

مقاله های پژوهشی

- بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه ی یک در بیماران بستری در بخش های مراقبت ویژه: مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی ۱۰۲۶
 مریم هاشمی، نرگس خیراللهی، احمدرضا یزدان نیک، محمدرضا معمارزاده
- مقایسه ی سبک زندگی ارتقا دهنده ی سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی و سالمندان سالم شهر اصفهان در سال ۱۳۹۷ ۱۰۳۳
 نرگس معتمدی، فرناز فیضی
- افزایش خطر بروز بیماری Multiple Sclerosis در حضور یک واریانت ژنتیک در ۱۹ نوکلئوتید پایین دست ژن کد کننده ی miR-148a در جمعیت اصفهان ۱۰۴۰
 فرزانه احمدی، مریم پیمانی، مجید خیراللهی
- تهیه و مشخصه یابی سامانه ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت استفاده در درمان سرطان سینه ... ۱۰۴۷
 صدیقه واعظی فر، محمد مولایی
- بررسی ارتباط بین تیترا آنتی مولرین آنتی بادی با شدت بیماری Systemic lupus erythematosus در زنان در سن باروری ۱۰۵۴
 مریم موسوی، بهرام پاکزاد، زهرا سیدبنکدار، مهدی خواجه آزاد

Original Articles

- The Effect of Chamomile Cream on First-Degree Pressure Ulcer in Patients Admitted to Intensive Care Units; A Randomized Clinical Trial Study 1032
 Maryam Hashemi, Narges Kheirollahi, Ahmad Reza Yazdannik, Mohammad Reza Memarzadeh
- Comparison of Health-Promoting Lifestyle in Elderly with Depression and Healthy Elderly in Isfahan City, Iran, in Year 2018 1039
 Narges Motamedi, Farnaz Feizi
- Increased Risk of Multiple Sclerosis in the Presence of a Genetic Variant in 19-Nucleotide Downstream of miR-148a Coding Gene in Isfahan City Population in Iran 1046
 Farzaneh Ahmadi, Maryam Peymani, Majid Kheirollahi
- Preparation and Characterization of Drug-Delivery System of Chitosan Nanoparticles Containing Doxorubicin for Use in the Treatment of Breast Cancer 1053
 Sedigheh Vaezifar, Mohammad Molaei
- The Relationship between Anti-Mullerian Hormone Level and the Severity of Systemic Lupus Erythematosus in Women at Reproductive Age 1060
 Maryam Mousavi, Bahram Pakzad, Zahra Seyedbonakdar, Mehdi Khajehazad



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۴۱)، هفته اول آبان ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

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

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

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

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

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

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

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

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

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

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

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

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

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

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی..... ۱۰۲۶
مریم هاشمی، نرگس خیرالهی، احمدرضا یزدان‌نیک، محمدرضا معمارزاده
- مقایسه‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی و سالمندان سالم شهر اصفهان در سال ۱۳۹۷.....۱۰۳۳
نرگس معتمدی، فرناز فیضی
- افزایش خطر بروز بیماری **Multiple Sclerosis** در حضور یک واریانت ژنتیک در ۱۹ نوکلئوتید پایین‌دست ژن کد کننده‌ی **miR-148a** در جمعیت اصفهان.....۱۰۴۰
فرزانه احمدی، مریم پیمانی، مجید خیراللهی
- تهیه و مشخصه‌یابی سامانه‌ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت استفاده در درمان سرطان سینه.....۱۰۴۷
صدیقه واعظی‌فر، محمد مولایی
- بررسی ارتباط بین تیترا آنتی‌مولرین آنتی‌بادی با شدت بیماری **Systemic lupus erythematosus** در زنان در سن باروری.....۱۰۵۴
مریم موسوی، بهرام پاکزاد، زهرا سیدبندکدار، مهدی خواجه آزاد

بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی

مریم هاشمی^۱، نرگس خیرالهی^۲، احمدرضا یزدان‌نیک^۳، محمدرضا معمارزاده^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر کرم بابونه بر بهبودی زخم فشاری درجه‌ی یک بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بیمارستان‌های الزهرا (س) و امین اصفهان و بیمارستان امام حسین (ع) گلپایگان، انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه بر روی دو گروه ۳۵ نفره از بیماران بخش‌های مراقبت ویژه که دارای زخم فشاری درجه‌ی یک در نواحی مختلف بدن بودند، انجام شد. در گروه شاهد، برای بیماران فقط مراقبت‌های معمول استاندارد پیش‌گیری از زخم فشاری مانند تغییر وضعیت، استفاده از تشک مواج و... استفاده شد و زخم آن‌ها با سرم نرمال سالین شستشو داده شد. در گروه مداخله، علاوه بر روش‌های گفته شده، از کرم بابونه بر روی محل زخم استفاده گردید و این کار به مدت ۷ روز پی‌گیری شد. با استفاده از ابزار PUSH) Pressure ulcer scale for healing)، در روزهای اول، چهارم و هفتم مطالعه، میزان بهبود زخم فشاری مشخص و ثبت شد و پرسش‌نامه‌ها در دو گروه با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: در روزهای چهارم و هفتم، میانگین نمره‌ی زخم فشاری گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0.001$). قبل از مداخله، میانگین نمره‌ی زخم فشاری در گروه مداخله، $2/25 \pm 6/44$ گزارش شد که این نمره در روز هفتم به $1/12 \pm 0/33$ کاهش یافت. در گروه شاهد، نمره‌ی زخم فشاری اولین ارزیابی، $5/86 \pm 1/93$ بود و در روز هفتم به $2/40 \pm 8/14$ افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که استفاده از کرم بابونه در درمان زخم‌های فشاری درجه‌ی یک تأثیرگذار است. پیشنهاد می‌گردد به منظور بررسی تأثیر بابونه بر بهبودی زخم‌های فشاری درجه‌ی دو، تحقیقات گسترده‌تری صورت پذیرد.

واژگان کلیدی: زخم فشاری، بابونه، بخش‌های مراقبت ویژه

ارجاع: هاشمی مریم، خیرالهی نرگس، یزدان‌نیک احمدرضا، معمارزاده محمدرضا. بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۳۲-۱۰۲۶

بستری در این بخش‌ها کاهش نیافته است (۳). شیوع زخم فشاری در سایر کشورها، در بخش‌های ویژه بین ۸/۸ تا ۲۵/۱ درصد گزارش شده است و بیشتر زخم‌ها در مراحل ۱ و ۲ بودند (۶-۴). شیوع این زخم در ایران در بخش‌های مراقبت ویژه، ۲۶/۷ درصد عنوان شده است (۷). نتایج یک مطالعه‌ی متاآنالیز نشان داد که شیوع زخم فشاری درجه‌ی ۱، ۲ و ۳ در بخش‌های مراقبت ویژه به ترتیب ۳۸، ۴۱ و ۹ درصد می‌باشد (۸). ابتلا به زخم‌های فشاری، منجر به افزایش مدت زمان بستری،

مقدمه

زخم‌های فشاری، یکی از مشکلات جدی سیستم‌های مراقبتی و سلامتی در سراسر جهان محسوب می‌شود (۱). این زخم‌ها، آسیب موضعی پوست و بافت‌های زیرین آن است که اغلب در اطراف یک برجستگی استخوانی و در نتیجه‌ی فشار یا ترکیب فشار و اصطکاک ایجاد می‌گردد (۲) و یکی از عوارض شایع در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد که با وجود به کارگیری اصول مراقبتی و تجهیزات پیش‌گیرانه، هنوز هم میزان بروز آن در بیماران

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- مربی، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی و گروه پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی و گروه پرستاری مراقبت ویژه، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دکتری شیمی فیزیک، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی باریج، کاشان، ایران

Email: yazdannik@nm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: احمدرضا یزدان‌نیک

بیمارستان‌های الزهرا (س) و امین اصفهان و بیمارستان امام حسین (ع) گلپایگان انجام گردید. ۷۰ بیمار بستری در بخش‌های مراقبت ویژه از طریق نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و با روش تخصیص تصادفی در دو گروه شاهد و مداخله قرار گرفتند. پس از تصویب طرح پژوهشی در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی IR.MUI.REC.1396.3.699 و ثبت آن در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20120215009014N205 و ارایه‌ی اطلاعات کامل در مورد تحقیق به بیماران دارای معیارهای ورود و یا خانواده‌ی آن‌ها در صورت کاهش سطح هوشیاری و تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی توسط آنان، کار مداخله انجام شد.

معیارهای ورود به پژوهش شامل سن بالاتر از ۱۸ سال، عدم وجود سابقه‌ی هرگونه آلرژی و حساسیت پوستی، غذایی و دارویی و وجود زخم فشاری درجه‌ی یک در نواحی ساکروم، کتف، پاشنه‌ی پا و یا نواحی دیگر بود.

انصراف بیمار یا خانواده‌ی وی در حین انجام مطالعه، فوت بیمار، ترخیص و یا انتقال بیمار به سایر مراکز قبل از روز هفتم مطالعه و ایجاد حساسیت نسبت به بابونه نیز به عنوان ملاک‌های خروج از تحقیق در نظر گرفته شد. ابزار جمع‌آوری داده‌ها، پرسش‌نامه‌ی دو قسمتی بود. بخش اول متشکل از اطلاعات فردی، بالینی و اطلاعات مربوط به زخم فشاری و بخش دوم شامل ابزار PUSH بود. ابزار (PUSH) Pressure ulcer scale for healing، ابزاری معتبر و پایا می‌باشد که توسط انجمن بین‌المللی زخم فشاری (National Pressure Ulcer Advisory Panel یا NPUAP) طراحی گردیده و اعتبار و پایایی آن در چند تحقیق آینده‌نگر به تأیید رسیده است (۲۳).

ابزار PUSH سه شاخص اصلی دارد. سطح زخم (طول × عرض)، میزان ترشحات و نوع بافت که به هر کدام جداگانه امتیاز داده می‌شود. سطح زخم بین صفر تا ۱۰۰ نمره‌دهی می‌شود. میزان ترشحات بر اساس این که زخم فاقد ترشح، دارای ترشحات کم و یا زیاد باشد، به ترتیب نمرات صفر تا ۳ می‌گیرد. به نوع بافت بر اساس این که زخم بسته باشد و پارگی در سطح پوست وجود نداشته باشد، نمره‌ی اختصاص می‌یابد؛ به گونه‌ای که نمره‌ی صفر برای بافت اپی‌تلیال (بافت صورتی رنگ در مرحله‌ی بهبودی)، نمره‌ی ۱ برای بافت زخم گرانوله (بافت قرمز رنگ و خونریزی دهنده)، نمره‌ی ۲ برای بافت اسلاف (بافت نکروز زرد رنگ)، نمره‌ی ۳ برای بافت نکروتیک (بافت مرده‌ی سیاه رنگ) در نظر گرفته شد. جهت به دست آوردن نمره‌ی زخم، نمرات سه شاخص با هم جمع می‌شود. نمرات کمتر نشانه‌ی شدت کم و نمرات بالا بیانگر شدت بالاتر زخم فشاری می‌باشد (۲۴).

در مطالعه‌ی Hon و همکاران، جهت بررسی اعتبار ابزار PUSH در

هزینه‌ها، زمان مراقبت از بیماران توسط تیم درمانی، عفونت‌های بیمارستانی، درد و مرگ و میر می‌گردد (۹-۱۰). امروزه هزینه‌های درمانی به دنبال ابتلا به زخم‌های فشاری، یک چالش اقتصادی در سیستم‌های بهداشتی - درمانی محسوب می‌گردد (۲)؛ به طوری که زخم فشاری به عنوان سومین اختلال پرهزینه پس از سرطان و بیماری‌های قلبی شناخته شده است (۱۱).

بیشتر زخم‌ها قابل پیشگیری، شناسایی و درمان به‌موقع هستند (۱۲) و پرستاران با شناسایی به‌هنگام و اجرای مداخلات درمانی مناسب، در ۹۰ درصد موارد می‌توانند از پیشرفت زخم به مراحل بالاتر جلوگیری نمایند. (۱۳).

از جمله روش‌های درمان زخم فشاری می‌توان به انجام انواع دریدمان (شارپ، مکانیکی، آنژیومی و اتولیتیک)، استفاده از پانسما‌های سنتتیک شامل فیلم‌ها، هیدروژل‌ها، آلژینات، فوم‌ها و هیدروکلوئیدها، استفاده از روش‌های جراحی در برخی زخم‌ها مانند گرافت و فلاپ، استفاده از فاکتور رشد، فراصوت، استفاده از اکسیژن پرفشار و وکیوم‌تراپی اشاره کرد که اغلب بسیار پرهزینه هستند و در همه جا قابل دسترس نیستند. همچنین، این روش‌ها در همه‌ی مراحل زخم فشاری قابل اجرا نمی‌باشند (۱۵-۱۴). از سوی دیگر، امروزه گرایش مردم به استفاده از داروهای با منشأ گیاهی به طور روزافزونی افزایش یافته است (۱۶).

گیاه بابونه به صورت گسترده‌ای در دنیا استفاده می‌شود و جزء فهرست دارویی ۲۶ کشور جهان می‌باشد. این گیاه در درمان زخم‌ها، آگزماها، سوختگی‌ها، ماستیت، تحریک پوستی و دردهای روماتیسمی استفاده می‌شود (۱۸-۱۷). از جمله اثرات شناخته شده‌ی بابونه می‌توان به اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد اسپاسم، آرام‌بخشی، ضد آلرژی و ضد قند خون اشاره کرد (۱۹). در مطالعات بالینی، نتایج مثبت تأثیر بابونه بر راش پوشکی، درماتیت آتوپیک، موکوزیت ناشی از رادیوتراپی و یا شیمی‌درمانی و برخی اختلالات پوستی حاد گزارش شده است (۲۲-۲۰ تاکنون تحقیقات زیادی در زمینه‌ی درمان زخم با استفاده از طب گیاهی صورت گرفته، اما مطالعه‌ای در خصوص به کارگیری این فرآورده در بهبود زخم فشاری انجام نشده است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر گیاه بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک، در بیماران بخش‌های مراقبت ویژه انجام شد. امید است که نتایج حاصل بتواند به عنوان روشی جدید، ارزان‌قیمت و مناسب برای پیشگیری و درمان زخم فشاری به کار برده شود.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که از بهمن سال ۱۳۹۶ تا اردیبهشت سال ۱۳۹۷ در بخش‌های مراقبت ویژه

داده شد که بعد از شستشوی زخم درجه‌ی یک با سرم شستشوی نرمال سالین، ناحیه را خشک نمایند و سپس سطح زخم را لایه‌ای از کرم به ضخامت ۵ میلی‌متر و در ابعاد زخم به طور یکنواخت توسط آسپلانگ بمالند و سپس ناحیه‌ی مورد نظر را با استفاده از گاز پوشانند. در ضمن، کمک پژوهشگر، پرستار پانسمان‌کننده و خود بیمار هیچ کدام از استفاده از کرم بابونه یا دارونما اطلاعی نداشتند.

به منظور بررسی بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک، نمره‌ی زخم فشاری در بیماران دریافت‌کننده‌ی پانسمان با کرم بابونه (گروه مداخله) و بیماران دریافت‌کننده‌ی دارونما (گروه شاهد) در روزهای اول، چهارم و هفتم با استفاده از ابزار PUSH مقایسه گردید.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها، از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی استفاده گردید. برای بررسی میانگین متغیرهای کمی مختلف در دو گروه، از آزمون *Independent t* جهت بررسی توزیع فراوانی متغیرهای کیفی (جنسیت، محل زخم فشاری درجه‌ی ۱ در دو گروه و...) از آزمون χ^2 به منظور بررسی توزیع فراوانی بیماری‌های زمینه‌ای در دو گروه از آزمون‌های Fisher's exact و χ^2 برای مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی زخم فشاری بین دو گروه از آزمون *Independent t* و برای مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی زخم فشاری در هر یک از دو گروه بین سه زمان از آزمون *Repeated measures ANOVA* و برای مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی زخم فشاری در دو گروه بین دو به دو زمان‌ها، از آزمون تعقیبی *Least significant difference (LSD)* استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و با در نظر گرفتن $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری انجام شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۷۰ بیمار به طور مساوی در دو گروه شاهد و مداخله مورد بررسی قرار گرفتند. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر ویژگی‌های فردی و بالینی مانند سن و سایر متغیرها ($P > 0/050$) وجود نداشت (جدول ۱).

نتایج آزمون *Independent t* نشان داد که در روز اول ارزیابی، اختلاف معنی‌داری بین میانگین نمره‌ی زخم فشاری دو گروه وجود نداشت ($P > 0/050$)، اما در روزهای چهارم و هفتم، نمره‌ی زخم فشاری در گروه مداخله به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/001$). میانگین نمره‌ی PUSH بیماران دارای زخم فشاری قبل از مداخله و در طی مداخله در دو گروه مقایسه گردید (جدول ۲). بر اساس نتایج آزمون *Repeated measures ANOVA*، اختلاف معنی‌داری بین میانگین نمره‌ی زخم فشاری هر دو گروه در سه زمان مشاهده شد ($P < 0/001$).

زخم‌های فشاری و زخم‌های وریدی پا و زخم پای دیابتی طی ۱۰ ماه بررسی، مشخص شد که با بهبودی زخم، نمره‌ی PUSH و سطح زخم در هر سه نوع زخم کاهش یافته بود و میانگین این نمره بین بیمارانی که زخم بهبود یافته و زخم بهبود نیافته داشتند، به طور معنی‌داری متفاوت بود ($P < 0/001$) و بین نمره‌ی PUSH و سطح زخم رابطه وجود داشت ($P = 0/660$). همچنین، مشخص گردید که ابزار PUSH، یک ابزار معتبر و پاسخگو برای ارزیابی روند بهبود زخم فشاری می‌باشد (۲۵).

همچنین، در پژوهش Thomas و همکاران، ۳۷ بیمار زخم فشاری مورد بررسی قرار گرفتند. سطح زخم، ویژگی ترشحات و ظاهر زخم به عنوان موارد کلیدی برای بهبودی زخم مورد بررسی قرار گرفت. با تجزیه و تحلیل موارد اصلی، نتیجه‌گیری شد که این متغیرها به عنوان بهترین گزینه‌های بررسی بهبود زخم تعریف می‌شوند ($P < 0/010$) و این ابزار، یک ابزار معتبر و پایا می‌باشد (۲۶).

برای آماده‌سازی کرم بابونه، عصاره‌گیری از گیاه بابونه به روش پراکولاسیون صورت گرفت. ابتدا مواد فاز آبی شامل آب مقطر، گلیسرین و مواد محافظ میکروبی، به مواد ذوب شده در فاز روغنی شامل وازلین، استئاریک اسید، ستیل الکل و گلیسرین مونواستئارات (Glycerin monostearate یا GMS) افزوده شد تا امولسیون تشکیل شود. در ادامه، با سرد کردن امولسیون تا دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، عصاره‌ی بابونه آرام آرام افزوده شد. مقدار عصاره‌ی بابونه در این فرآورده ۶ درصد بود. با توجه به این که در پژوهش‌های پیشین از کرم بابونه با غلظت ۱ تا ۱۰ درصد استفاده شده بود (۲۶-۲۵)، با صلاحدید متخصصان داروسازی شرکت باریج اسانس و با توجه به منابع علمی موجود و کاهش احتمال حساسیت به فرآورده دارویی، حد متوسطی از غلظت بابونه (۶ درصد) در نظر گرفته شد.

مراقبت‌های معمول پوستی شامل تغییر وضعیت هر دو ساعت، ارزیابی روزانه‌ی پوست به ویژه در نقاط فشاری، استفاده از بالشک‌های کوچک بین پاها جهت کاهش فشار و استفاده از تشک مواج در هر دو گروه صورت گرفت. در گروه مداخله، کرم حاوی ماده‌ی مؤثره‌ی بابونه و در گروه شاهد، دارونما استفاده گردید. کرم بابونه (گل‌های بابونه که بعد از عصاره‌گیری به صورت کرم تهیه شد) با نمایش حرف A روی تیوپ و کرم دارونما با نمایش حرف B روی تیوپ مشخص شد. لازم به ذکر است که تیوپ‌های هر دو گروه هم‌شکل و هم‌وزن پر شده بود و هر دو کرم از نظر کیفیت ظاهری شبیه بود. قبل از اجرای مداخله، حساسیت به کرم در هر دو گروه با تست در ناحیه‌ی داخلی ساعد بررسی گردید. در گروه مداخله، در صورت عدم ایجاد حساسیت پوستی، کرم بابونه به صورت موضعی روزانه در شیفت صبح در ناحیه‌ی مورد نظر استفاده شد و در گروه شاهد نیز کرم دارونما مورد استفاده قرار گرفت. به پرستاران آموزش

جدول ۱. میانگین متغیرهای کمی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه مداخله	گروه شاهد	آزمون Independent t	P مقدار
سن (سال)	۶۸/۸۸ ± ۱۶/۴۵	۷۱/۲۳ ± ۱۵/۷۳	t	۰/۵۵۰
مدت بستری (روز)	۱۰/۸۵ ± ۶/۴۴	۱۱/۰۳ ± ۷/۴۳	t	۰/۹۱۰
میزان هوشیاری بر اساس FOUR score	۸/۱۸ ± ۳/۱۵	۹/۰۳ ± ۳/۴۰	t	۰/۲۸۰
سطح آلبومین بدو پذیرش (گرم بر دسی لیتر)	۲/۸۲ ± ۰/۶۲	۲/۸۱ ± ۰/۴۸	t	۰/۹۸۰
سطح هموگلوبین بدو پذیرش (گرم بر دسی لیتر)	۱۱/۴۶ ± ۲/۵۶	۱۰/۵۰ ± ۱/۵۹	t	۰/۰۸۰
سطح هماتوکریت بدو پذیرش (درصد)	۳۴/۹۹ ± ۶/۶۷	۳۳/۸۱ ± ۵/۸۶	t	۰/۴۴۰
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۰۸/۶۵ ± ۲۱/۵۸	۱۰۷/۵۴ ± ۱۹/۸۳	t	۰/۸۲۰
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۷۰/۲۴ ± ۱۳/۴۵	۶۷/۸۳ ± ۱۴/۵۷	t	۰/۴۸۰
مدت زمان ایجاد زخم فشاری از روز پذیرش (روز)	۹/۳۸ ± ۷/۳۴	۱۰/۳۴ ± ۷/۵۶	t	۰/۵۹۰

FOUR: Full Outline of Unresponsiveness

داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

حداکثر ۲۸ روز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که ضایعات پوستی در گروه بابونه به طور قابل توجهی سریع‌تر از گروه هیدروکورتیزون بهبود یافت. بنابراین، استفاده از بابونه آلمانی، باعث تسریع ترمیم ضایعات پوستی اطراف استوما می‌شود و چسبندگی استوما و نیاز به تعویض مکرر آن را از بین می‌برد (۲۲).

پژوهش Martins و همکاران که به منظور بررسی تأثیر بابونه آلمانی و کورتون‌ها در بهبود زخم مدل حیوانی انجام شد، به این نتیجه دست یافت که زمان ترمیم زخم در گروه بابونه نسبت به گروه کورتون سریع‌تر می‌باشد (۲۸). بابایی و همکاران در مطالعه خود، تأثیر بابونه بر زخم CABG (Coronary artery bypass grafting) را در بیماران مبتلا به دیابت مورد بررسی قرار دادند. از روز دوم جراحی، روزانه زخم بعد از شستشو با بتادین پانسمان می‌شد و این کار به مدت ۱۴ روز صورت گرفت و در گروه مداخله از پماد بابونه استفاده گردید. میزان بهبودی زخم با ابزار Bates-Jensen ارزیابی شد. پس از گذشت ۷ روز از مداخله، اختلاف معنی‌داری بین میزان بهبودی زخم در دو گروه مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۱$) و در روز ۱۴ بعد از مداخله نیز این اختلاف معنی‌دار ($P = ۰/۰۰۲$) گزارش گردید. در گروه مداخله (استفاده از پماد بابونه)، زخم جراحی فقط طی یک هفته پس از جراحی بهبود یافت (۲۹).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پانسمان زخم فشاری درجه‌ی یک با کرم بابونه، اثرات قابل توجهی بر بهبودی زخم دارد. نتایج به دست آمده حاکی از آن بود که روند بهبودی زخم فشاری در گروه مداخله که برای آنان از کرم بابونه استفاده شده بود، سریع‌تر می‌باشد و بسیاری از زخم‌های فشاری درجه‌ی یک در گروه مداخله قبل از روز هفتم بهبودی کامل یافت؛ در حالی که در گروه شاهد زخم‌ها بهبود نیافت و یا به زخم درجه‌ی دو تبدیل شد. نتایج مطالعه‌ی افشار و همکاران، که با هدف مقایسه‌ی تأثیر پماد کالاندولا و پماد بابونه بر شدت درماتیت ناشی از پوشک بر روی ۹۰ کودک کمتر از یک سال بستری در بیمارستان سیلان اردبیل انجام شد، نشان داد که روند بهبودی در گروهی که پماد بابونه استفاده کرده بودند، سریع‌تر از گروهی بود که کالاندولا مصرف نمودند و با توجه به این که عارضه‌ای در استفاده از پماد در بیماران مشاهده نشد، می‌توان از پماد بابونه به عنوان داروی مناسب و بدون عارضه‌ای در درمان درماتیت استفاده کرد (۲۷). در تحقیق چاروسایی و همکاران، در درمان ۳۶ بیمار که دارای ضایعات پوستی اطراف استوما بودند، از پماد هیدروکورتیزون ۱ درصد یک بار در روز و در ۳۶ بیمار دیگر نیز از کمپرس بابونه دو بار در روز استفاده گردید. ضایعات هر سه روز یک بار تا

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی زخم فشاری در سه زمان بین دو گروه مورد بررسی

زمان	گروه مداخله	گروه شاهد	آزمون Independent t	P مقدار
روز اول مطالعه	۶/۴۴ ± ۲/۲۵	۵/۸۶ ± ۱/۹۳	t	۰/۲۵۰
روز چهارم مطالعه	۳/۴۱ ± ۲/۴۵	۷/۲۶ ± ۲/۰۶	t	< ۰/۰۰۱
روز هفتم مطالعه	۱/۱۲ ± ۰/۳۳	۸/۱۴ ± ۲/۴۰	t	< ۰/۰۰۱

داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

۲۸ روز، تمام زخم‌ها به طور کامل بهبود یافت و نمرات ابزار PUSH به صفر رسید (۳۲). بنابراین، کاهش التهاب نقش بسیار مهمی در ترمیم زخم و پیشرفت آن به سمت بهبودی داشته است. به نظر می‌رسد به دلیل وجود عوامل متعدد مستعدکننده و تشدیدکننده‌ی زخم فشاری در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه باشد. از این رو، در کنار استانداردهای مراقبتی موجود، تشخیص زخم‌های فشاری در مرحله‌ی یک و اجرای مداخلات درمانی مناسب از جمله استفاده از کرم بابونه، می‌تواند در تسریع بهبودی و عدم توسعه‌ی زخم‌های فشاری نقش مؤثری داشته باشد. با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر مانند مداخله بر زخم‌های فشاری درجه‌ی یک، پیشنهاد می‌گردد تحقیقات گسترده‌تری در خصوص تأثیر بابونه بر زخم‌های فشاری درجه‌ی دو نیز انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه با شماره‌ی ۳۹۶۶۹۹، مصوب دانشکده‌ی پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. ضمن تشکر از عوامل شرکت باریج اسانس که در ساخت فراورده همکاری نمودند، پژوهشگران اعلام می‌دارند که شرکت باریج اسانس هیچ‌گونه مداخله‌ای در گردآوری و تحلیل داده‌ها و آرایه‌ی نتایج نداشته است. همچنین، از کلیه‌ی پرستاران بخش‌های مراقبت ویژه‌ی مراکز درمانی الزهرا (س) و امین اصفهان و امام حسین (ع) گلپایگان و تمامی عزیزانی که در انجام این مطالعه مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

اظهاری و همکاران تحقیقی را با هدف بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم اپیزوتومی زنان نخست‌زا انجام دادند و به این نتیجه دست یافتند که کرم بابونه می‌تواند به عنوان ارتقا دهنده‌ی بهبود زخم اپیزوتومی در زنان نخست‌زا پیشنهاد گردد. در پژوهش آنان، بابونه عفونت زخم را به تأخیر انداخت و دارای اثرات ضد باکتری، ضد ویروس و ضد قارچ بود. همچنین، باعث خشکاندن ترشحات زخم این ناحیه گردید (۳۰).

Glowania و همکاران در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور که بر روی ۱۴ بیمار جهت بهبود زخم ناشی از خالکوبی انجام دادند، پماد بابونه و دارونما را به کار بردند. نتیجه‌ی مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که بابونه می‌تواند تأثیر مثبتی بر کاهش ترشحات و اپیتلیزاسیون مجدد پوست داشته باشد (۳۱). در پژوهش دیگری با هدف بررسی اثربخشی پماد گیاهی کامومیل در درمان زخم فشاری، مشاهده شد گیاهانی مانند بابونه که دارای اثرات ضد میکروبی، ضد قارچی و ضد التهابی هستند، می‌توانند در بهبود زخم فشاری مؤثر باشند. مطالعه مذکور یک کارآزمایی بالینی بود که با ابزار اندازه‌گیری PUSH انجام گرفت و در آن از پماد کامومیل استفاده گردید. پماد مورد نظر از ترکیب چندین گیاه دارویی از جمله بابونه به همراه عسل تشکیل شده است. ۵۰ بیمار با ۸۴ زخم فشاری درجات ۲ و ۳ طی ۲۸ روز مورد بررسی قرار گرفتند. مساحت زخم و میزان ترشحات در طی هفته‌ی اول کاهش یافت. بعد از ۱۴ روز، بافت اسلاف از بین رفت و بافت اپی‌تلیال در لبه‌های زخم ایجاد شد و طی ۲۱ روز از شروع درمان، ۱۷/۸۶ درصد زخم‌ها به طور کامل بسته شد و طی

References

1. Lechner A, Lahmann N, Neumann K, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin and pressure ulcer risk: A multi-center cross-sectional prevalence study in German hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud* 2017; 73: 63-9.
2. Tubaishat A, Papanikolaou P, Anthony D, Habiballah L. Pressure ulcers prevalence in the acute care setting: A systematic review, 2000-2015. *Clin Nurs Res* 2018; 27(6): 643-59.
3. Saifollahi Z, Bolourchifard F, Borhani F, Ilkhani M, Jumbarsang S. Correlation between nurses' knowledge and quality of nursing care for prevention of pressure ulcers in intensive care units. *Hayat* 2016; 22(1): 90-101. [In Persian].
4. National Pressure Ulcer Advisory Panel. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide 2014 [Online]. [cited 2014 Oct 16]; Available from: URL: <https://www.npuap.org/wp-content/uploads/2014/08/Updated-10-16-14-Quick-Reference-Guide-DIGITAL-NPUAP-EPUAP-PPPIA-16Oct2014.pdf>
5. Alderden J, Zhao YL, Zhang Y, Thomas D, Butcher R, Zhang Y, et al. Outcomes associated with stage 1 pressure injuries: A retrospective cohort study. *Am J Crit Care* 2018; 27(6): 471-6.
6. Deng X, Yu T, Hu A. Predicting the Risk for hospital-acquired pressure ulcers in critical care patients. *Crit Care Nurse* 2017; 37(4): e1-e11.
7. Akbari SA, Doshmanghir L, Neghaban Z, Ghiasipour M, Beheshtizavareh Z. Rate of pressure ulcers in intensive units and general wards of Iranian hospitals and methods for their detection. *Iran J Public Health* 2014; 43(6): 787-92.
8. Karimian M, Sarokhani D, Sarokhani M, Sayehmiri K, Mortazavi Tabatabai SA. Prevalence of bedsore in Iran: A systematic review and meta-analysis. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2016; 26(136): 202-10. [In Persian].
9. Roberts S, Wallis M, McInnes E, Bucknall T, Banks M, Ball L, et al. Patients' perceptions of a pressure ulcer prevention care bundle in hospital: A qualitative descriptive study to guide evidence-based practice. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017; 14(5): 385-93.
10. Benevides JL, Coutinho JFV, Tom MABG, Gubert

- FA, Silva TBC, de Oliveira SKP. Nursing strategies for the prevention of pressure ulcers in intensive therapy: Integrative review. *Journal of Nursing UFPE on line* 2017; 11(5): 1943-52. [In Portuguese].
11. Komici K, Vitale DF, Leosco D, Mancini A, Corbi G, Bencivenga L, et al. Pressure injuries in elderly with acute myocardial infarction. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1495-501.
 12. Spetz J, Brown DS, Aydin C, Donaldson N. The value of reducing hospital-acquired pressure ulcer prevalence: An illustrative analysis. *J Nurs Adm* 2013; 43(4): 235-41.
 13. Ahmadian F, Hekmatpou D, Eghbali M, Farsaei S. Effectiveness of Henna (*Lawsonia inermis*) on prevention of pressure ulcer among hospitalized patients in intensive care units [MSc Thesis]; Arak, Iran: Arak University of Medical Sciences; 2016. [In Persian].
 14. Saghaleini S, Dehghan K, Shadvar K, Mahmoodpoor A, Sanaie S, Ostadi Z. Bedsore: Epidemiology; risk factors; classification; assessment scales and management. *Arch Anesth & Crit Care* 2016; 2(3): 226-30.
 15. Han G, Ceilley R. Chronic wound healing: A review of current management and treatments. *Adv Ther* 2017; 34(3): 599-610.
 16. Spencer CN, Lopez G, Cohen L, Urbauer DL, Hallman DM, Fisch MJ, et al. Nurse and patient characteristics predict communication about complementary and alternative medicine. *Cancer* 2016; 122(10): 1552-9.
 17. Afzali SF, Shariatmadari H, Hajabbasi MA. Sodium chloride effects on seed germination, growth and ion concentration in chamomile (*Matricaria chamomilla*). *Iran Agric Res* 2011; 29(2): 107-18.
 18. Murti K, Panchal MA, Gajera V, Solanki J. Pharmacological properties of *Matricaria recutita*: A review. *Pharmacologia* 2012; 3(8): 348-51.
 19. Ferreira E, Vasques C, Jesus C, Reis P. Topical effects of *Chamomilla recutita* in skin damage: A literature review. *Pharmacologyonline* 2015; 3: 123-30.
 20. Gardiner P. Complementary, holistic, and integrative medicine: Chamomile. *Pediatr Rev* 2007; 28(4): e16-e18.
 21. Sharifi F, Simbar M, Mojab F, Majd HA. Comparison of the effects of *Matricaria chamomila* (Chamomile) extract and mefenamic acid on the intensity of premenstrual syndrome. *Complement Ther Clin Pract* 2014; 20(1): 81-8.
 22. Charousaei F, Dabirian A, Mojab F. Using chamomile solution or a 1% topical hydrocortisone ointment in the management of peristomal skin lesions in colostomy patients: results of a controlled clinical study. *Ostomy Wound Manage* 2011; 57(5): 28-36.
 23. Lee SK, Posthauer ME, Dorner B, Redovian V, Maloney MJ. Pressure ulcer healing with a concentrated, fortified, collagen protein hydrolysate supplement: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care* 2006; 19(2): 92-6.
 24. Choi EP, Chin WY, Wan EY, Lam CL. Evaluation of the internal and external responsiveness of the Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) tool for assessing acute and chronic wounds. *J Adv Nurs* 2016; 72(5): 1134-43.
 25. Hon J, Lagden K, McLaren AM, O'Sullivan D, Orr L, Houghton PE, et al. A prospective, multicenter study to validate use of the PUSH in patients with diabetic, venous, and pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage* 2010; 56(2): 26-36.
 26. Thomas DR, Rodeheaver GT, Bartolucci AA, Franz RA, Sussman C, Ferrell BA, et al. Pressure ulcer scale for healing: derivation and validation of the PUSH tool. The PUSH Task Force. *Adv Wound Care* 1997; 10(5): 96-101.
 27. Afshar M, Sattari Fard H, Shadi M, Ghaderi R. Repairing effects of Iran flora on wound healing. *J Birjand Univ Med Sci* 2015; 22 (1) :1-18. [In Persian].
 28. Martins MD, Marques MM, Bussadori SK, Martins MA, Pavesi VC, Mesquita-Ferrari RA, et al. Comparative analysis between *Chamomilla recutita* and corticosteroids on wound healing. An in vitro and in vivo study. *Phytother Res* 2009; 23(2): 274-8.
 29. Babaei K, Nejatii S, Mohammadi Khoshboo T, Sahraie S, Ghesmati F, Firoozi M, Varaeii V. The effect of chamomile ointment on the healing of CABG surgery wound in the diabetic patients. *J Res Med Dent Sci* 2018; 6(1): 1-4.
 30. Orescanin V. Treatment of pressure ulcers with Bioapifit® wound healing herbal ointment - a preliminary study. *IJRDO - Journal of Biological Science* 2016; 2(10): 1-15.
 31. Glowania HJ, Raulin C, Swoboda M. Effect of chamomile on wound healing--a clinical double-blind study. *Z Hautkr* 1987; 62(17): 1262, 1267-2, 1271. [In German].
 32. Azhari S, Aradmehr M, Rakhshandeh H, Tara F, Shakeri MT. The effects of chamomile cream on wound healing of episiotomy in primiparous women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(93): 16-26. [In Persian].

The Effect of Chamomile Cream on First-Degree Pressure Ulcer in Patients Admitted to Intensive Care Units; A Randomized Clinical Trial Study

Maryam Hashemi¹, Narges Kheirollahi², Ahmad Reza Yazdannik³,
Mohammad Reza Memarzadeh⁴

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the effect of chamomile cream on healing of first-degree pressure ulcer in patients admitted to intensive care units (ICUs) of Alzahra and Amin hospitals of Isfahan City, and Imam Hossein hospital of Golpayegan City, Iran.

Methods: This study was performed on two groups of 35 patients in ICUs who had first-degree pressure ulcer in different parts of the body. In the control group, patients received only standard care for pressure ulcer prevention, including positional change, use of wavy mattresses, etc. The wound was washed with normal saline. In intervention group, more than the standard care, chamomile cream was used in ulcer for 7 days. The work was followed up for 7 days according to Pressure Ulcer Scale for Healing (PUSH) on the first, fourth, and seventh days of the study of pressure ulcer healing, and the questionnaires were compared between the two groups.

Findings: At the fourth and seventh days of the study, the mean PUSH scores of pressure ulcer were significantly lower in intervention group ($P < 0.001$). Before intervention, the mean PUSH score of pressure ulcer in intervention group was 6.44 ± 2.25 , which reduced to 1.33 ± 1.12 at the seventh day. In control group, the first assessment of the PUSH score was 5.86 ± 1.93 , which increased to 8.14 ± 2.40 at the seventh day.

Conclusion: It seems that using chamomile cream is effective in the treatment of first-degree pressure ulcers. Further studies are suggested to investigate the effect of chamomile on healing of second-degree pressure ulcers.

Keywords: Pressure ulcer, Chamomile, Intensive care units

Citation: Hashemi M, Kheirollahi N, Yazdannik AR, Memarzadeh MR. **The Effect of Chamomile Cream on First-Degree Pressure Ulcer in Patients Admitted to Intensive Care Units; A Randomized Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1026-32.

1- MSc Student, Department of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Instructor, Nursing and Midwifery Care Research Center AND Department of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Nursing and Midwifery Care Research Center AND Department of Critical Care Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD in Physical Chemistry, Medicinal Plants Research Center of Barij, Kashan, Iran

Corresponding Author: Ahmad Reza Yazdannik, Email: yazdannik@nm.mui.ac.ir

مقایسه‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی و سالمندان سالم شهر اصفهان در سال ۱۳۹۷

نرگس معتمدی^۱، فرناز فیضی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: باتوجه به شیوع بالای افسردگی در سالمندان و همچنین، اهمیت سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در پیش‌گیری از بیماری‌های دوران سالمندی، پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی و سالم طراحی و اجرا شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال ۱۳۹۷ بر روی ۲۰۰ نفر از افراد با سن بالاتر از ۶۰ سال مراجعه کننده به مراکز خدمات جامع سلامت شهر اصفهان انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت (بر اساس پرسش‌نامه‌ی Walker و Hill-Polerecky) و افسردگی (با استفاده از فرم کوتاه Geriatric depression scale یا GDS) در شرکت کنندگان، ارزیابی، ثبت و واکاوی گردید.

یافته‌ها: فراوانی افسردگی در ۲۰۰ سالمند بررسی شده، ۵۹/۱ درصد بود و واکاوی اولیه بین وضعیت تأهل، تحصیلات و همه‌ی ابعاد سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت (تغذیه، ورزش، مسؤلیت‌پذیری در مورد سلامت، مدیریت استرس، حمایت بین فردی و خودشکوفایی) و افسردگی ارتباط معنی‌داری دیده شد، اما پس از تعدیل کردن همه‌ی عوامل در واکاوی Regression چند متغیره، ابعاد مدیریت استرس [OR = ۰/۷۶، CI = ۰/۵۸-۰/۹۹] و مسؤلیت‌پذیری (OR = ۰/۷۵، CI = ۰/۶۲-۰/۹۰) رابطه‌ی مستقل و معکوس معنی‌داری با افسردگی در سالمندان داشت.

نتیجه‌گیری: از ابعاد سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت، مدیریت استرس و مسؤلیت‌پذیری در مورد سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی ضعیف‌تر از سالمندان سالم است.

واژگان کلیدی: سالمندان، افسردگی، سبک زندگی، ارتقا دهنده‌ی سلامت

ارجاع: معتمدی نرگس، فیضی فرناز. مقایسه‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در سالمندان مبتلا به افسردگی و سالمندان سالم شهر اصفهان در سال ۱۳۹۷. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۳۹-۱۰۳۳

کمترا را تشکیل می‌دهند و نسبت افراد سالخورده، ۸ درصد و بیشتر است (۳). بر اساس آخرین سرشماری در سال ۱۳۹۵، جمعیت ایران ۷۹۰۹۲۶۰۲۷۰ نفر بوده است که از این تعداد، ۷۳۸۹۰۲۶۹ نفر افراد بالای ۶۰ سال بوده‌اند. بنابراین، ۹/۲ درصد جمعیت ایران سالمند هستند که در مقایسه با نتایج سرشماری سال ۱۳۹۰، روند افزایشی داشته است. این امر، نشان دهنده‌ی سرعت پیر شدن جمعیت ایران می‌باشد.

این مسأله‌ی مهم، سیستم‌های مراقبتی و بهداشتی و اجتماعی را که هم اکنون تحت فشارهای مادی هستند، نگران ساخته است؛ چرا که سلامت روان، شاخص مهمی در وضعیت سلامت افراد سالمند محسوب می‌شود و اهمیت زیادی در دستیابی به سالمندی

مقدمه

سالخوردگی جمعیت، پدیده‌ای است که جوامع بشری در قرن ۲۱ با آن روبه‌رو می‌شوند. امروزه، حدود ۶۰۰ میلیون نفر از جمعیت جهان را افراد سالمند بالای ۶۰ سال تشکیل می‌دهند که این رقم تا سال ۲۰۲۵ به یک میلیارد و دویست هزار نفر و تا سال ۲۰۵۰ به دو میلیارد نفر خواهد رسید که ۲۱ درصد از کل جمعیت را به خود اختصاص خواهد داد (۱). از این رو، لازم است کشور ما خود را برای مدیریت جمعیت سالمندان آماده سازد (۲).

به طور معمول، جامعه‌ی سالخورده به عنوان جامعه‌ای تعریف می‌شود که افراد کمتر از ۱۵ سال، حدود ۲۰-۲۵ درصد جمعیت یا

۱- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: l_farnaz_l@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: فرناز فیضی

برآورد ۷/۵٪، و به کمک داده‌های حاصل از مطالعات مشابه قبلی، ۲۰۰ نفر محاسبه شد (۱۱).

معیارهای ورود افراد به مطالعه، شامل داشتن سن ۶۰ سال و بالاتر، عدم ابتلا به بیماری محدود کننده حرکتی، عدم استفاده از سبک خاصی از زندگی به سبب بیماری و نداشتن اختلال شناختی و همچنین، رضایت افراد جهت شرکت در مطالعه بودند و معیارهای خروج، شامل مخدوش بودن پاسخ‌ها یا عدم پاسخ‌گویی به بیش از ۲۰ درصد سؤالات بودند.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات، پرسش‌نامه‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت Walker و Hill-Polerecky در سالمندان بود (۱۲). این پرسش‌نامه، دارای ۵۴ سؤال است و هدف آن، اندازه‌گیری رفتارهای ارتقا دهنده‌ی سلامت می‌باشد. طیف پاسخ‌گویی آن از نوع لیکرت با گزینه‌های هرگز (۱)، برخی اوقات (۲)، اغلب (۳) و همیشه (۴) است. این ابزار، ۱۱ سؤال در حیطه‌ی تغذیه، ۱۳ سؤال در حیطه‌ی ورزش، ۸ سؤال در حیطه‌ی مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت، ۶ سؤال در حیطه‌ی مدیریت استرس، ۸ سؤال در حیطه‌ی حمایت بین فردی و در نهایت، ۸ سؤال در حیطه‌ی خودشکوفایی دارد. برای به دست آوردن امتیاز مربوط به هر بعد، مجموع امتیازات سؤالات مربوط به آن بعد، با هم جمع شد. برای به دست آوردن امتیاز کلی پرسش‌نامه، مجموع امتیازات همه‌ی سؤالات با هم جمع شد. کمینه‌ی نمره‌ی این آزمون ۴ و بیشینه‌ی نمره‌ی آن ۲۱۶ است؛ به گونه‌ای که با افزایش نمره، سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت، بهتر خواهد بود.

در پژوهش محمدی زیدی و همکاران، روایی پرسش‌نامه مورد تأیید قرار گرفته است (۱۳). همچنین، پایایی (قابلیت اعتماد) آن با استفاده از روش اندازه‌گیری Cronbach's alpha محاسبه شده و مقدار ۰/۸۰ به دست آمده است. Cronbach's alpha برای بعد تغذیه ۷۹ درصد، برای بعد ورزش ۸۶ درصد، برای بعد مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت ۸۱ درصد، برای بعد مدیریت استرس ۹۱ درصد، برای بعد حمایت بین فردی ۷۹ درصد و برای بعد خودشکوفایی ۸۱ درصد به دست آمده است.

حین تکمیل پرسش‌نامه، اگر فرد با سواد بود، پرسش‌نامه توسط خود او تکمیل شد و در صورتی که فرد بی‌سواد بود، پرسشگر پرسش‌نامه را برای فرد می‌خواند و بر اساس جواب فرد، به سؤالات پاسخ می‌داد. برای سنجش افسردگی افراد، از فرم کوتاه پرسش‌نامه‌ی مقیاس افسردگی سالمندان (Geriatric depression scale یا GDS) استفاده شد. این پرسش‌نامه، دارای ۱۵ سؤال از نوع بله/خیر است که با توجه به نوع سؤال، نمره‌ی ۰ و ۱ داشت. نمره‌ی بالاتر، بیانگر شدت افسردگی بیشتر است.

موفقیت‌آمیز و برخوردار از کیفیت زندگی در بین سالمندان جوامع مختلف دارد (۴). باید توجه داشت که سال‌های اضافی عمر انسان، در نهایت آرامش و سلامت جسمی و روانی سپری گردد و در صورتی که چنین شرایطی تأمین نشود، پیشرفت‌های علمی برای تأمین زندگی طولانی‌تری بی‌نتیجه و مخاطره‌آمیز خواهد بود (۵).

یکی از شایع‌ترین مشکلات روانی در سالمندان، افسردگی است که موجب افت کیفیت زندگی و افزایش مرگ و میر آنان می‌گردد (۶). سالمندان به علت کاهش اعتماد به نفس، نقصان فعالیت و تحرک، از دست دادن دوستان و نزدیکان، کاهش استقلال مادی و جسمانی و ابتلا به بیماری‌های مزمن در معرض افسردگی بیشتری قرار دارند (۲). انتخاب سبک زندگی سالم در این سنین، به دلیل قابلیت آن در پیش‌گیری از بیماری‌ها و بهبود سلامت جسم و روان از اهمیت بالایی برخوردار است (۷). بنابراین، با داشتن سبک زندگی سالم، می‌توان زندگی لذت‌بخش همراه با سلامتی را رقم زد که رسیدن به این هدف، نیازمند برنامه‌ریزی‌های دقیق و منظم می‌باشد (۸).

سبک زندگی سالم، شامل کلیه‌ی رفتارهایی است که سبب پیش‌گیری از بیماری و صدمه، حفظ سلامتی و ارتقای آن و نیز پیش‌گیری از حوادث می‌شود؛ از این جمله می‌توان به رژیم غذایی مناسب، ورزش، کنترل تنش، فعالیت‌های اجتماعی، اوقات فراغت، فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی، خودداری از رفتارهای پرخطر مانند مصرف دخانیات، الکل، سوء مصرف دارو و رفتارهای جنسی ناسالم اشاره کرد (۹). مطالعات نشان داده است که افراد دارای سبک زندگی سالم، کمتر تجربه‌ی بیماری و ناتوانی را خواهند داشت (۱۰). بنابراین، با توجه به شیوع بالای افسردگی در سالمندان و همچنین، اهمیت سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در پیش‌گیری از بیماری‌های دوران سالمندی، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت با افسردگی طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که به صورت مقطعی بر روی سالمندان شهر اصفهان به انجام رسید. پس از اخذ کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.825 از کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، نمونه‌گیری به صورت چند مرحله‌ای انجام شد؛ به طوری که در مرحله‌ی اول، از مراکز جامع سلامت تحت پوشش شبکه‌ی یک و دو اصفهان به طور تصادفی ۱۰ مرکز انتخاب شد و سپس با استفاده از روش نمونه‌گیری آسان، ۲۰ نمونه از هر مرکز به صورت جداگانه انتخاب شدند.

حجم نمونه بر اساس فرمول برآورد میانگین با فرض $P < 0/05$ ، انحراف معیار نمره‌ی سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت ۲۷، خطای

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیر دموگرافیک سالمندان شهر اصفهان بر حسب فراوانی افسردگی

مقدار P	افسردگی				نام متغیر
	شدید	متوسط	خفیف	ندارد	
۰/۲۸۰	۱۶ (۱۵/۴)	۲۲ (۲۱/۲)	۲۴ (۲۳/۱)	۴۲ (۴۰/۳)	زن
	۷ (۷/۳)	۱۸ (۱۸/۸)	۳۱ (۳۲/۳)	۴۰ (۴۱/۶)	مرد
۰/۰۲۰	۱۶ (۱۴/۹)	۲۹ (۲۶/۸)	۲۹ (۲۶/۸)	۳۵ (۳۱/۵)	بی‌سواد
	۶ (۹/۷)	۷ (۱۱/۳)	۱۹ (۳۰/۶)	۳۰ (۴۸/۴)	سیکل
	۱ (۳/۵)	۳ (۱۰/۷)	۷ (۲۵/۰)	۱۷ (۶۰/۷)	دیپلم و بالاتر
	۹ (۸/۸)	۱۶ (۱۵/۷)	۲۶ (۲۵/۵)	۵۱ (۵۰/۰)	با همسر
۰/۰۷۸	۴ (۱۱/۵)	۵ (۱۴/۲)	۱۲ (۳۴/۳)	۱۴ (۴۰/۰)	با فرزند
	۱۸ (۱۶/۲)	۱۰ (۲۹/۰)	۱۷ (۲۷/۴)	۱۷ (۲۷/۴)	تنها
	۱۱ (۷/۹)	۲۲ (۱۵/۸)	۳۹ (۲۸/۱)	۶۷ (۴۸/۲)	دارای همسر
۰/۰۰۳	۱۲ (۲۰/۰)	۱۷ (۲۸/۳)	۱۶ (۲۶/۷)	۱۵ (۲۵/۰)	بدون همسر
	۲۳ (۱۱/۵)	۴۰ (۲۰/۰)	۵۵ (۲۷/۵)	۸۲ (۴۱/۰)	کل

داده‌ها بر اساس تعداد (درصد) گزارش شده است.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۲۰۰ سالمند مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتایج حاکی از آن بود که ۱۱۸ نفر از این افراد (۵۹/۱ درصد) دارای افسردگی می‌باشند. در رده‌های مختلف افسردگی در افراد مسن، میزان تحصیلات و وضعیت تأهل، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۵$). در این مطالعه، افسردگی با سن، جنس و نحوه‌ی زندگی فرد تفاوت معنی‌داری نداشت؛ به این ترتیب که میانگین سن در افرادی که افسردگی نداشتند (67.7 ± 3.5 سال)، افراد مبتلا به افسردگی خفیف (67.6 ± 4.5 سال)، افسردگی متوسط (68.0 ± 4.3 سال) و افسردگی شدید (67.3 ± 4.4 سال) تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P = ۰/۲۰۰$). سایر اطلاعات مربوط به متغیرها در جدول ۱ آمده است. نمره‌ی زیر مجموعه‌های تغذیه، ورزش، مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت، مدیریت استرس، حمایت بین فردی و خودشکوفایی از پرسش‌نامه‌ی Walker و Hill-Polerecky (۱۲) در افراد سالم نسبت به افراد افسرده (طبق پرسش‌نامه‌ی GDS) به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

برای به دست آوردن امتیاز کلی، امتیازات سؤالات با هم جمع می‌شود. کسب نمره‌ی کمتر از ۴ شرایط روحی طبیعی، نمرات ۸-۴ افسردگی خفیف، نمرات ۱۱-۹ افسردگی متوسط و نمرات بالای ۱۱ افسردگی شدید را نشان می‌داد. روایی و پایایی نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه، توسط ملکوتی و همکاران با Cronbach's alpha ۰/۹ تأیید شده است (۱۴).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به منظور مقایسه‌ی میانگین نمره‌ی سبک زندگی بر حسب بیماری افسردگی، از آزمون Independent t استفاده شد. به منظور بررسی و تعیین سهم حیطه‌های سبک زندگی (تغذیه، ورزش، مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت، مدیریت استرس، حمایت بین فردی و خود شکوفایی) در ابتلا به افسردگی، Odds ratio از آزمون Logistic regression مورد استفاده قرار گرفت.

جدول ۲. میانگین نمرات حیطه‌های مختلف سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در سالمندان شهر اصفهان بر حسب افسردگی

مقدار P	افسردگی (میانگین \pm انحراف معیار)		نام متغیر
	ندارد	دارد	
< ۰/۰۰۱	۳۰/۳ \pm ۴/۰	۲۵/۴ \pm ۴/۴	تغذیه
< ۰/۰۰۱	۳۶/۸ \pm ۵/۶	۳۰/۰ \pm ۵/۹	ورزش
< ۰/۰۰۱	۲۶/۱ \pm ۵/۱	۲۰/۶ \pm ۳/۳	مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت
< ۰/۰۰۱	۱۳/۸ \pm ۲/۴	۱۰/۸ \pm ۲/۲	مدیریت استرس
< ۰/۰۰۱	۱۴/۳ \pm ۵/۸	۱۰/۲ \pm ۳/۶	حمایت بین فردی
< ۰/۰۰۱	۱۹/۱ \pm ۳/۶	۱۶/۰ \pm ۳/۴	خودشکوفایی

جدول ۳. ارتباط بین حیطه‌های مختلف سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت با افسردگی قبل و پس از تعدیل متغیرها در سالمندان

نام متغیر	نسبت شانس (دامنه‌ی اطمینان)	مقدار P	نسبت شانس پس از تعدیل سایر متغیرها (دامنه‌ی اطمینان)	مقدار P
تغذیه	۰/۷۵ (۰/۶۹-۰/۸۲)	< ۰/۰۰۱	۰/۹۴ (۰/۸۲-۱/۰۸)	۰/۳۰۰
ورزش	۰/۸۱ (۰/۷۶-۰/۸۷)	< ۰/۰۰۱	۱/۰۲ (۰/۹۲-۱/۱۲)	۰/۷۰۰
مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت	۰/۶۷ (۰/۵۹-۰/۷۶)	< ۰/۰۰۱	۰/۷۵ (۰/۶۲-۰/۹۰)	۰/۰۰۱
مدیریت استرس	۰/۵۴ (۰/۴۵-۰/۶۵)	< ۰/۰۰۱	۰/۷۶ (۰/۵۸-۰/۹۹)	۰/۰۲۰
حمایت بین فردی	۰/۸۳ (۰/۷۸-۰/۸۹)	< ۰/۰۰۱	۰/۹۴ (۰/۸۳-۱/۰۷)	۰/۵۰۰
خودشکوفایی	۰/۷۷ (۰/۷۰-۰/۸۵)	< ۰/۰۰۱	۰/۹۵ (۰/۸۳-۱/۰۹)	۰/۵۰۰
تحصیلات	۳/۳۶ (۱/۱۴-۷/۹۵)	۰/۰۰۶	۱/۲۰ (۰/۳۱-۴/۹۰)	۰/۷۰۰
بی‌سواد	۱/۶۴ (۰/۶۶-۴/۰۸)	۰/۲۸۰	۱/۰۴ (۰/۲۷-۴/۰۵)	۰/۹۰۰
سیکل	مرجع			
دیپلم و بالاتر	۲/۷۵ (۱/۴۰-۵/۳۰)	۰/۰۰۳	۲/۶۰ (۰/۹۳-۷/۴۰)	۰/۰۶۰
بدون همسر	مرجع			
وضعیت تأهل	دارای همسر			

است، بین ابعاد خودشکوفایی و تغذیه، ورزش و کاهش علائم افسردگی ارتباط وجود داشت (۱۸) که احتمال می‌رود علت تفاوت این یافته با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، استفاده از روش متفاوت تحلیل داده‌ها باشد؛ به این ترتیب که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، نقش مستقل هر یک از ابعاد سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت، با آزمون Logistic regression سنجیده نشده است.

در مطالعه‌ی Yoo و Kang همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، بین مدیریت استرس و افسردگی ارتباط معکوس و مستقیمی دیده شد (۱۹). سایر ابعاد سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت (شامل تغذیه، ورزش، حمایت بین فردی و خودشکوفایی) که در مطالعه‌ی حاضر در افراد افسرده ضعیف‌تر بود، اما در Logistic regression ارتباط مستقل با افسردگی نداشتند که احتمال می‌رود به علت تعداد نمونه‌ی کم بوده باشد و انجام مطالعه‌ی مشابهی با حجم نمونه‌ی بیشتر توصیه می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر، شیوع افسردگی در سالمندان شهر اصفهان به طور کلی ۵۹ درصد بود که شامل افسردگی خفیف ۲۷/۵ درصد، افسردگی متوسط ۲۰/۰ درصد و افسردگی شدید ۱۱/۵ درصد بود. در مطالعه‌ی اشرفی و همکاران که شیوع افسردگی در سالمندان ترک آذری مقیم منزل در شهرستان سلماس را در سال ۱۳۹۵ بررسی کرده بودند، میزان شیوع افسردگی خفیف ۲۸/۰ درصد، افسردگی متوسط ۱۰/۰ درصد و افسردگی شدید ۶/۳ درصد گزارش شده است (۲۰). همچنین، در مطالعه‌ی قادری و همکاران که میزان شیوع افسردگی و عوامل فردی مرتبط با آن در سالمندان کرد مقیم منزل را در سال ۱۳۸۹ بررسی کردند، مشخص شد که میزان شیوع افسردگی خفیف ۳۸/۷ درصد، افسردگی متوسط ۱۶/۳ درصد و افسردگی شدید ۷/۰ درصد بوده است (۲۱). نتایج مطالعات پیش‌گفته، به طور تقریبی

پس از کنترل متغیرهای تحصیلات و وضعیت تأهل، ارتباط سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت با افسردگی با استفاده از آزمون Logistic regression بررسی شد و نتایج نشان داد تنها حیطه‌های مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت و مدیریت استرس به صورت مستقل و معکوس با افسردگی ارتباط معنی‌دار دارند (جدول ۳).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، افراد مبتلا به افسردگی نمرات پایین‌تری از پرسش‌نامه‌ی Walker (سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت) در ابعاد تغذیه، ورزش، مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت، مدیریت استرس، حمایت بین فردی و خودشکوفایی گرفتند. از این رو، در قسمت‌های مختلف سبک زندگی از کیفیت پایین‌تری برخوردار هستند؛ اما پس از کنترل تأثیر عوامل بر هم در Logistic regression جهت بررسی نقش مستقل هر یک از حیطه‌های سبک زندگی مرتبط با سلامت در افسردگی، مدیریت استرس و مسئولیت‌پذیری در مورد سلامت به طور مستقل در سالمندان افسرده ضعیف‌تر بود.

نتایج مطالعه‌ی Henje و همکاران، نشان می‌دهد که رفتارهای مبتنی بر سبک زندگی سالم، نقش تعیین‌کننده‌ای در کاهش استرس، اضطراب و افسردگی دارد (۱۵). همچنین، در مطالعه‌ی گاطع‌زاده و اسکندری، به طور کلی سبک زندگی بر افسردگی اثر مستقیم داشت (۱۶). در استرالیا نیز مطالعه‌ی انجام شده به منظور بررسی ارتباط بین سبک زندگی و سلامت روانی در میان افراد میانسال و زنان سالمند، حاکی از آن بود که سبک زندگی سالم، باعث ارتقای سلامت روانی سالمندان می‌شود (۱۷). در مطالعه‌ی Hua و همکاران که به بررسی ارتباط ابعاد سبک زندگی ارتقا دهنده سلامت و افسردگی پرداخته

مطالعه‌ی حاضر را توجیه کرد؛ به گونه‌ای که اگر تعداد نمونه‌های بیشتر در نظر گرفته شود، احتمال تغییر تأثیر عامل سن وجود دارد.

در مطالعه‌ی حاضر بین جنس و افسردگی رابطه‌ی آماری معنی‌داری مشاهده نشد؛ این یافته با نتایج مطالعات اشرافی همکاران (۲۰)، قادری و همکاران (۲۱) و نیز میرزایی و همکاران (۲۲) هم‌خوانی دارد.

محدودیت مطالعه‌ی حاضر، این بود که به علت مقطعی بودن مطالعه، ارتباط‌های معنی‌داری که یافت شد، به طور مستقیم رابطه‌ی علیتی را نشان نمی‌دهد و انجام مطالعات طولی به منظور بررسی رابطه‌ی علیتی بین سبک زندگی و افسردگی توصیه می‌گردد. نتیجه‌گیری نهایی این که بیش از نیمی از افراد سالمند مبتلا به افسردگی هستند و سالمندان افسرده در حیطه‌های سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت به ویژه مدیریت استرس و مسؤولیت‌پذیری در مورد سلامت، کیفیت پایین‌تری نسبت به افراد سالمند سالم دارند.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر به عنوان پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۶۸۲۵ تصویب و تحت حمایت مالی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. نویسندگان مقاله از شرکت کنندگان در مطالعه و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به جهت حمایت مالی، سپاسگزاری می‌نمایند.

همسو با مطالعه‌ی حاضر بود و نشان داد که افسردگی از اختلالات شایع دوران سالمندی است و اختلافات جزئی در شدت افسردگی در مطالعات، ناشی از اختلاف جامعه‌ی مورد بررسی و روش سنجش افسردگی می‌باشد.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، حاکی از آن هستند که وضعیت تأهل و تحصیلات با افسردگی ارتباط معنی‌داری دارند؛ به این ترتیب که در افراد دارای همسر و افرادی که تحصیلات بالاتری داشتند، شیوع افسردگی پایین‌تر بود، اما پس از حذف اثر سایر عوامل نظیر سبک زندگی ارتقا دهنده‌ی سلامت در آزمون Logistic regression چند متغیره، ارتباط مستقل وضعیت تأهل و تحصیلات با افسردگی حذف شد. در مطالعه‌ی قادری و همکاران (۲۱)، وضعیت تأهل و تحصیلات با افسردگی ارتباط داشت، اما در این مطالعه، عوامل سبک زندگی را کنترل نکرده است. بنابراین، احتمال دارد که ارتباط وضعیت تأهل و تحصیلات با افسردگی، ناشی از سبک زندگی آن‌ها باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، بین سن و افسردگی رابطه‌ی آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه‌ی میرزایی و همکاران (۲۲)، گزارش شده است که بین افسردگی در سالمندان و سن، رابطه‌ی آماری معنی‌داری وجود دارد. در مطالعات اشرافی و همکاران (۲۰) و نیز قادری و همکاران (۲۱) نیز سن به عنوان متغیری در افسردگی سالمندان شناخته شده است.

با توجه به تعداد نمونه‌ی بیشتر در مطالعات اشرافی و همکاران (۲۰) و نیز قادری و همکاران (۲۱)، می‌توان عدم تأثیر متغیر سن در

References

1. Taghdisi MH, Doshmangir P, Dehdari T, Doshmangir L. Influencing factors on healthy lifestyle from viewpoint of elderly people: Qualitative study. *Salmand Iran J Ageing* 2013; 7(4): 47-58. [In Persian].
2. Alipour F, Sajadi H, Forouzan A, Nabavi H, Khedmati E. The role of social support in the anxiety and depression of elderly. *Salmand Iran J Ageing* 2009; 4(1): 53-61. [In Persian].
3. Alizadeh M, Hoseini M, Shojaeizadeh D, Rahimi A, Arshinchi M, Rohani H. Assessing anxiety, depression and psychological wellbeing status of urban elderly under represent of Tehran Metropolitan City. *Salmand Iran J Ageing* 2012; 7(3): 66-73. [In Persian].
4. Nilsson J, Parker MG, Kabir ZN. Assessing health-related quality of life among older people in rural Bangladesh. *J Transcult Nurs* 2004; 15(4): 298-307.
5. Macdonald AJ. ABC of mental health. Mental health in old age. *BMJ* 1997; 315(7105): 413-7.
6. Movahedi M, Khamsheh F, Ebadi A, Haji Amin Z, Navidian A. Assessment of the lifestyle of the elderly in Tehran. *J Health Promot Manag* 2016; 5(3): 51-9. [In Persian].
7. Khoshbin S, Ghousi A, Frahani A, Motalagh ME. Guideline of promote healthy lifestyles in the elderly, nutrition and physical activity. Tehran, Iran: Office of Elderly Health, Office of Family Health and Population; 2007. [In Persian].
8. Taheri M, Mohammadi M, Paknia B, Mohammadbeigi A. Elderly awareness on healthy lifestyle during aging. *Trop Med Surg* 2013; 1(5): 139.
9. Cheng HY, Chair SY, Chau JP. The effectiveness of psychosocial interventions for stroke family caregivers and stroke survivors: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2014; 95(1): 30-44.
10. Ghanbari MR, Heshmati H, Behnampour N. Demography and Ziz. Tehran, Iran: Avaye Daneshgostar Publications; 2012. [In Persian].
11. Rashedi S, Bahrami M. Factors related to the health promoting life style among geriatric patients. *J Urmia Nurs Midwifery Fac* 2015; 13(2): 90-8. [In Persian].
12. Walker S, Hill-Polerecky D. Psychometric evaluation of the health-promoting lifestyle profile II. Omaha, NE: University of Nebraska Medical Center; 1996. p. 120-6. [Unpublished].
13. Mohammadi Zeidi I, Pakpour Hajiagha A, Mohammadi Zeidi B. Reliability and validity of Persian version of the health-promoting lifestyle

- profile. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(1): 102-13. [In Persian].
14. Malakouti K, Fathollahi P, Mirabzadeh A, Salavati M, Kahani S. Validation of Geriatric Depression Scale (GDS-15) in Iran. *Research in Medicine* 2006; 30(4): 361-9. [In Persian].
 15. Henje BE, Olsson EM, Serlachius E, Serlachius E, Ericson M, Ingvar M. Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder. *Acta Paediatr* 2010; 99(4): 604-11.
 16. Gatezadeh A, Skandari H. Test causal model of depression on lifestyle through the mediation of social health and quality of life in adults in Ahvaz. *Journal of Psychological Models and Methods* 2018; 8(30): 123-40. [In Persian].
 17. Xu Q, Anderson D, Courtney M. A longitudinal study of the relationship between lifestyle and mental health among midlife and older women in Australia: findings from the Healthy Aging of Women Study. *Health Care Women Int* 2010; 31(12): 1082-96.
 18. Hua Y, Wang B, Wallen GR, Shao P, Ni C, Hua Q. Health-promoting lifestyles and depression in urban elderly Chinese. *PLoS One* 2015; 10(3): e0117998.
 19. Kang SW, Yoo JS. Health-promoting lifestyle and depression in metabolic syndrome patients in Korea. *Int J Nurs Pract* 2012; 18(3): 268-74.
 20. Ashrafi, K, Sahaf R, Mohammadi Shahbalaghi F, Farhadi A, Ansari, G, Najafi F, et al. Prevalence of depression in Turk Azeri older adults of Iran. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2017; 23(6): 856-65. [In Persian].
 21. Ghaderi S, Sahaf R, Mohammadi Shahbalaghi F, Ansari G, Gharanjic A, Ashrafi K, et al. Prevalence of depression in elderly Kurdish community residing in Boukan, Iran. *Salmand Iran J Ageing* 2012; 7(1): 57-66. [In Persian].
 22. Mirzaei M, Sahaf R, Mirzaei S, Sepahvand E, Pakdel A, Shemshadi H. Depression and its associated factors in elderly nursing home residents: A screening study in Khorramabad. *Salmand Iran J Ageing* 2015; 10(1): 54-61. [In Persian].

Comparison of Health-Promoting Lifestyle in Elderly with Depression and Healthy Elderly in Isfahan City, Iran, in Year 2018

Narges Motamedi¹, Farnaz Feizi²

Original Article

Abstract

Background: Given the high prevalence of depression in the elderly, as well as the importance of health-related lifestyle in the prevention of aging, this study was designed to compare the health-promoting lifestyle in elderly with depression and healthy elderly.

Methods: This was a cross-sectional study on 200 elderly over 60 years of age referred to health care centers in Isfahan City, Iran, during the year 2018. Demographic information, health-promoting lifestyle (Walker and Hill-Polerecky questionnaire), and depression [Geriatric Depression Scale (GDS) short form] were recorded and analyzed.

Findings: The prevalence of depression among 200 elderly was 59.1%, and the initial analysis showed a significant relationship between marital status, education, and all aspects of health-promotion lifestyle (nutrition, exercise, responsibility for health, stress management, interpersonal support, and self-healing) and depression. However, after adjusting for all factors in multivariate regression analysis, there was significant independent and inverse relationship between the dimensions of stress management [odds ratio (OR) = 0.76; confidence interval (CI): 0.99-0.58) and responsibility (OR = 0.75; CI: 0.90-0.62) and depression in the elderly.

Conclusion: Onwards of health-promoting lifestyle, stress management, and health responsibility in elderly with depression is poorer than healthy ones.

Keywords: Depression, Elderly, Health promotion, Life style

Citation: Motamedi N, Feizi F. **Comparison of Health-Promoting Lifestyle in Elderly with Depression and Healthy Elderly in Isfahan City, Iran, in Year 2018.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1033-9.

1- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Farnaz Feizi, Email: l_farnaz_l@yahoo.com

افزایش خطر بروز بیماری Multiple Sclerosis در حضور یک واریانت ژنتیک در ۱۹ نوکلئوتید پایین دست ژن کد کننده‌ی miR-148a در جمعیت اصفهان

فرزانه احمدی^۱، مریم پیمانی^۲، مجید خیراللهی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Multiple sclerosis (MS) یک بیماری شایع سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و میزان ابتلا به این بیماری در زنان دو برابر بیشتر از مردان است. با توجه به اهمیت پلی‌مورفیسم‌های miRNAها در بیان و عملکرد mRNAها و همچنین خطر بروز بیماری‌ها، در این مطالعه برای اولین بار ارتباط پلی‌مورفیسم rs6977848 با خطر ابتلا به بیماری MS در جمعیت اصفهان بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۹۵ فرد سالم و ۹۹ فرد بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ژنوتیپ افراد برای پلی‌مورفیسم مورد نظر به روش Polymerase chain reaction-Restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) تعیین و جهت تأیید نتایج، تعدادی از نمونه‌ها تعیین توالی شد. سپس، فراوانی ژنوتیپ‌ها به منظور به دست آوردن ارتباط این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به بیماری MS، واکاوی گردید.

یافته‌ها: با در نظر گرفتن غلبه‌ی کامل آلل T مجموع ژنوتیپ‌های TT و TG در مقایسه با ژنوتیپ مرجع GG به طور معنی‌داری استعداد ابتلا به بیماری MS را افزایش می‌دهند (Odds ratio = ۲/۲۷ یا OD و P = ۰/۰۴۳). اگر چه اختلاف معنی‌داری بین فراوانی هر یک از ژنوتیپ‌ها در مقایسه با ژنوتیپ مرجع TT در دو جمعیت سالم و بیمار مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم rs6977848 در پایین دست ژن کد کننده‌ی miR-148a به احتمال زیاد می‌تواند بر عملکرد این miRNA و همچنین، سطح بیان آن مؤثر باشد و استعداد افراد در ابتلا به این بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما با سن بروز بیماری در جمعیت‌های مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری ندارد.

واژگان کلیدی: miR-148a انسانی، پلی‌مورفیسم ژنتیک، Multiple sclerosis

ارجاع: احمدی فرزانه، پیمانی مریم، خیراللهی مجید. افزایش خطر بروز بیماری Multiple Sclerosis در حضور یک واریانت ژنتیک در ۱۹ نوکلئوتید پایین دست ژن کد کننده‌ی miR-148a در جمعیت اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۴۶-۱۰۴۰

مقدمه

از عوامل محیطی و ژنتیک است و منجر به ایجاد اختلالات پاسخ ایمنی و در نتیجه، تخریب پوشش میلین الیگودندروسیت‌های آکسون و سلول‌های عصبی می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهند که نرخ شیوع این بیماری در زنان نسبت به مردان دو برابر می‌باشد (۱). این بیماری، نوعی واکنش خودکار لفسوسیت‌ها می‌باشد که سبب عبور این سلول‌ها از سد خونی- مغزی و ایجاد التهاب و اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی می‌گردد. اشکال بالینی بیماری MS بسیار متنوع می‌باشد و می‌تواند در محدوده‌ی بسیار خفیفی از بیماری و یا با توجه به

بیماری Multiple sclerosis که به اختصار به آن MS گفته می‌شود، یک بیماری خود ایمنی مزمن می‌باشد که سبب ایجاد التهاب در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) می‌شود. این بیماری با دمیلینه کردن سیستم عصبی مرکزی همراه است و باعث ایجاد آسیب کانونی به الیگودندروسیت آکسون و انحطاط عصبی و ایجاد پلاک دمیلینه کننده در CNS می‌شود. ایجاد این بیماری به علت وجود فعل و انفعالات پیچیده می‌باشد که ناشی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیرواگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مریم پیمانی

Email: peymani62_m@yahoo.com

حفاظت شده با توالی و ساختارهای مشابه به یکدیگر و جایگاه اتصال یکسان تشکیل شده است. این سه قطعه، شامل miR-148a، miR-148b و miR-152 می‌باشد. پیش‌ساز miR-148/miR-152 که دارای یک ساختار ساقه-حلقه می‌باشد، به وسیله یک سری از آنزیم‌های موجود در هسته و سیتوپلاسم برش خورده و شکاف‌هایی در آن‌ها ایجاد می‌شود که آن‌ها را به فرم miR-148a، miR-148b و miR-152 تبدیل می‌کند (۱۳).

miR-148a یکی از microRNAهای گزارش شده در ناحیه‌ی آسیب دیده‌ی مغز بیماران MS می‌باشد که در مقایسه با ناحیه‌ی سفید مغز افراد طبیعی افزایش بیان نشان می‌دهد. همچنین، در Treg cell های CD4+CD25high بیماران مبتلا به MS، در مقایسه با افراد طبیعی افزایش بیان این microRNA مشاهده شده است (۱۴). با توجه به پایگاه داده‌ی miRNA SNP پیش‌بینی شده است که پلی مورفیسم rs6977848 در پایین دست توالی miR-148a و به فاصله‌ی ۱۹ نوکلئوتید از ژن کد کننده‌ی آن قرار گرفته است و باعث جایگزین شدن نوکلئوتید گوانین با تیمیدین در توالی کناری miRNA نابالغ می‌شود. این نوکلئوتید در جایگاه ۲۵۹۸۹۵۲۰ روی کروموزوم شماره‌ی ۷ قرار دارد. فراوانی این پلی مورفیسم در جمعیت‌های مختلف در پایگاه dbSNP ۳۵-۴۶ درصد گزارش شده است. با توجه به اهمیت پلی مورفیسم‌های موجود در miRNAها و پلی مورفیسم‌های موجود در توالی‌های مجاور آن‌ها و با توجه به نقش miR-148a در بیماری‌های خود ایمن نظیر MS، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs6977848 با خطر ابتلا به بیماری MS در جمعیت اصفهان انجام شد.

روش‌ها

جمع‌آوری نمونه: این پژوهش یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که در آن، ۹۹ بیمار مبتلا به MS مراجعه کننده به متخصص به عنوان گروه مورد و ۹۵ فرد سالم به عنوان گروه شاهد حضور داشتند. از شرکت کنندگان ۳ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد و تا زمان استخراج در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد در لوله‌ی آزمایش حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) نگهداری شد. میانگین سن افراد با اختلاف ± 5 در نظر گرفته شد. مشخصات جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ به صورت خلاصه آمده است. همچنین، هر دو گروه شاهد و مورد از نظر شرایط تعادل Hardy-Weinberg با درجه‌ی آزادی یک، در حال تعادل بودند. همه‌ی افراد شرکت کننده در این مطالعه، فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه و پرسش‌نامه را نیز تکمیل کردند. این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد با شناسه‌ی IR.IAU.SHK.REC.1397.016 تأیید و تصویب شد. استخراج

از دست دادن ارتباط بین مغز و سایر قطعات بدن به شدت ناتوان کننده باشد. از این رو، شناسایی برخی از نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودرس و پاتوژنز بودن بیماری بسیار حیاتی است (۲). علت بروز این بیماری، ترکیبی از استعداد ژنتیک و عامل غیر ژنتیک نظیر ویروس، متابولیسم یا عوامل محیطی است که با هم منجر به یک اختلال خود ایمنی و حملات مکرر به CNS می‌شوند (۳). عوامل خطر برای بروز بیماری MS شامل اشعه‌ی ماورای بنفش، ویتامین D، ویروس Epstein-Barr و مونونوکلئوز عفونی و سایر عوامل عفونی و غیر عفونی می‌باشند (۴).

در سال ۲۰۰۸ بین ۲-۲/۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به این بیماری مبتلا شدند. این در حالی است که نرخ ابتلا در بخش‌های مختلف جهان و در بین جوامع مختلف متفاوت است (۵). میزان شیوع MS در آمریکا ۷۵ نفر در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر و در ایران، نزدیک به ۴۰ نفر در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر می‌باشد. توزیع جغرافیایی MS با عرض جغرافیایی شمال یا جنوب خط استوا افزایش می‌یابد و جمعیت سفید پوست اروپایی آسیب‌پذیرتر از جمعیت عمومی هستند (۶). مطالعات نشان می‌دهد که ایتروکین-۱۷ (IL-17) که از سلول‌های T helper 17 (Th17) تولید می‌شود، در پاتوژنز بودن بیماری‌های خودایمنی نظیر MS و Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) نقش به‌سزایی دارد (۱). علاوه بر موارد پیش‌گفته، برخی از عوامل پیش التهابی نظیر Interferon Gamma (IFN- γ)، Tumor necrosis factor- α (TNF- α)، لفتوکسین- α و IL-12، نقش موادی در ایجاد بیماری MS دارند. همچنین، نقش IL-1، IL-2، IL-4، IL-10، IL-12 و Transforming growth factor beta (TGF- β) در مراحل مختلف بیماری اثبات شده است. TNF- α و لفتوکسین- α ، در تشدید بیماری و TGF- β و IL-10 در بهبود بیماری و IL-12 در شروع بیماری نقش دارند (۷-۹).

امروزه، نقش MicroRNA (miRNA)ها در بروز برخی از بیماری‌ها شناسایی شده است. miRNAها به آن دسته از RNAهای گفته می‌شود که طولی در حدود ۲۳-۲۱ نوکلئوتید دارند و به طور معمول با اتصال به بخش هدف تولید پروتئین از آن را کاهش می‌دهد یا متوقف می‌کند (۱۰-۱۱).

miRNA به عنوان یک تنظیم کننده در رشد سلول‌های ایمنی پیشنهاد شده است و نقش مهمی در پاسخ التهابی و همچنین، در پاتوژنز بیماری‌های عصبی دارد (۱۲). Single-nucleotide polymorphism (SNP)های موجود در miRNA و یا مرتبط با بیورژنز آن، ممکن است در پاسخ‌های درمانی و پیش‌بینی بیماری‌ها مؤثر باشند و گاهی SNP در نواحی کناری توالی miRNA مشاهده می‌شود که می‌تواند در مکانیسم عمل miRNA نقش تنظیمی ایفا کند.

خانواده‌ی miR-148/152 از سه قطعه‌ی miRNA به شدت

۴/۵ میکرولیتر آب مقطر، ۰/۵ میکرولیتر (10X) Buffer، ۰/۵ میکرولیتر آنزیم SfaNI و ۲/۵ میکرولیتر محصول PCR با هم مخلوط شد و به مدت ۲ ساعت در بن ماری با حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد. سپس، برای تشخیص ژنوتیپ هر فرد، محصول تیمار آنزیمی بر روی ژل ۲ درصد آگارز به مدت ۴۰ دقیقه الکتروفورز گردید و با استفاده از دستگاه Gel doc، عکس برداری شد. بر اساس قطعات مشاهده شده در هر نمونه، پس از تیمار محصول PCR با آنزیم SfaNI ژنوتیپ‌های هر فرد مشخص گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون آماری χ^2 و Logistic regression انجام شد و ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف مربوط به پلی مورفیسم مورد نظر با بروز بیماری MS در سطح کمتر از ۰/۰۵ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از تکثیر DNA نمونه‌های جمع‌آوری شده در دمای اتصال ۶۰ درجه سانتی گراد و مشاهده محصول ۲۲۴ جفت‌باز، محصولات PCR جهت تعیین ژنوتیپ هر یک از نمونه‌ها تحت واکاوی با RFLP قرار گرفتند. در نتایج به دست آمده از واکاوی با روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم SfaNI، قطعاتی با اندازه‌های ۱۴۵ و ۷۹ جفت‌باز نشان دهنده ژنوتیپ TT، قطعاتی با اندازه‌های ۲۲۴، ۱۴۵ و ۷۹ جفت‌باز نشان دهنده ژنوتیپ GT و قطعاتی با اندازه‌های ۲۲۴ جفت‌باز نشان دهنده ژنوتیپ GG بود (شکل ۱). همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، نتایج حاصل از تعیین توالی، ژنوتیپ‌های تعیین شده برای نمونه‌های مورد نظر را تأیید نمود.

بررسی توزیع فراوانی آللی در دو گروه مورد و شاهد نشان داد که آلل G به عنوان آلل خطر در هر دو گروه مورد (۴۲/۱۰ درصد) و شاهد (۳۸/۸۸ درصد) دارای کمترین فراوانی می‌باشد (جدول ۲). همچنین، نتایج به دست آمده نشان داد که فراوانی آللی در دو گروه مورد و شاهد، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۵۱۹$). فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد نیز در جدول ۲ آمده است. نتایج آماری نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها در شرایط هم‌بازری دو جمعیت مورد مطالعه وجود نداشت و هیچ یک از ژنوتیپ‌های مشاهده شده این پلی مورفیسم نسبت به ژنوتیپ TT به عنوان ژنوتیپ مرجع، در این جمعیت با خطر ابتلا به MS ارتباط معنی‌داری ندارد ($P < ۰/۰۵۰$). در حالی که در شرایط غلبه آلل T، ژنوتیپ GG نسبت به مجموع دو ژنوتیپ دیگر، خطر بروز بیماری را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($P = ۰/۰۴۹$).

DNA از خون با استفاده از کیت GeNetBio ساخت کهری جنوبی انجام شد. کیفیت و عدم شکستگی DNA در تمام نمونه‌ها با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل ۱ درصد آگارز مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱. مشخصات جمعیت مورد مطالعه

مشخصات	گروه شاهد (n = ۹۵)	گروه مورد (n = ۹۹)
مرد	۵۰	۴۰
زن	۴۵	۵۹
سن (سال)	۱۰-۵۰	۹-۴۷
میانگین \pm انحراف معیار	۳۰/۲۰ \pm ۱۰/۵۶	۲۷/۲۷ \pm ۹/۲۶
میانگین \pm EDSS انحراف معیار	-----	۱/۹۸ \pm ۱/۰۱

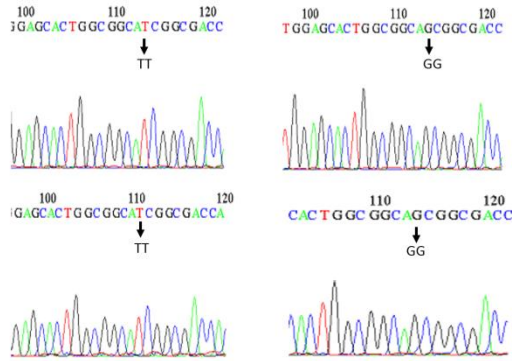
EDSS: Expanded disability status scale

تکثیر و تعیین ژنوتیپ مورد نظر برای پلی مورفیسم

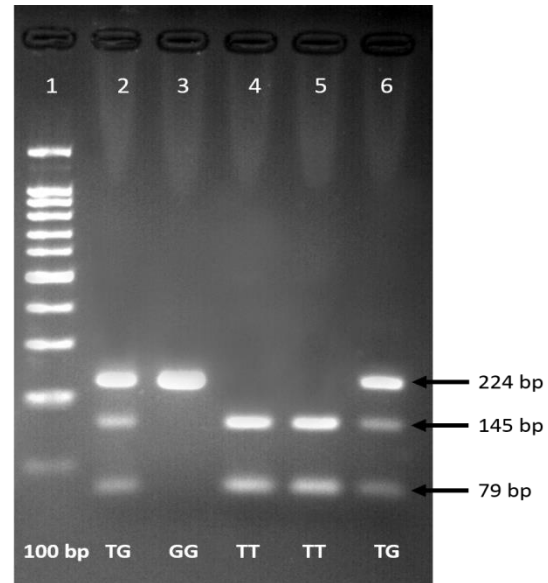
rs6977848 در نمونه‌های جمع‌آوری شده: تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش Polymerase chain reaction-Restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) صورت گرفت. برای طراحی توالی پرایمر، ابتدا با مراجعه به سایت National Central For Biotechnology Information (NCBI) توالی ناحیه‌ی در بر گیرنده پلی مورفیسم مورد نظر به دست آمد و با استفاده از نرم‌افزار Oligo-7، یک جفت پرایمر رفت و برگشت برای منطقه‌ای که در بر گیرنده rs6977848 بود، طراحی گردید و ویژگی پرایمرهای طراحی شده در قسمت BLAST سایت NCBI ارزیابی شد. توالی پرایمر رفت 5'-TTTAACCCACCCGCTTCAAGG-3' و توالی پرایمر برگشت 5'-AAGTTCGAGACACTCCGACT-3' بود. مواد لازم جهت انجام PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر DNA ژنومی، ۸/۵ میکرولیتر آب دیونیزه، ۱۲/۵ میکرولیتر Master mix 2X (Ampliqon)، از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت (۵ پیکومول) ۱ میکرولیتر و ۲ میکرولیتر DNA ژنومی بود. مراحل انجام آزمایش به ترتیب زیر بر روی نمونه‌های گروه مورد و شاهد انجام شد. پس از واسرشتی (Denaturation) اولیه در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، قطعات DNA برای پلی مورفیسم rs6977848 در ۳۵ چرخه (۹۴ درجه سانتی گراد ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی گراد ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی گراد ۴۰ ثانیه) تکثیر یافتند و در مرحله‌ی نهایی، طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۷ دقیقه انجام شد.

در این مطالعه، برای شناسایی SNP، rs6977848 از آنزیم SfaNI استفاده شد. برای این روش، محصول PCR با استفاده از آنزیم محدودگر SfaNI تیمار گردید. در یک تیوب ۰/۵ مقدار

شد و نتایج این بررسی نشان داد که بین فراوانی ژنوتیپ‌ها با سن بروز بیماری MS در جمعیت بیمار مورد بررسی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($P < 0/050$) (جدول ۳).



شکل ۲. نتایج مربوط به توالی نمونه‌های انتخاب شده



شکل ۱. الکتروفورز محصولات Polymerase chain reaction

تیمار شده با آنزیم *Sfa*NI در چاهک‌های شماره‌ی ۲ و ۶ ژنوتیپ TG مشاهده می‌شود که قطعه‌ای با اندازه‌ی ۷۹، ۱۴۵ و ۲۲۴ جفت‌باز را دارا می‌باشد. چاهک‌های شماره‌ی ۴ و ۵ ژنوتیپ TT را نشان می‌دهند که قطعه‌ای با اندازه‌ی ۷۹ و ۱۴۵ جفت‌باز را نشان می‌دهد و چاهک شماره‌ی ۳ با قطعه‌ی ۲۲۴ جفت‌باز ژنوتیپ GG را نشان می‌دهد. چاهک شماره‌ی ۱، Ladder ۱۰۰ جفت‌باز می‌باشد.

همچنین، فراوانی ژنوتیپی در افراد بیماری که اطلاعات سن آن‌ها در دسترس می‌باشد، محاسبه و ارتباط ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم rs6977848 با سن بروز ابتلا به بیماری MS بررسی

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در جمعیت اصفهان، با در نظر گرفتن غلبه‌ی آلل T، ژنوتیپ GG نسبت به مجموع دو ژنوتیپ دیگر پلی مورفیسم rs6977848 خطر بروز بیماری را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد. همچنین، فراوانی آلل به دست آمده در این مطالعه با دامنه‌ی فراوانی گزارش شده در پایگاه dbSNP هم‌خوانی دارد. این مطالعه، اولین بررسی بر روی ارتباط یک واریانت ژنتیک در ۱۹ نوکلئوتید پایین دست ژن کد کننده‌ی miR-148a با بیماری MS می‌باشد.

جدول ۲. ارتباط پلی مورفیسم rs6977848 T>G و خطر بروز بیماری Multiple sclerosis

مقدار P	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	نسبت شانس فاصله اطمینان ۹۵ درصد	rs4541843
-	۳۳ (۳۳/۳۳)	۳۶ (۳۷/۸۹)	۱	هم‌بازی
۰/۱۵۴	۵۵ (۵۵/۵۵)	۳۸ (۴۰/۱۰۰)	۱/۵۷۹ (۰/۸۴۳-۲/۹۵۸)	TT
۰/۲۰۷	۱۱ (۱۱/۱۲)	۲۱ (۲۲/۱۱)	۰/۵۷۱ (۰/۲۴۰-۱/۳۶۳)	TG
-	۸۸ (۸۸/۸۸)	۷۴ (۷۸/۸۹)	۱	غلبه‌ی آلل T
۰/۰۴۳	۱۱ (۱۱/۱۲)	۲۱ (۲۲/۱۱)	۲/۲۷۰ (۱/۰۲۸-۵/۰۱۴)	TT+TG
-	۱۱ (۳۳/۳۳)	۳۶ (۳۷/۸۹)	۱	غلبه‌ی آلل G
۰/۵۰۷	۶۶ (۶۶/۶۷)	۵۹ (۶۲/۱۱)	۰/۸۱۹ (۰/۴۵۵-۱/۴۷۶)	TT
-	۱۲۱ (۶۱/۱۲)	۱۱۰ (۵۷/۹)	۱	TG+GG
۰/۵۱۹	۷۷ (۳۸/۸)	۸۰ (۴۲/۱۰)	۸۷۵ (۰/۵۸۳-۱/۳۱۳)	آلل
-	۱۲۱ (۶۱/۱۲)	۱۱۰ (۵۷/۹)	۱	T
۰/۵۱۹	۷۷ (۳۸/۸)	۸۰ (۴۲/۱۰)	۸۷۵ (۰/۵۸۳-۱/۳۱۳)	G

جدول ۳. ارتباط پلی مورفیسم rs6977848 T>G با سن بروز بیماری Multiple sclerosis

مقدار P	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	≤ ۳۰	> ۳۰	سن بروز (سال)	
-	۱	۲۰	۹	TT	ژنوتیپ
۰/۸۵۵	۱/۱۳۸ (۰/۲۸۶-۴/۵۲۹)	۲۹	۲۲	TG	
۰/۶۰۵	۰/۶۷۵ (۰/۱۵۲-۲/۹۹۴)	۶	۴	GG	
-	۱	۶۹	۴۰	T	آل
۰/۱۱۸	۱/۵۹۹ (۰/۸۸۷-۲/۸۸۰)	۴۱	۳۸	G	

مرکزی، یکی از علل مهم بروز بیماری عنوان شده است که با افزایش بیان miR-148a این پدیده گزارش شده است (۱۹).

پلی مورفیسم‌ها در مسیر miRNA از ابزار قدرتمند مطالعه‌ی بیولوژی در بیماری‌ها هستند و پتانسیل بالایی جهت مطالعه در بیماری‌ها دارند. ارتباط تنگاتنگی بین بروز و پیشرفت بیماری‌ها با SNP‌های موجود در ژن‌های miRNA و ژن‌های هدف آن‌ها که در عملکرد miRNA تأثیر و تغییر ایجاد می‌کنند، گزارش شده است. همچنین، تعدادی از این SNP‌ها در ساختار ژن‌های کد کننده‌ی miRNA و مناطق مجاور آن‌ها در بیوژنز و پردازش miRNA نقش به‌سزایی دارد. بیشترین تراکم SNP‌های مرتبط با miRNA، SNP‌های مناطق بالادست و پایین‌دست miRNA گزارش شده است. مشخص شده است که SNP‌های توالی‌های miRNA و نواحی اطراف آن‌ها، می‌توانند بر ترجمه‌ی ژن هدف اثر بگذارند، مراحل تولید pri-miRNA و یا pre-miRNA را تغییر دهند و حتی روی برهم‌کنش بین miRNA و mRNA اثر بگذارند. علاوه بر این، نشان داده شده است که miR-SNP به عنوان نشانگرهای مولکولی به کار می‌روند (۲۰).

Qu و همکاران، پژوهشی در زمینه‌ی نقش miRNA بر روی بیماری‌های خود ایمنی انجام و گزارش دادند که بسیاری از miRNA به طور متفاوتی در AD بیان می‌شوند و ممکن است نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و خود ایمنی داشته باشند. نقش miRNA در فرایندهای اپی ژنتیک نیز بررسی شده است. به عنوان miRNA کلیدی در SLE، miR-148a و miR-21 نقش مهمی در ایجاد DNA هیپومتیلایون دارند (۱۶).

Chen و همکاران، مطالعه‌ای بر روی دخالت miRNA در بیماران مبتلا به MS با القای تمایز سلولی به سلول T helper 17 انجام دادند. در این تحقیق، نشان داده شد که miRNA، تنظیم کننده‌های کلیدی در تمایز سلول CD4 + T به سلول‌های Th17 هستند که اغلب از طریق مسیر سیگنال‌دهی Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) صورت می‌گیرد. برخی از miRNA، ممکن است نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی در تشخیص و پیش‌آگهی و

در مطالعه‌ای که Gonzalez-Martin و همکاران، با استفاده از روش RT-PCR بر روی نقش miR-148a در بیماری خودایمنی لوپوس و همچنین، موش‌های مستعد لوپوس انجام دادند، دریافتند که با افزایش بیان miR-148a در قدرت تحمل (Tolerance) سلول‌های B اختلال به وجود خواهد آمد و آن را به عنوان یک تنظیم کننده‌ی قوی برای سلول‌های B و خود ایمنی از طریق هدف قرار دادن Gadd45، (PTEN) Phosphatase and tensin homolog پروتئین آنتی‌آپوپتوزی Bim معرفی کردند (۱۵).

Qu و همکاران، بر روی نقش miRNA بر روی بیماری‌های خود ایمنی پژوهش‌هایی را انجام و گزارش دادند که بسیاری از miRNA به طور متفاوتی در Alzheimer's disease (AD) بیان می‌شوند و ممکن است نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و خود ایمنی داشته باشند. نقش miRNA در فرایندهای اپی ژنتیک نیز بررسی شده است. به عنوان miRNA کلیدی در miR-148a، (SLE) Systemic lupus erythematosus نقش مهمی در ایجاد DNA هیپومتیلایون دارند (۱۶).

Pan و همکاران، طی مطالعه‌ای بیان کردند که miR-148a در SLE دخالت دارد که بیان DNA-methyltransferase 1 (DNMT1) را مهار می‌کند و در عوض DNA هیپومتیلایون درون لوپوس را ترویج می‌کند (۱۷).

Otaegui و همکاران، بیان ۳۶۴ عدد از miRNA‌ها در Peripheral blood mononuclear cell (PBMC) را در بیماران مبتلا به MS در وضعیت Relapse، وضعیت Remission و کنترل به وسیله‌ی روش Quantitative PCR (qPCR) مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند. در این تحقیق، بیان کردند که miR-148a می‌تواند کاندیدای مناسبی برای مرحله‌ی Remission بیماری باشد (۱۸). با توجه به مطالعه‌ی پیش‌گفته و مطالعه‌ی حاضر، می‌توان چنین استنباط کرد که miR-148a یک عامل کلیدی برای تشخیص بیماری MS است که در این مطالعه نیز ثابت شد.

در مطالعه‌ی دیگری، miR-148a به عنوان تنظیم‌گر مهم قدرت تحمل B cell با معرفی شد. در بیماری‌های خود ایمنی نظیر MS و آرتریت روماتوئید، بر هم خوردن قدرت تحمل B cell‌های محیطی و

درمان و پیشرفت بیماری باشند (۲۱).

این مطالعه گزارشی برای قبول و یا رد ارتباط بین پلی مورفیسم rs6977848 و خطر بروز MS در جمعیت اصفهان و کاربرد آن در علم پزشکی برای تعیین ژنوتیپ افراد و بررسی پرخاطر بودن آنها برای ابتلا به این بیماری است. از این رو، با توجه به مشاهده ارتباط معنی دار ژنوتیپ GG با خطر بروز بیماری در جمعیت اصفهان، می توان از این نشانگر مولکولی در جهت غربالگری جمعیت مستعد این بیماری استفاده نمود. نتیجه گیری نهایی این که پلی مورفیسم rs6977848 در پایین دست ژن کد کننده miR-148a، به احتمال زیاد می تواند با اثرگذاری بر عملکرد این miRNA و همچنین، سطح بیان آن مؤثر باشد و استعداد افراد در ابتلا به این بیماری را تحت تأثیر قرار می دهد، اما با سن بروز

بیماری در جمعیت های مورد مطالعه ارتباط معنی داری ندارد. البته، با توجه به نقش گسترده ی miR-148a در بیماری های مختلف، توصیه می شود که پلی مورفیسم های آن نظیر پلی مورفیسم مورد نظر در این مطالعه در سایر بیماری ها نیز مطالعه گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان نامه ی کارشناسی ارشد است که توسط کمیته ی اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد با شناسه ی IR.IAU.SHK.REC.1397.016 تأیید و تصویب شد و تحت حمایت معاونت پژوهشی این دانشگاه اجرا گردید. از تمامی افرادی که در جمع آوری نمونه های خون در این پژوهش یاری رساندند، سپاسگزاری می گردد.

References

- Kacperska MJ, Jastrzebski K, Tomasik B, Walenczak J, Konarska-Krol M, Glabinski A. Selected extracellular microRNA as potential biomarkers of multiple sclerosis activity--preliminary study. *J Mol Neurosci* 2015; 56(1): 154-63.
- Guan H, Singh UP, Rao R, Mrelashvili D, Sen S, Hao H, et al. Inverse correlation of expression of microRNA-140-5p with progression of multiple sclerosis and differentiation of encephalitogenic T helper type 1 cells. *Immunology* 2016; 147(4): 488-98.
- Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T* 2012; 37(3): 175-84.
- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5): A387-A394.
- World Health Organization. Atlas: Multiple sclerosis resources in the world 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2008; 9(7): 516-26.
- Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 37(4): 424-35.
- Navikas V, Link H. Review: Cytokines and the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurosci Res* 1996; 45(4): 322-33.
- Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroffe MN, Cuzner ML, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 1995; 182(6): 1985-96.
- Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; 294(5543): 862-4.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294(5543): 853-8.
- Otaegui D, Baranzini SE, Armananzas R, Calvo B, Munoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2009; 4(7): e6309.
- Li Y, Deng X, Zeng X, Peng X. The role of Mir-148a in Cancer. *J Cancer* 2016; 7(10): 1233-41.
- Junker A. Pathophysiology of translational regulation by microRNAs in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585(23): 3738-46.
- Gonzalez-Martin A, Adams BD, Lai M, Shepherd J, Salvador-Bernaldez M, Salvador JM, et al. The microRNA miR-148a functions as a critical regulator of B cell tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2016; 17(4): 433-40.
- Qu Z, Li W, Fu B. MicroRNAs in autoimmune diseases. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 527895.
- Pan W, Zhu S, Yuan M, Cui H, Wang L, Luo X, et al. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J Immunol* 2010; 184(12): 6773-81.
- Otaegui D, Baranzini SE, Armananzas R, Calvo B, Munoz-Culla M, Khankhanian P, et al. Differential micro RNA expression in PBMC from multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2009; 4(7): e6309.
- Shi H, Chen X, Jiang H, Wang X, Yu H, Sun P, et al. miR-148a suppresses cell invasion and migration in gastric cancer by targeting DNA methyltransferase 1. *Oncol Lett* 2018; 15(4): 4944-50.
- Nguyen-Dien GT, Smith RA, Haupt LM, Griffiths LR, Nguyen HT. Genetic polymorphisms in miRNAs targeting the estrogen receptor and their effect on breast cancer risk. *Meta Gene* 2014; 2: 226-36.
- Chen C, Zhou Y, Wang J, Yan Y, Peng L, Qiu W. Dysregulated MicroRNA Involvement in Multiple Sclerosis by Induction of T Helper 17 Cell Differentiation. *Front Immunol* 2018; 9: 1256.

Increased Risk of Multiple Sclerosis in the Presence of a Genetic Variant in 19-Nucleotide Downstream of miR-148a Coding Gene in Isfahan City Population in Iran

Farzaneh Ahmadi¹, Maryam Peymani², Majid Kheirollahi³

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a common disease of the central nervous system, and the incidence of this disease in women is twice that of men. Considering the importance of miRNA polymorphisms in the expression and function of mRNAs as well as the risk of disease, this study investigated the association of rs6977848 polymorphism (a genetic variant in 19-nucleotide downstream of miR-148a coding gene) with the risk of MS disease in Isfahan City population in Iran, for the first time.

Methods: In this case-control study, a population of 95 healthy individuals and 99 patients were assayed. The genotype of the individuals for the polymorphism was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). To confirm the results, a number of samples were sequenced. Then, the frequency of genotypes and alleles were evaluated.

Findings: Considering the total dominance of T allele, the total TT and TG genotypes significantly increased the susceptibility to MS disease compared with the GG reference genotype [odds ratio (OR) = 2.27, P = 0.043]; while considering the genotype GG as reference genotype, there was a significant difference between the TG and the reference genotypes in this population with a risk of disease (P < 0.050). However, no significant difference was observed between genotype TT and GG genotype as reference genotype.

Conclusion: Findings indicate that rs6977848 polymorphism in miR-148a coding gene downstream may be effective in influencing the performance of this miRNA as well as its expression level. Moreover, the incidence of the ability of individuals to affect this disease is not significantly related to the incidence of disease in the studied populations.

Keywords: miR148a, human, Genetic polymorphism, Multiple sclerosis

Citation: Ahmadi F, Peymani M, Kheirollahi M. **Increased Risk of Multiple Sclerosis in the Presence of a Genetic Variant in 19-Nucleotide Downstream of miR-148a Coding Gene in Isfahan City Population in Iran.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1040-6.

1- MSc Student, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2- Assistance Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

3- Associate Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Peymani, Email: peymani62_m@yahoo.com

تهیه و مشخصه‌یابی سامانه‌ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت استفاده در درمان سرطان سینه

صدیقه واعظی فر^۱، محمد مولایی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سامانه‌های دارورسانی حاوی داروهای ضد سرطان، مزایای بسیاری در رهایش دارو نسبت به داروهای خوراکی یا تزریقی در درمان سرطان دارند. بنابراین، ساخت سامانه‌هایی برای تحویل کنترل شده‌ی داروهای ضد سرطان در سال‌های اخیر، توجه زیادی را به خود جلب کرده است.

روش‌ها: در این تحقیق، نانوذرات کیتوزان (Chitosan-based nanoparticles یا CsNPs) به روش ژل شدن یونی تهیه شد و به عنوان حامل داروی دوکسوروبیسین (Doxorubicin یا DOX) مورد استفاده قرار گرفت. نانوذرات کیتوزان، قبل و بعد از بارگذاری دارو با استفاده از روش‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM یا Scanning electron microscope)، پراکندگی نور پویا (DLS یا Dynamic light scattering) و پتانسیل زتا مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج آزمون‌های برون تن (In vitro) انجام شده بر روی این سیستم از نظر میزان رهایش دارو نشان داد نمونه‌ی ساخته شده گزینه‌ی بسیار مناسبی به عنوان حامل داروی ضد سرطان DOX است؛ چرا که با رهایش کنترل شده‌ی دارو در بازه‌ی زمانی (از ۱۲۰-۰ ساعت) به صورت رهایش آهسته و پیوسته، می‌تواند در مقابله با سلول‌های سرطانی مؤثرتر عمل کند.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، استفاده از سامانه‌ی دارورسانی CsNPs/DOX می‌تواند جایگزین ممتازی به جای استفاده از دزهای متعدد تزریق دوکسوروبیسین برای درمان سرطان سینه باشد و محدودیت‌های مربوط به استفاده از این دارو به شیوه‌ی شیمی‌درمانی را مرتفع نماید.

واژگان کلیدی: نانوذرات کیتوزان، داروی ضد سرطان، دوکسوروبیسین، رهایش دارو، سرطان سینه

ارجاع: واعظی فر صدیقه، مولایی محمد. تهیه و مشخصه‌یابی سامانه‌ی دارورسانی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین جهت استفاده در درمان سرطان سینه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۵۳-۱۰۴۷

مقدمه

سرطان در نتیجه‌ی انباشته شدن جهش‌های پیکری در سلول‌های بدن ایجاد می‌شود. سلول‌های جهش یافته، نسبت به سلول‌های سالم بدن دارای برتری‌های رقابتی هستند. سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در میان زنان است و در هر سال، بیش از یک میلیون مورد جدید از این سرطان تشخیص داده می‌شود (۱). طی فرایند سرطانی شدن، سلول‌های بدخیم به صورت بی‌رویه رشد و تکثیر و به بافت‌های اطراف حمله می‌کنند و مرحله‌ی تهاجم و متاستاز اتفاق می‌افتد. متاستاز، عامل اصلی مرگ و میر بیماران مبتلا به سرطان است (۲). متاستاز، با انتقال سلول‌های سرطانی به گره‌های لنفاوی، مغز استخوان، ریه و کبد مشخص می‌شود (۳). با وجود پیشرفت‌های به دست آمده

در درمان سرطان، پیش‌آگهی بیماران دچار متاستاز هنوز ضعیف می‌باشد و رضایت‌بخش نیست (۴).

یکی از رایج‌ترین و مفیدترین داروهای شیمی‌درمانی در درمان سرطان، داروی دوکسوروبیسین (Doxorubicin یا DOX) است. مطالعات متعددی اثربخشی بالای این دارو را در محیط برون‌تنی و درون‌تنی تأیید نموده‌اند (۵). دوکسوروبیسین، عمل مهارت خود را از طریق برهم‌کنش با DNA، تأثیر بر روی نسخه‌برداری و ترجمه و نیز تشکیل کمپلکس سه جزئی با DNA توپومراز II اعمال می‌کند (۶).

عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی، می‌تواند نتایج درمان را به طور قابل توجهی کاهش دهد و مصرف آن‌ها را محدود کند. هدف از توسعه‌ی سیستم‌های نوین دارورسانی، رهایش کنترل شده‌ی دارو،

۱- استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲- دانشجو، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: صدیقه واعظی فر

این تحقیق، با آن روش‌ها متفاوت بود که در بخش مربوط توضیح داده خواهد شد.

کیتوزان، به عنوان یک عامل ضد سرطان، نقش حامل را برای تحویل دوکسوروبیسین به تومور بازی می‌کند. نتایج آزمون‌های برون‌تن (In vitro) انجام شده بر روی این سیستم، از نظر میزان رهایش دارو نشان داد، نمونه‌ی ساخته شده گزینه‌ی بسیار مناسبی به عنوان حامل داروی ضد سرطان DOX می‌باشد و به دلیل رهایش آهسته‌ی دارو در بازه‌ی زمانی مشخص، می‌تواند در مقابله با سلول‌های سرطانی مؤثرتر عمل نماید.

روش‌ها

مواد: کیتوزان محلول در اسید استیک (با درجه‌ی $\text{Deacetylation} > 85$) از شرکت Sigma Aldrich خریداری شد. تری‌پلی فسفات سدیم، اسید استیک و سایر واکنشگرها از شرکت Merck و داروی دوکسوروبیسین از شرکت Cipla (Pharmaceutical, Mumbai, India) خریداری شد.

تهیه‌ی نانوذرات کیتوزان: در مطالعه‌ی حاضر از روش ژل شدن یونی جهت تهیه‌ی نانوذرات کیتوزان استفاده شد. در این روش، از برهم‌کنش بین گروه‌های تری‌پلی فسفات با بار منفی با گروه‌های آمینی کیتوزان با بار مثبت، نانوذرات کیتوزان تهیه شد. جهت تهیه‌ی نانوذرات کیتوزان به این روش، محلول کیتوزان با غلظت ۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر در اسید استیک ۱ درصد وزنی - حجمی تهیه شد. هم‌زدن این محلول در دمای اتاق تا رسیدن به محلولی بسیار شفاف و فاقد هر گونه ذره‌ی حل نشده با هم‌زدن مغناطیسی ادامه یافت. محلول تری‌پلی فسفات نیز با غلظت ۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر در آب مقطر تهیه شد. جهت انجام واکنش، حجم مورد نیاز از محلول تری‌پلی فسفات به حجم مشخصی از محلول کیتوزان افزوده شد. نقطه‌ی ظهور کدورت و غیر شفاف شدن محلول واکنش بر اساس اثر تیندال با استفاده از نور لیزر به‌طور چشمی تعیین شد. مدت زمان واکنش ۶۰ دقیقه انتخاب شد. پس از کامل شدن واکنش و به منظور جداسازی نانوذرات، سوسپانسیون حاصل به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰۰۰ دور/دقیقه سانتریفیوژ شد. به منظور حذف ناخالصی‌ها از این رسوب، نمونه با آب دوبار تقطیر شستشو داده و بار دیگر سانتریفیوژ گردید. سپس، پودر نانوذرات حاصل شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد خشک شد و در مراحل بعد مورد استفاده قرار گرفت (۱۹).

بارگذاری داروی دوکسوروبیسین بر روی نانوذرات کیتوزان:

نانوذرات کیتوزان حامل داروی دوکسوروبیسین، با افزودن محلول آبی دکسوروبیسین هیدروکلراید (۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر) به نانوذرات کیتوزان

حفظ غلظت دارو در محدوده‌ی درمانی برای مدت زمان مناسب و همچنین، انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف است. بسیاری از مطالعات، بر افزایش اثربخشی درمانی داروهای ضد سرطان از طریق داروسازی اختصاصی به تومور متمرکز شده‌اند (۷). به دلیل این که داروهای ضد سرطان تمایل به پراکنده شدن در تمام بدن و از بین بردن کلیه‌ی سلول‌ها را دارند، شیمی‌درمانی سنتی ممکن است در بعضی موارد موفق نباشد. هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی با استفاده از نانوذرات بارگذاری شده با عوامل ضد سرطان، روش امیدوارکننده‌ای است (۸). سیستم‌های داروسازی بر پایه‌ی نانوذرات با قابلیت نفوذ بهتر ذرات در داخل سلول‌های بدن، بسته به اندازه‌ی آن‌ها، اجازه‌ی تحویل دارو از طریق تزریق وریدی، کاشت زیر جلدی یا راه‌های دیگر را فراهم می‌کند (۹). تحویل دارو با اندازه‌ی ذرات کوچک اجازه‌ی انحلال سریع‌تر در جریان خون را می‌دهد و منجر به تحویل هدفمند دارو در یک سلول یا بافت خاص می‌شود (۱۰).

کیتوزان، به دلیل وجود گروه‌های آمینی با بار مثبت دارای ویژگی‌های منحصر به فردی نظیر قابلیت زیستی، غیر سمی بودن و سازگاری با سلول‌ها و بافت‌ها است (۱۱). یکی از کاربردهای ویژه‌ی کیتوزان، کاربرد آن در داروسازی هدفمند به عنوان حامل دارو می‌باشد. در این کاربرد، استفاده از کیتوزان به شکل نانوذره، تأثیر چشم‌گیرتری دارد و به‌طور مؤثرتری عمل می‌کند. استفاده از کیتوزان به صورت نانوذره، منجر به افزایش مساحت سطح کیتوزان می‌شود و سطح تماس مؤثر را افزایش می‌دهد و از طرفی، باعث نفوذ راحت‌تر به بافت هدف می‌شود. نانوذرات کیتوزان حامل داروی ضد سرطان توجه بسیاری از دانشمندان جهان را به خود جلب کرده‌اند. استفاده از نانوذرات کیتوزان به عنوان حامل داروهای شیمی‌درمانی، نه تنها درمان توده‌ی توموری را بهبود می‌بخشد، بلکه عوارض جانبی را نیز کاهش می‌دهد (۱۲-۱۳).

درازدت بودن درمان‌های مبتنی بر شیمی‌درمانی، می‌تواند به میزان قابل توجهی موجب نارضایتی بیماران شود (۱۴). از این رو، نانوذرات حامل داروهای شیمی‌درمانی، می‌توانند با حذف دز و تزریق روزانه و نگهداری غلظت دارو در حالت پایدار، منجر به آرامش و راحتی بیمار شوند و تأثیر قابل ملاحظه‌تری داشته باشند (۱۵). در مطالعه‌ی حاضر، نانوذرات کیتوزان حامل دوکسوروبیسین Chitosan-based nanoparticles/DOX (CsNPs/DOX) تهیه و مشخصه‌یابی شد. تهیه‌ی این سامانه به روشی که در این مقاله مطرح می‌شود، برای اولین بار گزارش شده است.

در مطالعات گذشته نیز محققانی به تهیه‌ی سامانه‌ی نانوذرات کیتوزان حاوی داروی دوکسوروبیسین پرداخته بودند (۱۶-۱۸)، اما روش تهیه‌ی نانوذرات و روش مورد استفاده در بارگذاری دارو در

در فواصل زمانی از پیش تعیین شده اندازه‌گیری گردید. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بر اساس سه بار تکرار در اندازه‌گیری ارائه شده‌اند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری: در این تحقیق، جهت تجزیه و تحلیل‌های آماری نتایج به دست آمده، از آزمون One-way ANOVA در سطح اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش گردید.

یافته‌ها

مشخصه یابی نانوذرات کیتوزان حامل دوکسوروبیسین: مقدار داروی بارگذاری شده و راندمان کپسوله شدن دارو در سامانه مطابق با معادلات (۱) و (۲) به ترتیب $2/5 \pm 1/5$ و $4/0 \pm 7/7$ درصد به دست آمد. نمودار گستره‌ی اندازه‌ی ذرات و ریخت‌شناسی نمونه‌های CS اولیه، CsNPs/DOX و CsNPs به ترتیب در شکل ۱-الف، ب و ج نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، میانگین اندازه‌ی ذرات کیتوزان اولیه ۸۰ میکرومتر، میانگین اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان بدون دارو حدود ۹۰ نانومتر و میانگین اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان حاوی دوکسوروبیسین حدود ۱۰۴ نانومتر بود.

اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان سترز شده در این پژوهش با دیگر مطالعات انجام گرفته در این رابطه مطابقت دارد (۲۲-۲۱). همچنین، از مقایسه‌ی اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان قبل از بارگذاری دارو (۹۰ نانومتر) و پس از بارگذاری دارو (۱۰۴ نانومتر)، می‌توان نتیجه گرفت که میانگین اندازه‌ی ذرات پس از بارگذاری دارو اندکی افزایش یافته است. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning electron microscope یا SEM) شکل ۱ نشان دهنده‌ی ریخت‌شناسی پولک مانند ذرات کیتوزان اولیه و ریخت‌شناسی کروی نانوذرات کیتوزان بدون دارو و حاوی دارو است.

برای بررسی پایداری نانوذرات کیتوزان در کلونید آزمون پتانسیل زتا انجام گرفت. نمودار توزیع بار سطحی نانوذرات کیتوزان در شکل ۲-الف مشاهده می‌شود. مقدار بار سطحی نانوذرات کیتوزان، $2/3 +$ میلی‌ولت به دست آمده است که پایداری به نسبت خوب ذرات کلونیدی را نشان می‌دهد. بار سطحی بالای نانوذرات با افزایش نیروی دافعه‌ی بین ذرات، از به هم چسبیدن آن‌ها جلوگیری می‌کند و موجب افزایش پایداری و زمان نگهداری آن‌ها می‌شود. پس از سترز نانوذرات کیتوزان و بارگذاری دارو، پتانسیل زتا بار دیگر روی نانوذرات کیتوزان حامل دارو انجام شد که نتیجه‌ی آن در شکل ۲-ب نشان داده شده است. بار سطحی نانوذرات کیتوزان حامل دارو نیز $1/83 +$ میلی‌ولت گزارش شده است که نشان از پایداری ذرات کلونیدی حامل دارو دارد.

(۲۰ میلی گرم نانوذرات) تهیه شد. این فرایند تحت هم زدن در تاریکی به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق انجام شد. نانوذرات حامل دارو در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد با استفاده از سانتریفیوژ با شتاب 10000 دور در دقیقه به مدت یک ساعت جدا شدند. با استفاده از اسپکتروفتومتر UV-Vis (PerkinElmer Lambda 35, USA) مقدار داروی آزاد در طول موج ۴۸۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. نانوذرات حامل دارو سه بار با آب دیوار تقطیر شسته و سانتریفیوژ شد و سپس به مدت یک شب در دمای ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد در آون خشک شد.

مقدار داروی بارگذاری شده بر روی نانوذرات کیتوزان و راندمان بارگذاری دارو:

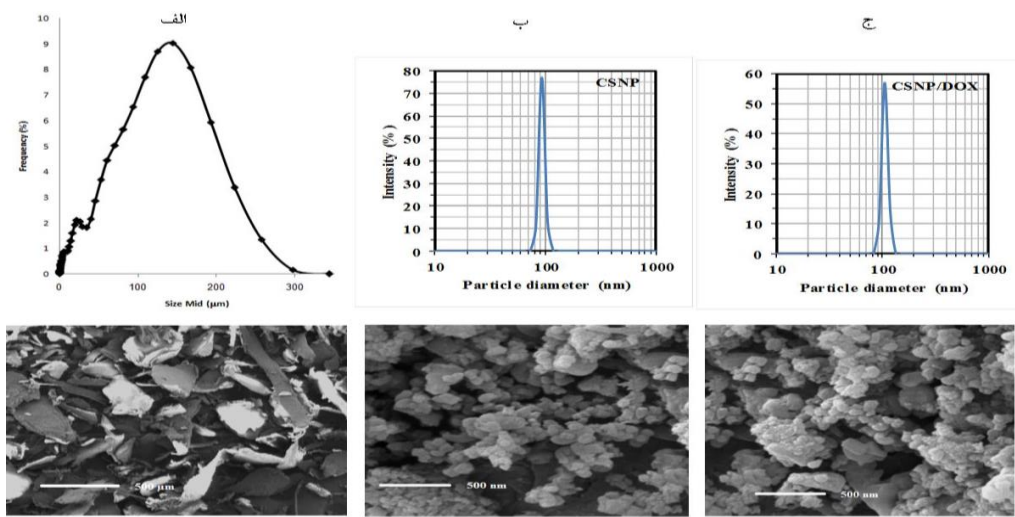
راندمان بارگذاری دارو: راندمان بارگذاری و کپسوله شدن دارو در نانوذرات کیتوزان از طریق محاسبه‌ی اختلاف بین وزن کل دارو (W_t) و وزن داروی آزاد (W_f) در محلول و با دانستن وزن نانوذرات (W_{np})، مورد اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تمام وزن‌ها بر حسب میلی گرم بودند. داده‌ها از طریق تعیین میانگین با سه اندازه‌گیری مستقل به دست آمد. راندمان بارگذاری و کپسوله شدن دارو (بر حسب درصد) با استفاده از معادله‌های (۱) و (۲) محاسبه شد (۲):

$$\text{Loading content} = \frac{W_t - W_f}{W_{np}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Encapsulation efficiency} = \frac{W_t - W_f}{W_t} \times 100 \quad (2)$$

مشخصه یابی نانوذرات کیتوزان حامل دارو:

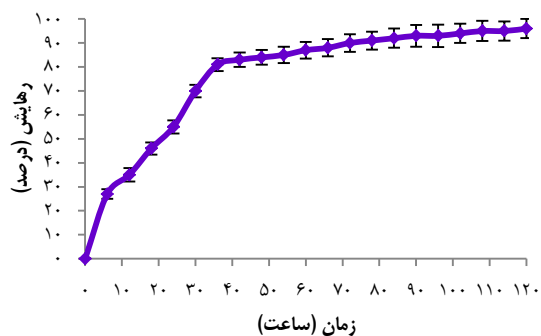
به منظور مقایسه‌ی اندازه‌ی ذرات کیتوزان اولیه‌ی مورد استفاده با اندازه‌ی ذرات نانوکیتوزان تهیه شده به روش ژل شدن یونی، نمودار توزیع اندازه‌ی ذرات تعیین شده به روش پراش لیزری با استفاده از استاندارد ISO 13320-2007 تهیه شد. اندازه‌ی ذرات نانوکیتوزان تهیه شده به روش ژل شدن یونی، با استفاده از روش پراکندگی نور پویا (Zetasizer Nano یا Dynamic light scattering یا DLS) با دستگاه (Malvern, UK) موجود در دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تعیین شد. همچنین، به منظور ارزیابی میزان پایداری نمونه، پتانسیل زتا اندازه‌گیری شد. به منظور آماده‌سازی نمونه، ۱۰۰ میکرولیتر کلونید حاوی نانوذرات خالص و کلونید حاوی نانوذرات حامل دارو به ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه شد و سپس، توسط دستگاه مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور بررسی میزان بارگذاری و سپس ره‌ایش دارو، منحنی کالیبراسیون داروی دوکسوروبیسین در گستره‌ی غلظتی ۲۵-۵ میلی‌گرم/لیتر تهیه شد. برای اندازه‌گیری میزان ره‌ایش دارو به صورت *In vitro* سوسپانسیون حاوی پودر با وزن مشخص در ۵۰ میلی‌لیتر از بافر Phosphate-buffered saline (PBS) تهیه شد. غلظت دارو با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis (Ultraviolet-visible) (UV-Vis) Ultraviolet-visible



شکل ۱. نمودار گستره‌ی اندازه‌ی ذرات و ریخت‌شناسی نمونه‌ها

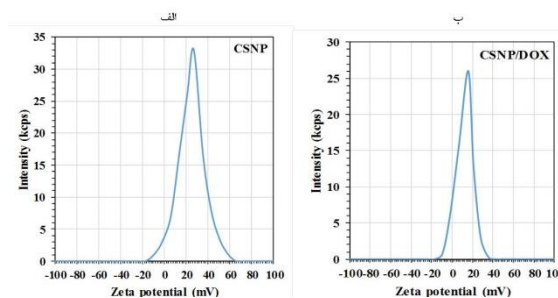
الف) CS اولیه با متوسط اندازه‌ی ذرات ۱۴۰ میکرومتر، ب) Chitosan-based nanoparticles (CSNPs) با متوسط اندازه‌ی ذرات ۹۰ نانومتر و ج) CsNPs/Doxorubicin (CSNPs/DOX) با متوسط اندازه‌ی ذرات ۱۰۴ نانومتر

دارو می‌تواند به دلیل آزادسازی دارو از سطح نانوذرات باشد. پس از آن، نانوذرات کیتوزان شروع به جذب آب می‌کنند و در آب هیدرولیز می‌شوند و آن بخش از دارو که در ساختار داخلی نانوذرات حبس شده است، آزاد می‌شود. بنابراین، در این مرحله رهایش دارو با سرعت و نرخ پایینی اتفاق افتاده است؛ به طوری که طی ۸۴ ساعت مرحله‌ی دوم، حدود ۱۵ درصد از دارو آزاد شده است. در این مرحله، رهایش دارو به صورت یکنواخت و با سرعت کم و به نسبت پایدار اتفاق افتاده است. نتایج به دست آمده از این پژوهش، با نتایج دیگر مطالعات انجام شده مطابقت دارد (۲۳-۲۴).



شکل ۳. نمودار رهایش دارو از سامانه‌ی Chitosan-based nanoparticles/Doxorubicin (CSNPs/DOX)

همچنین، از مقایسه‌ی پتانسیل زتای نانوذرات کیتوزان حامل دارو با نانوذرات کیتوزان بدون دارو، می‌توان نتیجه گرفت که با اضافه شدن دارو به نانوذرات، پتانسیل زتای آن‌ها تغییر چندانی نداشته است و نانوذرات همچنان پایدار خواهند ماند.



شکل ۲. پتانسیل زتای نمونه‌ها

الف) Chitosan-based nanoparticles (CSNPs) با پتانسیل زتای $+20.3$ میلی‌ولت و ب) CsNPs/Doxorubicin (CSNPs/DOX) با پتانسیل زتای $+18.3$ میلی‌ولت

ارزیابی رهایش دارو از سامانه‌ی CSNPs/DOX

شکل ۳. منحنی رهایش داروی دوکسوروبیسین، در بازه‌های زمانی شش ساعته‌ی به مدت ۵ روز (۱۲۰ ساعت) که توسط دستگاه اسپکتروفتومتر UV-Vis به دست آمده را نشان می‌دهد. همان‌گونه که در این شکل مشاهده می‌شود، این منحنی از دو بخش تشکیل شده است. بخش اول، از ابتدای شروع آزمون تا ۳۶ ساعت که رهایش قابل ملاحظه‌ای در حدود ۸۱ درصد اتفاق می‌افتد و بخش دوم، از ۳۶ تا ۱۲۰ ساعت که دارو با سرعت آهسته‌ای رهایش می‌یابد و به ۹۶ درصد می‌رسد. به نظر می‌رسد که در بازه‌ی اولیه، رهایش بالای

بحث

سامانه‌ی CSNPs/DOX مورد بررسی در این تحقیق، به روشی نو و منحصر به فرد که برای اولین بار طی این تحقیق گزارش شده است،

پیوسته رهاسازی شده است. این در حالی است که در استفاده از این دارو به شیوه‌ی شیمی درمانی سنتی، تزریق به صورت یک جا انجام می‌شود و کل دز مصرفی دارو در واحد زمان به بیمار منتقل می‌گردد. این رهایش آهسته، به طور قطعی منجر به تأثیرگذاری بهتر دارو و اعمال مکانیسم آن در بازه‌ی زمانی رهایش بر روی سلول‌های سرطانی خواهد شد. به غیر از این تأثیر، نانوذرات کیتوزان به عنوان حامل دارو نه تنها زیست سازگار و زیست تخریب پذیر هستند، بلکه خود فعالیت ضد سرطانی دارند.

بنابراین، سامانه‌ی دارویی طراحی و ساخته شده در این مطالعه، به دلیل تأثیرگذاری مطلوب تر نسبت به داروی آزاد بر سلول‌های سرطانی، می‌تواند به عنوان گزینه‌ی بسیار جذاب در جایگزینی در استفاده از تزریق مستقیم دارو در درمان سرطان و کنترل رشد تومورها مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر، حاصل از طرح پژوهشی با شماره‌ی IR-PNU-1397-032 می‌باشد که توسط دانشگاه پیام نور اصفهان حمایت مالی شده است. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از دانشگاه پیام نور اصفهان به دلیل این حمایت تشکر و قدردانی نمایند.

طراحی و ساخته شده است. ورشوساز و همکاران (۱۶) دوکسوروبیسین را بر روی نانوذرات کیتوزان کتوزگه با رتینوئیک اسید به روش متفاوتی بارگذاری کردند. در این روش، اندازه‌ی نانوذرات ۲۸۶ نانومتر و درصد بارگذاری دارو ۴۳ درصد گزارش شده است. این در حالی است که تهیه‌ی نانوذرات و بارگذاری دوکسوروبیسین بر روی آن به روش شرح داده شده در این مقاله، منجر به حصول نانوذراتی با اندازه‌ی کوچک‌تر (حدود ۱۰۰ نانومتر) و درصد بارگذاری داروی بیشتر (حدود ۶۱ درصد) شده است. همچنین، هداوند میرزایی و همکاران (۱۷) طی تحقیقی توانستند به اندازه‌ی نانوذرات ۱۵۰ نانومتر و با درصد داروی بارگذاری شده پایین تر از نتایج به دست آمده در این تحقیق دست یابند. عتابی و همکاران (۱۸) نیز به روش متفاوتی داروی دوکسوروبیسین را بر روی نانوذرات کیتوزان بارگذاری نمودند و نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد که ظرفیت بارگذاری دارو حدود ۴۰ درصد می‌باشد. روش مورد استفاده در سنتز نانوذرات کیتوزان و بارگذاری دارو در این مقاله به گونه‌ای بهینه‌سازی شد که کوچک‌ترین اندازه‌ی ذره و بالاترین میزان بارگذاری دارو حاصل شود.

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، رهایش داروی دوکسوروبیسین از این سامانه بسیار کنترل شده است؛ به طوری که ۹۶ درصد از کل داروی موجود در سامانه، طی ۱۲۰ ساعت به صورت آهسته و

References

- Ghahremani F, Shahbazi-Gahrouei D, Kefayat A, Motaghi H, Mehrgardi MA, Javanmard S. AS1411 aptamer conjugated gold nanoclusters as a targeted radiosensitizer for megavoltage radiation therapy of 4T1 breast cancer cells. *RSC Adv* 2018; 8(8): 4249-58.
- Guan X. Cancer metastases: Challenges and opportunities. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5(5): 402-18.
- Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410(6824): 50-6.
- Roche H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: Second line and beyond. *Ann Oncol* 2011; 22(5): 1000-10.
- Blum RH, Carter SK. Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med* 1974; 80(2): 249-59.
- Akhtari J, Rezayat SM, Teymouri M, Alavizadeh SH, Gheybi F, Badiee A, et al. Targeting, bio distributive and tumor growth inhibiting characterization of anti-HER2 affibody coupling to liposomal doxorubicin using BALB/c mice bearing TUBO tumors. *Int J Pharm* 2016; 505(1-2): 89-95.
- Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(1): 71-80.
- Yih TC, Al-Fandi M. Engineered nanoparticles as precise drug delivery systems. *J Cell Biochem* 2006; 97(6): 1184-90.
- Assa F, Jafarizadeh-Malmiri H, Ajamein H, Vaghari H, Anarjan N, Ahmadi O, et al. Chitosan magnetic nanoparticles for drug delivery systems. *Crit Rev Biotechnol* 2017; 37(4): 492-509.
- Kumar B, Jalodia K, Kumar P, Gautam HK. Recent advances in nanoparticle-mediated drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol* 2017; 41: 260-8.
- Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci* 2009; 34(7): 641-78.
- Bansal V, Sharma PK, Sharma N, Pal OP, Malviya R. Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. *Advan Biol Res* 2011; 5(1): 28-37.
- Prabaharan M. Chitosan-based nanoparticles for tumor-targeted drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2015; 72: 1313-22.
- Puts MT, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, et al. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: A systematic review. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 564-77.
- Arias JL. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* 2008; 13(10): 2340-69.

16. Varshosaz J, Hassanzadeh F, Sadeghi-Aliabadi H, Ghelichkhan Z. cytotoxic effects of chitosan/retinoic acid/albumin targeted nanoparticles loaded with doxorubicin on human hepatoma cells. *J Isfahan Med Sch* 2013; 30(218): 2206-16. [In Persian].
17. Hadavand Mirzaie Z, Irani S, Atyabi F. Comparison of cytotoxicity chitosan- docetaxel nanoparticles and free drug on MDA-MB-231 breast cancer cells. *Razi J Med Sci* 2016; 23(144): 9-18. [In Persian].
18. Atabi F, Mousavi Gargari S L, Hashemi M, Yaghmaei P. Designing and comparison of two types of chitosan nanogels for doxorubicine delivery. *Modares J Med Sci Pathol* 2015; 18(2): 53-67. [In Persian].
19. Vaezifar S, Razavi S, Golozar MA, Karbasi S, Morshed M, Kamali M. Effects of some parameters on particle size distribution of chitosan nanoparticles prepared by ionic gelation method. *J Clust Sci* 2013; 24(3): 891-903.
20. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: Pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(7): 440-6.
21. Hu B, Pan C, Sun Y, Hou Z, Ye H, Zeng X. Optimization of fabrication parameters to produce chitosan-tripolyphosphate nanoparticles for delivery of tea catechins. *J Agric Food Chem* 2008; 56(16): 7451-8.
22. Antoniou J, Liu F, Majeed H, Qi J, Yokoyama W, Zhong F. Physicochemical and morphological properties of size-controlled chitosan tripolyphosphate nanoparticles. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2015; 465: 137-46.
23. Pei HN, Chen XG, Li Y, Zhou HY. Characterization and ornidazole release in vitro of a novel composite film prepared with chitosan/poly(vinyl alcohol)/alginate. *J Biomed Mater Res A* 2008; 85(2): 566-72.
24. Martinez-Gomez F, Guerrero J, Matsuhira B, Pavez J. In vitro release of metformin hydrochloride from sodium alginate/polyvinyl alcohol hydrogels. *Carbohydr Polym* 2017; 155: 182-91.

Preparation and Characterization of Drug-Delivery System of Chitosan Nanoparticles Containing Doxorubicin for Use in the Treatment of Breast Cancer

Sedigheh Vaezifar¹ , Mohammad Molaei²

Original Article

Abstract

Background: Drug-delivery systems have exhibited many advantages over intravenous or oral drug administration, especially for cancer treatment. Therefore, biodegradable implants have received lots of attention for controlled delivery and release of anticancer drugs.

Methods: In the present study, chitosan-based nanoparticles (CsNPs) were prepared using ionic gelation method, and were used as carrier for loading doxorubicin (DOX). CsNPs were characterized before and after the drug loading by scanning electron microscopy (SEM), dynamic light scattering (DLS), and zeta potential.

Findings: The in-vitro assessments showed that drug release profile of CsNPs/DOX exhibited an appropriate release rate that could be more effective against the cancer cells; as the controlled release of drug in a dedicated period (0-120 hours), could tend to more effectiveness in fighting cancer cells.

Conclusion: Based on the results of this research, the CsNPs/DOX system can be an appropriate choice for replacement of multiple-doses injections of doxorubicin for breast cancer treatment.

Keywords: Chitosan, Nanoparticles, Antitumor drug, Drug release, Doxorubicin, Breast cancer

Citation: Vaezifar S, Molaei M. Preparation and Characterization of Drug Delivery System of Chitosan Nanoparticles Containing Doxorubicin for Use in the Treatment of Breast Cancer. J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1047-53.

1- Assistant Professor, Department of Medical Engineering, Payame Noor University, Tehran, Iran

2- Student, Department of Medical Engineering, Payame Noor University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Sedigheh Vaezifar, Email: s.vaezifar@pnu.ac.ir

بررسی ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت بیماری Systemic lupus erythematosus در زنان در سن باروری

مریم موسوی^۱، بهرام پاکزاد^۱، زهرا سیدبنکدار^۲، مهدی خواجه آزاد^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Systemic lupus erythematosus (SLE)، یک بیماری خود ایمنی شایع می‌باشد که در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، با بروز عوارض جدی و جبران ناپذیر نظیر نفرت همراه می‌باشد. به همین دلیل، تشخیص زودرس بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. از طرفی، برخی مطالعات نشان داده است بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت بیماری SLE ارتباط وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت و میزان فعالیت بیماری SLE به انجام رسید.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، ۷۰ زن در دامنه‌ی سنی ۳۵-۱۸ سال مبتلا به SLE که در سال ۱۳۹۵ به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان ارجاع شده بودند، انتخاب شدند. شدت فعالیت بیماری SLE با معیار SLE Disease activity index-2000 (SLEDAI-2k) و سطح هورمون آنتی مولرین در آنان اندازه‌گیری شد و ارتباط بین آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران مورد مطالعه، $1/49 \pm 1/58$ با دامنه‌ی $0/20-7/36$ نانوگرم/میلی لیتر بود و بر مبنای آن، ۱۱ نفر (۱۵/۷ درصد) دارای سطح پایین این هورمون بودند. برابر نتایج به دست آمده، بین سطح هورمون آنتی مولرین و شاخص فعالیت بیماری SLE، یک همبستگی معکوس و معنی‌دار به میزان $0/46$ مشاهده گردید ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، بین سطح هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت SLE ارتباط معکوسی وجود دارد و به ویژه در زمانی که بیمار تحت پالس تراپی با کورتن و سیکلوفسفامید قرار دارد، سطح هورمون آنتی مولرین پایین‌تر است و این موضوع، می‌تواند منجر به بروز عوارض جدی در زنان سنین باروری گردد.

واژگان کلیدی: Systemic lupus erythematosus، هورمون آنتی مولرین، باروری

ارجاع: موسوی مریم، پاکزاد بهرام، سیدبنکدار زهرا، خواجه آزاد مهدی. بررسی ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت بیماری Systemic lupus erythematosus در زنان در سن باروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۶۰-۱۰۵۴

در سن حاملگی گزارش شده است؛ به طوری که نسبت ابتلا به SLE در زنان سنین باروری نسبت به مردان ۱۵ به ۱ می‌باشد (۵). از طرف دیگر، ابتلا به بیماری SLE از یک سو و مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و سایر داروهای مورد مصرف در درمان SLE نیز ممکن است تأثیر منفی بر عملکرد باروری داشته باشند که مهم‌ترین تأثیر آن در دوران باروری، تأثیر بر فعالیت تخمدان‌ها می‌باشد (۶). با این توصیف، کنترل فعالیت تخمدان‌ها در سنین باروری در زنان مبتلا به SLE ضروری است و در این زمینه، یکی از نشانگرهایی

مقدمه

Systemic lupus erythematosus (SLE)، یک سندرم بالینی با علت ناشناخته و خود ایمن است که با التهاب و درگیری اعضای مختلف بدن، ناشی از آسیب آنتی بادی‌هایی که علیه هسته‌ی سلول‌ها ایجاد می‌شوند، مشخص می‌گردد. در این بیماری، عود و شعله‌ور شدن‌های مکرر و درگیری سیستم عضلانی-اسکلتی، پوست، کلیه‌ها، قلب و ریه‌ها و سیستم عصبی مرکزی به طور شایعی وجود دارد (۱-۴). بروز SEL در زنان جوان شیوع بالاتری دارد. بیشتر از ۸۰ درصد موارد SLE

- ۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤو: بهرام پاکزاد

Email: pakzad1344@gmail.com

شیمی درمانی داشته‌اند، به کار می‌رود. این گروه از زنان، در معرض خطر کاهش ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها هستند. اندازه‌گیری AMH از آزمایش‌های مهم شیوه‌نامه‌های درمانی ناباروری است (۱۰).

به نظر می‌رسد در بیماری SLE، آنتی‌بادی‌های ضد هورمون آنتی مولرین در خون افزایش می‌یابد و این افزایش، می‌تواند معرف اختلال در عملکرد فعالیت تخمدان‌ها باشد و از طرف دیگر، تولید آنتی‌بادی بیشتر، به احتمال زیاد با تشدید فعالیت بیماری همراه می‌باشد (۱۰). شناخت راهکار یا روشی که بتواند شدت فعالیت بیماری SLE را با دقت بالا و در زمان کوتاه مشخص نماید، حایز اهمیت است، اما با وجود این که به نظر می‌رسد AMH بتواند از چنین پتانسیلی برخوردار باشد، مطالعه‌ی داخلی در این خصوص انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تیتراژ آنتی مولرین آنتی‌بادی با شدت و میزان فعالیت بیماری SLE، به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۵ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان با تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی IR.mui.REC.1395.3.00 به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل زنان سنین باروری مبتلا به بیماری SLE بودند که در درمانگاه روماتولوژی دارای پرونده و تحت مراقبت بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلای شناخته شده به بیماری SLE بر حسب معیارهای American College of Rheumatology (ACR) دارای حداقل ۴ معیار مثبت، جنس زن در سن باروری، دارا بودن پرونده‌ی مراقبتی در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهرا (س)، عدم ابتلای هم‌زمان به چند بیماری خود ایمنی بافت همبند و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، سابقه‌ی مصرف داروهای خوراکی پیش‌گیری از بارداری، مصرف سیگار، سابقه‌ی جراحی تخمدان و سابقه‌ی نارسایی تخمدان به عنوان معیارهای عدم ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند. همچنین، عدم مراجعه‌ی بیمار برای اندازه‌گیری سطح هورمون آنتی مولرین به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات همبستگی و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و میزان همبستگی بین شدت فعالیت بیماری SLE و تیتراژ آنتی مولرین آنتی‌بادی که معادل ۰/۳ در نظر گرفته شد (۱۰)، به تعداد ۶۴ نفر برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۷۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

که می‌تواند معرف میزان فعالیت تخمدان‌ها باشد، هورمون آنتی مولرین (Anti-Mullerian hormone یا AMH) است (۷) که در مطالعات مربوط به بارداری و SLE کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

هورمون آنتی مولرین، یک گلیکوپروتئین دو زنجیره‌ای از خانواده‌ی پروتئین‌های Transforming growth factor beta (TGF- β) است که در تحلیل و ممانعت از رشد لوله‌های مولرین جنین نقش اساسی دارد. AMH، به طور اولیه توسط سلول‌های گرانولوزهای فولیکول‌های پره-آنترال و آنترال کوچک یا فولیکول‌های در حال رشد جنین دختر ترشح می‌شود. فولیکول‌های پره-آنترال و در حال رشد، تحت تأثیر Follicle stimulating hormone (FSH) به مرحله‌ی پیش تخمکی می‌رسند. بنابراین، با تناسب غلظت AMH و FSH، فولیکول‌های تخمدان می‌توانند مراحل رشد و تمایز طبیعی خود را طی کنند و ذخایر کافی تخمکی برای مراحل تخمک‌گذاری تخمدان‌های زن را فراهم سازند (۸).

تخمدان‌های سالم و ذخیره‌ی تخمک‌های آنان به تعداد فولیکول‌های پره-آنترال و آنترال در حال رشد و همچنین، غلظت FSH و تناسب آن با AMH بستگی دارد که در نهایت، فولیکول‌های رسیده و بالغ، می‌توانند به مرحله‌ی تخمک‌گذاری برسند. غلظت AMH در خون افراد با سن و جنس تغییر می‌کند و پس از بلوغ جنسی افزایش می‌یابد، اما در زنان تا پیش از بلوغ قابل اندازه‌گیری نیست. در زنان و در دوران بلوغ، به علت ترشح آن از سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های در حال رشد تخمدان، غلظت آن افزایش و طی سال‌های باروری به تدریج کاهش می‌یابد و در سنین یائسگی با از بین رفتن ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها، غلظت آن به حداقل می‌رسد. غلظت AMH سرم با تعداد فولیکول‌های پرایموردیال هر تخمدان (ذخیره‌ی واقعی تخمدان‌ها) ارتباط مستقیمی دارد. اندازه‌گیری AMH برای ارزیابی ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها همراه با دیگر یافته‌های بالینی به کار می‌رود. غلظت AMH خون، انعکاسی از ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها و ظرفیت آن‌ها برای تولید تخمک و لقاح می‌باشد. غلظت AMH اغلب در طول دوره‌ی قاعدگی پایدار است و در هر روز از زمان دوره، می‌توان آن را اندازه‌گیری نمود (۹).

تحقیقات جدید نشان می‌دهد غلظت AMH تحت تأثیر غلظت هورمون استروژن و قرص‌های ضد بارداری خوراکی کاهش می‌یابد (۷). بنابراین، در بررسی ذخایر تخمدان و اندازه‌گیری AMH، توجه به این موضوع از اهمیت بالایی برخوردار است.

اندازه‌گیری AMH در ارزیابی و بررسی ذخایر فولیکول‌های تخمدان‌ها به ویژه در مبتلایان به اندومتروز، بیماری‌های خود ایمنی، عفونت لگن، سابقه‌ی یائسگی فامیلی زودرس، خانم‌هایی که مصرف درازمدت داروهای سرکوبگر ایمنی یا سابقه‌ی جراحی تخمدان و

همچنین، ۲۵ نفر (۳۵/۷ درصد) دارای آنتی بادی ضد فسفولیپید بودند که از نوع کاردیولیپین (۱۷ نفر) و Anti Bz CPI (۸ نفر) بود. از بین بیماران پیش گفته، ۱۰ نفر (۱۴/۳ درصد) مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید بودند. همچنین، ۱۹ بیمار دارای سابقه سقط جنین بودند که ۵ نفر آن‌ها (۲۶/۳ درصد) دچار سندرم آنتی فسفولیپید بودند. در جدول ۱، توزیع مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران

مشخصات	میانگین \pm انحراف معیار
میانگین سن (سال)	۳۱/۹۰ \pm ۳/۶۰
میانگین شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۴/۳۶ \pm ۳/۴۱
میانگین مدت بیماری (سال)	۹/۳۱ \pm ۳/۹۰
تعداد (درصد)	
دفعات دریافت پالس	۰ (۴۲/۹)
کورتن	۱ (۴۷/۱)
	۲ \leq ۷ (۱۰/۰)
سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید	۳۳ (۴۷/۱)
وضع تأهل	متأهل ۶۲ (۸۸/۶)
	مجرد ۸ (۱۱/۴)
تعداد فرزند	۰ (۴۲/۹)
	۱ (۳۴/۳)
	۲ (۱۷/۱)
	۳ (۵/۷)
دفعات سقط جنین	۰ (۷۲/۹)
	۱ (۱۸/۶)
	۲ (۵/۷)
	۳ (۲/۹)
آنتی فسفولیپید مثبت	۲۵ (۳۵/۷)
دریافت داروی آنتی مالاریا	۷۰ (۱۰۰)
ابتلا به سندرم آنتی فسفولیپید	۱۰ (۱۴/۳)

میانگین شدت فعالیت بیماری در بیماران مورد مطالعه، $1/66 \pm 2/56$ با دامنه‌ی ۰-۶ بود. بررسی علائم بالینی در این بیماران نشان داد که ۲۷ نفر (۳۸/۶ درصد) دارای Anti-dsDNA بالا بودند، ۱۴ نفر (۲۰/۰ درصد) مبتلا به پروتئینوری، ۷ نفر (۱۰/۰ درصد) مبتلا به کمپلمان پایین، ۷ نفر (۱۰/۰ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی و ۹ نفر (۱۲/۹ درصد) مبتلا به لکوپنی بودند.

میانگین و انحراف معیار سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران مورد مطالعه، $1/49 \pm 1/58$ نانوگرم/میلی لیتر با دامنه‌ی ۰/۲۰-۷/۳۶ نانوگرم/میلی لیتر بود و بر حسب آن، ۱۱ نفر (۱۵/۷ درصد) دارای سطح پایین (کمتر از ۰/۳۵ نانوگرم/میلی لیتر) این

با مراجعه‌ی پژوهشگر به درمانگاه روماتولوژی، بیماران SLE که به طور روزانه به درمانگاه مراجعه کرده و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند و بعد از جلب رضایت آن‌ها برای شرکت در مطالعه، در ابتدا داده‌های دموگرافیک و سوابق بیماری آن‌ها بررسی و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های دموگرافیک و ثبت در فرم جمع‌آوری داده‌ها، با معرفی بیماران به آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س)، سطح هورمون آنتی مولرین خون وریدی به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و با استفاده از کیت Ansh lab (Ultra, UK) بر حسب نانوگرم/میلی لیتر اندازه‌گیری شد. در این روش، مقادیر کمتر از ۰/۳۵ نانوگرم/میلی لیتر به عنوان ذخیره‌ی پایین تخمدان در نظر گرفته شد. انجام این روش، در هر زمان از دوره‌ی قاعدگی قابل انجام می‌باشد.

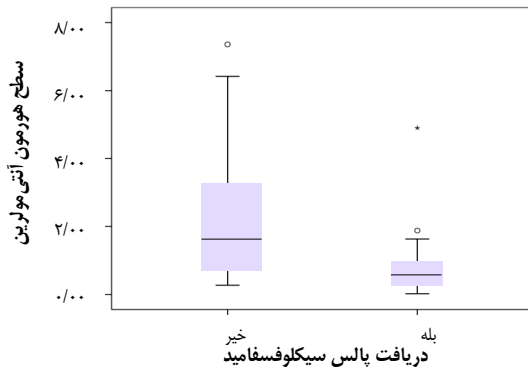
جهت تعیین شدت فعالیت بیماری SLE از معیار SLE Disease activity index-2000 (SLEDAI- 2k) استفاده گردید که این فرم توسط فوق تخصص روماتولوژی برای تک تک بیماران تکمیل گردید. این معیار، شامل چک لیستی مشتمل بر ۱۸ معیار می‌باشد که علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری SLE را در فرد می‌سنجد و جمع امتیازات پیش گفته، به عنوان نمره‌ی فعالیت بیماری در نظر گرفته می‌شود. در این فرم، حداقل امتیاز صفر و حداکثر ۱۰۵ در نظر گرفته شده است (۱۰). با توجه به داده‌های موجود در پرونده، امکان بررسی SLE damage index میسر نبود. از این رو، تنها معیار شدت فعالیت بیماری SLE (SLE Disease activity index) مورد بررسی قرار گرفت.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری t (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه)، Mann-Whitney (برای مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه)، χ^2 (برای مقایسه‌ی داده‌های اسمی و کیفی بین دو گروه)، آزمون ANOVA (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین بیش از دو گروه) و آزمون Pearson (برای تعیین همبستگی بین متغیرهای کمی) و آزمون Spearman (برای تعیین همبستگی بین متغیرهای کمی و اسمی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۰ بیمار مبتلا به SLE مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران، $31/9 \pm 3/6$ سال با دامنه‌ی ۲۲-۳۸ سال بودند. تمامی بیماران مورد مطالعه، در دوره‌ای از فعالیت بیماری حداقل یک بار تحت درمان با داروهای آنتی مالاریا قرار گرفته بودند.

میانگین سطح AMH در بیمارانی که دارای آنتی فسفولیپید مثبت بودند، $0/67 \pm 1/05$ نانوگرم/میلی لیتر و در بیماران با آنتی فسفولیپید منفی، $0/22 \pm 1/56$ نانوگرم/میلی لیتر بود، اما سطح هورمون آنتی مولرین بر حسب نتیجه‌ی آزمایش آنتی فسفولیپید تفاوت معنی داری نداشت ($P = 0/340$).



شکل ۲. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ هورمون آنتی مولرین بر حسب دریافت پالس سیکلوفسفامید

بحث

بررسی ۷۰ خانم مبتلا به SLE که در مراحل مختلف فعالیت بیماری قرار داشتند، نشان داد بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت بیماری، رابطه‌ی معکوس و معنی داری مشاهده گردید. در مطالعه‌ی Gasparin و همکاران، طی یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۴۰ خانم مبتلا به SLE در سنین باروری با ۴۰ خانم سالم در همین محدوده‌ی سنی از نظر سطح آنتی مولرین هورمون مورد مطالعه قرار گرفتند که طبق نتایج این مطالعه، میانگین سطح سرمی AMH در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت؛ به طوری که سطح این هورمون در زنان بیمار $17/32 \pm 22/79$ و در زنان سالم $23/97 \pm 2/71$ نانوگرم/میلی لیتر بود که نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد؛ علت احتمالی این اختلاف، استفاده از روش همبستگی در مطالعه‌ی حاضر و مقایسه‌ی سطح AMH در دو گروه مورد و شاهد در مطالعه‌ی پیش گفته می‌باشد (۱۱).

در مطالعه‌ی Wei و همکاران، سطح سرمی AMH در دو گروه از زنان مبتلا و غیر مبتلا به SLE که در سن باروری قرار داشتند، مورد اندازه‌گیری قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد سطح این هورمون در زنان مبتلا به SLE به طور معنی داری پایین‌تر از زنان سالم بوده است (۱۲)؛ این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین مدت ابتلا به SLE و سطح سرمی هورمون آنتی مولرین رابطه‌ی معکوس و معنی داری وجود

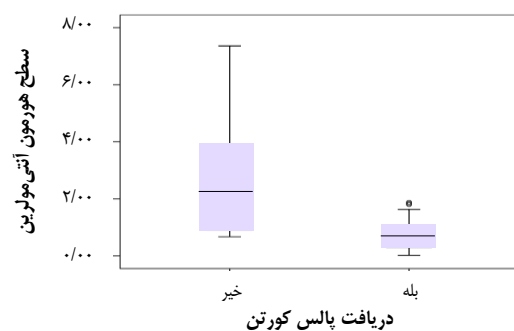
هورمون بودند. بین نمره‌ی فعالیت بیماری و سطح سرمی هورمون آنتی مولرین، یک همبستگی معکوس به میزان $0/46$ - وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$).

در جدول ۲، مقدار همبستگی بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران آمده است. بین مدت ابتلا به SLE، فعالیت دریافت پالس کورتن، شدت فعالیت بیماری و تعداد فرزند با سطح AMH ارتباط آماری معنی داری وجود داشت، اما با سن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و دفعات سقط جنین رابطه‌ی معنی داری نداشت.

جدول ۲. مقدار همبستگی بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و متغیرهای دموگرافیک و بالینی

متغیر	مقدار همبستگی با هورمون آنتی مولرین	مقدار P
سن	-۰/۰۳	۰/۸۰۰
شاخص توده‌ی بدنی	۰/۰۸	۰/۵۴۰
مدت ابتلا به بیماری	-۰/۳۶	۰/۰۰۲
نمره‌ی فعالیت بیماری	-۰/۳۶	۰/۰۰۲
دفعات دریافت پالس کورتن	-۰/۶۶	< ۰/۰۰۱
دفعات سقط جنین	-۰/۰۹	۰/۴۸۰
تعداد فرزند	۰/۳۴	۰/۰۰۴

میانگین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیمارانی که سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید داشتند، $0/15 \pm 0/75$ نانوگرم/میلی لیتر و در افراد فاقد دریافت پالس سیکلوفسفامید $1/77 \pm 2/30$ نانوگرم/میلی لیتر به دست آمد و اختلاف دو گروه معنی دار بود ($P < 0/001$). همچنین، میانگین سطح هورمون پیش گفته در بیماران با و بدون سابقه‌ی دریافت پالس کورتن به ترتیب $0/48 \pm 0/64$ و $1/82 \pm 2/58$ نانوگرم/میلی لیتر بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده شد (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ هورمون آنتی مولرین بر حسب دریافت پالس کورتن

دریافت پالس تراپی در زنان سنین باروری ممکن است منجر به کاهش ذخایر تخمدان و مشکلات باروری گردد، لازم است این بیماران تحت مراقبت‌های ویژه قرار گیرند و فعالیت‌های تخمدان در حین درمان، تحت بررسی قرار گیرد و مراقبت‌های لازم در مورد آنان به عمل آید.

قابل ذکر است انجام این مطالعه با محدودیت‌هایی نظیر کمی حجم نمونه، عدم وجود گروه شاهد، مشخص نبودن مصرف سایر داروهای سیتوتوکسیک مانند مایکوفنولات مواجه بود. همچنین، از آن جایی که بسیاری از بیماران تحت مطالعه، برای دوره‌های طولانی، کورتن خوراکی با دزهای متفاوت مصرف کرده بودند و برخی چند بار بستری شده و به احتمال زیاد پالس کورتن دریافت کرده بودند، دسترسی دقیق به سابقه و نیز پرونده‌ی بستری همه‌ی آن‌ها امکان‌پذیر نبود. از این رو، امکان مشخص کردن دز تجمعی استروئید مقدور نبود. در نهایت، با توجه به موارد پیش گفته، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکترای تخصصی در رشته‌ی داخلی است که با شماره‌ی ۳۹۵۳۰۰ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و اجرا شد. از این رو، نویسندگان مقاله از حمایت‌های این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

داشت. از آن جایی که سطح AMH تأثیر مستقیم در باروری زنان دارد، تداوم بیماری SLE می‌تواند در باروری زنان تأثیر منفی داشته باشد (۱۳) که درصد بالایی از این اثرات منفی، به درمان با سیکلوفسفامید در بیماران SLE ارتباط دارد (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر نیز افرادی که دارای سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید بودند، از سطح AMH پایین‌تری برخوردار بودند. همچنین، برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیمارانی که سابقه‌ی دریافت پالس کورتن داشتند، میانگین سطح AMH پایین‌تری داشتند. مطالعات و تجربیات قبلی نشان داده است که فعالیت بیماری SLE ممکن است منجر به بروز واکنش‌های خود ایمنی بر روی تخمدان‌ها شود که نتیجه‌ی آن، کاهش ذخیره‌های تخمدان می‌باشد (۱۵).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین شاخص توده‌ی بدنی و سطح هورمون آنتی مولرین رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد که این یافته در مطالعه‌ی Gasparin و همکاران نیز به دست آمده است (۱۱). در عین حال، در دو مطالعه که توسط Freeman و همکاران (۱۶) و Steiner و همکاران (۱۷) انجام گرفت، بین BMI و AMH رابطه‌ی آماری معنی‌داری گزارش شده است؛ اما در هر حال، ارتباط بین شاخص توده‌ی بدنی و سطح AMH هنوز مورد بحث می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که فعالیت بیماری SLE با سطح سرمی هورمون آنتی مولرین، رابطه‌ی معکوسی داشت و به ویژه بیمارانی که تحت پالس تراپی کورتن و سیکلوفسفامید قرار گرفته‌اند، از سطح AMH پایین‌تری برخوردار بودند و از آن جایی که فعالیت SLE و

References

1. Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus - management. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Muller-Ladner U, editors. Oxford textbook of rheumatology. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013. p. 734-43.
2. Wallace DJ, Dubois EL. Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL, editors. Dubois lupus erythematosus. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 2005. p. 20-32.
3. Cotran RS, Kumar V, Rubbins SL. Disease of immunity. In: Cotran RS, Kumar V, Rubbins SL, editors. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009. p. 185-259.
4. Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A single center retrospective study. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(5): 539-45.
5. Gauzere L, Gerber A, Renou F, Ferrandiz D, Bagny K, Osdoit S, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Reunion Island, Indian Ocean: A case-series in adult patients from a University Hospital. Rev Med Interne 2019; 40(4): 214-9. [In French].
6. Chakravarty EF, Sammaritano LR. pregnancy and autoimmune disease, reproductive and hormonal issue. In: Wallace D, Hahn B, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 499-519.
7. Tal R, Seifer DB. The role of antimullerian hormone in assisted reproduction. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. The Ovary. 3rd ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2019. p. 403-14.
8. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev 2009; 30(5): 465-93.
9. Altutunji AZ, Liu L, Cai J, Wang Z, Gao Y. The effect of acupuncture on anti-mullerian hormone and assisted reproduction outcome in Polycystic Ovary Syndrome patients undergoing in vitro fertilization. J Pak Med Assoc 2019; 69(Suppl 3)(8): S4-S8.
10. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2013; 65(1): 206-10.
11. Gasparin AA, Souza L, Siebert M, Xavier RM, Chakr RM, Palominos PE, et al. Assessment of anti-Mullerian hormone levels in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2016; 25(3): 227-32.

12. Wei W, Lin Q, Huang Q, Tang H, Wang L, Wang G, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women before receiving cyclophosphamide therapy: Evaluation using anti-mullerian hormone. *Advances in Reproductive Sciences* 2016; 4(1): 17-22.
13. Skomsvoll JF, Ostensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2310-4.
14. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13(9): 673-8.
15. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011; 20(11): 1193-7.
16. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 101-6.
17. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception* 2010; 81(3): 245-8.

The Relationship between Anti-Mullerian Hormone Level and the Severity of Systemic Lupus Erythematosus in Women at Reproductive Age

Maryam Mousavi¹, Bahram Pakzad¹, Zahra Seyedbonakdar², Mehdi Khajehazad³

Original Article

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease, and if not diagnosed and treated in a timely manner, can lead to irreversible complications such as lupus nephritis. Thus, the early detection of the disease is very important. On the other hand, some studies have shown that there is a relationship between the serum levels of anti-Mullerian hormone (AMH) and the activity of lupus disease. The aim of this study was to determine the relationship between antibody titer with severity and activity level of SLE.

Methods: In a cross-sectional study, 70 women in age range of 18-35 years old with SLE who referred to rheumatology clinic of Alzahra hospital, Isfahan, Iran, were selected. Lupus activity was determined using SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2k) score, and serum level of AMH was measured; and the relationship between SLE activity and serum level of AMH was evaluated.

Findings: Mean serum level of AMH was 1.49 ± 1.58 ng/ml, ranging from 0.20 to 7.36; and thus, 11 patients (15.7%) had low levels of the hormone. Moreover, there was a statistically significant inverse correlation between disease activity scores and serum levels of AMH, as much as 0.46 ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of our study showed a relation between lupus activity and serum AMH. Especially, among the patients under treatment with corticosteroids and cyclophosphamide pulse therapy, there were lower levels of AMH; and this might lead to ovarian reserve loss and fertility problems in women of childbearing age.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Anti-Mullerian hormone, Fertility

Citation: Mousavi M, Pakzad B, Seyedbonakdar Z, Khajehazad M. **The Relationship between Anti-Mullerian Hormone Level and the Severity of Systemic Lupus Erythematosus in Women at Reproductive Age.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1054-60.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahram Pakzad, Email: pakzad1344@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 541, 1st Week November 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

- Scopus
- 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

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

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