

### مقاله های پژوهشی

- بررسی اثر مهار کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه بر روی آنژیوژنز تومور ملانوما از طریق گیرنده‌های PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  در موش‌های LB1C57 ..... ۵۳۶  
دکتر سیما سیف آبادی، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد
- ردیابی ژن‌های کد کننده‌ی فیبریله‌های P، S و Afa در جدایه‌های اشریشیاکلی از عفونت‌های ادراری ..... ۵۴۶  
محبوبه اسلامی، دکتر رضا قنبرپور
- بررسی نتایج درمانی تزریق متیل پردنیزولون استات به همراه گچ گیری در مقایسه با تزریق متیل پردنیزولون استات به تنهایی در بیماران مبتلا به دکورون ..... ۵۵۴  
دکتر ابوالقاسم زارع‌زاده، دکتر شیروان رستگار، نازنین عرب‌زاده
- مقایسه‌ی اثر صافی‌های High-Flux و Low-Flux بر کفایت همودیالیز در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی تحت همودیالیز ..... ۵۶۳  
دکتر روح اله نریمانی، دکتر محدثه پورپونه، دکتر سعید مردانی، دکتر سلیمان خیری، دکتر حمید نصری

### مقاله مروری

- اثر رژیم‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳- و امگا-۶- و مکمل‌های آن‌ها در بهبود زخم‌های گوارشی، پوستی و دیابتی ..... ۵۷۴  
دکتر سید مرتضی صفوی، امیرحسین عادل‌جو

### Original Articles

- The Inhibitory Effect of Hydroalcoholic Extract of Black Punica Granatum Pericarp on Melanoma Tumor Angiogenesis through PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Pathways in C57BL6 Mice ..... 545  
Sima Seifabadi PharmD, Shaghayegh Haghjooy-Javanmard MD, PhD
- Determination of P, S and Afa Fimbria Coding Genes in Escherichia Coli Isolates from Urinary Tract Infections ..... 553  
Mahbobeh Eslami, Reza Ghanbarpour PhD
- Comparing the Therapeutic Results of Methylprednisolone Acetate Injection with or without Thumb Spica Casting in Patients with de Quervain's Disease ..... 562  
Abolghasem Zarezadeh MD, Shirvan Rastegar MD, Nazanin Arabzadeh
- Comparison of High-Flux and Low-Flux Hemodialysis Filters on Hemodialysis Adequacy in Under-Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease ..... 573  
Rouhollah Narimani MD, Mohadeseh Pour-Pouneh MD, Saeed Mardani MD, Soleiman Kheiri PhD, Hamid Nasri MD

### Review Article

- The Effect of Dietary and Supplementation of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids on Healing of Skin, Gastrointestinal and Diabetic Wounds ..... 584  
Seyed Morteza Safavi PhD, Amir Hossein Adeljoo MSc



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۳۱)، بهمن‌موم خرداد ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

## ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

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

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto: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: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

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

[www.farzaneganco.ir](http://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](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://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 زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، آمریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، آمریکا
۳۳- دکتر رویا کلشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهروی	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغيثی	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؛ 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 عبارتهای 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:** هیچ‌گونه 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

بررسی اثر مهار کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه بر روی آنژیوژنز تومور ملانوما از طریق گیرنده‌های  $\text{PPAR-}\alpha$  و  $\text{PPAR-}\gamma$  در موش‌های C57LB6..... ۵۳۶

دکتر سیما سیف‌آبادی، دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد

ردیابی ژن‌های کد کننده‌ی فیمبریه‌های  $\text{S.P}$  و  $\text{Afa}$  در جدایه‌های اشریشیاکلی از عفونت‌های ادراری..... ۵۴۶

محبوبه اسلامی، دکتر رضا قنبرپور

بررسی نتایج درمانی تزریق متیل پردنیزولون استات به همراه گچ‌گیری در مقایسه با تزریق متیل پردنیزولون استات به تنهایی در بیماران مبتلا به دکورون..... ۵۵۴

دکتر ابوالقاسم زارع‌زاده، دکتر شیروان رستگار، نازنین عرب‌زاده

مقایسه‌ی اثر صافی‌های  $\text{High-Flux}$  و  $\text{Low-Flux}$  بر کفایت همودیالیز در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی تحت همودیالیز..... ۵۶۳

دکتر روح اله نریمانی، دکتر محدثه پورپونه، دکتر سعید مردانی، دکتر سلیمان خیری، دکتر حمید نصری

### مقاله مروری

اثر رژیم‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ و مکمل‌های آن‌ها در بهبود زخم‌های گوارشی، پوستی و دیابتی..... ۵۷۴

دکتر سید مرتضی صفوی، امیرحسین عادل‌جو

## بررسی اثر مهار کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه بر روی آنژیوژنز تومور ملانوما از طریق گیرنده‌های PPAR- $\alpha$ و PPAR- $\gamma$ در موش‌های C57BL/6

دکتر سیما سیف‌آبادی<sup>۱</sup>، دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** آنژیوژنز فرایند تشکیل عروق خونی جدید از عروق قبلی می‌باشد و در رشد و متاستاز تومور نقش حیاتی دارد. این مطالعه، با هدف بررسی اثر آنتی‌آنژیوژنیک عصاره‌ی هیدروالکلی انار پوست سیاه در مدل حیوانی ملانوما انجام شد.

**روش‌ها:** عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه با استفاده از حلال اتانول ۷۰ درصد حاوی ۱ درصد اسید استیک تهیه گردید.  $10^6 \times 1$  سلول ملانوما به همه‌ی موش‌ها در روز صفر مطالعه به صورت زیر جلدی تزریق شد. در روز هفتم مطالعه، موش‌ها به ۹ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه شاهد آب مقطر دریافت نمود. گروه‌های دوم تا پنجم به ترتیب دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره‌ی استاندارد را دریافت نمودند. گروه ششم عصاره را به همراه آنتاگونیست PPAR- $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (۵ mg/kg) دریافت نمود. گروه هفتم عصاره را به همراه آنتاگونیست PPAR- $\alpha$  (۱۰ mg/kg) دریافت نمود. گروه هشتم و نهم نیز فنوفیبرات (۱۰۰ mg/kg) و روزیگلیتازون (۱۰۰ mg/kg) را به عنوان آنتاگونیست‌های PPAR دریافت نمودند. در این مطالعه، اثر آنتی‌آنژیوژنیک عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه در مدل موش ملانوما بررسی شد. در روز ۱۶ مطالعه، موش‌ها کشته شدند و نمونه‌ی تومور آن‌ها وزن گردید و به وسیله‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CD ۳۱ آنالیز شد.

**یافته‌ها:** عصاره‌ی پوست انار به صورت وابسته به دوز منجر به کاهش میزان آنژیوژنز و وزن تومور شد ( $P < 0/05$ ). همچنین میزان آنژیوژنز و وزن تومور در گروه‌هایی که آنتاگونیست PPAR به همراه عصاره دریافت کردند، بیشتر از گروه دریافت کننده‌ی عصاره به تنهایی بود ( $P < 0/001$ ). میزان آنژیوژنز و وزن تومور در گروه‌های دریافت کننده‌ی فنوفیبرات و روزیگلیتازون کمتر از گروه دریافت کننده‌ی بالاترین دوز انار بود ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** عصاره‌ی پوست انار در درمان سرطان ملانوما نقش به‌سزایی دارد و اثر ضد آنژیوژنز عصاره‌ی پوست انار از طریق فعال نمودن مسیر PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  صورت می‌گیرد.

**واژگان کلیدی:** ملانوما، عصاره‌ی پوست انار، آنژیوژنز، Peroxisome proliferator-activated receptor

**ارجاع:** سیف‌آبادی سیما، حق‌جوی جوانمرد شقایق. بررسی اثر مهار کننده‌ی عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار سیاه بر روی آنژیوژنز تومور ملانوما از طریق گیرنده‌های PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  در موش‌های C57BL/6. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴:

۳۳ (۳۳۱): ۵۴۵-۵۳۶

در هر دو جنس زن و مرد در حال افزایش است و شیمی درمانی و اشعه درمانی تأثیر زیادی بر بهبود آن نداشتند (۱). با وجود پیشرفت‌های اخیر در درمان

### مقدمه

ملانوما نوعی سرطان پوست متاستاتیک می‌باشد که پیش‌آگهی ضعیفی دارد و نوعی از بدخیمی است که

۱- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shaghayegh.haghjoo@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شقایق حق‌جوی جوانمرد

بیان می‌گردد و بنابراین برای بررسی میزان آنژیوژنز تومور مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰).

گیاهان از زمان‌های گذشته تاکنون برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با توجه به مصرف گسترده‌ی ترکیبات طبیعی در جوامع مختلف به دلیل عوارض جانبی کمتر، ترکیبات ضد آنژیوژنز با منشأ طبیعی از اهمیت زیادی برخوردار شده‌اند (۱۱). به دلیل پی بردن به نقش رگ‌زایی در گسترش بیماری سرطان، ترکیبات دارای اثرات ضد رگ‌زایی اهمیت زیادی یافتند و تاکنون گیاهان متعددی با اثرات ضد آنژیوژنز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و حتی برخی از ترکیبات مؤثر آن‌ها شناسایی و جداسازی شده‌اند (۱۲-۱۱).

انار با نام علمی *Punica granatum* و نام انگلیسی Pomegranate متعلق به خانواده‌ی *Punicaceae* می‌باشد. عصاره‌ی حاصل از تمام بخش‌های انار دارای خواص درمانی می‌باشد (۱۳). ترکیبات شیمیایی موجود در انار شامل سه دسته‌ی اصلی آنتوسیانین‌ها، تانن‌ها و ترکیبات فنولی می‌باشند. آنتوسیانین‌های موجود در پوست انار شامل سیانیدین، دلفینیدین و پلارگونیدین، تانن‌های موجود شامل پونیکالین و پونیکالاژین و کاتکین ترکیب فنولی موجود در پوست انار می‌باشد (۱۴).

در مطالعات گوناگون اثرات مفید انار در درمان سرطان‌های روده‌ی بزرگ، پروستات، پستان و ریه مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۳). به علاوه، شواهدی مبنی بر اثر آنتی‌آنژیوژنیک عصاره‌ی انار وجود دارد (۱۵). به عنوان مثال، مشاهده شده است که برخی از ترکیبات موجود در انار مانند فلاونوئیدهای شبه استروژنی، خواص آنتی‌آنژیوژنیک

سرطان، میزان مرگ و میر در این بیماری بر اثر درمان‌های موجود کاهش نیافته است که این امر، نیاز به ایجاد روش‌های درمانی جدیدتر را آشکار می‌سازد (۲). یکی از این روش‌های درمانی جدید، شناسایی عوامل مولکولی مختص به این بیماری است. مسیرهای سیگنالی متعددی به منظور یافتن درمان‌های جدیدتر و اختصاصی‌تر برای سرطان مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مسیر PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) یکی از جدیدترین مسیرهای سیگنالی است. گیرنده‌های PPAR عوامل نسخه‌برداری فعال شده توسط لیگاند هستند و شامل سه ایزوفرم  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  هستند (۳). مطالعات اخیر نشان داده است که آگونیست‌های PPAR- $\alpha$  و همچنین PPAR- $\gamma$  باعث مهار رشد چندین رده‌ی سلول سرطانی شده‌اند (۴). به طور کلی، پیشنهاد شده است که مسیر PPAR بهبود ملانوما نقش به‌سزایی دارد (۵).

آنژیوژنز، فرایند تشکیل عروق جدید از عروق قبلی می‌باشد که یک فرایند لازم در فیزیولوژی است و در حالت عادی توسط تعادل میان عوامل بازدارنده و عوامل القاکننده تنظیم می‌شود. در صورت برهم خوردن این تعادل، بیماری به وجود می‌آید که در این صورت، مهار آنژیوژنز یک روش درمانی محسوب می‌شود (۶-۷).

مطالعات نشان داده است که تومور ملانوما برای رشد و متاستاز به تشکیل عروق جدید نیاز دارد و گسترش آنژیوژنز در ملانوما با پیش‌آگهی ضعیف این بیماری، کاهش مدت بقای بیمار و همچنین افزایش سرعت عود بیماری همراه بوده است (۸-۹). CD۳۱ پروتئینی است که در سطح سلول‌های اندوتلیال قرار گرفته است و در تومورهای بدخیم به میزان زیادی

عصاره‌ی به دست آمده از مرحله‌ی قبل به طور جداگانه درون ویال‌های متعدد ریخته شد و این ویال‌ها جهت پودر شدن در فرایند عصاره‌گیری به مدت ۲۴ ساعت داخل دستگاه فریزدرای منتقل گردید. پودر حاصل تا زمان مصرف در دمای  $8^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد (۱۸-۱۹).

برای انجام این مطالعه، تعداد ۷۲ موش C57BL/6 با سن ۸-۶ هفته به طور تصادفی به ۹ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. به همه‌ی موش‌ها در روز صفر مطالعه  $10^6 \times 1$  سلول ملانوما به صورت زیر جلدی تزریق شد و موش‌ها به مدت ۱۶ روز تیمار شدند.

از روز هفتم مطالعه، گروه اول به عنوان شاهد در نظر گرفته شد و ۱ ml آب مقطر (حلال عصاره) دریافت نمود. گروه دوم تا پنجم به ترتیب دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg را از طریق خوراکی دریافت نمودند. گروه ششم دوز ۴۰۰ را به همراه ۱۰ mg/kg GW۶۲۷۱ (آنتاگونیست PPAR- $\alpha$ ) حل شده در Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) به صورت داخل صفاقی دریافت نمود و گروه هفتم دوز ۴۰۰ mg/kg را به همراه  $10^6 \times 1$  سلول ملانوما (آنتاگونیست PPAR- $\gamma$ ) حل شده در DMEM به صورت داخل صفاقی دریافت نمود (۲۰-۲۱). علت استفاده از دوزهای متعدد عصاره، بررسی رابطه‌ی دوز-پاسخ می‌باشد. گروه هشتم و نهم نیز فنوفیبرات (۱۰۰ mg/kg) و روزیگلیتازون (۱۰۰ mg/kg) را به ترتیب به عنوان آگونیست‌های PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  دریافت نمودند.

موش‌ها هر روز از جهت وجود توده‌ی قابل لمس در محل تزریق بررسی شدند. موش‌ها در روز ۱۶ مطالعه توسط سدیم پنتوباریتال بیهوش شدند. سپس

دارند و یا این که آنژیوتنز را از طریق پایین آوردن عوامل محرک آن، مهار می‌کنند (۱۷-۱۶، ۱۳).

با توجه به این که تومور ملانوما برای رشد و متاستاز به آنژیوتنز وابسته می‌باشد، یافتن رویکردی درمانی که بتواند از طریق مهار رگ‌زایی تومور از رشد و متاستاز آن جلوگیری نماید، مد نظر می‌باشد.

با توجه به مطالب پیش‌گفته، در این مطالعه تأثیر عصاره‌ی پوست خارجی و داخلی انار بر میزان آنژیوتنز تومور سرطانی و همچنین مکانیسم اثر آن از طریق گیرنده‌های PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  در مدل حیوانی بررسی شد.

## روش‌ها

در این مطالعه عصاره‌ی هیدروالکلی پوست انار همراه با اسید استیک جهت استخراج مؤثر آنتوسیانین‌ها مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه، انار شیرین پوست سیاه یزد از گونه‌ی Punicaceae از کلکسیون باغ انار مرکز تحقیقات کشاورزی منطقه‌ی دستگرد اصفهان تهیه و نام علمی آن توسط همین مؤسسه تأیید شد. سپس پوست انارها کنده شد و پودر یکنواختی از پوست خشک شده‌ی آن‌ها تهیه گردید. ۵۰ g گرم پودر پوست خشک انار با ۱۰۰ ml حلال اتانول ۷۰ درصد حاوی ۱ درصد اسید استیک مخلوط شد و عمل به هم زدن به مدت ۲۴ ساعت در دمای  $35^{\circ}\text{C}$  ادامه داشت.

سپس عصاره‌ی به دست آمده با کاغذ صافی و تحت خلأ صاف شد. جهت خارج کردن حلال‌های آن توسط دستگاه Eppendorf concentrator، تحت خلأ قرار داده شد و با دمای  $60^{\circ}\text{C}$  حلال‌های آن تبخیر شد. در ادامه، جهت آماده‌سازی عصاره،

مقایسه شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### یافته‌ها

#### وزن تومور

وزن تومور در گروه شاهد بیشتر از بقیه‌ی گروه‌ها بود ( $P < 0/050$ ) و با افزایش دوز از ۵۰ mg/kg به ۴۰۰ به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/050$ ). وزن تومور در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست‌ها بیشتر از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به تنهایی بود ( $P < 0/001$ ). به علاوه، وزن تومور در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست PPAR- $\gamma$  بیشتر از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست PPAR- $\alpha$  بود ( $P < 0/001$ ). وزن تومور در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فنوفیرات و روزیگلیتازون کمتر از گروه دریافت‌کننده‌ی بالاترین دوز انار بود ( $P < 0/050$ ) (شکل ۱).

#### تراکم مویرگی

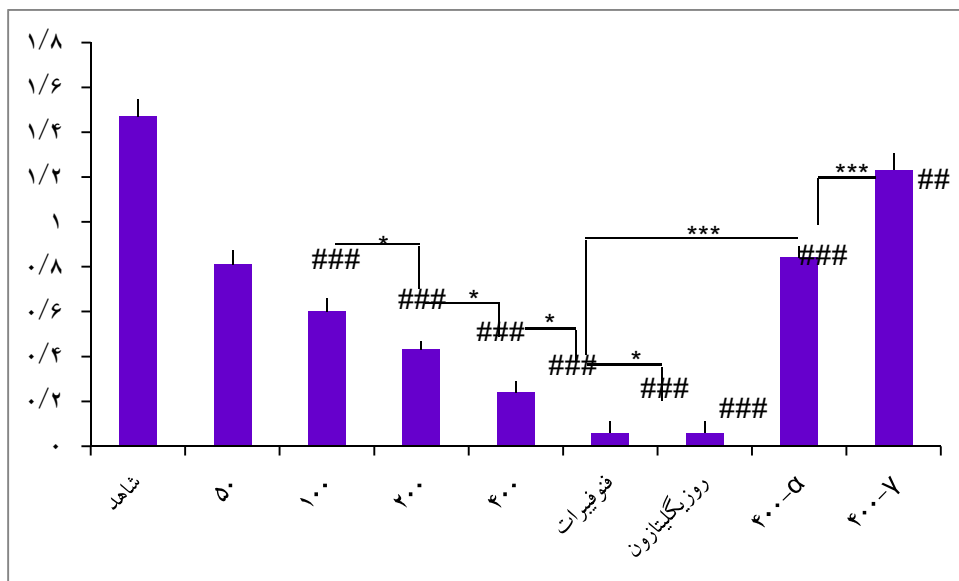
تراکم مویرگی در گروه شاهد بیشتر از بقیه‌ی گروه‌ها بود ( $P < 0/050$ ) و با افزایش دوز از ۵۰ mg/kg به ۴۰۰ به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/010$ ). تراکم مویرگی در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست‌ها بیشتر از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به تنهایی بود ( $P < 0/001$ ). به علاوه، تراکم مویرگی در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست PPAR- $\gamma$  بیشتر از گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره به همراه آنتاگونیست PPAR- $\alpha$  بود ( $P < 0/001$ ). تراکم مویرگی در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی فنوفیرات و روزیگلیتازون کمتر از گروه دریافت‌کننده‌ی بالاترین دوز انار بود ( $P < 0/050$ ) (شکل‌های ۲ و ۳).

حیوان لاپاراتومی و تومور جدا و توزین شد و در فرمالین ۱۰ درصد برای آزمایش‌های بعدی ثابت نگه داشته شد.

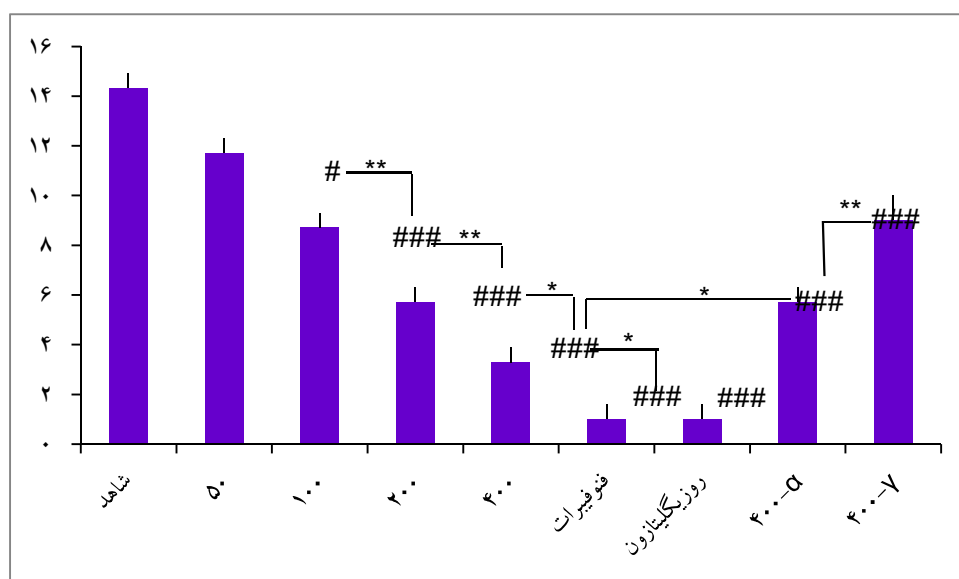
ارزیابی آنژیوژنز با ایندکس CD۳۱ به وسیله‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی انجام پذیرفت که در آن از آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن CD۳۱ استفاده شد. بافت‌ها در ضخامت  $4 \mu$  برش داده شدند و روی لام قرار گرفتند. پس از پارافین‌زدایی با Xylene و دهیدراته شدن با الکل، لام‌ها با آنتی‌بادی اولیه‌ی مونوکلونال بر ضد آنتی‌بادی مونوکلونال CD۳۱ (Dako) و رقت ۱:۱۰۰ به مدت نیم ساعت انکوبه شدند. در مرحله‌ی بعدی لام‌ها با بافر تریس به مدت ۱۰ دقیقه شستشو داده شدند. در مرحله‌ی بعد، از محلول (DAB Diaminobenzidine) جهت کروموزن استفاده شد و لام‌ها با این کروموزن به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شدند. جهت حذف مواد ناخواسته از لام‌ها، بار دیگر شستشو با آب جاری انجام شد.

در پایان، مقاطع بافتی در زیر میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ بررسی شدند و سلول‌های اندوتلیال رنگ شده با CD۳۱ در ۱۰ فیلد انتخابی به صورت تصادفی از هر نمونه‌ی بافتی شمارش گردید. تراکم مویرگی (Capillary density) یا به عبارت دیگر آنژیوژنز به صورت تعداد مویرگ‌ها در هر میلی‌متر مربع گزارش شد.

در پایان، نتایج اندازه‌گیری متغیرها با استفاده از آزمون One-way analysis of variance (One-way ANOVA) و پس از آزمون Tukey با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) بین گروه‌ها

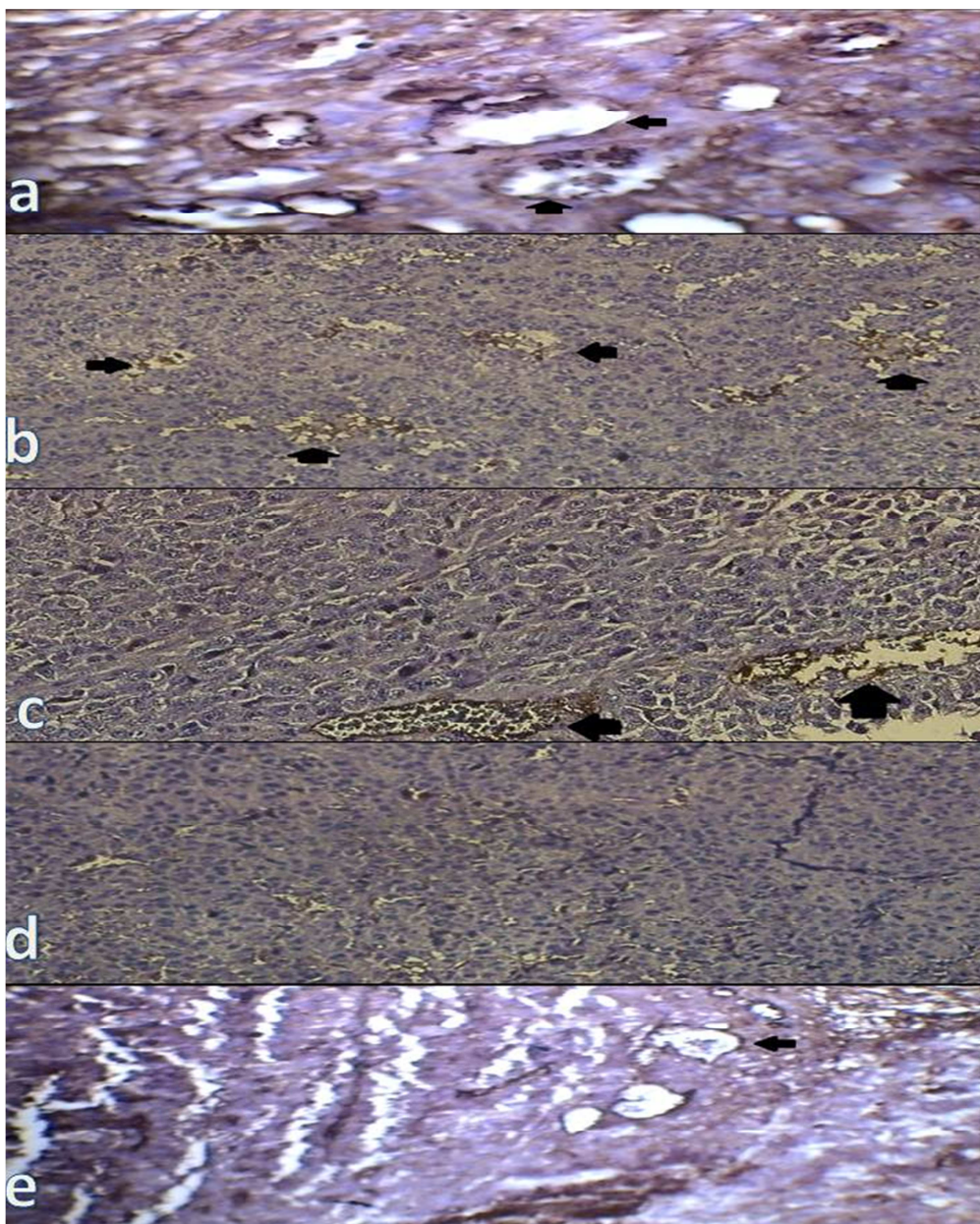


شکل ۱. مقایسه‌ی اثر عصاره‌ی پوست انار با دوز  $50, 100, 200$  و  $400$  بر وزن تومور در پایان مطالعه علامت مربع اختلاف معنی‌دار سایر گروه‌ها را در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهد.  $P < 0/050$  با نماد #، علامت ستاره اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها را نشان می‌دهد.  $P < 0/050$  با نماد \*،  $P < 0/010$  با نماد \*\* و  $P < 0/001$  با نماد \*\*\* نشان داده می‌شود. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.



شکل ۲. مقایسه‌ی اثر عصاره‌ی پوست انار با دوز  $50, 100, 200$  و  $400$  بر تراکم مویرگی علامت مربع اختلاف معنی‌دار سایر گروه‌ها را در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهد.  $P < 0/050$  با نماد #، علامت ستاره اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها را نشان می‌دهد.  $P < 0/050$  با نماد \*،  $P < 0/010$  با نماد \*\* و  $P < 0/001$  با نماد \*\*\* نشان داده می‌شود. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.





شکل ۳. تصاویر حاصل از رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی با بزرگ‌نمایی ۴۰۰. **a, b, c, d, e** به ترتیب مربوط به گروه شاهد، دوز ۲۰۰ mg/kg، دوز ۴۰۰ mg/kg، فنوفیرات و گروه دریافت کننده‌ی آنتاگونیست به همراه عصاره می‌باشد. مویرگ‌ها با فلش نشان داده شده‌اند. همان‌گونه که در تصویر ملاحظه می‌کنید، تعداد مویرگ‌ها در گروه‌های دریافت کننده‌ی عصاره کاهش یافته است و در گروه دریافت کننده‌ی فنوفیرات تراکم مویرگی کمترین مقدار را دارد.

به طور معنی‌داری باعث کاهش تراکم مویرگی و وزن تومور شد و با افزایش دوز، میزان آنژیوژنز کاهش بیشتری یافت، اما وزن تومور و میزان آنژیوژنز در گروه‌های دریافت کننده‌ی فنوفیرات و روزیگلیتازون

### بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که عصاره‌ی پوست انار به طور معنی‌داری در کاهش میزان آنژیوژنز و وزن تومور تأثیر دارد. انار در همه‌ی دوزهای استفاده شده

پروستات منجر به کاهش رشد و میزان آنژیوژنز و همچنین، کاهش بیان عامل محرک رشد عروقی گردید (۲۴).

علاوه بر مکانیسم بررسی شده در این مطالعه، ترکیبات موجود در پوست انار از طریق سایر مکانیسم‌ها از جمله القای آپوپتوز با مهار چرخه‌ی سلولی و یا ایجاد اختلال در غشای میتوکندری و یا فعال‌سازی مسیر ۳-Caspase و همچنین با مهار آنزیم‌های مؤثر در سرطان سینه از جمله آروماتاز (آنزیم سنتز کننده‌ی استروژن) و ۱۷-بتا- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز ۱ (آنزیم تبدیل کننده‌ی استرون به ۱۷-بتا استرادیول) موجب مهار پیشرفت سرطان می‌شوند (۲۶-۲۵).

در این مطالعه، فنوفیرات و روزیگلیتازون در مقایسه با عصاره‌ی پوست انار، بیشترین تأثیر را در مهار آنژیوژنز نشان دادند که این امر به فعال نمودن اختصاصی گیرنده‌های آن‌ها مربوط می‌باشد (۲۸-۲۷، ۴). گیرنده‌های PPAR- $\gamma$  در سرطان‌های متعددی بیان می‌شوند و آگونیست‌های این گیرنده، منجر به مهار آنژیوژنز از طریق مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شوند (۴). همچنین، آگونیست‌های PPAR- $\alpha$  از جمله فنوفیرات از طریق مهار آنژیوژنز موجب مهار رشد تومور می‌گردند و اثرات آنتی‌آنژیوژنیک فنوفیرات به صورت اختصاصی به فعال نمودن این گیرنده مربوط می‌شود (۲۸-۲۷).

به طور کلی، مطالعات اخیر مسیر PPAR را به عنوان هدف درمانی جدید معرفی نموده‌اند (۴). در این مطالعه نشان داده شد که عصاره‌ی پوست انار از طریق گیرنده‌های PPAR- $\gamma$  و PPAR- $\alpha$  بخشی از اثر آنتی‌آنژیوژنز خود را اعمال می‌نماید.

کمتر از گروه دریافت کننده‌ی بالاترین دوز انار بود. از آن جا که مهار نمودن گیرنده‌های PPAR- $\gamma$  و PPAR- $\alpha$  منجر به افزایش وزن و میزان آنژیوژنز تومور شد، می‌توان نتیجه گرفت که عصاره‌ی پوست انار از طریق فعال نمودن این دو گیرنده عمل می‌نماید. با این وجود، فنوفیرات و روزیگلیتازون به عنوان آگونیست‌های PPAR- $\gamma$  و PPAR- $\alpha$  بیشترین اثر را در کاهش وزن تومور و میزان آنژیوژنز داشتند.

مطالعات دیگر به اثرات آنتی‌آنژیوژنیک پلی‌فنول‌های پوست انار اشاره نموده‌اند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط Toi و همکاران انجام شد، پلی‌فنول‌های موجود در پوست، آب تخمیر شده و روغن هسته‌ی انار منجر به کاهش تکثیر سلول‌های آنژیوژنیک از جمله سلول اندوتلیال و رید بند ناف انسان و کاهش بیان عامل محرک رشد عروقی در سلول‌های سرطان پستان و سلول‌های اندوتلیال و رید بند ناف انسان گردید و همچنین موجب مهار آنژیوژنز در محیط *In vitro* و در پرده‌ی کوریوآلانتوئیک جوجه به عنوان محیط *In vivo* شدند (۲۲). همچنین در مطالعه‌ای که توسط دانا و همکاران انجام شد، عصاره‌ی پوست انار سیاه یزد به صورت وابسته به دوز موجب کاهش آنژیوژنز در مدل استاندارد آزمایشگاهی *In vitro* شد. به این صورت که موجب کاهش معنی‌دار طول، اندازه و تعداد انشعاب تیوب‌ها بر روی ماتریژل شد (۲۳).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Sartippour و همکاران صورت گرفت، عصاره‌ی غنی از پلی‌فنول حاصل از پوست و میوه‌ی انار منجر به کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال و رید بند ناف انسان در محیط *In vitro* گردید و همچنین در مدل حیوانی، سرطان

مشاهده شده، در نتیجه‌ی اثرات هم‌افزایی بین ترکیبات مختلف موجود در پوست انار می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

عصاره‌ی پوست انار به صورت وابسته به دوز، منجر به کاهش آنژیوژنز و وزن تومور در مدل حیوانی سرطان ملانوما می‌شود و بخشی از این تأثیر از طریق فعال نمودن گیرنده‌های PPAR- $\alpha$  و PPAR- $\gamma$  می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی به شماره‌ی ۲۹۰۰۳۵ می‌باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بابت تأمین هزینه‌ی اجرای این طرح قدردانی می‌گردد.

پوست انار غنی از ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی و تانن‌هایی از جمله الاژی تانن، پونیکالازین و پونیکالین است (۲۹). مطالعات بسیاری نشان داده است که پلی‌فنول‌های موجود در سایر گیاهان قابلیت مهار آنژیوژنز را دارند (۳۱-۳۰). تصور بر این است که عصاره‌ی پوست انار نیز از طریق پلی‌فنول‌هایش اثر آنتی‌آنژیوژنیک ایجاد می‌کند. علاوه بر این، پوست و آب انار حاوی مقادیر فراوانی از فلاونوئیدهای استروژنی مانند لوتئولین می‌باشد که در مطالعات دیگر ثابت گردیده است که اثر مهار کننده‌ی آنژیوژنز دارد و یا عوامل القا کننده‌ی آنژیوژنز را مهار می‌نماید (۱۶-۱۷). به طور دقیق مشخص نیست که کدام یک از اجزای موجود در پوست انار، مسؤول اثر مشاهده شده است. اما مطالعات مختلف به اثرات هم‌افزایی ترکیبات موجود در انار اشاره نموده‌اند (۳۲). از این رو می‌توان نتیجه گرفت که اثرات آنتی‌آنژیوژنیک

### References

- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011; 16(1): 5-24.
- Oh SH, Woo JK, Jin Q, Kang HJ, Jeong JW, Kim KW, et al. Identification of novel antiangiogenic anticancer activities of deguelin targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Int J Cancer* 2008; 122(1): 5-14.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
- Yasui Y, Kim M, Tanaka T. PPAR ligands for cancer chemoprevention. *PPAR Res* 2008; 2008: 548919.
- Freudlsperger C, Schumacher U, Reinert S, Hoffmann J. The critical role of PPARgamma in human malignant melanoma. *PPAR Res* 2008; 2008: 503797.
- Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process. *Curr Mol Med* 2003; 3(7): 643-51.
- Ribatti D, Nico B, Crivellato E, Roccaro AM, Vacca A. The history of the angiogenic switch concept. *Leukemia* 2007; 21(1): 44-52.
- Mahabeleshwar GH, Byzova TV. Angiogenesis in melanoma. *Semin Oncol* 2007; 34(6): 555-65.
- Ribatti D, Nico B, Floris C, Mangieri D, Piras F, Ennas MG, et al. Microvascular density, vascular endothelial growth factor immunoreactivity in tumor cells, vessel diameter and intussusceptive microvascular growth in primary melanoma. *Oncol Rep* 2005; 14(1): 81-4.
- Leong A, Cooper K, Leong JWM. *Manual of diagnostic antibodies for immunohistology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003.
- Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 2. *Curr Oncol* 2006; 13(3): 99-107.
- Kruger EA, Duray PH, Price DK, Pluda JM, Figg WD. Approaches to preclinical screening of antiangiogenic agents. *Semin Oncol* 2001; 28(6): 570-6.



13. Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007; 109(2): 177-206.
14. Viladomiu M, Hontecillas R, Lu P, Bassaganya-Riera J. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 789764.
15. Jurenka JS. Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): a review. *Altern Med Rev* 2008; 13(2): 128-44.
16. Fotsis T, Pepper MS, Montesano R, Aktas E, Breit S, Schweigerer L, et al. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12(4): 649-66.
17. Le ML. Cancer preventive effects of flavonoids-a review. *Biomed Pharmacother* 2002; 56(6): 296-301.
18. Ni Q, Xu G, Lu G, Gao Q, Zhou C, Zhang Y. Investigation of the stability and antioxidant properties of anthocyanins-based purple potato colorants after processing. *African Journal of Biotechnology* 2012; 11(14): 3379-87.
19. Oancea S, Draghici O. pH and thermal stability of anthocyanin-based optimised extracts of Romanian red onion cultivars. *Czech Journal of Food Science* 2013; 31(3): 283-91.
20. Downer EJ, Clifford E, Amu S, Fallon PG, Moynagh PN. The synthetic cannabinoid R(+)-WIN55,212-2 augments interferon-beta expression via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *J Biol Chem* 2012; 287(30): 25440-53.
21. Nakajima A, Tomimoto A, Fujita K, Sugiyama M, Takahashi H, Ikeda I, et al. Inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity suppresses pancreatic cancer cell motility. *Cancer Sci* 2008; 99(10): 1892-900.
22. Toi M, Bando H, Ramachandran C, Melnick SJ, Imai A, Fife RS, et al. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. *Angiogenesis* 2003; 6(2): 121-8.
23. Dana N, Haghjooy Javanmard S, Fazilati M. Anti-angiogenic effects of pomegranate peel extract (*Punica Granatum* L.) on human umbilical vein endothelial cells. *J Isfahan Med Sch* 2012; 30(195): 913-21. [In Persian].
24. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, Moro A, Harris DM, Henning SM, et al. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2008; 32(2): 475-80.
25. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM, Patel A, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 2004; 7(3): 274-83.
26. Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(3): 203-17.
27. Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, Butterfield CE, Barnes CM, Fannon M, et al. PPARalpha agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(3): 985-90.
28. Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A, Theocharis S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands: potential pharmacological agents for targeting the angiogenesis signaling cascade in cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 431763.
29. Christaki EV, Bonos EM, Florou-Paneri PC. Dietary benefits of pomegranates in humans and animals. *Food, Agriculture and Environment* 2011; 9(1): 142-4.
30. Tseng SH, Lin SM, Chen JC, Su YH, Huang HY, Chen CK, et al. Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6): 2190-202.
31. Sartippour MR, Heber D, Zhang L, Beatty P, Elashoff D, Elashoff R, et al. Inhibition of fibroblast growth factors by green tea. *Int J Oncol* 2002; 21(3): 487-91.
32. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16(6): 360-7.

## The Inhibitory Effect of Hydroalcoholic Extract of Black Punica Granatum Pericarp on Melanoma Tumor Angiogenesis through PPAR $\alpha$ and PPAR $\gamma$ Pathways in C57BL6 Mice

Sima Seifabadi PharmD<sup>1</sup>, Shaghayegh Haghjooy-Javanmard MD, PhD<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Angiogenesis is the process of formation of new capillaries from the preexisting vessels and plays an important role in the growth and metastasis of tumor. In this study, we aimed to investigate the antiangiogenic effect of hydroalcoholic extract of black pomegranate pericarp extract (PPE) in the animal model of melanoma.

**Methods:** The hydroalcoholic extract of black pomegranate pericarp was prepared using 70% ethanol containing 1% acetic acid.  $1 \times 10^6$  B16F10 melanoma cells were injected to all mice on the day 0, subcutaneously (s.c). On 7<sup>th</sup> day, mice were divided into 9 groups of 8 animals. The first group received distilled water. Groups second to fifth received 50, 100, 200 and 400 mg/kg of black pomegranate pericarp extract. The sixth group received the extract and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) antagonist (5 mg/kg/day). The seventh group received the extract and PPAR- $\alpha$  antagonist (10 mg/kg/day). Eighth and ninth groups received fenofibrate (100 mg/kg) and rosiglitazone (100 mg/kg) as agonists of PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ , respectively. On 16<sup>th</sup> day, mice were euthanized and their tumor samples were weighed and then analyzed via immunohistochemistry staining for CD31.

**Findings:** The black pomegranate pericarp extract dose dependently decreased tumor weight and angiogenic marker ( $P < 0.05$ ). Moreover, tumor weight and angiogenic marker in the groups which received both peroxisome proliferator-activated receptor antagonists and black pomegranate pericarp extract, was more than the group which received the extract ( $P < 0.001$ ). Level of angiogenesis and tumor weight in the groups which received fenofibrate and rosiglitazone was less than the group that received the highest dose of pomegranate pericarp extract ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Taken together, our observations suggest that black pomegranate pericarp extract may have potential implication in melanoma cancer treatment, and show that antiangiogenic effect of this extract may be mediated through modulation of peroxisome proliferator-activated receptor activation pathways.

**Keywords:** Melanoma, Pomegranate pericarp extract, Angiogenesis, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR)

**Citation:** Seifabadi S, Haghjooy-Javanmard Sh. **The Inhibitory Effect of Hydroalcoholic Extract of Black Punica Granatum Pericarp on Melanoma Tumor Angiogenesis through PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Pathways in C57BL6 Mice.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(331): 536-45

1- Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD, Email: shaghayegh.haghjoo@gmail.com

## ردیابی ژن‌های کد کنندهی فیمبریه‌های S، P و Afa در جدایه‌های اشریشیاکلی از عفونت‌های ادراری

محبوبه اسلامی<sup>۱</sup>، دکتر رضا قنبرپور<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** اشریشیاکلی عامل مهمی در بروز عفونت مجاری ادراری کودکان و زنان می‌باشد. در سویه‌های اشریشیاکلی درگیر در عفونت‌های ادراری عوامل حدت متعددی شناسایی شده است که دسته‌ی مهمی از آن‌ها عوامل فیمبریه‌های S، P و Afa می‌باشند که به ترتیب توسط ژن‌های papEF، afaBC و sfa/focDE کد می‌شوند. هدف از این مطالعه، تعیین حضور و فراوانی ژن‌های عوامل حدت فیمبریه‌ای در جدایه‌های اشریشیاکلی از بیماران مبتلا به عفونت ادراری در شهرستان رفسنجان بود.

**روش‌ها:** در این بررسی، ۱۴۵ نمونه‌ی ادراری جهت شناسایی اشریشیاکلی کشت داده شد. جدایه‌ها بر اساس آزمایش‌های بیوشیمیایی استاندارد تشخیص داده شد و DNA استخراج شده از جدایه‌های تأیید شده به منظور تعیین ژن‌های papEF، afaBC و sfa/focDE به روش Multiplex-PCR (Multiplex-polymerase chain reaction) مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۱۲۲ جدایه‌ی اشریشیاکلی از نمونه‌های ادراری کشت داده شده، شناسایی گردید. بررسی ژنوتیپی ژن‌های حدت نشان داد که ۳۸/۵ درصد از جدایه‌ها حداقل یکی از سه ژن حدت را دارا بودند. ژن papEF با ۱۸/۸۵ درصد بیشترین فراوانی و ژن‌های sfa/focDE و afaBC به ترتیب ۲/۴۵ و ۰/۸۱ درصد فراوانی داشتند. ۲۰ جدایه (معادل ۱۶/۳۹ درصد) واجد هر دو ژن papEF و sfa/focDE بودند.

**نتیجه‌گیری:** ژن papEF بیشترین درصد فراوانی را به خود اختصاص داد و ژن‌های فیمبریه‌ای afaBC و sfa/focDE در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند.

**واژگان کلیدی:** اشریشیاکلی، ژن فیمبریه‌ای، عفونت مجاری ادراری

**ارجاع:** اسلامی محبوبه، قنبرپور رضا. ردیابی ژن‌های کد کنندهی فیمبریه‌های S، P و Afa در جدایه‌های اشریشیاکلی از عفونت‌های

ادراری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۱): ۵۴۶-۵۵۳

### مقدمه

عفونت مجاری ادراری، شایع‌ترین عفونت باکتریایی اکتسابی در بین زنان و کودکان می‌باشد. ۸۰ درصد از عفونت‌های دستگاه ادراری در انسان توسط باکتری اشریشیاکلی ایجاد می‌گردد (۱). یکی از مهم‌ترین عوامل چسبندگی، فیمبریه‌های مقاوم به مانوز

می‌باشند که باعث اتصال باکتری به سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند و در ایجاد بیماری نقش دارند (۲). اتصال اشریشیاکلی به سلول‌های ارواپی‌تلیال در پاتوژنیسیتهی بیماری اهمیت به‌سزایی دارد. عوامل حدت سطحی سویه‌های یوروپاتوژنیک اشریشیاکلی شامل چند آدهزین از جمله فیمبریه است، به

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات سیرجان، دانشگاه آزاد اسلامی، سیرجان، ایران

۲- استاد، گروه پژوهشی میکروبیولوژی مولکولی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران

آزمایشگاه‌های تشخیص طبی جمع‌آوری گردید و به آزمایشگاه میکروبی‌شناسی منتقل شد. معیار آزمایشگاهی عفونت مجاری ادراری حاد با اشریشياکلی شامل یک کشت مثبت با تعداد کلنی‌های حداقل  $10^5$  کلنی در هر میلی‌لیتر ادرار بود.

نمونه‌ها ابتدا در محیط MacConkey agar و Blood agar کشت داده شد و در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  به مدت یک شب انکوبه شدند. کلنی اشریشياکلی در محیط MacConkey agar به دلیل تخمیر لاکتوز صورتی رنگ است. بعد از انکوباسیون، کلنی‌های لاکتوز مثبت از محیط MacConkey agar بر روی محیط EMB آگار (Eosin methylene blue agar) کشت داده شد و بعد از رشد باکتری‌ها توسط آزمایش‌های بیوشیمیایی جهت شناسایی اشریشياکلی مورد بررسی و تأیید قرار گرفت (۶-۷).

استخراج DNA: در این تحقیق از سه روش متفاوت به منظور مقایسه‌ی میزان DNA حاصل از استخراج استفاده شد. روش اول: در این روش از لیز NaOH نیم نرمال استفاده گردید. بدین صورت که ابتدا از ذخیره‌ی باکتریایی پس از خروج از حالت انجماد در محیط کشت Luria bertani broth به مدت ۲۴-۱۸ ساعت کشت داده شد. سپس به میزان  $700 \mu\text{l}$  از کشت باکتری، به میکروتیوب حاوی  $25 \mu\text{l}$  NaOH نیم نرمال اضافه گردید تا شیرابه‌ای تهیه گردد. پس از گذشت ۲۰-۳۰ دقیقه،  $25 \mu\text{l}$  محلول تریس ۱ M به محلول پیش‌گفته اضافه شد تا عمل هضم باکتری توسط NaOH متوقف گردد و محلولی با pH نهایی ۷/۵ تهیه شود. بلافاصله با افزودن  $450 \mu\text{l}$  آب مقطر استریل، حجم محلول به  $500 \mu\text{l}$  رسید و رقت نهایی از عصاره‌ی DNA،

خصوصاً فيمبريه‌ی p که توسط ژن pap، فيمبريه‌ی s که توسط ژن sfa و فيمبريه‌ی a که توسط ژن afa کد می‌شوند و در روند عفونت مجاری ادراری نقش دارند (۳-۵).

آدهزین غیر فيمبريه‌ای (afa) اولین بار از جدایه‌های یوروپاتوژنیک و مرتبط با اسهال در انسان توصیف شدند. ژن afa نقش مهمی را در بیماری‌زایی عفونت مجاری ادراری بر عهده دارد و به طور معمول در زنان باردار، کودکان و بیمارانی با عود مجدد عفونت مجاری ادراری دیده می‌شوند. یکی از ویژگی‌های غیر معمول جدایه‌های واجد ژن afa، ایجاد عفونت‌های روده‌ای در کودکان می‌باشد. این جدایه‌های ایجادکننده‌ی اسهال، جزء پاتوتیپ چسبنده‌ی منتشره (DAEC) یا Diffuse-adhering Escherichia coli (می‌باشند (۲).

در اپیدمیولوژی‌های گسترده، استفاده از یک روش سریع برای تشخیص به هنگام و دقیق پاتووارها در ارتباط با عامل بیماری‌زا، نقش مهمی در شناسایی ژن‌های مورد نظر جهت پیشگیری و درمان مناسب دارد. ارزیابی اپیدمیولوژی‌های گسترده، از به وجود آمدن جدایه‌های مقاوم جلوگیری می‌نماید. هدف از انجام این تحقیق رديابی ژن‌های afa، sfa و pap اشریشياکلی از موارد عفونت ادراری انسان با روش PCR چندگانه‌ای (Multiplex-PCR یا Multiplex-polymerase chain reaction) می‌باشد.

## روش‌ها

در این پژوهش تعداد ۱۴۵ نمونه از بیماران مبتلا به عفونت‌های مجاری ادراری پذیرش شده در بیمارستان علی‌ابن‌ابیطالب (ع) رفسنجان و

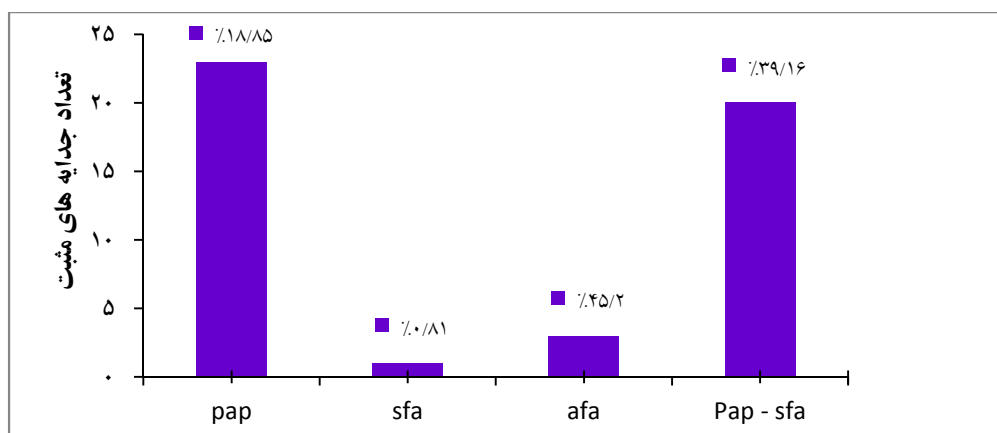
گردید:  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۵ دقیقه،  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه،  $66^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه،  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه (۳۵ سیکل) و  $72^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱۰ دقیقه. سویه‌های استاندارد از دانشکده‌ی دامپزشکی شهید باهنر کرمان تهیه شد و پرایمرهای به کار رفته در آزمایش Multiplex-PCR در جدول ۱ آمده است (۸). همچنین محصول آزمایش Multiplex-PCR بر روی ژل الکتروفورز ۱ درصد منتقل و نتایج در شکل ۱ ارایه شده است. این تحقیق مطالعه‌ای مقطعی بود که به روش توصیفی - تحلیلی طراحی و اجرا گردید.

با توجه به نوع طرح مطالعه و شیوه‌ی تجزیه و تحلیل داده‌ها و همچنین با توجه به عدم نیاز به اطلاعات شخصی بیماران اعم از نام و نام خانوادگی و سایر اطلاعات بیماران، این مطالعه ملاحظات اخلاقی نداشت.

جهت انجام آزمایش PCR آماده گردید. روش دوم استفاده از روش فنل کلرفرم و روش سوم جهت استخراج DNA از کیت مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران (MBK0041) استفاده شد (۸). برای تهیه‌ی محلول اصلی آزمایش Multiplex-PCR، مخلوط‌های استفاده شده جهت انجام واکنش به این شرح بودند: آب مقطر  $36/4\ \mu\text{l}$ ، لودینگ بفر  $2/5\ \mu\text{l}$   $\text{MgCl}_2$ ،  $2/5\ \mu\text{l}$  dNTP (Nucleoside triphosphate)  $0/4\ \mu\text{l}$ ، سه زوج پرایمر TaqDNA polymerase  $0/2\ \mu\text{l}$ ، هر کدام  $0/5\ \mu\text{l}$  DNA  $5\ \mu\text{l}$  در حجم نهایی  $50\ \mu\text{l}$  تهیه شد. به منظور فراهم کردن شرایط مناسب جهت تکثیر DNA و اتصال پرایمرها، این مخلوط به دستگاه ترمال سایکلر BIORAD انتقال یافت و طبق برنامه اقدام به تکثیر ژن‌های هدف

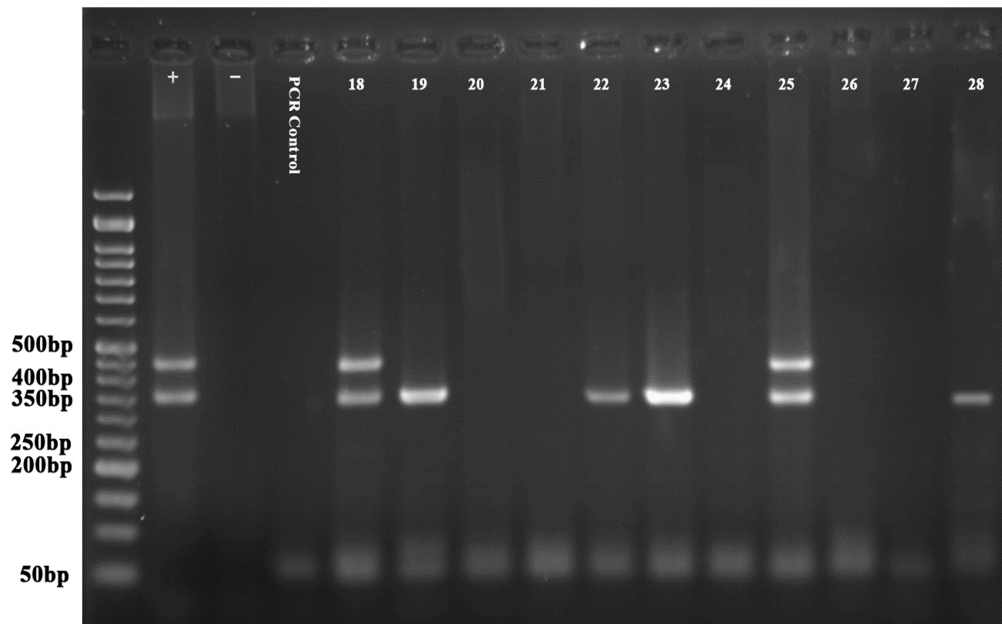
جدول ۱. پرایمرها و سویه‌های استاندارد به کار رفته در Multiplex-polymerase chain reaction (Multiplex-PCR) (۸)

پرایمر	توالی پرایمر (۳→۵)	اندازه محصول	نام ژن
pap	1:GACGGCTGTACTGCAGGGTGTGGC G 2: ATA TCC TTT CTG CAG GGA TGC AATA	۳۳۶	pap
sfa	1:CTCCG GAGAACTGGGTGCATCTTAC 2:CGG AGGAGT AA TTA CA AACCTGGCA	۴۱۰	sfa
afa	1:GCTGGGCAGCAAAGTATAACTCTC 2:CATCAAGCTGTTTGTTCGTCGCCG	۷۵۰	afa



شکل ۱. تعداد و درصد عوامل فیبری‌های در جدایه‌ها





شکل ۲. نتیجه‌ی آزمایش Multiplex-polymerase chain reaction (Multiplex-PCR) به ترتیب از چپ به راست: نشانگر ۵۰ bp، شاهد مثبت، شاهد منفی، چاهک ۱۸ و ۲۵ جدایه‌های مثبت از نظر وجود ژن‌های pap و saf، چاهک‌های ۱۹، ۲۲، ۲۳ و ۲۸ جدایه‌های مثبت از نظر وجود ژن pap می‌باشد.

### بحث

اشریشیاکلی به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد عفونت‌های ادراری، زخم‌های عفونی التهاب صفاق، التهاب پرده‌ی مغز (مننژیت)، پنومونی گرم منفی و سپتی سمی شناخته شده است. اکثر جدایه‌ها از موارد عفونت‌های ادراری واجد ژن‌های حدت خاصی می‌باشند و مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی متعددی در زمینه‌ی کشف و شناسایی این عوامل حدت صورت می‌گیرد که غالب این مطالعات در زمینه‌ی شناسایی عوامل حدت در پاتوژن عفونت‌های ادراری به عنوان یک عفونت بالا رونده نقش دارند (۹، ۳). در بین عوامل حدت در جدایه‌های بیماری‌زای اشریشیاکلی از موارد عفونت‌های ادراری، فیمبریه‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. فیمبریه‌ی P به عنوان یکی از فیمبریه‌های مقاوم به مانوز است که بیشترین نقش را در ایجاد عفونت‌های ادراری داشته است

### یافته‌ها

از ۱۴۵ نمونه‌ی اخذ شده از بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری، ۱۲۲ باکتری اشریشیاکلی جداسازی و مورد تأیید قرار گرفت. بر اساس نتیجه‌ی آزمایش Multiplex-PCR جهت شناسایی ژن‌های pap، sfa و afa مشخص گردید که در ۱۲۲ جدایه‌ی مورد مطالعه، ۲۳ جدایه (۱۸/۸۵ درصد) دارای ژن pap، سه جدایه (۲/۴۵ درصد) دارای ژن afa، ۱ جدایه نیز (۰/۸۱ درصد) دارای ژن sfa و ۲۰ جدایه (۱۶/۳۹ درصد) دارای ژن‌های pap و sfa بودند. در این بررسی الگوی ترکیب ژنی papEF+sfa/focDE در ۲۰ جدایه‌ها (۱۶/۳۹ درصد) شناسایی شد. شکل ۱ نتیجه‌ی آزمایش Multiplex-PCR جهت شناسایی جدایه‌های مثبت از نظر عوامل فیمبریه‌ای شکل ۲ نتیجه‌ی این آزمایش بر روی تعدادی از جدایه‌های مثبت را نشان می‌دهد.

afaI و دو جدایه نیز واجد ژن sfa بودند. همچنین سه جدایه دارای ترکیب ژنی sfa و pap بودند (۱۷). فراوانی ژن‌های بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر، همخوانی بیشتری با یافته‌های Arisoy و همکاران (۱۷) نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد ابتلا به عفونت‌های ادراری بیمارستانی که عامل ایجاد کننده‌ی آن اشریشیاکلی بود، در جنس مؤنث با طول دوره‌ی بستری و مدت زمان استفاده از سوند ادراری مرتبط است. با به کارگیری سیاست‌های کنترل همانند استفاده از سوند ادراری در موارد ضروری، به کارگیری روش‌های آسپتیک و اجرای برنامه‌های پیشگیرانه، می‌توان میزان ابتلا را در بیماران کاهش داد (۱۳).

در ایران ناطقی و همکاران با بررسی حضور ۸ ژن اشریشیاکلی یوروپاتوژنیک انسان و با توجه به شناسایی ژن‌های papc، arp2، iss و astA هر دو سویه‌ی UPEC و APEC نتیجه‌گیری نمودند که این ژن‌ها می‌توانند به عنوان عوامل مؤثر در عفونت‌های خارج روده‌ای مطرح باشند. بعد از انجام Multiplex-PCR مشخص شد که ژن papc در ایجاد عفونت ادراری بسیار مؤثر می‌باشد (۱۸). Blanco و همکاران در پژوهشی که در ارتباط با جداسازی ژن‌های حدت یوروپاتوژنیک اشریشیاکلی به وسیله‌ی آزمایش زنجیره‌ای پلیمرز با استفاده از روش‌های فنوتیپ ژن‌های sfa، afa و pap بالاترین درصد را در عفونت‌های ادراری نشان دادند (۱۹).

Arisoy و همکاران در مطالعه‌ی نشان دادند که در ۱۶۱ سویه‌ی اشریشیاکلی از کودکان مبتلا به عفونت مجاری ادراری با بررسی ژن‌های hly، sfa، hly و pap و شیوع ژن pap در بین سویه‌های ایجاد

(۱۱-۱۰). در مطالعه‌ی حاضر، فیمبریه‌ی P به عنوان یکی از مهم‌ترین ژن‌های حدت به میزان ۱۸/۸۵ درصد شناسایی گردید. با توجه به این که حضور این فیمبریه به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز عفونت بالا رونده‌ی ادراری انسان محسوب می‌گردد، گزارش‌های زیادی در کشورهای مختلف در این زمینه وجود دارد (۱۲).

در بررسی حاضر فیمبریه‌ی S به عنوان یکی از عوامل آدهزینی مورد بررسی قرار گرفت و فراوانی آن ۰/۸۱ درصد گزارش گردید. فراوانی ژن afa در مطالعه‌ی حاضر ۲/۴۵ درصد شناسایی شد. بر اساس نتایج این تحقیق، ۳۸/۵ درصد از جدایه‌ها واجد ژن‌های حدت بودند. فرشاد و همکاران گزارش کردند که در جهرم فراوانی ژن‌های فیمبریه‌ی pap ۳۰/۲ درصد است و شیوع بیشتری نسبت به فیمبریه‌ی sfa (۱۸/۷۵ درصد) دارد (۱۳). مطابق با مطالعه‌ی Oliveira و همکاران در برزیل، فراوانی ژن pap ۲۵ درصد، ژن sfa ۲۶ درصد و ژن afa ۶ درصد گزارش شده است (۱۴). در مطالعه‌ی دیگری که در شهر سائوپائولو برزیل توسط Tiba و همکاران انجام شد، فراوانی ژن‌های papE/F (۳۲/۷ درصد)، sfaD/E (۲۷/۸ درصد) و afaB/C (۶/۲ درصد) برآورد شده است (۱۵).

بررسی دیگری در کشور برزیل توسط Santo و همکاران صورت گرفت که از ۱۰۰ ایزوله‌ی اشریشیاکلی، ۱۲ جدایه واجد هر دو ژن pap و sfa و ۱ جدایه نیز واجد هر دو ژن sfa و afa بودند (۱۶). در مطالعه‌ی که Arisoy و همکاران بر روی عوامل حدت اشریشیاکلی انجام دادند، از ۱۳۶ باکتری مورد آزمایش، ۶ جدایه واجد ژن pap، ۵ جدایه واجد ژن

کننده‌ی سیستین پایین می‌باشد. در نتیجه، اکثر افراد مبتلا به سیستین بودند (۱۷). عربی و همکاران در پژوهشی بر روی ژنوتیپ فیمبریه‌ی مشترک در عفونت ادراری اشریشیاکلی از ۳۴۳ سویه باکتری اشریشیاکلی ایزوله شده، توزیع ژن‌های فیمبریه‌ی sfa، pap و afa بیشترین فراوانی را در تولید عفونت ادراری بعد از آزمایش PCR داشتند که به ترتیب ۸۷/۷ درصد (۳۰۱ مورد)، ۲۳/۹ درصد (۱۱۳ مورد) و ۱۶/۶ درصد (۵۷ مورد) می‌باشند (۲۰).

کریمیان و همکاران در تحقیقی که در رابطه با ارزیابی آنزیم بیماری‌زایی باکتری اشریشیاکلی و عوامل مؤثر در بیماران مبتلا به عفونت ادراری در شهرکرد انجام دادند، نتایج باز هم درصد بالای ژن‌های sfa و pap را از ژن‌های حدت در ایجاد عفونت‌های ادراری اعلام کرد (۷). بهالو و همکاران با بررسی عوامل حدت جداسازی شده از اشریشیاکلی در کودکان مبتلا به عفونت ادراری در شهرکرد به وسیله‌ی Multiplex-PCR دریافتند که از مجموع ۱۰۰ اشریشیاکلی ایزوله شده، بالاترین فراوانی را ژن‌های sfa و pap دارا هستند (۲۱). به طور کلی، می‌توان نتیجه گرفت که بر طبق مطالعات انجام شده و مقایسه‌ی آن با نتایج این پژوهش، میزان ژن pap در همه‌ی جدایه‌ها بیشترین درصد را به خود اختصاص داده‌اند و ژن‌های فیمبریه و afa و سپس sfa در رتبه‌های بعدی قرار گرفته‌اند.

در بیشتر مطالعات، ژن‌های pap و sfa دارای ترکیب ژنی می‌باشند و مقایسه‌ی مطالعات پیشین با مطالعه‌ی اخیر نشان داد که بیشترین عفونت ادراری

در زنان وجود دارد و بیشترین فراوانی مربوط به ژن‌های sfa و pap می‌باشد. مؤثرترین ژن در ایجاد عفونت ادراری ژن pap می‌باشد. با توجه به این که حدود یک سوم از جدایه‌ها در این بررسی دارای ژن‌های فیمبریه‌ای بودند و بیشترین فراوانی مربوط به ژن pap و سپس afa و بعد از آن sfa می‌باشد، نیاز به مطالعات بیشتری در زمینه‌ی شناسایی ژن‌های فیمبریه‌ای در عفونت‌های ادراری انسان ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که دو سوم از جدایه‌ها بدون این که دارای ژن فیمبریه‌ای باشند، قابلیت ایجاد بیماری را دارند. ژن‌های حدت مختلفی در عفونت‌های ناشی از اشریشیاکلی در انسان شناسایی شده است. از این رو، لزوم تعیین حضور و فراوانی این ژن‌ها بیش از پیش نمایان می‌گردد.

همچنین در این تحقیق از سه روش متفاوت استخراج DNA با کتری جهت مقایسه‌ی میزان DNA حاصل استفاده شد و مشخص گردید که روش استخراج با استفاده از کیت‌های تجاری نتایج بهتری در آزمون PCR چندگانه‌ای دارد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد است. بدین وسیله پژوهشگران کمال تشکر و سپاسگزاری خود را از کارکنان آزمایشگاه پژوهشی میکروبیولوژی پاسارگاد به ویژه جناب آقای دکتر کیومرث امینی، مهندس ابوالفضل مقدم و رامین خاکی جوان و آقای دکتر حسام علی‌زاده که در انجام مراحل عملی و علمی این تحقیق یاری نمودند، اعلام می‌دارند.

## References

1. Tramuta C, Nucera D, Robino P, Salvarani S, Nebbia P. Virulence factors and genetic variability of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Italy. *J Vet Sci* 2011; 12(1): 49-55.
2. Le BC, Lalioui L, du Merle L, Jouve M, Courcoux P, Bouzari S, et al. Characterization of AfaE adhesins produced by extraintestinal and intestinal human *Escherichia coli* isolates: PCR assays for detection of Afa adhesins that do or do not recognize Dr blood group antigens. *J Clin Microbiol* 2001; 39(5): 1738-45.
3. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 2001; 345(14): 1007-13.
4. Moreno E, Prats G, Sabate M, Perez T, Johnson JR, Andreu A. Quinolone, fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 204-11.
5. Farshad S, Emamghorashi F. The prevalence of virulence genes of *E. coli* strains isolated from children with urinary tract infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(4): 613-7.
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology: with student consult*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012.
7. Karimian A, Momtaz H, Madani M. Detection of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in patients with urinary tract infections in Iran. *Afr J Microbiol Res* 2012; 6(39): 6811-6.
8. Yamamoto S, Terai A, Yuri K, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Detection of urovirulence factors in *Escherichia coli* by multiplex polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 12(2): 85-90.
9. Yamamoto S. Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Chemother* 2007; 13(2): 68-73.
10. Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, Okada Y, Kurazono H, Takeda Y, et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1997; 4(3): 289-94.
11. Gunther NW, Snyder JA, Lockatell V, Blomfield I, Johnson DE, Mobley HL. Assessment of virulence of uropathogenic *Escherichia coli* type 1 fimbrial mutants in which the invertible element is phase-locked on or off. *Infect Immun* 2002; 70(7): 3344-54.
12. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K, Ogawa O, Terai A. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJU Int* 2002; 89(9): 851-4.
13. Farshad S, Emamghoraishi F, Japoni A. Association of virulent genes hly, sfa, cnf-1 and pap with antibiotic sensitivity in *Escherichia coli* strains isolated from children with community-acquired UTI. *Iran Red Crescent Med J* 2010; 12(1): 33-7.
14. Oliveira FA, Paludo KS, Arend LN, Farah SM, Pedrosa FO, Souza EM, et al. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res* 2011; 10(4): 4114-25.
15. Tiba MR, Yano T, Leite DS. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008; 50(5): 255-60.
16. Santo E, Macedo C, Marin JM. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* from a university hospital in Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48(4): 185-8.
17. Arisoy M, Aysev D, Ekim M, Ozel D, Kose SK, Ozsoy ED, et al. Detection of virulence factors of *Escherichia coli* from children by multiplex polymerase chain reaction. *Int J Clin Pract* 2006; 60(2): 170-3.
18. Nateghi F, Jafarpour M, Nazemi A. A survey for detection of eight correlated genes of avian pathogenic *Escherichia coli* in human uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Microbial World* 2010; 3(8): 169-76.
19. Blanco M, Blanco JE, Rodriguez E, Abalia I, Alonso MP, Blanco J. Detection of virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* by polymerase chain reaction (PCR): comparison with results obtained using phenotypic methods. *Journal of Microbiological Methods* 1997; 31(12): 37-43.
20. Arabi Sh, Tohidi F, Naderi S, Nazemi A. The common fimbarie genotyping in uropathogenic *Escherichia coli*. *Annals of Biological Research* 2012; 3(10): 4951-4.
21. Bahalo S, Tajbakhsh E, Tajbakhsh S, Momeni M, Tajbakhsh F. Detection of some virulence factors of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection isolated of children in Shahrekord Iran by multiplex PCR. *Middle-East J Sci Res* 2013; 14(1): 29-32.

## Determination of P, S and Afa Fimbria Coding Genes in Escherichia Coli Isolates from Urinary Tract Infections

Mahbobeh Eslami<sup>1</sup>, Reza Ghanbarpour PhD<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Escherichia coli (E. coli) is a major cause of urinary tract infection in children and women. Several virulence factors have been detected in uropathogenic Escherichia coli strains. P, S and Afa fimbria are the most important factors which are coding by pap, sfa and afa genes, respectively. This study aimed to determine the presence and prevalence of fimbrial virulence genes in Escherichia coli isolates from patients with urinary tract infection in Rafsanjan city, Iran.

**Methods:** In this study, 145 urine samples were cultured for identification of Escherichia coli. The isolates were examined via standard biochemical tests. DNA extracts from the confirmed isolates were examined to determine papEF, afaBC and sfa / focDE genes using multiplex-polymerase chain reaction (PCR) method.

**Findings:** Among the cultured samples, 122 Escherichia coli isolates were determined. Virulence genes genotyping of isolates showed that 38.50% of the isolates were possessed at least one of the three virulence genes. The papEF gene was the most prevalent (18.85%) and prevalences of sfa/focDE and afaBC were 2.45% and 0.81%, respectively. Twenty isolates (16.39%) contained both papEF and sfa/focDE genes.

**Conclusion:** The results of this study in comparison with other researchers showed that papEF gene is in the high frequency, and then, afaBC and sfa/focDE fimbrial genes.

**Keywords:** Escherichia coli, Fimbrial genes, Urinary tract infection

**Citation:** Eslami M, Ghanbarpour R. **Determination of P, S and Afa Fimbria Coding Genes in Escherichia Coli Isolates from Urinary Tract Infections.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(331): 546-53

1- MSc Student, Department of Microbiology, Sirjan Science and Research Branch, Islamic Azad University, Sirjan, Iran

2- Professor, Molecular Microbiology Research Group, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran

**Corresponding Author:** Reza Ghanbarpour, Email: ghanbar@uk.ac.ir

## بررسی نتایج درمانی تزریق متیل پردنیزولون استات به همراه گچ‌گیری در مقایسه با تزریق متیل پردنیزولون استات به تنهایی در بیماران مبتلا به دکورون

دکتر ابوالقاسم زارع‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر شیروان رستگار<sup>۲</sup>، نازنین عرب‌زاده<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** اجماع نظر واحدی درباره‌ی درمان مناسب در درمان بیماری دکورون وجود ندارد. این مطالعه در جهت مقایسه‌ی تزریق متیل پردنیزولون استات به همراه گچ‌گیری در برابر تزریق متیل پردنیزولون استات به تنهایی در درمان بیماری دکورون طراحی و اجرا شد.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شده، ۸۸ بیمار مبتلا به دکورون از بین بیمارانی که از شهریورماه ۱۳۹۲ تا شهریورماه ۱۳۹۳ به بیمارستان الزهرا (س) و مطب خصوصی پژوهشگران در شهر اصفهان مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول تزریق ۱ mg متیل پردنیزولون استات در اولین کمپارتمان اکستانسور میچ دست به همراه گچ‌گیری به مدت سه هفته انجام شد و در گروه دوم تنها تزریق ۱ mg متیل پردنیزولون استات صورت گرفت. بیماران از نظر شدت درد و فراوانی نسبی تندرns و آزمون Finkelstein ارزیابی شدند.

**یافته‌ها:** شدت درد و فراوانی نسبی تندرns و آزمون Finkelstein در هر دو گروه مشابه هم و به طور قابل توجهی کم شده بود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌آید هر دو روش درمانی به صورت مساوی مؤثر هستند؛ اما به علت این که گچ‌گیری برای بیماران ناراحتی ایجاد می‌کند، از این رو تزریق کورتون به تنهایی در درمان بیماری دکورون بهتر از استفاده از تزریق کورتون به همراه گچ‌گیری است.

**واژگان کلیدی:** بیماری دکورون، متیل پردنیزولون استات، گچ‌گیری

**ارجاع:** زارع‌زاده ابوالقاسم، رستگار شیروان، عرب‌زاده نازنین. بررسی نتایج درمانی تزریق متیل پردنیزولون استات به همراه گچ‌گیری در مقایسه با تزریق متیل پردنیزولون استات به تنهایی در بیماران مبتلا به دکورون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۱): ۵۶۲-۵۵۴

این بیماری را برای اولین بار توضیح داد که پنج مورد آن را در سال ۱۸۹۵ و هشت مورد دیگر را در سال ۱۹۱۲ تشریح نمود (۳). واژه‌ی Stenosing tenosynovitis اولین کمپارتمان اکستانسور میچ دست به طور شایع برای این بیماری به کار می‌رود (۴).

### مقدمه

بیماری دکورون از علل شایع درد میچ دست است که باعث ایجاد ناتوانی در انجام امور زندگی می‌شود. این بیماری در سنین ۵۰-۳۰ سال اتفاق می‌افتد و زنان ۶ تا ۱۰ برابر بیشتر گرفتار می‌شوند (۱-۲).

یک پزشک سوئسی به نام Fritz de Quervan

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

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

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

نویسنده‌ی مسؤول: نازنین عرب‌زاده



این کمپارتمان در سمت رادیال مچ دست شامل دو تاندون عضلات ابداکتور بلند انگشت شست و اکستانسور کوتاه انگشت شست دست می باشد (۵-۶)، که در اثر التهاب و ضخیم شدن غلاف تاندونی اطراف خود، تحت تأثیر قرار می گیرد و نتیجه‌ی آن فشرده شدن این تاندون‌ها در یک غلاف تنگ و بدون انعطاف است (۷-۸). این حالت در اثر استفاده‌ی مکرر و بیش از حد از مچ دست و انگشت شست در حالت Thumb abduction و Thumb extension ایجاد می شود. از علل شایع دیگر، آرتريت روماتوئید و حاملگی می باشند (۹).

اگر چه واژه‌ی Stenosing tenosynovitis به صورت گسترده استفاده می شود، اما پاتوفیزیولوژی این بیماری تنها التهاب نیست؛ بلکه تغییرات دژنراتیو مانند Fibrocartilagenous Myxoiddegeneration، metaplasia و تخریب موکوپلی ساکاریدها هم از علل آن محسوب می شود (۱۰).

تشخیص این بیماری با گرفتن شرح حال و معاینه‌ی بیمار است (۱۱). علایم آن درد و تندرns روی زائده‌ی استایلوئید رادیوس است که گاهی به پشت و ساعد و شانه گسترش می یابد. در معاینه‌ی فیزیکی، درد و تندرns روی زائده‌ی استایلوئید رادیوس به همراه کریپیتاسیون در لمس دیده می شود. آزمایش Finkelstein به طور عمده برای تأیید این بیماری به کار می رود (۹).

در جامعه‌ی امریکا، شیوع این بیماری ۰/۵ درصد در آقایان و در ۱/۳ درصد در خانم‌ها می باشد (۱۲) که این تفاوت به نوع فعالیت روزانه بستگی دارد. از جمله درمان‌هایی که برای این بیماری انجام می شود، شامل درمان غیر جراحی (مثل تزریق

کورتون در شیت تاندون، گچ گیری، استراحت، ماساژ و دیاترمی) و درمان جراحی شیت تاندون این دو تاندون باز می شود (۱۳). درمان جراحی موفقیتی در حد ۹۱ درصد در جامعه‌ی امریکا داشته است، اما به طور عمده به عنوان درمان آخر استفاده می شود (۱۴). از جمله درمان‌های حمایتی قبل از انجام عمل جراحی، استفاده از گچ گیری و نیز تزریق کورتون در غلاف تاندون می باشد که تزریق کورتون با توجه به خاصیت ضد التهابی آن صورت می گیرد؛ اما دلیل اصلی تأثیر این ماده هنوز مشخص نیست.

در یک مطالعه در مورد تأثیر درمان‌های غیر جراحی روی دکورون، ۸۳ درصد از بیماران که کورتون به تنهایی گرفتند، ۶۱ درصد از بیماران که کورتون به همراه گچ داشتند و نیز فقط ۱۴ درصد از بیماران که از گچ به تنهایی استفاده کرده بودند، بهبود یافتند (۱۵).

در مطالعه‌ی Avci و همکاران (۱۶) و نیز Peters-Veluthamaningal و همکاران (۱۷) تزریق کورتون در مقایسه با تزریق لیدوکائین با گچ گیری مقایسه و مشاهده شد که تمام موارد تزریق کورتون، کاهش درد و بهبودی را نشان دادند، اما موارد گچ گیرد هیچ بهبودی نداشتند.

در مطالعه‌ی مهدی نصب و آل محمد، اثبات گردید که میزان موفقیت در روش تزریق کورتون به همراه گچ گیری، ۸۷ درصد و در گچ گیری به تنهایی ۳۶ درصد بود (۱۸).

درمان کنزرواتیو شامل استراحت همراه گچ و تزریق داخل غلاف تاندون به طور گسترده استفاده می شود. این درمان‌ها در طی شش هفته‌ی اول پس از شروع بیماری بیشترین تأثیر را دارد. تا به حال برتری

خاصی برای روش‌های ثابت کردن مچ دست ارایه نشده است. بعضی از پژوهشگران، با این فرضیه که با بی‌حرکتی تاندون‌ها التهاب آن‌ها از بین خواهد رفت، آتل‌گیری Full time یا گچ‌گیری را برای ۴-۶ هفته پیشنهاد می‌کنند. فرضیه‌ی مطالعه‌ی حاضر این است که در اثر حرکات انگشت شست و تاندون‌ها، در غلاف التهاب ایجاد می‌شود. در نتیجه، بی‌حرکتی شست در آتل یا گچ، باعث کاهش التهاب می‌گردد و از سوی دیگر، مطالعات زیادی اشاره به تأثیر کورتون در درمان دکورون دارند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر روش گچ‌گیری به همراه کورتون با تزریق کورتون به تنهایی انجام شد.

### روش‌ها

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام گرفت، ۸۸ بیمار مراجعه کننده به کلینیک ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) و مطب‌های پژوهشگران در شهر اصفهان از شهریور ۱۳۹۲ تا شهریور ۱۳۹۳ تحت مطالعه قرار گرفتند. جامعه‌ی مورد مطالعه، بیماران مبتلا به دکورون را که تا زمان انجام مطالعه تحت درمان نبودند و به تازگی مراجعه کرده بودند، شامل می‌شد.

شرایط ورود به مطالعه شامل وجود درد در سمت رادیال مچ دست به خصوص ابداکشن و اکستنسین شست، آزمون Finkelstein مثبت و تندرینس در کمپارتمان اول تاندون‌های اکستنسور مچ دست بود. معیار خروج از مطالعه نیز شامل افراد باردار، مبتلایان به آرتریت روماتوئید، افراد با سابقه‌ی ترومای مچ دست، شکستگی دیستال رادیوس یا سابقه‌ی تزریق قبلی کورتون و هر گونه درمان بود. همچنین، بیمارانی که در ابتدا یکی از معیارهای خروج را داشتند، وارد

مطالعه نشدند.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۴۴ نفره تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با تزریق ۱ mg متیل پردنیزولون در حدود ۱ cm بابلای زایده‌ی استایلوئید رادیوس در داخل اولین کمپارتمان اکستنسور مچ دست و سپس گچ Thump spica کوتاه به مدت سه هفته قرار گرفتند و در گروه دوم فقط تزریق کورتون انجام شد.

همه‌ی بیماران قبل از شروع و ۳، ۱۲ و ۲۴ هفته پس از آغاز درمان از نظر شدت درد، تندرینس و آزمون Finkelstein مورد بررسی و معاینه توسط متخصص ارتوپدی قرار گرفتند. برای بررسی شدت درد از معیار VAS (Visual analogue scale) استفاده شد. طبق این معیار، برای شدت درد توسط بیمار عددی از صفر تا ۱۰ داده می‌شود. اطلاعات بیماران در پرسش‌نامه‌ای ثبت شد. نتایج پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. آنالیز داده‌ها توسط آزمون‌های مناسب انجام گردید و  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۸۸ بیمار مبتلا به دکورون تحت بررسی قرار گرفتند. میانگین سن افراد  $41/14 \pm 47/14$  سال بود. از بین ۸۸ شرکت کننده، ۱۴ نفر (۱۵/۹ درصد) مرد و ۷۴ نفر (۸۴/۱ درصد) زن بودند. هر دو گروه از نظر سن، جنس و سمت



درگیر دست مشابه هم بودند (جدول ۱).

در پایان هفته‌ی ۲۴، میزان موفقیت روش درمانی گروه اول ۳۷ از ۴۴ نفر (۸۴/۰ درصد) و در گروه دوم ۳۸ از ۴۴ نفر (۸۶/۳ درصد) بوده است. به طور مشابه در هر دو گروه، دو نفر (۴/۵ درصد) از ابتدا به درمان پاسخ ندادند و ۴۲ نفر (۹۵/۵ درصد) در ابتدا پاسخ قابل ملاحظه‌ای دادند، اما در پایان هفته‌ی ۲۴ پس از درمان، در گروه اول ۱۱/۹ درصد (۵ نفر از ۴۲ نفر بهبود یافته) و در گروه دوم ۹/۵ درصد (۴ نفر از ۴۲ نفر بهبود یافته) عود بیماری وجود داشت.

در ویزیت اول بعد از درمان (۳ هفته پس از

درمان)، میزان بهبودی در هر دو گروه به طور مشابه ۹۵/۵ درصد (۴۲ از ۴۴ نفر) بود. در ویزیت دوم بعد از درمان (۱۲ هفته پس از درمان)، در گروه اول ۱ نفر (۲/۳ درصد) و در گروه دوم ۲ نفر (۴/۷ درصد) دچار عود علائم شدند. در ویزیت سوم بعد از درمان (۲۴ هفته پس از درمان)، در گروه اول ۴ نفر و در گروه دوم ۲ نفر دوباره دچار عود علائم شدند. در پایان هفته‌ی ۲۴، میزان عود در گروه اول ۱۱/۹ درصد و در گروه دوم ۹/۵ درصد بود. همه‌ی بیمارانی که از ابتدا به درمان پاسخ ندادند یا دچار عود شدند، به صورت همزمان درد، تندرns و آزمون Finkelstein مثبت داشتند.

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه در بین دو گروه

متغیر	گروه اول	گروه دوم	مقدار P
سن (سال)	۴۷/۱ ± ۸/۴	۴۷/۲ ± ۸/۵	۰/۹۹۰
جنس (زن-مرد)	۸-۳۶	۶-۳۸	۰/۵۶۰
سمت درگیر (چپ-راست)	۳۴-۱۰	۲۹-۱۵	۰/۲۴۰
درد (VAS score)	قبل از مداخله	۷/۷۹ ± ۰/۸۵	۷/۶۱ ± ۰/۹۴
	۳ هفته پس از مداخله	۰/۸۷ ± ۰/۲۱	۰/۸۴ ± ۰/۱۹
	۱۲ هفته پس از مداخله	۱/۱۱ ± ۰/۵۰	۱/۱۷ ± ۰/۴۲
	۲۴ هفته پس از مداخله	۱/۶۱ ± ۰/۶۸	۱/۴۰ ± ۰/۵۵
تندرns (دارد-ندارد)	قبل از مداخله	۰-۴۴	۰-۴۴
	۳ هفته پس از مداخله	۴۲-۲	۴۲-۲
	۱۲ هفته پس از مداخله	۴۰-۴	۴۰-۴
	۲۴ هفته پس از مداخله	۳۷-۷	۳۸-۶
	آزمون Finkelstein (مثبت-منفی)	قبل از مداخله	۰-۴۴
آزمون Finkelstein (مثبت-منفی)	۳ هفته پس از مداخله	۴۲-۲	۴۲-۲
	۱۲ هفته پس از مداخله	۴۰-۴	۴۰-۴
	۲۴ هفته پس از مداخله	۳۷-۷	۳۸-۶

VAS: Visual analogue scale

طور مشابه تندرns در ۲ نفر (۴/۵ درصد) همچنان وجود داشت و در ۴۲ نفر (۹۵/۵ درصد) از بین رفته بود. در هفته‌ی ۱۲ پس از درمان، تندرns در ۳ نفر (۶/۸ درصد) از گروه اول و ۴ نفر (۹/۱ درصد) از گروه دوم وجود داشت. در پایان هفته‌ی ۲۴ پس از درمان در گروه اول، تندرns در ۷ نفر (۱۵/۹ درصد) وجود داشت و در ۳۷ نفر (۸۴/۰ درصد) از بین رفته بود. در گروه دوم، تندرns در ۶ نفر (۱۳/۶۳ درصد) وجود داشت و در ۳۸ نفر (۸۶/۳۶ درصد) از بین رفته بود که اختلاف قابل توجهی بین دو گروه وجود نداشت.

نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو روش درمانی باعث کاهش چشمگیر درد و بهبود یافته‌های کلینیکی بیماران شد و اختلاف چشمگیری در میزان موفقیت بین دو روش درمانی وجود نداشت.

### بحث

بیماری دکوروز در اثر التهاب و ضخیم شدن غلاف تاندونی اطراف دو تاندون عضلات ابدکتور بلند انگشت شست و اکستانسور کوتاه این انگشت که نتیجه‌ی آن فشرده شدن این دو تاندون می‌باشد، ایجاد می‌شود (۷-۸). این بیماری به طور عمده در زنان ۵۰-۳۰ سال ایجاد می‌شود (۱۹، ۲-۱). درمان‌های جراحی و غیر جراحی مختلفی برای این بیماری ارایه شده است. دو روش مرسوم درمان غیر جراحی، استفاده از گچ‌گیری و تزریق کورتون می‌باشد. مطالعاتی که در مورد این دو روش درمانی انجام گرفته‌اند، نتایج متفاوتی داشتند. به این منظور برای مشخص شدن روش درمان بهینه این مطالعه طراحی شد.

در مطالعه‌ی حاضر، هر دو روش درمانی تزریق کورتون به همراه گچ‌گیری و تزریق کورتون به تنهایی

در ویزیت قبل از درمان میزان VAS در هر دو گروه مشابه یکدیگر بود. میانگین VAS در گروه اول در ویزیت قبل از درمان  $0/85 \pm 7/79$ ، در هفته‌ی سوم پس از درمان  $0/87 \pm 0/21$ ، در هفته‌ی ۱۲ پس از درمان  $0/50 \pm 1/11$  و در آخرین ویزیت  $0/68 \pm 1/61$  بود. VAS در گروه دوم در ویزیت قبل از درمان  $0/94 \pm 7/61$ ، در هفته‌ی سوم پس از درمان  $0/19 \pm 0/84$ ، در هفته‌ی ۱۲ پس از درمان  $0/42 \pm 1/17$  و در آخرین ویزیت  $0/55 \pm 1/40$  بود. میزان تغییرات VAS از قبل از درمان تا ۲۴ هفته پس از درمان به ترتیب در گروه اول و دوم  $0/86 \pm 7/11$  و  $7/05 \pm 0/53$  بود که نشان می‌دهد هر دو روش به صورت قابل توجهی و به میزان مشابه در کاهش درد موفق بوده‌اند (جدول ۱).

نتیجه‌ی آزمون Finkelstein قبل از درمان در تمامی بیماران مثبت بود. سه هفته پس از درمان در هر دو گروه به طور مشابه ۲ نفر از ۴۴ نفر (۴/۵ درصد در هر گروه) همچنان آزمون Finkelstein مثبت داشتند؛ در حالی که در ۴۲ نفر (۹۵/۵ درصد در هر گروه) منفی شده بود؛ در هفته‌ی ۱۲ پس از درمان، در ۳ نفر (۶/۸ درصد) از بیماران گروه اول و ۴ نفر (۹/۰ درصد) از بیماران گروه دوم مثبت شده بود. در پایان هفته‌ی ۲۴ پس از درمان، آزمون Finkelstein در گروه اول ۷ نفر (۱۵/۹ درصد) مثبت و ۳۷ نفر (۸۴/۰ درصد) منفی و در گروه دوم ۶ نفر (۱۳/۶ درصد) مثبت و ۳۸ نفر (۸۶/۳ درصد) منفی بود که اختلاف قابل توجهی بین دو گروه وجود نداشت.

تندرns در تمامی بیماران قبل از درمان وجود داشت. در هفته‌ی سوم پس از درمان در هر دو گروه به

و شیره) را به صورت غیر تصادفی در دو گروه تزریق کورتون و گچ گیری وارد کردند و نتایج، برتری تزریق کورتون به گچ گیری را نشان داد (۱۶). آن‌ها به علت تعداد محدود مطالعات خوب طراحی شده، قادر به قضاوت در مورد برتری تزریق کورتون به سایر روش‌های درمانی نبودند (۱۷).

بر خلاف مطالعه‌ی Weiss و همکاران (۹)، در این مطالعه، بیمارانی که شرایط مدیکال همزمانی داشتند، از مطالعه خارج شدند و بقیه‌ی بیماران به صورت تصادفی در دو گروه تقسیم شدند که باعث یکدست شدن و همگنی گروه مورد مطالعه می‌شود؛ اما نتایج به دست آمده قابل تعمیم به افراد خارج شده نخواهد بود. از دیگر امتیازات مطالعه‌ی حاضر این است که بیماران در دو گروه از نظر سن و جنس و سمت درگیر، مشابه بودند. بنابراین نتایج به دست آمده حاصل تأثیر نوع روش درمانی به کار گرفته و نیز تأثیر عوامل مداخله‌گر است.

Ilyas (۲۰) مطالعات انجام شده درباره‌ی تزریق کورتون به تنهایی را در درمان بیماری دکورون بررسی و تزریق کورتون را به عنوان درمان انتخابی پیشنهاد کرد. وی بیان کرد گچ گیری و بی حرکت کردن مچ دست برای بیماران ناراحتی قابل توجهی به وجود می‌آورد. از سوی دیگر، در مطالعه‌ای که توسط مردانی کیوی و همکاران انجام شد، بهتر بودن نتایج گچ گیری و تزریق کورتون به صورت توأم را بر تزریق کورتون به تنهایی نشان داد (۲۱).

بر اساس این مطالعه، میزان موفقیت تزریق کورتون به تنهایی در مقایسه با تزریق کورتون به همراه گچ گیری، مشابه و حتی اندکی بیشتر است و به علت این که گچ گیری ممکن است برای بیماران

باعث کاهش چشمگیر شدت درد و بهبود یافته‌های کلینیکی بیماران شد. میزان موفقیت در روش درمانی تزریق کورتون به همراه گچ گیری ۸۴ درصد و در تزریق کورتون به تنهایی ۸۶/۳۶ درصد بود که اختلاف قابل ملاحظه‌ای در میزان موفقیت بین این دو روش وجود نداشت.

Weiss و همکاران در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر از ۹۳ بیمار مبتلا به دکورون تأثیر تزریق کورتون به تنهایی، گچ گیری به تنهایی و تزریق کورتون به همراه گچ گیری را بررسی کردند که میزان موفقیت در کورتون به تنهایی ۶۷ درصد (۲۸ نفر از ۴۲ نفر)، در کورتون به همراه گچ گیری ۵۷ درصد (۸ نفر از ۱۴ نفر) و در گچ گیری به تنهایی، ۱۹ درصد (۱۷ نفر از ۳۷ نفر) بود و تزریق کورتون به تنهایی را به عنوان درمان اولیه پیشنهاد کردند (۹).

Richie و Briner طی یک متاآنالیز بر بیماری دکورون، میزان موفقیت تزریق کورتون را ۸۳ درصد، تزریق کورتون به همراه گچ گیری را ۶۱ درصد و گچ گیری به تنهایی را ۱۴ درصد اعلام کردند (۱۵).

تعداد مطالعات بررسی شده در این زمینه به نظر ناکافی است؛ چرا که تنها یک مطالعه از بین هفت مطالعه روش کورتون به همراه گچ و روش کورتون به تنهایی را مقایسه کرده است که البته هیچ کدام کارآزمایی بالینی تصادفی شده نبودند (۹). Peters-Veluthamaningal و همکاران (۱۷) در بررسی که مبتنی بر Cochrane بود، پایگاه‌های اطلاعاتی را جهت ارزیابی تأثیر تزریق کورتون در درمان دکورون جستجو کردند. در بین ۵۶۳ مقاله، فقط ۵ مقاله یافتند که تنها یک مطالعه (۱۶) معیارهای مناسبی را دنبال کرده بود. ۱۸ بیمار (شامل زنان حامله

حرفه‌ای نازنین عربزاده به شماره‌ی پایان نامه‌ی ۳۹۲۲۸۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت مالی از این پژوهش سپاس‌گزاری می‌گردد.

ناراحتی و عدم توانایی انجام کارهای روزمره ایجاد کند، پژوهشگران تزریق کورتون به تنهایی را در درمان بیماری دکورون توصیه می‌کنند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای

### References

1. Wolfe SW, Pederson WC, Hotchkiss RN, Kozin SH. Green's operative hand surgery. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010. p. 2079-83.
2. Wright PE II, Milford LW. Carpal tunnel and ulnar tunnel syndromes and stenosing tenosynovitis. In: Canale ST, Beatty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2012. p. 4299-30.
3. de Quervain, F. Uber eine Form von chronischer Tendovaginitis. Correspondenz-Blatt f Schweizer Arzte. 1895; 25: 389-394.
4. Motoura H, Shiozaki K, Kawasaki K. Anatomical variations in the tendon sheath of the first compartment. Anat Sci Int 2010; 85(3): 145-51.
5. Volpe A, Pavoni M, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi D, Zorzi C, et al. Ultrasound differentiation of two types of de Quervain's disease: the role of retinaculum. Ann Rheum Dis 2010; 69(5): 938-9.
6. Opreanu RC, Wechter J, Tabbaa H, Kepros JP, Baulch M, Xie Y, et al. Anatomic variations of the first extensor compartment and abductor pollicis longus tendon in trapeziometacarpal arthritis. Hand (N Y) 2010; 5(2): 184-9.
7. Schned ES. de Quervain tenosynovitis in pregnant and postpartum women. Obstet Gynecol 1986; 68(3): 411-4.
8. Batteson R, Hammond A, Burke F, Sinha S. The de Quervain's screening tool: validity and reliability of a measure to support clinical diagnosis and management. Musculoskeletal Care 2008; 6(3): 168-80.
9. Weiss AP, Akelman E, Tabatabai M. Treatment of de Quervain's disease. J Hand Surg Am 1994; 19(4): 595-8.
10. Clarke MT, Lyall HA, Grant JW, Matthewson MH. The histopathology of de Quervain's disease. J Hand Surg Br 1998; 23(6): 732-4.
11. Palmer K, Walker-Bone K, Linaker C, Reading I, Kellingray S, Coggon D, et al. The Southampton examination schedule for the diagnosis of musculoskeletal disorders of the upper limb. Ann Rheum Dis 2000; 59(1): 5-11.
12. Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I, Coggon D, Cooper C. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. Arthritis Rheum 2004; 51(4): 642-51.
13. Mirzanli C, Ozturk K, Esenyel CZ, Ayanoglu S, Imren Y, Aliustaoglu S. Accuracy of intrasheath injection techniques for de Quervain's disease: a cadaveric study. J Hand Surg Eur Vol 2012; 37(2): 155-60.
14. Froimson AI. Tenosynovitis and tennis elbow. In: Green DP, editor. Operative hand surgery. 3<sup>rd</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1993. p. 1989-2006.
15. Richie CA, III, Briner WW, Jr. Corticosteroid injection for treatment of de Quervain's tenosynovitis: a pooled quantitative literature evaluation. J Am Board Fam Pract 2003; 16(2): 102-6.
16. Avci S, Yilmaz C, Sayli U. Comparison of nonsurgical treatment measures for de Quervain's disease of pregnancy and lactation. J Hand Surg Am 2002; 27(2): 322-4.
17. Peters-Veluthamaningal C, van der Windt DA, Winters JC, Meyboom-de JB. Corticosteroid injection for de Quervain's tenosynovitis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (3): CD005616.
18. Mehdi nasab SA, Alemohammad SA. Methylprednisolone acetate injection plus casting versus casting alone for the treatment of de Quervain's tenosynovitis. Arch Iran Med 2010; 13(4): 270-4.
19. Petit Le MA, Roquelaure Y, Ha C, Bodin J, Meyer G, Bigot F, et al. Risk factors for de Quervain's disease in a French working population. Scand J Work Environ Health 2011; 37(5): 394-401.
20. Ilyas AM. Nonsurgical treatment for de

Quervain's tenosynovitis. J Hand Surg Am 2009; 34(5): 928-9.  
21. Mardani-Kivi M, Karimi MM, Bahrami F, Hashemi-Motlagh K, Saheb-Ekhtiari K,

Akhoondzadeh N. Corticosteroid injection with or without thumb spica cast for de Quervain tenosynovitis. J Hand Surg Am 2014; 39(1): 37-41.

## Comparing the Therapeutic Results of Methylprednisolone Acetate Injection with or without Thumb Spica Casting in Patients with de Quervain's Disease

Abolghasem Zarezadeh MD<sup>1</sup>, Shirvan Rastegar MD<sup>2</sup>, Nazanin Arabzadeh<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** There is no consensus in the treatment of de Quervain's disease. This study was performed to compare the methylprednisolone acetate injection with thumb spica cast versus methylprednisolone acetate injection alone for treatment of de Quervain tendinitis.

**Methods:** In this randomized clinical trial, 88 patients with de Quervain's disease were selected from patients who referred to Al-zahra Hospital and the researchers' private offices in Isfahan, Iran. The patients were randomly assigned into 2 groups. 1 mg methylprednisolone acetate injection in first dorsal compartment of the wrist accompanied with thumb spica cast for 3 weeks was the therapeutic method utilized in the first group; methylprednisolone acetate injection alone was performed in the second group. The patients were evaluated in terms of pain intensity and the relative prevalence of tenderness and Finkelstein's test.

**Findings:** Pain intensity and prevalence of tenderness and Finkelstein's test in both groups were similar and become lower significantly.

**Conclusion:** It seemed that both therapeutic methods are effective equally; but as casting makes trouble for the patients, so corticosteroid injection alone is better than corticosteroid with casting in treatment of de Quervain's disease.

**Keywords:** de Quervain disease, Methylprednisolone acetate, Thumb spica cast

**Citation:** Zarezadeh A, Rastegar Sh, Arabzadeh N. **Comparing the Therapeutic Results of Methylprednisolone Acetate Injection with or without Thumb Spica Casting in Patients with de Quervain's Disease.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(331): 554-62

1- Associate Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Nazanin Arabzadeh, Email: nazanin695@gmail.com

## مقایسه‌ی اثر صافی‌های High-Flux و Low-Flux بر کفایت همودیالیز در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی تحت همودیالیز

دکتر روح اله نریمانی<sup>۱</sup>، دکتر محدثه پورپونه<sup>۱</sup>، دکتر سعید مردانی<sup>۲</sup>، دکتر سلیمان خیری<sup>۳</sup>، دکتر حمید نصری<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** همودیالیز رایج‌ترین روش درمان جایگزینی نارسایی مزمن کلیه به شمار می‌رود و دیالیز ناکافی سبب افزایش مرگ و میر بیماران می‌شود؛ لذا، کفایت دیالیز در این بیماران از اهمیت زیادی برخوردار است. این مطالعه، به منظور مقایسه‌ی کفایت همودیالیز در صافی‌های High-flux و Low-flux در یک مرکز دیالیز انجام گردید و رابطه‌ی آن با برخی شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران تحت همودیالیز بررسی شد.

**روش‌ها:** پژوهش پیش رو، به صورت کار آزمایشی بالینی تصادفی شده با استفاده از تفاوت‌های صافی‌ها و همچنین، اثر اولترافیلتراسیون در دفع سموم بین ۴۲ نفر از بیماران تحت همودیالیز با صافی‌های Low-flux و High-flux انجام گردید. بیماران مرحله‌ی نهایی بیماری مزمن کلیه (End-stage renal disease یا ESRD) با میزان اولترافیلتراسیون بیشتر از ۳ لیتر، با قرار گیری در ۲ گروه به صورت متقاطع در ۲ ماه تحت همودیالیز با صافی‌های High-flux و Low-flux قرار گرفتند و شاخص‌های لازم جهت اندازه‌گیری Kt/V در هر بار همودیالیز و سایر اندکس‌های آزمایشگاهی در ابتدا و انتهای هر ماه در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس، تجمیع نهایی داده‌های بیماران در این دو ماه مقایسه شد و یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS، تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** تفاوت آماری معنی‌داری در کفایت دیالیز، بین دو گروه دیده شد. یافته‌های تجمعی برای بیماران تحت همودیالیز با صافی High-flux و Low-flux نشان داد که اگر چه در هر دو گروه، کفایت دیالیز در حد مطلوب از نظر استانداردهای تعریف شده برای کفایت دیالیز بود ولی Kt/V به طور معنی‌داری در همودیالیز با صافی High-flux نسبت به همودیالیز با صافی Low-flux بیشتر بود ( $P = 0/013$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که صافی‌های High-flux، نسبت به Low-flux، در حجم‌های بالاتر از ۳ لیتر اولترافیلتراسیون، در افزایش میانگین کفایت دیالیز نقش بیشتری داشتند؛ پیشنهاد ما برای پژوهش‌های آتی، ارزیابی تأثیر استفاده‌ی طولانی مدت صافی‌های High-flux در بیماران تحت همودیالیز بر کفایت دیالیز، بهبود کیفیت زندگی و کاهش میزان بستری آن‌ها و اثر آن در کاهش هزینه‌های درمانی بیماران می‌باشد؛ تا بدین وسیله، هزینه-فایده (Cost-benefit) استفاده‌ی دراز مدت از صافی‌های High-flux نیز سنجیده شود.

**واژگان کلیدی:** بیماری مرحله‌ی نهایی کلیه، همودیالیز، اولترافیلتراسیون

**ارجاع:** نریمانی روح اله، پورپونه محدثه، مردانی سعید، خیری سلیمان، نصری حمید. مقایسه‌ی اثر صافی‌های High-Flux و Low-Flux بر کفایت همودیالیز در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی مرحله‌ی نهایی تحت همودیالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛

۳۳ (۳۳۱): ۵۶۳-۵۶۳

۱- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- استاد، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



## مقدمه

بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease یا CKD) در برگیرنده‌ی طیفی از فرایندهای پاتولوژیک مختلف در همراهی با عملکرد غیر طبیعی کلیه با افت پیشرونده در میزان پالایش گلومرولی می‌باشد (۱۸-۱). بیماری مرحله‌ی پایانی کلیه معرف مرحله‌ای از CKD می‌باشد که میزان پالایش گلومرولی به کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه می‌رسد و تجمع توکسین‌ها، موجب سندرم اورمیک می‌گردد. این سندرم می‌تواند منجر به مرگ شود (۳۳-۱۹). این توکسین‌های مرگ آفرین باید با استفاده از یکی از سه روش همودیالیز، دیالیز صفاقی یا پیوند کلیه از بدن خارج گردند (۵۰-۳۴، ۸).

غشاهای Low-flux که حاوی منافذ کوچک می‌باشند، به دلیل کوچک بودن منافذشان قادر به خارج ساختن مولکول‌های متوسط نمی‌باشند. از آن جا که به جز اندازه‌ی منافذ، نیروی اولترافیلتراسیون نیز عاملی مهم در جابه‌جایی انواع مولکول‌ها از طریق پدیده‌ی همرفتی می‌باشد، علاوه بر صافی، حجم برداشت شده از بیمار نیز در خروج سموم تأثیرگذار می‌باشد (۵۱).

اولترافیلتراسیون به طور پیش‌فرض، برداشت اوره را نیز طی همودیالیز می‌تواند افزایش دهد که آن را ناشی از دو اثر اولیه و ثانویه‌ی اولترافیلتراسیون در همودیالیز بر روی کیتیک اوره می‌دانند: اثر اولیه مربوط به برداشت اوره با فیلتراسیون از طریق پدیده‌ی همرفتی و کاهش حجم توزیع اوره (V) و در نتیجه افزایش کفایت همودیالیز (Adequacy of hemodialysis) (KT/V) می‌باشد و اثر ثانویه ناشی از جبران فیزیولوژیک کاهش حجم

خون، وابسته به اولترافیلتراسیون است (۵۶-۵۲). KT/V مطابق با میزان قدرت صافی در کلیرانس و پاک‌سازی اوره است که در آن K کلیرانس صافی (ml/min) و T زمان همودیالیز (min) و V حاکی از حجم توزیع اوره است. از میان متغیرهایی که باعث تغییر در KT/V می‌شوند، T و K با افزایش یا کاهش زمان و تغییر K با تغییر صافی انجام می‌شود. میزان اولترافیلتراسیون (UF یا Ultrafiltration) در میزان انتقال اوره و در نهایت کفایت دیالیز (KT/V) نقش خواهد داشت (۵۷).

نکته‌ی مهم در بیماران تحت همودیالیز، ارزیابی کفایت همودیالیز در آن‌ها است؛ چرا که علایم بالینی به تنهایی نمی‌تواند کفایت دیالیز را بر آورد کند (۵۸). در حال حاضر، متداول‌ترین روش‌های سنجش و ارزیابی کفایت همودیالیز، نسبت کسر اوره (URR) یا Urea reduction ratio) و معیار KT/V می‌باشد که استفاده از KT/V بهتر می‌تواند کفایت همودیالیز را مشخص کند. با در نظر گرفتن KT/V برای هر فرد، می‌توان همودیالیزی مناسب‌تری انجام داد و نیز مدت زمان همودیالیز، میزان نیاز بیمار به دریافت پروتئین از راه خوراکی و میزان کفایت و قدرت و اندازه‌ی صافی دیالیز را برای هر بیمار دقیق‌تر تعیین نمود (۵۹).

این مطالعه به منظور مقایسه‌ی کفایت همودیالیز در صافی‌های High-flux و Low-flux در مرکز دیالیز بیمارستان هاجر شهرکرد انجام گردید و رابطه‌ی آن با برخی شاخص‌های آزمایشگاهی بیماران تحت همودیالیز بررسی گردید.

## روش‌ها

بیماران انتخاب شده به صورت تصادفی به ۲ گروه

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و بر اساس آمار توصیفی و آزمون‌های  $\chi^2$  و t زوجی و آزمون رتبه‌ی علامت‌دار Wilcoxon (Wilcoxon signed rank) تجزیه و تحلیل شدند. پرسش‌نامه‌ها بدون نام و با کد تکمیل شدند. اطلاعات پرسش‌نامه به صورت محرمانه نگهداری شد. پژوهش با مجوز معاونت پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق انجام گردید (کد اخلاق پایان‌نامه: ۹۱-۹-۲۵). افراد با رضایت آگاهانه در طرح شرکت کردند. داروهای اصلی و درمان استاندارد بیماران در طول مطالعه تغییر نکرد. یافته‌های این پژوهش بدون ذکر نام افراد و به صورت کلی منتشر شد.

#### یافته‌ها

بیماران در دو گروه ۲۱ نفره در این مطالعه‌ی متقاطع شرکت داشتند که در مرحله‌ی اول، گروه اول با صافی‌های High-flux و گروه دوم با صافی‌های Low-flux دیالیز شدند و در مرحله‌ی دوم مطالعه، نوع صافی‌ها برای هر گروه تعویض گردید. یکی از بیماران گروه دوم در اواسط ماه اول مطالعه فوت کرد و مطالعه با ۲۰ نفر ادامه یافت.

سن بیماران گروه اول در دامنه‌ی سنی ۲۷-۸۶ سال با میانگین  $54/8 \pm 17/9$  سال و گروه دوم در دامنه‌ی سنی ۲۷-۸۲ سال با میانگین  $56/6 \pm 15/5$  سال بود که آزمون t مستقل اختلافی در میانگین سنی افراد دو گروه نشان نداد ( $P = 0/728$ ).

۵ نفر (۲۳/۸ درصد) از افراد گروه اول و ۷ نفر (۳۵ درصد) از افراد گروه دوم زن بودند که آزمون  $\chi^2$  اختلافی در وضعیت جنسی بیماران دو گروه

۲۱ نفره تقسیم شدند و برای یک گروه از صافی High-flux و برای گروه دیگر از صافی Low-flux به مدت یک ماه استفاده شد و اطلاعات مربوط به کفایت دیالیز در پایان هر جلسه‌ی دیالیز و هموگلوبین، هماتوکریت و کلسیم، فسفر، آلبومین و PTH (Parathyroid hormone) در ابتدا و انتهای ماه سنجش و نتایج آن جمع‌آوری گردید. بار دیگر، پس از یک ماه برای گروهی که از صافی High-flux استفاده شده بود، از صافی Low-flux استفاده شد و برای گروهی که از صافی Low-flux استفاده شده بود، از صافی High-flux به مدت یک ماه دیگر استفاده شد و دوباره اطلاعات جمع‌آوری گردید.

برای کلیه‌ی بیماران تعداد دفعات دیالیز ۳ بار در هفته، طول مدت دیالیز ۴ ساعت کامل و فلوی محلول دیالیز ۵۰۰ ml/min و فلوی جریان خون ۳۵۰ ml/min بود. جهت تهیه‌ی نمونه‌ی قبل از دیالیز، پس از وصل سوزن‌های دیالیز، نمونه‌ی خون قبل از دیالیز از لاین شریانی گرفته می‌شد. دقت شد تا قبل از نمونه‌گیری هپارین یا نرمال سالین در لاین شریانی باقی نماند. جهت نمونه‌ی بعد از دیالیز، دور دستگاه به حدود ۵۰ ml/min کاهش یافت و ۱۵-۳۰ ثانیه پس از کاهش دور، خون از محل نمونه‌گیری لاین دیالیز گرفته می‌شد.

در نهایت با استفاده از BUN (Blood urea nitrogen) های به دست آمده در قبل و بعد از دیالیز و نیز سایر داده‌ها و با استفاده از نرم‌افزار کفایت همودیالیز به روش KT/V در هر بار دیالیز به دست آمد (۵۲) و در چک لیست مربوط درج گردید. سپس میانگین KT/V ماهانه برای هر بیمار محاسبه شد.

نشان نداد ( $P = 0/431$ ).

۱۰ مورد (۴۷/۶ درصد) از افراد گروه اول و ۷ مورد (۳۵ درصد) از افراد گروه دوم دارای سابقه‌ی مثبت دیابت بودند که از این نظر نیز اختلاف معنی‌داری در دو گروه دیده نشد ( $P = 0/412$ ).

یافته‌های تجمیعی برای بیماران تحت همودیالیز با صافی High-flux و Low-flux نشان داد که حداقل و حداکثر KT/V برای بیماران مورد مطالعه برای صافی High-flux به ترتیب ۱/۱۴ و ۱/۸۴ با میانگین  $0/23 \pm 1/48$  بود که ۴/۹ درصد از بیماران کفایت دیالیز کمتر یا مساوی ۱/۲ و ۹۵/۱ درصد از بیماران کفایت دیالیز بیشتر از ۱/۲ داشتند و حداقل و حداکثر KT/V برای صافی Low-flux به ترتیب ۱/۰۹ و ۱/۷۷ با میانگین  $0/02 \pm 1/40$  بود که ۱۲/۲ درصد بیماران کفایت دیالیز کمتر یا مساوی ۱/۲ و ۸۷/۸ درصد از بیماران کفایت دیالیز بیشتر از ۱/۲ داشتند.

بیماران بر اساس میزان اولترافیلتراسیون به ۳ گروه تقسیم‌بندی شدند که ۲۰ مورد (۴۸/۷ درصد) اولترافیلتراسیون ۳/۰۰-۳/۴۹ لیتر، ۱۲ مورد (۲۹/۲۶ درصد) اولترافیلتراسیون ۳/۵۰-۳/۹۹ لیتر و ۹ مورد (۲۱/۹ درصد) اولترافیلتراسیون بالای ۴ لیتر داشتند.

در بیماران تحت همودیالیز با صافی High-flux و حجم‌های اولترافیلتراسیون ۳/۰۰-۳/۴۹ لیتر، ۳/۵۰-۳/۹۹ لیتر و بالای ۴ لیتر، KT/V به ترتیب  $0/18 \pm 1/46$ ،  $0/09 \pm 1/56$  و  $0/12 \pm 1/44$  و KT/V در صافی Low-flux به ترتیب  $0/03 \pm 1/44$ ،  $0/16 \pm 1/40$  و  $0/12 \pm 1/34$  بود ( $P = 0/090$ ) نسبت به  $P = 0/229$ ). با توجه به تغییرات

هموگلوبین در بیماران تحت همودیالیز با نوع صافی استفاده شده اختلاف معنی‌داری در بیماران مشاهده نگردید ( $P = 0/289$ ). جدول ۱ میانگین KT/V بر حسب میزان اولترافیلتراسیون را نشان می‌دهد.

تغییرات آلبومین با نوع صافی استفاده شده اختلاف معنی‌داری در بیماران نشان داد؛ به طوری که تغییرات آلبومین در دیالیز با صافی High-flux بیشتر بود ( $P < 0/001$ ). با توجه به تغییرات کلسیم و فسفر با نوع صافی استفاده شده، اختلاف معنی‌داری در بیماران مشاهده نگردید ( $P = 0/191$  و  $P = 0/870$ ), اما تغییرات PTH با نوع صافی مورد استفاده اختلاف معنی‌داری نشان داد؛ به طوری که در موارد صافی High-flux, PTH کمتر شده بود ( $P = 0/008$ ).

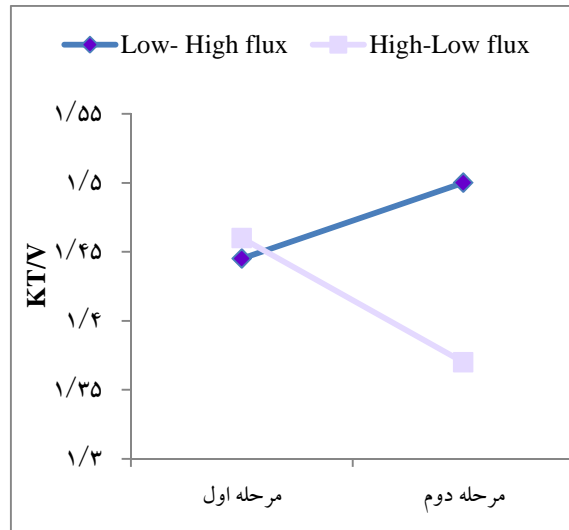
شکل ۱ نمایانگر میانگین KT/V در دو گروه در طی مراحل اول و دوم مطالعه می‌باشد. نتایج مرتبط با کفایت دیالیز و یافته‌های آزمایشگاهی در هر گروه و هر مرحله از مطالعه، به تفکیک در جدول ۲ و نتایج تجمیعی کلی بر اساس نوع صافی در جدول ۳ آمده است. این نتایج به صورت میانگین مجموع KT/V، میانگین تغییرات آزمایشگاهی Hb (Hemoglobin)، Hct (Hematocrit)، Ca (Calcium)، P (Phosphor)، Alb (Albumin) و PTH هر گروه در هر مرحله از مطالعه می‌باشد.

به طور کلی، مشخص گردید که هموگلوبین، هماتوکریت، کلسیم و فسفر تفاوتی در حالت High-flux و Low-flux نداشته‌اند؛ اما KT/V، آلبومین و PTH تفاوت‌های معنی‌داری داشتند؛ به طوری که KT/V و آلبومین در مراحل استفاده از صافی High-flux بیشتر شد، اما PTH کاهش یافت. در مجموع، با وجود تأثیراتی که سایر عوامل می‌تواند

افزایش کفایت دیالیز در حجم‌های اولترافیلتراسیون از ۳ لیتر تا ۴ لیتر در هر دو نوع صافی، در حجم‌های اولترافیلتراسیون بیش از ۴ لیتر کفایت همودیالیز کاهش یافت. با این وجود، اختلاف آماری معنی‌داری با توجه به حجم اولترافیلتراسیون و نوع صافی مشاهده نگردید.

### بحث

کفایت دیالیز از نظر طول مدت مطالعه، همچنین از نظر تعداد محاسبات  $KT/V$  به لحاظ اندازه‌گیری شاخص‌های کفایت در هر همودیالیز، نسبت به تمامی مطالعات انجام شده برتری داشت. با وجود این که در مطالعات بسیاری در مراکز دانشگاهی مختلف، کفایت دیالیز کمتر از استانداردهای مطلوب بوده است (۶۰).



شکل ۱. میانگین کفایت در دو گروه مورد مطالعه

بر شاخص‌های یاد شده داشته باشد، نقش تأثیر مثبت صافی‌های High-flux نسبت به صافی‌های Low-flux در این مطالعه نشان داده شد. همچنین، با وجود

جدول ۱. میانگین  $KT/V$  بر حسب میزان اولترافیلتراسیون (UF یا Ultrafiltration)

مقدار P	اولترافیلتراسیون > ۴	اولترافیلتراسیون ۳/۵۰-۳/۹۹	اولترافیلتراسیون ۳/۰۰-۳/۴۹	سطح UF (Liter)	$KT/V$
۰/۰۹۸	$1/44 \pm 0/12$	$1/56 \pm 0/99$	$1/46 \pm 0/18$	High-flux	میانگین $\pm$ انحراف معیار
۰/۲۲۹	$1/34 \pm 0/12$	$1/40 \pm 0/16$	$1/44 \pm 0/15$	Low-flux	میانگین $\pm$ انحراف معیار

جدول ۲. نتایج کفایت دیالیز و یافته‌های آزمایشگاهی در هر مرحله از مطالعه

متغیر	مقدار P*	مرحله اول مطالعه		مرحله دوم مطالعه		شاخص آماری
		High-flux		Low-flux		
		میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
$KT/V$	۰/۷۱۶	$1/46 \pm 0/13$	$1/50 \pm 0/17$	$1/44 \pm 0/13$	$1/37 \pm 0/16$	
هموگلوبین (g/dl)	۰/۶۴۲	$-0/93 \pm 1/00$	$0/18 \pm 0/91$	$0/83 \pm 0/93$	$0/83 \pm 0/93$	
هماتوکریت (درصد)	۰/۲۳۱	$-1/12 \pm 2/30$	$0/76 \pm 2/83$	$2/56 \pm 2/86$	$2/56 \pm 2/86$	
کلسیم (mg/dl)	۰/۳۸۱	$0/02 \pm 0/54$	$0/00 \pm 0/40$	$0/31 \pm 0/60$	$0/31 \pm 0/60$	
فسفر (mg/dl)	۰/۹۹۰	$0/22 \pm 0/88$	$-0/29 \pm 0/60$	$0/11 \pm 0/80$	$0/11 \pm 0/80$	
آلبومین (g/dl)	< 0/001	$0/24 \pm 0/42$	$0/71 \pm 0/52$	$-0/10 \pm 0/52$	$-0/10 \pm 0/52$	
هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	۰/۸۶۶	$52/34 \pm 144/00$	$-30/30 \pm 166/00$	$83/00 \pm 157/00$	$83/00 \pm 157/00$	

\* استفاده از آزمون t مستقل با توجه به توزیع مشاهدات در گروه‌ها

جدول ۳. نتایج کلی کفایت دیالیز و یافته‌های آزمایشگاهی بر اساس نوع صافی

متغیر	شاخص آماری گروه	نتیجه کلی	
		Low-flux	High-flux
KT/V		میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار
هموگلوبین (g/dl)		۰/۱۳	۱/۴۰ $\pm$ ۰/۰۲
هماتوکریت (درصد)		۰/۲۸۹	-۰/۰۳ $\pm$ ۰/۲۰
کلسیم (mg/dl)		۰/۰۷۰	۰/۷۶ $\pm$ ۰/۴۹
فسفر (mg/dl)		۰/۱۹۱	۰/۱۷ $\pm$ ۰/۰۹
آلبومین (g/dl)		۰/۸۷۰	۰/۰۵ $\pm$ ۰/۱۴
هورمون پاراتیروئید (pg/ml)		< ۰/۰۰۱	۰/۰۷ $\pm$ ۰/۰۸
		۰/۰۰۸	۶۸/۰۴ $\pm$ ۲۳/۰۰
			۱۵/۴۰ $\pm$ ۲۲/۰۰

Low-flux کلیرانس مولکول‌های متوسط و کفایت دیالیز را افزایش داد، اما تأثیری بر برداشت مولکول‌های کوچک (Cr-BUN-P) نداشت ( $P = ۰/۹۷۰$ ،  $P = ۰/۲۴۰$  و  $P = ۰/۳۶۰$ ) (۶۱).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، اختلاف معنی‌داری در بیماران دیالیز شده با صافی High-flux نسبت به Low-flux با توجه به حجم اولترافیلتراسیون نشان نداد. اگر چه در مطالعه‌ی حاضر بیماران تحت همودیالیز با هر دو نوع صافی در سطوح اولترافیلتراسیون  $< ۴$  کفایت دیالیز کمتری داشتند که می‌توانست به دلایل متعددی نظیر نیازمندی به تغییرات سرعت جریان خون و مایع دیالیز در سطوح بالای اولترافیلتراسیون و یا تأثیر وضعیت همودینامیک و افت فشار خون بیماران در سطوح بالای اولترافیلتراسیون بر جابه‌جایی مولکول‌های قابل جابه‌جا شدن باشد.

تأثیر اولترافیلتراسیون در مطالعه‌ی در افزایش کلیرانس مولکول‌های متوسط و کفایت دیالیز فقط در مورد صافی‌های Low-flux بررسی شده بود که با افزایش ۲ لیتری اولترافیلتراسیون نسبت به وزن

در مطالعه‌ی حاضر کفایت دیالیز به طور کلی و فارغ از نوع صافی نسبت به مطالعات یاد شده مطلوب‌تر بود.

اگر چه در هر دو گروه، کفایت دیالیز از نظر استانداردهای تعریف شده در حد مطلوب بود؛ اما یافته‌ها نشان داد که KT/V به طور معنی‌داری در همودیالیز با صافی High-flux نسبت به همودیالیز با صافی Low-flux بیشتر بود. مطلوبیت کفایت دیالیز در هر دو گروه را می‌توان ناشی از انتخاب صافی‌های متناسب برای بیماران، اندازه‌گیری مکرر سطح BUN در هر بار همودیالیز و محاسبه‌ی KT/V برای هر بار همودیالیز دانست که نسبت به اندازه‌گیری‌های اتفاقی ضرایب دقت بیشتری را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ای که تأثیر افزایش اولترافیلتراسیون بر کلیرانس مولکول‌های متوسط در همودیالیز با صافی Low-flux بررسی شده بود، کلیرانس مولکول‌های متوسط (Vitamin B<sub>12</sub> و بتا دو میکروگلوبولین) در مرحله‌ی دوم نسبت به مرحله‌ی اول افزایش معنی‌داری داشت ( $P < ۰/۰۰۱$ ،  $P < ۰/۰۳۰$ ) و افزایش اولترافیلتراسیون در همودیالیز با صافی

در ارزیابی سطح آلبومین به عنوان نشانگر تغذیه‌ای در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، در مطالعه‌ی حاضر در موارد به کارگیری صافی High-flux سطح آلبومین نسبت به صافی Low-flux افزایش بیشتری را نشان داد که این خود می‌تواند شاخص امیدوار کننده‌ای برای افزایش بقای بیماران تحت همودیالیز باشد.

### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که صافی‌های High-flux نسبت به Low-flux در حجم‌های بالاتر از ۳ لیتر اولترافیلتراسیون در افزایش میانگین کفایت دیالیز نقش بیشتری داشتند. از این رو، پیشنهاد ما برای پژوهش‌های آتی ارزیابی تأثیر استفاده طولانی مدت صافی‌های High-flux در بیماران تحت همودیالیز بر کفایت دیالیز، بهبود کیفیت زندگی و کاهش میزان بستری آن‌ها و اثر آن در کاهش هزینه‌های درمانی بیماران می‌باشد تا بدین وسیله هزینه-فایده (Cost-benefit) استفاده دراز مدت صافی‌های High-flux نیز سنجیده شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد (کد پایان‌نامه: ۱۰۶۶ و کد اخلاق پایان‌نامه: ۹۱-۹-۲۵) و پژوهشگران از مساعدت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد جهت انجام این پژوهش سپاس‌گزاری می‌نمایند.

خشک در دیالیز مرحله‌ی اول، کفایت دیالیز افزایش یافته بود.

در مطالعه‌ای که اثر صافی High-flux و Low-flux روی PTH در کودکان تحت همودیالیز مورد مقایسه قرار گرفته بود، در انتهای ۳ ماه مطالعه مشخص شده بود که سطح PTH در بیماران تحت همودیالیز با صافی High-flux پایین‌تر از بیماران تحت همودیالیز با صافی‌های Low-flux بود. به علاوه، در بیماران با صافی Low flux سطح PTH با Ca رابطه‌ی عکس و با سطح P نسبت مستقیم داشت؛ در حالی که در گروه High-flux این رابطه مشهود نبود (۶۲).

همچنین در مطالعه‌ای، کاهش قابل توجه سطح PTH در استفاده از صافی‌های High-flux نسبت به صافی‌های Low-flux نشان داده شده بود که بر اساس نتیجه‌گیری آن مطالعه، شاید می‌توانست نشانه‌ای از برداشت فسفر باشد که نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز همسو با نتایج مطالعه‌ی یاد شده بود (۶۳-۶۴).

اما در مطالعه‌ی حاضر، بر اساس آزمون ضریب همبستگی Pearson ارتباطی بین Ca با PTH و همچنین P با PTH در هر دو نوع صافی High-flux و Low-flux وجود نداشت. اگر چه میزان PTH در استفاده از صافی High-flux کاهش نشان داده بود، که با توجه به عدم ارتباط آن با سطوح Ca و P باید دلایل دیگری همچون سطوح سرمی ویتامین D و وضعیت سنجش تراکم استخوان بیماران را نیز در ایجاد این شرایط مد نظر قرار داد.

## References

1. Beladi Mousavi SS, Tamadon MR, Nasri H, Ardalan MR. Bone enumerates as a new endocrine organ interacted in chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(2): 67-8.
2. Malleshappa P, Shah BV. Prevalence of chronic kidney disease and the incidence of acute kidney injury in patients with coronary artery disease. *J Nephrothermol* 2015; 4(2): 49-54.
3. Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes mellitus and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(4): 109-10.
4. Gheissari A. Chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism in children. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 41-4.
5. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephrothermol* 2014; 3(3): 99-104.
6. Nasri H. Comment on; Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(1): 35-6.
7. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 3-4.
8. Mardani S, Nasri H. Catastrophic antiphospholipid syndrome presented with sudden renal failure and history of long-lasting psychosis and hypertension in a 42 years old woman. *J Nephrothermol* 2013; 2(2): 110-3.
9. Junaid Nazar CM, Kindratt TB, Ahmad SM, Ahmed M, Anderson J. Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(3): 61-7.
10. Tamadon MR, Ardalan MR, Nasri H. World Kidney Day 2013; acute renal injury; a global health warning. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(2): 27-8.
11. Assadi F. Psychological impact of chronic kidney disease among children and adolescents: Not rare and not benign. *J Nephrothermol* 2013; 2(1): 1-3.
12. Ghaderian SB, Beladi Mousavi SS. Relationship between parathyroid hormone and anemia in uremic patients. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 39-40.
13. Hernandez GT, Nasri H. World Kidney Day 2014: increasing awareness of chronic kidney disease and aging. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(1): 3-4.
14. Nasri H. Association of serum lipoprotein (a) with hypertension in diabetic patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(3): 420-7.
15. Nasri H. Elevated serum parathyroid hormone is a heart risk factor in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 13-4.
16. Kari J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *J Nephrothermol* 2012; 1(3): 162-3.
17. Nasri H, Yazdani M. The relationship between serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2006; 64(12): 1364-8.
18. Han Y, Zhu G, Han L, Hou F, Huang W, Liu H, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(1): 62-70.
19. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
20. Nazar CMJ, Bashir F, Izhar S, Ahmed SA. Does frequent hemodialysis regimen result in regression of left ventricular mass compared to conventional hemodialysis? *J Nephrothermol* 2015; 4(1): 37-41.
21. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El NM, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1): 17-28.
22. Beladi-Mousavi SS, Faramarzi M. Calcimimetic agents in the management of secondary hyperparathyroidism among patients with end-stage renal disease; a review article. *J Parathyroid Dis* 2015; 3(1): 12-9.
23. Depner TA. Uremic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 2001; 14(4): 246-51.
24. Nasri H. The awareness of chronic kidney disease and aging; the focus of world kidney day in 2014. *J Nephrothermol* 2014; 3(1): 1-2.
25. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004; 141(2): 95-101.
26. Heidari M, Mardani S, Baradaran A. Correlation of serum parathyroid hormone with pulmonary artery pressure in non-diabetic regular hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(2): 78-80.
27. Tamadon MR. Effect of hemodialysis fluid cooling uremic pruritus in hemodialysis patients. *J Nephrothermol* 2012; 1(2): 27-8.
28. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3 Suppl 3): S4-16.



29. Einollahi B, Motalebi M. Is Quality of life among hemodialysis patients different in various countries? *J Parathyroid Dis* 2014; 2(2): 63-4.
30. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Significant difference of serum 25-hydroxyvitamin D level in male hemodialysis patients with and without diabetes; a single center study. *J Nephroarmacol* 2012; 1(2): 15-6.
31. United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report. Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2010.
32. Nazar CMJ, Anderson J. Extent of malnutrition in end-stage renal disease patients. *J Nephroarmacol* 2014; 3(2): 27-8.
33. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Parathyroid hormone in renal transplanted recipients; a single center study. *J Nephroarmacol* 2013; 2(1): 3-4.
34. Gomez CG, Valido P, Celadilla O, Bernaldo de Quiros AG, Mojon M. Validity of a standard information protocol provided to end-stage renal disease patients and its effect on treatment selection. *Perit Dial Int* 1999; 19(5): 471-7.
35. Tamadon MR. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *J Parathyroid Dis* 2013; 1(1): 15-6.
36. Nasri H, Baradaran A. Association of serum lipoprotein(a) with ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral arteries in kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2683-6.
37. Maesaka JK, Sodam B, Palaia T, Ragolia L, Batuman V, Miyawaki N, et al. Prostaglandin D2 synthase: Apoptotic factor in Alzheimer plasma, inducer of reactive oxygen species, inflammatory cytokines and dialysis dementia. *J Nephroarmacol* 2013; 2(3): 166-80.
38. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Serum anti-hepatitis B surface antigen in hemodialysis patients. *J Nephroarmacol* 2012; 1(1): 3-5.
39. Boostani H, Ghorbani A, Heydarzadeh M. The comparison of general health status between hemodialysis and kidney transplant patients in university hospitals of Ahvaz, Iran. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(1): 27-30.
40. Amiri M, Nasri H. Secondary Hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients; current knowledge. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 1-2.
41. Asl MK, Nasri H. Prevalence of Helicobacter pylori infection in maintenance hemodialysis patients with non-ulcer dyspepsia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(2): 223-6.
42. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci* 2014; 19(4): 358-67.
43. Nasri H. Hypertension and renal failure with right arm pulse weakness in a 65 years old man. *J Nephroarmacol* 2012; 1(3): 130-3.
44. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Serum lipoprotein (a) and atherosclerotic changes in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 47-50.
45. Mubarak M, Nasri H. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome-associated nephropathy: Is it time for formulating a classification for renal morphologic lesions? *J Nephroarmacol* 2014; 3(1): 4-8.
46. Beladi Mousavi SS, Tamadon MR, Nasri H, Ardalan MR. Impact of parathyroid hormone on pulmonary artery pressure in hemodialysis patients. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(2): 71-2.
47. Mowlaie M, Nasri H. Close association of arterial plaques with left ventricular hypertrophy and ejection fraction in hemodialysis patients. *J Nephroarmacol* 2014; 3(1): 9-12.
48. Nasri H. Sudden onset of renal failure requiring dialysis associated with large B-cell lymphoma of colon. *J Nephroarmacol* 2012; 1(3): 202-6.
49. Nasri H, Baradaran HR. Lipids in association with serum magnesium in diabetes mellitus patients. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109(7): 302-6.
50. Nasri H. Helicobacter pylori infection and its relationship to plasma magnesium in hemodialysis patients. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108(12): 506-9.
51. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1833-45.
52. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA; 2006.
53. Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Association of serum lipids with levels of leptin in hemodialysis patients. *J Nephroarmacol* 2013; 2(2): 17-20.
54. Nasri H, Baradaran A. Correlation of serum magnesium with dyslipidemia in maintenance hemodialysis patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004; 47(4): 263-5.
55. Rastegari E, Nasri H. Association of serum leptin with serum C-reactive protein in hemodialysis patients. *J Nephroarmacol* 2012; 1(2): 19-21.
56. Nasri H, Kheiri S. Effects of diabetes mellitus, age, and duration of dialysis on parathormone in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(4): 608-13.
57. Santoro A, Conz PA, De C, V, Acquistapace I, Gaggi R, Ferramosca E, et al. Mid-dilution: the

- perfect balance between convection and diffusion. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 107-14.
58. Cronin RE, Henrich WL. Kt/V and the adequacy of hemodialysis. *Uptodate* [Online]. [cited 2011 Mar 18]; Available from: URL: [http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?17/53/18257?source=see\\_link](http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?17/53/18257?source=see_link)
59. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* 1995; 47(1): 319-21.
60. Soleimani AR, Tamaddon MR, Mianehsaz E, Salami M, Akbari H. A study about the effect of ultrafiltration's increasing on the clearance of middle molecules in low-flux hemodialysis. *Feyz* 2006; 10(3): 22-7. [In Persian].
61. Moslem AR, Naghavi M, Basiri Moghadam M, Gharacheh M, Basiri Moghadam K. Assessing the adequacy of dialysis and its relationship with kind of filter in patient under hemodialysis referred to 22-Bahman hospital of Gonabad. *Horizon Med Sci* 2008; 14(2): 20-3. [In Persian].
62. Makar SH, Sawires HK, Farid TM, Ali WM, Schaalani M. Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(4): 327-32.
63. Makar SH, Sawires HK, Farid TM, Ali WM, Schaalani M. Effect of high-flux versus low-flux dialysis membranes on parathyroid hormone. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4(4): 327-32.
64. Rahimi Z, Moradi M, Nasri H. A systematic review of the role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1090-8.

## Comparison of High-Flux and Low-Flux Hemodialysis Filters on Hemodialysis Adequacy in Under-Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease

Rouhollah Narimani MD<sup>1</sup>, Mohadeseh Pour-Pouneh MD<sup>1</sup>, Saeed Mardani MD<sup>2</sup>,  
Soleiman Kheiri PhD<sup>3</sup>, Hamid Nasri MD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Hemodialysis is the most common alternative therapy in chronic renal failure and inadequate dialysis increases the mortality of patients; thus, the dialysis adequacy in these patients is important. This study aimed to compare the adequacy if hemodialysis high-flux and low-flux filters in Hospital Dialysis Centers of Shahrekord University of Medical Sciences, Iran, and assess its relation to other indices for patients with chronic and end-stage renal disease (ESRD).

**Methods:** In a randomized clinical trial, 42 patients were performed with low-flux and high-flux filters. So, the patients with end-stage chronic kidney disease, with the rate of ultrafiltration of more than 3 liters, in the two cross groups underwent hemodialysis with high- and low-flux filters in 2 months. The indicators for measuring the Kt/V in each dialysis and other lab indices at the beginning and the end of each month were measured and compared using SPSS software.

**Findings:** At the end of the intervention, significant difference in adequacy of dialysis was observed between the two groups of high- and low-flux filtration. Although, both groups of patients had adequacy of dialysis in terms of defined standards, but the findings showed that Kt/V in hemodialysis significantly was lower in high-flux group (P = 0.013).

**Conclusion:** This study showed that the high-flux filters in higher volumes of 3 liters of ultrafiltration, increases the average dialysis adequacy more than the low-flux filters. We suggest future studies to assess the impact of long-term use of high-flux filters on dialysis efficacy, improved quality of life and reduced hospitalization rate in hemodialysis patients and its effect on reducing healthcare costs; patients are thereby cost-benefited in using high-flux filters for long term.

**Keywords:** End-stage renal disease, Dialysis, Ultrafiltration

**Citation:** Narimani R, Pour-Pouneh M, Mardani S, Kheiri S, Nasri H. **Comparison of High-Flux and Low-Flux Hemodialysis Filters on Hemodialysis Adequacy in Under-Hemodialysis Patients with End-Stage Renal Disease.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(331): 563-73

1- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran  
2- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran  
3- Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran  
4- Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Hamid Nasri MD, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

## اثر رژیم‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ و مکمل‌های آن‌ها در بهبود زخم‌های گوارشی، پوستی و دیابتی

دکتر سید مرتضی صفوی<sup>۱</sup>، امیرحسین عادل‌جو<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

**مقدمه:** اسیدهای چرب امگا-۳ یکی از اسیدهای چرب ضروری در بدن انسان‌ها هستند که به وفور در محصولات و فرآورده‌های دریایی به خصوص ماهی و روغن ماهی و همچنین در برخی از دانه‌های روغنی یافت می‌شود که همراه با اسیدهای چرب امگا-۶ اثرات متفاوت و زیادی روی بدن انسان‌ها دارند. استفاده‌ی درست از محصولات طبیعی و دوری از محصولات شیمیایی تولید دست بشر در درمان انواع بیماری‌ها، می‌تواند علاوه بر نداشتن اثرات جانبی، باعث پیدایش روشی نوین در علم پزشکی شود. یکی از این روش‌ها، استفاده از اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ در نارسایی ترمیم زخم‌های دیابت، زخم‌های پوستی و زخم‌های دستگاه گوارش است. هدف پژوهش حاضر، بررسی نتایج حاصل از اثر مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع بر روی ترمیم زخم‌های دیابت، زخم‌های پوستی و زخم‌های دستگاه گوارشی بود.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر به روش مرور سیستماتیک متون و متاآنالیز در تکمیل مطالعات قبلی انجام شد. در این مطالعه، تعدادی از مقالات که در ارتباط با نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در ترمیم زخم می‌باشد، بررسی شد و در برخی موارد نتایج آن‌ها با نتایج به دست آمده از اسیدهای چرب امگا-۶ مقایسه گردید. سپس محدود کردن آن‌ها به عنوان و جستجوی مقالات از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۳ منجر به آن شد که در کل، ۴۳ مقاله با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع موازی و متقاطع مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اثر مثبت بر روی ترمیم زخم‌های دیابت است که نه تنها در درمان زخم دیابت مؤثر هستند؛ بلکه در درمان زخم‌های دیگر از قبیل زخم معده، زخم روده، زخم کولون و زخم‌های سوختگی نیز مؤثر هستند. در برخی از تحقیقات، اثر اسید چرب امگا-۳ بیشتر از اسید چرب امگا-۶ بوده است.

**نتیجه‌گیری:** می‌توان از اسیدهای چرب امگا-۳ به عنوان دارویی برای درمان زخم‌های دیابت و همچنین زخم‌های دستگاه گوارش و زخم‌های پوستی در درمان بیماران استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** اسیدهای چرب امگا-۳، اسیدهای چرب امگا-۶، دیابت، زخم دستگاه گوارشی، زخم‌های پوستی

**ارجاع:** صفوی سید مرتضی، عادل‌جو امیرحسین. اثر رژیم‌های غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ و مکمل‌های آن‌ها در

بهبود زخم‌های گوارشی، پوستی و دیابتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۱): ۵۸۴-۵۷۴

انواع زخم‌ها از قبیل زخم دیابت موجود می‌باشد، اما استفاده از رژیم‌های غذایی گوناگون نیز هنوز جایگاه خاص خود را در درمان این گونه زخم‌ها دارد. یکی

#### مقدمه

امروزه روش‌های مختلفی مانند مصرف سیتوکین‌ها، عوامل رشد و همچنین ژن‌درمانی (۱-۲) برای درمان

۱- دانشیار، گروه تغذیه‌ی بالینی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد، دانشکده‌ی کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران

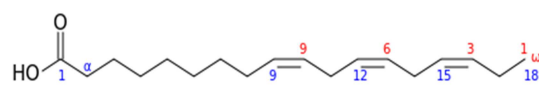
گرفتگی رگ‌ها می‌شود.

سه اسید چرب معروف از خانواده‌ی امگا-۳ که بر روی آن‌ها تحقیقات و مطالعات بیشتری انجام شده است، عبارت از آلفا لینولنیک اسید با نام اختصاری (Alpha linolenic acid) ALA، ایکوزا پنتانوئیک اسید با نام اختصاری (Icosapentaenoic acid) EPA و دوکوزا هگزانوئیک اسید با نام اختصاری DHA (Docosa hexanoic acid) می‌باشند.

اسید چرب امگا-۳ در ماهی‌های روغنی، مثل ماهی آزاد و قزل‌آلا همچنین در کنجد، دانه‌ی کتان، گردو، روغن سویا و روغن آفتاب‌گردان یافت می‌شود. سایر مواد غذایی فاقد این اسید چرب هستند یا مقدار بسیار جزئی از آلفا لینولنیک اسید را دارند. منبع دو اسید چرب دیگر از خانواده‌ی اسید چرب امگا-۳ یعنی ایکوزا پنتانوئیک اسید و دوکوزا هگزانوئیک اسید فقط ماهی است و در هیچ ماده‌ی غذایی دیگری تا به حال یافت نشده است. این دو اسید چرب، نقش مهمی در تغذیه دارند و در گذشته، مطالعات فراوانی بر روی آن‌ها انجام شده است. خواص معجزه‌آسای دو اسید چرب EPA و DHA در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها شناخته شده است. به طور مثال، DHA نقش مهمی در فعالیت مغز و همچنین خاصیت ضد تورم و ضد التهاب دارد و برای سلامتی مفاصل‌ها بسیار مؤثر است. EPA نیز خاصیت ضد تورم و ضد التهاب دارد و همچنین تنظیم‌کننده‌ی دستگاه ایمنی بدن، دستگاه گردش خون و همچنین سیستم انعقاد خون می‌باشد. از خاصیت‌های دیگر اسید چرب امگا-۳، تأثیر آن در دستگاه گردش خون است که به سلامت و زیبایی پوست و مو کمک می‌کند. این چربی می‌تواند در

از روش‌های مورد استفاده در درمان زخم، استفاده از اسیدهای چرب می‌باشد. اسیدهای چرب ضروری به دو دسته‌ی اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ و اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۶ تقسیم می‌شوند. این اسیدهای چرب، نمی‌توانند به وسیله‌ی انسان سنتز شوند و بنابراین باید توسط رژیم غذایی به دست آیند (۳-۴).

از طرف دیگر، گزارش شده است که سنتز و ترکیب اسیدهای چرب در بیماران مبتلا به دیابت، غیر طبیعی است (۵). از این رو اهمیت استفاده از این اسیدهای چرب در دیابت قندی افزایش می‌یابد. اسید چرب امگا-۳ نوعی اسید چرب غیر اشباع است. از این رو در زنجیره‌ی اتصالی کربن آن، یک گروه کربوکسیل (COOH) و چندین پیوند دوگانه وجود دارد. علت نام‌گذاری آن، قرار گرفتن اولین باند دوگانه در بین اتم کربن‌های ۳ و ۴ در ساختمان شیمیایی مولکول آن است و همین محل قرارگیری باند دوگانه، باعث پیدا شدن خواص بیوشیمیایی خاص اسید چرب امگا-۳ می‌شود. چربی‌های ماهی، امگا-۳ دارند و آن را اولین بار در هنگام بررسی روش تغذیه‌ی اسکیموها در سال ۱۹۷۹ میلادی کشف کردند.



شکل ۱. ساختمان اسیدهای چرب امگا-۳ (۶)

پژوهشگران با مطالعه بر روی خون اسکیموها مشاهده کردند که با وجود مصرف گوشت حیوانات پرچرب شکاری همراه با غذای اصلی (ماهی) توسط اسکیموها، اسیدهای چرب موجود در خون آن‌ها مانع از تجمع پلاکت و در نتیجه مانع از رسوبات و

انجام گردید و به منظور تعیین اثر اسیدهای چرب امگا-۳ و امگا-۶ بر روی زخم‌ها، پایگاه‌های اطلاعات پزشکی OVID، MEDLINE، Proquest، ISI، HTA، DARE، Scopus و ISI، Med و Pud مورد جستجو قرار گرفت. پایگاه‌های HTA، DARE و MEDLINE از طریق پایگاه OVID و با استراتژی جستجوی مشابه بررسی شد. واژگان کلیدی مورد جستجو Omega-3 fatty acids، Skin wound، Digestive و Diabetics wound، Wound healing و System بودند.

تمام مقالات مرتبط با موضوع مورد بحث بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ میلادی با واژگان کلیدی ذکر شده مشخص شدند. مقالاتی که در ارتباط با نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در ترمیم زخم بودند، بررسی شدند و در برخی موارد، نتایج آن‌ها با نتایج به دست آمده از اسیدهای چرب امگا-۶ مقایسه شد. در کل، ۵۹ مقاله یافت شد که از بین آن‌ها، متن کامل ۴۵ مقاله که بیشتر از همه با موضوع ارتباط داشتند، مطالعه و مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

در ارتباط با زخم‌های پوستی مشاهده شد که عوامل گوناگونی روی بهبودی زخم‌ها دخالت دارند که از آن جمله می‌توان به اکسیژناسیون، تورم، سن، استرس، دیابت، چاقی، تغذیه و هورمون‌های جنسی اشاره کرد (۲). Mooney و همکاران اعلام نمودند که مصرف خوراکی رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳، موجب تسریع زخم پوستی در سگ می‌شود. این عمل، التیام‌بخشی خود را از طریق کنترل مرحله‌ی التهابی زخم انجام می‌دهد (۷). Trocki و

درمان امراضی چون آسم، سرطان، بیماری‌های قلبی، پرفشاری خون، بالا بودن چربی خون، پوکی استخوان، آرتروز، افسردگی و ناراحتی‌های روحی و روانی مؤثر باشد (۶).

از آن جایی که اسید آلفا لینولنیک یا اسید چرب امگا-۳ در بدن نمی‌تواند ساخته شود، می‌توان آن را یک اسید چرب ضروری نامید و بدین ترتیب اسیدهای لینولنیک و آلفا لینولنیک به عنوان اسیدهای چرب ضروری شناخته می‌شوند. اسیدهای چرب غیر اشباع را بر اساس محل اولین پیوند دو گانه از کربن متیل انتهایی که کربن امگا نامیده می‌شود، نام‌گذاری می‌کنند. اسید آراشیدونیک در دسته‌ی چربی‌های امگا-۶ قرار دارد، در حالی که اسیدهای چرب دوکوزا هگزانویک اسید (DHA) و ایکوزا پنتانویک اسید (EPA) در دسته‌ی چربی‌های امگا-۳ قرار می‌گیرند (۶). منابع اصلی اسیدهای چرب امگا-۶ روغن‌های گیاهی از قبیل روغن ذرت، روغن زیتون و روغن آفتاب‌گردان هستند که حاوی نسبت بالایی از اسید لینولنیک هستند. اسید آلفا لینولنیک در بدن می‌تواند به EPA و DHA تبدیل شود؛ اما تبدیل آن در بعضی از موارد به خصوص در افراد مسن به طور کامل غیر مفید است (۴). با توجه به استفاده‌ی بیش از حد از مواد شیمیایی در درمان انواع زخم‌ها، چنین به نظر می‌رسد که باید از مواد طبیعی برای درمان انواع زخم‌ها استفاده کرد؛ چرا که علاوه بر نداشتن عوارض جانبی باعث بهبود سریع‌تر زخم‌ها نسبت به داروهای شیمیایی می‌شود.

### روش‌ها

این مطالعه به روش مرور سیستماتیک و متآنالیز

آن‌ها بر روی مراحل فیروبلاستیک یا بلوغ پاسخ زخم باشد؛ چرا که محتوای کلاژن در هر دو گروه یکسان بود (۱۵).

O-Hara اعلام نمود که اسیدهای چرب امگا-۳ تکثیر فیروز را به وسیله‌ی تغییر در تولید  $PGI_2$  (Prostaglandin  $I_2$ ) و  $TXA_2$  (Thromboxane  $A_2$ ) در پوست زخمی خرگوش کاهش می‌دهند و بدین وسیله، پیوند پوستی را تضعیف می‌نمایند (۱۴).

اسیدهای چرب با چندین پیوند دوگانه (PUFA یا Polyunsaturated fatty acids) دارای اثری مثبت روی بهبود زخم‌های پوستی هستند و محققان گزارش کردند که حضور این نوع از اسیدهای چرب در رژیم غذایی، باعث بهبود سریع‌تر زخم‌های پوستی می‌شوند (۳). اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اثرات درمانی مفید برای تضعیف حوادث ناشی از ایکوزانوئیدهای تولیدی توسط اسیدهای چرب امگا-۶ می‌باشند. علاوه بر این، ایکوزانوئیدهایی که از اسیدهای چرب امگا-۳ تولید می‌شوند، پاسخ‌های کمتری را بعد از اتصال به گیرنده‌ی خود در مقایسه با امگا-۶ ایجاد می‌کنند (جدول ۱) (۴).

لازم به ذکر است که مصرف مجاز اسیدهای چرب ضروری برای امگا-۳، ۳ g/۶۵ و برای امگا-۶، ۴ g/۴۴ است و در تمام این تحقیقات میزان اسیدهای چرب امگا-۳ چه در برنامه‌ی غذایی و چه به صورت مکمل، روزانه برای آقایان حدود ۱/۶ g و برای خانم‌ها ۱/۱ g بوده است و میزان مصرف امگا-۳ در موش صحرایی ۱ g و در امگا-۶، ۰/۵ g بوده است. در خصوص مطالعه‌ی زخم‌های دستگاه گوارشی، قابل ذکر است که مطالعه‌ی Szabo نشان داد که مصرف روغن ماهی (اسید چرب امگا-۳) علاوه بر

همکاران نشان دادند که رژیم غذایی حاوی روغن ماهی موجب تسریع ترمیم زخم سوختگی در خوکچه‌های هندی می‌شود (۸). دیگر محققان هم گزارش نمودند که مصرف روغن ماهی در موش صحرایی، بهبود زخم پوستی را تسریع می‌نماید و مصرف موضعی روغن کبد ماهی، تسریع اپیتلیزاسیون و عروق‌زایی جدید را در زخم پوستی در گوش موش موجب می‌شود (۹-۱۰). این در حالی است که در بیماران با کمبود اسیدهای چرب امگا-۳، نارسایی در بهبود زخم پوستی وجود دارد (۱۱).

مطالعاتی هم وجود دارند که نشان دهنده‌ی عدم تأثیر یا اثر منفی اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی ترمیم زخم می‌باشد. جراحی در پژوهشی که بر روی زخم حاصل از سوختگی در موش صحرایی انجام داد، مشاهده کرد که مدت زمان لازم برای بهبودی کامل زخم در گروه دریافت کننده‌ی رژیم غذایی حاوی روغن ماهی، تفاوتی با گروه شاهد نداشت (۱۲). Ormerod و همکاران نشان دادند که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ به صورت پروفیلاکسی، اثری بر روی بهبود زخم ناشی از سوختگی در قرنیه‌ی چشم خرگوش ندارد (۱۳). در مطالعه‌ای که بر روی زخم پوستی در مدل موش صحرایی با استرس جراحی انجام گردید، مشاهده شد که اثر مصرف رژیم‌های حاوی اسیدهای چرب امگا-۳ یا امگا-۶ بر روی بهبودی زخم مشابه بود (۱۴). محققان گزارش نمودند که رژیم غذایی حاوی روغن ماهی در مقایسه با رژیم غذایی حاوی روغن ذرت، موجب اختلال در کیفیت زخم پوستی در موش صحرایی می‌شود که این اثر منفی روغن ماهی، ممکن است ناشی از عمل



جدول ۱. بررسی اثر اسیدهای چرب بر روی زخم‌های پوستی در مدل‌های انسانی و حیوانی (۴)

پژوهشگران	روش مصرف	انسان / حیوان	مدل زخم	نتایج
جراحی (۱۲)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم حاصل از سوختگی	عدم تأثیر
Terkelsen و همکاران (۱۶)	کمبود اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	زخم پوستی	تسریع اپی‌تالیزاسیون و عروق‌زایی جدید
Trocki و همکاران (۸)	مصرف موضعی روغن کبد ماهی	خوکچه‌ی هندی	زخم حاصل از سوختگی	تسریع بهبودی زخم
Mooney و همکاران (۷)	اسیدهای چرب امگا-۳	سگ	زخم پوستی	تسریع بهبودی زخم
Linz و همکاران (۱۷)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم پوستی	تسریع بهبودی زخم
Ormerod و همکاران (۱۳)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسید های چرب امگا-۳	خرگوش	زخم سوختگی قرنبه‌ی چشم	عدم تأثیر
Albina و همکاران (۱۸)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم پوستی	اختلال در کیفیت زخم
O-Hara و همکاران (۱۴)	اسیدهای چرب امگا-۳	خرگوش	گراف پوستی	تضعیف پیوند پوستی
Nirgiotis و همکاران (۱۹)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم در مدل موش با استرس جراحی	یکسان بودن اثر مشابه اسیدهای چرب امگا-۳

بهبود زخم معده یا دوازدهه می‌شود. احتمال می‌رود روغن ماهی از طریق گشاد کردن عروق و افزایش خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی به محل زخم یا از طریق کاهش تولید لوکوترین‌ها و یا از طریق افزایش محتوای موکوسی سد مخاطی و افزایش تولید NO (Nitric oxide) از پیدایش زخم معده جلوگیری می‌نماید و بهبودی زخم را تسریع می‌کند (۲۳).

همچنین رژیم مکمل اسیدهای چرب امگا-۳، تسریع بهبود زخم را در بیمارانی که تحت عمل الکتیو بخش‌های فوقانی لوله‌ی گوارش قرار گرفته بودند، موجب می‌شود (۲۴). اسیدهای چرب امگا-۳ و اسیدهای چرب امگا-۶ در بهبودی زخم اپی‌تلیال و رشد یاخته‌های اپی‌تلیال روده‌ی موش صحرایی در محیط کشت مفید هستند (۲۵). مصرف روزانه‌ی ۱۵ کپسول موضعی روغن ماهی برای مدت زمان ۳ هفته، باعث بهبودی آشکار زخم کولون می‌شود (۵).

زخم پوستی می‌تواند بر روی زخم‌های معده هم اثر داشته باشد؛ به طوری که مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ می‌تواند از آسیب مخاط معده‌ی ناشی از اتانول جلوگیری می‌نماید (۲۰). در مطالعه‌ی دیگر که از رژیم غذایی حاوی ۱۰ درصد روغن ماهی به مدت چهار هفته استفاده شده بود، گزارش داده شد که مصرف این رژیم، از زخم معده‌ی ناشی از اتانول در موش صحرایی جلوگیری می‌نماید (۲۱). همچنین در مطالعه‌ی دیگری، نشان داده شد که مصرف اسید چرب امگا-۳ (EPA) در موش صحرایی، از طریق جلوگیری از صدمه‌ی عروقی، آسیب مخاط معدی را مهار می‌نماید. مصرف روغن ماهی برای مدت زمان سه هفته نیز در پیشگیری از پیدایش زخم معده‌ی ایجاد شده توسط استرس آب سرد در موش صحرایی مؤثر بوده است (۲۲).

در تحقیقی مشخص شد که رژیم غذایی روغن ماهی از طریق تحریک فرایندهای التیام‌بخش، باعث

احتمال می‌رود که روغن ماهی عمل خود را از طریق مهار پراکسیداسیون لیپیدها اعمال نموده است (۲۸). در تمام این تحقیقات، اسید چرب امگا-۳ نسبت به امگا-۶ بیشترین اثر مثبت بر روی ترمیم انواع زخم‌ها را داشت؛ چرا که اسید چرب امگا-۶ باعث تولید ترومبوسکان (TXA<sub>۲</sub>)، لوکوترین‌ها (LTB<sub>۴</sub>) و پروستاگلاندین‌ها (PG<sub>۳</sub>) می‌شوند که همگی التهاب‌آور هستند. این در حالی است که اسید چرب امگا-۳ باعث تولید ترومبوکسان (TXA<sub>۲</sub>)، لوکوترین‌ها (LTBs) و پروستاگلاندین‌ها می‌کند که اثری ضد التهاب دارند و در نهایت باعث بهبود زودتر زخم‌ها می‌شوند (۶) (جدول ۲).

همچنین Salomon و همکاران در پژوهشی بر روی ۱۰ بیمار که برای ۸ هفته کپسول روغن ماهی مصرف کرده بودند، مشاهده نمودند که زخم کولون در آن‌ها بهبود یافته است که احتمال دارد روغن ماهی از طریق تداخل با سنتز LTB<sub>۴</sub> (Leukotriene B<sub>۴</sub>) و التهاب کولون، باعث بهبودی این بیماران شده باشد (۲۶). در پژوهش Sukumar و همکاران، مشاهده شد که مکمل روغن ماهی، اثری بر روی زخم‌های موجود در ناحیه‌ی ایلئوم روده‌ی کوچک ندارد (۲۷). Arend و همکاران مشاهده نمودند که رژیم غذایی حاوی اسیدهای چرب امگا-۳، تکثیر سلولی بافت همبند را در کبد زخمی موش صحرایی مهار می‌کند.

جدول ۲. بررسی اثر اسیدهای چرب بر روی زخم‌های دستگاه گوارشی در مدل‌های انسانی و حیوانی (۴)

پژوهشگران	روش مصرف	انسان/ حیوان	مدل زخم	نتایج
Hankenson و همکاران (۲۹)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	لیگامان‌های آسیب دیده	درمان لیگامان‌های آسیب دیده
Bjerve (۱۱)	کمبود اسیدهای چرب امگا-۳	موش	زخم پوستی	نارسایی در بهبودی زخم
Daly و همکاران (۳۰)	اسیدهای چرب امگا-۳	بیماران با جراحی الکتیو	زخم پوستی	تسریع اپی‌تالیزاسیون و عروق‌زایی جدید
Szabo و همکاران (۲۰)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم جراحی در قسمت فوقانی لوله‌ی گوارش	تسریع بهبودی زخم
Faust و همکاران (۲۴)	رژیم غذایی روغن ماهی	موش صحرایی	زخم معده‌ی ناشی از اتانول	پیشگیری از ایجاد زخم
Pihan و همکاران (۳۱)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم معده	پیشگیری از ایجاد زخم و صدمه به عروق
Ulak و همکاران (۳۲)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم معده‌ی ناشی از استرس آب سرد	پیشگیری از ایجاد زخم
Mathusheuskaia و همکاران (۳۳)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم معده	بهبود زخم معده و دوازدهه
Meckling-Gill و Ruthig (۳۴)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	زخم اپی‌تلیال روده	تسریع بهبودی زخم
Aslan و همکاران (۳۵)	کپسول روغن ماهی	انسان	زخم کولون	تسریع بهبودی زخم
Salomon و همکاران (۲۶)	کپسول روغن ماهی	انسان	زخم کولون	تسریع بهبودی زخم
Sukumar و همکاران (۲۷)	رژیم غذایی	انسان	زخم ایلئوم	عدم تأثیر
Arend و همکاران (۲۸)	اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	بافت همبند در کبد زخمی	تضعیف پرولیفراسیون بافت و تأخیر در بهبود

لازم به ذکر است که مصرف مجاز اسیدهای چرب ضروری برای امگا-۳، ۶۵/۱ g و برای امگا-۶، ۴۴/۴ g است و در تمام این تحقیقات، میزان اسیدهای چرب امگا-۳ چه در برنامه‌ی غذایی و چه به صورت مکمل، روزانه برای آقایان حدود ۱/۶ g و برای خانم‌ها ۱/۱ g بوده است و میزان مصرف امگا-۳ در موش صحرایی ۱ g و در امگا-۶، ۰/۵ g بوده است.

اندوتلیال، کموتاکسی، تغییر شکل گلبول‌های قرمز خون و ویسکوزیته‌ی خون بر بیماران مبتلا به دیابت اشاره کرد (۲۹).

امروزه مشخص شده است که اسیدهای چرب امگا-۳ نه تنها در جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته، تصلب شرائین، حمله‌ی قلبی و دیابت نقش دارند، بلکه در پیشگیری و درمان بیماری‌هایی از قبیل افسردگی، سرطان، روماتوئید آتریتیس و زخم کولون نیز مؤثر هستند (۴۱).

اگر میزان این اسیدهای چرب در مغز کم باشد، کاهش در میزان سروتونین به وجود می‌آید که این، خود منجر به تمایل افزایش یافته برای افسردگی و خودکشی می‌شود؛ همچنین مصرف زیاد ماهی منجر به جلوگیری از کاهش حافظه‌ی ناشی از سن و کاهش وقوع بیماری آلزایمر می‌شود (۹). مصرف این اسیدهای چرب به هنگام حاملگی و شیردهی نیز مفید است و مصرف غیر کافی آن‌ها در دوران حاملگی، ممکن است منجر به تولد نوزادان نارس با وزن کم غیر طبیعی و کاهش فعالیت کودکان شود. کمبود اسیدهای چرب امگا-۳ منجر به پره‌اکلامپسی و افسردگی بعد از زایمان می‌شود (۹). مصرف ماهی، بروز آسم را در کودکان به میزان ۴ برابر کاهش می‌دهد و همچنین احتمال دارد در درمان بیماری‌های ریوی مفید باشد. اسیدهای چرب امگا-۳ درد و التهاب را کاهش می‌دهد و جلوگیری از پیدایش سرطان به خصوص سرطان پستان می‌نمایند (۹، ۴). رژیم ماهی در درمان بیماری التهابی روده به نام Crohn مفید است (۳۸). کاهش جذب کلسترول در مجرای لنف لوله‌ی گوارش (۳۰) و نگهداری غلظت کافی لپتین در گردش خون و در نتیجه

در مطالعه‌ی زخم‌های دیابتی، این متآنالیز نشان داد که دیابت نوع دو ممکن است نشانه‌ای از یک بیماری سیستم ایمنی ذاتی باشد که مسؤول یک پاسخ مداوم مرحله‌ی حاد واسطه‌گری شده توسط سیتوکینین می‌باشد (۱۳). مصرف زیاد اسیدهای چرب امگا-۶ نسبت به امگا-۳ یک دلیل عمده‌ی شیوع بالای بیماری دیابت شیرین است. اسید چرب امگا-۳ باعث پیشگیری از پیدایش کاردیومیوپاتی دیابتی و پیشرفت بیماری کلیوی (۹) و همچنین باعث تشدید هیپرتروفی (شاخص نفروپاتی دیابتی کلیوی) (۱۷)، کاهش تری‌گلیسرید و VLDL (Very low-density lipoprotein) و عدم اثر بر روی گلوکز خون، کلسترول، LDL (Low density lipoprotein) و HDL (High density lipoprotein) در بیماران دیابت نوع دو (۳۶) می‌شود. علاوه بر آن، باعث افزایش گلوکز خون، HbA<sub>1c</sub>، کلسترول، LDL و آپولیپروتئین B در بیماران مبتلا به دیابت (۳۷) و کاهش مقاومت به انسولین در حیوان‌های مبتلا شده به دیابت، می‌شود (۱۰). از دیگر اثرات اسید چرب امگا-۳، می‌توان به تکثیر پروکسی‌زوم‌های کبدی و افزایش بتا-اکسیداسیون کبدی (۱۲)، افزایش شل شدن وابسته به اندوتلیوم آئورت و کاهش مقاومت به انسولین از طریق افزایش در تولید PGI<sub>2</sub> و NO، کاهش تری‌گلیسرید، کاهش کلسترول پلاسما، عدم تغییر گلوکز (۳۸)، مهار تولید PGE<sub>2</sub> در پانکراس (۱۷)، اصلاح میزان هیپرتری‌اسیل گلیسرول در خون (۳۹)، افزایش کومپلیانس عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو (۴۰)، افزایش لپتین پلاسما در موش‌های صحرایی مقاوم به انسولین (۲۲) و جلوگیری از تغییرات ناشی از افزایش گلوکز، افزایش تجمع پلاکتی، انقباض عروق، نفوذپذیری

۴- به علت این که دیابت بر دو نوع است، اثرات اسیدهای چرب بهتر است به طور مجزا برای دیابت نوع یک و نوع دو و احتمالاً انواع دیگر مطرح شوند (جدول ۴) (۱۱).

### نتیجه گیری

اسیدهای چرب امگا-۳ در درمان زخم‌های پوستی در بیماری دیابت مؤثرتر از اسیدهای چرب امگا-۶ هستند و میزان مصرف بالای اسید چرب امگا-۶ باعث پیدایش شیوع بالای بیماری دیابت شیرین می‌شود. همچنین مصرف روغن ماهی (اسید چرب امگا-۳) هم به صورت سیستمیک و هم به صورت موضعی قادر به ترمیم زخم‌های دیابت بود. مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در پیشگیری یا درمان زخم‌های دیگر از قبیل زخم‌های معده، روده و زخم‌های سوختگی مؤثرتر می‌باشد. اسیدهای چرب امگا-۶ و امگا-۳ دارای اثری مثبت در درمان زخم‌های پوستی، زخم‌های اپی‌تلیال روده و زخم‌های ناشی از جراحی هستند.

جلوگیری از افزایش چربی و وزن بدن (۴۲) را نیز موجب می‌شود. کمبود اسیدهای چرب امگا-۳ باعث کاهش اندازه‌ی نورون‌ها در قشر مغز می‌شود (۱۸). مصرف مزمن این اسیدهای چرب، ساخت کاتکل آمین‌ها را در مغز افزایش می‌دهد و یادگیری و حافظه را افزایش می‌دهد (۲۶).

به دلایل زیر نمی‌توانیم فرض کنیم که اثرات اسیدهای چرب امگا-۳ بر روی بیماران مبتلا به دیابت قندی، مشابه با اثرات آن‌ها بر روی افراد سالم یا افراد با بیماری‌های دیگر باشند:

- ۱- ساخت و ترکیب اسیدهای چرب در حیوان‌های مبتلا به دیابتی و احتمالاً بیماران مبتلا به دیابت، غیر طبیعی است.
- ۲- بسیاری از ساز و کارهای بالقوه‌ای که در پاتوژنز تصلب شرائین نقش دارند، در افراد مبتلا به دیابت نیز وجود دارد، در حالی که در افراد سالم لازم نیستند.
- ۳- ساز و کار بسیاری از عوامل خطر در بیماران مبتلا به دیابت با ساز و کارهای این عوامل در اشخاص غیر مبتلا به دیابت تفاوت دارد.

جدول ۳. اثر اسید چرب امگا-۳ بر روی زخم‌های دیابتی (۴).

پژوهشگران	روش مصرف	انسان / حیوان	مدل زخم	نتایج
خاکساری و همکاران (۴)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	موش صحرایی	دیابت حاد	تسریع بهبودی زخم
Matushevskia و همکاران (۳۳)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	دیابت حاد	تشدید هیپرتروفی
Taouis و همکاران (۴۳)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	دیابت حاد	کاهش مقاومت به انسولین
Larsen و همکاران (۳۷)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	دیابت حاد	جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته
Linz و همکاران (۴۳)	رژیم غذایی حاوی مکمل اسیدهای چرب امگا-۳	انسان	دیابت حاد	جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و تشکیل لخته

لازم به ذکر است که مصرف مجاز اسیدهای چرب ضروری برای امگا ۳، ۱ g/۶۵/۱ و برای امگا ۶، ۴ g/۴۴/۴ است و در تمام این تحقیقات، میزان اسیدهای چرب امگا-۳-چه در برنامه‌ی غذایی و چه به صورت مکمل، روزانه برای آقایان حدود ۱/۶ g و برای خانم‌ها ۱/۱ g بوده است و میزان مصرف امگا-۳ در موش صحرایی ۱ g و در امگا-۶، ۰/۵ g بوده است.

## References

1. Tang Y, Zhang MJ, Hellmann J, Kosuri M, Bhatnagar A, Spite M. Proresolution therapy for the treatment of delayed healing of diabetic wounds. *Diabetes* 2013; 62(2): 618-27.
2. Chen IS, Hotta SS, Ikeda I, Cassidy MM, Sheppard AJ, Vahouny GV. Digestion, absorption and effects on cholesterol absorption of menhaden oil, fish oil concentrate and corn oil by rats. *J Nutr* 1987; 117(10): 1676-80.
3. McDaniel JC, Belury M, Ahijevych K, Blakely W. Omega-3 fatty acids effect on wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(3): 337-45.
4. Khaksari-Haddad M. Omega-3 fatty acids and wound healing in diabetes. *Koomesh* 2004; 5(3): 121-32. [In Persian].
5. Axelrod L. Omega-3 fatty acids in diabetes mellitus. Gift from the sea? *Diabetes* 1989; 38(5): 539-43.
6. Adeljoo AH. Omega-3 fatty acids and their source. *Journal of Livestock and Industry* 2004; 3(13): 6-11. [In Persian].
7. Mooney MA, Vaughn DM, Reinhart GA, Powers RD, Wright JC, Hoffman CE, et al. Evaluation of the effects of omega-3 fatty acid-containing diets on the inflammatory stage of wound healing in dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59(7): 859-63.
8. Trocki O, Heyd TJ, Waymack JP, Alexander JW. Effects of fish oil on postburn metabolism and immunity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(6): 521-8.
9. Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J* 1992; 6(8): 2530-6.
10. Sheehan JP, Wei IW, Ulchaker M, Tserng KY. Effect of high fiber intake in fish oil-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(5): 1183-7.
11. Bjerve KS. N-3 fatty acid deficiency in man. *J Intern Med Suppl* 1989; 731: 171-5.
12. Jarahi M. Effect of dietary included fish oil on skin wounds healing in white big laboratory mouse. *Iran J Basic Med Sci* 2000; 3(2): 61-7. [In Persian].
13. Ormerod LD, Garsd A, Abelson MB, Kenyon KR. Eicosanoid modulation and epithelial wound healing kinetics of the alkali-burned cornea. *J Ocul Pharmacol* 1992; 8(1): 53-8.
14. O-hara M, Esato K, Harada M, Kouchi Y, Akimoto F, Nakamura T, et al. Eicosapentanoic acid suppresses intimal hyperplasia after expanded polytetrafluoroethylene grafting in rabbits fed a high cholesterol diet. *Journal of Vascular Surgery* 1991; 13(4): 480-6.
15. Hammes HP, Weiss A, Fuhrer D, Kramer HJ, Papavassilis C, Grimminger F. Acceleration of experimental diabetic retinopathy in the rat by omega-3 fatty acids. *Diabetologia* 1996; 39(3): 251-5.
16. Terkelsen LH, Eskild-Jensen A, Kjeldsen H, Barker JH, Hjortdal VE. Topical application of cod liver oil ointment accelerates wound healing: an experimental study in wounds in the ears of hairless mice. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000; 34(1): 15-20.
17. Linz DN, Garcia VF, Arya G, Ziegler MM. Prostaglandin and tumor necrosis factor levels in early wound inflammatory fluid: effects of parenteral omega-3 and omega-6 fatty acid administration. *J Pediatr Surg* 1994; 29(8): 1065-9.
18. Albina JE, Gladden P, Walsh WR. Detrimental effects of an omega-3 fatty acid-enriched diet on wound healing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17(6): 519-21.
19. Nirgiotis JG, Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Low-fat, high-carbohydrate diets improve wound healing and increase protein levels in surgically stressed rats. *J Pediatr Surg* 1991; 26(8): 925-8.
20. Szabo S, Rogers C. Diet, ulcer disease, and fish oil. *Lancet* 1988; 1(8577): 119.
21. Tsujikawa T, Satoh J, Uda K, Ihara T, Okamoto T, Araki Y, et al. Clinical importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2000; 35(2): 99-104.
22. Peyron-Caso E, Taverna M, Guerre-Millo M, Veronese A, Pacher N, Slama G, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistant rats. *J Nutr* 2002; 132(8): 2235-40.
23. Logan JL, Benson B, Lee SM. Dietary fish oil enhances renal hypertrophy in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10(2): 137-45.
24. Faust T, Redfern JS, Lee E, Feldman M. Effects of fish oil on gastric mucosal 6-keto-PGF1 alpha synthesis and ethanol- induced injury. *Am J Physiol* 1989; 257(1): 9-13.
25. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11): 1286-92.
26. Salomon P, Kornbluth AA, Janowitz HD. Treatment of ulcerative colitis with fish oil n-3-

- omega-fatty acid: an open trial. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(2): 157-61.
27. Sukumar P, Loo A, Magur E, Nandi J, Oler A, Levine RA. Dietary supplementation of nucleotides and arginine promotes healing of small bowel ulcers in experimental ulcerative ileitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1530-6.
  28. Ormerod LD, Garsd A, Abelson MB, Kenyon KR. Eicosanoid modulation and epithelial wound healing kinetics of the alkali-burned cornea. *J Ocul Pharmacol* 1992; 8(1): 53-8.
  29. ankenon KD, Watkins BA, Schoenlein IA, Allen KG, Turek JJ. Omega-3 fatty acids enhance ligament fibroblast collagen formation in association with changes in interleukin-6 production. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223(1): 88-95.
  30. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112(1): 56-67.
  31. Pihan G, Rogers C, Szabo S. Vascular injury in acute gastric mucosal damage. Mediatory role of leukotrienes. *Dig Dis Sci* 1988; 33(5): 625-32.
  32. Ulak G, Cicek R, Sermet A, Guzel C, Ulak M, Denli O. Protective effect of fish oil against stress-induced gastric injury in rats. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(11): 1174-5.
  33. Matushevskaja VN, Shakhovskaia AK, Karagodina ZV, Lupinovich VL, Korf II, Loranskaia TI, et al. [Optimization of dietary fat composition in erosive and ulcerative diseases of the gastroduodenal area]. *Vopr Pitan* 1996; (6): 35-7.
  34. Ruthig DJ, Meckling-Gill KA. Both (n-3) and (n-6) fatty acids stimulate wound healing in the rat intestinal epithelial cell line, IEC-6. *J Nutr* 1999; 129(10): 1791-8.
  35. Aslan A, Triadafilopoulos G. Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(4): 432-7.
  36. Landry GJ, McClary A, Liem TK, Mitchell EL, Azarbal AF, Moneta GL. Factors affecting healing and survival after finger amputations in patients with digital artery occlusive disease. *Am J Surg* 2013; 205(5): 566-9.
  37. Larsen HR. Fish Oils: The Essential Nutrients [Online]. [Cited Jul 2000]; Available from: URL: [http://lyush.ntyxc.servertrust.com/v/vspfiles/bps\\_pdfs/nanoEPA/04nanoepaFish-Oils-Essential-Nutrients.pdf](http://lyush.ntyxc.servertrust.com/v/vspfiles/bps_pdfs/nanoEPA/04nanoepaFish-Oils-Essential-Nutrients.pdf)
  38. Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada E. Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res* 2002; 131(1-2): 193-203.
  39. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(9): 1425-9.
  40. Minami A, Ishimura N, Sakamoto S, Takishita E, Mawatari K, Okada K, et al. Effect of eicosapentaenoic acid ethyl ester v. oleic acid-rich safflower oil on insulin resistance in type 2 diabetic model rats with hypertriacylglycerolaemia. *Br J Nutr* 2002; 87(2): 157-62.
  41. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol* 2002; 26(3): 210-8.
  42. Hynes GR, Jones PJ. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(3): 321-7.
  43. Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M, Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(3): E664-E671.



## The Effect of Dietary and Supplementation of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids on Healing of Skin, Gastrointestinal and Diabetic Wounds

Seyed Morteza Safavi PhD<sup>1</sup>, Amir Hossein Adeljou MSc<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Omega-3 fatty acid is one of the essential fatty acids in human body that can be found in the sea products, especially fish and fish oil and also in some of the seeds oils. Omega-3 and omega-6 fatty acids have a lot of influences on human body. Use of natural products and avoidance of artificial products in therapy of various diseases can make a new way in medical science without bad effects on human body. One of this new ways is using omega-3 and omega-6 fatty acids in wound healing in diabetic, gastrointestinal and skin wounds. This study is review of so many articles for obtained effects of polyunsaturated fatty acids on these wounds.

**Methods:** The study was a systematic review and meta-analysis of pervious researches. Articles about the role of omega-3 or omega-6 fatty acids on wound healing, from 1980 to 2013, were searched in different databases and results were compared. Eventually, 45 clinical trials (parallel or crossover) were recruited in this review.

**Findings:** Omega-3 fatty acids have positive effects on wounds healing in diabetic wounds, and also other wounds like gastric wounds, intestinal wounds, colonic wounds, and burn wounds. In some researches, omega-3 fatty acids have had more effects than omega-6 fatty acids in wound healing.

**Conclusion:** Due to these results, we can use polyunsaturated fatty acids (omega-3 and omega-6 fatty acids) as new medicine for improvement of healing diabetic, skin and gastrointestinal wounds.

**Keywords:** Omega-3 fatty acids, Omega-6 fatty acids, Diabetic wound, Gastrointestinal wound, Skin wound

**Citation:** Safavi SM, Adeljou AH. **The Effect of Dietary and Supplementation of Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids on Healing of Skin, Gastrointestinal and Diabetic Wounds.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(331): 574-84

1- Associate Professor, Department of Clinical Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- School of Agriculture, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Amir Hossein Adeljou MSc, Email: amiradeljou@yahoo.com



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

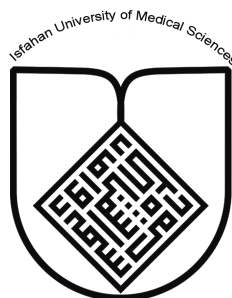
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
  - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations 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. **Saeid 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. 33, No. 331, 3<sup>rd</sup> Week, June 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 31 37922291

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 31 36686302

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.