

مقاله های پژوهشی

- ۱۸۹۱ Balb/c نژاد های ماده ی سینه در سرطان پیژنین بر اثرات ایمونوشیمی درمانی ماده ی پیژنین بر سرطان سینه در موش های ماده ی نژاد Balb/c
دکتر رضا رنجبر، میلاد دولتخواه
- ۱۸۹۸ بررسی میزان هیپوترمی در بیماران دچار سوختگی و ارتباط آن با مرگ و میر بیماران ارجاعی به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) شهر اصفهان
داوود یآوری، فاطمه حدادی، فریدون عابدینی
- ۱۹۰۴ تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور
دکتر فریبرز خوروش، لیلای باقری، دکتر مجید قاسمی، علیرضا قائد امینی، دکتر محمدرضا مرآتی
- ۱۹۱۲ Carpal tunnel سندرم Double crush در بیماران مبتلا به سندرم Carpal tunnel
دکتر محمد دهقانی، دکتر ابوالقاسم زارعزاده، هادی طالبی، شقایق دهقانی
- ۱۹۱۸ ارتباط بین تکرر مصرف وعده های غذایی و سوء هاضمه ی عملکردی در بزرگسالان ایرانی
دکتر شکبیا حسن زاده، پروانه صانعی، دکتر عمار حسن زاده کشتلی، دکتر حامد دقاقزاده، دکتر احمد اسماعیل زاده، دکتر پیمان ادیبی
- ۱۹۳۶ اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر کاهش علائم و اصلاح نگرش های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I و II
داود قادری، دکتر محسن معروفی، دکتر امیراله ابراهیمی

مقاله مروری

- ۱۹۴۳ نقش سلول های سنجع عصبی در تکامل چشم و گوش
شاهین روحی، دکتر حسین صالحی، دکتر نوشین امیرپور

Original Articles

- Evaluation of Immunotherapy Effects of Apigenin in Female Balb/c Mice with Breast Cancer 1897
Reza Ranjbar PhD, Milad Dolatkah MSc
- The Prevalence of Hypothermia and its Relationship to the Mortality Rate in Burned Patients Referred to Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran in 2014 1903
Davoud Yavari, Fatemeh Haddadi MSc, Fereidon Abedini MD
- Coenzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial ... 1911
Fariborz Khorvash MD, Leila Bagheri, Majid Ghasemi MD, Alireza Ghaed-Amini, Mohammad Reza Maracy PhD
- Evaluation of the Incidence of Double Crush Syndrome in Patients with Carpal Tunnel Syndrome 1917
Mohammad Dehghani MD, Abolghasem Zarezadeh MD, Hadi Talebi, Shaghayegh Dehghani
- The Relationship between the Meal Frequency and Functional Dyspepsia in Iranian Adults 1935
Shakiba Hassanzadeh MD, Parvane Saneei MSc, Ammar Hassanzadeh Keshteli MD, Hamed Daghighzadeh MD, Ahmad Esmailzadeh PhD, Peyman Adibi MD
- Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Reducing Symptoms and Modifying Dysfunctional Attitudes in Patients with Type I and II Bipolar Disorder 1942
Davoud Ghaderi, Mohsen Maroufi MD, Amrollah Ebrahimi PhD

Review Article

- The Role of Neural Crest Cells in Development and Formation of Ear and Eye 1952
Shahin Rouhi MSc, Hossein Salehi PhD, Noushin Amirpour PhD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۵۸)، هفتم دوم دی ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزاتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

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 مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، آمریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، آمریکا
۳۳- دکتر رویا کلشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گه‌ری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۱ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصر از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.

- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.

- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

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.

- دست نوشته‌های 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 دست نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سر دبیر- 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 دست نوشته 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 دست نوشته‌هایی 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.

- دست نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته (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 با 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 دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد. - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با 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 نرم افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 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 کننده ی 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 پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤل ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش ها اشاره گردند. اخذ رضایت نامه از کلیه ی 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 کننده ی 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، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه ها، سازمان ها، نهادها، شرکت ها و سایر منابع که انتشار یافته های مطالعه می تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۱۸۹۱.....Balb/c نژاد موش‌های ماده‌ی اپیزئین بر سرطان سینه در موش‌های ماده‌ی نژاد Balb/c.....

دکتر رضا رنجبر، میلاد دولتخواه

۱۸۹۸.....شهر اصفهان (ع) کاظم موسی ارجاعی به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) شهر اصفهان.....

داوود یاوری، فاطمه حدادی، فریدون عابدینی

۱۹۰۴.....تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور.....

دکتر فریبرز خورش، لیلا باقری، دکتر مجید قاسمی، علیرضا قائد امینی، دکتر محمدرضا مرآئی

۱۹۱۲.....Carpal tunnel در بیماران مبتلا به سندرم Double crush.....

دکتر محمد دهقانی، دکتر ابوالقاسم زارع‌زاده، هادی طالبی، شقایق دهقانی

۱۹۱۸.....ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی و سوء هاضمه‌ی عملکردی در بزرگسالان ایرانی.....

دکتر شکیبیا حسن‌زاده، پروانه صانعی، دکتر عمار حسن‌زاده کشتلی، دکتر حامد دقاق‌زاده، دکتر احمد اسماعیل‌زاده، دکتر پیمان ادیبی

۱۹۳۶.....اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I و II.....

داود قادری، دکتر محسن معروفی، دکتر امراله ابراهیمی

مقاله مروری

۱۹۴۳.....نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم و گوش.....

شاهین روحی، دکتر حسین صالحی، دکتر نوشین امیرپور

بررسی اثرات ایمنونوشیمی درمانی ماده‌ی اپیزین بر سرطان سینه در موش‌های ماده‌ی نژاد Balb/c

دکتر رضا رنجبر^۱، میلاد دولتخواه^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: از میان روش‌های مختلف درمان سرطان، روشی که بیشترین سمیت بر سلول‌های مبتلا به سرطان و کمترین اثر جانبی بر سلول‌های سالم فرد بیمار را داشته باشد، بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. فلاونوئیدها ترکیباتی پلی‌فنولیک هستند که به علت اثرات بیوشیمیایی و درمانی بر سلول‌های مبتلا به سرطان، مورد توجه دانشمندان هستند. این تحقیق، با هدف بررسی اثرات ایمنومدولاتوری نوعی فلاونوئید به نام اپیزین در ایمنی ضد تومور و مهار رشد بافت تومور مورد انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه بر روی موش‌های مبتلا به تومور Balb/c در طیف سنی ۸-۶ هفته، انجام گرفت. ابتدا دوز مؤثر اپیزین با آزمایش ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed-typed hypersensitivity یا DTH) به دست آمد. سپس با روش پیوند بافت، تومور سرطان سینه القا و پس از ۱۲ روز تیمار، میزان تکثیر لنفوسیت‌های طحال و الگوی سایتوکاینی آن‌ها با اندازه‌گیری میزان IL-4 (Interleukin-4) و IFN- γ (Interferon gamma) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اپیزین باعث افزایش پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری ($P < 0.05$)، کاهش حجم تومور ($P < 0.05$)، افزایش سطح IFN- γ ($P < 0.05$) و کاهش سطح IL-4 ($P < 0.05$) شد. همچنین، تکثیر لنفوسیت‌ها در حیوان‌های مبتلا به سرطان درمان شده با اپیزین، در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: اپیزین می‌تواند باعث افزایش پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری در حیوان‌های ماده‌ی نژاد Balb/c و کاهش رشد تومور سرطان سینه در حیوان‌های مبتلا به تومور شود و نسبت سایتوکاینی را در آن‌ها به نفع IFN- γ تغییر دهد. افزایش IFN- γ و کاهش IL-4 در حیوان‌های مبتلا به تومور درمان شده با اپیزین، نشان می‌دهد که اپیزین باعث تغییر جهت سیستم ایمنی حیوان به سمت Th1 (T helper-1) و ایمنی سلولی شده است. با توجه به این موضوع، می‌توان انتظار داشت که اپیزین داروی مناسبی برای درمان سرطان باشد.

واژگان کلیدی: اپیزین، سرطان سینه، Interleukin-4, Interferon gamma

ارجاع: رنجبر رضا، دولتخواه میلاد. بررسی اثرات ایمنونوشیمی درمانی ماده‌ی اپیزین بر سرطان سینه در موش‌های ماده‌ی نژاد Balb/c. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۸۹۷-۱۸۹۱

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در زنان و اولین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۴-۴۰ ساله است. هر ساله تعداد زیادی از مبتلایان به سرطان سینه تشخیص داده می‌شوند و تعدادی نیز جان خود را از دست می‌دهند (۱).

یکی از روش‌های درمان سرطان، شیمی‌درمانی است. شیمی‌درمانی به دو صورت مونوتراپی و ترکیبی انجام می‌شود که فرم

ترکیبی اثرات مفیدتری در موارد متاستاتیک دارد. شیمی‌درمانی، متاستاز را به تأخیر می‌اندازد و گاهی افزایش بقا را سبب می‌شود. مکانیسم عمل داروهای شیمی‌درمانی، کشتن سلول‌های در حال تقسیم و یا مهار تقسیم سلولی آن‌ها است، اما داروهای شیمی‌درمانی قادر به تشخیص سلول‌های سالم از سلول‌های مبتلا به سرطان نیستند و بر سلول‌های طبیعی در حال تقسیم نیز اثرات مضر شدیدی اعمال می‌کنند؛ از جمله‌ی این اثرات، می‌توان به ریزش موی بیماران مبتلا

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، پژوهشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

Email: milad.dolatkhah@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: میلاد دولتخواه

پنج تایی تقسیم شدند. دوره‌ی تزریق، به این ترتیب انجام شد: در روز صفر، به ۳ گروه مورد مطالعه، دوزهای ۳/۶۵، ۵/۸۵ و ۹/۶۸ میکروگرم به ازای هر موش ($\mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$) اپیژن تزریق شد. به گروه دیگر، بافر فسفات سالین که برای تهیه‌ی رت‌های مختلف از اپیژن به کار رفته بود، به عنوان شاهد تزریق شد. نحوه‌ی تزریق به صورت داخل صفاقی (Intra peritoneal) و در حجم ۰/۱ ml بود. سپس در همان روز، به تمام موش‌ها 1×10^8 از SRBC (Sheep red blood cells) (شسته شده با Phosphate-buffered saline) یا PBS در حجم ۰/۱ ml به صورت زیر پوستی در پشت حیوانات تزریق شد. سپس به مدت ۵ روز تزریق اپیژن در یک زمان مشخص ادامه یافت. در روز پنجم تزریق، بار دیگر 1×10^8 از SRBC در کف پای عقب سمت چپ موش‌ها انجام شد. سپس، در مدت زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از تزریق دوم SRBC، ضخامت پای تزریق شده و تزریق نشده توسط کولیس ورنیه‌ی دیجیتالی اندازه‌گیری شد و درصد افزایش ضخامت کف پا از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\frac{(\text{left footpad challenged with SRBC} - \text{right footpad}) \times 100}{\text{right footpad}}$$

روش مبتلا کردن موش‌ها به تومور: موش ماده‌ی نژاد Balb/c مبتلا به سرطان سینه (Invasive ductal carcinoma)، با رعایت موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی کشته شد. سپس، بافت مبتلا به تومور از بدن حیوان خارج و در داخل پلیت حاوی PBS استریل سرد قرار گرفت. بافت چربی، بافت نکروز و رگ‌های خونی جدا و به قطعات کوچک‌تر تقسیم شد. نمونه‌ای از بافت مبتلا به تومور برای تأیید سرطان سینه به آزمایشگاه فرستاده شد. موش‌های Balb/c ماده و سالم ۸-۶ هفته‌ای (انستیتو پاستور، ایران) با تزریق داخل صفاقی ماده‌ی بیهوشی (کتامین + زایلازین) بیهوش شدند. پس از تمیز کردن پشت و پهلوی موش‌ها با الکل ۷۰ درصد، قطعاتی در حدود $6 \times 5 \text{ mm}$ به صورت زیر پوستی پیوند زده شد و لبه‌های پوست با استفاده از کلیپس به هم بخیه شدند.

نحوه‌ی تیمار موش‌های مبتلا به تومور شده: پس از گذشت حدود ۱۰ روز تومور در ناحیه‌ی پیوندی ظاهر گردید. در این زمان، تومورها آماده‌ی تیمار بودند. بر اساس نتایج حاصل از آزمون DTH، میزان دوزی که بیشترین اثر را بر سیستم ایمنی می‌گذارد، انتخاب شد. تعداد ۱۵ سر موش Balb/c ماده‌ی مبتلا به تومور به صورت تصادفی در ۳ گروه پنج‌تایی قرار گرفتند و دوره‌ی تزریق را سپری کردند. به گروه مورد، ۰/۱ ml اپیژن از دوز $9/68 \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$ به صورت داخل صفاقی تزریق شد. به گروه شاهد مثبت، مقدار ۰/۱ ml سیکلوفسفامید که یک داروی تأیید شده‌ی ضد سرطان است، از دوز $20 \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$ به صورت داخل صفاقی تزریق شد و به گروه

به سرطان در حال شیمی‌درمانی، عوارض مخرب آن بر بدن بیماران و بروز افسردگی اشاره کرد (۲).

با توجه به محدودیت‌های روش‌های رایج درمان سرطان، امروزه درمان سرطان به کمک روش‌های ایمونولوژیک بیشتر مورد توجه قرار گرفته است و شناخت مکانیسم‌های مقاومت بدن و یافتن موادی که منجر به تقویت سیستم دفاعی طبیعی بدن شوند، یکی از راهکارهای نوین درمانی می‌باشد. به همین دلیل، علم پزشکی نوین به سمت و سویی سوق پیدا کرده است که در آن برای درمان سرطان از موادی به عنوان دارو استفاده شود که سیستم ایمنی خود میزبان را تقویت کند و دارو بتواند به طور اختصاصی سلول‌های مبتلا به سرطان را از بین ببرد و تأثیری بر سلول‌های سالم فرد بیمار نداشته باشد. این روش ایمنوشیمی درمانی نام دارد (۳).

فلاونوئیدها گروهی از ترکیبات پلی فنولیک هستند که به طور وسیعی در شاخه‌ی گیاهان وجود دارند (۴). بسیاری از آن‌ها اثرات سمی کمی بر سلول‌های پستانداران دارند و بعضی هم به طور گسترده‌ای در پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۵). فلاونوئیدها، اثرات بیولوژیک متنوعی از خود بروز می‌دهند که شامل خواص ضدالتهابی، ضد سمیت سلول‌های کبدی و ضد زخم معده می‌باشد (۶). آن‌ها همچنین آنزیم‌هایی از قبیل آلدوز ردوکتاز و گزانتین اکسیداز را مهار می‌کنند. فلاونوئیدها آنتی‌اکسیدان‌های قوی هستند و توانایی بالایی در زدودن رادیکال‌های آزاد دارند. بسیاری هم خواص ضد آرژی، ضد ویروسی و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی دارند (۷). فلاونوئیدها نشان داده‌اند که در مهار رشد رده‌های مختلفی از سلول‌های مبتلا به سرطان توانمند هستند و باعث کاهش رشد تومور در محیط‌های *In vivo* و *In vitro* می‌شوند (۸).

یکی از اثرات مهم بیولوژیک فلاونوئیدها، جلوگیری از رشد سلول‌های مبتلا به سرطان و ممانعت از ازدیاد و تقسیم این سلول‌ها است؛ در حالی که هیچ اثری بر سلول‌های طبیعی ندارند. با توجه به مطالب پیش گفته و تحقیقاتی که در سال‌های اخیر بر روی اثرات ضدسرطانی گروهی از مواد به نام فلاونوئید انجام شده است، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات ایمنوشیمی درمانی نوعی فلاونوئید به نام اپیژن، بر تومور و به ویژه ایمنی ضد تومور آن انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی بنیادی کاربردی بود که بر روی موش‌های ماده‌ی نژاد Balb/c ۸-۶ هفته‌ای Inbred انجام گرفت. برای بررسی اثر اپیژن بر پاسخ ایمنی سلولی موش‌ها، از آزمایش ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH یا Delay type hypersensitivity) استفاده شد. ۲۰ عدد موش ماده‌ی سالم تهیه و به صورت تصادفی به چهار گروه

نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های One way ANOVA و Independent-samples t انجام شد. حدود اطمینان ۹۵ درصد بود و $P < ۰/۰۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از اثر ماده‌ی اپیژنن بر پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری در موش‌های سالم در جدول ۱ آمده است. درصد افزایش قطر پا پس از گذشت زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری متفاوت بود ($P < ۰/۰۰۵$).

نتایج حاصل از ۱۲ روز تزریق ماده‌ی اپیژنن بر حجم تومور در حیوان‌های مبتلا به سرطان سینه در شکل ۱ آمده است. ملاحظه می‌شود که رشد تومور در حیوان‌های درمان شده با اپیژنن، به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۰۵$).

نتایج حاصل از آزمون MTT که از تحریک اختصاصی لنفوسیت‌های طحالی به وسیله‌ی آنتی‌ژن تومور انجام شده بود، به صورت شاخص تحریک تکثیر سلولی در شکل ۲ آمده است. همان‌طور که مشهود است، بررسی شاخص تحریک اختصاصی لنفوسیت‌های طحالی نشان می‌دهد که پرولیفراسیون سلول‌های طحالی که با اپیژنن درمان شده‌اند، به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است ($P < ۰/۰۰۵$).

نتایج حاصل از اثر ماده‌ی اپیژنن بر الگوی سایتوکاینی لنفوسیت‌های طحالی در شکل ۳ آمده است. سطح $IFN-\gamma$ به طور معنی‌داری در حیوان‌های درمان شده با اپیژنن، در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است ($P < ۰/۰۰۵$)، در حالی که سطح $IL-4$ به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($P < ۰/۰۰۵$).

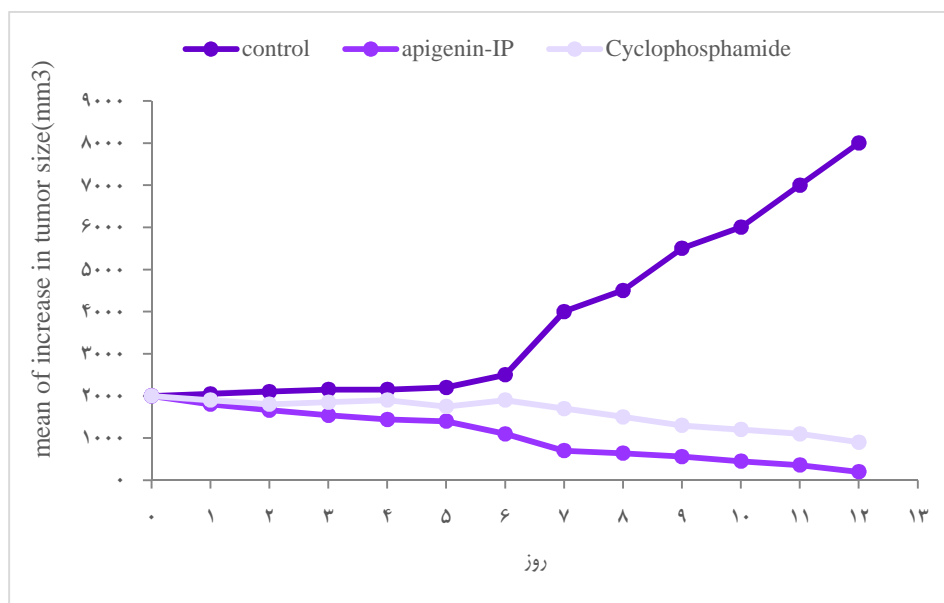
شاهد منفی، مقدار ۰/۱ ml بافر PBS به طور مشابه تا روز دوازدهم تزریق شد. تزریق‌ها هر روز در یک زمان و توسط یک شخص انجام می‌گرفت. تزریق اپیژنن به مدت ۱۲ روز متوالی انجام شد و حجم تومور هر روز با استفاده از کولیس ورنیه‌ی دیجیتالی (Mitutoyo, Japan) طبق فرمول زیر اندازه‌گیری شد: $V = 1/2 LW^2$ (V بیان‌کننده‌ی حجم، L طول و W عرض).

بعد از ۱۲ روز تزریق، موش‌ها با رعایت موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی کشته شدند و لنفوسیت‌های طحالی آن‌ها تحت شرایط استریل جدا شدند. لنفوسیت‌های طحالی جدا شده از هر موش، پس از شمارش به منظور کشت، سوسپانسیون سلولی حاوی تعداد $10^6 \times 2$ سلول در محیط کشت RPMI1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640) (Gibco, UK) در هر چاهک میکرو پلیت ۲۴ خانه ای ریخته (هر نمونه سه چاهک) و برای تحریک سلول‌ها به هر چاهک $20 \mu l$ آنتی‌ژن تومور اضافه شد. حجم نهایی هر چاهک با ۱۰ درصد FBS - RPMI1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 - fetal bovine serum) به $1000 \mu l$ رسانده شد و به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور انکوبه گردید. پس از این مدت، میکروپلیت سانتریفیوژ و مایع رویی حاصل از کشت سلول‌ها جمع‌آوری شد. برای بررسی میزان تولید سایتوکاین‌های $IL-4$ (Interleukin-4) و $IFN-\gamma$ (Interferon gamma) از آزمون ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) (DuoSet R&D, USA) استفاده شد. سپس، برای تعیین میزان تکثیر لنفوسیت‌های طحالی از آزمون MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-) (diphenyltetrazolium bromide) (Roche, Germany) استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS

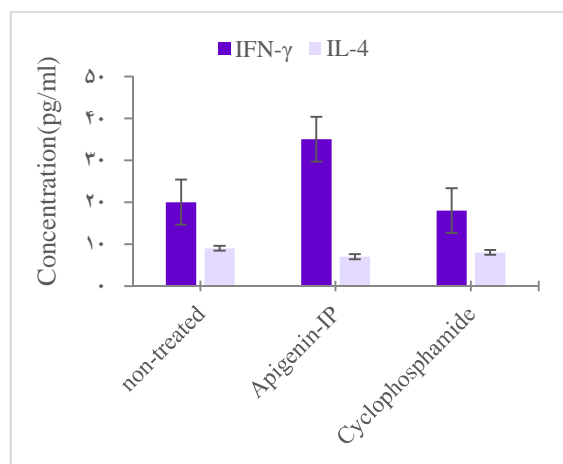
جدول ۱. اثر اپیژنن بر میانگین درصد افزایش قطر کف پا (DTH یا Delay type hypersensitivity) در موش‌های ماده‌ی نژاد Balb/c

گروه	درصد افزایش قطر پا میانگین \pm انحراف معیار		
	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت
گروه ۱ SRBC + saline	$28/0 \pm 4/2$	$30/0 \pm 7/2$	$32/0 \pm 9/8$
گروه ۲ SRBC + apigenin (3.65 μ g/mouse/day)	$36/0 \pm 7/9^*$	$41/0 \pm 8/8^*$	$42/0 \pm 6/3^*$
گروه ۳ SRBC + apigenin (5.85 μ g/mouse/day)	$54/0 \pm 7/7^*$	$53/0 \pm 5/4^*$	$59/0 \pm 4/3^*$
گروه ۴ SRBC + apigenin (9.68 μ g/mouse/day)	$54/0 \pm 5/4^*$	$54/0 \pm 5/4^*$	$71/0 \pm 6/3^*$

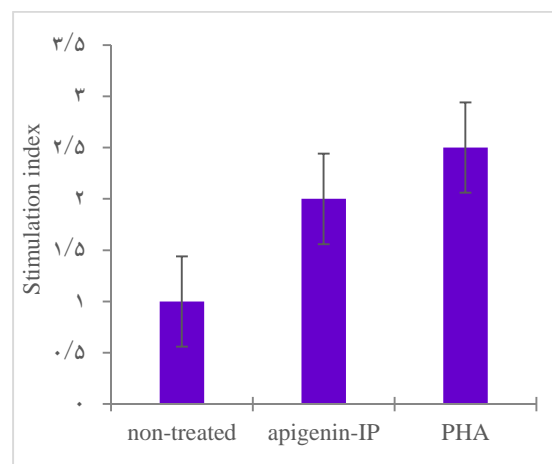
* $P < ۰/۰۰۵$



شکل ۱. افزایش میانگین حجم تومور (میانگین \pm انحراف معیار) در گروه‌های شاهد منفی (تزریق PBS) یا شاهد مثبت (تزریق سیکلوفسفامید) و گروه مورد (تزریق اپیژنین). رشد تومور در موش‌هایی که اپیژنین دریافت کرده‌اند، به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های شاهد است ($P < 0/05$) که بیانگر اختلافی معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد.



شکل ۳. نمودار میانگین \pm انحراف معیار سایتوکاین‌های IFN- γ و IL-4 (Interleukin-4) و IFN- γ (Interferon gamma) ترشح شده از لنفوسیت‌های طحالی. لنفوسیت‌های طحالی پس از ۱۲ روز تزریق داخل صفاقی اپیژنین، استخراج و کشت داده شدند و به وسیله آنتی‌ژن توموری تحریک شدند. مقدار سایتوکاین‌های IFN- γ و IL-4 با استفاده از آزمون ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری شد. در هر گروه ۵ موش مبتلا به تومور وجود داشت. سطح IFN- γ به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشت ($P < 0/05$)؛ در حالی که سطح IL-4 به طور معنی‌داری کاهش نشان داد ($P < 0/05$).



شکل ۲. نمودار شاخص تحریک لنفوسیت‌های طحالی (پنج موش در هر گروه). گروه اول لنفوسیت‌هایی هستند که تحت هیچ درمانی نبوده‌اند، گروه دوم لنفوسیت‌هایی هستند که با آنتی‌ژن تومور تحریک شده‌اند و گروه سوم لنفوسیت‌هایی هستند که میتوزن PHA به آن‌ها اضافه شده بود. سنجش پرولیفراسیون لنفوسیت‌ها با استفاده از آزمون MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) انجام گرفت. نتایج نشان می‌دهد که لنفوسیت‌های موش‌هایی که با اپیژنین درمان شده بودند، در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش پرولیفراسیون داشته‌اند ($P < 0/05$). نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

بحث

اپیزین نوعی فلاونوئید است که به طور وسیعی در گیاهان وجود دارد. فلاونوئیدها اثرات بیولوژیک متنوعی از خود بروز می‌دهند که یکی از آن‌ها خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. فلاونوئیدها با داشتن گروه‌های عامل مهمی مانند گروه 5-OH در حلقه‌ی A و گروه 4'-OMe در حلقه‌ی B و عامل ۴-کربونیل در حلقه‌ی C، باعث خنثی کردن رادیکال‌های آزاد و احیای اکسیدان‌ها می‌شوند (۹). التهاب مزمن زمینه را برای بروز سرطان مهیا می‌کند. سلول‌ها و میانجی‌های التهابی سیستم ایمنی در افراد مبتلا به سرطان افزایش می‌یابد. از دیگر خواص فلاونوئیدها، خاصیت ضد التهابی آن‌ها است. فلاونوئیدها با مهار فعالیت آنزیم‌هایی مانند فسفولیپاز-2، سیکلو‌اکسیژناز، لیپو‌اکسیژناز و نیتریک اکسید سنتاز باعث کاهش التهاب در بدن می‌شوند (۱۰). خاصیت ضد سرطانی فلاونوئیدها علیه انواع مختلفی از سلول‌های مبتلا به سرطان به اثبات رسیده است. فلاونوئیدها با القای آپوپتوز و همچنین توقف چرخه‌ی سلولی در سلول‌های مبتلا به سرطان باعث مرگ سلول‌ها و همچنین مهار تقسیم سلولی در آن‌ها می‌شوند (۱۱).

از سوی دیگر، هدف عمده‌ی دانشمندان علم سرطان‌شناسی ساخت داروهایی است که به طور هدفمند و اختصاصی، تنها سلول‌های مبتلا به تومور را مورد هدف قرار دهد و به سلول‌های سالم آسیب نرساند. این هدف به طور عمده از طریق جراحی انجام می‌گیرد، اما در اغلب موارد وجود متاستاز، موفقیت این روش را محدود می‌کند؛ امروزه رویکرد جدید به سمت شیمی درمانی معطوف شده است (۱۲).

شیمی‌درمانی اغلب به صورت غیر اختصاصی سلول‌های در حال تقسیم را می‌کشد که این عمل، گاهی سمیت قابل توجهی را متوجه سلول‌های سالم در حال تقسیم می‌کند (۱۳)؛ بنا بر این، اگر بتوان روشی را به کار گرفت که هم واجد خصوصیات شیمی‌درمانی باشد و هم به نحوی اختصاصی عمل کند و از طرف دیگر سیستم ایمنی را تقویت کند (۱۴)، می‌توان این روش را به عنوان یک روش مطلوب ضد سرطان معرفی کرد.

آزمون ایمنی سلولی جهت بررسی اثر اپیزین بر افزایش پاسخ‌دهی سلول‌های T طراحی شده است. مجموعه‌ی لنفوسیت‌های حساس شده‌ای که موجب ازدیاد حساسیت تأخیری می‌شوند، چنان که با آنتی‌ژن مربوط مواجه شوند، انواع مختلفی از مواد مؤثر را ترشح می‌کنند که با نام لنفوکاین شناخته می‌شوند. این لنفوکاین‌ها دارای خواصی از جمله کشتن سلول‌های هسته‌دار هدف، جلب سایر لنفوسیت‌ها (کمو تاکسی)، تقویت فعالیت ماکروفاژها و فاگوسیتوز، ممانعت از مهاجرت ماکروفاژها، تغییر شکل بلاستیک لنفوسیت‌ها،

جلب نوتروفیل‌ها و واکنش‌های التهابی پوست می‌باشند. این واکنش‌ها به صورت تورم و سفتی پوستی ظاهر می‌شوند. مدت زمانی که این واکنش‌ها به حداکثر خود می‌رسد، به طور معمول ۷۲-۲۴ ساعت است (۱۵).

طبق نتایج مشاهده شده و موارد پیش‌گفته، دوز تحریک‌کننده‌ی سلولی، دوزی از اپیزین است که میزان پاسخ‌دهی سلول‌های T کمکی را بهبود بخشد و پاسخ‌های شدیدتر تورم در کف پای موش حساس شده ایجاد کند. دوز $9/68 \mu\text{g}/\text{mouse}/\text{day}$ دارای چنین خصوصیتی بود. این دوز در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بیشترین اختلاف معنی‌دار را با سایر گروه‌ها داشت.

اثر اپیزین بر رشد تومور: در طول دوره‌ی درمان، رشد تومور در گروه‌های مختلف اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار گرفت. تفاوت معنی‌دار از روز ۶ بین گروه درمان شده با اپیزین و گروه‌های شاهد مشاهده شد. در این تحقیق، اپیزین رشد تومور را به صورت معنی‌داری مهار کرد.

اثر اپیزین بر تکثیر لنفوسیتی: لنفوسیت‌های حساس شده در مواجهه با آنتی‌ژن مربوط تکثیر می‌شوند و اثرات خود را اعمال می‌کنند. تکثیر لنفوسیت‌ها از اولین نشانه‌های فعال شدن توسط آنتی‌ژن است. این بررسی توسط روش متداول MTT انجام گرفت. میزان تکثیر در گروه‌های تحت درمان نسبت به گروه شاهد افزایش داشت و از نظر آماری به سطح معنی‌داری رسید.

اثر اپیزین بر تولید سایتوکاین: سایتوکاین‌ها نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند، ابزار ارتباطی سلول‌ها به شمار می‌آیند و روند و جهت پاسخ‌های ایمنی معین را تعیین می‌کنند. بر این اساس، پاسخ‌های سایتوکاینی سیستم ایمنی را به انواع I و II تقسیم‌بندی کرده‌اند. پاسخ‌های محافظتی به خصوص علیه سرطان، در حیطه‌ی پاسخ‌های نوع I طبقه‌بندی می‌شوند. از خصوصیات پاسخ‌های نوع I، می‌توان تولید $\text{IFN-}\gamma$ را نام برد که برای فعال شدن بسیاری از مکانیسم‌های دفاعی، از سلول‌های Th1 فعال شده ترشح می‌شود و مشخصه‌ی بهبود پاسخ‌های ایمنی علیه تومور به حساب می‌آید (۱۶).

مکانیسم‌های فرار تومور سبب کاهش پاسخ‌های Th1 و بنا بر این کاهش تولید $\text{IFN-}\gamma$ و افزایش تولید IL-4 می‌شوند. از این رو، پاسخ‌های محافظتی سرکوب می‌شوند. تقویت پاسخ‌های سلولی Th1 به بهبود روند درمان در افراد مبتلا به سرطان کمک می‌کند و میزان پیش‌آگهی را بهبود می‌بخشد (۱۷).

در این مطالعه، تیمار با اپیزین سبب افزایش تولید $\text{IFN-}\gamma$ گردید و از نظر آماری معنی‌دار بود و در مقابل، میزان IL-4 کاهش معنی‌دار داشت. در مورد شیفت پاسخ‌های سایتوکاینی نشان داده شد که اپیزین سبب شیفت پاسخ‌ها به سمت Th1 می‌شود.

موفق‌تر عمل می‌کند و همچنین، دارای اثرات ایمنومدولاتوری قوی‌تری است. در انتها، نتیجه‌گیری می‌شود که اپیزین با داشتن ویژگی‌هایی چون سمیت اختصاصی علیه سلول‌های مبتلا به تومور، عوارض جانبی کم، قیمت پایین و همچنین قابلیت شیفت به Th1، این پتانسیل را دارد که به عنوان داروی ایمنوشیمی‌درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان انتخاب شود. البته مطالعات بیشتری جهت روشن ساختن مکانیسم اثرات مشاهده شده و دیگر شاخص‌های ایمنولوژیکی لازم است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با همکاری مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) صورت گرفت. بدین وسیله از کارکنان آزمایشگاه بیولوژی مولکولی که زمینه‌ی اجرای این تحقیق را فراهم آوردند، سپاسگزاری می‌گردد.

به طور کلی، درمان‌های ضد تومور از دو طریق غیر مستقیم و مستقیم می‌تواند بر روی سیستم ایمنی تأثیر بگذارد. برای تأثیر غیرمستقیم داروهای ضد تومور بر سیستم ایمنی، دو مکانیسم در نظر گرفته می‌شود؛ اول این که شیمی‌درمانی با کاهش حجم تومور سبب کاهش خواص سرکوب‌کنندگی آن و در نتیجه، کاهش مهار سیستم ایمنی توسط تومور می‌شود. دوم این که شیمی‌درمانی می‌تواند با القای بیان آنتی‌ژن‌های توموری جدید، سبب تحریک سیستم ایمنی گردد. از طرف دیگر، شیمی‌درمانی ممکن است به طور مستقیم روی عوامل کارگزار و تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی تأثیر داشته باشد و یا با ایجاد لنفونی، سبب تکثیر هوموستاتیک عوامل کارگزار سیستم ایمنی گردد (۱۸).

مطالعه‌ی حاضر که برای اولین بار در ایران خواص ضد توموری و ضد سرطانی اپیزین را مورد بررسی قرار داده است، نشان می‌دهد که اپیزین در کشتن سلول‌های مبتلا به تومور نسبت به سیکلوفسفامید

References

- Kamatou GPP, van Zyl RL, Davids H, van Heerden FR, Lourens ACU, Viljoen AM. Antimalarial and anticancer activities of selected South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. radula*. *South African Journal of Botany* 2008; 74(2): 238-43.
- Tezuka Y, Stampoulis P, Banskota AH, Awale S, Tran KQ, Saiki I, et al. Constituents of the Vietnamese medicinal plant *Orthosiphon stamineus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000; 48(11): 1711-9.
- Gohari AR, Saeidnia S, Malmir M, Hadjiakhoondi A, Ajani Y. Flavones and rosmarinic acid from *Salvia limbata*. *Nat Prod Res* 2010; 24(20): 1902-6.
- Peterson J, Dwyer J. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research* 1998; 18(12): 1995-2018.
- Rajnarayana K, Reddy MS, Chaluvadi MR, Krishna DR. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian J Pharmacol* 2001; 33(1): 2-16.
- Markham KM. Flavones, Flavonols and their Glycosides. In: Harborne JB, editor. *Methods in plant biochemistry*. New York, NY: Academic Press; 2012. p. 197.
- Andersen OM, Markham KR. *Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2010.
- Agrawal AD. Pharmacological activities of flavonoids: A review. *Int J Pharm Sci Nanotech* 2011; 4(2): 1394-8.
- Krueger RJ. Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications. *Economic Botany* 2007; 61(1): 101.
- Cook NC, Samman S. Flavonoids: Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem* 1996; 7(2): 66-76.
- Pauff JM, Hille R. Inhibition studies of bovine xanthine oxidase by luteolin, silibinin, quercetin, and curcumin. *J Nat Prod* 2009; 72(4): 725-31.
- Grotenwold E. *The science of flavonoids*. New York, NY: Springer; 2006.
- Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 60-9.
- Prabhala RH, Neri P, Bae JE, Tassone P, Shamma MA, Allam CK, et al. Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107(1): 301-4.
- Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010; 24(1): 22-32.
- Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Andre F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest* 2008; 118(6): 1991-2001.
- Firestone GL, Sundar SN. Anticancer activities of artemisinin and its bioactive derivatives. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e32.
- Zitvogel L, Kroemer G. Anticancer immunochemotherapy using adjuvants with direct cytotoxic effects. *J Clin Invest* 2009; 119(8): 2127-30.

Evaluation of Immunochemotherapy Effects of Apigenin in Female Balb/c Mice with Breast Cancer

Reza Ranjbar PhD, Milad Dolatkah MSc²

Original Article

Abstract

Background: Among the various methods of cancer treatment, the method is more considered which has the most toxicity on the cancerous cells and the minimal side effects on patients' healthy cells. Flavonoids are polyphenolic compounds which due to their biochemical and therapeutic effects have attracted scientists' attention. This study aimed to investigate the immunomodulatory effects of apigenin as a flavonoid in anti-tumor immunity and tumor-growth inhibition.

Methods: This study was carried out on Balb/c tumor-bearing mice, aged from six to eight weeks. First, the optimized dose of apigenin was determined through delayed-typed hypersensitivity (DTH) test. Then, breast cancer tumor were induced through tissue transplant method and after 12 days of treatment, their spleen lymphocyte proliferation and spleen lymphocyte cytokine production were assessed via measuring the amounts of interleukin-4 (IL-4) and gamma interferon (IFN- γ).

Findings: Apigenin caused an increased delayed-typed hypersensitivity ($P < 0.05$), decreased tumor volume ($P < 0.05$), increased the IFN- γ level ($P < 0.05$) and decreased the IL-4 level ($P < 0.05$). As well as the lymphocyte proliferation in apigenin-treated mice increased significantly in comparison to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Apigenin can cause an increased delayed-typed hypersensitivity in Balb/c female mice and decreased tumor-growth in tumor-bearing mice and can alter the cytokine ratio to IFN- γ . Increase of IFN- γ and decrease of IL-4 in apigenin-treated mice show that apigenin can switch the mouse immune system towards Th1 and cell-mediated immune responses. Considering this issue can be expected that apigenin is a proper drug for cancer treatment.

Keywords: Apigenin, Breast cancer, Interferon gamma, Interleukin-4

Citation: Ranjbar R, Dolatkah M. **Evaluation of Immunochemotherapy Effects of Apigenin in Female Balb/c Mice with Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1891-7

1- Professor, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD Student, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Milad Dolatkah MSc, Email: milad.dolatkah@yahoo.com

بررسی میزان هیپوترمی در بیماران دچار سوختگی و ارتباط آن با مرگ و میر بیماران ارجاعی به بیمارستان

امام موسی کاظم (ع) شهر اصفهان

داوود یاوری^۱، فاطمه حدادی^۲، فریدون عابدینی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیمار دچار سوختگی به علت از دست رفتن پوست و شدت حادثه، مستعد هیپوترمی است. برخورد به موقع و صحیح افراد حاضر در صحنه سوختگی می‌تواند آسیب ناشی از این عارضه را به حداقل برساند و بر عکس برخورد نامناسب و اقدامات غیر علمی در این موارد می‌تواند منجر به صدمات غیر قابل برگشت و حتی از دست رفتن جان مصدوم شود. به همین منظور، تحقیق حاضر با هدف بررسی وضعیت موجود و ارزیابی راهکارهایی جهت بهبود نحوه برخورد با این بیماران در زمان انتقال و در محل حادثه انجام گرفت.

روش‌ها: در این پژوهش، نمونه‌ها به روش آسان از بین بیماران دچار سوختگی حرارتی انتخاب شدند. به محض ورود بیماران دچار سوختگی دارای شرایط ورود به مطالعه، پژوهشگر و یا همکاران اقدام به گرفتن دمای بدن بیمار با یک ترمومتر جیوه‌ای رکتال و در شرایط یکسان نمودند. پس از ۵ دقیقه، دما قرائت و در چک‌لیست ثبت گردید. در کل، ۱۵۰ نمونه به روش آسان انتخاب و به مطالعه وارد شدند.

یافته‌ها: بین هیپوترمی و مرگ و میر در بیماران ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/050$). مطابق با یافته‌های آزمون Fisher exact، بین خنک کردن بیمار در محل حادثه و هیپوترمی بیماران رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/228$). همچنین، ارتباط بین گرم نگه داشتن بیمار در حین اعزام با هیپوترمی بیماران معنی‌دار بود ($P = 0/041$).

نتیجه‌گیری: از مطالعه‌ی حاضر چنین نتیجه‌گیری می‌شود که انتقال بیماران دچار سوختگی در ایران با استانداردها فاصله‌ی زیادی دارد. با توجه به این‌که پیامدهای انتقال نادرست بیماران دچار سوختگی بر فرایند ترمیم زخم و در نتیجه مدت اقامت و هزینه‌ی درمان آنان تأثیرگذار است، پیشنهاد می‌گردد که با در نظر گرفتن تیم انتقال متخصص و آموزش دیده برای این بیماران، هزینه‌های درمانی آنان کاهش پیدا کند.

واژگان کلیدی: هیپوترمی، سوختگی، انتقال

ارجاع: یاوری داوود، حدادی فاطمه، عابدینی فریدون. بررسی میزان هیپوترمی در بیماران دچار سوختگی و ارتباط آن با مرگ و میر بیماران ارجاعی

به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۰۳-۱۸۹۸

به موقع و صحیح افراد حاضر در صحنه سوختگی می‌تواند آسیب ناشی از آن را به حداقل برساند؛ بر عکس، برخورد نامناسب و اقدامات غیر علمی در این موارد، به صدمات غیر قابل برگشت و حتی از دست رفتن جان مصدوم منجر می‌گردد. پوست ممکن است در پی هیپوترمی آسیب ببیند و هیپوترمی شدید منجر به آسیب شدید ساختمان‌های عروقی و در نتیجه، آسیب مستقیم سلولی و ترومبواسکولار می‌شود. این آسیب با زمان تماس و گرادیان دمایی در سطح پوست ارتباط دارد. توصیه می‌گردد، محیطی که بیمار در آن

مقدمه

سوختگی با تخریب سد محافظتی بدن (یعنی پوست)، از مهم‌ترین علل مرگ و میر و ناتوانی در کشور ما و حتی در کشورهای پیشرفته‌ی غربی محسوب می‌شود. این عارضه سومین علت مرگ و میر بعد از تصادفات و غرق‌شدگی در ایالات متحده‌ی آمریکا است. در کشور ما سوختگی ششمین علت مرگ و میر به شمار می‌رود (۱). بیمار دچار سوختگی به علت از دست رفتن پوست و شدت حادثه، مستعد هیپوترمی، هیپولمی و هیپوکسمی است (۲). برخورد

۱- پرستار، بیمارستان سوانح سوختگی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد پرستاری، بخش اورژانس، بیمارستان سوانح سوختگی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- متخصص جراحی، بیمارستان سوانح سوختگی اصفهان، اصفهان، ایران

روش‌ها

جهت انجام این پژوهش، در ابتدا پژوهشگر با در دست داشتن معرفی‌نامه‌ی کتبی از دانشکده‌ی پزشکی اصفهان، به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) مراجعه شد و پس از شرح روند و اهداف تحقیق، همکاری مسئولین جلب گردید و نمونه‌گیری انجام گرفت. قبل از شروع مطالعه از واحدهای پژوهش رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ می‌شد. لازم به ذکر است، بیمارانی که خواب‌آلود یا تحت کما بودند، از مراقب یا افراد درجه‌ی اول رضایت کتبی به عمل می‌آمد.

مطالعه‌ی حاضر از نوع توصیفی-مقطعی و پژوهشی تک مرحله‌ای و تک گروهی بود و در آن ۱۵۰ نمونه به روش آسان از بین بیماران دچار سوختگی حرارتی درجه‌ی ۲ و ۳ انتقال یافته به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. برای جمع‌آوری داده‌ها، از پرسش‌نامه‌ی دوبخشی استفاده شد. بخش اول مربوط به اطلاعات دموگرافیک بیمار (سن و جنس و تاریخ، عمق و درصد سوختگی) و بخش دوم مربوط به اقدامات مراقبتی بود. نمونه‌گیری حدود ۴ ماه به طول انجامید. به محض ورود بیماران دچار سوختگی دارای شرایط ورود به مطالعه، پژوهشگر و یا همکاران اقدام به گرفتن دمای بدن بیمار با یک ترمومتر جیوه‌ای رکتال و در شرایط یکسان [اتاق با دمای ۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد (۳)] کردند. تمام اندازه‌گیری‌های دمایی توسط پژوهشگر انجام می‌شد، اما اندازه‌گیری دمای رکتال بیماران زن به علت رعایت اخلاق در پژوهش، توسط پرستار زن آموزش دیده انجام و جهت اطمینان بیشتر، توسط پژوهشگر نیز قرائت و ثبت می‌گردید. بعد از آغشته کردن نوک دماسنج رکتال با ژل لوبریکانت، حدود ۴-۲ سانتی‌متر در کانال مقعد قرار داده می‌شد و پس از ۵ دقیقه قرائت و در چک‌لیست ثبت می‌گردید (۸).

آزمون‌های χ^2 Logistic regression و Fisher's exact در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت؛ $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر، ۱۵۰ نمونه به روش آسان از بین بیماران دچار سوختگی حرارتی درجه‌ی ۲ و ۳ انتقال یافته به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. ۹ نفر (۶/۰ درصد) از شرکت کنندگان را کودکان زیر ۱۰ سال، ۸۷ نفر (۵۸/۰ درصد) را افراد ۱۰-۴۰ ساله و ۵۴ نفر (۳۶/۰ درصد) را بیماران بالای ۴۰ سال تشکیل دادند. میانگین سنی واحدهای پژوهش

عریان می‌شود، دمایی حدود ۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد داشته باشد و مایعات وریدی گرم تزریق شود (۳). پانسمان بیمار در حین اعزام باید خشک باشد و آب مورد استفاده جهت خنک نمودن مصدوم سوخته در محل حادثه، دمای ۱۵ درجه‌ی سانتی‌گراد داشته باشد و هرگز جهت خنک کردن بیمار از یخ استفاده نشود. بیمار فقط باید با آب ولرم سرد، خنک شود. پس از سرد کردن سوختگی‌ها، باید روی زخم را با پارچه‌ی تمیز پوشاند و سپس، وسیله‌ای مانند پتو روی بیمار انداخت تا حرارت بدن حفظ و از هیپوترمی جلوگیری شود (۴).

مراقبت از بیماران دچار سوختگی به صورت مطلوب در مراکز تخصصی سوختگی صورت می‌گیرد. این بیماران باید از فضای بیمارستانی دارای استانداردهای برتر بهداشتی، مراقبت‌های دقیق پزشکی و پرستاری، سرعت انتقال و شروع و ادامه‌ی درمان مطلوبی برخوردار باشند (۵). در سال ۱۹۴۵ ایجاد مراکز خاص سوختگی توسط ارتش ایالات متحده‌ی آمریکا، باعث افزایش طول عمر مصدومان و کاهش مرگ و میر آنان شد. با این وجود، متأسفانه بیشتر بیمارستان‌های سوختگی در مراکز استان‌ها واقع شده‌اند و تعداد آن‌ها بسیار اندک می‌باشد و این امر مشکلات زیادی را برای انتقال بیماران در بر دارد و حتی در برخی مواقع باعث مرگ بیماران اورژانسی می‌شود (۶). در حال حاضر، حدود ۱۴۰ مرکز سوختگی در ایالات متحده‌ی آمریکا و ۲۰ مرکز سوختگی در کانادا فعال هستند (۷).

در ایران، ۸ بیمارستان تخصصی سوختگی وجود دارد که پذیرای بیماران دچار سوختگی از دیگر نواحی کشور می‌باشد. تعداد کم این مراکز گویای این مسأله است که ما به دنبال حادثه‌ی سوختگی در بعضی مناطق کشورمان، با مشکل انتقال طولانی مدت مصدوم مواجه می‌شویم که چنین بیمارانی در اثر عدم مراقبت‌های لازم در حین انتقال، دچار عوارض جدی مانند هیپوترمی می‌شوند. با وجود اهمیت فراوانی که هیپوترمی بر پیش‌آگهی بیماران دچار سوختگی دارد، در ایران هیچ‌گونه بررسی و تحقیقی در این زمینه صورت نگرفته است و آماری از میزان مرگ و میر ناشی از هیپوترمی در این بیماران وجود ندارد. از آنجایی که بیمارستان امام موسی کاظم (ع) اصفهان به صورت تک تخصصی در زمینه‌ی سوختگی، روزانه پذیرای تعداد زیادی بیمار از شهرهای مختلف استان و از استان‌های دیگر کشور می‌باشد، پژوهشگران با تجارب بالینی خود در بخش‌های سوختگی با توجه به اختصاص درصدی از مرگ و میر بیماران دچار سوختگی در این مرکز به علت مشکلات مربوط به عدم انجام صحیح اصول اولیه‌ی برخورد با سوختگی‌ها، پی به اهمیت آن بردند. تحقیق حاضر، با هدف بررسی وضعیت موجود و ارزیابی راهکارهایی جهت بهبود نحوه‌ی برخورد با بیماران دچار سوختگی در زمان انتقال و در محل حادثه انجام شد.

۱۹/۱۶ ± ۳۱/۳۵ سال بود.

یافته‌های مطالعه نشان داد که ۶۸/۴ درصد افراد دچار سوختگی، مردان و ۳۱/۶ درصد آنان، زنان بودند و مردان بیشتر دچار سوختگی شده بودند. بیشترین عامل، سوختگی با گاز بود که در ۴۹ نفر (۳۲/۶ درصد) اتفاق افتاد و بیشتر افراد مورد مطالعه دچار سوختگی ۶۰-۳۰ درصد شده بودند. ۱۷ نفر (۱۱/۳ درصد) از بیماران دمای بدن مساوی یا کمتر از ۳۵ درجه سانتی‌گراد و ۱۳۳ نفر (۸۸/۷ درصد) نیز دمای بدن بیشتر از ۳۵ درجه سانتی‌گراد داشتند؛ بدین معنی که ۱۱/۳ درصد از نمونه‌ها دچار هیپوترمی شده بودند.

آزمون Fisher's exact نشان داد که بین گرم نگه داشتن بیمار در حین اعزام با هیپوترمی رابطه‌ی آماری معنی‌داری وجود نداشت، اما ارتباط معنی‌داری بین خنک کردن بیمار در محل حادثه با هیپوترمی بیماران مشاهده شد. همچنین، بین هیپوترمی و مرگ و میر بیماران رابطه‌ی معنی‌داری بود (جدول ۱).

بحث

مطالعه‌ی حاضر از نوع توصیفی-مقطعی و پژوهشی تک مرحله‌ای و تک گروهی بود که در آن ۱۵۰ بیمار به روش آسان از بین بیماران دچار سوختگی حرارتی درجه‌ی ۲ و ۳ انتقال یافته به بیمارستان امام موسی کاظم (ع) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. برای جمع‌آوری داده‌ها از پرسش‌نامه استفاده شد.

بر اساس یافته‌ها، میانگین سنی نمونه‌ها ۱۹/۱۶ ± ۳۱/۳۵ سال بود. مطالعه‌ی Marsh و همکاران نیز بر روی بیماران دچار سوختگی انجام شد که میانگین سنی آنان ۲۷/۶۳ ± ۳۵/۱۲ سال بود (۹).

بیشترین تعداد مراجعه کنندگان سوختگی مرد بودند. در تأیید نتایج فوق می‌توان به تحقیق Darton اشاره کرد که در آن ۶۱ درصد نمونه‌ها مرد و ۳۹ درصد زن بودند (۱۰). به طور کلی به نظر می‌رسد که در جامعه‌ی ما، به دلیل بافت فرهنگی و اقتصادی-اجتماعی و حضور بیشتر مردان در فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی، بالا بودن تعداد مردان قابل توجیه می‌باشد.

در پژوهش حاضر، سوختگی با شعله در ۸۲/۴ درصد اتفاق افتاد. بیشترین عامل سوختگی با گاز در ۴۹ نفر (۳۲/۶ درصد) و کمترین عامل، سوختگی با مایعات داغ در ۲۶ نفر (۱۷/۳ درصد) بود. در مطالعه‌ی Salathiel در جنوب آفریقا نیز ۵۲ درصد افراد دچار سوختگی با شعله شده بودند (۱۱). Jahangir و Shamsuddin در تحقیق خود در پاکستان، ۴۶ درصد سوختگی با شعله را گزارش نمودند (۱۲) که با نتایج پژوهش حاضر همخوانی داشت. تعداد زیاد سوختگی با گاز را به این صورت می‌توان توجیه کرد که انفجار گاز نسبت به عوامل دیگر باعث سوختگی‌های وسیع‌تر و عمیق‌تر و در نهایت منجر به اعزام بیمار به مرکز تخصصی و بستری شدن وی می‌شود.

بیشترین افراد شرکت کننده‌ی مطالعه‌ی حاضر (۳۷/۳ درصد) دارای سوختگی‌های ۳۰ تا ۶۰ درصدی بودند. متوسط درصد سوختگی در تحقیق Ryan و همکاران، ۳۱ درصد به دست آمد (۱۳) که با نتایج پژوهش حاضر مطابق مشابهت داشت. در مطالعه‌ی Jayaraman و Ramakrishman متوسط سطح سوختگی ۲۰ درصد بود که این اختلاف را می‌توان به تفاوت در بیشترین نوع عامل سوختگی در دو مطالعه نسبت داد (۱۴).

جدول ۱. ارتباط بین خنک کردن بیمار در محل حادثه، گرم نگه داشتن بیمار حین اعزام و مرگ و میر بیماران با هیپوترمی

مقدار P	دمای بدن کمتر یا مساوی ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد	دمای بدن بیشتر از ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد	متغیر
۰/۲۲۸	تعداد (درصد) ۱۲۹ (۹۷/۰)	تعداد (درصد) ۱۵ (۸۸/۲)	بیمار در محل حادثه خنک شده است.
	۴ (۳/۰)	۲ (۱۱/۸)	بلی
			خیر
۰/۰۴۱	۹۹ (۷۴/۴)	۶ (۳۵/۳)	بیمار در حین اعزام گرم نگه داشته شده است.
	۳۴ (۲۵/۶)	۱۱ (۶۴/۷)	بلی
			خیر
۰/۰۰۴	۱۵ (۱۱/۳)	۱۲ (۷۰/۶)	بیمار فوت شده است.
	۱۱۸ (۸۸/۷)	۵ (۲۹/۴)	بلی
			خیر

نشان داده شد که بین خنک کردن بیمار در محل حادثه با هیپوترمی رابطه‌ی معنی‌داری وجود ندارد (۱۶). در تحقیق حاضر رابطه‌ی بین گرم نگه داشتن بیمار در حین اعزام با هیپوترمی بیماران معنی‌دار بود. Rauscher و Ochs به این نتیجه رسیدند که علاوه بر گرم نگه داشتن بیماران در حین اعزام، کاهش زمان انتقال نیز در جلوگیری از هیپوترمی مؤثر است (۱۸). در مطالعه‌ی Ryan و همکاران نیز بین گرم نگه داشتن بیمار در حین اعزام با هیپوترمی رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده شد (۱۳).

بر اساس یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، این‌گونه برداشت می‌شود که انتقال بیماران دچار سوختگی در ایران با استانداردها فاصله‌ی زیادی دارد و با توجه به این که پیامدهای انتقال نادرست بر فرایند ترمیم زخم و در نتیجه مدت اقامت و هزینه‌ی درمان بیماران تأثیرگذار می‌باشد، پیشنهاد می‌شود که با در نظر گرفتن تیم انتقال متخصص و آموزش دیده جهت بیماران دچار سوختگی، هزینه‌های درمانی در این بیماران کاهش پیدا کند. یکی از محدودیت‌های اصلی مطالعه، زمان اجرای آن بود که پیشنهاد می‌گردد مطالعات بعدی در فصول مختلف سال انجام شود و پیش‌آگهی بیماران اعزام شده به مراکز سوختگی مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارکنان محترم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و بیمارستان سوانح سوختگی اصفهان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. همچنین، از تمام عزیزانی که به نحوی در انجام این مطالعه همکاری نمودند، قدردانی می‌گردد.

۱۱/۳ درصد بیماران دچار سوختگی مطالعه‌ی حاضر دچار هیپوترمی شده بودند؛ در حالی که در مطالعه‌ی Singer و همکاران که در آمریکا انجام شد، تنها ۱/۶ درصد بیماران هیپوترمی شدند و کمترین دمای گزارش شده، ۳۶/۶ درجه‌ی سانتی‌گراد بود (۱۵). Lonnecker و Schoder نیز در پژوهش خود بیان کردند که حدود ۲/۳ درصد بیماران دچار سوختگی در زمان رسیدن به مرکز تخصصی دچار هیپوترمی شده بودند (۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر ۷۰/۵ درصد بیماران هیپوترم و ۱۱/۳ درصد بیمارانی که هیپوترم نشده بودند، در زمان بستری فوت نمودند. در پژوهش Singer و همکاران مرگ و میر در بیمارانی که هیپوترم بودند، حدود ۶۰ درصد و در بیمارانی که هیپوترم نبودند، حدود ۳ درصد گزارش شد (۱۵). نتایج تحقیق Ryan و همکاران در انگلستان نشان داد که ۶۷/۵ درصد بیمارانی که هیپوترم بودند، فوت کردند (۱۳). بر اساس نتایج تحقیق حاضر، بین خنک کردن بیمار در محل حادثه با هیپوترمی رابطه‌ای وجود نداشت. چنین می‌توان استنباط کرد، دمای آبی که در محل حادثه جهت خنک کردن بیماران دچار سوختگی استفاده شده، مناسب بوده است و عوامل دیگری مانند دمای کابین آمبولانس، عدم پوشش کافی بیمار در زمان اعزام و طولانی بودن مسیر، در کاهش دمای بدن بیماران مؤثر می‌باشد که البته در این زمینه مطالعات مختلف به نتایج ضد و نقیضی دسترسی پیدا نموده‌اند.

Brave و همکاران در مطالعه‌ی خود، بین مدت زمان اعزام و هیپوترمی رابطه‌ای مشاهده نکردند (۱۷). بررسی Lonnecker و Schoder (۱۶) از پژوهش حاضر حمایت می‌کنند. در مطالعه‌ی آنان

References

- Altman G. Fundamental and advanced nursing skills. 3rd ed. Clifton Park, NY: Delmar Cengage Learning; 2009.
- Herndon DN. Total burn care. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007.
- Dries DJ. Management of burn injuries--recent developments in resuscitation, infection control and outcomes research. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2009; 17: 14.
- Rosdahl CB, Kowalski MT. Textbook of basic nursing. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Sheridan RL. Initial evaluation and management of the burn patient [Online]. [cited 2015 Dec]; Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/435402-overview>
- Wheeler JR, Harrison RV, Wolfe RA, Payne BC. The effects of burn severity and institutional differences on the costs of care. Med Care 1983; 21(12): 1192-203.
- Veenema TG. Disaster nursing and emergency preparedness: for chemical, biological, and radiological terrorism and other hazards, for chemical, biological, and radiological terrorism and other hazards. 2nd ed. New York, NY: Springer; 2007.
- Potter PA, Perry AG. Fundamentals of nursing. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
- Marsh D, Sheikh A, Khalil A, Kamil S, Jaffer uZ, Qureshi I, et al. Epidemiology of adults hospitalized with burns in Karachi, Pakistan. Burns 1996; 22(3): 225-9.
- Darton A. Demographics and epidemiology of New South Wales burns patients treated at the three tertiary burn referral centres. Proceedings of the 15th Meeting of the International Society for Burn; 2010 Jun 21-25; Istanbul, Turkey.
- Salathiel M. Epidemiology of burns patients admitted to the Limpopo Burns Unit. Proceedings of the 15th

- Meeting of the International Society for Burn; 2010 Jun 21-25; Istanbul, Turkey.
12. Shamsuddin A, Jahangir K. Inhalation burn injury from unknown toxic agent: Burn and Plastic Surgery Unit, Dhaka Medical College Hospital. Proceedings of the 15th Meeting of the International Society for Burn; 2010 Jun 21-25; Istanbul, Turkey.
 13. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338(6): 362-6.
 14. Jayaraman V, Ramakrishnan M. Epidemiology of Paediatric Burns – Analysis of 5825 Paediatric Burn cases. Proceedings of the 15th Meeting of the International Society for Burn; 2010 Jun 21-25; Istanbul, Turkey.
 15. Singer AJ, Taira BR, Thode HC, McCormack JE, Shapiro M, Aydin A, et al. The association between hypothermia, prehospital cooling, and mortality in burn victims. *Acad Emerg Med* 2010; 17(4): 456-9.
 16. Lonckecker S, Schoder V. Hypothermia in patients with burn injuries: influence of prehospital treatment. *Chirurg* 2001; 72(2): 164-7. [In German].
 17. Brave B, Gomez Bajo GJ, leyva Rodríguez F, Delgado Mora M. Hypothermia and burns: A meta-analysis. *Ann Burns Fire Disasters* 2003; 16(2): 77.
 18. Rauscher LA, Ochs GM. Prehospital care of the seriously burned patient. *Adv Emerg Nurs J* 1981; 3(3):25-34.

The Prevalence of Hypothermia and its Relationship to the Mortality Rate in Burned Patients Referred to Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran in 2014

Davoud Yavari¹, Fatemeh Haddadi MSc¹, Fereidon Abedini MD²

Original Article

Abstract

Background: A burned patient is prone to hypothermia because of the loss of skin and severity of the burning. Timely and correct treatment of burns can minimize the damage and and improper actions can cause irreversible damage and even tend to death. This study aimed to evaluate the prevalence of hypothermia and its relationship to the mortality rate in burned patients referred to Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran in 2014.

Methods: The study samples were the patients with grades II or III selected via convenience sampling. Written consent was obtained from the subjects. First, researchers or colleagues take the patient's temperature with a rectal mercury thermometer. Rectal thermometer was placed in the anal canal and after 5 minutes, the temperature was read and recorded. Totally, 150 patients with the inclusion criteria entered the study.

Findings: There was significant relationship between hypothermia and mortality ($P < 0.050$). Fisher's exact test showed no significant relationship between cooling the patients in the event site and hypothermia ($P = 0.228$). In addition, there was a significant relationship between keeping the patient warm during transporting to the hospital and hypothermia ($P = 0.041$).

Conclusion: Based on our findings, it seems that transporting burned patients to the hospital is not done under standard condition. Regarding the consequences of incorrect transfer on wound healing process and length of hospital stay and cost of treatment, it is suggested that the transition team should be of qualified and trained staff to reduce the health-care costs in burn patients.

Keywords: Hypothermia, Burn, Transport

Citation: Yavari D, Haddadi F, Abedini F. **The Prevalence of Hypothermia and its Relation to the Mortality Rate in Burned Patients Referred to Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran in 2014.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1898-903

1- Nurse, Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran

2- Nurse, Department of Emergency, Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran

3- Surgeon, Imam Musa Kazim Hospital, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Davoud Yavari, Email: dv-yavari88@yahoo.com

تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور

دکتر فریبرز خوروش^۱، لیلا باقری^۲، دکتر مجید قاسمی^۳، علیرضا قائد امینی^۴، دکتر محمدرضا مرآئی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن یک سندرم نوروواسکولار مزمن، شایع و ناتوان کننده می‌باشد که هنوز مکانیسم قطعی آن شناخته نشده است. از جمله تئوری‌هایی که برای این بیماری مطرح شده است، می‌توان به نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی و افزایش استرس‌های اکسیداتیو اشاره نمود. بنابراین، استفاده از ترکیباتی مانند کوآنزیم Q10 که در غشای میتوکندری و زنجیره انتقال الکترون نقش دارد و خواص آنتی‌اکسیدانی آن اثبات شده است، می‌تواند در بهبود وضعیت میگرن مؤثر باشد. مطالعات بالینی اولیه در این زمینه محدود است. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما در پیش‌گیری از سردردهای میگرنی انجام شد.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور به صورت کنترل شده با گروه دارونمای موازی در سال ۱۳۹۳، در شهر اصفهان انجام گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی و جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک، ۲۷ نفر به مدت دو ماه کوآنزیم Q10 و ۲۷ نفر دارونما با شکل، رنگ، دوز و دستور مصرفی شبیه به گروه مورد دریافت کردند. اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی از قبیل شدت، مدت و فرکانس حملات سردرد در شروع و پایان مطالعه ارزیابی و بین دو گروه مقایسه شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t، کوواریانس و Mann-Whitney تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، میانگین شدت، فرکانس و مدت زمان حملات سردرد در گروه مصرف کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. همچنین، اختلاف هر یک از متغیرهای شدت، فرکانس و مدت زمان سردرد در شروع و پایان مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: با وجود عملکرد پیشنهادی در مقیاس مولکولی برای مصرف کوآنزیم Q10 در بهبود وضعیت میگرن و برخی مطالعات بالینی اولیه‌ی حمایت کننده، درجه‌ی شواهد و قطعیت آن در دسته‌ی ضعیف طبقه‌بندی می‌شود. کارآزمایی بالینی حاضر، قادر به اثبات چنین اثری نبود. مطالعات تکمیلی به صورت کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه‌ی بیشتر، دوره‌های درمان و پی‌گیری طولانی‌تر و دوز داروی بیشتر تا رسیدن به سطح شواهد مکفی پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: میگرن، کوآنزیم Q10، شدت، فرکانس، مدت

ارجاع: خوروش فریبرز، باقری لیلا، قاسمی مجید، قائد امینی علیرضا، مرآئی محمدرضا. تأثیر کوآنزیم Q10 بر سردردهای میگرنی: یک کارآزمایی بالینی

تصادفی کنترل شده با دارونمای دو سو کور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۱۱-۱۹۰۴

جامعه‌ی آمریکا ۱۷/۶ درصد (بیش از ۱۸ میلیون نفر) در زنان و ۵/۷ درصد (بیش از ۵/۶ میلیون نفر) در مردان گزارش شده است (۲). میگرن در اروپا شیوعی معادل ۱۵ درصد دارد (۳). شیوع میگرن در ایران بر اساس یک مطالعه‌ی مقطعی در خرم‌آباد، ۴۱/۶ درصد در میان جمعیت بزرگسال برآورد گردید (۴). پژوهش دیگری در یزد نشان داد که شیوع این بیماری ۱۲/۳ درصد در جمعیت دانش‌آموز می‌باشد (۵). همچنین، بر اساس برخی مطالعات، بیماری حدود ۷۱ درصد مردان و ۵۹ درصد زنان مبتلا به میگرن، تشخیص داده نشده بود که از

مقدمه

میگرن یک سندرم عصبی-عروقی مزمن و پیش‌رونده و جزء سردردهای اولیه می‌باشد که اغلب به صورت یک‌طرفه، ضربان‌دار، با کیفیت متوسط تا شدید بروز می‌کند. میگرن می‌تواند با یا بدون اورا باشد و در بیشتر مواقع با مجموعه‌ای از علائم اتونومیک متنوع دیگر مانند تهوع، استفراغ، ترس از نور و... همراه است و در صورت عدم درمان، از ۴ تا ۷۲ ساعت طول می‌کشد (۱). بر اساس نتایج مطالعه‌ی Lipton و همکاران، شیوع میگرن در

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

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

۳- استادیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

میان آن‌ها ۲۵ درصد به ناتوانی شدید و ۹۰ درصد به درجاتی از ناتوانی ناشی از میگرن دچار بودند (۶، ۷).

در تحقیقی که بر روی بیش از ۱۵۰۰۰۰ نفر از مبتلایان به میگرن مزمن انجام گرفت، ۵۰ درصد آن‌ها در طی سه ماه مطالعه، پنج روز از انجام کارهای خانه ناتوان بودند (۷). همچنین، ۳ درصد از کل ناتوانی‌های ناشی از بیماری‌ها در کل دنیا مربوط به میگرن است و بار سنگینی را بر جامعه و دولت‌ها، چه به شکل مستقیم و چه غیرمستقیم وارد می‌کند (۸). علاوه بر این، میگرن با افزایش شانس مرگ و میر (۹) و افزایش احتمال کوموریدیتی‌های دیگر مانند ضایعات عروقی - مغزی، بیماری عروق کرونر، فشار خون، مشکلات روان‌پزشکی، صرع و آسم همراه می‌باشد (۱۰-۱۲).

این بیماری، در سنین اوج بهره‌وری و تولید افراد برای جامعه یعنی حدود ۲۰ تا ۳۵ سالگی، بیشترین شیوع را دارد (۶، ۷) و با وجود بار بسیار سنگین آن، به دلیل پیچیدگی بسیار زیاد پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای که مجموعه‌ای از تداخلات فامیلی (۱۳) و ژنتیکی (۱۴) و محیطی (۱۵-۱۷) می‌باشد، هنوز علت قطعی و درمان جامعی برای آن اثبات نشده است؛ اما اجماع کامل جهت استفاده از درمان پیش‌گیرانه‌ی کافی برای کاهش ناتوانی‌های ناشی از میگرن و جلوگیری از تبدیل آن به وضعیت مزمن و پیش‌رونده حیاتی است (۱۸).

عوامل مؤثر در درمان پیش‌گیرانه‌ی بیماری میگرن به دو دسته‌ی دارویی و مکمل‌ها (غیردارویی) تقسیم می‌شود. از جمله شناخته شده‌ترین ترکیبات دارویی می‌توان به داروهای ضد تشنج، ضدافسردگی، ضد فشار خون، بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، بتابلوکرها و... اشاره کرد که سودمندی و اثربخشی آن‌ها کمابیش بررسی شده است و در حال حاضر بر اساس دستورالعمل‌های جهانی در قالب خطوط اول تجویز می‌شوند. استفاده از این داروها به دلیل ماهیت سنتتیک و شیمیایی، گاهی با عوارض جانبی مختلفی همراه می‌باشد که بعضی منجر به قطع مصرف و عدم پذیرش بیمار می‌گردد (۱۹).

از سوی دیگر، مکمل‌ها شامل انواع مواد آلی، ویتامین‌ها، مواد معدنی، آنزیمی و کوآنزیمی هستند که در بدن به صورت طبیعی وجود دارند. پیش از این، رابطه‌ی برخی از مواد همچون ویتامین D با میگرن توسط متقی و همکاران (۲۰) و اسید آمینه‌ی هموسیستین با میگرن توسط صادقی و همکاران (۲۱) بررسی شده بود. کوآنزیم Q10 یکی از این مکمل‌ها است که Ubiquitous هم نامیده می‌شود. این شبه ویتامین با نام شیمیایی ۲ و ۳-دی متوکسی ۵-متیل بنزوکوینون در تمام سلول‌های انسانی به صورت طبیعی وجود دارد و جایگاه آن در همه غشاهای سلولی از جمله میتوکندری می‌باشد (۲۲). این کوآنزیم در میتوکندری منجر به جابه‌جایی پروتون-الکترون در زنجیره‌ی انتقال الکترون می‌شود (۲۳). همچنین، خواص

آنتی‌اکسیدانی آن در مطالعات تأیید شده است (۲۴).

با توجه به این‌که یکی از پاتوفیزیولوژی‌های مختلف پیشنهاد شده برای بیماری میگرن، بر نقص عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغزی (۲۵) و افزایش استرس‌های اکسیداتیو (۲۶) و به دنبال آن آسیب‌های عصبی - عروقی دلالت دارد، اثربخشی ترکیباتی مانند کوآنزیم Q10 توسط برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. در نهایت، در ارتباط با پروفیلاکسی‌های موجود برای بیماری میگرن، جمع‌بندی مطالعات آزمایشگاهی، کارآزمایی‌های بالینی بدون گروه شاهد یا بدون کورسازی و در نهایت تعدادی کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما، در قالب آخرین دستورالعمل‌های سال ۲۰۱۲ به صورت رسمی از سوی انجمن سردرد کانادا جهت استفاده‌ی پزشکان عمومی و متخصص منتشر شد. بر اساس این دستورالعمل، اگرچه درجه‌ی توصیه به تجویز کوآنزیم Q10 جهت پروفیلاکسی سردردهای میگرنی در دسته‌ی قوی قرار گرفته، اما درجه‌ی شواهد موجود آن در دسته‌ی پایین طبقه‌بندی شده است و قطعی شدن این امر را نیازمند مطالعات بیشتر دانستند و گزارش کردند که انجام مطالعات بیشتر در سال‌های آینده ممکن است حتی موجب تغییر دستورالعمل فعلی در این زمینه گردد (۲۷).

در دستورالعمل دیگری که توسط اعضای آکادمی نورولوژی آمریکا و انجمن سردرد این کشور در سال ۲۰۱۲ برای پروفیلاکسی میگرن با مواد مکمل (غیر فارماکولوژیک) منتشر شد، کوآنزیم Q10 جزء داروهای با اثر احتمالی (درجه‌ی C) قرار گرفت و نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۲۸). لازم به ذکر است که همه‌ی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده‌ی بین‌المللی فعلی در این زمینه از نوع فاز ۰، ۱ و ۲ می‌باشند. علاوه بر این، هر یک از مطالعات فوق بر یکی از معیارهای اندازه‌گیری وضعیت میگرن تأکید کرده بودند. تنها پژوهشی که به بررسی هم‌زمان شدت، مدت و فرکانس سردرد پرداخته بود، تفاوتی را بین کوآنزیم Q10 و دارونما گزارش نکرد (۲۹).

بنابراین، با توجه به بار بسیار سنگین بیماری و نیاز مجامع جهانی به تحقیقات بیشتر و همچنین، بکر ماندن موضوع در داخل کشور، کارآزمایی بالینی حاضر به صورت دو سو کور کنترل شده با گروه دارونمای موازی و با هدف مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما بر شدت، مدت و فرکانس سردرد و سایر علائم میگرن در بیماران مبتلا به میگرن انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور و کنترل شده با گروه دارونمای موازی بود که جهت مقایسه‌ی اثر کوآنزیم Q10 و دارونما بر پیش‌گیری از بروز علائم در بیماران مبتلا

طرح، با بیماران هر دو گروه به شکل یکسانی تماس تلفنی برقرار می‌شد یا با دادن پیامک یادآوری صورت می‌گرفت.

پس از پایان دوره‌ی دو ماهه، وضعیت میگرن در بیماران هر دو گروه به وسیله‌ی پرسش‌نامه‌ی یکسانی اندازه‌گیری گردید. سپس، نتایج آغاز و پایان طرح در صورت امکان با کنترل آماری متغیرهای مخدوشگر مقایسه شد. تمام پرسش‌نامه‌ها توسط متخصص مغز و اعصاب و با سؤال از بیماران تکمیل گردید. معیارهایی که در پرسش‌نامه‌ی مطالعه‌ی حاضر برای ارزیابی وضعیت میگرن مورد استفاده قرار گرفت، شامل مجموعه‌ای از مهم‌ترین و جامع‌ترین اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی بود. پیش از این، تجربه‌ی موفق ارزیابی میگرن با استفاده از اختصاصات ذکر شده در مطالعات متقی و همکاران جهت بررسی رابطه‌ی ویتامین D و میگرن (۲۰) و صادقی و همکاران جهت بررسی رابطه‌ی هموستتین و میگرن (۲۱) حاصل شده بود.

بیشتر مطالعاتی که تاکنون در زمینه‌ی رابطه‌ی کوآنزیم Q10 و میگرن انجام گرفته است، نتایج خود را با تأکید بر یکی از معیارهای اندازه‌گیری وضعیت میگرن گزارش کرده‌اند (۳۲-۳۰) و معدود مطالعاتی به بررسی هم‌زمان اثر کوآنزیم Q10 روی چندین معیار ارزیابی سردردهای میگرنی پرداخته‌اند (۲۹). معیارهای مورد استفاده برای ارزیابی وضعیت میگرن در مطالعه‌ی حاضر شامل:

الف. شدت سردردهای میگرنی که با معیار معتبر VAS (Visual analogues scale) تعیین گردید. این معیار به صورت تصویر قابل فهمی برای بیمار در پرسش‌نامه تعبیه شده است و به صورت پیوسته می‌باشد و بیمار موقعیت شدت سردرد خود را روی نمودار با دست نشان می‌دهد. نمره‌ی مربوط به این معیار بین ۰ تا ۱۰ گزارش می‌شود.

ب. طول مدت زمان سردردهای میگرنی که به صورت میانگین مدت زمان حملات بر حسب ساعت گزارش گردید.

ج. فرکانس وقوع حملات سردرد نیز به صورت میانگین تعداد دفعات وقوع سردرد در واحد زمان (یک ماه) مورد ارزیابی قرار گرفت.

د. حاصل ضرب میانگین فرکانس سردرد در میانگین مدت زمان سردرد که به عنوان یک متغیر ترکیبی جهت لحاظ کردن قدرت هر دو متغیر فرکانس و مدت زمان و پس از استخراج دو متغیر مذکور از اطلاعات بیماران، مورد محاسبه قرار گرفت. همچنین، سایر علائم همراه مانند تهوع، استفراغ، حساسیت به نور (Photophobia)، حساسیت به صدا (Phonophobia) و... در پرسش‌نامه لحاظ شد.

آمار توصیفی با استفاده از میانگین، انحراف معیار و درصد فراوانی و آمار تحلیلی با استفاده از آزمون‌های کوواریانس چند متغیره و تک متغیره، Mann-Whitney و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

به میگرن (با و بدون اورا) انجام گرفت. مکان اجرای طرح، کلینیک ویژه‌ی بیمارستان نور و حضرت علی‌اصغر (ع) و کلینیک امام موسی صدر شهر اصفهان و زمان اجرای آن، سال ۹۳-۱۳۹۲ بود. جمعیت مورد مطالعه را افراد مبتلا به میگرن مراجعه کننده به کلینیک‌های مذکور تشکیل دادند.

تأیید تشخیص میگرن توسط متخصص مغز و اعصاب بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد در بیمارانی که بیش از یک سال از تشخیص میگرن آن‌ها نگذشته باشد، از جمله ملاک‌های ورود به مطالعه بود؛ رد شدن یا زیر سؤال رفتن تشخیص میگرن، وجود سردرد ثانویه یا سایر انواع سردرد اولیه به جز میگرن، عدم تمایل آزمودنی به ادامه‌ی همکاری در طرح، مصرف سایر داروها یا مکمل‌های ضدمیگرن، ابتلا به هر بیماری یا کوموربیدیتی همراه که بتواند منجر به سردرد یا سایر علائم میگرن شود، موارد خروج از مطالعه بود.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول‌های آماری، ۲۷ نفر برای گروه مورد (دریافت کنندگان کوآنزیم Q10) و ۲۷ نفر برای گروه شاهد (دریافت کنندگان دارونما) برآورد شد. نمونه‌گیری به روش آسان و قرار گرفتن شرکت کنندگان در هر یک از گروه‌های فوق به صورت تصادفی و با قرعه‌کشی و به روش بلوک‌های تصادفی دوتایی انجام گردید. کورسازی دوسویه به این صورت انجام گرفت که پزشک معاینه کننده و بیمار از داروی تجویز شده بی‌خبر بودند و هیچ ایده‌ی قبلی نسبت به آن نداشتند.

پس از ارزیابی توضیحات کامل، از همه‌ی آزمودنی‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی شرکت در مطالعات کارآزمایی بالینی اخذ شد. ابتدا کلیه‌ی اطلاعات مورد نیاز مانند اطلاعات دموگرافیک و اطلاعات مربوط به سایر متغیرهای مخدوشگر و زمینه‌ای همچون داروهای مصرفی، بیماری‌های زمینه‌ای، وضعیت تغذیه‌ای، کمبود پروتئین-انرژی، مصرف الکل، مصرف سیگار، فعالیت ورزشی، تماس‌های شغلی و... به روش مصاحبه توسط محققان ثبت شد.

سپس، جهت بررسی اثر کوآنزیم Q10 بر پیش‌گیری از بروز علائم میگرن، به گروه مورد کوآنزیم Q10 به صورت کپسول ۳۰ میلی‌گرمی، دو عدد در روز داده شد و گروه موازی شاهد نیز دارونما را به همان شکل، رنگ، دوز و دستور مصرف گروه مورد دریافت نمودند. مطالعه دو ماه به طول انجامید و هر یک از گروه‌ها طبق دستورالعمل فوق، تا دو ماه به مصرف ادامه دادند.

قبل از شروع مطالعه، وضعیت بیماران هر دو گروه از نظر علائم میگرن با پرسش‌نامه‌ی مخصوص طراحی شده توسط محقق که روایی و پایایی آن توسط متخصص مغز و اعصاب تأیید شده بود، سنجش شد و این اطلاعات به عنوان وضعیت ابتدایی (Base line) در نظر گرفته شد. جهت اطمینان از مصرف کوآنزیم Q10 و دارونما در طول

جمع‌آوری گردید (جدول ۱). بر این اساس، شدت سردردها در بیش از ۵۰ درصد شرکت کنندگان قبل از شروع مطالعه در وضعیت خیلی آزاردهنده، فرکانس سردردها بین ۱۰-۶ حمله در ماه و مدت زمان سردردها بیش از ۲۴ ساعت بود. همچنین، جدول ۱ وضعیت کلی شرکت کنندگان از لحاظ شاخص‌های فوق در پایان مطالعه را نشان می‌دهد.

قبل از شروع درمان، اختلاف معنی‌داری میان دو گروه از لحاظ شدت حملات سردرد ($P = ۰/۰۵۱$)، فرکانس حملات ($P = ۰/۰۷۴$) و مدت زمان حملات ($P = ۰/۹۵۷$) وجود نداشت. همچنین، حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس حملات قبل از شروع درمان در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، ۵۴ نفر متشکل از ۴۵ زن (۸۳/۳ درصد) و ۹ مرد (۱۶/۷ درصد) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران در محدوده‌ی سنی ۱۶ تا ۵۲ سال قرار داشتند. میانگین سنی گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما به ترتیب ۳۰/۱ و ۳۱/۸ سال بود. ۲۷ بیمار کوآنزیم Q10 و ۲۷ بیمار دارونما دریافت نمودند. در نهایت هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد.

قبل از شروع درمان، اطلاعات کلی شرکت کنندگان مطالعه از لحاظ شدت حملات سردرد با توجه به معیار نمره‌دهی VAS، فرکانس (تعداد دفعات) حملات سردرد و مدت زمان سردرد

جدول ۱. اطلاعات شرکت کنندگان به تفکیک شدت، فرکانس و مدت حملات سردرد قبل و بعد از درمان با کوآنزیم Q10 و دارونما

شدت حملات سردرد	فرکانس حملات سردرد		مدت زمان سردرد		
	قبل از درمان	بعد از درمان	قبل از درمان	بعد از درمان	
کمتر از ۵ بار در ماه (درصد)	۰ (۰)	۳ (۵/۶)	-	-	کمی آزار دهنده [تعداد (درصد)]
۵-۱۰ بار در ماه (درصد)	۱۴ (۲۵/۹)	۱۵ (۲۷/۸)	-	-	آزار دهنده [تعداد (درصد)]
۱۱-۱۵ بار در ماه (درصد)	۲۸ (۵۱/۹)	۲۰ (۳۷/۰)	-	-	خیلی آزار دهنده [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۱۵ بار در ماه (درصد)	۱۲ (۲۲/۲)	۱۶ (۲۹/۶)	-	-	وحشتناک [تعداد (درصد)]
کمتر از ۵ بار در ماه (درصد)	-	۱۴ (۲۵/۹)	۱۷ (۳۱/۵)	-	کمتر از ۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
۵-۱۰ بار در ماه (درصد)	-	۳۰ (۵۵/۶)	۳۱ (۵۷/۴)	-	۵-۱۰ بار در ماه [تعداد (درصد)]
۱۱-۱۵ بار در ماه (درصد)	-	۸ (۱۴/۸)	۵ (۹/۳)	-	۱۱-۱۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۱۵ بار در ماه (درصد)	-	۲ (۳/۷)	۱ (۱/۸)	-	بیشتر از ۱۵ بار در ماه [تعداد (درصد)]
کمتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]	-	-	-	۲۳ (۴۲/۶)	کمتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]
بیشتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]	-	-	-	۳۱ (۵۷/۴)	بیشتر از ۲۴ ساعت [تعداد (درصد)]

جدول ۲. میانگین، انحراف معیار و سطح معنی‌داری متغیرهای مطالعه قبل و بعد از درمان و اختلاف آن‌ها

نام متغیر	گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10		گروه دارونما		مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین (دامنه) تغییرات	میانگین ± انحراف معیار	میانگین (دامنه) تغییرات	
سن (سال)	۳۰/۱ ± ۸/۹	۲۸ (۱۶-۴۷)	۳۱/۸ ± ۹/۲	۳۰ (۱۶-۵۲)	۰/۴۸۱
شدت سردرد قبل از درمان (بر حسب معیار VAS)	۶/۰ ± ۱/۲	۶ (۴-۸)	۶/۶ ± ۱/۱	۶ (۵-۸)	۰/۰۵۱
شدت سردرد بعد از درمان (بر حسب معیار VAS)	۵/۹ ± ۱/۸	۶ (۲-۸)	۶/۲ ± ۱/۶	۶ (۳-۸)	۰/۴۲۳
تفاوت شدت سردرد قبل و بعد از درمان (بر حسب معیار VAS)	۰/۰۷ ± ۱/۶	۰ (-۴-۳)	۰/۳ ± ۱/۳	۰ (-۲-۳)	۰/۶۷۴
فرکانس حملات قبل از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۹/۵ ± ۵/۵	۸ (۳-۲۴)	۷/۳ ± ۳/۱	۶ (۳-۱۵)	۰/۰۷۴
فرکانس حملات بعد از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۸/۱ ± ۴/۴	۸ (۲-۲۴)	۷/۴ ± ۳/۶	۸ (۳-۱۵)	۰/۵۴۵
تفاوت فرکانس حملات قبل و بعد از درمان (بر حسب تعداد حمله در ماه)	۱/۴ ± ۳/۷	۰ (-۳-۱۴)	۰/۱ ± ۲/۹	۰ (-۵-۵)	۰/۳۰۴
مدت زمان حملات قبل از درمان (ساعت)	۲۳/۸ ± ۱۴/۸	۲۴ (۴-۴۸)	۲۶/۱ ± ۱۹/۱	۲۴ (۶-۷۲)	۰/۹۵۷
مدت زمان حملات بعد از درمان (ساعت)	۲۳/۷ ± ۱۵/۰	۲۴ (۳-۴۸)	۲۴/۷ ± ۱۶/۶	۲۴ (۳-۴۸)	۰/۹۷۱
تفاوت مدت زمان حملات قبل و بعد از درمان (ساعت)	۰/۱ ± ۱۰/۵	۰ (-۳۶-۲۴)	۱/۳۷ ± ۱۳/۷	۰ (-۳۶-۴۸)	۰/۸۳۹
حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس قبل از درمان	۲۱۸/۲ ± ۱۶۱/۳	۱۸۰	۱۸۱/۰ ± ۱۴۳/۹	۱۲۰	۰/۳۷۵
حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس بعد از درمان	۱۹۲/۹ ± ۱۵۰/۱	۱۸۰	۱۹۸/۷ ± ۱۸۶/۷	۱۲۰	۰/۸۹۹
تفاوت حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس قبل و بعد از درمان	۲۵/۳ ± ۱۳۲/۶	۰ (-۲۸۸-۳۳۶)	۲۵/۷ ± ۱۹۰/۵	۰ (-۶۰۰-۵۰۴)	۰/۳۸۷

VAS: Visual analogues scale

با استفاده از آزمون Mann-Whitney

کنترل شده به بررسی همزمان شدت، مدت و فرکانس سردرد پرداخت. پیش از آن، در یک کارآزمایی بالینی باز که بدون کورسازی و دارونما انجام گرفته بود، اثرات مثبت کوآنزیم Q10 با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم و دستور مصرف یک‌بار در روز به مدت سه ماه، در پیش‌گیری از سردردهای میگرنی به صورت کاهش ۵۰ درصدی فرکانس روزهای همراه با سردرد در ۶۱/۳ درصد شرکت‌کنندگان پس از گذشت ۱۲-۵ هفته از شروع مطالعه، مشاهده شد و محققان انجام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده با گروه دارونما و همراه با کورسازی را توصیه کردند (۳۰).

در یکی از اندک مطالعات دارای گروه دارونما که توسط Sandor و همکاران انجام شد، مصرف کوآنزیم Q10 با کاهش شدت سردرد و تهوع در گروه مصرف‌کننده همراه بود (۳۱). همچنین، Hershey و همکاران در پژوهشی در آمریکا، سطح Q10 را در نوجوانان و کودکان مبتلا به میگرن اندازه‌گیری نمودند و سپس در گروه دچار کمبود کوآنزیم Q10، آثار مصرف مکمل این کوآنزیم را در پیشگیری از سردرد بررسی کردند. بر اساس نتایج، سطح کوآنزیم Q10 در ۲۲/۹ درصد شرکت‌کنندگان زیر مقدار طبیعی بود (میانگین ۰/۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر) که به مصرف کوآنزیم Q10 با دوز یک میلی‌گرم بر کیلوگرم توصیه گردید با بهبود سطح کوآنزیم Q10 (۱/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و کاهش نسبی فرکانس حملات همراه بود (۳۲).

از سوی دیگر، مکانیسم مولکولی قطعی میگرن تا این لحظه مشخص نشده و تئوری‌های متعددی برای آن پیشنهاد شده است که بر اساس یکی از پذیرفته شده‌ترین فرضیات، مکانیسم‌های نورواسکولار در نهایت به افزایش تحریک‌پذیری کورتکس مغز و کاهش آستانه‌ی درد نورونی در هسته‌ی تریژمینال می‌انجامد (۳۳). یکی از این مکانیسم‌های پیشنهاد شده، اختلال در عملکرد میتوکندریایی سلول‌های مغز می‌باشد (۲۵). در مطالعات آزمایشگاهی، نقص در ژنوم میتوکندری و اختلال متابولیسم انرژی با استفاده از روش‌های طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی هسته نشان داده شده است (۳۴).

در مطالعات مختلف میتوکندریایی بر روی بیماران مبتلا به میگرن، کاهش NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide)، کاهش محتوای فسفوکراتین به خصوص در بافت مغزی، کاهش سرعت گلیکولیز و افزایش فرآورده‌های تنفس بی‌هوازی مانند لاکتیک اسید و پیروویک اسید مشاهده می‌شود (۳۵). از سوی دیگر، این نقص در متابولیسم اکسیداتیو میتوکندریایی منجر به تجمع رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌گردد (۲۶). Lenaz و همکاران در ایتالیا تحقیق ارزشمندی به صورت جمع‌بندی کار ۴۰ ساله‌ی آزمایشگاهی را بر روی کوآنزیم Q10 منتشر کردند که جزئیات مولکولی کوآنزیم Q10 در زنجیره‌ی تنفسی و نقش آن در انتقال الکترون‌ها از کمپلکس I به کمپلکس II و سپس سیتوکروم C،

بر اساس جدول ۲، میانگین شدت حملات سردرد بر اساس معیار نمره‌دهی VAS در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10، $5/9 \pm 1/8$ و در گروه دارونما $6/2 \pm 1/6$ بود که اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/420$).

میانگین فرکانس وقوع ماهانه‌ی حملات در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10، $4/14 \pm 1/1$ و در گروه دارونما $7/4 \pm 3/6$ به دست آمد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/540$).

میانگین مدت زمان حملات در پایان مطالعه در گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و گروه دارونما به ترتیب برابر با $23/7$ و $16/6 \pm 24/7$ ساعت بود و بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/970$).

همچنین، پس از طی دوره‌ی درمان، حاصل ضرب مدت زمان در فرکانس حملات در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($P = 0/890$).

در نهایت، هنگامی که برای هر یک از گروه‌های دریافت‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و دارونما اختصاصات سردردهای میگرنی (شدت، فرکانس، مدت و حاصل ضرب فرکانس در مدت زمان) در شروع و پایان مطالعه به صورت اختلاف حالت اولیه و پایانی محاسبه و مقایسه گردید، هیچ گونه تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد. بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney، در اختصاصاتی مانند اختلاف شدت سردردها ($P = 0/670$)، اختلاف فرکانس سردردها ($P = 0/300$) و اختلاف مدت زمان سردردها ($P = 0/830$)، تفاوت معنی‌داری میان گروه کوآنزیم Q10 و دارونما وجود نداشت (جدول ۲).

بحث

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، در پایان دوره‌ی دو ماهه‌ی مطالعه، مصرف کوآنزیم Q10 در مقایسه با دارونما هیچ گونه تأثیر معنی‌داری بر کاهش اختصاصات سردردهای میگرنی از قبیل شدت، مدت و فرکانس نداشت. هرچند این اختصاصات در گروه دریافت‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 تا حدودی کاهش یافت، اما این کاهش در مقایسه با گروه دارونما فاقد تفاوت معنی‌دار بود.

مطالعه‌ی Slater و همکاران به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور کنترل شده با گروه دارونما جهت بررسی تأثیر کوآنزیم Q10 بر جلوگیری از سردردهای میگرنی در نوجوانان و اطفال انجام شد و بر اساس آن، بعد از گذشت ۲۲۴ روز، تفاوتی بین گروه مصرف‌کننده‌ی کوآنزیم Q10 و گروه دارونما مشاهده نشد (۲۹) و با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مطابقت داشت. مطالعه‌ی Slater و همکاران (۲۹) از معدود تحقیقاتی بود که پیش از تحقیق حاضر، در قالب یک کارآزمایی بالینی

دوره‌های درمان و پی‌گیری طولانی‌تر و دوز داروی بیشتر تا رسیدن به سطح شواهد مکفی، ادامه یابد.

نقاط قوت و ضعف مطالعه: از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر می‌توان به طراحی مطالعه به شیوه‌ی آینده‌نگر و کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ی دو سو کور، ارزیابی همه‌جانبه‌ی وضعیت میگرن با مجموعه‌ای از جامع‌ترین اختصاصات کمی و کیفی سردردهای میگرنی و پیشگام شدن برای بررسی موضوع در ایران اشاره کرد. از محدودیت‌های مطالعه نیز می‌توان عدم اندازه‌گیری سطح خونی کوآنزیم Q10 قبل از شروع و در پایان مطالعه و حجم نمونه‌ی اندک را نام برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای، مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۳۹۳۰۹۷ می‌باشد که با حمایت‌های مالی آن سازمان انجام شده است. نویسندگان از تمامی افرادی که به نحوی در اجرای تحقیق حاضر همکاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

باعث ایجاد شیب غلظت پروتون بین دو سوی غشا می‌گردد (۳۶) و در نتیجه، ستر ATP (Adenosine triphosphate) در جهت شیب غلظت را نشان می‌داد (۳۷). همچنین، مطالعات مختلف مولکولی، نقش آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 را در مهار استرس‌های اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد سوپراکسیدهای میتوکندریال (۲۴) و تأثیر آن در القای رشد سلولی و آپوپتوز و بازسازی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (۳۸) را نشان داده‌اند.

امروزه کوآنزیم Q10 با توجه به درجه‌ی شواهد و قطعیت پایین، در راهنماهای معتبر جهانی پروفیلاکسی میگرن جای گرفته (۲۷-۲۸)، اما نیاز مبرم به مطالعات تکمیلی بیشتر توسط نهادهای منتشرکننده‌ی این راهنماها اعلام شده است (۲۸-۲۷). این مطالعه به عنوان یکی از نخستین کارآزمایی‌های بالینی داخل کشور در این زمینه مانند برخی مطالعات قبلی (۲۹)، قادر به اثبات تأثیر مثبت کوآنزیم Q10 در کاهش وضعیت سردردهای میگرنی نبود. بنابراین، با توجه به نیاز مجامع جهانی، بکر ماندن موضوع در کشور و بار سنگین میگرن برای دولت‌ها و ملت‌ها به ویژه در میان جوانان، پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی به صورت کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه‌ی بیشتر،

References

1. The International Classification of Headache Disorders: 2nd ed. Cephalgia 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. Headache 2001; 41(7): 646-57.
3. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain 2010; 11(4): 289-99.
4. Bahrami P, Zebardast H, Zibaei M, Mohammadzadeh M, Zabandan N. Prevalence and characteristics of headache in Khoramabad, Iran. Pain Physician 2012; 15(4): 327-32.
5. Fallahzadeh H, Alihaydari M. Prevalence of migraine and tension-type headache among school children in Yazd, Iran. J Pediatr Neurosci 2011; 6(2): 106-9.
6. Tepper SJ. A pivotal moment in 50 years of headache history: the first American Migraine Study. Headache 2008; 48(5): 730-1.
7. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008; 71(8): 559-66.
8. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives. Neurol Sci 2013; 34(Suppl 1): S117-S118.
9. Schurks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2011; 31(12): 1301-14.
10. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2011; 31(8): 886-96.
11. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med 2010; 123(7): 612-24.
12. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. Front Neurol 2010; 1: 16.
13. Bartleson JD, Cutrer FM. Migraine update. Diagnosis and treatment. Minn Med 2010; 93(5): 36-41.
14. Ligthart L, de Vries B, Smith AV, Ikram MA, Amin N, Hottenga JJ, et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. Eur J Hum Genet 2011; 19(8): 901-7.
15. Schurks M, Rist PM, Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis. Cephalgia 2010; 30(11): 1306-28.
16. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. Lancet Neurol 2010; 9(2): 190-204.
17. Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. Curr Pain Headache Rep 2010; 14(5): 376-84.
18. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Serra G, Dominici G, Fortes-Lindau J, et al. Patient outcome in migraine prophylaxis: the role of psychopharmacological agents. Patient Relat Outcome Meas 2010; 1: 107-18.
19. Shamlivan TA, Kane RL, Taylor FR. Migraine in adults: Preventive pharmacologic treatments.

- Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
20. Mottaghi T, Khorvash F, Askari G, Maracy MR, Ghiasvand R, Maghsoudi Z, et al. The relationship between serum levels of vitamin D and migraine. *J Res Med Sci* 2013; 18(Suppl 1): S66-S70.
 21. Sadeghi O, Maghsoudi Z, Askari G, Khorvash F, Feizi A. Association between serum levels of homocysteine with characteristics of migraine attacks in migraine with aura. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1041-5.
 22. Kalen A, Norling B, Appelkvist EL, Dallner G. Ubiquinone biosynthesis by the microsomal fraction from rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1987; 926(1): 70-8.
 23. Jeya M, Moon HJ, Lee JL, Kim IW, Lee JK. Current state of coenzyme Q(10) production and its applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 85(6): 1653-63.
 24. Plecita-Hlavata L, Jezek J, Jezek P. Pro-oxidant mitochondrial matrix-targeted ubiquinone MitoQ10 acts as anti-oxidant at retarded electron transport or proton pumping within Complex I. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(8-9): 1697-707.
 25. Stuart S, Griffiths LR. A possible role for mitochondrial dysfunction in migraine. *Mol Genet Genomics* 2012; 287(11-12): 837-44.
 26. Pizza V, Agresta A, Iorio E, Capasso A. Impaired oxidative balance in migraine: The evidence from d-ROMs test and bap test. *Pharmacologyonline* 2013; 1: 25-8.
 27. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(2 Suppl 2): S1-59.
 28. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1346-53.
 29. Slater SK, Nelson TD, Kabbouche MA, LeCates SL, Horn P, Segers A, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover, add-on study of CoEnzyme Q10 in the prevention of pediatric and adolescent migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(8): 897-905.
 30. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, Bradley KC, Young WB, Shechter AL, et al. Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002; 22(2): 137-41.
 31. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64(4): 713-5.
 32. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Ellinor PL, Segers A, et al. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine. *Headache* 2007; 47(1): 73-80.
 33. Dodick DW, Gargus JJ. Why migraines strike. *Sci Am* 2008; 299(2): 56-63.
 34. Bresolin N, Martinelli P, Barbiroli B, Zaniol P, Ausenda C, Montagna P, et al. Muscle mitochondrial DNA deletion and 31P-NMR spectroscopy alterations in a migraine patient. *J Neurol Sci* 1991; 104(2): 182-9.
 35. Yorns WR, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20(3): 188-93.
 36. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, Genova ML. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* 2007; 7 Suppl: S8-33.
 37. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(6): 591-8.
 38. Crane FL. The evolution of coenzyme Q. *Biofactors* 2008; 32(1-4): 5-11.

Coenzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial

Fariborz Khorvash MD¹, Leila Bagheri², Majid Ghasemi MD³, Alireza Ghaed-Amini²,
Mohammad Reza Maracy PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Migraine is a common, chronic and devastating neurovascular syndrome. Much controversy exists around its definite mechanism. One of the suggested mechanisms is mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Theoretically, the application of Coenzyme Q10, a component of mitochondrial membrane and electron transport chain, and bears antioxidant properties could be effective in migraine prophylaxis. Clinical studies are limited. So, this study was conducted to compare the effect of Q10 and placebo for migraine prophylaxis.

Methods: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, conducted in Isfahan, Iran, in 2014. Written informed consent was obtained from all participants and demographic data were gathered. 27 patients received Q10 for 2 months and 27 patients received a look-alike placebo with the same dosage and schedule. Qualitative and quantitative characteristics of migraine headache including severity, frequency and duration were compared between the two groups. The data was analyzed using ANCOVA, Mann-Whitney and t tests in SPSS software.

Findings: At the end of the study, there were no significant differences in terms of severity, frequency and duration of headaches between the two groups. For each of the mentioned variables, the difference between before and after the treatment was also similar among the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Theoretically, Q10 may have a role in migraine prophylaxis; though, clinical studies are limited and the level of evidence is weak. In this study, we were unable to clinically demonstrate a clear beneficial effect for Q10. Complementary clinical trials with larger sample volumes, higher dosages and longer intervals of follow-up are suggested.

Keywords: Migraine, Coenzyme Q10, Severity, Frequency, Duration

Citation: Khorvash F, Bagheri L, Ghasemi M, Ghaed-Amini A, Maracy MR. **Co Enzyme Q10 in Migraine Prophylaxis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1904-11

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

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

3- Assistant Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Leila Bagheri, Email: dr.bagheri1394@gmail.com

بررسی شیوع سندرم Double crush در بیماران مبتلا به سندرم Carpal tunnel

دکتر محمد دهقانی^۱، دکتر ابوالقاسم زارعزاده^۱، هادی طالبی^۲، شقایق دهقانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم Carpal tunnel (CTS) به تحت فشار قرار گرفتن عصب Median در داخل تونل Carpal گفته می‌شود. بروز سندرم Double crush در شرایطی است که به شاخه‌های عصبی که در تشکیل عصب Median دخالت دارند، در ناحیه‌ی گردن یا نواحی بالاتر از مچ دست فشار وارد شود و یا این شاخه‌ها دچار التهاب شوند. در این صورت، حساسیت عصب Median که در مچ دست قرار دارد، به فشار بیشتر می‌شود. هدف از این مطالعه، تعیین میزان شیوع سندرم Double crush در بیماران مبتلا به سندرم Carpal tunnel بود.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی توصیفی بود که در آن ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم Carpal tunnel که بیماری آن‌ها بر اساس علائم بالینی و روش‌های پاراکلینیک تأیید شده بود، به صورت تصادفی انتخاب شدند و سپس با استفاده از روش EMG-NCV (Electromyography-nerve conduction velocity) وجود رادیکولوپاتی گردنی (درگیری ریشه‌های C5، C6 یا C7) مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت، عوامل مؤثر در بروز سندرم Double crush مانند شدت سندرم Carpal tunnel در زمان بررسی، فاصله‌ی زمانی شروع علائم تا تشخیص، جنسیت و BMI (Body mass index) بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان بروز سندرم Double crush در مبتلایان به سندرم Carpal tunnel (۴۴ نفر) (۴۱/۹ درصد) بود که ۹ نفر (۲۰/۴۵ درصد) از آن‌ها مرد و ۳۵ نفر (۷۹/۵۴ درصد) زن بودند. از میان مردان مبتلا به سندرم Carpal tunnel، ۲۶/۵ درصد و از میان زنان ۴۹/۳ درصد دچار سندرم Double crush بودند. هیچ کدام از بیمارانی که BMI < ۲۰ kg/m^۲ داشتند، دچار سندرم Double crush نشدند؛ در حالی که سندرم Double crush در ۴۷/۳ درصد از بیماران با BMI > ۲۵ kg/m^۲ دیده شد.

نتیجه‌گیری: شدید بودن سندرم Carpal tunnel در زمان تشخیص و استفاده‌ی مرتب از اندام مبتلا، احتمال بروز سندرم Double crush را افزایش می‌دهد. بروز این سندرم در زنان بیشتر از مردان است و BMI بالا، یک عامل مساعد کننده برای بروز سندرم Double crush محسوب می‌شود.

واژگان کلیدی: سندرم Carpal tunnel، سندرم Double crush، نوار عصب-عضله

ارجاع: دهقانی محمد، زارعزاده ابوالقاسم، طالبی هادی، دهقانی شقایق. بررسی شیوع سندرم Double crush در بیماران مبتلا به سندرم Carpal tunnel.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۱۷-۱۹۱۲

مقدمه

حلقه) به وجود می‌آید. درد ناشی از عمق و ضربان‌دار است که در دست احساس می‌شود و ممکن است به ساعد نیز انتشار یابد (۱). سن شیوع CTS، ۳۰-۶۰ سالگی است و در زنان ۲-۳ برابر بیشتر از مردان دیده می‌شود. جنس مؤنث، چاقی، استعمال سیگار و ورزش‌های ناشی از فعالیت‌های شغلی از جمله عوامل خطر این سندرم می‌باشند. بی‌حسی و سوزش در مسیر عصب‌دهی Median، شایع‌ترین علامت برای تشخیص این سندرم است که بیشتر در زنان دیده می‌شود و باعث بیدار شدن بیمار از خواب می‌گردد که این سوزش و بی‌حسی با حرکات ورزشی بهبود می‌یابد (۱).

سندرم Carpal tunnel (CTS) به تحت فشار قرار گرفتن عصب Median در داخل تونل Carpal گفته می‌شود که اولین بار در سال ۱۸۵۴ توسط Paget تعریف شد. عصب Median، مهم‌ترین عنصر موجود در تونل Carpal است که در بالای آن فلکسور رتیناکولوم و در زیر آن تاندون‌های فلکسور انگشتان و شست قرار دارد. در اثر تحت فشار قرار گرفتن عصب Median، احساس سوزن سوزن شدن (Tingling) و یا بی‌حسی (Numbness) در ۳/۵ انگشت اول (انگشتان شست، اشاره، میانی و نیمه‌ی رادیال انگشت چهارم یا

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

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

Email: hadi.talebi1989@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: هادی طالبی

سندرم Double crush بسیار متفاوت است (۵). با توجه به این که در پژوهش‌های مختلف تنها برای اثبات وجود سندرم Double crush تلاش شده و هیچ پژوهشی به طور مستقیم به بررسی عوامل احتمالی مؤثر بر بروز این سندرم نپرداخته بود، از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی عوامل مؤثر بر بروز این سندرم انجام شد. از طرفی، با توجه به پژوهش‌های بسیار محدود انجام شده در زمینه‌ی تعیین شیوع سندرم Double crush در جمعیت‌های ایران، برآورد میزان بروز این سندرم در یک جمعیت ایرانی نیز مد نظر پژوهشگران بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی بود که بر روی بیماران مبتلا به CTS که طی مدت یک سال به درمانگاه ارتوپدی بیمارستان کاشانی مراجعه کردند، انجام گرفت. روش نمونه‌گیری به صورت غیرتصادفی ساده بود (هر فردی که دچار CTS بود، می‌توانست وارد مطالعه گردد). در این مطالعه، بیماران مبتلا به CTS وارد مطالعه شدند و از آن‌ها فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد و بیماران مبتلا به بیماری‌های سیستمیک که عامل ایجاد نوروپاتی محیطی می‌شوند، از مطالعه خارج شدند.

ابتلا به CTS از طریق معاینات بالینی و EMG-NCV مورد تأیید قرار گرفت. سپس، بیمارانی که واجد معیارهای ورود بودند، از لحاظ ابتلا به سندرم Double crush از طریق EMG-NCV مورد بررسی قرار گرفتند. نتیجه‌ی آزمون EMG-NCV به همراه معیارهای دموگرافیک در چک‌لیست مربوط به هر بیمار وارد شد و سپس میزان شیوع سندرم Double crush در بیماران مبتلا به CTS محاسبه شد. پس از واکاوی و تفسیر داده‌ها، رابطه‌ی عوامل مختلف مانند جنسیت بیماران، BMI (Body mass index) بیماران، شدت CTS و فاصله‌ی زمانی شروع علائم آن تا تشخیص آن با بروز سندرم Double crush مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۰۵ نفر از بیماران مبتلا به CTS مراجعه‌کننده به بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد. در این مطالعه، ۳۴ نفر (۳۲/۴ درصد) از بیماران مرد و ۷۱ نفر (۶۷/۶ درصد) زن بودند. از بین ۱۰۵ بیمار مورد مطالعه، ۴۴ نفر (۴۱/۹ درصد) هم‌زمان با CTS دچار رادیکولوپاتی ریشه‌های عصبی گردنی (C5، C6، یا C7) به صورت سندرم Double crush بودند که از این تعداد، ۹ نفر (۲۰/۵ درصد) مرد و ۳۵ نفر (۷۹/۵ درصد) زن بودند. با بررسی میزان ابتلای بیماران به سندرم Double crush بر حسب جنسیت، مشخص شد که از مجموع ۳۴ مرد مبتلا به CTS، ۹ نفر

روش‌های بالینی تشخیص این سندرم، شامل آزمون‌های Phalen، Tinel و Durkan می‌باشند که در این میان، حساسیت و اختصاصیت آزمون Durkan در تشخیص CTS بیشتر از دو آزمون دیگر است. روش پاراکلینیک تشخیص این سندرم نیز، EMG-NCV (Electromyography-nerve conduction velocity) است. کاربرد MRI (Magnetic resonance imaging) در تشخیص درگیری عصب Median، به ویژه با استفاده از تکنیک‌های جدید، امیدوارکننده بوده است (۱).

برای درمان CTS، آن را به ۴ مرحله‌ی اولیه (Early)، متوسط (Intermediate)، پیشرفته (Advanced) و حاد (Acute) تقسیم‌بندی می‌کنند که در مرحله‌ی Early به کورتیکوئید موضعی پاسخ می‌دهد و در مراحل Advanced، Intermediate و Acute با توجه شرایط بیمار از روش‌های دیگری مانند Internal neurolysis، Epineurotomy، Flexor tenosynovectomy و Tendon transfers استفاده می‌شود (۱). همچنین، برخی از پژوهشگران معتقدند که روش اولتراسوند درمانی نیز می‌تواند در درمان CTS مفید باشد، اما کیفیت شواهد موجود پایین است و احتمال می‌رود سودمندی این روش، بیشتر از سایر روش‌های درمانی نباشد (۲).

سندرم Double crush فرضیه‌ای است که اولین بار توسط Upton و McComas در سال ۱۹۷۳ مطرح شد و بر اساس آن، اگر به شاخه‌های عصبی که در تشکیل عصب Median دخالت دارند، در ناحیه‌ی گردن یا نواحی بالاتر از مچ دست فشار وارد شود و یا این شاخه‌ها دچار التهاب شوند، حساسیت عصب Median که در مچ دست قرار دارد، به فشار بیشتر می‌شود. به عبارت دیگر، حضور هم‌زمان CTS و یک نوروپاتی دیگر در ریشه‌های عصبی نخاع گردنی مثل CR (Cervical radiculopathy) و ...، معادل سندرم Double crush است. برای تشخیص آن، از روش EMG-NCV استفاده می‌شود (۳).

مطالعات مختلفی بر روی حیوانات با هدف اثبات سندرم Double crush انجام شده و نتایج اولیه‌ی این مطالعات نشان داد که دو ضایعه‌ی عصبی، سبب اختلال عصبی شدیدتری نسبت به یک ضایعه‌ی منفرد می‌شوند. با وجود این که هیچ کدام از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات، علل سندرم Double crush را مشخص نکرده‌اند، مطالعات بالینی، طیف وسیعی از درصد بروز فلج عصبی ثانویه در بیماران مبتلا به CTS را نشان می‌دهد (۴).

در برخورد با بیمار مبتلا به CTS و تصمیم‌گیری برای انتخاب روش درمانی مناسب، در نظر گرفتن وجود سندرم Double crush ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که درمان CTS به تنهایی با درمان

دارای $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ، ۲۸ نفر (۲۶/۷ درصد) دارای $25 \text{ kg/m}^2 < BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ و ۷۴ نفر (۷۰/۵ درصد) دارای $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ بودند. با بررسی رابطه‌ی بین BMI بیماران از ۳ بیمار با $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ هیچ کدام (۰ درصد) دچار سندرم Double crush نشدند. این در حالی است که از ۲۸ بیمار دارای $20 \text{ kg/m}^2 < BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ، ۹ نفر (۳۲/۱ درصد) و از میان ۷۴ بیمار دارای $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ، ۳۵ نفر (۴۷/۳ درصد) دچار سندرم Double crush شدند. آزمون Mann-Whitney با بررسی این داده‌ها، رابطه‌ی بین BMI بیماران مبتلا به CTS را با ابتلا به سندرم Double crush معنی‌دار نشان داد ($P = 0/030$).

از میان ۱۰۵ بیمار مورد مطالعه، ۹۶ نفر (۹۱/۴ درصد) دچار CTS در اندام فوقانی راست و ۹ نفر (۸/۶ درصد) دچار CTS در اندام فوقانی چپ بودند. از میان ۹۶ بیمار با درگیری اندام فوقانی راست، ۴۲ نفر (۴۳/۸ درصد) و از میان ۹ بیمار با درگیری اندام فوقانی چپ، ۲ نفر (۲۲/۲ درصد) دچار سندرم Double crush شدند. آزمون Fisher's exact با واکاوی این داده‌ها، رابطه‌ی بین سمت مبتلا به CTS را با ابتلا به سندرم Double crush معنی‌دار نشان نداد ($P = 0/180$).

از ۱۰۵ بیمار مبتلا به CTS در مطالعه‌ی حاضر، ۲۱ نفر (۲۰ درصد) به طور مرتب از اندام درگیر استفاده‌ی فیزیکی می‌کردند. همچنین، میزان فعالیت فیزیکی اندام مبتلا در ۴۸ نفر (۴۵/۷ درصد) به صورت گهگاهی بود و ۳۶ نفر (۳۴/۳ درصد) به طور تقریبی هیچ فعالیتی با اندام مبتلا انجام نمی‌دادند. با بررسی فراوانی بروز سندرم Double crush بر حسب میزان فعالیت اندام درگیر به CTS، مشخص شد که از میان ۲۱ بیماری که به طور مرتب از اندام مبتلا استفاده می‌کردند، ۱۵ نفر (۷۱/۴ درصد)، از ۴۸ بیماری که فعالیت گهگاهی در اندام مبتلا داشتند، ۲۳ نفر (۷۱/۹ درصد) و از ۳۶ بیماری که هیچ استفاده‌ی قابل توجهی از اندام درگیر نداشتند، ۶ نفر (۱۶/۷ درصد) دچار سندرم Double crush شدند. آزمون Mann-Whitney رابطه‌ی بین میزان فعالیت اندام درگیر را با میزان ابتلا به سندرم Double crush معنی‌دار نشان داد ($P < 0/001$).

بحث

هدف از این مطالعه‌ی توصیفی، بررسی شیوع سندرم Double crush در مبتلایان به CTS بود. در مطالعه‌ی حاضر، ۱۰۵ فرد مبتلا به CTS که طی مدت یک سال به درمانگاه بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند که ۳۴ نفر (۳۲/۴ درصد) از آن‌ها مرد و ۷۱ نفر (۶۷/۶ درصد) زن بودند. برای تشخیص وجود سندرم Double crush در این بیماران، با استفاده از EMG-NCV وجود

هم‌زمان دچار سندرم Double crush بودند و از بین ۷۱ بیمار زن مبتلا به CTS، ۳۵ نفر (۴۹/۳ درصد) مبتلا به سندرم Double crush بودند.

واکاوی داده‌ها با استفاده از آزمون χ^2 نشان داد که بین جنسیت بیماران و ابتلا به سندرم Double crush، رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ($P = 0/020$).

با تقسیم‌بندی CTS بر اساس فاصله‌ی زمان شروع علائم تا تشخیص بیماری، به سه گروه کمتر از ۶ ماه، بین ۶ ماه تا یک سال و بالای یک سال، بیماری ۱۵ نفر (۱۴/۳ درصد) از بیماران مبتلا به CTS در فاصله‌ی کمتر از ۶ ماه، ۲۳ نفر (۲۱/۹ درصد) بین ۶ ماه تا یک سال و ۶۷ نفر دیگر بعد از یک سال از شروع علائم تشخیص داده شد.

با بررسی میزان ابتلای بیماران به سندرم Double crush بر حسب زمان تشخیص CTS، مشخص گردید که از مجموع ۱۵ بیماری که کمتر از ۶ ماه CTS در آن‌ها تشخیص داده شد، ۴ نفر (۲۶/۷ درصد) به سندرم Double crush مبتلا بودند. از میان ۲۳ بیماری که زمان شروع علائم تا تشخیص CTS در بین آن‌ها بین ۶ ماه تا یک سال طول کشید، ۱۲ نفر (۵۲/۲ درصد) و از بین ۶۷ بیماری که CTS در آن‌ها بعد از یک سال از شروع علائم تشخیص داده شد، ۲۸ نفر (۴۱/۸ درصد) مبتلا به سندرم Double crush بودند. با بررسی این نتایج با استفاده از آزمون Mann-Whitney، رابطه‌ی بین مدت زمان تشخیص CTS (مزمین شدن CTS) با میزان ابتلا به سندرم Double crush معنی‌دار نبود ($P = 0/670$).

در این مطالعه، بیماران مبتلا به CTS بر اساس شدت آن در زمان تشخیص به سه گروه خفیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند. از ۱۰۵ بیمار مبتلا به CTS، ۷ نفر (۶/۷ درصد) در گروه CTS با درجه‌ی خفیف، ۶۱ نفر (۵۸/۱ درصد) در گروه درجه‌ی متوسط و ۲۷ نفر (۳۵/۲ درصد) در گروه درجه‌ی شدید قرار گرفتند. با بررسی میزان ابتلای بیماران Double crush بر حسب شدت CTS در زمان تشخیص، از مجموع ۷ بیمار با شدت خفیف سندرم، هیچ کدام (۰ درصد) دچار سندرم Double crush نشدند. این در حالی است که از میان ۶۱ بیمار با شدت متوسط CTS ۱۱ نفر (۱۸ درصد) و از میان ۳۷ بیمار با CTS شدید ۳۳ نفر (۸۹/۲ درصد) دچار سندرم Double crush شدند. واکاوی این داده‌ها با استفاده از آزمون Mann-Whitney، رابطه‌ی بین شدت CTS در زمان تشخیص را با میزان ابتلا به سندرم Double crush معنی‌دار نشان داد ($P < 0/001$).

با تقسیم‌بندی بیماران بر اساس مقدار BMI، بیماران به سه گروه $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ، $20 \text{ kg/m}^2 < BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ و $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ تقسیم شدند و از ۱۰۵ بیمار، ۳ نفر (۲/۹ درصد)

Lo و همکاران معتقد بودند که تفاوت در میزان بروز سندرم Double crush در بین زنان و مردان در مطالعات مختلف، ممکن است به دلیل استعدادهای متفاوت زنان آسیایی در ابتلا به رادیکولوپاتی گردنی، سبک زندگی و شرایط شغلی در زنان در دو دهه‌ی اخیر باشد.

در مطالعه‌ی حاضر با توجه به این که ۴۷/۳ درصد از بیمارانی که $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ داشتند، دچار سندرم Double crush شدند و هیچ یک از بیماران با $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ به این سندرم مبتلا نشدند، می‌توان نتیجه گرفت که چاقی، یکی از عوامل همراه در بروز سندرم Double crush در بیماران مبتلا به CTS است و تغییر شیوه‌ی زندگی و کاهش وزن در بیماران مبتلا به CTS جهت پیش‌گیری از بروز این سندرم توصیه می‌شود. این در حالی است که در مطالعه‌ی مقتدری و ایزدی (۹) که به بررسی عوامل خطر در مبتلایان به سندرم Double crush می‌پردازد، رابطه‌ی میان BMI و میزان بروز سندرم Double crush به دست نیامد. به این صورت که افراد مورد مطالعه، در دو گروه مورد (۱۴۲ نفر) و شاهد (۱۰۹ نفر) قرار گرفتند و مشخص شد میانگین BMI در دو گروه، تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد. با توجه به وجود تفاوت در حجم نمونه‌های دو جمعیت مورد و شاهد (۳۳ نفر) در مطالعه‌ی مقتدری و ایزدی، می‌توان عدم همخوانی در نتایج به دست آمده را توجیه کرد. به نظر می‌رسد که در بیماران چاق، بیشتر بودن بافت چربی و نسج نرم و فشار آن‌ها به ریشه‌های عصبی گردنی، در ایجاد رادیکولوپاتی گردنی هم‌زمان با CTS نقش دارد.

در مطالعه‌ی حاضر، علاوه بر جنسیت بیماران و BMI آن‌ها عوامل دیگری مانند شدت CTS در زمان تشخیص، تأثیر مزمن بودن CTS و سمت درگیر بر بروز سندرم Double crush مورد بررسی قرار گرفت که در سایر مطالعات بر روی سندرم Double crush، تأثیر این عوامل بررسی نشده بود.

در مطالعه‌ی حاضر، ۲۶/۷ درصد بیمارانی که فاصله‌ی بین شروع علائم تا تشخیص CTS در آن‌ها کمتر از ۶ ماه بود، دچار سندرم Double crush شدند و ۵۲/۲ درصد از بیمارانی که بین ۶ ماه تا یک سال CTS در آن‌ها تشخیص داده شد و نیز ۴۱/۸ درصد از بیمارانی که بعد از یک سال CTS در آن‌ها تشخیص داده شد، دچار سندرم Double crush شدند. هر چند، رابطه‌ی معنی‌داری بین فاصله‌ی زمانی تشخیص CTS با میزان ابتلا به سندرم Double crush به دست نیامد، اما با توجه به این که در بیمارانی که در آن‌ها تشخیص CTS بیش از ۶ ماه پس از شروع علائم گذشته بود، میزان ابتلا به سندرم Double crush بیشتر بود. به عبارت دیگر، در صورت تقسیم بندی بیماران از لحاظ زمان شروع علائم CTS به دو گروه کمتر از ۶ ماه و بیشتر از ۶ ماه، می‌توان رابطه‌ی معنی‌داری بین مزمن شدن

رادیکولوپاتی سرویکال (درگیری اعصاب C5، C6 و یا C7) مورد بررسی قرار گرفت. سپس بیماران با توجه به جنسیت، فاصله‌ی شروع علائم تا تشخیص CTS، شدت آن در زمان تشخیص، BMI بیماران، میزان فعالیت اندام درگیر و سمت درگیری، تقسیم‌بندی شدند و داده‌های به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که ۴۴ نفر (۴۱/۹ درصد) از ۱۰۵ بیمار مورد مطالعه، دچار سندرم Double crush بودند. از ۳۴ بیمار مرد مورد مطالعه، ۲۶/۵ درصد دچار سندرم Double crush و از ۷۱ بیمار زن مورد مطالعه، ۴۹/۳ درصد دچار این سندرم بودند؛ این مسأله نشان می‌دهد علاوه بر این که شیوع CTS در خانم‌ها بیشتر از آقایان است، احتمال بروز سندرم Double crush نیز در خانم‌ها بیشتر است. در مطالعه‌ی Lo و همکاران (۵) بر روی ۸۶۶ نفر که احتمال ابتلا به CTS و رادیکولوپاتی گردنی در آن‌ها وجود داشت (پس از خارج کردن ۱۰۱ نفر بر اساس معیارهای خروج)، مشخص شد که ۱۹۸ نفر (۲۶ درصد) از بیماران دچار سندرم Double crush (CTS هم‌زمان با رادیکولوپاتی گردنی) بودند که با میزان بروز سندرم Double crush به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد؛ این اختلاف، می‌تواند به علت حجم نمونه‌ی بالا در مطالعه‌ی Lo و همکاران باشد که حدود ۷ برابر جمعیت مورد مطالعه‌ی حاضر بود.

همچنین در مطالعه‌ی Schmid و Coppieters (۶)، میزان بروز سندرم Double crush در مطالعات مختلف با هم مقایسه شد که در آن، طیف وسیعی از میزان بروز سندرم Double crush در مطالعات مختلف گزارش شد. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Pierre-Jerome و Bekkelund (۷)، این میزان ۵۳-۱۶ درصد و در مطالعه‌ی Herczeg و همکاران (۸) ۳۳ درصد گزارش شد که با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد. این در حالی است که در مطالعه‌ی مقتدری و ایزدی (۹) بروز سندرم Double crush ۲۴ درصد بوده است. این تفاوت در میزان بروز سندرم Double crush در مطالعات مختلف، می‌تواند به علت حجم نمونه و روش‌های نمونه‌گیری متفاوت در آن‌ها باشد. همچنین، این اختلاف می‌تواند تأثیر «نژاد» در بروز سندرم Double crush را مطرح کند.

از طرفی، در مطالعه‌ی حاضر، میزان بروز سندرم Double crush در زنان بیشتر از مردان بود (۴۹/۳ درصد در مقابل ۲۶/۵ درصد) که این میزان در مطالعه‌ی مقتدری و ایزدی در مردان بیشتر از زنان گزارش شد و جنس مذکر به عنوان یک عامل خطر ($\text{Odd ratio} = 4/190$) برای بروز سندرم Double crush معرفی شد. این در حالی است که در مطالعه‌ی انجام شده توسط Lo و همکاران (۵)، میزان بروز سندرم Double crush در زنان بیشتر از مردان (۶۸/۷ در برابر ۳۱/۳ درصد) به دست آمد که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

فعالیت فیزیکی داشتند، دچار سندرم Double crush شدند. این موضوع، نشان می‌دهد که استفاده‌ی مرتب از اندام مبتلا به CTS، احتمال بروز سندرم Double crush را افزایش می‌دهد و کاهش استفاده از اندام مبتلا و استراحت می‌تواند میزان بروز سندرم Double crush را کاهش دهد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که جنس مؤنث، BMI بالا و استفاده‌ی بیش از حد از اندام مبتلا با بروز سندرم Double crush همراهی دارند و می‌توان در مطالعات آینده آن‌ها را به عنوان عامل خطر مورد بررسی قرار داد. همچنین در هنگام برخورد با بیمار مبتلا به CTS باید این عوامل مد نظر قرار گیرند. به عبارت دیگر، درمان سندرم Double crush (رادیولوژیاتی گردنی همراه با CTS) با درمان CTS به تنهایی متفاوت می‌باشد.

توصیه می‌شود که مطالعات آینده با حجم نمونه‌ی بالاتر و با استفاده از روش‌های پاراکلینیک دقیق‌تری مانند MRI و CT scan (Computerized scan) انجام شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دانشجویی با شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۴۲۷۷ می‌باشد. از همکاران در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

CTS و بروز سندرم Double crush به دست آورد.

در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که میزان شدت CTS در زمان تشخیص در میزان بروز سندرم Double crush مؤثر است؛ به گونه‌ای که ۸۹ درصد از بیماران با CTS شدید، دچار سندرم Double crush شدند؛ در حالی که در هیچ یک از بیماران با CTS خفیف، سندرم Double crush مشاهده نشد.

در مطالعه‌ی حاضر ۴۳/۸ درصد از بیمارانی که اندام فوقانی راست در آن‌ها مبتلا به CTS بود، دچار سندرم Double crush شدند و در ۲۲/۲ درصد از بیمارانی که اندام فوقانی چپ در آن‌ها درگیر بود، سندرم Double crush بروز کرد. با وجود این که در بین افرادی که اندام فوقانی راست در آن‌ها درگیر بود، میزان ابتلا به سندرم Double crush ۲ برابر بیمارانی بود که دچار درگیری اندام فوقانی سمت چپ بودند؛ رابطه‌ی معنی‌داری میان سمت درگیر با میزان ابتلا به سندرم Double crush به دست نیامد. این موضوع، ممکن است به دلیل کم بودن تعداد نمونه‌ها در گروه با درگیری اندام فوقانی چپ (۹ نفر از ۱۰۵ بیمار) باشد.

در بررسی رابطه‌ی میان میزان فعالیت اندام مبتلا به سندرم تونل کارپل و بروز سندرم Double crush در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که ۷۱/۴ درصد بیمارانی که مرتب از اندام مبتلا استفاده می‌کردند و ۴۷/۹ درصد از افرادی که به صورت گهگاهی در اندام درگیر

References

1. Calandruccio JH. Carpal tunnel syndrome, ulnar tunnel syndrome, and stenosing tenosynovitis. In: Canale T, Beaty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia, PA; Mosby: 2013. p. 3637-60.
2. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Therapeutic ultrasound for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1: CD009601.
3. Wilbourn AJ, Gilliatt RW. Double-crush syndrome: a critical analysis. Neurology 1997; 49(1): 21-9.
4. Trail IA, Fleming A. Disorders of the hand: vol. 2: Hand reconstruction and nerve compression. New York, NY: Springer; 2014.
5. Lo SF, Chou LW, Meng NH, Chen FF, Juan TT, Ho WC, et al. Clinical characteristics and electrodiagnostic features in patients with carpal tunnel syndrome, double crush syndrome, and cervical radiculopathy. Rheumatol Int 2012; 32(5): 1257-63.
6. Schmid AB, Coppieters MW. The double crush syndrome revisited--a Delphi study to reveal current expert views on mechanisms underlying dual nerve disorders. Man Ther 2011; 16(6): 557-62.
7. Pierre-Jerome C, Bekkelund SI. Magnetic resonance assessment of the double-crush phenomenon in patients with carpal tunnel syndrome: a bilateral quantitative study. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2003; 37(1): 46-53.
8. Herczeg E, Otto A, Vass A, Piza-Katzer H. Significance of double crush in carpal tunnel syndrome. Handchir Mikrochir Plast Chir 1997; 29(3): 144-6. [In German].
9. Moghtaderi A, Izadi S. Double crush syndrome: an analysis of age, gender and body mass index. Clin Neurol Neurosurg 2008; 110(1): 25-9.

Evaluation of the Incidence of Double Crush Syndrome in Patients with Carpal Tunnel Syndrome

Mohammad Dehghani MD¹, Abolghasem Zarezadeh MD¹, Hadi Talebi², Shaghayegh Dehghani²

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to determine the incidence of double crush syndrome in patients with carpal tunnel syndrome and evaluate the association of the severity of carpal tunnel syndrome, onset to diagnosis interval of carpal tunnel syndrome, gender and body mass index (BMI) with double crush syndrome.

Methods: In this descriptive cross-sectional study, 105 patients (71 women) with carpal tunnel syndrome diagnosed via clinical manifestations and electrophysiologic criteria were selected randomly. The presence of cervical radiculopathy (C5, C6, C7 roots involvement) was characterized using electromyography-nerve conduction velocity (EMG-NCV) as double crush syndrome in these patients. The risk factors of double crush syndrome were evaluated.

Findings: The incidence of double crush syndrome in patients with carpal tunnel syndrome was 41.9% (44 patients) which 9 of them (20.45%) were men and 35 (79.55%) were women. Among the men, 26.5%, and among the women, 49.3% showed double crush syndrome. None of the patients with body mass index of less than 20 kg/m² had signs of double crush syndrome since 47.3% of patients with body mass index of more than 25 kg/m² had double crush syndrome.

Conclusion: Our study confirms that severe carpal tunnel syndrome and constant physical activity in involved limb increase the incidence of double crush syndrome. It also shows that the incidence of double crush syndrome in women is higher than men and higher body mass index could be a risk factor for double crush syndrome.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, Double crush syndrome, Electromyography-nerve conduction velocity (EMG-NCV)

Citation: Dehghani M, Zarezadeh A, Talebi H, Dehghani Sh. Evaluation of the Incidence of Double Crush Syndrome in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. J Isfahan Med Sch 2015; 33(358): 1912-7

1- Associate Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Hadi Talebi, Email: talebi1989@gmail.com

ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی و سوء هاضمه‌ی عملکردی در بزرگسالان ایرانی

دکتر شکیبا حسن‌زاده^۱، پروانه صانعی^۲، دکتر عمار حسن‌زاده کشتلی^۱، دکتر حامد دقاق‌زاده^۲،
دکتر احمد اسماعیل‌زاده^۳، دکتر پیمان ادیبی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اطلاعات اندکی در مورد ارتباط بین رفتارهای تغذیه‌ای و سوء هاضمه‌ی عملکردی در دسترس می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی و سوء هاضمه‌ی عملکردی در جمعیت بزرگی از بزرگسالان ایرانی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۴۷۶۳ نفر از بزرگسالان اصفهانی تعداد مصرف وعده‌های غذایی اصلی و میان وعده‌های خود را در طول روز گزارش کردند. تعداد کل وعده‌های غذایی بر اساس حاصل جمع تکرر وعده‌های اصلی و میان وعده‌ها تعریف گردید و افراد مورد مطالعه به چهار گروه > 3 ، $3-5$ ، $7-6$ و ≤ 8 وعده (و میان وعده)ی غذایی در روز تقسیم‌بندی شدند. علائم سوء هاضمه‌ی عملکردی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی فارسی اعتبارسنجی شده‌ی Rome III ارزیابی شد. سوء هاضمه به صورت احساس پری آزار دهنده‌ی پس از صرف غذا، سیری زودرس و/یا درد اپی‌گاستر یا سوزش اپی‌گاستر تعریف شد.

یافته‌ها: در مقایسه با افرادی که یک وعده‌ی اصلی غذا در روز مصرف می‌کردند، آن‌هایی که ۳ وعده‌ی غذایی اصلی در روز مصرف می‌کردند، ۵۶ درصد شانس کمتری برای سیری زودرس داشتند (نسبت شانس: ۰/۴۴ و ۹۵ درصد محدوده‌ی اطمینان: ۰/۲۱-۰/۹۰). همچنین، افرادی که ۳-۵ بار در روز میان وعده مصرف می‌کردند، در مقایسه با افرادی که هرگز میان وعده مصرف نمی‌کردند، ۳۹ درصد شانس کمتری برای ابتلا به سوء هاضمه‌ی عملکردی (نسبت شانس: ۰/۶۱ و ۹۵ درصد محدوده‌ی اطمینان: ۰/۴۰-۰/۹۲)، ۴۲ درصد خطر کمتری برای احساس پری پس از صرف غذا (نسبت شانس: ۰/۵۸ و ۹۵ درصد محدوده‌ی اطمینان: ۰/۳۴-۰/۹۸) و ۴۳ درصد شانس کمتری برای درد ناحیه‌ی اپی‌گاستر (نسبت شانس: ۰/۵۷ و ۹۵ درصد محدوده‌ی اطمینان: ۰/۳۴-۰/۹۷) داشتند.

نتیجه‌گیری: ارتباط معکوسی بین تکرر مصرف وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی و شیوع سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن یافت شد. مطالعات بیشتر از نوع آینده‌نگر جهت تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: تکرر مصرف وعده‌ی غذایی، میان وعده‌های غذایی، سوء هاضمه‌ی عملکردی، سیری زودرس، احساس پری بعد از غذا، درد ناحیه‌ی اپی‌گاستر

ارجاع: حسن‌زاده شکیبا، صانعی پروانه، حسن‌زاده کشتلی عمار، دقاق‌زاده حامد، اسماعیل‌زاده احمد، ادیبی پیمان. ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی و سوء هاضمه‌ی عملکردی در بزرگسالان ایرانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۱۸-۱۹۳۵

مقدمه

عملکردی در سراسر جهان حدود ۳۰-۲۰ درصد تخمین زده می‌شود (۱). در ایالت متحده‌ی آمریکا، شیوع سوء هاضمه ۴۴ درصد در بزرگسالان می‌باشد (۲). در ایران، تخمین زده می‌شود که ۲۹/۹-۲/۲ درصد از جمعیت بزرگسال درگیر این اختلال باشند (۳-۴). دامنه‌ی وسیع این تخمین به علت تعاریف گوناگون به کار برده

سوء هاضمه‌ی عملکردی با علائم گوارشی در قست فوقانی دستگاه گوارش شامل درد اپی‌گاستر و ناراحتی اپی‌گاستر، احساس پری بعد از غذا، نفخ، تهوع، دفع گاز و استفراغ مشخص می‌شود. این علائم در مجموع، به هضم غذا مربوط می‌شوند. شیوع سوء هاضمه‌ی

- ۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشیار، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و رژیم درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
- ۵- استاد، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر احمد اسماعیل زاده

صورت معکوس با تکرر سوء هاضمه‌ی عملکردی مرتبط است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی و شیوع سوء هاضمه‌ی عملکردی و همچنین اجزای آن در گروه بزرگی از بزرگسالان ایرانی بود.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه: این مطالعه‌ی مقطعی، در قالب طرح SEPAHAN (مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک روان، سلامت گوارشی و تغذیه) در میان بزرگسالان اصفهانی شاغل در ۵۰ مرکز بهداشتی مرتبط با دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در استان اصفهان انجام گرفت (۹). کل طرح در دو مرحله انجام شد. در مرحله‌ی اول، یک پرسش‌نامه در مورد عوامل اقتصادی-اجتماعی و رفتارهای تغذیه‌ای در میان ۱۰۰۸۷ نفر توزیع گردید و ۸۶۹۱ نفر پرسش‌نامه‌ی تکمیل شده را بازگرداندند (میزان پاسخ‌دهی ۸۶/۱۶ درصد). در مرحله‌ی دوم، اطلاعات مربوط به سلامت گوارشی و روان جمع‌آوری گردید.

در این مطالعه، داده‌های ۴۷۶۳ نفر که اطلاعات کامل در مورد متغیرهای مربوط را دارا بودند، بررسی شد. کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، پروتکل مطالعه را تأیید نمود و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه از تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه دریافت شد. ارزیابی تکرر مصرف وعده‌ی غذایی: برای بررسی تکرر مصرف وعده‌ی غذایی، از افراد مورد مطالعه درخواست شد که دو پرسش را پاسخ دهند: «چند وعده‌ی غذایی اصلی روزانه مصرف می‌کنید؟» و «چند میان وعده در روز مصرف می‌کنید؟». پاسخ سؤال اول از بین گزینه‌های یک/دو/سه و پاسخ سؤال دوم از بین گزینه‌های هرگز، ۱-۲، ۳-۵ و بیش از ۵ انتخاب می‌شد. تکرر مصرف وعده‌های غذایی بر اساس حاصل جمع تکرر وعده‌های اصلی و میان وعده تعریف گردید. افراد بر اساس تعداد کل وعده‌های غذایی به چهار دسته‌ی >۳، ۳-۵، ۶-۷ و ≤۸ تقسیم شدند.

ارزیابی سوء هاضمه‌ی عملکردی: نسخه‌ی فارسی اصلاح شده‌ی پرسش‌نامه‌ی Rome III به عنوان پرسش‌نامه‌ی اصلی و جامع برای ارزیابی سوء هاضمه‌ی عملکردی مورد استفاده قرار گرفت. در حین بررسی‌های اولیه متوجه شدیم که افراد توانایی افتراق موارد توصیفی در پرسش‌نامه‌ی اصلی Rome III (هرگز، کمتر از یک روز در ماه، یک روز در ماه، ۲-۳ روز در ماه، یک روز در هفته، بیش از یک روز در هفته، هر روز) را نداشتند. به همین علت، گزینه‌ها را به چهار مورد (هرگز یا به ندرت، گاهی، معمولاً، همیشه) تغییر دادیم (۹).

در این مطالعه، افراد با یک یا بیشتر از علائم زیر به عنوان مبتلایان سوء هاضمه تعریف شدند: پری آزار دهنده پس از صرف غذا (که به صورت احساس پری ناراحت‌کننده بعد از صرف غذا با

شده و گروه‌های سنی مورد مطالعه می‌باشد. سوء هاضمه‌ی عملکردی، تهدیدکننده‌ی زندگی فرد مبتلا نیست، اما اثرات این بیماری بر کیفیت زندگی افراد و همچنین هزینه‌های تحمیل شده از سوی این بیماری بر سیستم بهداشتی قابل توجه است. کل هزینه‌های مستقیم (هزینه‌های مربوط به بیمارستان و ویزیت پزشکان) و غیرمستقیم این بیماری برای سیستم بهداشتی به ازای هر بیمار مبتلا به سوء هاضمه‌ی عملکردی در ایران، به ترتیب ۱۰۸/۱ و ۱۲/۱ دلار برآورد شده است (۳).

علت اصلی سوء هاضمه‌ی عملکردی، هم‌چنان مشخص نمی‌باشد. بیماران به طور معمول علائم سوء هاضمه‌ی خود را مرتبط با مصرف غذا می‌دانند، اما مطالعاتی که این ارتباط را بررسی کرده‌اند، یافته‌های متناقضی به دست آورده‌اند (۵). برخی مطالعات، تفاوت معنی‌داری بین رژیم غذایی مصرفی مبتلایان به سوء هاضمه و گروه شاهد نیافتند (۶). در حالی که برخی دیگر از مطالعات، مصرف کمتر انرژی، چربی، کربوهیدرات، پروتئین و ویتامین C در زنان مبتلا به سوء هاضمه در مقایسه با گروه شاهد را گزارش کرده‌اند (۷).

همچنین، به نظر می‌رسد رژیم غذایی و رفتارهای تغذیه‌ای از عوامل مهم در سوء هاضمه باشند. یکی از مهم‌ترین رفتارهای تغذیه‌ای که احتمال می‌رود از عوامل ایجاد سوء هاضمه باشد، تکرر مصرف غذایی است. اطلاعات اندکی در مورد ارتباط بین تکرر وعده‌های غذایی یا میان وعده‌ها با سوء هاضمه وجود دارد. در میان مبتلایان به سوء هاضمه، تکرر بیشتر مصرف میان وعده در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده است (۷). همچنین، مبتلایان به سوء هاضمه در مقایسه با بزرگسالان سالم وعده‌های غذایی کوچک تری مصرف می‌کنند (۷). برخی مطالعات تفاوت معنی‌داری بین تکرر وعده‌ی غذایی میان مبتلایان به سوء هاضمه و گروه شاهد گزارش کرده‌اند؛ اما در این مطالعات، تفاوت «وعده‌ی اصلی» و «میان وعده» مشخص نشده است (۷).

در مطالعه‌ی در برزیل، تکرر کمتر وعده‌های غذایی در روز در مبتلایان به سوء هاضمه وجود داشت که البته معنی‌دار نبود (۸). در مطالعه‌ی دیگری هم تفاوت معنی‌داری بین تکرر مصرف وعده‌ی غذایی در بین مبتلایان به سوء هاضمه و بزرگسالان سالم دیده نشد (۶). تکرر وعده‌های غذایی ممکن است با تحت تأثیر قرار دادن ترشحات گوارشی که منجر به تأثیر بر روی سیری و احساس پری می‌شوند، روی سوء هاضمه مؤثر باشد. تمامی مطالعات یاد شده (۶-۸) از نوع مورد-شاهدی بودند و تا کنون مطالعه‌ی اپیدمیولوژیک که ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌ی غذایی و سوء هاضمه‌ی عملکردی را ارزیابی کرده باشد، به انجام نرسیده است.

فرضیه مطالعه‌ی حاضر آن بود که داشتن تعداد وعده‌ها و میان وعده‌های کمتر، با خطر بیشتر سوء هاضمه‌ی عملکردی و علائم آن همراه است و همچنین، تعداد وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی به

۲-۴ ساعت، < ۴ ساعت)، بعد از شام: > ۳۰ دقیقه، ۰/۵-۲ ساعت، ۲-۴ ساعت، < ۴ ساعت) یا بعد از میان وعده (> ۳۰ دقیقه، ۰/۵-۲ ساعت، ۲-۴ ساعت، < ۴ ساعت). در ارتباط با مصرف غذای سرخ کرده یا ادویه‌دار از افراد سؤال شد که چه تعداد روز در هفته از این گونه غذاها مصرف می‌کنند.

روش‌های آماری: مقایسه‌ی متغیرهای پیوسته در سطوح مختلف تکرر مصرف غذا یا میان وعده با استفاده از آزمون ANOVA ارزیابی شد. برای بررسی توزیع افراد در سطوح مختلف تکرر مصرف غذا و میان وعده از آزمون χ^2 استفاده شد. ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی یا میان وعده‌ها با سوء هاضمه یا اجزای آن با استفاده از رگرسیون لجستیک در مدل‌های مختلف ارزیابی شد. در ابتدا، ارتباط در مدل خام بررسی شد. سپس سن (پیوسته) و جنس (مرد، زن) در مدل اول تعدیل شدند. در مدل دوم، فعالیت فیزیکی (< ۱ ساعت در هفته، > ۱ ساعت در هفته)، سیگار کشیدن (سیگاری، پیش‌تر سیگاری بوده، غیر سیگاری)، دیابت (دارد، ندارد) تعدیل شدند. تعدیل بیشتر برای نظم وعده‌های غذایی (منظم، نامنظم)، سرعت غذا خوردن (آرام، سریع یا در طی کمتر از ۱۰ دقیقه)، مصرف وعده‌ی صبحانه (هرگز یا یک بار در هفته، ۲-۴ بار در هفته، ۵-۶ بار، هر روز هفته)، مصرف مایعات در حین مصرف غذا (هرگز یا گاهی، معمولاً، همیشه)، مصرف غذاهای ادویه‌دار (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، مصرف غذای سرخ کرده (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، تکرر مصرف مایعات همراه غذا (متوسط، زیاد) و کیفیت جویدن (غیر خوب، خوب) انجام گرفت. تعدیل بیشتر برای شاخص توده‌ی بدنی در آخرین مدل انجام گرفت. در همه‌ی این تحلیل‌ها، افراد در گروه اول تکرر وعده‌های غذایی یا میان وعده‌ها به عنوان گروه مبنا در نظر گرفته شدند. تمامی آنالیزها برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن به صورت مجزا انجام شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات کلی افراد شرکت کننده در مطالعه در سطوح مختلف تکرر وعده‌های غذایی در جدول ۱ آمده است. افرادی که سه وعده‌ی اصلی غذایی در روز مصرف می‌کردند، در مقایسه با افرادی که یک وعده‌ی غذایی در روز مصرف می‌کردند، جوان‌تر، بیشتر مؤنث و متأهل بودند. همچنین، توزیع افراد در ارتباط با میزان تحصیلات به طور معنی‌داری میان رده‌های مختلف تکرر مصرف وعده‌های اصلی غذایی متفاوت بود. تفاوت معنی‌داری در ارتباط با توزیع افراد مورد مطالعه از لحاظ میزان تحصیلات، سیگار کشیدن و دیابت در رده‌های مختلف میان وعده‌های غذایی وجود داشت. به علاوه، آن‌هایی که تکرر بیشتر

اندازه‌ی متعارف که به طور معمول یا همیشه حس می‌شود، تعریف گردید، سیری زودرس (که به صورت عدم توانایی فرد در تمام کردن وعده‌ی غذایی که اغلب یا همیشه باشد، تعریف شد) و/یا درد اپی‌گاستر یا سوزش اپی‌گاستر (که به صورت احساس درد و یا سوزش در وسط شکم، که به طور معمول یا همیشه باشد، تعریف شد). اعتبارسنجی (روایی و پایایی) نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی Rome III در جمعیت ایرانی در مطالعات قبل مورد ارزیابی قرار گرفته بود (۱۰). علاوه بر این، شدت هر یک از علائم سوء هاضمه توسط چهار گزینه (ملایم، متوسط، شدید و خیلی شدید) مشخص شد.

ارزیابی دیگر متغیرها: داده‌های مربوط به وزن و قد از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. شاخص توده‌ی بدنی (BMI) یا Body mass index) از طریق تقسیم وزن (به کیلوگرم) بر مجذور قد (به متر مربع) محاسبه شد. اضافه وزن-چاقی بر اساس $BMI \leq 25$ کیلوگرم بر مترمربع تعریف گردید. پرسش‌نامه‌ی فعالیت فیزیکی (General practice physical activity questionnaire یا GPPAQ) برای ارزیابی سطح فعالیت فیزیکی افراد مورد مطالعه استفاده گردید. این پرسش‌نامه یک ابزار غربال‌گری ساده‌ی اعتبارسنجی شده است که برای رتبه‌بندی افراد بر فعالیت فیزیکی معمول افراد در طی ساعات کار و زمان فراغت تمرکز می‌کند (۱۰). از افراد مورد مطالعه درخواست شد که فعالیت‌های خود را بر اساس سؤال‌های GPPAQ گزارش کنند. در مطالعه‌ی حاضر، افراد به دو دسته طبقه‌بندی شدند: «فعال و نسبتاً فعال» (فعالیت فیزیکی ۱ ساعت/هفته یا بیشتر) و «نسبتاً غیر فعال و غیر فعال» (فعالیت فیزیکی کمتر از ۱ ساعت/هفته). دیگر اطلاعات مورد نیاز در مورد سن، جنس، سیگار کشیدن و ابتلا به دیابت از طریق پرسش‌نامه گردآوری شد.

از افراد درخواست شد که پرسش‌نامه‌ی در مورد الگوی رفتارهای غذایی خود را نیز تکمیل کنند: «نظم مصرف وعده‌ی غذایی شما چگونه است؟» (هرگز یا یک بار در روز، گاهی، معمولاً و همیشه)؛ «نظم مصرف صبحانه‌ی شما چگونه است؟» (هرگز یا یک روز در هفته، ۲-۳ روز در هفته، ۵-۶ روز در هفته، هر روز)؛ «چه قدر زمان صرف ناهار خوردن می‌کنید؟» (ناهار مصرف نمی‌کنم، < ۲۰ دقیقه، ۲۰-۳۰ دقیقه، > ۳۰ دقیقه). کیفیت جویدن نیز با این سؤال ارزیابی شد: «چه اندازه غذا را می‌جوید؟» (نه خیلی خوب، خوب، خیلی خوب). مصرف مایعات حین صرف غذا با سؤالاتی درباره‌ی نوشیدن مایعات با غذا یا بلافاصله قبل یا بعد از غذا (هرگز، گاهی، معمولاً، همیشه) مورد بررسی قرار گرفت.

فاصله‌ی بین صرف غذا و خواب با این سؤالات بررسی شد: «با چه فاصله‌ی زمانی بعد از غذا می‌خوابید یا دراز می‌کشید؟» بعد از ناهار: (هرگز نمی‌خوابم یا دراز نمی‌کنم، > ۳۰ دقیقه، ۰/۵-۲ ساعت،

مصرف می‌کردند، نسبت به افرادی که هرگز از میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود استفاده نمی‌کردند، از شانس کمتری برای ابتلا به سوء هاضمه برخوردار بودند؛ به طوری که حتی پس از تعدیل همه‌ی عوامل مخدوش‌گر، افرادی که ۳-۵ میان وعده در روز مصرف می‌کردند، نسبت به افرادی که هرگز از میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود استفاده نمی‌کردند، ۳۹ درصد شانس کمتر برای ابتلا به سوء هاضمه داشتند. در مدل خام، ارتباط معکوس معنی‌داری بین تکرر مصرف میان وعده و ابتلا به سیری زودرس هم مشاهده گردید؛ اما پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر این ارتباط به طور حاشیه‌ای معنی‌دار بود. افرادی که ۳-۵ میان وعده در روز داشتند، ۴۲ درصد شانس کمتری برای احساس پری پس از صرف غذا داشتند. همچنین، شانس ابتلا به درد ناحیه‌ی اپی‌گاستر در این افراد ۴۳ درصد کمتر از افرادی بود که از میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود استفاده نمی‌کردند.

با تجزیه و تحلیل کل وعده‌های اصلی و میان وعده‌ها، مشاهده گردید که مصرف ۶-۷ وعده و میان وعده در روز، نسبت به مصرف کمتر از ۳ وعده و میان وعده در روز، با کاهش خطر ابتلا به سوء هاضمه و سیری زودرس و احساس پری پس از صرف غذا همراه بود. اما ارتباط معنی‌داری بین مصرف وعده و میان وعده‌ها با خطر ابتلا با درد اپی‌گاستر یافت نشد.

بررسی ارتباط بین تکرر وعده‌ی غذایی و سوء هاضمه و اجزای آن به تفکیک جنسیت در جدول ۴ آمده است. پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر، از جمله رفتارهای تغذیه‌ای و شاخص توده‌ی بدنی، ارتباط معنی‌داری بین تکرر وعده‌های غذایی و سوء هاضمه، سیری زودرس، احساس پری پس از صرف غذا و درد اپی‌گاستر در مردان مشاهده نشد. همچنین، تعداد میان وعده‌ی روزانه و تعداد کل وعده‌ها و میان وعده‌ها در روز، با سوء هاضمه و اجزای آن در مردان مرتبط نبود. در زنان، ارتباط معکوس بین تکرر وعده‌ی غذایی با سوء هاضمه مشاهده شد؛ به طوری که پس از تعدیل برای عوامل مخدوش‌گر، زنانی که سه وعده‌ی اصلی غذا در روز مصرف می‌کردند، از ۵۰ درصد شانس کمتری برای ابتلا به سوء هاضمه برخوردار بودند. تعدیل برای شاخص توده‌ی بدنی باعث ضعیف‌تر شدن این ارتباط گردید. مصرف روزانه سه وعده‌ی اصلی غذایی در مقایسه با روزی یک وعده، ارتباط معنی‌داری با شانس کمتر برای سیری زودرس در زنان داشت.

ارتباط معنی‌دار معکوسی بین تکرر مصرف میان وعده‌ها و سوء هاضمه و اجزای آن در زنان مشاهده گردید. این ارتباط، پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر نیز معنی‌دار بود. به علاوه، مصرف ۶-۷ وعده و میان وعده در روز با شانس کمتر ابتلا به سوء هاضمه، سیری زودرس، احساس پری پس از صرف غذا و درد اپی‌گاستر در زنان همراه بود.

مصرف کل وعده‌ها و میان وعده‌ها داشتند، جوان‌تر بودند، وزن پایین‌تر داشتند و بیشتر مؤنث بودند. توزیع افراد در ارتباط با وضعیت تأهل، میزان تحصیلات، سیگار کشیدن به طور معنی‌داری در رده‌های مختلف کل وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی وجود داشت.

توزیع افراد مورد مطالعه در ارتباط با رفتارهای تغذیه‌ای در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌ها و میان وعده‌ها در جدول ۲ آمده است. تفاوت آماری معنی‌داری از نظر توزیع افراد از نظر نظم وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی و مصرف صبحانه، مصرف مایعات به همراه غذا، مصرف نوشیدنی‌ها در حین وعده‌ی غذایی، مصرف غذاهای سرخ کرده و غذاهای ادویه‌دار در بین سطوح مختلف مصرف وعده‌ها و میان وعده‌ها وجود داشت. به طور کلی، افرادی که تکرر وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی در آن‌ها بیشتر بود، نسبت به افرادی که تکرر وعده و میان وعده‌های کمتری داشتند، بیشتر از نظم وعده‌های غذایی برخوردار بودند و غذای خود را خوب می‌جویدند و درصد بیشتری از این افراد شام و ناهار را سریع‌تر میل می‌کردند.

شیوع سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌ها و میان وعده‌ها در شکل ۱ آمده است. در مقایسه با افرادی که ۱ وعده‌ی اصلی غذایی در روز مصرف می‌کردند، افرادی که ۳ وعده‌ی اصلی غذایی در روز مصرف می‌کردند، شیوع کمتری از سوء هاضمه، سیری زودرس، احساس پری بعد از صرف غذا و درد اپی‌گاستر داشتند. این ارتباط معکوس بین تکرر مصرف میان وعده‌ها با سوء هاضمه و اجزای آن نیز مشهود بود. تکرر مصرف کل وعده‌ها و میان وعده‌ها نیز ارتباط معکوسی با شیوع سوء هاضمه و اجزای آن داشت.

ارتباط تکرر مصرف وعده‌های اصلی، میان وعده‌ها، کل وعده‌ها و میان وعده‌ها در روز با خطر ابتلا به سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در جدول ۳ آمده است. افزایش تکرر مصرف وعده‌های اصلی با کاهش خطر ابتلا به سوء هاضمه همراه بود؛ به طوری که در مدل خام افرادی که روزانه ۳ وعده‌ی اصلی غذایی مصرف می‌کردند، نسبت به افرادی که یک وعده‌ی غذایی اصلی در روز مصرف می‌کردند، از ۵۳ درصد شانس کمتری برای ابتلا به سوء هاضمه برخوردار بودند. تعدیل برای عوامل مخدوش‌گر، باعث ضعیف‌تر شدن این ارتباط گردید؛ به طوری که پس از تعدیل تمامی عوامل مخدوش‌گر، از جمله رفتارهای تغذیه‌ای، این ارتباط معنی‌دار از بین رفت. ارتباط معکوسی بین تکرر وعده‌ی غذایی و سیری زودرس مشاهده گردید. اما پس از تعدیل عوامل مخدوش‌گر، رابطه‌ی معنی‌داری بین تکرر مصرف وعده‌های اصلی غذایی و احساس سیری پس از صرف غذا و درد ناحیه‌ی اپی‌گاستر یافت نشد.

زمانی که به تفکیک تکرر مصرف میان وعده‌های غذایی تجزیه و تحلیل شد، مشاهده گردید که افرادی که ۳-۵ میان وعده در روز

جدول ۱. مشخصات کلی افراد مورد مطالعه در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر)^۱

مقدار P	تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				مقدار P	تکرر میان وعده (بار/روز)				مقدار P	تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳		> ۵	۳-۵	۱-۲	۰		۳	۲	۱	
< ۰/۰۰۱	۷/۴ ± ۳۶/۶	۷/۷ ± ۳۴/۳	۸/۰ ± ۳۶/۶	۸/۱ ± ۳۹/۱	< ۰/۰۰۱	۸/۳ ± ۳۵/۶	۷/۸ ± ۳۴/۵	۷/۹ ± ۳۶/۴	۸/۳ ± ۳۸/۷	< ۰/۰۰۱	۸/۱ ± ۳۶/۳	۷/۹ ± ۳۶/۷	۸/۵ ± ۳۹/۱	سن (سال)
۰/۰۴۰	۱۲/۷ ± ± ۷	۱۲/۲ ± ۶۷/۵	۱۳/۶ ± ۶۹/۰	۳/۳ ± ۶۹/۵۱	< ۰/۰۰۱	۱۲/۷ ± ۶۹/۳	۱۲/۲ ± ۶۷/۴	۱۳/۶ ± ± /۵	۱۳/۴ ± ۷۱/۷	۰/۳۴۰	۱۳/۵ ± ۶۹/۰	۱۳/۱ ± ۶۸/۴	۱۳/۰ ± ۶۹/۹	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۷۰	۳/۸ ± ۲۴/۹	۴/۱ ± ۲۴/۷	۴/۵ ± ۲۵/۰	۴/۹ ± ۲۵/۶	۰/۰۰۲	۳/۴ ± ۲۵/۱	۴/۱۷ ± ۲۶/۷	۴/۵ ± ۲۴/۹	۴/۸ ± ۲۵/۷	۰/۵۰۰	۴/۶ ± ۲۵/۰	۴/۷ ± ۲۵/۲	۳/۹ ± ۲۵/۵۵	شاخص توده‌ی بدنی (kg/m ^۲)
< ۰/۰۰۱	۶۷	۶۹	۵۴	۵۳	< ۰/۰۰۱	۶۶	۶۹	۵۸	۳۵	< ۰/۰۰۱	۵۲	۶۳	۵۹	زن (%)
< ۰/۰۰۱	۸۵	۷۴	۸۲	۷۸	< ۰/۰۰۱	۷۸	۷۴	۸۲	۸۵	< ۰/۰۰۱	۸۲	۷۹	۷۴	مرد (%)
< ۰/۰۰۱	۶۵	۶۴	۵۰	۳۰	< ۰/۰۰۱	۶۲	۶۵	۵۲	۳۲	< ۰/۰۰۱	۵۱	۵۱	۳۲	سطح تحصیلات (درصد بالاتر از دیپلم)
< ۰/۰۰۱	۴	۳	۳	۸	< ۰/۰۰۱	۲	۳	۳	۸	۰/۰۹۰	۳	۳	۷	سیگاری (%)
۰/۷۳۰	۳	۱	۲	۲	۰/۰۳۰	۳	۱	۲	۲	۰/۵۵۰	۲	۲	۳	دیابت (%)
۰/۱۴۰	۲۷/۶	۳۷/۶	۳۴/۴	۳۳/۴	۰/۰۵۰	۳۷/۵	۳۶/۹	۳۴/۰	۳۵/۰	۰/۱۹۰	۳۴/۹	۳۵/۵	۳۱/۵	فعالیت فیزیکی ۲ (%)

^۱ مقادیر ارایه شده در جدول میانگین ± انحراف معیار هستند، مگر در موارد مشخص شده. آزمون One-way ANOVA برای مقایسه‌ی متغیرهای پیوسته و آزمون χ^2 برای مقایسه‌ی متغیرهای طبقه‌بندی شده مورد استفاده قرار گرفته است؛ ^۲ افراد فعال از نظر فیزیکی: افرادی که بیشتر از یک ساعت در هفته فعالیت فیزیکی داشتند.

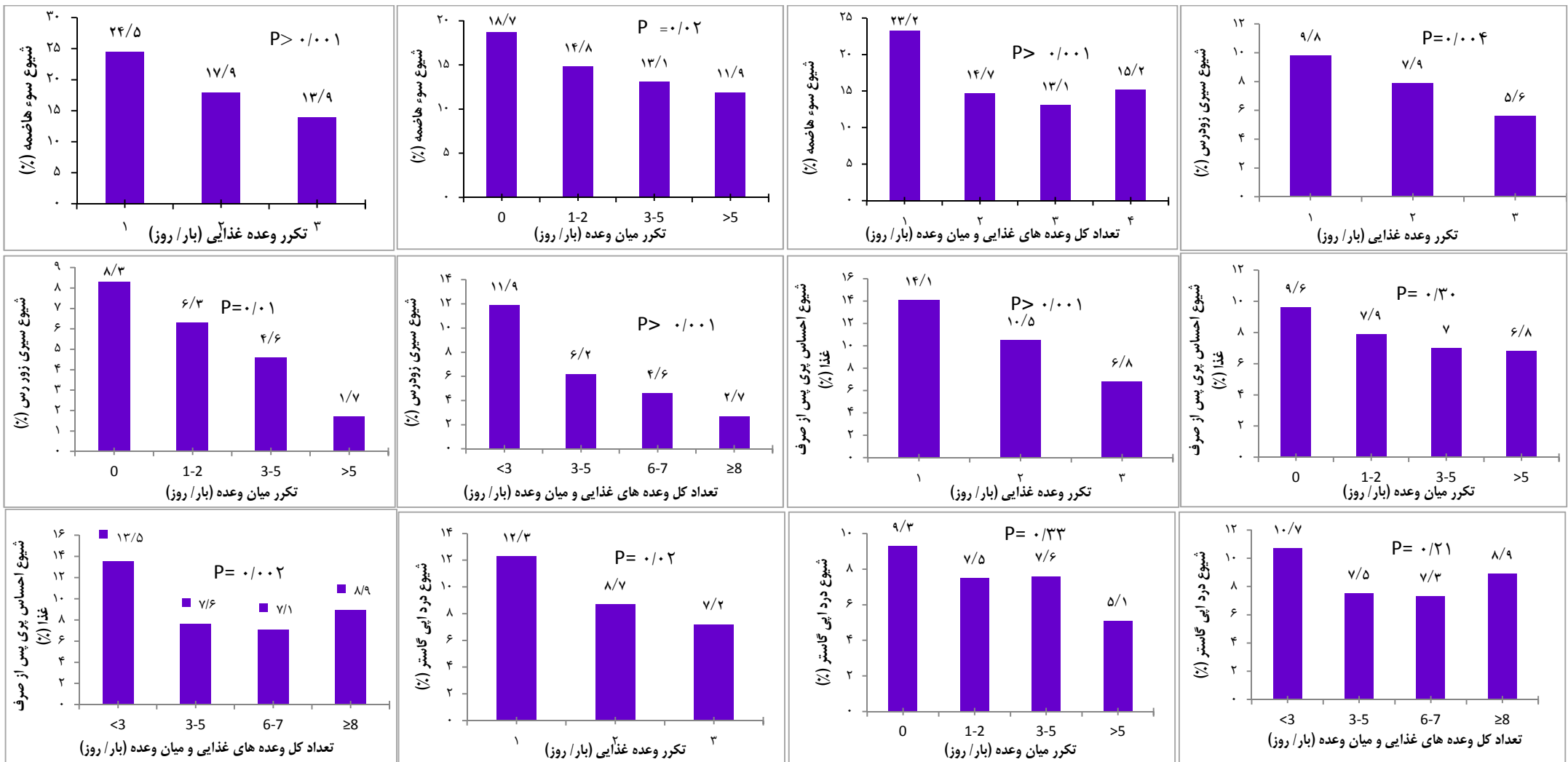
جدول ۲. توزیع رفتارهای غذایی افراد مورد مطالعه در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر)^۱

مقدار P	تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				مقدار P	تکرر میان وعده (بار/روز)				مقدار P	تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳		> ۵	۳-۵	۱-۲	۰		۳	۲	۱	
< ۰/۰۰۱	۵۳	۶۶	۶۰	۳۲	< ۰/۰۰۱	۵۸	۶۵	۵۹	۵۱	< ۰/۰۰۱	۶۵	۴۶	۳۱	نظم غذایی ^۲
< ۰/۰۰۱	۸۱	۸۵	۸۶	۷۶	۰/۰۲۰	۷۹	۸۴	۸۶	۸۲	۰/۱۲۰	۸۶	۸۴	۸۱	خوب جویدن ^۳
< ۰/۰۰۱	۲۶	۱۵	۱۴	۲۰	< ۰/۰۰۱	۲۷	۱۶	۱۴	۱۹	۰/۰۷۰	۱۴	۱۵	۱۹	سریع نهار خوردن ^۴
< ۰/۰۰۱	۸۱	۸۵	۸۶	۷۶	۰/۰۵۰	۳۴	۲۵	۲۳	۲۲	۰/۰۹۰	۲۳	۲۴	۲۹	سریع شام خوردن ^۴
< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱				مصرف صبحانه (بار/ هفته)
	۵	۶	۶	۳۲		۱۰	۷	۷	۱۳		۲	۱۹	۳۵	هرگز یا ۱ روز

جدول ۲. توزیع رفتارهای غذایی افراد مورد مطالعه در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر)^۱ (ادامه)

مقدار P	تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				مقدار P	تکرر میان وعده (بار/روز)				مقدار P	تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳		> ۵	۳-۵	۱-۲	۰		۳	۲	۱	
	۱۲	۱۳	۱۴	۲۳		۱۴	۱۴	۱۳	۱۸		۱۰	۲۵	۱۵	۲-۴
	۱۱	۱۲	۱۱	۷		۱۷	۱۸	۱۰	۱۱		۱۰	۲۵	۱۵	۵-۶
	۵۲	۶۷	۶۸	۳۷		۵۸	۶۶	۶۷	۵۶		۷۵	۴۲	۳۸	هر روز
< ۰/۰۰۳	۵۱	۵۸	۵۳	۴۵	< ۰/۰۰۱	۵۴	۵۷	۵۴	۴۶	۰/۰۲۰	۵۳	۵۱	۴۵	مصرف مایعات همراه غذا ^۵
< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱				مصرف نوشیدنی
	۲۴	۲۳	۲۴	۳۳		۲۹	۲۳	۲۴	۳۱		۲۲	۳۱	۲۸	≤ ۱ لیوان
	۴۹	۵۰	۵۲	۴۶		۳۴	۵۰	۵۳	۴۶		۵۲	۵۰	۴۸	۲-۳
	۱۴	۲۰	۱۸	۱۳		۱۹	۱۹	۱۷	۱۶		۱۹	۱۴	۱۵	۳-۴
	۱۱	۶	۴	۷		۱۷	۶	۴	۶		۵	۴	۸	> ۴
< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱				مصرف غذای سرخ کرده
	۸	۸	۱۲	۱۷		۱۰	۹	۱۲	۱۵		۱۱	۱۲	۲۱	هرگز
	۵۳	۶۹	۷۰	۷۰		۶۶	۶۸	۷۰	۶۸		۷۰	۶۹	۶۵	۱-۳
	۱۲	۱۹	۱۳	۸		۲۰	۱۹	۱۳	۱۱		۷۰	۶۹	۹	۴-۶
	۳	۲	۳	۳		۳	۲	۲	۴		۳	۲	۲	هر روز
< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۱					< ۰/۰۰۶				مصرف غذای ادویه‌دار
	۳	۴	۶	۱۲		۲	۵	۵	۱۲		۶	۷	۹	هرگز
	۳۴	۳۱	۴۰	۴۶		۲۶	۳۱	۴۰	۴۶		۳۸	۴۰	۴۳	۱-۳
	۳۶	۳۶	۳۱	۲۹		۳۳	۳۷	۳۲	۲۸		۳۱	۳۴	۳۲	۴-۶
	۲۷	۲۸	۲۲			۴۰	۲۹	۲۳	۱۳		۲۵	۱۹	۱۵	≥ ۷

^۱ مقادیر ارایه شده در جدول به درصد هستند. آزمون χ^2 برای مقایسات مورد استفاده قرار گرفته است؛ ^۲ خوردن منظم وعده‌های غذایی: کسانی که اغلب یا همیشه وعده‌های غذایی را به طور منظم مصرف می‌کنند؛ ^۳ افرادی که جویدن غذا را متوسط یا خیلی خوب گزارش کردند؛ ^۴ افرادی که کمتر از ۱۰ دقیقه صرف خوردن غذا کردند؛ ^۵ نوشیدن مایعات حین غذا خوردن: افرادی که اغلب یا همیشه حین غذا خوردن مایعات می‌نوشند.



شکل ۱. شیوع سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی در بزرگسالان ایرانی (۴۷۶۳ نفر). آزمون χ^2 برای مقایسه‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.

جدول ۳. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر)^۱

تکرر وعده‌های غذایی (بار/روز)	تکرر میان وعده (بار/روز)				تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)						
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳	> ۵	۳-۵	۱-۲	۰	۳	۲	۱
سوء هاضمه‌ی عملکردی											
مدل خام	۰/۵۹ (۰/۳۳-۱/۰۵)	۰/۴۹ (۰/۳۵-۰/۷۰)	۰/۵۷ (۰/۴۳-۰/۷۵)	۱/۰۰	۰/۵۸ (۰/۲۶-۱/۳۲)	۰/۶۵ (۰/۴۸-۰/۸۸)	۰/۷۵ (۰/۶۰-۰/۹۳)	۱/۰۰	۰/۴۸ (۰/۳۳-۰/۷۰)	۰/۶۷ (۰/۴۵-۰/۹۸)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۶۱ (۰/۳۳-۱/۱۴)	۰/۴۵ (۰/۳۰-۰/۶۷)	۰/۵۵ (۰/۴۰-۰/۷۵)	۱/۰۰	۰/۶۱ (۰/۲۶-۱/۳۹)	۰/۵۵ (۰/۳۹-۰/۷۷)	۰/۶۷ (۰/۵۳-۰/۸۶)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۳۴-۰/۷۸)	۰/۶۷ (۰/۴۴-۱/۰۳)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۵۴ (۰/۲۶-۱/۰۹)	۰/۴۵ (۰/۲۹-۰/۷۰)	۰/۵۴ (۰/۳۸-۰/۷۷)	۱/۰۰	۰/۵۴ (۰/۲۰-۱/۴۳)	۰/۵۷ (۰/۳۹-۰/۸۳)	۰/۷۲ (۰/۵۵-۰/۹۵)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۳۳-۰/۸۴)	۰/۶۵ (۰/۴۰-۱/۰۷)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۴۹ (۰/۲۱-۱/۱۳)	۰/۵۰ (۰/۳۱-۰/۷۹)	۰/۵۹ (۰/۴۱-۰/۸۷)	۱/۰۰	۰/۵۷ (۰/۲۱-۱/۵۱)	۰/۶۱ (۰/۴۱-۰/۹۱)	۰/۷۸ (۰/۵۸-۱/۰۴)	۱/۰۰	۰/۶۲ (۰/۳۷-۱/۰۵)	۰/۷۳ (۰/۴۱-۱/۲۳)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۵۰ (۰/۲۱-۱/۱۸)	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۲)	۰/۶۱ (۰/۴۱-۰/۹۰)	۱/۰۰	۰/۵۶ (۰/۲۱-۱/۵۱)	۰/۶۱ (۰/۴۰-۰/۹۲)	۰/۷۶ (۰/۵۶-۱/۰۳)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۳۷-۱/۰۷)	۰/۷۳ (۰/۴۲-۱/۲۷)	۱/۰۰
سیری زودرس											
مدل خام	۰/۲۰ (۰/۰۶-۰/۶۷)	۰/۳۵ (۰/۲۱-۰/۵۹)	۰/۴۹ (۰/۳۴-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۲۰ (۰/۰۲-۱/۵۴)	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۶)	۰/۷۲ (۰/۵۰-۱/۰۳)	۱/۰۰	۰/۵۴ (۰/۳۳-۰/۹۴)	۰/۷۹ (۰/۵۴-۰/۳۸)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۲۲ (۰/۰۶-۰/۷۶)	۰/۳۴ (۰/۱۹-۰/۶۰)	۰/۴۶ (۰/۳۰-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۲۰ (۰/۰۲-۱/۵۴)	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۶)	۰/۷۲ (۰/۵۰-۱/۰۳)	۱/۰۰	۰/۵۱ (۰/۲۸-۰/۹۰)	۰/۶۸ (۰/۳۷-۱/۲۴)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۲۷ (۰/۰۷-۰/۹۳)	۰/۳۱ (۰/۱۶-۰/۵۸)	۰/۴۵ (۰/۳۸-۰/۷۳)	۱/۰۰	۰/۲۶ (۰/۰۳-۱/۹۷)	۰/۴۸ (۰/۲۷-۰/۸۶)	۰/۷۶ (۰/۵۰-۱/۱۴)	۱/۰۰	۰/۴۴ (۰/۲۳-۰/۸۶)	۰/۵۲ (۰/۲۶-۱/۰۳)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۳۵ (۰/۰۵-۱/۱۳)	۰/۳۵ (۰/۱۸-۰/۶۹)	۰/۴۹ (۰/۳۹-۰/۸۱)	۱/۰۰	۰/۳۱ (۰/۰۴-۲/۳۶)	۰/۵۸ (۰/۳۱-۱/۰۸)	۰/۸۹ (۰/۵۷-۱/۳۸)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۲۵-۱/۰۲)	۰/۵۳ (۰/۲۵-۱/۰۹)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۲۲ (۰/۰۴-۱/۰۰)	۰/۳۲ (۰/۱۶-۰/۶۳)	۰/۴۲ (۰/۲۵-۰/۷۱)	۱/۰۰	۰/۲۷ (۰/۰۳-۲/۱۴)	۰/۵۳ (۰/۲۸-۱/۰۰)	۰/۷۶ (۰/۴۸-۱/۲۰)	۱/۰۰	۰/۴۴ (۰/۲۱-۰/۹۰)	۰/۵۰ (۰/۲۳-۱/۰۵)	۱/۰۰
احساس پری پس از صرف غذا											
مدل خام	۰/۸۲ (۰/۳۹-۱/۷۲)	۰/۴۹ (۰/۳۱-۰/۷۶)	۰/۵۳ (۰/۳۷-۰/۷۴)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۱-۱/۸۵)	۰/۵۰ (۰/۳۳-۰/۷۹)	۰/۶۷ (۰/۴۸-۰/۹۲)	۱/۰۰	۰/۴۴ (۰/۲۸-۰/۷۰)	۰/۷۱ (۰/۴۴-۱/۱۵)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۷۹ (۰/۳۵-۱/۷۵)	۰/۴۱ (۰/۲۵-۰/۶۸)	۰/۵۰ (۰/۳۴-۰/۷۴)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۱-۰/۸۵)	۰/۵۰ (۰/۳۳-۰/۷۹)	۰/۶۷ (۰/۴۸-۰/۹۲)	۱/۰۰	۰/۵۱ (۰/۳۰-۰/۸۵)	۰/۷۵ (۰/۴۴-۱/۲۷)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۷۳ (۰/۳۰-۱/۸۱)	۰/۴۶ (۰/۲۶-۰/۷۹)	۰/۵۱ (۰/۳۳-۰/۸۰)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۱۷-۲/۰۰)	۰/۵۵ (۰/۳۴-۰/۹۰)	۰/۶۶ (۰/۴۶-۰/۹۵)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۲۷-۰/۹۱)	۰/۷۱ (۰/۳۹-۱/۳۳)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۳۶ (۰/۱۰-۱/۳۰)	۰/۵۲ (۰/۲۹-۰/۹۴)	۰/۰۵ (۰/۰۶۲-۱/۰۳)	۱/۰۰	۰/۵۷ (۰/۱۶-۱/۹۷)	۰/۵۵ (۰/۳۳-۱/۹۱)	۰/۶۸ (۰/۴۶-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۷۰ (۰/۳۵-۱/۳۶)	۰/۹۰ (۰/۴۵-۱/۷۸)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۳۸ (۰/۱۰-۱/۳۸)	۰/۵۴ (۰/۲۹-۰/۹۸)	۰/۶۱ (۰/۳۷-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۱۷-۲/۰۴)	۰/۵۸ (۰/۳۴-۰/۹۸)	۰/۶۹ (۰/۴۶-۱/۰۱)	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۳۴-۱/۳۲)	۰/۸۶ (۰/۴۳-۱/۷۳)	۱/۰۰
درد اپی‌گاستر											
مدل خام	۰/۴۷ (۰/۱۴-۱/۵۷)	۰/۶۵ (۰/۴۱-۱/۰۵)	۰/۶۸ (۰/۴۶-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۱۴-۱/۵۷)	۰/۵۸ (۰/۳۷-۰/۸۹)	۰/۶۲ (۰/۴۵-۰/۸۵)	۱/۰۰	۰/۵۵ (۰/۳۴-۰/۹۰)	۰/۶۷ (۰/۴۰-۱/۱۲)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۴۷ (۰/۱۴-۱/۵۷)	۰/۵۸ (۰/۳۴-۰/۹۷)	۰/۶۶ (۰/۴۳-۱/۰۰)	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۱۴-۱/۵۷)	۰/۵۸ (۰/۳۷-۰/۸۹)	۰/۶۲ (۰/۴۵-۰/۸۵)	۱/۰۰	۰/۶۱ (۰/۳۵-۱/۰۶)	۰/۷۴ (۰/۴۲-۱/۳۰)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۴۱ (۰/۰۹-۱/۷۵)	۰/۶۱ (۰/۳۴-۱/۰۹)	۰/۶۴ (۰/۳۹-۱/۰۲)	۱/۰۰	۰/۴۱ (۰/۰۹-۱/۷۵)	۰/۶۳ (۰/۳۹-۱/۰۲)	۰/۶۶ (۰/۴۶-۰/۹۴)	۱/۰۰	۰/۷۴ (۰/۳۷-۱/۴۶)	۰/۸۴ (۰/۴۲-۱/۷۰)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۳۸ (۰/۰۸-۱/۶۶)	۰/۵۹ (۰/۳۲-۱/۰۷)	۰/۶۵ (۰/۴۰-۱/۰۶)	۱/۰۰	۰/۳۸ (۰/۰۸-۱/۶۶)	۰/۵۹ (۰/۳۵-۰/۹۸)	۰/۶۶ (۰/۴۵-۰/۹۶)	۱/۰۰	۰/۸۶ (۰/۴۱-۱/۷۷)	۰/۹۳ (۰/۴۴-۱/۹۶)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۳۷ (۰/۰۸-۱/۰۰)	۰/۶۲ (۰/۳۳-۱/۱۶)	۰/۶۹ (۰/۴۱-۱/۱۵)	۱/۰۰	۰/۳۷ (۰/۰۸-۱/۶۷)	۰/۵۷ (۰/۳۴-۰/۹۷)	۰/۶۳ (۰/۴۳-۰/۹۳)	۱/۰۰	۰/۹۵ (۰/۴۴-۲/۰۵)	۱/۰۱ (۰/۴۶-۲/۳۳)	۱/۰۰

^۱ مقادیر ارائه شده در جدول نسبت شانس و محلولی اطمینان ۹۵ درصد هستند و با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجستیک به دست آمده‌اند. افرادی که یک یا بیشتر از موارد زیر را داشتند، مبتلا به سوء هاضمه تعریف شدند: سیری زودرس (عدم توانایی در اتمام غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه)؛ احساس پری پس از صرف غذا (احساس پری ناراحت کننده پس از صرف غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه) و درد اپی‌گاستر (درد یا سوزش در وسط شکم، معمولاً یا همیشه)؛ ^۲ مدل ۱: تعدیل شده برای سن و جنس؛ ^۳ مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و دیابت؛ ^۴ مدل ۳: تعدیل بیشتر برای نظم غذایی (نامنظم، منظم)، سرعت خوردن (غیر سریع، سریع > ۱۰ دقیقه)، مصرف صبحانه (هرگز یا یک بار در هفته، ۲-۴ بار در هفته، ۵-۶ بار، هر روز هفته)، مصرف مایعات همراه غذا (هرگز یا گاهی، اغلب یا همیشه)، مصرف غذای ادویه‌دار (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، مصرف غذای سرخ کرده (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، تکرر مصرف مایعات (متوسط، زیاد)، جویدن (خوب یا غیر خوب)؛ ^۵ مدل ۴: تعدیل اضافه‌تر برای شاخص توده‌ی بدنی.

جدول ۴. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر) به تفکیک جنسیت^۱

	تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				تکرر میان وعده (بار/روز)			تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳	> ۵	۳-۵	۱-۲	۰	۳	۲	۱
مردان											
سوء هاضمه											
مدل خام	-	۰/۴۹ (۰/۳۵-۰/۷۰)	۰/۵۷ (۰/۴۳-۰/۷۵)	۱/۰۰	-	۱/۱۰ (۰/۶۷-۱/۷۸)	۰/۸۶ (۰/۶۲-۱/۱۸)	۱/۰۰	۰/۴۲ (۰/۲۳-۰/۷۵)	۰/۴۸ (۰/۲۵-۰/۸۹)	۱/۰۰
مدل ۱	-	۰/۴۵ (۰/۳۰-۰/۶۷)	۰/۵۵ (۰/۴۰-۰/۷۵)	۱/۰۰	-	۱/۲۴ (۰/۷۱-۲/۱۶)	۰/۹۵ (۰/۶۵-۱/۳۹)	۱/۰۰	۰/۴۸ (۰/۲۳-۰/۹۹)	۰/۴۶ (۰/۲۱-۱/۰۱)	۱/۰۰
مدل ۲	-	۰/۴۵ (۰/۲۹-۰/۷۰)	۰/۵۴ (۰/۳۸-۰/۷۷)	۱/۰۰	-	۱/۳۱ (۰/۱۲-۲/۳۸)	۱/۰۲ (۰/۶۸-۱/۵۳)	۱/۰۰	۰/۶۴ (۰/۲۷-۱/۵۷)	۰/۵۶ (۰/۲۲-۱/۳۸)	۱/۰۰
مدل ۳	-	۰/۵۰ (۰/۳۱-۰/۷۹)	۰/۵۹ (۰/۴۱-۰/۸۷)	۱/۰۰	-	۱/۴۴ (۰/۱۷-۲/۶۹)	۱/۰۴ (۰/۶۷-۱/۶۰)	۱/۰۰	۰/۸۶ (۰/۳۴-۲/۱۹)	۰/۶۸ (۰/۲۵-۱/۸۱)	۱/۰۰
مدل ۴	-	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۲)	۰/۶۱ (۰/۴۱-۰/۹۰)	۱/۰۰	-	۱/۴۲ (۰/۱۳-۲/۷۴)	۱/۰۴ (۰/۶۶-۱/۶۴)	۱/۰۰	۰/۷۷ (۰/۲۹-۲/۰۴)	۰/۶۳ (۰/۲۳-۱/۷۵)	۱/۰۰
سیری زودرس											
مدل خام	-	۰/۳۵ (۰/۲۱-۰/۵۹)	۰/۴۹ (۰/۳۴-۰/۷۰)	۱/۰۰	-	۰/۷۹ (۰/۳۶-۱/۷۳)	۰/۹۴ (۰/۶۰-۱/۵۰)	۱/۰۰	۰/۵۴ (۰/۲۲-۱/۳۰)	۰/۶۶ (۰/۲۶-۱/۶۶)	۱/۰۰
مدل ۱	-	۰/۳۴ (۰/۱۹-۰/۶۰)	۰/۴۵ (۰/۳۰-۰/۷۰)	۱/۰۰	-	۱/۰۹ (۰/۴۵-۲/۶۴)	۱/۲۵ (۰/۶۶-۲/۲۳)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۱۷-۱/۴۵)	۰/۵۱ (۰/۱۶-۱/۵۸)	۱/۰۰
مدل ۲	-	۰/۳۱ (۰/۱۶-۰/۵۸)	۰/۴۵ (۰/۲۸-۰/۷۳)	۱/۰۰	-	۱/۰۷ (۰/۴۱-۲/۷۸)	۱/۳۰ (۰/۶۹-۲/۴۴)	۱/۰۰	۰/۸۸ (۰/۲۰-۳/۸۱)	۰/۷۳ (۰/۱۵-۳/۳۸)	۱/۰۰
مدل ۳	-	۰/۳۵ (۰/۱۸-۰/۶۹)	۰/۴۹ (۰/۲۹-۰/۸۱)	۱/۰۰	-	۱/۳۶ (۰/۵۰-۳/۷۲)	۱/۶۱ (۰/۸۰-۳/۲۳)	۱/۰۰	۱/۰۱ (۰/۲۲-۴/۵۳)	۰/۸۰ (۰/۱۶-۳/۸۳)	۱/۰۰
مدل ۴	-	۰/۳۲ (۰/۱۶-۰/۶۳)	۰/۴۲ (۰/۲۵-۰/۷۱)	۱/۰۰	-	۱/۱۴ (۰/۳۸-۳/۴۴)	۱/۲۹ (۰/۶۱-۲/۷۳)	۱/۰۰	۰/۹۱ (۰/۱۸-۴/۵۷)	۰/۸۲ (۰/۱۵-۴/۴۱)	۱/۰۰
احساس پری پس از صرف غذا											
مدل خام	-	۰/۴۹ (۰/۳۱-۰/۷۶)	۰/۵۳ (۰/۳۷-۰/۷۴)	۱/۰۰	-	۰/۵۰ (۰/۳۲-۰/۷۹)	۰/۹۴ (۰/۵۸-۱/۵۲)	۱/۰۰	۰/۴۳ (۰/۱۹-۰/۹۸)	۰/۴۹ (۰/۲۰-۱/۱۹)	۱/۰۰
مدل ۱	-	۰/۴۱ (۰/۲۵-۰/۶۸)	۰/۵۰ (۰/۳۴-۰/۷۴)	۱/۰۰	-	۰/۵۰ (۰/۳۲-۰/۷۹)	۱/۰۸ (۰/۶۱-۱/۹۲)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۱۸-۱/۵۶)	۰/۵۳ (۰/۱۷-۱/۶۷)	۱/۰۰
مدل ۲	-	۰/۴۶ (۰/۲۶-۰/۷۹)	۰/۵۱ (۰/۳۳-۰/۸۰)	۱/۰۰	-	۰/۵۵ (۰/۳۴-۰/۹۰)	۱/۰۳ (۰/۵۶-۱/۸۸)	۱/۰۰	۰/۶۴ (۰/۱۹-۲/۱۸)	۰/۵۶ (۰/۱۵-۲/۰۷)	۱/۰۰
مدل ۳	-	۰/۵۲ (۰/۲۹-۰/۹۴)	۰/۰۵ (۰/۶۲-۱/۰۳)	۱/۰۰	-	۰/۸۹ (۰/۳۳-۲/۴۴)	۰/۹۳ (۰/۵۰-۱/۷۲)	۱/۰۰	۱/۳۵ (۰/۳۰-۶/۰۶)	۰/۹۵ (۰/۱۹-۴/۵۷)	۱/۰۰
مدل ۴	-	۰/۵۴ (۰/۲۹-۰/۹۸)	۰/۶۱ (۰/۳۷-۰/۹۹)	۱/۰۰	-	۱/۰۶ (۰/۳۸-۲/۹۷)	۱/۰۱ (۰/۵۲-۱/۹۵)	۱/۰۰	۱/۳۱ (۰/۲۹-۵/۹۵)	۰/۹۸ (۰/۲۰-۴/۸۰)	۱/۰۰
درد اپی گاستر											
مدل خام	-	۱/۱۸ (۰/۵۳-۲/۶۳)	۰/۷۵ (۰/۳۹-۱/۴۴)	۱/۰۰	-	۱/۲۲ (۰/۶۵-۲/۲۹)	۰/۷۵ (۰/۴۸-۱/۱۶)	۱/۰۰	۰/۶۵ (۰/۴۸-۰/۲۲)	۰/۱۸ (۰/۳۵-۰/۱۵)	۱/۰۰

جدول ۴. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر) به تفکیک جنسیت^۱ (ادامه)

	تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				تکرر میان وعده (بار/روز)			تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳	> ۵	۳-۵	۱-۲	۰	۳	۲	۱
مدل ۱	-	۱/۱۳ (۰/۴۲-۳/۰۶)	۰/۸۴ (۰/۳۸-۱/۸۹)	۱/۰۰	-	۰/۹۷ (۰/۴۶-۲/۰۳)	۰/۶۸ (۰/۴۲-۱/۱۰)	۱/۰۰	۰/۵۸ (۰/۲۲-۱/۵۱)	۰/۳۸ (۰/۱۳-۱/۱۰)	۱/۰۰
مدل ۲	-	۱/۳۴ (۰/۴۷-۳/۸۲)	۰/۹۰ (۰/۳۷-۲/۱۵)	۱/۰۰	-	۱/۱۵ (۰/۵۴-۲/۴۵)	۰/۷۵ (۰/۴۵-۱/۲۶)	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۲۳-۲/۰۰)	۰/۴۳ (۰/۱۳-۱/۴۲)	۱/۰۰
مدل ۳	-	۱/۷۳ (۰/۵۳-۵/۱۷)	۱/۱۱ (۰/۴۴-۲/۷۷)	۱/۰۰	-	۱/۱۶ (۰/۵۲-۲/۵۶)	۰/۷۱ (۰/۴۱-۱/۲۳)	۱/۰۰	۱/۱۶ (۰/۳۳-۴/۰۹)	۰/۶۲ (۰/۱۶-۲/۴۷)	۱/۰۰
مدل ۴	-	۱/۶۹ (۰/۵۵-۵/۲۱)	۱/۱۱ (۰/۴۴-۲/۸۰)	۱/۰۰	-	۱/۱۳ (۰/۴۹-۲/۹۰)	۰/۷۰ (۰/۴۰-۱/۲۳)	۱/۰۰	۱/۱۲ (۰/۳۱-۴/۰۱)	۰/۵۶ (۰/۱۴-۲/۲۴)	۱/۰۰
زنان											
سوء هاضمه											
مدل خام	۰/۵۶ (۰/۲۳-۱/۳۶)	۰/۳۴ (۰/۲۲-۰/۵۴)	۰/۵۱ (۰/۳۶-۰/۷۴)	۱/۰۰	۰/۵۴ (۰/۲۳-۱/۲۹)	۰/۳۵ (۰/۲۳-۰/۵۲)	۰/۵۰ (۰/۳۷-۰/۶۸)	۱/۰۰	۰/۵۵ (۰/۳۴-۰/۸۹)	۰/۷۸ (۰/۴۸-۱/۲۸)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۶۶ (۰/۲۶-۱/۶۴)	۰/۳۳ (۰/۲۲-۰/۵۲)	۰/۴۸ (۰/۳۳-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۶۵ (۰/۲۶-۱/۵۸)	۰/۳۳ (۰/۲۲-۰/۵۱)	۰/۴۷ (۰/۳۴-۰/۶۶)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۳۲-۰/۸۷)	۰/۷۷ (۰/۴۶-۱/۲۹)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۵۰ (۰/۱۷-۱/۴۶)	۰/۲۹ (۰/۱۷-۰/۴۹)	۰/۴۲ (۰/۲۷-۰/۶۴)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۲۱-۱/۶۷)	۰/۳۲ (۰/۲۰-۰/۵۳)	۰/۴۹ (۰/۳۳-۰/۷۱)	۱/۰۰	۰/۴۶ (۰/۲۵-۰/۸۳)	۰/۶۸ (۰/۳۷-۱/۲۳)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۵۴ (۰/۱۸-۱/۵۹)	۰/۲۹ (۰/۱۶-۰/۵۲)	۰/۴۴ (۰/۲۷-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۲۳-۱/۹۷)	۰/۳۵ (۰/۲۱-۰/۶۰)	۰/۵۵ (۰/۳۷-۰/۸۴)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۲۶-۰/۹۴)	۰/۶۸ (۰/۳۶-۱/۲۹)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۵۸ (۰/۱۹-۱/۷۳)	۰/۳۲ (۰/۱۸-۰/۵۷)	۰/۴۶ (۰/۲۸-۰/۷۵)	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۲۳-۱/۹۵)	۰/۳۵ (۰/۲۱-۰/۶۱)	۰/۵۴ (۰/۳۵-۰/۸۲)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۲۷-۱/۰۱)	۰/۷۲ (۰/۳۷-۱/۳۹)	۱/۰۰
سیری زودرس											
مدل خام	۰/۱۶ (۰/۰۲-۱/۲۳)	۰/۲۸ (۰/۱۵-۰/۵۴)	۰/۴۵ (۰/۲۸-۰/۷۲)	۱/۰۰	۰/۱۷ (۰/۰۲-۱/۳۲)	۰/۳۲ (۰/۱۸-۰/۵۸)	۰/۴۹ (۰/۳۲-۰/۷۵)	۱/۰۰	۰/۵۶ (۰/۲۸-۱/۱۱)	۰/۸۵ (۰/۴۲-۱/۷۱)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۱۹ (۰/۰۲-۱/۴۶)	۰/۲۸ (۰/۱۵-۰/۵۵)	۰/۴۲ (۰/۲۵-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۲۰ (۰/۰۲-۱/۵۶)	۰/۳۲ (۰/۱۷-۰/۵۹)	۰/۴۶ (۰/۲۹-۰/۷۳)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۲۵-۱/۰۱)	۰/۷۵ (۰/۳۷-۱/۵۴)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۲۰ (۰/۰۲-۱/۵۸)	۰/۲۱ (۰/۰۹-۰/۴۵)	۰/۳۴ (۰/۱۹-۰/۶۰)	۱/۰۰	۰/۲۶ (۰/۰۳-۲/۰۳)	۰/۲۶ (۰/۱۳-۰/۵۵)	۰/۴۵ (۰/۲۶-۰/۷۶)	۱/۰۰	۰/۳۴ (۰/۱۶-۰/۷۲)	۰/۴۳ (۰/۲۱-۱/۰۲)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۲۰ (۰/۰۲-۱/۶۸)	۰/۲۲ (۰/۱۰-۰/۵۰)	۰/۳۵ (۰/۱۹-۰/۶۶)	۱/۰۰	۰/۳۰ (۰/۰۳-۲/۴۷)	۰/۳۲ (۰/۱۴-۰/۶۹)	۰/۵۴ (۰/۳۰-۰/۹۶)	۱/۰۰	۰/۳۶ (۰/۱۶-۰/۸۱)	۰/۴۴ (۰/۱۹-۱/۰۱)	۱/۰۰
مدل ۴	۰/۱۹ (۰/۰۲-۱/۵۵)	۰/۲۲ (۰/۰۹-۰/۵۰)	۰/۳۲ (۰/۱۷-۰/۶۱)	۱/۰۰	۰/۲۶ (۰/۰۳-۲/۱۸)	۰/۳۰ (۰/۱۴-۰/۶۶)	۰/۴۷ (۰/۲۶-۰/۸۵)	۱/۰۰	۰/۳۳ (۰/۱۴-۰/۷۶)	۰/۴۲ (۰/۱۸-۰/۹۹)	۱/۰۰
احساس پری پس از صرف غذا											
مدل خام	۰/۴۴ (۰/۱۴-۱/۳۴)	۰/۳۱ (۰/۱۸-۰/۵۳)	۰/۴۱ (۰/۲۷-۰/۶۱)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۱۸-۱/۵۸)	۰/۳۷ (۰/۲۲-۰/۶۱)	۰/۵۰ (۰/۳۵-۰/۷۳)	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۲۷-۰/۸۳)	۰/۷۸ (۰/۴۶-۱/۳۹)	۱/۰۰
مدل ۱	۰/۵۳ (۰/۱۷-۱/۶۲)	۰/۳۲ (۰/۱۸-۰/۵۵)	۰/۴۰ (۰/۲۶-۰/۶۱)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۰-۱/۹۰)	۰/۳۸ (۰/۲۲-۰/۶۴)	۰/۵۰ (۰/۳۴-۰/۷۴)	۱/۰۰	۰/۴۹ (۰/۲۷-۰/۸۹)	۰/۸۱ (۰/۴۴-۱/۴۷)	۱/۰۰
مدل ۲	۰/۴۶ (۰/۱۲-۱/۷۰)	۰/۳۴ (۰/۱۸-۰/۶۳)	۰/۳۸ (۰/۲۳-۰/۶۲)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۱۶-۲/۱۱)	۰/۴۲ (۰/۲۳-۰/۷۴)	۰/۴۸ (۰/۳۱-۰/۷۶)	۱/۰۰	۰/۴۵ (۰/۲۳-۰/۹۰)	۰/۷۵ (۰/۳۷-۱/۵۰)	۱/۰۰
مدل ۳	۰/۴۴ (۰/۲۵-۰/۷۶)	۰/۵۲ (۰/۲۹-۰/۹۴)	۰/۰۵ (۰/۶۲-۱/۰۳)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۱۶-۲/۱۸)	۰/۴۱ (۰/۲۲-۰/۷۶)	۰/۵۲ (۰/۳۲-۰/۸۵)	۱/۰۰	۰/۵۴ (۰/۲۵-۱/۱۷)	۰/۸۴ (۰/۳۸-۱/۸۲)	۱/۰۰

جدول ۴. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر) به تفکیک جنسیت^۱ (ادامه)

تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)	تکرر میان وعده (بار/روز)					تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)					مدل
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳	> ۵	۳-۵	۱-۲	۰	۳	۲	
۰/۴۲ (۰/۲۴-۰/۷۴)	۰/۵۴ (۰/۲۹-۰/۹۸)	۰/۶۱ (۰/۳۷-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۱۶-۲/۲۱)	۰/۴۱ (۰/۲۲-۰/۷۷)	۰/۵۱ (۰/۳۱-۰/۸۳)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۲۴-۱/۱۴)	۰/۸۱ (۰/۳۷-۱/۷۷)	۱/۰۰	مدل ۴
۰/۶۳ (۰/۳۹-۱/۰۱)	۰/۶۵ (۰/۴۱-۱/۰۵)	۰/۶۸ (۰/۴۶-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۵۱ (۰/۱۵-۱/۷۷)	۰/۴۶ (۰/۲۷-۰/۷۸)	۰/۶۱ (۰/۴۰-۰/۹۱)	۱/۰۰	۰/۱۳ (۰/۰۱-۰/۳۳)	۰/۶۷ (۰/۸۷-۰/۳۳)	۱/۰۰	درد اپی‌گاستر
۰/۵۹ (۰/۳۶-۰/۹۷)	۰/۵۸ (۰/۳۴-۰/۹۷)	۰/۶۶ (۰/۴۳-۱/۰۰)	۱/۰۰	۰/۵۷ (۰/۱۶-۲/۰۰)	۰/۴۴ (۰/۲۵-۰/۷۶)	۰/۵۴ (۰/۳۵-۰/۸۲)	۱/۰۰	۰/۶۲ (۰/۳۲-۱/۲۰)	۰/۹۲ (۰/۴۶-۱/۸۰)	۱/۰۰	مدل خام
۰/۵۴ (۰/۳۰-۰/۹۶)	۰/۶۱ (۰/۳۴-۱/۰۹)	۰/۶۴ (۰/۳۹-۱/۰۲)	۱/۰۰	۰/۵۰ (۰/۱۱-۲/۲۸)	۰/۴۳ (۰/۲۳-۰/۸۲)	۰/۵۴ (۰/۳۳-۰/۸۹)	۱/۰۰	۰/۷۶ (۰/۳۲-۱/۸۲)	۱/۰۸ (۰/۴۴-۲/۶۲)	۱/۰۰	مدل ۱
۰/۴۸ (۰/۲۶-۰/۸۸)	۰/۵۹ (۰/۳۲-۱/۰۷)	۰/۶۵ (۰/۴۰-۱/۰۶)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۱۱-۲/۴۵)	۰/۴۱ (۰/۲۰-۰/۸۱)	۰/۵۶ (۰/۳۳-۰/۹۷)	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۲۷-۱/۶۷)	۰/۹۶ (۰/۳۹-۲/۳۹)	۱/۰۰	مدل ۲
۰/۵۳ (۰/۲۸-۱/۰۰)	۰/۶۲ (۰/۳۳-۱/۱۶)	۰/۶۹ (۰/۴۱-۱/۱۵)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۱۱-۲/۴۳)	۰/۴۱ (۰/۲۰-۰/۸۳)	۰/۵۴ (۰/۳۱-۰/۹۵)	۱/۰۰	۰/۸۳ (۰/۳۱-۲/۱۹)	۱/۱۵ (۰/۴۳-۳/۰۹)	۱/۰۰	مدل ۳
											مدل ۴

^۱ مقادیر ارائه شده در جدول نسبت شانس و محدوده‌ی اطمینان ۹۵ درصد هستند و با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجستیک به دست آمده‌اند. افرادی که یک یا بیشتر از موارد زیر را داشتند، مبتلا به سوء هاضمه تعریف شدند: سیری زودرس (عدم توانایی در اتمام غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه)، احساس پری پس از صرف غذا (احساس پری ناراحت کننده پس از صرف غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه) و درد اپی‌گاستر (درد یا سوزش در وسط شکم، معمولاً یا همیشه)؛ ^۲ مدل ۱: تعدیل شده برای سن؛ ^۳ مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و دیابت؛ ^۴ مدل ۳: تعدیل بیشتر برای نظم غذایی (نامنظم، منظم)، سرعت خوردن (غیر سریع، سریع > ۱۰ دقیقه)، مصرف صبحانه (هرگز یا یک بار در هفته، ۲-۴ بار در هفته، ۵-۶ بار، هر روز هفته)، مصرف مایعات همراه غذا (هرگز یا گاهی، اغلب یا همیشه)، مصرف غذای ادویه‌دار (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ ≤ بار در هفته)، تکرر مصرف مایعات (متوسط، زیاد)، جویدن (خوب یا غیر خوب)؛ ^۵ مدل ۴: تعدیل اضافه‌تر برای شاخص توده‌ی بدنی.

هزینه‌های زیادی را به سیستم بهداشتی تحمیل می‌کند و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت افراد را کاهش می‌دهد (۱۳-۱۲، ۱). به همین دلیل، ارابه‌ی راه‌کارهایی برای پیش‌گیری از سوء هاضمه ضروری است. یافته‌های مطالعه، حاکی از آن است که با افزایش تکرر وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی در روز، شاید بتوان به پیش‌گیری از سوء هاضمه و علائم آن در جمعیت عمومی کمک کرد. در همین راستا، دیگر مطالعات نیز گزارش کرده‌اند که در میان مبتلایان به سوء هاضمه، در مقایسه با همتهای سالم آن‌ها، تکرر کمتر مصرف وعده‌ی غذایی در روز مشاهده می‌شود (۸-۷).

در بیماران چینی، رفتارهای نامناسب تغذیه‌ای به خصوص حذف وعده‌های غذایی، تمایل به شیرینی‌جات و غذاهای نفاخ با سوء هاضمه‌ی عود کننده و زیر گروه‌های آن مرتبط بوده است (۱۴). در حالی که در مطالعه‌ای در ایرلند ثبت غذایی ۷ روز غذای مصرفی با زمان صرف غذا انجام گرفت و هیچ ارتباطی بین الگوی غذایی از جمله نظم مصرف غذا و تعداد دفعات خوردن بین افراد مبتلا به سوء هاضمه و افراد سالم مشاهده نشد (۶)؛ اگر چه تعداد کم افراد مورد مطالعه (۱۰۰ نفر) ممکن است به نتایج آماری غیر معنی‌دار منجر شده باشد. در مطالعه‌ی دیگری احتمال می‌رود که مبتلایان به سوء هاضمه در استرالیا، از وعده‌های غذایی کوچک‌تری جهت کاهش علائم استفاده می‌کنند (۱۵).

Carvalho و همکاران در مطالعه‌ای اشاره به این داشتند که مبتلایان به سوء هاضمه در برزیل، تمایل به افزایش زمان عدم مصرف غذا در شب تا صبح و کاهش تعداد وعده‌های غذایی در روز دارند (۸). یافته‌های مطالعه‌ی دیگر در صربستان، حاکی از آن است که مبتلایان به سوء هاضمه از نوع شبه‌زخم (Ulcer-like) و اختلال حرکت دستگاه گوارش (Dysmotility) هر دو در مقایسه با سوء هاضمه‌ی غیر اختصاصی وعده‌های غذایی بیشتری را از برنامه‌ی خود حذف می‌کنند (۱۶). بررسی این مطالعات نشان می‌دهد که حذف وعده‌های غذایی در جمعیت‌های مختلف، به عنوان یک عادت غذایی ناسالم، یک عامل خطر احتمالی برای افزایش خطر سوء هاضمه‌ی عملکردی و علائم آن می‌باشد.

همچنین، مشاهده گردید که افرادی که بیشتر وعده‌ی غذایی اصلی و میان وعده مصرف می‌کردند، شانس کمتری برای ابتلا به سیری زودرس و احساس پری پس از صرف غذا داشتند، هر چند ارتباط معنی‌داری بین تکرر مصرف وعده و میان وعده‌ها با شیوع درد در ناحیه‌ی اپی‌گاستر مشاهده نشد. در نتیجه، ممکن است حذف وعده‌ها به عنوان یک رفتار ناسالم تغذیه‌ای، از جمله عوامل خطر اصلی برای سوء هاضمه و اجزای آن در جمعیت‌های گوناگون باشد.

بررسی ارتباط بین تکرر مصرف وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی با خطر ابتلا به سوء هاضمه و اجزای آن به تفکیک وضعیت وزنی (شاخص توده‌ی بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و شاخص توده‌ی بدنی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع و بالاتر) در جدول ۵ آمده است. افراد با وزن طبیعی که ۳-۵ میان وعده در روز مصرف می‌کردند، نسبت به افرادی که هرگز از میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود استفاده نمی‌کردند، از شانس کمتری برای ابتلا به سوء هاضمه، سیری زودرس، احساس پری پس از صرف غذا و درد اپی‌گاستر برخوردار بودند.

همچنین، مشاهده گردید که ارتباط معکوسی بین افزایش تکرر وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی و شانس ابتلا به سوء هاضمه، سیری زودرس و احساس پری پس از صرف غذا در افراد با وزن طبیعی وجود دارد. افراد دارای اضافه وزن یا چاق که ۳ وعده‌ی اصلی غذا در روز مصرف می‌کردند، در مقایسه با آن‌هایی که ۱ وعده‌ی غذایی روزانه مصرف می‌کردند، کمتر دچار سیری زودرس می‌شدند. ارتباط معنی‌دار دیگری بین تکرر وعده‌های اصلی، میان وعده و تعداد کل وعده‌های غذایی با خطر ابتلا به سوء هاضمه و اجزای آن در افراد با اضافه وزن مشاهده نشد.

بررسی ارتباط بین تکرر وعده‌های غذایی با تکرر علائم سوء هاضمه در مبتلایان به این علائم در جدول ۶ آمده است. افرادی که ۳-۵ میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود داشتند، در مقایسه با آن‌هایی که هرگز از میان وعده در برنامه‌ی غذایی خود استفاده نمی‌کردند، تکرر کمتری از سیری زودرس داشتند. همچنین، ارتباط معکوسی بین تعداد وعده‌های غذایی و میان وعده‌ها با تکرر سیری زودرس وجود داشت؛ هر چند ارتباط معنی‌داری بین تکرر مصرف وعده و میان وعده و تعداد کل وعده‌ها و میان وعده‌ها در روز با تکرر احساس پری پس از صرف غذا و درد اپی‌گاستر یافت نشد.

بحث

در این مطالعه‌ی مقطعی مشاهده شد که مصرف روزانه ۳ وعده‌ی غذایی، در مقایسه با ۱ وعده، با کاهش ابتلا به سوء هاضمه در بزرگسالان ایرانی مرتبط بود. مصرف میان وعده‌های بیشتر نیز با کاهش خطر ابتلا به سوء هاضمه، احساس پری پس از صرف غذا و درد اپی‌گاستر همراه بود. به علاوه، مصرف ۶-۷ وعده و میان وعده‌ی غذایی در روز، با شانس کمتر ابتلا به سوء هاضمه، سیری زودرس و احساس پری پس از صرف غذا مرتبط بود. این مطالعه از جمله اولین مطالعاتی بود که ارتباط بین تکرر وعده‌های غذایی و سوء هاضمه را در ایران بررسی نمود.

سوء هاضمه، شیوع بالایی در جمعیت بزرگسال دارد و

جدول ۵. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر) به تفکیک شاخص توده‌ی بدنی^۱

تکرر وعده‌های غذایی (بار/روز)	تکرر میان وعده (بار/روز)				تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)				شاخص توده‌ی بدنی ($< 25 \text{ kg/m}^2$)			
	≥ 8	۶-۷	۳-۵	< 3	> 5	۳-۵	۱-۲	۰		۳	۲	۱
												سوء هاضمه
۰/۴۳ (۰/۱۴-۱/۳۲)	۰/۳۰ (۰/۱۸-۰/۵۱)	۰/۴۸ (۰/۳۳-۰/۷۲)	۱/۰۰	۰/۵۸ (۰/۱۹-۱/۷۵)	۰/۴۲ (۰/۲۶-۰/۶۵)	۰/۶۶ (۰/۴۸-۰/۹۰)	۱/۰۰	۰/۴۹ (۰/۲۸-۰/۸۶)	۰/۷۱ (۰/۴۰-۱/۲۶)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۵۵ (۰/۱۷-۱/۷۵)	۰/۳۰ (۰/۱۶-۰/۵۳)	۰/۵۲ (۰/۳۳-۰/۸۲)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۰-۱/۹۶)	۰/۳۴ (۰/۲۰-۰/۵۶)	۰/۵۹ (۰/۴۱-۰/۹۴)	۱/۰۰	۰/۶۱ (۰/۳۲-۱/۱۶)	۰/۸۷ (۰/۴۵-۱/۶۸)	۱/۰۰	مدل ۱	
۰/۵۹ (۰/۱۸-۱/۹۶)	۰/۲۷ (۰/۱۴-۰/۵۲)	۰/۴۵ (۰/۲۷-۰/۷۶)	۱/۰۰	۰/۸۱ (۰/۲۵-۲/۵۸)	۰/۳۶ (۰/۲۱-۰/۶۳)	۰/۶۳ (۰/۴۲-۰/۹۴)	۱/۰۰	۰/۵۱ (۰/۲۵-۱/۰۳)	۰/۶۸ (۰/۳۲-۱/۴۱)	۱/۰۰	مدل ۲	
۰/۶۳ (۰/۱۸-۲/۱۵)	۰/۳۲ (۰/۱۶-۰/۶۳)	۰/۵۲ (۰/۳۰-۰/۹۱)	۱/۰۰	۰/۷۸ (۰/۲۴-۲/۵۶)	۰/۳۸ (۰/۲۱-۰/۶۹)	۰/۶۶ (۰/۴۳-۱/۰۲)	۱/۰۰	۰/۶۲ (۰/۲۸-۱/۳۴)	۰/۷۴ (۰/۳۳-۱/۶۵)	۱/۰۰	مدل ۳	
۰/۱۶ (۰/۰۲-۱/۲۵)	۰/۲۵ (۰/۱۳-۰/۴۸)	۰/۳۷ (۰/۲۳-۰/۵۹)	۱/۰۰	۰/۲۳ (۰/۰۳-۱/۸۰)	۰/۳۸ (۰/۲۱-۰/۶۷)	۰/۵۴ (۰/۳۷-۰/۸۰)	۱/۰۰	۰/۷۳ (۰/۳۳-۱/۶۳)	۱/۰۵ (۰/۴۶-۲/۴۱)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۱۹ (۰/۰۲-۱/۵۵)	۰/۲۶ (۰/۱۳-۰/۵۴)	۰/۳۸ (۰/۲۲-۰/۶۵)	۱/۰۰	۰/۲۷ (۰/۰۳-۲/۱۴)	۰/۳۸ (۰/۲۰-۰/۷۲)	۰/۵۳ (۰/۳۴-۰/۸۳)	۱/۰۰	۰/۷۱ (۰/۲۹-۱/۶۹)	۰/۹۷ (۰/۳۹-۲/۳۸)	۱/۰۰	مدل ۱	
۰/۲۱ (۰/۰۲-۱/۷۱)	۰/۲۲ (۰/۱۰-۰/۴۹)	۰/۳۲ (۰/۱۸-۰/۵۹)	۱/۰۰	۰/۳۶ (۰/۰۴-۲/۸۸)	۰/۳۷ (۰/۱۸-۰/۷۶)	۰/۵۷ (۰/۳۵-۰/۹۵)	۱/۰۰	۰/۵۸ (۰/۲۲-۱/۵۳)	۰/۷۴ (۰/۲۷-۲/۰۲)	۱/۰۰	مدل ۲	
۰/۲۱ (۰/۰۲-۱/۷۵)	۰/۲۴ (۰/۱۰-۰/۵۶)	۰/۳۷ (۰/۱۹-۰/۷۰)	۱/۰۰	۰/۳۷ (۰/۰۴-۳/۰۴)	۰/۴۲ (۰/۱۹-۰/۹۲)	۰/۶۹ (۰/۴۰-۱/۲۰)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۳-۱/۷۵)	۰/۷۵ (۰/۲۶-۲/۱۳)	۱/۰۰	مدل ۳	
												احساس پری پس از صرف غذا
۰/۳۹ (۰/۰۸-۱/۷۶)	۰/۲۹ (۰/۱۵-۰/۵۶)	۰/۳۸ (۰/۲۳-۰/۶۲)	۱/۰۰	۰/۶۴ (۰/۱۴-۲/۸۳)	۰/۴۶ (۰/۲۵-۰/۸۵)	۰/۶۵ (۰/۴۲-۰/۹۸)	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۲۳-۰/۹۸)	۰/۷۵ (۰/۳۵-۱/۵۹)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۴۳ (۰/۰۹-۲/۰۲)	۰/۲۵ (۰/۱۲-۰/۵۲)	۰/۳۹ (۰/۲۲-۰/۶۸)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۰-۱/۹۶)	۰/۳۴ (۰/۲۰-۰/۵۶)	۰/۵۹ (۰/۴۱-۰/۸۴)	۱/۰۰	۰/۳۴ (۰/۱۷-۰/۶۹)	۰/۵۷ (۰/۳۵-۰/۹۳)	۱/۰۰	مدل ۱	
۰/۴۰ (۰/۰۸-۱/۹۲)	۰/۲۱ (۰/۱۰-۰/۴۸)	۰/۳۱ (۰/۱۷-۰/۵۷)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۱۳-۲/۸۲)	۰/۳۲ (۰/۱۵-۰/۶۶)	۰/۴۸ (۰/۲۹-۰/۸۱)	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۲۲-۱/۵۵)	۰/۸۶ (۰/۳۲-۲/۳۲)	۱/۰۰	مدل ۲	
۰/۴۷ (۰/۰۹-۲/۳۹)	۰/۳۳ (۰/۱۳-۰/۷۹)	۰/۴۷ (۰/۲۳-۰/۹۵)	۱/۰۰	۰/۵۲ (۰/۱۰-۲/۴۹)	۰/۳۳ (۰/۱۵-۰/۷۲)	۰/۵۱ (۰/۲۹-۰/۸۸)	۱/۰۰	۱/۲۷ (۰/۳۹-۴/۰۷)	۱/۳۰ (۰/۴۱-۴/۱۲)	۱/۰۰	مدل ۳	
												درد اپی گاستر
۰/۶۹ (۰/۱۴-۳/۲۳)	۰/۵۸ (۰/۲۸-۱/۱۹)	۰/۷۶ (۰/۴۲-۱/۳۵)	۱/۰۰	۰/۷۲ (۰/۱۶-۳/۱۹)	۰/۶۱ (۰/۳۴-۱/۱۱)	۰/۷۷ (۰/۵۰-۱/۱۹)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۲۶-۱/۱۰)	۰/۶۶ (۰/۳۱-۱/۴۲)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۷۷ (۰/۱۵-۳/۷۳)	۰/۴۶ (۰/۲۰-۱/۰۴)	۰/۷۴ (۰/۳۸-۱/۴۲)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۱۳-۲/۸۵)	۰/۳۸ (۰/۱۹-۰/۷۴)	۰/۵۷ (۰/۳۵-۰/۹۱)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۲۶-۱/۳۶)	۰/۷۵ (۰/۳۲-۱/۷۶)	۱/۰۰	مدل ۱	
۰/۷۷ (۰/۱۵-۳/۸۶)	۰/۴۳ (۰/۱۸-۱/۰۲)	۰/۶۴ (۰/۳۱-۱/۲۹)	۱/۰۰	۰/۷۴ (۰/۱۶-۳/۵۰)	۰/۴۰ (۰/۱۹-۰/۸۳)	۰/۶۰ (۰/۳۵-۰/۹۱)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۲۴-۱/۶۷)	۰/۷۳ (۰/۲۶-۱/۹۸)	۱/۰۰	مدل ۲	
۰/۷۸ (۰/۱۵-۴/۰۴)	۰/۴۴ (۰/۱۸-۱/۰۹)	۰/۷۰ (۰/۳۳-۱/۴۵)	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۱۴-۳/۲۵)	۰/۳۷ (۰/۱۷-۰/۷۹)	۰/۵۷ (۰/۳۳-۰/۷۹)	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۲۵-۱/۰۹)	۰/۷۴ (۰/۲۶-۲/۱۰)	۱/۰۰	مدل ۳	

جدول ۵. نسبت شانس تعدیل شده برای سوء هاضمه‌ی عملکردی و اجزای آن در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی (۴۷۶۳ نفر) به تفکیک شاخص توده‌ی بدنی^۱ (ادامه)

شاخص توده‌ی بدنی ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)			تکرر میان وعده (بار/روز)			تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)				
	۱	۲	۳	۰	۱-۲	۳-۵	>۵	<۳	۳-۵	۶-۷	۱
سوء هاضمه											
مدل خام	۱/۰۰	۰/۶۶ (۰/۳۷-۱/۱۶)	۰/۵۲ (۰/۳۰-۰/۹۰)	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۵۷-۱/۱۱)	۱/۰۱ (۰/۶۵-۱/۵۷)	۰/۵۹ (۰/۱۷-۲/۰۱)	۱/۰۰	۰/۶۶ (۰/۴۳-۱/۰۲)	۰/۸۴ (۰/۵۰-۰/۱۴)	۰/۴۹ (۰/۳۵-۰/۷۰)
مدل ۱	۱/۰۰	۰/۵۵ (۰/۳۰-۱/۰۰)	۰/۴۷ (۰/۲۷-۰/۸۳)	۱/۰۰	۰/۷۳ (۰/۵۰-۱/۰۴)	۰/۸۹ (۰/۵۵-۱/۴۴)	۰/۶۲ (۰/۱۸-۲/۱۹)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۳۸-۰/۹۴)	۰/۷۴ (۰/۴۲-۱/۲۹)	۰/۴۵ (۰/۳۰-۰/۶۷)
مدل ۲	۱/۰۰	۰/۷۱ (۰/۳۴-۱/۴۷)	۰/۵۹ (۰/۲۹-۱/۲۰)	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۵۲-۱/۲۰)	۰/۹۵ (۰/۵۵-۱/۶۴)	۰/۲۶ (۰/۰۳-۲/۰۸)	۱/۰۰	۰/۷۰ (۰/۴۰-۱/۲۱)	۰/۸۶ (۰/۴۵-۱/۶۶)	۰/۴۵ (۰/۲۹-۰/۷۰)
مدل ۳	۱/۰۰	۰/۷۷ (۰/۳۵-۱/۶۷)	۰/۶۶ (۰/۳۱-۱/۴۰)	۱/۰۰	۰/۸۹ (۰/۵۷-۱/۴۰)	۰/۹۶ (۰/۵۳-۱/۷۳)	۰/۲۹ (۰/۰۳-۲/۳۴)	۱/۰۰	۰/۷۱ (۰/۴۰-۱/۲۶)	۰/۸۱ (۰/۴۰-۱/۶۲)	۰/۵۰ (۰/۳۱-۰/۷۹)
سیری زودرس											
مدل خام	۱/۰۰	۰/۵۶ (۰/۲۴-۱/۳۴)	۰/۳۶ (۰/۱۶-۱/۸۴)	۱/۰۰	۰/۹۶ (۰/۵۳-۱/۷۲)	۰/۷۸ (۰/۳۳-۱/۸۲)	-	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۲۷-۱/۰۴)	۰/۴۸ (۰/۱۹-۱/۲۰)	-
مدل ۱	۱/۰۰	۰/۴۸ (۰/۲۰-۱/۱۶)	۰/۳۲ (۰/۱۳-۰/۷۵)	۱/۰۰	۰/۹۶ (۰/۴۹-۱/۸۹)	۰/۷۷ (۰/۳۱-۱/۹۴)	-	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۲۳-۰/۹۶)	۰/۴۳ (۰/۱۷-۱/۱۱)	-
مدل ۲	۱/۰۰	۰/۴۲ (۰/۱۴-۱/۲۰)	۰/۳۳ (۰/۱۲-۰/۸۹)	۱/۰۰	۰/۹۷ (۰/۴۹-۲/۱۳)	۰/۶۵ (۰/۲۱-۱/۹۶)	-	۱/۰۰	۰/۵۹ (۰/۲۴-۱/۴۴)	۰/۴۳ (۰/۱۳-۱/۳۹)	-
مدل ۳	۱/۰۰	۰/۴۱ (۰/۱۳-۱/۲۳)	۰/۳۴ (۰/۱۲-۰/۹۹)	۱/۰۰	۱/۲۲ (۰/۵۱-۲/۸۹)	۰/۹۰ (۰/۲۸-۲/۸۶)	-	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۲۶-۱/۷۸)	۰/۵۷ (۰/۱۶-۱/۹۵)	-
احساس پری پس از صرف غذا											
مدل خام	۱/۰۰	۰/۶۹ (۰/۳۵-۱/۳۴)	۰/۴۳ (۰/۱۹-۰/۹۸)	۱/۰۰	۰/۹۱ (۰/۶۰-۱/۳۸)	۱/۰۲ (۰/۵۸-۱/۷۹)	۰/۷۲ (۰/۱۶-۳/۲۰)	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۳۹-۱/۱۳)	۰/۸۰ (۰/۴۲-۱/۵۳)	۰/۵۷ (۰/۱۲-۲/۶۱)
مدل ۱	۱/۰۰	۰/۷۴ (۰/۴۷-۱/۱۷)	۰/۵۳ (۰/۱۸-۱/۵۶)	۱/۰۰	۰/۷۳ (۰/۵۰-۱/۰۴)	۰/۸۹ (۰/۵۵-۱/۴۴)	۰/۶۲ (۰/۱۸-۲/۱۹)	۱/۰۰	۰/۶۱ (۰/۳۵-۱/۰۵)	۰/۶۶ (۰/۳۳-۱/۳۲)	۰/۵۹ (۰/۱۲-۲/۷۷)
مدل ۲	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۲۹-۱/۵۵)	۰/۶۴ (۰/۱۹-۲/۱۸)	۱/۰۰	۰/۸۶ (۰/۵۰-۱/۴۷)	۱/۰۳ (۰/۵۲-۲/۰۴)	۰/۵۱ (۰/۰۶-۴/۱۰)	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۳۹-۱/۶۱)	۰/۹۹ (۰/۴۳-۱/۲۶)	۰/۴۹ (۰/۰۵-۴/۱۵)
مدل ۳	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۳۲-۱/۹۶)	۱/۳۵ (۰/۳۰-۶/۰۶)	۱/۰۰	۰/۹۱ (۰/۵۲-۱/۶۲)	۰/۹۳ (۰/۴۴-۱/۹۴)	۰/۵۷ (۰/۰۷-۴/۶۴)	۱/۰۰	۰/۹۰ (۰/۴۳-۱/۹۱)	۰/۹۶ (۰/۳۹-۲/۳۲)	۰/۵۹ (۰/۰۶-۵/۱۸)
درد اپی گاستر											
مدل خام	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۳۶-۱/۷۷)	۰/۷۳ (۰/۳۴-۱/۵۶)	۱/۰۰	۰/۷۶ (۰/۵۰-۱/۱۶)	۰/۹۸ (۰/۵۵-۱/۷۲)	۰/۳۵ (۰/۰۴-۲/۶۶)	۱/۰۰	۰/۷۳ (۰/۴۱-۱/۲۸)	۰/۸۹ (۰/۴۴-۱/۷۸)	۰/۳۳ (۰/۰۴-۲/۶۶)
مدل ۱	۱/۰۰	۰/۷۲ (۰/۳۲-۱/۶۱)	۰/۶۸ (۰/۳۱-۱/۴۷)	۱/۰۰	۰/۶۰ (۰/۳۸-۰/۹۵)	۰/۸۳ (۰/۴۵-۱/۵۱)	۰/۳۴ (۰/۰۴-۲/۶۸)	۱/۰۰	۰/۶۷ (۰/۳۷-۱/۲۱)	۰/۸۶ (۰/۴۱-۱/۷۶)	۰/۳۷ (۰/۰۴-۲/۹۷)
مدل ۲	۱/۰۰	۱/۱۱ (۰/۳۷-۳/۲۹)	۱/۰۲ (۰/۳۵-۲/۹۴)	۱/۰۰	۰/۶۶ (۰/۳۹-۱/۱۰)	۰/۹۷ (۰/۴۹-۱/۹۱)	-	۱/۰۰	۰/۷۶ (۰/۳۷-۱/۵۹)	۱/۱۱ (۰/۴۷-۲/۶۱)	-
مدل ۳	۱/۰۰	۱/۴۱ (۰/۴۰-۴/۸۹)	۱/۳۸ (۰/۴۱-۴/۶۵)	۱/۰۰	۰/۶۹ (۰/۴۰-۱/۲۱)	۰/۸۷ (۰/۴۲-۱/۸۱)	-	۱/۰۰	۰/۷۰ (۰/۳۳-۱/۴۸)	۰/۸۸ (۰/۳۶-۲/۱۵)	-

^۱ مقادیر ارایه شده در جدول نسبت شانس و محدوددهی اطمینان ۹۵ درصد هستند و با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجستیک به دست آمده‌اند. افرادی که یک یا بیشتر از موارد زیر را داشتند، مبتلا به سوء هاضمه تعریف شدند: سیری زودرس (عدم توانایی در اتمام غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه)، احساس پری پس از صرف غذا (احساس پری ناراحت کننده پس از صرف غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه) و درد اپی گاستر (درد یا سوزش در وسط شکم، معمولاً یا همیشه)؛ ^۲ مدل ۱: تعدیل شده برای سن و جنس؛ ^۳ مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و دیابت؛ ^۴ مدل ۳: تعدیل بیشتر برای نظم غذایی (نامنظم، منظم)، سرعت خوردن (غیر سریع، سریع > ۱۰ دقیقه)، مصرف صبحانه (هرگز یا یک بار در هفته، ۲-۴ بار در هفته، ۵-۶ بار، هر روز هفته)، مصرف مایعات همراه غذا (هرگز یا گاهی، اغلب یا همیشه)، مصرف غذای ادویه‌دار (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ≥ 7 بار در هفته)، مصرف غذای سرخ کرده (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ≤ 7 بار در هفته)، تکرر مصرف مایعات (متوسط، زیاد)، جویدن (خوب یا غیر خوب).

جدول ۶. نسبت شانس تعدیل شده تکرر اجزای سوء هاضمه‌ی عملکردی در سطوح مختلف تکرر مصرف وعده‌های غذایی^۱

تکرر کل وعده‌های غذایی (بار/روز)	تکرر میان وعده (بار/روز)				تکرر وعده‌ی اصلی (بار/روز)							
	≥ ۸	۶-۷	۳-۵	< ۳	> ۵	۳-۵	۱-۲	۰		۳	۲	۱
												احساس پری پس از صرف غذا
۰/۷۷ (۰/۴۴-۱/۳۷)	۰/۶۹ (۰/۵۳-۰/۹۲)	۰/۶۸ (۰/۵۴-۰/۸۶)	۱/۰۰	۱/۰۴ (۰/۶۱-۱/۷۹)	۰/۹۹ (۰/۷۹-۱/۲۳)	۱/۰۰ (۰/۸۴-۱/۱۶)	۱/۰۰	۰/۶۵ (۰/۴۷-۰/۸۸)	۰/۸۲ (۰/۵۹-۱/۱۳)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۷۳ (۰/۳۶-۱/۴۶)	۰/۷۱ (۰/۵۰-۱/۰۲)	۰/۷۴ (۰/۵۴-۰/۹۹)	۱/۰۰	۰/۸۷ (۰/۴۵-۱/۶۸)	۰/۸۷ (۰/۶۴-۱/۱۶)	۰/۹۳ (۰/۷۴-۱/۱۶)	۱/۰۰	۰/۷۵ (۰/۴۹-۱/۱۵)	۰/۸۷ (۰/۵۶-۱/۳۴)	۱/۰۰	تعدیل شده ^۲	
۰/۷۸ (۰/۳۹-۱/۵۶)	۰/۷۵ (۰/۵۲-۲/۰۹)	۰/۷۸ (۰/۵۷-۱/۰۷)	۱/۰۰	۰/۹۱ (۰/۴۷-۱/۷۶)	۰/۹۱ (۰/۶۷-۱/۲۲)	۰/۹۷ (۰/۷۷-۱/۲۲)	۱/۰۰	۰/۷۳ (۰/۴۸-۱/۱۲)	۰/۸۵ (۰/۵۴-۱/۳۱)	۱/۰۰	تعدیل شده + شاخص توده‌ی بدنی	
												سیری زودرس
۰/۳۲ (۰/۱۶-۰/۶۵)	۰/۴۷ (۰/۳۵-۰/۶۳)	۰/۵۶ (۰/۴۴-۰/۷۱)	۱/۰۰	۰/۴۷ (۰/۲۴-۰/۹۳)	۰/۷۷ (۰/۵۶-۰/۹۱)	۰/۲۶ (۰/۱۳-۱/۰۴)	۱/۰۰	۰/۵۶ (۰/۴۰-۰/۷۷)	۰/۶۶ (۰/۴۷-۰/۹۲)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۴۲ (۰/۱۹-۰/۹۶)	۰/۴۹ (۰/۳۳-۰/۷۲)	۰/۶۳ (۰/۵۴-۰/۸۶)	۱/۰۰	۰/۵۸ (۰/۲۶-۰/۷۹)	۰/۶۷ (۰/۴۹-۰/۹۳)	۰/۹۱ (۰/۷۱-۱/۱۵)	۱/۰۰	۰/۶۸ (۰/۴۳-۱/۰۶)	۰/۷۲ (۰/۴۵-۱/۱۴)	۱/۰۰	تعدیل شده	
۰/۳۹ (۰/۱۷-۰/۸۸)	۰/۴۴ (۰/۳۰-۰/۶۶)	۰/۵۷ (۰/۴۱-۰/۸۰)	۱/۰۰	۰/۵۳ (۰/۲۴-۱/۱۷)	۰/۶۲ (۰/۴۴-۰/۸۶)	۰/۸۳ (۰/۶۴-۱/۰۶)	۱/۰۰	۰/۶۳ (۰/۴۰-۱/۰۰)	۰/۶۹ (۰/۴۳-۱/۱۱)	۱/۰۰	تعدیل شده + شاخص توده‌ی بدنی	
												درد اپی‌گاستر
۰/۷۲ (۰/۴۰-۱/۲۷)	۰/۷۲ (۰/۵۵-۰/۹۵)	۰/۷۴ (۰/۵۹-۰/۹۴)	۱/۰۰	۰/۹۰ (۰/۵۲-۱/۵۴)	۰/۸۹ (۰/۷۱-۱/۱۶)	۰/۹۳ (۰/۷۹-۱/۱۱)	۱/۰۰	۰/۷۵ (۰/۵۵-۱/۰۲)	۰/۸۳ (۰/۶۰-۱/۱۵)	۱/۰۰	مدل خام	
۰/۴۲ (۰/۴۶-۱/۷۹)	۰/۷۹ (۰/۵۴-۱/۱۰)	۰/۸۳ (۰/۶۱-۱/۱۴)	۱/۰۰	۱/۰۱ (۰/۵۴-۱/۸۹)	۰/۷۹ (۰/۵۹-۱/۰۵)	۰/۸۸ (۰/۷۱-۱/۱۰)	۱/۰۰	۰/۹۲ (۰/۶۰-۱/۰۲)	۰/۹۳ (۰/۶۰-۱/۴۵)	۱/۰۰	تعدیل شده	
۰/۹۳ (۰/۴۷-۱/۸۴)	۰/۸۰ (۰/۵۵-۱/۱۶)	۰/۸۶ (۰/۶۲-۱/۱۶)	۱/۰۰	۱/۰۰ (۰/۵۳-۱/۸۸)	۰/۸۰ (۰/۶۰-۱/۰۷)	۰/۸۸ (۰/۷۰-۱/۱۰)	۱/۰۰	۰/۹۲ (۰/۶۰-۱/۴۳)	۰/۹۴ (۰/۶۰-۱/۴۷)	۱/۰۰	تعدیل شده + شاخص توده بدنی	

^۱ مقادیر ارایه شده در جدول نسبت شانس و محدوده‌ی اطمینان ۹۵ درصد هستند و با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجستیک به دست آمده‌اند. افرادی که یک یا بیشتر از موارد زیر را داشتند، مبتلا به سوء هاضمه تعریف شدند: سیری زودرس (عدم توانایی در اتمام غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه)، احساس پری پس از صرف غذا (احساس پری ناراحت کننده پس از صرف غذای با اندازه‌ی متوسط، معمولاً یا همیشه) و درد اپی‌گاستر (درد یا سوزش در وسط شکم، معمولاً یا همیشه)^۲؛ تعدیل شده: برای سن، جنس، فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و دیابت، نظم غذایی (نامنظم، منظم)، سرعت خوردن (غیر سریع، سریع > ۱۰ دقیقه)، مصرف صبحانه (هرگز یا یک بار در هفته، ۲-۴ بار در هفته، ۵-۶ بار، هر روز هفته)، مصرف مایعات همراه غذا (هرگز یا گاهی، اغلب یا همیشه)، مصرف غذای ادویه‌دار (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، مصرف غذای سرخ کرده (هرگز، ۱-۳، ۴-۶، ۷ بار در هفته)، تکرر مصرف مایعات (متوسط، زیاد)، جویدن (خوب یا غیر خوب).

که مانع از استنتاج رابطی علیتی می‌شود. مطالعات بیشتر، به خصوص با طراحی آینده‌نگر جهت تأیید یافته‌های این مطالعه، مورد نیاز است. علاوه بر این، تکرر وعده‌های غذایی و علائم سوء هاضمه توسط پرسش‌نامه‌هایی خود-اجرا مورد ارزیابی قرار گرفت. این روش جمع‌آوری داده‌ها، اگر چه به راحت‌تر شدن مطالعه و افزایش میزان پاسخ‌دهی کمک می‌کرد، اما ممکن است منجر به طبقه‌بندی نادرست افراد مورد مطالعه شده باشد؛ هر چند اعتبار پرسش‌نامه‌ی Rome III برای سنجش سلامت گوارشی در جمعیت ایرانی مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۰).

در مطالعه‌ی حاضر، تعدیل برای عوامل مخدوش‌گر مختلف در تجزیه و تحلیل‌های آماری صورت گرفت، اما خطای مربوط به دیگر عوامل مخدوش‌گر باقی مانده از جمله اختلالات روانی را نباید نادیده گرفت. علاوه بر این، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری و مصرف چربی، کربوهیدرات، لبنیات، سبزیجات و ویتامین‌ها هم ممکن است در مطالعه‌ی حاضر نقش مخدوش‌گری داشته باشند.

در مجموع، ارتباط معنی‌داری بین تکرر مصرف وعده‌های غذایی، میان وعده‌ها و تعداد کل وعده و میان وعده‌ها در روز با شیوع سوء هاضمه و اجزای آن در جمعیت بزرگی از بزرگسالان ایرانی یافت شد. پزشکان و دیگر اعضای کادر درمانی بایستی مبتلایان به سوء هاضمی عملکردی را تشویق کنند تا تعداد وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی خود را، به منظور کاهش علائم بیماری، افزایش دهند. مطالعات آینده‌نگر بیشتر، جهت تأیید این یافته‌ها مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی کسانی که در این پژوهش همکاری نمودند سپاسگزاری می‌گردد.

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین تکرر وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی با خطر ابتلا به سوء هاضمه و اجزای آن در زنان وجود داشت، اما در مردان این رابطه معنی‌دار نبود. علت احتمالی این یافته، آن است که زنان به وضعیت سلامت خود بیشتر توجه می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها عادات غذایی خود را با دقت بیشتری نسبت به مردان گزارش می‌کنند. به علاوه، شیوع سوء هاضمه در زنان از مردان بیشتر بود و عدم وجود ارتباط در مردان ممکن است با تعداد کمتر مبتلایان به سوء هاضمه یا اجزای آن توجیه شود که منجر به بازه‌های اطمینان (Confidence interval) گسترده‌تر و نتایج غیر معنی‌دار می‌شود.

در این مطالعه، ارتباط بین تکرر وعده‌ها و میان وعده‌های غذایی با سوء هاضمه در بین رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی متفاوت بود. در میان افراد با وزن طبیعی، ارتباط معکوسی بین تکرر وعده و میان وعده با سوء هاضمه و اجزای آن مشاهده شد، در حالی که این ارتباط در افراد با اضافه وزن یا چاق معنی‌دار نبود. دلیل این یافته روشن نیست و نیازمند مطالعات آتی جهت بررسی این ارتباط می‌باشد.

مکانیسم دقیق چگونگی اثر افزایش تکرر وعده‌های غذایی بر روی سوء هاضمه و علائم آن، ناشناخته است. هضم غذا با تغییرات گوناگون فعالیت گوارشی همراه است. تکرر وعده‌های غذایی با اندازه و حجم غذا ارتباط نزدیک دارد. مطالعات قبلی بیان کرده‌اند که حذف وعده‌های غذا با بزرگی اندازه‌ی غذا در وعده‌های باقی‌مانده همراه است که ممکن است باعث تعویق غیر طبیعی تخلیه‌ی معده، اختلال جمع شدن مواد در ابتدای معده و افزایش پر شدن قسمت آنترال معده و اختلالات غیر طبیعی در ترشح اسید معده و هورمون‌های گوارشی شود که منجر به سوء هاضمه می‌شوند (۱۸-۱۷).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بایستی با در نظر داشتن محدودیت‌های آن تفسیر شود. محدودیت اصلی، ساختار مقطعی این مطالعه است،

References

1. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1466-79.
2. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(6): 543-52.
3. Moghimi-Dehkordi B, Vahedi M, Khoshkrood MB, Kasaeian A, Safae A, Habibi M, et al. Economic burden of gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: A community-based study. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12(2): 86-9.
4. Khademolhosseini F, Mehrabani D, Zare N, Salehi M, Heydari S, Beheshti M, et al. Prevalence of dyspepsia and its correlation with demographic factors and lifestyle in shiraz, southern iran. *Middle East J Dig Dis* 2010; 2(1): 24-30.
5. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 170-81.
6. Cuperus P, Keeling PW, Gibney MJ. Eating patterns in functional dyspepsia: a case control study. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(8): 520-3.
7. Mullan A, Kavanagh P, O'Mahony P, Joy T, Gleeson F, Gibney MJ. Food and nutrient intakes and eating patterns in functional and organic dyspepsia. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48(2): 97-105.
8. Carvalho RV, Lorena SL, Almeida JR, Mesquita MA. Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. *Dig Dis Sci* 2010; 55(1): 60-5.

9. Adibi P, Keshteli AH, Esmailzadeh A, Afshar H, Roohafza H, Bagherian-Sararoudi R, et al. The study on the epidemiology of psychological, alimentary health and nutrition (SEPAHAN): Overview of methodology. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 2): S291-S29.
10. Sorouri M, Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Safaei A, Moghimi-Dehkordi B, Pourhoseingholi A, et al. Functional bowel disorders in Iranian population using Rome III criteria. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16(3): 154-60.
11. Department of Health. The General Practice Physical Activity Questionnaire (GPPAQ). London, UK: Department of Health; 2006.
12. Choi MG, Jung HK. Health related quality of life in functional gastrointestinal disorders in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(3): 245-51.
13. Chang JY, Locke GR, III, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(4): 822-32.
14. Jiang SM, Lei XG, Jia L, Xu M, Wang SB, Liu J, et al. Unhealthy dietary behavior in refractory functional dyspepsia: a multicenter prospective investigation in China. *J Dig Dis* 2014; 15(12): 654-9.
15. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle-Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(3): 317-22.
16. Filipovic BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinic N, Markovic O, Gajic M, et al. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med* 2011; 22(3): 300-4.
17. Feinle-Bisset C, Horowitz M. Dietary factors in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18(8): 608-18.
18. Mizuta Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mishima R, Akazawa Y, Masuda J, et al. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2006; 41(11): 1025-40.

The Relationship between the Meal Frequency and Functional Dyspepsia in Iranian Adults

Shakiba Hassanzadeh MD¹, Parvane Saneei MSc², Ammar Hassanzadeh-Keshteli MD¹,
Hamed Daghighzadeh MD³, Ahmad Esmailzadeh PhD⁴, Peyman Adibi MD⁵

Original Article

Abstract

Background: Limited data are available linking diet-related practices to functional dyspepsia (FD). We aimed to investigate the Relationship between the meal frequency and prevalence of functional dyspepsia among a large sample of Iranian adults.

Methods: In this cross-sectional study, 4763 individuals of general adult population in Isfahan, Iran, were asked to report how many main meals and snacks they consumed each day. Frequency of total meals was defined by summing up the frequency of main meals and snacks and participants were categorized into 4 categories of < 3, 3-5, 6-7 and ≥ 8 meals/day. The symptoms of functional dyspepsia were assessed using a validated Persian version of Rome III questionnaire. Functional dyspepsia was defined as bothersome postprandial fullness, early satiation, and/or epigastric pain or epigastric burning.

Findings: Compared to those who had one main meal/day, individuals who had consumed 3 main meals/day had a lower chance for early satiation (Odds Ratio: 0.44; 95% Confidence Interval: 0.21-0.90). In Addition, compared to those that never consumed snacks, individuals who had consumed 3 to 5 snacks/day were 39% less likely to have functional dyspepsia (OR: 0.61; 95% CI: 0.40-0.92), 42% lower odds of postprandial fullness (OR: 0.58; 95% CI: 0.34-0.98) and 43% lower chance of epigastric pain (OR: 0.57; 95% CI: 0.34-0.97). After adjustment for potential confounders, including diet-related behaviors, individuals with 6-7 total meal and snacks/day had lower odds of functional dyspepsia (OR: 0.51; 95% CI: 0.31-0.82) compared with those with less than 3 meal and snacks/day. Such inverse association was also seen between the meal and snack frequency and early satiation (OR: 0.32; 95% CI: 0.16-0.63) and postprandial fullness (OR: 0.54; 95% CI: 0.29-0.98).

Conclusion: We found an inverse association between the meal and snack frequency and prevalence of functional dyspepsia and its components. Prospective studies are required to confirm these findings.

Keywords: Meal frequency, snack, functional dyspepsia, early satiation, postprandial fullness, epigastric pain

Citation: Hassanzadeh Sh, Saneei P, Hassanzadeh-Keshteli A, Daghighzadeh H, Esmailzadeh A, Adibi P. **The Relationship between the Meal Frequency and Functional Dyspepsia in Iranian Adults.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1819-35

1- General Practitioner, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD Candidate, Food Security Research Center AND Student Research Committee, AND School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Professor, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Ahmad Esmailzadeh PhD, Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I و II

داود قادری^۱، دکتر محسن معروفی^۲، دکتر امراله ابراهیمی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به تأثیر اختلال خلق بر ضعف فرایندهای شناختی و فراشناختی و همبستگی سطوح بالای نگرش‌های ناکارآمد با دوره‌های طولانی‌تر حملات افسردگی، اجرای پژوهشی جهت بررسی تأثیر درمان شناختی- رفتاری بر کاهش نگرش‌های ناکارآمد لازم به نظر می‌رسید. از این رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I و II انجام شد.

روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع شبه آزمایشی بر اساس طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه شاهد بود. مراجعه کنندگان در دسترسی که به مرکز پزشکی نور و دو مطب از میان مطب‌های روان‌پزشکان اصفهان و نیز مرکز مشاوره‌ی باران مهر شاهین‌شهر مراجعه نموده و توسط یک روان‌پزشک بر اساس ملاک تشخیصی DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) تشخیص اختلال دوقطبی نوع I یا II را دریافت نموده و تحت درمان دارویی استاندارد با تثبیت‌کننده‌های خلق قرار گرفته بودند، به عنوان جامعه‌ی پژوهش در نظر گرفته شدند. از این میان، ۳۰ نفر شامل ۱۰ مرد و ۲۰ زن به عنوان نمونه انتخاب شدند و به صورت تصادفی به دو گروه اختصاص یافتند. گروه مورد، درمان دارویی به همراه درمان شناختی- رفتاری (۱۰ جلسه به صورت فردی) و گروه شاهد تنها درمان دارویی دریافت نمودند. از پرسش‌نامه‌ی مانیا یا انگی (YMRS یا Young mania rating scale)، آزمون سنجش اختلال افسردگی دوقطبی (BDRS یا Bipolar depression rating scale)، مقیاس نگرش‌های ناکارآمد (DAS یا Dysfunctional attitude scale)، جهت سنجش علائم و نگرش‌های ناکارآمد قبل و بلافاصله بعد از اتمام درمان استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ANCOVA و MANCOVA تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: با کنترل متغیر همپراش، تفاوت میانگین‌های دو گروه مورد و شاهد برای هر سه متغیر علائم مانیا، علائم افسردگی و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد معنی‌دار بود ($P < 0/01$ برای همه‌ی موارد).

نتیجه‌گیری: درمان شناختی- رفتاری به عنوان یک درمان روان‌شناختی مکمل با دارو درمانی بیماران دوقطبی می‌تواند در کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد این بیماران مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: اختلال دوقطبی، درمان شناختی- رفتاری، نگرش‌های ناکارآمد

ارجاع: قادری داود، معروفی محسن، ابراهیمی امراله. اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران

مبتلا به اختلال دوقطبی نوع I و II. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۴۲-۱۹۳۶

طبقه‌بندی می‌شود و علاوه بر عملکرد، اختلال شدید را در تعاملات میان فردی و کیفیت زندگی فرد ایجاد می‌کند (۲). این اختلال، آثار منفی در زندگی افراد می‌گذارد و به مشکلات تحصیلی، شغلی، زناشویی و حتی مشکلات رفتاری در فرزندان افراد مبتلا منجر می‌شود (۳).

مقدمه

اختلالات خلقی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی هستند که به صورت خلقی پایین در دوره‌های افسردگی و یا خلق بالا در دوره‌های شیدایی نمود پیدا می‌کنند (۱). اختلال دوقطبی یکی از اختلالات خلقی است که در زمره‌ی ناتوان‌کننده‌ترین اختلالات روانی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه روان‌شناسی بالینی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات روان‌تنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

به درمان دارویی است. این مورد به خصوص از این جهت مفید است که عدم پایبندی به درمان دارویی به طور معمول در بیش از ۵۰ درصد بیماران گزارش شده است. سوم، کارایی اثبات شده‌ی آن در جلوگیری از عود افسردگی یک‌قطبی است که پیشنهاد می‌کند این درمان، ممکن است در جلوگیری از عود اختلال دوقطبی نیز مؤثر باشد. چهارم، این است که نتایج مقدماتی نشان می‌دهند تعامل میان سبک شناختی و حوادث زندگی استرس‌زا، می‌تواند نشانه‌شناسی افسردگی را پیش‌بینی کند. این مورد، می‌تواند از درمان شناختی- رفتاری برای درمان اختلال دوقطبی حمایت کند؛ چرا که سبک‌های شناختی میان اختلال یک‌قطبی و اختلال دوقطبی می‌توانند شبیه باشند (۱۱).

همچنین، بر اساس نظریه‌ی شناختی Beck، طرح‌واره‌های افسردگی‌زا به عنوان محور اصلی در شکل‌گیری علائم تلقی می‌گردد. این طرح‌واره‌ها، اغلب به عنوان نگرش‌های ناکارآمد تعریف عملیاتی شده است. نگرش‌های ناکارآمد به عنوان یک عامل زمینه‌ساز در شروع افسردگی به صورت مستقیم یا به عنوان یک عامل آسیب‌پذیری (Vulnerability) تحت شرایط فشارزای محیطی تلقی شده است (۱۲).

با توجه به وجود نگرش و احساسات منفی نسبت به درمان دارویی در بیماران دوقطبی که خطر ناتمام گذاشتن درمان را زیاد می‌کند و بازگشت دوره‌ها و عود مجدد بیماری در درمان‌های دارویی (۵-۷) و همچنین با توجه به این که مطالعات قبلی با روش مقطعی نشان دادند که نگرش‌های ناکارآمد با شیوع افسردگی ارتباط دارد و سطوح بالای نگرش‌های ناکارآمد با دوره‌های طولانی‌تر حملات افسردگی و با زمان‌های کوتاه‌تر بین دوره‌های عود همبستگی دارد (۱۳) و همچنین عدم توافق محققین در مورد میزان اثربخشی درمان شناختی- رفتاری و خلأ موجود در بررسی میزان اثربخشی این درمان در اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران دوقطبی، بررسی اثربخشی درمان شناختی- رفتاری بر بهبود علائم اختلال دوقطبی و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد این بیماران، جهت دستیابی به درمان کامل‌تر و مؤثرتر مناسب دیده شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع شبه آزمایشی بود که بر اساس طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه شاهد اجرا گردید. برای انتخاب جامعه‌ی آماری مرکز پزشکی نور از میان بیمارستان‌های استان اصفهان به علت مراجعه‌ی بالا و دو مطب در دسترس از میان مطب‌های روان‌پزشکان استان اصفهان و مرکز مشاوره‌ی باران مهر شاهین‌شهر انتخاب گردید. حجم نمونه‌ی این پژوهش، با استفاده از فرمول کوکران ۳۰ نفر برآورد شد. این افراد از میان مراجعه‌کنندگان در دسترسی که به مرکز

توجه به درمان کارآمد، سال‌ها است که دغدغه‌ی ذهنی روان‌پزشکان و روان‌شناسان می‌باشد. امروزه، دارو درمانی خط اول درمان، برای این اختلال است. با وجود مؤثر بودن دارو درمانی که اغلب طی دوره‌های بستری در بیمارستان به صورت کنترل شده و دقیق در اختیار بیماران قرار داده می‌شود، اما بروز علائم و عود مجدد اختلال، بارها بیماران را روانه‌ی بیمارستان می‌کند و دوره‌ی مجددی از فرایند درمانی را ضروری می‌سازد (۴).

بنا بر این، به نظر می‌رسد که مهم‌ترین هدف درمانی در اختلال دوقطبی، درمان مرحله‌ی حاد بیماری و جلوگیری از بازگشت آن است. اگر چه استفاده از تثبیت‌کننده‌های خلقی مانند لیتیم و کاربامازپین در فرو نشانیدن مرحله‌ی حاد بیماری و تثبیت آن مؤثرند، اما خیلی از بیماران بازگشت دوره‌ها و عود را تجربه می‌کنند. برای نمونه، با وجود عوامل تثبیت‌کننده‌ی خلق، داده‌های طولی نرخ عود را ۴۰ درصد در ۱ سال، ۶۰ درصد در ۲ سال و ۷۳ درصد در ۵ سال یا بیشتر نشان می‌دهد (۵).

علاوه بر مشکلات عود مجدد، تحقیقات بسیاری به کیفیت زندگی پایین در اختلال دوقطبی اشاره دارد (۶-۷) و تنها ۴۰ درصد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی قادر هستند عملکرد اجتماعی خود را مشابه آن چه که قبل از شروع بیماری داشتند، حفظ کنند. در حالی که ۳۵-۲۵ درصد از آن‌ها، عملکرد اجتماعی بسیار پایین از خود نشان می‌دهند (۸). همچنین تحقیقات انجام شده، به وجود نگرش‌های ناکارآمد و طرح‌واره‌ی ناسازگار اولیه در بیماران مبتلا به افسردگی دوقطبی اشاره دارد (۹). از این رو، اگر چه درمان دارویی درمان اصلی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی محسوب می‌شود، اما تحقیقات در طی ۵ سال گذشته نشان می‌دهد که افزودن مداخلات روانی- اجتماعی به برنامه‌ی درمانی، کارآمدی آن را افزایش می‌دهد (۱۰).

یکی از درمان‌هایی که در کنار درمان دارویی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی به کار رفته است، درمان شناختی- رفتاری می‌باشد. درمان شناختی- رفتاری بر این نظر استوار است که عامل تعیین‌کننده‌ی رفتار انسان، طرز تفکر او درباره‌ی خود و نقش خود در جهان است. رفتارهای غیر انطباقی به دلیل وجود افکار ریشه‌دار و قالبی رخ می‌دهد که می‌تواند منجر به تحریف شناختی با بروز خطاهایی در تفکر شود. از این نظریه، برای اصلاح تحریف شناختی و رفتارهای خود آزارگرانه‌ی ناشی از آن‌ها کمک گرفته می‌شود (۱). درمان شناختی- رفتاری از میان درمان‌های روان‌شناختی مطرح شده برای اختلال دوقطبی، به چند دلیل مورد توجه واقع می‌شود: اول ماهیت آموزش روانی آن است که از طریق ارتقای بخشیدن، بازنگری و خود تنظیمی، آن را برای درمان این اختلال مزمن و عود کننده مناسب می‌گرداند. دوم، کارایی اثبات شده‌ی آن در افزایش پایبندی

پزشکی نور و دو مطب از میان مطب‌های روان‌پزشکان اصفهان و نیز مرکز مشاوره‌ی باران مهر شاهین‌شهر مراجعه نموده بودند و بر اساس شرح حال و یا پرونده‌ی پزشکی، توسط یک روان‌پزشک بر اساس ملاک تشخیصی (DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) مبتلا به اختلال دوقطبی I یا II تشخیص داده شدند و تحت درمان دارویی استاندارد با تثبیت کننده‌های خلق قرار گرفته بودند، اما در زمان اجرای مطالعه فاقد علائم حاد بیماری بودند، انتخاب شدند. آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در دو گروه ۱۵ نفره قرار گرفتند.

معیارهای ورود عبارت از دریافت تشخیص اختلال دوقطبی I یا اختلال دوقطبی II توسط روان‌پزشک، عدم ابتلا به اختلال روان‌پزشکی جدی دیگر و عدم ابتلا به اختلال نورولوژیک، فقدان افکار خودکشی (که در طی مصاحبه توسط روان‌پزشک بررسی شد)، عدم سوء مصرف مواد، سطح تحصیلات حداقل اول متوسطه، حداقل سن ۱۸ و حداکثر ۵۰ سال، فقدان علائم حاد بیماری (در وضعیت کنترل نسبی علائم باشد) بودند. معیارهای خروج عبارت از انصراف از شرکت در تمامی جلسات (حداکثر جلسه‌ی حذف شده‌ی مجاز یک جلسه در نظر گرفته شد) و بروز علائم حاد در طول پژوهش بودند. معیارهای ورود و خروج توسط یک روان‌پزشک و یک روان‌شناس بالینی اجرا کننده‌ی پژوهش کنترل گردید. درمان‌گر، دانشجوی کارشناسی ارشد روان‌شناسی بالینی بود که سابقه‌ی درمان رفتاری- شناختی به مدت دو سال تحت نظارت مرکز مشاوره‌ی باران مهر را داشت.

گروه مورد، درمان دارویی استاندارد با تثبیت کننده‌های خلق به همراه ۱۰ جلسه درمان شناختی- رفتاری و گروه شاهد، تنها درمان دارویی استاندارد با تثبیت کننده‌های خلق را دریافت نمودند. جلسات درمان طی ۱۰ جلسه‌ی ۶۰ دقیقه‌ای به صورت فردی و ۲ جلسه در هفته برگزار گردید. پروتکل درمانی از کتاب رفتار درمانی شناختی: راهنمای کاربردی در درمان اختلالات روانی (۱۴) و کتاب فنون شناخت درمانی (۱۵) استخراج گردید. آزمودنی‌های هر دو گروه، با استفاده از پیش‌آزمون‌ها مورد سنجش قرار گرفتند، سپس آزمودنی‌های گروه مورد بلافاصله پس از طی جلسات درمان و آزمودنی‌های گروه شاهد پس از گذشت زمان مشابه مورد سنجش مجدد قرار گرفتند.

داده‌های به دست آمده از اجرای پیش‌آزمون و پس‌آزمون در دو گروه، در دو سطح آمار توصیفی و آمار استنباطی مورد محاسبه قرار گرفت. در سطح آمار توصیفی، از میانگین و انحراف استاندارد و در سطح آمار استنباطی، از آزمون‌های ANCOVA و MANCOVA استفاده گردید. داده‌های به دست آمده، از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه

و تحلیل قرار گرفت.

پرسش‌نامه‌ی مانیای یانگ (Young mania rating scale) یا YMRS): مقیاس یانگ برای سنجش شدت مانیا استفاده می‌شود و مبتنی بر شرایط بیمار طی ۴۸ ساعت اخیر است. این مقیاس دارای ۱۱ ماده با هدف تعیین شدت ناپهنجاری در بیمار است. دامنه‌ی نمرات مقیاس بین ۰-۶۰ قرار می‌گیرد و مقدار عدد بالاتر، نمایانگر شدت بیشتر مانیا است. هدف این مقیاس، تشخیص اختلال نیست؛ بلکه برای اندازه‌گیری «حالت» مانیا در مقابل «صفات» استفاده می‌شود. مقیاس مانیای یانگ دارای روایی هم‌زمان ۹۶ درصد و Cronbach's alpha ۷۲ درصد بود و در سال ۱۳۸۴ در دانشگاه اصفهان هنجاریابی شد و پایایی گروه بیماران، ۷۲ درصد و پایایی ارزشیابان ۹۶ درصد گزارش گردید (۱۶).

آزمون سنجش اختلال افسردگی دوقطبی (BDRS یا Bipolar depression rating scale): آزمون BDRS اولین آزمونی است که مختص ارزیابی و سنجش اختلال افسردگی دوقطبی ساخته شده است. موارد BDRS از پژوهش‌های پدیدارشناختی اختلال دوقطبی، مرور ادبیات پژوهش در خصوص ماهیت افسردگی دوقطبی و تفاوت‌های آن با افسردگی یک‌قطبی و تجارب بالینی اعضای انجمن بین‌المللی اختلالات دوقطبی تهیه شده است. در پژوهش اولیه، تحلیل عوامل روی ۲۰ مورد مقیاس با چرخش متمایل ۵-۲ عامل را مناسب استخراج نمود، اما ساختار با ۳ عامل، خیلی مناسب‌تر بود و برازش بهتری داشت که این ۳ عامل تحت عنوان جنبه‌ی روان‌شناختی، جسمانی و آمیخته‌ی افسردگی نام‌گذاری شده است. ضریب Kappa بین ۰/۷۸-۰/۲۰ گزارش شده است. همبستگی بین طبقه‌ای برای کل مقیاس و ۳ عامل برای تعیین پایایی بین ارزشیابان محاسبه شد که برای کل مقیاس ۰/۸۸، برای افسردگی (روان‌شناختی) ۰/۸۶، برای افسردگی (جسمانی) ۰/۸۵ و برای عامل آمیخته، ۰/۴۲ به دست آمده است (۱۷-۱۸).

شعبانی و همکاران، پایایی مقیاس را با استفاده از Cronbach's alpha ۰/۸۱ و روایی آن را از طریق همبستگی با مقیاس افسردگی مطالعات اپیدمیولوژی و مانیای یانگ، به ترتیب ۰/۷۳ و ۰/۸۲- گزارش کردند (۱۹).

مقیاس نگرش‌های ناکارآمد (Dysfunctional attitude scale) یا DAS): مقیاس نگرش‌های ناکارآمد (DAS) به منظور سنجش نگرش‌های زیر بنایی محتوای شناختی- علائم افسردگی بر اساس نظریه‌ی Beck ساخته شده است. روایی و پایایی مقیاس نگرش‌های ناکارآمد با استفاده از Cronbach's alpha ۸۵ درصد و روایی سازه‌ی آن از طریق همبستگی آن با آزمون افسردگی Beck برابر ۴۷ درصد و با پرسش‌نامه‌ی افکار خودآیند (Automatic thoughts questionnaire)

ANCOVA (جدول ۲) ارایه می‌گردد.

میانگین پیش‌آزمون علایم مانیا، نگرش‌های ناکارآمد و افسردگی در گروه مورد تفاوت چشمگیری با میانگین پس‌آزمون این متغیرها در گروه مورد داشت. البته برای بررسی معنی‌دار بودن این تفاوت با کنترل متغیرهای همپراش، از تحلیل MANCOVA استفاده شد. از آن جایی که یکی از پیش‌فرض‌های ANCOVA، همگنی واریانس‌ها می‌باشد، از آزمون Levene استفاده شد. نتایج نشان داد که با معنی‌دار نبودن آماره‌ی Levene ($P > 0/05$)، پیش‌فرض همسانی واریانس‌ها تأیید می‌گردد. نتایج آزمون Box با مقدار $18/26$ و $F = 2/59$ در سطح $P > 0/05$ معنی‌دار نبود و بنا بر این، ماتریس‌های واریانس- کواریانس همگن بود. مقدار آزمون Wilks's lambda نیز برابر با $0/28$ و $F = 19/63$ در سطح $P < 0/01$ معنی‌دار بود که می‌توان بیان داشت دوره‌ی درمانی شناختی- رفتاری با حذف اثر همپراش، حداقل در یکی از متغیرهای علایم مانیا، علایم افسردگی و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد اثربخش بوده است. در جدول ۲ نتایج One-way ANCOVA برای متغیرهای علایم مانیا، علایم افسردگی و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد آمده است.

یا (ATQ) برابر با ۴۷ درصد به دست آمد. همچنین، پرسش‌نامه‌ی DAS توانایی کافی برای تمایز بین افراد مبتلا به بیماری‌های روانی و افراد سالم را داشت (۲۰).

ابراهیمی و موسوی، این آزمون را هنجاریابی کرده‌اند که بر مبنای تحلیل عوامل ۱۴ گویه از نسخه‌ی ۴۰ گویه‌ای آن را حذف و نسخه‌ی ۲۶ گویه‌ای آن را بررسی کرده‌اند. روایی ملاکی هم‌زمان به وسیله‌ی همبستگی آن با نمره‌ی کل GHQ-28 ($r = 0/56$) و با خرده مقیاس‌های جسمانی‌سازی، اضطراب، اختلال کارکرد اجتماعی و افسردگی به ترتیب ۴۵ درصد، ۵۳ درصد، ۴۸ درصد، ۵۷ درصد و با تشخیص روان‌پزشکی ۵۵ درصد به دست آمده است. Cronbach's alpha کل مقیاس ۹۲ درصد به دست آمد (۲۱).

یافته‌ها

افراد نمونه شامل ۱۰ مرد و ۲۰ زن با میانگین سنی $31/91 \pm 8/49$ سال بودند که به علت عدم همبستگی معنی‌دار سن با متغیرهای مورد پژوهش، سن به عنوان متغیر کوریت در آزمون ANCOVA استفاده نشد. ابتدا شاخص‌های توصیفی یافته‌ها (جدول ۱) و سپس نتایج

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی پیش‌آزمون- پس‌آزمون دو گروه مورد و شاهد

متغیر	مورد		شاهد	
	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
علایم مانیا	$12/00 \pm 7/36$	$4/36 \pm 3/72$	$9/00 \pm 3/03$	$8/83 \pm 4/53$
علایم افسردگی	$29/54 \pm 9/01$	$12/00 \pm 7/29$	$24/00 \pm 6/44$	$27/66 \pm 10/98$
نگرش‌های ناکارآمد	$97/54 \pm 30/07$	$69/81 \pm 26/45$	$116/50 \pm 25/83$	$120/33 \pm 25/64$

جدول ۲. نتایج One-way ANCOVA برای تفاوت اثربخشی درمان شناختی- رفتاری

منبع	مجموع مجذورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مجذورات	F	مقدار P
علایم مانیا	۰/۲۱	۱	۰/۲۱	۰/۰۲	۰/۸۷
گروه	۲۴۶/۳۷	۱	۲۴۶/۳۷	۳۲/۱۰	۰/۰۱
خطا	۱۹۱/۸۴	۲۵	۷/۶۷	---	---
علایم افسردگی	۲۶۲/۵۴	۱	۲۶۲/۵۴	۵/۱۷	۰/۰۳
گروه	۱۴۴۳/۱۰	۱	۱۴۴۳/۱۰	۲۸/۴۶	۰/۰۱
خطا	۱۲۶۷/۵۹	۲۵	۵۰/۷۰	---	---
اصلاح نگرش ناکارآمد	۷۵۰۷/۷۷	۱	۷۵۰۷/۷۷	۲۹/۹۵	۰/۰۱
گروه	۵۲۷۵/۸۵	۱	۵۲۷۵/۸۵	۱۸/۹۴	۰/۰۱
خطا	۶۹۶۲/۱۷	۲۵	۲۷۸/۴۸	---	---

شناختی- رفتاری در کاهش علائم و جلوگیری از عود بیماری در بیماران دوقطبی و افزایش تبعیت دارویی مؤثر بوده است (۲۳). پژوهشی دیگر درمان شناختی- تحلیلی و درمان شناختی را در بهبود بی‌ثباتی هیجانی، تکانش‌گری و بی‌ثباتی اجتماعی بیماران دوقطبی مؤثر یافته است؛ که این بهبود در گروهی که درمان شناختی- تحلیلی دریافت کردند، بالاتر بوده است (۲۴).

پژوهش حجتی و همکاران نشان داد که شناخت درمانی باعث بهبود معنی‌دار بهداشت روان بیماران دوقطبی نوع I شده است؛ این بهبود، در میزان اضطراب بیشتر بوده است (۲۵). یکی دیگر از یافته‌های این پژوهش، اثربخشی درمان شناختی- رفتاری در اصلاح نگرش‌های ناکارآمد می‌باشد که با پژوهش پورکمالی و زرگر مطابقت دارد. نتایج پژوهش آنان نشان داد دارو درمانی و نیز درمان دارویی در کنار درمان رفتاری- شناختی باعث سوگیری مثبت بیشتر در بیماران دوقطبی بوده است که سوگیری مثبت در گروهی که هم‌زمان درمان دارویی و رفتاری- شناختی دریافت کرده‌اند، بیشتر بوده است (۲۶).

همچنین، در این زمینه پژوهشی دیگر متآنالیزهای انجام شده بر روی درمان‌های شناختی- رفتاری به کار رفته برای بیماران دوقطبی نشان دهنده تأثیر قوی در بهبود عملکردهای شناختی این بیماران از جمله بهبود در حافظه‌ی آشکار، بهبود در تلاش برای رها کردن سوگیری حافظه و بهبود عملکرد کلی حافظه بوده است. البته این پژوهش بر محدودیت اثربخشی این درمان در جلوگیری از عود اختلال نیز اشاره می‌کند و تأثیر این درمان را بر عملکردهای شناختی ذهنی بیشتر می‌داند (۲۷). این نتایج، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر از نظر تأثیر درمان شناختی- رفتاری بر بهبود عملکردهای شناختی مطابقت دارد و این بهبود را می‌توان در اثر اصلاح نگرش‌های ناکارآمد این بیماران دانست.

به طور کلی، می‌توان گفت افزودن درمان شناختی- رفتاری به درمان دارویی بیماران دوقطبی، می‌تواند با شناسایی افکار خودآیند منفی، اصلاح تحریف‌های شناختی، تغییرات رفتاری و ایجاد مهارت‌های حل مسأله‌ی این بیماران در دستیابی به درمان مؤثرتر راه‌گشا باشد و نتایج این پژوهش مبنی بر مؤثر بودن درمان شناختی- رفتاری در بهبود علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد این بیماران در راستای نتایج پژوهش‌های قبلی می‌باشد. اجرای درمان توسط یک درمان‌گر برای همه‌ی بیماران از نقاط قوت این پژوهش بود.

محدودیت‌ها و پیشنهادها

محدودیت زمانی در این پژوهش مانع از اجرای درمان در جلسات بیشتر و بررسی اثر درمان در بلند مدت شد. از این رو، تهیه‌ی پروتکل‌های منظم درمان شناختی- رفتاری و افزودن آن به درمان دارویی این بیماران و همچنین بررسی نتایج در پی‌گیری‌های بلند مدت و مقایسه‌ی میزان اثربخشی این درمان با درمان‌های

با توجه به نتایج ANCOVA می‌توان گفت با کنترل متغیر همپراش، تفاوت میانگین‌های دو گروه مورد و شاهد برای هر سه متغیر علائم مانیا، علائم افسردگی و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد معنی‌دار بود ($P < 0/01$). بر اساس ضریب تأثیر اتا می‌توان گفت ۵۶ درصد تغییر در نمرات علائم مانیا، ۵۳ درصد تغییر در نمرات علائم افسردگی و ۴۳ درصد تغییر در نمرات نگرش‌های ناکارآمد مربوط به دوره‌ی درمانی شناختی- رفتاری بوده است.

بحث

هدف این پژوهش، بررسی میزان اثربخشی درمان شناختی- رفتاری در کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی بود. نتایج به دست آمده، حاکی از اثربخشی درمان شناختی- رفتاری در کاهش علائم و اصلاح نگرش‌های ناکارآمد بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی بود. یکی از یافته‌های این پژوهش، اثربخشی درمان شناختی- رفتاری در کاهش علائم اختلال دوقطبی بود که با نتایج پژوهش Gonzalez و همکاران همخوانی دارد. این پژوهشگران درمان دارویی را با درمان‌های ترکیبی دارویی و روان‌شناختی (آموزش روان‌شناختی و درمان شناختی- رفتاری) در یک پی‌گیری ۵ ساله مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان دهنده‌ی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در ارزشیابی‌های انجام شده در فواصل ۶ ماه، ۱۲ ماه و ۵ سال بود و گروه مورد، افسردگی و اضطراب معنی‌دار پایین‌تری نشان دادند و همچنین تفاوت معنی‌دار در میزان مانیا و سازگاری با محیط نسبت به گروه شاهد در مقطع‌های مختلف مورد اندازه‌گیری وجود داشته است (۲۱).

همچنین، پژوهشی که درمان شناختی گروهی را برای بیماران دوقطبی نوع I ارایه کرده است، نشان می‌دهد افزودن این درمان به درمان دارویی به میزان بالایی بر تبعیت دارویی بیماران و بهبود عملکرد بین فردی آن‌ها (شامل مقیاس‌های برداشت خوب، اشتراک، تحمل، خویشتن‌داری و مسؤولیت‌پذیری) و مقیاس اجتماعی شدن مؤثر بوده است (۲۲).

علاوه بر آن، Patelis-Siotis و همکاران در پژوهش خود به این نتیجه دست یافتند که اضافه نمودن درمان گروهی شناختی- رفتاری به درمان دارویی، باعث پیروی ۸۰ درصد بیماران از درمان دارویی بوده است (۱۱)؛ که این نتایج با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد و می‌توان بهبود علائم را مربوط به تأثیر درمان شناختی- رفتاری بر بهبود کامل‌تر افسردگی و کنترل افزایش خلق و ناسازگاری فرد با محیط دانست. همچنین، این درمان با کمک به تبعیت دارویی بیشتر بیماران، اثربخشی درمان را گسترش داده است.

در همین راستا، یک مطالعه نشان داد که اجرای گروهی درمان

روان‌شناختی دیگر در پژوهش‌های بعدی پیشنهاد می‌گردد.

پزشکی نور اصفهان و مدیریت مرکز مشاوره‌ی باران مهر شاهین‌شهر و همچنین با سپاس از کلیه‌ی بیماران شرکت کننده در این پژوهش که با مشارکت خود، انجام این پژوهش را میسر نمودند. این پژوهش از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد استخراج شده است.

تشکر و قدردانی

با سپاس از روان‌پزشک گرامی آقای دکتر نیلی‌پور و مسئولین مرکز

References

- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
- Brissos S, Dias VV, Kapczynski F. Cognitive performance and quality of life in bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 2008; 53(8): 517-24.
- Rashedi E, Sohrabi F, Shams J. A study of the efficacy of cognitive behavior therapy in relapse prevention of bipolar disorder. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 2011; 2(5): 49-64. [In Persian].
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders. A naturalistic follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(7): 665-71.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152(11): 1635-40.
- Goldberg JF, Harrow M. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a longitudinal analysis. *J Affect Disord* 2005; 89(1-3): 79-89.
- Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 72.
- de Andres RD, Aillon N, Bardirot MC, Bourgeois P, Mertel S, Nerfin F, et al. Impact of the life goals group therapy program for bipolar patients: an open study. *J Affect Disord* 2006; 93(1-3): 253-7.
- Hawke LD, Provencher MD. Early Maladaptive Schemas among patients diagnosed with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2012; 136(3): 803-11.
- Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5(Suppl 2): 80-7.
- Patelis-Siotis I, Young LT, Robb JC, Marriott M, Bieling PJ, Cox LC, et al. Group cognitive behavioral therapy for bipolar disorder: a feasibility and effectiveness study. *J Affect Disord* 2001; 65(2): 145-53.
- Lam DH, Jones SH, Hayward P, Bright JA. Cognitive therapy for bipolar disorder: A therapist's guide to concepts, methods and practice. London, UK: Wiley; 1999. p. 324.
- Ebrahimi A, Neshatdoost HT, Kalantari M, Molavi H, Asadollahi GH. Contributions of dysfunctional attitude scale and general health subscales to prediction and odds ratio of depression. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2008; 9 (4): 52-8. [In Persian].
- Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM. Cognitive behaviour therapy for psychiatric problems: A practical guide. Oxford, UK: Oxford University Press; 1989.
- Leahy RL. Cognitive therapy techniques: A practitioner's guide. New York, NY: Guilford Press; 2003.
- Baratian H, Barekatin M, Molavi H, Mosavi N. A six months follow up of symptom severity and quality of life in bipolar I patients after discharge. *J Res Behav Sci* 2013; 11(1): 10-7. [In Persian].
- Ebrahimi A, Barekatin M, Bornamanesh A, Nassiri H. Psychometric properties of the Persian version of Bipolar Depression Rating Scale (BDRS) in patients and general population. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 2015; 21(1): 60-8. [In Persian].
- Berk M, Malhi GS, Cahill C, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, et al. The bipolar depression rating scale (BDRS): Its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 2007; 9(6): 571-9.
- Shabani A, Akbari M, Dadashi M. Reliability and validity of the Bipolar Depression Rating Scale on an Iranian sample. *Arch Iran Med* 2010; 13(3): 217-22.
- Ebrahimi A, Moosavi SG. Development and validation of the Dysfunctional Attitude Scale-26 items: factor structure, reliability and validity in psychiatric outpatients. *J Ilam Univ Med Sci* 2013; 21(5): 20-8. [In Persian].
- Gonzalez IA, Echeburua E, Liminana JM, Gonzalez-Pinto A. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy for patients with refractory bipolar disorder: a 5-year controlled clinical trial. *Eur Psychiatry* 2014; 29(3): 134-41.
- Masoudi Sh, Tabatabaei SM, Modarres Gharavi M, Ghanbari Hashemabadi BA. The effect of cognitive behavioral group therapy on bipolar disorder type I. *J Fundam Ment Health* 2009; 10(4): 289-98. [In Persian].
- Otto MW, Reilly-Harrington N, Sachs GS. Psychoeducational and cognitive-behavioral strategies in the management of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003; 73(1-2): 171-81.
- Kazemi H, Rasoulzade-Tabatabaei S.K, Dezhkam M, Azad-Fallah P, Momeni Kh. Comparison of cognitive analytic therapy, cognitive therapy and medication on emotional instability, impulsivity and social instability in bipolar II disorder. *J Res Behav Sci* 2011; 5(2): 91-9. [In Persian].
- Hojati H, Akhondzadeh G, Sharifnia H, Nazari R, Asaiesh H. Effect of cognitive -behavioral group therapy on mental health of patients with type I bipolar disorder. *Iranian Journal of Health and Care* 2000; 3(2): 25-32. [In Persian].
- Pourkamali T, Zargar, F. The comparison of medical therapy and cognitive behavior medical therapy on the memory positive bias of bipolar patients in Isfahan city. *New Educational Approaches* 2009; 4(2):11-20. [In Persian].
- Docteur A, Mirabel-Sarron C, Guelfi JD, Rouillon F, Gorwood P. The role of CBT in explicit memory bias in bipolar I patients. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2013; 44(3): 307-11.

Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Reducing Symptoms and Modifying Dysfunctional Attitudes in Patients with Type I and II Bipolar Disorder

Davoud Ghaderi¹, Mohsen Maroufi MD², Amrollah Ebrahimi PhD³

Original Article

Abstract

Background: The effect of mood disorders on cognitive and metacognitive processes and large association of dysfunctional attitudes with longer periods of bouts of depression is proven. This study aimed to evaluate the effect of cognitive behavioral therapy on reducing symptoms and adjusting dysfunctional attitudes in patients with bipolar disorder, in order to reach an adjuvant treatment for medical treatments in such patients.

Methods: In this quasi-experimental study with pretest, posttest and control group, 30 patients, 10 men and 20 women, selected through convenience sampling from psychiatric clinics in Isfahan, Iran. They were diagnosed to have bipolar disorder (types I or II), according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR), received standard medical treatment with mood stabilizers and were randomly put in two groups. Test group received medical treatment along with cognitive-behavioral therapy (10 individual sessions) and the control group received only medical treatment. Young's mania rating scale (YMRS), bipolar depression rating scale (BDRS) and dysfunctional attitudes scale (DAS) were used before and right after the termination of treatment. Data were analyzed using multivariate analysis of variance and covariance test.

Findings: Controlling the covariate variables, differences between the medians of test and control groups for all three variables of symptoms of mania, depression and adjustment of dysfunctional attitudes were significant ($P < 0.01$ for all).

Conclusion: Cognitive-behavioral therapy as an adjuvant psychological treatment can be effective in reducing symptoms and adjusting dysfunctional attitudes in patients with bipolar disorder. Therefore, providing regular protocols of cognitive behavioral therapy and adding them to medical treatment of these patients and also comparing the effect of this therapy and other psychological treatments is suggested for future studies.

Keywords: Bipolar disorder, Cognitive behavioral therapy, Dysfunctional attitudes

Citation: Ghaderi D, Maroufi M, Ebrahimi A. Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Reducing Symptoms and Modifying Dysfunctional Attitudes in Patients with Type I and II Bipolar Disorder. J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1936-42

1- MSc Student, Department of Clinical Psychology, Isfahan (Khourasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Behavioral Sciences Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Ira

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

Corresponding Author: Mohsen Maroufi MD, Email: maroufi@med.mui.ac.ir

نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم و گوش

شاهین روحی^۱، دکتر حسین صالحی^۲، دکتر نوشین امیرپور^۲

مقاله مروری

چکیده

سلول‌های ستیغ عصبی، سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی، مهاجر و مختص مهره‌داران می‌باشند که نقش حیاتی در تکامل بسیاری از اندام‌های جنین دارند. این سلول‌ها از بخش پشتی لوله‌ی عصبی در حال تشکیل جدا شده، به نواحی مختلفی از بدن مهاجرت و در تشکیل ساختارهای مختلف شرکت می‌کنند. در مغز قدامی مهره‌داران، جمعیت مشخصی از سلول‌های ستیغ عصبی به قوس‌های حلقی و مزانشیم اطراف چشمی مهاجرت کرده، در تکوین گوش و چشم نقش مهمی را ایفا می‌کنند. دانستن نقش سلول‌های ستیغ عصبی در شکل‌گیری این اعضای حسی مهم در هر دو زمینه‌ی دانش علوم پایه و بالینی مفید است. با توجه به این که نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین گوش و چشم گردآوری نشده بود، هدف این مقاله‌ی مروری، جمع‌آوری مطالعاتی بود که نقش این سلول‌ها در تکوین ساختارهای گوش و چشم را نشان دهد.

واژگان کلیدی: سلول‌های ستیغ عصبی، گوش، چشم، تکامل

ارجاع: روحی شاهین، صالحی حسین، امیرپور نوشین. نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم و گوش. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۸): ۱۹۵۲-۱۹۴۳

مقدمه

در هنگام برجسته شدن صفحه‌ی عصبی (Neural plate) و تشکیل چین‌های عصبی (Neural fold)، دسته‌ای از سلول‌ها در کناره‌ی جانبی یا ستیغ نورواکتودرم ظاهر می‌شوند. به این دسته از سلول‌ها، سلول‌های ستیغ عصبی (Neural crest) می‌گویند. ستیغ عصبی، ساختاری موقتی است؛ چرا که سلول‌های آن پس از بسته شدن لوله‌ی عصبی، سریع پراکنده می‌شوند. این سلول‌ها با مهاجرت فعال و جابه‌جایی، نورواکتودرم را ترک می‌کنند و وارد مزودرم زیرین می‌شوند و از اپی‌تلیوم به مزانشیم تغییر می‌یابند (۱). سلول‌های ستیغ عصبی، از پشتی‌ترین ناحیه‌ی لوله‌ی عصبی منشأ می‌گیرند و بنا بر موقعیت مکانی آن‌ها در راستای طولی لوله‌ی عصبی، می‌توان این سلول‌ها را به چهار ناحیه‌ی اصلی (البته با هم‌پوشانی) تقسیم کرد. این چهار ناحیه عبارت از سلول‌های ستیغ عصبی-جمع‌های، قلبی، روده‌ای و تنه‌ای می‌باشند. سلول‌های ستیغ عصبی، از هر یک از این نواحی مهاجرت می‌کنند و ساختارهای بسیار مهمی از بدن را در دوره‌ی رویانی تشکیل می‌دهند (شکل ۱) (۳-۲). سلول‌های ستیغ عصبی که در ناحیه‌ی جمع‌های قرار دارند، در

تشکیل ساختارهای سر مهره‌داران شرکت می‌کنند. این سلول‌ها، علاوه بر تشکیل دادن غدد تیموس، پاراتیروئید، تیروئید، استخوان آرواره و...، بخش‌های بسیار مهمی از گوش و چشم را نیز تشکیل می‌دهند (۴-۵). در منابع مختلف، اغلب بدون اشاره به نقش دقیق این سلول‌ها در تشکیل ساختارهای گوش و چشم، اشاره‌ای کلی به نقش آن‌ها شده است. از آن جایی که طبق بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی جامعی که نقش این سلول‌ها را در تکوین گوش و چشم نشان دهد، وجود نداشت، هدف اصلی این مقاله بیان دقیق مناطق آناتومیک از گوش و چشم می‌باشد که در دوره‌ی جنینی از سلول‌های ستیغ عصبی مشتق شده‌اند. بدون شک، چنانچه این نواحی مشخص شوند، امکان انتخاب منبع سلولی مناسب برای درمان مشکلات بالینی این نواحی نیز فراهم می‌گردد.

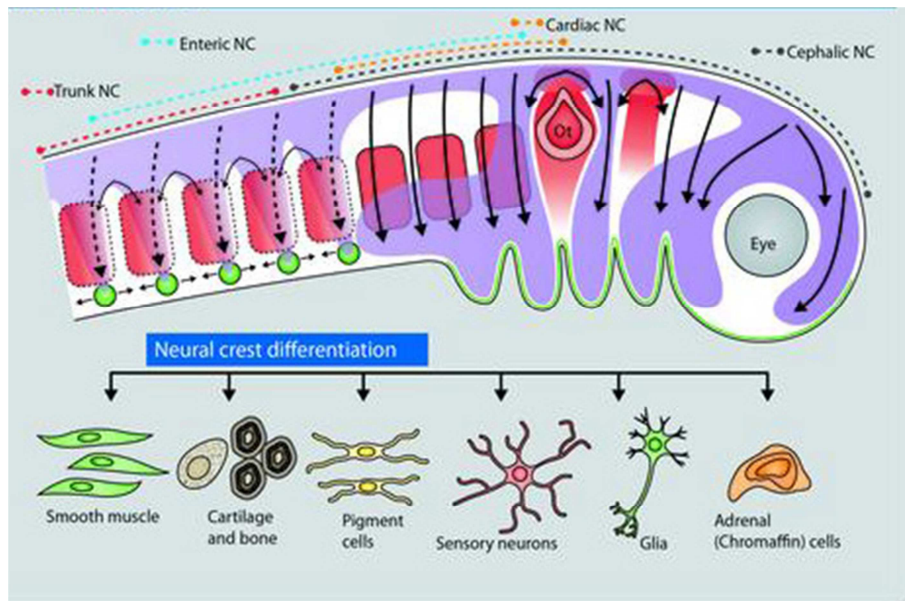
نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین گوش

در دوره‌ی جنینی، پس از مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه‌ی جمع‌های، تعدادی از ساختارهای مهم گوش داخلی، میانی و خارجی تشکیل می‌شوند (۶). این ساختارها، به صورت شماتیک در شکل ۲ به نمایش در آمده است.

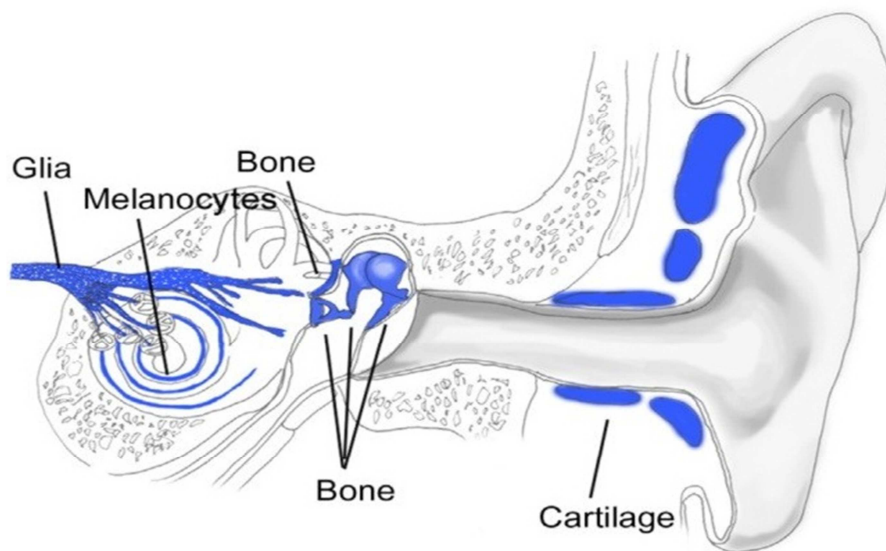
۱- کارشناس ارشد، گروه مهندسی بافت، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر نوشین امیرپور



شکل ۱. تقسیم‌بندی نواحی مختلف سلول‌های ستیغ عصبی در راستای طولی لوله‌ی عصبی این نواحی در شکل با نقطه‌چین مشخص شده‌اند (۵۴).



شکل ۲. بافت‌های مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی مجموعه‌ای در گوش مناطقی که با رنگ آبی مشخص شده است. (۶)

اندولف در اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی (Stria vascularis) تبدیل می‌شوند (۶). داخل کپسول شنوایی، سلول‌های ستیغ عصبی به سلول‌های گلیالی تمایز می‌یابند و با جسم سلولی و آکسون نوروں‌های گانگلیون ماریچی Corti (Spiral ganglion of Corti) و گانگلیون تعادلی (Vestibular ganglion of Scarpa) ارتباط برقرار می‌کنند (۸-۶).
نوروں‌های دو قطبی که جسم سلولی آن‌ها در گانگلیون ماریچی

در ادامه، جزئیات ساختارهای مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی مجموعه‌ای و اهمیت هر یک از این ساختارها در عملکرد شنوایی بررسی می‌شود.

۱- ساختارهای گوش داخلی مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی مجموعه‌ای

به طور کلی، سلول‌های ستیغ عصبی در گوش داخلی به سلول‌های گلیالی اعصاب این ناحیه و سلول‌های ملانوسیتی تولید کننده‌ی مایع

توسط مایعی به نام اندولنف پر شده است که از نظر غلظت یونی با پری‌لنف موجود در مجرای دهلیزی و مجرای صماخی تفاوت دارد. اندولنف، دارای غلظت پتاسیم بالا و سدیم پایین است و دو وظیفه‌ی مهم را در لایرننت غشایی بر عهده دارد: ایجاد پتانسیل داخل حلزونی (Endocochlear potential)، جلوگیری از روی هم خوابیدن لایرننت غشایی (Collapse of membranous labyrinth) (۱۰-۹). مایع اندولنف توسط سلول‌های اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی که در دیواره‌ی جانبی مجرای حلزونی قرار دارد، تولید می‌شود (۱۰). سلول‌های ملانوسیتی مشتق از سنتیغ عصبی که در اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی قرار دارند، مسؤول تولید مایع اندولنف هستند (۱۱-۱۲). با وجود ترشح ملانین توسط این سلول‌ها، ملانین ترشح شده در عملکرد شنوایی نقش مهمی ندارد. به طور مثال، در افراد زال، عدم تولید ملانین توسط این سلول‌ها در روند شنوایی تأثیری ندارد. به نظر می‌رسد ملانین تولید شده توسط این سلول‌ها، ممکن است در طولانی مدت در حفظ شنوایی دخالت داشته باشد (۱۳-۱۴).

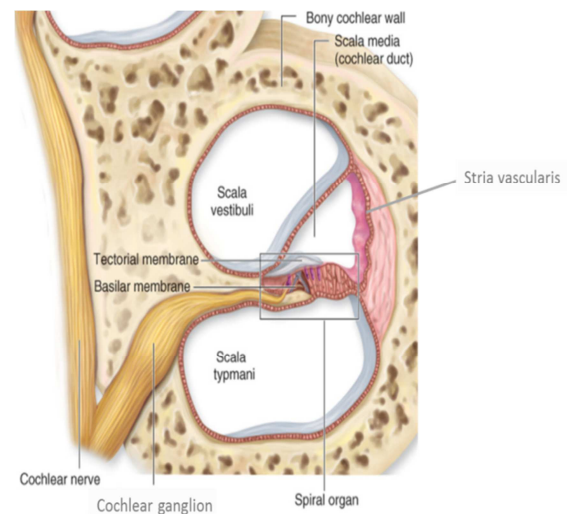
اهمیت سلول‌های ملانوسیتی مشتق از سنتیغ عصبی، به اندازه‌ای است که نقص یا غیبت این سلول‌ها با افزایش سن موجب تخریب در اپی‌تلیوم لایه‌ی عروقی می‌شود (۱۵-۱۶). عارضه‌ی مهم دیگری که در اثر تکوین غیر طبیعی سلول‌های ملانوسیتی مشتق از سنتیغ عصبی به وجود می‌آید، سندرم Neurocristopathy است (۶). مثالی از این سندرم، انواع ۱ تا ۴ سندرم Waardenburg (WS) یا Waardenburg syndrome است که با درجاتی از فقدان نورون‌های حسی شنوایی و نقایص پیگمانتاسیون در گوش، چشم و پوست همراه می‌باشد و موجب کری در بدو تولد یا از دست دادن تدریجی شنوایی بعد از سخن گفتن می‌شود (۱۷-۱۹).

عوامل رونویسی متعددی در تمایز و زنده نگه داشتن سلول‌های ملانوسیتی مشتق از سنتیغ عصبی دخیل هستند. برای مثال، MTF (Microphthalmia-associated transcription factor) در تمایز سلول‌های سنتیغ عصبی به ملانوسیت‌ها و زنده نگه داشتن سلول‌های پیش‌ساز ملانوسیتی مشتق از سنتیغ عصبی مهم می‌باشد (۲۰-۲۲). عامل Pax3 با همکاری Sox10 باعث بیان MTF و القای سلول‌های سنتیغ عصبی به ملانوسیت‌ها می‌شود (۲۳). نقص ژنتیکی در هر یک از این عوامل و یا مسیرهای مرتبط با آنها، باعث ایجاد اختلال در تمایز سلول‌های سنتیغ عصبی به ملانوسیت‌ها، پیگمانتاسیون پوست و بقای ماده‌ی اندولنف گوش داخلی می‌شود که منجر به بروز درجات مختلفی از سندرم WS می‌گردد (۲۹-۲۴).

۲- ساختارهای گوش میانی و خارجی مشتق از سلول‌های سنتیغ عصبی جمع‌های

مغز خلفی در طول محور قدامی-خلفی به مناطقی به نام رومبومر (r)

Corti واقع در ستونک حلزون قرار دارند، توسط سلول‌های مویی اندام Corti تحریک می‌شوند. ایمپالس‌های عصبی ایجاد شده توسط این نورون‌ها در قسمت فوقانی بصل‌النخاع (هسته‌های کوکلنار) خاتمه می‌یابد. همچنین، نورون‌های دو قطبی عصب و سستیبولار (Vestibular nerve) با سلول‌های مویی موجود در لکه‌های دیواره‌های ساکول و اتریکول و سنتیغ‌های آمپول مجاری نیم‌دایره‌ای ارتباط برقرار می‌کنند و در حفظ تعادل و وضعیت نقش دارند. از این رو، سلول‌های گلیال مربوط به این اعصاب، از جهت حفظ بقا و عملکرد صحیح این نورون‌ها، مهم تلقی می‌شوند (۹-۱۰). سلول‌های سنتیغ عصبی خارج کپسول شنوایی نیز به سلول‌های گلیالی اقماری گانگلیون دهلیزی-حلزونی (Cochleovestibular) یا تعادلی-شنوایی تمایز می‌یابند (۸-۶). همچنین، این سلول در تشکیل جمعیت کوچکی از سلول‌های گانگلیون‌های تعادلی-شنوایی شرکت می‌کنند (شکل ۳) (۶).

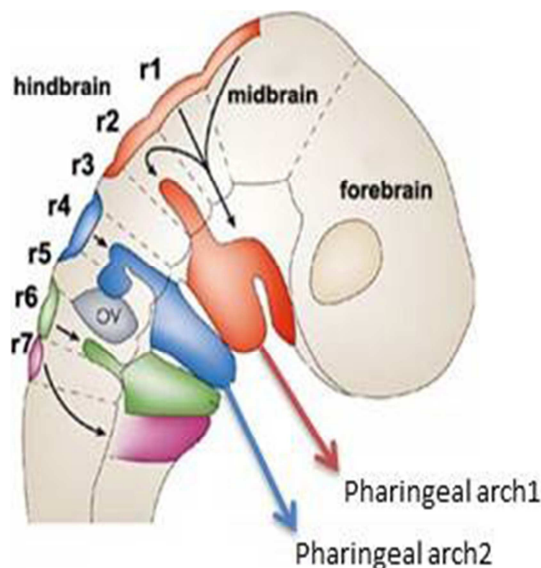


شکل ۳. گانگلیون تعادلی-شنوایی (۹)

حلزون گوش داخلی از سه لوله‌ی مارپیچ تشکیل می‌شود که عبارت از مجرای دهلیزی (Scala vestibuli or vestibular duct)، مجرای میانی (Scala media or cochlear duct) و مجرای صماخی (Scala tympani or tympanic duct) می‌باشند (شکل ۳). مجرای دهلیزی و مجرای میانی توسط غشای Reissners (Reissners membrane) یا غشای دهلیزی و مجرای صماخی و مجرای میانی نیز توسط غشای قاعده‌ای (Basilar membrane) از یکدیگر جدا می‌گردند. بر روی غشای قاعده‌ای، اندام Corti (Organ of corti) قرار دارد که دارای دسته‌ای از سلول‌های حساس به محرک‌های الکترومکانیکی به نام سلول‌های مویی (Hair cell) می‌باشد. این سلول‌ها، گیرنده‌های انتهایی هستند که در پاسخ به ارتعاشات صوتی، ایمپالس‌های عصبی تولید می‌کنند. مجرای میانی

سمت اکتودرم پوشاننده‌ی مغز قدامی گسترش می‌یابد. سپس وزیکول‌های بینایی فرو می‌روند و جام بینایی دو جداره را تشکیل می‌دهند. با القای وزیکول بینایی، اکتودرم مجاور ضخیم می‌شود و پلاکود عدسی (عدسی آینده) را به وجود می‌آورد. با گذشت زمان، پلاکود عدسی به سمت داخل فرو می‌رود و وزیکول عدسی را تشکیل می‌دهد و در دهانه‌ی جام بینایی قرار می‌گیرد. با تکامل بیشتر، دو جداره‌ی جام بینایی به دو لایه‌ی شبکه‌ی تبدیل می‌شوند. لایه‌ی خارجی که همان اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکه‌ی (۳۳-۳۱) و لایه‌ی داخلی که شبکه‌ی عصبی می‌باشد. هم‌زمان با تمایز لایه‌های شبکه‌ی، عدسی اکتودرم روی خود را به قرنیه القا می‌کند (۳۴، ۱). سلول‌های ستیغ عصبی نیز در همان مراحل ابتدایی از مکان اولیه‌ی خود به منطقه‌ی چشمی آینده‌ی جنین مهاجرت می‌کنند و سراسر ناحیه‌ی پیرامون وزیکول بینایی و در آینده جام بینایی را می‌پوشانند.

سلول‌های ستیغ عصبی مهاجر به بخش قدامی جام بینایی به چند گروه تقسیم می‌شوند. یک دسته از این سلول‌ها در تماس مستقیم با اپی‌تلیوم خارجی شبکه‌ی قرار می‌گیرند تا ناحیه‌ی لیمبوس (اتصال صلبیه-قرنیه) را بسازند. دسته‌ی دیگر به فضای بین اکتودرم سطحی و اپی‌تلیوم لنز مهاجرت می‌کنند و سطح داخلی اپی‌تلیوم قرنیه را می‌پوشانند و به اندوتلیوم قرنیه تمایز می‌یابند. دسته‌ی سوم بین اندوتلیوم قرنیه و اتاقک قدامی آینده تجمع می‌کنند و در تشکیل زاویه‌ی اتاقک قدامی (محل تشکیل شبکه‌ی ترابکولار) شرکت می‌کنند (شکل ۵) (۳۵).

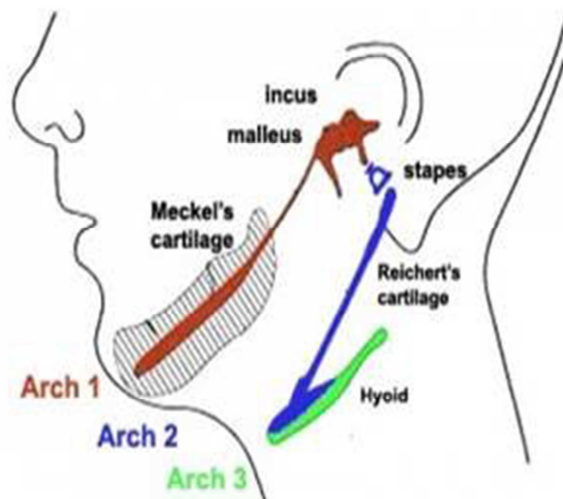


تقسیم می‌شود. سلول‌های ستیغ عصبی مجموعه‌ای از نواحی قدامی رومبومرها در جهت شکمی به درون قوس‌های حلقی و زایده‌ی پیشانی-بینی مهاجرت می‌کنند. سلول‌های ستیغ عصبی مغز میانی و رومبومرهای ۱ و ۲ مغز خلفی به اولین قوس حلقی (قوس ماندیبولار) مهاجرت می‌کنند، استخوان‌های آرواره، سندان‌ی و چکشی گوش میانی را می‌سازند. استخوان رکابی نیز توسط سلول‌های ستیغ عصبی رومبومر ۴ که به دومین قوس حلقی مهاجرت کرده‌اند، ساخته می‌شود (۳۰، ۶). مسیر مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی برای تشکیل استخوان‌های گوش میانی در شکل ۴ نمایش داده شده است.

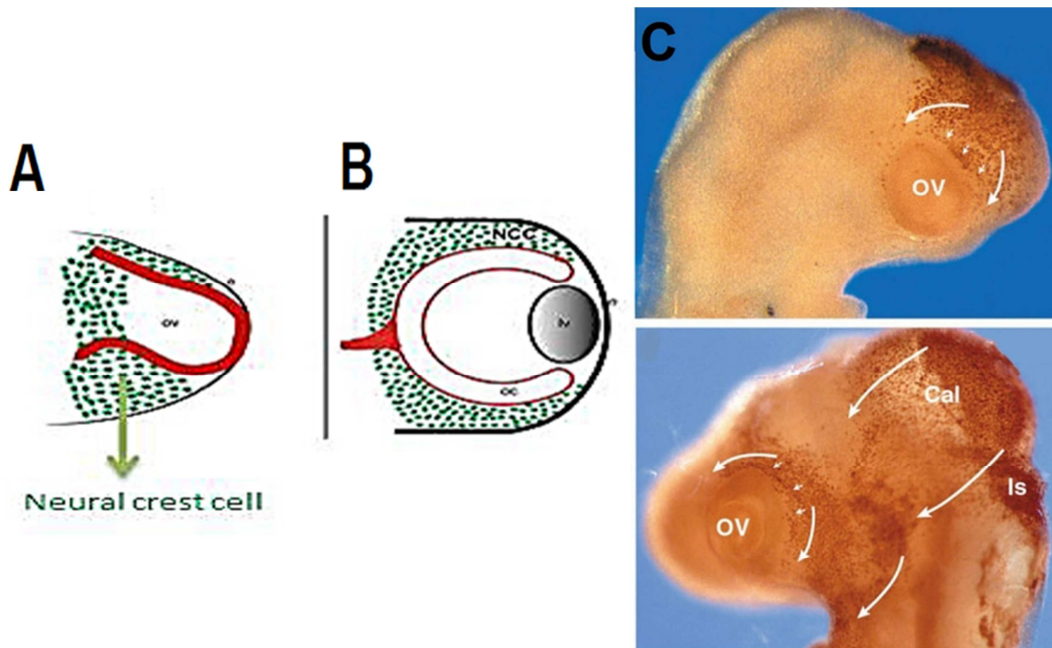
بنا بر این، هر گونه نقص در مهاجرت یا عدم توانایی در تمایز سلول‌های ستیغ عصبی به سلول‌های استخوانی گوش میانی، موجب عدم تشکیل استخوانچه‌های این ناحیه و در نتیجه ناشنوایی می‌گردد. در گوش خارجی نیز سلول‌های ستیغ عصبی مسؤول تشکیل غضروف و بافت فیبروز مجرای شنوایی خارجی و لاله‌ی گوش می‌باشند (۶).

نقش سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین چشم

سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین ساختارهای مختلف چشم شرکت می‌کنند. نقش آن‌ها در تبدیل ناحیه‌ی چشمی آینده‌ی جنین، به چشم‌هایی با عملکرد مناسب بسیار مهم است. به منظور درک بهتر نقش تکوینی سلول‌های ستیغ عصبی در تکامل چشم، به طور مختصر مراحل تکامل اولیه‌ی چشم را در دوره‌ی جنینی بررسی می‌کنیم. پس از تشکیل وزیکول بینایی از لوله‌ی عصبی، این وزیکول به



شکل ۴. مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از رومبومرها و تشکیل استخوان‌های سندان‌ی، چکشی و رکابی گوش میانی (۳۰، ۶)



شکل ۵. (A و B): مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی به منطقه‌ی چشمی. (C): مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین در جنین جوجه. تصویر بالا: مهاجرت اولیه سلول‌ها به سمت وزیکول بینایی (Ocular vesicle یا OV). تصویر پایین: مهاجرت سلول از نواحی سر (Cal یا Calvarium) و تنگه (Is یا Isthmus) به اطراف وزیکول بینایی (۳۵)

بنا بر این سلول‌های ستیغ عصبی به جز عدسی و شبکیه‌ی عصبی، در تکوین دیگر ساختارهای چشم شرکت می‌کنند. ساختارهای چشمی مشتق شده از سلول‌های ستیغ عصبی را می‌توان در تقسیم‌بندی زیر معرفی کرد:

۱- اندوتلیوم و استرومای قرنیه

در دوره‌ی جنینی، اندوتلیوم و استرومای قرنیه از تمایز سلول‌های ستیغ عصبی به وجود می‌آیند. قرنیه در مقطع عرضی دارای ۵ لایه می‌باشد. این لایه‌ها به ترتیب از خارج به داخل شامل اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی خارجی، غشای پایه‌ی اپی‌تلیوم پیش‌گفته (غشای بومن)، استروما، غشای پایه‌ی اندوتلیوم و در نهایت، اندوتلیوم سنگفرشی ساده می‌باشند.

استرومای قرنیه و سلول‌های سازنده‌ی آن (کراتوسیت‌ها)، بخش اصلی قرنیه را که وظیفه‌ی انکسار نور را بر عهده دارند، تشکیل می‌دهند. سلول‌های اندوتلیوم قرنیه وظیفه‌ی آب‌گیری و تغذیه‌ی بافت استرومای قرنیه را دارند و باعث حداکثر شفافیت و انکسار مطلوب نور توسط استرومای قرنیه می‌شوند (۱۰). بعد از تشکیل عدسی چشم، عدسی اکتودرم مجاور خود را القا می‌کند تا ماتریکس خارج سلولی اولیه (استرومای اولیه) را تولید کند، ماتریکس تولید شده بستر مناسبی را برای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی فراهم می‌سازد. سپس، سلول‌های مزانشیمی ستیغ عصبی به استرومای اولیه‌ی قرنیه مهاجرت می‌کنند تا اندوتلیوم و استرومای نهایی قرنیه را بسازند. در مطالعه‌ای بر روی جنین جوجه، نشان داده شد که موج

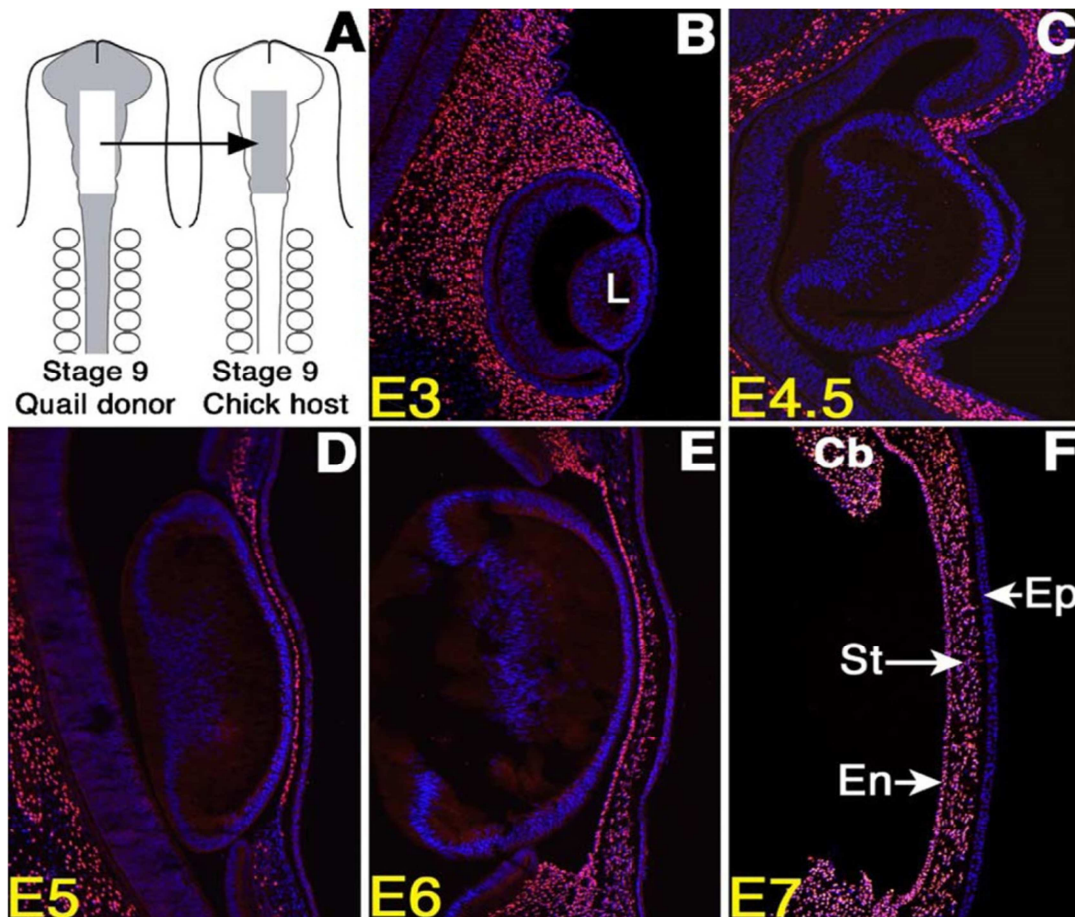
الگوی پراکندگی سلول‌های ستیغ عصبی در اطراف وزیکول و جام بینایی اهمیت ویژه‌ای دارد. سلول‌های ستیغ عصبی با تولید پروتئین Smad3 موجب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی Wnt می‌شود و در نتیجه، بیان Pax6 را در این مناطق مهار می‌کند. مهار بیان Pax6 تشکیل عدسی را تنها به ناحیه‌ی قدامی وزیکول بینایی محدود می‌کند (جایی که سلول‌های ستیغ عصبی حضور ندارند). به این ترتیب، یکی از نقش‌های مهم سلول‌های ستیغ عصبی محدود کردن تشکیل عدسی به ناحیه‌ی قدامی جام بینایی است.

از دیگر نقش‌های سلول‌های ستیغ عصبی در تکوین چشم، می‌توان به تأثیر گذاری آن‌ها در تشکیل سلول‌های اپی‌تلیالی رنگدانه‌ای (RPE یا Retinal pigment epithelial) شبکیه اشاره کرد. هنگامی که وزیکول بینایی در غیاب سلول‌های مزانشیمی منطقه‌ی چشمی که شامل سلول‌های ستیغ عصبی می‌شوند کشت داده شد، بیان نشانگر سلول‌های RPE از جمله MITF دیده نشد، اما نشانگر شبکیه‌ی عصبی (Chx10) بیان گردید (۳۶). احتمال می‌رود سلول‌های ستیغ عصبی توسط پروتئین activinA که یکی از اعضای خانواده‌ی TGF β است، در شکل‌گیری سلول‌های RPE نقش داشته باشد. در مطالعه‌ای پس از اضافه کردن activinA به محیط کشت سلول‌های وزیکول بینایی، RPE به صورت طبیعی و در غیاب مزانشیم ناحیه‌ی چشمی تشکیل شد (۳۶).

تزریق سلول‌های کراتوسیت قرنیه به محل سلول‌های ستیغ عصبی جنین جوجه، این سلول‌ها، تغییر شکل یافتند و تکثیر شدند. سپس به صورت شکمی مهاجرت کردند و در نهایت، جایگزین سلول‌های ستیغ عصبی جنین جوجه می‌بایان شدند. سلول‌های جایگزین شده در تشکیل ساختار استروما و اندوتلیوم قرنیه، عضلات مژگانی و عنبیه شرکت کردند (۴۰).
نقص عملکرد سلول‌های ستیغ عصبی تشکیل دهنده قرنیه، موجب نارسایی‌های متعددی در اندوتلیوم قرنیه می‌شود (۴۱). به طور مثال، نارسایی‌هایی مانند تک چشمی (Cyclopia)، ناهنجاری پیترز (Peters anomaly)، سندرم اندوتلیال قرنیه-عنبیه (Iridocorneal endothelial syndrome) و دیسترونی فلاج (Fuch dystrophy) که به ترتیب می‌توانند ناشی از نقص در عدم تشکیل طبیعی، مهاجرت، تکثیر و تمایز نهایی سلول‌های ستیغ عصبی باشند (۴۲-۴۸).

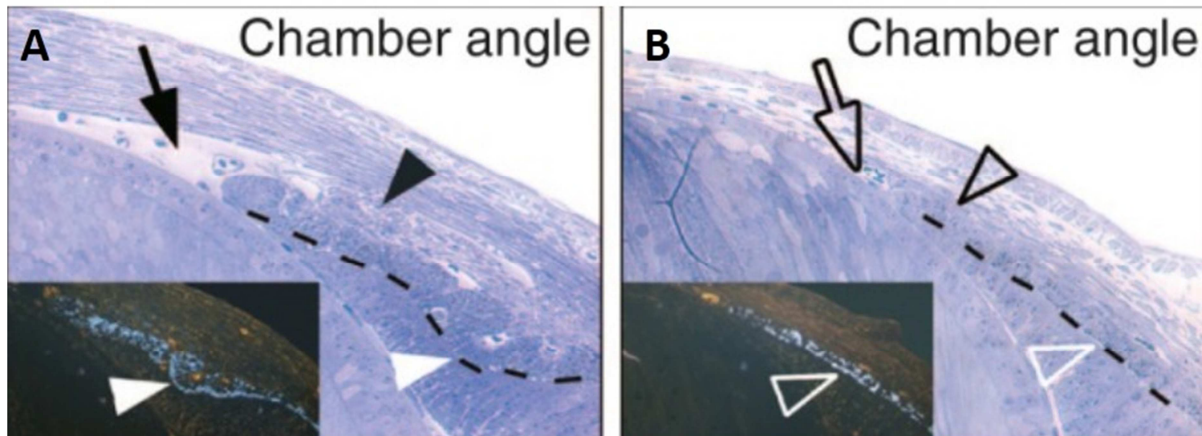
اول سلول‌های ستیغ عصبی مهاجرت کننده به استرومای اولیه، به لایه‌های داخلی قرنیه نظیر اندوتلیوم تمایز می‌یابند. دسته‌ی دوم سلول‌های مهاجرت کننده به کراتوسیت ای قرنیه تمایز می‌یابند و ماتریکس قرنیه‌ی بالغ را می‌سازند (۳۹-۳۷).

در مطالعه‌ی Lwigale و همکاران، بخش قدامی لوله‌ی عصبی حاوی سلول‌های ستیغ عصبی جنین بلدرچین، به همان ناحیه از لوله‌ی عصبی جنین جوجه پیوند زده شد (شکل ۶). در جنین کایمر حاصل، سلول‌های نشان‌دار ستیغ عصبی جنین بلدرچین، در طی دوره‌های زمانی مختلف از شروع تشکیل قرنیه (E3 تا E7)، بین اپی‌تلیوم سطحی تشکیل دهنده قرنیه (Ep یا Epithelium) و عدسی (L یا Lens) مهاجرت می‌کنند و اندوتلیوم قرنیه (En یا Endothelium) و لایه‌ی استرومای قرنیه (St یا Stroma) را تشکیل می‌دهند. در این مطالعه، به وضوح تمایز کراتوسیت‌های قرنیه از سلول‌های ستیغ عصبی اثبات شده است. پس از



شکل ۶. (A): تصویر شماتیک پیوند لوله‌ی عصبی جنین بلدرچین به جنین جوجه. (B): سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین در ناحیه‌ی چشمی اولیه‌ی جنین جوجه تجمع یافته‌اند. (C) و (D): شروع مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی بلدرچین بین اپی‌تلیوم و عدسی جنین جوجه. (E): سلول‌های ستیغ عصبی مهاجرت کننده، اندوتلیوم قرنیه را تشکیل داده‌اند. (F): سلول‌های ستیغ عصبی بین اندوتلیوم تازه تشکیل شده و اپی‌تلیوم سطحی، مهاجرت و استرومای قرنیه را ایجاد می‌کنند (۴۰).

Ep: Epithelium; L: Lens; En: Endothelium; St: Stroma



شکل ۷. تأثیر پیام‌رسانی $TGF\beta$ (Transforming growth factor beta) در سلول‌های سنتیغ عصبی بر روی تشکیل ساختارهای جسم مژگانی، شبکه‌ی ترابکولار و اتاقک قدامی (۴۹). گروه شاهد (A): تشکیل طبیعی شبکه‌ی ترابکولار (نوک پیکان سیاه توپر)، جسم مژگانی (نوک پیکان سفید توپر) و جدا شدن قرنیه از عدسی (پیکان سیاه توپر). گروه فاقد $Tgfbr2$ (B): عدم تشکیل طبیعی شبکه‌ی ترابکولار (نوک پیکان سیاه توخالی)، جسم مژگانی (نوک پیکان سفید توخالی) و عدم جدا شدن قرنیه از عدسی (پیکان سیاه توخالی).

شرکت می‌کنند (۵۲-۵۳).

با توجه به مطالب بیان شده، سلول‌های سنتیغ عصبی نقش مؤثری در شکل‌گیری ساختارهای چشمی در مهره‌دارانی نظیر جوجه و موش دارد؛ هر چند که تفاوت‌هایی نیز بین این گونه‌ها دیده می‌شود. برای مثال، در هر دو گروه، عضلات مژگانی از سلول‌های سنتیغ عصبی مشتق می‌شوند. در حالی که در پستاندارانی نظیر موش، سلول‌های مزودرمی هم‌زمان با سلول‌های سنتیغ عصبی، در تشکیل تعدادی از ساختارهای قدامی چشم نظیر اندوتلیوم و استرومای قرنیه شرکت می‌کنند، در جوجه، مشارکت مزودرم در تشکیل هیچ یک از ساختارهای قدامی چشم دیده نشده است. البته ممکن است تعداد اندک این سلول‌ها امکان ردیابی آن‌ها را فراهم نکرده باشد (۵۰).

نتیجه‌گیری

آن چه گفته شد، بیانگر نقش بسیار مهم و پررنگ سلول‌های سنتیغ عصبی ناحیه‌ی جمجمه‌ای در تکوین قسمت‌های مختلف چشم و گوش است. می‌توان ادعا کرد که هر گونه نقص در مراحل مختلف تشکیل، مهاجرت، تکثیر و تمایز این سلول‌ها در طی دوره‌ی جنینی، منجر به بروز نقایص جدی ساختاری در گوش و چشم می‌شود. تا کنون به دلیل ملاحظات اخلاقی در انسان، تحقیقات بسیار اندکی روی تعیین عملکرد و نقش این سلول‌ها در تکوین ساختارهای چشم و گوش انسان انجام گرفته است. به طور تقریبی، تمامی نتایج به دست آمده در ارتباط با عملکرد تکوینی این سلول‌ها، حاصل مطالعات بر روی مهره‌دارانی غیر از انسان بوده است. از این رو، ضرورت طراحی آزمایش‌های نوآورانه و جدید که بتواند با حفظ

۲- جسم مژگانی، اتاقک قدامی و شبکه‌ی ترابکولار (Trabecular meshwork)

چشم دارای دو حفره‌ی محتوی مایع زلالیه است: اتاقک قدامی (Anterior chamber) که فضای بین قرنیه و عنبیه می‌باشد و اتاقک خلفی (Posterior chamber) که بین عنبیه و زواید مژگانی، رباط آویزان‌کننده‌ی عدسی و عدسی قرار گرفته است. زلالیه، پس از ترشح به داخل اتاقک خلفی، از طریق مردمک به اتاقک قدامی می‌رسد. سپس در اتاقک قدامی، زلالیه از طریق شبکه‌ی ترابکولار در ناحیه‌ی لیمبوس به سینوس ویریدی صلیبه پمپ می‌شود (۱۰). در صورت عدم تکامل طبیعی اتاقک قدامی و شبکه‌ی ترابکولار به علت جدا نشدن عدسی و قرنیه، مایع زلالیه تجمع می‌یابد و باعث افزایش فشار داخلی چشم و گلوکوم می‌شود (۴۹، ۱۰). Ittner و همکاران نشان داده‌اند که مسیر پیام‌رسانی $TGF\beta$ در تشکیل جسم مژگانی و شبکه‌ی ترابکولار از سلول‌های سنتیغ عصبی نقش دارد. در این مطالعه، مهار بیان ژن گیرنده‌ی پروتئین $TGF\beta$ به نام $Tgfbr2$ در سلول‌های سنتیغ عصبی، موجب عدم تکامل طبیعی اتاقک قدامی شد. در حالی که در گروه شاهد، قرنیه به طور کامل از عدسی جدا شد و اتاقک قدامی به شکل طبیعی تشکیل گردید (شکل ۷) (۴۹).

۳- سایر ساختارها

ساختارهای دیگری نظیر پری‌سیت‌های عروق هیالوئید، مشیمیه، صلیبه، استرومای عنبیه و زجاجیه‌ی اولیه نیز از سلول‌های سنتیغ عصبی مشتق می‌شوند (۴۹-۵۱). علاوه بر این، سلول‌های سنتیغ عصبی با همکاری سلول‌های مشتق شده از پلاکودها در تشکیل نورون‌های پاراسمپاتیک گانگلیون مژگانی (Ciliary ganglion) نیز

تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه‌ی جمجمه‌ای و بررسی آزمایشگاهی نحوه‌ی تکوین آن‌ها صورت گیرد.

کامل مسایل اخلاقی، نقش تکوینی سلول‌های ستیغ عصبی انسانی را نشان دهد، احساس می‌شود. این گونه آزمایش‌ها، می‌تواند از طریق

References

- Sadler TW. Langman's medical embryology. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 93, 407-24.
- Mayor R, Theveneau E. The neural crest. *Development* 2013; 140(11): 2247-51.
- Sperber GH. Book review: Neural crest cells: evolution, development and disease. *Br Dent J* 2014; 216(10): 551.
- Noden DM. The role of the neural crest in patterning of avian cranial skeletal, connective, and muscle tissues. *Dev Biol* 1983; 96(1): 144-65.
- Beauchamp GR, Knepper PA. Role of the neural crest in anterior segment development and disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1984; 21(6): 209-14.
- Trainor P. Neural crest cells: Evolution, development and disease. 1st ed. London, UK: Academic Press; 2013.
- D'Amico-Martel A, Noden DM. Contributions of placodal and neural crest cells to avian cranial peripheral ganglia. *Am J Anat* 1983; 166(4): 445-68.
- Breuskin I, Bodson M, Thelen N, Thiry M, Borgs L, Nguyen L, et al. Glial but not neuronal development in the cochleo-vestibular ganglion requires Sox10. *J Neurochem* 2010; 114(6): 1827-39.
- Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010. p. 637-8.
- Mescher A. Junqueira's basic histology: Text and atlas. 13th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education / Medical; 2013. p. 498-510.
- Delprat B, Irving S. Composition of the cochlear fluids [Online]. [cited 2014 Mar 3]; Available from: URL: <http://www.cochlea.eu/en/cochlea/cochlear-fluids>.
- Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development* 1989; 107(3): 453-63.
- Epstein DJ, Vekemans M, Gros P. Sp100 (Sp2H), a mutation affecting development of the mouse neural tube, shows a deletion within the paired homeodomain of Pax-3. *Cell* 1991; 67(4): 767-74.
- Sanchez-Martin M, Rodriguez-Garcia A, Perez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez-Garcia I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11(25): 3231-6.
- Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 1993; 52(3): 455-62.
- Morell R, Friedman TB, Moeljopawiro S, Hartono, Soewito, Asher JH. A frameshift mutation in the HuP2 paired domain of the probable human homolog of murine Pax-3 is responsible for Waardenburg syndrome type 1 in an Indonesian family. *Hum Mol Genet* 1992; 1(4): 243-7.
- Hughes MJ, Lingrel JB, Krakowsky JM, Anderson KP. A helix-loop-helix transcription factor-like gene is located at the mi locus. *J Biol Chem* 1993; 268(28): 20687-90.
- Amiel J, Watkin PM, Tassabehji M, Read AP, Winter RM. Mutation of the MITF gene in albinism-deafness syndrome (Tietz syndrome). *Clin Dysmorphol* 1998; 7(1): 17-20.
- Hodgkinson CA, Moore KJ, Nakayama A, Steingrimsson E, Copeland NG, Jenkins NA, et al. Mutations at the mouse microphthalmia locus are associated with defects in a gene encoding a novel basic-helix-loop-helix-zipper protein. *Cell* 1993; 74(2): 395-404.
- Southard-Smith EM, Kos L, Pavan WJ. Sox10 mutation disrupts neural crest development in Dom Hirschsprung mouse model. *Nat Genet* 1998; 18(1): 60-4.
- Ederly P, Attie T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RM, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996; 12(4): 442-4.
- Baynash AG, Hosoda K, Giaid A, Richardson JA, Emoto N, Hammer RE, et al. Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 1994; 79(7): 1277-85.
- Matsushima Y, Shinkai Y, Kobayashi Y, Sakamoto M, Kunieda T, Tachibana M. A mouse model of Waardenburg syndrome type 4 with a new spontaneous mutation of the endothelin-B receptor gene. *Mamm Genome* 2002; 13(1): 30-5.
- Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(19): 8696-9.
- Pingault V, Ente D, Dastot-Le MF, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31(4): 391-406.
- Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(8): 656-65.
- Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg syndrome? *Otol Neurotol* 2001; 22(2): 188-94.
- Kaneaster SK, Saunders JE. Congenital vestibular disorders. In: Weber PC, editor. Vertigo and disequilibrium: a practical guide to diagnosis and management. New York, NY: Thieme Medical Publisher; 2008. p. 119-24.
- Price ER, Fisher DE. Sensorineural deafness and pigmentation genes: melanocytes and the Mitf

- transcriptional network. *Neuron* 2001; 30(1): 15-8.
30. Gilbert SF. *Developmental biology*. 6th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2000. p. 383-5.
 31. Amirpour N, Karamali F, Rabiee F, Rezaei L, Esfandiari E, Razavi S, et al. Differentiation of human embryonic stem cell-derived retinal progenitors into retinal cells by Sonic hedgehog and/or retinal pigmented epithelium and transplantation into the subretinal space of sodium iodate-injected rabbits. *Stem Cells Dev* 2012; 21(1): 42-53.
 32. Amirpour N, Karamali F, Razavi S, Esfandiari E, Nasr-Esfahani MH. A proper protocol for isolation of retinal pigment epithelium from rabbit eyes. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 4.
 33. Amirpour N, Nasr-Esfahani MH, Esfandiari E, Razavi S, Karamali F. Comparing three methods of co-culture of retinal pigment epithelium with progenitor cells derived human embryonic stem cells. *Int J Prev Med* 2013; 4(11): 1243-50.
 34. Chow RL, Lang RA. Early eye development in vertebrates. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 255-96.
 35. Creuzet S, Vincent C, Couly G. Neural crest derivatives in ocular and periocular structures. *Int J Dev Biol* 2005; 49(2-3): 161-71.
 36. Fuhrmann S, Levine EM, Reh TA. Extraocular mesenchyme patterns the optic vesicle during early eye development in the embryonic chick. *Development* 2000; 127(21): 4599-609.
 37. Fitch JM, Birk DE, Linsenmayer C, Linsenmayer TF. Stromal assemblies containing collagen types IV and VI and fibronectin in the developing embryonic avian cornea. *Dev Biol* 1991; 144(2): 379-91.
 38. Hirsch M, Noske W, Prenant G, Renard G. Fine structure of the developing avian corneal stroma as revealed by quick-freeze, deep-etch electron microscopy. *Exp Eye Res* 1999; 69(3): 267-77.
 39. Zak NB, Linsenmayer TF. Analysis of corneal development with monoclonal antibodies. I. Differentiation in isolated corneas. *Dev Biol* 1985; 108(2): 443-54.
 40. Lwigale PY, Cressy PA, Bronner-Fraser M. Corneal keratocytes retain neural crest progenitor cell properties. *Dev Biol* 2005; 288(1): 284-93.
 41. Bahn CF, Falls HF, Varley GA, Meyer RF, Edelhauser HF, Bourne WM. Classification of corneal endothelial disorders based on neural crest origin. *Ophthalmology* 1984; 91(6): 558-63.
 42. Johnston MC. The neural crest in abnormalities of the face and brain. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11(7): 1-18.
 43. Oelberg DG, Dominguez R, Hebert AA. Neurocristopathy syndrome: review of four cases. *Pediatr Dermatol* 1990; 7(2): 87-92.
 44. Kenyon KR. Mesenchymal dysgenesis in Peter's anomaly, sclerocornea and congenital endothelial dystrophy. *Exp Eye Res* 1975; 21(2): 125-42.
 45. Waring GO, III, Rodrigues MM, Laibson PR. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol* 1975; 20(1): 3-27.
 46. Campbell DG, Shields MB, Smith TR. The corneal endothelium and the spectrum of essential iris atrophy. *Am J Ophthalmol* 1978; 86(3): 317-24.
 47. Shields MB. Progressive essential iris atrophy, Chandler's syndrome, and the iris nevus (Cogan-Reese) syndrome: a spectrum of disease. *Surv Ophthalmol* 1979; 24(1): 3-20.
 48. Eagle RC, Jr., Font RL, Yanoff M, Fine BS. Proliferative endotheliopathy with iris abnormalities. The iridocorneal endothelial syndrome. *Arch Ophthalmol* 1979; 97(11): 2104-11.
 49. Ittner LM, Wurdak H, Schwerdtfeger K, Kunz T, Ille F, Leveen P, et al. Compound developmental eye disorders following inactivation of TGFbeta signaling in neural-crest stem cells. *J Biol* 2005; 4(3): 11.
 50. Gage PJ, Rhoades W, Prucka SK, Hjalt T. Fate maps of neural crest and mesoderm in the mammalian eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11): 4200-8.
 51. Foster CS, Sainz de la Maza M. *The sclera*. New York, NY: Springer; 2013.
 52. Lee VM, Sechrist JW, Luetolf S, Bronner-Fraser M. Both neural crest and placode contribute to the ciliary ganglion and oculomotor nerve. *Dev Biol* 2003; 263(2): 176-90.
 53. Rubenstein J, Rakic P. Patterning and cell type specification in the developing CNS and PNS: *Comprehensive developmental neuroscience*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013. p. 992..

The Role of Neural Crest Cells in Development and Formation of Ear and Eye

Shahin Rouhi MSc¹, Hossein Salehi PhD², Noushin Amirpour PhD²

Review Article

Abstract

Neural crest cells, as vertebrate-specific multipotent migratory stem cells, play a vital role in development of many embryonic organs. These cells dispart from the dorsal part of developing neural tube and then, migrate to different parts of the body, contributing to the formation of verity structures. In the head region of vertebrate, a population of neural crest cells migrates to the pharyngeal arch and periocular mesenchyme and makes critical contribution to the developing ear and eye. Understanding the contribution of neural crest cells in formation of these important sense organs is relevant both for basic science knowledge and human clinical concern. As there was no comprehensive review on neural crest cells function in ear and eye developing, we aimed to review the studies on the role of neural crest cells in development and formation of ear and eye.

Keywords: Neural crest cells, Ear, Eye, Development

Citation: Rouhi Sh, Salehi H, Amirpour N. **The Role of Neural Crest Cells in Development and Formation of Ear and Eye.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(358): 1943-52

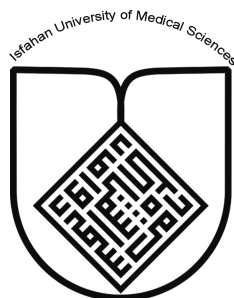
1- Department of Tissue Engineering, School of Basic Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Noushin Amirpour PhD, Email: amirpour@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmail Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Lewis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmail beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Florida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 358, 2nd Week January 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 31 37922291

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

Website: <http://www.journals.mui.ac.ir/jims>

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

- 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.