



### مقاله های پژوهشی

- ۲۰۵۹ ..... **فرا تحلیل نقش نوع زایمان بر مشکلات جسمانی نوزاد پس از تولد**  
 دکتر پروین بهادران، سعیده صفری، دکتر حمیدرضا عریضی، ایوب کمالی
- ۲۰۷۷ ..... **بررسی ارتباط فشار داخل چشم با طول مدت دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲**  
 دکتر فرزانه کیانارثی، مهرداد پاکدل، علی مهرابی کوشکی
- ۲۰۸۵ ..... **بررسی ذخیره‌ی ضربان قلب و C-Reactive Protein با حساسیت بالا در افراد با و بدون سندرم متابولیک**  
 دکتر جعفر گلشاهی، دکتر یوسف خالدی، دکتر اسماعیل آقابابایی، دکتر معصومه صادقی، دکتر محمد هاشمی، دکتر حمید صانعی
- ۲۰۹۴ ..... **فراوانی متالوبنتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسیتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان**  
 ژینا وزیرزاده، پریسا بهشود، لیلا حیدری، حسن قجاوند

### مقاله مروری

- ۲۱۰۴ ..... **بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج**  
 فاطمه رستمی گل محمدی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر شکوفه نیکفر، دکتر مهناز عباسی، دکتر بتول احمدی، علی کاظمی کرمانی

### Original Articles

- 2076 ..... **Meta-Analysis of the Role of Delivery Type in Infantile Physical Morbidities**  
 Parvin Bahadoran MD, Saiedeh Safari MSc, Hamidreza Oreizi PhD, Ayoob Kamali MSc
- 2084 ..... **The Relation of Intraocular Pressure and Duration of Type 2 Diabetes**  
 Farzan Kianersi MD, Mehrdad Pakdel, Ali Mehrabi-Koushki MSc
- 2093 ..... **Comparing Heart Rate Reserve and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with and without Metabolic Syndrome**  
 Jafar Golshahi MD, Yosef Khaledi MD, Esmail Aghababaei MD, Masoumeh Sadeghi MD, Mohammad Hashemi MD, Hamid Sanei MD
- 2103 ..... **Frequency of Metallo-β-Lactamase and Antimicrobial Resistance Patterns of Acinetobacter Baumanni in Carbapenem-Resistant Isolates from Intensive Care Units of the Hospitals in Isfahan City, Iran**  
 Jina Vazirzadeh MSc, Parisa Behshood MSc, Leila Heidari MSc, Hasan Ghajavand MSc

### Review Article

- 2123 ..... **Evaluating the Clinical Efficacy of Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared with Conventional Medications**  
 Fatemeh Rostami-Golmohammadi, Ali Akbari-Sari PhD, Shekoufeh Nikfar PharmD, MPH, Mahnaz Abbasi MD, Batoul Ahmadi PhD, MPH, Ali Kazemi-Kariani MSc



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۳۱۲)، بهمن اول ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزانتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱۱-۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

## راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **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.
- ۸- **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؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **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.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش 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.

۱۲- **جدول‌ها:** 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 دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

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

#### **اگر منبع مورد نظر مقاله است:**

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

(EN): Inzer N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1987; 59(6): 314-7.

(FA): Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کمتر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود.)

#### **اگر منبع مورد نظر کتاب است:**

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ نام ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

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

#### **اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:**

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

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

۱۵- **نمونه‌خوانی (Proofreading):** یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤوّل ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

۱۷- 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.

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤوّل ارسال خواهد شد.

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **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.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۲۰۵۹.....فرا تحلیل نقش نوع زایمان بر مشکلات جسمانی نوزاد پس از تولد.....  
دکتر پروین بهادران، سعیده صفری، دکتر حمیدرضا عریضی، ایوب کمالی
- ۲۰۷۷..... بررسی ارتباط فشار داخل چشم با طول مدت دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲.....  
دکتر فرزانه کیان‌ارثی، مهرداد پاکدل، علی مهربابی کوشکی
- ۲۰۸۵..... بررسی ذخیره‌ی ضربان قلب و **C-Reactive Protein** با حساسیت بالا در افراد با و بدون سندرم متابولیک.....  
دکتر جعفر گلشاهی، دکتر یوسف خالدی، دکتر اسماعیل آقابابایی، دکتر معصومه صادقی، دکتر محمد هاشمی، دکتر حمید صانعی
- ۲۰۹۴..... فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسیتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان.....  
ژینا وزیرزاده، پریسا بهشود، لیلا حیدری، حسن قجاوند

### مقاله مروری

- ۲۱۰۴..... بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج.....  
فاطمه رستمی گل‌محمدی، دکتر علی اکبری ساری، دکتر شکوفه نیک‌فر، دکتر مهناز عباسی، دکتر بتول احمدی، علی کاظمی کربانی

## فرا تحلیل نقش نوع زایمان بر مشکلات جسمانی نوزاد پس از تولد

دکتر پروین بهادران<sup>۱</sup>، سعیده صفری<sup>۲</sup>، دکتر حمیدرضا عریضی<sup>۳</sup>، ایوب کمالی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** در سال‌های اخیر، تحقیقات زیادی در زمینه‌ی عوارض نوزادی مرتبط با نوع زایمان صورت گرفته است و محققان سعی کرده‌اند تا میزان و اهمیت نقش نوع زایمان را در این زمینه مشخص کنند. بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان اثرگذاری نوع زایمان بر عوارض نوزادی با استفاده از الگوی پژوهشی فراتحلیل، با یکپارچه کردن نتایج حاصل از انجام تحقیقات مختلف انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک پژوهش فراتحلیل با استفاده از رویکرد Howitt & Cramer بود. به این منظور، از بین ۶۲ پژوهش تعداد ۴۱ پژوهش که به لحاظ روش شناختی مورد تأیید قرار گرفت، انتخاب شد و فراتحلیل بر روی آن‌ها انجام گرفت. ابزار پژوهش، چک لیست فراتحلیل بود. پس از خلاصه کردن نتایج مطالعات، اندازه‌ی اثرها به شیوه‌ی دستی محاسبه و بر اساس رویکرد فراتحلیل ترکیب شده و طبق جدول Cohen مورد تفسیر قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میزان اندازه‌ی اثر کلی زایمان سزارین بر عوارض جسمانی نوزادی  $0/۳۶$  ( $P \leq 0/۰۰۱$ ) و به طور جداگانه بر مشکلات تنفسی  $0/۴۳$  ( $P \leq 0/۰۰۱$ )، تغذیه با شیر مادر  $0/۳۴$  ( $P \leq 0/۰۰۱$ )، زردی  $0/۲۹$  ( $P \leq 0/۰۹۰$ ) و سایر موارد  $0/۲۷$  ( $P \leq 0/۰۰۱$ ) بود.

**نتیجه‌گیری:** مطابق جدول تفسیر اندازه‌ی اثر Cohen، میزان اندازه‌ی اثر کلی سزارین بر عوارض جسمانی نوزادی در حد متوسط، ارزیابی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** فراتحلیل، زایمان طبیعی، زایمان سزارین، عوارض جسمانی نوزادی

**ارجاع:** بهادران پروین، صفری سعیده، عریضی حمیدرضا، کمالی ایوب. فراتحلیل نقش نوع زایمان بر مشکلات جسمانی نوزاد پس از

تولد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۰۷۶-۲۰۵۹

### مقدمه

طبیعی بهترین نوع زایمان تشخیص داده می‌شود، اما با پیشرفت علم و تکنولوژی طی دهه‌های اخیر، عمل جراحی برای نجات جان مادر و جنین در موارد خطر به کمک بصر شتافته است (۲).

سزارین اصطلاحی است که به منظور توصیف زایمان یک جنین زنده از طریق ایجاد برش بر روی جدار شکم و جدار رحم به کار می‌رود (۳). امروزه این روش که فقط برای استفاده در موارد اورژانس

یکی از موهبت‌های الهی برای تولید نسل بشر بر روی زمین زایمان است و از بدو تولد آدم تاکنون همواره ادامه داشته است. زایمان فرایند فیزیولوژیک در تولد نوزاد است که با انقباضات رحمی و غیر ارادی که منجر به ورود محصولات حاملگی به واژن می‌شود، همراه است که به دو شیوه‌ی طبیعی و سزارین انجام می‌شود (۱). در اکثر موارد، زایمان

۱- مربی، گروه مامایی، دانشکده‌ی مامایی و پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: سعیده صفری



و برای نجات جان مادر و جنین ابداع شده بود، به وسیله‌ای برای فرار از درد زایمان مبدل شده است؛ به طوری که در بسیاری از جوامع، انجام زایمان با روش سزارین به یک فرهنگ مبدل گشته است (۴-۵).

با وجود تأکید سازمان بهداشت جهانی مبنی بر این که میزان زایمان به طریق سزارین بیشتر از ۱۵-۱۰ درصد در هر نقطه از دنیا منطقی نیست، میزان سزارین در ۲۰ سال اخیر، ۳۰ درصد و در بسیاری کشورها تا ۳۵ درصد گزارش شده است (۳-۴). همچنین طبق تحقیقات انجام شده، در ایران بیش از ۷۰ درصد زنان باردار به دلایل غیر ضروری خواهان انجام سزارین هستند و در ۹۲ درصد از این موارد، ترس از درد زایمان و عوارض زایمان طبیعی، به عنوان علت روی آوردن زنان به سزارین مطرح شده است (۶-۷).

این در حالی است که زایمان طبیعی منجر به کاهش بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان و کاهش نیاز به اکسیژن می‌شود (۸). در حالی که در اغلب مادران با زایمان سزارین، جراحی و افزایش مدت بستری در بیمارستان سبب افزایش مشکلات مامایی شامل عفونت، خونریزی، ترومبوز، آسیب لگنی، مشکلات زخم سزارین در مادر و مشکلات تنفسی در نوزاد می‌گردد (۹، ۶، ۲).

مادران در دوره‌ی پس از زایمان ممکن است از خستگی، بی‌حالی، مشکلات خواب، درد جسمانی، هموروئید، یبوست و مشکلات جنسی و افسردگی پس از زایمان احساس ناراحتی کنند (۱۰-۱۲، ۲). از سوی دیگر، ناتوانی‌های مادر پس از عمل، موجب عدم توجه و رسیدگی کامل مادر و شیردهی صحیح او به نوزاد می‌گردد (۱۳).

عمل سزارین چه با درخواست و تمایل مادر و چه بنا به توصیه‌ی پزشک متخصص زایمان، در مقایسه با زایمان طبیعی مشکلات زیادی برای مادر و نوزاد به وجود می‌آورد. برخی از این عوارض عبارت از عفونت رحمی، تب، عفونت شدید زخم و مرگ سلولی جدار شکم، عفونت شکمی، خونریزی، عوارض بیهوشی، آسیب دستگاه ادراری، تشکیل ترومبوز در پاها، افزایش مرگ و میر مادران، هزینه‌های بالای بیمارستانی، بیماری‌های تنفسی در نوزاد، افزایش خفگی زایمانی و برش ناشی از تیغ جراحی در نوزاد، زردی، عفونت نوزادی، پارگی پوست سر نوزاد، نیاز به پیگیری‌های طولانی مدت، ناتوانی عملکرد عصبی نوزاد، تحریک پذیری مجاری هوایی، کاهش رشد نوزاد، آتویی نوزاد، شکستگی استخوان فمور، شکستگی فرو رونده‌ی جمجمه می‌باشند (۱۴-۱۶).

به علاوه، نوزادان حاصل از سزارین پنج برابر بیش از نوزادان متولد شده با زایمان طبیعی در خطر ابتلا به افزایش اولیه‌ی فشار خون ریوی هستند (۱۷). همچنین بر اساس گزارش Levine و همکاران، Apgar دقیقه‌ی اول پس از زایمان سزارین با بیهوشی عمومی نسبت به زایمان طبیعی پایین‌تر است و میزان بروز تاکی پنه‌ی نوزادی در نوزادانی که به روش سزارین متولد شده بودند، ۴/۵ برابر بیشتر از نوزادان ترمی بود که به روش واژینال متولد شده بودند (۱۸). در مطالعه‌ی اسماعیل‌پور و اصغر نیا نیز میانگین نمره‌ی Apgar دقیقه‌ی اول و پنجم نوزادان، در زایمان طبیعی بیشتر از روش سزارین بوده است (۱۹). از طرف دیگر، داروهای استفاده شده در سزارین، روی حالت عصبی- رفتاری نوزاد و شروع

است. حتی در مطالعاتی همچون مطالعه‌ی وزیري سفرخانی و اصغری‌نژاد (۳۳) که بر روی ۵۰۲ نوزاد رسیده در اهواز انجام شد و مطالعه‌ی Marwaha و همکاران (۳۴)، میزان هموگلوبین خون بند ناف در روش زایمان طبیعی بیشتر از روش سزارین بود. نتایج مطالعه‌ی Hankins و همکاران نیز در تگزاس آمریکا، حاکی از آسیب بیشتر شبکه‌ی براکیال (۰/۴) در مقابل (۰/۰۰۴) و نشان دهنده‌ی خطر بیشتر بروز صدمات زایمانی در زایمان‌های طبیعی نسبت به سزارین بود (۰/۲۱ در برابر ۰/۰۴) (۳۵).

مطالعه‌ی Raijmakers و همکاران (۳۶) و مطالعه‌ی Pence و همکاران (۳۷) نیز نشان دهنده‌ی استرس اکسیداتیو بیشتر و مطالعه‌ی Geller و همکاران نشان دهنده‌ی سطح بیشتر هورمون‌های اپی‌انفرین، نوراپی‌انفرین، کورتیزون مادری و جنینی در زایمان طبیعی بود (۸).

از آن جا که بسیاری از مادران و حتی پزشکان به ارجحیت سزارین نسبت به زایمان طبیعی اعتقاد دارند و دلیل آن را راحتی و احساس سلامتی بیشتر مادر و کودک می‌دانند و با توجه به تناقض در نتایج تحقیقات انجام شده، این مطالعه با هدف یکپارچه کردن نتایج حاصل از تحقیقات مختلف با استفاده از الگوی پژوهشی فراتحلیل (Meta-analysis) انجام شد و در پی پاسخگویی به این پرسش بود که میزان اندازه‌ی اثر زایمان سزارین در عوارض جسمانی نوزادی در کشور ایران چقدر می‌باشد؟

### روش‌ها

در این تحقیق، با توجه به هدف پژوهش، از روش فراتحلیل با رویکرد Howitt & Cramer استفاده شد.

زود تغذیه‌ی وی با شیر مادر اثر می‌گذارد (۲۰، ۱۳). تزریق داخل وریدی مخدرها در طول زایمان، ممکن است رفلکس‌های طبیعی نوزاد را برای جستجوی پستان مادر در ساعت‌های اول تولد تحت تأثیر قرار دهد. همچنین زمانی که تولد طبیعی خود به خود و بدون استفاده از ابزار و دارو صورت گیرد و نوزاد بلافاصله در تماس پوست به پوست با مادر قرار داده شود، احتمال شروع تغذیه با شیر مادر افزایش می‌یابد (۲۱).

به طور کلی، محققان معتقدند مراحل زایمان طبیعی، نوزاد را برای زندگی در خارج از رحم آماده می‌کند. همچنین خارج شدن مایع درون ریه‌ها حین زایمان طبیعی، باعث ترشح کاتکول آمین‌ها در بدن نوزاد می‌شود که نقش مهمی در سلامت ریه‌ها دارند (۲۲).

تحقیقات مستقل زیادی در سطح مراکز علمی-پژوهشی در این راستا در ایران انجام گرفته است، اما از آن جا که در بررسی‌های انجام شده، روش و ابزارهای گوناگونی به کار رفته است، یافته‌های متفاوت و متضادی در زمینه‌ی نقش نوع زایمان بر مشکلات جسمانی نوزاد پس از تولد ارایه شده است. هر چند نتایج مطالعات بسیاری نشان دهنده‌ی رابطه‌ی معنی‌دار بین نوع زایمان و عوارض جسمانی نوزادی بوده‌اند، اما نتایج برخی مطالعات در جهت عکس این یافته‌ها بوده است؛ به طوری که بین سزارین و خطر آسم (۲۳-۲۴)، میزان تاکی‌پنه‌ی نوزادی و نوع زایمان (۲۵)، بین طول مدت شیردهی و نوع زایمان مادران (۲۶-۲۹)، بین میزان FMH (Fetomaternal hemorrhage) و روش زایمان (۳۰-۳۱) و نیز بین روش زایمان و خونریزی داخل بطنی (۳۲)، ارتباط معنی‌دار آماری گزارش نشده

در نتیجه تعداد نمونه‌هایی که به مطالعه وارد شدند، ۴۱ منبع بود.

منابع جستجو در پژوهش حاضر عبارت از پایان‌نامه‌های کارشناسی ارشد و دکترای دانشگاه‌ها، مجلات علمی- پژوهشی در حوزه‌ی روان‌شناسی و پزشکی، بانک منابع اطلاعاتی جهاد دانشگاهی و مرکز اسناد ایران و کلمات کلیدی برای جستجو، شامل سلامت مادر پس از زایمان، نوع زایمان، زایمان طبیعی و سزارین، عوارض جسمانی نوزادی بودند.

تمام منابع و تحقیقاتی که در ایران طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۰ انجام شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در مواردی که مقاله‌ی چاپ شده در مجله، کیفیت یا اطلاعات لازم را نداشت، به پایان‌نامه یا طرح پژوهشی که مقاله از آن گرفته شده بود، ارجاع شد یا برای به دست آوردن اطلاعات کامل‌تر، به طور مستقیم با نویسنده مکاتبه شد و در صورتی که پاسخی دریافت نمی‌شد، با مراجعه‌ی حضوری به دانشگاه مربوط، اطلاعات مورد نظر جمع‌آوری گردید.

ملاک‌های ورود منابع به فراتحلیل به شرح زیر بودند:

- ۱- داشتن شرایط لازم از نظر روش‌شناسی (فرضیه‌سازی، روش تحقیق، جامعه، حجم نمونه و روش نمونه‌گیری، ابزار اندازه‌گیری، روایی و پایایی ابزار اندازه‌گیری، مفروضه‌های آماری، روش تحلیل آماری و صحیح بودن محاسبات آماری)

- ۲- مرتبط بودن موضوع پژوهش با نوع زایمان و بیماری‌های جسمانی کودک پس از زایمان
- ۳- قرارگیری در قالب یک پژوهش گروهی (موردی و آزمون منفرد نباشد)
- ۴- مطالعات در بین سال‌های ۹۰-۱۳۸۰ اجرا شده باشند.

مفهوم فراتحلیل، اولین بار در سال ۱۹۶۷ توسط Glass (به نقل از فراهانی و عریضی) مطرح شد (۳۸). فراتحلیل یک اصطلاح کلی برای توصیف فنون آماری است که به پژوهشگر امکان می‌دهد الگوی یافته‌های حاصل از انواع مطالعات منتشر شده و نشده را در مورد یک پرسش پژوهشی خاص تحلیل کند (۳۹). این روش، از طریق محاسبه‌ی یک آماره‌ی واحد برای هر مطالعه که مبین نتایج آن است، انجام می‌شود. این آماره به طور معمولاً یک آماره از اندازه‌ی اثر است (۳۸).

جامعه‌ی آماری در این پژوهش شامل پایان‌نامه‌ها، طرح‌های پژوهشی و تحقیقات چاپ شده در مجلات علمی- پژوهشی در طول سال‌های ۹۰-۱۳۸۰ بود که در زمینه‌ی ارتباط آسیب‌های جسمانی نوزاد پس از تولد با نوع زایمان در ایران انجام شده بود که از طریق جستجوی اینترنتی، مراجعه‌ی حضوری، تماس تلفنی و پست الکترونیک با دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی سراسر کشور بر اساس چک لیست استاندارد جمع‌آوری گردیدند. سپس مطالعاتی که به لحاظ روش‌شناختی و معیارهای ورود به پژوهش (فرضیه‌سازی، روش تحقیق، جامعه، حجم نمونه، روش نمونه‌گیری، ابزار اندازه‌گیری، روایی و پایایی ابزار، روش تحلیل آماری، آماره‌ی مورد استفاده، سطح معنی‌داری و صحیح بودن محاسبات آماری) مورد تأیید قرار گرفتند، وارد پژوهش شدند. این بررسی برای هر ۶۲ منبع مورد استفاده در فراتحلیل انجام شد و ۲۱ منبع به دلیل این که هیچ گونه آماره‌ی قابل استفاده برای پژوهش حاضر را دارا نبودند، امکان محاسبه‌ی آن‌ها وجود نداشت و دسترسی به نویسنده نیز غیر ممکن بود، از پژوهش حذف شدند.

کتابخانه‌های دانشگاه‌ها جمع‌آوری شد و نتایج بدون هیچ گونه تغییر و با ذکر نام پژوهشگر مربوط، در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفت.

همچنین با توجه به گستردگی عوارض جسمانی نوزادی و تمرکز بیشتر مطالعات بر برخی عوارض جسمانی شایع، در مطالعه‌ی حاضر عوارض جسمانی در چهار دسته‌ی مشکلات تنفسی، تداوم تغذیه با شیر مادر، زردی و سایر موارد تقسیم‌بندی شد و پس از آن اندازه‌ی اثر زایمان سزارین به صورت جداگانه برای این چهار دسته محاسبه گردید.

### یافته‌ها

در راستای دستیابی به اهداف پژوهش حاضر، این قسمت مشتمل بر سه دسته یافته بود: دسته‌ی اول شامل اطلاعات توصیفی پژوهش‌هایی بود که در فراتحلیل مورد استفاده قرار گرفتند. در جدول ۱، اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل ارائه شده است که حاصل آن، جمع‌آوری داده‌ها جهت تجزیه و تحلیل می‌باشد. به این منظور، ابتدا آن چه اندازه‌ی اثر نامیده می‌شود، در هر یک از پژوهش‌ها به صورت جداگانه محاسبه شد.

دسته‌ی دوم یافته‌هایی بود که در مرحله‌ی تجزیه و تحلیل داده‌ها از نمونه‌های پژوهش‌ها به دست آمد و در جدول ۲ با عنوان نتایج حاصل از ترکیب مطالعات گردآوری شده‌اند. این نتایج در راستای اهداف پژوهش می‌باشند. در نهایت در جدول ۳، بیماری‌های جسمانی شایع نوزادان پس از تولد طبقه‌بندی شدند و با محاسبه‌ی اندازه‌ی اثر هر کدام، زمینه‌ی مقایسه بین آن‌ها فراهم شد. در این بخش، با

ملاک‌های خروج شامل پژوهش‌هایی بودند که شرایط روش‌شناسی را نداشتند و یا به صورت موردی، مروری و توصیفی انجام شده بودند.

از چک لیست تحلیل محتوا برای انتخاب پایان‌نامه‌ها و مقاله‌های پژوهشی دارای ملاک‌های ورود و استخراج اطلاعات لازم برای انجام فراتحلیل استفاده شد. این چک لیست مؤلفه‌هایی مانند عنوان پژوهش‌های انجام شده، مشخصات کامل مجریان، سال انتشار پژوهش، ابزارهای جمع‌آوری اطلاعات، جامعه‌ی آماری، حجم نمونه و سطح معنی‌داری آزمون‌های به کار گرفته شده در این پژوهش‌ها را در بر می‌گرفت. شیوه‌ی محاسباتی فراتحلیل، بر اساس مراحل فراتحلیل Cohen انجام شد. در این روش فراتحلیل چهار گام اساسی باید برداشته شود: شناسایی، انتخاب، انزاع و تجزیه و تحلیل. برای به دست آوردن میزان اندازه‌ی اثر از نرم‌افزاری استفاده نشد و اندازه‌ی اثر هر یک از پژوهش‌ها به صورت دستی محاسبه شد.

یکی از انتقادات وارد شده به روش فراتحلیل مربوط به سوگیری در گزینش یافته‌های معنی‌دار آماری در انتشارات پژوهشی، تأکید بر جزئیات در مطالعات خاص و موضوعات مشابه هم در فراتحلیل و هم در سایر تلاش‌ها برای تلفیق ادبیات مشترک است (۳۹). به منظور رفع این محدودیت، همه‌ی مطالعات مربوط (پژوهش‌ها، پایان‌نامه‌ها و مقالات) به لحاظ محتوایی بررسی شدند و فقط به مطالعات چاپ شده یا مطالعاتی که به سهولت از طریق جستجوی اینترنتی در اختیار قرار می‌گیرند، اکتفا نشد و نتایج مقالات، پایان‌نامه‌ها و طرح‌های پژوهشی به طور عینی، دقیق و بدون کم و کاست از اینترنت، مجلات معتبر و

از تولد و نیز معنی‌داری آن مورد بررسی قرار گرفت. به این منظور، از مراحل ارایه شده توسط Howitt & Cramer استفاده گردید (۳۹).

استفاده از اندازه‌ی اثر به دست آمده از هر پژوهش و سطوح معنی‌داری ارایه شده، میانگین اندازه‌ی اثر ارتباط نوع زایمان با بیماری‌های جسمانی نوزاد بعد

جدول ۱. اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل

عنوان پژوهش	محقق	سال انتشار	حجم نمونه	سطح معنی‌داری	منبع	Z	r	Z <sub>r</sub>
۱ ارتباط آسم کودکان با نوع زایمان	محمدزاده (۴۰)	۱۳۸۸	۲۵۶	۰/۳۲۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی بابل	۱/۴۶۸	۰/۰۹	۰/۰۹
۲ بررسی ارتباط نوع زایمان با شدت زردی در نوزادان مبتلا به زردی مراجعه کننده به بیمارستان قائم مشهد در یک دوره‌ی ۶ ساله	بسکابادی و همکاران (۴۱)	۱۳۹۰	۵۰۵	۰/۱۰۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی بابل	۱/۲۸۲	۰/۰۵	۰/۰۵
۳ فراوانی تاکی‌پنه‌ی نوزادی متعاقب سزارین ترم	اسلامیان و همکاران (۴۲)	۱۳۸۴	۷۷۴	۰/۰۱۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۲/۳۲۶	۰/۰۸	۰/۰۸
۴ فراوانی آسیب‌های زودرس نوزادی در زایمان‌های واژینال و سزارین	اسماعیل‌پور و همکاران (۱۹)	۱۳۸۰	۱۳۱۱۷	۰/۰۱۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی گیلان	۲/۳۲۶	۰/۰۲	۰/۰۲
۵ مقایسه‌ی بروز مشکلات تنفسی در نوزادان ترم حاصل از سزارین اورژانسی با سزارین انتخابی	پزشکی و همکاران (۴۳)	۱۳۸۴	۴۰۰	۰/۰۳۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی همدان	۱/۸۸۱	۰/۰۹	۰/۰۹
۶ ارتباط بین نوع زایمان، اسیدمی خون بندناف نوزادان متولد شده در زایشگاه آیت‌اله کاشانی کرمان	امین‌زاده (۴۴)	۱۳۸۵	۴۰۰	۰/۰۰۰۸	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان	۳/۷۱۹	۰/۱۸	۰/۱۸
۷ ارتباط نوع زایمان با اختلالات تنفسی نوزادان متولد شده در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز	نجار و همکاران (۴۵)	۱۳۸۴	۶۰۰	زجر تنفسی: ۰/۰۰۸۰ تاکی‌پنه: ۰/۰۰۷۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی ایلام	۳/۰۹۰	۰/۱۲	۰/۱۲
۸ ارتباط میزان هموگلوبین و هماتوکریت خون بندناف نوزادان با روش زایمان	همت‌یار و همکاران (۴۶)	۱۳۸۷	۲۰۰	۰/۰۱۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی قزوین	۲/۳۲۶	۰/۱۶	۰/۱۶
۹ رابطه‌ی نوع زایمان و خطر بیماری تنفسی نوزادان	زاهدپاشا و همکاران (۴۷)	۱۳۸۷	۱۶۸۵	زجر تنفسی: ۰/۰۱۰۰ تاکی‌پنه: ۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی بابل	۲/۳۲۶, ۳/۰۹۰	۰/۰۵	۰/۰۷

جدول ۱. اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل (ادامه)

عنوان پژوهش	محقق	سال انتشار	حجم نمونه	سطح معنی داری	منبع	Z	r	Z <sub>r</sub>
۱۰ مقایسه‌ی عوارض نوزادی در نوزادان حاصل از سزارین و زایمان طبیعی	سعیدی و همکاران (۴۸)	۱۳۹۰	۷۷۰		مجله‌ی دانشگاه	۳/۰۹	۰/۱۱	۰/۱۱
					علوم پزشکی	۳/۰۹	۰/۱۱	۰/۱۱
					سبزوار	۳/۰۹	۰/۱۱	۰/۱۱
					زایمان	۳/۰۹	۰/۱۱	۰/۱۱
					(۰/۰۰۱۰)	۳/۰۹	۰/۱۱	۰/۱۱
۱۱ مقایسه‌ی میزان موفقیت در شیردهی مادران به دنبال زایمان طبیعی و عمل سزارین در شهر تهران	اختیاری و همکاران (۴۹)	۱۳۸۳	۴۰۰		تاکتی پنه‌ی گذرا	۰/۰۵۰۰	۰/۰۷	۰/۰۷
					صدمه‌ی زایمانی	۰/۰۵۰۰	۰/۰۷	۰/۰۷
					بستری	۰/۰۵۰۰	۰/۰۷	۰/۰۷
					۱/۴۰۵	۰/۰۷	۰/۰۷	
					۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۰۷	
۱۲ بررسی فراوانی و علل خونریزی داخل مغزی در نوزادان بستری شده در بیمارستان‌های شهر کاشان	مسیبی و همکاران (۵۰)	۱۳۸۱	۲۷۵۵		مجله‌ی علمی پژوهشی فیض	۱/۳۴۱	۰/۰۲	۰/۰۲
					۰/۰۲	۰/۰۲	۰/۰۲	
۱۳ بررسی سطح سرمی FT۴ و TSH در نوزادان نارس با توجه به پارامترهای رشدی، نوع زایمان و Apgar تولد	سختا و همکاران (۵۱)	۱۳۸۶	۹۹		مجله‌ی دانشگاه	-۰/۳۰	-	-
					علوم پزشکی	۰/۰۸	۰/۰۳	۰/۰۳
۱۴ تعیین سطح طبیعی الکتروولیت‌های ادراری در نوزادان سالم در بیمارستان مهدیه تهران	افجه‌ای و همکارا (۵۲)	۱۳۸۴	۱۰۰		مجله‌ی دانشگاه	۲/۰۵۴	۰/۲۰	۰/۲۰
					علوم پزشکی شهید بهشتی	۱/۸۸۱	۰/۱۸	۰/۱۸
۱۵ بررسی فراوانی و علل کوئزکتوت در نوزادان بستری شده در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران	امینی و همکاران (۵۳)	۱۳۸۵	۲۰۰		مجله‌ی بیماری‌های کودکان ایران	۰/۳۳۹	۰/۰۱	۰/۰۱
					۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۰۱	
۱۶ بررسی مرگ و میر کودکان زیر یک سال و عوامل مرتبط با آن در شهر بیرجند	نمکین و همکاران (۵۴)	۱۳۸۸	۳۵۴		مجله‌ی دانشگاه	۰/۰۹۰	۰/۱۶	۰/۱۶
					علوم پزشکی اصفهان	۰/۰۹۰	۰/۱۶	۰/۱۶
۱۷ میزان تداوم تغذیه با شیر مادر و عوامل مرتبط با آن در کودکان تحت پوشش مراکز بهداشتی-درمانی زاهدان	رخشانی و همکاران (۵۵)	۱۳۸۳	۲۰۰۷		مجله‌ی دانشگاه	۰/۳۸۵	۰/۰۰	۰/۰۰
					علوم پزشکی شهید بهشتی	۰/۳۸۵	۰/۰۰	۰/۰۰

جدول ۱. اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل (ادامه)

عنوان پژوهش	محقق	سال انتشار	حجم نمونه	سطح معنی داری	منبع	Z	r	Z <sub>p</sub>
۱۸ شیوع اختلال شنوایی در نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان	قاسمی و همکاران (۵۶)	۱۳۸۴	۱۵۳	۰/۰۹۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۱/۳۴۱	۰/۱۰	۰/۱۰
۱۹ عوامل مرتبط با قطع شیردهی در مادران دارای شیرخوار زیر یک سال در استان خراسان	خدیوزاده و همکاران (۵۷)	۱۳۸۱	۱۵۲۶	۰/۰۰۰۱	مجله‌ی پرستاری و مامایی مشهد	۳/۷۱۹	۰/۰۹	۰/۰۹
۲۰ تداوم تغذیه با شیرمادر و موانع آن در شیرخواران نارس مادران مراجعه کننده به مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) تبریز	بقاء و همکاران (۵۸)	۱۳۸۵	۴۶۰	۰/۰۰۰۵	مجله‌ی پرستاری و مامایی تبریز	۳/۷۱۹	۰/۱۷	۰/۱۷
۲۱ عوامل مؤثر در نابهنجاری‌های ماژور در نوزادان متولد شده در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) تبریز	شهنازی و همکاران (۵۹)	۱۳۸۹	۳۳۳	۰/۰۰۱۰	مجله‌ی پرستاری و مامایی تبریز	۳/۰۹۰	۰/۱۶	۰/۱۶
۲۲ تعیین نقش عوامل باکتریایی شایع در عفونت خون نوزادان بیمارستان شهید عارفان ارومیه	اصغری ثنا و همکاران (۶۰)	۱۳۹۰	۴۵۲	۰/۰۹۳۰	مجله‌ی تازه‌های سلولی-مولکولی	-۱/۴۷۶	۰/۰۶	۰/۰۶
۲۳ بررسی شاخص‌های هماتولوژیک نوزادان در روش‌های مختلف زایمان	برنا و همکاران (۶۱)	۱۳۸۵	۱۵۰	۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۳/۰۹۰	۰/۲۵	۰/۲۵
۲۴ ضریب Apgar و عوامل مؤثر بر آن در نوزادان متولد شده در شهر یزد	اسلامی و همکاران (۶۲)	۱۳۸۷	۴۶۲	۰/۴۱۹۰	مجله‌ی دانشگاه شهید صدوقی یزد	۰/۰۲۵	۰/۰۰	۰/۰۰
۲۵ تأثیر نوع زایمان بر بروز نقایص مینایی دندان مولر اول دایمی	افشار و همکاران (۶۳)	۱۳۸۲	۲۰۰	۰/۰۰۰۲	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۳/۷۱۹	۰/۲۶	۰/۲۶
۲۶ بررسی اثر نوع زایمان و استفاده از مواد ضد عفونی کننده‌ی یددار در هنگام زایمان بر مقادیر تیروتروپین بند ناف و میزان هیپرتیروتروپینمی در منطقه با ید کافی	اردوخانی و همکاران (۶۴)	۱۳۸۳	۴۱۶۶	۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی	۳/۰۹۰	۰/۰۴	۰/۰۴
۲۷ مقایسه‌ی میزان خونریزی جنینی-مادری در زایمان طبیعی نسبت به سزارین	کدخدایان و همکاران (۶۵)	۱۳۸۶	۱۷۰	۰/۰۰۰۱	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	۳/۷۱۹	۰/۲۸	۰/۲۸
۲۸ تأثیر نوع زایمان بر طول مدت شیردهی	پارسا و همکاران (۶۶)	۱۳۸۳	۱۴۰	۰/۰۴۰۰	۱/۷۵۱	۰/۱۴	۰/۱۴	۰/۱۴

جدول ۱. اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل (ادامه)

رتبه	عنوان پژوهش	محقق	سال انتشار	حجم نمونه	سطح معنی‌داری	منبع	Z	r	Z <sub>p</sub>
۲۹	رابطه‌ی نوع زایمان بر موفقیت تغذیه با شیر مادر	اسلامی و همکاران (۶۷)	۱۳۸۷	۱۷۲	۰/۰۰۶۰	مجله‌ی بیماری‌های کودکان ایران	۳/۷۱۹	۰/۲۸	۰/۲۸
۳۰	بررسی نابهنجاری‌های بزرگ مادرزادی در ۱۰۰۰۰ نوزاد	خاتمی و همکاران (۶۸)	۱۳۸۴	۱۰۴۵	۰/۵۶۰۰	مجله‌ی بیماری‌های کودکان ایران	-۰/۱۵۱	۰/۰۰	۰/۰۰
۳۱	مقایسه‌ی تغییرات کراتین کیناز در نوزادان با زایمان واژینال و سزارین	سختا و همکاران (۶۹)	۱۳۸۵	۱۸۰	۰/۰۰۰۲	مجله‌ی بیماری‌های کودکان ایران	۳/۷۱۹	۰/۲۷	۰/۲۷
۳۲	مقایسه‌ی میانگین هموگلوبین خون بندناف نوزادان رسیده‌ی متولد شده در بیمارستان رازی شهر اهواز و تعیین رابطه‌ی آن با میزان هموگلوبین مادر و روش زایمان	وزیری و همکاران (۳۳)	۱۳۸۵	۵۰۲	۰/۰۰۶۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	۳/۰۹۰	۰/۱۳	۰/۱۳
۳۳	رابطه‌ی نوع زایمان با موفقیت در شیردهی	فریمانی (۷۰)	۱۳۸۱	۴۰۰	۰/۰۱۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۲/۳۲۶	۰/۱۱	۰/۱۱
۳۴	آسیب‌های زایمانی و عوامل مرتبط با آن در نوزادان متولد شده در بیمارستان امام سجاد (ع) یاسوج	رضایی و همکاران (۷۱)	۱۳۸۸	۲۰۰۵	۰/۰۱۰۰	مجله‌ی ارمغان دانش	۲/۳۲۶	۰/۰۵	۰/۰۵
۳۵	فراوانی برخی عوامل مؤثر بر میزان مرگ و میر نوزادان بستری شده در بیمارستان معتضدی کرمانشاه	همتی و همکاران (۷۲)	۱۳۸۵	۱۵۶	۰/۲۳۰۰	فصل‌نامه‌ی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه	۰/۷۳۹	۰/۰۵	۰/۰۵
۳۶	بررسی میزان بروز تولد نوزاد نارس، عوارض و سرانجام آن‌ها در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شیراز	پورآرین و همکاران (۷۳)	۱۳۸۱	۱۶۰	۰/۰۰۰۵	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی ایران	۳/۷۱۹	۰/۲۹	۰/۲۹
۳۷	مقایسه‌ی گازهای خون بند ناف و Apgar نوزادان حاصل از زایمان طبیعی و سزارین به روش بیهوشی عمومی	رفعتی و همکاران (۷۴)	۱۳۸۵	۱۰۰	PO... <sub>۱۲</sub> PH ۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران	۳/۷۱۹ ۳/۰۹۰	۰/۳۷ ۰/۳۰	۰/۳۸ ۰/۳۱
۳۸	ارتباط سطح سرمی مقادیر اینترلوکین ۶ مادر و نوزاد با روش زایمان طبیعی و سزارین	ایمانی و همکاران (۷۵)	۱۳۸۰	۸۰	۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان	۳/۰۹۰	۰/۳۴	۰/۳۵
۳۹	فراوانی علل تشنج در کودکان بستری بیمارستان تخصصی اطفال زاهدان	خزاعی (۷۶)	۱۳۸۶	۱۷۸	۰/۱۹۰۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند	۰/۸۷۸	۰/۰۶	۰/۰۶



جدول ۱. اطلاعات توصیفی و داده‌های مربوط به پژوهش‌های مورد استفاده در فراتحلیل (ادامه)

عنوان پژوهش	محقق	سال انتشار	حجم نمونه	سطح معنی داری	منبع	Z	r	Z <sub>r</sub>
۴۰ بررسی ارتباط بین پره‌ترمی، نوع زایمان و طول مدت شیردهی با بروز آسم	غفاری و همکاران (۷۷)	۱۳۸۷	۲۲۸	۰/۰۰۱۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی مازندران	۳/۰۹۰	۰/۲۰	۰/۲۰
۴۱ بررسی ارتباط سن حاملگی نوزادان، نوع زایمان و استحکام خانواده با ظهور سندرم‌های اختلال دفع در کودکان	مدیحی و همکاران (۷۸)	۱۳۸۹	۵۴۴	۰/۲۱۴۰	مجله‌ی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	۰/۸۰۶	۰/۰۳	۰/۰۳

TSH: Thyroid stimulating hormone; FT<sub>4</sub>: Free thyroxine; RDS: respiratory distress syndrome

TTN: Transient tachypnea of the newborn; PO<sub>2</sub>: Oxygen pressure; PH: Power hydrogen

Z: توزیع Z طبیعی؛ Z<sub>r</sub>: تبدیل Fisher Z؛ r شاخص اندازه‌ی اثر (ضریب همبستگی Pearson)

جدول ۲. نتایج حاصل از ترکیب مطالعات

میانگین اندازه‌ی اثر	سطح معنی داری	SEV	V <sub>total</sub>	SEV/V <sub>total</sub>
۰/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	۰/۰۱	۰/۳۰

SEV: Sampling error variance; v<sub>total</sub>: Total variance

جدول ۳. بیماری‌های شایع جسمانی نوزادان پس از تولد

بیماری	اندازه‌ی اثر	سطح معنی داری
مشکلات تنفسی	۰/۴۳	۰/۰۰۱
تغذیه (با شیر مادر)	۰/۳۴	۰/۰۰۱
زردی	۰/۲۹	۰/۰۹۰
سایر موارد	۰/۲۷	۰/۰۰۱

طبیعی در سلامت جسمانی کودک مشاهده می‌شود. همچنین در این مطالعه، همسو با نتایج کل، اندازه‌ی اثر بیماری‌های شایع نوزادی نیز به صورت جداگانه بررسی شد که اندازه‌ی اثر مشکلات تنفسی و عدم تغذیه با شیر مادر در حد متوسط و معنی دار و زردی نوزادی و سایر موارد همچون کم‌خونی در حد پایین و معنی دار ارزیابی شد.

یافته‌های این فراتحلیل، همسو با نتایج برخی از فراتحلیل‌های قبلی همچون Prior و همکاران (۱۳)، Thavagnanam و همکاران (۱۴)، Bager و همکاران (۷۹) و نیز Cardwell و همکاران (۸۰) است.

اندازه‌ی اثر متوسط بین نوع زایمان و عوارض جسمانی نوزاد شاید ناشی از این امر باشد که از طرفی در دو هفته بعد از زایمان، مادری که از عهده‌ی تحمل دردها در طی مراحل زایمان طبیعی برآمده است، احساس غرور و موفقیت بیشتری می‌کند و رضایت

## بحث

اندازه‌ی اثر نشان دهنده‌ی میزان یا درجه‌ی حضور پدیده در جامعه می‌باشد و هرچه این اندازه بزرگ‌تر باشد، درجه‌ی حضور پدیده نیز بیشتر است. طبق جدول Cohen، نتایج این فراتحلیل در حد متوسط ارزیابی می‌شود؛ یعنی در واقع می‌توان گفت که نتایج حاکی از ارتباط متوسط بین دو متغیر نوع زایمان و سلامت جسمانی کودک پس از زایمان در کشور ایران است و با توجه به سطح معنی داری نتایج، استنباط می‌شود که تفاوت معنی داری بین زایمان سزارین و

بالاتری از تجربه‌ی زایمان و تولد نوزاد در مقایسه با زنان زایمان به روش سزارین دارد (۸۱-۸۲).

برخی مطالعات دیگر نیز این نتایج را تأیید می‌کنند. Clement در یک فراتحلیل از ۱۹ مطالعه (۸۳) و نیز Osis و همکاران (۸۴) نشان دادند که به طور متوسط میزان رضایت از تجربه‌ی زایمان و تولد نوزاد، بعد از جراحی سزارین کمتر از زایمان طبیعی می‌باشد. از آن جا که تجارب دو هفته قبل بر زندگی فعلی مادران تأثیرگذار است، اثرات مثبت تجربه‌ی زایمانی و تولد نوزاد باعث احساس بهتر نسبت به خود می‌شود و در نتیجه به خوبی از عهده‌ی انجام وظایف مادری بر می‌آید. از طرف دیگر، سزارین سبب تأخیر و تغییر در تکامل فلور باکتریال روده‌ای و افزایش عفونت‌های داخل رحمی می‌گردد. همچنین احتمال دفع کافی مایع آمنیوتیک از ریه‌ی نوزادان سزارینی کمتر است که این امر می‌تواند سبب ایجاد ریه‌ی مرطوب شود و احتمال بیماری‌های تنفسی را افزایش دهد. به علاوه در زایمان سزارین به علت تماس بیشتر با میکروب‌ها و ایجاد تحریک T cell (T helper) که باعث ایجاد واکنش آتوپیک می‌شود، شیوع آسم و بیماری‌های آتوپیک بیشتر است (۸۵-۸۶).

در ارتباط با مشکلات مرتبط با عدم تغذیه با شیر مادر نیز پژوهش Nissen و همکاران (۸۷) نشان داد که ۵۰ درصد مادران با زایمان طبیعی دارای خلق خوب و اعتماد به نفس بالا جهت شیردهی به نوزادانشان بودند، اما این میزان در مورد مادران با زایمان سزارین تنها ۱۷ درصد بود. همچنین در مطالعه‌ی دیگر زایمان به روش سزارین باعث کاهش موفقیت در شیردهی شده بود و علت آن، یأس مادر

در مورد عمل‌های سزارین از پیش تصمیم‌گیری نشده، زمان طولانی‌تر بهبود مادر، درد بیشتر و خطرات بیشتر عمل سزارین نسبت به زایمان طبیعی ذکر شده است (۸۸).

تغذیه‌ی زودرس و مکرر شیرخوار، اثر مثبت در تولید شیردهی دارد و به طور معمول تماس نزدیک بدو تولد و تغذیه‌ی زودرس شیرخوار در مورد نوزادان با زایمان طبیعی امکان پذیر است (۸۹). در مادران با زایمان طبیعی، ترشح ضربانی اکسی‌توسین وجود دارد، اما در مادران با عمل سزارین نمای ترشح به طور کامل مسطح است، ترشح اکسی‌توسین نه تنها به خروج شیر کمک می‌کند، بلکه در مسایل رفتاری مادر و سازگاری وی با تغییرات پس از زایمان و شیردهی تأثیر دارد (۹۰).

میزان هموگلوبین و هماتوکریت خون بند ناف نیز در نوزادان سزارینی کمتر از نوزادان حاصل از زایمان طبیعی است. احتمال می‌رود زودتر از موعد متولد شدن نوزادان سزارینی یا از دست دادن خون، علت پایین‌تر بودن هموگلوبین و هماتوکریت در این نوزادان نسبت به نوزادان حاصل از زایمان طبیعی باشد. از این رو، نوزادان سزارینی که مقدار هموگلوبین و هماتوکریت خون بند ناف آن‌ها کمتر از نوزادان زایمان طبیعی است، بیشتر در معرض خطر کم‌خونی فقر آهن هستند و نیاز به شروع زودتر قطره‌ی آهن و توجه بیشتر به شروع و ادامه‌ی غذاهای تکمیلی خواهند داشت (۹۱، ۳۳). طبق نتایج مطالعات انجام شده، عفونت در گروه سزارین بیشتر است، در مطالعه‌ی دیگر میزان کلی عفونت بعد از زایمان ۶ درصد به دست آمد که بر حسب نوع زایمان ۷/۴ درصد و پس از زایمان طبیعی ۵/۵ درصد بود (۹۲).

بخش مهم دیگری از روند فراتحلیل، کشف دیگر متغیرهایی است که در رابطه‌ی دو متغیر مورد بررسی مداخله ایجاد می‌کنند؛ یعنی محقق با استفاده از معادلات ریاضی به وجود این متغیرهای واسطه پی می‌برد و با توجه به تحقیقات پیشین در این زمینه، می‌توان متغیرهای تعدیل کننده را پیش‌بینی کرد. در واقع، اگر خطای نمونه‌گیری  $0/75$  یا بیشتر از واریانس کل بود، واریانس، مربوط به خطای اندازه‌گیری است و رابطه تحت تأثیر متغیر تعدیل کننده قرار نگرفته است.

در پژوهش حاضر نسبت  $SEV/V_{total}$   $0/30 \geq 0/75$  محاسبه شده است. پس متغیرهای تعدیل کننده و اثرگذاری وجود دارند که بر متغیرهای اصلی تأثیر گذارند؛ یعنی عوامل دیگری نیز می‌توانند بر سلامت جسمانی نوزاد پس از تولد تأثیرگذار باشند؛ همچون سن حاملگی، بیماری‌های جسمانی مادر، عفونت‌های مادرزادی، عدم توجه کافی و دقیق به معاینات موقع تولد، کشف ناهنجاری‌ها و وزن هنگام تولد (۹۵-۹۳). توجه به این نقش‌های تعدیلی از طریق رگرسیون تعدیلی باید مورد نظر قرار گیرد. روش‌شناسی تحقیقات انجام شده، متأسفانه کمتر به رگرسیون تعدیلی پرداخته‌اند.

در تحقیقات آورده شده، ۱۶ تحقیق از نوع رگرسیون مرحله‌ای، ۲۱ تحقیق از نوع علی مقایسه‌ای و ۸ تحقیق دیگر از نوع شیوع‌شناسی و فراوانی بودند و هیچ تحقیقی به نقش تعدیلی متغیرها نپرداخت که نشان دهنده‌ی نقص جدی در این نوع تحقیقات در ایران است (که در آن رگرسیون تعدیلی یعنی ضرب عامل تعدیل کننده در متغیر وابسته نیز مورد اشاره قرار می‌گیرد). بنابراین به پژوهشگران پژوهش‌های آتی

پیشنهاد می‌شود که به نقش متغیرهای تعدیل کننده‌ی عوارض جسمانی نوزاد پس از تولد توجه بیشتری کنند. امروزه سزارین در کشور ما به یک امر عادی تبدیل شده است و مادران ایرانی به خاطر فرار از درد زایمان واژینال، ترس از عوارض نوزادی حین زایمان طبیعی، تغییر عقاید و فرهنگ زایمانی و تلقی سزارین به عنوان یک مدل جدید رواج یافته در جامعه، عدم آگاهی از مزایای زایمان طبیعی و معایب زایمان سزارین و همچنین عدم اطلاع از وجود انواع زایمان بی‌درد، به طرف عمل سزارین سوق داده می‌شوند. با توجه به عوارض و مشکلات عدیده‌ای که زایمان‌های سزارین برای مادر و نوزاد به همراه دارد، توصیه می‌شود از انجام سزارین‌های بی‌مورد که متأسفانه در حال حاضر درصد زیادی از زایمان‌های ما را تشکیل می‌دهند، اجتناب گردد.

همچنین علت انتخاب سزارین فقط مادران نیستند؛ بلکه پزشک نقش مهمی در هدایت مادر به نوع زایمان دارد و به طور معمول مادران حق انتخاب ندارند و بنا به صلاحدید پزشک اقدام به سزارین می‌کنند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که متخصصین زنان و زایمان به نتایج این مطالعه توجه داشته باشند. در این پژوهش، مطالعات بسیاری به دلیل عدم گزارش کامل شاخص‌های آماری از فراتحلیل حذف گردیدند. از طرف دیگر، به دلیل آن که در مطالعات انتخاب شده نیز آماره‌های دقیق ذکر نشده بود، از روش Howitt & Cramer به جای روش‌های دقیق‌تری همچون Rozental-Rabin و Hunter-Schmidt در محاسبات فراتحلیل استفاده شد. بررسی مقایسه‌ای انواع زایمان بر سلامت جسمانی و روانی مادر پس از زایمان در قالب فراتحلیل، موضوع با اهمیت دیگری

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی نویسندگانی که مقالات آنها به عنوان نمونه‌ی این فراتحلیل مورد استفاده قرار گرفت سپاسگزاری می‌نمایم

است که می‌تواند در فراتحلیل‌های آتی مورد بررسی قرار گیرد. به علاوه، پیشنهاد می‌گردد در پژوهش‌های مربوط به حیطه‌های پزشکی، مقدار دقیق آماره‌ها ذکر گردد تا بتوان از روش‌های علمی فراتحلیل در مقایسه‌ی نتایج آنها به صورت کلی بهره برد.

## References

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, et al. Williams obstetrics and Gynecology. 23th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.
- Gregory KD, Jackson S, Korst L, Fridman M. Cesarean versus vaginal delivery: whose risks? Whose benefits? *Am J Perinatol* 2012; 29(1): 7-18.
- Kiani A, Heidari M, Rahnama P, Mohammaditabar Sh. Midwives' attitudes and related factors towards elective cesarean section. *Payesh Health Monit* 2014; 13(3): 331-8. [In Persian].
- Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol* 2011; 118(1): 29-38.
- Taheri-Kalani F, Mami Sh, Direkvand-Moghadam A, Kaikhavani S, Delpisheh A. Comparison of the effect of delivery type on the quality of life in women attending to health centers of Ilam and Aivan during 2013. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2014; 16(2): 90-6. [In Persian].
- Karami K, Bakhtiar K, Hasanvand B, Safary Sh, Hasanvand Sh. A comparison of life quality and public health after natural and cesarean delivery in women referred to khorramabad health centers in 2009-2011. *Yafteh* 2012; 14(4): 59-69. [In Persian].
- Ministry of Health and Medical Education. The fertility assessment program family health section. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2010. [In Persian].
- Geller EJ, Wu JM, Jannelli ML, Nguyen TV, Visco AG. Neonatal outcomes associated with planned vaginal versus planned primary cesarean delivery. *J Perinatol* 2010; 30(4): 258-64.
- Leth RA, Moller JK, Thomsen RW, Uldbjerg N, Norgaard M. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(9): 976-83.
- Goer H, Romano A, Sakala C. Vaginal or Cesarean birth: what is at stake for women and babies? a best evidence review. New York, NY: children connection; 2012.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4): 629-33.
- Kealy MA, Small RE, Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10: 47.
- Prior E, Santhakumaran S, Gale C, Philipps LH, Modi N, Hyde MJ. Breastfeeding after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of world literature. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(5): 1113-35.
- Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4): 629-33.
- van Brummen HJ, Bruinse HW, van de Pol G, Heintz AP, van der Vaart CH. The effect of vaginal and cesarean delivery on lower urinary tract symptoms: what makes the difference? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18(2): 133-9.
- Smith JF, Hernandez C, Wax JR. Fetal laceration injury at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3): 344-6.
- Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138(1): 92-100.
- Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001; 97(3): 439-42.
- Esmailpour N, Asgharnia M. Early neonatal injuries in normal vaginal and cesarean

- deliveries. *J Guilan Univ Med Sci* 2005; 14(54): 76-84. [In Persian].
20. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1): 607-19.
  21. Patel RR, Liebling RE, Murphy DJ. Effect of operative delivery in the second stage of labor on breastfeeding success. *Birth* 2003; 30(4): 255-60.
  22. MacDorman MF, Declercq E, Menacker F, Malloy MH. Neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to low-risk women: application of an "intention-to-treat" model. *Birth* 2008; 35(1): 3-8.
  23. Werner A, Ramlau-Hansen CH, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. *Acta Paediatr* 2007; 96(4): 595-6.
  24. Maitra A, Sherriff A, Strachan D, Henderson J. Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(9): 1349-55.
  25. Curet LB, Zachman RD, Rao AV, Poole WK, Morrison J, Burkett G. Effect of mode of delivery on incidence of respiratory distress syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27(2): 165-70.
  26. Talebi Moghadam H. Status of breastfeeding mothers visiting to health centers of Roudbar [MSc Thesis]. Tehran, Iran: Tarbiat Modares University; 1988. [In Persian].
  27. Shahraki M. Status of breastfeeding mothers visiting to health centers of Zabol MSc Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services; 1990. [In Persian].
  28. Karimi B. Factors effecting on breastfeeding in Semnan [MSc Thesis]. Tehran, Iran: Tehran University of Medical Sciences; 1990. [In Persian].
  29. Bakaii M. Breastfeeding patterns in women vaginal delivery and cesarean after birth to three months MSc Thesis]. Tehran, Iran: Tarbiat Modares University; 1994. [In Persian].
  30. Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR. Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(1): 154-8.
  31. Salim R, Ben-Shlomo I, Nachum Z, Mader R, Shalev E. The incidence of large fetomaternal hemorrhage and the Kleihauer-Betke test. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 1039-44.
  32. Meidell R, Marinelli P, Pettett G. Perinatal factors associated with early-onset intracranial hemorrhage in premature infants. A prospective study. *Am J Dis Child* 1985; 139(2): 160-3.
  33. Vaziri Safarkhani SH, Asghari Nejad L. Relationship between rate of cord blood hemoglobin and type of delivery. Proceedings of the annual conference of Iranian Society of Pediatric, Twenty-sixth commemoration of Doctor Gharib. Tehran, Iran: Iranian Organizer of International Associations of Ministry of Foreign Affairs; 2005. p. 1369-70. [In Persian].
  34. Marwaha N, Marwaha RK, Narang A, Thusu K, Garewal G, Bhakoo ON. Routine hematological values in term newborns. *Indian Pediatr* 1992; 29(9): 1095-9.
  35. Hankins GD, Clark SM, Munn MB. Cesarean section on request at 39 weeks: impact on shoulder dystocia, fetal trauma, neonatal encephalopathy, and intrauterine fetal demise. *Semin Perinatol* 2006; 30(5): 276-87.
  36. Raijmakers MT, Roes EM, Steegers EA, van der Wildt B, Peters WH. Umbilical glutathione levels are higher after vaginal birth than after cesarean section. *J Perinat Med* 2003; 31(6): 520-2.
  37. Pence S, Kocoglu H, Balat O, Balat A. The effect of delivery on umbilical arterial cord blood gases and lipid peroxides: comparison of vaginal delivery and cesarean section. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2002; 29(3): 212-4.
  38. Farahani H, Oreyzi H. Advanced statistical methods in the humanities, practical approach. Isfahan, Iran: Jahad Daneshgahi Publication; 2005. [In Persian].
  39. Howitt D, Cramer D. Statistics methods in psychology and behavioral sciences. Trans. Pasha-Sharifi H, Najafi-Zand J, Mir-Hashemi m, Sharifi N, Manavipour D. Tehran, Iran: Sokhan Publications; 2012. [In Persian].
  40. Mohammadzadeh I, Babazadeh E, Alizadeh Navaei R. Association between asthma in children and mode of delivery. *J Babol Univ Med Sci* 2009; 11(2): 39-43. [In Persian].
  41. Boskabadi H, Navaei M. Relationship between delivery type and jaundice severity among Newborns referred to Ghaem hospital within a 6-year period in Mashhad. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 14 (4): 15-21. [In Persian].
  42. Eslamian L, Shajari H, Hajbarpoor R. Frequency of neonatal tachypnea after cesarean section at term. *J Tehran Univ Med Sci* 2005; 63(12): 984-90. [In Persian].
  43. Pezeshki N, Mani Kashani KH, Azimian MH. Comparison of respiratory morbidity incidence in term newborn by elective cesarean section and emergency cesarean section. *J Hamedan Univ Med Sci* 2005; 12(2): 28-31. [In Persian].
  44. Aminzadeh F. Relationship between mode of

- delivery and umbilical cord acidemia in neonates born at Ayatollah Kashani hospital, (Kerman). *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2006; 5(4): 235-40. [In Persian].
45. Najari SH, Afshari P, Saharkhiz N. Relationship between type of delivery and neonatal respiratory disorders at term in hospital of Ahwaz University Of Medical Sciences. *J Ilam Univ Med Sci* 2005; 13(3): 56-61. [In Persian].
  46. Hematyar M, Ekhtiari A. Correlation between neonatal cord blood hemoglobin and hematocrit with mode of delivery. *J Qazvin Univ Med Sci* 2008; 12(3): 21-5. [In Persian].
  47. Zahedpasha Y, Zeinalzadeh M, Taheri T, Baeghi M. Correlation between the mode of delivery with the risk of neonatal respiratory morbidity. *J Babol Univ Med Sci*. 2008; 10(4): 30-6. [In Persian].
  48. Saeedi R, Maemoori G, Ayati S, Rahmani S, Gholami Robatsangi M. Comparison of neonatal complications in newborns by cesarean and vaginal delivery. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2011; 16 (2): 108-13. [In Persian].
  49. Ekhtiari A, Emami P. Comparison of success rates in breastfeeding after vaginal delivery and cesarean section. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2008; 18 (1): 51-4. [In Persian].
  50. Mosayebi Z, Movahedian A, Khezri M. Frequency and etiology of intracranial hemorrhage in neonates admitted in Kashan hospitals, 1996-2000. *Feyz* 2002; 6(3): 63-8. [In Persian].
  51. Sakha K, Hoseinian MH, Saiahmeli M, Sadegnia AR. Comparison of creatin phosphokinase changes between newborns delivered by vaginal and cesarean section. *Iran J Pediatr* 2006; 16(3): 265-70. [In Persian].
  52. Afjeie A, Mohkam M, Kosari K. Determine the level of normal of urinary electrolytes in healthy newborns at Mahdieh hospital in Tehran in 2004. *Pejouhandeh* 2005; 10(4): 261-4. [In Persian].
  53. Amini E, Ghasemi M, Zamani A. Prevalence and etiology of neonatal conjunctivitis in neonates hospitalized in Imam Khomeini hospital, Tehran. *Iran J Pediatr* 2006; 16(4): 293-8. [In Persian].
  54. Namakin K, Sharifzadeh Gh. The evaluation of infants mortality causes and its related factors in Birjand. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(95): 275-82. [In Persian].
  55. Rakhshani F, Ansari Moghadam A, Mohamadi M, Imani M, Mobaraki F, The continuation of breastfeeding and its related factors in children 6-2 years covered by health centers in Zahedan in 2001. *Pejouhandeh* 2004; 9(42): 349-54. [In Persian].
  56. Ghasemi MM, Shakeri MT, Rezaei S, Dashti A, Talea MR, Ezadpanah L, et al. Incidence of hearing abnormality in neonate hospitalized in neonate intensive care unit. *Audiology* 2006; 14(2): 37-44. [In Persian].
  57. Khadivzadeh T, Parizadeh MJ. Related factors to the breast feeding cessation in mothers of under one year infants. *J Nurs Midwifery Mashhad* 2002; 4(11-12): 1-12. [In Persian].
  58. Bagha I, Hoseini MB, Ghoojzadeh M, Amirshahi M. Continuation of breastfeeding and its obstacles on premature infants of mothers referring to Alzahra Medical-Educational Hospital, Tabriz. *Nursing and Midwifery Journal* 2006; 2(5): 21-8. [In Persian].
  59. Shahnazi M, Azari S. Contributing factors in major malformations in neonates born in Alzahra medical-educational hospital. *Nursing and Midwifery Journal* 2010; 5(18): 49-56. [In Persian].
  60. Asgharisana F, Gheibi SH, Bakhshikhaniki GH. Study of the role of common bacterial etiology in infection blood of infants in Arefyan hospital, Urmia. *New Cellular Molecular Biotechnology Journal* 2011; 1(3): 17-21. [In Persian].
  61. Borna H, Borna S, Rafati SH, Haji Ebrahim Tehrani F. Umbilical cord hematologic variables in different modes of delivery. *Tehran Univ Med J* 2006; 64(8): 49-56. [In Persian].
  62. Islami Z, Falah R. Evaluation of the apgar score and its related factors in neonates born in hospitals of Yazd *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci* 2009; 16(5): 40-5. [In Persian].
  63. Afshar H, Seraj B, Emadosadati A. An investigation on the relationship between the type of delivery and enamel defects of the first permanent molars. *J Dent Tehran Univ Med Sci* 2003; 16(2): 46-52. [In Persian].
  64. Ordoorkhani A, Mirmiran P, Najafi-Asadollahi R, Hedayati M, Moharamzadeh M, Olia A, et al. Studying of the effect of the type of section and the use of the iodinated disinfectants materials in childbirth on umbilical cord thyrotropin values and the content of hyper thyrotropynmy in an area with adequate iodine. *Iran J Endocrinol Metab* 2004; 6(3): 199-206. [In Persian].
  65. Kakhodayan S, Ayati S, Ravarian M. Comparison of the rate of fetomaternal hemorrhage in normal vaginal and cesarean delivery. *J Isfahan Med Sch* 2007; 25(86): 79-86. [In Persian].
  66. Parsai S, Nahidi F, Mirzaiifar S, Alavimajd H. The effect of type of delivery on duration of breastfeeding. *J Nursing Midwifery* 2005; 15(48): 1-13. [In Persian].

67. Islami Z, Golestan M. Relationship between delivery type and successful breastfeeding. *Iranian J Pediatr* 2008; 18(1): 47-52. [In Persian].
68. Khatami F, Mamuri Gh A. Survey of congenital major malformation in 10,000 Newborns. *Iranian J Pediatr* 2005; 15(4): 315-20. [In Persian].
69. Sakha K, Hoseinian MH, Saiahmeli M, Sadegnia AR. Comparison of creatin phosphokinase changes between newborns delivered by vaginal and cesarean section. *Iranian J Pediatr* 2006; 16(3): 265-70. [In Persian].
70. Farimani M. Examine the relationship between mode of Section and successful breastfeeding. *Tehran Univ Med J* 2001; 9(1):3 6-45. [In Persian].
71. Rezaie M, Ghafarian Shirazi HR, Balaghi Einanloo K, Hashemi H. birth injuries and related risk factors in neonates born in Emam Sajjad hospital in Yasuj in 2005 to 2006. *Armaghane-danesh* 2009; 14(1): 121-9. [In Persian].
72. Hemmati M, Gheini S. Neonatal mortality rate prevalence in motazedi hospital of Kermanshah (2002-2003). *J Kermanshah Univ Med Sci* 2006; 10(2): 130-37. [In Persian].
73. Pourarian Sh, Vafafar A, Zahra Z. The incidence of prematurity in the hospital of Shiraz University of Medisciences and Health Services, 1999. *Razi J Med Sci* 2002; 9(28): 19-26. [In Persian].
74. Raafati SH, Borna H, Haj Ebrahim Tehrani F, Jalali Nodoshan MR, Mozafari MH, et al. Neonatal apgar scores and umbilical blood gas changes in vaginal delivery and cesarean: a comparative study. *Tehran Univ Med J* 2006; 64(4): 61-8. [In Persian].
75. Imani M, Fakhraei SH, Afjeh SA, Karimi A. Association of maternal and neonatal plasma interleukin-6 levels in relation to model of delivery. *J Zahedan Univ of Med Sci* 2011; 13(3): 15-9. [In Persian].
76. Khazaei T. Frequency of convulsion in infants hospitalized in Zahedan pediatric hospital. *J Birjand Univ Med Sci* 2007; 14(4): 45-52. [In Persian].
77. Ghafari J, Nazari Z, Ghazgzlu M. Examine the relationship between the type of delivery and duration of breastfeeding with asthma. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(65): 87-90. [In Persian].
78. Madihi Y, Aghanoory M. The relationship among dysfunctional elimination syndrome (DES) and neonatal gestational age, kind of delivery and family living together. *J Isfahan Med Sch* 2011; 28(123): 1835-41. [In Persian].
79. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Cesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4): 634-42.
80. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51(5): 726-35.
81. Rouhi M, Usefi H, Hasan M, Vizheh M. Ethnicity as a risk factor for postpartum depression. *Br J Midwifery* 2012; 20(6): 419-26.
82. Sadat Z, Saberi F, Taebi M, Abedzadeh M. Relationship between women's quality of life and type of delivery. *J Gorgan Uni Med Sci* 2011; 13(1): 101-8. [In Persian].
83. Clement S. Psychological aspects of caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(1): 109-26.
84. Osis MJ, Padua KS, Duarte GA, Souza TR, Faundes A. The opinion of Brazilian women regarding vaginal labor and cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75(Suppl 1): S59-S66.
85. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(6): 827-32.
86. Leung GM, Lam TH, Ho LM. Breast-feeding and its relation to smoking and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 99(5 Pt 1): 785-94.
87. Nissen E, Uvnas-Moberg K, Svensson K, Stock S, Widstrom AM, Winberg J. Different patterns of oxytocin, prolactin but not cortisol release during breastfeeding in women delivered by caesarean section or by the vaginal route. *Early Hum Dev* 1996; 45(1-2): 103-18.
88. Evans KC, Evans RG, Royal R, Esterman AJ, James SL. Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(5): F380-F382.
89. Kalmanti M, Dimitriou H, Karastamatis S, Koumantakis E, Karkavitsas N, Relakis K, et al. Cord blood erythropoietin in the presence and absence of labor in normal infants. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35(6): 500-3.
90. Frank R, Finch BK. Los Anos de la Crisis: an examination of change in differential infant mortality risk within Mexico. *Soc Sci Med* 2004; 59(4): 825-35.
91. Yassin KM. Indices and sociodemographic determinants of childhood mortality in rural Upper Egypt. *Soc Sci Med* 2000; 51(2): 185-97.
92. Lawoyin TO. Risk factors for infant mortality in a rural community in Nigeria. *J R Soc Promot Health* 2001; 121(2): 114-8.

93. Al-Hosani HA, Brebner J, Bener AB, Norman JN. Study of mortality risk factors for children under age 5 in Abu Dhabi. *East Mediterr Health J* 2003; 9(3): 333-43.
94. Navaei F. Effective factors on frequency of neonatal mortality. *J Isfahan Med Sch* 1997; 15(47): 28-32 [In Persian].
95. Fujita T. Risk factors for infant mortality from diseases in Japan 1995-98. *Nihon Kosshu Eisei Zasshi* 2001; 48(6): 449-59. [In Japanese].



## Meta-Analysis of the Role of Delivery Type in Infantile Physical Morbidities

Parvin Bahadoran MD<sup>1</sup>, Saiedeh Safari MSc<sup>2</sup>, Hamidreza Oreizi PhD<sup>3</sup>, Ayoob Kamali MSc<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** In recent years, many studies have been conducted on infantile complications related to delivery type and researchers have tried to determine the amount, importance and role delivery type. This study aimed to use meta-analysis to integrate the different studies and investigate the impact of delivery type on infantile complications.

**Methods:** Using Howitt and Cramer approach, 41 studies of 62, which were acceptable in terms of methodology, were selected and meta-analysis was conducted. Research instrument was a checklist of meta-analysis. After summarizing the results of the studies, effect size was calculated manually and combined based on meta-analysis and interpreted in accordance with Cohen's table.

**Findings:** The effect size of cesarean delivery was 0.35 on infantile physical complications ( $P < 0.001$ ), 0.43 on respiratory morbidities ( $P < 0.001$ ), 0.34 on breastfeeding ( $P < 0.001$ ), 0.29 on jaundice ( $P < 0.09$ ), and 0.27 on others ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** According to Cohen's table, the effect size of cesarean delivery on infantile physical morbidities was evaluated as moderate.

**Keywords:** Meta-analysis, Natural delivery, Cesarean delivery, Infantile physical morbidities

**Citation:** Bahadoran P, Safari S, Oreizi H, Kamali A. **Meta-Analysis of the Role of Delivery Type in Infantile Physical Morbidities.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(312): 2059-76

1- Instructor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Department of Psychology, School of Psychologic and Educational Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Psychology, School of Psychologic and Educational Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

4- Department of Psychology, School of Psychologic and Educational Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Saiedeh Safari MSc, Email: psysafari.js@gmail.com

## بررسی ارتباط فشار داخل چشم با طول مدت دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر فرزانه کیان ارثی<sup>۱</sup>، مهرداد پاکدل<sup>۲</sup>، علی مهربانی کوشکی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** در برخی مطالعات، فشار بالای داخل چشم به عنوان عامل خطری برای اختلالات چشمی از جمله آتروفی عصب اپتیک و رتینوپاتی مطرح شده است. همچنین در برخی مطالعات، دیابت عاملی برای افزایش فشار داخل چشم مطرح شده است. با توجه به این که در مطالعات قبلی میانگین دقیقی از فشار داخل چشم در بیماران مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد عادی در دسترس نبود، همچنین با توجه به شیوع روزافزون دیابت به خصوص در جامعه ما و نقش کنترل فشار داخل چشم در کاهش عوارض ناشی از آن، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط فشار داخل چشم با طول مدت دیابت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز پزشکی فیض در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ انجام شد.

**روش‌ها:** طی یک مطالعه‌ی مقطعی، پرونده‌ی بیماران مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ که در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ به مرکز پزشکی فیض مراجعه نمودند، بررسی شد و مشخصات دموگرافیک به همراه فشار داخل چشم و مدت ابتلا به دیابت از پرونده‌ها استخراج و به وسیله نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** میانگین مدت ابتلا به دیابت در بیماران،  $5/6 \pm 12/2$  سال با دامنه‌ی ۱-۲۵ سال و میانگین فشار داخل چشم راست و چپ به ترتیب  $15/5 \pm 3/5$  mmHg و  $15/6 \pm 3/5$  mmHg بود و همچنین بین مدت ابتلا به دیابت و فشار داخل چشم همبستگی معنی‌داری به میزان ۸ درصد مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0/006$ ).

**نتیجه‌گیری:** فشار داخل چشم بیماران مبتلا به دیابت با عوامل مختلفی به ویژه مدت ابتلا به دیابت، سن و جنس بیماران ارتباط دارد و از طرف دیگر، به علت عدم کنترل مناسب دیابت، بخش‌های مختلفی از بدن به ویژه چشم در معرض آثار تخریبی دیابت قرار می‌گیرند و عملکرد آن‌ها دچار اختلال می‌شود. با وجود تمامی پیشرفت‌هایی که در زمینه‌ی درمان رتینوپاتی دیابتی صورت گرفته است؛ اما پیشگیری، همچنان مناسب‌ترین راه است. در این راستا، کنترل مناسب قند و فشار خون، تغذیه‌ی مناسب و داشتن فعالیت‌های بدنی مداوم می‌تواند از بروز رتینوپاتی دیابتی جلوگیری کند.

**واژگان کلیدی:** فشار داخل چشم، دیابت نوع ۲، رتینوپاتی دیابتی

**ارجاع:** کیان ارثی فرزانه، پاکدل مهرداد، مهربانی کوشکی علی. بررسی ارتباط فشار داخل چشم با طول مدت دیابت در بیماران مبتلا به

دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۰۸۴-۲۰۷۷

#### مقدمه

دیابت یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های سلامت در جهان می‌باشد که شیوع آن در حال افزایش است (۱) و افزایش شیوع چاقی در بین جوانان، تأثیر زیادی

روی این مسأله گذاشته است. در هر دو نوع دیابت شیرین (نوع ۱ و ۲) عوارض ماکرو و سکولار و میکرو و سکولار مشاهده می‌شوند و عوارضی مثل نفروپاتی، رتینوپاتی، درگیری قلبی-عروقی و

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

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

۳- کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اولیه‌ی زاویه‌ی باز و دیابت شیرین اشاره شده است. در بعضی کتب میانگین فشار داخل چشم در افراد مبتلا به دیابت کمتر از میانگین جامعه و در بعضی بالاتر از میانگین جامعه ذکر شده است (۲-۳). همچنین میان سطح قند خون و فشار داخل چشم، رابطه‌ی معکوس بیان شده است (۴)، اما در بیشترین متون و مقالات، مهم‌ترین عامل در کنترل فشار داخل چشم در افراد مبتلا به دیابت را کنترل دیابت دانسته‌اند (۵-۶).

با توجه به شیوع روزافزون دیابت و همچنین اثرات مستقیم آن بر روی چشم و نیز ابهام و مطالعات اندک در مورد تأثیر طول مدت دیابت بر میزان فشار داخل چشم و عوارض چشمی آن، ضرورت مطالعه‌ی در مورد ارتباط طول مدت ابتلای به دیابت با میزان فشار داخل چشم محسوس بود. در این مطالعه، تأثیر طول مدت دیابت بر روی فشار داخل چشم در ۱۲۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی گردید.

### روش‌ها

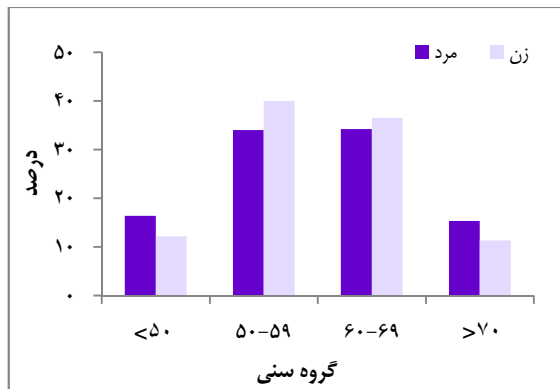
مطالعه‌ی حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ بر روی بیماران مبتلا به دیابت مراجعه‌کننده به مرکز پزشکی فیض انجام شد. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل بیمار مبتلا به دیابت مبتلا به رتیونوپاتی دیابتی کاندیدای لیزردرمانی، عدم سابقه‌ی مصرف داروهای ضد گلوکوم و عدم جراحی قبلی بر روی چشم بود. روش کار به این صورت بود که در ابتدا اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نوع درمان دیابت از بیماران سؤال شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید. سپس بیماران

نوروپاتی از عوارض شناخته شده‌ی آن می‌باشند (۲). رتیونوپاتی دیابتی از عوارض مهم دیابت است که با وجود گذشت سال‌ها از شروع لیزر درمانی، هنوز یکی از علل اصلی نابینایی در سنین ۶۵-۳۵ سال محسوب می‌شود (۳)؛ به صورتی که احتمال نابینایی در افراد مبتلا به دیابت حدود ۲۰ برابر بیشتر از جمعیت غیر مبتلا به دیابت و هم‌سن می‌باشد (۷-۴). رتیونوپاتی، شایع‌ترین عارضه‌ی دیابت محسوب می‌شود و بالای ۱۰ درصد کل افراد مبتلا به دیابت با شدتی از رتیونوپاتی که آن‌ها را به مداخله‌ی متخصصین نیازمند کند، درگیر می‌شوند (۸). رتیونوپاتی دیابتی به طور معمول در دو نوع پرولیفراتیو (PDR یا Proliferative diabetic retinopathy) و غیر پرولیفراتیو (NPDR یا Nonproliferative diabetic retinopathy) در بیماران مبتلا به دیابت دیده می‌شود که نوع اخیر می‌تواند به صورت خفیف، متوسط و یا شدید وجود داشته باشد (۶).

برای به وجود آمدن رتیونوپاتی در یک فرد مبتلا به دیابت، لازم است حداقل ۵ سال از بیماری گذشته باشد و می‌تواند بدون این که علامتی داشته باشد تا حدی پیشرفت کند که دیگر نتوان برای درمان کمکی کرد (۹). در حالی که اگر به موقع شناخته و تشخیص داده شود، می‌توان قبل از این که عوارض غیر قابل برگشت بر جا بگذارد، برای درمان آن اقدام نمود. بهترین نتیجه درمانی زمانی حاصل می‌شود که هنوز بینایی آسیب ندیده باشد (۱۱-۱۰).

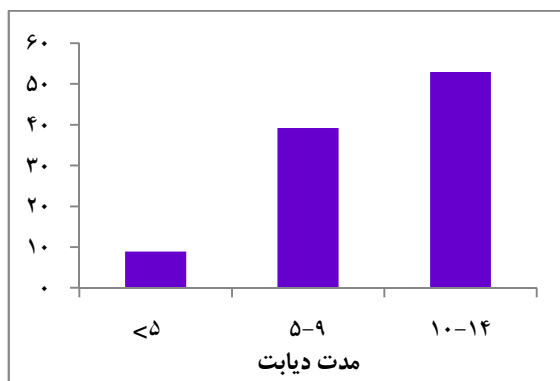
در بیشتر متون افتالمولوژی، از ارتباط میان فشار داخل چشم و دیابت شیرین بحثی نشده است. در بعضی کتب به وجود رابطه‌ی مثبت میان گلوکوم

مطالعه به تفکیک جنس آمده است.



شکل ۱. درصد فراوانی گروه سنی بیماران بر حسب جنس

میانگین مدت ابتلا به دیابت در بیماران،  $12/2 \pm 5/6$  سال با دامنه‌ی ۱-۲۵ سال بود. مدت ابتلا به دیابت در ۱۰۹ نفر (۸/۹ درصد) کمتر از ۵ سال، در ۴۶۹ نفر (۳۸/۲ درصد) بین ۵-۹ سال و در ۶۵۰ نفر (۵۲/۹ درصد) بیشتر از ۱۰ سال بود. در شکل ۲، درصد فراوانی مدت ابتلا به دیابت بر حسب جنس نشان داده شده است. بر حسب آزمون *t*، مدت ابتلا به دیابت در دو جنس اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = 0/120$ ).



شکل ۲. درصد فراوانی مدت بیماری بر حسب جنس

نوع درمان دیابت در ۷۷۱ نفر (۶۲/۸ درصد)

تحت معاینه قرار گرفتند و شدت رتینوپاتی مبتلا به دیابت در آنان تعیین و در فرم پیش گفته ثبت شد. فشار داخل چشم بیماران نیز با کمک دستگاه تونومتر آپلاتناسیون متصل به دستگاه اسلیت هاگ اشتریت بعد از بی حسی قرنیه توسط قطره‌ی تتراکائین انجام و سپس با استفاده از قطره‌ی تروپیکامید ۱ درصد و فنیل‌افرین ۵ درصد مردمک گشاد و معاینه‌ی شبکیه به کمک لنز +۷۸ دیوپتر و افتالموسکوپ غیر مستقیم صورت پذیرفت و اطلاعات به دست آمده از آن در پرونده‌ی بیماران ثبت شد. پرونده‌ی بیماران مطالعه و ارتباط داده‌های به دست آمده با روش‌های آماری مشخص گردید.

### یافته‌ها

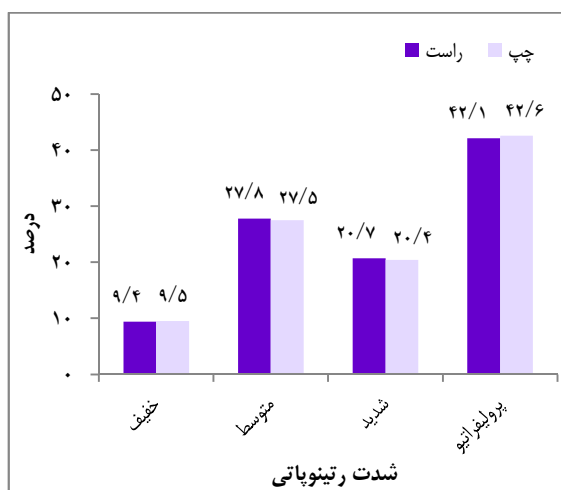
در این مطالعه، ۱۲۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در جدول ۱، توزیع سنی و جنسی بیماران تحت مطالعه آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

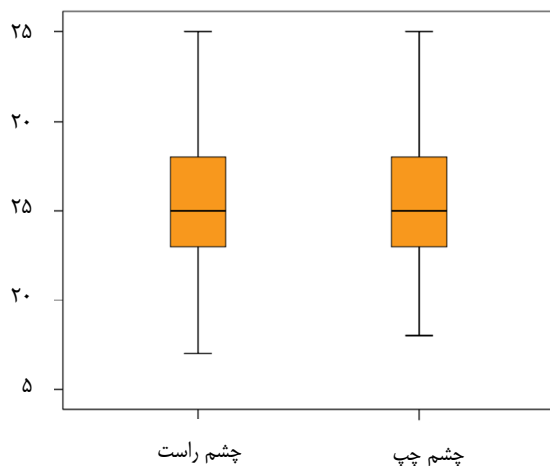
متغیر	سطح متغیر	تعداد	درصد
سن (سال)	میانگین	۵۸/۴	۸/۶
	<۵۰	۱۷۰	۱۳/۸
	۵۰-۵۹	۴۶۲	۳۷/۶
	۶۰-۶۹	۴۳۷	۳۵/۶
جنس	$\geq 70$	۱۵۹	۱۲/۹
	مرد	۴۹۴	۴۰/۲
	زن	۷۳۴	۵۹/۸

میانگین سن مردان و زنان به ترتیب  $58/7 \pm 9/1$  و  $58/2 \pm 8/2$  سال بود و طبق آزمون *t*، اختلاف معنی‌داری بین میانگین سن دو جنس وجود نداشت ( $P = 0/320$ ). در شکل ۱، توزیع سنی بیماران مورد

دو چشم اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = 0/420$ ). میانگین فشار داخل چشم راست و چپ به ترتیب  $15/5 \pm 3/5$  و  $15/6 \pm 3/5$  mmHg بود و طبق آزمون  $t$  زوجی، فشار داخل چشم راست و چپ اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = 0/280$ ). در شکل ۴، توزیع فشار داخل چشم راست و چپ آمده است.



شکل ۳. درصد فراوانی شدت رتینوپاتی دیابتی در دو چشم



شکل ۴. میانه، دامنه و صدک ۲۵٪ و ۷۵٪ فشار داخل چشم راست و چپ

برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، بین مدت ابتلا به دیابت و شدت رتینوپاتی ارتباط آماری

خوراکی، در ۳۲۲ نفر (۲۶/۲ درصد) تزریقی و در ۱۳۵ نفر (۱۱ درصد) خوراکی و تزریقی بود. میانگین مدت ابتلا به دیابت در بیمارانی که درمان خوراکی دریافت می‌کردند،  $11/3 \pm 5/5$  سال، در بیمارانی که درمان تزریقی دریافت می‌کردند،  $14/0 \pm 5/5$  سال و در بیمارانی که هر دو نوع داروی خوراکی و تزریقی مصرف می‌کردند،  $5/2 \pm 13/5$  سال بود و طبق آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance)، مدت ابتلا به دیابت بر حسب نوع داروی مصرفی اختلاف معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ).

بر حسب آزمون تعقیبی LSD (Fisher's least significant difference)، مدت دیابت در دو گروه تحت درمان خوراکی و تزریقی تفاوت معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ). همچنین بین دو گروه تحت درمان خوراکی و درمان خوراکی و تزریقی نیز اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/001$ )؛ اما بین دو گروه تحت درمان تزریقی و تزریقی - خوراکی، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P = 0/430$ ).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، از بین ۱۲۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، شیوع رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو در چشم راست ۵۱۷ نفر (۴۲/۱ درصد) و در چشم چپ ۵۲۳ نفر (۴۲/۶ درصد) بود. در شکل ۳، شدت رتینوپاتی دیابتی در چشم راست و چپ بیمارانی مورد مطالعه آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، ۵۱۷ نفر (۴۲/۱ درصد) از بیمارانی مورد مطالعه در چشم راست و ۵۳۲ نفر (۴۲/۶ درصد) در چشم چپ دچار رتینوپاتی پرولیفراتیو بودند و بر حسب آزمون رتبه‌ای Wilcoxon، شدت رتینوپاتی در

سال و بالاتر قرار داشتند و ۴۰/۲ درصد بیماران را مردان و ۵۹/۸ درصد را زنان تشکیل می‌دادند.

میانگین مدت ابتلا به دیابت  $۱۲/۲ \pm ۵/۶$  سال بود و تنها ۸/۹ درصد بیماران، سابقه‌ی دیابت کمتر از ۵ سال داشتند.

برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی ما، زنان مبتلا به دیابت از فشار داخل چشم بالاتری نسبت به مردان برخوردار بودند. همچنین بین سن و مدت ابتلا به دیابت با فشار داخل چشم، ارتباط معنی‌دار مشاهده شد. در مطالعه‌ی علی‌شیری و همکاران نیز بین فشار داخل چشم و سن، ارتباط مستقیم وجود داشت (۱۰). در مطالعه‌ی شفیعی‌پور و همکاران نیز بین مدت ابتلا به دیابت و فشار داخل چشم ارتباط معنی‌دار مشاهده شد (۱۱).

برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، از بین ۱۲۲۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، شیوع رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو در چشم راست ۴۲/۱ درصد و در چشم چپ ۴۲/۶ درصد بود، اما بین شدت رتینوپاتی و فشار داخل چشم، رابطه‌ی آماری معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه‌ی شفیعی‌پور و همکاران، شیوع رتینوپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، ۳۴/۳ درصد گزارش شده است (۱۱).

معنی‌دار وجود داشت؛ به طوری که با افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت، شدت رتینوپاتی نیز افزایش می‌یافت و بر حسب آزمون One-way ANOVA، ارتباط بین مدت دیابت و شدت رتینوپاتی دیابتی در هر دو چشم معنی‌دار بود (جدول ۲).

قابل ذکر است بین سن و فشار داخل چشم، یک همبستگی معکوس به میزان ۷ درصد وجود داشت که طبق آزمون Pearson، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۱۴$ ). همچنین بین مدت ابتلا به دیابت و فشار داخل چشم همبستگی معنی‌داری به میزان ۸ درصد مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۰۶$ ).

برابر یافته‌های جدول ۲، بین فشار داخل چشم و شدت رتینوپاتی دیابتی نیز ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

## بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین ارتباط بین مدت ابتلا به دیابت و فشار داخل چشم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. در این مطالعه، ۱۲۲۸ بیمار مبتلا به دیابت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که بر حسب نتایج به دست آمده، ۸۶/۲ درصد بیماران، در سن ۵۰

جدول ۲. میانگین و انحراف مدت دیابت بر حسب شدت رتینوپاتی

متغیر	مدت ابتلا به دیابت		فشار داخل چشم	
	چشم چپ	چشم راست	چشم چپ	چشم راست
شدت رتینوپاتی				
خفیف	$۱۱/۱۲ \pm ۵/۳۰$	$۱۱/۳۱ \pm ۵/۴۰$	$۱۵/۳۱ \pm ۳/۱۴$	$۱۵/۲۹ \pm ۳/۱۴$
متوسط	$۱۲/۰۰ \pm ۵/۷۰$	$۱۱/۸۳ \pm ۵/۷۰$	$۱۵/۸۱ \pm ۲/۹۱$	$۱۵/۸۳ \pm ۲/۹۲$
شدید	$۱۱/۸۵ \pm ۵/۲۰$	$۱۱/۸۸ \pm ۵/۲۰$	$۱۵/۴۹ \pm ۳/۰۱$	$۱۵/۴۵ \pm ۳/۰۸$
پرولیفراتیو	$۱۲/۸۰ \pm ۵/۸۰$	$۱۲/۸۳ \pm ۵/۸۰$	$۱۵/۵۳ \pm ۳/۴۲$	$۱۵/۵۴ \pm ۳/۳۸$
مقدار P	۰/۰۰۷	۰/۰۰۸	۰/۳۸۰	۰/۳۲۰

قرار می‌گیرند و عملکرد آن‌ها دچار اختلال می‌شود که اختلال عملکرد عضلات چشم و ایجاد دو بینی، کاتاراکت، افزایش فشار داخل چشم و بروز مشکلات در پرده‌ی شبکیه از جمله‌ی این عوارض است.

همچنین در صورت عدم کنترل مناسب قند، اختلال ایجاد شده در جریان خون پرده‌ی شبکیه سبب می‌شود خون و اکسیژن کافی به پرده‌ی شبکیه نرسد. در این حالت، بدن برای جبران این شرایط، رگ‌های خونی جدیدی تشکیل می‌دهد که دیوارهای شکننده دارد و به راحتی دچار پارگی و بروز خونریزی می‌شود که این خونریزی داخل چشمی، سبب بروز چسبندگی و کنده شدن شبکیه و در نتیجه کاهش بینایی و به تدریج نابینایی می‌شود (۷).

امروزه، با وجود تمامی پیشرفت‌هایی که در زمینه‌ی درمان رتینوپاتی دیابتی صورت گرفته است؛ اما پیشگیری، همچنان مناسب‌ترین راه است. در این راستا، کنترل مناسب قند و فشار خون، تغذیه‌ی مناسب و داشتن فعالیت‌های بدنی مداوم می‌تواند از بروز رتینوپاتی دیابتی جلوگیری کند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مهرباد پاکدل در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

همچنین در مطالعه‌ی مروری Skarbez و همکاران، بین فشار داخل چشم و رتینوپاتی دیابتی ارتباط معنی‌داری گزارش شده است (۱۲). در مطالعه‌ی Henricsson و همکاران، شیوع رتینوپاتی دیابتی ۴۷ درصد گزارش شده و با سن و مدت ابتلا به دیابت رابطه‌ای معنی‌دار داشته است (۱۳). در مطالعه‌ی Cherecheanu و همکاران نیز بین شدت رتینوپاتی و فشار داخل چشم ارتباط معنی‌دار وجود داشت و با انجام اقدامات درمانی برای رتینوپاتی، فشار داخل چشم بیماران نیز کاهش نشان داده است (۱۴).

در بیماران مبتلا به دیابت به مرور زمان با مسدود شدن مسیر خروج مایع داخل چشم، بیماران با افزایش تدریجی فشار داخل چشم مواجه می‌گردند. از طرف دیگر، در مواقع بروز رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو، خونریزی‌های درون شبکیه‌ای نیز در افزایش فشار داخل چشم کمک کننده خواهد بود. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه و مقایسه‌ی آن با دیگر مطالعات، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که فشار داخل چشم بیماران مبتلا به دیابت با عوامل مختلفی به ویژه مدت ابتلا به دیابت و سن و جنس بیماران ارتباط دارد و از طرف دیگر، به علت عدم کنترل مناسب دیابت، بخش‌های مختلفی از بدن به ویژه چشم در معرض آثار تخریبی دیابت

### References

1. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011; 25(6): 355-61.
2. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(6): 714-20.
3. Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P. *General ophthalmology*. New York, NY: Appleton and Lange; 1999.

4. Biswas S, Raman R, Koluthungan V, Sharma T. Intraocular pressure and its determinants in subjects with type 2 diabetes mellitus in India. *J Prev Med Public Health* 2011; 44(4): 157-66.
5. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2004; 111(9): 1641-8.
6. Negi A, Vernon SA. An overview of the eye in diabetes. *J R Soc Med* 2003; 96(6): 266-72.
7. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363(9422): 1711-20.
8. Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(6): 856-62.
9. Xu L, Xie XW, Wang YX, Jonas JB. Ocular and systemic factors associated with diabetes mellitus in the adult population in rural and urban China. The Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009; 23(3): 676-82.
10. Alishiri A, Saedifar MR, Shahab Jahanloo AR, Ebrahimipoor K, Salari S. Evaluation of various factors relating to intraocular pressure and C/D ratio. *Hormozgan Med J* 2005; 8(4): 189-92. [In Persian].
11. Shafiepour L, Ahmadzadeh A, Shafiepour V, Khalilian AR. The Prevalence of diabetic retinopathy and risk factors among diabetic patients attending to Imam Khomeini hospital in Sari. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2006; 16(55): 125-30. [In Persian].
12. Skarbez K, Priestley Y, Hoepf M, Koevary SB. Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol* 2010; 5(4): 557-77.
13. Henricsson M, Nystrom L, Blohme G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003; 26(2): 349-54.
14. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(1): 36-42.



## The Relation of Intraocular Pressure and Duration of Type 2 Diabetes

Farzan Kianersi MD<sup>1</sup>, Mehrdad Pakdel<sup>2</sup>, Ali Mehrabi-Koushki MSc<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** High intraocular pressure (IOP) is discussed as a risk-factor for ocular disorders such as diabetic retinopathy and optic nerve atrophy. Also, type 2 diabetes is mentioned as a risk-factor for increased intraocular pressure. There was not any study comparing the intraocular pressure in patients with type 2 diabetes and normal subjects. Regarding the increasing prevalence of diabetes, especially in our society, this study aimed to determine the relationship between the intraocular pressure and duration of diabetes mellitus.

**Methods:** In a descriptive analytical study, the records of patients with type 2 diabetes, who were admitted to Feyz hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2014, were studied. The Demographic characteristics, intraocular pressure and duration of diabetes were collected and analyzed.

**Findings:** The mean  $\pm$  standard deviation of duration of diabetes was  $12.2 \pm 5.6$  years (range: 1-25) and the mean  $\pm$  standard deviation of intraocular pressure in right (OD) and left (OS) eyes was  $15.6 \pm 3.5$  and  $15.5 \pm 3.5$  mmHg, respectively. Between the duration of diabetes and intraocular pressure, a significant correlation, with the rate of 8%, was found ( $P = 0.006$ ).

**Conclusion:** Intraocular pressure, in patients with type 2 diabetes, depends on many factors including age, sex, duration of diabetes and related disease. Also, due to lack of proper control of diabetes, different parts of the body, especially the eyes, are exposed to the destructive effects of diabetes and impaired performance. Despite all the progresses in the treatment of diabetic retinopathy, prevention is still the most appropriate way. Sugar and blood pressure control, proper nutrition and regular physical activity can reduce the risk of diabetic retinopathy.

**Keywords:** Intraocular pressure, Type 2 diabetes, Retinopathy

**Citation:** Kianersi F, Pakdel M, Mehrabi-Koushki A. **The Relation of Intraocular Pressure and Duration of Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(312): 2077-84

1- Associate Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Ali Mehrabi-Koushki MSc, Email: mehrdad\_pakdel@yahoo.com

## بررسی ذخیره‌ی ضربان قلب و C-Reactive Protein با حساسیت بالا در افراد با و بدون سندرم متابولیک

دکتر جعفر گلشاهی<sup>۱</sup>، دکتر یوسف خالدی<sup>۲</sup>، دکتر اسماعیل آقابابایی<sup>۳</sup>، دکتر معصومه صادقی<sup>۳</sup>،  
دکتر محمد هاشمی<sup>۳</sup>، دکتر حمید صانعی<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** عدم افزایش مناسب ضربان قلب متناسب با ورزش باعث پیش‌آگهی نامناسب بیماران قلبی می‌شود. علاوه بر این، سطوح فاکتورهای التهابی نظیر C-reactive protein با حساسیت بالا (hs-CRP یا High-sensitivity CRP) با آترواسکروز در ارتباط می‌باشد. در این مطالعه، این دو فاکتور در افراد با و بدون سندرم متابولیک بررسی شدند.

**روش‌ها:** این مطالعه بر روی ۱۲۳ بیمار با سندرم متابولیک و ۲۰۳ بیمار بدون سندرم متابولیک که به طور تصادفی از شرکت کنندگان مطالعه‌ی کوهورت اصفهان انتخاب شده بودند، انجام گرفت. اطلاعات دموگرافیک، دور کمر، فشار خون، قد و وزن شرکت کنندگان ثبت شد. سپس، سطح سرمی تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG)، قند ناشتای خون (Fasting blood sugar یا FBS)، کلسترول تام (Total cholesterol یا TC)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (High density lipoprotein یا HDL-c)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (Low-density lipoprotein یا LDL-c) و hs-CRP اندازه‌گیری شد. تست ورزش بر اساس پروتکل استاندارد Bruce انجام گردید و ذخیره‌ی ضربات قلب (Heart rate reserve یا HRR) ثبت شد. اطلاعات با تنظیم بر اساس سن هر شرکت کننده با استفاده از آزمون آماری Student's t و رگرسیون خطی بررسی شد.

**یافته‌ها:** متوسط سن در افراد با سندرم متابولیک  $54/29 \pm 7/60$  و در افراد بدون سندرم متابولیک  $54/16 \pm 8/61$  سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. در افراد با و بدون سندرم متابولیک به ترتیب میزان LDL-C برابر  $125/12 \pm 29/55$  و  $116/17 \pm 24/54$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، میزان TG  $184/49 \pm 259/99$  و  $140/38 \pm 61/65$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، میزان FBS برابر  $107/13 \pm 48/46$  و  $107/13 \pm 9/90$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، میزان فشار خون سیستولیک برابر  $15/15 \pm 130/73$  و  $13/69 \pm 116/06$  میلی‌متر جیوه و میزان فشار خون دیاستولیک برابر  $8/70 \pm 28/84$  و  $76/52 \pm 6/69$  میلی‌متر جیوه بود و همگی موارد از نظر آماری اختلاف معنی‌دار داشت. دو گروه از نظر ذخیره‌ی ضربان قلب تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P = 0/27$ ) ولی میزان hs-CRP در گروه با سندرم متابولیک به وضوح بالاتر بود ( $P = 0/02$ ).

**نتیجه‌گیری:** ما در این مطالعه نتوانستیم ارتباطی بین ذخیره‌ی ضربات قلب و سندرم متابولیک نشان دهیم ولی ارتباط بین hs-CRP و سندرم متابولیک نشان‌دهنده‌ی افزایش میزان hs-CRP به عنوان یک فاکتور التهابی در افراد با سندرم متابولیک است.

**واژگان کلیدی:** سندرم متابولیک، تست ورزش، ذخیره‌ی ضربان قلب، hs-CRP

**ارجاع:** گلشاهی جعفر، خالدی یوسف، آقابابایی اسماعیل، صادقی معصومه، هاشمی محمد، صانعی حمید. **بررسی ذخیره‌ی ضربان قلب و C-Reactive Protein با حساسیت بالا در افراد با و بدون سندرم متابولیک.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲):

۲۰۸۵-۲۰۹۳

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- متخصص قلب و عروق، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بازتوانی قلبی، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: sadeghmasoumeh@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر معصومه صادقی

## مقدمه

در سال ۱۹۸۸، Reaven سندرم متابولیک را به عنوان یک مجموعه از فاکتورهای خطر از جمله مقاومت به انسولین، فشار خون، دیپس لیپیدمی و بیماری‌های متابولیک دیگر که باعث افزایش عوارض قلبی-عروقی می‌شوند، معرفی کرد (۱).

بنا بر این، دانشمندان جهان شناسایی سریع سندرم متابولیک را به جهت پیش‌گیری، درمان و کاهش خطرات بیماری‌های قلبی-عروقی مد نظر قرار دادند (۲-۳). در بیماران با سندرم متابولیک، تست ورزش از نظر تشخیص زودرس بیماری‌های قلبی-عروقی و پیش‌گیری مورتالیتی و بروز بیماری قلبی کمک کننده است (۴-۶). تست ورزش یک روش آسان با خطر کم می‌باشد که اطلاعات مفیدی برای دانشمندان دارد. ذخیره‌ی ضربان قلب (HRR یا Heart rate reserve) یکی از یافته‌های مهم تست ورزش است که در واقع میزان افزایش ضربان قلب در اثر افزایش فعالیت را نشان می‌دهد. چنانچه میزان HRR کمتر از ۸۵ درصد مسران طبیعی باشد، بیانگر پیش‌آگهی بد می‌باشد (۷-۱۶).

hs-CRP (High-sensitivity C-reactive protein) یک فاکتور التهابی و مرتبط با سندرم متابولیک است (۱۷-۲۳). همه‌ی بیماران با سندرم متابولیک به میزان یکسان در خطر بیماری‌های قلبی-عروقی نمی‌باشند و فاکتورهای گوناگونی همانند نژاد و سبک زندگی نیز بر سلامت فرد مؤثرند (۲۴-۲۵). همچنین، اثر بخشی اقدامات درمانی در کاهش خطر بیماری نیز یکسان نمی‌باشد (۲۶-۲۹).

همان‌طور که مطرح شد، سندرم متابولیک نقش مهمی در ایجاد بیماری قلبی-عروقی به عنوان یک عامل خطر مهم مرگ و میر بزرگ سالان در ایران دارد.

سندرم متابولیک در ایران از شیوع بالایی برخوردار است (۳۰-۳۳). در این مطالعه، ما میزان hs-CRP و HRR بیماران با و بدون سندرم متابولیک را مورد بررسی قرار دادیم.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۲۰۳ بیمار بدون سندرم متابولیک و ۱۲۳ بیمار با سندرم متابولیک که در مطالعه کوهورت اصفهان از سال ۹۱-۱۳۸۱ شرکت کرده بودند، انجام شد. افراد بالای ۳۴ سال با نمونه‌گیری خوشه‌ای از اصفهان، نجف آباد و اراک انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک، فشار خون، نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) و آزمایشات خونی برای شرکت کنندگان در اولین سال مطالعه ثبت شد. سپس، بروز سکته‌ی قلبی، مرگ ناگهانی و بستری از طریق تماس تلفنی هر ۲ سال یک بار بررسی شد.

بررسی بالینی و تست خونی معمول در سال پنجم و ششم پی‌گیری انجام شد. جزئیات بیشتر این مطالعه در بررسی صراف زادگان و همکاران در سال ۱۳۸۲ گزارش شده است (۳۰).

شرکت کنندگان این مطالعه به مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان دعوت شدند. سپس، طی یک مصاحبه، اهداف و روش انجام مطالعه برای آن‌ها توضیح داده شد و پس از امضای رضایت‌نامه‌ی کتبی وارد مطالعه شدند.

سندرم متابولیک بر اساس پروتکل برنامه‌ی آموزشی کلسترول ملی (NCEP/AIP III یا National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III) با داشتن بیشتر یا مساوی ۳

فاکتور زیر مشخص شد:

۱. دور کمر بالای ۱۰۲ cm در مردان و بالای ۸۸ cm در زنان
  ۲. تری‌گلیسرید (Triglyceride یا TG) سرم بیشتر یا مساوی ۱۵۰ mg/dl
  ۳. قند خون ناشتای (Fasting blood sugar یا FBS) بالاتر یا مساوی ۱۱۰ mg/dl
  ۴. سطح لیپوپروتئین با چگالی بالای (High-density lipoprotein یا HDL-c) کمتر یا مساوی ۴۰ mg/dl در مردان و کمتر یا مساوی ۵۰ mg/dl در زنان
  ۵. فشار خون سیستولی (Systolic blood pressure یا SBP) بیشتر یا مساوی ۱۳۵ mmHg یا دیاستولی (Diastolic blood pressure یا DBP) بیشتر یا مساوی ۸۵ mmHg (۳۴).
- شرکت کنندگان گروه شاهد نیز افراد همان مطالعه‌ی کوهورت اصفهان بودند که سندرم متابولیک نداشتند و بر اساس سن و جنس با گروه مطالعه همخوانی داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم توانایی در انجام تست ورزش یا وجود کنتراندیکاسیون مطلق انجام تست ورزش مثل انفارکتوس قلبی در طی ۲ روز قبل، بلوک قلبی پیشرفته، آمبولی ریوی حاد، فشار خون کنترل نشده، میوکاردیت حاد، تنگی شدید آئورت یا نارسای قلبی جبران نشده، حاملگی و نارضایتی از شرکت در مطالعه بود. نمونه‌ی خون پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن از افراد جمع‌آوری شد. معاینه‌ی فیزیکی عمومی، دور کمر، وزن و قد بر اساس استانداردهای بین‌المللی انجام شد (۳۵).
- سطح TG و کلسترول تام (Total cholesterol یا

TC) خون با روش آنزیمی در اتوآنالیزر Hitachi 902 (ژاپن) اندازه‌گیری شد. HDL-c با روش رسوب هپارین-منیزیم (۳۶) و لیوپروتئین با چگالی پایین (LDL-c) با روش Hitachi 902 فرمول Friedewald بررسی شد (۳۷). اگر TG بالاتر از ۴۰۰ mg/dl بود، سطح LDL به طور مستقیم با کیت اختصاصی اندازه‌گیری می‌شد. قند خون ناشتا با یک روش آنزیمی گلوکز اکسیداز سنجش شد.

نوار قلب ۱۲ لیدی بر اساس پروتکل سازمان جهانی سلامت (WHO) گرفته شد (۳۸). تست ورزش بر اساس پروتکل Modified Bruce انجام شد و در پرونده‌ی هر شرکت کننده ثبت گردید. میزان کمی hs-CRP با کیت‌های اختصاصی اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، مقادیر ۰-۶ میلی‌گرم در لیتر را به عنوان منفی و بالای ۴۰ میلی‌گرم در لیتر را به عنوان +++ در نظر گرفتیم.

اطلاعات جمع‌آوری شده، پس از تنظیم برای سن، در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۵ (SPSS Inc., Chicago, IL) با استفاده از آزمون‌های رگرسیون خطی و Student's t بررسی شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، هیپرکلسترولمی به معنی TC بیشتر از ۲۰۰ mg/dl با وجود مصرف داروی کاهنده‌ی چربی خون، هیپرتری‌گلیسیریدمی به معنی TG بیشتر از ۲۰۰ mg/dl با وجود مصرف داروهای کاهنده‌ی TG خون، دیابت به معنی FBS بیشتر از ۱۲۶ mg/dl با وجود مصرف داروهای ضد دیابت و فشار خون به معنای SBP بیشتر از ۱۴۰ mmHg و DBP بیشتر ۹۰ mmHg با وجود مصرف داروهای ضد فشار خون بود (۲۴).

**یافته‌ها**

از بین ۳۲۶ شرکت کننده در این مطالعه، ۵۶ مرد و ۶۷ زن دارای سندرم متابولیک و ۱۲۲ مرد و ۸۱ زن بدون سندرم متابولیک بودند. جوان‌ترین شرکت کننده، ۳۵ سال و مسن‌ترین فرد، ۸۲ سال داشت. متوسط سن افراد دارای سندرم متابولیک، ۵۴/۲۹ ± ۷/۶۰ و افراد بدون آن، ۵۴/۱۶ ± ۸/۶۱ سال بود. مقادیر ثبت شده‌ی معاینات قد، وزن، دور کمر، SBP و DBP و اطلاعات آزمایشگاهی افراد بدون و دارای سندرم متابولیک، که برای سن افراد تنظیم شده بود، در جدول ۱ نشان داده شده است؛ این مقادیر نشان‌دهنده‌ی ارتباط معنی‌دار آماری بین

وجود سندرم متابولیک و مقادیر دور کمر، وزن، TG، TC، HDL-c، FBS، SBP و DBP است (P < ۰/۰۰۱) (برای همه‌ی موارد).

میزان شیوع دیس‌لیپیدی، دیابت و فشار خون در گروه با سندرم متابولیک بیشتر از گروه بدون سندرم بود (جدول ۲).

بر اساس اندکس‌های تست ورزش، مقادیر HRR در گروه بدون سندرم متابولیک ۷۵/۰۹ درصد در مردان و ۷۳/۱۷ درصد در زنان بود؛ در حالی که همین مقادیر در گروه با سندرم متابولیک، ۷۳/۵۲ درصد در مردان و ۷۳/۱۳ درصد در زنان بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد (P = ۰/۲۷) (جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه‌ی شاخص‌های بیوشیمیایی و بالینی در دو گروه شرکت کنندگان در مطالعه

متغیرها	بدون سندروم متابولیک	با سندروم متابولیک	مقدار P
سن (سال)	۵۴/۱۶ ± ۸/۶۲	۵۴/۲۹ ± ۷/۶۰	۰/۸۹۰
دور کمر (سانتی‌متر)	۸۷/۹۷ ± ۳/۹۴	۹۸/۴۲ ± ۸/۷۴	< ۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۱۰ ± ۱۱/۰۸	۸۰/۳۵ ± ۱۲/۸۵	< ۰/۰۰۱
تری‌گلیسیرید (mg/dl)	۱۴۰/۳۸ ± ۶۱/۶۶	۲۵۹/۹۹ ± ۱۸۴/۵۰	< ۰/۰۰۱
کلسترول تام (mg/dl)	۲۰۱/۱۷ ± ۳۵/۷۹	۲۱۷/۳۴ ± ۴۹/۶۰	۰/۰۰۳
لیپوپروتئین با چگالی بالا (mg/dl)	۴۷/۹۱ ± ۱۱/۶۲	۴۱/۷۷ ± ۸/۶۷	< ۰/۰۰۱
لیپوپروتئین با چگالی پایین (mg/dl)	۱۱۶/۱۷ ± ۲۴/۰۵	۱۲۰/۱۲ ± ۲۹/۵۵	۰/۲۱
قند خون ناشتا (mg/dl)	۸۱/۸۱ ± ۹/۹۰	۱۰۷/۱۳ ± ۴۸/۴۶	< ۰/۰۰۱
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۱۶/۰۶ ± ۱۳/۷۰	۱۳۰/۷۴ ± ۱۵/۱۶	< ۰/۰۰۱
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۷۶/۵۳ ± ۶/۷۰	۸۲/۸۴ ± ۸/۷۰	< ۰/۰۰۱

جدول ۲. شیوع نسبی دیس‌لیپیدی، دیابت و فشار خون در مبتلایان به سندرم متابولیک در دو جنس

مقدار P	زن (درصد)		مقدار P	مرد (درصد)		
	بدون سندروم متابولیک	با سندروم متابولیک		بدون سندروم متابولیک	با سندروم متابولیک	
< ۰/۰۰۱	۶۳/۰۰	۸۹/۶۰	< ۰/۰۰۱	۶۳/۹۰	۹۱/۱۰	دیس‌لیپیدی
< ۰/۰۰۱	۱/۲۰	۲۸/۴۰	< ۰/۰۰۱	۱/۶۰	۳۲/۱۰	دیابت
< ۰/۰۰۱	۱۱/۱۰	۳۲/۸۰	< ۰/۰۰۱	۹/۰۰	۵۰/۰۰	فشار خون

جدول ۳. مقایسه‌ی ذخیره‌ی ضربان قلب در مردان و زنان با و بدون سندرم متابولیک

ذخیره‌ی ضربان قلب (درصد)	
$70/09 \pm 7/57$	مردان بدون سندرم متابولیک
$73/17 \pm 7/60$	زنان بدون سندرم متابولیک
$0/079$	مقدار P
$73/52 \pm 7/68$	مردان با سندرم متابولیک
$73/13 \pm 9/21$	زنان با سندرم متابولیک
$0/805$	مقدار P
$0/270$	P بین دو گروه
$73/31 \pm 8/52$	کل افراد با سندرم متابولیک
$74/33 \pm 7/62$	کل افراد بدون سندرم متابولیک

جدول ۴. میزان Hs-CRP در مبتلایان به سندرم متابولیک و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

Hs-CRP	افراد با سندرم متابولیک	افراد بدون سندرم متابولیک	مقدار P
میانگین $\pm$ انحراف معیار	$18/74 \pm 26/37$	$9/03 \pm 14/94$	
متوسط	۷	۴	$0/019$
Interquartile range	۴-۱۵	۱/۲-۷	

Hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

همچنین، تفاوت جنسیت روی HRR نیز در جمعیت عادی، معنی دار نبوده است (۳۹). در مقابل، Nilsson و همکاران نیز بیان کرده‌اند که HRR فقط در زنان با سندرم متابولیک پایین‌تر است (۴۰).

در یک مطالعه نشان داده شد که افزایش hs-CRP در افراد چاق  $4/6$  برابر بیشتر از افراد غیر چاق بود و میزان hs-CRP با افزایش تعداد فاکتورهای خطر سندرم متابولیک افزایش می‌یافت؛ به طوری که در افراد با سه عامل خطر سندرم متابولیک یا بیشتر، میزان hs-CRP بالاتر از افراد با یک فاکتور خطر بود (۱۷). هر چند در مطالعه‌ای دیگر، مطرح شد که فقط چاقی شکمی با افزایش hs-CRP همراه است (۱۸).

مطالعات روی ارتباط بین التهاب و سندرم متابولیک نشان داده است که افراد با سندرم متابولیک در مقایسه با افراد بدون سندرم، به‌وضوح دارای میزان

مقادیر hs-CRP در گروه‌های با  $18/74 \pm 26/37$  mg/l) و بدون ( $9/03 \pm 14/94$  mg/l) سندرم متابولیک به‌طور واضحی متفاوت بود (جدول ۴).

## بحث

در این مطالعه، ما دو فاکتور مهم HRR و hs-CRP را برای بررسی خطر بیماری قلبی-عروقی در افراد با و بدون سندرم متابولیک شرکت کننده در مطالعه‌ی کوهورت اصفهان بررسی کردیم. HRR در دو گروه و بین دو جنس تفاوت معنی‌داری نداشت ولی سطوح hs-CRP در گروه با سندرم متابولیک به‌طور واضحی بیشتر بود. در مطالعه‌ی Regitz و همکاران نیز عنوان شده است که تفاوت جنسیت روی پیش‌آگهی سندرم متابولیک تأثیر ندارد (۳۹).

سندرم متابولیک بسیار بالاتر از افراد بدون سندرم بود ( $P = 0.019$ ) که مطابق با نتایج مطالعات دیگر است. بنابراین، نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح hs-CRP در مقایسه با HRR ارتباط قوی‌تری با سندرم متابولیک در افراد مورد مطالعه‌ی ما داشت. این یافته‌ها به پزشک و پرسنل بهداشتی کمک می‌کند تا بتوانند تصمیم درست درمانی اتخاذ نمایند؛ به علاوه، می‌تواند اساس مطالعات آینده را در کشور ما در رابطه با سندرم متابولیک پی‌ریزی نماید.

### تشکر و قدردانی

از کلیه‌ی همکارانی که در مرکز تحقیقات قلب و عروق در جمع‌آوری این اطلاعات ما را یاری نموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

بالاتر hs-CRP می‌باشند. چندین فاکتور می‌تواند در این افزایش hs-CRP مؤثر باشد که افزایش آدیپوسیت‌ها، فاکتور نکروز توموری (Tumor necrosis factor یا TNF)، اینترلوکین ۶ (IL-6) و آدیپونکتین در افراد چاق از آن جمله است (۱۹). ارتباط معنی‌دار آماری بین چاقی و افزایش مارکرهای التهابی گزارش شده است (۲۰).

در یک مطالعه نشان داده شد که چاقی شکمی بیشتر با سطوح بالاتر CRP و TNF و IL-6 همراه است (۲۱). سطوح بالای CRP با مقاومت انسولین و سندرم متابولیک نیز ارتباط دارد (۲۲). یک مطالعه روی زنان آمریکایی نشان داده است که در افراد با یک فاکتور خطر سندرم متابولیک، میزان CRP بالاتر از افراد بدون فاکتور خطر می‌باشد (۲۳).

در این مطالعه، میانگین سطح hs-CRP در افراد با

### References

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595-607.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9.
3. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(9): 368-73.
4. Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 197-205.
5. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1531-40.
6. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 831-8.
7. Froelicher VF, Myers J. *Exercise and the heart*. Philadelphia, PA: Saunders; 2006.
8. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 823-30.
9. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352(19): 1951-8.
10. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Jr., et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999; 282(16): 1547-53.

11. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290(12): 1600-7.
12. Chaitman BR. Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 839-41.
13. Morise AP. Heart rate recovery: predictor of risk today and target of therapy tomorrow? *Circulation* 2004; 110(18): 2778-80.
14. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104(14): 1694-740.
15. Mark DB, Lauer MS. Exercise capacity: the prognostic variable that doesn't get enough respect. *Circulation* 2003; 108(13): 1534-6.
16. Falcone C, Buzzi MP, Klersy C, Schwartz PJ. Rapid heart rate increase at onset of exercise predicts adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005; 112(13): 1959-64.
17. Huffman FG, Gomez GP, Zarini GG. Metabolic syndrome and high-sensitivity C-reactive protein in Cubans. *Ethn Dis* 2009; 19(2): 115-20.
18. Nakamura H, Ito H, Egami Y, Kaji Y, Maruyama T, Koike G, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(2): 330-6.
19. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007; 30(3): 210-4.
20. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111(11): 1448-54.
21. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 29-35.
22. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 101-6.
23. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107(3): 391-7.
24. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109(3): 433-8.
25. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110(10): 1251-7.
26. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 385-90.
27. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165(2): 285-92.
28. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93(2): 136-41.
29. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Weight loss improves heart rate recovery in overweight and obese men with features of the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2006; 152(4): 693-6.
30. Sarraf-Zadegan N, Boshtam M, Malekafzali H, Bashardoost N, Sayed-Tabatabaei FA, Rafiei M, et al. Secular trends in cardiovascular mortality in Iran, with special reference to Isfahan. *Acta Cardiol* 1999; 54(6): 327-33.
31. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999; 54(5): 257-63.
32. Sarrafzadegan N, Kelishadi R, Baghaei A, Hussein SG, Malekafzali H, Mohammadifard N, et al. Metabolic syndrome: an emerging public health problem in Iranian women: Isfahan



- Healthy Heart Program. *Int J Cardiol* 2008; 131(1): 90-6.
33. Sarrafzadegan N, Baghaei A, Sadri G, Kelishadi R, Malekafzali H, Boshtam M, et al. Isfahan healthy heart program: Evaluation of comprehensive, community-based interventions for non-communicable disease prevention. *Prevention and Control* 2006; 2(2): 73-84.
34. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
35. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: i-253.
36. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg<sup>2+</sup> precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28(6): 1379-88.
37. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
38. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Unit. *Monica manual*. Geneva, Switzerlan: World Health Organization; 1990.
39. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med* 2007; 4(Suppl B): S162-S177.
40. Nilsson G, Hedberg P, Jonason T, Lonnberg I, Ohrvik J. Heart rate recovery is more strongly associated with the metabolic syndrome, waist circumference, and insulin sensitivity in women than in men among the elderly in the general population. *Am Heart J* 2007; 154(3): 460-7.

## Comparing Heart Rate Reserve and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with and without Metabolic Syndrome

Jafar Golshahi MD<sup>1</sup>, Yosef Khaledi MD<sup>2</sup>, Esmaeil Aghababaei MD<sup>2</sup>,  
Masoumeh Sadeghi MD<sup>3</sup>, Mohammad Hashemi MD<sup>3</sup>, Hamid Sanei MD<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Absence of increase in heart rate in response to exercise indicates poor prognosis. Inflammatory factors as C-reactive protein (CRP) are associated with atherosclerosis. In this study, these two factors were compared in patients with and without metabolic syndrome.

**Methods:** 203 individuals without and 123 individuals with metabolic syndrome were selected randomly from Isfahan Cohort Study and their demographic data, waist circumference, height and weight were recorded. Also, serum triglyceride (TG), fasting blood sugar (FBS), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), and high-sensitivity CRP (hs-CRP) levels were measured. Heart rate reserve (HRR) was determined through exercise test carried out according to the Bruce standard protocol. The age-adjusted data was analyzed by generalized linear regression and student's t test.

**Findings:** The mean ages of individuals without and with metabolic syndrome were  $54.16 \pm 8.61$  and  $54.29 \pm 7.60$  years, respectively ( $P = 0.890$ ). The mean LDL levels in subjects without and with the metabolic syndrome were  $116.17 \pm 24.04$  and  $120.12 \pm 29.55$  mg/dl while mean TG levels were  $140.38 \pm 61.65$  and  $259.99 \pm 184.49$  mg/dl and mean FBS levels were  $81.81 \pm 9.90$  mg/dl and  $107.13 \pm 48.46$  mg/dl, respectively; all the differences were statistically significant. The mean systolic blood pressure was  $116.06 \pm 13.69$  mmHg in persons without metabolic syndrome and  $130.73 \pm 15.15$  mmHg in patients with the syndrome. The values for mean diastolic levels in the two groups were  $76.52 \pm 6.69$  and  $82.84 \pm 8.7$  mmHg, respectively. Hs-CRP level in the metabolic syndrome group was significantly higher than the other group ( $P = 0.02$ ) while HRR did not show significant difference in the two groups ( $P = 0.27$ ).

**Conclusion:** In our study, no relationship was documented between HRR and the metabolic syndrome. However, elevated levels of hs-CRP were recorded in patients with metabolic syndrome.

**Keywords:** Metabolic syndrome, Exercise test, Heart rate reserve, High-sensitivity C-reactive protein

**Citation:** Golshahi J, Khaledi Y, Aghababaei E, Sadeghi M, Hashemi M, Sanei H. **Comparing Heart Rate Reserve and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with and without Metabolic Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(312): 2085-93

1- Associate Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Cardiologist, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Cardiac Rehabilitation Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Masoumeh Sadeghi MD, Email: sadeghimasoumeh@gmail.com

## فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباینم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان

ژینا وزیرزاده<sup>۱</sup>، پریسا بهشود<sup>۲</sup>، لیلا حیدری<sup>۳</sup>، حسن قجاوند<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** اسینتوباکتر بومانی یک باکتری گرم منفی غیر تخمیری به صورت کوکسی یا کوکوباسیل بی‌حرکت است که اغلب در خاک، منابع آبی مختلف و بسیاری از محیط‌های بهداشتی- درمانی یافت می‌شود. این باکتری دارای مقاومت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها است. امروزه از کارباینم‌ها به عنوان آخرین داروی درمانی مناسب برای درمان عفونت MDR (Multiple drug resistance) اسینتوباکتر بومانی استفاده می‌شود. مقاومت به کارباینم‌ها نیز در میان سویه‌های اسینتوباکتر بومانی در حال گسترش می‌باشد که این امر، سبب بحران مقاومت دارویی در میان سویه‌های اسینتوباکتر بومانی می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباینم ایزوله شده از بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) بود.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی مقطعی در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ جدایه‌های اسینتوباکتر بومانی از نمونه‌های کلینیکی بیماران بستری بخش ICU به روش بیوشیمیایی و ژنتیکی تعیین هویت شدند. سپس الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها به روش کربی-بائر (Kirby-Bauer) تعیین گردید. سویه‌های تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز، به روش DDST (Double disk synergy test) شناسایی شدند.

**یافته‌ها:** ۱۰۰ سویه‌ی اسینتوباکتر بومانی با آزمایش‌های فنوتیپی و مولکولی از نمونه‌های کلینیکی به دست آمد. میزان فراوانی الگوهای ضد میکروبی جدایه‌ها نشان داد که ۶۲ درصد ایزوله‌ها به آمیکاسین، ۸۸ درصد به تتراسایکلین، ۹۲ درصد به سفترایدیم، ۹۶ درصد به ایمپنم و مروپنم، ۹۳ درصد به آمپی‌سیلین- سولباتام و ۹۸ درصد به سیپروفلوکسازین و تری‌متوپریم- سولفامتوکسازول و سفپیم مقاوم بودند. با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسینتوباکتر بومانی غیر حساس به ایمپنم، ۹۵ سویه (۹۷/۹ درصد) تولید کننده‌ی MBL (Metallo-β-lactamase) بودند.

**نتیجه‌گیری:** به منظور جلوگیری از گسترش عفونت‌های بیمارستانی بخش ICU ناشی از اسینتوباکتر بومانی، گزارش سریع و دقیق آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز جهت نظارت هر چه بهتر و دقیق‌تر و ردیابی مقاومت‌های چندگانه‌ی اسینتوباکتر بومانی در آزمایشگاه‌های بیمارستان‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** اسینتوباکتر بومانی، Mannose-binding lectin، مقاومت دارویی، Intensive care unit

**ارجاع:** وزیرزاده ژینا، بهشود پریسا، حیدری لیلا، قجاوند حسن. فراوانی متالوبتالاکتاماز و تعیین الگوی مقاومت دارویی سویه‌های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباینم، ایزوله شده از بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۱۰۳-۲۰۹۴

۱- کارشناس ارشد، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

Email: hasan.ghajavand@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: حسن قجاوند

### مقدمه

*Acinetobacter* دارای مقاومت ذاتی به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها است. از این رو، ابتلا به عفونت‌ها با مرگ و میر بالایی همراه است. علاوه بر مکانیسم‌های مقاومت دارویی رایج شناخته شده، به تازگی مشخص شده است که افلاکس پمپ‌های چند دارویی و رشد در بیوفیلم‌های هتروژنوس سبب تکثیر و مقاومت این باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مختلف گردیده است (۱). در پی درمان‌های تجربی نامناسب، ارگانسیم‌های حساس نیز مقاوم می‌شوند که این امر به وسیله‌ی القای تشکیل آنزیم‌های غیر فعال کننده‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها و یا موتاسیون در ژن‌های کد کننده، پورین‌های غشای خارجی و یا از طریق انتقال پلاسمیدی صورت می‌گیرد. تولید بتالاکتاماز یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مقاومت باکتری‌ها است. آنزیمی که با برقراری اتصال کووالان و هیدرولیز پیوند آمیدی در حلقه‌ی بتالاکتام، موجب تجزیه و غیر فعال‌سازی آنتی‌بیوتیک می‌شود. باکتری‌های مولد بتالاکتاماز با ایجاد موتان‌های جدید رو به افزایش می‌باشند (۲-۳).

از این رو، کارباپنم‌ها، ایم‌پنم و مروپنم در درمان عفونت با باسیل‌های گرم منفی مقاوم به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها مورد استفاده قرار گرفتند (۴). بیشتر سویه‌های اسیتوباکتریومانی به آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین - کلانولانیک اسید، سفالوسپورین‌های وسیع‌الطیف (به جز سفتازیدیم و

سفپیم)، تتراسایکلین، ماکرولیدها، ریفامپین و کلرامفنیکل مقاوم می‌باشند. مقاومت به بتالاکتامازهای غیر کارباپنمی در این باکتری با تولید بیش از حد سفالوسپوریناز همراه است (۵-۶).

کارباپنم‌ها از آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌ی بتالاکتام می‌باشند که نسبت به آنزیم‌های بتالاکتاماز تولید شده توسط باکتری‌ها از جمله اسیتوباکترها حساس می‌باشند (۷). در حال حاضر، کارباپنم‌ها به عنوان داروی انتخابی در درمان عفونت‌های اسیتوباکتر مقاوم به چند دارو، استفاده می‌گردند. هر چند مقاومت به کارباپنم نیز رو به افزایش می‌باشد (۸-۹).

امروزه در ایزوله‌هایی از اسیتوباکتریومانی، تولید متالوبتالاکتامازها منجر به شکست درمان‌های کارباپنمی شده است. آنزیم‌های متالوبتالاکتاماز اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی شناسایی شدند (۱۰) که بر اساس ساختار مولکولی به ۶ نوع GIM (German imipenemase metallo-b-lactamase)، SPM (Sao Paulo metallo-b-lactamase)، AIM (Adelide imipenemase metallo-b-lactamase)، IMP (Inosine monophosphate metallo-b-lactamase)، SIM و (Seoul imipenemase metallo-b-lactamase) metallo-b-Verona imipenemase و VIM (lactamase) تقسیم می‌شوند که متداول‌ترین آن‌ها IMP و VIM هستند (۱۱-۱۲).

در تقسیم‌بندی Ambler، متالوبتالاکتامازها در کلاس B بتالاکتامازها قرار دارند، یون‌های روی در جایگاه فعال کاتالیتیک آنزیم قرار دارند و به عنوان بتالاکتامازهای وابسته به روی نامیده می‌شوند، که در واکنش با گروه

## روش‌ها

در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ طی یک مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی، جدایه‌های *Acinetobacter baumannii* از نمونه‌های بالینی شامل ادرار، خون، زخم پوست و کاتتر، از بیماران بستری در ICU (Intensive care unit) بیمارستان‌های شهر اصفهان جمع‌آوری شد. در آزمایشگاه، هر نمونه روی محیط‌های بلاد آگار (Merck) و مک کانکی آگار (Merck) کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در  $37^{\circ}\text{C}$  انکوبه گردید. پس از ۲۴ ساعت، با آزمایش مستقیم (رنگ‌آمیزی گرم) وجود کوکو باسیل‌های گرم منفی اسینتوباکتر به طریقه‌ی میکروسکوپی تأیید شد. سپس جهت تشخیص گونه‌های مختلف اسینتوباکتر، آزمایش‌های بیوشیمیایی IMViC، اوره‌آز (Urease)، (Triple sugar iron) TSI، OF (Oxidative-fermentative)، کاتالاز (Catalase) و اکسیداز (Oxidase) و رشد در  $37^{\circ}\text{C}$  و  $42^{\circ}\text{C}$  انجام شد.

سپس ایزوله‌ها در محیط BHI (Brain-heart infusion) حاوی ۱۵ درصد گلیسرول در فریزر  $20^{\circ}\text{C}$ - نگهداری شدند. پس از خالص‌سازی سویه‌ها، به وسیله‌ی آزمایش‌های معمول، برای تأیید و اطمینان کامل سویه‌ی اسینتوباکتریومانی از تکثیر ژن *OXA 51 like* که در تمام سویه‌های اسینتوباکتریومانی موجود است، استفاده شد. DNA ایزوله‌ها با استفاده از کیت استخراج DNA (Fermentas, Lithuania) بر اساس پروتکل شرکت سازنده جهت تکثیر ژن *OXA 51 like* استخراج گردید. غلظت DNA و خلوص آن با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مورد

کربونیل باندهای آمیدی پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها عمل می‌کنند و کلیه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام به غیر از مونوباکتام‌ها (فقط دارای یک حلقه‌ی بتالاکتام) را تخریب می‌کنند و دارای فعالیت اختصاصی کارباپنمازی هستند. از همین رو، به ترکیبات درمانی مهارکننده‌ی بتالاکتامازها مانند کلاوولانیک اسید، تازوباکتام و سولباکتام نیز مقاومند (۱۳). متالوبتالاکتامازها به طور عموم توسط ترکیبات EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) و ترکیبات تیول‌دار مهار می‌شوند (۱۴). به طور خلاصه، می‌توان مشکلاتی را که متالوبتالاکتامازها برای باکتری‌ها به وجود می‌آورند، در ۵ گروه طبقه‌بندی کرد:

۱- متالوبتالاکتامازها نه تنها سبب مقاومت به کارباپنم‌ها می‌شوند، بلکه سبب ایجاد مقاومت به آمینوگلیکوزیدها نیز می‌گردند.

۲- ژن‌های کدکننده‌ی این آنزیم‌ها بر روی عناصر متحرک (پلاسمید) قرار دارند که به راحتی می‌توانند به سایر باکتری‌ها منتقل شوند.

۳- نبود مهارکننده‌ی دارویی مؤثر باعث محدودیت مصرف کارباپنم‌ها گردیده است.

۴- افزایش انتقال این ژن‌ها از گونه‌ی *Acinetobacter baumannii* به اعضای خانواده‌ی انتروباکتریاسیه سبب توسعه‌ی این گونه از مقاومت‌ها در سایر باکتری‌ها گردیده است (۱۵-۱۶).

هدف از این مطالعه، ردیابی فنوتیپی متالوبتالاکتاماز در سویه‌های اسینتوباکتریومانی مقاوم به کارباپنم‌ها و بررسی خصوصیات مقاومت دارویی آن‌ها بود.

نسبت به هر آنتی‌بیوتیک تعیین شد (۲۰). از سویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسیتوباکتریومانی به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. آزمون‌های آماری به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد و با استفاده از آزمون  $\chi^2$  و ضریب کاپا (Kappa coefficient) تجزیه و تحلیل گردید و مقادیر  $P < 0/05$  به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### آزمایش فنوتیپی بررسی مکانیسم‌های مقاومت به Carbapenems

روش DDST (Double disk synergy test): در این آزمایش، EDTA به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم‌های MBL به منظور بررسی تولید این آنزیم‌ها مورد بررسی قرار گرفت و از دو دیسک ارتاپنم و ارتاپنم حاوی  $930 \mu\text{g}$  EDTA ۰/۵ M استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری، کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند ( $10^8 \times 1/5 \text{ cfu/ml}$ ) تهیه و در روی پلیت مولر هیتون آگار، کشت داده شد. سپس این دو دیسک آنتی‌بیوتیک با رعایت تکنیک‌های آسپتیک در سطح پلیت قرار داده شدند و پس از انکوباسیون در دمای  $37^\circ\text{C}$  قطر هاله‌ی عدم رشد اطراف دو دیسک اندازه‌گیری شد. تفاوت هاله‌ی عدم رشد در اطراف دو دیسک اگر برابر یا بیشتر از ۷ mm بود، باکتری مولد MBL گزارش می‌شد (۲۱).

### یافته‌ها

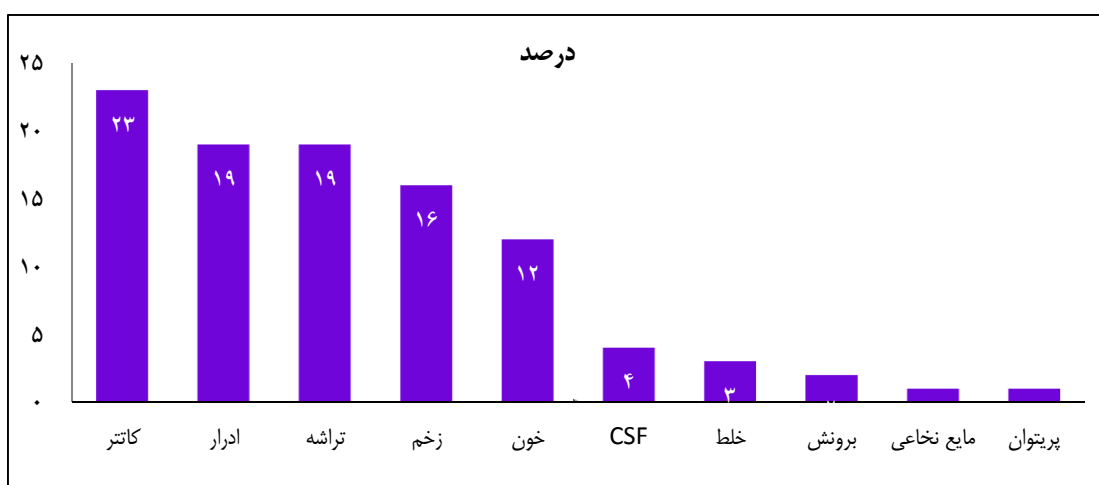
۱۰۰ جدایه‌ی اسیتوباکتریومانی از نمونه‌های کلینیکی شامل کاتتر، تراشه، خون، ادرار، زخم، CSF (Cerebrospinal fluid)، خلط و چشم از بیماران در بخش ICU جمع‌آوری گردید.

تأیید قرار گرفت. از سویه‌ی ATCC ۱۹۶۰۶ اسیتوباکتریومانی به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. جهت تکثیر ژن bla<sub>oxa</sub>۵۱ از جفت پرایمر TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG -F: ۵' و CTT CG TGG ATT CGA CTT CAT -R: ۵' استفاده گردید (۱۷). برنامه‌ی زمانی و میزان استفاده PCR (Polymerase chain reaction) نیز مطابق با پروتکل آزمایش Brown و همکاران مورد استفاده قرار گرفت (۱۸).

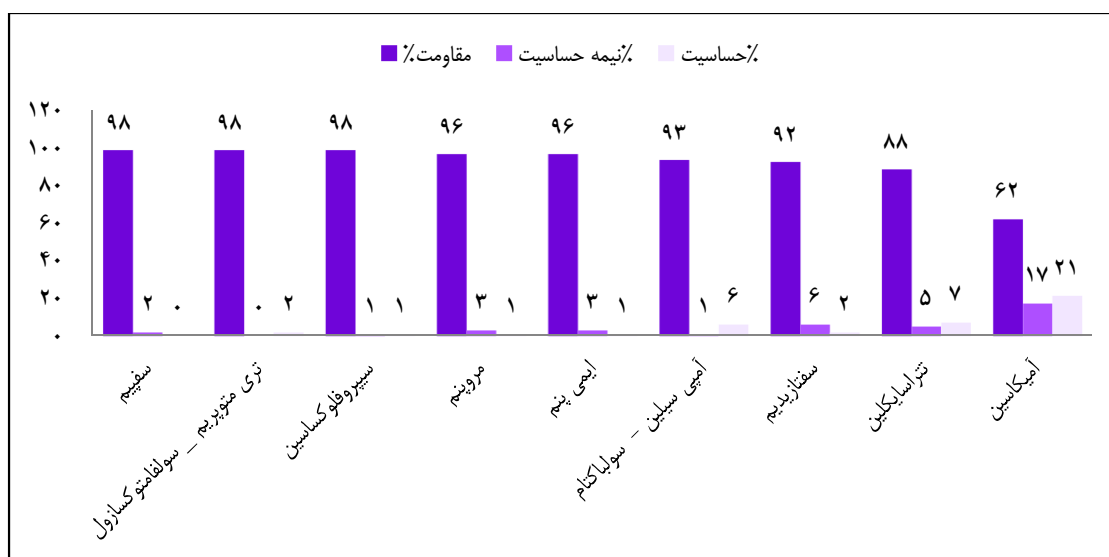
بعد از اطمینان از بومانی بودن اسیتوباکتر، بر روی تمامی سویه‌های اسیتوباکتریومانی آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی به روش انتشار دیسک یا Kirby-Bauer طبق دستورالعمل CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام گرفت (۱۹). برای این منظور، از آنتی‌بیوتیک‌های آمیکاسین، تراسایکلین، سفنازیدیم، کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم و مروپنم)، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول (کو‌تریموکسازول)، سفی‌پیم، آمپی‌سیلین - سولباکتام و سیپروفلوکساسین (که همگی از شرکت Rosco دانمارک تهیه شده بودند) استفاده شد. از کشت ۲۴ ساعته‌ی باکتری کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند ( $10^8 \times 1/5 \text{ cfu/ml}$ ) تهیه شد و روی پلیت مولر- هیتون آگار (Mueller- Hinton agar) کشت داده شد. سپس دیسک‌های آنتی‌بیوتیکی با رعایت شرایط آسپتیک در سطح پلیت قرار داده شدند. پلیت‌ها به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور  $37^\circ\text{C}$  قرار گرفتند. پس از انکوباسیون ۲۴ ساعته، قطر هاله‌ی عدم رشد باکتری‌ها اندازه‌گیری و پس از مقایسه با جداول ارایه شده توسط CLSI، مقاومت یا حساسیت باکتری‌ها

آمیكاسین، ۸۸ درصد به تتراسایکلین، ۹۲ درصد به سفتازیدیم، ۹۶ درصد به ایمی پنم و مروپنم، ۹۳ درصد به آمپی سیلین - سولباکتام و ۹۸ درصد به سیپروفلوکسازین و تری متوپریم - سولفامتوکسازول و سفپیم مقاوم بودند. با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسیتوباکتریومانی غیر حساس به ایمی پنم (۹۵ سویه) ۹۷/۹ درصد تولید کننده‌ی MBL بودند.

اطلاعات شکل ۱، درصد توزیع جدایه‌های اسیتوباکتریومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان را نشان می‌دهد که بیشترین نمونه‌ی جمع‌آوری شده، مربوط به کاتتر (۲۳ درصد) بود. ۳۲ درصد نمونه‌ها از زنان و ۶۸ درصد نمونه‌ها از مردان جداسازی شد. بررسی میزان فراوانی الگوهای ضد میکروبی جدایه‌ها نشان داد که ۶۲ درصد ایزوله‌ها به



شکل ۱. درصد توزیع جدایه‌های اسیتوباکتریومانی در نمونه‌های بالینی در بخش مراقبت‌های ویژه



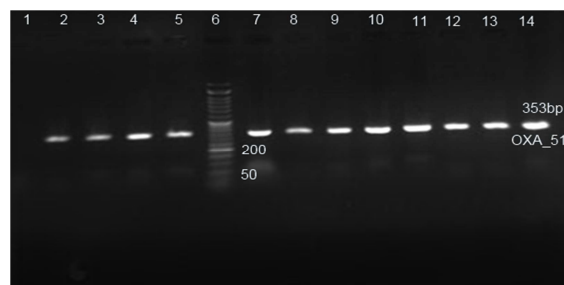
شکل ۲. توزیع فراوانی الگوی مقاومت دارویی ایزوله‌های اسیتوباکتریومانی

مقاومت در درمان عفونت‌های ناشی از اسیتوباکتریومانی، کنترل انتشار آن ضروری است. در مطالعه و بررسی آماری حاضر، درصد بالایی از اسیتوباکتریومانی‌ها دارای مقاومت دارویی چندگانه بودند. همچنین ایزوله‌ی حساسی به سفی‌پیم یافت نشد و آمیکاسین با ۶۲ درصد مقاومت، کمترین مقاومت را در ایزوله‌ها نشان داد و ایمپنم و مروپنم نیز مقاومت ۹۶ درصدی در این سویه‌ها داشتند. بر اساس مطالعات مختلف، شیوع سویه‌های مقاوم اسیتوباکتریومانی در بیشتر نقاط دنیا رو به افزایش می‌باشد (۲۱). این مطالعات، نشان می‌دهد مقاومت نه تنها در بتالاکتام‌ها و کارباپنم‌ها است، همچنین به دیگر خانواده‌های دارویی شامل آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها نیز گسترش پیدا کرده است که موجب محدودیت درمانی در این سویه‌ها شده است. در مطالعه‌ای در ترکیه، میزان مقاومت نسبت به پیراسیلین، پیراسیلین-تازوباکتام، سپروفلوکساسین و سفنازیدیم به ترتیب ۱۰۰ درصد، ۹۲/۴ درصد، ۸۳/۳ درصد و ۷۴/۲ درصد بوده است و مقاومت سطح بالایی نیز نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها داشته‌اند (۲۲).

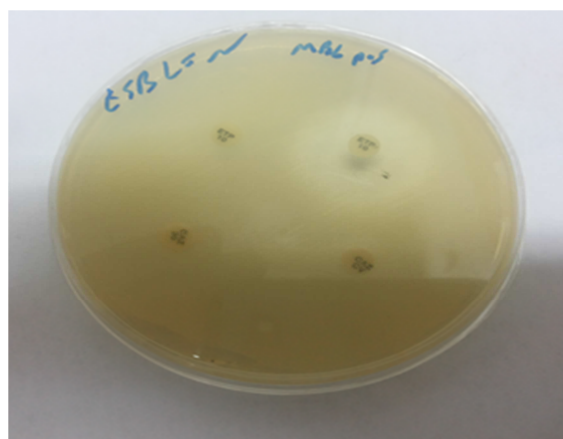
در مطالعه‌ی Cai و همکاران از مجموع ۱۷۶ ایزوله‌ی اسیتوباکتر، ۱۲۸ ایزوله MDR بوده‌اند که از میان آن‌ها ۹۰/۶۳ درصد به ایمپنم و ۹۵/۳۱ درصد به مروپنم مقاوم بودند؛ اما در عین حال، تنها ۱۵/۶۳ درصد نسبت به سپروفلوکساسین مقاومت داشتند که از لحاظ مقاومت به مروپنم با تحقیق حاضر به طور کامل همخوانی داشت (۲۳).

ارتاپنم از این نظر اهمیت دارد که این آنتی‌بیوتیک تا به حال در کشور ما برای تعیین MBL استفاده نشده است؛ در حالی که ۲۰۱۴ CLSI استفاده‌ی این

همه‌ی ایزوله‌ها با روش PCR تأیید شدند. شکل ۳ نتایج تکثیر ژن bla<sub>oxa15</sub> را نشان می‌دهد. همه‌ی ایزوله‌ها دارای ژن bla<sub>oxa51</sub> بودند.



شکل ۳. نتایج الکتروفورز تکثیر ژن bla<sub>oxa51</sub>: چاهک ۱: شاهد منفی *P.aeruginosa* ATCC ۲۷۸۵۳، چاهک ۲: شاهد مثبت *A.baumannii* ATCC ۱۹۶۰۶، چاهک ۳: ۵۰ bp، چاهک ۴: *(Fermentas, Lithuania)* size marker. بقیه‌ی چاهک‌ها نمونه‌های بالینی هستند.



شکل ۴. آزمایش Double disk synergy test

## بحث

متالوبتالاکتامازها یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دخیل در ایجاد مقاومت به ترکیبات دارویی مانند کارباپنم‌ها از جمله ایمپنم و مروپنم - که از آنتی‌بیوتیک‌های ضد میکروبی در درمان اسیتوباکتریومانی می‌باشند - به شمار می‌آیند. با توجه به اهمیت بالینی ارگانیزم‌های تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز و ایجاد



همچنین نوری و همکاران در تهران گزارش نمودند که میزان مقاومت اسیتوباکتریومانی در برابر آمپی سیلین - سولباکتام ۹۸/۱ درصد، تری متوپریم - سولفامتوکسازول ۹۸/۱ درصد، سیپروفلوکساسین ۹۵/۷ درصد، آمیکاسین ۹۲/۶ درصد، مروپنم ۹۱/۷ درصد، ایمپنم ۹۱/۷ درصد، سفتازیدیم ۹۱/۷ درصد، جنتامایسین ۸۰/۶ درصد، تتراسایکلین ۸۰/۶ درصد و با استفاده از آزمون ترکیبی DDST، نشان دادند که از میان ۹۹ سویه‌ی اسیتوباکتریومانی غیر حساس به ایمپنم، ۸۶ درصد (۸۶/۸۶ سویه) تولید کننده‌ی MBL بودند (۳۰). مقاومت دارویی آمپی سیلین - سولباکتام، تری متوپریم - سولفومتاکسازول، سیپروفلوکساسین مروپنم، ایمپنم، سفتازیدیم و تتراسایکلین، بر روی سویه‌ی اسیتوباکتریومانی در این تحقیق، با مطالعه‌ی حاضر تطابق داشت و از لحاظ تولید MBL نیز مطالعه‌ی ما به طور تقریبی شباهت نزدیکی با این مطالعه داشت، که نشان دهنده‌ی افزایش شیوع اسیتوباکترهای تولید کننده‌ی MBL از سال ۲۰۰۰ به بعد است.

نتیجه‌ی نهایی این که گزارش دقیق و سریع متالوبتالاکتامازها به منظور نظارت هر چه بهتر و دقیق‌تر در ردیابی مقاومت‌های چندگانه و همچنین انتخاب آنتی بیوتیک مناسب و جلوگیری از شیوع چنین آنزیم‌هایی، می‌تواند از گسترش عفونت‌های بیمارستانی جلوگیری نماید. در ضمن، لازم است اقدامات پیشگیرانه‌ای در جهت کاهش شیوع این مقاومت‌ها از طریق تغییر پروتکل‌های درمانی به عمل آید.

آنتی بیوتیک یا مروپنم را به جای ایمپنم برای تعیین MBL توصیه می‌کند (۲۴). در پژوهش حاضر، با آزمایش DDST از ۹۶ سویه‌ی اسیتوباکتریومانی غیر حساس به ایمپنم (۹۵ سویه) ۹۷/۹ درصد تولید کننده‌ی MBL بودند.

در مطالعه‌ی Lee و همکاران در کره، ۹ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسیتوباکتریومانی، متالوبتالاکتاماز تولید می‌کردند (۲۵). Altoparlak و همکاران گزارش دادند که ایزوله‌های اسیتوباکتریومانی مقاوم در برابر ایمپنم ناشی از زخم در یک بیمارستان در ترکیه، ۳۳ درصد تولید MBL می‌کردند (۱۵). در مطالعه‌ی Yong و همکاران در کره، ۲۶/۵ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسیتوباکتریومانی تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز بودند (۲۶). همچنین در یک مطالعه که توسط Anwar و همکاران در بنگلادش انجام شد، ۴۴/۸ درصد از نمونه‌های جدا شده‌ی اسیتوباکتریومانی، مقاوم به ایمپنم، از نظر آزمون‌های فنوتیپی تولید کننده‌ی متالوبتالاکتاماز بودند (۲۷).

در مطالعه‌ی پیمانی و همکاران در تبریز، از بین ۱۰۰ نمونه‌ی جدا شده‌ی اسیتوباکتریومانی، ۶۳ نمونه به کاربایم مقاوم بودند که ۳۱ نمونه (۴۹ درصد) به واسطه‌ی متالوبتالاکتاماز مقاومت داشتند (۲۸). نیز Kumar و همکاران در هندوستان گزارش نمودند که ۲۱ درصد از اسیتوباکتریومانی مقاوم به ایمپنم و مروپنم جدا شده از بخش مراقبت‌های ویژه، حامل متالوبتالاکتامازها بودند و ۹۵ درصد نمونه‌های متالوبتالاکتاماز مثبت، مقاومت چند دارویی داشتند (۲۹).

## References

1. Delissalde F, Amabile-Cuevas CF. Comparison of antibiotic susceptibility and plasmid content, between biofilm producing and non-producing clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24(4): 405-8.
2. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2): 403-34.
3. Japoni A, Alborzi A, Kalani M, Nasiri J, Hayati M, Farshad S. Susceptibility patterns and cross-resistance of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn patients in the South of Iran. *Burns* 2006; 32(3): 343-7.
4. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(3): 416-20.
5. Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med* 2002; 162(13): 1515-20.
6. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(6): 1379-82.
7. Golshani Z, Ahadi AM, Sharifzadeh A. Occurrence of ambler class B metallo- $\beta$ -lactamase gene in imipenem-resistant *pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical samples. *Zahedan J Res Med Sci* 2014; 16(2): 6-9.
8. Coelho J, Woodford N, Turton J, Livermore DM. Multiresistant *Acinetobacter* in the UK: how big a threat? *J Hosp Infect* 2004; 58(3): 167-9.
9. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, Di PA, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004; 42(3): 946-53.
10. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(1): 147-51.
11. Cheng X, Wang P, Wang Y, Zhang H, Tao C, Yang W, et al. Identification and distribution of the clinical isolates of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying metallo-beta-lactamase and/or class 1 integron genes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28(3): 235-8.
12. Bahar MA, Jamali S, Samadikuchaksaraei A. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains carry metallo-beta-lactamase gene bla(VIM) in a level I Iranian burn hospital. *Burns* 2010; 36(6): 826-30.
13. Hall BG, Barlow M. Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(6): 1050-1.
14. Kalantar D, Mansouri SH, Razavi M. Emergence of imipenem resistance and presence of metallo-b-lactamases enzymes in multi drug resistant gram negative bacilli isolated from clinical samples in Kerman, 2007-2008. *J Kerman Univ Med Sci* 2010; 17(3): 208-14. [In Persian].
15. Altouparlak U, Aktas F, Celebi D, Ozkurt Z, Akcay MN. Prevalence of metallo-beta-lactamase among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wounds and in vitro activities of antibiotic combinations against these isolates. *Burns* 2005; 31(6): 707-10.
16. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(2): 306-25.
17. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl 6): 2-9.
18. Brown S, Young HK, Amyes SG. Characterisation of OXA-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(1): 15-23.
19. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twentieth informational supplement: M100-S20. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2012.
20. Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2002; 40(10): 3798-801.
21. Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi M, Ebrahimipour G, Akbari N. Isolation and genetic characterization of metallo-beta-lactamase and carbapenemase producing strains of *Acinetobacter baumannii* from patients at Tehran hospitals. *Iran J Microbiol* 2011; 3(2): 68-74.
22. Baran G, Erbay A, Bodur H, Onguru P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 2008; 12(1): 16-21.

23. Cai XF, Sun JM, Bao LS, Li WB. Risk factors and antibiotic resistance of pneumonia caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in pediatric intensive care unit. *World J Emerg Med* 2012; 3(3): 202-7.
24. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Fourth informational supplement: M100-S24. Wayne PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2014.
25. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-beta-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(2): 88-91.
26. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(5): 1884-6.
27. Anwar S, Amin R. Phenotype detection of metallo-beta-lactamase among the imipenem resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* in the tertiary care hospitals of Dhaka city. *BMC Proc* 2011; 5 (1): 92.
28. Peymani A, Nahaei MR, Farajnia S, Hasani A, Mirsalehian A, Sohrabi N, et al. High prevalence of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a teaching hospital in Tabriz, Iran. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64(1): 69-71.
29. Kumar AV, Pillai VS, Dinesh KR. The phenotypic detection of carbapenemase in meropenem resistant *Acinetobacter Calcoaceticus-Baumannii* complex in a tertiary care hospital in south India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011; 5(2): 223-6.
30. Noori M, Karimi AB, Fallah F, Ali Hashemi A, Shadi Alimehr Sh, Goudarzi H Aghamohammad Sh. High prevalence of metallo-beta-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* isolated from two hospitals of Tehran, Iran. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 2014; 2(1): 2(3): e15439.

## Frequency of Metallo- $\beta$ -Lactamase and Antimicrobial Resistance Patterns of *Acinetobacter baumannii* in Carbapenem-Resistant Isolates from Intensive Care Units of the Hospitals in Isfahan City, Iran

Jina Vazirzadeh MSc<sup>1</sup>, Parisa Behshood MSc<sup>2</sup>, Leila Heidari MSc<sup>3</sup>, Hasan Ghajavand MSc<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** *Acinetobacter baumannii* is a gram-negative non-fermenting coccobacillus or cocci, which is mostly found in soil, different water sources, and many healthcare environments. It is intrinsically resistant to many antibiotics. Nowadays, carbapenem is the last drug to be used for the treatment of infection of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. Carbapenem-resistance in *Acinetobacter baumannii* strains is also expanding and in turn. The present study aimed to assess the frequency of metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) and antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter baumannii* in carbapenem-resistant isolates from intensive care units (ICUs).

**Methods:** In a cross-sectional study during 2012-2013, *Acinetobacter baumannii* isolates from clinical specimens of patients hospitalized in the intensive care units (ICU) in hospitals of Isfahan city, Iran, were identified using genetic and biochemical methods. The susceptibility of isolates was determined via standard disk diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates were identified using Double Disc Synergy Test (DDST).

**Findings:** 100 isolates were determined as *Acinetobacter baumannii*. The antimicrobial patterns of isolates showed that 62% of isolates were resistant to amikacin, 88% to tetracycline, 92% to ceftazidime, 96% to imipenem and meropenem, 93% to ampicillin-sulbactam, and 98% to ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and cefepime. From 96 non-susceptible *Acinetobacter baumannii* strains imipenem, 95 (97.9%) were found to produce metallo- $\beta$ -lactamase.

**Conclusion:** To prevent spreading of the nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii* in intensive care units, the rapid and accurate report of metallo- $\beta$ -lactamase seems to be necessary in order to better monitor and more accurate tracking of multidrug-resistant strains.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Metallo- $\beta$ -lactamase (MBL), Antibiotic resistance pattern, Intensive care unit

**Citation:** Vazirzadeh J, Behshood P, Heidari L, Ghajavand H. Frequency of Metallo- $\beta$ -Lactamase and Antimicrobial Resistance Patterns of *Acinetobacter baumannii* in Carbapenem-Resistant Isolates in Intensive Care Units. J Isfahan Med Sch 2015; 32(312): 2094-103

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

2- Department of Microbiology, Young Researchers and Elite Club, Islamic Azad University, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran

3- Department of Microbiology, Islamic Azad University, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Hasan Ghajavand MSc, Email: hasan.ghajavand@yahoo.com

## بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج

فاطمه رستمی گل محمدی<sup>۱</sup>، دکتر علی اکبری ساری<sup>۲</sup>، دکتر شکوفه نیکفر<sup>۳</sup>، دکتر مهناز عباسی<sup>۴</sup>،  
دکتر بتول احمدی<sup>۵</sup>، علی کاظمی کرمانی<sup>۶</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به توسعه روزافزون داروها و نیز با عنایت به این مهم که مشتریان خدمات سلامت قادر به ارزیابی جوانب بالینی و مالی فن‌آوری‌های پزشکی نیستند، بررسی اثربخشی بالینی داروها از اهمیت به‌سزایی برخوردار می‌باشد. در همین راستا، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج انجام گردید.

**روش‌ها:** این پژوهش به روش مطالعه‌ی مروری نظام‌مند انجام شد. بانک‌های اطلاعاتی Google scholar، Embase، Pubmed، Cochrane و با کلید واژه‌های Bone mineral density، Bone fracture، Male osteoporosis، Zoledronic acid و Post-menopausal women osteoporosis جستجو شدند. معیارهای ورود شامل کلیه‌ی زنان در معرض ابتلا به پوکی استخوان یا مبتلا به پوکی استخوان در دوره‌ی بعد یائسگی بود که حداقل یک بار از داروی زولدرونیک اسید جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان استفاده کرده بودند. پیامدهای مدنظر نیز شامل کاهش شکستگی‌های استخوان مانند شکستگی استخوان‌های مهره، هیپ، افزایش تراکم استخوان، کاهش ترنور استخوان، کاهش تحلیل استخوان، بهبود معنی‌دار در کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی در بیماران مبتلا به شکستگی بودند. طراحی مطالعات (Design) بررسی شده، کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT یا Randomized controlled trial) و زبان مقالات انگلیسی بوده است.

**یافته‌ها:** استفاده از زولدرونیک اسید باعث افزایش معنی‌دار در BMD (Bone mineral density) توتال هیپ، BMD مهره‌های کمری، BMD گردن Femur، BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ، BMD بخش دیستال رادیوس، کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ، شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای، شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و خطر شکستگی غیر مهره‌ای، کاهش معنی‌دار نشانگرهای ترنور استخوان در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به ایمنی و اثربخشی بالینی زولدرونیک اسید، استفاده از این دارو در پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی بعد از یائسگی به خصوص جهت کاهش بار اقتصادی ناشی از شکستگی‌ها توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اثربخشی بالینی، زولدرونیک اسید، پوکی استخوان، یائسگی

**ارجاع:** رستمی گل محمدی فاطمه، اکبری ساری علی، نیکفر شکوفه، عباسی مهناز، احمدی بتول، کاظمی کرمانی علی. بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۱۰۴-۲۱۲۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اقتصاد بهداشت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استادیار، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و عضو مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۵- استادیار، گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶- دانشجوی دکتری، گروه اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## مقدمه

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری استخوان و متابولیسم مواد معدنی است که در حدود ۴۰ درصد زنان بالای ۵۰ سال را گرفتار می‌کند (۱). پوکی استخوان به دلیل ارتباطش با شکستگی، یکی از معضلات اصلی مسئولین بهداشت و درمان هر کشور به حساب می‌آید (۲). در آمریکا، ۱۲ میلیون زن و مرد به پوکی استخوان مبتلا هستند و حداقل ۴۰ میلیون نفر کاهش تراکم استخوانی (استئوپنی) دارند. شیوع این بیماری با افزایش سن زیاد می‌شود. مردان نسبت به زنان کمتر مبتلا می‌شوند (۳). مطالعات نشان داده‌اند که مردان و زنان از اواسط زندگی، سالیانه حدود ۳-۵ درصد توده‌ی استخوانی خود را از دست می‌دهند و این در حالی است که سالیانه ۳-۵ درصد زنان از شروع یائسگی تا ۷ سال بعد از آن، دچار کاهش توده‌ی استخوانی می‌شوند که آن‌ها را بیش از سایر افراد در معرض پوکی استخوان قرار می‌دهد. به طور کلی، پوکی استخوان به عنوان یک بیماری شایع در زنان یائسه گزارش شده است (۴). اهمیت استئوپروز در افزایش خطر شکستگی و بیشترین موارد شکستگی ناشی از استئوپروز مربوط به لگن، مهره‌ها و انتهای رادیوس می‌باشد (۵). به دنبال شکستگی، تعداد بسیاری از بیماران، درد، ناراحتی پیش‌رونده و کاهش کیفیت زندگی را تجربه می‌کنند. استئوپروز باعث از کارافتادگی در فرد می‌شود و بار اقتصادی قابل توجهی را به جامعه تحمیل می‌کند (۶). داروهایی برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان مورد تصویب قرار گرفته‌اند که بتوانند شکستگی‌های استخوان را کاهش دهند (۷). زولدرونیک اسید برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی

بعد از یائسگی مورد تأیید قرار گرفته است. داروی زولدرونیک اسید (که زولدرونیت نیز نامیده می‌شود) یک بیس فسفونات بر پایه‌ی نیتروژن (آمینوبیس) هتروسیکلیک داخل وریدی است که یک بیس فسفونات نسل سوم در نظر گرفته می‌شود و یک مهار کننده‌ی قوی تحلیل استخوان است (۸).

در این مطالعه، سعی بر آن بود که اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان بررسی گردد و از این نظر با داروهای رایج مقایسه شود.

## روش‌ها

برای بررسی اثربخشی بالینی از روش مرور سیستماتیک بهره‌برداری شد. بانک‌های اطلاعاتی مورد جستجو شامل Pubmed, Cochrane, Embase, Medline و Google scholar و کلید واژه‌های مورد استفاده Bone mineral density, Bone fracture, Male osteoporosis, Zoledronic acid و Post menopausal women osteoporosis بودند. جستجوی نظام‌مند منابع اینترنتی (به جز پایگاه‌های ذکر شده) به طور عمده از طریق موتور جستجوگر Google و گزینه‌ی جستجوی پیشرفته‌ی آن انجام گردید و در زمینه‌ی نحوه‌ی انجام مطالعه‌ی متاستز با متخصصین مربوط مشورت شد.

۱- معیارهای ورود به مطالعه‌ی مرور سیستماتیک عبارت از کلیه‌ی زنان در معرض ابتلا به پوکی استخوان یا مبتلا به پوکی استخوان در دوره‌ی بعد یائسگی بودند که حداقل یک بار از داروی زولدرونیک اسید جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان استفاده کرده بودند. شاهد (Control) مورد

جهت ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده در مرور سیستماتیک منابع، از جدول Cochrane استفاده گردید که با توجه به معیارهای ۱۳ گانه‌ی ذکر شده در این جدول، به طور کلی مقالات مورد بررسی دارای کیفیت خوب بودند.

### یافته‌ها

در مطالعه‌ی متاستز حاضر که به صورت سیستماتیک صورت گرفت، ۱۷۵ مقاله از مرور منابع به دست آمد که پس از بررسی عناوین مقالات ۸۸ مقاله حذف گردید. سپس چکیده‌ی مقالات، مورد بررسی قرار گرفت. در این مرحله ۵۸ مقاله حذف شد و پس از بررسی متن کامل (Full text) مقالات، ۱۶ مقاله‌ی دیگر نیز حذف شد و در نهایت، تعداد ۱۳ مقاله جهت انجام مرور منابع مورد استفاده قرار گرفت. در واقع، ۶ مطالعه وارد مرور منابع شد که دارای ۱۳ مقاله بود. تمام مقالات به زبان انگلیسی بودند و سال انتشار مقالات ۲۰۰۲-۱۰ بود. مکان انجام مطالعات بیشتر اروپای شرقی، اروپای غربی، آمریکای شمالی، آمریکای لاتین و آسیا بود. تمام مطالعات مورد استفاده، دارای طراحی RCT بودند و در اکثر مطالعات، عمده‌ترین زمان پیگیری ۳ سال بود.

با توجه به معیارهای جدول Cochrane، از ۱۳ مقاله‌ی وارد شده در مطالعه، در ۱۰۰ درصد مقالات شرکت کنندگان به طور تصادفی انتخاب شده بودند. در ۶۲ درصد مقالات، روش تصادفی‌سازی مناسب بود. در ۱۰۰ درصد مقالات تخصیص شرکت کنندگان به دو گروه مورد و شاهد به طور مناسب انجام شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، گروه‌های مورد و شاهد در ابتدای مطالعه قابل مقایسه بودند. در

بررسی در مطالعات شامل سایر داروهای گروه بیس فسفونات‌ها یا دارونما (دارونما) و پیامدهای (Outcome) مد نظر نیز شامل کاهش شکستگی‌های استخوان مانند شکستگی استخوان‌های مهره، هیپ، تمام شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای، کلینیکی و شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای، افزایش تراکم استخوان، کاهش ترنور استخوان، کاهش تحلیل استخوان، بهبود معنی‌دار در کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی در بیماران مبتلا به شکستگی بودند. طراحی مطالعات (Design) بررسی شده، کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT یا Randomised controlled trial) بود. در جستجوی منابع سال انتشار مقالات و این که به زبان انگلیسی باشند، مد نظر بود.

پس از جمع‌آوری مقالات مورد نیاز، مطالعات مورد بررسی قرار گرفت که پس از بررسی عناوین، مقالات نامرتب حذف گردید. سپس چکیده‌ی مقالات بررسی شد. در این مرحله نیز دوباره مقالات نامرتب حذف شدند و پس از بررسی متن کامل مقالات، تعداد دیگری از مقالات غیر مرتبط حذف شدند و در نهایت، مقالات باقی‌مانده جهت انجام مرور منابع مورد استفاده قرار گرفت. جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز توسط یک نفر انجام و توسط شخص دیگری مورد بررسی مجدد قرار گرفت. جهت استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات، فرم جمع‌آوری داده‌ها طراحی گردید و داده‌ها در این فرم خلاصه شد.

با توجه به متفاوت بودن گزارش پیامدهای مورد بررسی در مقالات که غیر قابل تبدیل به یکدیگر بودند، امکان انجام متآنالیز برای بررسی اثربخشی بالینی دارو نبود. در نتیجه، متاستز انجام گردید.

بررسی اثر زولدرونیک اسید (Zoledronic acid یا ZOL) در مقایسه با گروه شاهد در کمتر از ۱۲ ماه و ۱۲ ماه مطالعه در ۳ مطالعه، در ماه ۲۴ در ۲ مطالعه و در ماه ۳۶ در ۳ مطالعه از ۶ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود. نتیجه‌ی کلی حاصل شده در تمام این مطالعات، حاکی از افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد بود (جدول ۱).

### BMD مهره‌های کمری

اندازه‌گیری BMD مهره‌های کمری در ۶ مطالعه از ۹ مطالعه انجام شده بود. در ۴ مطالعه از ۶ مطالعه‌ی انجام شده برای بررسی اثر زولدرونیک اسید در مقایسه با گروه شاهد، این پیامد در کمتر از ۱۲ ماه و ۱۲ ماه مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در همه‌ی آن‌ها، افزایش معنی‌دار در BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده بود؛ اما در یکی از آن‌ها BMD مهره‌های کمری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد ۲ (TPT + ZOL) در دوره‌های زمانی مطالعه پایین‌تر بود. در ماه ۲۴ در مقایسه با ابتدای مطالعه در ۱ مطالعه از ۶ مطالعه و در ماه ۳۶ در ۲ مطالعه از ۶ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود.

نتیجه‌ی کلی حاصل شده از این مطالعات، نشان می‌دهد که BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه دارونما یا داروهای رایج مورد استفاده در درمان پوکی استخوان زنان یائسه، به طور معنی‌داری بالاتر بوده است (جدول ۱).

### BMD گردن فمور

اندازه‌گیری BMD گردن فمور در ۷ مطالعه از ۹ مطالعه در دوره‌های زمانی مختلف (ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶) انجام شده بود. در ۳ مطالعه، BMD گردن

۱۰۰ درصد مقالات مطالعه به صورت دوسوکور بودند. در ۷۷ درصد مقالات، کورسازی در مورد بیماران انجام شده بود. در ۶۹ درصد مقالات، کورسازی در مورد افراد اندازه‌گیری کننده‌ی پیامد انجام شده بود. در ۶۱/۵ درصد مقالات، کورسازی در مورد ارایه دهندگان درمان انجام شده بود. در ۲۳ درصد مقالات، توان مطالعه محاسبه شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، معیارهای ورود و خروج افراد شرکت کننده در مطالعه گزارش شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، نمونه‌های انتخاب شده نماینده‌ی مناسبی از جامعه‌ی هدف بودند. در ۴۶ درصد مقالات، تعداد افراد خارج شده از مطالعه و دلایل خروج آن‌ها گزارش شده بود. در ۶۱/۵ درصد مقالات، حداقل ۸۰ درصد افراد انتخاب شده به انتهای مطالعه رسیده بودند. با توجه به موارد بالا، در مجموع می‌توان گفت مقالات از کیفیت خوب تا به نسبت خوب برخوردار بودند.

پیامدهای به دست آمده از مرور نظام‌مند برای تعیین اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید به شرح زیر می‌باشد:

### دانشیه‌ی مواد معدنی استخوان (BMD یا

#### (Bone mineral density

از ۱۳ مقاله‌ی وارد شده در مرور منابع، ۹ مطالعه BMD را در استخوان‌های مختلف از قبیل هیپ، گردن فمور، ستون مهره‌ها و در دوره‌های زمانی مختلف مانند ماه ۱۲، ۲۴ و ۳۶ در طول مطالعه اندازه‌گیری و گزارش نمودند.

### BMD توتال هیپ

اندازه‌گیری BMD توتال هیپ در ۶ مطالعه از ۹ مطالعه‌ی انجام شده که مطالعات انجام شده برای



معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (دارونما) وجود داشت (جدول ۱).

### ۱- شکستگی‌ها

#### شکستگی استخوان هیپ

شکستگی استخوان هیپ در ۳ مطالعه در طی ۳۶ ماه اندازه‌گیری و گزارش شده بود؛ به طوری که در هر ۳ مطالعه، کاهش بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در طول ۳۶ ماه مطالعه مشاهده شده بود و در دو مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری گزارش نشده بود:

- بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه مورد (ZOL ۵ mg) در مقایسه با گروه دارونما، ۴۱ درصد کاهش داشت. بروز شکستگی در گروه ZOL ۱/۴ درصد و در گروه دارونما، ۲/۵ درصد بود (۱۱).

- بروز کمتر شکستگی هیپ (کاهش معنی‌دار) در سال سوم مطالعه (۳۶ ماه) در گروه دوم مورد، شامل زنان کمتر از ۷۵ سال دریافت‌کننده‌ی ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما مشاهده شد (۱۵).

- کاهش خطر شکستگی هیپ در طی سه سال مطالعه (۳۶ ماه) در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI (Body mass index)، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید (۱۶).

در حالی که در ۲ مطالعه:

- بروز شکستگی استخوان هیپ در سال اول و سوم مطالعه در گروه اول مورد شامل زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت‌کننده‌ی ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود، اما معنی‌دار نبود (۱۵).

فمور در ماه ۱۲ اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در ۲ مطالعه، BMD گردن فمور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت (۱۰-۱۱). اما در ۱ مطالعه، این پیامد در گروه شاهد (درمان ترکیبی) بالاتر از گروه مورد بوده است (۹). در ۱ مطالعه، افزایش BMD گردن فمور در ماه ۲۴ مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه گزارش شده بود که افزایش معنی‌دار در گروه مورد در مقایسه با گروه دارونما بوده است (۱۰).

در ۴ مطالعه، BMD گردن فمور در ماه ۳۶ اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در همه‌ی آن‌ها، BMD گردن فمور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت، اما در ۲ مطالعه این گونه نبود (جدول ۱).

#### BMD قسمت تروکانتر استخوان ران

اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ۳ مطالعه از ۷ مطالعه در ماه‌های مختلف شامل ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ گزارش شده بود. اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۱۲ در ۲ مطالعه گزارش شده بود که افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد داشت (۹-۱۰). در ۱ مطالعه اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۲۴ (۱۰) و در ۱ مطالعه نیز در ماه ۳۶ گزارش شده بود (۱۵) که در هر ۲ مطالعه، افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد وجود داشت و در ۱ مطالعه نیز این افزایش معنی‌دار نبود (جدول ۱).

#### BMD تروکانتر هیپ

در ۱ مطالعه از ۷ مطالعه، BMD بخش دیستال رادیوس و BMD کلی بدن در ۲ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شد که در همه‌ی این مطالعات، افزایش

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی

BMD کل بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دیستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ		
افزایش معنی‌دار BMD کلی در ماه ۱۲ مطالعه در گروه‌های مورد رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۴ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg) به جز در گروه مورد دریافت کننده رژیم ۰/۲۵ mg در مقایسه با گروه دارونما (از مقدار ۰/۹ تا ۱/۳٪) گزارش شده بود (۱۱).		افزایش معنی‌دار BMD بخش دیستال رادیوس در ماه ۱۲ مطالعه در گروه‌های مورد رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg) به جز در گروه مورد دریافت کننده رژیم ۰/۲۵ mg در مقایسه با گروه دارونما گزارش شده بود (۱۱).	افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در هر دو گروه مورد (۵ mg × ZOL ۱ و ZOL ۲ × ۵ mg) در مقایسه با گروه دارونما (۱۰).	افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در هر دو گروه مورد (۵ mg × ZOL ۱ و ZOL ۲ × ۵ mg) نسبت به گروه دارونما (۱۰).	بالاتر بودن میانگین BMD مهره‌های کمری در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه شاهد یک (داروی تری‌پاراتید) در کمتر از ۱۲ ماه از زمان شروع مطالعه (۹).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه شاهد یک (داروی تری‌پاراتید) در همه‌ی دوره‌های زمانی مطالعه (۹).	۱۲ ماه	
بالا بودن معنی‌دار BMD کلی بدن (۱/۲٪) در مقایسه با گروه دارونما در ماه ۱۲ مطالعه نشان داده شده است (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۲).			افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه شاهد (۹).	افزایش مشابه BMD گردن فمور در همه‌ی رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg، ۴×۲۵ mg) که به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دارونما بود و در گروه دارونما ۰/۴٪ نیز کاهش داشت (۱۱).	بالاتر بودن میانگین BMD مهره‌های کمری در گروه‌های مورد در همه‌ی رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg، ۴×۰/۲ mg) در مقایسه با گروه دارونما (۴/۳ تا ۵/۱٪ بالاتر) در طی ماه ۱۲ مطالعه و عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین رژیم‌های مختلف ZOL (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در ماه ۱۲ مطالعه در مقایسه با گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه شاهد (آلدرونیت ۷۰) (۴/۸٪ بالاتر) (در گروه ITT مطالعه) و عدم معنی‌دار بودن از ابتدای مطالعه تا قبل از ماه ۱۲ (۱۳).	میانگین درصد تغییرات بالاتر در BMD توتال هیپ در ماه ۱۲ مطالعه در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۲).	
					افزایش معنی‌دار BMD مهره‌های کمری در ماه ۱۲ مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه در هر دو گروه مورد (۵ mg × ZOL ۱ و ZOL ۲ × ۵ mg) نسبت به گروه دارونما (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۰).			

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی (ادامه)

BMD کلی بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دبستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ
					پایین‌تر بودن BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد ۲ (ZOL + TPT) در دوره‌های زمانی مطالعه (طی ۱۲ ماه) (۹).	
			افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۲۴ نسبت به ابتدای مطالعه در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (۱۰).	افزایش BMD گردن فمور در زنان هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود (۱۰).	افزایش معنی‌دار در BMD مهره‌های کمری در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۰).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ از ابتدای مطالعه در مقایسه با ماه ۲۴ در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۰).  وجود تفاوت معنی‌دار در BMD توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) اما مدرکی دال بر این که با تفاوت در زمان مطالعه (ماه‌های ۱۲ و ۲۴) تأثیر ZOL متفاوت است، وجود نداشت (P < ۰/۹۷۰۰ < P < ۰/۱۹۰۰) (۱۲).
	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما (۶/۰۲٪) (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ در ماه ۳۶ افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (دارونما) داشت (۱۴).	وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت تراپیکولار تروکانتر استخوان ران در مقایسه با گروه دارونما در ماه ۳۶ مطالعه (۱۴).	افزایش ۵/۰۶ درصدی در BMD گردن فمور در افراد گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۱۱).	افزایش BMD مهره‌های کمری به میزان ۶/۷٪ در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۶/۰۲٪) (۱۱).

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی (ادامه)

BMD کلی بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دپستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ
	<p>بالتر بودن BMD توتال هیپ در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۱۰) (۱۵).</p> <p>وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت اینتگرال و تراپکولار توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>			<p>افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (۱۵).</p> <p>افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قلی بیوسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد (۱۷).</p> <p>افزایش معنی‌دار BMD قسمت تراپکولار استخوان گردن فمور با هر دو روش اندازه‌گیری BMD یعنی DXA و QCT (۱۴).</p> <p>افزایش BMD گردن فمور در گروه مورد دو یعنی زنان کمتر از ۷۵ سال مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۵).</p> <p>افزایش BMD قسمت کورتیکال استخوان گردن فمور در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۴).</p>	<p>وجود تفاوت معنی‌دار در میانگین BMD مهره‌های کمری بین گروه مورد ۵ mg ZOL و گروه دارونما (تفاوت بین دو گروه ۶/۹۸) (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>	<p>بالتر بودن BMD توتال هیپ در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۱۰) (۱۵).</p> <p>وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت اینتگرال و تراپکولار توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>

BMD: Bone mineral density; ZOL: Zoledronic acid; BMI: Body mass index; QCT: Quantitative computed tomography analysis; DXA: Dual energy X-ray absorptiometry

ZOL (گروه مورد) در مقایسه با گروه دارونما در طی ۳۶ ماه مطالعه مشاهده شد (۱۷).

اندازه‌گیری شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در ماه ۱۲ در ۳ مطالعه انجام شده بود:

- رادیوگرافی ستون فقرات در ابتدای مطالعه و ۱۲ ماه بعد از آن، هیچ شکستگی در استخوان‌های مهره در طول مطالعه نشان نداد و هیچ موردی از شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در گروه مورد دریافت کننده‌ی  $2 \times 0.25 \text{ mg}$  ZOL رخ نداد؛ در حالی که دو مورد شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در گروه مورد دریافت کننده‌ی  $1 \times 4 \text{ mg}$  ZOL و یک مورد شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در هر یک از رژیم‌های دیگر مورد ( $2 \times 2 \text{ mg}$ ،  $2 \times 0.25 \text{ mg}$  و  $4 \times 0.5 \text{ mg}$ ) در طی ۱۲ ماه رخ داد (۱۱).

- هر نوع شکستگی کلینیکی و شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در طی ۱۲ ماه در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg}$  ZOL در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۵).

در ۲ مطالعه نیز بروز شکستگی‌های کلینیکی و بروز شکستگی غیر مهره‌ای معنی‌دار نبود:

- بروز شکستگی‌های کلینیکی در گروه شاهد یک (درمان ترکیبی) در مقایسه با گروه مورد ZOL در طی ۱۲ ماه به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۹).

- بروز شکستگی غیر مهره‌ای در طی ۱۲ ماه در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg}$  ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود (۱۵).

اندازه‌گیری شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در

- خطر شکستگی هیپ در طی سه سال مطالعه (۳۶ ماه) در یکی از زیر گروه‌های مطالعه در گروه مورد (گروهی که سابقه‌ی مصرف بیس فسفونات‌ها را داشتند) در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۶).  
با جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعات ذکر شده، می‌توان گفت کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه‌های مورد در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده است؛ به جز در دو گروه مورد شامل زنان ۷۵ ساله و بالاتر و گروهی که سابقه‌ی مصرف بیس فسفونات‌ها را داشتند.

شکستگی‌های مهره‌ای، تمام شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای

شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در ۲ مطالعه، اندازه‌گیری شده بود که در هر ۲ مطالعه، شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش داشت. شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در ماه‌های مختلف شامل ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ اندازه‌گیری و گزارش شده بود؛ به طوری که ۶۰ درصد کاهش در شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در سال اول مطالعه (ماه ۱۲) ( $3/7$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $1/5$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg}$  ZOL) و  $7/7$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $2/2$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg}$  ZOL) و  $7/0$  درصد کاهش در ماه ۳۶ مطالعه ( $10/9$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $3/3$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg}$  ZOL) گزارش گردیده است (۱۱).

کاهش معنی‌دار شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در جمعیت PINP دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg}$

ماه ۳۶ در ۴ مطالعه انجام شده بود:

- شکستگی مهره‌ای (۲۵ درصد)، هر نوع شکستگی کلینیکی (۳۳ درصد) و شکستگی مهره‌ای کلینیکی (۷۷ درصد) در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۱).

- بروز هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای و غیر مهره‌ای کلینیکی در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت‌کننده‌ی ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۱۵).

- شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی غیر مهره‌ای و شکستگی مهره‌ای کلینیکی در جمعیت PINP دریافت‌کننده‌ی ZOL ۵ mg (گروه مورد) در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۷).

- خطر شکستگی مهره‌ای در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد، کاهش معنی‌داری داشت (۱۶).

- خطر شکستگی‌های غیر مهره‌ای در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشت (۱۶).

- تفاوت معنی‌دار بین گروهی در مورد خطر شکستگی مهره‌ای برای زیر گروه‌های سن، BMI و

شفافیت کراتینین مشاهده شد که ZOL در زنان کم سن‌تر (کمتر از ۷۰ سال)، زنانی که اضافه وزن داشتند یا چاق بودند و زنان با شفافیت کراتینین بالا (۶۰ ml/min) اثر بیشتری داشت (۱۶).

- در عین حال، خطر شکستگی غیر مهره‌ای در طی ۳۶ ماه مطالعه در مصرف‌کنندگان ZOL در مقایسه با گروه دارونما در زیر گروهی که سابقه‌ی درمان با بیوفسفونات‌ها را داشتند، کاهش نیافت (۱۶). در مورد شکستگی غیر مهره‌ای نیز تفاوت معنی‌دار بین گروهی در زیر گروه سن، BMI و شفافیت کراتینین در گروه مورد ZOL در مقایسه با گروه دارونما گزارش نشد (۱۶).

## ۲- نشانگرهای ترناور (زاد و مرگ) استخوان

اندازه‌گیری نشانگرهای ترناور استخوان در ۸ مطالعه، در دوره‌های زمانی مختلف شامل ماه‌های ۱، ۳، ۱۲، ۲۴ و ۳۶، مورد اندازه‌گیری قرار گرفته بود؛ به طوری که نتایج سنجش این نشانگرها در طی مدت زمان زیر ۶ ماه در ۴ مطالعه که در هر ۴ مطالعه کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- کاهش نشانگر B-CTX در گروه درمان با ZOL به پایین‌ترین مقدار خود در طی ماه اول (۴ هفته) و عدم تغییر این نشانگر در گروه شاهد (تری‌پاراتید) و اختلاف معنی‌دار بین گروه مورد ZOL ۵ mg با گروه شاهد در سطح این نشانگر در دوره‌های زمانی (ماه‌های ۳ و ۶) مطالعه، کاهش نشانگر PINP در گروه مورد ZOL در طی ماه دوم مطالعه مشاهده گردید (۹).

- در میانه‌ی مقادیر نشانگر B-CTX (Beta-Crosslaps) (۸۳-۶۵ درصد) و N-TP ادرار (میزان کراتینین) (۶۹-۵۰ درصد) در طی یک ماه بعد

از مطالعه کاهش معنی‌داری مشاهده شد و تغییر معنی‌داری در گروه دارونما که کاهش نشانگرهای

ترناور استخوان وابسته به دوز استفاده شده‌ی ZOL بود (۲ × ۲ mg، ۴ × ۰/۲۵ mg، ۴ × ۰/۵ mg) به ویژه در ماه سوم مطالعه مشاهده نگردید (۱۱).

- کاهش معنی‌دار در مقدار نشانگر B-CTX در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد دو (تری‌پاراتید) (۹).

- در سطوح نشانگرهای بیوشیمیایی از ابتدای مطالعه تا ماه سوم مطالعه در گروه مورد ZOL بازگشت آن به سطوح ابتدای مطالعه در طی ماه ششم مطالعه کاهش معنی‌داری مشاهده شد (۱۳).

- میزان کاهش B-CTX (۵۲-۴۹ درصد) در رژیم‌های مختلف (۲ × ۲ mg ZOL، ۴ × ۰/۲۵ mg، ۴ × ۰/۵ mg) در مقایسه با ۸ کاهش در گروه دارونما و کاهش ۶۵-۵۴ درصدی در میزان u-NTP در مقایسه با افزایش ۳ درصدی در گروه دارونما که این نشانگرها در همه‌ی رژیم‌های ZOL تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما داشت، اما اختلاف معنی‌داری بین رژیم‌های مختلف ZOL وجود نداشت (۱۱).

- کاهش قابل توجه نشانگر جذب استخوان طی ۳ ماه پس از آغاز مطالعه که برای B-CTX ۸۶ درصد و برای N-TX (N-terminal telopeptides) ۵۹ درصد پایین‌تر از مقادیر آن در گروه دارونما بود. همچنین نشانگرهای تشکیل استخوان PINP و استئوکلسین ۶۶ درصد و ۴۹ درصد پایین‌تر از سطوح آن در گروه دارونما در ماه سوم مطالعه گزارش شد (۱۳).

- سطح N-TX و B-CTX در گروه مورد ZOL ۱۶ درصد و ۱۵ درصد افزایش یافت و در گروه شاهد آلدرونیت ۳ درصد و ۱۸ درصد کاهش داشت (۱۳).

- کاهش نشانگرهای ترناور استخوان B-CTX در ماه اول و PINP و ALP (Alkaline phosphatase) در ماه سوم که میانگین کاهش ۸۶ درصد، ۸۰ درصد و ۴۵ درصد برای گروه مورد ۱ × ۵ mg ZOL و ۸۵ درصد، ۷۸ درصد و ۴۸ درصد برای گروه مورد ۲ × ۵ mg ZOL گزارش شد. این سطوح در طی ماه‌های ۶ و ۱۲ مطالعه به سطح مقادیر آن در زنان مرجع غیر یائسه رسید و در آن سطح باقی ماند و در گروه دارونما، این مقادیر نزدیک مقادیر ابتدای مطالعه باقی ماند (۱۰).

- مقدار نشانگرهای B-CTX و N-TX ۶۴ و ۴۳ درصد از مقادیر آن در گروه دارونما پایین‌تر بود (۱۲).

نشانگرهای PINP و استئوکلسین در طی اولین سال بعد از درمان با ZOL کاهش یافت و به میزان ۳۷ و ۴۵ درصد پایین‌تر از سطوح آن در گروه دارونما بود (۱۲).

اندازه‌گیری این نشانگرها در ماه ۱۲ در ۶ مطالعه انجام شده بود که در ۵ مطالعه کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شد:

- بعد از تزریق دوم ZOL در ماه ۱۲، سطح نشانگرهای ترناور استخوان در گروه مورد ۲ × ۵ mg ZOL به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما در گروه مورد ۱ × ۵ mg ZOL به آهستگی شروع به افزایش نمود و به سطح زنان مرجع غیر یائسه رسید (۱۰).

اندازه‌گیری این نشانگرها در ماه ۲۴ در ۲ مطالعه

- کاهش قابل توجه در مقادیر نشانگرهای

دارونما در طی ۳۶ ماه مطالعه، به نسبت ثابت باقی ماند. در مقابل، در گروه مورد ZOL کاهش قابل توجهی در مقادیر B-CTX، PINP و ALP ایجاد شد که به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما بود (در همه‌ی دوره‌های زمانی مطالعه یعنی ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶) (۱۷).

- ۳۶ ماه درمان با ZOL کاهش در نشانگرهای ترنور استخوان شامل ۵۱ درصد کاهش در B-CTX، ۳۰ درصد کاهش در ALP و ۵۶ درصد کاهش در PINP بود (۱۷).

- میانگین مقدار نشانگرهای PINP و استئوکلسین ۶۶ درصد و ۴۹ درصد پایین تر از مقادیر آن در گروه دارونما در طی سال سوم مطالعه گزارش شد (۱۲).

با جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعات مختلف، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که نشانگرهای ترنور استخوان در گروه‌های مورد ZOL در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی داری داشت و در مطالعاتی که افزایش پس از مدتی از درمان را گزارش نموده‌اند، این افزایش تا سطحی بوده است که به مقادیر این نشانگرها در زنان مرجع غیر یائسه رسیده است.

### ۳- عوارض

عوارض دارویی در ۷ مطالعه به شرح ذیل گزارش شده بود:

پنج عارضه‌ی شایع در ۳ روز اول پس از تزریق در مطالعه‌ی HORIZON شامل تب ۱/۱۶ درصد در گروه ZOL نسبت به ۲/۱ درصد در گروه دارونما، درد عضلانی ۹/۵ درصد در گروه ZOL نسبت به ۱/۷ درصد در گروه دارونما، علائم شبه آنفلونزا ۷/۸ درصد در گروه ZOL نسبت به ۱/۶ درصد در گروه دارونما، سردرد ۷/۱ درصد در گروه ZOL

انجام شده بود که در دو گروه کاهش در سطح این نشانگرها و در یک گروه افزایش سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- در سال دوم مطالعه مقدار میانگین در گروه مورد ZOL حداقل ۳۷ درصد پایین تر از مقادیر آن در گروه دارونما باقی ماند (۱۲).

- هر سه نشانگر ترنور استخوان B-CTX، PINP و ALP در گروه مورد  $2 \times 5$  mg ZOL در مقایسه با گروه مورد  $2 \times 5$  mg ZOL و گروه دارونما به طور معنی داری پایین تر بود (۱۰).

ارزیابی تغییرات بین ماه‌های ۱۲ و ۲۴ مطالعه نشان داد که افزایش معنی داری در ماه ۱۲ در همه‌ی نشانگرهای زیستی فقط در گروه  $1 \times 5$  mg ZOL ایجاد گردید (۱۰).

میانگین مقادیر همه‌ی نشانگرهای ترنور استخوان در گروه دارونما در طی ۲ سال ثابت ماند (۱۲).

اندازه‌گیری نشانگرهای ترنور استخوان در ماه ۳۶ در ۴ مطالعه انجام شده بود که در هر ۴ مطالعه، کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- همه‌ی نشانگرهای ترنور استخوان در گروه مورد  $5$  mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما شامل B-CTX (۵۹ درصد)، ALP (۳۰ درصد) و PINP (۵۸ درصد) نسبت به گروه دارونما کاهش معنی دار داشت (۱۱).

- همه‌ی نشانگرهای ترنور استخوان (B-CTX، BSAP و PINP) به طور معنی داری در گروه مورد ZOL نسبت به گروه دارونما در هر دو گروه مطالعه یعنی زنان یائسه‌ی کمتر از ۷۵ سال و همین طور زنان یائسه‌ی ۷۵ سال و بالاتر، پایین تر بود (۱۵).

- همه‌ی نشانگرهای ترنور استخوان در گروه



مقایسه با ۲۱/۴ درصد در گروه آلدرونات گزارش کردند. بیشترین عوارض در ۳ روز اول بعد از تزریق در گروه ZOL سردرد (۱۲/۴ درصد)، درد مفاصل (۵/۳ درصد) و خستگی و کوفتگی (۵/۳ درصد) بود. بعد از ۳ روز به طور کلی بروز عوارض جانبی بین دو گروه درمان ZOL و آلدرونات قابل مقایسه بود (ZOL = ۷۷/۹ و آلدرونات = ۷۳/۲). ۱۲ بیمار گروه ZOL و ۱۱ بیمار گروه آلدرونات دچار عوارض جانبی جدی شدند (۱۳).

در هیچ یک از شرکت کنندگان در مطالعه‌ی استئوپروزیس استخوان فک، فیبریلاسیون دهلیزی، التهاب چشمی و نشانه‌های هایپوکسمی ایجاد نشد. ۵ شکستگی در ۵ بیمار که سه مورد در گروه ZOL و دو مورد در گروه دارونما رخ داد (۱۲).

بروز عوارض جانبی در بین تمام گروه‌های مورد مطالعه (ZOL ۱ × ۵ mg، ZOL ۲ × ۵ mg و دارونما) مشابه بود (۹۳/۹، ۹۵/۶ و ۹۲/۱ درصد در گروه‌های ZOL ۱ × ۵ mg، ZOL ۲ × ۵ mg و دارونما). شایع‌ترین عوارض جانبی پس از تزریق شامل درد، تب، لرز، درد عضلانی و تهوع و استفراغ بود. این علائم در ۲۰-۸ گروه تحت درمان با ZOL و حدود ۲ درصد در گروه دارونما اتفاق افتاد (۱۰).

#### ۴- ترجیح بیمار

در بین ۲۲۱ بیماری که به پرسش‌نامه‌ی ترجیح بیمار پاسخ دادند، تزریق سالیانه‌ی ZOL به طور کلی توسط ۷۸/۷ درصد بیماران و یک کپسول آلدرونات در هفته، توسط ۹ درصد افراد ترجیح داده شد. هر دو درمان که نتایج در هر دو گروه درمان مشابه بوده است، توسط ۱۱/۸ درصد بیماران مورد توجه قرار گرفت (۱۳).

نسبت به ۲/۳ درصد در گروه دارونما، درد مفصلی ۶/۳ درصد در گروه ZOL نسبت به ۲ درصد در گروه دارونما گزارش شد که این عوارض در ۳۱/۶ درصد افراد دریافت کننده‌ی ZOL بعد از اولین تزریق، ۶/۶ درصد بعد از دومین تزریق و ۲/۸ درصد بعد از سومین تزریق ZOL اتفاق می‌افتد (۱۱).

بروز عوارض در ۳ روز اول پس از تزریق دارو در هر دو گروه مورد (زنان زیر ۷۵ سال و زنان بالای ۷۵ سال) نسبت به گروه دارونما بالاتر بوده است (۱۵).

میزان عوارض جانبی در گروه مورد ZOL و گروه شاهد یک (ZOL + تری‌پاراتید) ۹۱/۲ درصد و در گروه شاهد دو (تری‌پاراتید) ۸۵/۴ درصد گزارش شده است. میزان عوارض جانبی در ۳ روز اول پس از تزریق در گروه شاهد یک ۶۸/۶ درصد در گروه مورد ZOL ۵۸/۴ درصد و در گروه شاهد دو، ۲۷ درصد بوده است. با این وجود، عوارض بعد از ۳ روز بین سه گروه مطالعه قابل مقایسه بود (۸۴/۷، ۸۷/۶ و ۸۴/۷ درصد) (۹).

میزان عوارض جانبی در همه‌ی گروه‌های درمانی مطالعه مشابه بود. با این وجود، عوارض جانبی مرتبط با درمان به طور معنی‌داری در گروه ZOL نسبت به گروه دارونما شایع‌تر بوده است (۶۷-۴۵ درصد در مقایسه با ۲۷ درصد). در گروه ZOL بیشترین عوارض جانبی عوارضی از قبیل دردهای اسکلتی-عضلانی، تهوع، استفراغ و تب بود. بیشتر این عوارض در اولین بار استفاده از دارو رخ داد (۱۱).

درصد بیماران گزارش کننده‌ی عوارض جانبی در هر دو گروه مشابه بود: ۸۶/۷ درصد در گروه ZOL و ۸۰/۴ درصد در گروه آلدرونات. ۳۶/۳ درصد بیماران عوارض جانبی را ظرف ۳ روز بعد از تزریق در گروه ZOL

**۵- کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی HRQL**

در یک مطالعه با عنوان درمان پوکی استخوان در دوران بعد از یائسگی زنان و کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی (Health-related quality of life) HRQL به بررسی تأثیر مصرف زولدرونیک اسید در طی دوره‌ی سه ساله‌ی مطالعه بر کیفیت زندگی زنان یائسه در ۵ حیطه شامل علائم کلی (درد، درد مداوم)، عملکرد فیزیکی (حمل کردن، بلندکردن)، فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی (کارهای منزل، کشیدن جاروبرقی)، عملکرد عاطفی (ترس از شکستگی، ترس از سقوط و افتادن)، اوقات فراغت (مسافرت، تعطیلات) پرداخته شده است (۴۶). در سال اول مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما در حیطه‌های درد و درد مداوم و حیطه‌ی تعطیلات، در سال دوم مطالعه در حیطه‌ی حمل کردن و در سال سوم مطالعه در حیطه‌های درد و درد مداوم و عملکرد عاطفی گزارش شده است (۱۸).

**تغییر در HRQL بعد از بروز شکستگی در گروه درمان**

- در حیطه‌ی علائم کلی، درد و درد مداوم در سال اول مطالعه، اختلاف معنی‌داری در گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما وجود داشت.

- منافع معنی‌داری در افراد گروه دریافت‌کننده‌ی ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن و بلندکردن) در سال اول مطالعه مشاهده گردید و در سال دوم مطالعه، در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن) نیز این گونه بود.

- به صورت کلینیکی کاهش مرتبط در گروه ZOL در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی شامل کارهای خانه و کشیدن جاروبرقی مشاهده شد که از

نظر آماری در سال اول برای کارهای خانه ( $P = ۰/۰۱۵۵$ ) و در سال دوم برای حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی ( $P = ۰/۰۲۳۶$ ) و در سال سوم برای کشیدن جاروبرقی ( $P = ۰/۰۰۹۶$ ) معنی‌دار بود.

- در پایان مطالعه، در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی و کشیدن جاروبرقی و در سال دوم در ترس از سقوط و افتادن، تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL مشاهده شد.

**تغییر در HRQL بعد از بروز شکستگی مورفومتريک، شکستگی غیر مهره‌ای یا شکستگی کلینیکی**

- در شکستگی مهره‌ای مورفومتريک تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی علائم عمومی شامل درد و درد مداوم وجود داشت.

- در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (بلند کردن) و حیطه‌ی عملکرد عاطفی شامل ترس از شکستگی و ترس از سقوط و افتادن تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL وجود داشت، اما در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی و حیطه‌ی اوقات فراغت این گونه نبود.

- برای شکستگی غیر مهره‌ای، تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن) وجود داشت. در سایر حیطه‌ها تفاوت معنی‌داری بین گروه ZOL و گروه دارونما وجود نداشت.

- برای تمام شکستگی‌های کلینیکی تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن و بلند کردن) و حیطه‌ی علائم عمومی وجود داشت، اما در سایر حیطه‌ها این گونه نبود (۱۸).

- در مطالعه‌ای به تعیین اثر زولدرونیک اسید

کردند ( $P = 0/0180$ ).

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه در گروه ZOL همچنین درد پشت متوسط تا شدید ۱۵ روز کمتر را گزارش کردند ( $P = 0/0730$ ) و ۴ روز کمتر درد شدید تا وخیم پشت را گزارش کردند ( $P = 0/3100$ )، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این وجود، زنان گروه ZOL ۷ روز یا بیشتر درد پشت متوسط تا شدید را ۷ درصد کمتر گزارش کردند ( $P = 0/0260$ ).

به طور کلی، تعداد روزهای همراه با هر گونه درد پشت در زنانی که شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه نداشتند، کمتر بود ( $P = 0/0360$ ). در بین این زنان بدون شکستگی مهره‌ای در ابتدای مطالعه، زنان گروه ZOL به طور متوسط تعداد روزهای کمتر با درد پشت را گزارش کردند، اما اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/2100$ ).

### محدودیت فعالیت و استراحت در تخت به علت

#### درد پشت

زنان گروه ZOL محدودیت فعالیت به علت درد پشت را به طور متوسط ۶۱ روز گزارش کردند؛ در مقایسه با زنان گروه دارونما که ۷۲ روز گزارش کردند ( $P = 0/0020$ ).

خطر نسبی ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما ۰/۹۴ بود.

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در گروه ZOL ۱۴ روز کمتر محدودیت ناشی از درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P = 0/0040$ ) و ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، ۷ درصد کمتر بود ( $P = 0/0890$ ).

بر روی تعداد روزهای همراه با درد پشت و روزهای همراه با ناتوانی ناشی از درد پشت یا شکستگی در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان پرداخته شده است (۱۹).

#### درد پشت

در پایان سال سوم مطالعه، ۵۶/۶ درصد زنان گروه ZOL و ۵۹/۵ درصد زنان گروه دارونما درد پشت را گزارش نمودند ( $P = 0/0140$ ). میانگین تعداد روزهای همراه با هر گونه درد پشت متوسط یا بد و شدید و وخیم در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود. برای مثال، زنان درمان شده با ZOL ۱۸ روز کمتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند. درصد زنانی که ۷ روز یا بیشتر از ۷ روز هر نوع درد پشت را تجربه کردند، در هر دو گروه (ZOL و دارونما) بالا بود. با این وجود، زنان گروه ZOL حدود ۶ درصد کمتر این درد را تجربه کردند ( $P = 0/0200$ ). زنان گروه ZOL ۱۵ روز کمتر درد پشت متوسط تا شدید را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند ( $P = 0/0150$ ).

تفاوت معنی‌داری در تعداد روزهای با درد پشت شدید یا وخیم در گروه درمان با ZOL وجود نداشت. ۵ درصد زنان گروه ZOL کمتر از ۷ روز یا بیشتر درد پشت متوسط تا شدید را گزارش کردند ( $P = 0/0490$ ) و ۸ درصد آنان، کمتر از ۷ روز یا بیشتر درد پشت شدید یا وخیم را گزارش کردند ( $P = 0/0590$ ).

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه در گروه ZOL به طور متوسط ۱۹ روز کمتر درد پشت را گزارش کردند ( $P = 0/0359$ ) و ۷ روز یا بیشتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش

فعالیت به دنبال یک شکستگی را ۳۳ درصد کمتر در مقایسه با زنان گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0001$ ).

نتایج مشابهی در زنان با یا بدون شکستگی مهره‌ای شایع وجود داشت. زنان با یا بدون شکستگی مهره‌ای شایع در گروه ZOL ۴۱ درصد بودند و ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت بعد از شکستگی را ۴۲ درصد گزارش کردند ( $P < 0/0122$ ) و ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت بعد از یک شکستگی را ۳۶ درصد ( $P < 0/0001$ ) و ۲۵ درصد ( $P < 0/0296$ ) کمتر گزارش کردند.

#### آنالیز چند متغیره

زنان گروه ZOL ۱۰ درصد کمتر ۷ روز یا بیشتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0010$ ) که مستقل از سن، داشتن درد پشت در ابتدای مطالعه، شکستگی مهره‌ای شایع، میزان BMD توتال هیپ و نداشتن شکستگی مورفومتریک یا شکستگی بالینی مهره‌های کمری بود.

زنان گروه ZOL ۲۷ درصد کمتر روز یا بیشتر استراحت در تخت و روزهای همراه با محدودیت فعالیت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0010$ )؛ که این نتایج به داشتن یا نداشتن شکستگی مهره‌ای در طول مطالعه وابسته نبود.

بین زنانی که بروز شکستگی بالینی یا شکستگی مورفومتریک مهره‌ای را نداشتند، تفاوتی در تعداد روزهای همراه با درد پشت ( $P < 0/5800$ ) و روزهای با محدودیت فعالیت ناشی از درد پشت ( $P < 0/2300$ ) یا روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت ( $P < 0/9700$ ) در گروه درمان وجود نداشت.

در متوسط تعداد یا درصد زنان گزارش کننده‌ی ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، بین زنانی که شکستگی مهره‌ای شایع در زمان ورود به مطالعه نداشتند، اختلافی وجود نداشت.

به طور کلی، متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت در هر دو گروه مورد و شاهد پایین بود و همان‌طور که انتظار می‌رفت، در بین زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه، بالاتر بود.

متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت، تفاوتی در گروه‌های مورد و شاهد نداشت. زنان دارای شکستگی مهره‌ای شایع که در گروه ZOL بودند، ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت ناشی از درد پشت را کمتر تجربه کردند، اما این مشاهدات معنی‌دار نبودند ( $P = 0/0720$ ).

#### ناتوانی ناشی از شکستگی

در طی مدت بیش از ۳ سال کارآزمایی، ۳۱۶ زن در گروه ZOL و ۴۶۶ زن در گروه دارونما، یک شکستگی کلینیکی را گزارش کردند. بروز تجمعی تجربه‌ی ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت یا محدودیت فعالیت ناشی از شکستگی در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود ( $P < 0/0001$ ).

متوسط تعداد روزهای محدودیت فعالیت بعد از یک شکستگی در زنان گروه ZOL ۶ روز و در زنان گروه دارونما ۱۰ روز بود ( $P < 0/0001$ ).

متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت بعد از یک شکستگی در زنان گروه ZOL پایین‌تر بود. اما این اختلاف معنی‌دار نبود ( $P < 0/0110$ ).

۴۲ درصد زنان در گروه ZOL قرار گرفته بودند که ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت یا محدودیت

## نتیجه‌گیری

این تحقیق به منظور بررسی اثربخشی بالینی و عوارض دارویی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوره‌ی بعد از یائسگی زنان انجام شد. طبق نتایج به دست آمده در اکثر مطالعات، زولدرونیک اسید باعث افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ، BMD مهره‌های کمری، BMD گردن فمور، BMD قسمت تروکانتر استخوان ران، BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ، BMD بخش دیستال رادیوس و BMD کلی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شده است.

کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ، کاهش شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای و کاهش شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و خطر شکستگی غیر مهره‌ای در گروه مورد ZOL در مقایسه با گروه دارونما در اکثر مطالعات بررسی شده گزارش شده است. با توجه به اندازه‌گیری نشانگرهای ترناور استخوان در مطالعات مختلف و در دوره‌های زمانی مختلف شامل ماه‌های ۱، ۳، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ جمع‌بندی نتایج حاصل از این مطالعات نشان می‌دهد که نشانگرهای ترناور استخوان در گروه‌های مورد ZOL در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت و در مطالعاتی که افزایش پس از مدتی از درمان را دوباره گزارش نموده‌اند این افزایش تا سطحی بوده است که به مقادیر این نشانگرها در زنان مرجع غیر یائسه رسیده است.

پیامد بعدی مورد بررسی، نوع و میزان عوارض جانبی در گروه مورد (مصرف کنندگان داروی زولدرونیک اسید) در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد

که در ۷ مطالعه بررسی و گزارش شده است. در اکثر مطالعات عوارض شایع شامل تب، درد عضلانی، علائم شبه آنفلونزا، سردرد و درد مفصلی بوده است که در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بیشتر اتفاق افتاده است. ضمن این که میزان این عوارض در تزریق‌های بعدی (تزریق دوم و سوم) زولدرونیک اسید به مقدار زیادی کاهش یافته است و بیشترین عوارض نیز در گروه ZOL در ۳ روز اول بعد از تزریق ایجاد شده است. خطرناک‌ترین عارضه‌ی داروی زولدرونیک اسید، استئوپروزیس استخوان فک می‌باشد که در هیچ یک از مطالعات مورد بررسی گزارش نشده است.

در مورد بررسی تأثیر مصرف زولدرونیک اسید در طی دوره‌ی سه ساله‌ی مطالعه، بر کیفیت زندگی زنان یائسه نیز نتیجه‌ی درمان با ZOL در کاهش شکستگی و بهبود کیفیت زندگی در حیطه‌های خاصی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان بوده است و علائم کلی بهتر و درد کمتری را در طی سال اول و در طول مطالعه و عملکرد عاطفی بهتر با ترس کمتر از سقوط در پایان مطالعه داشتند.

در مطالعه‌ی بررسی اثر تزریق سالیانهای زولدرونیک اسید بر روزهای همراه با ناتوانی، استراحت در تخت و درد پشت در زنان یائسه‌ی مبتلا به پوکی استخوان، نتیجه کاهش معنی‌دار در تعداد روزهایی بود که بیماران درد پشت، محدودیت فعالیت به علت درد پشت و محدودیت فعالیت و استراحت در تخت بعد از یک شکستگی را در مقایسه با دارونما گزارش کرده بودند.

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر و با توجه به ایمنی و اثربخشی بالینی زولدرونیک اسید، توصیه

است. از محدودیت‌های دیگر می‌توان به دسترسی محدود به منابع مطالعاتی در کشور و در نهایت، نبود مطالعات بالینی کافی در مورد میزان اثربخشی واقعی دارو در شرایط بومی به دلیل عدم گستردگی مصرف زولدرونیک اسید در ایران اشاره نمود که در نتیجه، مطالعه‌ای که به بررسی ایمنی و اثربخشی بالینی این دارو در جمعیت ایرانی پرداخته باشد، در مرور منابع به دست نیامد.

می‌شود این دارو در پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی بعد از یائسگی مورد استفاده قرار گیرد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم یافتن مطالعه‌ای در مرور منابع که به بررسی و مقایسه‌ی ایمنی و اثربخشی بالینی این دارو با سایر داروهای گروه بیس فسفونات‌ها پرداخته باشد، اشاره نمود. در همه‌ی مطالعات بررسی شده در پژوهش حاضر، گروه شاهد مصرف کننده‌ی دارونما بوده

## References

1. Griggs A, Loscalzo C. Musculoskeletal and connective tissue diseases. Trans. Raissi Dehkordi M, Ghaziany M, Khavaran K. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Taimourzade Publication; 2006. p.1034. [In Persian].
2. Gharibdoost F. Osteoporosis. 1<sup>st</sup> ed. Tehran, Iran: Andishmand Publication; 2002. p.9. [In Persian].
3. Adinepour A, Tohidi M, Dabbaghmanesh MH, Jafari P, Fattahi MR, Ranjbar Omrani GhH. Prevalence of osteoporosis in rural men of Fars based on both local and WHO reference data. Iran J Endocrinol Metab 2010; 12(4): 393-400. [In Persian].
4. Ebrahimi-Mameghani M, Mahdavi Roshan M, Ebrahimi A. Effect of zinc supplementation on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a double blind RCT. Med J Tabriz Univ Med Sci 2009; 31(4): 7-11. [In Persian].
5. Bagheri P, Haghdoost AA, Dortaj Rabari E, Halimi L, Vafaei Z, Farhangnya M. Ultra analysis of prevalence of osteoporosis in Iranian women "a systematic review and meta-analysis". Iran J Endocrinol Metab 2011; 13(3): 315-25.
6. Abolhassani F, Mohammadi M, Soltani A. Burden of osteoporosis in Iran. Iran J Public Health 2004; (Suppl): 18-28.
7. Iranian Rheumatology Association. Osteoporosis [Online]. [cited 2014]; Available from: URL: <http://www.iranianra.ir/files/site1/pages/op.pdf>
8. Keating GM, Scott LJ. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of Paget's disease of bone. Drugs 2007; 67(5): 793-804.
9. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011; 26(3): 503-11.
10. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2009; 114(5): 999-1007.
11. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346(9): 653-61.
12. Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 538-44.
13. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41(1): 122-8.
14. Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Osteoporos Int 2010; 21(7): 1277-85.

15. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2): 292-9.
16. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3215-25.
17. Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24(9): 1544-51.
18. Sambrook PN, Silverman SL, Cauley JA, Recknor C, Olson M, Su G, et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT. *Bone* 2011; 48(6): 1298-304.
19. Cauley JA, Black D, Boonen S, Cummings SR, Mesenbrink P, Palermo L, et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled Horizon Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5): 984-92.

## Evaluating the Clinical Efficacy of Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared with Conventional Medications

Fatemeh Rostami-Golmohammadi<sup>1</sup>, Ali Akbari-Sari PhD<sup>2</sup>, Shekoufeh Nikfar PharmD, MPH<sup>3</sup>, Mahnaz Abbasi MD<sup>4</sup>, Batoul Ahmadi PhD, MPH<sup>5</sup>, Ali Kazemi-Kariani MSc<sup>6</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Due to the development of drugs, regarding this matter that customers of health services are unable to assess the clinical and financial aspects of medical technologies, evaluating the clinical efficacy of drugs is very important. This study aimed to evaluate the clinical efficacy of zoledronic acid in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Methods:** In this systematic review, the Cochrane, PubMed and Google scholar databases were searched using the keywords: “bone mineral density, male osteoporosis, zoledronic acid postmenopausal women osteoporosis”. Inclusion criteria were all menopausal women at risk of or suffering from osteoporosis that used zoledronic acid, at least once, for the prevention or treatment of osteoporosis. Desired outcomes included reduced bone fractures, bone resorption and bone turnover markers, increased bone density, and significant improvement in health-related quality of life in patients with a fracture. The included studies were randomized clinical trials in English language.

**Findings:** Using zoledronic acid significantly increased bone marrow density (BMD) at the total hip, lumbar spine, femoral neck, hip trochanter, and the distal radius; it reduced the incidence of hip fractures, morphometric vertebral fractures, vertebral fractures, any clinical fracture, clinical vertebral fractures, and risk of non-vertebral fracture; also, decreased bone turnover markers in the intervention group compared with the controls.

**Conclusion:** According to safety and clinical effectiveness of zoledronic acid, using this medication in the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women is recommended.

**Keywords:** Clinical effectiveness, Zoledronic acid, Osteoporosis, Menopause

**Citation:** Rostami-Golmohammadi F, Akbari-Sari A, Nikfar Sh, Abbasi M, Ahmadi B, Kazemi-Kariani A. **Evaluating the Clinical Efficacy of Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared with Conventional Medications.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(286): 2114-23

1- MSc Student, Department of Health Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Food and Drug Administration, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Metabolic Research Center, Department of Rheumatology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

5- Assistant Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- PhD Student, Department of Health Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Ali Akbari-Sari PhD, Email: akbarisari@tums.ac.ir



errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

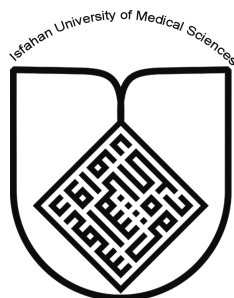
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
  - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
  - c. **Book:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
14. **Proof Reading:** A computer printout is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
  15. **Abbreviations and symbols:** Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
  16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
  17. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
  18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
  19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
  20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
  21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
  22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
  23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
  24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (<http://journals.mui.ac.ir/jims>) only. For more information you can contact with JIMS office via E-mail address ([jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)).

## INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.  
This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications, Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: <http://journals.mui.ac.ir/jims>**  
Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.  
The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background, Methods, Results and Conclusion** followed by **3 to 5 Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age  $\pm$  standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References:** Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

### *Editorial Board (In alphabetical order)*

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



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 312, 1<sup>st</sup> week, February 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Telefax: +98 311 7922291

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 311 6686302

E-mail: [esfahanfarzanegan@yahoo.com](mailto:esfahanfarzanegan@yahoo.com)

[f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

[www.farzaneganco.ir](http://www.farzaneganco.ir)

Circulation: 500

---

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

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

---

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

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