

### مقاله های پژوهشی

- ۳۷۲ ..... ۱۳۹۴  
 بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش آموزان ۱۴-۱۱ ساله ای استان اصفهان در سال ۱۳۹۴ .....  
 نرگس معتمدی، علی پوردشتیان پردی، آرمیندخت شاه‌نایی، زیبا فرج‌زادگان
- ۳۷۸ ...  
 بررسی فراوانی Lupus Nephritis و هماچوری در بین بیماران مبتلا به Systemic Lupus Erythematosus در شهر اصفهان ...  
 مریم موسوی، زهرا سید بنکدار، حبیبه محمدی
- ۳۸۵ .....  
 بررسی مسیرهای جذب و سنتز کلسترول در بیماران قلبی- عروقی .....  
 فهیمه امیرخانی، غلامرضا نمازی، بنت‌الهدی حیات مقدم، مرتضی پورفرزام
- ۳۹۲ .....  
 اثر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته به متادون .....  
 بهاره مرتضوی، زویا طاهر گورابی، امید مهرپور، میترا مودی

### گزارش مورد

- ۴۰۰ .....  
 درمان موفقیت‌آمیز کلاپس کامل ریه به علت سودوتومور التهابی اندوپرونیال با پروتوسکوپی: گزارش یک مورد .....  
 مسعود نازمیه، منیره حلیمی، مسعود نوری وسکه، اکبر شریفی

### Original Articles

- Evaluation of Accidents Occurrence and Associated Risk Factors among 11-14-Year-Old Children in Isfahan Province, Iran, in Year 2015 ..... 377  
 Narges Motamedi, Ali Poordashtianyazdi, Armindokht Shahsanai, Ziba Farajzadegan
- The Frequency of Lupus Nephritis and Hematuria in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Isfahan City, Iran ..... 384  
 Maryam Mousavi, Zahra Sayed-Bonakdar, Habibeh Mohammadi
- Evaluation of Cholesterol Synthesis and Absorption Pathways in Patients with Cardiovascular Diseases ..... 391  
 Fahimeh Amirkhani, Gholamreza Namazi, Bentolhoda Hayatmoghadam, Morteza Pourfarzam
- The Effect of Low Doses of Memantine on Serum Levels of Inflammatory Mediators in Methadone-Dependent Rats ..... 399  
 Bahareh Mortazavi, Zoya Tahergorabi, Omid Mehrpour, Mitra Moodi

### Case Report

- Successful Treatment of Total Lung Collapse Due to Pulmonary Endobronchial Inflammatory Pseudotumor by Bronchoscopy: A Case Report ..... 403  
 Masoud Nazemiyeh, Monireh Halimi, Masoud Nouri-Vaskeh, Akbar Sharifi



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۲۳)، هفتمه سوم خردادماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

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





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

۳۷۲.....۱۳۹۴.....  
بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله‌ی استان اصفهان در سال ۱۳۹۴.....  
نرگس معتمدی، علی پوردشتیان یزدی، آرمیندخت شاه‌ثنائی، زیبا فرج‌زادگان

۳۷۸.....  
بررسی فراوانی **Lupus Nephritis** و هم‌آچوری در بین بیماران مبتلا به **Systemic Lupus Erythematosus** در شهر اصفهان.....  
مریم موسوی، زهرا سید بنکدار، حبیبه محمدی

۳۸۵.....  
بررسی مسیرهای جذب و سنتز کلسترول در بیماران قلبی - عروقی.....  
فهیمة امیرخانی، غلامرضا نمازی، بنت‌الهدی حیات مقدم، مرتضی پورفرزام

۳۹۲.....  
اثر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته به متادون.....  
بهاره مرتضوی، زویا طاهر گورابی، امید مهرپور، میترا مودی

### گزارش مورد

۴۰۰.....  
درمان موفقیت‌آمیز کلاپس کامل ریه به علت سودوتومور التهابی اندوپروئشیال با برونکوسکوپی: گزارش یک مورد.....  
مسعود ناظمیه، منیره حلیمی، مسعود نوری وسکه، اکبر شریفی

## بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله‌ی استان اصفهان در سال ۱۳۹۴

نرگس معتمدی<sup>۱</sup>، علی پوردشتیان یزدی<sup>۲</sup>، آرمیندخت شاه‌ثنایی<sup>۱</sup>، زیبا فرج‌زادگان<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** افزایش حوادث در میان دانش‌آموزان با توجه به پیشرفت تکنولوژی ایجاب می‌کند که موضوع سلامت فردی دانش‌آموزان از جنبه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گیرد. پژوهش حاضر، با هدف بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله در استان اصفهان در سال ۱۳۹۴ طراحی و اجرا گردید.

**روش‌ها:** این مطالعه، قسمتی از طرح گرانته به شماره‌ی ۱۸۸۱۶۹ بود که به صورت توصیفی- مقطعی بر روی ۳۲۴۲ دانش‌آموز به شیوه‌ی نمونه‌گیری خوشه‌ای چند مرحله‌ای انجام شد. ابزار جمع‌آوری داده‌ها، پرسش‌نامه‌ی از قبل تهیه شده‌ی معاونت بهداشتی استان اصفهان بود که توسط پرسشگر آموزش دیده تکمیل گردید.

**یافته‌ها:** فراوانی وقوع حوادث ترافیکی و غیر ترافیکی در طی یک سال ۲۹/۸ درصد بود. وقوع حادثه با جنسیت پسر ارتباط معنی‌داری داشت ( $P = ۰/۰۱$ ). بیشترین قسمت‌های آسیب دیده، اندام‌ها (۸۰/۶ درصد) بودند و حوادث بیشتر در حیاط مدرسه (۱۹/۲ درصد) و به علت زمین خوردن (۵۲/۰ درصد) ایجاد شده بود. پرتاب کردن اشیاء به سمت همدیگر ( $P = ۰/۰۲$ ) و Odds ratio = ۵/۲۹ (OR یا Odds ratio) و پشت پا زدن به دوستان در مسیر مدرسه ( $P = ۰/۰۴$ ،  $OR = ۴/۳۰$ )، بیشترین سهم را در وقوع حوادث داشتند.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان داد که فراوانی وقوع حوادث ترافیکی و غیر ترافیکی در حدود دو برابر بیشتر از فراوانی وقوع حوادث در یک سال در چین ولی کمتر از سطح کشوری است. وقوع حادثه در پسران به صورت معنی‌دار بیشتر بود. بنابراین توصیه می‌شود، برای کاهش سوانح و حوادث بهتر است به دانش‌آموزان به خصوص پسران توجه ویژه‌ای گردد و رفتارهای فیزیکی آنان با آموزش‌های مناسب رفتاری در جهت فعالیت‌های سالم و کم خطر هدایت شود.

**واژگان کلیدی:** حوادث، فراوانی، دانش‌آموزان

**ارجاع:** معتمدی نرگس، پوردشتیان یزدی علی، شاه‌ثنایی آرمیندخت، فرج‌زادگان زیبا. بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در

دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله‌ی استان اصفهان در سال ۱۳۹۴. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۳): ۳۷۷-۳۷۲

شده‌ی آن بدین شرح است: رویداد غیر منتظره، برنامه‌ریزی نشده و بدون سابقه که به طور معمول موجب جراحات، مرگ و یا آسیب‌های خاص ناخواسته و قابل تشخیص می‌شود (۴). روزانه ۱۶۰۰۰ نفر به علت حوادث گوناگون فوت می‌شوند و حوادث باعث ۱۲ درصد از بار بیماری‌ها و سومین عامل اصلی مرگ و اولین علت مرگ در سنین ۱-۴۰ سال می‌باشد (۵). حوادث از یک طرف، سبب آسیب‌های جسمی و روانی و از طرف دیگر، باعث اتلاف سرمایه و زیان اقتصادی می‌گردد (۶).

رشد جمعیت و افزایش استفاده از تکنولوژی در زندگی روزمره،

### مقدمه

سوانح و حوادث، یکی از سه عامل اول بروز مرگ و میر در ایران و جهان است (۱). از آن جایی که حوادث از علل مرگ در سنین جوانی است، سال‌های از دست رفته‌ی عمر بیشتری را موجب می‌شود. بنابراین، شناسایی و کنترل عوامل خطر مؤثر در بروز حوادث ضروری است (۲). بخش مهمی از پیش‌گیری از سوانح و حوادث با خود مراقبتی قابل دستیابی است (۳).

سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) یا WHO سه تعریف از حادثه بیان نموده است که خلاصه‌ی ادغام

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

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

۳- استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: علی پوردشتیان یزدی

Email: alipoori1372@gmail.com

انجام شد. جامعه‌ی آماری این مطالعه، دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله در استان اصفهان در مقطع راهنمایی ( $n = 3242$ ) بودند. برای نمونه‌گیری، از روش‌های نمونه‌گیری احتمالی، خوشه‌گیری چند مرحله‌ای استفاده شد.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها در این پژوهش، پرسش‌نامه‌ی از قبل تهیه شده برای طرح گرانته بود که برای تعیین اعتبار سازه‌ی پرسش‌نامه، از تجزیه و تحلیل عاملی اکتشافی و برای اعتبار صوری و محتوایی آن، از حداقل ۵ کارشناس مرتبط با موضوع و ۳۰ نفر از جامعه‌ی آماری استفاده شد و اعتبار آن تأیید گردید. پایایی پرسش‌نامه با استفاده از Cronbach's alpha ۷۵ درصد مورد تأیید قرار گرفت (۴). پرسش‌نامه، شامل سؤالات مربوط به اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات نوع حادثه (نوع حادثه، زمان حادثه، محل وقوع حادثه و عضو مجروح شده‌ی بدن) و اطلاعات رفتارهای حادثه‌آفرین در مدرسه و مسیر مدرسه (۵۵ سؤال با نمره‌دهی به روش لیکرت) بود. گردآوری اطلاعات به روش خودایفاگر بود؛ به طوری که در یک زمان مشخص بعد از توجیه دانش‌آموزان توسط پرسشگر آموزش دیده، پرسش‌نامه در اختیار آنان گذاشته شد (۴).

**ملاحظات اخلاقی:** این پژوهش توسط کمیته‌ی اخلاق معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۳۹۶۲۳۵ تأیید شد.

**تحلیل آماری:** به منظور دستیابی به اهداف پژوهش، داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل و از آزمون‌های  $\chi^2$  و آمار توصیفی استفاده گردید.

ضمن این که جهت تعیین کردن سهم هر یک از رفتارهای خطرآفرین در وقوع حادثه، از آزمون Logistic regression استفاده شد. لازم به ذکر است که  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از ۳۱۷۹ دانش‌آموز که وارد مطالعه شدند، ۲۹/۸۵ درصد در طی یک سال پیش از بررسی، دچار حوادث ترافیکی و غیر ترافیکی شده بود. جدول ۱، اطلاعات دموگرافیک دانش‌آموزان به تفکیک وقوع حادثه را نشان می‌دهد.

بر اساس یافته‌های ما، دختران حادثه دیده، بیشتر در داخل مدرسه بوده‌اند (۳۰/۵ درصد)، اما پسران حادثه دیده بیشتر در مسیر رفت یا برگشت دچار حادثه شده‌اند (۲۷/۶ درصد). همچنین، حادثه در دو جنس (۲۶/۸ درصد در دختران و ۴۱/۱ درصد در پسران) بیشتر در زمان صبح بوده است.

یکی از عوامل مستعد ایجاد حوادث جدید در زندگی همه‌ی افراد است و سهم این خسارات و هزینه‌های مرتبط با آن در کشورهای در حال توسعه و کم درآمد، بالاتر است (۴).

بر اساس آمار سازمان پزشکی قانونی کشور، حدود ۳۰ درصد از عابران کشته شده در حوادث رانندگی در سن مدرسه (کمتر از ۱۸ سال) هستند و این افراد، از گروه‌های بسیار آسیب‌پذیر به شمار می‌روند (۳). سال‌های نوجوانی عادت منسجمی است که نوجوانان تغییرات احساسی، جسمی و اجتماعی را تجربه می‌کنند و کنترل رفتار آن‌ها دشوار است. بنابراین، باید روش‌ها و رویکردهای مناسب شناسایی و در برخورد با آنان اعمال شوند (۷). اختلالات افسردگی، اضطراب و اختلال استرس پس از سانحه، اختلالات درونی و بیرونی و رفتارهای خودکشی و آسیب روانی در کودکان و نوجوانان در معرض حوادث به اهمیت ارزیابی سوانح و حوادث در این گروه سنی می‌افزاید و نیاز جهت پیش‌گیری و آموزش و کاهش حوادث و درمان و بازتوانی و تحقیقات بیشتر در این زمینه را امری لازم و ضروری می‌داند (۸).

آمار نشان می‌دهد که سالانه حدود ۹ میلیون سانحه در ایران رخ می‌دهد و سوانح و حوادث از علل اصلی بستری و مرگ و میر به شمار می‌رود. در مطالعه‌ی نقوی و همکاران مشخص شد که در حدود ۶۰۰۰ سال عمر به دلیل سوانح و حوادث از دست رفته است (۹). مدارس در توزیع این حوادث دارای نقش زیادی است؛ چرا که حدود ۶۰/۸ درصد مدارس ایمن نیستند و فقط ۵۶/۹ درصد مدارس پله‌های ایمن دارند. سه علت عمده‌ی حوادث در نوجوانان بر اساس محل وقوع حوادث شامل حوادث رانندگی، حوادث خانگی و حوادث محیط اطراف می‌باشند که مدرسه نیز جزئی از این دسته است (۴).

اهمیت و توجه به حوادث و سوانح در نوجوانان، به قدری مهم است که مطالعات زیادی در کشورهای توسعه‌یافته روی آن انجام شده است. با توجه به این که آمار دقیقی از رفتارهای حادثه‌آفرین و سهم آن‌ها در وقوع حوادث تا پیش از این تحقیق وجود نداشت و میزان وقوع حادثه در محل و زمان‌های مختلف مشخص نبود، پژوهش حاضر با هدف بررسی فراوانی سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش‌آموزان ۱۴-۱۱ ساله در استان اصفهان در سال ۱۳۹۴ انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی و قسمتی از طرح گرانته به شماره‌ی ۱۸۸۱۶۹ بود که در سال ۱۳۹۴ بر روی ۶ رفتار پرخطر در مدارس استان اصفهان که سوانح و حوادث نیز یکی از آن‌ها می‌باشد،

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک دانش‌آموزان به تفکیک وقوع حادثه

متغیر	گروه	حادثه ندیده	حادثه دیده	کل	مقدار P
کل دانش‌آموزان		۲۲۳۰ (۱۵/۷۰)	۹۴۹ (۲۹/۸۵)	۳۱۷۹ (۱۰۰)	
	جنس				
	دختر	۱۲۲۲ (۸۰/۲)	۳۰۱ (۱۹/۸)	۱۵۲۳ (۴۷/۹)	۰/۰۱
	پسر	۱۰۰۸ (۶۰/۹)	۶۴۸ (۳۹/۱)	۱۶۵۶ (۵۲/۱)	
محل زندگی		۱۸۸۷ (۷۰/۴)	۷۹۸ (۲۹/۶)	۲۶۸۱ (۸۴/۳)	۰/۵۲
	شهر				
	روستا	۳۴۳ (۶۸/۹)	۱۵۵ (۳۱/۱)	۴۹۸ (۱۵/۷)	
تحصیلات مادر	زیردیپلم	۱۱۹۵ (۶۹/۱)	۵۳۵ (۳۰/۹)	۱۷۳۰ (۵۵/۱)	۰/۰۱
	دیپلم	۶۵۹ (۷۴/۰)	۲۳۲ (۲۶/۰)	۸۹۱ (۲۸/۴)	
	فوق دیپلم و بالاتر	۳۵۳ (۶۸/۸)	۱۶۸ (۳۲/۲)	۵۲۱ (۱۶/۵)	
تحصیلات پدر	زیر دیپلم	۱۱۱۴ (۶۸/۸)	۵۰۶ (۳۱/۲)	۱۶۲۰ (۵۱/۷)	۰/۰۷
	دیپلم	۵۹۴ (۷۳/۲)	۲۱۷ (۲۶/۸)	۸۱۱ (۲۵/۹)	
	فوق دیپلم و بالاتر	۴۹۴ (۷۰/۱)	۲۱۱ (۲۹/۹)	۷۰۵ (۲۲/۴)	

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

در مدرسه، زمین خوردن بیشترین نوع حادثه بود و بعد از آن، سر خوردن، بریدگی و افتادن از پله بیشترین حوادث بودند که این نوع حوادث، در پسران بیشتر از دختران بود و رابطه‌ی معنی‌داری بین جنس و نوع حادثه وجود داشت ( $P < ۰/۰۱$ ) (جدول ۴).

آسیب به پا (۴۲/۲ درصد) بیشتر و به سر و گردن (۹/۴ درصد) کمتر گزارش شده بود. همچنین، بین جنس و یک عضو آسیب دیده ارتباط معنی‌داری وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی عضو آسیب‌دیده به تفکیک جنسیت

عضو آسیب‌دیده	گروه	پسر	دختر	کل	مقدار P
پا		۲۴۶ (۳۹/۶)	۱۳۹ (۴۸/۳)	۳۸۵ (۴۲/۲)	۰/۰۱
دست		۲۵۴ (۴۰/۰)	۹۵ (۳۳/۰)	۳۴۹ (۳۸/۴)	۰/۰۲
سر و گردن		۷۲ (۱۱/۶)	۱۲ (۴/۲)	۸۴ (۹/۴)	۰/۰۱
چند قسمت از بدن		۷۷ (۱۲/۴)	۲۵ (۸/۷)	۱۰۲ (۱۱/۲)	۰/۰۹

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

جدول ۴. فراوانی نوع اتفاقات حادثه آفرین در مدرسه به تفکیک جنسیت

نوع حادثه	گروه	پسر	دختر	کل	مقدار P
زمین خوردن		۹۶۱ (۶۵/۷)	۷۲۵ (۴۶/۹)	۱۶۸۶ (۵۲/۰)	۰/۰۱
سر خوردن		۵۳۱ (۳۱/۳)	۴۱۱ (۲۶/۶)	۹۴۲ (۲۹/۱)	۰/۰۳
بریدگی با ابزار تیز و برنده		۴۲۹ (۲۵/۳)	۲۶۱ (۱۶/۹)	۶۹۰ (۲۱/۳)	۰/۰۱
افتادن از پله		۳۸۶ (۲۲/۸)	۳۰۲ (۱۹/۵)	۶۸۸ (۲۱/۲)	۰/۰۲
شکستگی		۲۳۹ (۱۴/۱)	۶۲ (۴/۰)	۳۰۱ (۹/۳)	۰/۰۱
سوختگی با بخاری		۱۹۷ (۱۱/۶)	۵۸ (۳/۸)	۲۵۵ (۷/۹)	۰/۰۱
برق گرفتگی		۱۰۳ (۶/۱)	۸ (۰/۵)	۱۱۱ (۳/۴)	۰/۰۱

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

با استفاده از آزمون آماری Logistic regression، سهم هر یک از رفتارهای حادثه آفرین در اتومبیل، اتوبوس، دوچرخه سواری، در مدرسه و در مسیر مدرسه در وقوع حادثه پس از کنترل عوامل دموگرافیک نظیر جنس و تحصیلات مادر در جدول ۵ آمده است. در این راستا، رفتارهایی که تأثیری در بروز حادثه نداشته‌اند، از جدول حذف شده‌اند. پرتاب کردن اشیاء به سمت همدیگر در مدرسه، بیشترین ( $P = ۰/۰۲$ ،  $OR = ۵/۲۹$ ) و مسابقه دادن با دوچرخه در مسیر مدرسه تا خانه ( $P = ۰/۰۲$ ،  $OR = ۱/۵۸$ )، کمترین سهم را در بروز حوادث داشتند.

بر اساس جدول ۳، بیشترین محل حادثه حیاط مدرسه (۱۹/۲ درصد) و بعد از آن پله‌ها و بالکن بوده است.

جدول ۳. فراوانی محل وقوع حادثه در مدرسه به تفکیک جنسیت

مکان	گروه	پسر	دختر	کل	مقدار P
حیاط		۳۲۶ (۱۹/۲)	۲۸۹ (۱۸/۷)	۶۱۵ (۱۹/۰)	۰/۷۰
پله با نرده		۲۱۸ (۱۲/۹)	۱۵۹ (۱۰/۳)	۳۷۷ (۱۱/۶)	۰/۰۲
بالکن		۲۵۶ (۱۵/۰)	۱۰۳ (۶/۷)	۳۵۹ (۱۱/۱)	۰/۰۱
سطوح شیب‌دار		۲۲۶ (۱۳/۳)	۱۲۲ (۷/۹)	۳۴۸ (۱۰/۷)	۰/۰۱
بوفه		۱۲۵ (۷/۴)	۴۳ (۲/۸)	۱۶۸ (۵/۲)	۰/۰۱
پله‌ی بی‌نرده		۵۱ (۳/۰)	۴۴ (۲/۸)	۹۵ (۲/۹)	۰/۷۸
کارگاه		۶۶ (۳/۹)	۲۸ (۱/۸)	۹۴ (۲/۹)	۰/۰۱

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

جدول ۵. سهم هر یک از رفتارها در وقوع حادثه بر اساس آزمون

Logistic regression پس از کنترل جنس و تحصیلات مادر

رفتار حادثه آفرین	نسبت شانس	مقدار P
پرتاب کردن اشیاء به سمت همدیگر در مدرسه	۵/۲۹	۰/۰۲
پشت پا زدن به همدیگر در مسیر مدرسه	۴/۳۰	۰/۰۴
بلند صحبت کردن با دوستان در اتوبوس	۴/۹	۰/۰۲
شوخی کردن با راننده در اتومبیل	۲/۹	۰/۰۴
کشیدن کیف یکدیگر در مدرسه	۲/۹۶	۰/۰۱
کشیدن کیف یکدیگر در مسیر مدرسه	۲/۳۸	۰/۰۱
تذکر ندادن به راننده جهت بستن کمربند ایمنی در اتومبیل	۲/۹	۰/۰۲
شوخی کردن با هم و حواس پرتی راننده در اتوبوس	۲/۱۱	۰/۰۱
شوخی کردن با دوستان در مدرسه	۳/۳۶	۰/۰۱
شوخی کردن با دوستان در مسیر مدرسه	۱/۶۸	۰/۰۴
مسابقه دادن با دوچرخه در مسیر مدرسه تا خانه	۱/۵۹	۰/۰۲
جنس پسر	۲/۴۰	< ۰/۰۱
تحصیلات مادر	۰/۸۰	۰/۸۰

### بحث

این پژوهش، با هدف بررسی فراوانی وقوع سوانح و حوادث و عوامل مرتبط با آن در دانش آموزان ۱۴-۱۱ سال در استان اصفهان طراحی گردید. یافته‌ها نشان داد که فراوانی وقوع حادثه ترافیکی و غیر ترافیکی در طی سال ۹۴ در استان اصفهان حدود ۳۰ درصد و در پسران بیشتر از دختران است و رابطه‌ی معنی داری بین جنس و نوع حادثه مشاهده شد. همچنین، دختران حادثه دیده بیشتر در داخل مدرسه و پسران حادثه دیده بیشتر در مسیر رفت یا برگشت دچار حادثه شده‌اند. همچنین، حادثه در دو جنس بیشتر در زمان صبح بوده است.

مطالعات زیادی، فراوانی وقوع حوادث را در پسران بیشتر از دختران گزارش کرده‌اند (۱۰). در مطالعه‌ای در کرمانشاه فراوانی وقوع حوادث ترافیکی در ایران ۵۱/۱ درصد گزارش شده است (۲). فراوانی وقوع حادثه در اصفهان از این سطح پایین تر بود. در مطالعه‌ی تواضحی و همکاران نیز فراوانی وقوع سوانح و حوادث در مدرسه ۵۳ درصد بوده است (۴) که یافته‌های مطالعه‌ی حاضر پایین تر از این مقدار بود. مطالعه‌ای در چین نشان داد در طی یک سال فراوانی وقوع حادثه ۱۵/۱ درصد بوده است (۱۱)، که یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در حدود دویزیر آن بود. پسران تمایل بیشتری برای رفتارهای پرخطر و غیر قابل کنترل دارند و ضمن خطرپذیری بالاتر، به دلیل نقش جنسیتی و اجتماعی، در معرض خطر بیشتری قرار دارند (۱۲). تواضحی و همکاران بیان کردند که بیشتر حوادث در مدرسه در زمان صبح اتفاق می‌افتد و بیشتر بودن حادثه در پسران، ناشی از حس استقلال طلبی در این جنس و دسترسی آسان و بی ضابطه به وسایل پرخطر است (۴). در بررسی دیگر، علل اصلی آسیب‌ها در کودکان

۱۴-۵ سال، سقوط، گزش حشرات، حوادث رانندگی و سوختگی بودند و بیشتر کودکان فقط یک آسیب داشتند که سقوط را شامل زمین خوردن و سر خوردن و سقوط از ارتفاع بیان کرده بود (۱۲).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که آسیب به پا (۴۲/۲ درصد) بیشتر و به سر و گردن (۹/۴ درصد) کمتر بود. آسیب به اندام‌ها به خصوص دست و بازو در مطالعه‌ی تواضحی و همکاران بیشتر بود (۴). در مطالعه‌ی دیگری، علل اصلی آسیب‌ها عبارت از سقوط، گزش حیوانات، تصادفات رانندگی و سوختگی بودند که در پسران فراوانی بیشتری گزارش شده بود (۱۲). مطالعه‌ی دیگری نیز وقوع حوادث در کودکان زیر ۱۵ سال را در خانه و مدرسه بیشتر گزارش نمود و شایع‌ترین مناطق در کودکان در اندام و سر بود و در جنسیت پسر، حوادث بیشتری گزارش شده بود و شایع‌ترین علت، سقوط بود (۱۳).

در مطالعه‌ی حاضر، تحصیلات مادر ابتدا با وقوع حادثه ارتباط معنی داری داشت ولی پس از کنترل جنس در مدل Regression. این ارتباط حذف شد. مطالعه‌ای در زمینه‌ی مراقبت‌های پیش‌گیری کننده در برابر حوادث توسط والدین، نشان داد که سطح آگاهی و تحصیلات والدین، تأثیر مثبتی در کاهش بروز حوادث دارد (۱۴). تواضحی و همکاران نیز سطح تحصیلات و آگاهی والدین را در بروز حوادث مؤثر دانستند (۴). در مطالعه‌ای در همدان، به این نتیجه رسیدند که افزایش دانش مادران در کاهش حوادث مؤثر می‌باشد (۱۵). در مطالعات ذکر شده، جنسیت در این رابطه کنترل نشده بود که می‌تواند علت احتمالی عدم همخوانی یافته‌های آنان با مطالعه‌ی حاضر باشد.

بیشترین محل حادثه حیاط مدرسه (۱۹/۰ درصد) بود و در مدرسه زمین خوردن بیشترین نوع حادثه بود. پرتاب کردن اشیاء به سمت یکدیگر در مدرسه، بیشترین و مسابقه دادن با دوچرخه در مسیر مدرسه تا خانه، کمترین سهم را در بروز حوادث داشتند. نتایج مطالعه‌ی تواضحی و همکاران با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی داشت (۴). مطالعه‌ی دیگری بیان کرد که وقوع حوادث در مدرسه، به دلیل انرژی بیش از حد کودکان است و آسیب‌های ناشی از حوادث مدرسه به دلیل سقوط، صدمات ناشی از ورزش یا فعالیت بدنی و دعوای فیزیکی می‌باشد (۱۶). شاید از دلایل این یافته، عدم رعایت استانداردهای بهداشتی و ایمنی بالا و اشتباهات مدارس در انجام فعالیت‌های آموزشی و وضع قوانین داخلی مدارس و نیز نبود امکانات ورزشی و محیطی جهت تخلیه‌ی انرژی این گروه سنی باشند (۱۷).

عبدالوند در مطالعه‌ای نشان داد بین نوع حادثه و جنس مذکر ارتباط معنی داری وجود دارد. ضربات، حوادث ترافیکی و سقوط، علل اصلی سوانح و حوادث بودند. ترویج دانش و آموزش، به ویژه در گروه سنی جوان‌تر، مداخله برای حل نقاط مستعد حادثه و

غیرترافیکی در طی یک سال در استان اصفهان ۲۹/۸ درصد بود که در حدود دو برابر فراوانی وقوع حادثه در یک سال در چین، اما، کمتر از سطح کشوری است. ضمن این که، وقوع حادثه در پسرها به صورت معنی داری بیشتر بود. بنابراین توصیه می‌شود، برای کاهش سوانح و حوادث بهتر است به دانش‌آموزان به خصوص پسران توجه ویژه‌ای گردد و رفتارهای فیزیکی آنان با آموزش‌های مناسب رفتاری در جهت فعالیت‌های سالم و کم خطر هدایت شود.

### تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از کلیه کارکنان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و سازمان آموزش و پرورش استان اصفهان که زمینه‌های لازم برای اجرا و جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز این مطالعه را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی نمایند.

نقص‌های فنی، برای کاهش حوادث ترافیکی توصیه می‌شوند (۱۸). در مطالعه‌ی دیگری نیز میزان بروز سوانح در پسرها بیشتر از دخترها بوده است. رفتارهای پرخطر فرزندان بلافاصله قبل از آسیب شامل عبور از میان بلوک، بازی در جاده‌ها و عبور از چراغ‌های قرمز است. کبودی، شکستگی و آسیب دیدگی در اندام‌های داخلی سه نوع آسیب بود (۱۱). در کل به نظر می‌رسد، پسرها بیشتر در معرض خطرات ناشی از حوادث قرار دارند و شناسایی عوامل مرتبط با این حوادث و اندیشیدن تدابیری جهت کاهش بروز حوادث در این گروه لازم و ضروری به نظر می‌رسد. پرسشنامه‌ی مطالعه‌ی حاضر در قسمت حادثه، نوع حادثه را از نظر ترافیکی و غیر ترافیکی تفکیک نکرده بود. بنابراین، فراوانی وقوع حادثه به تفکیک از نظر ترافیکی و غیر ترافیکی سنجیده نشد و فراوانی کل حادثه دیده‌ها تعیین گردید. نتیجه‌گیری نهایی این که فراوانی وقوع حوادث ترافیکی و

### References

1. Akbari ME, Naghavi M, Soori H. Epidemiology of deaths from injuries in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2006; 12(3-4): 382-90.
2. Malekifar A, Nazari SH, Ghadirzadeh MR. Epidemiology of deaths due to traffic accidents in Kermanshah province. *J Kerman Univ Med Sci* 2012; 19(6): 327-33. [In Persian].
3. Omid S, Farmanbar R, Mokhtarpor S. The effect of educational intervention based on precede-proceed model on promoting traffic safety behaviors in primary schools students of Tabriz in 2014. *J Educ Community Health* 2016; 2(4): 48-56. [In Persian].
4. Tavazohi H, Hosseini L, Arti S, Heidari K, Nobari RF, Farajzadegan Z, et al. The status of school events in middle school students in Isfahan Province. *Int J Prev Med* 2014; 5(Suppl 2): S159-S164.
5. Dalvi Q. Review paper. *Transport Reviews* 2004; 24(3): 365-76.
6. Neghab M, Rajaei FA, Habibi M, Choobineh A. Home accidents in rural and urban areas of Shiraz, 2000-02. *East Mediterr Health J* 2006; 12(6): 824-33.
7. Steinberg L. Risk taking in adolescence: New perspectives from brain and behavioral science. *Curr Dir Psychol Sci* 2007; 16(2): 55-9.
8. Wethington HR, Hahn RA, Fuqua-Whitley DS, Sipe TA, Crosby AE, Johnson RL, et al. The effectiveness of interventions to reduce psychological harm from traumatic events among children and adolescents: A systematic review. *Am J Prev Med* 2008; 35(3): 287-313.
9. Naghavi M, Abolhassani F, Pourmalek F, Lakeh M, Jafari N, Vaseghi S, et al. The burden of disease and injury in Iran 2003. *Popul Health Metr* 2009; 7: 9.
10. Holm A, Jaani J, Eensoo D, Piksoot J. Pedestrian behaviour of 6th grade Estonian students: Implications of social factors and accident-prevention education at school. *Transp Res Part F Traffic Psychol Behav* 2018; 52: 112-9.
11. Ma W, Nie S, Xu H, Xu Y, Xie H. Nonfatal child pedestrian injury in two urban cities of Guangdong Province, China: Results from a cross-sectional survey. *Biomed Environ Sci* 2011; 24(4): 335-42.
12. Hu M, Hu GQ, Sun ZQ, He X. Epidemiological survey of the prevalence of non-fatal injury among children aged 5-14 years in China. *Biomed Environ Sci* 2012; 25(4): 407-12.
13. Memarzadeh M, Hoseinpour M, Sanjary N, Karimi Z. A study on trauma epidemiology in children referred to Isfahan Alzahra Hospital during 2004-7. *Feyz* 2011; 14(5): 488-93. [In Persian].
14. Mirzaie M, Chehrzad M, Shafipour Z. Compare the practice of infants' parents regarding prevention of accidents in rural and urban area in Rasht. *J Holist Nurs Midwifery* 2005; 15(2): 55-60. [In Persian].
15. Rezapur-Shahkolai F, Afshari M, Moghimbeigi A, Hazavehei SMM. Home-related injuries among under-five-year children and mothers' care regarding injury prevention in rural areas. *Int J Inj Contr Saf Promot* 2017; 24(3): 354-62.
16. Karande N, Shah P, Bhatia M, Lakade L, Bijle MN, Arora N, et al. Assessment of awareness amongst school teachers regarding prevention and emergency management of dentoalveolar traumatic injuries in school children in Pune City, before and 3 months after dental educational program. *J Contemp Dent Pract* 2012; 13(6): 873-7.
17. Mei L. A review of the research on school accident. *Proceedings of the International Conference on Contemporary Education, Social Sciences and Ecological Studies (CESSSES 2018)*; 2018 Mar 29-30; Moscow, Russia. Paris, France: Atlantis Press; 2018.
18. Abdolvand M, Bahadori A, Khodakarim S, Farsar AR, Golmohammadi A, Safaei A. Evaluation of accidents and incidents at injury registered in medical centers affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences (2012-2013). *Journal of Safety Promotion and Injury Prevention* 2014; 2(5): 309-316.

## Evaluation of Accidents Occurrence and Associated Risk Factors among 11-14-Year-Old Children in Isfahan Province, Iran, in Year 2015

Narges Motamedi<sup>1</sup>, Ali Poordashtianyzdi<sup>2</sup>, Armindokht Shahsanai<sup>1</sup>, Ziba Farajzadegan<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Increased rate of accidents among students on a hand, and progression of technology on the other hand, demonstrate the necessity of individual health assessment among them. The current study aimed to assess the frequency of accident (traffic and non-traffic) occurrence and its associated risk factors among 11-14-year-old students in Isfahan Province, Iran, in year 2015.

**Methods:** The current study was part of a grant plan (coded 188169) done as a cross-sectional descriptive study on 3242 students who were selected using multi-stage cluster sampling method. The data were recruited using a questionnaire conducted by the Deputy of Health, Isfahan University of Medical Sciences, which was filled by a trained interviewer.

**Findings:** The incidence of traffic and non-traffic accidents was 29.8% over a year. Accident occurrence was in association with male gender ( $P = 0.01$ ). The limbs were the most injured organs (80.6%), and accidents mostly took place at school yard (19.2%) following falling (52.0%). Throwing object toward each other [odds ratio (OR): 5.29;  $P = 0.02$ ] or lame taking in the way to school (OR: 4.30;  $P = 0.04$ ) were the most prevalent causes of accidents.

**Conclusion:** Our findings showed that the incidence of accidents (traffic and non-traffic) was about twice as much as the incidence in one year in China, and of course less than the national level in Iran. The incidence was significantly higher in boys. Therefore, it is recommended to pay special attention to students, especially boys, to reduce accidents, and to give them appropriate behavioral education for healthy and low-risk activities.

**Keywords:** Accidents, Frequency, Students

**Citation:** Motamedi N, Poordashtianyzdi A, Shahsanai A, Farajzadegan Z. **Evaluation of Accidents Occurrence and Associated Risk Factors among 11-14-Year-Old Children in Isfahan Province, Iran, in Year 2015.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(523): 372-7.

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

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

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

**Corresponding Author:** Ali Poordashtianyzdi, Email: alipoori1372@gmail.com

## بررسی فراوانی Lupus Nephritis و هماچوری در بین بیماران مبتلا به Systemic Lupus Erythematosus در شهر اصفهان

مریم موسوی<sup>۱</sup>، زهرا سید بنکدار<sup>۲</sup>، حبیبه محمدی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اهمیت و شیوع بالای درگیری کلیوی در بیماران دچار Systemic lupus erythematosus (SLE) و امکان سنجش پیش‌گویی هماچوری در رخداد Lupus nephritis، هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی Lupus nephritis در بیماران SLE دچار هماچوری بود.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک پژوهش مقطعی بود که به بررسی ۵۰۰ بیمار دچار SLE در شهر اصفهان در بین سال‌های ۹۴-۱۳۸۰ پرداخت. مستندات پزشکی، اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران شامل سطوح C3 و C4، Anti-dsDNA antibody، وجود Lupus nephritis، پروتئینوری، کست سلولی (Cellular casts)، پیوری، عفونت مجاری ادراری، سنگ مجاری ادرار، نقص‌های مادرزادی کلیوی و سابقه‌ی هر گونه بیماری کلیوی در انتهای مطالعه با مراجعه به دفتر بایگانی بیمارستان از پرونده‌ی بیماران اخذ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS واکاوی گردید.

**یافته‌ها:** فراوانی هماچوری در بیماران دچار Lupus nephritis ۳۶/۱۱ درصد بود و ارتباط معنی‌داری بین وجود هماچوری و Lupus nephritis در بیماران SLE مشاهده نگردید ( $P = ۰/۵۲۰$ )،  $P = ۰/۳۷۶-۱/۶۴۸$ ، فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد،  $Odd\ ratio\ یا\ OD = ۰/۷۲۷$ ، افرادی که Lupus nephritis داشتند، پراکندگی سنی کمتری را در مقایسه با افراد بدون Lupus nephritis نشان دادند ( $P = ۰/۰۰۵$ )، بیشتر افرادی که در گروه Lupus nephritis بودند، میزان C3 و C4 پایین داشتند، اما بیشتر بیمارانی که در گروه بدون Lupus nephritis بودند، سطوح C3 و C4 طبیعی داشتند ( $P < ۰/۰۵۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** فراوانی نسبی Lupus nephritis در بیماران SLE دچار هماچوری، حدود ۳۶ درصد بود. بنابراین، مشاهده‌ی هماچوری در بیماران دچار SLE ممکن است در یک سوم موارد، بروز Lupus nephritis را پیش‌بینی نماید.

**واژگان کلیدی:** Systemic lupus erythematosus، Lupus nephritis، هماچوری، نشانگرهای زیستی

**ارجاع:** موسوی مریم، سید بنکدار زهرا، محمدی حبیبه. بررسی فراوانی Lupus Nephritis و هماچوری در بین بیماران مبتلا به Systemic lupus erythematosus در شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۳): ۳۷۸-۳۸۴

### مقدمه

واکنش‌های غیر طبیعی ایمنی در بدن انسان، ممکن است منجر به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها و التهاب منتشر در مجموعه‌ای از سیستم‌های بدن شود و در نتیجه، Systemic lupus erythematosus (SLE) را پدید آورند (۱-۲).

SLE می‌تواند با علایمی نظیر خستگی، کاهش وزن، اختلالات کلیه، درگیری سیستم عصبی مرکزی، ضایعات پوستی، اختلالات خونی، درگیری بافت عضلانی و اسکلتی، علائم گوارشی و بسیاری

از علائم دیگر بروز نماید (۲).

درگیری کلیوی، به طور کلی در حدود یک سوم بیماران SLE وجود دارد و به دنبال واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع سه و رسوب کمپلکس خودایمنی شامل آنتی‌بادی Anti-dsDNA در مزانژوم، ساب اندوتلیوم و یا فضای ساب اپی‌تلیال در نزدیکی غشای پایه‌ی گلومرولی کلیه‌ها ممکن است بروز Lupus nephritis دیده شود. به دنبال این تغییرات نیز ممکن است بیماران پروتئینوری، کست سلولی، پلی‌اوری، ادم و یا هایپر تنشن را بروز دهند اما بسیاری از بیماران

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



Lupus nephritis بودند. معیارهای خروج نیز شامل وجود عفونت مجاری ادراری، سنگ مجاری ادرار، نقص‌های مادرزادی کلیوی یا نقص در پرونده به میزان بیشتر از ۲۰ درصد بود. همچنین، در مواردی که بیماران دچار هماچوری نیز بودند، فقط بیمارانی وارد مطالعه شدند که هماچوری در دو یا بیش از دو بار ویزیت بیماران مشاهده شده و بدون همراهی با عفونت مجاری ادراری و سایر اختلالات کلیوی بود؛ در غیر این صورت، بیماران وارد مطالعه نشدند. روش نمونه‌گیری، سرشماری بود که بر این اساس، ۵۰۰ بیمار انتخاب و ۱۳۱ بیمار به دلیل نقص پرونده از مطالعه خارج شدند. پس از کسب مجوز از معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان و مراجعه به پرونده‌ی پزشکی بیماران مطالعه، اطلاعات دموگرافیک نظیر سن، جنس، سطوح C3 و C4 بر حسب واحد/میلی‌لیتر (با تکنیک Nephelometry) و Anti-dsDNA antibody (مثبت یا منفی بر اساس Enzyme-linked immunosorbent assay یا ELISA) جمع‌آوری گردید.

همچنین، وجود Lupus nephritis، پروتئینوری، کست سلولی، پیوری، عفونت مجاری ادراری، سنگ مجاری ادرار، نقص‌های مادرزادی کلیوی و سابقه‌ی هر گونه بیماری کلیوی نیز بررسی شد. Lupus nephritis به صورت وجود پروتئینوری بیش از ۵۰۰ میلی‌گرم در روز (یا نتایج آزمایش Dip stick به میزان +۳ یا بیشتر در واکنش با آلبومین) یا حضور کست سلولی شامل گلبول قرمز، گرانولر، سلول‌های توپولار کلیوی، هموگلوبین یا ترکیبی از این موارد تعریف گردید (۱۸). هماچوری به صورت وجود بیش از ۵ گلبول قرمز در هر High power field تعریف شد (۱۹). عفونت مجاری ادراری به صورت نتایج مثبت واکاوی ادرار برای لکوسیت استراز یا نیتريت ادراری و یا کشت مثبت ادراری تعریف شد (۲۰). پیوری نیز به صورت وجود بیش از ۱۰ گلبول سفید در هر High power field از ترکیب ادراری سانتریفیوژ شده تعریف گردید (۲۱).

قابل ذکر است که داده‌های بیماران مطالعه در زمان مراجعه در پرونده‌ی آن‌ها ثبت شده و در دفتر مدارک بیمارستان بایگانی گردیده است و در انتهای مطالعه با مراجعه به دفتر بایگانی بیمارستان، پرونده‌ی بیماران اخذ گردیده و اطلاعات مورد نیاز برای مطالعه از پرونده‌ی آن‌ها و نیز از روی سیستم کامپیوتری که نتایج آزمایش‌ها در آن ذخیره شده بود، استخراج گردید. بیماران به دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به Lupus nephritis تقسیم شدند و در نهایت، اطلاعات ۳۶۹ بیمار وارد کامپیوتر شد.

**واکاوی آماری:** اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و مورد تجزیه و

معمولاً بدون علامت کلیوی خواهند بود (۳-۶). رسوب کمپلکس‌های خودایمنی در غشای پایه‌ی گلومرول‌ها و ماتریکس مزانژیال منجر به ایجاد تغییرات بافت مختلفی می‌گردد که در طبقه‌بندی Lupus nephritis عامل مهمی به شمار می‌رود (۷، ۳). شیوع Lupus nephritis با توجه به سن، جنس، نژاد و اقلیم‌های مختلف متفاوت است (۸-۱۰). یک مطالعه‌ی اپیدمیولوژی در آمریکا نشان داد که SLE و Lupus nephritis به ترتیب حدود ۱۴۳/۷ و ۳۰/۹ مورد را به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر درگیر می‌کنند (۱۱).

Lupus nephritis ممکن است طیف گسترده‌ای از تظاهرات را داشته باشد؛ در یک سو، Silent nephritis قرار دارد که هیچ گونه علائم بالینی ندارد و تنها بر اساس مطالعات پاتولوژیک بر روی نمونه‌های بیوپسی کلیه تشخیص داده می‌شود. در طرف دیگر، بیمار ممکن است دچار سندرم نفریتیک حاد باشد که به سمت نارسایی کلیوی پیشرفت نماید (۱۲). وجود هماچوری، تظاهر دیگری در بیماران دچار SLE می‌باشد. در مواردی که Silent nephritis وجود دارد، ممکن است هماچوری و پروتئینوری از طریق واکاوی ادراری مشهود باشد و در بیماران دچار سندرم نفریتیک حاد، ممکن است به همراه هماچوری پرفشاری خون هم مشاهده گردد (۱۳-۱۵).

برخی مطالعات گروهی از پروتئین‌ها را در نمونه‌های ادراری بیماران شناسایی کرده‌اند که ممکن است نشانگرهای پیش‌بینی کننده برای Lupus nephritis باشند (۱۶). به علاوه، برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند هماچوری ایزوله و پیوری استریل ممکن است نشان دهنده‌ی SLE باشند، اما مطالعات اندکی برای نمایش نقش هماچوری به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده‌ی پیشرفت SLE به سوی وضعیت‌های نفریتیک انجام شده‌اند (۱۷). بنابراین، با توجه به اهمیت و شیوع بالای درگیری کلیوی در بیماران دچار SLE و احتمال وجود قدرت پیش‌بینی کنندگی هماچوری برای Lupus nephritis، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین میزان فراوانی Lupus nephritis در بیماران دچار SLE در شهر اصفهان انجام شد.

## روش‌ها

این پژوهش، یک بررسی مقطعی بود که طی آن، بیماران دچار SLE که از ابتدای سال ۱۳۸۰ تا انتهای سال ۱۳۹۴ به درمانگاه‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) در شهر اصفهان مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل تمام بیماران دچار SLE که بر اساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR) تشخیص داده شده بودند، پرونده و مدارک کامل پزشکی، سن بین ۲۰-۴۵ سال و نیز انجام بیوپسی برای تأیید تشخیص

نشان داده بودند. از میان ۵۳ مورد با یک اپیزود هماچوری، ۱۱ نفر (۲۰/۷۵ درصد) Lupus nephritis داشتند و ۴۲ نفر (۷۹/۲۵ درصد) بدون این عارضه بودند.

از ۳۶ بیمار دچار SLE و هماچوری، ۱۳ بیمار مبتلا به Lupus nephritis و ۳۲ نفر بدون این اختلال بودند. در گروه بیماران دچار SLE بدون هماچوری، ۷۹ نفر دچار Lupus nephritis و ۱۱۰ نفر بدون این اختلال بودند. ارتباط معنی داری بین وجود هماچوری و حضور Lupus nephritis در بیماران دچار SLE مشاهده نشد (۰/۳۷۶-۱/۶۴۸ = فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد،  $P = ۰/۵۲۰$ ،  $OR = ۰/۸۲۷$  یا  $OD$ ).

بر اساس توزیع سنی، تفاوت معنی داری بین بیماران دچار Lupus nephritis با توزیع سنی کمتر در مقایسه با موارد بدون Lupus nephritis در همان گروه مشهود بود ( $P = ۰/۰۰۵$ ). ارتباط معنی داری بین گروه‌ها از نظر جنس، مقادیر کمی C3 و C4 و سطوح Anti-dsDNA antibody مشهود نبود ( $P > ۰/۰۵۰$ ). تفاوت معنی داری بین گروه‌ها از نظر سطوح کیفی C3 و C4 دیده شد؛ به گونه‌ای که بیشتر افراد در گروه Lupus nephritis مقادیر کمتر C3 و C4 داشتند، اما بیشتر بیماران در گروه بدون Lupus nephritis سطوح طبیعی C3 و C4 داشتند ( $P < ۰/۰۵۰$ ).

تحلیل قرار گرفت. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  مقایسه و به صورت عدد و درصد بیان شدند. برای مقایسه‌ی داده‌های کمی نیز از آزمون Two-sample t استفاده شد و یافته‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شدند. در این مطالعه،  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی داری آماری تعریف شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، در کل ۳۶۹ بیمار مبتلا به SLE مورد بررسی قرار گرفتند و اطلاعات مربوط به بیماران دچار SLE در جدول ۱ آمده است. از این تعداد، ۲۵۴ نفر (گروه اول) هماچوری نداشتند که شامل ۱۶۵ بیمار (۶۴/۹۶ درصد) بدون Lupus nephritis و ۸۹ نفر (۳۵/۰۴ درصد) با Lupus nephritis بودند. ۱۱۵ نفر دیگر (گروه دوم) که دچار هماچوری بودند، شامل ۸۷ بیمار (۷۵/۶۵ درصد) بدون Lupus nephritis و ۲۸ نفر (۳۵/۲۴ درصد) با Lupus nephritis بودند. در بیمارانی که Lupus nephritis نداشتند، هماچوری بروز بیشتری داشت ( $P = ۰/۰۴۰$ ).

قابل توجه است که از ۳۶۹ بیمار با SLE، ۵۳ بیمار یک اپیزود، ۳۲ بیمار ۲ اپیزود، ۱۲ بیمار ۳ اپیزود، ۶ بیمار ۴ اپیزود، ۴ بیمار ۵ اپیزود، ۳ بیمار ۶ اپیزود و ۵ بیمار بیش از ۸ اپیزود هماچوری را

جدول ۱. اطلاعات بیماران دچار Systemic lupus erythematosus (SLE) بر اساس وجود یا عدم وجود Lupus nephritis

مقدار P	بیماران بدون Lupus nephritis		بیماران با Lupus nephritis		متغیر
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)		
* ۰/۵۲۰	۲۳ (۶۳/۸۹)	۱۳ (۳۶/۱۱)			بیماران با هماچوری
	۱۱۰ (۵۸/۲۰)	۷۹ (۴۱/۸۰)			بیماران بدون هماچوری
** ۰/۰۰۵	۲ (۲۲/۲۲)	۷ (۷۷/۷۸)	۲۰-۲۹		توزیع سنی
	۱۷ (۸۵/۰۰)	۳ (۱۵/۰۰)	۳۰-۳۹		
	۴ (۵۷/۱۴)	۳ (۴۲/۸۶)	۴۰-۴۵		
** ۰/۰۳۰	۲۱ (۶۵/۶۲)	۱۱ (۳۴/۳۸)	مؤنث		جنس
	۲ (۵۰/۰۰)	۲ (۵۰/۰۰)	مذکر		
** ۰/۰۱۰	۳ (۳۳/۳۳)	۶ (۶۶/۶۷)	کم		مقدار کیفی C3
	۱۳ (۲۲/۲۲)	۳ (۱۸/۷۵)	طبیعی		
** ۰/۰۰۱	۲ (۲۲/۲۲)	۷ (۷۷/۷۸)	کم		مقدار کیفی C4
	۱۴ (۸۷/۵۰)	۲ (۱۲/۵۰)	طبیعی		
** ۰/۰۳۴۰	۴ (۸۰/۰۰)	۱ (۲۰/۰۰)	منفی		Anti-dsDNA antibody
	۱۲ (۵۷/۱۴)	۹ (۴۲/۸۶)	طبیعی		
	میانگین $\pm$ انحراف معیار		میانگین $\pm$ انحراف معیار		
*** ۰/۰۴۵۰	۲۹۴/۶۷ $\pm$ ۸۵/۶۵		۳۱۱/۵۸ $\pm$ ۱۱۳/۵۷		میانگین C3
*** ۰/۰۴۷۰	۲۷۹/۸۲ $\pm$ ۸۷/۴۸		۲۸۷/۵۳ $\pm$ ۱۱۷/۹۹		میانگین C4

Odd ratio (OR) = ۰/۸۲۷ = فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد،  $P = ۰/۳۷۶-۱/۶۴۸$

\*\* بر اساس آزمون  $\chi^2$

\*\*\* بر اساس آزمون Two-sample t

## بحث

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، حدود یک سوم بیماران دچار SLE با هماچوری دچار Lupus nephritis بودند و دو سوم باقی‌مانده، شواهدی از Lupus nephritis را نشان ندادند. از سویی، حدود ۴۰ درصد از موارد SLE بدون هماچوری، دچار Lupus nephritis بودند. بنابراین، اتکا به هماچوری به تنهایی برای پیش‌بینی رخداد Lupus nephritis ممکن است برای حدود یک سوم بیماران مفید واقع شود؛ در نتیجه، بررسی سایر نشانگرها در این زمینه ممکن است سودمند باشد. Cameron بیان داشت که اگر چه هماچوری میکروسکوپی ممکن است به طور تقریبی در همه‌ی بیماران با Lupus nephritis یافت شود، اما در هماچوری ایزوله‌ی میکروسکوپی و نیز هماچوری ماکروسکوپی شایع نیست (۲۲).

با توجه به معیارهای ورود به مطالعه‌ی حاضر و نکته‌ی پیش‌گفته، مشاهده‌ی تعداد قابل توجهی از بیماران دچار Lupus nephritis بدون هماچوری قابل توجه می‌باشد. از سویی، Ding و همکاران بیان داشتند که وجود هماچوری ایزوله و پیوری استریل، ارتباط زیادی با تظاهرات کلیوی و غیر کلیوی SLE داشته است (۱۷). در این راستا، نتایج مطالعه‌ی اکبریان و همکاران نیز با بررسی هماچوری ایزوله و ارتباط آن با پروتئینوری در بیماران دچار SLE نشان داد که هماچوری ایزوله، تظاهراتی بالینی از Lupus کلیوی فعال بوده است (۲۳). در مطالعه‌ی آن‌ها، ۴/۴ درصد از بیماران حداقل یک اپیزود از هماچوری ایزوله داشتند و با توجه به شیوع ۳ درصدی هماچوری میکروسکوپی در جمعیت طبیعی، نتیجه گرفتند که این میزان در این بیماران به نسبت بالاتر بوده است. در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد که حدود یک سوم جمعیت مورد مطالعه حداقل یک اپیزود هماچوری را تجربه نموده بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگر چه هماچوری در بیشتر بیماران دچار Lupus nephritis مشهود نبوده است، اما نسبت زیادی از بیماران با Lupus nephritis به آن دچار بوده‌اند.

از سوی دیگر، بیمارانی که حداقل یک اپیزود هماچوری داشته‌اند، در مقایسه با جمعیت کل بیشتر بوده‌اند. بنابراین، یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی اکبریان و همکاران هم‌خوانی دارد. از طرفی، در مطالعه‌ی آن‌ها، این نتیجه حاصل گردید که هماچوری ایزوله به احتمال زیاد در ارتباط با فعالیت نفریت در بیماران دچار SLE می‌باشد. اگر چه در مطالعه‌ی حاضر نیز درصد بالایی از بیماران مبتلا به SLE حداقل یک اپیزود از هماچوری داشته‌اند، اما کمتر از نیمی از موارد هماچوری با Lupus nephritis همراهی داشته و حدود ۶۴ درصد از موارد دچار هماچوری بدون Lupus nephritis بوده‌اند؛ در نتیجه، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر از این نظر با نتایج

مطالعه‌ی آن‌ها هم‌راستا نیست.

Rahman و همکاران، به بررسی هماچوری و پیوری ایزوله در بیماران مبتلا به SLE پرداخته و بیان داشتند که حدود ۳۴ درصد از بیماران حداقل یک اپیزود از هماچوری ایزوله را تجربه نموده‌اند (۲۴). این یافته‌ها با مطالعه‌ی حاضر همسو هستند. با این وجود، آن‌ها بیان داشتند که حتی بدون حضور نشانه‌هایی نظیر سنگ ادراری، پروتئینوری یا سلول‌های توپولار کلیوی، وجود هماچوری ایزوله یا پیوری استریل ممکن است با وجود Lupus nephritis مرتبط باشد؛ چرا که در حدود ۵۲ درصد از موارد دارای هماچوری ایزوله در بیوپسی خود نشانه‌های نفریت فعال را نشان داده بودند. این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو نیست؛ چرا که بر خلاف مطالعه‌ی آن‌ها، کمتر از نیمی از موارد در پژوهش حاضر دارای Lupus nephritis و هماچوری بوده‌اند. دلیل عدم تشابه این نتایج و یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، ممکن است به دلیل تفاوت در حجم نمونه، معیارهای ورود، نوع مطالعه و نیز دخیل کردن کلاس خاص بیوپسی کلیوی در مطالعات اخیر بوده باشد. در مطالعه‌ی حاضر تعداد بیماران مؤنث نسبت به مذکر بیشتر بود، اما پس از کنترل نمونه‌ها بر اساس جنس، بین دو جنس تفاوت معنی‌داری از نظر وجود Lupus nephritis مشاهده نگردید.

بیماران دچار SLE و هماچوری که سنین بین ۲۹-۲۰ سال داشتند، نسبت به سایر گروه‌های سنی دچار Lupus nephritis بودند و در سنین بالاتر، میزان فراوانی این بیماری کمتر بود. این یافته، با نتایج مطالعه‌ی Kobkitcharoen و همکاران مبنی بر ندرت بروز Lupus nephritis در سن بالا، همسو می‌باشد (۲۵). با این حال، اگر چه جنس مؤنث در مقایسه با مذکر در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به Lupus nephritis است (۲۶)، اما بین دو جنس تفاوت معنی‌داری از نظر وجود Lupus nephritis و هماچوری وجود نداشته است. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، مقادیر کم C3 و C4 در گروه دچار Lupus nephritis بیشتر بود؛ در حالی که مقادیر طبیعی C3 و C4 در گروه بدون Lupus nephritis مشاهده گردید. اطلاعات مطالعه‌ی Kwon و همکاران، نشان داد که سطوح پایین C3 و C4، سطوح بالای Antibody Anti-dsDNA و سن پایین، به طور معنی‌داری با ابتلا به Lupus nephritis مرتبط بوده است (۲۷).

مطالعه‌ی Valentijn و همکاران، نشان داد که سطوح C3 و C4 به طور معنی‌داری در بیماران دچار Lupus nephritis کاهش داشته است (۲۸). در مطالعه‌ی آن‌ها، مقادیر C3 و C4 و Anti-dsDNA تفاوت معنی‌داری در بیماران مختلف دارای هماچوری و با یا بدون Lupus nephritis نداشته است. اگر چه نتایج مطالعات پیش‌گفته با یافته‌های این مطالعه هم‌خوانی دارد، اما با توجه به تفاوت در نوع

بررسی قرار نگرفته است. بیماری‌های کلیوی در بیماران دچار SLE، مرگ و میر و عوارض مختلفی به دنبال داشته است؛ در نتیجه، شناسایی نشانگرهای زیستی که بتوانند در پیش‌بینی وقوع بیماری‌های کلیوی مؤثر باشند، به اتخاذ راهبردهایی برای درمان بیماری‌های کلیوی قبل از پیشرفت آن‌ها کمک می‌نماید. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که مطالعات گسترده‌تری با حجم نمونه‌ی بیشتر با در نظر گرفتن محدودیت‌های پیش‌گفته انجام شود تا بتوان اطلاعات دقیق‌تری را پیرامون نقش هماچوری و سایر نشانگرهای زیستی ایمنی در پیش‌بینی بروز Lupus nephritis در بیماران SLE به دست آورد.

نتیجه‌گیری نهایی این که بیماران مبتلا به SLE که هماچوری نیز داشته‌اند، در حدود یک سوم موارد دچار Lupus nephritis بودند و در حدود دو سوم موارد، شواهدی از Lupus nephritis دیده نشده است. بنابراین، مشاهده‌ی هماچوری (به تنهایی) در بیماران دچار SLE، ممکن است بتواند فقط در حدود یک سوم موارد بروز Lupus nephritis را پیش‌بینی نماید. بهتر است نشانگرهای زیستی دیگری با قدرت بالاتری برای پیش‌بینی بروز Lupus nephritis در بیماران مبتلا به SLE مورد بررسی قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۴۱۹۷ می‌باشد که توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده است. بدین وسیله، نویسندگان این مقاله از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری داشته‌اند، سپاسگزاری می‌نمایند.

مطالعه و نیز حجم نمونه‌ی به نسبت پایین، بهتر است تفسیر این نتایج با احتیاط صورت پذیرد. در بیماران SLE، هماچوری ممکن است به دنبال عبور اریتروسیت‌ها از درون جانکشن‌های آناتومیکی در غشای پایه‌ی گلوامرولی ایجاد گردد (۲۹). تجمع کمپلکس‌های ایمنی در غشای پایه‌ی گلوامرولی، منجر به تضعیف ساختار غشای پایه می‌شود و در نتیجه، ایجاد آسیب‌های مکانیکی را تسهیل می‌نماید. این امر، ممکن است توجیه‌کننده‌ی پایین بودن برخی عوامل سیستم کمپلمان در مطالعه‌ی حاضر و سایر پژوهش‌های مشابه باشد. به علاوه، وجود آنزیم‌های مترشحه از لوکوسیت‌ها و محصولات سیستم ایمنی نیز در تضعیف این ساختار نقش دارند. این تغییرات در بروز هماچوری اثرگذار هستند، اما دلیل رخداد مکانسیم اخیر به درستی مشخص نیست. مطالعه‌ی حاضر محدودیت‌های زیادی دارد. حجم نمونه‌ی مطالعه‌ی حاضر به نسبت کم است و نمونه‌ها، مربوط به یک مرکز درمانی می‌باشند؛ در نتیجه، تعمیم نتایج به جامعه‌ی کل دچار پیچیدگی می‌گردد. همچنین، نوع Lupus nephritis در این مطالعه طبقه‌بندی نشده است. برخی مطالعات بیان می‌دارند که انواع پیشرفته‌ی Lupus nephritis به طور چشم‌گیری با وجود هماچوری مرتبط بوده و شناسایی این انواع، با علایم هماچوری هم‌خوانی داشته است (۳۰-۲۹). بنابراین، مقایسه‌ی انواع مختلف در بیماران دچار SLE و هماچوری، ممکن است اطلاعات دقیق‌تری را در مورد نقش هماچوری در پیش‌بینی شروع هر نوع Lupus nephritis ارائه نماید. محدودیت دیگر این مطالعه، خارج کردن بیماران دچار پیوری بود. به علاوه، مقوله‌ی همراهی هماچوری با SLE فعال، در این مطالعه مورد

### References

- Maidhof W, Hilas O. Lupus: An overview of the disease and management options. P T 2012; 37(4): 240-9.
- Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. Orphanet J Rare Dis 2006; 1(1): 6.
- Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65(2): 521-30.
- Rekvig OP, Van der V. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. Semin Immunopathol 2014; 36(3): 301-11.
- Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. Nephrol Dial Transplant 2016; 31(6): 904-13.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(6): 797-808.
- Mok CC. Understanding lupus nephritis: Diagnosis, management, and treatment options. Int J Womens Health 2012; 4: 213-22.
- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(5): 825-35.
- Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11(4): 585-92.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford) 2017; 56(11): 1945-61.
- Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. Arthritis Rheum 2013; 65(3): 753-63.
- Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, Miyazono A, Kawano Y. Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy:

- Association with serum C3 levels. *Clin Rheumatol* 2017; 36(2): 433-7.
13. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica (Buchar)* 2011; 6(4): 330-6.
  14. Ben-Menachem E. Review article: Systemic lupus erythematosus: A review for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2010; 111(3): 665-76.
  15. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 299-308.
  16. Oates JC, Varghese S, Bland AM, Taylor TP, Self SE, Stanislaus R, et al. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2588-92.
  17. Ding JY, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. Isolated hematuria and sterile pyuria may indicate systemic lupus erythematosus activity. *J Rheumatol* 2015; 42(3): 437-40.
  18. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res* 2017; 145(2): 167-78.
  19. Pade KH, Liu DR. An evidence-based approach to the management of hematuria in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Med Pract* 2014; 11(9): 1-13.
  20. Friedlander DF, Resnick MJ, You C, Bassett J, Yarlagadda V, Penson DF, et al. Variation in the intensity of hematuria evaluation: A target for primary care quality improvement. *Am J Med* 2014; 127(7): 633-40.
  21. Venkatesh L, Hanumegowda RK. Acute pyelonephritis - correlation of clinical parameter with radiological imaging abnormalities. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(6): TC15-TC18.
  22. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2): 413-24.
  23. Akbarian M, Soleymani H, Gharibdoost F, Nadji A, Jamshidi AR, Shahram F, et al. Isolated hematuria in SLE Patients and its association with proteinuria, urinary cast and SLE disease activity. *Acta Med Iran* 47(1): 5-8.
  24. Rahman P, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(6): 418-23.
  25. Kobkitcharoen M, Teerapornlertratt T, Chawanasuntorapoj R, Chanchairujira T, Laowahutanont N, Parichatikanond P, et al. Late onset lupus nephritis: Analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(Suppl 2): S213-S217.
  26. Yafi FA, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Patients with microscopic and gross hematuria: Practice and referral patterns among primary care physicians in a universal health care system. *Can Urol Assoc J* 2011; 5(2): 97-101.
  27. Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48(3): 462-6.
  28. Valentijn RM, van Overhagen H, Hazevoet HM, Hermans J, Cats A, Daha MR, et al. The value of complement and immune complex determinations in monitoring disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28(8): 904-13.
  29. Makino H, Kawasaki H, Murakami K, Hironaka K, Amano T, Ota Z. Mechanism of haematuria in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(11): 934-6.
  30. Mittal BV, Pendse S, Rennke HG, Singh AK. Hematuria in a patient with class IV lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 70(6): 1182-6.

## The Frequency of Lupus Nephritis and Hematuria in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Isfahan City, Iran

Maryam Mousavi<sup>1</sup>, Zahra Sayed-Bonakdar<sup>2</sup>, Habibeh Mohammadi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Concerning the importance and the high frequency of renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), and the ability to measure the value of hematuria on predicting the incidence of lupus nephritis, this study aimed to determine the frequency of lupus nephritis in SLE patients with hematuria.

**Methods:** This cross-sectional study investigated 500 patients with SLE in Isfahan City, Iran, between the years 2001 and 2015. Medical history, as well as demographic and clinical data of patients including the levels of C3, C4, and anti-dsDNA antibody, presence of lupus nephritis, proteinuria, cellular cast, pyuria, urinary tract infection, urinary tract stones, congenital renal defects, and history of any kidney disease were obtained from the patients' files at the end of the study period, and analyzed using SPSS software.

**Findings:** The frequency of hematuria in patients with lupus nephritis was 36.1%, and there was no significant relationship between the presence of hematuria and the existence of lupus nephritis in patients with SLE [odds ratio (OR) = 0.727, confidence interval of 95% = 0.376-1.648, P = 0.520]. The individuals with lupus nephritis had a lower age distribution compared to the cases without it (P = 0.005). Most of the cases in the lupus nephritis group had low C3 and C4, but most patients in non-lupus nephritis group had normal levels of C3 and C4 (P < 0.05).

**Conclusion:** The relative frequency of lupus nephritis in SLE patients with hematuria was approximately 36%. Therefore, the presence of hematuria in patients with SLE may account for incidence of lupus nephritis one-third of the cases.

**Keywords:** Lupus nephritis, Systemic lupus erythematosus, Hematuria, Biomarkers

**Citation:** Mousavi M, Sayed-Bonakdar Z, Mohammadi H. **The Frequency of Lupus Nephritis and Hematuria in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Isfahan City, Iran.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(523): 378-84.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Students of Medicine, Students Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Habibeh Mohammadi, Email: mohammadihabibe@gmail.com

## بررسی مسیرهای جذب و سنتز کلسترول در بیماران قلبی - عروقی

فهیمة امیرخانی<sup>۱</sup>، غلامرضا نمازی<sup>۲</sup>، بنت‌الهدی حیات مقدم<sup>۱</sup>، مرتضی پورفرزام<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** بیماری‌های عروق کرونر، از جمله شایع‌ترین بیماری‌های غیر واگیر در جوامع کنونی به شمار می‌روند. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی ارتباط بین مسیرهای سنتز و جذب کلسترول از طریق بررسی سطح نشانگرهای سنتز و جذب کلسترول در بیماران قلبی - عروقی بود که تاکنون در ایران انجام نشده است.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۱۳۰ بیمار قلبی - عروقی که تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند، انجام گردید. بر اساس نتایج به دست آمده از آنژیوگرافی، بیماران به دو گروه شامل ۷۵ بیمار دارای انسداد عروق کرونر و ۵۵ بیمار بدون انسداد عروق کرونر تقسیم شدند. نمونه‌ی خون ناشتا از بیماران جمع‌آوری شد و پلاسمای حاصل جهت اندازه‌گیری نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول به روش گاز کروماتوگرافی - طیف‌سنجی جرمی (GC-MS یا Gas chromatography-mass spectrometry) مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** سطح نشانگرهای جذب کلسترول در بیماران دارای انسداد عروق کرونر نسبت به بیماران بدون انسداد عروق کرونر اندکی افزایش را نشان داد که این افزایش تنها در مورد کلسترانول معنی‌دار بود ( $P < 0/050$ ). تغییر معنی‌داری در سطح نشانگرهای سنتز کلسترول بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

**نتیجه‌گیری:** تاکنون ارتباط بین مسیرهای سنتز و جذب کلسترول در بیماران قلبی - عروقی در ایران انجام نشده است و تحقیق حاضر برای اولین بار این نتایج را گزارش نمود. با توجه به شیوع به نسبت بالای بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD یا Cardiovascular diseases) و اهمیت متابولیسم کلسترول در پاتولوژی این بیماری‌ها، درک ارتباط بین مسیرهای سنتز و جذب کلسترول می‌تواند در درک بهتر برخی از مکانیسم‌های پاتوژنز این بیماری‌ها به منظور کمک به پیشگیری و درمان مؤثرتر عوارض بیماری در آینده مورد استفاده قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** انسداد عروق کرونر، کلسترول، گاز کروماتوگرافی - طیف‌سنجی جرمی

**ارجاع:** امیرخانی فهیمة، نمازی غلامرضا، حیات مقدم بنت‌الهدی، پورفرزام مرتضی. بررسی مسیرهای جذب و سنتز کلسترول در بیماران قلبی - عروقی.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۳): ۳۸۵-۳۹۱

#### مقدمه

بیماری‌های عروق کرونر، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصر حاضر به شمار می‌رود. عوامل مختلفی بر روی عملکرد طبیعی شریان‌های کرونری که وظیفه‌ی خون‌رسانی به عضله‌ی قلب را بر عهده دارند، تأثیر می‌گذارد که از جمله مهم‌ترین عوامل خطر شناخته شده می‌توان به مواردی همچون کلسترول بالا، چربی خون بالا، مصرف سیگار، پرفشاری خون، دیابت شیرین، چاقی و بی‌حرکی اشاره نمود که با گذشت زمان، باعث ایجاد انسداد در شریان‌ها می‌شوند و خون‌رسانی به عضله‌ی قلب را مختل می‌کنند (۱).

مقادیر بالای کلسترول، لیپوپروتئین کم‌چگالی

(Low-density lipoprotein cholesterol یا LDL-C) و سایر لیپوپروتئین‌های آتروژنیک، به عنوان عوامل خطر اصلی بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD یا Cardiovascular diseases) در نظر گرفته می‌شوند. سطح کلسترول تام (Total cholesterol یا TC) پلاسمای به طور بالقوه با بیماری‌های قلبی ایسکمیک ارتباط دارد و از این‌رو، کاهش کلسترول خون برای کاهش خطر ابتلا به CVD ضروری است. علاوه بر داروهای کاهنده‌ی کلسترول که به طور عمده یا با مهار مسیر سنتز کلسترول (مانند استاتین‌ها) و یا با کاهش جذب کلسترول‌های غذایی (مانند رزین‌های جاذب کلسترول و داروهای ازتیمایب) عمل می‌کنند، استفاده از استروئول‌های گیاهی غذایی

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳- استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: pourfarzam@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: مرتضی پورفرزام

مبتلا به بیماری‌های میکروسکوپییک مانند گلبول قرمز داسی شکل، بیماری‌های هماتولوژیک مربوط به گلبول‌های قرمز (هموگلوبینوپاتی‌ها) و افرادی که طی چهار ماه قبل از نمونه‌گیری خون دریافت کرده و یا به فرد دیگری خون داده بودند، از پژوهش خارج شدند.

پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن، از هر نمونه ۱۵ میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته شد و در لوله‌های هپارینه جمع‌آوری گردید. سپس پلاسماي خون‌ها بلافاصله پس از سانتریفوژ به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه از سلول‌ها جدا و تا موقع آنالیز در لوله‌های اپندورف با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. شاخص‌های بیوشیمی با استفاده از کیت‌های روتین آزمایشگاهی و دستگاه Hitachi 912 (شرکت Hitachi، ژاپن) و آنالیز استرول‌ها نیز با استفاده از روش GC-MS (۱۰) انجام شد.

ابتدا ۵۰ میکرولیتر از پلاسماي هر بیمار در لوله‌ی شیشه‌ای درپوش دار حاوی ۵۰ میکرولیتر استاندارد داخلی (۵-آلفا کلستان با غلظت ۱ میلی‌مولار) ریخته شد. ۱ میلی‌لیتر آب مقطر با خلوص کروماتوگرافی به آن اضافه و به مدت ۳۰ ثانیه ورتکس شد. در مرحله‌ی بعد، ۳/۵ میلی‌لیتر هگزان به هر یک از لوله‌ها اضافه و به مدت ۲ دقیقه ورتکس گردید و پس از قرار دادن لوله‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای محیط، فاز رویی با استفاده از پیت پاستور به لوله‌ی تمیز دیگری منتقل گردید. استخراج با هگزان تکرار و فازهای هگزان مخلوط شد. سپس حلال با استفاده از گاز نیتروژن تیخیر و نمونه‌ها خشک گردید. برای مشتق‌سازی، ۳۰ میکرولیتر پیریدین و ۷۰ میکرولیتر

*N,O-bis-trimethylsilyl-trifluoroacetamide-trimethylchlorosilane* (BSTFA-TMCS) اضافه، درب لوله‌ها محکم بسته و سپس ورتکس شد. در نهایت، تمام لوله‌ها به مدت ۶۰ دقیقه در آن با دمای ۶۴ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد تا مشتق‌سازی کامل گردد. سپس لوله‌ها از آن خارج و مدتی جهت سرد شدن در دمای اتاق گذاشته شد. در مرحله‌ی آخر، ۱ میکرولیتر از هر نمونه با استفاده از دستگاه GC-MS (مدل ۶۸۹۰ Hewlett-Packard، آمریکا) مجهز به دکتور MSD 5793 با استفاده از ستون DB5 (با ضخامت فیلم ۰/۲۵ میکرومتر × ۰/۲۵ میلی‌متر × ۲۵ میلی‌متر) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

شرایط دستگاه GC به این ترتیب بود که تزریق در حالت Split و دمای ۲۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد با استفاده از گاز حامل هلیوم و سرعت جریان ۱ میلی‌لیتر در دقیقه با دمای آغازین ۱۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت دو دقیقه، سپس دما با گرادیان حرارتی ۱۵ درجه در دقیقه به دمای ۲۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد رسید و بعد از آن با گرادیان حرارتی ۸ درجه در دقیقه به دمای ۲۹۰ درجه‌ی سانتی‌گراد افزایش یافت و ۱۵ دقیقه در این درجه‌ی حرارت نگهداشته شد. این

(فیتوسترول‌ها) می‌تواند خطر ابتلا به CVD را کاهش دهد (۳-۲). مکانیسم عمل فیتوسترول‌ها به این صورت است که اتصال کلسترول به میسل‌ها در دستگاه گوارش را مهار می‌کند و میزان کل کلسترول جذب شده را کاهش می‌دهد (۴).

نتایج مطالعات متعدد نشان داده است که اندازه‌گیری استرول‌های پیش‌ساز کلسترول (استرول‌های کلسترولی) و استرول‌های غیر کلسترولی (استرول‌های گیاهی)، روش مناسبی برای تمایز افرادی که دارای جذب بالا هستند از افرادی که دارای سنتز بالا هستند، می‌باشد (۵). تأثیر خوردن کلسترول غذایی بر سلامت انسان‌ها می‌تواند بسیار متفاوت از اثرات افزایش کلسترول خون باشد (۶). امروزه اندازه‌گیری نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول در پژوهش‌های بالینی لیبیدها مورد توجه قرار گرفته است. در بررسی‌های انجام شده توسط گروه‌های تحقیقاتی مختلف در طی چندین سال بر روی جمعیت متنوعی از مردان و زنان با انواع مختلفی از اختلالات لیپیدی، دیابت و چاقی، کاربرد اندازه‌گیری سرمی نشانگرهای مذکور در روند بیماری‌ها مورد تأیید قرار گرفت (۷-۸). از آنجایی که ممکن است غلظت هر یک از متغیرها تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار گیرد، لازم است نشانگرهای جذب و سنتز هر کدام به صورت جداگانه بر اساس میزان کلسترول نرمال‌سازی شود. امروزه روش‌های استاندارد از جمله گاز کروماتوگرافی - طیف‌سنجی جرمی (Gas chromatography-mass spectrometry یا GC-MS) برای اندازه‌گیری نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول توسعه یافته است و در سطح وسیعی استفاده می‌شود (۹). هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط بین مسیرهای سنتز و جذب کلسترول از طریق اندازه‌گیری نشانگرهای سنتز شامل دسموسترول، لاتوسترول و ۷-دی‌هیدروکلسترول و نشانگرهای جذب شامل سیتوسترول، کلستانول و کمپسترول در بیماران قلبی - عروقی با و بدون انسداد عروق کرونر و مقایسه‌ی این دو گروه با یکدیگر بود.

### روش‌ها

جمعیت مورد نظر از بین بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات قلب و عروق صدیقه‌ی طاهره (س) اصفهان انتخاب شدند. گروه شاهد شامل ۵۵ بیمار بود که تحت آنژیوگرافی قرار گرفته بودند و شواهدی دال بر انسداد عروق کرونر در آن‌ها مشاهده نشد (Non-stenosis) و گروه بیمار متشکل از ۷۵ بیمار آنژیوگرافی شده و مبتلا به انسداد عروق کرونر (Stenosis) بودند. نمونه‌های دو گروه به تعداد مساوی از هر دو جنس انتخاب و از لحاظ سنی نیز همسان‌سازی شدند. معیارهای خروج از تحقیق شامل بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی دیالیزی و افراد مبتلا به دیابت تحت درمان با انسولین بود. از طرف دیگر، افراد



برنامه ۲۸/۰۸ دقیقه به طول انجامید. پس از آنالیز تمام نمونه‌ها، متغیرهای دسموسترول، لاتوسترول و ۷-دی‌هیدروکلسترول به عنوان نشانگرهای سنتز و متغیرهای سیتوسترول، کلستانول و کمپسترول نیز به عنوان نشانگرهای جذب کلسترول، به همراه کلسترول تعیین مقدار شدند. زمان بازداری استرول‌های مورد نظر در مقایسه با مخلوط استاندارد استرول شناسایی و مساحت سطح زیر منحنی هر پیک با کمک نرم‌افزار Hewlett Packard Chemstation محاسبه گردید. جهت اندازه‌گیری غلظت هر استرول، مساحت سطح زیر منحنی پیک مربوط به آن برای هر نمونه تعیین شد و پس از تقسیم بر مساحت پیک استاندارد داخلی، با استفاده از منحنی استاندارد برای هر استاندارد استرول به دست آمد (۱۱-۱۲).

متغیرهای کمی اندازه‌گیری شده به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش گردید. بررسی نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov صورت گرفت و متغیرهایی که توزیع نرمال نداشتند، با استفاده از تبدیلات مناسب نرمال شدند. جهت مقایسه‌ی متغیرهای با توزیع نرمال و غیر نرمال در دو گروه به ترتیب از آزمون‌های Independent t و Mann-Whitney U استفاده گردید. همبستگی بین متغیرهای مورد نظر از طریق تحلیل همبستگی Pearson بررسی شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی

### یافته‌ها

بر اساس یافته‌های به دست آمده، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و شاهد از نظر شاخص‌های سن، جنسیت، گلوکز ناشتای پلاسما (Fasting plasma glucose یا FBG)، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، نسبت دور کمر به دور باسن (Waist-to-hip ratio یا WHR)، فشار خون، فشار خون سیستولیک (Systolic blood pressure یا SBP)، فشار خون دیاستولیک (Diastolic blood pressure یا DBP)، تری‌گلیسرید (Triglycerides یا TGs) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (High-density lipoprotein cholesterol یا HDL-C) وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). سطح سرمی TC و LDL-C در بیماران دارای انسداد عروق کرونر در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود و شاید به این دلیل است که تعداد بیشتری از بیماران دارای انسداد عروق کرونر از استاتین‌ها استفاده می‌کنند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه شاهد و بیمار مشاهده گردید ( $P < 0.05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه‌ی شاخص‌های آنتروپومتریک و تست‌های بیوشیمیایی در دو گروه بیماران با و بدون انسداد عروق کرونر

متغیر	گروه	شاهد (۵۵ نفر)	بیمار (۷۵ نفر)	مقدار *P
خصوصیات دموگرافیک جنسیت (مرد/زن)		۴۱/۱۴	۶۲/۱۳	۰/۳۷۵
		میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)		۵۴/۷۵ ± ۶/۵۷	۵۵/۸۸ ± ۶/۸۴	۰/۳۴۶
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)		۲۷/۹۶ ± ۳/۹۷	۲۷/۷۰ ± ۴/۵۶	۰/۷۳۵
WHR		۰/۹۱ ± ۰/۰۵	۰/۹۱ ± ۰/۰۶	۰/۷۷۴
SBP (میلی‌متر جیوه)		۱۲۷/۵۱ ± ۱۸/۲۶	۱۳۱/۴۹ ± ۲۱/۹۶	۰/۲۷۹
DBP (میلی‌متر جیوه)		۸۷/۲۲ ± ۱۱/۸۱	۸۶/۴۲ ± ۱۵/۲۱	۰/۷۴۷
TGs (میلی‌مول بر لیتر)		۱/۵۷ ± ۰/۵۶	۱/۵۷ ± ۰/۵۲	۰/۹۹۸
TC (میلی‌مول بر لیتر)		۴/۹۷ ± ۰/۹۵	۴/۴۶ ± ۰/۹۹	۰/۰۰۶
HDL-C (میلی‌مول بر لیتر)		۱/۲۶ ± ۰/۲۳	۱/۱۸ ± ۰/۲۶	۰/۰۶۷
LDL-C (میلی‌مول بر لیتر)		۲/۷۱ ± ۰/۶۷	۲/۳۹ ± ۰/۶۹	۰/۰۱۵
FBG (میلی‌مول بر لیتر)		۵/۰۵ ± ۰/۷۲	۵/۰۰ ± ۰/۷۲	۰/۶۸۱
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
عوامل خطر پرفشاری خون داروها استاتین‌ها		۲۲ (۴۰)	۳۰ (۴۰)	۰/۷۸۹
		۲۲ (۳۹)	۵۹ (۷۹)	** < ۰/۰۰۱

\* سطح معنی‌داری حاصل مقایسه‌ی گروه‌های بیمار و شاهد؛ \*\* آزمون  $\chi^2$

برای متغیرهای پیوسته و طبیعی از آزمون Independent t و برای متغیرهای ناپارامتریک از آزمون Mann-Whitney U استفاده گردید.

BMI: Body mass index; WHR: Waist-to-hip ratio; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TGs: Triglycerides; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; TC: Total cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; FBG: Fasting blood glucose

جدول ۲. مقایسه‌ی نسبت غلظت‌های نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول نسبت به کلسترول در دو گروه بیماران با و بدون انسداد عروق کرونر

مقدار P*	گروه		متغیرها	
	بیمار (۷۵ نفر)	شاهد (۵۵ نفر)		
۰/۰۶۷	۱۰/۶۰ ± ۵/۵۹	۹/۳۶ ± ۶/۵۳**	نسبت سیتوسترول به کلسترول	جذب نشانگر
۰/۰۰۶	۷/۲۰ ± ۶/۰۸	۵/۳۲ ± ۳/۵۵	نسبت کلستانول به کلسترول	
۰/۱۱۸	۴/۲۱ ± ۴/۱۴	۳/۶۱ ± ۳/۰۴	نسبت کمپسترول به کلسترول	
۰/۸۳۸	۴/۴۲ ± ۳/۱۶	۴/۳۶ ± ۲/۴۱	نسبت لاتوسترول به کلسترول	سنتز نشانگر
۰/۰۸۰	۲/۵۷ ± ۱/۸۵	۲/۲۴ ± ۱/۸۵	نسبت دسموسترول به کلسترول	
۰/۴۴۷	۳/۰۳ ± ۱/۷۲	۲/۸۰ ± ۱/۶۸	نسبت ۷-دی‌هیدروکلسترول به کلسترول	

\* سطح معنی‌داری حاصل مقایسه‌ی گروه‌های بیمار و شاهد؛ \*\* نسبت استرول (میکرومول بر لیتر) / کلسترول (میکرومول بر لیتر) × ۱۰۰۰ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

سندرم متابولیک مشاهده می‌شود. بنابراین، با افزایش خطر CVD در ارتباط است (۱۴-۱۵). همچنین، به نظر می‌رسد که ارتباط خطی بین افزایش فشار خون و افزایش بروز بیماری‌های آترواسکلروز عروقی وجود دارد. علت این ارتباط در مطالعات متعدد نشان داده است که بروز حمله‌ی قلبی و سکته‌ی مغزی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون، به طور معنی‌داری با درمان‌های کاهش فشار خون کمتر خواهد شد (۱۶). امروزه اندازه‌گیری استرول‌های کلسترولی و غیر کلسترولی سرم در پژوهش‌های بالینی لیپیداها به عنوان نشانگرهای سنتز و جذب کلسترول از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تحقیقات اخیر به این نتیجه دست یافته‌اند که افراد دارای کلسترول بالا را می‌توان به دو گروه افراد دارای جذب بالا و یا افراد دارای سنتز بالا دسته‌بندی کرد تا هر دو گروه روش درمان متفاوتی داشته باشند (۵).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، سطح نشانگرهای جذب در بیماران دارای انسداد عروق کرونر نسبت به بیماران فاقد انسداد عروق کرونر افزایش یافت که این افزایش از لحاظ آماری تنها برای کلستانول معنی‌دار بود. همچنین، نتایج نشانگرهای سنتز کلسترول در پژوهش حاضر نشان داد که سطح این نشانگرها بین دو گروه تغییر معنی‌داری نداشت. بنابراین، به طور کلی می‌توان نتیجه‌گیری نمود که جذب کلسترول در بیماران دارای انسداد عروق کرونر نسبت به بیماران فاقد انسداد عروق کرونر اندکی افزایش یافته است؛ در حالی که از لحاظ سنتز داخلی آن، تفاوتی بین دو گروه مشاهده نمی‌شود. تحقیق Mietinen و همکاران با اندازه‌گیری غلظت کلستانول سرم در یک زیرگروه از بیماران مبتلا به CVD نتیجه‌گیری کرد، بیمارانی که در آن‌ها رویدادهای کرونری به درمان با سیمواستاتین پاسخ ندادند، دارای سنتز پایه‌ی کلسترول پایین‌تر و بیماران پاسخ دهنده به سیمواستاتین دارای سنتز پایه‌ی کلسترول بالاتر بودند. در نتیجه، به نظر می‌رسد که بیماری‌های عروق کرونر در این بیماران به علت افزایش جذب کلسترول باشد (۱۷). نتایج مطالعه‌ی Ishibashi و

یافته‌های حاصل از سنجش غلظت نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول نسبت به کلسترول در هر دو گروه در جدول ۲ ارائه شده است. در مقایسه بین گروه بیماران دارای انسداد عروق کرونر و بدون انسداد عروق کرونر، نسبت میانگین غلظت نشانگرهای جذب کلسترول به کلسترول شامل سیتوسترول به کلسترول (P = ۰/۰۶۷)، کمپسترول به کلسترول (P = ۰/۱۱۸) و کلستانول به کلسترول (P = ۰/۰۰۶)، بیان‌کننده‌ی افزایش معنی‌داری در میزان نشانگرهای جذب در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد بود. از طرف دیگر، نسبت میانگین غلظت نشانگرهای سنتز کلسترول به کلسترول شامل لاتوسترول به کلسترول (P = ۰/۸۳۸)، دسموسترول به کلسترول (P = ۰/۰۸۰) و ۷-دی‌هیدروکلسترول به کلسترول (P = ۰/۴۴۷) تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد.

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین مسیرهای سنتز و جذب کلسترول از طریق اندازه‌گیری نشانگرهای سنتز و جذب در دو دسته از بیماران مبتلا به CVD (گروهی که انسداد عروق کرونر در آن‌ها با استفاده از آنژیوگرافی تأیید شده بود و گروهی که فاقد انسداد عروق کرونر بودند) مورد بررسی قرار گرفت. شاخص‌های مورد نظر در پژوهش حاضر، شاخص‌های مهمی بودند که احتمال بیشتری در بروز و پیشرفت CVD و عوارض ناشی از آن داشتند. بر اساس جدول ۱، از نظر سنی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیماران دارای انسداد عروق کرونر با بیماران فاقد انسداد عروق کرونر مشاهده نشد. این شاخص می‌تواند بسیار مهم باشد؛ چرا که سن خود یک عامل تغییر دهنده‌ی سطح نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول و از اصلی‌ترین عوامل خطر پیش‌بینی CVD به شمار می‌رود (۱۳).

نتایج بیشتر تحقیقات کلینیکی نشان داده است که افزایش TGs خون به طور عمده در افراد مبتلا به چاقی شکمی، دیابت نوع دو و

علت ایجاد اثرات آتروژنیک ناشی از افزایش جذب روده‌ای کلسترول در بیماران قلبی مشاهده گردید. نتایج مطالعه‌ی حاضر نقش مهم غلظت پلاسمایی نشانگرهای جذب و سنتز مسیر کلسترول را در بروز CAD به خوبی مشخص می‌کند. این نتایج می‌تواند به منظور درمان بهتر بیماران در آینده مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به شیوع به نسبت بالای CAD، اندازه‌گیری پروفایل استرولی پلازما شاید بتواند به عنوان یک تست تشخیصی، افراد با خطر گرفتگی عروق کرونری را شناسایی کند و در پیشگیری، تشخیص و یا تعیین پروتکل درمانی و کنترل یا مدیریت بیماری مؤثر واقع شود (۲۱، ۱۹). با تغییر در میزان نشانگرهای سنتز و جذب کلسترول بیماران قلبی - عروقی صرف نظر از پروفایل لیپیدی افراد، ممکن است بتوان از درمان‌های متفاوت‌تری با داروهای مهارکننده‌ی سنتز کلسترول مانند استاتین‌ها بهره‌مند شد و با مشخص شدن افزایش یا کاهش میزان نشانگرهای سنتز و جذب در افراد مبتلا به CAD، می‌توان درمان را هدفمندتر کرد (۲۶). همچنین، این نتایج ممکن است به درک بهتر برخی از مکانیسم‌های پاتوژنز CAD کمک نماید.

پژوهش حاضر به بررسی مسیرهای سنتز و جذب کلسترول از طریق اندازه‌گیری سطح پلاسمایی نشانگرهای جذب و سنتز کلسترول و مقایسه‌ی آن‌ها در دو گروه بیماران دارای انسداد عروق کرونری نسبت به بیماران بدون انسداد عروق کرونری در جمعیت ایران پرداخت. به نظر می‌رسد که جذب کلسترول در بیماران دارای انسداد عروق کرونری نسبت به بیماران بدون انسداد عروق کرونری افزایش داشته باشد؛ در صورتی که میزان سنتز کلسترول در دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. با مشخص شدن اختلالاتی که در میزان جذب و یا سنتز داخل سلولی کلسترول بیماران وجود دارد، نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر می‌تواند جهت ارزیابی استراتژی‌های مؤثرتر دارو درمانی و جلوگیری از پیشرفت بیماری‌های ناشی از کلسترول بالا به کار رود.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۵۶۶۶، مصوب دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تأمین بخشی از هزینه‌های این پژوهش تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان تحقیق، سرکار خانم دکتر زادهوش به منظور راهنمایی و ارزیابی پیشنهادهای ارزنده و سرکار خانم دکتر حیدری جهت مشاوره‌های مفید آماری سپاسگزاری می‌گردد.

همکاران نشان داد که مهار جذب کلسترول با دارو درمانی، عود بیماری‌های عروقی را در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری کاهش می‌دهد. آن‌ها دریافتند که کلسترول جذب شده ارتباط نزدیکی با تغییرات مورفولوژیک و کشش عروقی دارد و تعادل بیشتر در جذب با درمان‌های متفاوت، می‌تواند اثرات مطلوبی را بر روی آترواسکلروز در افراد سالم ایجاد کند و این یافته‌ها ممکن است راهنمایی‌های تغذیه‌ای جدیدی را برای افراد سالم ارایه دهد (۱۸).

نتایج سایر پژوهش‌های انجام شده نیز نشان می‌دهد که در افراد مبتلا به CVD یا تنگی کاروتید، نسبت نشانگرهای جذب کلسترول شامل کلستانول، کمپسترول و سیتوسترول به کلسترول بالاتر می‌باشد؛ در حالی که نسبت نشانگرهای سنتز کلسترول شامل دسموسترول و لاتوسترول به کلسترول کمتر است. بنابراین، جذب بالاتر و سنتز پایین‌تر کلسترول، از جمله عوامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مستقل مهمی در شیوع CVD به شمار می‌روند (۱۹-۲۰). در تحقیقات اخیر عنوان شده است که شاید تغییرات زیان‌آوری در ارتباط با هموستاز کلسترول و بروز CAD وجود داشته باشد (۲۱). در حمایت از این فرضیه، به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم‌های ژن The ATP binding cassette G5 (ABCG5) نقش مهمی در جذب کلسترول روده از رژیم غذایی و غلظت پلاسمایی کلسترول دارد. شواهد نشان می‌دهد که جذب بالای کلسترول در روده نیز ممکن است خطر آترواسکلروز کرونری را افزایش دهد (۲۲). بنابراین، برای افراد با افزایش جذب کلسترول به ویژه کسانی که LDL-C و TC آن‌ها با استفاده از داروهای استاتین به محدوده‌ی طبیعی نرسیده است، شاید استفاده از مهارکننده‌های دیگر جذب کلسترول مانند داروی ازیتیمایب، استرول‌های گیاهی و مارگارین‌های استرولی افزودنی به مواد غذایی تأثیرات درمانی بهتری داشته باشد (۲۳). توصیه‌های قطعی برای استفاده از داروهای مهارکننده‌ی جذب کلسترول علاوه بر استاتین‌ها، نیازمند انجام مطالعات پژوهشی بیشتر و آینده‌نگر در جهت بهبود CVD می‌باشد. با این حال، کنترل تعادل متابولیسم کلسترول پایه، خطر وقوع رویدادهای کرونری آینده را نه تنها در افراد تحت درمان با استاتین پیش‌بینی می‌کند، بلکه برای افرادی که داروهای کاهش دهنده‌ی چربی مصرف نمی‌کنند نیز مؤثر خواهد بود (۲۴-۲۵).

در زمینه‌ی بررسی ارتباط مسیرهای سنتز و جذب کلسترول و اندازه‌گیری سطح استرول‌های پلازما تاکنون پژوهشی در ایران منتشر نشده است. یافته‌های به دست آمده در حمایت از تحقیقات قبلی صورت گرفته تأیید می‌کند که افزایش جذب کلسترول با بروز CAD ارتباط دارد و همچنین، ارتباط مثبت استرول‌های گیاهی پلازما به

## References

- Dawber TR, Moore FE, Mann GV. II. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44(6): 1767-80.
- Silbernagel G, Genser B, Nestel P, Marz W. Plant sterols and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24(1): 12-7.
- Othman RA, Myrie SB, Jones PJ. Non-cholesterol sterols and cholesterol metabolism in sitosterolemia. *Atherosclerosis* 2013; 231(2): 291-9.
- Phillips KM, Ruggio DM, Bailey JA. Precise quantitative determination of phytosterols, stanols, and cholesterol metabolites in human serum by capillary gas-liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 732(1): 17-29.
- Escuriol V, Cofan M, Moreno-Iribas C, Larranaga N, Martinez C, Navarro C, et al. Phytosterol plasma concentrations and coronary heart disease in the prospective Spanish EPIC cohort. *J Lipid Res* 2010; 51(3): 618-24.
- Grundy SM, Ahrens EH, Davignon J. The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J Lipid Res* 1969; 10(3): 304-15.
- Hiramitsu S, Ishiguro Y, Matsuyama H, Yamada K, Kato K, Noba M, et al. The effects of ezetimibe on surrogate markers of cholesterol absorption and synthesis in Japanese patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(1): 106-14.
- Simonen P, Gylling H, Miettinen TA. The validity of serum squalene and non-cholesterol sterols as surrogate markers of cholesterol synthesis and absorption in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 883-8.
- Ahmida HS, Bertucci P, Franzo L, Massoud R, Cortese C, Lala A, et al. Simultaneous determination of plasmatic phytosterols and cholesterol precursors using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) with selective ion monitoring (SIM). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 842(1): 43-7.
- Vinaixa M, Schymanski EL, Neumann S, Navarro M, Salek RM, Yanes O. Mass spectral databases for LC/MS- and GC/MS-based metabolomics: State of the field and future prospects. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2016; 78: 23-35.
- Halket JM, Waterman D, Przyborowska AM, Patel RK, Fraser PD, Bramley PM. Chemical derivatization and mass spectral libraries in metabolic profiling by GC/MS and LC/MS/MS. *J Exp Bot* 2005; 56(410): 219-43.
- Kelley RI. Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gas chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid and cultured skin fibroblasts. *Clin Chim Acta* 1995; 236(1): 45-58.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: A population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368(9529): 29-36.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159(10): 1104-9.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(4): 369-81.
- Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821(5): 819-25.
- Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *Finnish 4S Investigators. BMJ* 1998; 316(7138): 1127-30.
- Ishibashi Y, Karino K, Yano S, Kijima T, Takahashi N, Yamagata S, et al. Relationship between cholesterol synthesis/absorption marker and vascular function in healthy subjects. *Vascular Failure* 2018; 2: 20-4.
- Weingartner O, Pinsdorf T, Rogacev KS, Blomer L, Grenner Y, Graber S, et al. The relationships of markers of cholesterol homeostasis with carotid intima-media thickness. *PLoS One* 2010; 5(10): e13467.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16(1): 14-26.
- Silbernagel G, Fauler G, Renner W, Landl EM, Hoffmann MM, Winkelmann BR, et al. The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *J Lipid Res* 2009; 50(2): 334-41.
- Herron KL, McGrane MM, Waters D, Lofgren IE, Clark RM, Ordovas JM, et al. The ABCG5 polymorphism contributes to individual responses to dietary cholesterol and carotenoids in eggs. *J Nutr* 2006; 136(5): 1161-5.
- Kastelein JFF, Akdim ES, Stroes AH, Zwinderman ML, Bots AF, Stalenhoef FL, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
- Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1340-6.
- Matthan NR, Pencina M, LaRocque JM, Jacques PF, D'Agostino RB, Schaefer EJ, et al. Alterations in cholesterol absorption/synthesis markers characterize Framingham offspring study participants with CHD. *J Lipid Res* 2009; 50(9): 1927-35.
- Miettinen TA, Gylling H, Viikari J, Lehtimäki T, Raitakari OT. Synthesis and absorption of cholesterol in Finnish boys by serum non-cholesterol sterols: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2008; 200(1): 177-83.

## Evaluation of Cholesterol Synthesis and Absorption Pathways in Patients with Cardiovascular Diseases

Fahimeh Amirkhani<sup>1</sup>, Gholamreza Namazi<sup>2</sup>, Bentolhoda Hayatmoghadam<sup>1</sup>, Morteza Pourfarzam<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Nowadays, coronary artery diseases (CADs) are among the most common diseases in societies. The aim of this study was to study the interplay between cholesterol absorption and synthesis in two groups of Iranian patients with CAD by measuring the markers of cholesterol synthesis and absorption pathways in plasma.

**Methods:** The study population included 128 patients undergoing clinically indicated coronary angiography. Patients were divided into two groups after scoring the severity of their coronary stenosis; the S-stenosis group (patients with CAD, n = 75) had a significant stenosis indicated by coronary angiography, and the second group, N-stenosis (n = 55), had no significant coronary stenosis. Fasting plasma samples were used to measure cholesterol absorption and synthesis markers by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

**Findings:** The level of cholesterol absorption markers in patients with coronary artery stenosis was slightly increased compared to patients without coronary artery stenosis, but this change was statistically significant only for cholesterol (P < 0.050). In terms of cholesterol synthesis markers, the results did not show any significant differences between the two groups (P > 0.050 for all).

**Conclusion:** Study of cholesterol synthesis and absorption markers has not been reported in Iranian patients before. This article reports the results of such study for the first time. Considering the high prevalence of CADs and the importance of cholesterol metabolism in pathology of these diseases, the results may be used to understand some underlying mechanisms of development and progression of these diseases, and to manage the patient better.

**Keywords:** Coronary artery stenosis, Cholesterol, Gas chromatography-mass spectrometry

**Citation:** Amirkhani F, Namazi G, Hayatmoghadam B, Pourfarzam M. **Evaluation of Cholesterol Synthesis and Absorption Pathways in Patients with Cardiovascular Diseases.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(523): 385-91.

1- Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3- Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Morteza Pourfarzam, Email: pourfarzam@pharm.mui.ac.ir

## اثر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته به متادون

بهاره مرتضوی<sup>۱</sup>، زویا طاهر گورابی<sup>۲</sup>، امید مهرپور<sup>۳</sup>، میترا مودی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** سوء مصرف اپیوئیدها، یکی از معضلات عمده و چالش‌برانگیز بهداشتی با طیف وسیعی از عوارض فیزیکی و روانی در سراسر دنیا شناخته می‌شود. هدف از انجام پژوهش حاضر، تعیین تأثیر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته به متادون بود.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۴۰ رت ویستار نر با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم انجام شد. رت‌ها در چهار گروه ده‌تایی قرار گرفتند و در شروع و پایان تحقیق وزن شدند و قند خون ناشتای آن‌ها به وسیله‌ی گلوکومتر اندازه‌گیری گردید. در طی ۱۰ روز، گروه اول ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم متادون را به صورت داخل صفاقی دریافت نمود. در گروه‌های دوم و سوم به ترتیب هر بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق متادون، ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین به صورت زیرجلدی تزریق شد و گروه آخر نیز نرمال سالین دریافت کرد. در پایان، رت‌ها کشته شدند و سطح سرمی (hs-CRP) High-sensitivity C-reactive protein، (NF-κB) Nuclear factor kappa B، (IL-6) Interleukin-6، (TNF-α) Tumor necrosis factor-α و پروفایل لیپیدی آنان مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته‌ها:** اختلاف معنی‌داری بین چهار گروه در میانگین سطوح NF-κβ ( $P = ۰/۰۴۰$ ) و hs-CPR ( $P = ۰/۰۲۰$ ) وجود داشت. بررسی سطح پروفایل لیپیدی نیز تفاوت معنی‌داری را در میانگین سطوح (LDL) Low-density lipoprotein ( $P < ۰/۰۰۱$ )، (HDL) High-density lipoprotein ( $P = ۰/۰۴۴۰$ ) و تری‌گلیسرید (Triglycerides یا TG) ( $P = ۰/۰۳۰$ ) بین چهار گروه نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** وابستگی به متادون بر سطح میانجی‌های التهابی تأثیر می‌گذارد و ممانتین در دز پایین توانست سطح آن‌ها را کاهش دهد. بنابراین، ممانتین می‌تواند در رویکرد جامع ضد اعتیاد برای درمان بیماران وابسته به اپیوئید که تحت درمان نگهدارنده با متادون (Methadone maintenance treatment یا MMT) قرار دارند، مطرح گردد.

**واژگان کلیدی:** متادون، میانجی‌های التهابی، ممانتین، رت

**ارجاع:** مرتضوی بهاره، طاهر گورابی زویا، مهرپور امید، مودی میترا. اثر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته

به متادون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۳): ۳۹۲-۳۹۹

ایران که در مسیر تجاری اپیوم واقع شده است نیز بالاترین میزان

مصرف اپیات را در سراسر دنیا دارد (۱).

بر اساس نتایج، تخمین زده می‌شود که ۲۳۰ میلیون نفر (یک نفر

از هر ۲۰ فرد بالغ) حداقل یک بار در سال یک داروی غیر مجاز را

مصرف می‌کنند و ۱/۷ بستری‌ها به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر به منظور

درمان اختلالات مصرف دارو و الکل می‌باشد (۲). مطابق با آمارهای

رسمی، ۱/۳۵ میلیون سوء مصرف‌کننده‌ی دارو در ایران وجود دارد

(۳) و بر اساس آمار سازمان پزشکی قانونی ایران

### مقدمه

مصرف اپیوئیدها، یکی از معضلات عمده و چالش‌برانگیز بهداشتی با

طیف وسیعی از عوارض فیزیکی، روانی و روان‌پزشکی در سراسر

دنیا به شمار می‌رود (۱). این مواد، سومین گروه داروهای وسیع

مصرف شده بعد از محرک‌های نوع کانابیس و آفتامین می‌باشد. در

بین اپیوئیدها، اپیات‌ها مضرترین و چالش‌برانگیزترین مواد مصرف

شده توسط ۱۲ تا ۲۱ میلیون فرد در سراسر دنیا است. بالاترین میزان

مصرف اپیات‌ها در کشورهای آسیای جنوب غربی گزارش شده و

۱- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوء مصرف مواد و گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت و گروه آموزش بهداشت و ارتقای سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

Email: z.tahergorabi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: زویا طاهر گورابی

اپوئیدها از جنبه‌ی دیگری هم بسیار مهم است و همان‌گونه که پیش‌تر نیز به آن اشاره شد، اعتیاد اغلب به صورت مزمن و طولانی مدت در افراد مشاهده می‌شود که خود می‌تواند با عوارض جانبی بسیار بیشتری همراه باشد (۱۰). بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف یافتن دز پایین و مؤثر ممانتین در کاهش وابستگی به متادون در برنامه‌های MMT طراحی و اجرا گردید. حتی یافتن پایین‌ترین دز می‌تواند مطلوب‌ترین حالت باشد که تحقیقات و بررسی‌های بیشتری را می‌طلبد.

از آن‌جایی که التهاب و نورودژنراسیون هر دو به عنوان مکانیزم‌های اعتیاد مطرح می‌شوند، ترکیبی که هر دو اثر ضد التهابی و محافظت‌کننده‌ی سیستم عصبی را داشته باشد، ممکن است در این زمینه مؤثر باشد (۱۱). در تحقیق حاضر، ممانتین که یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌ی NMDA برای درمان اختلال حافظه در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌باشد، مورد استفاده قرار گرفت. نتایج پژوهشی نشان داد که ممانتین بر شاخص‌های دوپامینرژیک و انتقال دهنده‌های عصبی نورآدرنژیک و سروتونرژیک نیز تأثیر می‌گذارد (۱۲).

در مطالعه‌ی Chen و همکاران، تست ترجیح مکانی شرطی شده (Conditioned place preference یا CPP) بر روی رت‌های اسپراگ داوولی برای ارزیابی رفتار اعتیاد القا شده توسط دارو بررسی گردید. رت‌ها مورفین را به صورت داخل صفاقی یک بار در روز به مدت ۶ روز (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند و سپس مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور ارزیابی اثر ممانتین، مقادیر صفر، ۰/۰۴، ۰/۲ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم از دارو را به صورت زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از تزریق هر مورفین یک بار در روز به مدت ۶ روز دریافت کردند. نتایج نشان داد که دز پایین (۱-۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ممانتین به طور معنی‌داری ترجیح مکانی القا شده توسط مورفین مزمن را کاهش می‌دهد. پس از ۶ روز درمان با مورفین، سطح سرمی Interleukin-۶ (IL-۶) و IL-1β به طور معنی‌داری افزایش یافت و همچنین، افزایش معنی‌داری در mRNA IL-۶ و mRNA IL-1β هسته‌ی آکومبسنس و کورتکس پره‌فرونتال مدیال مشاهده گردید و سطح Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) به طور معنی‌داری در سرم و مغز کاهش یافت. پیش‌درمانی با دز پایین ممانتین به طور معنی‌داری افزایش القا شده بر اثر مورفین مزمن در سطح سیتوکین‌های سرم و مغز را کاهش داد (۱۳).

در تحقیق Chan و همکاران که بر روی گروه معتاد به هروئین (۳۴ نفر) و گروه شاهد سالم (۲۰ نفر) انجام شد، تولید سیتوکین‌های IL-۱۰، IL-۸، IL-۶، IL-1β و Tumor necrosis factor-α (TNF-α) با استفاده از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) بررسی گردید. نتایج نشان داد که سطح IL-۶ و

(Iranian Legal Medicine Organization یا ILMO)، در سال ۲۰۱۳ روزانه ۸ نفر بر اثر مصرف دارو جان خود را از دست داده‌اند (۴). مسایل اجتماعی، پزشکی و اقتصادی ناشی از وابستگی به هروئین، بار سنگینی بر جامعه و خانواده تحمیل می‌کند و تلاش‌ها برای ترک معتادان به هروئین به دلیل میزان عود بالا و بروز علائم روانی شدید، اغلب با نتایج موفقیت‌آمیزی همراه نیست. بنابراین، جهت کنترل وابستگی به هروئین، درمان نگهدارنده با متادون (Methadone maintenance treatment یا MMT) از اواسط دهه‌ی ۱۹۶۰ درمان انتخابی در نظر گرفته شد. متادون یک آگونیست گیرنده‌ی اپوئید طولانی اثر سنتتیک می‌باشد (۵-۶). در ایران متادون از سال ۲۰۰۳ برای برنامه‌ی MMT و تسکین درد نیز به کار می‌رود. اگرچه جنبه‌های مثبت برنامه‌ی MMT مد نظر است، اما مطالعات اخیر جنبه‌های منفی آن از جمله مسمومیت‌های عمدی، سهوی و مرگ را در برخی موارد نشان داده‌اند (۷).

نتایج تحقیقات متعدد نشان داده است که ارتباطات دو سویه‌ای بین سیستم‌های عصبی، اندوکراین و ایمنی وجود دارد. سیستم عصبی مرکزی، سیستم ایمنی را به وسیله‌ی مسیرهای عصبی و نورواندوکراین تنظیم می‌نماید. سلول‌های ایمنی گیرنده‌ها را در انسان از محورهای مختلف به طور مستقیم از طریق سلول‌های ایمنی یا سیستم عصبی مرکزی با انتقال دهنده‌های متعدد تحرکی و مهارتی و مدیاتورهای بیوشیمیایی فعال می‌کند. در وضعیت استرس، اپوئیدها به درون بافت ملتهب آزاد می‌گردند و گیرنده‌های اپوئیدی محیطی را فعال می‌کنند که می‌تواند منجر به تسکین درد شود (۸).

از آن‌جایی که اعتیاد یک اختلال مزمن و چند عاملی است و می‌تواند با تغییرات رفتاری و مولکولی بسیاری همراه باشد، درمان‌های فارماکولوژیک به عنوان قسمتی از رویکرد جامع درمانی معتادان جهت کاهش عوارض و مرگ و میر مرتبط با اپوئیدها ضروری است. درمان‌های معمول کنونی ممکن است پیامدها را اصلاح کنند، اما هنوز نرخ عود بالاست و دارو درمانی در همه‌ی معتادان مؤثر نیست. بنابراین، درمان‌های جدید تحت بررسی است. از جمله این درمان‌ها در سالیان اخیر می‌توان به ممانتین اشاره کرد که گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate (NMDA) را آنتاگونیست می‌کند و برای وابستگی به اپوئیدها پیشنهاد شده است؛ البته مکانیزم کامل عملکرد آن هنوز شناخته شده نیست و به مطالعات بیشتری نیاز دارد (۹). در همین رابطه، یافتن دزی از ممانتین که در وابستگی به اپوئیدها مؤثر باشد و دز بالایی نباشد، بسیار حایز اهمیت است؛ چرا که استفاده از دز بالای ممانتین نه فقط عوارض جانبی را افزایش می‌دهد، بلکه بررسی دقیق جزئیات مکانیزم عمل دارو را با مشکل مواجه می‌سازد. علاوه بر این، یافتن دز پایین ممانتین در وابستگی به

رت انجام شد. رت‌ها در جعبه‌های شفاف و قابل رؤیت قرار داده شدند و از نظر بروز علائم محرومیت (ترک دارو) بررسی شدند. رفتارهای ناشی از کمبود متادون شامل اختلال بلع، حرکات سریع و غیر طبیعی فک و ساییدن دندان‌ها، لرزش سر و اندام‌ها، پرش، اسهال، افتادگی پلک، وضعیت‌های غیر طبیعی بدن و تحریک‌پذیری می‌باشد که بر اساس پروتکل محرومیت (ترک دارو) از نظر بروز علائم کمبود دریافت متادون کنترل شدند (۱۵).

در پایان مطالعه با رعایت اصول اخلاقی Helsinki، رت‌ها کشته شدند و خون قلب آن‌ها برای اندازه‌گیری سطح High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)، IL-6، فاکتور رونویسی Nuclear factor kappa B (NF-κB)، TNF-α و پروفایل لیپیدی شامل کلسترول تام (Total cholesterol یا TC)، High-density lipoprotein (LDL)، Low-density lipoprotein (HDL) و تری‌گلیسرید (Triglycerides یا TG) جمع‌آوری گردید. نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ و سرم‌های به دست آمده در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

سطح سرمی hs-CRP با استفاده از کیت (Rat hs-CRP) ELISA شرکت Hangzhou Eastbiopharm، ایتالیا، سطح سرمی IL-6 با استفاده از کیت (Rat IL-6) ELISA شرکت Hangzhou Eastbiopharm، ایتالیا، سطح سرمی NF-κB با استفاده از کیت (Rat NF-κB) ELISA شرکت Hangzhou Eastbiopharm، ایتالیا و سطح TNF-α نیز با استفاده از کیت (Rat TNF-α) ELISA شرکت Hangzhou Eastbiopharm، ایتالیا اندازه‌گیری گردید. سطح سرمی TC، LDL، HDL و TG نیز با استفاده از Auto analyzer Prestige 24i (ژاپن) اندازه‌گیری شد. فرضیه‌ی نرمال بودن متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Least significant difference (LSD) استفاده شد. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

طرح حاضر با کد اخلاق IR.bums.REC.1396.241 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند مورد تأیید قرار گرفت.

### یافته‌ها

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معنی‌داری در میانگین سطح فاکتور رونویسی NF-κB و پروتئین hs-CRP بین چهار گروه مورد بررسی مشاهده گردید ( $P < 0/050$ ). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD، این اختلاف در NF-κB بین گروه متادون با گروه

IL-1β به طور معنی‌داری در گروه بیماران MMT نسبت به گروه شاهد سالم بالاتر بود (به ترتیب  $P < 0/050$ ،  $P < 0/050$  و  $P < 0/010$ ). سطح TNF-α و IL-6 ارتباط معنی‌داری با دوز روزانه‌ی متادون تجویز شده داشت ( $r = 0/375$ ،  $P = 0/030$ ) و IL-1β به طور معنی‌داری با مدت زمان درمان MMT مرتبط بود ( $r = 0/453$ ،  $P < 0/010$ ) (۶).

از بین اپیوئیدها، مطالعات وابستگی بر روی مورفین با دز پایین انجام شده است، اما در مورد متادون تحقیقات بسیار اندکی وجود دارد. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر دزهای پایین ممانتین بر سطح سرمی میانجی‌های التهابی در رت‌های وابسته به متادون انجام گردید.

### روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۴۰ رت ویستار نر با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم که به چهار گروه تقسیم شدند، انجام شد. رت‌ها در مرکز طب تجربی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند در شرایط مساعد استاندارد (دمای  $25 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵-۴۰ درصد، ۱۲ ساعت دوره‌ی روشنایی / تاریکی) نگهداری شدند. در طول دوره‌ی زمانی تحقیق، حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. سپس جهت آماده‌سازی و تطابق با شرایط محیط، یک هفته قبل از شروع مطالعه به محیط نگهداری حیوانات منتقل شدند و تغذیه با رژیم غذایی استاندارد برای آن‌ها انجام گردید. رت‌ها به طور تصادفی در چهار گروه ده‌تایی قرار گرفتند و با ترازوی استاندارد وزن شدند و قند خون ناشتای آن‌ها از قسمت دم به وسیله‌ی گلوکومتر اندازه‌گیری گردید. سپس در همه‌ی گروه‌ها مداخلات در طی ۱۰ روز صورت گرفت.

گروه اول (گروه وابسته به متادون) پودر متادون (شرکت دارویی فاران شیمی، ایران) را به صورت روزانه و محلول در نرمال سالین به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش داخل صفاقی دریافت کردند (۱۴). در گروه دوم، هر بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن متادون، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین (شرکت Sigma، آمریکا) به صورت تزریق زیرجلدی انجام شد (۱۱). گروه سوم نیز هر بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن متادون، ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین به صورت تزریق زیرجلدی دریافت نمودند. به رت‌های گروه چهارم (گروه شاهد) در طول ۱۰ روز به روش داخل صفاقی نرمال سالین تزریق گردید.

در گروه وابسته به متادون جهت اطمینان از ایجاد وابستگی پس از دوره‌ی ۱۰ روزه، ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق داخل صفاقی نالوکسان هیدروکلراید (شرکت دارویی کاسپین، ایران) که دز لازم برای ایجاد محرومیت (ترک دارو) می‌باشد، بر روی دو



جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین سطح شاخص‌های التهابی در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	گروه	متادون (گروه اول)	متادون + ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین (گروه دوم)	متادون + ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین (گروه سوم)	شاهد (گروه چهارم)	آزمون ANOVA	
						مقدار P	آماره‌ی F
TNF- $\alpha$ (پیکوگرم بر میلی لیتر)		124/15 $\pm$ 13/01	146/98 $\pm$ 12/01	113/5 $\pm$ 11/91	146/63 $\pm$ 19/54	1/12	0/350
IL-6 (پیکوگرم بر میلی لیتر)		138/19 $\pm$ 15/01	153/59 $\pm$ 19/61	119/40 $\pm$ 15/24	156/49 $\pm$ 21/79	0/73	0/530
NF-kB (پیکوگرم بر میلی لیتر)		3/53 $\pm$ 0/13	2/98 $\pm$ 0/12	2/41 $\pm$ 0/19	3/42 $\pm$ 0/41	3/15	#0/040
hs-CRP (پیکوگرم بر میلی لیتر)		253/24 $\pm$ 10/55	203/01 $\pm$ 16/91	176/83 $\pm$ 10/17	210/09 $\pm$ 16/73	3/74	§0/020

$P < 0/050^*$  سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار گزارش شده است.

#تفاوت بین گروه اول با گروه سوم ( $P = 0/010$ ) و گروه سوم با چهارم ( $P = 0/010$ ) وجود داشت.

§تفاوت بین گروه اول با گروه دوم ( $P = 0/020$ ) و گروه اول با گروه سوم ( $P = 0/003$ ) وجود داشت.

TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6: Interleukin-6; NF-kB: Nuclear factor kappa B; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

( $P = 0/030$ ). نتایج آزمون تعقیبی LSD حاکی از آن بود که سطح TG در گروه‌های ۱ و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (به ترتیب  $P = 0/040$  و  $P = 0/006$ ). تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح HDL بین گروه‌ها وجود داشت ( $P = 0/040$ ). آزمون تعقیبی LSD نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین با گروه متادون مشاهده گردید ( $P = 0/009$ ), اما تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح TC بین چهار گروه مورد بررسی وجود نداشت ( $P = 0/200$ ) (جدول ۲).

### بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در رت‌های درمان شده با دز ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از هر تزریق متادون، سطح سرمی hs-CRP و NF-kB به طور معنی‌داری در رت‌های درمان شده با ممانتین نسبت به گروه شاهد و متادون به ترتیب کاهش یافت.

متادون + ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین ( $P = 0/010$ ) و گروه متادون + ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین با گروه شاهد ( $P = 0/010$ ) وجود داشت. همچنین، میانگین سطح hs-CRP در گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین ( $P = 0/020$ ) و گروه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین ( $P = 0/003$ ) به طور معنی‌داری کمتر از گروه متادون بود، اما اختلاف معنی‌داری در میانگین سطح سرمی TNF- $\alpha$  و IL-6 بین چهار گروه مورد بررسی مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ) (جدول ۱).

بررسی سطح پروفایل لیپیدی نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح LDL بین چهار گروه مورد بررسی وجود داشت ( $P \leq 0/001$ ). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی LSD سطح LDL در هر دو دز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین ( $P \leq 0/001$ ) و ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین ( $P = 0/030$ ) و گروه متادون ( $P \leq 0/001$ ) نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. همچنین، سطح LDL در گروه ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین نسبت به گروه ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P = 0/030$ ). اختلاف معنی‌داری در میانگین سطح TG بین چهار گروه مورد بررسی مشاهده گردید.

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین سطح پروفایل لیپیدی در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	گروه	متادون (گروه اول)	متادون + ۱ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین (گروه دوم)	متادون + ۲ میلی گرم بر کیلوگرم ممانتین (گروه سوم)	شاهد (گروه چهارم)	آزمون ANOVA	
						مقدار P	آماره‌ی F
LDL (میلی مول بر لیتر)		5/14 $\pm$ 0/41	5/00 $\pm$ 0/44	3/71 $\pm$ 0/52	2/50 $\pm$ 0/22	10/83	# $\leq$ 0/001
TG (میلی مول بر لیتر)		40/28 $\pm$ 3/83	40/22 $\pm$ 5/12	45/85 $\pm$ 4/79	29/30 $\pm$ 1/95	3/23	§0/030
HDL (میلی مول بر لیتر)		41/57 $\pm$ 0/71	35/44 $\pm$ 1/11	37/14 $\pm$ 2/41	39/50 $\pm$ 1/44	3/06	€0/040
TC (میلی مول بر لیتر)		65/57 $\pm$ 1/92	56/66 $\pm$ 2/53	61/85 $\pm$ 6/01	64/70 $\pm$ 3/02	1/36	0/270

$P < 0/050^*$  سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار گزارش شده است.

#تفاوت بین گروه اول با گروه چهارم ( $P = 0/001$ ), گروه دوم با چهارم ( $P = 0/001$ ) و گروه سوم با گروه چهارم ( $P = 0/030$ ) وجود داشت.

§تفاوت بین گروه دوم با گروه چهارم ( $P = 0/040$ ) و گروه سوم با گروه چهارم ( $P = 0/006$ ) وجود داشت.

€تفاوت بین گروه اول با گروه دوم ( $P = 0/009$ ) وجود داشت.

LDL: Low-density lipoprotein; TG: Triglycerides; HDL: High-density lipoprotein; TC: Total cholesterol

کاهش دز متادون لازم در بیماران وابسته به اپیوئید مؤثر باشد. این یافته با نتایج پژوهشی در تایوان که بر روی افراد وابسته به اپیوئید که پیش‌تر تحت درمان با MMT نبودند و بعد تحت درمان با آن قرار گرفتند (۲۳)، مطابقت داشت. در مطالعه‌ی مذکور، بیماران به طور تصادفی به دو گروه دارونما شامل ۷۵ نفر (متادون + کپسول دارونما روزانه) و ممانتین شامل ۵۳ نفر (متادون + ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کپسول روزانه‌ی آهسته رهش ممانتین) قرار گرفتند و به مدت ۱۲ هفته تحت درمان بودند. پس از ۱۲ هفته، گروهی که ممانتین دریافت کرده بودند، دز متادون کمتری نسبت به گروه دارونما نیاز داشتند و سطح  $TNF-\alpha$  پایین‌تر و  $\beta$ -Transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) بالاتری را نشان دادند (۲۳). بنابراین، دز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین با مکانیسم ضد التهابی، ممکن است در اثرات ضد اعتیادی برای متادون در بررسی حاضر نیز نقش داشته باشد. لازم به ذکر است که سه رت در طول درمان با ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین مردند که ممکن است به دلیل اثر ضد اعتیاد ممانتین و کاهش ندادن دز متادون توسط محقق در ادامه‌ی درمان باشد.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، سطح LDL در گروه متادون نسبت به گروه شاهد بالاتر و در گروه ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین نسبت به کنترل شاهد بود. میزان TG نیز در گروه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین بیشتر از گروه شاهد گزارش شد. همچنین، سطح HDL در گروه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین پایین‌تر از گروه شاهد بود. پژوهشی بر روی بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی که به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با والپروات + ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین (۶۲ نفر) و گروه دارونما به صورت والپروات + دارونما (۷۱ نفر) قرار گرفتند، به مدت ۱۲ هفته انجام شد. اضافه کردن ممانتین به والپروات در اختلال دو قطبی، سطح HDL-C را افزایش داد (۲۴) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مشابهت نداشت و تحقیق همسویی یافت نشد.

از آنجایی که التهاب به عنوان یکی از مکانیسم‌های اعتیاد مطرح می‌باشد، تغییرات لیپوپروتئین‌ها، آدیپوکین‌ها، اسیدهای چرب آزاد و همچنین، CRP که در پاسخ سیستمیک به التهاب تولید می‌شود، با عوامل التهابی در ارتباط می‌باشد (۱۸).

گزارش شده است که MMT سطح هورمون‌های مشتق از بافت چربی (آدیپوکین‌ها) را تغییر می‌دهد. آدیپونکتین یک پروتئین اختصاصی مشتق از بافت چربی با اثرات ضد التهابی و ضد آتروژنیک می‌باشد (۲۵). پژوهش‌های مقطعی پیشین نشان داده است که غلظت آدیپونکتین در گردش خون، همبستگی منفی با سطح TG سرم و همبستگی مثبتی با غلظت HDL دارد و سطوح پایین آدیپونکتین با سطوح بالای LDL و TG در ارتباط است (۲۶). همچنین، نتایج

اپیوئیدها منجر به بروز پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو می‌شوند. تغییرات میانجی‌های پیش‌التهابی ممکن است با پاتوفیزیولوژی وابستگی به اپیوئید در ارتباط باشد. شواهدی از مطالعات حیوانی و انسانی در شرایط آزمایشگاهی و یا در بدن نشان می‌دهد که سوء مصرف اپیوئید ممکن است اثرات مغایر تنظیمی بر روی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی داشته باشد (۱۷-۱۶).

CRP یک پروتئین پتایمریک حلقوی است که سطح آن در پاسخ به التهاب در پلاسمای خون افزایش می‌یابد. یک پروتئین فاز حاد که به دنبال ترشح IL-6 توسط ماکروفاژها و سلول‌های T افزایش می‌یابد و ارتباط آن با بیماری‌های روان‌پزشکی (۱۸) و در پژوهش حاضر با اعتیاد نیز تأیید شده است. در تحقیق Chang و همکاران که بر روی ۱۹۱ بیمار مبتلا به اختلال دو قطبی انجام شد، بیماران به مدت ۱۲ هفته درمان والپروات + دارونما و والپروات + ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین را دریافت نمودند. در گروه با CRP بالا، بیماران گروه والپروات + ممانتین کاهش معنی‌دار سطح CRP را در مقایسه با گروه والپروات + دارونما نشان دادند (۱۹) که با نتایج بررسی حاضر همخوانی داشت و پژوهش ناهمسوئی یافت نشد.

NF- $\kappa$ B یک فاکتور رونویسی با نقش‌های متفاوت در سلول‌های پستانداران می‌باشد. اگرچه بیشتر در تنظیم فرایند التهاب و ایمنی معرفی شده، اما ژن‌های هدف زیادی برای آن شناخته شده است که می‌تواند بر رفتارهای پیچیده‌ای مانند حافظه و یادگیری، اعتیاد و افسردگی تأثیر بگذارد. فعالیت NF- $\kappa$ B با سوء مصرف داروهای القا می‌شود و یک مدیاتور سلول‌ار اصلی نوروآدپتاسیون (تطابق عصبی) می‌باشد که به دنبال مواجهه‌ی طولانی مدت با داروهای القا می‌گردد. NF- $\kappa$ B بیان سیتوکین‌ها و مدیاتورهای التهابی و همچنین، بیان اپیوئیدها، گیرنده‌های اپیوئیدی و دیگر نوروپپتیدها که در مکانیزم سوء مصرف مواد و اعتیاد شرکت می‌کنند را افزایش می‌دهد (۲۱-۲۰). ممانتین در مطالعه‌ی حاضر توانست با دز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم، سطح NF- $\kappa$ B را کاهش دهد که می‌تواند با اثرات ضد اعتیادی برای متادون در ارتباط باشد.

در این زمینه می‌توان اضافه کرد که از لحاظ کلینیکی، بیمارانی که سوء مصرف اپیوئید دارند ممکن است MMT را برای سال‌ها ادامه دهند که خود می‌تواند منجر به تحمل متادون گردد. علاوه بر این، متادون نوروتوکسیک می‌باشد و مصرف مزمن آن ممکن است به انتقال دهنده‌های دوپامین جسم مخطط آسیب برساند و عملکرد شناختی را مختل نماید. بنابراین، مصرف طولانی مدت متادون و MMT ممکن است با سوء عملکرد مغز و اختلال ساختاری آن همراه باشد. پس این مسأله به کنترل و توجه بیشتری نیاز دارد (۲۲). ممانتین با اثر ضد التهابی که در تحقیق حاضر نشان داد، ممکن است بتواند در

درباره‌ی تمایل شدید به مصرف مواد (Craving) مرتبط است (۳۰). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که دو دز ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم ممانتین یک یا هر دو سطح شاخص‌های التهابی hs-CRP و NF-κB را در رت‌های وابسته به متادون کاهش داد. با توجه به این که التهاب و نورودژنراسیون هر دو به عنوان مکانیزم‌های اعتیاد مطرح می‌شوند، ترکیبی که در دزهای پایین بتواند هر دو اثر ضد التهابی و محافظت‌کننده‌ی سیستم عصبی را داشته باشد، ممکن است در این زمینه مؤثر باشد. بنابراین، اثرات ضد التهابی ممانتین که در بررسی حاضر نشان داده شد و اثرات محافظت‌کننده‌ی سیستم عصبی آن که در پژوهش‌های پیشین و در درمان آلزایمر مشخص شده بود، ممکن است بتواند به عنوان یک مکانیزم ضد اعتیاد (Anti-addictive) برای وابستگی به متادون مطرح گردد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای با شماره‌ی ۴۵۵۳۸۳، مصوب دانشگاه علوم پزشکی بیرجند می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به جهت همکاری و حمایت مالی در انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

مطالعه‌ی Silver و همکاران نشان داد که لپتین کلیرانس HDL کلسترول را تنظیم می‌کند (۲۷). تغییرات سطح لپتین در افراد وابسته، می‌تواند بر روی سطح لیپیدهای سرم تأثیر بگذارد. بنابراین، می‌توان کاهش سطح HDL و افزایش سطح LDL و TG در تحقیق حاضر را به تغییرات سطح آدیپونکتین و لپتین نسبت داد که با تجویز ممانتین در گروه‌های مورد بررسی، همان افزایش سطح LDL و TG و کاهش سطح HDL مشاهده می‌شود و تأثیری در تغییر پروفایل لیپیدی نداشته است که شاید این عدم تأثیر را بتوان به دزهای مصرفی ممانتین نسبت داد.

نتایج پژوهش‌های قبلی حاکی از آن است که لیپیدها اعمال مرتبط با سوء مصرف مواد دارند و پیشنهاد شده است که می‌تواند به عنوان نشانگر بالقوه‌ی رفتارهای سایکولوژیک مرتبط با سوء مصرف مواد باشند. از جمله اعمالی که در ارتباط با سوء مصرف مواد به لیپیدها نسبت می‌دهند می‌توان به عمل نورومدولاتوری در پلاستیسیته سیناپسی، نقش در تغییرات فنوتیپی اختلال در ساختار غشا و اثر بر سطح سروتونین در گردش خون و تغییرات سطح اسیدهای چرب (۲۸-۲۹) اشاره کرد. مطالعه‌ای به تازگی بر روی ۷۰ مصرف‌کننده‌ی هروئین که تحت درمان MMT قرار داشتند، انجام شد و به این نتیجه دست یافت که سطح TC و LDL با فراشناخت

### References

1. Shekarchizadeh H, Ekhtiari H, Khami MR, Virtanen JI. Patterns of pre-treatment drug abuse, drug treatment history and characteristics of addicts in methadone maintenance treatment in Iran. *Harm Reduct J* 2012; 9: 18.
2. World Health Organization. Management of substance abuse: Forum on alcohol, drugs and addictive behaviour [Online]. [cited 2017 Jun 6]; Available from: URL: [https://www.who.int/substance\\_abuse/en/](https://www.who.int/substance_abuse/en/)
3. Shamsalinia A, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Farhoudian A, Ghaffari F. Experiences of substance abusers from methadone maintenance therapy. *Med J Islam Repub Iran* 2017; 31: 45.
4. Mokri A, Norouzi A. Protocol on management of opioid dependence with methadone. 3rd ed. Tehran, Iran: The Office for Prevention and Treatment of Substance Abuse, Psycho-Social Health and Addiction Office; 2014. [In Persian].
5. Mokri A, Schottenfeld R. Drug abuse and HIV transmission in Iran responding to the public health challenges. In: Celentano DD, Beyrer C, editors. *Public health aspects of HIV/AIDS in low and middle income countries: Epidemiology, prevention and care*. New York, NY: Springer; 2009. p. 583-99.
6. Chan YY, Yang SN, Lin JC, Chang JL, Lin JG, Lo WY. Inflammatory response in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment. *Psychiatry Res* 2015; 226(1): 230-4.
7. Ministry of Health and Medical Education. Statistics of methadone production. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2013. [In Persian].
8. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat Med* 2006; 20(Suppl 1): S9-15.
9. Blanco-Gandia M, Montagud-Romero S, Rodriguez-Arias M. Present and future pharmacological treatments for opioid addiction. In: *Morphine*. IntechOpen; 2019.
10. Chang YH, Chen SL, Lee SY, Chen PS, Wang TY, Lee IH, et al. Low-dose add-on memantine treatment may improve cognitive performance and self-reported health conditions in opioid-dependent patients undergoing methadone-maintenance-therapy. *Sci Rep* 2015; 5: 9708.
11. Meijerink H, Indrati A, Utami F, Soedarmo S, Alisjahbana B, Netea MG, et al. Heroin use is associated with suppressed pro-inflammatory cytokine response after LPS exposure in HIV-infected individuals. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122822.
12. Babic S, Ondrejckova M, Bakos J, Racekova E, Jezova D. Cell proliferation in the hippocampus and in the heart is modified by exposure to repeated stress and treatment with memantine. *J Psychiatr Res* 2012; 46(4): 526-32.
13. Chen SL, Tao PL, Chu CH, Chen SH, Wu HE, Tseng

- LF, et al. Low-dose memantine attenuated morphine addictive behavior through its anti-inflammation and neurotrophic effects in rats. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7(2): 444-53.
14. Pacesova D, Novotny J, Bendova Z. The effect of chronic morphine or methadone exposure and withdrawal on clock gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus and AA-NAT activity in the pineal gland. *Physiol Res* 2016; 65(3): 517-25.
  15. Pierce TL, Hope W, Raper C. The induction and quantitation of methadone dependence in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1996; 36(3): 137-46.
  16. Angelucci F, Ricci V, Pomponi M, Conte G, Mathe AA, Attilio TP, et al. Chronic heroin and cocaine abuse is associated with decreased serum concentrations of the nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *J Psychopharmacol* 2007; 21(8): 820-5.
  17. Ghazavi A, Mosayebi G, Solhi H, Rafiei M, Moazzeni SM. Serum markers of inflammation and oxidative stress in chronic opium (Taryak) smokers. *Immunol Lett* 2013; 153(1-2): 22-6.
  18. Ahmed AS, Elgharabawy RM, Al-Najjar AH. Ameliorating effect of anti-Alzheimer's drugs on the bidirectional association between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(13): 1335-44.
  19. Chang HH, Chen PS, Wang TY, Lee SY, Chen SL, Huang SY, et al. Effect of memantine on C-reactive protein and lipid profiles in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2017; 221: 151-7.
  20. Nennig SE, Schank JR. The Role of NFkB in Drug Addiction: Beyond Inflammation. *Alcohol Alcohol* 2017; 52(2): 172-9.
  21. Russo SJ, Wilkinson MB, Mazei-Robison MS, Dietz DM, Maze I, Krishnan V, et al. Nuclear factor kappa B signaling regulates neuronal morphology and cocaine reward. *J Neurosci* 2009; 29(11): 3529-37.
  22. Shi J, Zhao LY, Copersino ML, Fang YX, Chen Y, Tian J, et al. PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *Eur J Pharmacol* 2008; 579(1-3): 160-6.
  23. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, et al. Low-dose memantine attenuated methadone dose in opioid-dependent patients: a 12-week double-blind randomized controlled trial. *Sci Rep* 2015; 5: 10140.
  24. Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen PS, Huang SY, Tzeng NS, et al. Add-on memantine to valproate treatment increased HDL-C in bipolar II disorder. *J Psychiatr Res* 2013; 47(10): 1343-8.
  25. Yoon SJ, Lee HS, Lee SW, Yun JE, Kim SY, Cho ER, et al. The association between adiponectin and diabetes in the Korean population. *Metabolism* 2008; 57(6): 853-7.
  26. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68(11): 975-81.
  27. Silver DL, Jiang XC, Tall AR. Increased high density lipoprotein (HDL), defective hepatic catabolism of ApoA-I and ApoA-II, and decreased ApoA-I mRNA in ob/ob mice. Possible role of leptin in stimulation of HDL turnover. *J Biol Chem* 1999; 274(7): 4140-6.
  28. Hillard CJ. Lipids and drugs of abuse. *Life Sci* 2005; 77(14): 1531-42.
  29. Buydens-Branch, Branche M. Association between low plasma levels of cholesterol and relapse in cocaine addicts. *Psychosom Med* 2003; 65(1): 86-91.
  30. Lin SH, Yang YK, Lee SY, Hsieh PC, Chen PS, Lu RB, et al. Association between cholesterol plasma levels and craving among heroin users. *J Addict Med* 2012; 6(4): 287-91.

## The Effect of Low Doses of Memantine on Serum Levels of Inflammatory Mediators in Methadone-Dependent Rats

Bahareh Mortazavi<sup>1</sup>, Zoya Tahergorabi<sup>2</sup>, Omid Mehrpour<sup>3</sup>, Mitra Moodi<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Opioid abuse is a major and challenging public health problem with a broad range of physical, mental, and psychiatric consequences worldwide. This study was designed to evaluate the effect of low doses of memantine on serum levels of inflammatory mediators in methadone-dependent rats.

**Methods:** This study was performed on 40 male wistar rats weighing 300-350 grams in four groups (n = 10). The rats were weighed at the beginning and the end of the study, and fasting blood glucose was measured by glucometer. Within 10 days, one group received intraperitoneal methadone 5 mg/kg, two groups received memantine 30 minutes before methadone injection subcutaneously 1 and 2 mg/kg, respectively, and the last group received normal saline. At the end, rats were sacrificed, and serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), and lipid profiles were measured.

**Findings:** There was a significant difference between the four groups in the mean level of NF $\kappa$ B (P = 0.040) and hsCPR (P = 0.020). There was a significant difference between lipid profiles in mean levels of low-density lipoprotein (LDL) (P < 0.001), high-density lipoprotein (HDL) (P = 0.040), and triglyceride (P = 0.030).

**Conclusion:** Our results showed that dependence on methadone affects the level of inflammatory mediators, and memantine could reduce these levels. Therefore, memantine can be considered as a new anti-addiction approach in the treatment of opioid-dependent patients who are on methadone maintenance treatment (MMT).

**Keywords:** Methadone, Inflammation mediators, Memantine, Rat

**Citation:** Mortazavi B, Tahergorabi Z, Mehrpour O, Moodi M. **The Effect of Low Doses of Memantine on Serum Levels of Inflammatory mediators in Methadone-Dependent Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(523): 392-9.

1- Student Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

2- Associate Professor, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center (MTDRC) AND Department of Physiology, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

3- Associate Professor, Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center (MTDRC) AND Department of Internal Medicine, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

4- Associate Professor, Social Determinants of Health Research Center AND Department of Health Education and Promotion, School of Health, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

**Corresponding Author:** Zoya Tahergorabi, Email: z.tahergorabi@yahoo.com

## درمان موفقیت‌آمیز کلاپس کامل ریه به علت سودوتومور التهابی اندوبرونشیا با برونکوسکوپی: گزارش یک مورد

مسعود ناظمیه<sup>۱</sup>، منیره حلیمی<sup>۲</sup>، مسعود نوری وسکه<sup>۳</sup>، اکبر شریفی<sup>۴</sup>

## گزارش مورد

## چکیده

**مقدمه:** سودوتومور التهابی ریه، یک تومور خوش‌خیم با منشأ نامشخص می‌باشد که در افراد جوان و کودکان شایع‌تر است. در این مطالعه، درمان موفقیت‌آمیز بیماری با کلاپس کامل ریه با استفاده از برونکوسکوپی Rigid گزارش گردید.

**گزارش مورد:** بیمار خانم ۲۲ ساله با علائم تنفسی و نتایج اسپیرومتری با الگوی انسدادی بود. یافته‌های Computed tomography scan (CT scan) نشان دهنده کلاپس کامل ریه‌ی چپ، یک ماه پس از شروع علائم بود. در برونکوسکوپی فیبروپاتییک توده‌ی اندوبرونشیا با انسداد کامل برونش اصلی چپ دیده شد و در نمونه‌ی اخذ شده، شواهدی از بدخیمی گزارش نگردید. بیمار تحت برونکوسکوپی Rigid قرار گرفت و توده‌ی اندوبرونشیا به طور کامل خارج گردید. پس از برداشتن کامل توده با استفاده از برونکوسکوپی Rigid، کلاپس ریه‌ی چپ به طور کامل بهبود یافت و علائم بیمار برطرف شد. در پی‌گیری بیمار با رادیوگرافی ساده‌ی قفسه‌ی سینه و برونکوسکوپی فیبروپاتییک، شواهدی از عود مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** سودوتومور التهابی، ممکن است تظاهرات حاد داشته باشد و با کلاپس کامل ریه شناخته شود. برونکوسکوپی Rigid می‌تواند به عنوان یک روش کمتر تهاجمی نسبت به توراکتومی در بیماران مبتلا به سودوتومور التهابی ریه مد نظر قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** سودوتومور التهابی، برونکوسکوپی، ریه، تومور خوش‌خیم

**ارجاع:** ناظمیه مسعود، حلیمی منیره، نوری وسکه مسعود، شریفی اکبر. درمان موفقیت‌آمیز کلاپس کامل ریه به علت سودوتومور التهابی اندوبرونشیا با برونکوسکوپی: گزارش یک مورد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۳): ۴۰۰-۴۰۳.

## مقدمه

سودوتومور التهابی ریه، یک تومور ریوی خوش‌خیم با علت ناشناخته است. سودوتومور التهابی در بیماران جوان بروز بیشتری دارد و شایع‌ترین توده‌ای است که در ریه‌ی کودکان یافت می‌گردد. بیش از ۵۰ درصد از این بیماران، سن کمتر از ۴۰ سال و ۱۵ درصد آن‌ها، سن بین ۱۰-۱ سال دارند (۱-۲).

بر اساس رده‌ی سلولی غالب، این تومور می‌تواند در دسته‌ی گرانولومای پلاسماسل، هیستوسیتوما، تومور التهابی میوفیبروبلاستیک و فیبروگراتوما قرار گیرد. تنوع در منشأ این تومور، نشانگر دانش‌اندک در شناخت دقیق پاتوژنز این بیماری است. با وجود علت نامشخص ایجاد سودوتومور التهابی، حدود یک سوم از بیماران

سابقه‌ای از عفونت‌های ریوی را اظهار نموده‌اند (۳). اگر چه این سودوتومور التهابی به عنوان توده‌ی خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شود، اما تغییرات سارکوماتوزی و ویژگی‌های بدخیمی مانند رشد سریع و تهاجم موضعی نیز گزارش گردیده است (۴-۵).

هدف از انجام این مطالعه، گزارش تظاهر ناشایع (کلاپس کامل ریه) یک بیماری نادر می‌باشد. در این مطالعه، درمان بیماری با کلاپس کامل ریه در زمینه‌ی سودوتومور التهابی اندوبرونشیا با استفاده از برونکوسکوپی Rigid گزارش شده است.

## گزارش مورد

بیمار یک خانم ۲۲ ساله بود که شکایت سرفه‌ی مزمن و تنگی نفس

- ۱- استادیار، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۲- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۳- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بافت همبند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
  - ۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: اکبر شریفی

Email: ak.sharif1349@gmail.com

توده‌ی اندوپرونشیاال به طور کامل خارج گردید. بررسی‌های بافت‌شناسی توده‌ی خارج شده، حاکی از انقبض‌ناپذیری پلاسماسل‌ها، لنفوسیت‌ها، ایمونوبلاست‌ها و پرولیفراسیون سلول‌های اسپیندل بود که با سودوتومور التهابی بیشترین سازگاری را داشت.

پس از برداشتن کامل تومور با استفاده از برونکوسکوپی Rigid کلاپس ریه‌ی چپ به طور کامل بهبود یافت و علائم بیمار برطرف شد. در پی‌گیری منظم بیمار با رادیوگرافی ساده‌ی قفسه‌ی سینه و برونکوسکوپی فیبروآپتیک یک سال پس از برداشتن تومور، شواهدی از عود مشاهده نگردید. همچنین، در پی‌گیری پنج ساله، بیمار هیچ گونه علائم تنفسی نداشت.

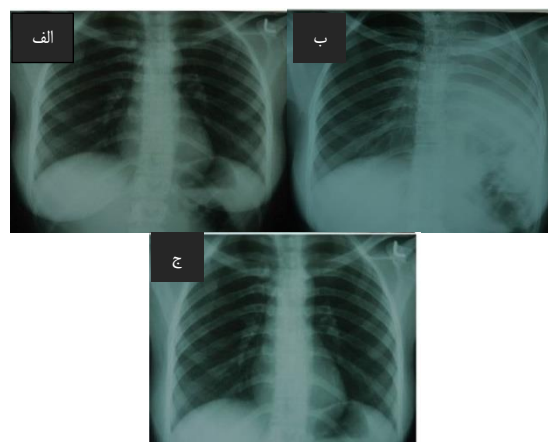
### بحث

سودوتومور التهابی، یک تومور خوش‌خیم در بزرگسالان و به خصوص در کودکان می‌باشد. هر چند این سودوتومور التهابی به طور تقریبی در تمامی اعضای بدن گزارش شده است، اما در ریه و اوربیت شایع‌تر است. تظاهرات رادیولوژیک و بالینی سودوتومور التهابی، می‌تواند علائم تومورهای بدخیم ریه را تقلید کند. از این رو، نیازمند آشنایی بیشتر پزشکان جهت جلوگیری از انجام جراحی‌های غیر ضروری عمده می‌باشد (۶، ۳). سیر مزمن از ویژگی‌های بارز سودوتومور التهابی است که بیماران در مطالعات موردی اغلب بدون علامت یا با علائمی نظیر سرفه مراجعه می‌نمایند (۷). نکته‌ی قابل توجه در گزارش حاضر، سیر حاد و پیش‌رونده‌ی بیماری می‌باشد که در بیمار در مدت یک ماه، سبب کلاپس کامل ریه‌ی چپ گردید.

از نظر ویژگی‌های ماکروسکوپی، سودوتومور التهابی فاقد کپسول و توده‌ی زرد رنگ با قوام سفت می‌باشد. از نظر میکروسکوپی نیز متشکل از فیبروبلاست‌ها، بافت فیبروز، بافت گرانوله و سلول‌های التهابی شامل لنفوسیت‌ها، سلول‌های غول‌پیکر، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و تعداد زیادی پلاسماسل می‌باشند (۸).

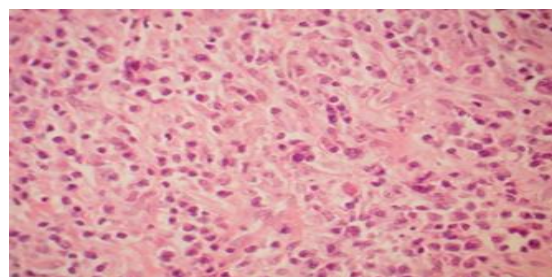
اگر چه تئوری‌های مختلفی در توصیف پاتورژن این بیماری مطرح شده است، اما اتفاق نظر بر روی این علل وجود ندارد. از عللی که بیشتر مورد قبول قرار گرفته است، می‌توان به پاسخ غیر منظم التهابی که پس از پنومونی بینایی اتفاق می‌افتد، اشاره نمود. این اتفاق، سبب ایجاد یک پنومونی سازمان یافته و سرانجام ایجاد یک سودوتومور التهابی می‌گردد؛ هر چند که این مکانیسم به طور واضح توصیف نگردیده است. تئوری دیگر بر روی ویژگی‌های بافت‌شناسی این تومور بنا نهاده شده است؛ به طوری که برخی پلاسماسل‌ها، گرانولومایی دچار رشد آهسته‌ی تومور مزانشیمی با تغییرات التهابی ثانویه می‌گردند (۹). بسیاری از بیماران مبتلا به سودوتومور التهابی ریه بدون علامت می‌باشند و به صورت اتفاقی در بررسی‌های معمول رادیوگرافیک تشخیص داده می‌شوند. با این وجود،

فعالیتی از حدود دو ماه قبل داشت. معاینات بالینی و یافته‌های رادیوگرافیک مطرح‌کننده‌ی تشخیص معینی نبود (شکل ۱).



شکل ۱. رادیوگرافی بیمار: الف) در ویزیت اولیه، ب) یک ماه پس از تشدید علائم، ج) دو ماه پس از درمان

در اسپیرومتری، شواهدی از محدودیت انسدادی جریان هوا وجود داشت و بیمار با تشخیص آسم خفیف، تحت درمان قرار گرفته بود. یک ماه بعد، بیمار به علت افزایش تنگی نفس، بار دیگر به درمانگاه بیماری‌های ریه در بیمارستان امام رضا (ع) تبریز مراجعه نمود. در سمع ریوی نیم سینه‌ی چپ، صداهای وزیکولار شنیده نمی‌شد. اسپیرومتری نشان دهنده‌ی کاهش حجم‌های ریوی و یافته‌های رادیوگرافی قفسه‌ی سینه و Computed tomography scan (CT scan) نشان دهنده‌ی کلاپس کامل ریه‌ی چپ بود (شکل ۲).



شکل ۲. نمای میکروسکوپی سودوتومور التهابی خارج شده از برونش اصلی ریه چپ

در برونکوسکوپی فیبروآپتیک توده‌ی اندوپرونشیاال با انسداد کامل برونش اصلی چپ دیده شد. از توده، نمونه‌برداری انجام گردید و یافته‌های بافت‌شناسی نشانگر انقبض‌ناپذیری پلاسماسل و لنفوسیت‌ها در لامینا پروپریا بود و شواهدی از بدخیمی وجود نداشت. به علت عدم قطعیت در تشخیص، بیمار تحت برونکوسکوپی Rigid قرار گرفت و

گزارش حاضر، سودوتومور التهابی به طور کامل با استفاده از برونکوسکوپی غیر انعطاف‌پذیر موفقیت‌آمیز بود و در پی‌گیری‌های بعدی، علائمی از عود سودوتومور التهابی وجود نداشت (۱۵). همچنین بر اساس گزارش‌های موجود، عود در این بیماری نادر است. تجربه‌ی ۴۷ ساله در کلینیک مایو در درمان این بیماران نشان دهنده‌ی ۳ مورد عود در ۲۳ مورد بیمار مبتلا به سودوتومور التهابی بود که هر ۳ مورد به علت رزکسیون ناکامل بوده است (۱۶).

بر اساس گزارش حاضر، سودوتومور التهابی می‌تواند علاوه بر تظاهرات مزمن به صورت حاد و با کلاپس ریه نیز ظاهر یابد. همچنین، رزکسیون کامل توده با درمان کمتر تهاجمی با استفاده از برونکوسکوپی Rigid می‌تواند به عنوان یک درمان کمتر تهاجمی در بیماران مبتلا به سودوتومور التهابی ریه در نظر گرفته شود. مطالعات بیشتر جهت ارزیابی سودمندی این روش در بیماران مبتلا به سودوتومور التهابی ریه و بررسی عود بلند مدت این بیماران ضروری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از بیمار مورد مطالعه و کادر بخش برونکوسکوپی بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی تبریز سپاسگزاری می‌نمایند.

ممکن است بیماران با علائمی نظیر سرفه، تب، تنگی نفس و خلط خونی نیز مراجعه نمایند. سودوتومور التهابی، ممکن است رفتارهای تهاجمی مانند تهاجم به پرونش، مدیاستن، دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و دیافراگم نیز داشته باشد (۱۰-۱۱).

یافته‌های آزمایشگاهی در این بیماران، به طور معمول در محدوده‌ی طبیعی است و در برخی موارد، افزایش پلاکت‌ها، افزایش سرعت رسوب گلبول‌های قرمز و افزایش گاما گلوبولین خون دیده می‌شود (۱۳-۱۲). یافته‌های رادیولوژیک در این بیماران، متنوع و غیر اختصاصی است، اما اغلب در رادیوگرافی قفسه‌ی سینه به صورت توده‌ی منفرد، محیطی و حاشیه‌ی تیز با محدوده‌ی مشخص، ضایعات حفره‌دار و به ندرت افیوژن پلور یافت می‌شوند (۱۴). یافته‌های CT scan در محدوده‌ی متنوعی از مینرالیزاسیون بدون شکل، مخلوط و نقطه نقطه تا خیلی وسیع متنوع است. این رویکرد ممکن است در برخی موارد در تشخیص سودوتومور التهابی ریه ضروری باشد (۱۰). درمان انتخابی سودوتومور التهابی، رزکسیون کامل توده با استفاده از جراحی می‌باشد. پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، استروئیدهای سیستمیک و آنتی‌بیوتیک‌ها، چندان موفقیت‌آمیز نیستند و به طور معمول، به عنوان خط دوم در نظر گرفته می‌شوند (۱۱)، اما در

### References

- Oteo Dominguez JF, Yebra BM, Varela de UA, Berrocal VE, Perez RM, Cajal S. Endobronchial inflammatory pseudotumor. A case report and review of the literature. Arch Bronconeumol 1994; 30(1): 52-5. [In Spanish].
- Marwah N, Bhutani N, Dahiya S, Sen R. Inflammatory pseudotumour: A rare tumor of lung. Ann Med Surg (Lond) 2018; 36: 106-9.
- Alexiou C, Obuszko Z, Beggs D, Morgan WE. Inflammatory pseudotumors of the lung. Ann Thorac Surg 1998; 66(3): 948-50.
- Sulu E, Damadoglu E, Berk TH, Kuzu OH, Koroglu E, Yilmaz A. A case of endobronchial inflammatory pseudotumor invading the mediastinum. Tuberk Toraks 2011; 59(1): 77-80.
- Kim JH, Cho JH, Park MS, Chung JH, Lee JG, Kim YS, et al. Pulmonary inflammatory pseudotumor--a report of 28 cases. Korean J Intern Med 2002; 17(4): 252-8.
- Chaudhry IA, Shamsi FA, Arat YO, Riley FC. Orbital pseudotumor: distinct diagnostic features and management. Middle East Afr J Ophthalmol 2008; 15(1): 17-27.
- Reddy RZ, Carter YM, Hsia DW. Pulmonary inflammatory pseudotumor causing lung collapse responding to corticosteroid therapy. Respir Med Case Rep 2018; 24: 113-6.
- Paya LC, Galbis Caravajal JM, Mafe Madueno JJ, Baschwitz GB, Rodriguez-Paniagua JM, Alenda GC. Intraparenchymal pulmonary inflammatory pseudotumors. Arch Bronconeumol 2003; 39(11): 527-30. [In Spanish].
- Gal AA, Koss MN, McCarthy WF, Hochholzer L. Prognostic factors in pulmonary fibrohistiocytic lesions. Cancer 1994; 73(7): 1817-24.
- Hedlund GL, Navoy JF, Galliani CA, Johnson WH. Aggressive manifestations of inflammatory pulmonary pseudotumor in children. Pediatr Radiol 1999; 29(2): 112-6.
- Narla LD, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. Radiographics 2003; 23(3): 719-29.
- Doski JJ, Priebe CJ, Driessnack M, Smith T, Kane P, Romero J. Corticosteroids in the management of unresected plasma cell granuloma (inflammatory pseudotumor) of the lung. J Pediatr Surg 1991; 26(9): 1064-6.
- Tabatabaee SA, Hashemi SM, Moradi M. Evaluation of frequency of bronchopleural fistula in patients undergoing pulmonary resection. J Isfahan Med Sch 2011; 29(140): 634-7. [In Persian].
- Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, Conran RM, Stocker JT. Pulmonary inflammatory pseudotumor: Radiologic features. Radiology 1998; 206(2): 511-8.
- Berardi RS, Lee SS, Chen HP, Stines GJ. Inflammatory pseudotumors of the lung. Surg Gynecol Obstet 1983; 156(1): 89-96.
- Cerfolio RJ, Allen MS, Nascimento AG, Deschamps C, Trastek VF, Miller DL, et al. Inflammatory pseudotumors of the lung. Ann Thorac Surg 1999; 67(4): 933-6.



## Successful Treatment of Total Lung Collapse Due to Pulmonary Endobronchial Inflammatory Pseudotumor by Bronchoscopy: A Case Report

Masoud Nazemiyeh<sup>1</sup>, Monireh Halimi<sup>2</sup>, Masoud Nouri-Vaskeh<sup>3</sup>, Akbar Sharifi<sup>4</sup>

### Case Report

#### Abstract

**Background:** Inflammatory pseudotumor is a benign pulmonary tumor of unknown origin which is more common in young adults and children. In this study, successful treatment of total lung collapse using rigid bronchoscopy is reported.

**Case Report:** The patient was a 22-year-old woman with respiratory signs and symptoms and obstructive spirometry pattern. Computed tomography (CT) scan findings represented a total lung collapse after one month of beginning the symptoms. Fiberoptic bronchoscopy showed an endobronchial mass with total left lung collapse, and there was no evidence of malignancy in the biopsy. The patient underwent rigid bronchoscopy, and the endobronchial mass was completely removed. After total removal of the mass using rigid bronchoscopy, total left lung collapse was completely improved, and patient's signs and symptoms resolved. There was no evidence of recurrence in the follow-up using chest X-ray and fiberoptic bronchoscopy.

**Conclusion:** Inflammatory pseudotumor may have acute presentations, and present with total lung collapse. Rigid bronchoscopy can be considered as a less invasive approach than thoracotomy in patients with pulmonary inflammatory pseudotumor.

**Keywords:** Inflammatory pseudotumor, Bronchoscopy, Lung, Benign neoplasms

**Citation:** Nazemiyeh M, Halimi M, Nouri-Vaskeh M, Sharifi A. Successful Treatment of Total Lung Collapse Due to Pulmonary Endobronchial Inflammatory Pseudotumor by Bronchoscopy: A Case Report. J Isfahan Med Sch 2019; 37(523): 400-3.

1- Assistant Professor, Tuberculosis and Lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Student of Medicine, Connective Tissue Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Associate Professor, Tuberculosis and Lung Diseases Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Corresponding Author:** Akbar Sharifi, Email: ak.sharif1349@gmail.com

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

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



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 523, 3<sup>rd</sup> Week June 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

---

**Owner:**

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

**Office:**

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

**Publisher:**

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

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

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

---

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

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