

مقاله های پژوهشی

- بررسی ویژگی های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره ۷۷۰
 دکتر پرویز کاشفی، عبدالله مروجی
- اثر کروسین بر رفتار چرخشی، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی استریاتوم مغز موش های صحرایی در مدل تجربی بیماری پارکینسون ۷۸۰
 مریم حسینی، دکتر زیبا رجائی، دکتر حجت اله علانی
- بررسی فراوانی علایم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان ۷۹۲
 دکتر علیرضا امامی نایینی، دکتر محسن میدانی، شهره جعفری، علی مهربانی کوشکی
- بررسی مقایسه ای تأثیر تجویز پیش داروهای زولپیدم و پرومتازین بر بی قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب ۸۰۰
 دکتر مجتبی منصور، امیر بهادر برومند

مقاله مروری

- ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام مند و متا آنالیز ۸۱۳
 محمد مرادی جو، دکتر حسام قیاسوند، دکتر سید منصور رایگانی، سحر محبت بهار، بیتاسادات زگردی، دکتر حمید رواقی

Original Articles

- Epidemiologic and Demographic Features, Disease Process and Treatment Procedures in the Patients with Guillain-Barre Syndrome 779
 Parviz Kashefi MD, Abdollah Moraveji
- Effects of Crocin on Rotational Behavior, Lipid Peroxidation and Nitrite Levels in Rat's Brain Striatum in an Experimental Model of Parkinson's Disease 791
 Maryam Hosseini, Ziba Rajaei PhD, Hojjatallah Alaei PhD
- Infectious Mononucleosis Syndrome in Alzahra Referral Educational Medical Center, Isfahan, Iran 799
 Alireza Emami-Naeini MD, Mohsen Meidani MD, Shohreh Jafari, Ali Mehrabi-Koushki MSc
- The Effect of Zolpidem or Promethazine Premedication on Agitation, Sedation and Cognitive Disorders before and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery 812
 Mojtaba Mansoori MD, Amir Bahador Boroumand

Review Article

- Safety and Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Major Depressive Disorder: Systematic Reviews and Meta-Analysis 825
 Mohammad Moradi-Joo MSc, Hesam Ghasvand PhD, Seyed Mansoor Raygani MD, Sahar Mohabbat-Bahar MSc, Bita Sadat Zegordi MSc, Hamid Ravaghi PhD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۳۶)، هفته چهارم تیر 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

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزانتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	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 گه‌ری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

راهنمای 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. 15th 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. 2nd 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. 6th 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 مسؤول 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 مسؤول 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

۷۷۰..... بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن‌باره.....
دکتر پرویز کاشفی، عبدالله مروجی

۷۸۰..... اثر کروسین بر رفتار چرخشی، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی استریاتوم مغز موش‌های صحرایی در مدل تجربی بیماری پارکینسون.....
مریم حسینی، دکتر زیبا رجائی، دکتر حجت‌اله علائی

۷۹۲..... بررسی فراوانی علایم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان.....
دکتر علیرضا امامی نایینی، دکتر محسن میدانی، شهره جعفری، علی مهربابی کوشکی

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز پیش‌داروهای زولپیدم و پرومتازین بر بی‌قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب.....
دکتر مجتبی منصور، امیر بهادر برومند

مقاله مروری

ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام‌مند و متاآنالیز.....
محمد مرادی جو، دکتر حسام قیاسوند، دکتر سید منصور رایگانی، سحر محبت بهار، بیتاسادات زگردی، دکتر حمید رواقی

بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره

دکتر پرویز کاشفی^۱، عبدالله مروجی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به این که شناسایی خصوصیات بیماری گیلن باره در تعیین اقدامات و امکانات مورد نیاز مراقبتی و درمانی لازم و ضروری می‌باشد؛ هدف از انجام این مطالعه، تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره‌ی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مرکز آموزشی- درمانی الزهرا (س) در سال‌های ۹۰-۱۳۸۶ بود.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی مقطعی، ۱۰۰ بیمار با نشانگان گیلن باره که طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۶ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز بیماران، اعم از اطلاعات دموگرافیک و اپیدمیولوژیک، سیر بالینی بیماری و اقدامات درمانی انجام گرفته و عاقبت درمانی بیمار، از پرونده استخراج شد و با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: میانگین مدت زمان بستری این بیماران $18/5 \pm 8/6$ و میانگین مدت ابتلا به بیماری $14/6 \pm 26/1$ روز بود. شدت بیماری در ۲۶، ۲۵ و ۴۹ نفر به ترتیب خفیف، متوسط و شدید بود. ۱۴ بیمار، دارای مشکلات سیستم اعصاب کرانیال، ۴ نفر دارای مشکلات در سیستم اعصاب اتونوم و ۶ بیمار دارای گرفتاری در هر دو سیستم بودند.

نتیجه‌گیری: برابر نتایج این مطالعه، بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره، با انواع مشکلات مواجه می‌شوند و از این رو، لازم است مدیریت بیمارستان نسبت به تأمین امکانات و تجهیزات لازم، بسته به شرایط بیمار، عوارض، علایم و پروتکل‌های درمانی گیلن باره اقدام نماید.

واژگان کلیدی: گیلن باره، اپیدمیولوژیک، دموگرافیک

ارجاع: کاشفی پرویز، مروجی عبدالله. بررسی ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۷۷۹-۷۷۰

مقدمه

بی‌حسی، گزگز و گاهی اوقات، فلجی دیده می‌شود (۱). اتیولوژی این بیماری هنوز به روشنی مشخص نیست؛ اما به طور معمول، بعد از یک عفونت ویروسی مانند سرماخوردگی یا آنفلوآنزا اتفاق می‌افتد (۲). همچنین، بعد از عفونت با یک باکتری به نام کامپیلکوباکتر هم ممکن است بیماری بروز نماید (۳).

نشانگان گیلن باره نوروپاتی محیطی است که باعث نارسایی عصبی-عضلانی حاد می‌شود (۱). این سندرم، اختلال نادری است که در نتیجه‌ی حمله‌ی سیستم ایمنی بدن به اعصاب محیطی ایجاد می‌شود. به دنبال این حمله، احساس ضعف در ماهیچه‌ها،

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

است (۴-۵).

پیش‌آگهی بیماری گیلن باره، به طور معمول مطلوب است و افراد مبتلا، بهبود می‌یابند (۶)؛ اما ممکن است زمان زیادی طول بکشد. در اکثر افراد، ضعف در طی ۳-۲ هفته بیماری بدتر می‌شود و سپس، شروع به بهتر شدن می‌کند و بعد از مدتی به طور کامل از بین می‌رود (۷). اگر چه بهبودی کامل ممکن است تا ۲ سال طول بکشد.

سندرم گیلن باره، علاوه بر علائم بالینی که در بیمار ایجاد می‌کند، از این نظر که ممکن است با پولومیئلیت اشتباه شود، حایز اهمیت است و با توجه به این که بیماری فلج اطفال در شرف ریشه‌کنی است، کلیه موارد فلج شل حاد که گیلن باره نیز در این گروه قرار دارد، مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرند. در عین حال، در طی سال‌های اخیر، موارد بستری به علت شک به گیلن باره نیز در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی افزایش یافته است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره‌ی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) در طی یک دوره‌ی ۵ ساله (سال‌های ۹۰-۱۳۸۶) به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی است که در سال ۱۳۹۱ در مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه آماری مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به گیلن باره بستری در بخش مراقبت ویژه از ابتدای سال ۱۳۸۶ تا پایان سال ۱۳۹۰ بودند.

این بیماری، به طور معمول به سه صورت پلی رادیکولونوروپاتی التهابی حاد و دمیلینه کننده (۹۵ درصد)، اختلال آکسونی حرکتی حاد و نوروپاتی آکسونی حسی و حرکتی حاد بروز می‌کند (۲).

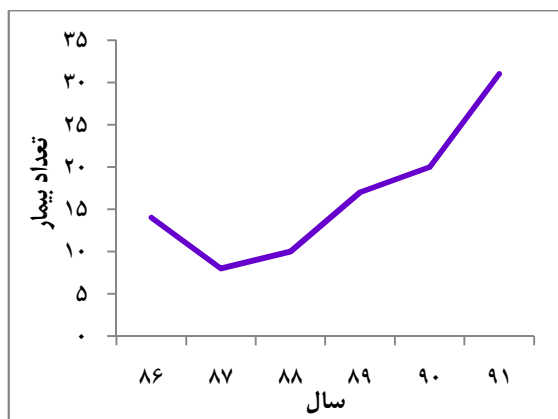
میزان بروز سندرم گیلن باره ۱/۶-۱/۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت برآورد شده است و شیوع آن در جنس مرد، ۱/۵ برابر جنس زن می‌باشد (۱). در بعضی موارد، ممکن است علائم گیلن باره بعد از اعمال جراحی اتفاق بیفتد. گاهی هم هیچ گونه عامل شناخته شده‌ای وجود ندارد، اما در همه‌ی موارد پیش گفته، به طور حتم اختلال در عملکرد سیستم ایمنی وجود دارد (۳).

نشانه‌های گیلن باره به طور معمول، با بی‌حسی و ضعف در پاها شروع می‌شود. نشانه‌ها اغلب در عرض مدت کمی حدود چند روز یا چند هفته به قسمت‌های بالایی بدن کشیده می‌شود و بازوها و اندام فوقانی ضعیف و بی‌حس می‌شوند. گاهی اوقات ضعف آن قدر شدید است که بیمار حتی قادر به راه رفتن نیست و همچنین ممکن است به فلجی کامل منجر شود. آزمایش دقیق و قطعی برای تشخیص گیلن باره وجود ندارد؛ اما تشخیص بر اساس علائم از جمله ضعف ماهیچه‌ها و ناتوانی در راه رفتن، آزمایش‌ها و تاریخچه‌ی بیماری صورت می‌گیرد. گرفتن نوار عصب و عضله و گرفتن نمونه از CSF (Cerebrospinal fluid)، از جمله اقداماتی است که جهت تشخیص انجام می‌گیرد (۳).

گیلن باره، درمان قطعی ندارد؛ اما راه‌هایی وجود دارد که علائم را بهبود می‌بخشد که این روش‌ها، به طور عمده شامل تزریق IVIG (Intravenous immunoglobulin) و پلاسما فرزیس

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سندرم گیلن باره‌ی بستری شده در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. ۱۴ نفر از این بیماران در سال ۱۳۸۶، ۸ نفر در سال ۱۳۸۷، ۱۰ نفر در سال ۱۳۸۸، ۱۷ نفر در سال ۱۳۸۹، ۲۰ نفر در سال ۱۳۹۰ و ۳۱ نفر در سال ۱۳۹۱ به علت این بیماری، در بیمارستان بستری شده بودند. بر اساس آزمون χ^2 ، بروز بیماری از سال ۱۳۸۶ تا سال ۱۳۹۱ روند افزایشی معنی‌دار داشت ($P < 0/001$) (شکل ۱).



شکل ۱. روند بروز سندرم گیلن باره طی سال‌های ۱۳۸۶-۹۱

میانگین سن این بیماران $21/2 \pm 37/1$ سال با دامنه‌ی ۱-۸۱ سال بود. ۵۶ نفر (۵۶ درصد) از این بیماران مرد و ۴۴ نفر (۴۴ درصد) زن بودند. میانگین سن مردان و زنان به ترتیب $22/1 \pm 38/9$ و $20/0 \pm 34/8$ سال بود و طبق آزمون t ، تفاوت معنی‌داری بین دو جنس وجود نداشت ($P = 0/340$). میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان $18/5 \pm 18/6$ روز با دامنه‌ی ۴-۱۴۴ روز بود. میانگین دفعات بستری در بیمارستان نیز $1/7 \pm 1/5$ روز با دامنه‌ی ۱-۱۳ روز بود. میانگین مدت زمان

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلای شناخته شده به سندرم گیلن باره، وجود اطلاعات کافی در پرونده و یا امکان تماس با خانواده‌ی بیمار جهت تکمیل اطلاعات بود. همچنین، مقرر گردید در صورت عدم موافقت خانواده‌ی بیمار برای شرکت در مطالعه و یا عدم همکاری در ارایه‌ی اطلاعات، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات شیوع و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد شیوع بیماری گیلن باره در جامعه که به علت نبود مطالعه‌ی مشابه، به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شده بود و همچنین در نظر گرفتن میزان خطای ۰/۱، به تعداد ۹۶ نفر برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش اجرای طرح بدین صورت بود که پس از تهیه‌ی لیست بیماران حایز شرایط ورود به مطالعه، پرونده‌ی آنان از واحد مدارک پزشکی درخواست شد و اطلاعات مورد نیاز شامل اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات مربوط به علایم بیماری و یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی، مدت بستری و عاقبت بیماری، از پرونده استخراج گردید. همچنین، در صورت وجود نقص در پرونده با خانواده‌ی بیمار تماس حاصل شد و اطلاعات لازم از طریق تلفن اخذ گردید و در غیر این صورت، بیمار از مطالعه خارج شد.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و استفاده از آزمون‌های آماری t و χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

بیماری آمده است. انجام آزمون Fisher's exact بر روی داده‌های مطالعه نشان داد که درگیری سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم بر حسب شدت بیماری اختلاف معنی‌داری دارد ($P = 0/029$).

در شکل ۲، درصد فراوانی علایم بیماران در هنگام پذیرش آمده است. مطابق این جدول، درگیری اندام‌ها شایع‌ترین علایم مشاهده شده در بیماران بود؛ به طوری که ضعف اندام تحتانی، به عنوان شایع‌ترین علامت، در ۵۹ بیمار وجود داشت. همچنین ضعف اندام فوقانی نیز در ۴۲ بیمار مشاهده شد. در خصوص درگیری سیستم اتونوم، ۱۳ نفر مبتلا به بی‌اختیاری ادرار و ۱۳ نفر دچار اختلال فشار خون بودند. در خصوص درگیری اعصاب جمجمه‌ای، ۷ نفر مبتلا به افتالموپلژی، ۱۲ نفر مبتلا به فلج

ابتلا به بیماری، $26/1 \pm 14/6$ روز بود. همچنین ۷۹ نفر یک بار، ۱۵ نفر دو بار، ۳ نفر سه بار، ۱ نفر ۵ بار، ۱ نفر ۱۲ بار و یک بیمار نیز ۱۳ بیمار در بیمارستان بستری شده بود. از نظر شدت بیماری، ۲۶ نفر مبتلا به فرم خفیف، ۲۵ نفر مبتلا به فرم متوسط و ۴۹ نفر مبتلا به فرم شدید بیماری بودند. در جدول ۱، ویژگی‌های بیماران بر حسب شدت بیماری آمده است.

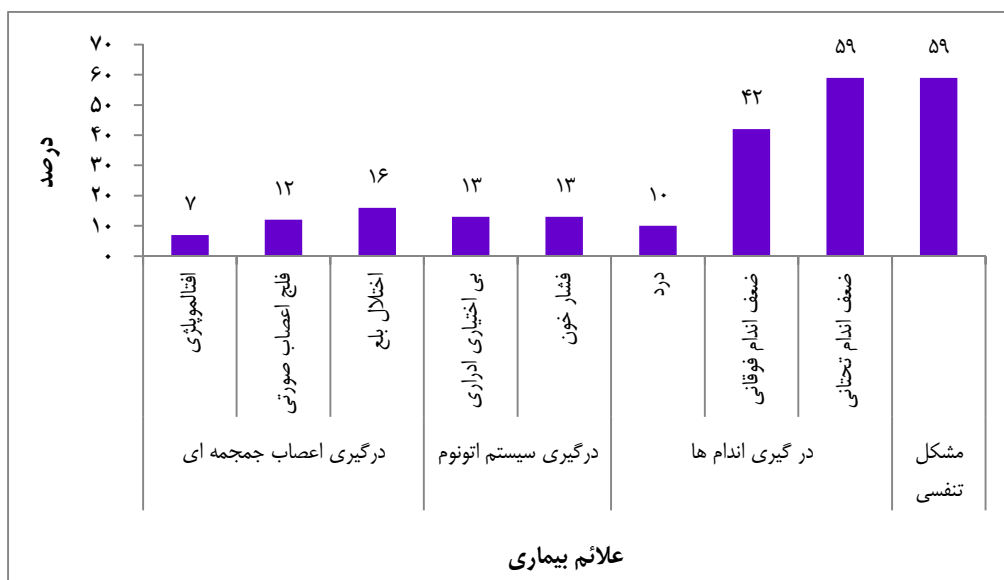
۶۶ نفر از بیماران مورد مطالعه، درگیری در سیستم کرانیال و اتونوم نداشتند. ۱۴ نفر درگیری اعصاب کرانیال، ۱۴ نفر درگیری سیستم اتونوم و ۶ نفر درگیری در هر دو سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم داشتند. در جدول ۲، توزیع فراوانی درگیری سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم بر حسب شدت

جدول ۱. توزیع فراوانی سن و جنس، مدت و دفعات بستری و مدت ابتلای بیماران بر حسب شدت بیماری

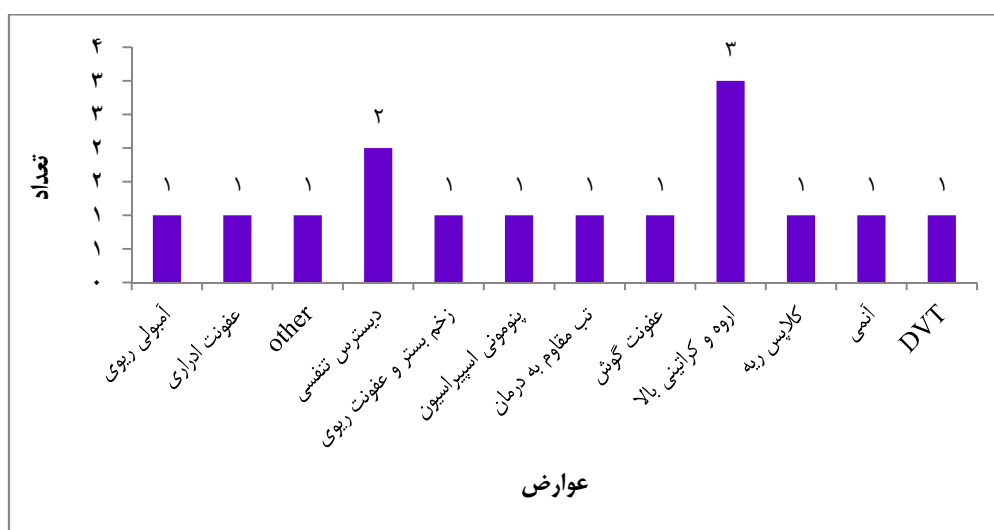
مقدار P	شدت			سطح	ویژگی
	شدید	متوسط	خفیف		
۰/۵۰۰	$38/8 \pm 21/3$	$38/1 \pm 22/7$	$32/9 \pm 19/8$	میانگین \pm انحراف معیار (سال)	سن
۰/۵۰۰	۲۷ (۵۵/۱)	۱۳ (۵۲/۰)	۱۶ (۶۱/۵)	مرد تعداد (درصد)	جنس
	۲۲ (۴۴/۹)	۱۲ (۴۸/۰)	۱۰ (۳۸/۵)	زن تعداد (درصد)	
۰/۶۳۰	$1/5 \pm 1/7$	$1/2 \pm 0/1$	$1/54 \pm 2/4$	میانگین \pm انحراف معیار	دفعات بستری
۰/۰۸۰	$18/6 \pm 18/5$	$15/5 \pm 9/8$	$11/6 \pm 5/0$	میانگین \pm انحراف معیار	مدت بستری
۰/۵۳۰	$18/1 \pm 6/6$	$12/0 \pm 6$	$11/4 \pm 2/6$	میانگین \pm انحراف معیار	مدت ابتلا

جدول ۲. توزیع فراوانی درگیری سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم بر حسب شدت بیماری ($P = 0/029$)

درگیری	شدت		
	شدید	متوسط	خفیف
ندارد	۲۸ (۵۷/۱)	۱۷ (۶۸/۰)	۲۱ (۸۰/۸)
اعصاب کرانیال	۱۰ (۲۰/۴)	۰ (۰)	۴ (۱۵/۴)
سیستم اتونوم	۸ (۱۶/۳)	۵ (۲۰/۰)	۱ (۳/۸)
هر دو سیستم	۳ (۶/۱)	۳ (۱۲/۰)	۰ (۰)
جمع	۴۹ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)



شکل ۲. درصد فراوانی علائم بیماران در هنگام پذیرش



شکل ۳. فراوانی عوارض مشاهده شده در بیماران تحت مطالعه

DVT: Deep venous thrombosis

بعد از درمان شدند که در شکل ۳، فراوانی نوع عوارض ایجاد شده در بیماران آمده است. ۵۷ نفر از بیماران مورد مطالعه، دارای سابقه‌ی حداقل یک بیماری در مدت اخیر بوده‌اند که شایع‌ترین بیماری مشاهده شده، سرماخوردگی بود؛ به طوری که ۲۵ نفر از بیماران دارای سابقه‌ی سرماخوردگی در زمان نزدیک به بروز بیماری فعلی

اعصاب صورتی و ۱۶ نفر مبتلا به اختلال بلع بودند. ۵۹ نفر از بیماران نیز دارای مشکل تنفسی بودند و ۱۵ نفر نیز به علت شدت مشکلات تنفسی، تحت ونتیلاسیون قرار گرفتند.

بر اساس نتایج به دست آمده، ۱ نفر بهبودی کامل و ۹۱ نفر بهبودی نسبی پیدا کرده‌اند و ۸ نفر فوت نموده‌اند. همچنین، ۱۵ نفر از بیماران دچار عوارض

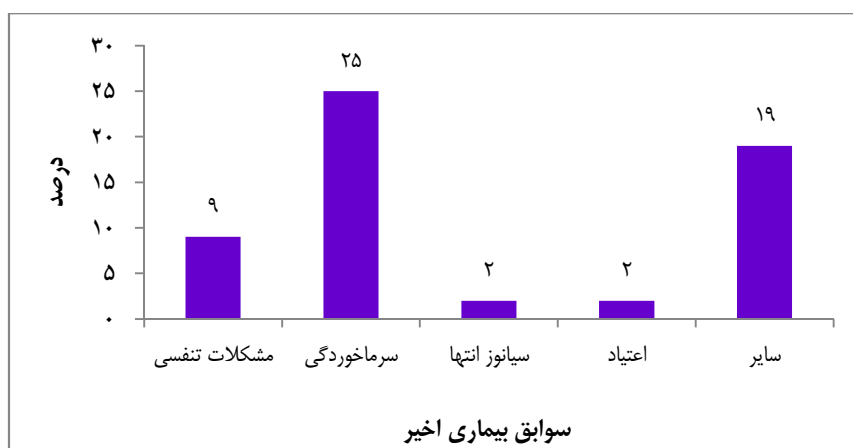
درمانی انجام شده جهت بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره‌ی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مرکز آموزشی- درمانی الزهرا (س) طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۶ بود. برابر نتایج به دست آمده، موارد بستری به علت سندرم گیلن باره در این مرکز طی سال‌های مورد مطالعه، روند افزایشی داشته است که این سیر صعودی، بیشتر به علت اعمال تشخیصی و همچنین، تأکید مقامات بهداشتی مبنی بر ارجاع تمامی موارد مشکوک به پولیومیلیت به مراکز تخصصی است (۸) و با توجه به اشتراک برخی علائم پولیومیلیت و گیلن باره، موارد زیادی از این بیماری که از قبل تشخیص داده نشده بودند و یا در مراکز دیگر

بودند. همچنین، ۹ بیمار دارای مشکلات تنفسی قبل از بیماری فعلی بودند. قابل ذکر است ۲ بیمار دارای سابقه‌ی واکسیناسیون اخیر بودند. در شکل ۴، توزیع فراوانی بیماری‌های اخیر آمده است.

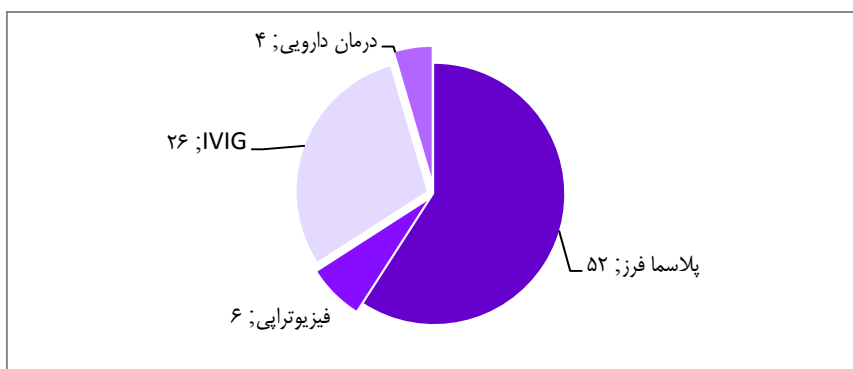
اقدامات درمانی انجام گرفته برای بیماران در شکل ۵ نشان داده شده است که طبق آن، پلاسما فرز شایع‌ترین اقدام درمانی بود که روی ۴۸ بیمار انجام گرفته بود.

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین ویژگی‌های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، سیر بیماری و اقدامات



شکل ۴. درصد فراوانی سوابق بیماری‌های اخیر در بیماران مورد مطالعه



شکل ۵. درصد فراوانی اقدامات درمانی انجام گرفته در بیماران تحت مطالعه

IVIG: Intravenous immunoglobulin

دوازده بار و ۱ بیمار نیز سیزده بار در بیمارستان بستری شده بودند. مدت زمان بستری در بیمارستان، به عوامل مختلفی بستگی دارد که شدت بیماری از مهم ترین آن‌ها است. البته بیماران مبتلا به گیلن باره، به علت خطرات مربوط به سیستم تنفسی، مدت اقامت طولانی تری نسبت به بسیاری دیگر از بیماران داشتند. در مطالعه‌ی Cheng و همکاران، میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان $2/2 \pm 13/5$ روز بود که به طور تقریبی نزدیک به مدت بستری بیماران مطالعه‌ی حاضر است (۱۱).

از نظر شدت بیماری، ۲۶ نفر مبتلا به فرم خفیف، ۲۵ نفر مبتلا به فرم متوسط و ۴۹ نفر مبتلا به فرم شدید بیماری بودند. نکته‌ی قابل ذکر در خصوص شدت بیماری، این است که بسیاری از موارد خفیف و حتی متوسط بیماری، ممکن است هرگز تشخیص داده نشوند. بنابراین، میزان بروز موارد خفیف و حتی متوسط بیماری، به احتمال زیاد بالاتر از موارد بستری در بیمارستان خواهد بود.

برابر نتایج به دست آمده، ۱۴ درصد از بیماران مورد مطالعه، درگیری اعصاب کرانیال، ۱۴ درصد درگیری سیستم اتونوم و ۶ درصد، درگیری در هر دو سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم داشتند و در عین حال، بین شدت بیماری و درگیری سیستم اعصاب کرانیال و اتونوم، ارتباط معنی دار وجود داشت. طبیعی است که درگیری هر کدام از این سیستم‌ها، علایم مخصوص به خود را دارد و می‌تواند به نوبه‌ی خود برای بیمار خطرناک باشد. این در حالی است که درگیری اعصاب کرانیال در بیماران بدحال و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، به طور قابل توجهی شایع‌تر از درگیری سیستم اتونوم می‌باشد.

تحت درمان بودند، در سال‌های اخیر، به مراکز تخصصی ارجاع شده‌اند و به همین علت، موارد بستری به گیلن باره سیر تصاعدی داشته است.

بررسی سنی بیماران نشان داد که بیشترین فراوانی گروه سنی، گروه ۵۹-۵۰ سال و در مرتبه‌ی بعدی، گروه سنی ۲۹-۲۰ سال و ۱۹-۱۰ سال بوده است. از نظر توزیع جنسی نیز ۵۶ درصد از بیماران مرد و ۴۴ درصد زن بودند. البته در اکثر مطالعات انجام گرفته، میزان بروز گیلن باره در جنس مرد، بالاتر از جنس زن بوده و در برخی موارد، این نسبت ۱/۵ برابر گزارش شده است (۹).

در مطالعه‌ی مظاهری و همکاران در همدان، شیوع بیماری در مردان ۲/۴ برابر زنان گزارش شده است (۱۰). در مطالعه‌ی آرامی و همکاران در همدان نیز، نسبت جنسی ۱/۴۵ بوده است (۱۵). از نظر توزیع سنی در مطالعه‌ی مظاهری و همکاران، بیشتر بیماران در محدوده‌ی سنی ۲۰-۱۱ سال قرار داشته‌اند (۱۰). در مطالعه‌ی Cheng و همکاران نیز بیشتر بیماران در گروه سنی ۲۰-۱۰ سال بوده‌اند (۱۱). Rocha و همکاران نیز یک افزایش واضح ابتلا به گیلن باره را در محدوده‌ی سنی ۴۰-۱۵ سال گزارش نموده‌اند (۱۲). البته در مطالعه‌ی حاضر، پیک بیماری در دو محدوده‌ی سنی جوانی و میانسالی مشاهده گردید و این یافته با بسیاری دیگر از مطالعات که معتقدند بیماری گیلن باره دارای دو محدوده‌ی سنی است، همخوانی دارد (۱۳).

میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان $18/5 \pm 18/6$ و میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری $26/1 \pm 14/6$ روز بود. همچنین ۷۹ نفر یک بار، ۱۵ نفر دو بار، ۳ نفر سه بار، ۱ نفر پنج بار، ۱ نفر

الزهرا (س) اصفهان به علت موقعیت خاص خود در استان و در منطقه‌ی مرکزی کشور، پذیرای ارجاعات از سایر مراکز درمانی است و بیماران بدحال از مراکز دیگر و حتی استان‌های مجاور به این بیمارستان ارجاع می‌گردند. در صورتی که بیماران خفیف و متوسط، در مراکز درمانی منطقه‌ای درمان می‌شوند. بنابراین، نسبت بیماران بدحال بستری شده در این مرکز نسبت به سایر مراکز بالاتر می‌باشد.

۵۷ درصد از بیماران مورد مطالعه، دارای سابقه‌ی حداقل یک بیماری در مدت اخیر بودند که شایع‌ترین آن سرماخوردگی بود؛ به طوری که ۲۵ درصد بیماران دارای سابقه‌ی سرماخوردگی در زمان نزدیک به بروز بیماری فعلی بودند. همچنین، ۹ درصد دارای مشکلات تنفسی قبل از بیماری فعلی و ۲ درصد دارای سابقه‌ی واکسیناسیون اخیر بودند. مطالعات و بررسی‌های قبلی نشان داده است که حداقل دو سوم بیماران مبتلا به گیلن باره، دارای سابقه‌ی قبلی ابتلا به یک بیماری ویروسی و یا تروما بوده‌اند که در این میان، بیماری‌های تنفسی و گوارشی، در سرلوحه‌ی آن‌ها قرار دارد (۱۴).

در مطالعه‌ی مظاهری و همکاران، ۲۵ نفر بیماران دارای سابقه‌ی قبلی عفونت ویروسی بوده‌اند (۱۰). در حالی که در مطالعه‌ی آرامی و همکاران ۶۵/۸ درصد بیماران دارای چنین سابقه‌ای بودند (۱۵). فرضیات مطرح شده در مورد ارتباط بین این بیماری‌ها و گیلن باره، به واکنش‌های ایمنی نسبت داده شده است (۶).

اقدامات درمانی انجام گرفته برای بیماران شامل ۴ درصد درمان دارویی، ۲۶ درصد تزریق IVIG، ۶ درصد فیزیوتراپی و ۵۲ درصد پلاسما فرز بود. در

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، درگیری اندام‌ها و مشکلات تنفسی، شایع‌ترین علائم مشاهده شده در این بیماران بود. درگیری اندام‌ها چه در اندام فوقانی و چه در اندام تحتانی و همچنین بروز مشکلات تنفسی، از مهم‌ترین نشانه‌هایی هستند که شک به گیلن باره را در بیماران تقویت می‌کنند. از طرف دیگر، درگیری در سیستم اتونوم، منجر به افزایش فشار خون و بی‌اختیاری ادرار در بیماران می‌گردد که این علائم حداقل در یک چهارم بیماران مشاهده شده است (۱۲).

همچنین، درگیری در سیستم عصبی منجر به بروز افتالموپلژی، فلج عصب صورتی و اختلال بلع می‌گردد که این علائم نیز در ۱۵-۱۰ بیماران مبتلا به گیلن باره مشاهده شده است (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر، شیوع افتالموپلژی ۷ درصد، فلج اعصاب صورتی ۱۲ درصد و اختلال بلع ۱۶ درصد بود که هر سه علامت در دامنه‌ی مورد نظر بودند. درگیری سیستم اتونوم نیز در ۱۳ درصد بیماران مشاهده شد که به طور تقریبی، با مطالعات دیگر همخوانی دارد (۱۲).

برابر نتایج به دست آمده، ۱ درصد بیماران، بهبودی کامل و ۹۱ درصد بهبودی نسبی یافتند و ۸ درصد آنان فوت کردند. همچنین ۱۵ درصد از بیماران، دچار عوارض بعد از درمان شدند. در مطالعه‌ی مظاهری و همکاران، میزان بهبودی کامل ۳۳/۳۰، بهبودی نسبی ۵۴/۸۸ و عدم بهبودی ۹/۸۰ درصد بوده است (۱۰).

یکی از علل تفاوت میزان بهبودی در دو مطالعه‌ی اخیر و بالاتر بودن موارد بهبودی کامل در مطالعه‌ی مظاهری، به وخامت حال بیماران و شدت بیماری مربوط می‌گردد؛ به طوری که مرکز آموزشی-درمانی

تصمیم‌گیری در مورد سیر بیماری و روند آن بایستی به صورت کشوری و یا استانی تعیین شود و مبنای قضاوت قرار گیرد. قابل ذکر است، نقایص موجود در پرونده و کمبود تعداد بیماران مبتلا به سندرم گیلن باره، از محدودیت‌های این مطالعه بود که پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر و در سطح وسیع‌تر جهت دستیابی به اطلاعات دقیق‌تر انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای عبدالله مروجی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

مطالعه‌ی مظاهری و همکاران، غالب بیماران تحت درمان با IVIG قرار گرفته بودند؛ اما به اعتقاد دیگران، کارایی پلاسما فرزیس تا حدودی مشابه IVIG می‌باشد. نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که بیماری گیلن باره از نظر ویژگی‌های اپیدمیولوژیک و دموگرافیک، دارای الگوی تقریبی مشابه در مناطق مختلف کشور است، اما به علت موقعیت بیمارستان، وجود امکانات کافی درمانی و وضعیت بیماران ارجاع شده از دیگر بیمارستان‌ها، ممکن است بیماران پذیرش شده در هر مرکز از نظر عوارض بیماری، علایم مرگ و میر، پروتکل درمانی و شدت بیماری، متفاوت باشند. از این رو،

References

1. Cosi V, Versino M. Guillain-Barre syndrome. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 1): S47-S51.
2. Sladky JT. Guillain-Barre syndrome in children. *J Child Neurol* 2004; 19(3): 191-200.
3. Tekgul H, Serdaroglu G, Tutuncuoglu S. Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barre syndrome in children. *Pediatr Neurol* 2003; 28(4): 295-9.
4. Van den Bergh PY, Pieret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2004; 29(4): 565-74.
5. Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, Hirata K, Yuki N. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(8): 1115-20.
6. Kim CT, Strommen JA, Johns JS, Weiss JM, Weiss LD, Williams FH, et al. Neuromuscular rehabilitation and electrodiagnosis. 4. Pediatric issues. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(3 Suppl 1): S28-S32.
7. Ramachandran R, Kuruville A. Guillain-Barre syndrome in children and adolescents--a retrospective analysis. *J Indian Med Assoc* 2004; 102(9): 480-2, 484, 486.
8. Hui AC, Chow KM, Tang AS, Fu M, Kay R, Wong KS. Electrophysiological, clinical and epidemiological study of Guillain-Barre Syndrome in Hong Kong Chinese. *J Clin Neurosci* 2005; 12(2): 134-6.
9. Bogliun G, Beghi E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand* 2004; 110(2): 100-6.
10. Mazaheri Sh, Rezaei AA, Hoseinzadeh A. The ten years survey on clinical and epidemiologic features of guillain-barre syndrome in Sina Hospital, Hamadan, Iran. *Sci J Hamdan Univ Med Sci* 2007; 14(2): 56-60. [In Persian].
11. Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, Han H, Zhang Y, Wang WZ, et al. Prospective study of clinical epidemiology of Guillain-Barre syndrome in Harbin, China. *J Neurol Sci* 2003; 215(1-2): 63-9.
12. Rocha MS, Brucki SM, Carvalho AA, Lima UW. Epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome in Sao Paulo, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(1): 33-7.
13. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2005; 366(9497): 1653-66.
14. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001; 14(5): 605-13.
15. Arami MA, Yazdchi M, Khandaghi R. Epidemiology and characteristics of Guillain-Barre syndrome in the northwest of Iran. *Ann Saudi Med* 2006; 26(1): 22-7.

Epidemiologic and Demographic Features, Disease Process and Treatment Procedures in the Patients with Guillain-Barre Syndrome

Parviz Kashefi MD¹, Abdollah Moraveji²

Original Article

Abstract

Background: Considering the characteristics of Guillain-Barre syndrome is important for providing hospital instruments for surveillance and treatment of the disease. The aim of this study was to evaluate the epidemiologic and demographic features the disease process and treatment procedures of Guillain-Barre syndrome.

Methods: In a cross-sectional study, 100 patients with Guillain-Barre syndrome hospitalized in Al-Zahra Medical Center, Isfahan, Iran, during 2007-2011 were studied. The demographic and epidemiologic data, disease process and treatment activities were achieved from hospital records and analyzed.

Findings: The mean duration of hospitalization was 18.5 ± 8.6 days. The mean duration of the disease was 26.1 ± 14.6 days. The severity of the disease in 26, 25 and 49 patients were mild, moderate and severe, respectively. Among all, 14 cases had problem in cranial nervous system, 14 in autonomic nervous system and 6 in both cranial and autonomic nervous systems.

Conclusion: According to our results, patients with Guillain-Barre syndrome may be encountered to several problems, and hospital managers must try to prepare adequate facilities based on the condition of patients, complications and symptoms, and treatment protocols.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, Epidemiology, Demography

Citation: Kashefi P, Moraveji A. **Epidemiologic and Demographic Features, Disease Process and Treatment Procedures in the Patients with Guillain-Barre Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 770-9

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Abdolla Moraveji, Email: matin.moraveji@yahoo.com

اثر کروسین بر رفتار چرخشی، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی استریاتوم مغز موش‌های صحرایی در مدل تجربی بیماری پارکینسون

مریم حسینی^۱، دکتر زیبا رجائی^۲، دکتر حجت‌الله علائی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دژنراسیون سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، مهم‌ترین ویژگی پاتوفیزیولوژیکی بیماری پارکینسون است که منجر به بروز اختلالات حرکتی می‌گردد. شواهد متعددی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در دژنراسیون نورون‌های دوپامینی جسم سیاه در بیماری پارکینسون ایفا می‌کند. در سال‌های اخیر، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش اثرات زیانبار استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در بیماری پارکینسون مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه، اثر کروسین -آنتی‌اکسیدان قوی موجود در گیاه زعفران- بر رفتار چرخشی و آسیب اکسیداتیو در ناحیهی استریاتوم مغز موش‌های صحرایی در مدل تجربی بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه (n = ۸) تقسیم شدند: گروه شم، گروه مبتلا به پارکینسون و گروه‌های مبتلا به پارکینسون تیمار شده با کروسین در دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. ضایعه‌ی یک‌طرفه با میکرواینجکشن ۶- هیدروکسی دوپامین (۱۶ μg/۴ μl) به داخل باندل میانی مغز جلویی سمت چپ ایجاد گردید. تزریق داخل صفاقی کروسین و یا سالین از ۳ روز قبل از جراحی شروع شد و به مدت ۶ هفته ادامه یافت. رفتار چرخشی با تزریق آپومورفین (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) در پایان هفته‌های ۲، ۴ و ۶ و میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی استریاتوم در پایان هفته‌ی ۶ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین تعداد کل چرخش‌های ناشی از تزریق آپومورفین در پایان هفته‌های ۲، ۴ و ۶ در گروه مبتلا به پارکینسون نسبت به گروه شم افزایش معنی‌داری (P < ۰/۰۰۱) نشان داد. تیمار با کروسین با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تغییری در تعداد کل چرخش‌ها در حیوانات مبتلا به پارکینسون ایجاد نکرد. در پایان هفته‌ی ۶ میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی استریاتوم حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون نسبت به حیوانات گروه شم به طور معنی‌داری (P < ۰/۰۵۰) افزایش یافت. تیمار با کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، میزان نیتريت استریاتوم حیوانات مبتلا به پارکینسون را به طور معنی‌داری (P < ۰/۰۵۰) کاهش داد، اما تغییری در میزان پراکسیداسیون لیپیدی در ناحیهی استریاتوم ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در پیشگیری از آسیب نیتروزاتیو در ناحیهی استریاتوم مؤثر است. با این حال، تأثیری در بهبود رفتار چرخشی در مدل بیماری پارکینسون ندارد.

واژگان کلیدی: کروسین، ۶- هیدروکسی دوپامین، آسیب اکسیداتیو، رفتار چرخشی، بیماری پارکینسون

ارجاع: حسینی مریم، رجائی زیبا، علائی حجت‌الله. اثر کروسین بر رفتار چرخشی، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و نیتريت در ناحیهی

استریاتوم مغز موش‌های صحرایی در مدل تجربی بیماری پارکینسون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۷۹۱-۷۸۰

۱- دانشجوی کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقدمه

بیماری پارکینسون، دومین بیماری شایع نورودژنراتیو بعد از آلزایمر است که در آن دژنراسیون پیش‌رونده‌ی نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه و پایانه‌های آن واقع در استریاتوم به وجود می‌آید و موجب کاهش دوپامین می‌گردد. به دنبال کاهش دوپامین، اختلالات حرکتی ناتوان‌کننده‌ی متعددی از قبیل برادی کینزیا، لرزش، سخت‌شدگی عضلانی و عدم تعادل وضعیتی ایجاد می‌گردد که از مشخصه‌های ویژه‌ی بیماری پارکینسون است (۱). عوامل متعددی مانند استرس اکسیداتیو و نیتروزاتیو، اختلال در عملکرد میتوکندری، آپوپتوز، التهاب و سموم در بروز این بیماری دخالت دارند (۲-۵).

مطالعات نشان داده‌اند که از بین عوامل پیش‌گفته، استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون دارد (۶). آسیب‌پذیری بالای سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در برابر استرس اکسیداتیو، به دلیل داشتن محتوای قابل اکسید شدن (دوپامین، اسیدهای چرب غیر اشباع و آهن) و محتوای آنتی‌اکسیدانی به نسبت پایین آن می‌باشد (۷). علاوه بر این، استرس اکسیداتیو موجب اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود که به دنبال آن کاهش خروجی انرژی این اندامک به طور غیر مستقیم و تحریک مسیره‌های آپوپتوز به طور مستقیم، منجر به مرگ سلول‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه می‌گردد (۸-۹). چندین مدل حیوانی بیماری پارکینسون از جمله مدل ناشی از نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین، می‌تواند در رسیدن به درک مکانیسم‌های دخیل در پاتورنز این بیماری سودمند باشد.

مطالعات نشان می‌دهند که نوروتوکسیسیته ۶-هیدروکسی دوپامین ناشی از اکسیداسیون این ماده و تولید رادیکال‌های آزاد سمی است که این خود نقش اساسی در دژنراسیون سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال ایفا می‌کند (۱۱-۱۰).

اگر چه پیشرفت‌های زیادی در درمان بیماری پارکینسون صورت گرفته است، اما اکثر داروهای مورد استفاده تنها کنترل‌کننده‌ی علائم بیماری می‌باشند و توقف و یا تأخیر در انحطاط نورون‌های دوپامینرژیک ایجاد نمی‌کنند (۱۲). علاوه بر این، گزارش شده است که متابولیسم بالای دوپامین به واسطه‌ی درمان با عوامل جایگزین‌کننده‌ی دوپامین مانند لوودوپا، می‌تواند منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه سرعت بخشیدن به دژنراسیون سلول‌های دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به پارکینسون گردد (۱۳). بر این اساس، رویکردهای درمانی جدید با عوامل آنتی‌اکسیدان در جهت کاهش اثرات منفی استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در این بیماری مطرح می‌باشند.

کاروتنوئیدها از جمله آنتی‌اکسیدان‌های بیولوژیک هستند که با محافظت سلول‌ها و بافت‌ها، از اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد، نقش مهمی در سلامت انسان ایفا می‌کنند (۱۴). کروسین جزء فعال گیاه زعفران و یک کاروتنوئید محلول در آب است (۱۵) و دارای خواص فارماکولوژیک متعددی همچون حفاظت در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۶)، مهار تکثیر سلول‌های سرطانی (۱۷)، محافظت نورونی (۱۸-۲۰)، محافظت کبد و کلیه در دیابت (۲۱)، اثرات ضد التهابی (۲۲) و بهبود حافظه می‌باشد (۲۳، ۲۰).

سالمین به صورت داخل صفاقی، ۳ و ۴- گروه‌های مبتلا به پارکینسون تیمار شده با کروسین: ایجاد ضایعه با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل MFB و دریافت کروسین به صورت داخل صفاقی با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. تزریق داخل صفاقی کروسین و یا سالمین در حیوانات مورد آزمایش از ۳ روز قبل از جراحی به مدت ۶ هفته و به صورت روزانه انجام شد.

جهت القای بیماری پارکینسون، از نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین به عنوان یک مدل رایج شناخته شده در اکثر گونه‌های جوندگان استفاده شد (۱۰). به این منظور، هر یک از حیوانات پس از بیهوشی با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در دستگاه استریوتاگس (Stoelting, USA) قرار گرفتند. تزریق یک‌طرفه ۶- هیدروکسی دوپامین در سمت چپ MFB با مختصات ۴/۵- میلی‌متر قدامی- خلفی، ۱/۷ میلی‌متر جانبی و ۸/۲ میلی‌متر شکمی نسبت به سخت شامه (۲۸) با سرعت ۱ میکرولیتر در دقیقه با استفاده از پمپ میکرواینجکشن (Kd Scientific, USA) انجام شد.

در پایان تزریق، به منظور جلوگیری از بازگشت مجدد مایع به داخل سرنگ و انتشار بهتر آن در داخل MFB، سرسوزن به مدت ۵ دقیقه در جای خود باقی ماند. سپس با سرعت ۱ میلی‌متر در دقیقه خارج گردید. حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون مقدار ۱۶ میکروگرم ۶- هیدروکسی دوپامین در ۴ میکرولیتر محلول سالمین- آسکوربات ۰/۲ درصد دریافت نمودند. علاوه بر این، به حیوانات گروه شم، به همان حجم، سالمین آسکوربات تزریق شد. رفتار چرخشی حیوانات با تزریق آپومورفین

همچنین، گزارش شده است که کروسین آسیب اکسیداتیو را در هموژنات‌های کلیه (۲۴) و عضله اسکلتی در جریان ایسکمی ری پرفیوژن مهار می‌کند (۲۵). علاوه بر این، اثرات آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد توسط کروسین در چندین مطالعه‌ی برون‌تنی نیز گزارش شده است (۲۶-۲۷).

در همین راستا، مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی اثر نوروپروتکتیو کروسین در مدل تجربی بیماری پارکینسون با سنجش رفتار چرخشی و آسیب اکسیداتیو در ناحیه‌ی استریاتوم طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی از تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند و در محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تحت شرایط استاندارد دما ($22 \pm 2^\circ\text{C}$)، سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. لازم به ذکر است که ملاحظات اخلاقی بر اساس پروتکل‌های نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید این دانشگاه، در تمام مراحل رعایت شد.

در این مطالعه، حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه ($n = 8$) تقسیم‌بندی شدند: ۱- گروه شم: تزریق سالمین- آسکوربات به داخل باندل میانی مغز جلویی (MFB یا Medial forebrain bundle) و دریافت‌کننده‌ی سالمین به صورت داخل صفاقی، ۲- گروه مبتلا به پارکینسون: ایجاد ضایعه با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل MFB و دریافت

شدن، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با دور $g \times 1000$ سانتریفوژ شدند. لایه‌ی رنگی شفاف هر یک از نمونه‌ها به کووت منتقل گردید و جذب آن (A) در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری شد. میزان TBARS با استفاده از فرمول $(M) = A / 1/65 \times 10^5$ محاسبه گردید (۳۰).

اندازه‌گیری میزان نیتريت- متابوليت پايدار NO- بر اساس واکنش Griess انجام شد. به این ترتیب که حجم برابری از نمونه‌های هموزن شده با محلول سولفانیل آمید مخلوط شدند. سولفانیل آمید به صورت مخلوطی از سولفانیل آمید ۱ درصد و اسید فسفریک ۵ درصد تهیه شده بود. نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شدند و سپس محلول Naphthyl ethylene diamine ۰/۱ درصد به مخلوط اضافه گردید و بار دیگر انکوبه شد. جذب نمونه‌ها در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده شد و در پایان، با استفاده از منحنی استاندارد، غلظت نیتريت هر یک از نمونه‌ها محاسبه گردید.

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA یا One-way analysis of variance) و آزمون تعقیبی Tukey آنالیز شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

رفتار چرخشی

در پایان هفته‌ی ۲ تعداد کل چرخش‌ها پس از تزریق آپومورفین در حیوانات مبتلا به پارکینسون در مقایسه با حیوانات گروه شام، به طور معنی‌داری ($P < 0/001$)

(۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی) در انتهای هفته‌های ۲، ۴ و ۶ سنجش شد. به این منظور، حیوانات به یک محفظه‌ی شیشه‌ای ($28 \times 28 \times 50$ سانتی‌متر مکعب) جهت آشنایی به مدت ۱۰ دقیقه منتقل شدند. یک دقیقه پس از تزریق آپومورفین، هر حیوان به مدت ۱ ساعت داخل محفظه‌ی شیشه‌ای قرار داده شد و تعداد چرخش‌ها در فواصل ۱۰ دقیقه‌ای در شرایط آرام شمارش گردید. در پایان، تعداد خالص چرخش‌ها به صورت تفاضل تعداد کل چرخش‌ها به سمت ناحیه‌ی آسیب از تعداد کل چرخش‌ها در خلاف جهت ناحیه‌ی آسیب محاسبه گردید (۲۹).

آنالیز بیوشیمیایی: در انتهای آزمایش، حیوانات

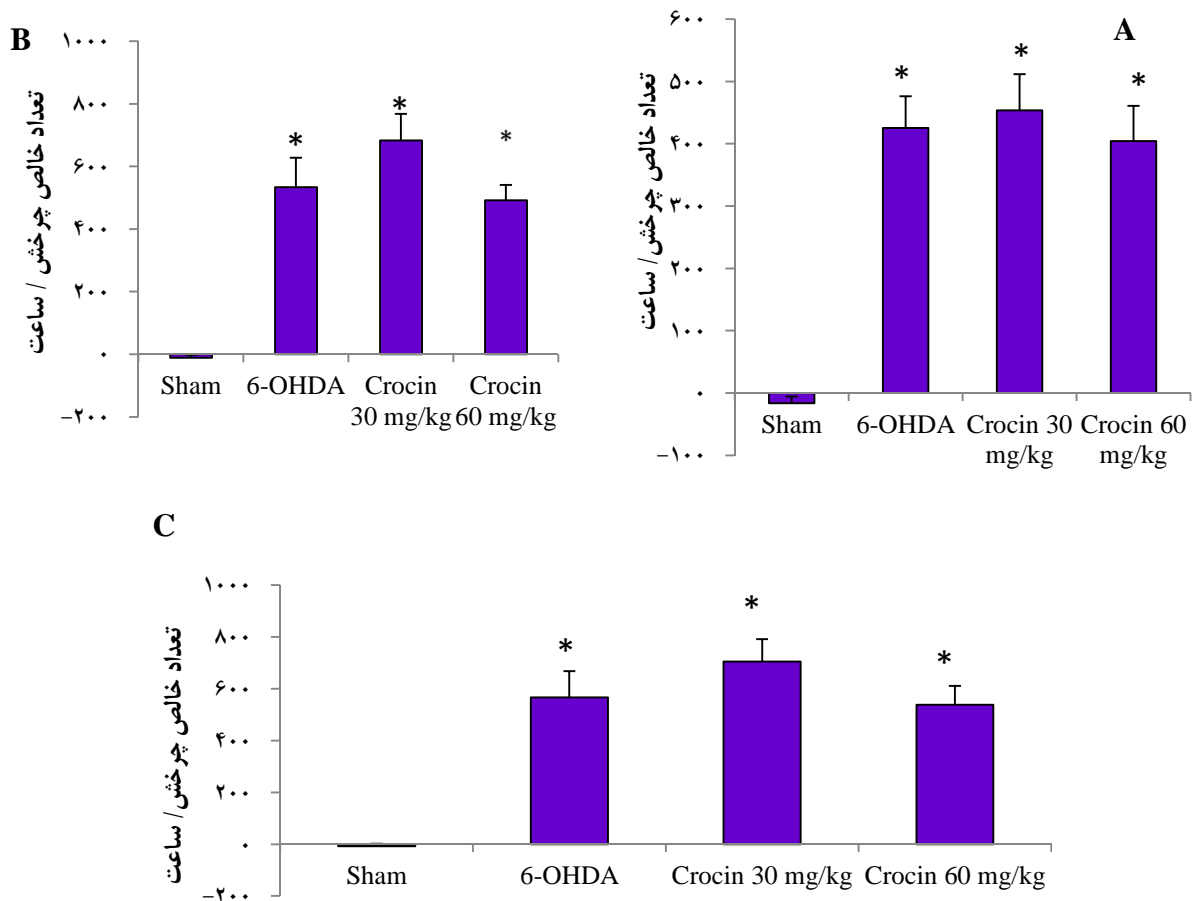
بیهوش شدند و سر آن‌ها توسط گیوتین جدا شد. پس از خارج کردن کامل مغز از جمجمه، به سرعت استریاتوم مغز هر حیوان جدا شد و تا انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی در دمای $80^\circ C$ - نگهداری شد. در زمان آزمایش، نمونه‌ها در محلول سالین ۰/۹ درصد هموزن گردیدند.

میزان لیپید پراکسیداسیون با اندازه‌گیری مالون دی‌آلدئید که آخرین محصول پراکسیداسیون لیپیدی است، سنجش شد. مالون دی‌آلدئید با تیوباربیتوریک اسید به عنوان TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) واکنش می‌دهد و یک مجموعه‌ی رنگی قرمز با حداکثر جذب در طول موج ۵۳۲ نانومتر را تولید می‌نماید. به طور خلاصه، ۲ میلی‌لیتر از مخلوط تیوباربیتوریک اسید، تری کلرواستیک اسید و اسید کلریدریک به ۱ میلی‌لیتر از هموزن بافتی در یک لوله‌ی سانتریفوژ اضافه شد و به مدت ۴۵ دقیقه در حمام آب جوش حرارت داده شد. پس از خنک

پراکسیداسیون لیپیدی در استریاتوم

نتایج به دست آمده در پایان هفته‌ی ۶ نشان داد که میزان TBARS در ناحیه‌ی استریاتوم مغز حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون در مقایسه با حیوانات گروه شام به صورت معنی‌داری ($P < 0/050$) افزایش یافت. تیمار با کروسین با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تغییری در میزان TBARS استریاتوم مغز این حیوانات نسبت به حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون ایجاد نکرد (شکل ۲).

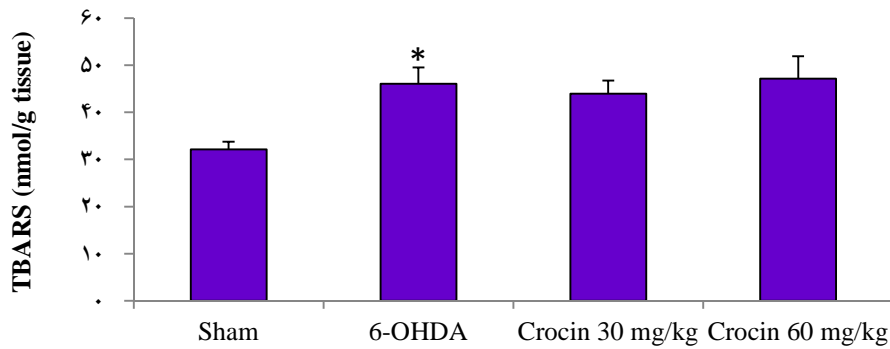
افزایش یافت (شکل ۱، A). در بررسی یافته‌ها در انتهای هفته‌های ۴ و ۶ همچنان افزایش معنی‌داری ($P < 0/001$) در تعداد کل چرخش‌ها در گروه‌های مبتلا به پارکینسون در مقایسه با گروه شام مشاهده گردید (شکل ۱، B و C). تزریق داخل صفاقی کروسین به حیوانات مبتلا به پارکینسون با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در پایان هفته‌های ۲، ۴ و ۶ تغییر معنی‌داری در تعداد کل چرخش‌ها نسبت به گروه مبتلا به پارکینسون ایجاد نکرد (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی تعداد خالص چرخش‌های القا شده توسط آپومورفین در گروه‌های شام، مبتلا به پارکینسون و مبتلا به پارکینسون تیمار شده با کروسین در دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در پایان هفته‌های ۲ (A)، ۴ (B) و ۶ (C) آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند و آنالیز آماری با استفاده از آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance) و آزمون تعقیبی

Tukey صورت گرفت ($P < 0/001$ در مقایسه با گروه شام، $n = 8$).

6OHDA: 6-Hydroxy-dopamine

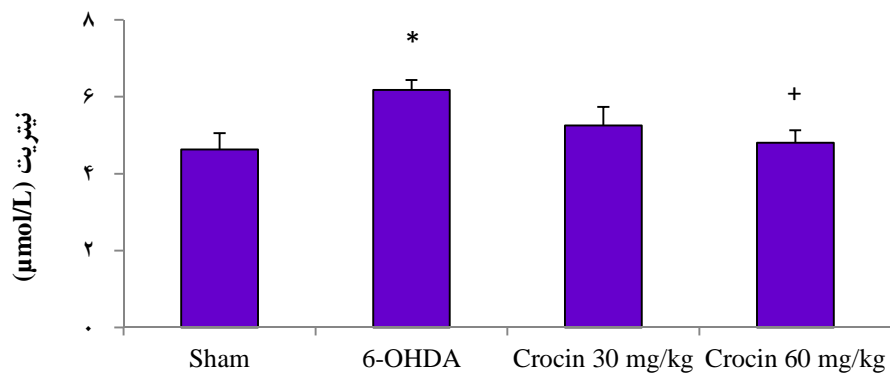


شکل ۲. مقایسه‌ی میزان (Thiobarbituric acid reactive substances) TBARS در ناحیه‌ی

استریاتوم مغز حیوانات گروه‌های شم، مبتلا به پارکینسون و مبتلا به پارکینسون تیمار شده با کروسین در دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در پایان هفته‌ی ۶ آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند و آنالیز آماری با استفاده از آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance) و آزمون

تعقیبی Tukey صورت گرفت ($P < 0/050$ در مقایسه با گروه شم، $n = 8$).

6OHDA: 6-Hydroxy-dopamine



شکل ۳. مقایسه‌ی میزان نیتريت در ناحیه‌ی استریاتوم مغز حیوانات گروه‌های شم، مبتلا به پارکینسون و مبتلا به پارکینسون تیمار شده با کروسین در دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در پایان هفته‌ی ۶ آزمایش. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند و آنالیز آماری با استفاده از آزمون

One-way ANOVA (One-way analysis of variance) و آزمون تعقیبی Tukey صورت

گرفت ($P < 0/050$ در مقایسه با گروه شم و $P < 0/050$ در مقایسه با گروه مبتلا به پارکینسون، $n = 8$).

6OHDA: 6-Hydroxy-dopamine

میزان نیتريت استریاتوم

در میزان نیتريت استریاتوم نسبت به گروه مبتلا به پارکینسون ایجاد نکرد؛ اما تیمار با کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان نیتريت استریاتوم را در مقایسه با گروه مبتلا به پارکینسون به طور معنی‌داری ($P < 0/050$) کاهش داد (شکل ۳).

میزان نیتريت در ناحیه‌ی استریاتوم مغز حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون در مقایسه با حیوانات گروه شم، به طور معنی‌داری ($P < 0/050$) افزایش یافت. تیمار حیوانات مبتلا به پارکینسون با کروسین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تغییری

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق داخل صفاقی کروسین با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به حیوانات مبتلا به پارکینسون تغییری در رفتار چرخشی و نیز میزان TBARS در ناحیه‌ی استریاتوم ایجاد نکرد؛ در حالی که تیمار با کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم میزان نیتريت استریاتوم را به صورت معنی‌داری کاهش داد.

در این مطالعه، اثر کروسین بر پارامترهای رفتاری و بیوشیمیایی با استفاده از مدل ۶-هیدروکسی دوپامین ارزیابی گردید. چون این مدل ویژگی‌های پاتولوژیک و بیوشیمیایی بیماری پارکینسون مانند استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز را به خوبی تقلید می‌کند (۳۱). آسیب یک‌طرفه‌ی سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال به دنبال تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به داخل MFB، موجب کاهش آزادسازی دوپامین در استریاتوم می‌گردد و به دنبال آن، تعداد گیرنده‌های پس‌سیناپسی دوپامین در سمت ضایعه به شکل جبرانی افزایش می‌یابد. این تغییرات، یک نامتقارنی در حرکت حیوان ایجاد می‌کند که با آگونیست‌های دوپامینی مانند آپومورفین قابل ارزیابی می‌باشد؛ به طوری که پس از تزریق آپومورفین، حیوان در جهت عکس ضایعه شروع به چرخش می‌کند (۱۰). این چرخش‌ها، معیار قابل قبولی برای کاهش میزان دوپامین سیستم نیگرواستریاتال به شمار می‌رود (۳۲) و این حالت، وقتی اتفاق می‌افتد که بیش از ۷۴ درصد نورون‌های مسیر دوپامینرژیک نیگرواستریال آسیب دیده باشند (۳۳).

در مطالعه‌ی حاضر نیز تزریق آپومورفین به حیوانات مبتلا به پارکینسون موجب افزایش چرخش حیوان به سمت مقابل ضایعه گردید. اما تزریق

کروسین با دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته، تغییری در رفتار چرخشی در حیوانات مبتلا به پارکینسون ایجاد نکرد و در واقع، نتوانست از آسیب مسیر دوپامینرژیک نیگرواستریال جلوگیری کند یا آسیب آن را کاهش دهد. با توجه به بررسی‌های انجام شده، به نظر می‌رسد این اولین مطالعه‌ای بود که اثر کروسین بر پارامترهای رفتاری و بیوشیمیایی را در مدل تجربی بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار داد.

اما شواهد متعددی نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک سیستم نیگرواستریاتال ایفا می‌کند (۶). گزارش شده است که در بیماری پارکینسون اتواکسیداسیون دوپامین و همچنین، متابولیسم آنزیمی دوپامین که توسط آنزیم منو آمین اکسیداز B انجام می‌شود، موجب تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌گردد (۷). علاوه بر این، رسوب آهن و پراکسیداسیون لیپیدی القا شده به وسیله‌ی رادیکال‌های آزاد، منجر به آسیب اکسیداتیو در سلول‌های دوپامینرژیک سیستم نیگرواستریاتال می‌گردد (۳۴-۳۵). در شرایط فیزیولوژیک، غلظت‌های پایینی از پراکسیداسیون لیپیدی در بافت‌ها یافت می‌شود، اما در شرایط بیماری، میزان پراکسیداسیون لیپیدی در جسم سیاه و استریاتوم مغز بیماران مبتلا به پارکینسون و در نمونه‌های حیوانی افزایش می‌یابد (۳۶-۳۷). در مدل تجربی بیماری پارکینسون نیز تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین، با تولید رادیکال‌های هیدروکسیل در جریان اتوکسیداسیون و با مهار کمپلکس I میتوکندریایی، منجر به آسیب اکسیداتیو در این سلول‌های

سیستم نیگرواستریاتال با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل MFB، به طور تقریبی کامل است؛ به طوری که تنها تعداد کمی از نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه زنده باقی می‌مانند و بیش از ۹۵ درصد محتوی دوپامینی در استریاتوم کاهش می‌یابد (۱۰). از این رو، به نظر می‌رسد که دوز کروسین به کار رفته در این پژوهش، به عنوان یک آنتی‌اکسیدان جهت جلوگیری و یا کاهش آسیب نورون‌های دوپامینرژیک نیگرواستریاتال در مدل پیشرفته‌ی این بیماری، جوابگوی شدت بیماری القا شده نبوده است.

اما در عین حال، مطالعات نشان می‌دهند که بیماری پارکینسون یک بیماری چند عاملی است و استرس نیتروزاتیو علاوه بر استرس اکسیداتیو در پاتوژنز آن نقش دارد (۴۲، ۵). در بیماری پارکینسون، بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز در سلول‌های گلیال ناحیه‌ی استریاتوم و جسم سیاه به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. وجود رادیکال آزاد در این ناحیه، باعث تبدیل نیتریک اکسید به پراکسی نیتريت می‌شود که بسیار واکنش پذیر با لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA است و از این طریق، باعث تخریب نورون‌ها می‌گردد (۴۲). نیتریک اکسید، ماهیت بی‌ثباتی دارد و می‌تواند به نیتريت، پراکسی نیتريت و دیگر گونه‌های نیتروژن فعال تبدیل شود. این عوامل، موجب استرس نیتروزاتیو در سیستم نیگرواستریاتال و تخریب نورون‌های این ناحیه می‌گردند (۴۳).

مطالعات تجربی بر روی بیماری پارکینسون نشان داده‌اند که میزان نیتريت در مغز میانی و استریاتوم در حیوانات مبتلا به پارکینسون افزایش می‌یابد (۴۴-۴۵). در مطالعه‌ی حاضر، به دنبال تزریق

دوپامینرژیکی می‌گردد (۳۸). در این مطالعه نیز افزایش میزان TBARS (شاخص پراکسیداسیون لیپیدی) در ناحیه‌ی استریاتوم مغز حیوانات مبتلا به پارکینسون مشاهده شد که در راستای مطالعات قبلی می‌باشد. همچنین، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تیمار با کروسین در دوزهای ۳۰ و ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته، میزان TBARS را در ناحیه‌ی استریاتوم کاهش نداد. این نتایج بر خلاف مطالعات قبلی است که اثرات مفید آنتی‌اکسیدان‌ها را در مدل‌های ۶- هیدروکسی دوپامین بیماری پارکینسون گزارش کردند (۳۹-۴۱).

علاوه بر این، اثرات آنتی‌اکسیدانی کروسین در گذشته در مدل‌های مختلفی گزارش شده است. به عنوان مثال، نتایج مطالعه رجائی و همکاران نشان داد که کروسین، آسیب اکسیداتیو کبد و کلیه را در مدل دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین کاهش می‌دهد که به صورت کاهش میزان TBARS و افزایش میزان گروه‌های تام‌تیول در این بافت‌ها مشخص بود (۲۱).

همچنین، گزارش شده است که کروسین میزان لیپید پراکسیداسیون را در هموژنات‌های کلیه و عضله‌ی اسکلتی در مدل ایسکمی ری‌پرفیوژن کاهش می‌دهد (۲۴-۲۵). علاوه بر این، خواص آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد کروسین در مطالعات برون‌تنی هم گزارش شده است (۲۶-۲۷). اما نتایج مطالعه‌ی حاضر، اثر نوروپروتکتیو کروسین را در مدل ۶- هیدروکسی دوپامین بیماری پارکینسون تأیید نکرد. دلیل این اختلاف، بین نتایج پژوهش حاضر و سایر مطالعات مشخص نیست، اما علت آن می‌تواند مربوط به دوز کروسین باشد.

مطالعات نشان می‌دهد که ضایعه‌ی ایجاد شده در

بیماری پارکینسون مؤثر باشد. با این حال، اثر قابل توجهی بر بهبود رفتار چرخشی و آسیب اکسیداتیو ندارد. پیشنهاد می‌شود جهت رسیدن به اثرات سودمند کروسین در محافظت نورون‌ها در بیماری پارکینسون، اثر دوزهای بالاتر کروسین بر پارامترهای رفتاری، بیوشیمیایی و هیستولوژیک در مدل تجربی بیماری پارکینسون بررسی گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد مریم حسینی به شماره‌ی ۳۹۳۴۴۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله مراتب سپاسگزاری از مسؤولین این دانشگاه اعلام می‌گردد.

۶- هیدروکسی دوپامین، میزان نیتريت در استریاتوم مغز حیوانات گروه مبتلا به پارکینسون نسبت به حیوانات گروه شم افزایش یافت که با نتایج مطالعات پیشین مطابقت دارد. علاوه بر این، نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته، میزان نیتريت در ناحیه‌ی استریاتوم مغز حیوانات مبتلا به پارکینسون را کاهش داد که می‌تواند نشان دهنده‌ی اثر کروسین در پیشگیری از آسیب نیتروزیاتو در این بیماری باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع به نظر می‌رسد کروسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در پیشگیری از آسیب نیتروزیاتو در ناحیه‌ی استریاتوم در مدل تجربی

References

1. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39(6): 889-909.
2. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease--2007. *Mov Disord* 2007; 22(Suppl 17): S335-S342.
3. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(3): 207-19.
4. Tansey MG, McCoy MK, Frank-Cannon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's disease: potential environmental triggers, pathways, and targets for early therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2007; 208(1): 1-25.
5. Tsang AH, Chung KK. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(7): 643-50.
6. Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013; 3(4): 461-91.
7. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993; 43(6): 1173-80.
8. Schapira AH. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 288-91.
9. Lin TK, Cheng CH, Chen SD, Liou CW, Huang CR, Chuang YC. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress promote apoptotic cell death in the striatum via cytochrome c/caspase-3 signaling cascade following chronic rotenone intoxication in rats. *Int J Mol Sci* 2012; 13(7): 8722-39.
10. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* 2002; 175(2): 303-17.
11. Truong L, Allbutt H, Kassiou M, Henderson JM. Developing a preclinical model of Parkinson's disease: a study of behaviour in rats with graded 6-OHDA lesions. *Behav Brain Res* 2006; 169(1): 1-9.
12. Prasad KN, Cole WC, Kumar B. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(5): 413-23.
13. Kostrzewa RM, Kostrzewa JP, Brus R. Neuroprotective and neurotoxic roles of levodopa (L-DOPA) in neurodegenerative disorders relating to Parkinson's disease. *Amino Acids* 2002; 23(1-3): 57-63.
14. Jomova K, Valko M. Health protective effects of carotenoids and their interactions with other

- biological antioxidants. *Eur J Med Chem* 2013; 70: 102-10.
15. Rios JL, Recio MC, Giner RM, Manes S. An update review of saffron and its active constituents. *Phytother Res* 1996; 10(3): 189-93.
 16. He SY, Qian ZY, Tang FT, Wen N, Xu GL, Sheng L. Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. *Life Sci* 2005; 77(8): 907-21.
 17. Magesh V, Singh JP, Selvendiran K, Ekambaram G, Sakthisekaran D. Antitumor activity of crocetin in accordance to tumor incidence, antioxidant status, drug metabolizing enzymes and histopathological studies. *Mol Cell Biochem* 2006; 287(1-2): 127-35.
 18. Zheng YQ, Liu JX, Wang JN, Xu L. Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrate injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia. *Brain Res* 2007; 1138: 86-94.
 19. Ochiai T, Shimeno H, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, et al. Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770(4): 578-84.
 20. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ghaeni FA, Motamedshariaty VS, Mohajeri SA. Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) and its active constituent, crocin, on recognition and spatial memory after chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Phytother Res* 2012; 26(3): 381-6.
 21. Rajaei Z, Hadjzadeh MA, Nemati H, Hosseini M, Ahmadi M, Shafiee S. Antihyperglycemic and antioxidant activity of crocin in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 2013; 16(3): 206-10.
 22. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Rep* 2013; 65(5): 1272-80.
 23. Naghizadeh B, Mansouri MT, Ghorbanzadeh B, Farbood Y, Sarkaki A. Protective effects of oral crocin against intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory deficit and oxidative stress in rats. *Phytomedicine* 2013; 20(6): 537-42.
 24. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Pharm Sci* 2005; 8(3): 387-93.
 25. Hosseinzadeh H, Modaghegh MH, Saffari Z. *Crocus sativus* L. (Saffron) extract and its active constituents (crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6(3): 343-50.
 26. Chen Y, Zhang H, Tian X, Zhao C, Cai L, Liu Y, et al. Antioxidant potential of crocins and ethanol extracts of *Gardenia jasminoides* ELLIS and *Crocus sativus* L.: A relationship investigation between antioxidant activity and crocin contents. *Food Chemistry* 2008; 109(3): 484-92.
 27. Mousavi SH, Tayarani NZ, Parsaee H. Protective effect of saffron extract and crocin on reactive oxygen species-mediated high glucose-induced toxicity in PC12 cells. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30(2): 185-91.
 28. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. London, UK: Academic Press; 2005.
 29. Fujita M, Nishino H, Kumazaki M, Shimada S, Tohyama M, Nishimura T. Expression of dopamine transporter mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 39(1-2): 127-36.
 30. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 94(1): 23-7.
 31. Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol* 1968; 5(1): 107-10.
 32. Shapiro RM, Glick SD, Camarota NA. A two-population model of rat rotational behavior: effects of unilateral nigrostriatal 6-hydroxydopamine on striatal neurochemistry and amphetamine-induced rotation. *Brain Res* 1987; 426(2): 323-31.
 33. Schwarting RK, Huston JP. The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research. Analysis of functional deficits, recovery and treatments. *Prog Neurobiol* 1996; 50(2-3): 275-331.
 34. Wypijewska A, Galazka-Friedman J, Bauminger ER, Wszolek ZK, Schweitzer KJ, Dickson DW, et al. Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(5): 329-33.
 35. Dexter DT, Holley AE, Flitter WD, Slater TF, Wells FR, Daniel SE, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: an HPLC and ESR study. *Mov Disord* 1994; 9(1): 92-7.
 36. Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Bharath MM, Shankar SK. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for

- Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2012; 37(2): 358-69.
37. Esposito E, Rotilio D, Di M, V, Di GC, Cacchio M, Algeri S. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 719-35.
38. Glinka YY, Youdim MB. Inhibition of mitochondrial complexes I and IV by 6-hydroxydopamine. *Eur J Pharmacol* 1995; 292(3-4): 329-32.
39. Roghani M, Niknam A, Jalali-Nadoushan MR, Kiasalari Z, Khalili M, Baluchnejadmojarad T. Oral pelargonidin exerts dose-dependent neuroprotection in 6-hydroxydopamine rat model of hemi-parkinsonism. *Brain Res Bull* 2010; 82(5-6): 279-83.
40. Mansouri MT, Farbood Y, Sameri MJ, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food Chem* 2013; 138(2-3): 1028-33.
41. Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, et al. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2010; 1328: 139-51.
42. Li M, Dai FR, Du XP, Yang QD, Chen Y. Neuroprotection by silencing iNOS expression in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2012; 48(1): 225-33.
43. Reynolds MR, Berry RW, Binder LI. Nitration in neurodegeneration: deciphering the "Hows" "nYs". *Biochemistry* 2007; 46(25): 7325-36.
44. Jalali-Nadoushan M, Roghani M. Alpha-lipoic acid protects against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in a rat model of hemi-parkinsonism. *Brain Res* 2013; 1505: 68-74.
45. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezaed E, Zhao B. Protective effects of green tea polyphenols in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biol Psychiatry* 2007; 62(12): 1353-62.

Effects of Crocin on Rotational Behavior, Lipid Peroxidation and Nitrite Levels in Rat's Brain Striatum in an Experimental Model of Parkinson's Disease

Maryam Hosseini¹, Ziba Rajaei PhD², Hojjatallah Alaei PhD³

Original Article

Abstract

Background: Degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system is the pathologic hallmark of Parkinson's disease (PD), which leads to movement disorders. Compelling evidence implicates that oxidative stress plays an important role in degeneration of dopaminergic neurons in the disease. The aim of this study was to investigate the neuroprotective effect of crocin, a potent antioxidant in saffron, in an experimental model of Parkinson's disease in rat.

Methods: 32 adult male Wistar rats were randomly divided into 4 groups of 8 including sham, parkinsonian and parkinsonian treated with crocin at doses of 30 and 60 mg/kg. 6-hydroxydopamine (6-OHDA) (16 µg in 0.2% ascorbate-saline) was infused into the left medial forebrain bundle. Crocin was injected intraperitoneally from 3 days before the surgery until 6 weeks. Rats were tested for rotational behavior by injection of apomorphine hydrochloride (2 mg/kg, intraperitoneally) at the weeks 2, 4 and 6. Malondialdehyde and nitrite levels were measured in the striatum at the end of the week 6.

Findings: The apomorphine-induced contralateral body rotations were highly significant in parkinsonian group at the end of the weeks 2, 4 and 6 compared to the sham group ($P < 0.001$). Treatment of parkinsonian rats with crocin at the doses of 30 and 60 mg/kg did not change the rotations compared to the parkinsonian group. Malondialdehyde and nitrite levels in the striatum were significantly increased in parkinsonian group compared to the sham group ($P < 0.050$). Treatment of parkinsonian rats with crocin at a dose of 60 mg/kg significantly decreased the nitrite levels in the striatum compared to the parkinsonian rats ($P < 0.05$). However, treatment with crocin had no effect on malondialdehyde levels in the striatum.

Conclusion: According to the present study, it seems that crocin at a dose of 60 mg/kg is effective on preventing the nitrosative stress in an experimental model of Parkinson's disease. However, crocin has no effect on improvement of rotational behavior and oxidative damage.

Keywords: Crocin, 6-hydroxydopamine (6-OHDA), Oxidative damage, Rotational behavior, Parkinson's disease

Citation: Hosseini M, Rajaei Z, Alaei H. Effects of Crocin on Rotational Behavior, Lipid Peroxidation and Nitrite Levels in Rat's Brain Striatum in an Experimental Model of Parkinson's Disease. J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 780-91

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Professor, Neuroscience Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ziba Rajaei PhD, Email: rajaeiz@med.mui.ac.ir

بررسی فراوانی علایم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان

دکتر علیرضا امامی نایینی^۱، دکتر محسن میدانی^۲، شهره جعفری^۳، علی مهربانی کوشکی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندروم منونوکلئوز عفونی، یک بیماری حاد است که اغلب در اثر عفونت اولیه با ویروس اِپشتین‌بار ایجاد می‌شود. با توجه به شیوع بالا و گسترش جهانی این سندروم و طیف وسیع علایم بالینی و آزمایشگاهی آن و نیز محدود بودن مطالعات مربوط به آن در کشور، مطالعه‌ی حاضر در سال ۱۳۹۲ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی بود که در سال ۱۳۹۲ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران با تشخیص نهایی بالینی و سرولوژیک سندروم منونوکلئوز عفونی بستری شده در بخش‌های عفونی اطفال و بزرگسالان این مرکز طی سال‌های ۱۳۸۰-۹۱ بودند. کلیه‌ی بیمارانی که در طی این مدت در این بیمارستان بستری شده بودند، از نظر علایم بالینی، آزمایشگاهی و عوارض بررسی شدند. اطلاعات بیماران به وسیله نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در مجموع ۴۹ بیمار، ۲۵ نفر (۵۱ درصد) مرد و ۲۴ نفر (۴۹ درصد) زن با میانگین سنی $۲۱/۲ \pm ۹/۶$ سال و دامنه‌ی ۳-۴۴ سال، مورد بررسی قرار گرفتند. عموم علایم و نشانه‌های مشاهده شده در این بیماران بر حسب گروه‌های سنی اختلاف معنی‌دار نداشت. تب (۸۹/۸ درصد)، گلودرد (۸۱/۶ درصد)، بلع دردناک (۵۵/۱ درصد) و لرز (۴۲/۹ درصد) شایع‌ترین علایم و فارتزیت اگزوداتیو (۹۳/۹ درصد)، لنفادنوپاتی موضعی (۶۳/۳ درصد) و اسپلنومگالی (۳۴/۷ درصد) شایع‌ترین نشانه‌ها در این بیماران بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس این مطالعه، به نظر می‌رسد که شیوع علایم، نشانه‌ها و یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان آموزشی الزهراء (س) اصفهان، مشابه آمارهای جهانی است. اما با توجه به نقایص این مطالعه و عدم وجود مطالعه‌ی مشابه در سطح کشور جهت مقایسه و نیز با توجه به محدود بودن این مطالعه به یک مرکز، لازم است جهت تعیین دقیق‌تر اپیدمیولوژی این سندروم، مطالعات وسیع‌تر در سایر مراکز کشور انجام گیرد.

واژگان کلیدی: سندروم منونوکلئوز عفونی، ویروس اِپشتین‌بار، تب، فارتزیت اگزوداتیو

ارجاع: امامی نایینی علیرضا، میدانی محسن، جعفری شهره، مهربانی کوشکی علی. بررسی فراوانی علایم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۷۹۲-۷۹۹

۷۹۲-۷۹۹

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

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

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

۴- اپیدمیولوژیست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقدمه

سندروم منونوکلئوز عفونی (IM یا Infectious mononucleosis)، یک بیماری حاد است که اغلب در اثر عفونت اولیه با ویروس اپشتین بار (EBV یا Epstein-Barr virus) ایجاد می شود. EBV یک هرپس ویروس دارای DNA دو رشته‌ای خطی است که به آن Human herpes virus ۴ نیز گفته می شود و برای گونه‌ی انسان بسیار اختصاصی است (۱). EBV از طریق بزاق منتقل می شود و در بدن فرد آلوده باقی می ماند و در طول عمر به طور متناوب دفع می شود (۲).

انتقال ویروس در کودکان از طریق وسایل آلوده به بزاق مانند قاشق، لیوان و اسباب بازی و در جوانان و نوجوانان اغلب از طریق بوسیدن روی می دهد (۲). EBV از ترشحات جنسی مرد و زن نیز جدا شده است که این موضوع می تواند بیانگر انتقال ویروس حین تماس جنسی باشد (۳).

EBV پس از ورود، لنفوسیت‌های B زیرمخاطی ناحیه‌ی اوروفارنکس را آلوده می کند. این لنفوسیت‌ها تکثیر می شوند و انتشار می یابند و لنفوسیت‌های T را نیز وادار به تکثیر و کلونیزه شدن در بافت‌های لنفوئیدی می کنند و این باعث می شود تا تعداد لنفوسیت‌های T به بیش از ۵۰ درصد لنفوسیت‌های در گردش برسد. سپس لنفوسیت‌های T شروع به تولید سیتوکین می کنند که به نظر می رسد همین سیتوکین‌ها، عامل ایجاد علائم کلینیکی بیماری باشند (۴-۵). دوره‌ی کمون این ویروس، ۳۰-۵۰ روز می باشد (۱).

تظاهرات بالینی کلاسیک سندروم IM شامل تب، لنفادنوپاتی و فارنژیت می باشد. از عوارض گوناگون

این بیماری، می توان به عوارض هماتولوژیک مانند ترمبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک، آنمی آپلاستیک، انعقاد داخل عروقی منتشر و عوارض نورولوژیک شامل سندروم گیلن باره، مننگوانسفالیت و مننژیت آسپتیک اشاره کرد. عوارضی چون هپاتواسپلنومگالی، اگزانتهم و عارضه‌های کشنده‌ی پارگی طحال و انسداد راه تنفسی هم در این بیماران دیده شده است. از اختلالات آزمایشگاهی در این بیماران، می توان به لنفوسیتوز، لنف آتپیک و افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی اشاره کرد (۶).

تشخیص بیماری بر پایه‌ی علائم کلینیکی و سرولوژیک استوار است. برای تشخیص سرولوژیک آنتی‌بادی‌های مختلفی مانند آنتی‌بادی هتروفیل، آنتی‌بادی اختصاصی علیه آنتی‌ژن کپسید ویروس (VCA یا Viral capsid antigen) و آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن هسته‌ای ویروس اپشتین بار (EBNA یا Epstein-Barr nuclear antigen) جستجو می شوند (۷). EBV در ایجاد بیماری‌ها و بدخیمی‌هایی چون لنفوم بورکیت، کارسینوم نازوفارنکس، لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، لکوپلاکی مویی شکل و اختلالات لنفوپرولیفراتیو، در افراد با نقص ایمنی نقش دارد (۱).

بیش از ۹۰ درصد بالغین در کل جهان، به EBV آلوده‌اند. عفونت اولیه در کودکان، اغلب بدون علائم بالینی است؛ اما در ۴۵-۶۵ درصد بالغین جوان به صورت سندروم IM تظاهر می یابد (۴).

از زمان کشف ویروس اپشتین بار (۱۹۶۴) تا کنون، در سراسر جهان مطالعات مختلف و فراوانی در مورد این ویروس انجام شده است؛ اما در کشور ما این مطالعات انگشت شمار بوده و کمتر مورد توجه

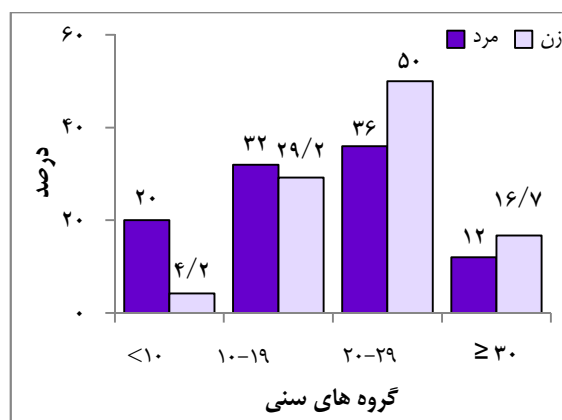
استخراج و ثبت گردید. همچنین، در مواردی که نقص اطلاعاتی در پرونده وجود داشت، با بیمار یا خانواده‌ی وی تماس حاصل می‌شد و نسبت به تکمیل نواقص، اقدام و در صورت عدم موفقیت در تکمیل، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

در پایان مطالعه، داده‌های به دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) ثبت گردید. آزمون‌های آماری χ^2 و t جهت آنالیز داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۹ بیمار مبتلا به منونوکلئوز عفونی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۲۵ نفر (۵۱ درصد) مرد و ۲۴ نفر (۴۹ درصد) زن بودند. میانگین سن بیماران $21/20 \pm 9/60$ سال با دامنه‌ی ۳-۴۴ سال بود. میانگین سن مردان و زنان به ترتیب $19/04 \pm 10/90$ و $23/46 \pm 7/60$ سال بود.

از بین گروه‌های سنی، بیشترین تعداد بیمار (۲۱ نفر) مربوط به گروه سنی ۲۰-۲۹ سال بود (شکل ۱).



شکل ۱. در صد فراوانی گروه‌های سنی

قرار گرفته است. از این رو، با توجه به شیوع بالای این ویروس در سراسر کشور و با توجه به محدود بودن بررسی‌های انجام شده در زمینه‌ی علائم و نشانه‌های این بیماری، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین علائم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به منونوکلئوز عفونی که در سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ در بیمارستان آموزشی الزهرای (س) اصفهان بستری شده بودند، انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی مقطعی بود که در سال ۱۳۹۲ در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان به انجام رسید. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران بستری شده در بیمارستان الزهرا (س) با تشخیص نهایی سندروم منونوکلئوز عفونی بر اساس علائم بالینی و آزمایش سرولوژیک مثبت برای آنتی‌بادی اختصاصی علیه آنتی‌ژن کپسید ویروس (VCA یا Viral capsid antigen) و نیز در دسترس بودن اطلاعات پرونده‌ی بیمار و امکان تماس با بیمار یا خانواده‌ی وی برای تکمیل نقایص احتمالی بود. همچنین، بیمارانی که با رضایت شخصی از بیمارستان مرخص شدند و نیز بیمارانی که برای تکمیل اطلاعات، در دسترس نبودند، از مطالعه خارج شدند. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود و طی آن، کلیه‌ی بیمارانی که با تشخیص نهایی منونوکلئوز عفونی طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ در این بیمارستان بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات، پرسش‌نامه‌ای محقق ساخته حاوی اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران بود که طبق آن، اطلاعات از پرونده‌ی بیماران

Platelets) و آنزیم‌های کبدی (SGOT یا Serum glutamic-oxaloacetic transaminase و Serum glutamic-pyruvic transaminase یا SGPT در بیماران مورد مطالعه نشان داد که ۷ نفر (۱۴/۳ درصد) از بیماران دارای سطح طبیعی Lymph (10^9 cells/L ۴/۰-۱/۵) و ۴۲ نفر (۸۵/۷ درصد) دچار لنفوسیتوز بودند و موردی از لنفوپنی در بیماران مشاهده نشد.

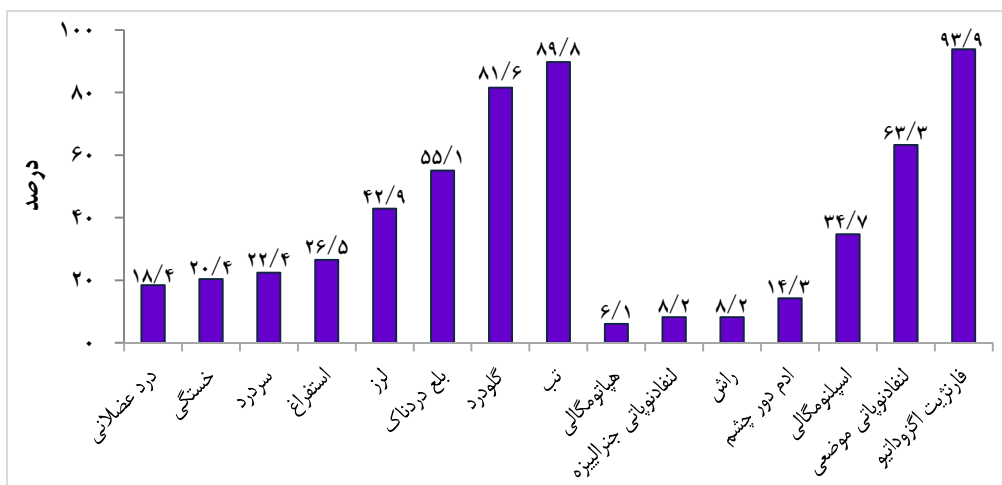
در ۳۱ نفر (۶۳/۳ درصد) از این بیماران، سطح هموگلوبین طبیعی (g/dl ۱۲-۱۴) در زنان و (g/dl ۱۴-۱۶) در مردان) و در ۱۸ نفر (۳۶/۷ درصد) کاهش یافته (آنمی) بود. از نظر سطح پلاکت، ۲۹ نفر (۵۹/۲ درصد) دارای سطح طبیعی (10^9 cells/L ۱۵۰-۴۰۰)، ۱۸ نفر (۳۶/۷ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی و ۲ نفر (۴/۱ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوز بودند. همچنین سطح SGPT در ۲۱ نفر (۴۲/۹ درصد) طبیعی و در ۲۸ نفر (۵۷/۱ درصد) بالا بود. سطح SGOT نیز در ۲۷ نفر (۵۵/۱ درصد) طبیعی و در ۲۲ نفر (۴۴/۹ درصد) افزایش یافته بود. نتایج در شکل ۳ آمده است.

شایع‌ترین علامت اولیه در این بیماران، به ترتیب گلودرد با فراوانی ۲۰ مورد (۴۰/۸ درصد) و تب با فراوانی ۱۸ مورد (۳۶/۷ درصد) بود.

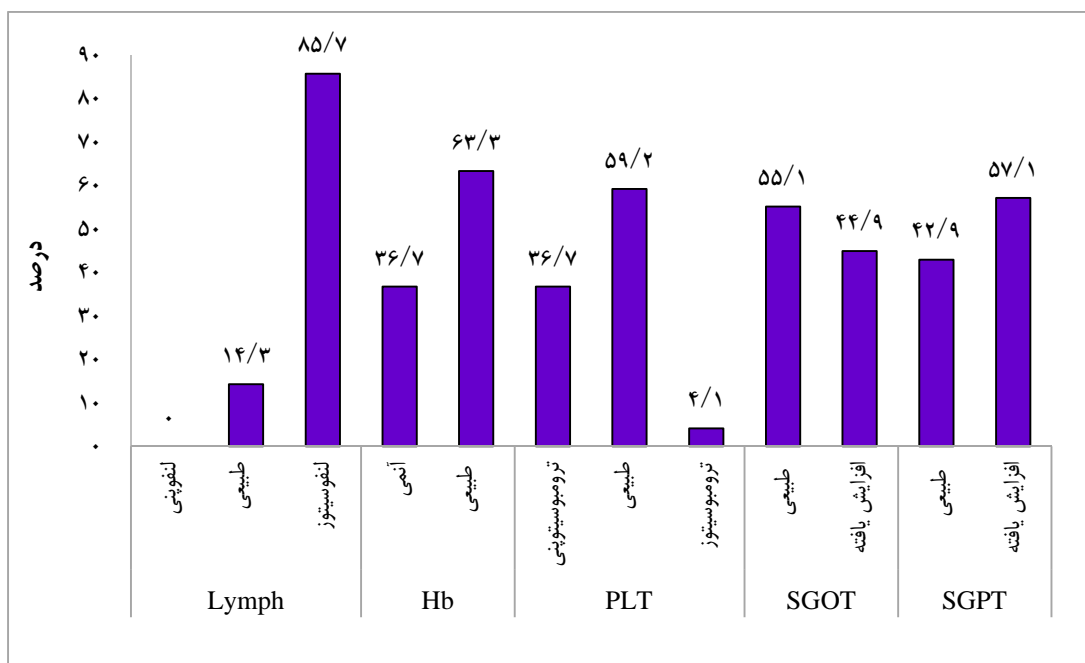
در شکل ۲، درصد بروز علایم و نشانه‌ها در بیماران مبتلا آمده است. بر اساس یافته‌های مطالعه، تب، گلودرد، بلع دردناک (اودینوفاژی) و لرز، شایع‌ترین علامت‌ها و فارنژیت آگزوداتیو، لنفادنوپاتی موضعی (بیشتر سرویکال) و اسپلنومگالی، شایع‌ترین نشانه‌ها در بیماران مورد مطالعه بودند.

علاوه بر علایم و نشانه‌های بیان شده در شکل ۲، نشانه‌های دیگر مانند عوارض نورولوژیک (سرگیجه) در ۲ نفر (۴/۱ درصد)، زردی در ۲ نفر (۴/۱ درصد) و اناتم کام در ۲ نفر (۴/۱ درصد) از بیماران و علایم دیگر شامل بی‌اشتهایی در ۹ نفر (۱۸/۴ درصد)، سرفه در ۷ نفر (۱۴/۳ درصد)، درد شکم در ۶ نفر (۱۲/۲ درصد)، عرق شبانه در ۵ نفر (۱۰/۲ درصد) و درد مفاصل در ۴ نفر (۸/۲ درصد) مشاهده شد.

بررسی سطح لنفوسیت‌های خون (Lymph)، هموگلوبین (Hb یا Hemoglobin)، پلاکت (PLT) یا



شکل ۲. درصد بروز علایم و نشانه‌ها در بیماران مورد مطالعه



شکل ۳. سطح لئوسیت‌های خون، هموگلوبین، پلاکت و آنزیم‌های کبدی در بیماران مورد مطالعه
Hb: Hemoglobin; PLT: Platelets; SGOT: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase;
SGPT: Serum glutamic-pyruvic transaminase

۳-۴ سال بود. از بین گروه‌های سنی، بیشترین تعداد بیمار (۲۱ نفر) مربوط به گروه سنی ۲۹-۲۰ سال بود. در مطالعه‌ی Son و Shin که روی ۸۱ بیمار در کشور کره انجام شده است، بیشترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۶-۳ سال بود. البته این مطالعه شامل گروه سنی ۱-۱۸ سال با میانگین سنی ۶/۱۷ سال بوده است (۸). نتایج این مطالعات می‌تواند نشان دهنده‌ی وجود دو پیک سنی در این بیماری باشد که مشابه آمارهای جهانی است.

بررسی علائم و نشانه‌های بیماران در مطالعه‌ای در کشور کره نشان داده است که شایع‌ترین آن‌ها به ترتیب تب (۹۰/۱ درصد)، اگزودا (۶۵/۴ درصد)، لنفادنوپاتی جنرالیزه (۵۶/۸ درصد) و گلودرد (۴۶/۹ درصد) بوده است (۸). در مطالعه‌ی Maccsween و همکاران در کشور انگلستان که بر روی دانشجویان دانشگاه ادینبورگ انجام شده است،

موردی از بروز عوارض هماتولوژیک از جمله آنمی آپلاستیک و آنمی همولیتیک در بیماران مشاهده نشد. عموم علائم و نشانه‌های مشاهده شده و نیز اختلالات آزمایشگاهی در بیماران این مطالعه، بر حسب گروه‌های سنی اختلاف معنی‌دار نداشت.

بحث

هدف این مطالعه، تعیین فراوانی علائم بالینی، دموگرافیک و آزمایشگاهی در بیماران با تشخیص نهایی بالینی و سرولوژیک سندروم منونوکلئوز عفونی بود که در بخش‌های عفونی اطفال و بزرگسالان در سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ در بیمارستان آموزشی الزهرا (س) بستری شده بودند. با توجه به عدم وجود مطالعه‌ی مشابه در کشور، نتایج این مطالعه با مطالعاتی از کشورهای کره و انگلستان مقایسه شد. میانگین سن بیماران $21/2 \pm 9/6$ سال با دامنه‌ی

مطالعه‌ای در کشور کره، به طور کلی افزایش سطح آنزیم‌های کبدی در ۵۱ درصد بیماران گزارش شده است (۸). در مطالعه‌ی Macsween و همکاران نیز سطح SGPT در ۷۴ درصد بیماران افزایش یافته بود و سطح SGOT گزارش نشده بود (۵).

بر اساس نتایج این مطالعه و مقایسه‌ی آن با مطالعات جهانی، به نظر می‌رسد که شیوع علایم، نشانه‌ها و یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سندروم منونوکلئوز عفونی در بیمارستان آموزشی الزهرای (س) اصفهان مشابه آمارهای جهانی بود. اما با توجه به گذشته‌نگر بودن مطالعه و نیز به دلیل نقص پرونده‌های بیماران و متعدد بودن افراد معاینه‌گر و همچنین با توجه به عدم وجود مطالعه‌ی مشابه در سطح کشور جهت مقایسه و محدود بودن این مطالعه به یک مرکز، لازم است جهت تعیین دقیق‌تر اپیدمیولوژی این سندروم، مطالعات وسیع‌تر و دقیق‌تر در سایر مراکز کشور انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای شهره جعفری به شماره‌ی ۳۹۲۲۴۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید و با حمایت‌های علمی و مالی این معاونت اجرا شد. پژوهشگران، از حمایت‌های بی‌دریغ و همه‌جانبه‌ی ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

شایع‌ترین علایم و نشانه‌ها به ترتیب لنفادنوپاتی سرویکال (۸۸ درصد)، گلودرد (۷۷ درصد)، خستگی (۶۵ درصد) و هیپاتومگالی (۲۲ درصد) بوده است (۵). در مطالعه‌ی حاضر نیز به ترتیب فارنژیت اگزوداتیو (۹۳/۹ درصد)، تب (۸۹/۸ درصد) و گلودرد (۸۱/۶ درصد) شایع‌ترین علایم و نشانه‌ها بودند.

همچنین، در مطالعه‌ی حاضر، بررسی یافته‌های آزمایشگاهی حاکی از لنفوسیتوز در ۸۵/۷ درصد از بیماران بود. در مطالعه‌ی Macsween و همکاران نیز در ۷۴ درصد بیماران لنفوسیتوز دیده شده است (۵) و در هر دو مطالعه، موردی از لنفوپنی در بیماران دیده نشد.

در ۱۸ نفر (۳۶/۷ درصد) از بیماران در مطالعه‌ی حاضر آنمی مشاهده شد؛ اما در مطالعه‌ی کشور کره، فقط در یک بیمار (۱ درصد) آنمی گزارش شده است (۸) که این تفاوت، شاید به علت شیوع بالای آنمی فقر آهن در کشور ما باشد. توصیه می‌گردد مطالعات وسیع‌تری در این زمینه در کشور انجام گردد.

در ۳۶/۷ درصد بیماران در مطالعه‌ی حاضر مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند. در مطالعه‌ی در کشور کره در ۹/۹ درصد بیماران (۸) و در مطالعه‌ی Macsween و همکاران در ۲۱ درصد بیماران ترومبوسیتوپنی دیده شد (۵).

در بررسی بیماران مورد مطالعه سطح SGPT در ۲۸ نفر (۵۷/۱ درصد) بالا بود و سطح SGOT نیز در ۲۲ نفر (۴۴/۹ درصد) افزایش نشان می‌داد. در

References

1. Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S, Jawetz, Melnick, and Adelbergs medical microbiology. 25th ed. New York, NY: McGraw-Hil; 2010. p. 450-2.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009. p. 529-32.
3. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD,

- Thomas R, McAulay K, Williams H, et al. A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43(3): 276-82.
- Williams H, Macsween K, McAulay K, Higgins C, Harrison N, Swerdlow A, et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004; 190(1): 63-71.
 - Macsween KF, Higgins CD, McAulay KA, Williams H, Harrison N, Swerdlow AJ, et al. Infectious mononucleosis in university students in the United kingdom: evaluation of the clinical features and consequences of the disease. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5): 699-706.
 - Gonzalez SN, Monroy Colin VA, Pina RG, Juarez OH. Clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus in Mexican children. *BMC Res Notes* 2012; 5: 361.
 - Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2010. P. 1999-2001.
 - Son KH, Shin MY. Clinical features of Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in hospitalized Korean children. *Korean J Pediatr* 2011; 54(10): 409-13.

Infectious Mononucleosis Syndrome in Alzahra Referral Educational Medical Center, Isfahan, Iran

Alireza Emami-Naeini MD¹, Mohsen Meidani MD², Shohreh Jafari³,
Ali Mehrabi-Koushki MSc⁴

Original Article

Abstract

Background: Infectious mononucleosis (IM) syndrome is an acute disease that often occurs after primary infection with Epstein-Bar virus. Because of high prevalence of this syndrome in our country and few researches about that, this study was done in Alzahra referral educational medical center in Isfahan, Iran.

Methods: In this descriptive study, during 2001-2012, 49 patients with Infectious mononucleosis syndrome hospitalized in Alzahra medical center were studied for demographic features, signs, symptoms and laboratory findings. The data were achieved from hospital records, entered to special questionnaire and finally analyzed.

Findings: There were 25 (51%) men and 24 (49%) women. The mean age of patients was 21.2 ± 9.6 with the range of 3-44 years. The most prevalent signs were fever, sore throat, painful swallowing (odynophagia) and chill and the most prevalent symptoms were exudative pharyngitis, lymphadenopathy and splenomegaly.

Conclusion: According to the results, prevalence of signs, symptoms and laboratory findings in patients with Infectious mononucleosis syndrome in Alzahra medical center in Isfahan were similar to global statistics. But, this study was done in one medical center and there is not any study like this in our country; therefore, more studies should be done in other centers in our country.

Keywords: Infectious Mononucleosis syndrome, Epstein-bar virus, Fever, Exudative pharyngitis

Citation: Emami-Naeini A, Meidani M, Jafari Sh, Mehrabi-Koushki A. **Infectious Mononucleosis Syndrome in Alzahra Referral Educational Medical Center, Isfahan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 792-9

1- Associate Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Infectious and Tropical Diseases, 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

4- Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shohreh Jafari, Email: sh.jafari510@gmail.com

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز پیش‌داروهای زولپیدم و پرومتازین بر بی‌قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب

دکتر مجتبی منصوری^۱، امیر بهادر برومند^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کنترل بی‌قراری و آرامش و درد بیماران قبل و بعد از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب مقوله‌ی حایز اهمیتی است؛ چرا که عدم کنترل درد و بی‌قراری، می‌تواند موجب عوارض شدید و حتی غیر قابل جبران شود. با توجه به این که مطالعه‌ای جهت مقایسه‌ی اثرات دو داروی زولپیدم و پرومتازین به عنوان پیش‌دارو در بی‌قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات این دو دارو و مقایسه‌ی آن‌ها با یکدیگر انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که بر روی ۸۵ نفر از بیماران تحت عمل بای‌پس عروق کرونر قلب با محدوده‌ی سنی ۷۰-۴۰ سال، انجام شد. افراد مورد مطالعه، در دو گروه دریافت‌کننده‌ی زولپیدم و گروه دریافت‌کننده‌ی پرومتازین تقسیم شدند. تغییرات همودینامیک، آنالیز خون شریانی، مقیاس تسکین و بی‌قراری (SAS یا Sedation-agitation scale) و نیز آزمون کشیدن ساعت (CDT) یا همودینامیک (Clock drawing test) قبل از عمل بای‌پس، در بخش مراقبت‌های ویژه و موقع ترخیص در دو گروه بررسی شد.

یافته‌ها: از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری در گروه زولپیدم بیماران آرامش بیشتری نسبت به گروه پرومتازین داشته‌اند و تفاوت از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0/019$). در آزمون کشیدن ساعت قبل از عمل، بیماران در گروه زولپیدم امتیاز بیشتری نسبت به گروه پرومتازین کسب کردند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0/043$).

نتیجه‌گیری: بیمارانی که زولپیدم دریافت کردند، نسبت به گروه پرومتازین، قبل از عمل آرامش بیشتر داشتند و اختلال شناختی در آن‌ها کمتر بود.

واژگان کلیدی: زولپیدم، پیش‌دارو، پیوند عروق کرونر قلب، بی‌قراری، اختلالات شناختی

ارجاع: منصوری مجتبی، برومند امیر بهادر. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تجویز پیش‌داروهای زولپیدم و پرومتازین بر بی‌قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۸۱۲-۸۰۰

مقدمه

کرونر قلب، از اهمیت بالایی برخوردار است؛ چرا که عدم کنترل آن، عوارض بعد از عمل شامل انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلبی، بی‌قراری، اختلالات شناختی، کونفیوژن و حتی ایست ناگهانی قلبی را افزایش می‌دهد (۱).

بای‌پس عروق کرونر قلب، یکی از مهم‌ترین و از جمله درمان‌های اصلی برای برقراری ریواسکولاریزاسیون مجدد است و کنترل بی‌قراری و آرامش و درد بیماران بعد از اعمال بای‌پس عروق

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

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

مصرف مخدرها (دپرسیون تنفسی، تهوع و استفراغ) نیز می‌شود، به عنوان داروی مورد نظر در این مطالعه استفاده شد.

علاوه بر موارد ذکر شده، زولپیدم با تعدیل و بهبود خواب در مردان مسن که جمعیت اصلی اعمال بای‌پس عروق کرونر قلب را تشکیل می‌دهند، خطر حملات ایسکمیک قلبی را کاهش می‌دهد (۹-۱۰).

با توجه به اثرات مفید زولپیدم در آغاز شروع خواب و ادامه‌ی آن (۱۱)، می‌تواند درد و بی‌قراری و خطر عوارض قلبی ناشی از بی‌خوابی و بدخوابی بعد از اعمال جراحی به ویژه بای‌پس عروق کرونر قلب را کاهش دهد. از طرفی، زولپیدم با فراهم کردن آرامش و کاهش بی‌قراری بیماران در بخش‌های مملو از استرس‌زاهای بیرونی همچون بخش مراقبت‌های ویژه، می‌تواند موجب اثرات مثبت بر ریکاوری و کاهش طول مدت بستری بیمار شود (۱۲-۱۳).

در مطالعات فراوانی، زولپیدم به عنوان داروی مناسب با اثرات ضد اضطراب و کاهنده‌ی بی‌قراری و خواب‌آور مفید به عنوان پیش‌داروی اعمال جراحی مختلف معرفی شده است (۱۴).

همچنین، در یک گزارش مورد از بیمار مرد ۳۵ ساله، که در اثر ارست قلبی دچار آسیب آنوکسیک مغزی شده بود، دادن زولپیدم بر خلاف سایر درمان‌های انجام شده، موجب افزایش هوشیاری، صحبت کردن و راه رفتن بیمار در دراز مدت شد (۱۵).

از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مقایسه‌ای زولپیدم و پرومتازین به عنوان پیش‌دارو در بی‌قراری، تسکین و اختلالات شناختی، قبل و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب، انجام شد.

آژیتاسیون بلافاصله بعد از عمل، یکی از مشکلات شایع در زمان ریکاوری می‌باشد. در مطالعات اپیدمیولوژیک اولیه در سنین مختلف، بروز آن ۵/۳ درصد گزارش شده است (۲). این عارضه می‌تواند شدید و طولانی باشد و بیمار را در معرض صدمه‌ی جسمی، درد یا خون‌ریزی قرار دهد (۳-۴) و همچنین زمان ریکاوری را طولانی کند. از جمله سایر مشکلات ناشی از آن، مشکلات پرستاری در مراقبت از بیمار بی‌قرار است (۳). آژیتاسیون، می‌تواند باعث تحریک پاسخ سمپاتیک و نیز هیپرتانسیون و تاکیکاردی شود (۵).

از آن جایی که مغز، حساس‌ترین عضو بدن نسبت به هیپوکسی و کاهش فشار خون شریانی است، به طور طبیعی می‌توان انتظار داشت که در حین اعمال جراحی قلب، مغز بیشتر از همه‌ی اعضا در معرض خطر ایسکمی و حوادث غیر مترقبه است.

از این رو، صدمات نورولوژیک منبعی از نگرانی‌ها در آغاز جراحی قلب می‌باشند و شیوع بیماری‌های مهم نورولوژیک مرتبط با اعمال جراحی قلب، ۶-۱ درصد می‌باشد (۶). طبق مطالعه‌ای، آسیب‌های نورولوژیک جزئی و یا وسیع، منبع بزرگی از بیماری‌های ثانویه به پیوند عروق کرونر است (۷).

بنابراین به داروهای مؤثر و مطلوب با خواص آرام‌بخش و ضد اضطراب نیاز است تا از این گونه عوارض جلوگیری کند و از آن جایی که زولپیدم دارویی مطلوب با این خصوصیات است (۸) و در ترکیب با مخدرها، میزان دوز مورد نیاز به مخدرها را قبل و بعد از عمل‌هایی همچون عمل زانو، کاهش می‌دهد و همین امر، موجب کاهش عوارض ناشی از

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که به صورت آینده‌نگر در سال ۱۳۹۲ در مرکز آموزشی-درمانی شهید دکتر چمران به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل بیماران کاندیدای عمل جراحی پیوند عروق کرونر بود که در این بیمارستان بستری شده بودند. بیماران به صورت تصادفی (به روش تصادفی بلوکی) در دو گروه پرومتازین و زولپیدم قرار گرفتند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین (میانگین شدت درد در دو گروه) و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و واریانس شدت بی‌قراری (مقیاس تسکین و بی‌قراری) ۱، در نهایت به تعداد ۶۴ نفر در هر گروه برآورد گردید. همچنین حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، معادل ۰/۵ در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران کاندیدای عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قلب، سن ۷۰-۴۰ سال، عدم ابتلا به نارسایی کبدی (بیلی‌روبین سرم بیشتر از ۱/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و آسپاراتات و آلانین آمینو ترانسفراز بیشتر از ۱/۵ برابر حداکثر طبیعی) و نارسایی کلیوی (کراتینین سرم بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، عدم اعتیاد به مواد مخدر و روان‌گردان، کسر جهشی قلب بالاتر از ۳۰ درصد و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل خون‌ریزی بیش از حد پس از عمل جراحی (بیشتر از ۱۵۰ میلی‌لیتر برای دو ساعت اول)، عمل اضافه بر بای‌پس عروق

کرونر قلب مانند ترمیم یا تعویض دریچه‌های قلب، عمل جراحی مجدد و نیاز به حمایت بالون داخل آئورت بود.

بیماران در شب قبل از عمل توسط متخصص بیهوشی ویزیت شدند. با بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه، در مورد روند مطالعه صحبت شد و در صورت تمایل بیماران به شرکت در مطالعه، از آنها رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت گردید. بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه زولپیدم و پرومتازین قرار گرفتند.

جهت پیش‌دارو در گروه پرومتازین، مقدار ۱۰ میلی‌گرم اگرازپام و ۱۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین شب قبل از عمل جراحی تجویز شد و ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم مورفین به علاوه‌ی ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل به صورت عضلانی تجویز گردید.

جهت پیش‌دارو در گروه زولپیدم، مقدار ۱۰ میلی‌گرم اگرازپام و ۱۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین شب قبل از عمل جراحی تجویز شد و ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم مورفین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل به صورت عضلانی تجویز شد و مقدار ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل برای بیمار تجویز گردید. سایر شرایط برای همه‌ی بیماران یکسان بود. مانیتورینگ کامل (شامل الکتروکاردیوگرافی، پالس اکسی‌متری، آرترالاین و ...) در اتاق عمل به طور یکسان برای همه‌ی بیماران اعمال شد.

القای بیهوشی برای بیمار به صورت یکسان در دو گروه انجام شد. پیش‌داروها توسط متخصص بیهوشی

و پرستار بخش که در مرحله‌ی ثبت اطلاعات نقشی نداشتند، تجویز می‌شد و به بیماران بر اساس دارویی که دریافت می‌کردند، یک کد تخصیص می‌یافت. در مرحله‌ی آنالیز اطلاعات، کارشناس آمار نیز از مشخصات بیماران و نوع داروی دریافتی اطلاع نداشت. کد بیماران و داروها در پایان آنالیز آماری و به منظور تهیه‌ی گزارش مطالعه مشخص شد.

قبل از تزریق داروها، میانه‌ی مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از القای بیهوشی در دو گروه اندازه‌گیری و ثبت شد. بعد از تزریق داروها، میانگین مقادیر فشار خون سیستول، دیاستول و تعداد ضربان قلب، هر ۱۵ دقیقه بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی-ریوی، در دو گروه اندازه‌گیری و ثبت شد. در حین پمپ قلبی-ریوی، میانگین فشار متوسط شریانی و میانگین غلظت هموگلوبین هر ۱۵ دقیقه و مقادیر درجه‌ی حرارت مرکزی هر ۲۰ دقیقه در هر دو گروه اندازه‌گیری و ثبت گردید. علاوه بر این، در حین پمپ، میانگین قند خون و میانگین pH، بیکربنات سدیم، دی‌اکسید کربن، فشار نسبی اکسیژن شریانی هر ۱۵ دقیقه یک بار حین پمپ در دو گروه اندازه‌گیری و ثبت شد. میانگین دوز داروهای مورفین و فنتانیل مصرف شده در اتاق عمل در دو گروه بر اساس تجویز پزشک، اندازه‌گیری و ثبت گردید.

بخش مراقبت‌های ویژه: پس از اتمام عمل جراحی، بیماران تحت مانیتورینگ به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند و تحت تنفس مکانیکی قرار گرفتند. در این بخش، میانگین دوز داروی مورفین و میدازولام مصرف شده و میانگین زمان تجویز اولین دوز داروی مورفین و میدازولام در دو

گروه در ۲۴ ساعت اول، دوم و سوم در بیماران بر اساس تجویز پزشک، اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین، فشار خون سیستول و دیاستول، فشار متوسط شریانی و ضربان قبل در ۲۴ ساعت اول هر ساعت و در روز دوم و سوم هر ۶ ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد. علاوه بر موارد پیش گفته، میانگین فشار اکسیژن شریانی هر ۶ ساعت از زمان ورود به بخش به مدت ۲۴ ساعت در دو گروه و میانگین فشار اکسیژن شریانی روزانه (۶ صبح) بعد از خارج شدن از لوله‌ی تراشه تا ۷۲ ساعت اندازه‌گیری و ثبت شد. مدت زمان تنفس مکانیکی در ۲۴ ساعت اول در فواصل زمانی ۶ ساعته، بررسی و ثبت شد. میزان تسکین و بی‌قراری بیماران در این بخش در ۲۴ ساعت اول (هر ۶ ساعت) و در ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از ورود به بخش (هر روز) در دو گروه بر اساس معیار مقیاس تسکین و بی‌قراری بررسی و ثبت شد. مدت بستری بیماران در این بخش و اقامت آنان در بیمارستان، مدت تنفس مکانیکی و میزان بروز بر اساس نظر متخصص بیهوشی مقیم در بخش در دو گروه بررسی و ثبت شد. به منظور بررسی دو گروه از نظر میزان بروز اختلالات شناختی بعد از عمل جراحی، از آزمون کشیدن ساعت استفاده شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری Repeated-measures ANOVA و Mixed ANOVA (Mixed analysis of variance) با تکرار مشاهدات آنالیز شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۸۵ بیمار کاندیدای جراحی

دو گروه را معنی‌دار نشان نداد ($P = 0/341$). میانگین برون‌ده قلبی در گروه پرومتازین ۵۱/۴۱ و در گروه زولپیدم ۴۷/۸۲ بود که آزمون t مستقل تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد ($P = 0/080$) (جدول ۲).

جدول ۱. توزیع فراوانی جنس در دو گروه مصرف‌کننده‌ی زولپیدم و پرومتازین

جنس	گروه		مقدار P
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
مرد	۳۶ (۷۸)	۳۰ (۷۷)	۰/۶۷۹
زن	۱۰ (۲۲)	۹ (۲۳)	
کل	۴۶	۳۹	

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شده است؛ بر اساس آزمون χ^2 تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود؛ در گروه پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل تجویز شد؛ در گروه زولپیدم ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد.

فراوانی ابتلا به دیابت در گروه پرومتازین ۱۶ نفر (۴۱ درصد) و در گروه زولپیدم ۱۷ نفر (۳۶ درصد) بود که بر اساس آزمون χ^2 تفاوت دو گروه از نظر ابتلا به دیابت معنی‌دار نبود ($P = 0/701$).

پیوند عروق کرونر قلب انتخاب و به روش تخصیص تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بیماران در گروه سنی ۴۰-۷۰ سال بودند. در گروه پرومتازین، ۳۹ بیمار و در گروه زولپیدم ۴۶ بیمار شرکت داده شدند (جدول ۱).

فراوانی جنس در گروه پرومتازین به صورت ۳۰ نفر مرد (۷۷ درصد) و ۹ نفر زن (۲۳ درصد) و در گروه زولپیدم به صورت ۳۶ نفر مرد (۷۸ درصد) و ۱۰ نفر زن (۲۲ درصد) بود که بر اساس آزمون χ^2 تفاوت در دو گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/679$) (جدول ۱).

میانگین سن در گروه پرومتازین ۵۷/۵۱ سال و در گروه زولپیدم ۵۷/۴۳ سال بود که آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد ($P = 0/097$). میانگین وزن در گروه پرومتازین ۷۵/۶۴ کیلوگرم و در گروه زولپیدم ۷۹/۲۳ کیلوگرم بود که آزمون t مستقل تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد ($P = 0/144$). میانگین قد در گروه پرومتازین ۱۷۰/۵۱ سانتی‌متر و در گروه زولپیدم ۱۷۲/۳۶ سانتی‌متر بود که آزمون t مستقل تفاوت در

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین سن، وزن، قد و برون‌ده قلبی بیماران در دو گروه زولپیدم و پرومتازین

مقدار P	گروه زولپیدم		گروه پرومتازین		متغیر
	خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۹۷۳	۱/۶۳	۵۷/۴۳ \pm ۱۱/۱۰	۱/۶۴	۵۷/۵۱ \pm ۱۰/۲۸	سن (سال)
۰/۱۴۴	۱/۶۹	۷۹/۲۳ \pm ۱۱/۴۷	۱/۷۴	۷۵/۶۴ \pm ۱۰/۸۶	وزن (کیلوگرم)
۰/۳۴۱	۱/۳۲	۱۷۲/۳۶ \pm ۸/۹۸	۱/۴۱	۱۷۰/۵۱ \pm ۸/۸۱	قد (سانتی‌متر)
۰/۰۸۰	۱/۴۱	۴۷/۸۲ \pm ۹/۵۸	۱/۴۳	۵۱/۴۱ \pm ۸/۹۵	کسر جهشی

میانگین و انحراف معیار و خطای استاندارد داده‌های سن، وزن، قد و برون‌ده قلبی بیماران نشان داده شده است. بر اساس آزمون t مستقل تفاوت دو گروه از نظر یافته‌های سن، وزن، قد و برون‌ده قلبی بیماران، معنی‌دار نبود. در گروه پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل تجویز شد. در گروه زولپیدم ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد.

فراوانی ابتلا به فشار خون در گروه پرومتازین ۱۱ نفر (۲۸ درصد) و در گروه زولپیدم ۲۸ نفر (۶۰ درصد) بود که بر اساس آزمون χ^2 تفاوت دو گروه از نظر ابتلا به فشار خون معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۳$).

میانگین فشار خون سیستول در اتاق عمل در دو گروه پرومتازین و زولپیدم بعد از القای بیهوشی و هر ۱۵ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و بعد از جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه‌گیری شد که تفاوت دو گروه از نظر فشار خون سیستول در تمامی زمان‌های پیش‌گفته (بعد از القای بیهوشی، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۷۵، ۹۰، ۱۰۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از پمپ و بعد از جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه)، بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA در بیماران دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۳۰$).

میانگین فشار خون دیاستول در اتاق عمل در دو گروه پرومتازین و زولپیدم بعد از القای بیهوشی و هر ۱۵ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و بعد از جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه‌گیری شد که تفاوت دو گروه از نظر فشار خون دیاستول در تمامی زمان‌ها (بعد از القای بیهوشی، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۷۵، ۹۰، ۱۰۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از پمپ و بعد از جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه) بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA در بیماران دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۵۷$).

میانگین ضربان قلب در اتاق عمل در دو گروه پرومتازین و زولپیدم بعد از القای بیهوشی و هر ۱۵ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه اندازه‌گیری شد و بعد از

جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه که تفاوت دو گروه از نظر ضربان قلب در تمامی زمان‌ها (بعد از القای بیهوشی، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۷۵، ۹۰، ۱۰۵ و ۱۲۰ دقیقه بعد از پمپ و بعد از جراحی در روزهای اول، دوم و سوم در بخش مراقبت‌های ویژه) بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA در بیماران دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۹۴$).

میانگین فشار اکسیژن شریانی در بخش مراقبت‌های ویژه در بدو ورود، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد و روزهای اول، دوم و سوم بعد از اکستوباسیون در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه اندازه‌گیری شد که بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۲۳$).

میانگین مصرف داروهای مورفین، فنتانیل، سوفنتانیل، متادون و میدازولام در اتاق عمل در گروه پرومتازین ۶/۱۵، ۰/۶۵، ۰/۰۵، ۰/۵۶ و ۰/۲۵ میلی‌گرم و در گروه زولپیدم ۶/۸۴، ۰/۶۷، ۰، ۰/۸۲ و ۰/۶۵ میلی‌گرم بود که آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد (به ترتیب $P = ۰/۲۱۵$ ، $P = ۰/۶۹۹$ ، $P = ۰/۱۲۳$ ، $P = ۰/۴۲۶$ و $P = ۰/۵۲۶$).

میانگین مدت زمان عمل جراحی در گروه پرومتازین ۴/۸۹ ساعت و در گروه زولپیدم ۴/۰۷ ساعت بود که در گروه پرومتازین بیشتر از گروه زولپیدم بود و بر اساس آزمون t مستقل، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین مدت پمپ در عمل جراحی در گروه پرومتازین ۲/۱۷ ساعت و در گروه زولپیدم ۱/۹۳ ساعت بود

آرامش بیشتری نسبت به گروه پرومتازین داشتند (۶ نفر از ۴۶ نفر امتیاز ۲ را کسب کردند) و بر اساس آزمون χ^2 تفاوت از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0/019$) (جدول ۴).

فراوانی مقیاس کشیدن ساعت قبل از عمل در دو گروه بررسی شد که با توجه به جدول زیر در گروه زولپیدم، بیماران امتیاز بیشتری نسبت به گروه پرومتازین داشتند و بر اساس آزمون χ^2 تفاوت در دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0/043$) (جدول ۵).

میانگین مقادیر مورفین، میدازولام و پروپوفول تجویز شده در مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه پرومتازین ۴/۷۱، ۰/۸۲ و ۲/۰۵ میلی‌گرم و در گروه زولپیدم ۶/۰۸، ۱/۵۶ و ۰/۸۹ میلی‌گرم بود که بر اساس آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه برای داروی مورفین معنی‌دار و برای میدازولام و پروپوفول غیر معنی‌دار بود (به ترتیب $P = 0/016$ ، $P = 0/115$ و $P = 0/122$).

که در گروه پرومتازین بیشتر از گروه زولپیدم بوده است و بر اساس آزمون t مستقل، تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/333$). میانگین مدت زمان تنفس مکانیکی در عمل جراحی در گروه پرومتازین ۱۳/۳۳ ساعت و در گروه زولپیدم ۹/۷۰ ساعت بود که در گروه پرومتازین بیشتر از گروه زولپیدم بوده است و بر اساس آزمون t مستقل، این تفاوت معنی‌دار بود ($P = 0/002$). میانگین مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه پرومتازین ۲/۳۰ روز و در گروه زولپیدم ۲/۱۹ روز بود و بر اساس آزمون t مستقل، تفاوت معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/292$). میانگین مدت بستری در بیمارستان در گروه پرومتازین ۶/۵۶ روز و در گروه زولپیدم ۵/۸۶ روز بود و بر اساس آزمون t مستقل، این تفاوت معنی‌دار نبود ($P = 0/004$) (جدول ۳).

فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه بررسی و مشاهده شد که در گروه زولپیدم بیماران

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین مدت زمان عمل جراحی، مدت زمان بستری و مدت زمان تنفس مکانیکی در دو گروه زولپیدم و پرومتازین

زمان	گروه پرومتازین		گروه زولپیدم	
	میانگین \pm انحراف معیار	خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	خطای استاندارد
مدت زمان عمل جراحی (ساعت)	۴/۸۹ \pm ۱/۱۶	۰/۱۸	۴/۰۷ \pm ۰/۵۱	۰/۰۷
مدت زمان پمپ (ساعت)	۲/۱۷ \pm ۰/۹۷	۰/۱۵	۱/۹۳ \pm ۱/۲۸	۰/۱۸
مدت زمان تنفس مکانیکی (ساعت)	۱۳/۳۳ \pm ۵/۰۷	۰/۸۱	۹/۷۰ \pm ۵/۰۹	۰/۷۵
مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (روز)	۲/۳۰ \pm ۰/۴۶	۰/۰۷	۲/۱۹ \pm ۰/۴۹	۰/۰۷
مدت بستری در بیمارستان (روز)	۶/۵۶ \pm ۰/۹۹	۰/۱۵	۵/۸۶ \pm ۱/۱۶	۰/۱۷

میانگین و انحراف معیار و خطای استاندارد مدت زمان عمل جراحی، مدت زمان بستری و مدت زمان تنفس مکانیکی در دو گروه بر اساس آزمون t مستقل تفاوت دو گروه از نظر مدت زمان عمل جراحی و مدت زمان تنفس مکانیکی معنی‌دار بود، اما از نظر مدت زمان پمپ معنی‌دار نبود. بر اساس آزمون t مستقل تفاوت دو گروه از نظر مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه معنی‌دار نبود، اما از نظر مدت بستری در بیمارستان در دو گروه معنی‌دار بود. در گروه پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل تجویز شد. در گروه زولپیدم ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد.

جدول ۴. توزیع فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه زولپیدم و پرومتازین

مقدار P	گروه زولپیدم	گروه پرومتازین	مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
	۰ (۰)	۰ (۰)	۰
	۰ (۰)	۰ (۰)	۱
	۶ (۱۳)	۰ (۰)	۲
۰/۰۱۹	۴۰ (۸۷)	۳۹ (۱۰۰)	۳
	۰ (۰)	۰ (۰)	۴
	۰ (۰)	۰ (۰)	۵
	۰ (۰)	۰ (۰)	۶

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شده است.

بر اساس آزمون χ^2 تفاوت از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه معنی‌دار بود. در گروه پرومتازین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل تجویز شد. در گروه زولپیدم ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد.

جدول ۵. توزیع فراوانی مقیاس کشیدن ساعت قبل از عمل در دو گروه زولپیدم و پرومتازین

مقدار P	گروه زولپیدم	گروه پرومتازین	مقیاس کشیدن ساعت قبل از جراحی
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۰۴۳	۰ (۰)	۰ (۰)	۱
	۰ (۰)	۰ (۰)	۲
	۰ (۰)	۰ (۰)	۳
	۰ (۰)	۱ (۲/۵)	۴
	۰ (۰)	۰ (۰)	۵
	۰ (۰)	۰ (۰)	۶
	۰ (۰)	۰ (۰)	۷
	۲ (۴/۳)	۶ (۱۵/۰)	۸
	۵ (۱۱/۰)	۰ (۰)	۹
	۳۹ (۸۴/۷)	۳۲ (۸۲/۵)	۱۰

داده‌ها به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شده است.

بر اساس آزمون χ^2 تفاوت از نظر مقیاس کشیدن ساعت قبل از عمل در دو گروه معنی‌دار بود. در گروه پرومتازین، ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم پرومتازین نیم ساعت قبل از انتقال بیمار به اتاق عمل تجویز شد. در گروه زولپیدم ۵ میلی‌گرم قرص زولپیدم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد.

بود ($P = ۰/۰۰۴$).

فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه بررسی شد که همه‌ی افراد در هر دو گروه پرومتازین و گروه زولپیدم امتیاز ۰ را کسب کردند و بر اساس آزمون χ^2

فراوانی تهوع و استفراغ در دو گروه پرومتازین و زولپیدم بررسی شد که در گروه پرومتازین در مجموع ۲ نفر (۵ درصد) هم تهوع و هم استفراغ داشتند و در گروه زولپیدم موردی یافت نشد. بر اساس آزمون χ^2 تفاوت از نظر تهوع و استفراغ در دو گروه معنی‌دار

پرومتازین بیشتر از گروه زولپیدم بود و تفاوت دو گروه از نظر ابتلا به تهوع و استفراغ، معنی‌دار بود.

همان‌طور که در مقدمه ذکر شد، در مطالعه‌ای مشاهده شد که آژیتاسیون می‌تواند باعث تحریک پاسخ سمپاتیک، هیپرتانسیون و تاکیکاردی شود (۱۶). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که زولپیدم به عنوان پیش‌داروی بیمارانی که تحت بیهوشی جراحی‌های کوچک زنانه قرار گرفته بودند، یک داروی خوب با اثرات کاهش اضطراب و بی‌قراری بوده است (۱۴).

مطالعه‌ی دو سو کور دیگری که بر روی اعمال آرتروسکوپی زانو انجام شده بود، نشان داد که زولپیدم موجب کاهش درد بعد از عمل و کاهش خستگی و کاهش مصرف نارکوتیک‌ها و مخدرها بعد از عمل شده است (۱۷). حال آن که در مطالعه‌ی حاضر، میانگین مصرف مخدرهایی چون داروهای مورفین، فنتانیل، سوفتانیل، متادون و میدازولام در اتاق عمل در گروه پرومتازین کمتر از گروه زولپیدم بود، اما از نظر آماری تفاوت در دو گروه، معنی‌دار نبود.

افزافه کردن زولپیدم به داروهای بعد از اعمال جراحی لیگامان ACL (Anterior cruciate ligament) در زانو، نیاز به داروهای مخدر در کاهش درد بعد از عمل را به طور واضحی کاهش داد (۱۸).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین مصرف مورفین در گروه زولپیدم در بخش مراقبت‌های ویژه کمتر از گروه پرومتازین بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشت، اما میانگین مصرف میدازولام و پروپوفول در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه معنی‌دار نبود.

مراقبت‌های ناکافی بعد از اعمال جراحی قلب، باعث افزایش بیماری و مرگ و میر و افزایش طول

قابل بررسی و محاسبه نمی‌باشد. فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه بررسی شد. بر اساس آزمون χ^2 تفاوت از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری در این زمان‌ها معنی‌دار نبود (به ترتیب $P = 0/105$ ، $P = 0/092$ ، $P = 0/138$ ، $P = 0/216$ ، $P = 0/523$ و $P = 0/866$).

فراوانی مقیاس کشیدن ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه و نیز در زمان ترخیص در دو گروه بررسی شد که بر اساس آزمون χ^2 ، تفاوت در بخش مراقبت‌های ویژه و نیز در زمان ترخیص در دو گروه معنی‌دار نبود (به ترتیب $P = 0/168$ و $P = 0/147$).

بحث

در این مطالعه تعداد ۸۵ بیمار کاندیدای جراحی پیوند (بای‌پس) عروق کرونر قلب به روش تصادفی بلوکی، به دو گروه شامل گروه پرومتازین با ۳۹ نفر بیمار و گروه زولپیدم با ۴۶ نفر بیمار تقسیم شدند و مورد مطالعه قرار گرفتند. دو گروه از نظر متغیرهای پایه مانند توزیع سن، جنس، قد و وزن به طور تقریبی یکسان بودند و تفاوت معنی‌داری نداشتند.

از نظر برون‌ده قلبی نیز تفاوت معنی‌داری بین بیماران شرکت کننده در دو گروه وجود نداشت. فراوانی ابتلا به دیابت در گروه پرومتازین بیشتر از گروه زولپیدم بود اما تفاوت دو گروه از نظر ابتلا به دیابت معنی‌دار نبود. همچنین، فراوانی ابتلا به فشار خون در گروه پرومتازین کمتر از گروه زولپیدم بود و تفاوت دو گروه از نظر ابتلا به فشار خون معنی‌دار بود. همچنین فراوانی تهوع و استفراغ در گروه

مدت بستری در بیمارستان می‌شود. اویپوئیدها داروهای اصلی کنترل درد در اعمال جراحی هستند، اما به علت عوارض زیاد از جمله دپرسیون تنفسی، خواب آلودگی، تهوع و استفراغ، سعی می‌شود از داروهای دیگری همچون زولپیدم همراه با اویپوئیدها در مدیریت درد بیماران بعد از اعمال جراحی استفاده شود (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین مدت زمان عمل جراحی بای‌پس و مدت زمان تنفس مکانیکی در گروه زولپیدم کمتر از گروه پرومتازین بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری داشت، اما مدت زمان پمپ در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که اهمیت استفاده از زولپیدم در جراحی‌های قلبی بارزتر می‌شود و با توجه به اثرات مفید زولپیدم در آغاز شروع خواب و ادامه‌ی آن (۱۱)، می‌تواند درد و بی‌قراری و خطر عوارض قلبی ناشی از بی‌خوابی و بدخوابی بعد از اعمال جراحی به ویژه بای‌پس عروق کرونر قلب را کاهش دهد (۱۱).

فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری قبل از عمل در دو گروه بررسی شد که در گروه زولپیدم بیماران آرامش بیشتری نسبت به گروه پرومتازین داشتند و این تفاوت معنی‌دار بود؛ اما فراوانی مقیاس تسکین و بی‌قراری بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد در دو گروه تا حدودی برابر بود و تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

همچنین، در یک گزارش مورد ار بیمار مرد ۳۵ ساله که در اثر ارست قلبی دچار آسیب آنوکسیک مغزی شده بود، دادن زولپیدم بر خلاف سایر درمان‌های انجام شده، موجب افزایش هوشیاری، صحبت کردن و

راه رفتن بیمار در دراز مدت شد (۱۵).

در آزمون کشیدن ساعت قبل از عمل، بیماران در گروه زولپیدم امتیاز بیشتری نسبت به گروه پرومتازین کسب کردند و از نظر آماری معنی‌دار بود؛ اما امتیاز بیماران در این آزمون، در بخش مراقبت‌های ویژه و هنگام ترخیص در دو گروه به طور تقریبی برابر بود و تفاوت معنی‌داری نداشت.

میانگین مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه به طور تقریبی برابر بود و تفاوت آماری معنی‌داری نداشت؛ اما مدت بستری در بیمارستان در گروه زولپیدم کمتر از گروه پرومتازین و تفاوت حاصل از نظر آماری معنی‌دار بود.

به طور خلاصه، بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر و با توجه به این که مطالعات بسیار اندکی در دنیا بر روی اثر زولپیدم و پرومتازین بر تسکین و بی‌قراری و اختلالات شناختی قبل و بعد از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب انجام شده است، هنوز نمی‌توان قضاوت کاملی در ارتباط با برتری یکی از این داروها داشت.

بنابراین، انجام مطالعات بیشتر در مورد مقایسه‌ی اثر این دو دارو با در نظر گرفتن سایر عوامل احتمالی مؤثر بر میزان تسکین و بی‌قراری بیماران قبل و بعد از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قلب پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که بیمارانی که زولپیدم دریافت کردند، نسبت به گروه پرومتازین، قبل از عمل از نظر مقیاس تسکین و بی‌قراری نمره‌ی کمتری به دست آوردند؛ به این معنی که آرامش بیشتری داشتند و در آزمون کشیدن ساعت نمره‌ی بالاتری به دست آوردند؛ به این معنی که اختلال شناختی در آن‌ها کمتر بود، اما بعد از عمل، نتایج در مقیاس

در اصلاح هر چه بهتر این مقاله همکاری نمودند و جناب آقای دکتر صادقی (دکترای آمار زیستی) که آنالیز داده‌های آماری این مقاله را انجام دادند و خانم صفدریان (پرستار بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان شهید دکتر چمران اصفهان) و خانم همزه‌لویی (تکنیسین بیهوشی اتاق عمل بیمارستان شهید دکتر چمران) که در تکمیل چک لیست‌ها پژوهشگران را یاری کردند و بدون کمک و حمایت‌های آن‌ها انجام این پروژه امکان پذیر نبود.

تسکین و بی‌قراری و نمره‌ی آزمون کشیدن ساعت در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای امیر بهادر برومند به شماره‌ی ۳۹۲۳۴۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. با تشکر از جناب آقای دکتر هنرمند (معاونت پژوهشی گروه بیهوشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) که

References

1. Siribaddana S. Cardiac dysfunction in the CABG patient. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12(2): 166-71.
2. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; 96(6): 1625-30, table.
3. Voepel-Lewis T, Burke C, Hadden SM, Tait AR, Malviya S. Nurses' diagnoses and treatment decisions regarding care of the agitated child. *J Perianesth Nurs* 2005; 20(4): 239-48.
4. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102(4): 1056-61.
5. Malviya S, Voepel-Lewis T, Ramamurthi RJ, Burke C, Tait AR. Clonidine for the prevention of emergence agitation in young children: efficacy and recovery profile. *Paediatr Anaesth* 2006; 16(5): 554-9.
6. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Cardiopulmonary bypass: principles and practice. 2nd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 403-31.
7. Likosky DS, Roth RM, Saykin AJ, Eskey CJ, Ross CS, O'Connor GT. Neurologic injury associated with CABG surgery: outcomes, mechanisms, and opportunities for improvement. *Heart Surg Forum* 2004; 7(6): E650-E662.
8. Uhlig T, Huppe M, Nidermaier B, Pestel G. Mood effects of zolpidem versus phenobarbital combined with promethazine in an anesthesiological setting. *Neuropsychobiology* 1996; 34(2): 90-7.
9. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health* 2006; 60(1): 69-73.
10. Doghramji PP. Insomnia: zolpidem extended-release for the treatment of sleep induction and sleep maintenance symptoms. *MedGenMed* 2007; 9(1): 11.
11. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006; 121(1-2): 22-8.
12. Matthews EE. Sleep disturbances and fatigue in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care* 2011; 22(3): 204-24.
13. Hsu SM, Ko WJ, Liao WC, Huang SJ, Chen RJ, Li CY, et al. Associations of exposure to noise with physiological and psychological outcomes among post-cardiac surgery patients in ICUs. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65(10): 985-9.
14. Cashman JN, Power SJ, Jones RM. Assessment of a new hypnotic imidazo-pyridine (zolpidem) as oral premedication. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24(1): 85-92.
15. Cohen SI, Duong TT. Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87(3): 229-31.
16. Kaplan JA. Cardiac anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1993. p. 467-511, 865-904.

17. Tashjian RZ, Banerjee R, Bradley MP, Alford W, Fadale PD. Zolpidem reduces postoperative pain, fatigue, and narcotic consumption following knee arthroscopy: a prospective randomized placebo-controlled double-blinded study. *J Knee Surg* 2006; 19(2): 105-11.
18. Tompkins M, Plante M, Monchik K, Fleming B, Fadale P. The use of a non-benzodiazepine hypnotic sleep-aid (Zolpidem) in patients undergoing ACL reconstruction: a randomized controlled clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19(5): 787-91.
19. Daglar B, Kocoglu H, Adnan CM, Goksu S, Kazaz H, Kayiran C. Comparison of the effects of lornoxicam versus diclofenac in pain management after cardiac surgery: A single-blind, randomized, active-controlled study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005; 66(2): 107-16.

The Effect of Zolpidem or Promethazine Premedication on Agitation, Sedation and Cognitive Disorders before and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Mojtaba Mansoori MD¹, Amir Bahador Boroumand²

Original Article

Abstract

Background: Lack of control of agitation and patient's pain before and after coronary artery bypass graft surgery (CABG) can cause severe and irrecoverable complications. Till the time of our study, there was no study to compare the effects of two drugs premedication, zolpidem and promethazine, in agitation, sedation and cognitive problems before and after coronary artery bypass graft surgery; we decided to do this.

Methods: The study was a double-blind clinical trial on 85 patients undergoing coronary artery bypass graft in the age-range of 40 to 70 years. The subjects were divided in two groups receiving zolpidem or promethazine. The hemodynamic status, analysis of arterial blood gas, scale of sedation and agitation (SAS) and Clock Drawing Test (CDT) were checked before coronary artery bypass graft surgery, in Intensive Care Unit (ICU) and at the time of discharge.

Findings: Sedation was higher and agitation was lower in zolpidem group before coronary artery bypass graft surgery and the differences were significant ($P = 0.019$). The score of zolpidem group was significantly more in clock drawing test before the surgery ($P = 0.043$).

Conclusion: According to this study, patients who received zolpidem, had more sedation and less agitation than the promethazine group and cognitive disorder was less in them.

Keywords: Zolpidem, Promethazine, Premedication, Coronary artery bypass graft surgery (CABG), Agitation, Cognitive disorder

Citation: Mansoori M, Boroumand AB. The Effect of Zolpidem or Promethazine Premedication on Agitation, Sedation and Cognitive Disorders before and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 800-12

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

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

Corresponding Author: Amir Bahador Boroumand, Email: abbg68@yahoo.com

ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام‌مند و متاآنالیز

محمد مرادی جو^۱، دکتر حسام قیاسوند^۲، دکتر سید منصور رایگانی^۳، سحر محبت بهار^۴،
بی‌تاسادات زگردی^۵، دکتر حمید رواقی^۶

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: اختلال افسردگی اساسی به سبب شیوع قابل ملاحظه و درگیر نمودن گروه‌های سنی فعال و بهره‌ور جوامع طی دهه‌های اخیر، سهم قابل توجهی از بار بیماری‌ها را در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به خود اختصاص داده است. روش‌های مختلفی برای مدیریت و درمان این بیماری به کار می‌رود که یکی از این روش‌ها، استفاده از فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی ایمنی، اثربخشی فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز (TMS یا Transcranial magnetic stimulation) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS یا Repetitive transcranial magnetic stimulation) در درمان اختلال افسردگی اساسی بود.

روش‌ها: به منظور جمع‌آوری شواهد، مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی Cochrane library، CRD (Centre for reviews and dissemination)، Pubmed، Scopus، Trip، Embase، Jnahta، PsycINFO و Google Scholar با کلید واژه‌های مناسب و راهبرد مخصوص هر یک جستجو گردید. پس از ارزیابی کیفیت مطالعات پیامدهای ایمنی، اثربخشی فن‌آوری استخراج گردید. در مواردی که به متاآنالیز نیاز بود، از نرم‌افزار Stata استفاده شد.

یافته‌ها: از ۲۷۳ مطالعه مرتباً، ۴۳ مطالعه در مرحله اول وارد گردید که پس از بررسی نهایی، ۸ مطالعه جهت انجام متاآنالیز انتخاب شد. مقدار اثربخشی درمانی TMS (r) در برابر گروه Sham، $-0/3$ (CI: $-0/82$ - $-0/23$) (۹۵ درصد) با میزان ناهمگونی قابل توجه و معنی‌دار (۸۱/۹ درصد I-Squared و $P < 0/001$) بود.

نتیجه‌گیری: روش rTMS روشی با ایمنی قابل ملاحظه و بالا می‌باشد. از طرف دیگر، میزان اثربخشی آن بین دو گروه تحت درمان با این روش و گروه Sham چندان قابل توجه نیست.

واژگان کلیدی: تحریک مغناطیسی مغز، افسردگی اساسی، ایمنی، اثربخشی

ارجاع: مرادی جو محمد، قیاسوند حسام، رایگانی سید منصور، محبت بهار سحر، زگردی بی‌تاسادات، رواقی حمید. ایمنی و اثربخشی تحریک مغناطیسی مغز (TMS) و تحریک مکرر مغناطیسی مغز (rTMS) در درمان اختلال افسردگی اساسی: مرور نظام‌مند و

متاآنالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۶): ۸۱۳-۸۲۵

- ۱- کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات مدیریت ارایه‌ی خدمات سلامت، پژوهشکده‌ی آینده پژوهی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۴- کارشناس ارشد روانشناسی عمومی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبایی، تهران، ایران
- ۵- کارشناس ارشد ارزیابی فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
- ۶- دانشیار، گروه مدیریت خدمات بهداشتی- درمانی، دانشکده‌ی مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: ravaghi.h@iums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید رواقی

مقدمه

بیماری‌ها و اختلالات روانی طی دهه‌های اخیر به یکی از نگرانی‌های عمده‌ی سیاست‌گذاران و برنامه‌ریزان سلامت در نهادها و سازمان‌های بین‌المللی و ملی تبدیل شده است. در این بین، اختلال افسردگی اساسی به سبب شیوع قابل ملاحظه و درگیر نمودن گروه‌های سنی فعال و بهره‌ور جوامع، از شرایط خاصی برخوردار می‌باشد (۱). نتایج مطالعات نشانگر این است که افسردگی می‌تواند موجب تغییرات منفی در عملکرد اجتماعی افراد شود و میزان مشارکت، فعالیت و تلاش اجتماعی فرد را کاهش دهد (۲).

روش‌های مختلفی برای مدیریت و درمان افسردگی به کار رفته‌اند. مهم‌ترین این روش‌ها عبارت از روان‌درمانی (Psychotherapy)، دارو درمانی (Antidepressant medication) و الکتروشوک (Electroconvulsive therapy) هستند که هر کدام از این روش‌ها، دارای نقاط قوت و ضعف خاص خود می‌باشند و بسته به شرایط و معیارهای ویژه برای گروه‌های خاصی از بیماران با توجه به عواملی مانند سن، میزان پیشرفت بیماری و شرایط جسمی به کار می‌روند (۳-۵).

به طور کلی، روش‌هایی که برای درمان و مدیریت بیماری و اختلال افسردگی به کار گرفته می‌شود، از نظر اثربخشی درمانی و نیز پایداری در بهبودی مبتلایان به افسردگی مورد انتقاد بوده است. در راستای همین مشکلات، طی سال‌های اخیر، روش درمانی جدیدی به نام تحریک مغناطیسی مغز (TMS یا Transcranial magnetic stimulation) مورد استفاده قرار گرفته است. در صورتی که تحریکات مغناطیسی بیشتر و سریع‌تری در نواحی خاص مغز

ایجاد شود، به آن تحریک مکرر مغناطیسی مغز (Repetitive transcranial magnetic stimulation یا rTMS) می‌گویند. این روش نخستین بار در سال ۱۹۸۵ توسط Barker و همکاران معرفی گردید و یک روش تحریک کننده‌ی مغزی، به صورت غیر تهاجمی می‌باشد (۶). این روش بلافاصله پس از معرفی، برای درمان چندین بیماری روانی مورد بررسی قرار گرفت و بهترین دستاوردهای درمانی آن برای درمان افسردگی حاد بوده است (۷).

تحریک مغناطیسی مغزی علاوه بر کاربرد در درمان افسردگی حاد، دارای اندیکاسیون‌های تشخیصی و درمانی دیگری نیز می‌باشد. از این روش، در تشخیص کمیت و کیفیت فعالیت و عملکرد مدارهای مغزی انسان‌ها و سنجش ارتباط بین قشر مغزی - حرکتی اولیه (Primary motor cortex) و یک ماهیچه به منظور ارزیابی آسیب‌های ناشی از سکته‌ی مغزی، اسکلروزیس چندگانه، اختلالات حرکتی، بیماری نورون‌های حرکتی (Motor neuron disease) (۸-۱۱) و همچنین در درمان بیماری‌هایی شامل آفازیا، تینیتوس (Tinnitus)، پارکینسون، تیک و اسکیزوفرنی به کار می‌رود (۹-۱۵). با این وجود، عمده‌ی کاربرد تحقیقاتی و بالینی این روش، برای درمان بیماری افسردگی اساسی بوده است. Dias و همکاران مطالعه‌ای در قالب مرور نظام‌مند با هدف بررسی میدانی تمامی مطالعات منتشر شده طی سال‌های ۲۰۰۶-۹ در پایگاه‌های اطلاعاتی Eric، Pubmed و PsyInfo پیرامون فن‌آوری TMS انجام داده‌اند. نتایج این مطالعه نشان داد که بیشترین پژوهش‌ها پیرامون TMS برای درمان افسردگی اساسی بوده است. این نتایج در

جدول ۱ آمده است (۱۶).

۴ مرحله شامل طراحی و اجرای راهبرد جستجو، جمع‌آوری مطالعات و بررسی نظام‌مند آن‌ها، بررسی معیارهای ورود و خروج و در نهایت آنالیز آماری داده‌ها انجام گردید.

طراحی و اجرای راهبرد جستجو: برای جستجوی شواهد از بانک‌های اطلاعاتی Cochrane library, (Centre for reviews and dissemination) CRD, Inahta, Embase, Trip, Scopus, Pubmed, Google Scholar, PsycINFO بدون محدودیت زمانی به شکل نظام‌مند استفاده شد. برای هر بانک اطلاعاتی از استراتژی جستجوی مخصوص و مناسب آن استفاده شد. ابتدا با مراجعه به پایگاه اطلاعات PubMed از زیر عنوان Mesh اصطلاحات و واژگان مناسب و معادل برای دو کلید واژه Major depression و (r) Transcranial magnetic stimulation پیدا شد. پس از این جستجو، معادل Major depression در Mesh دو اصطلاح Depressive disorder, major و Depressive disorder به عنوان کلید واژه‌های مصطلح در متون نمایه شده، پیدا شدند. در خصوص (r) TMS نیز نتایج جستجو برای سرشاخه‌های مصطلح در Mesh همان (r) Transcranial magnetic stimulation بودند. در نهایت، ترکیب اصطلاحات و واژگان کلیدی بر اساس جدول ۲ بود.

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماری‌های قابل درمان با فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز

بیماری	درصد
افسردگی اساسی	۱۳/۵۰
پارکینسون	۲/۹۴
اسکیزوفرنیا	۲/۷۶
اختلالات دو قطبی	۰/۱۶
اختلالات هیجانی	۰/۱۴

با وجود استفاده‌ی روزافزون از فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز، هنوز در زمینه‌ی ایمنی و اثربخشی آن اطلاعات جامع و مورد اعتمادی وجود ندارد. بنابراین انجام مرور نظام‌مند مطالعات انجام شده در این زمینه، منجر به تأمین شواهد علمی جهت تصمیم‌گیری خواهد شد. هدف از انجام این مطالعه، یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز با ارزیابی ابعاد ایمنی و اثربخشی بالینی روش درمانی تحریک مغناطیسی مغز و تحریک مکرر مغناطیسی مغز در درمان بیماران افسردگی اساسی مقاوم به روش‌های درمانی رایج (دارو درمانی، الکتروشوک) بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی کاربردی حاضر از نوع مرور نظام‌مند بود که به صورت مقطعی انجام شد. برای انجام مطالعه،

جدول ۲. اصطلاحات و واژگان کلیدی به تفکیک PICOS

P	'Depressive disorder' OR 'Major depression' OR 'Depressive disorder, Major' OR 'Treatment-resistant depression'
I	'TMS' OR '(r) TMS' OR 'Transcranial magnetic stimulation' OR 'Repetitive transcranial magnetic stimulation'
C	'Sham' OR 'ECT' OR 'Electroconvulsive therapy'
O	'Efficacy' OR 'Safety' OR 'Adverse effect' OR 'Cost-effectiveness' OR 'Cost-utility' OR 'Quality of life' OR 'Ethical consideration' OR 'Response rate' OR 'Remission rate' OR 'Number needed to treat'
S	'Economic evaluation' OR 'Health technology assessment' OR 'Randomized control trial' OR 'Systematic review' OR 'Meta analyses'

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study

جدول ۳. نتایج جستجو در پایگاه‌های داده‌ای PubMed، Cochrane، Trip، Scopus و CRD (Centre for reviews and dissemination)

موارد یافت شده					جستجو	شماره
Cochrane	CRD	Scopus	Trip	PubMed		
۱۴۱۹۲	۱۰۱۶	۳۶۶۵۵	۵۹۵۴۷	۱۱۰۲۱۹	P	۱
۱۶۰۷	۱۱۳	۳۲۰۴۸	۱۵۳۹۷	۱۳۵۵۰	I	۲
۵۲۳۰	۵۶۷	۷۸۱۱۵	۱۸۰۳۶	۷۴۱۴۸	C	۳
۲۳۶۱۳۷	۳۱۲۵۸	۱۶۷۳۳	۱۱۷۱۶۴۱	۱۴۲۳۰۲۴	O	۴
۱۸۶۵۵۰	۶۳۱۸۲	۱۹۷۲۲۱۳	۳۴۲۶۱۰	۲۱۷۱۴۰۷	S	۵
۶۴	۲۱	۸۴	۱۱۱۳	۱۴۱	PIOS	۵ و ۴ و ۲ و ۱
۵۲	۱۶	۶۸	۳۴۴	۹۸	PICOS	۵ و ۴ و ۳ و ۲ و ۱

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study; CRD: Centre for reviews and dissemination

Randomized control trial) مورد بررسی قرار گرفتند.

به منظور ارزیابی کیفیت مطالعات، از چک لیست استاندارد (Critical Appraisal Skills Programme یا CASP) استفاده شد. پس از انتخاب مطالعاتی که با استفاده از آن‌ها می‌توان به سؤالات مورد نظر پاسخ داد، یک فرم ویژه طراحی گردید تا بر اساس آن، اطلاعات مورد نیاز ایمنی و اثربخشی بالینی از آن‌ها استخراج گردد. جمع‌آوری اطلاعات توسط دو نفر به طور مستقل انجام گرفت. با توجه به اهداف پژوهش، دو بعد اصلی فن‌آوری تحریک مغناطیسی مغز شامل ایمنی و اثربخشی بالینی در مقایسه با گروه Sham مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها و جمع‌بندی نتایج حاصل از مرور مطالعات و تعیین همگونی و یا ناهمگونی پیامدهای اپیدمیولوژیک به دست آمده از مطالعات، نرم‌افزار آماری Stata نسخه‌ی ۱۲ مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از طی مراحل ارزیابی اولیه و ارزیابی کیفی مطالعات، در نهایت ۸ مطالعه وارد مرحله‌ی نهایی و

نتایج جستجو در پایگاه‌های داده‌ی PubMed، Cochrane، Trip، Scopus و CRD با راهبرد جستجوی جدول ۲، در جدول ۳ به تفکیک پایگاه آمده است. جستجو در پایگاه‌های Inahta، Embase، Google Scholar و PsycINFO به صورت کلیدواژه انجام شده است. لیست مراجع و منابع مقالات کلیدی که در جستجو یافت شد، مورد بررسی قرار گرفت. بعد جستجو به صورت دستی انجام شد و در نهایت، برای اطمینان از پیدا شدن مقالات مرتبط با افراد متخصص و خبره در این زمینه تماس گرفته شد. پس از جمع‌آوری مقالات یافت شده، عنوان و خلاصه‌ی آن‌ها کنترل گردید و مقالات نامرتب یا تکراری حذف شدند. مقالات باقی‌مانده به صورت کامل توسط دو نفر به طور مستقل مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. هر نوع اختلاف احتمالی بین این دو نفر با مذاکره بین آن‌ها و در صورت عدم توافق، با اضافه شدن نفر سوم حل شد.

جامعه‌ی مورد هدف، مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی بودند. مداخله، انجام TMS یا rTMS در مقایسه با گروه Sham بود. پیامد مورد بررسی ایمنی و اثربخشی بالینی بود. تمام مطالعات (RCT یا

(کارآمدی) بالینی نشان دهنده‌ی میزان اثرگذاری درمانی یک روش در درمان بیماری می‌باشد. این شاخص از مهم‌ترین ابعاد در ارزیابی هر فن‌آوری است و با توجه به نوع بیماری بر اساس شاخص‌ها و روش‌های خاص ارزیابی می‌شود. در مورد روش rTMS و یا TMS، اثربخشی بالینی بر اساس میزان تأثیر آن در کاهش علائم و نشانه‌های افسردگی در نظر گرفته می‌شود. در این پژوهش، تمامی ۸ مطالعه (۱۰۰ درصد مطالعات) وارد مرحله‌ی نهایی پژوهش، به بعد اثربخشی بالینی این روش پرداخته‌اند.

تحلیلی این مطالعه شدند (شکل ۱). الف) ایمنی: در ۳ مطالعه از ۸ مطالعه‌ی وارد شده به مرحله‌ی نهایی تحلیلی این پژوهش، به بعد ایمنی و مخاطرات جانبی همراه با روش rTMS پرداخته شده بود. عوارض و مخاطرات جانبی فرضی در این مطالعات، سر درد و درد جمجمه و نیز تشنج و تهوع در نظر گرفته شده بودند. در هر سه مطالعه، روش rTMS به عنوان روشی ایمن و بدون مخاطرات جانبی برای بیماران مبتلا به افسردگی اساسی گزارش شده بود. ب) اثربخشی (کارآمدی) بالینی: اثربخشی



شکل ۱. روند خروج ارزیابی و خروج مطالعات و نیل به مطالعات نهایی

P: Patient problem or population; I: Intervention; C: Comparison; O: Outcome; S: Study; RCT: Randomized control trial

جدول ۴. مشخصات و نتایج مطالعات نهایی وارد شده در پژوهش

نویسنده	کشور	روش مطالعه	اندازه‌ی نمونه	نتایج
Loo و همکاران (۱۷)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۳۸ بیمار افسردگی اساسی	rTMS روشی ایمن و اثربخش در درمان بیماری افسردگی می‌باشد.
Ullrich و همکاران (۱۸)	آلمان	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۳ بیمار با افسردگی شدید	rTMS با فرکانس بالا، روشی ایمن و بدون عوارض جانبی برای درمان افسردگی اساسی در بیماران مقاوم می‌باشد. همچنین به خاطر استفاده از لیتیموم به عنوان یک داروی مؤثر بر درمان افسردگی، نمی‌توان بیان داشت که روش rTMS موجب بهبود اساسی در بیماران نسبت به گروه Sham بوده است.
Avery و همکاران (۱۹)	آمریکا	کارآزمایی بالینی تصادفی	۶۸ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی (rTMS = ۳۵ و Sham = ۳۳)	rTMS می‌تواند اثرات ضد افسردگی قابل توجه در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مقاوم به درمان داشته باشد.
Eranti و همکاران (۲۰)	انگلیس	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۶ بیمار MD (Mental diseases)	rTMS اثربخش نبود و این امر به ویژه در کوتاه مدت صادق است.
Fitzgerald و همکاران (۲۱)	استرالیا	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۵۰ بیمار با افسردگی مقاوم به درمان (rTMS = ۲۵ و Sham = ۲۵)	استفاده از هر دو فرکانس rTMS با فرکانس بالا به سمت چپ و rTMS با فرکانس پایین به قشر فرونتال سمت راست در بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان، دارای اثربخشی قابل توجهی می‌باشد. انجام rTMS دو طرفه، طی ۶-۴ هفته باعث پاسخ‌های بالینی معنی‌دار از جمله بهبودی بالینی در یک زیر گروه از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی نسبت به گروه Sham می‌شود.
Fitzgerald و همکاران (۲۲)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۲۱۹ بیمار MD مقاوم به درمان	تفاوت معنی‌داری در اثربخشی درمانی روش rTMS بین حالت یک طرفه‌ی سمت راست و حالت دو گانه با حالت یک طرفه‌ی سمت چپ وجود ندارد و نتایج این پژوهش تأثیر ویژه‌ی موضع درمانی بر میزان بهبودی بیماران را به چالش می‌کشد.
Fitzgerald و همکاران (۲۳)	استرالیا	کارآزمایی بالینی دو سو کور	۶۷ بیمار مقاوم به درمان ضد افسردگی که به صورت تصادفی در سه گروه طبقه‌بندی شدند.	به طور واضح، در این مطالعه اثربخشی بالینی روش دوطرفه نسبت به روش یک طرفه‌ی سمت چپ کمتر شده است و این امر در تمامی محاسبات و مراحل کار مشخص شده است.
Januel و همکاران (۲۴)	فرانسه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۲۷ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی تک قطبی (rTMS = ۱۱ و Sham = ۱۶)	اثربخشی rTMS نسبت به گروه Sham بیش از یک ماه بود، اما با توجه به این که حجم نمونه‌ی این مطالعه کم بود، برای اثبات این اثربخشی نیاز به انجام مطالعات چند مرکزی با پارامتری‌های همگن است.

rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation; TMS: Transcranial magnetic stimulation

مطالعه (حدود ۵۰ درصد) از مطالعات شاخص‌های بهبود
 علائم افسردگی که مبتنی بر شاخص‌های Hamilton،
 Montgomery-Asberg depression rating scale

در ۳ مطالعه (حدود ۳۷/۵ درصد) از مطالعات،
 مقادیر شاخص‌های Response Remission،
 Risk Difference و Number needed to treat در ۴

زندگی تعدیل شده بر اساس کیفیت (QALYs) یا (quality-adjusted life years) به عنوان معیار ارزیابی در نظر گرفته شدند. به منظور بررسی بهتر اثربخشی درمانی روش TMS (r)، نتایج متاآنالیز صورت گرفته در جدول ۵ و شکل ۲ آمده است.

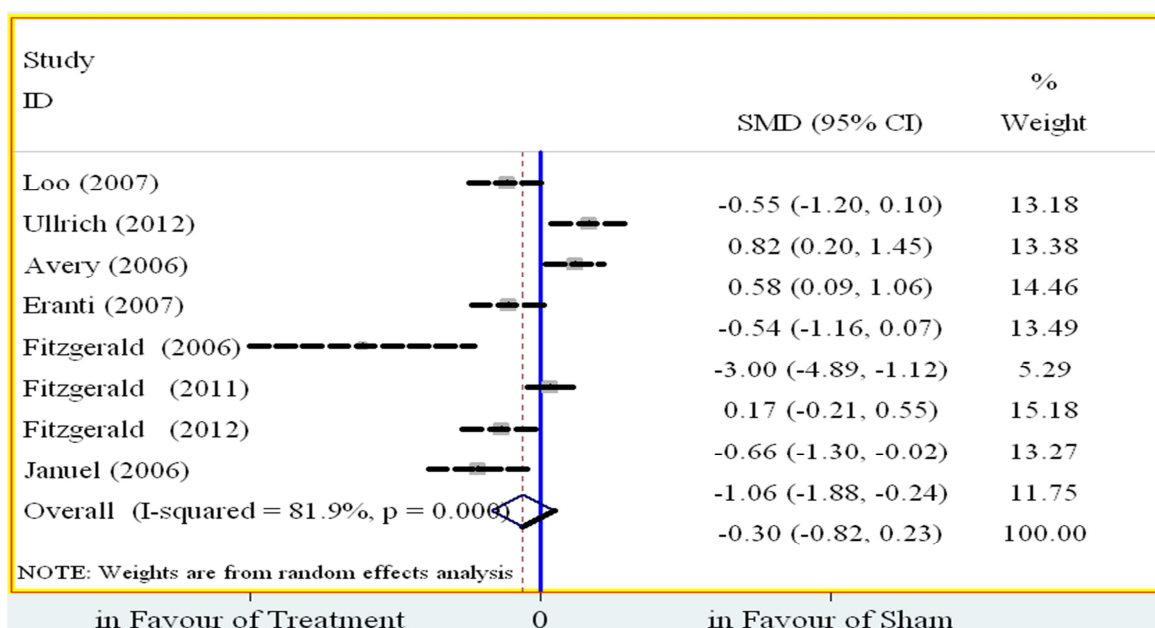
(MADRS)، Beck depression inventory (BDI) و Affect underpinned by severity and social impairment (AUSSI) هستند، به عنوان معیار اثربخشی درمانی در نظر گرفته شدند. در نهایت، در ۱ مطالعه، پیامدهای ثانویه بهبودی بیماران شامل کیفیت

جدول ۵. نتایج حاصل از متاآنالیز اثربخشی درمانی TMS (r) (Repetitive transcranial magnetic stimulation) در برابر گروه Sham

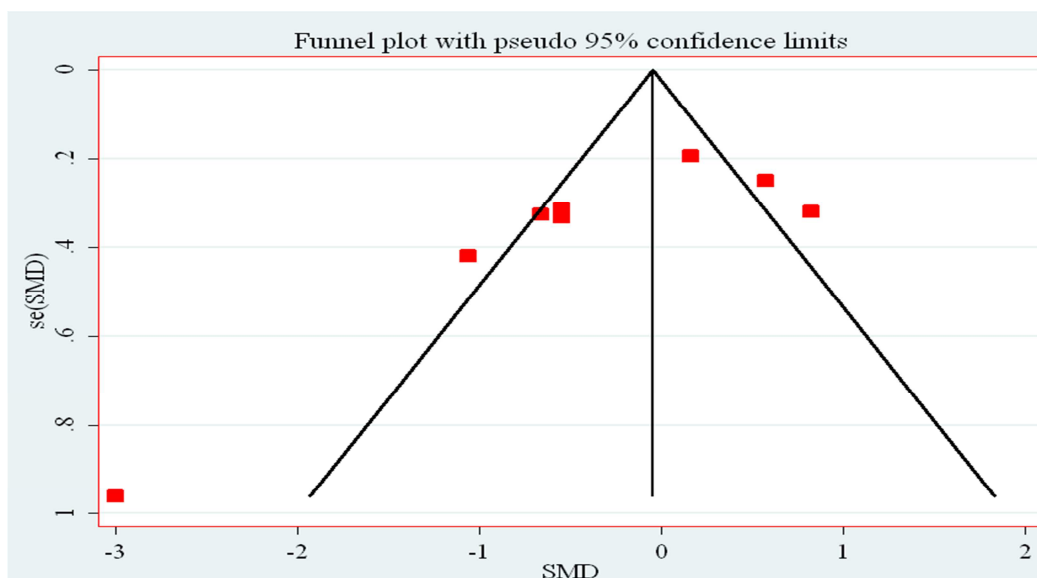
وزن مطالعه (درصد)	فاصله‌ی اطمینان (۹۵ درصد)	SMD	نویسنده (گان)
۱۳/۱۸	-۱/۲۰، ۰/۱۰	-۰/۵۵	Loo و همکاران (۱۷)
۱۳/۱۸	۰/۲۰، ۱/۴۵	۰/۸۲	Ulrich و همکاران (۱۸)
۱۴/۴۶	۰/۰۹، ۱/۰۶	۰/۵۸	Avery و همکاران (۱۹)
۱۳/۴۹	-۱/۱۶، ۰/۰۷	-۰/۵۴	Eranti و همکاران (۲۰)
۵/۲۹	-۴/۸۹، -۱/۱۲	-۳/۰۰	Fitzgerald و همکاران (۲۱)
۱۵/۱۸	-۰/۲۱، ۰/۵۵	۰/۱۷	Fitzgerald و همکاران (۲۲)
۱۳/۲۷	-۱/۳۰، -۰/۰۲	-۰/۶۶	Fitzgerald و همکاران (۲۳)
۱۱/۷۵	-۱/۸۸، -۰/۲۴	-۱/۰۶	Januel و همکاران (۲۴)
۱۰۰/۰۰	-۰/۸۲، ۰/۲۳	-۰/۳۰	I-V Pooled SMD

I-squared = ۸۱/۹، P < ۰/۰۰۱

rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation; SMD: Standardised mean difference



شکل ۲. Forest plot اثربخشی درمانی (r) TMS (Repetitive transcranial magnetic stimulation) در برابر گروه Sham



شکل ۳. Funnel plot مربوط به تورش مطالعات انتخابی (Publication bias)

کیفیت، ممکن است هیچ مطالعه‌ای به مرحله‌ی متاآنالیز نرسیده باشد. بنابراین امکان دارد که کیفیت مطالعات در نیل به این نتیجه اثرگذار بوده باشد. نمودار Forest plot نتایج متاآنالیز نیز در شکل آمده است.

با توجه به جدول ۵ و شکل ۲، می‌توان به این نتیجه رسید که در کل مطالعات نشان دهنده‌ی تأثیر درمانی روش تحریک مغناطیسی مکرر بر بیماری افسردگی اساسی بوده‌اند. البته با توجه به دو عامل پیش‌گفته در ادامه جدول ۵، می‌توان این نتیجه‌گیری‌ها را تعدیل نمود: ۱- کیفیت مطالعات وارد شده به مرحله‌ی تحلیل کمی و ۲- ناهمگونی قابل ملاحظه‌ی بین آن‌ها و عدم امکان انجام تحلیل به تفکیک زیر گروه‌هایی مانند تعداد جلسات درمانی، طول جلسات درمانی، موضع قرار گرفتن دستگاه روی سر بیمار، فرکانس داده شده به بیمار و همچنین، نتایج حاصل از تورش مطالعات انتخابی (Publication bias) به صورت شکل ۳ می‌باشد.

اما در خصوص نتایج متاآنالیز انجام شده، ذکر نکات زیر ضروری است:

۱- به طور کلی مقدار Pooled SM (Standardised mean difference) برابر با $0/30$ گزارش شده و دارای ناهمگونی قابل توجه و معنی‌داری ($I\text{-Squared} = 78/9$ و $P < 0/001$) بوده است که این امر، می‌تواند ناشی از تفاوت قابل ملاحظه‌ی مطالعات از نظر طراحی و عواملی نظیر گروه‌های مقایسه شده، محل و یا موضع قرار گرفتن کوئل و دستگاه‌ها، میزان فرکانس داده شده به بیماران و عواملی از این دست باشد. از طرف دیگر، با توجه به ناهمگونی قابل ملاحظه در مطالعات و نیز تعداد اندک آن‌ها در مرحله‌ی پایانی، امکان انجام تحلیل زیر گروه‌ها بر اساس عوامل پیش‌گفته وجود نداشت.

۲- ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده به مرحله‌ی نهایی متاآنالیز بر اساس ابزار کیفیت محتوای Cochrane برای مطالعات کارآزمایی بالینی بود و در این بین، با در نظر گرفتن تمامی عوامل ارزیابی

با توجه به شکل ۳ می‌توان تا حد قابل توجهی تورش مطالعات منتشر شده را مشاهده نمود. این تورش نشان دهنده‌ی وجود مطالعات دیگری است که در صورت افزودن آن‌ها به این مطالعات، می‌توان به نتایج قابل اعتمادتری دست یافت. البته در قسمت جدول و نمودار Forset متاآنالیز انجام شده تا حدودی ضعف نتایج به دست آمده، مشخص شده است. با این وجود، پراکندگی قابل ملاحظه‌ی مطالعات در این پژوهش از دیگر مسایلی است که بر لزوم نتیجه‌گیری با احتیاط بیشتر تأکید می‌نماید.

بحث

مطالعات مورد بررسی که به جنبه‌ی ایمنی روش rTMS پرداخته‌اند، نشان دهنده‌ی ایمنی و بی‌خطر بودن این روش در بیماران افسرده‌ی مقاوم به درمان می‌باشند. در موارد بسیار نادر، ممکن است استفاده از این روش منجر به تشنج، حساسیت‌های پوستی و یا سردرد شود. بنابراین، پیش از انجام این روش، توصیه می‌شود که از بیماران آزمایش‌های تشخیصی مناسب جهت پیش‌بینی مخاطرات احتمالی به عمل آید.

در مورد اثربخشی درمانی و بالینی این روش، نتایج پراکنده بوده است و برخی از مطالعات اثربخشی این روش را تأیید می‌نمایند و برخی دیگر، اثربخشی آن را حمایت نمی‌کنند. همچنین در مورد اثربخشی این روش، عواملی مانند محل استقرار دستگاه روی جمجمه، میزان فرکانس استفاده شده برای درمان بیماری و نیز تعداد جلسات درمانی دارای ناهمگونی قابل ملاحظه‌ای بودند و همین امر، منجر به تنوع نتایج اثربخشی این روش بوده است. از طرف دیگر، در این پژوهش میزان شاخص تأثیر

(Effect size) برابر با ۰/۲۵- گزارش شده است که به نفع گروه Sham بوده و نشان دهنده‌ی اثربخشی درمانی اندک این روش درمانی است.

از جمله ملاحظات مهم در تجویز و استفاده از یک روش درمانی، ایمنی و حداقل عوارض جانبی آن برای بیماران است. در خصوص روش rTMS، در مطالعه‌ی Loo و همکاران که روی ۳۴ بیمار افسرده‌ی اساسی مقاوم به درمان صورت گرفته است، درد روی جمجمه در ۱۵ بیمار، سردرد در ۸ بیمار، اشک چشم در ۴ بیمار، کشش ابرو در ۳ بیمار، تهوع در ۱ بیمار، اضطراب در ۱ بیمار، پریشانی در ۱ بیمار و حساسیت بالا در ۱ بیمار گزارش شده است (۱۷). همچنین در مطالعه‌ی Ullrich و همکاران مشخص شد که بیماران به خوبی rTMS با فرکانس بالا (۳۰ Hz) را تحمل نمودند و به صورت کامل فرایند درمانی مورد نظر در مطالعه را طی کردند و هیچ نشانی از علایم عوارض جانبی مانند تشنج گزارش نشد. همچنین آن‌ها اقدام به رضایت‌سنجی از فرایند درمان بین دو گروه فعال و Sham نمودند که نتایج حاصل از این رضایت‌سنجی تفاوت معنی‌داری نشان نداد (۱۸).

در مجموع، در مطالعه‌ی حاضر نیز با بررسی مطالعات مشخص شد که در مواردی اندک، عوارض جانبی در بیماران مشاهده شده است و استفاده از روش rTMS مخاطره‌ی سلامتی جدی برای بیماران ندارد. در مطالعه‌ی مرور نظام‌مند انجام شده توسط Lam و همکاران نیز نتایج نشان دهنده‌ی موارد معدود و اندکی از مخاطرات و عوارض جانبی برای بیماران می‌باشد (۲۵).

دومین عامل مهم در ملاحظات هر فن‌آوری سلامت، میزان اثربخشی و یا کارایی بالینی آن در

نتایج متاآنالیز انجام شده توسط Lam و همکاران، انجام تحلیل حساسیت در قالب تحلیل زیر گروه‌ها، برای بیماران MD مقاوم به درمان rTMS به عنوان یک روش درمانی در کوتاه مدت دارای منافع معنی داری است؛ اما برای به کارگیری آن به عنوان اولین روش درمانی نیاز به مطالعه‌ی بیشتر است (۲۵). در متاآنالیز دیگری، مقدار شاخص تأثیر برابر با ۰/۳۹ بوده است. این مطالعه بیانگر برتری rTMS با فرکانس بالا در گروه فعال که کورتکس پروفرونتال خلفی جانبی چپ آن‌ها مورد مداخله بود، نسبت به گروه Sham بوده است. Effect size در این مطالعه قوی و قابل مقایسه با حداقل یک زیر گروه داروهای ضد افسردگی تجاری موجود بود (۲۶).

مطالعه‌ی دیگری در قالب متاآنالیز، مقدار شاخص تأثیر را در ۱۴ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی برابر با ۰/۳۵- به دست آورد و نتیجه‌گیری آن بدین صورت بود که کارآزمایی‌های مورد مطالعه دارای کیفیت پایین بودند و شواهد کافی در جهت حمایت از استفاده از rTMS در درمان MD ارائه ندادند (۲۷).

گسترش زمینه‌ی تحقیقاتی در خصوص روش rTMS به منظور شناسایی میزان شاخص‌های کارآمدی بالینی آن در قالب مطالعات کارآزمایی‌های بالینی و با تأکید بر جنبه‌ی ایمنی این روش، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی ارزیابی فن‌آوری سلامت دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و همچنین طرح مصوب مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت با شماره‌ی ۹۱۲۷۹/م/۲۴۱ بوده است.

بیماران می‌باشد. نتایج حاصل از متاآنالیز صورت گرفته در این پژوهش، اثربخشی بالینی روش rTMS را در گروه فعال نسبت به گروه Sham حمایت نمی‌کند. مقدار منفی و در عین حال کوچک شاخص تأثیر به دست آمده در این مطالعه، می‌تواند بیانگر اثرات درمانی اندک و گاهی عدم تأثیر درمانی روش rTMS در گروه فعال نسبت به گروه Sham باشد.

ذکر این نکته ضروری است که در این مطالعه، مقدار تغییر در شاخص Hamilton به عنوان میزان اثربخشی بالینی در نظر گرفته شد و سایر شاخص‌ها از قبیل مقدار واکنش (Response rate)، مقدار بهبودی (Remission rate) و تعداد بیماران مستلزم درمان (Number needed to treat) به عنوان شاخص‌های اثربخشی، به دلیل کمیت و کیفیت مطالعات در دسترس و با کیفیت، وارد مرحله‌ی متاآنالیز نشدند.

از طرف دیگر، در بیان کمی نتایج حاصل از متاآنالیز، باید به نکاتی مانند میزان فرکانس داده شده به بیمار، تعداد جلسات، مصرف دارو در حین درمان و نیز موضع قرار گرفتن دستگاه توجه نمود و بر اساس آن به تحلیل حساسیت در قالب زیر گروه‌های مربوط پرداخت. هر چند در یک مطالعه‌ی کارآزمایی، مشاهده شد که rTMS دو طرفه‌ی متوالی نسبت به rTMS با فرکانس بالای سمت چپ، اثربخشی بیشتر و معنی داری ندارد (۲۳).

همچنین در مطالعه‌ی دیگر، تفاوت معنی داری بین اثربخشی درمانی روش rTMS بین حالت یک طرفه‌ی سمت راست و حالت دوگانه با حالت یک طرفه‌ی سمت چپ وجود نداشت و نتایج این پژوهش تأثیر ویژه‌ی موضع درمانی بر میزان بهبودی بیماران را به چالش می‌کشد (۲۲). از طرف دیگر، در

References

1. Blue Cross and Blue Shield Associatio. Transcranial magnetic stimulation for depression. Technology Evaluation Center 2014; 28(9): 1-42.
2. Bosc M. Assessment of social functioning in depression. *Compr Psychiatry* 2000; 41(1): 63-9.
3. Thase ME. When are psychotherapy and pharmacotherapy combinations the treatment of choice for major depressive disorder? *Psychiatr Q* 1999; 70(4): 333-46.
4. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(1): 47-53.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 Suppl): 1-45.
6. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437): 1106-7.
7. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(4): 300-11.
8. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68(7): 484-8.
9. Dimyan MA, Cohen L. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24(2): 125-35.
10. Nowak DA, Bosl K, Podubecka J, Carey JR. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28(4): 531-44.
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(12): 2008-39.
12. Martin PI, Naeser MA, Ho M, Treglia E, Kaplan E, Baker EH, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(6): 451-8.
13. Steeves T, McKinlay BD, Gorman D, Billingshurst L, Day L, Carroll A, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: behavioural therapy, deep brain stimulation, and transcranial magnetic stimulation. *Can J Psychiatry* 2012; 57(3): 144-51.
14. Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(4): 411-8.
15. Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients. *Int Tinnitus J* 2008; 14(2): 112-8.
16. Dias AM, Mansur CG, Myczkowski M, Marcolin M. Whole field tendencies in transcranial magnetic stimulation: A systematic review with data and text mining. *Asian J Psychiatr* 2011; 4(2): 107-12.
17. Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS, Sachdev PS. A sham-controlled trial of the efficacy and safety of twice-daily rTMS in major depression. *Psychol Med* 2007; 37(3): 341-9.
18. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* 2012; 66(3): 141-8.
19. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59(2): 187-94.
20. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164(1): 73-81.
21. Fitzgerald PB, Benitez J, de CA, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 88-94.
22. Fitzgerald PB, Hoy K, Gunewardene R, Slack C, Ibrahim S, Bailey M, et al. A randomized trial of unilateral and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant major depression. *Psychol Med* 2011; 41(6): 1187-96.

23. Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, McQueen S, Peachey AV, Segrave RA, et al. A double blind randomized trial of unilateral left and bilateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in treatment resistant major depression. *J Affect Disord* 2012; 139(2): 193-8.
24. Januel D, Dumortier G, Verdon CM, Stamatidis L, Saba G, Cabaret W, et al. A double-blind sham controlled study of right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): therapeutic and cognitive effect in medication free unipolar depression during 4 weeks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(1): 126-30.
25. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008; 53(9): 621-31.
26. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009; 39(1): 65-75.
27. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 480-91.

Safety and Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Major Depressive Disorder: Systematic Reviews and Meta-Analysis

Mohammad Moradi-Joo MSc¹, Hesam Ghiasvand PhD², Seyed Mansoor Raygani MD³, Sahar Mohabbat-Bahar MSc⁴, Bita Sadat Zegordi MSc⁵, Hamid Ravaghi PhD⁶

Review Article

Abstract

Background: Prevalence of major depressive disorder allocated significant contribution of disease burden in developed and developing countries because of involving active and productive age groups and communities in recent decades. Different methods are used to manage and treat this disorder that one of them is Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). The purpose of this study was assessment of safety, effectiveness and cost-effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) technology in treatment of major depressive disorder.

Methods: In order to gather evidence, main databases [Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed, Scopus, Trip, Embase, Inahta, PsycINFO, Google Scholar] were searched with appropriate keywords and strategies. After quality assessment of studies, consequences of safety and efficacy of the technology were extracted and Stata 12 software was used, if needed, for meta-analysis.

Findings: From a total of 273 studies, 43 studies were entered firstly and 8 studies were selected after final review. The amount of standardised mean difference (SMD) was equal to -0.3 with a %95 confidence interval of -0.82 to 0.23 for rTMS-treated group versus sham group with a substantial rate and significant heterogeneity ($P < 0.001$, I-Squared = 81.9%).

Conclusion: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation is a method with significant and high safety. On other side, its efficacy, compared to sham group, is not very significant.

Keywords: Major Depression, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Safety, Efficacy

Citation: Moradi-Joo M, Ghiasvand H, Raygani SM, Mohabbat-Bahar S, Zegordi BS, Ravaghi H. **Safety and Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Major Depressive Disorder: Systematic Reviews and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(336): 813-25

1- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Research Center for Health Services Management, Institute for Future Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- School of Psychology and Educational Sciences, Allame Tabatabai University, Tehran, Iran

5- Fasa Universit of Medical Sciences, Fasa, Iran

6- Associate Professor, Department of Health Service Management, School of Health Management and Information Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hamid Ravaghi PhD, Email: ravaghi.h@iums.av.ir

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

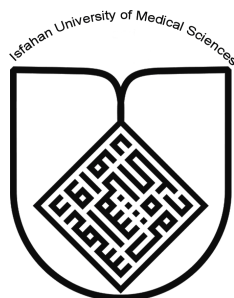
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 336, 4th Week, July 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

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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