BL, Young AH. Rapid computerized assessment of neurocognitive deficits in bipolar disorder. *Appl Neuropsychol* 2009; 16(3): 207-13.
  39. Levy B. Autonomic nervous system arousal and cognitive functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013; 15(1): 70-9.
  40. Mayer JS, Park S. Working memory encoding and false memory in schizophrenia and bipolar disorder in a spatial delayed response task. *J Abnorm Psychol* 2012; 121(3): 784-94.
  41. Farahmand Z, Tehrani-Doost M, Amini H, Mohammadi A, Mirzaei M, Mohamadzadeh A. working memory and response inhibition in patients with bipolar I disorder during euthymic period. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015; 9(1): e209.
  42. Langenecker SA, Saunders EF, Kade AM, Ransom MT, McInnis MG. Intermediate: cognitive phenotypes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2010; 122(3): 285-93.
  43. Marshall DF, Walker SJ, Ryan KA, Kamali M, Saunders EF, Weldon AL, et al. Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. *Psychiatry Res* 2012; 200(2-3): 252-7.
  44. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008; 10(2): 245-55.
  45. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(8): 910-6.
  46. Allen DN, Randall C, Bello D, Armstrong C, Frantom L, Cross C, et al. Are working memory deficits in bipolar disorder markers for psychosis? *Neuropsychology* 2010; 24(2): 244-54.
  47. Ozalp DCT, Hidiroglu C, Aktener A, Akdede BB, Tunca Z, Can G, et al. P.1.j.022 A comparative study of neurocognitive functions in manic patients with bipolar disorder and symptomatic patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: S332.
  48. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010; 12(5): 557-67.
  49. Vrabie M, Marinescu V, Talasman A, Tautu O, Drima E, Miclutia I. Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 41.
  50. Xu G, Lin K, Rao D, Dang Y, Ouyang H, Guo Y, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: A longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord* 2012; 136(3): 328-39.
  51. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: A review. *J Affect Disord* 2002; 72(3): 209-26.
  52. Frydecka D, Eissa AM, Hewedi DH, Ali M, Drapala J, Misiak B, et al. Impairments of working memory in schizophrenia and bipolar disorder: the effect of history of psychotic symptoms and different aspects of cognitive task demands. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 416.
  53. Soraggi-Frez C, Santos FH, Albuquerque PB, Malloy-Diniz LF. Disentangling working memory functioning in mood states of bipolar disorder: A systematic review. *Front Psychol* 2017; 8: 574.

## Comparison of Executive Functions in Different Phases of Bipolar I Disorder in Patients and General Population

Sabra Mousavizadegan<sup>1</sup>, Mohsen Maroufi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Bipolar I disorder (BID) is a complex and chronic disorder characterized by episodes of mania and depression. Considering the possibility of neuropsychological function deficit in patients with bipolar disorder, the purpose of this study was to determine the mean scores of executive functions (cognitive flexibility and working memory) in mania, euthymia, and depression in bipolar I disorder and compare them with controls.

**Methods:** In a causal-comparative study in 2016, 41 patients with bipolar I disorder referring to emergency rooms, psychiatric departments, and clinics of Isfahan University of Medical Sciences, Iran, with psychiatrist's diagnosis based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5), Young Mania Scale, and Hamilton Depression Scale, and 18 healthy controls based on Symptom Checklist-90-Revised V.4.1 (SCI-90-R V.4.1) and Short Form Health Survey-36 (SF-36) questionnaires were selected to participate in the study through convenience sampling. The participants were compared using Computerized Wisconsin Card Sorting Test-Version 3 (WCST-V3) and Working Memory WIS Software V-4 (WMW V-4).

**Findings:** In indices of executive functions, there were no significant differences among patients, but compared to the controls, in the Wisconsin test, patients had less number of correct categories ( $P = 0.004$ ), more perseveration error ( $P < 0.0001$ ), more attempts ( $P = 0.001$ ), more false responses ( $P = 0.003$ ), and longer test implementation time ( $P = 0.002$ ). Performance of the mania group in all indices of working memory was significantly lower than controls ( $P < 0.05$  for all). Euthymic patients had a weaker performance in comparison to controls in visual forward digit-span ( $P < 0.001$ ), and total visual memory ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Bipolar disorder is associated with cognitive deficits, and executive function deficit is more evident in the mania phase. These deficits are found even during the euthymic phase. Considering controversial findings, further studies seem to be necessary.

**Keywords:** Bipolar disorder, Mania, Depression, Executive function

**Citation:** Mousavizadegan S, Maroufi M. Comparison of Executive Functions in Different Phases of Bipolar I Disorder in Patients and General Population. J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1892-901.

1- MA Student in Psychology, Young Researchers and Elite Club, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran  
2- Associate Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Mohsen Maroufi, Email: m.maroufi2017@gmail.com

## اثر عصاره‌ی آقطی (*Sambucus ebulus*) و اریترومایسین روی تغییرات هیستومورفومتریک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی

محمود خاکساری مهابادی<sup>۱</sup>، رضا رنجبر<sup>۱</sup>، حسین نجف‌زاده ورزی<sup>۲</sup>، حسن مروتی<sup>۳</sup>، لک‌الناز<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** گزارش‌هایی وجود دارد که آلبندازول از جفت عبور می‌کند و باعث ناهنجاری در جنین می‌شود. همچنین، شواهدی در دست است که علت اصلی عوارض ناشی از آلبندازول متابولیت سولفوکسید آلبندازول می‌باشد که در کبد تولید می‌گردد. به این منظور، اریترومایسین به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های متابولیزه کننده انتخاب شد. از سوی دیگر، رادیکال‌های آزاد از دلایل عمده‌ی اثرات و عوارض ناهنجاری‌زایی هستند. به این منظور، از عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده شد.

**روش‌ها:** تعداد ۴۲ سر موش صحرائی آبستن به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه اول، هم حجم با آلبندازول، نرمال‌سالین به صورت خوراکی، گروه دوم آلبندازول با دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی، گروه سوم آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، گروه چهارم آلبندازول به همراه اریترومایسین با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، گروه پنجم عصاره‌ی آقطی و گروه ششم اریترومایسین دریافت کردند. تمامی داروها در روزهای ۹-۱۱ آبستنی تجویز شدند. در روز بیستم آبستنی، برش‌های میکروسکوپی از جفت جنین‌ها تهیه و به روش هماتوکسیلین-انوزین و تری کروم Mason رنگ‌آمیزی و مطالعه شدند.

**یافته‌ها:** بررسی میکروسکوپی نشان داد که در گروه آلبندازول ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه شاهد افزایش و ضخامت لایه‌ی لایبرنت، کاهش معنی‌داری داشت. در گروه چهارم، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه آلبندازول به تنهایی تغییر معنی‌داری نداشت، اما ضخامت لایه‌ی لایبرنت افزایش معنی‌دار را نشان داد. در گروه سوم، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در مقایسه با گروه آلبندازول کاهش و ضخامت لایه‌ی لایبرنت افزایش معنی‌داری داشت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه، عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی نسبت به اریترومایسین در کاهش عوارض ناشی از آلبندازول روی جفت مؤثرتر می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** عصاره‌ی آقطی، جفت، آلبندازول، جنین، موش صحرائی

**ارجاع:** خاکساری مهابادی محمود، رنجبر رضا، نجف‌زاده ورزی حسین، مروتی حسن، لک‌الناز. اثر عصاره‌ی آقطی (*Sambucus ebulus*) و اریترومایسین روی

تغییرات هیستومورفومتریک ناشی از آلبندازول در جفت موش صحرائی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۲): ۱۹۱۵-۱۹۰۲

### مقدمه

نشده یا ناهنجاری‌ها بر روی جنین شوند (۱). جفت، نقش بسیار مهمی در رشد و نمو جنین ایفا می‌کند. متابولیسم و انتقال انواع مواد غذایی و مواد زاید، انتقال الکترولیت‌ها و تبادل گازهای تنفسی، تولید انواع هورمون‌ها، آنتی‌بادی‌ها و اتصال جنین به دیواره‌ی رحم از مهم‌ترین وظایف جفت محسوب می‌شود (۲). تمایز مورفولوژی جفت‌های حیوانات آزمایشگاهی بدون شک برای

داروها یا مواد شیمیایی برای ایجاد اثرات مخرب در رویان می‌بایست از جفت عبور کنند. جفت یک سد لیپیدی بین مادر و جنین است و داروها به طور عمده با انتشار غیر فعال از آن عبور می‌کنند. در هنگام عبور دارو از جفت، تغییرات فیزیولوژیکی بر روی متابولیت‌های حاصل از آن‌ها ایجاد می‌شود که می‌تواند منجر به عوارض پیش‌بینی

۱- دانشیار، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز و مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، مرکز تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- استاد، گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- دکتری تخصصی علوم آناتومی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

اریترومایسین، از سد جفتی نیز عبور می‌کند و انتقال جفتی آن کمتر از ۵ درصد می‌باشد و غلظتی حدود ۵۰-۲۰ درصد غلظت سرمی مادر، در جنین ایجاد می‌کند (۱۶). بنابراین، در درمان عفونت‌های مادران در طی دوران بارداری، می‌توان به راحتی از آن استفاده کرد (۱۷). خطر تراوتوژنیسیته‌ی مشخص در طی بارداری بر روی جنین از اریترومایسین دیده نشده است. همچنین، در دزهای بالاتر و در طی روزهای بحرانی بارداری (دوره‌ی تکاملی) هیچ ناهنجاری را نشان نمی‌دهند (۱۷-۱۸).

در بررسی‌های صورت گرفته در سه ماهه‌ی اول، دوم و سوم بارداری در انسان و نیز در موش سوری و موش صحرایی در روزهای مشابه، هیچ اثری سمی از اریترومایسین بر روی جنین گزارش نشده است (۱۹، ۱۴).

آقطی، گیاهی از خانواده‌ی کاپریفولیاسه (Caprifoliaceae) و تیره‌ی سامبکوس (*Sambucus*) می‌باشد. گونه‌های آقطی سفید (*S. ebulus*) و آقطی سیاه (*S. nigra*) در سراسر اروپا، آسیا و شمال آفریقا و آقطی قرمز (*S. racemora*) در قسمت‌های وسیعی از اروپا، آسیا و شمال آمریکا جدا می‌شود. گونه‌های آقطی سفید و سیاه در ایران بیشتر وجود دارند. نوع سفید آن در شمال ایران و نوع سیاه آن در حوالی همدان، تهران، سمنان و کردستان یافت می‌شود (۲۰-۲۱). فلاونوئیدهای موجود در عصاره‌ی آقطی سفید دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد قارچی و ترمیم زخم می‌باشند. مهار پراکسیداسیون لیپید که تحت اثر فلاونوئیدی است، باعث افزایش توان زیستی فیبریل‌های کلاژن شده و ترمیم زخم نیز با افزایش کلاژن و ثبات فیبرها سرعت می‌گیرد. به طور کلی، عصاره‌ی آقطی سفید دارای اثرات سریع کننده بر روی فاز پرولیفراسیون در ترمیم زخم است (۲۰).

ابراهیم‌زاده و همکاران، عصاره‌ی آقطی را دارای قدرت شلاته‌کنندگی یون آهن و نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن دانستند و این توانایی را مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی این عصاره گزارش دادند؛ آنان اعلام کردند فعالیت آنتی‌اکسیدانی با افزایش دز مصرفی از آقطی افزایش می‌یابد (۲۲).

در مطالعه‌ی Balkan و همکاران، اثر ضد التهابی آقطی سفید بر روی ماکروفاژها بررسی شد و بیان گردید که ترکیبات آن می‌توانند تولید Tumor necrosis factor (TNF) و اینترلوکین را کاهش دهد (۲۳). همچنین، محمودی و همکاران، در مدل تجربی در موش سوری نشان دادند که عصاره‌ی آقطی سفید و آقطی سیاه، اثر ضد افسردگی دارد (۲۴).

رادیکال‌های آزاد، از دلایل عمده‌ی اثرات و عوارض ناهنجاری‌زایی هستند، پس به کارگیری عوامل آنتی‌اکسیدان، می‌تواند

درک فرایندهای انسانی مورد نیاز است (۳). جفت، از نظر ساختار بافتی از دو لایه‌ی مادری و جنینی تشکیل شده است (۴) که دارای ناحیه‌ی لایرنت، قاعده‌ای و دسیدوای مادری می‌باشد. در ناحیه‌ی لایرنت، سه لایه از سلول‌های تروفوبلاست به نام سیتوتروفوبلاست و سین سیشیوتروفوبلاست وجود دارد که فضاها‌ی خونی مادری را از عروق جنینی جدا می‌کنند. ناحیه‌ی بازال نزدیک به بخش دسیدوا قرار دارد و ناحیه‌ی اتصال‌ی نیز نامیده می‌شود و از سلول‌های غول‌پیکر تروفوبلاست، اسپونژیوتروفوبلاست تشکیل شده است. در ناحیه‌ی دسیدوا، سلول‌های دسیدوایی مزومتروم قرار دارند (۴-۵).

بنزیمیدازول‌ها یا داروهای ضد کرم، از جمله داروهایی هستند که دارای اثرات ناهنجاری‌زایی شناخته شده‌اند. آلبندازول در این دسته از داروها قرار می‌گیرد و دارویی وسیع‌الطیف است و بر روی انواع انگل‌ها، (ضد نماتودها، ضد سستودها و ضد ترماتود) اثر می‌کند (۶)، اما با توجه به مطالعات گسترده‌ی انجام شده بر روی حیوانات مختلف (۷-۸)، مشخص شده است که این دارو دارای خواص تراوتولوژیکی قابل ملاحظه است. از این رو، استفاده از آن را به ویژه در سه ماهه‌ی اول بارداری در انسان منع کرده‌اند (۶). آلبندازول و متابولیت‌های آن، به علت وزن مولکولی پایین (۲۶۵ دالتون)، توانایی عبور از جفت را دارند و با اتصال به میکروتوبول‌های سلولی، دارای اثرات توکسیک و ناهنجاری‌زایی بر روی جنین می‌باشند (۹).

بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که سولفوکسید آلبندازول بیشتر از متابولیت‌های دیگر دارای اثرات تراوتوژنیک است. رابطه‌ی معنی‌دار بین اثرات ناهنجاری‌زایی تکاملی و غلظت سولفوکسید آلبندازول وجود دارد که ثابت می‌کند بیشتر عوارض آن بر روی جنین، به علت وجود این متابولیت می‌باشد (۱۰-۱۱). تعداد زیادی از محققین نظیر Moroni و همکاران (۱۲) و نیز Gokbulut و همکاران (۱۳) عقیده داشتند که بیشتر متابولیسم آلبندازول در کبد و توسط سیستم فلاوین منواکسیداز و سیتوکروم P450 می‌باشد. بنابراین، چنانچه بتوان مانع از ایجاد این متابولیت شد یا میزان آن را کاهش داد، می‌توان از عوارض تراوتوژنیک آن کاست؛ به این منظور، اریترومایسین به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های متابولیزه کننده انتخاب شد.

اریترومایسین، نوعی آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی و یک باز آلی باکتریواستاتیک می‌باشد که متوقف کننده‌ی رشد باکتری است و در غلظت‌های بالا، به صورت باکتریوسید عمل می‌کند (۱۴). متابولیسم اریترومایسین، بیشتر در کبد صورت می‌گیرد و باعث مهار آنزیم‌های کبدی می‌شود. بنابراین، در متابولیز داروهایی که در کبد صورت می‌گیرد، اختلال ایجاد می‌کند (۱۵-۱۴). مولکول‌هایی با وزن بیش از ۵۰۰ دالتون، از جفت به آرامی عبور می‌کند و ماکرولیدها به دلیل وزن بیش از ۷۰۰ دالتون، به میزان کمی از جفت عبور می‌نمایند.



دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی آزمایش‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت. برای کاهش درد و رنج حیوانات، از حداقل تعداد حیوان جهت به دست آوردن داده‌های قابل اطمینان استفاده شد.

برای انجام عمل جفت‌گیری، هر سه سر موش صحرایی ماده با یک سر موش صحرایی نر کنار یکدیگر قرار داده شدند و روز بعد، با مشاهده‌ی پلاک واژنی، روز صفر آبستنی تعیین گردید. موش‌های صحرایی آبستن در ۶ گروه مجزا و در هر گروه به طور میانگین ۵ سر موش صحرایی آبستن نگهداری شد. تزریقات در گروه‌های موش‌های آبستن مورد مطالعه در روزهای ۱۱-۹ آبستنی انجام شد که در ادامه شرح داده می‌شود. در گروه اول (گروه شاهد)، هم حجم با آلبندازول، نرمال‌سالیین به صورت خوراکی داده شد. در گروه دوم، موش‌ها آلبندازول را با دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت خوراکی دریافت کردند (۲۷، ۳) در گروه سوم، موش‌ها همراه با آلبندازول با دز پیش‌گفته، عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۲۸). در گروه چهارم، موش‌ها همراه با آلبندازول با دز پیش‌گفته، اریترومایسین با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۲۹). در گروه پنجم، موش‌ها اریترومایسین با دز ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در گروه ششم، موش‌ها عصاره‌ی آقطی با دز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

**- طرز تهیه‌ی نمونه‌های جفت از جنین موش صحرایی:** در روز ۲۰ آبستنی، تمام موش‌ها به وسیله‌ی کلروفرم آسان‌کشی شدند و پس از باز کردن محوطه‌ی شکمی و برش شاخ‌های رحم، جنین‌ها از رحم موش مادر خارج گردیدند. بلافاصله جنین‌ها از کیسه‌ی آمینیون خارج شدند و اتصال جفت به جنین نیز به آرامی جدا شد. وزن، قطر و ضخامت آن به کمک ترازو و کولیس اندازه‌گیری شد. سپس، جهت تهیه‌ی مقاطع میکروسکوپی، نمونه‌هایی به بیشینه‌ی ضخامت ۰/۵ سانتی‌متر از جفت جنین‌ها برداشت و در محلول ثبوت Buen قرار داده شدند. سپس، طبق روش معمول تهیه‌ی مقاطع بافتی با استفاده از دستگاه هیستوتکنیک (Histotechnique) مراحل مختلف پاساژ شامل آب‌گیری، شفاف کردن و آغشتگی به پارافین انجام گرفت. لازم به ذکر است که برای از بین رفتن رنگ زرد حاصل از اسید پیکریک محلول بوئن، نمونه‌ها به مدت ۳-۱/۵ ساعت قبل از پاساژ بافتی در الکل ۵۰ درجه قرار گرفته و شستشو داده شدند. سپس، نمونه‌ها قالب‌گیری شدند و با استفاده از میکروتوم دورانی که مناسب‌ترین و معمول‌ترین روش تهیه‌ی مقاطع بافتی است، برش‌هایی با ضخامت ۵-۶ میکرومتر تهیه شد و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین (Hematoxiline-Eosine یا H&E) و تری‌کروم ماسون

باعث کاهش این عوارض شود. به این منظور، از عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده شد و از آن جایی که تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و اریترومایسین روی ناهنجاری‌زایی‌های آلبندازول به خصوص روی تغییرات بافت‌شناسی ناشی از آلبندازول در جفت جنین موش صحرایی بررسی نشده است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر نقش این عصاره در کاهش یا پیش‌گیری از این تغییرات در جفت جنین موش صحرایی ارزیابی گردید.

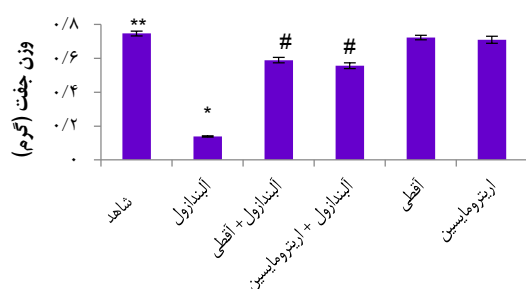
## روش‌ها

**داروها:** داروهای مورد استفاده در این مطالعه شامل پودر خالص آلبندازول (Sigma, USA) و اندام هوایی گیاه آقطی (ایران) بودند.

**تهیه‌ی گیاه آقطی (*Sambucus ebulus*) جهت آزمایش:** اندام‌های هوایی گیاه آقطی شامل برگ، ساقه و گل گیاه آقطی از استان مازندران، جاده‌ی قائم‌شهر - ساری جمع‌آوری شد. در این مطالعه، از روش خیساندن جهت تهیه‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه استفاده شد. در این روش، ابتدا ۴۰۰ گرم اندام هوایی خشک گیاه توسط آسیاب برقی خرد شد. نباید در این مرحله بیش از اندازه گیاه را خرد کرد؛ چرا که ایجاد حلالیت خمیری نمود و حالت خمیری مانع نفوذ حلال در ذرات گیاه و موجب اختلال در عمل عصاره‌گیری می‌شود (۲۵). در هر بار، عصاره‌گیری مقدار ۱۰۰ گرم گرد اندام هوایی گیاه وزن شد و درون یک ظرف مناسب با فضای کافی و دهانه‌ی باریک وارد شد و مقدار ۱۰۰۰ میلی‌لیتر حلال هیدروالکلی (اتانول ۷۰ درجه) به آن اضافه و درب ظرف مسدود و به مدت ۷۲ ساعت نگهداری شد. هر ۱۲ ساعت یک بار، این ظرف برای مدتی تکان داده شد. پس از ۴۸ ساعت، محتویات ظرف توسط قیف Buchner صاف و عصاره‌ی حاصل توسط دستگاه دوار تغلیظ شد و عصاره‌ی تغلیظ شده پس از نگهداری در Oven در دمای ۴۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به طور کامل خشک شد. درصد ماده‌ی خشک به کمک حرارت و توزین مداوم محاسبه و ۲ درصد ارزیابی شد. عصاره‌ی به دست آمده تا زمان مصرف در یخچال نگهداری شد (۲۶).

**حیوانات:** در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر و ماده‌ی نژاد Wistar که از مرکز تحقیقات و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز خریداری شدند، استفاده گردید. موش‌های صحرایی با سنین حدود ۴-۳ ماهگی و میانگین وزنی  $20 \pm 20$  گرم، حدود یک هفته به منظور تطابق با شرایط محیطی در خانه‌ی حیوانات به طور مجزا از یکدیگر، تحت دمای  $21 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره‌ی ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی، شرایط یکسان تغذیه‌ای و محیطی نگهداری شدند. شیوه‌نامه‌های تجربی مورد استفاده توسط شورای گروه علوم پایه‌ی

کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين، با گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ). لازم به ذکر است که تغییر معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین این پارامتر در گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد دیده نشد، اما نسبت به گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول، افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین  $\pm$  انحراف معیار وزن جفت در گروه‌های مختلف \* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی با سایر گروه‌ها؛ \*\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه شاهد با همه‌ی گروه‌ها به غیر از گروه دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين با سایر گروه‌ها

#### نتایج حاصل از میانگین قطر جفت: نتایج حاصل از ارزیابی‌های

انجام شده بر روی قطر جفت در شکل ۲ آمده است و نتایج حاصل از این ارزیابی، در گروه‌های شاهد، دریافت کننده‌ی آلبندازول، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و دریافت کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی به ترتیب  $0/15 \pm 0/02$ ،  $0/17$ ،  $0/16 \pm 0/13$ ،  $0/13 \pm 0/06$ ،  $0/14 \pm 0/014$  و  $0/14 \pm 0/013$  میلی‌متر محاسبه شد. همان طور که در شکل نیز مشخص شده است، میانگین قطر جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

همچنین، ارزیابی‌های صورت گرفته در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). میانگین قطر جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

(Masson's trichrome) در زیر میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند (۳۰).

در مطالعه‌ی هیستومتریکی، به طور عمده دو لایه‌ی اسپانژیوم (اتصال) و لایرنیت که دو بخش عمده‌ی جفت در موش صحرائی می‌باشند، در گروه‌های مختلف دریافت کننده‌ی داروهای مورد مطالعه واقع شدند و نتایج به دست آمده مورد مقایسه قرار گرفتند.

در بررسی‌های هیستومتریکی در نمونه‌های جفت، به منظور اندازه‌گیری ضخامت لایه‌ی لایرنیت و لایه‌ی اسپانژیوم از عدسی چشمی مدرج میکروسکوپ Olympus مدل BH<sub>2</sub> با تقسیمات مشخص شده استفاده گردید. جهت شمارش سلول‌های غول پیکر، حداقل ۵ برش بافتی از هر نمونه در گروه‌های مختلف داده شد و در هر برش، حداقل ۶ میدان دید میکروسکوپی با عدسی چشمی ۲۰ در ناحیه‌ی اسپانژیوم مورد شمارش و مقایسه قرار گرفت. در این مرحله نیز از میکروسکوپ Olympus و عدسی چشمی مدرج استفاده شد.

**آنالیز آماری:** نتایج آماری به دست آمده در هر کدام از مراحل پژوهش ثبت شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و با کمک آزمون One-way ANOVA جهت مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه و پس از آزمون Least significant difference (LSD) جهت مقایسه‌ی دو به دو این متغیرها و تعیین معنی‌دار بودن و نبودن آن‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

**نتایج حاصل از میانگین وزن جفت:** میانگین‌های وزن جفت ارزیابی شده در گروه‌های شاهد، دریافت کننده‌ی آلبندازول، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و دریافت کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی به ترتیب  $0/01 \pm 0/070$ ،  $0/40 \pm 0/14$ ،  $0/01 \pm 0/059$ ،  $0/02 \pm 0/056$ ،  $0/01 \pm 0/072$  و  $0/02 \pm 0/070$  گرم ارزیابی شد. نتایج حاصل از این بررسی‌ها در شکل ۱ آمده است.

بررسی‌های انجام شده، کاهش معنی‌داری در وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی در مقایسه با گروه شاهد را نشان داد ( $P < 0/001$ ). همچنین، کاهش معنی‌داری در میانگین وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی و گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد ( $P < 0/001$ ). میانگین وزن جفت در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی و گروه دریافت

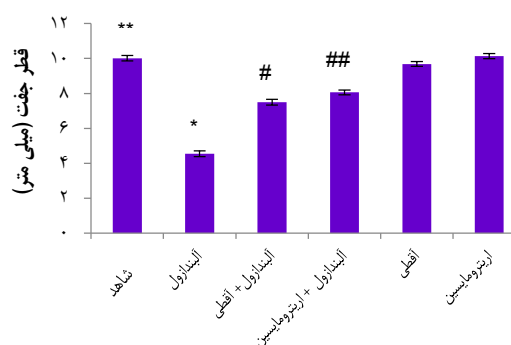
نتایج به دست آمده در گروه‌های شاهد، دریافت کننده آلبندازول، دریافت کننده آلبندازول به همراه عصاره آقطنی، دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين، دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و دریافت کننده اریترومايسين به تنهایی به ترتیب  $0/08 \pm 1/70$ ،  $0/05 \pm 0/90$ ،  $0/06 \pm 1/40$ ،  $0/06 \pm 1/30$ ،  $0/08 \pm 1/70$  و  $0/09 \pm 1/50$  میلی‌متر حاصل شد.

میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده آلبندازول نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). بررسی‌های صورت گرفته در سایر گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول همراه اریترومايسين نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). در عوض، مقایسه میانگین ارتفاع جفت در این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

هر چند تغییر معنی‌داری بین گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد مشاهده نشد، اما میانگین ضخامت جفت در گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی در مقایسه با گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول همراه اریترومايسين افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/030$ ). حال آن که در گروه دریافت کننده اریترومايسين به تنهایی، این تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه آقطنی و گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين، مشاهده نشد، اما مقایسه این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

#### بررسی نتایج میکروسکوپی جفت های استخراج شده از گروه

**شاهد:** ناحیه اول جفت، لایه‌ی اتصال (ناحیه‌ی اسپانژیوم) که مجاور به ناحیه‌ی آندومتر رحم (ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس) می‌باشد و شاخص این لایه، وجود سلول‌های غول‌پیکر بود. سلول‌های غول‌پیکر، سلول‌هایی بزرگ و دارای ۲-۳ هسته‌ی مشخص هستند. سلول‌های اسپانژیوبلاست در این لایه نیز قابل شناسایی بودند که سلول‌های بزرگ با هسته‌ی گرد در مرکز داشتند. همچنین، در این لایه، لاکوناها قابل مشاهده می‌باشند. ناحیه‌ی دوم، لایه‌ی لایبرنت اغلب دارای لاکونا‌های مادری و مویرگ‌های جنینی می‌باشند و بیشتر تبدلات بین مادر و جنین از طریق این ناحیه صورت می‌گیرد. سلول‌های تروفوبلاست که شامل سیتوتروفوبلاست و سنسیشیوتروفوبلاست می‌باشد و گلبول‌های قرمز در این لایه قابل شناسایی هستند (شکل ۴). در رنگ‌آمیزی ماسون تری‌کروم نیز



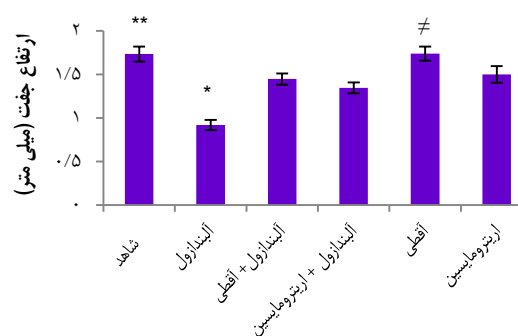
شکل ۲. مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف معیار قطر جفت در گروه‌های مختلف

\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده آلبندازول به تنهایی با سایر گروه‌ها؛ \*\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه شاهد با همه‌ی گروه‌ها به استثنای گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه عصاره آقطنی با سایر گروه‌ها؛ ### اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده آلبندازول به همراه اریترومايسين با سایر گروه‌ها

در ضمن، تفاوت معنی‌داری در میانگین قطرهای حاصل از گروه‌های دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد دیده نشد؛ حال آن که مقایسه این دو گروه با گروه دریافت کننده آلبندازول افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ).

#### نتایج حاصل از میانگین ضخامت (ارتفاع) جفت: نتایج حاصل

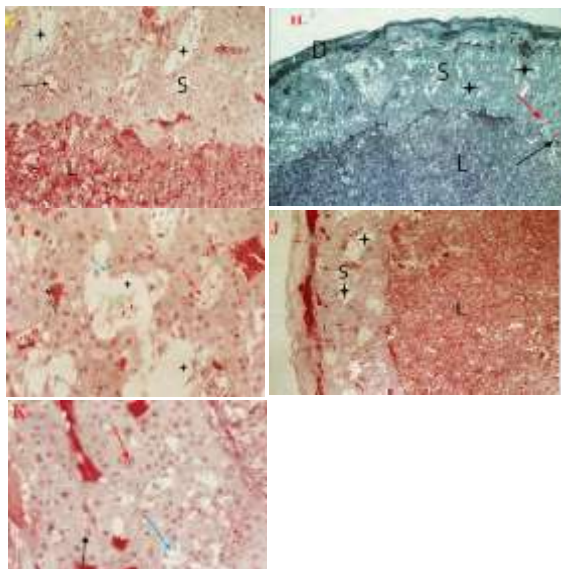
از ارزیابی‌های صورت گرفته بر روی میانگین ضخامت جفت در شکل ۳ آمده است.



شکل ۳. مقایسه اختلاف میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارتفاع (ضخامت) جفت در گروه‌های مختلف

\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده آلبندازول با سایر گروه‌ها؛ \*\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه شاهد با سایر گروه‌ها به غیر از گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی؛ # اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت کننده عصاره آقطنی به تنهایی با سایر گروه‌ها به استثنای گروه شاهد

تخریب رشته‌ها و ماده‌ی زمینه‌ای و جدا شدن سلول‌ها و در پاره‌ای از موارد از بین رفتن هسته‌ها و سلول‌ها و همچنین، وسیع شدن لاکوناها دیده می‌شود، اما بر روی ناحیه‌ی لایبرنت اثری نداشته است و ناحیه‌ی لایبرنت بدون تغییر نسبت به گروه شاهد دیده شد (شکل ۵).



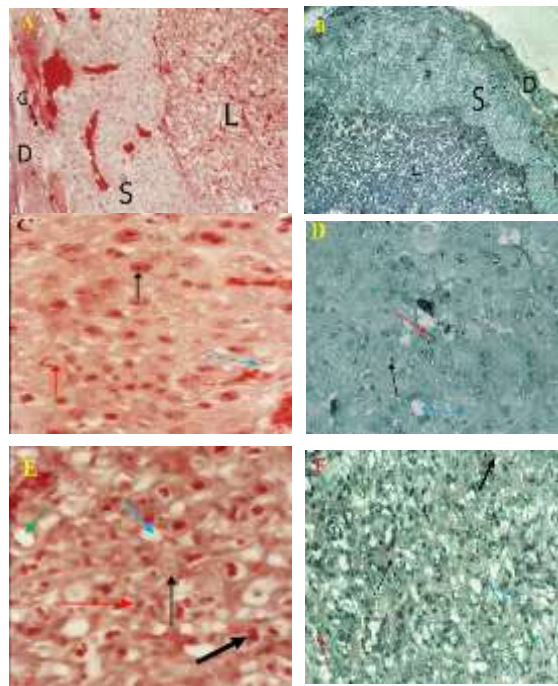
شکل ۵. ساختار میکروسکوپی جفت‌های گروه‌های مورد مطالعه

در تصاویر G، H و I، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) و در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول قابل مشاهده است. تخریب در ناحیه‌ی اسپانژیوم تحت اثر آلبندازول با ستاره و وسیع شدن لاکوناها در ناحیه‌ی اسپانژیوم با پیکان سیاه مشخص شده است، اما بر روی ناحیه‌ی لایبرنت اثری ندارد. در تصویر J، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين قابل مشاهده است. همان طور که ملاحظه می‌گردد، تخریب ناحیه‌ی اسپانژیوم با ستاره قابل مشاهده است و ناحیه‌ی لایبرنت بدون تخریب است. همچنین، در تصویر K در ناحیه‌ی اسپانژیوم جفت گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی، سلول‌های غول‌پیکر (پیکان قرمز)، سلول‌های اسپانژیوبلاست (پیکان سیاه) و وسیع شدن لاکوناها (پیکان آبی) قابل مشاهده است. تصاویر G و J و K (H&E × ۴۰۰) و تصاویر H (Mason's trichrome × ۲۰۰).

میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد شمارش شده در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول در لایه‌ی اسپانژیوم  $57/9 \pm 2/4$  بود و نتایج نشان داد که نسبت به میانگین گروه شاهد، افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱).

ارزیابی‌های هیستومتری صورت گرفته نشان داد که میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم یا اتصال‌ی و لایه‌ی لایبرنت به ترتیب در این گروه  $1134/09 \pm 88/42$  و  $1115/81 \pm 317/67$  میکرومتر بود. ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ) (شکل ۶)؛ در عوض، میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت کننده‌ی

هسته‌ها اغلب به رنگ سیاه مشخص می‌باشد. ارزیابی‌های هیستومتری در گروه شاهد نشان داد که میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و میانگین لایه‌ی لایبرنت به ترتیب  $77/18 \pm 727/12$  و  $4641/00 \pm 456/17$  میکرومتر در نمونه‌های جفتی تحت بررسی بود.



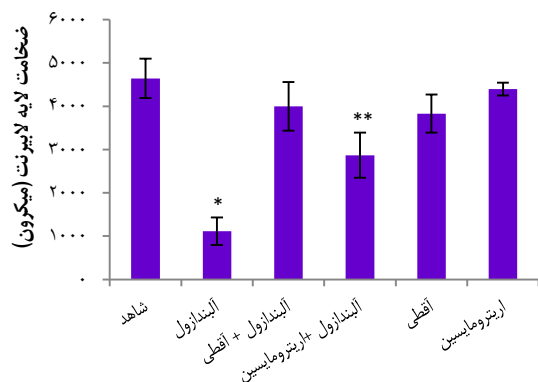
شکل ۴. ساختار میکروسکوپی جفت‌های گروه شاهد

در تصاویر A و B، ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس (D)، سلول‌های غول‌پیکر (G)، ناحیه‌ی اسپانژیوم (S) و ناحیه‌ی لایبرنت (L) و در تصاویر C و D، در ناحیه‌ی اسپانژیوم، سلول‌های غول‌پیکر (پیکان قرمز) و سلول‌های اسپانژیوبلاست (پیکان سیاه) و لاکونای خونی (پیکان آبی) قابل مشاهده هستند. همچنین، در تصاویر E و F، در ناحیه‌ی لایبرنت، سلول‌های سینتیوتروفوبلاست (پیکان سیاه)، سنسیشیوتروفوبلاست (پیکان قرمز)، لاکونای مادری (پیکان آبی)، مویرگ‌های جنینی (پیکان سبز) و گلبول‌های قرمز (پیکان سیاه ضخیم) مشاهده می‌شود. در رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون (Mason's trichrome) هسته‌ها سیاه رنگ شده‌اند. تصاویر A و C و E (H&E × ۴۰۰) و تصاویر B، D و F (Mason's trichrome × ۴۰۰).

میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم از نمونه‌ی جفت‌های استخراج شده به کمک عدسی چشمی مدرج و میکروسکوپ نوری به دست آمد و مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین به دست آمده از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد میکروسکوپی در گروه شاهد  $23/7 \pm 2/7$  ارزیابی شد.

#### بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت کننده‌ی

آلبندازول: در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول، ناحیه‌ی اتصال‌ی تحت اثر آلبندازول نسبت به گروه شاهد دچار تخریب شدید شده است. این تخریب، به صورت از هم گسیختگی بافت همبند که شامل

شکل ۷. مقایسه‌ی اختلاف میانگین  $\pm$  انحراف معیار ضخامت لایه‌ی

## لایبرنت در گروه‌های مختلف

\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با سایر گروه‌ها؛  
\*\* اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين با گروه شاهد ( $P < 0/010$ ), گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول ( $P < 0/040$ ) و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی ( $P < 0/020$ ).

میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در این گروه در ناحیه‌ی اسپانزیوم،  $1/85 \pm 25/90$  به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ). در حالی که در مقایسه با گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

در بررسی‌های هیستومتری صورت گرفته بر روی لایه‌ی اسپانزیوم، میانگین ضخامت این لایه در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی  $91/82 \pm 788/81$  میکرومتر محاسبه شد که نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری نداشت. مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی اسپانزیوم در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P = 0/020$ ). همچنین، میانگین این لایه در گروه آقطی به تنهایی به طور معنی‌داری کمتر از گروه آلبندازول بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۶). میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی  $561/47 \pm 3995/42$  میکرومتر تعیین شد که نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری را نشان نداد، اما ارزیابی‌های صورت گرفته در این گروه و مقایسه‌ی آن با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول افزایش معنی‌داری را در ضخامت لایه‌ی لایبرنت مشخص نمود ( $P < 0/001$ ). همچنین، میانگین این لایه در گروه آقطی به تنهایی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه آلبندازول بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۷).

## بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی

آلبندازول به همراه اریترومايسين: نتایج حاصل از بررسی‌ها بر روی

آلبندازول نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ) (شکل ۷).

جدول ۱. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سلول‌های غول‌پیکر در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده‌ی داروها

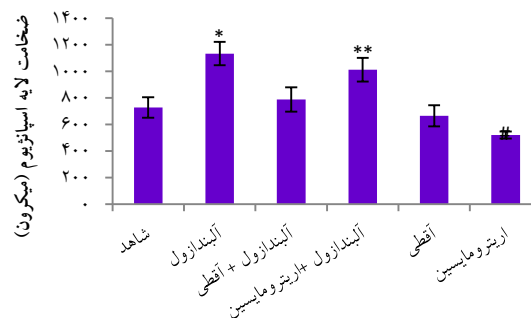
گروه‌ها	تعداد سلول‌های غول‌پیکر (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
شاهد	$23/70 \pm 2/70^b$
آلبندازول	$57/90 \pm 2/40^a$
آلبندازول + عصاره آقطی	$25/90 \pm 1/85^b$
عصاره آقطی	$23/71 \pm 1/87^b$

a- اختلاف معنی‌دار گروه شاهد با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی ( $P < 0/001$ ); b- اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی ( $P < 0/001$ )

## بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه دریافت‌کننده‌ی

آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی: بررسی‌های میکروسکوپ نوری

از نمونه‌های جفت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی نشان داد که در این گروه، تخریب ناحیه‌ی اتصالیه نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کمتر شده است و تنها در پاره‌ای از موارد، وسیع شدن لاکوناها دیده شد. در این گروه نیز همچنان ناحیه‌ی لایبرنت فاقد هر گونه تغییراتی نسبت به گروه شاهد بود (شکل ۵).

شکل ۶. مقایسه‌ی اختلاف میانگین  $\pm$  انحراف معیار ضخامت لایه‌ی

## اسپانزیوم در گروه‌های مختلف

\* اختلاف معنی‌دار گروه شاهد با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی ( $P < 0/020$ ) و با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين ( $P < 0/040$ ); \*\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/040$ ) گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين با همه‌ی گروه‌ها به استثنای گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول و گروه آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی؛ # اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول و گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين

۴۴۰/۵۴ ± ۳۸۲۷/۴۳ و ۱۴۸/۳۵ ± ۴۳۹۲/۷۲ میکرومتر محاسبه شد. بررسی‌های صورت گرفته بر روی این میانگین‌ها و مقایسه با سایر گروه‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد نیست. حال آن که مقایسه‌ی این دو گروه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی و آلبندازول به همراه اریترومايسين، کاهش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/008$ ) که در شکل ۶ مشخص شده است. در ارزیابی‌های هیستومتریک صورت گرفته در لایه‌ی لایبرنت، تفاوت معنی‌داری در مقایسه‌ی میانگین ضخامت این لایه در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی با گروه شاهد ملاحظه نشد، اما بررسی‌ها بر روی میانگین ضخامت این لایه در این گروه و مقایسه‌ی آن با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی، افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ). همچنین، افزایش معنی‌دار مقایسه‌ی میانگین نتایج حاصل از گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به تنهایی نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين مشاهده شد ( $P < 0/020$ ).

### بحث

مطالعات مختلف اثرات ترانژنیک ضد انگل‌های بنزیمیدازولی را نشان می‌دهد و در مطالعات متعددی از آلبندازول به عنوان مدلی جهت بررسی بد شکلی‌ها و ناهنجاری‌های ناشی از بنزیمیدازول‌ها استفاده شده است (۳۱، ۱۰).

Teruel و همکاران، گزارش نمودند که آلبندازول و متابولیت فعال آن، سولفوکسید آلبندازول، در جابه‌جایی جنین از اویداکت به رحم و تغییرات مورفولوژی بعد از رسیدن به مرحله‌ی مورولا و بلاستوسیست اثری ندارند. این محقق هر چند در تحقیق خود میزان موفقیت در مرحله‌ی کلیواژ را در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول در روز دوم بارداری نسبت به گروه شاهد کمتر گزارش نموده است. این اثر آلبندازول در روز دوم بارداری را به این علت دانستند که مرحله‌ی کلیواژ در موش صحرایی در روز دوم تا سوم بارداری صورت می‌پذیرد و اتصال سولفوکسید آلبندازول که متابولیت فعال آلبندازول می‌باشد، به توبولین و مهار پلیمریزاسیون (Polymerization) میکروتوبول‌ها باعث تداخل در فعالیت تقسیم میتوزی و در نتیجه در کلیواژ می‌باشد. این محققین، اثر آلبندازول بعد از لانه‌گزینی را به زمانی که دارو تجویز می‌شود، وابسته دانستند و گزارش نمودند که درصد آنومالی‌ها و جنین‌های جذبی به زمان و طول مدت تجویز دارو بستگی دارد (۳۲).

گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين در شکل ۵ آمده است. در این گروه، ناحیه‌ی اتصال‌ی دارای تخریب بافتی مشابه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول است و ناحیه‌ی لایبرنت فاقد تغییر نسبت به گروه شاهد می‌باشد. میانگین شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم نیز در این گروه  $3/45 \pm 61/67$  در ۵ فیلد میکروسکوپی به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با تغییر معنی‌داری همراه نبود، اما در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/001$ ). میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومايسين به ترتیب  $88/61 \pm 1012/25$  و  $521/88 \pm 2868/00$  میکرومتر محاسبه شد و مقایسه‌ی میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در این گروه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/040$ ). در حالی که در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.

بررسی‌های صورت گرفته بر روی میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومايسين نشان داد که میانگین ضخامت این لایه نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/010$ ). حال آن که مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت در این گروه با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/040$ ).

### بررسی نتایج میکروسکوپی جفت‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی آقطی به تنهایی و اریترومايسين به تنهایی: تصویر

میکروسکوپی از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين نشان داد که لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه شاهد هیچ گونه تغییری نداشته است (شکل ۵). همچنین، میانگین حاصل از شمارش سلول‌های غول‌پیکر در ۶ فیلد شمارش شده در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين، به ترتیب  $1/87 \pm 23/71$  و  $2/20 \pm 27/62$  به دست آمد که نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری را نشان دادند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱)، اما نسبت به گروه شاهد بدون تغییر است. میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی به ترتیب  $79/28 \pm 664/89$  و  $440/54 \pm 3827/43$  میکرومتر محاسبه شد.

میانگین ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به ترتیب  $79/28 \pm 664/89$  و  $520/29 \pm 26/20$  میکرومتر ارزیابی شد و میانگین ضخامت لایه‌ی لایبرنت در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی و گروه دریافت‌کننده‌ی اریترومايسين به ترتیب

Friedman و Polifka اریترومایسین را فاقد اثر تراژوژنی در دوران بارداری اعلام کردند و غلظت آن را در بافت‌های جنینی پایین گزارش نمودند (۳۷). Czeizel و همکاران، در تحقیق مشابهی اریترومایسین را حتی در دزهای بالا در زنان باردار فاقد عوارض و اثر تراژوژنی برای جنین‌هایشان گزارش دادند (۳۸)، اما Heikkinen و همکاران، ضمن تأیید عدم اثر تراژوژنی اریترومایسین، دزهای بالای این آنتی‌بیوتیک را باعث کاهش شنوایی اعلام کردند (۳۹). Romero و همکاران (۴۰) و Mercer و همکاران نیز ناهنجاری‌های مادرزادی ناشی از اریترومایسین را در میان زن باردار در ماه دوم و سوم بارداری بررسی کردند و هیچ گونه اثر تراژوژنی را مشاهده نکردند (۱۹). Moriguchi و همکاران، در طی بررسی‌های خود نشان دادند که اریترومایسین، فاقد اثرات تراژوژنیک در جنین موش سفید کوچک و موش صحرایی می‌باشد (۴۱). هر چند محققین اریترومایسین را فاقد عوارض و ناهنجاری جنینی می‌دانند، اما Kallen و همکاران نشان دادند که نوزادان حاصل از مادرانی که اریترومایسین دریافت کرده‌اند، دارای نقص قلبی - عروقی می‌باشند. این محققین مطالعه‌ای بر روی ۱۸۴۴ زن باردار که اریترومایسین را در ۹۰ درصد موارد در پایان سه ماهه‌ی اول بارداری دریافت کرده بودند، انجام دادند و نقایص قلبی - عروقی را در نوزادان متولد شده از آن‌ها به صورت ناهنجاری‌های کروموزومی و باقی ماندن مجرای سرخرگی مشاهده کردند. این محققین، این نقص را در نوزادان متولد از مادرانی که در مراحل اولیه‌ی بارداری از اریترومایسین استفاده کرده‌اند، گزارش دادند (۱۴). متابولیسم اریترومایسین به طور عمده در کبد صورت می‌گیرد و باعث مهار آنزیم‌های کبدی می‌شود. بنابراین، در متابولیز داروهایی که در کبد صورت می‌گیرد، اختلال ایجاد می‌کند (۱۵-۱۴). از آن جایی که آلبندازول به طور عمده در کبد متابولیزه می‌گردد، متابولیت فعال سولفوکسید آلبندازول را ایجاد می‌کند که بیشترین اثر ناهنجاری‌زایی و تراژوژنی آلبندازول، ناشی از این متابولیت است. پس تجویز هم‌زمان آلبندازول با اریترومایسین، روند متابولیزه‌ی آلبندازول را مختل می‌کند و مانع تشکیل متابولیت فعال می‌شود و در نتیجه، عوارض و ناهنجاری‌ها را کاهش می‌دهد.

این مطالعه، نشان داد که اریترومایسین به عنوان داروی مهار کننده‌ی متابولیسم آلبندازول عمل می‌کند و باعث کاهش اثر تراژوژنیک آن می‌شود. با این وجود، مهار کننده‌ی بی‌خطر دیگری برای ارزیابی پیشنهاد می‌گردد.

در این بررسی، همچنین از عصاره‌ی هیدروالکلی آقطی در جلوگیری از اثرات و عوارض ناشی از آلبندازول بر روی جنین موش صحرایی استفاده شد. تجویز هم‌زمان آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی با این تفکر که استرس اکسیداتیو حاصل از آلبندازول و

Teruel و همکاران (۳۲)، و نیز Capece (۳۳) عمده اثرات و عوارض ناشی از آلبندازول را بعد از مرحله‌ی لانه‌گزینی، مربوط به زمان و دز تجویزی و طول مدت درمان می‌دانند.

محققینی چون Teruel و همکاران (۳۲) و نیز Capece (۳۳) بیشترین اثرات ناهنجاری‌زایی آلبندازول در موش صحرایی را در روز دهم آبستگی و در دز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم گزارش کرده‌اند. Teruel و همکاران، علت آن را مربوط به جفت دانستند که در روز ۱۰ بارداری در موش صحرایی، سد جفتی به اندازه‌ی کافی کارآمد و مناسب نیست و اجازه‌ی ورود به متابولیت‌های آلبندازول را می‌دهد. Moreti و همکاران نیز در بررسی اثرات آلبندازول بر روی جنین موش صحرایی، کاهش شدید وزن و اندازه‌ی جفت را در دز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از این دارو و در روزهای ۱۱-۹ آبستگی گزارش نمود. همان‌طور که گفته شد، آلبندازول و متابولیت‌هایش توانایی عبور از جفت را دارند (۷). Hennessy و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود گزارش نمودند که آلبندازول و متابولیت‌های آن، به علت وزن مولکولی پایین، توانایی عبور از جفت را دارند (۳۴).

تعداد زیادی از محققین نظیر Moroni و همکاران (۱۲)، Gokbulut و همکاران (۱۳) عقیده داشتند که عمده‌ی متابولیسم آلبندازول در کبد و توسط سیستم فلاوین منواکسیدتاز و سیتوکروم P450 می‌باشد.

در این تحقیق، اریترومایسین همراه با آلبندازول با این تصور که متابولیسم کبدی آلبندازول تحت اثر اریترومایسین کاهش می‌یابد و در نتیجه، میزان سولفوکسید آلبندازول ایجاد شده نیز کاهش می‌یابد، تجویز گردید تا به دنبال آن، میزان سمیت جنینی و اثرات تراژوژنیک آن نیز کاهش یابد. در بررسی حاضر، با تجویز هم‌زمان آلبندازول و اریترومایسین، اثرات و عوارض آلبندازول بر روی جفت کاهش می‌یابد و اندازه و وزن گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومایسین از گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به طور معنی‌داری بیشتر شد.

Kallen و همکاران، بیان نمودند که عبور مولکول‌های بزرگ‌تر از ۵۰۰ دالتون را از جفت به صورت غیر فعال و به میزان جزئی گزارش دادند. این محققین، انتقال جفتی اریترومایسین را به علت وزن بالای آن (در حدود ۷۰۰ دالتون) جزئی گزارش کردند و سد جفتی را جهت کم کردن میزان در معرض قرارگیری به اریترومایسین در مادرانی که این آنتی‌بیوتیک را مصرف می‌کنند، مؤثر دانستند. بنابراین، این آنتی‌بیوتیک را آنتی‌بیوتیک بی‌خطر در مادران دچار عفونت گزارش دادند (۱۴). محققین دیگری نیز نشان دادند که عبور جفتی اریترومایسین محدود است و میزان آن در خون جنینی ۱۰-۲ درصد میزان آن در مادر می‌باشد (۳۶-۳۵).

کردند و گزارش دادند که آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی از طریق واکنش با رادیکال‌های آزاد از فرایند پرواکسیداسیون جلوگیری می‌کند (۴۸).

از جمله دلایل ایجاد کننده‌ی ناهنجاری‌ها تحت اثر عوامل تراوتون را استرس‌های اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد می‌دانند. از آن جایی که عصاره‌ی گیاه آقطی دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی نظیر ترکیبات فنلی، فلاونوئیدی، استروئیدی و اسید یوراسیلیک می‌باشد، می‌تواند در حذف رادیکال‌های آزاد و کاهش اثرات ناهنجاری‌زا مؤثر باشد. با توجه به بررسی حاضر و مطالعات پیش‌گفته، به نظر می‌رسد فعالیت و اثر جلوگیری کننده از بد شکلی‌های ناشی از آلبندازول در جفت جنین موش صحرائی ناشی از ترکیبات فتوشیمیایی مؤثر در عصاره‌ی این گیاه باشد و عصاره‌ی گیاه آقطی به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی قوی، باعث کاهش اثرات تراوتونی آلبندازول می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر، همچنین جفت از نظر ماکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفت و مشاهده گردید که تحت اثر آلبندازول، وزن و اندازه (قطر و ضخامت) جفت کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد می‌یابد. محققین دیگر نیز طی بررسی‌های خود به نتایج مشابه با تحقیق حاضر رسیده‌اند (۳۲، ۲۷، ۱۰، ۷) که کوچک شدن وزن و اندازه‌ی جفت را تحت اثر آلبندازول گزارش داده‌اند.

در بررسی حاضر، به مقایسه‌ی اثر آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی نیز پرداخته شد و نتایج نشان داد که در گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی، میانگین وزن جفت نسبت به گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول به تنهایی افزایش معنی‌داری داشت که می‌تواند ناشی از اثرات مهار اریترومایسین و عصاره‌ی آقطی بر روی آلبندازول باشد که باعث مهار اثرات آن بر روی جفت شده است. هر چند مقایسه‌ی میانگین دو گروه دریافت کننده‌ی آلبندازول همراه با اریترومایسین و آلبندازول همراه با عصاره‌ی آقطی، کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان داد که بیانگر آن است که این دو عامل مهار، قادر به جلوگیری از اثرات آلبندازول به طور کامل بر روی جفت نمی‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، همچنین جفت از نظر هیستولوژی و هیستومتری مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفت. از آن جایی که در برخی مطالعات که به بررسی عوامل شیمیایی، دارویی و یا بیماری‌ها بر روی جفت موش صحرائی پرداخته‌اند، شمارش سلول‌های غول‌پیکر به عنوان عامل سنجش میزان آسیب به بافت جفت به کار رفته است (۵۰-۴۹).

در مطالعه‌ی حاضر نیز جهت بررسی و مقایسه‌ی اثر آلبندازول بر روی جفت، علاوه بر ارزیابی هیستومتری، مطالعه‌ی هیستولوژی و هیستومتری شامل شمارش سلول‌های غول‌پیکر و اندازه‌گیری

متابولیت‌های آن به وسیله‌ی ترکیبات موجود در عصاره‌ی آقطی کاهش می‌یابد و در نتیجه، اثرات و ناهنجاری‌های جنینی نیز کاهش می‌یابد، صورت گرفت.

برخی از محققین عصاره‌ی آقطی را واجد اثرات مفید در موش صحرائی و انسان گزارش کردند (۴۳-۴۲). طبق بررسی‌های حسینی‌مهر و همکاران، عصاره‌ی گیاه آقطی دارای ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی است که به واسطه‌ی وجود این ترکیبات، دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. این محققین، رابطه‌ی نزدیک بین محتویات فنلی آقطی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌ی آن را گزارش کردند (۴۴).

طی بررسی‌های احمدیانی و همکاران، ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از این عصاره در موش صحرائی، حاوی فعالیت ضد التهابی بالقوه می‌باشد و زمان ریکاوری حاصل از آن ۱/۵ روز و تا حدود ۵۰ درصد است. این پژوهشگران، عصاره‌ی این گیاه را دارای ترکیبات ضد التهابی از نوع ترکیبات فلاونوئیدی، استروئیدی و گلیکوزوئیدی گزارش کردند (۴۵).

در مطالعه‌ی این نشان داده شد که گل و برگ‌های گیاه آقطی، اثر معنی‌داری بر روی ادم دارند و برگ‌های این گیاه، فعالیت ضد التهابی خود را در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نشان می‌دهند. در عین حال، بیشترین اثر ضد التهابی را از گل و ریشه‌ی گیاه گزارش دادند که باعث مهار التهاب تا بیش از ۸۰ درصد می‌شود. ضمن این که این محققین گزارش دادند که دز بیش از ۲ گرم/کیلوگرم در موش سوری به صورت داخل صفاقی، فاقد اثرات سمیت و توکسیسیته است (۲۸). به نقل از صمصام شریعت، در بررسی دیگری که همین محققین انجام دادند، عصاره‌ی آقطی را دارای قدرت شلاته‌کنندگی یون آهن و نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن دانستند و این توانایی را مربوط به خاصیت آنتی‌اکسیدانی این عصاره گزارش و اعلام کردند فعالیت آنتی‌اکسیدانی با افزایش دز مصرفی از آقطی افزایش می‌یابد (۲۶).

Schmitzer و همکاران، ترکیبات فنلی را به واسطه‌ی وجود گروه هیدروکسیدشان نسبت به ترکیبات فلاونوئیدی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بیشتر گزارش کردند (۴۶). با این وجود، Nayak و همکاران، فلاونوئیدها را واجد اثرات درمانی سودمند نظیر آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ترمیم زخم معرفی کردند (۴۷). Schwaiger و همکاران، ریشه‌ها و برگ‌های گیاه آقطی را حاوی یوروسالیک اسید دانستند که به عنوان عامل فعال و اصلی در مهار اثرات التهابی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند (۴۳).

Tiwari رادیکال‌های آزاد را عامل اکسیداسیون نوکلئوتید اسیدها، پروتئین‌ها و لیپید گزارش دادند که می‌تواند باعث تخریب سلول‌ها شود. این محققین، ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی گیاهی را در بهبود نقص‌های حاصل از استرس اکسیداتیو در انسان و حیوان مؤثر گزارش



هر چند تحقیقی به شکل مطالعه‌ی حاضر و بررسی‌هایی که در آن به مطالعه‌ی هیستولوژی بافت جفت موش صحرایی تحت اثر آلبندازول بپردازند، وجود نداشت، اما مطالعاتی محدود، به بررسی اثر عوامل ترکیبات و عوامل دارویی بر روی هیستولوژی بافت جفت موش صحرایی پرداخته‌اند که از آن جمله، می‌توان به تحقیق Thliveris اشاره کرد که به بررسی ساختار بافتی جفت در طی بارداری طولانی مدت تحت اثر تجویز زیر پوستی پروژسترون پرداختند. این محقق، در روز ۲۴-۲۰ بارداری، اقدام به تزریق پروژسترون به موش صحرایی نمود و در طی بررسی‌های خود با میکروسکوپ الکترونی، تخریب لایه‌ی لایبرنت و از دست دادن عناصر سیتوپلاسمی این لایه را گزارش کرد و در نتیجه، جفت را در بارداری‌های طولانی مدت برای جنین، ارگانی ناکارآمد معرفی کرد (۵۱).

در مطالعه‌ی Craig و Jollie، بر روی لایه‌ی اسپانژیوم جفت موش‌های صحرایی، مشاهده شد که با تداوم دوره‌ی آبستنی در موش صحرایی، سلول‌های غول‌پیکر از بین می‌روند (۵۲).

در مطالعه‌ی Sing، با تجویز تری‌کلرو استیک اسید (Trichloroacetic acid یا TCA) در روزهای ۱۵-۶ آبستنی به صورت خوراکی، موش‌های صحرایی را مورد بررسی قرار دادند و گزارش نمودند که این ماده، باعث خونریزی وسیع و نکروز در ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس، لایه‌ی اسپانژیوم و لایه‌ی لایبرنت می‌گردد (۵۳).

در بررسی دیگری که Furukawa و همکاران بر روی اثر داروی سیسپلاتین از دسته‌ی داروهای ضد سرطان بر روی جفت موش صحرایی انجام دادند، گزارش نمودند که تجویز این دارو با دز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم در روزهای ۱۴-۱۱ بارداری و به صورت داخل صفاقی باعث کاهش در وزن و اندازه‌ی جفت و افزایش در سلول‌های آپوپتیک در روزهای ۱۳، ۱۵، ۱۷ و ۲۱ آبستنی می‌شود. ضمن این که لایه‌ی لایبرنت، هیپوپلازی را نشان می‌دهد. این محققین، کاهش در رشد ناحیه‌ی لایبرنت و دسیدوا بازالیس را عامل کوچک شدن جفت تحت اثر سیسپلاتین معرفی کردند (۵۴).

در مطالعه‌ی محمدی و همکاران، بیان شده است که تجویز سیکلوفسفامید با دز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ۱۳ آبستنی، ضخامت لایه‌های لایبرنت و بازال جفت جنین را کاهش می‌دهد و موجب نکروز و پرخونی در این لایه‌ها می‌شود. همچنین، تعداد سلول‌های غول‌پیکر را کاهش می‌دهد. تجویز مسنا و اسانس باریجه به عنوان آنتی‌اکسیدان، توانست ضخامت ناحیه‌ی بازال و تعداد سلول‌های غول‌پیکر را افزایش دهد (۵۵).

Padmanabhan و Singh با تجویز سیکلوفسفامید با دز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ۱۲ آبستنی در موش صحرایی، ملاحظه کردند که وزن جفت به طور معنی‌داری کاهش یافت؛ همچنین،

ضخامت لایه‌های جفت صورت گرفت و از آن جایی که عمده‌ی تخریب‌های بافتی تحت اثر آلبندازول در ناحیه‌ی اسپانژیوم واقع شد، شمارش سلول‌های غول‌پیکر در این ناحیه صورت گرفت. ضمن این که در بررسی‌های اولیه، ملاحظه گردید که تعداد سلول‌های پیش‌گفته در ناحیه‌ی لایبرنت در همه‌ی گروه‌های مورد بررسی به طور تقریبی یکسان می‌باشد. البته، ارزیابی‌های بیشتر میزان تخریب‌های بافتی در گروه‌های مختلف و مقایسه‌ی آن، نیاز به مطالعات وسیع‌تر و آزمون‌های پیش‌رفته‌ی دیگری دارد که در این مطالعه مد نظر نبوده است.

در بررسی‌های هیستولوژی صورت گرفته در جفت موش‌های صحرایی، ناحیه‌ی اسپانژیوم یا اتصال‌ی و ناحیه‌ی لایبرنت در جفت مشخص گردید و عمده‌ی اثرات آلبندازول بر روی ناحیه‌ی اسپانژیوم بود که به صورت از هم گسیختگی بافتی و از بین رفتن رشته‌ها و ماده‌ی زمینه‌ی بافت همبند و نیز از بین رفتن و تخریب سلول‌ها و هسته‌ی آن‌ها و وسیع شدن لاکوناها، از سوی دیگر افزایش معنی‌داری در ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و نیز در تعداد سلول‌های غول‌پیکر آن نسبت به گروه شاهد ارزیابی گردید. حال آن که اثر آن بر روی لایه‌ی لایبرنت به صورت کاهش معنی‌دار ضخامت آن نسبت به گروه شاهد بود و اثر تخریبی بر روی لایه‌ی لایبرنت نشان نداد.

جفت‌های گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه عصاره‌ی آقطی نیز مورد مطالعه و بررسی‌های میکروسکوپی قرار گرفتند و مشخص شد که در این گروه، میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و هم‌زمان با آن، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول کاهش معنی‌داری یافت و نسبت به گروه شاهد تغییری را نشان نداد. مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول با افزایش معنی‌داری همراه بود، اما نسبت به گروه شاهد فاقد تغییر معنی‌داری بود. در گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول به همراه اریترومایسین، میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و هم‌زمان با آن، ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول بدون تغییر معنی‌دار بود و نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد.

مقایسه‌ی ضخامت لایه‌ی لایبرنت در این گروه، با گروه دریافت‌کننده‌ی آلبندازول افزایش معنی‌دار و نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد. بررسی‌های صورت گرفته بر روی گروه‌های دریافت‌کننده‌ی اریترومایسین و گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکی آقطی، نشان داد که میانگین تعداد سلول‌های غول‌پیکر در ناحیه‌ی اسپانژیوم و ضخامت لایه‌ی اسپانژیوم و لایه‌ی لایبرنت در این دو گروه نسبت به گروه شاهد بدون تغییر معنی‌دار می‌باشد و این نشان می‌دهد که اریترومایسین و عصاره‌ی هیدروالکی آقطی بر روی پارامترهای میکروسکوپی مورد بررسی اثری ندارد.

اکسیداتیو و نقش اریترومایسین در اختلال روند متابولیسمی داروهای متابولیزه شونده در کبد، چنین به نظر می‌رسد که استفاده از ترکیبات ایمونومدولاتور و مختل‌کننده‌ی روند متابولیسم کبدی، می‌تواند اثرات تراتوژنیک آلبندازول را کاهش دهد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر، نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری تخصصی علوم آناتومی به شماره‌ی ۹۰۲۱۴۴۸ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل تأمین اعتبار مالی تشکر می‌گردد.

فضاهای خونی وسیع، خون‌ریزی و تخریب در ناحیه‌ی دسیدوا بازالیس را مشاهده نمودند که با مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد (۵۰).

اگر چه مطالعه‌ای برای بررسی اثر عصاره‌ی آقطی بر روی تراتوژنیسیته‌ی آلبندازول در دسترس نیست؛ اما با این حال، نتایج مطالعه‌ی حاضر بیانگر این واقعیت است که برای بیان هر چه دقیق‌تر چگونگی اثرات این داروها، نیاز به مطالعات بیشتر به خصوص از نظر عوامل مداخله‌کننده می‌باشد. نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، نقش اریترومایسین و عصاره‌ی آقطی در کاهش اثرات تراتوژنیک داروی آلبندازول را نشان داد. با توجه به نقش ترکیبات مؤثر موجود در عصاره‌ی آقطی در حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن و استرس

### References

- Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2000; 10(1): 44-52.
- Emmanouil-Nikoloussi EN, Nikoloussi E, Likartsis C, Goula OC. Placenta blood barrier and retinoids: Histological and immunohistochemical (HSPs) study in Balb/C mice placenta. *Reprod Toxicol* 2008; 26(1): 61.
- Serman A, Serman L. Development of placenta in a rodent--model for human placentation. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 3: 233-9.
- Scudamore CL. *A Practical Guide to the Histology of the Mouse*. 1<sup>st</sup> ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2013. p. 96.
- Furukawa S, Kuroda Y, Sugiyama A. A comparison of the histological structure of the placenta in experimental animals. *J Toxicol Pathol* 2014; 27(1): 11-8.
- Adams HR. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Hoboken, NJ: Wiley; 2001. p. 102-7, 211-9.
- Ranjbar R, Najafzadeh H, Morovvati H, Khaksary-Mahabady M, Lak E. Effect of erythromycin on albendazole teratogenicity in pregnant rat. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(5): 43-6. [In Persian]
- Theodorides VJ, Carakostas MC, Colaienne JJ, Freeman JF, Page SW. Safety of albendazole in developing bovine fetuses. *Am J Vet Res* 1993; 54(12): 2171-4.
- Torlesse H, Hodges M. Anthelmintic treatment and haemoglobin concentrations during pregnancy. *Lancet* 2000; 356(9235): 1083.
- Navarro M, Canut L, Carretero A, Cristofol C, Perez-Aparicio FJ, Arboix M, et al. Developmental toxicity in rat fetuses exposed to the benzimidazole netobimin. *Reprod Toxicol* 1999; 13(4): 295-302.
- Fletouris DJ, Botsoglou NA, Psomas IE, Mantis AI. Trace analysis of albendazole and its sulphoxide and sulphone metabolites in milk by liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 687(2): 427-35.
- Moroni P, Buronfosse T, Longin-Sauvageon C, Delatour P, Benoit E. Chiral sulfoxidation of albendazole by the flavin adenine dinucleotide-containing and cytochrome P450-dependent monooxygenases from rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(2): 160-5.
- Gokbulut C, Bilgili A, Hanedan B, McKellar QA. Comparative plasma disposition of fenbendazole, oxfendazole and albendazole in dogs. *Vet Parasitol* 2007; 148(3-4): 279-87.
- Kallen BA, Otterblad OP, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20(2): 209-14.
- Davidson EJ, Plumb DC. *Veterinary drug handbook: Client information edition*. Hoboken, NJ: Wiley; 2003. p. 61, 83.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of the membranes: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1): 1051-7.
- Dando SJ, Nitsos I, Newnham JP, Jobe AH, Moss TJ, Knox CL. Maternal administration of erythromycin fails to eradicate intrauterine ureaplasma infection in an ovine model. *Biol Reprod* 2010; 83(4): 616-22.
- Sai Y, Nishimura T, Ochi K, Tanaka N, Takagi A, Tomi M, et al. Proton-coupled erythromycin antiport at rat blood-placenta barrier. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(9): 1576-81.
- Mercer BM, Moretti ML, Prevost RR, Sibai BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: a prospective, randomized trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(3): 794-802.
- Suntar IP, Akkol EK, Yalcin FN, Koca U, Keles H, Yesilada E. Wound healing potential of *Sambucus ebulus* L. leaves and isolation of an active component, quercetin 3-O-glucoside. *J Ethnopharmacol* 2010; 129(1): 106-14.
- Cano I, Calatayud V, Cervero J, Sanz MJ. Ozone effects on three *Sambucus* species. *Environ Monit Assess* 2007; 128(1-3): 83-91.
- Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Antioxidant activities of methanol extract of *Sambucus ebulus* L. Flower. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(5): 447-50.
- Balkan IA, Iltter Akulke AZ, Bagatur Y, Telci D, Goren AC, Kirmizibekmez H, et al. Sambulin A and B, non-glycosidic iridoids from *Sambucus ebulus*, exert significant in vitro anti-inflammatory activity in LPS-induced RAW 264.7 macrophages via inhibition of MAPKs's phosphorylation. *J Ethnopharmacol*

- 2017; 206: 347-52.
24. Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, Dooshan A, Arimi A, Ghasemi N, Fathiazad F. Antidepressant activities of *Sambucus ebulus* and *Sambucus nigra*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(22): 3350-3.
  25. Stahl E. Analysis and identification of herbal drugs by microscopy and chromatography Synopsis. Trans. Samsam Shariat H. Isfahan, Iran: Mashal Publications; 1989; p. 273. [In Persian].
  26. Samsam Shariat H. Extraction and extraction of effective substances of medicinal plants and their identification and evaluation method. Isfahan, Iran: Mani Publications; 1992. p. 12-3. [In Persian].
  27. Teruel MT, Felipe AE, Solana HD, Sallovitz JM, Lanusse CE. Placental and fetal toxicity of albendazole sulphoxide in Wistar rats. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45(3): 131-6.
  28. Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, Salimi E. Antiinflammatory activity of *Sambucus ebulus* hexane extracts. *Fitoterapia* 2006; 77(2): 146-8.
  29. Celik H, Ayar A. Effects of erythromycin on pregnancy duration and birth weight in lipopolysaccharide-induced preterm labor in pregnant rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103(1): 22-5.
  30. Bancroft JD, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. London, UK: Churchill Livingstone; 2002. p. 85-138.
  31. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2011. p. 31.
  32. Teruel M, Garcia V, Catalano R. Effects of albendazole sulphoxide on embryonic, foetal and placental parameters in wistar rats. *Int J Morphol* 2009; 27(4): 1147-53.
  33. Capece BP. Pharmacological characterization of Albendazole sulfoxide and it's enantiomers in sheep and rats. Analysis of rumen metabolism. *Resource Description* 2002; 17: 159.
  34. Hennessy DR, Steel JW, Lacey E, Eagleson GK, Prichard RK. The disposition of albendazole in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1989; 12(4): 421-9.
  35. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL. the placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1955; 69(1): 174-7.
  36. Korzeniowski OM. Antibacterial agents in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(3): 639-51.
  37. Friedman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant: a handbook for health care professionals. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 102-132.
  38. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13(6): 531-6.
  39. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000; 107(6): 770-5.
  40. Romero R, Sibai B, Caritis S, Paul R, Depp R, Rosen M, et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 764-74.
  41. Moriguchi M, Fujita M, Koeda T. Teratological studies on SF-837. 2. Effects of SF-837 on mouse fetus and newborn mice. *Jpn J Antibiot* 1972; 25(3): 193-8. [In Japanese].
  42. Somova LO, Nadar A, Rammanan P, Shode FO. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine* 2003; 10(2-3): 115-21.
  43. Schwaiger S, Zeller I, Polzelbauer P, Frotschnig S, Laufer G, Messner B, et al. Identification and pharmacological characterization of the anti-inflammatory principal of the leaves of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.). *J Ethnopharmacol* 2011; 133(2): 704-9.
  44. Hosseinimehr SJ, Pourmorad F, Shahabimajd N, Shahrbandy K, Hosseinzadeh R. In vitro antioxidant activity of *Polygonum hyrcanicum*, *Centaurea depressa*, *Sambucus ebulus*, *Mentha spicata* and *Phytolacca americana*. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(4): 637-40.
  45. Ahmadiani A, Fereidoni M, Semnianian S, Kamalinejad M, Saremi S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extract in rats. *J Ethnopharmacol* 1998; 61(3): 229-35.
  46. Schmitzer V, Veberic R, Slatnar A, Stampar F. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) wine: A product rich in health promoting compounds. *J Agric Food Chem* 2010; 58(18): 10143-6.
  47. Nayak BS, Sandiford S, Maxwell A. Evaluation of the wound-healing activity of ethanolic extract of *Morinda citrifolia* L. Leaf. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6(3): 351-6.
  48. Tiwari AK. Imbalance in antioxidant defense and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. *Curr Sci* 2001; 81(9): 1179-87.
  49. Zorn TM, Zuniga M, Madrid E, Tostes R, Fortes Z, Giachini F, et al. Maternal diabetes affects cell proliferation in developing rat placenta. *Histol Histopathol* 2011; 26(8): 1049-56.
  50. Padmanabhan R, Singh S. histopathological changes of placenta induced by cyclophosphamide in rats. *Congenit Anom* 1984; 24(1): 1-8.
  51. Thliveris JA. Fine structure of the placental labyrinth in the rat at term and during prolonged gestation. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1976; 21(2): 169-78.
  52. Jollie WP, Craig SS. The fine structure of placental junctional zone cells during prolonged pregnancy in rats. *Acta Anat (Basel)* 1979; 105(4): 386-400.
  53. Sing R. Placental changes induced by Trichloroacetic acid in rat. *J Anat Soc India* 2005; 54(2): 7-12.
  54. Furukawa S, Hayashi S, Usuda K, Abe M, Hagio S, Ogawa I. Effect of cisplatin on rat placenta development. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65(1-2): 211-7.
  55. Mohammadi T, Khaksary Mahabadi M, Najaf-ZadeVarzi H, Rezaei Z. Protective effect of concurrent administration of mesna and galbanum oil on histological structure of rat placenta against cyclophosphamide toxicity. *J Ardabil Univ Med Sci* 2016; 16(2): 211-22. [In Persian].

## Effect of Sambucus Ebulus Extract and Erythromycin on Albendazole-Induced Histomorphometric Changes in Placenta of Rat

Mahmood Khaksary-Mahabady<sup>1</sup>, Reza Ranjbar<sup>1</sup>, Hossein Najafzadeh-Varzi<sup>2</sup>,  
Hasan Morovvati<sup>3</sup>, Elnaz Lak<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** There are some reports that albendazole passes placenta and causes disorders in fetus. Besides, there is some evidence that the effect apparently is related to its active metabolite, albendazole sulfoxide. So, erythromycin is the choice to inhibit metabolizing enzymes. On the other hand, free radicals have an important role in teratogenic effect. For this reason, the Sambucus ebulus extract as an antioxidant agent was selected for this study.

**Methods:** This study was performed on 42 pregnant rats divided into six groups. Control group received oral normal saline and test groups received albendazole (30 mg/kg/oral), albendazole (30 mg/kg/oral) plus Sambucus ebulus extract (600 mg/kg/intraperitoneal), albendazole (30 mg/kg/oral) plus erythromycin (60 mg/kg/intraperitoneal), erythromycin (60 mg/kg/intraperitoneal), and Sambucus ebulus extract (600 mg/kg/intraperitoneal), respectively. All drug administered on 9 to 11 days of gestation. On 20<sup>th</sup> day of gestation, placenta were harvested, and tissue sections were stained using hematoxylin and eosin (H&E) and Masson's trichrome, and examined under light microscope.

**Findings:** Based on microscopic study, albendazole significantly increased the thickness of spongy layer and decreased the thickness of labyrinth layer of placenta compared to control group. In forth group, compared to albendazole group, the thickness of spongy layer was not significantly different, but the thickness of labyrinth layer was significantly increased. In third group, compared to albendazole group, the thickness of spongy layer decreased, and the thickness of labyrinth layer increased significantly.

**Conclusion:** According to our findings, Sambucus ebulus extract compared to erythromycin, decreases the effect of albendazole in placenta much better.

**Keywords:** Sambucus ebulus, Placenta, Albendazole, Fetus, Rat

**Citation:** Khaksary-Mahabady M, Ranjbar R, Najafzadeh-Varzi H, Morovvati H, Lak E. **Effect of Sambucus Ebulus extract and Erythromycin on Albendazole-Induced Histomorphometric Changes in Placenta of Rat.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(462): 1902-15.

1- Associate Professor, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz AND Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University Medical Sciences, Babol, Iran

3- Professor, Department of Histology, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

4- DVSc in Anatomical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

**Corresponding Author:** Reza Ranjbar, Email: dabir120@yahoo.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@cg.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 Moghissi** 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, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m\_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmjou@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. 35, No. 462, 2<sup>nd</sup> Week March 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

Editor-in-Chief: **Majid Berekatain MD**

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Owner:

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran  
Tel/fax: +98 31 37922291  
Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto: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](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexers

- 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](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

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

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