

مقاله های پژوهشی

- ۱۰۷۶ بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی
 مهدی فروغی، زهرا مقصودی، دکتر رضا غیاثوند، دکتر بیژن ایرج، دکتر غلامرضا عسکری
- ۱۰۸۶ مقایسه تغییرات همودینامیک حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب با دو روش بیهوشی عمومی با پروپوفول و ایزوفلوران
 دکتر کیوان باقری، دکتر سید محمدرضا صفوی، فهیمه محب محمدی
- ۱۰۹۵ مقایسه اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما
 دکتر محمدعلی نیلفروشزاده، دکتر فریبا جعفری، نگین فروغی، دکتر الهه هفت برادران
- ۱۱۰۷ ساخت و ارزیابی داربست ابریشم-کیتوسان به عنوان ابزار کشت سه بعدی سلول های شبه استخوانی
 شاهین روحی، دکتر محمد رفیعی نیا، دکتر حسین صالحی، دکتر الهه پورعزیزی

مقاله کوتاه

- ۱۱۲۰ بررسی آگاهی مردم شهر اصفهان در خصوص اهدای اعضا در سال ۱۳۹۲
 فرشته زمانی، دکتر الهام معظم، دکتر الهه معظم

Original Articles

- The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver 1085
 Mehdi Foroughi, Zahra Maghsoudi MSc, Reza Ghiasvand PhD, Bijan Iraj MD, Gholamreza Askari PhD
- Comparing the Hemodynamic Changes during and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery under General Anesthesia with Propofol and Isoflurane 1094
 Keyvan Bagheri MD, Mohammad Reza Safavi MD, Fahimeh Moheb-Mohammadi
- Comparing the Efficacy of Kligman Formula Alone and with Fractional Q Switched Nd: YAG Laser in Treatment of Melasma 1106
 Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD, Fariba Jaffary MD, Negin Foroughi, Elaheh Haftbaradaran MD
- Preparation and Characterization of Silk-Chitosan Composite as a Three-Dimensional Tool for Culturing Osteoblast-Like Cells 1119
 Shahin Rouhi, Mohammad Rafienia PhD, Hossein Salehi PhD, Elaheh Poorazizi PhD

Short Communication

- Investigating the Awareness of People from Isfahan, Iran, about Organ Donation in 2013 1127
 Fereshteh Zamani MSc, Elham Moazam MD, Elaheh Moazam MD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۴۲)، بهمن و دوم شهریور 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 مسؤوّل ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول 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 مسؤول 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 عهده نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۱۰۷۶..... بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

مهدی فروغی، زهرا مقصودی، دکتر رضا غیاثوند، دکتر بیژن ایرج، دکتر غلامرضا عسکری

۱۰۸۶..... مقایسه‌ی تغییرات همودینامیک حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب با دو روش بیهوشی عمومی با پروپوفول و ایزوفلوران

دکتر کیوان باقری، دکتر سید محمدرضا صفوی، فهیمه محب محمدی

۱۰۹۵..... مقایسه‌ی اثربخشی درمان ترکیبی **Kligman** به تنهایی و به همراه لیزر **Fractional Q switched Nd: YAG** در درمان ملاسما

دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده، دکتر فریبا جعفری، نگین فروغی، دکتر الهه هفت برادران

۱۱۰۷..... ساخت و ارزیابی داربست ابریشم-کیتوسان به‌عنوان ابزار کشت سه بعدی سلول‌های شبه استخوانی

شاهین روحی، دکتر محمد رفیعی‌نیا، دکتر حسین صالحی، دکتر الهه پورعزیزی

مقاله کوتاه

۱۱۲۰..... بررسی آگاهی مردم شهر اصفهان در خصوص اهدای اعضا در سال ۱۳۹۲

فرشته زمانی، دکتر الهام معظم، دکتر الهه معظم

بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

مهدی فروغی^۱، زهرا مقصودی^۲، دکتر رضا غیاثوند^۳، دکتر بیژن ایرج^۴، دکتر غلامرضا عسکری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیر الکلی، از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر دنیا می‌باشد. شیوع این بیماری در ایران، در حدود ۳۵ درصد است. اختلالات شاخص‌های قندی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی دیده می‌شود. در چندین مطالعه، مکمل یاری با ویتامین D، باعث متعادل شدن شاخص‌های قندی شده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر شاخص‌های قندی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. ۶۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در گروه مورد و شاهد (دارونما) قرار داشتند و به مدت ۱۰ هفته، به گروه مورد، هفته‌ای یک عدد پرل ۵۰۰۰۰ واحد بین‌الملل ویتامین D داده شد و به گروه شاهد نیز هفته‌ای یک عدد دارونما داده شد. اندازه‌گیری شاخص گلیسمیک افراد در ابتدا و انتهای مطالعه انجام گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون ANCOVA (Analysis of covariance) و Regression در نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: در پایان مطالعه، سطح ویتامین D سرم در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. مقاومت انسولینی و سطح قند خون ناشتا در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشت؛ اما این اثر، از نظر آماری معنی‌دار نبود. مکمل یاری ویتامین D بر سایر متغیرها اثر معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: مکمل یاری ویتامین D در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، ممکن است مقاومت انسولینی را کاهش دهد. مطالعات بیشتری با تعداد نمونه‌ی بیشتر و طراحی قوی‌تر باید در این زمینه انجام شود.

واژگان کلیدی: ویتامین D، شاخص گلیسمیک، مقاومت به انسولین، کبد چرب غیر الکلی

ارجاع: فروغی مهدی، مقصودی زهرا، غیاثوند رضا، ایرج بیژن، عسکری غلامرضا. بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D بر میزان مقاومت به

انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۰۸۵-۱۰۷۶

مقدمه

سراسر جهان در حدود ۳۰-۲۰ درصد برآورد شده است (۱-۲). طیف بیماری کبد چرب از استئاتوزیس ساده شروع می‌شود و به استئاتوهپاتیت گسترش پیدا

کبد چرب غیر الکلی، به طور فزاینده‌ای در سراسر دنیا شیوع پیدا کرده است. شیوع این بیماری در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: askari@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر غلامرضا عسکری

می‌کند و در نهایت، فرد می‌تواند دچار کارسینومای کبدی شود. در حدود ۵-۳ درصد افراد با استئاتوزیس ساده به استئاتوهپاتیت مبتلا می‌شوند و در نهایت، این افراد دچار سیروز کبدی می‌گردند (۳-۵).

ابتلا به کبد چرب غیر الکلی، رابطه‌ی مستقیمی با افزایش وزن و چاقی دارد. کبد چرب غیر الکلی، به عنوان شاخص کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته شده است. شیوع کبد چرب غیر الکلی، در میان بیماران مبتلا به دیابت، ۶۰-۷۵ درصد می‌باشد که بسیار بیشتر از شیوع این بیماری در میان افراد طبیعی می‌باشد (۶). چندین عامل در ابتلای افراد به کبد چرب غیر الکلی دخیل می‌باشد که شامل مقاومت به انسولین، چاقی و دیس‌لیپیدمیا می‌باشند. کبد چرب غیر الکلی، با افزایش مقاومت انسولینی در سلول‌های کبدی و چربی بدن رابطه‌ی مستقیم دارد (۷). مقاومت انسولینی، میزان لیپولیز در سلول‌های چربی را افزایش می‌دهد. افزایش لیپولیز باعث سرازیر شدن اسیدهای چرب آزاد به داخل سلول‌های کبدی می‌شود.

از طرف دیگر، افزایش انسولین و گلوکز باعث افزایش تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود و از اکسیداسیون اسیدهای چرب در داخل سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند که بیانگر رابطه‌ی چربی با مقاومت به انسولین و کبد چرب است (۸-۹).

روش‌ها

در چندین مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین سطح ویتامین D سرم و کبد چرب غیر الکلی مانند دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی دیده شده است. علاوه بر این، سطح پایین ویتامین D سرم با افزایش عوامل مستعد کننده‌ی بیماری‌های مزمن از جمله سندرم متابولیک و مقاومت انسولینی همراه است (۱۰-۱۱). بیان بیش از ۲۰۰ ژن به طور مستقیم یا غیر مستقیم توسط ویتامین D تنظیم می‌شود. در چندین مطالعه، مشخص شده است که افزایش سطوح ویتامین D سرم، باعث افزایش کارایی سلول‌های β پانکراس و افزایش حساسیت انسولینی می‌شود (۱۲-۱۳).

کاهش سطوح سرمی ویتامین D، سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH) یا Parathyroid hormone را افزایش می‌دهد و افزایش سطح سرمی هورمون PTH باعث افزایش مقاومت انسولینی می‌شود (۱۴-۱۶).

مقاومت انسولینی می‌تواند یکی از نشانه‌های ابتلا به کبد چرب غیر الکلی باشد (۱۷-۱۸). بنابراین، با کاهش دادن مقاومت انسولینی می‌توان انتظار داشت کبد چرب غیر الکلی بهبود یابد (۱۹-۲۱). هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر مکمل دهی ویتامین D بر میزان قند خون و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

این مطالعه، به صورت یک کارآزمایی بالینی از نوع موازی انجام شد. بر اساس اهداف این مطالعه، تعداد شرکت کنندگان ۶۰ بیمار سرپایی مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بودند. از این افراد، رضایت‌نامه‌ی شرکت در مطالعه دریافت شد. افراد شرکت کننده در این مطالعه، مبتلا به هپاتیت C، هپاتیت B و بیماری ویلسون نبودند و هیچ‌گونه سابقه‌ی ابتلا به بیماری کبدی مزمن، بیماری‌های مرتبط با صفرا و مجاری صفراوی در گذشته نداشتند. همچنین، عدم بارداری، ابتلا به دیابت نوع ۱ و ۲، عدم استفاده از داروهای مؤثر بر سطح ALT (Alanine transaminase) (از قبیل والپروئیک اسید،

از طرف دیگر، افزایش انسولین و گلوکز باعث افزایش تجمع چربی در سلول‌های کبدی می‌شود و از اکسیداسیون اسیدهای چرب در داخل سلول‌های کبدی جلوگیری می‌کند که بیانگر رابطه‌ی چربی با مقاومت به انسولین و کبد چرب است (۸-۹).

در چندین مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین سطح ویتامین D سرم و کبد چرب غیر الکلی مانند دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی دیده شده است. علاوه بر این، سطح پایین ویتامین D سرم با افزایش عوامل مستعد کننده‌ی بیماری‌های مزمن از جمله سندرم متابولیک و مقاومت انسولینی همراه است (۱۰-۱۱). بیان بیش از ۲۰۰ ژن به طور مستقیم یا غیر

مستقیم توسط ویتامین D تنظیم می‌شود. در چندین مطالعه، مشخص شده است که افزایش سطوح ویتامین D سرم، باعث افزایش کارایی سلول‌های β پانکراس و افزایش حساسیت انسولینی می‌شود (۱۲-۱۳).

کاهش سطوح سرمی ویتامین D، سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH) یا Parathyroid hormone را افزایش می‌دهد و افزایش سطح سرمی هورمون PTH باعث افزایش مقاومت انسولینی می‌شود (۱۴-۱۶).

مقاومت انسولینی می‌تواند یکی از نشانه‌های ابتلا به کبد چرب غیر الکلی باشد (۱۷-۱۸). بنابراین، با کاهش دادن مقاومت انسولینی می‌توان انتظار داشت کبد چرب غیر الکلی بهبود یابد (۱۹-۲۱). هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر مکمل دهی ویتامین D بر میزان قند خون و مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

اندازه‌گیری ۲۵- هیدروکسی ویتامین D، به روش Direct competitive immunoassay با استفاده از کیت تولیدی شرکت Diaserine ایتالیا انجام شد. کلسیم سرم با استفاده از روش طیف‌سنجی ماورای بنفش (UV Sua) اندازه‌گیری شد (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و میزان گلوکز ناشتای خون از طریق روش اتوآنالایزر با دستگاه Hitachi انجام گردید. میزان انسولین سرم به وسیله‌ی روش Radioimmunoassay اندازه‌گیری شد و از کیت‌های شرکت پارس آزمون تهران استفاده گردید.

برای ارزیابی میزان مقاومت انسولینی در افراد، از شاخص HOMA-IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance) استفاده شد. همچنین، برای ارزیابی کارایی سلول‌های بتا پانکراس، از شاخص (Homeostatic model assessment beta-cell) HOMA-β استفاده شد که فرمول‌های آن در ادامه ارائه شده است:

$$\text{HOMA-IR} =$$

$$\text{fasting insulin (mU/l)} \times \text{fasting glucose (mg/l)} / 405$$

$$\% \text{HOMA-}\beta =$$

$$\text{fasting insulin (mU/l)} \times 360 / \text{fasting glucose (mg/l)} - 63$$

برای ارزیابی میزان تجمع چربی در کبد، از اولتراسونوگرافی کبدی استفاده شد تا میزان استئاتوزیس کبدی را مشخص کند. اولتراسونوگرافی کبدی، به وسیله‌ی متخصص ناآگاه از اهداف مطالعه انجام شد. دستگاه سونوگرافی مورد استفاده، Esaot Medica نام داشت که با یک جستجوگر Convex ۳/۵ MHz مجهز شده بود. بیماران برای سونوگرافی باید ۸ ساعت ناشتا باشند. سونوگرافی در حالت خوابیده و مایل به راست انجام شد. لوب‌های

تاموکسیفن، مهارکننده‌های HMG-CoA یا ۳-Hydroxy-۳-Methylglutaryl-coenzyme A ردوکتاز، متفورمین، ACE۱ یا Angiotensin-converting enzyme۱ و ACER۱ یا Alkaline ceramidase۱ از معیارهای دیگر ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. افراد نباید از رژیم‌های کاهش وزن تبعیت کنند؛ چرا که بر میزان ویتامین D سرم تأثیرگذار است. شرایط خروج از مطالعه نیز شامل بستری شدن در بیمارستان، عدم همکاری در مطالعه و مبتلا شدن به بیماری حاد بود.

در این مطالعه، افراد گروه مورد (۳۰ نفر) طی ۱۰ هفته، هفته‌ای یک پرل مکمل ویتامین D ۵۰۰۰۰ واحد بین‌المللی دریافت کردند. افراد گروه شاهد (۳۰ نفر) نیز طی ۱۰ هفته، هفته‌ای یک دارونما که از نظر شکل، رنگ، بو و مزه شبیه مکمل ویتامین D بود، دریافت کردند. برای ارزیابی پذیرش مکمل‌ها از اندازه‌گیری سطح ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در ابتدا و انتهای مطالعه استفاده شد.

در طی مطالعه، هر دو هفته یک بار از افراد یک ثبت غذای یک روزه گرفته شد. برای به دست آوردن میزان مواد غذایی دریافتی افراد، از نرم‌افزار Nutritionist IV استفاده شد. میزان فعالیت فیزیکی بر اساس یک پرسش‌نامه‌ی ثبت فعالیت فیزیکی، هر دو هفته یک بار گرفته شد و برای به دست آوردن میزان فعالیت فیزیکی افراد از معادل متابولیک استفاده گردید (MET-minute/week).

از افراد مورد مطالعه، به صورت ناشتا در ابتدا و انتهای مطالعه، نمونه‌ی خون گرفته شد. برای ارزیابی ویتامین D در ابتدا و انتهای مطالعه، میزان ۲۵-هیدروکسی ویتامین D اندازه‌گیری شد.

متغیرها در پایان مطالعه اثرگذار است، میزان پایه‌ی متغیرها در آنالیز تطابق داده شد. در این مطالعه، به منظور تطبیق مخدوشگرها، از آنالیز کوواریانس (ANCOVA یا Analysis of covariance) استفاده شد.

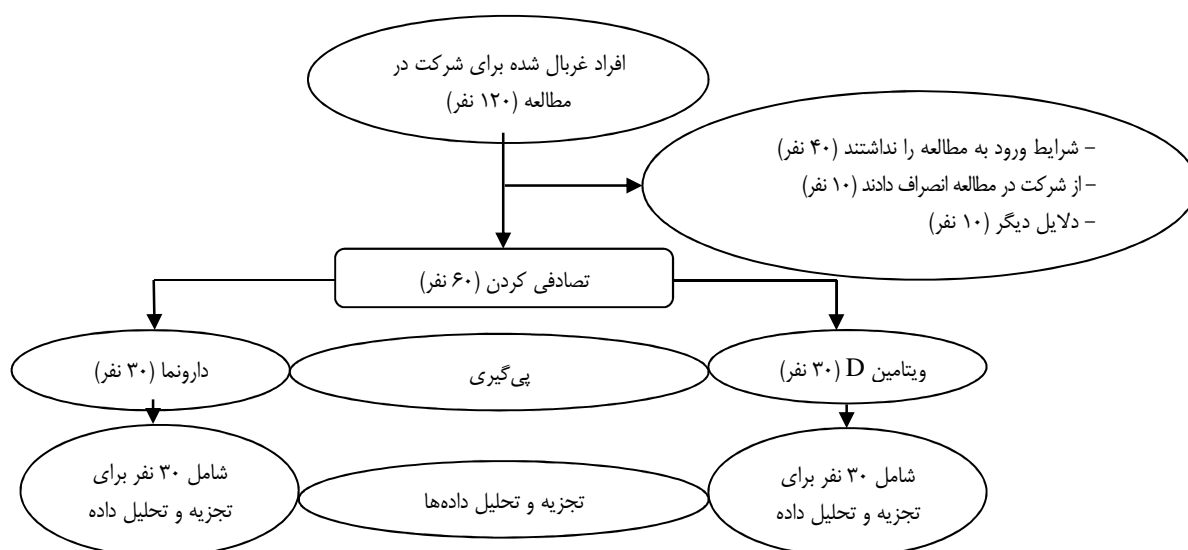
همچنین، برای بررسی بهبود تجمع چربی در کبد، از آزمون Ordinal regression استفاده شد. همچنین، بررسی تغییرات تجمع چربی کبد با استفاده از آزمون χ^2 انجام شد. سطح معنی‌داری $P > 0/05$ در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) برای تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه استفاده شد.

یافته‌ها

نحوه‌ی شناسایی، غربالگری، گروه‌بندی و پیگیری شرکت کنندگان در مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه، ۲۹ مرد و ۳۱ زن شرکت داشتند. میانگین سن شرکت کنندگان در این مطالعه، ۴۸/۵ سال بود.

راست و چپ از سطح فوقانی تا تحتانی بررسی شد. کبد از نظر اکوژنیسیته، وجود یا عدم وجود تومور فضاگیر سیستیک یا جامد و نیز وجود کلسیفیکاسیون بررسی شد. مجاری صفراوی داخل کبدی، ورید پورت و شریان کبدی نیز بررسی شد. استئاتوزیس کبدی به صورت نیمه کمی بین ۰-۳ درجه‌بندی شد که عدم وجود با صفر، درجه‌ی ملایم با ۱، درجه‌ی متوسط با ۲ و درجه‌ی شدید استئاتوزیس با ۳ تعریف شد. اولتراسونوگرافی کبدی در ابتدا و پایان مطالعه انجام شد.

در این مطالعه، از آزمون Kolmogorov-Smirnov برای بررسی توزیع طبیعی متغیرها استفاده شد. از آزمون Log transformation برای بررسی تغییرات متغیرهایی که به طور طبیعی توزیع نشده بودند، استفاده گردید. از آزمون t برای تشخیص تفاوت‌های مشخصات بین دو گروه استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروهی، از تفاوت ویتامین D سرم در پایان مطالعه استفاده شد. چون میزان پایه‌ی متغیرها در ابتدای مطالعه بر روی تغییر



شکل ۱. فلوچارت شرکت کنندگان در مراحل مختلف مطالعه‌ی حاضر

مشخصات بالینی و عمومی شرکت کنندگان در جدول ۱ آمده است. میزان تبعیت شرکت کنندگان در مطالعه، بسیار خوب بود و هیچ گونه عوارض جانبی مصرف مکمل‌ها گزارش نشد. هیچ گونه تفاوتی بین رژیم غذایی مصرفی و فعالیت فیزیکی بین دو گروه شرکت کننده در مطالعه دیده نشد.

سطح ویتامین D سرم بعد از تطبیق مخدوشگرها در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری افزایش یافته بود (68 ± 12 نانوگرم بر میکرولیتر در مقایسه با $2/44 \pm 1/9$ نانوگرم بر میکرولیتر). دریافت مکمل ویتامین D باعث کاهش

در میزان سطح قند خون ناشتا و شاخص HOMA-IR حاصل شد، اما این اثر از نظر آماری معنی دار نبود (به ترتیب 4 ± 12 میلی گرم بر دسی لیتر در مقایسه با 2 ± 3 میلی گرم بر دسی لیتر و نیز $0/23 \pm 1/75$ در مقایسه با $0/41 \pm 0/12$)؛ اما هیچ اثر معنی داری از مکمل یاری ویتامین D بر روی شاخص $HOMA-\beta$ و سطح انسولین سرم دیده نشد. در پایان مطالعه، مکمل یاری ویتامین D باعث کاهش تجمع چربی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شد. یافته‌های حاصل از مطالعه، در جدول‌های ۲، ۳ و ۴ آمده است.

جدول ۱. مشخصات بالینی افراد به کبد چرب غیر الکلی شرکت کننده در مطالعه بر اساس گروه‌های مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	گروه مورد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	مشخصات
۰/۲۲۰	$49/60 \pm 3/00$	$48/00 \pm 2/00$	سن (سال)
۰/۵۴۰	$83/60 \pm 1/40$	$87/70 \pm 1/40$	وزن (kg)
۰/۱۲۰	$123/44 \pm 8/12$	$103/33 \pm 22/00$	FBS (mg/dl)
۰/۱۰۱	$11/82 \pm 2/82$	$15/48 \pm 3/70$	انسولین (mIU/ml)
۰/۳۳۰	$3/12 \pm 0/13$	$2/10 \pm 0/33$	HOMA-IR
۰/۵۴۰	$67/13 \pm 23/36$	$65/34 \pm 11/23$	HOMA- β
۰/۱۲۰	$12/90 \pm 2/00$	$9/50 \pm 3/00$	کلسیم (mg/dl)
۰/۳۷۰	$47/00 \pm 2/00$	$49/00 \pm 1/00$	ویتامین D سرم (ng/dl)

FBS: Fasting blood sugar; HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance; HOMA-B: Homeostatic model assessment-beta-cell

مقدار P با استفاده از آزمون t به دست آمده است.

جدول ۲. اجزای رژیم غذایی دریافتی و فعالیت فیزیکی افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در طی مطالعه در دو گروه

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	گروه مورد (۳۰ نفر) میانگین \pm خطای استاندارد	
۰/۷۶۰	$2045/10 \pm 461/00$	$2217/20 \pm 461/00$	انرژی (کیلوکالری/روز)
۰/۵۲۰	۵۸	۶۱	کربوهیدرات (درصد کالری/روز)
۰/۹۱۰	۱۲	۱۲	پروتئین (درصد کالری/روز)
۰/۶۵۰	۳۰	۲۷	چربی (درصد کالری/روز)
۰/۴۴۰	$236/00 \pm 111/00$	$225/00 \pm 57/00$	کلسترول (میلی گرم/روز)
۰/۳۴۰	$24/00 \pm 5/00$	$19/00 \pm 7/00$	فیبر (گرم/روز)
۰/۱۸۰	$4/00 \pm 0/30$	$3/00 \pm 0/40$	ویتامین D (میلی گرم/روز)
۰/۴۴۰	$33/20 \pm 1/22$	$32/30 \pm 1/44$	فعالیت فیزیکی (MET-hour/week)

مقدار P با استفاده از آزمون t به دست آمده است.

جدول ۳. تغییرات تجمع چربی در کبد بعد از مکمل یاری با ویتامین D و دارونما در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر)		گروه مورد (۳۰ نفر)		تجمع چربی در کبد
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	
	۰	۰	۰	۷	۰
۰/۰۴۰	۵	۵	۲	۱۷	۱
	۲۵	۲۰	۲۴	۱۷	۲
	۵	۰	۴	۰	۳

مقدار P با استفاده از آزمون Regression ترتیبی به دست آمده است.

جدول ۴. تغییرات ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در طول مطالعه بر اساس گروه مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد (۳۰ نفر)		گروه مورد (۳۰ نفر)		متغیرها
	میانگین \pm خطای استاندارد	میانگین \pm خطای استاندارد	میانگین \pm خطای استاندارد	میانگین \pm خطای استاندارد	
۰/۰۵۵	$-۳/۰۰ \pm ۲/۰۰$	$-۱۲/۰۰ \pm ۴/۰۰$			(mg/dl) FBS
۰/۱۲۰	$۴/۵۰ \pm ۲/۰۰$	$-۵/۳۰ \pm ۳/۴۰$			(mIU/ml) Insulin
۰/۰۶۶	$۰/۱۲ \pm ۱/۱۴$	$-۱/۷۵ \pm ۰/۲۳$			HOMA-IR
۰/۱۴۰	$۴/۰۰ \pm ۰/۳۴$	$-۲/۳۳ \pm ۴/۳۳$			HOMA-B
۰/۰۳۲	$-۳/۲۰ \pm ۱/۰۰$	$۴/۰۰ \pm ۰/۴۰$			(mg/dl) Calcium
۰/۰۰۱	$-۱/۹۰ \pm ۲/۴۴$	$۶۸/۰۰ \pm ۱۲/۰۰$			(ng/dl) Vitamin D serum

FBS: Fasting blood sugar; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; HOMA-B: Homeostatic model assessment beta-cell

مقدار P با استفاده از آزمون ANCOVA (Analysis of covariance) به دست آمده و میزان دریافت رژیم غذایی، سن و جنس تطبیق داده شده است.

بحث

این مطالعه، اولین کارآزمایی بالینی بود که اثر دریافت مکمل ویتامین D را بر شاخص‌های گلاسیسمیک بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بررسی کرد. مکمل یاری ویتامین D باعث کاهش در سطح FBS (Fast blood sugar) و HOMA-IR در این بیماران شد، اما این اثر معنی‌دار نبود. با این وجود، ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری بر سطح انسولین و HOMA- β نگردید.

از آن جایی که کبد چرب غیر الکلی با مقاومت انسولینی در کبد و بافت‌های اسکلتی مرتبط است، مقاومت انسولینی از تولید و دریافت گلوکز در این اندام‌ها جلوگیری می‌کند. در چندین مطالعه، مکمل

یاری ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری در مقاومت انسولینی شد. بنابراین، مکمل یاری با ویتامین D ممکن است باعث کاهش مؤثری در سطح مقاومت انسولینی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی شود. اثرات مکمل یاری ویتامین D بر متابولیسم گلوکز در چندین مطالعه تأیید شده است. برای مثال، Inzucchi و همکاران در مطالعه‌ای مشاهده کردند که افزایش سطح سرمی ویتامین D باعث کاهش ۶۰ درصدی مقاومت انسولینی می‌شود (۲۲). مطالعات دیگری نیز با بررسی اثر مکمل یاری ویتامین D، بر افزایش حساسیت انسولینی و کاهش مقاومت انسولینی تأیید کردند (۲۳-۲۴).

در مطالعه‌ی Witham و همکاران، رابطه‌ی

برای تشخیص کبد چرب بود؛ در حالی که برای تشخیص دقیق کبد چرب، باید از نمونه برداری کبدی استفاده شود. دومین محدودیت، تعداد کم نمونه در مطالعه به خصوص در کبد چرب با درجه‌ی یک و سه بود. بنابراین، مطالعات بیشتری باید در این زمینه انجام شود تا اثر مکمل یاری ویتامین D را بر روی شاخص‌های گلیسمیک در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بررسی گردد.

در نهایت، ویتامین D باعث کاهش معنی‌داری در سطح مقاومت انسولینی و سطح قند خون ناشتا شد و بر کارکرد سلول‌های بتا پانکراس و انسولین، اثر معنی‌داری نداشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد مهدی فروغی به شماره‌ی ۳۹۱۲۱۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان در این مطالعه و کارکنان مرکز امنیت غذایی، تشکر و قدردانی می‌شود.

معکوسی بین سطح ویتامین D سرم و قند خون ناشتا دیده شد (۲۵). با این وجود، در مطالعه‌ای که توسط Ryu و همکاران انجام شده بود، مکمل یاری ویتامین D اثری بر روی حساسیت انسولینی نداشت، اما بعد از دو سال مکمل یاری، باعث کاهش معنی‌داری در سطح HOMA-IR شد (۲۶).

چندین مکانیسم برای اثر ویتامین D بر روی شاخص‌های گلیسمیک وجود دارد. گیرنده‌های ویتامین D روی ژن‌های موجود در پانکراس و سلول‌های عضلات اسکلتی قرار دارد (۲۸-۲۷). اثر ویتامین D بر روی این گیرنده‌ها، باعث افزایش میزان تولید انسولین می‌شود (۳۰-۲۹). همچنین، اثر ویتامین D بر روی سلول‌های عضلات اسکلتی، باعث افزایش گیرنده‌های گلوکز می‌گردد. ویتامین D سطح عوامل التهابی را که در ایجاد مقاومت انسولینی مؤثر هستند، از طریق کاهش بیان ژن NFκB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) کاهش می‌دهد (۳۵-۳۱).

در مطالعه‌ی حاضر، چندین محدودیت وجود داشت. اولین محدودیت، استفاده از روش اولتراسوند

References

- Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118(4): 1388-93.
- Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; 50(4): 1282-93.
- Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42(1): 132-8.
- Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2460-2.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008; 118(3): 277-83.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55(7): 434-8.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natt M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-21.

8. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42(3): 641-9.
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143(4): 500-5.
10. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(1): 39-48.
11. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010: 351385.
12. Su Y, Ye L. Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Med Hypotheses* 2010; 74(4): 673-5.
13. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses* 2009; 72(3): 314-21.
14. Zhang Z, Zhang Z. Comment on "Vitamin D deficiency is the cause of common obesity". *Med Hypotheses* 2009; 73(1): 123.
15. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2569-70.
16. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(3): 185-97.
17. Pietschmann P, Schernthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus: analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988; 31(12): 892-5.
18. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1496.
19. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de IR, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3498-504.
20. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450-5.
21. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3023-8.
22. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338(13): 867-72.
23. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 980-6.
24. Lind L, Pollare T, Hvarfner A, Lithell H, Sorensen OH, Ljunghall S. Long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in middle-aged men with impaired glucose tolerance. Effects on insulin secretion and sensitivity, glucose tolerance and blood pressure. *Diabetes Res* 1989; 11(3): 141-7.
25. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2010; 53(10): 2112-9.
26. Ryu OH, Lee S, Yu J, Choi MG, Yoo HJ, Mantero F. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on long-term glycemic control in type 2 diabetes mellitus of Korea. *Endocr J* 2014; 61(2): 167-76.
27. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84(2-3): 223-30.
28. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260(15): 8882-91.
29. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 2011; 54(8): 2077-81.
30. Ojuka EO. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004; 63(2): 275-8.
31. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* 2005; 349(2): 248-60.

32. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 558-62.
33. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Iraj B, Askari G. Effect of Vitamin D Supplementation on C-reactive Protein in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver. *Int J Prev Med* 2014; 5(8): 969-75.
34. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, Ghiasvand R, Askari Gh, Iraj B. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver. *ABR*; 2014: 717(13). [In Press].
35. Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, Esmailzadeh A, Iraj B, Askari Gh, Adibi P. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD). *Iran J Nurs Midwifery Res*; 2014. [In Press].

The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver

Mehdi Foroughi¹, Zahra Maghsoudi MSc², Reza Ghasvand PhD³,
Bijan Iraj MD⁴, Gholamreza Askari PhD⁵

Original Article

Abstract

Background: Non-alcoholic fatty liver disease is the most common chronic liver disease in worldwide. Prevalence of the disease is about 35 percent in Iran. Metabolic disorders were seen in patients with nonalcoholic fatty liver. In several studies, vitamin D supplementation led to ameliorate glycemic indicator. The purpose of this study was to investigate the effect of vitamin D supplementation on glycemic indices in patients with nonalcoholic fatty liver.

Methods: In this randomized parallel clinical trial, 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease participated in the intervention and placebo groups. For 10 weeks, the intervention and placebo groups received 50,000 IU Pearle vitamin D or placebo, respectively. Glycemic indices were measured at the beginning and end of the study. Nonalcoholic fatty liver was diagnosed via ultrasound. Data were analyzed using ANCOVA and regression tests in SPSS software.

Findings: At the end of the study, in intervention group, compared with the placebo group, serum vitamin D levels were significantly increased and insulin resistance and fasting blood glucose levels were significantly decreased ($P < 0.05$). But, vitamin D supplementation had not significant effect on other variables.

Conclusion: Vitamin D supplementation reduced insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver. But, more researches must be conducted with large sample sizes and strong designs to confirm these findings.

Keywords: Vitamin D, Glycemic index, Insulin resistance, Nonalcoholic fatty liver

Citation: Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghasvand R, Iraj B, Askari Gh. **The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Resistance in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1076-85

1-MSc Student, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Candidate, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Food Security Research Center and Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Gholamreza Askari PhD, Email: askari@mui.ac.ir

مقایسه‌ی تغییرات همودینامیک حین و بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب با دو روش بیهوشی عمومی با پروپوفول و ایزوفلوران

دکتر کیوان باقری^۱، دکتر سید محمدرضا صفوی^۱، فهیمه محب محمدی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت تغییرات همودینامیک حین و پس از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر و اثرات مهم این تغییرات بر روی عوارض پس از جراحی و با توجه به این که مطالعه‌ای جهت مقایسه‌ی اثرات دو داروی پروپوفول و ایزوفلوران بر روی تغییرات همودینامیک مربوط به عمل بای‌پس عروق کرونر انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثرات این دو دارو انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان شهید دکتر چمران اصفهان، بر روی ۸۹ نفر از بیماران با محدوده‌ی سنی ۴۰-۷۰ سال که تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قلب قرار گرفته بودند، انجام شد. افراد مورد مطالعه، در دو گروه دریافت کننده‌ی ایزوفلوران و پروپوفول تقسیم شدند و تغییرات همودینامیک حین عمل بای‌پس عروق کرونر قلب، هر ۳۰ دقیقه تا پایان عمل و بعد از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب در بخش مراقبت‌های ویژه هر دو ساعت تا شش ساعت بررسی و مقایسه گردید.

یافته‌ها: بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance)، تفاوت دو گروه از نظر فشار خون سیستول ($P = ۰/۴۷۵$)، فشار خون دیاستول ($P = ۰/۸۸۵$)، ضربان قلب ($P = ۰/۱۳۰$)، فشار نبض ($P = ۰/۵۷۲$) و درصد اشباع اکسیژن شریانی ($P = ۰/۴۲۵$) در ۱۰ نوبت اندازه‌گیری (به ترتیب قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی حاضر، دو داروی ایزوفلوران و پروپوفول موجب اختلاف معنی‌داری در متغیرهای همودینامیک قبل، حین و بعد از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب نشدند.

واژگان کلیدی: پروپوفول، ایزوفلوران، پیوند عروق کرونر، همودینامیک

ارجاع: باقری کیوان، صفوی سید محمدرضا، محب محمدی فهیمه. مقایسه‌ی تغییرات همودینامیک حین و بعد از عمل با دو روش بیهوشی پروپوفول و ایزوفلوران در بیماران تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۰۹۴-۱۰۸۶

مقدمه

گونه بیماری‌ها محسوب می‌شود (۱). از اواسط دهه ۱۹۹۰ تلاش‌ها بر این بود که عوارض این جراحی کاهش یابد و بای‌پس عروق کرونر قلب، به جراحی با تهاجم کمتر تبدیل گردد (۲). پروپوفول،

بیماری‌های قلبی- عروقی، یکی از علل اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است و جراحی‌های قلبی- عروقی، از جمله درمان‌های استاندارد این

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

در یک مطالعه، با بررسی تأثیر ناپایداری همودینامیکی بر بروز استروک پس از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب، نتایج به دست آمده نشان داد که وجود پولموناری هایپرتانسیون قبل از عمل، برادی‌کاردی و تاکی‌کاردی در شروع عمل، هیپوتانسیون در حین عمل و تاکی‌کاردی بعد از عمل، می‌تواند به عنوان عامل مؤثر و پیش‌بینی کننده‌ی مرگ و میر در بیماران محسوب شود و وجود هایپرتانسیون دیاستولیک، می‌تواند به عنوان عامل مؤثر در بروز استروک پس از عمل محسوب شود (۱۱).

در یک طرح تحقیقاتی، نشان داده شده است که متوسط فشار خون شریانی با پروپوفول در مقایسه با زنون در بیماران با عامل خطر بیماری قلبی، که تحت اعمال جراحی غیر قلبی قرار گرفته بودند، کاهش داشته است (۱۲). در مطالعه‌ای نشان داده شد که سوئفلوران در بیمارانی که ایسکمی شدید قلبی ندارند، بر پروپوفول ارجح است و در بیمارانی که ایسکمی شدید قلبی و ناپایداری قلبی - عروقی شدیدتری دارند، پروپوفول بر سوئفلوران ارجح است (۱۳).

با توجه به اهمیت تغییرات همودینامیک حین و پس از عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر و اثرات مهم این تغییرات بر روی عوارض پس از جراحی و با توجه به این که مطالعه‌ای جهت مقایسه‌ی اثرات ۲ داروی پروپوفول و ایزوفلوران بر روی تغییرات همودینامیک مرتبط با عمل بای‌پس عروق کرونر انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی و مقایسه‌ی اثرات این دو دارو بر روی تغییرات همودینامیک حین و پس از جراحی عروق کرونر طراحی و اجرا شد تا یافته‌های آن، جهت انتخاب روش بهتر برای بیهوشی و کاهش عوارض این جراحی مؤثر واقع شود.

یک داروی بیهوشی وریدی است که موجب القا و یا ادامه‌ی بیهوشی می‌شود که به طور معمول، همراه با اویپوئیدها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بررسی‌ها گزارش شده است که پروپوفول وریدی، اثرات حفاظت کننده برای قلب دارد (۳-۴). مهم‌ترین مزیت پروپوفول، کوتاه کردن زمان جراحی و به دنبال آن، کاهش بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است (۵).

ایزوفلوران، یک داروی بیهوشی فرار است. ادعا می‌شود که استفاده از داروهای بیهوشی فرار در جراحی بای‌پس عروق کرونر، نشانگرهای زیستی ناشی از نکروز قلبی و مرگ و میر را در مقایسه با پروپوفول کاهش می‌دهد (۳، ۶).

القای بیهوشی و جراحی، خود باعث افزایش فشار خون و ضربان قلب می‌شود. این وضعیت، سبب افزایش نیاز میوکارد به اکسیژن و ایجاد ایسکمی می‌گردد که یک خطر برای بیماران عروق قلبی محسوب می‌شود (۷، ۴). در مطالعات نشان داده شد که افزایش فشار نبض در حین عمل بای‌پس عروق کرونر قلب در دراز مدت، با کاهش بقای بیماران همراه است. از طرف دیگر، در یک طرح تحقیقاتی نشان داده شد که افزایش ۲۰ میلی‌متر جیوه در فشار خون، با افزایش ۵۰ درصدی ناکارآمدی کلیه همراه بوده است (۸). علاوه بر آن، افزایش فشار خون، اثرات سوء بر مغز و قلب بیماران، قبل از ترخیص از بیمارستان داشته است (۹).

همچنین، سیستم عصبی مرکزی، بسیار مستعد هیپوکسی و کاهش جریان خون در خلال عمل جراحی به خصوص هنگام اختلال همودینامیکی ناشی از جراحی قلب است (۱۰).

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور و آینده‌گر بود که در سال ۱۳۹۳ در مرکز آموزشی-درمانی شهید دکتر چمران انجام گردید. حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه، جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، به تعداد ۴۰ نفر در هر گروه برآورد شد که با استفاده از جدول اعداد تصادفی، در دو گروه دریافت کننده‌ی ایزوفلوران و گروه دریافت کننده‌ی پروپوفول تقسیم شدند. تعداد ۸۰ نفر از بیماران تحت عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قلب، انتخاب شدند و به روش تخصیص تصادفی، در ۲ گروه ۴۰ نفره قرار گرفتند. بیماران در گروه سنی ۷۰-۴۰ سال بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل کاندیدای عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر قلب، سن ۷۰-۴۰ سال، از هر ۲ جنس و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل داشتن عمل اضافه بر بای‌پس عروق کرونر قلب مانند ترمیم یا تعویض دریچه‌های قلب، عمل جراحی مجدد و نیاز به حمایت بالون داخل آئورت، اعتیاد به مواد مخدر و روان‌گردان، سابقه‌ی جراحی قلبی در گذشته، سابقه‌ی سکته‌ی قلبی، سابقه‌ی حساسیت به داروهای بیهوشی و ابتلا به هر نوع نوروپاتی بودند.

بیماران در شب قبل از عمل، توسط متخصص بیهوشی ویزیت شدند. با بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه، نسبت به روند مطالعه صحبت شد و در صورت تمایل بیماران به شرکت در مطالعه، از آن‌ها

رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت می‌گردید. پیش‌دارو، در همه‌ی بیماران یکسان بود. مانیتورینگ کامل (الکتروکاردیوگرافی، پالس اکسی‌متری، ETCO_2 یا، آرترالاین و ...) در اتاق عمل به طور یکسان برای همه‌ی بیماران برقرار شد.

داروهای تجویزی در مطالعه توسط تکنسین بیهوشی که در مطالعه نقش نداشت، تهیه و کدگذاری شد. بیماران توسط متخصص بیهوشی که نقشی در جمع‌آوری داده‌ها نداشت، بیهوش شدند. جمع‌آوری اطلاعات، حین و بعد از عمل توسط فردی که از نوع بیهوشی بیمار بی‌اطلاع بود، انجام شد. 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.

شب قبل از جراحی، بیماران هر دو گروه قرص دیازپام ۱۰-۵ میلی‌گرم به عنوان پیش‌دارو دریافت کردند. یک ساعت قبل از شروع جراحی، آمپول ۱۰ میلی‌گرمی مورفین به صورت داخل عضلانی برای همه‌ی بیماران تزریق شد. القای بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود. به عنوان القای بیهوشی هر دو گروه، تیوپتتان (۶ میلی‌گرم/کیلوگرم)، پانکورونیوم (۰/۸ میلی‌گرم/کیلوگرم)، فنتانیلین (۲ میکروگرم/کیلوگرم)، مورفین (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) و گزیلوکابین (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند. برای ادامه‌ی بیهوشی، گروه اول، پروپوفول به صورت اینفیوژن (۰/۶ سی‌سی/کیلوگرم/ساعت)، پانکورونیوم (۱/۴ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند.

دیاستول و متوسط شریانی، فشار نبض و تعداد ضربان قلب و آنالیز خون شریانی و درصد اشباع اکسیژن شریانی در ۶ ساعت اول در فواصل ۲ ساعته اندازه‌گیری و ثبت شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance) و ANOVA mixed (Analysis of variance mixed) آنالیز شد. $P \leq 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۸۹ بیمار کاندیدای جراحی پیوند عروق کرونر قلب انتخاب و به روش تخصیص تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بیماران در گروه سنی ۷۰-۴۰ سال بودند. در گروه پروپوفول، ۴۴ مورد و در گروه ایزوفلوران، ۴۵ مورد بیمار شرکت داشتند (جدول ۱).

گروه دوم برای ادامه‌ی بیهوشی، MAC (Minimum alveolar concentration) ایزوفلوران (۱/۲۵ درصد)، پانکوریونیم (۱/۴ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) دریافت کردند.

قبل از پمپ در هر دو گروه، فشار سیستول، دیاستول و متوسط شریانی، فشار نبض و تعداد ضربان قلب و آنالیز خون شریانی و درصد اشباع اکسیژن شریانی اندازه‌گیری و ثبت شد.

در حین پمپ قلبی-ریوی، فشار سیستول، دیاستول، میانگین فشار متوسط شریانی، فشار نبض، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی هر ۳۰ دقیقه در هر دو گروه اندازه‌گیری و ثبت گردید.

پس از پمپ در هر دو گروه، فشار سیستول، دیاستول و متوسط شریانی، فشار نبض و تعداد ضربان قلب و آنالیز خون شریانی و درصد اشباع اکسیژن شریانی اندازه‌گیری و ثبت شد.

پس از اتمام عمل جراحی، بیماران تحت مانیتورینگ به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شدند. در بخش مراقبت‌های ویژه، فشار خون سیستول،

جدول ۱. توزیع فراوانی جنس در دو گروه پروپوفول و ایزوفلوران

مقدار P	گروه ایزوفلوران	گروه پروپوفول	جنس
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۷۰۵	۳۶ (۸۰)	۳۵ (۷۹)	مرد
	۹ (۲۰)	۹ (۲۱)	زن
	۴۵ (۱۰۰)	۴۴ (۱۰۰)	کل

بر اساس آزمون χ^2 تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

پروپوفول به صورت اینفیوژن (۰/۶ سی‌سی/کیلوگرم/ساعت) پانکوریونیم (۱/۴ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم)

MAC (Minimum alveolar concentration) ایزوفلوران (۱/۲۵ درصد)، پانکوریونیم (۱/۴۰ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)

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

مقدار P	گروه ایزوفلوران		گروه پروپوفول		متغیر
	خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	خطای استاندارد	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۰۵۶	۱/۱۶	۶۰/۶۰ \pm ۷/۷۸	۱/۰۸	۵۹/۲۹ \pm ۷/۱۸	سن (سال)
۰/۱۳۸	۲/۱۷	۷۶/۴۸ \pm ۱۴/۵۷	۱/۹۷	۷۲/۰۹ \pm ۱۳/۰۷	وزن (کیلوگرم)
۰/۶۲۱	۱/۵۰	۱۶۶/۶۰ \pm ۱۰/۱۱	۱/۶۹	۱۶۵/۴۷ \pm ۱۱/۲۲	قد (سانتی‌متر)
۰/۳۲۴	۱/۵۲	۴۸/۵۳ \pm ۸/۲۲	۱/۲۸	۵۰/۳۴ \pm ۸/۵۱	کسر جهشی

بر اساس آزمون t، تفاوت دو گروه از نظر یافته‌های سن، برون‌ده قلبی، وزن و قد معنی‌دار نبود.

پروپوفول به صورت اینفیوژن (۰/۶ سی‌سی/کیلوگرم/ساعت) پانکوریوم (۱/۴ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) MAC (Minimum alveolar concentration) ایزوفلوران (۱/۲۵ درصد)، پانکوریوم (۱/۴۰ دوز اولیه در صورت برگشت تنفس) و مورفین (۰/۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)

برون‌ده قلبی در گروه پروپوفول بیشتر از گروه ایزوفلوران بود و آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد ($P = ۰/۳۲۴$) (جدول ۲).

میانگین فشار خون سیستول در گروه ایزوفلوران $۹۰/۰۸ \pm ۱/۷۱$ و در گروه پروپوفول $۹۱/۴۲ \pm ۱/۵۳$ میلی‌متر جیوه بود و قبل از پمپ، شروع پمپ و هر ۳۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و سپس بعد از اتمام پمپ و هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری شد. بر اساس آزمون Repeated Measures، تفاوت دو گروه از نظر فشار خون سیستول (قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود ($P = ۰/۴۷۵$).

میانگین فشار خون دیاستول در گروه ایزوفلوران، $۶۰/۴۲ \pm ۱/۴۲$ و در گروه پروپوفول $۶۰/۶۵ \pm ۱/۲۷$ میلی‌متر جیوه بود و قبل از پمپ، شروع پمپ و هر ۳۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و سپس بعد از اتمام پمپ و هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری شد. بر اساس آزمون Repeated Measures تفاوت دو گروه از نظر فشار

فراوانی جنس در گروه پروپوفول به صورت ۳۵ نفر مرد (۷۹ درصد) و ۹ نفر زن (۲۱ درصد) و در گروه ایزوفلوران به صورت ۳۶ نفر مرد (۸۰ درصد) و ۹ نفر زن (۲۰ درصد) بود که بر اساس آزمون χ^2 تفاوت در دو گروه معنی‌دار نبود (جدول ۱) ($P = ۰/۷۰۵$).

میانگین سن در گروه پروپوفول ۵۹/۲۹ سال و در گروه ایزوفلوران ۶۰/۶۰ سال بود. بنابراین، در گروه ایزوفلوران، میانگین سنی بالاتر از گروه پروپوفول بود و آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد (جدول ۲) ($P = ۰/۰۵۶$).

میانگین وزن در گروه پروپوفول، ۷۲/۰۹ کیلوگرم و در گروه ایزوفلوران، ۷۶/۴۸ کیلوگرم بود که آزمون t مستقل، تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد (جدول ۲) ($P = ۰/۱۳۸$).

میانگین قد در گروه پروپوفول ۱۶۵/۴۷ و در گروه ایزوفلوران ۱۶۶/۶۰ سانتی‌متر بود که آزمون t مستقل تفاوت در دو گروه را معنی‌دار نشان نداد (جدول ۲) ($P = ۰/۶۲۱$).

میانگین برون‌ده قلبی در گروه پروپوفول، ۵۰/۳۴ و در گروه ایزوفلوران ۴۸/۵۳ درصد بود؛ بنابراین،

از اتمام پمپ و هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری شد. بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، تفاوت دو گروه از نظر درصد اشباع اکسیژن شریانی در اتاق عمل (قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود ($P = ۰/۴۲۵$).

بحث

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور، تصادفی و آینده‌نگر بود. زمان انجام طرح سال ۱۳۹۳ و مکان آن، مرکز آموزشی-درمانی شهید دکتر چمران بود.

هدف کلی از انجام این مطالعه، بررسی مقایسه‌ای تغییرات همودینامیک حین و بعد از عمل با دو روش بیهوشی پروپوفول و ایزوفلوران در بیماران تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قلب بود.

در این مطالعه، تعداد ۸۹ بیمار کاندیدای جراحی پیوند (بای‌پس) عروق کرونر قلب، با روش تخصیص تصادفی در دو گروه شامل گروه ایزوفلوران با ۴۵ نفر بیمار و گروه پروپوفول با ۴۴ نفر بیمار، 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 کسر جهشی نیز تفاوت معنی‌داری بین بیماران شرکت کننده در دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه‌ای با بررسی دو استراتژی فشار خون بالا و پایین در عمل بای‌پس عروق کرونر، نتایج نشان

خون دیاستول (قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود ($P = ۰/۸۸۵$).

میانگین تعداد ضربان قلب در گروه ایزوفلوران $۸۹/۲۶ \pm ۱/۸۷$ و در گروه پروپوفول $۹۲/۳۸ \pm ۱/۶۸$ میلی‌متر جیوه بود و قبل از پمپ، شروع پمپ و هر ۳۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و سپس بعد از اتمام پمپ و هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری شد. بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، تفاوت دو گروه از نظر تعداد ضربان قلب (قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۷۲$).

میانگین فشار خون نبض در گروه ایزوفلوران $۲۸/۸۷$ میلی‌متر جیوه و در گروه پروپوفول $۲۸/۴۲$ میلی‌متر جیوه بود و قبل از پمپ، شروع پمپ و هر ۳۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و سپس بعد از اتمام پمپ و هر ۲ ساعت تا ۸ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه، اندازه‌گیری شد. بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، تفاوت دو گروه از نظر فشار خون نبض (قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از شروع پمپ، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۷۲$).

میانگین درصد اشباع اکسیژن شریانی در گروه ایزوفلوران $۰/۱۲ \pm ۹۸/۷۱$ و در گروه پروپوفول، $۰/۱۴ \pm ۹۸/۸۳$ میلی‌متر جیوه بود و قبل از پمپ، شروع پمپ و هر ۳۰ دقیقه تا ۱۲۰ دقیقه و سپس بعد

بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر و با توجه به این که مطالعات اندکی در دنیا بر روی اثر این دو داروی هوشبر بر تغییرات همودینامیک حین و پس از جراحی 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 بروز تغییرات همودینامیک پیشنهاد می‌گردد. نتیجه‌ی نهایی این که دو داروی ایزوفلوران و پروپوفول، موجب اختلاف معنی‌داری در متغیرهای همودینامیک قبل، حین و بعد از عمل بای‌پس عروق کرونر قلب نشدند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای فهیمة محب محمدی به شماره‌ی ۳۹۲۳۴۷ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. با تشکر از جناب آقای دکتر هنرمند (معاون پژوهشی گروه بیهوشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان) و جناب آقای دکتر صفوی (استاد مشاور طرح) که پژوهشگران را در اصلاح هر چه بهتر این مقاله یاری کردند. همچنین، از جناب آقای دکتر صادقی (دکترای آمار زیستی) که آنالیز آماری داده‌های این مقاله را انجام دادند، خانم سلطانی (پرستار بخش مراقبت‌های ویژه، بیمارستان شهید دکتر چمران) و خانم همزه‌لویی (تکنسین بیهوشی اتاق عمل، بیمارستان شهید دکتر چمران) که در تکمیل چک لیست‌ها همکاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

داد در گروه با فشار خون بالاتر در مقایسه با گروه با فشار خون پایین‌تر، بروز مشکلات قلبی، مرگ و میر و بروز استروک کمتر بوده است (۱۴).

در یک طرح تحقیقاتی، نشان داده شده است که متوسط فشار خون شریانی با پروپوفول در مقایسه با زنون، در بیماران با عامل خطر بیماری قلبی که تحت اعمال جراحی غیر قلبی قرار گرفته بودند، کاهش داشته است (۱۲).

در مطالعات نشان داده شد که فشار نبض، یک عامل پیش‌گویی کننده‌ی اصلی در بیماری کرونری قلب است و همچنین، نشان داده شد که افزایش فشار نبض در حین عمل بای‌پس عروق کرونر قلب در دراز مدت، با کاهش بقای بیماران همراه است (۸).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب، فشار نبض و درصد اشباع اکسیژن شریانی در دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول و در ۱۰ نوبت (به ترتیب قبل از پمپ، شروع پمپ، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد، بلافاصله بعد از اتمام پمپ و ۲، ۶ و ۸ ساعت بعد از ورود به بخش مراقبت‌های ویژه) اندازه‌گیری شد که تفاوت دو گروه از نظر فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب، فشار نبض و درصد اشباع اکسیژن شریانی معنی‌دار نبود.

به طور خلاصه، بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، میانگین فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب، فشار نبض و درصد اشباع اکسیژن شریانی در دو گروه ایزوفلوران و پروپوفول و در ۱۰ نوبت پیش‌گفته، اندازه‌گیری شد که تفاوت دو گروه از نظر فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب، فشار نبض و درصد اشباع اکسیژن شریانی معنی‌دار نبود.

References

1. Kabukcu HK, Sahin N, Temel Y, Titiz TA. Hemodynamics in coronary artery bypass surgery: effects of intraoperative dexmedetomidine administration. *Anaesthesist* 2011; 60(5): 427-31.
2. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344(8922): 563-70.
3. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Fochi O, Testa V, Sheiban I, et al. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(5): 594-9.
4. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymalainen M, Merilainen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98(4): 447-55.
5. Oztekin I, Gokdogan S, Oztekin DS, Issever H, Goksel O, Canik S. Effects of propofol and midazolam on lipids, glucose, and plasma osmolality during and in the early postoperative period following coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127(1): 173-82.
6. Yao YT, Li LH. Sevoflurane versus propofol for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 2009; 24(3): 133-41.
7. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(1): 109-17.
8. Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. *Circulation* 2007; 115(6): 733-42.
9. Fontes ML, Aronson S, Mathew JP, Miao Y, Drenger B, Barash PG, et al. Pulse pressure and risk of adverse outcome in coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 2008; 107(4): 1122-9.
10. Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(1): 57-64.
11. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1999; 89(4): 814-22.
12. Baumert JH, Hein M, Hecker KE, Satlow S, Neef P, Rossaint R. Xenon or propofol anaesthesia for patients at cardiovascular risk in non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100(5): 605-11.
13. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21(5): 664-71.
14. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(5): 1302-11.

Comparing the Hemodynamic Changes during and after Coronary Artery Bypass Graft Surgery under General Anesthesia with Propofol and Isoflurane

Keyvan Bagheri MD¹, Mohammad Reza Safavi MD¹, Fahimeh Moheb-Mohammadi²

Original Article

Abstract

Background: Hemodynamic changes during and after coronary artery bypass graft surgery and the effects of these changes on postoperative complications are important. As there was not any study to compare the effects of propofol and isoflurane on hemodynamic changes during and after coronary artery bypass grafting, we decided to do this.

Methods: This clinical trial study was done on 80 patients undergoing coronary artery bypass surgery at the ages of 40 to 70 years in 2014 in Chamran Hospital, Isfahan, Iran. The subjects received isoflurane or propofol in two groups. Hemodynamic changes during coronary artery bypass graft surgery and then every 30 minutes until the end of the surgery and in intensive care unit every two hours to eight hours were compared.

Findings: Based on the repeated measure ANOVA test, the differences between the two groups in systolic blood pressure ($P = 0.475$), diastolic blood pressure ($P = 0.885$), heart rate ($P = 0.130$), pulse pressure ($P = 0.572$) and arterial oxygen saturation ($P = 0.425$) in 10 times of measuring (before the pumping starts, at pumping, 30, 60, 90 and 120 minutes later, immediately after the pumping and 2, 6 and 8 hours after admission to the intensive care unit) were not significant.

Conclusion: In our study, isoflurane and propofol did not cause significant differences in the hemodynamic variables before, during and after coronary artery bypass graft surgery.

Keywords: Propofol, Isoflurane, Coronary artery bypass graft surgery, Hemodynamic

Citation: Bagheri K, Safavi MR, Moheb-Mohammadi F. **Comparing the Hemodynamic Changes during and After Coronary Artery Bypass Graft Surgery under Propofol and Isoflurane Anesthesia.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1086-94

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: Fahimeh Moheb-Mohammadi, Email: abbg68@yahoo.com

مقایسه‌ی اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما

دکتر محمدعلی نیلفروش‌زاده^۱، دکتر فریبا جعفری^۲، نکین فروغی^۳، دکتر الهه هفت برادران^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ملاسما، یک ضایعه‌ی پیگمانته‌ی اکتسابی در همه‌ی انواع پوست می‌باشد که اغلب در خانم‌ها ایجاد می‌شود. محققان همواره برای یافتن درمانی مؤثر و قطعی با میزان عود کمتر تلاش کرده‌اند. در این مطالعه، میزان اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما بررسی و مقایسه شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۵۰ بیمار مبتلا به ملاسما، به طور تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری قرار گرفتند. گروه اول، تحت درمان با درمان ترکیبی Kligman و گروه دوم تحت همان درمان و سپس لیزر Fractional Q switched Nd: YAG قرار گرفتند. بلافاصله پس از اتمام و ۶ ماه پس از شروع درمان، وسعت منطقه پیگمانتاسیون و میزان یکنواختی ملاسما، MASI score (Melasma area and severity index score) و نظر بیمار ثبت شد. سپس نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون ANOVA (Analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از اتمام درمان، از نظر وسعت و پیگمانتاسیون و MASI score ملاسما، تفاوت معنی‌داری بین دو روش مشاهده نشد. همچنین، رابطه‌ی معکوس بین سن بیماران با میزان پاسخ‌گویی به هر دو روش درمانی و نیز عود ملاسما، مشاهده گردید. یک مورد پس از درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر، دچار خشکی پوست صورت شد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، بهبودی قابل ملاحظه در ملاسما در هر دو گروه دیده شد. اما تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو روش مشاهده نشد. به نظر می‌رسد، با افزایش تعداد و کاهش فاصله‌ی زمانی بین جلسات لیزر، پاسخ درمانی مناسب‌تری ایجاد شود. همچنین، با توجه به عود ملاسما پس از اتمام درمان، لزوم تداوم درمان با استفاده از ترکیبات لایه‌بردار و روشن‌کننده، همچون درمان Kligman، احساس می‌شود.

واژگان کلیدی: ملاسما، درمان ترکیبی Kligman، لیزر Fractional Q switched Nd: YAG

ارجاع: نیلفروش‌زاده محمدعلی، جعفری فریبا، فروغی نکین، هفت برادران الهه. **مقایسه‌ی اثربخشی درمان ترکیبی Kligman به تنهایی و به**

همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۱۰۶-۱۰۹۵

ماکول‌های مجزا یا پچ‌های به هم پیوسته‌ی هیپرپیگمانته‌ی قهوه‌ای می‌باشد که به خصوص در ناحیه‌ی صورت تظاهر می‌یابد و یک اختلال شایع

مقدمه

ملاسما یا ماسک حاملگی، یک اختلال رنگدانه‌ای اکتسابی به نسبت شایع است که به صورت

- ۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، نجف‌آباد، ایران
- ۴- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: elahe_md2003@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: الهه هفت برادران

یک روشن کننده‌ی موضعی سه‌گانه که برای اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط دکتر آلبرت کلیگمن شناخته شد، کلیگمن می‌باشد که شامل هیدروکینون ۵ درصد، ترتینوئین ۰/۱ درصد و دگزامتازون ۰/۱ درصد است. البته ممکن است دگزامتازون با کورتیکو استروئیدهای به نسبت قوی تا قوی دیگر جایگزین شود. این روش، یکی از رایج‌ترین درمان‌های ملاسما طی ۳ دهه‌ی گذشته به حساب می‌آید (۱۲، ۵).

لیزر، یک منبع نور تک رنگ با انسجام بالا است که در درمان مشکلات پوستی مختلف به کار گرفته می‌شود و بر پایه‌ی تئوری فوتوتمولیز انتخابی، عمل می‌کند. طول موج قابل دریافت برای ملانین ۶۳۰-۱۱۰۰ نانومتر است که قابلیت نفوذ خوبی در پوست دارد (۱۳).

لیزرها و درمان بر پایه‌ی نور در موارد مقاوم و با احتیاط به خصوص در انواع پوستی ۴-۶ باید انجام شود. برخی از انواع لیزر با نتایج متفاوت در درمان ملاسما عبارت از لیزر Q-switched Nd: YAG، Q-switched alexandrite، Q-switched Ruby laser در ترکیب با لیزر CO₂، لیزر ER: Yag لیزرهای غیر لایه‌بردار فرکشنال ۱۵۵۰ nm و Thulium fiber ۱۹۲۷ nm (Intense pulsed light) و IPL می‌باشند (۱۴).

فرکشنال فوتوتمولیز، یک مفهوم جدید در لیزر درمانی است که با انتشار نور به صورت میکروسکوپی، ستون‌های کوچکی از آسیب در پوست ایجاد می‌کند. این نوع لیزر، زخم باز در پوست ایجاد نمی‌کند و با عوارض ناشی از آن مثل هایپو و هایپر پیگمنتاسیون همراهی ندارد. لایه‌ی شاخی پوست، پس از درمان با این لیزر، طی

پیگمانتاسیون در همه‌ی انواع پوست می‌باشد. ملاسما در خانم‌ها در سنین باروری ایجاد می‌شود و شیوع آن در آقایان کمتر است و در نژادهای آمریکای لاتین، سیاهپوستان و آسیایی‌ها، بیش از سفیدپوستان دیده می‌شود (۴-۱).

ملاسما، اغلب باعث ایجاد ناراحتی‌های روحی و روانی- اجتماعی در بسیاری از بیماران می‌شود. این اختلال، به طور مستقیم بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد (۵).

علت ایجاد ملاسما، شامل هم‌زمانی مجموعه‌ای از عوامل مانند نور خورشید، عوامل هورمونی (حاملگی و استفاده از قرص‌های جلوگیری خوراکی)، استعداد ژنتیکی و داروهای فتوتوکسیک می‌باشد (۱).

ملاسما، در افراد با نوع پوستی ۴-۶، بیش از افراد دارای پوست روشن‌تر دیده می‌شود. تخمین زده شده است که ملاسما در ۷۰-۵۰ درصد از خانم‌های باردار آمریکایی وجود دارد. همچنین، تخمین زده شده است که شیوع آن در خانم‌های باردار آمریکای لاتین، بین ۸۰-۵۰ درصد است و در یک سوم آن‌ها، پس از ختم بارداری ادامه می‌یابد (۶، ۳-۱).

درمان ملاسما، به خصوص در افراد دارای نوع پوستی تیره، با مشکل مواجه می‌شود. اصل درمان آن شامل محافظت در برابر نور خورشید، دوری از عوامل ایجاد کننده و استفاده از روش‌های دیپگمانته کننده می‌باشد (۷).

درمان‌های رایج آن شامل استفاده از ترکیبات موضعی روشن کننده به تنهایی یا در ترکیب با سایر روشن کننده‌ها به عنوان خط اول درمان، استفاده از لایه‌بردارهای شیمیایی و لیزر درمانی و درمان بر اساس منابع نوری به عنوان خط دوم درمان می‌باشد (۸-۱۱).

۲۴ ساعت یکپارچگی خود را به دست می آورد و به طور سریع، بهبودی حاصل می گردد.

همچنین، با داشتن قابلیت نفوذ به قسمت های عمیق پوست، تمامی قسمت ها را پوشش می دهد و در نتیجه، به عنوان استاندارد طلایی درمان ضایعات پوستی مختلفی همچون ملاسما، اسکار آکنه، تغییرات رنگ پوست و ... به حساب می آید (۱، ۱۵).

به دلیل ماهیت مزمن و عود شونده ی ملاسما و از آن جایی که اثرات مفید هیچ درمان منفردی در بهبودی تمام بیماران مبتلا به ملاسما ثابت شده نیست و درمان ترکیبی با مدالیت های رایج، لازم است (۱۴) و همچنین، بین تمام روش های درمانی ملاسما، لیزر Low fluence ۱۰۶۴ nm Q-switched Nd:YAG یک روش موفق در تحقیقات بوده است. هر چند این لیزر، به طور گسترده ای در درمان ملاسما به کار برده می شود، اما استفاده از درمان های ترکیبی جهت بهبود کلینیکی لازم به نظر می رسد (۱۶).

روش ها

طی یک مطالعه ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده در سال های ۹۳-۱۳۹۲ در مرکز تحقیقات پوست و سالک، ۵۰ بیمار مبتلا به ملاسما با دامنه ی سنی ۲۰-۵۰ سال وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد ۲۰-۵۰ ساله ی مبتلا به ملاسما، عدم وجود عفونت در محل تحت درمان، عدم وجود بارداری و شیردهی، عدم استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی یا هورمون درمانی و رضایت در ورود به طرح بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل تمایل افراد برای خروج از مطالعه، ایجاد حساسیت های پوستی شدید نسبت به

درمان های صورت گرفته، باردار شدن بیماران و عدم حضور به موقع در جلسات لیزر درمانی بود. از ۵۰ بیمار وارد شده به مطالعه، به طور تصادفی ۲۵ نفر تحت درمان با کلیگمن (گروه اول) و ۲۵ نفر تحت درمان ترکیبی کلیگمن و لیزر Fractional Q switched Nd: YAG (گروه دوم) قرار گرفتند. از آن جایی که ملاسما شیوع بیشتری در خانم ها دارد و از طرفی، میزان پیگیری جهت درمان در خانم ها بیش از آقایان می باشد، تمام بیماران تحت درمان را خانم ها تشکیل دادند.

برای تمام بیماران در بدو ورود به مطالعه، پس از تکمیل مشخصات در پرسش نامه و رضایت نامه و پس از توضیح فواید اجرای طرح، MASI score طبق فرمول محاسبه شد.

گروه اول تحت درمان ۴ ماهه با کلیگمن قرار گرفتند. به بیماران روش استفاده از دارو توضیح داده شد؛ به این صورت که هر شب، تمام پوست صورت خود را با این ترکیب پوشش دادند و صبح با آب شستند. در صورت ایجاد قرمزی و سوزش پوست، مصرف ترکیب به مدت چند شب متوقف می شد و سپس دوباره درمان ادامه می یافت. این درمان به مدت ۴ ماه انجام شد. در این بازه ی زمانی، لازم بود بیماران از کرم ضد آفتاب استفاده کنند.

گروه دوم تحت درمان کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG (Helios II, Korea) با مشخصات طول موج ۱۰۶۴ nm، با هند پیس فرکشنال، یک پاس و انرژی ۱۲۰۰-۶۰۰ mj تا جایی که منطقه ی تحت درمان دچار اریتم شود، قرار گرفتند. ابتدا به مدت ۲ هفته، از کلیگمن به همان روش ذکر شده در بالا استفاده

روش محاسبه:

$$[P (RMR) + H (RMR)] + 0/3 A (LMR) \\ = 0/3 A (F) [P (F) + H (F)] + 0/3 A (RMR) \\ \text{MASI score} \\ H (LMR)] + 0/1 A (M) [P (M) + H (M)] \\ [P (LMR) +$$

داده‌های مطالعه پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون آماری Repeated measures ANOVA (Repeated measures analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۵۰ بیمار وارد شده به مطالعه، ۲۵ نفر تحت درمان با کلیگمن و ۲۵ نفر تحت درمان ترکیبی کلیگمن و لیزر Fractional Q switched Nd: YAG قرار گرفتند. از آن جایی که ملاسما، شیوع بیشتری در خانم‌ها داشت و از طرفی، میزان پیگیری جهت درمان در خانم‌ها بیش از آقایان بود، تمام بیماران تحت درمان را خانم‌ها تشکیل می‌دادند.

میانگین سنی در گروه اول، $35/16 \pm 5/62$ سال و در گروه دوم $32/12 \pm 6/24$ سال بود. از لحاظ توزیع سنی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

پس از بررسی‌های انجام گرفته، قبل از درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، ۱۴ بود ($5/84 \pm 3/07$). بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و

شد و سپس تحت درمان لیزر Fractional Q switched Nd: YAG جلسه با فواصل هر ۲ هفته یک بار قرار گرفتند. سپس، از یک هفته پس از آخرین جلسه‌ی لیزر، استفاده‌ی مجدد کلیگمن را شروع کردند و تا ۴ ماه پس از شروع درمان اولیه، ادامه دادند.

تمام بیماران قبل، بلافاصله و ۶ ماه پس از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند و میزان درصد بهبودی ملاسما از نظر خود بیماران، همچنین MASI score آن‌ها محاسبه و ثبت شد. به علاوه، بیماران از لحاظ ایجاد عوارض درمان مورد بررسی قرار گرفتند.

MASI score یک روش اندازه‌گیری ملاسما قبل و بعد از استفاده از روش درمانی است که در ۴ ناحیه بررسی می‌شود:

پیشانی (F یا Frontal) که ۳۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهد. گونه‌ی راست (RMR) یا Right malar region) و گونه‌ی چپ (LMR) یا Left malar region) که هر کدام ۳۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهند. چانه (C یا Chin) که ۱۰ درصد را به خود اختصاص می‌دهد.

* وسعت ملاسما (A) که بین ۰-۶ تقسیم‌بندی می‌شود:

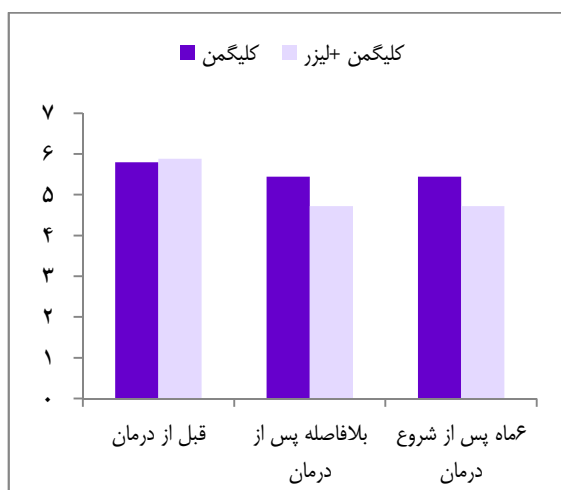
عدم وجود ملاسما = ۰، کمتر از ۱۰ درصد = ۱، ۱۰-۲۹ درصد = ۲، ۳۰-۴۹ درصد = ۳، ۵۰-۶۹ درصد = ۴، ۷۰-۸۹ درصد = ۵ و ۹۰-۱۰۰ درصد = ۶.

درجه‌ی پیگماتاسیون (P یا Pigmentation) و یکنواختی (H یا Humdrum) که بین ۰-۴ تقسیم‌بندی می‌شود:

عدم وجود = ۰، ناچیز = ۱، خفیف = ۲، متوسط = ۳ و شدید = ۴.

۰/۷۵۳ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود.

همچنین، تفاوت معنی داری بین تغییر اندازهی وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = ۰/۶۲۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین وسعت ملاسما در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان کاهش اندازهی ملاسما پس از دریافت درمان در هر دو روش درمانی بیشتر بود ($P = ۰/۰۳۰$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش اندازهی ملاسما، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = ۰/۰۳۳$).

قبل از درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیهی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۴ بود ($۵/۸۰ \pm ۲/۴۶$). بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیهی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۰ بود ($۴/۰۴ \pm ۲/۱۸$).

بیشترین میزان، برابر با ۱۲ بود ($۵/۴۴ \pm ۲/۵$).

۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۱۲ بود ($۵/۴۴ \pm ۲/۵$).

قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۱۱ بود ($۵/۸۸ \pm ۲/۴۵$).

بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۱ و بیشترین میزان برابر با ۱۱ بود ($۴/۷۲ \pm ۲/۳۸$).

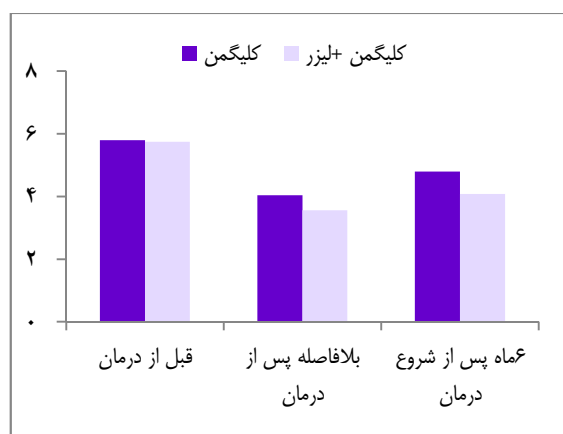
۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۱۱ بود ($۴/۷۲ \pm ۲/۳۸$).

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA تفاوت معنی دار بین اندازهی وسعت ملاسما در ناحیهی صورت بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، از نظر آماری تفاوت معنی داری بین اندازهی وسعت ملاسما در ناحیهی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان در هیچ کدام از دو روش وجود نداشت ($P = ۱/۰۰۰$).

از لحاظ آماری، تفاوت معنی داری از نظر تغییر اندازهی وسعت ملاسما در ناحیهی صورت ۶ ماه پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان، بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = ۰/۶۳۲$)، اما کاهش اندازهی ملاسما، پس از اتمام درمان با کلیگمن، به میزان

پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = 0/950$)؛ اما به ازای هر درجه‌ی پیگمانتاسیون ملاسما، پس از اتمام درمان با کلیگمن، میزان کاهش پیگمانتاسیون $0/4$ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود.

همچنین، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین تغییر میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان بین دو روش درمانی وجود نداشت ($P = 0/463$) (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین میزان پیگمانتاسیون در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان پیگمانتاسیون ملاسما پس از دریافت درمان در هر دو روش درمانی کاهش بیشتری داشت ($P = 0/02$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش میزان پیگمانتاسیون ملاسما، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = 0/018$).

میانگین MASI score بیماران قبل از درمان با کلیگمن، $4/04 \pm 9/76$ بود. میانگین آن بلافاصله پس از

۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، ۱۰ بود ($4/80 \pm 2/12$).

قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۲ و بیشترین میزان، برابر با ۹ بود ($5/75 \pm 1/77$).

بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۶ بود ($3/56 \pm 1/55$).

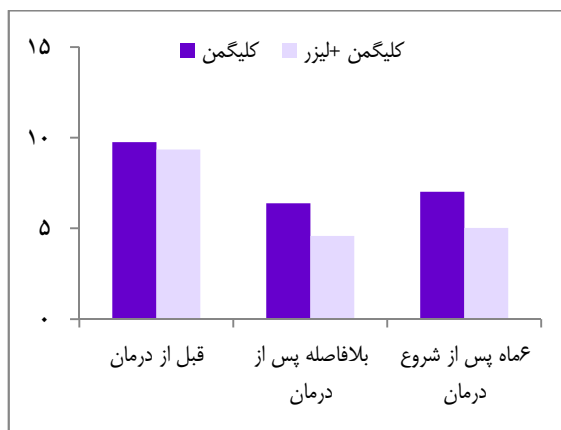
۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، کمترین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۱ و بیشترین میزان، برابر با ۶ بود ($4/08 \pm 1/68$).

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA، تفاوت معنی‌دار بین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به قبل از درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < 0/001$).

همچنین، از نظر آماری، تفاوت معنی‌دار بین میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به زمان اتمام درمان در هر دو روش وجود داشت ($P < 0/001$). تفاوت این متغیر، ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به ابتدای درمان نیز معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

این موضوع بیانگر عود پیگمانتاسیون ۶ ماه پس از شروع درمان در هر دو روش می‌باشد. تفاوت معنی‌داری از نظر آماری، بین تغییر میزان پیگمانتاسیون ملاسما در ناحیه‌ی صورت بلافاصله

درمانی بیشتر بود ($P = 0/010$). همچنین، ارتباط مستقیم بین سن بیمار و افزایش میانگین MASI score، ۶ ماه پس از شروع درمان، نسبت به زمان اتمام درمان وجود داشت ($P = 0/015$).



شکل ۳. میانگین MASI score در بیماران تحت درمان کلیگمن و ترکیب کلیگمن با لیزر

میانگین میزان بهبودی ملاسما از نظر خود بیماران، بلافاصله پس از اتمام درمان با کلیگمن ۲۶ درصد با انحراف معیار ۸/۷۷ بود. این میانگین، در مورد درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، ۴۵ درصد با انحراف معیار ۱۶/۷۷ بود. میانگین متغیرها قبل از درمان، بلافاصله پس از درمان و ۶ ماه پس از شروع درمان، در جدول ۱ آمده است.

نتایج به دست آمده بیانگر این موضوع هستند که گرچه تأثیر استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در درمان ملاسما بیشتر از استفاده از کلیگمن به تنهایی بود، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در استفاده از هر دو روش، عود ملاسما دیده شد؛ میزان عود ملاسما در هر دو روش به طور تقریبی یکسان بود.

اتمام درمان با کلیگمن به $3/52 \pm 6/38$ و ۶ ماه پس از شروع درمان با کلیگمن به $3/64 \pm 7/01$ رسید.

میانگین MASI score بیماران قبل از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG، $3/11 \pm 9/34$ بود. میانگین آن بلافاصله پس از اتمام درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG به $3/14 \pm 4/58$ و ۶ ماه پس از شروع درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG به $3/27 \pm 5/02$ رسید.

با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA در هر دو روش، تفاوت معنی دار بین میانگین MASI score بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به زمان شروع درمان وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین کاهش MASI score بلافاصله پس از اتمام درمان نسبت به زمان شروع درمان، $4/107$ بود. همچنین، تفاوت معنی دار بین میانگین MASI score ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به اتمام درمان وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین افزایش MASI score ۶ ماه پس از شروع درمان نسبت به اتمام درمان، $0/547$ بود.

به ازای هر درجه افزایش MASI score پس از اتمام درمان با کلیگمن، میزان کاهش MASI score، $1/478$ کمتر از استفاده از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG بود. میانگین MASI score در بیماران تحت درمان ترکیبی و ترکیب کلیگمن با لیزر در شکل ۳ آمده است.

هر چه سن بیمار کمتر بود، میزان کاهش میانگین MASI score پس از دریافت درمان در هر دو روش

در هیچ کدام از بیماران دو گروه درمانی، هایپر یا هایپوپیگمانتاسیون پس از درمان گزارش نشد. یک مورد خشکی پوست پس از درمان ترکیبی کلیگمن با لیزر Fractional Q switched Nd: YAG دیده شد.

بحث

ملاسما نوعی اختلال رنگدانه‌ای پوست می‌باشد که اغلب خانم‌ها را درگیر می‌کند. این اختلال مزمن، با پاسخ درمانی مشکلی همراه است (۱۷). در مطالعه‌ی Lee و همکاران، ۵۲ بیمار مبتلا به ملاسما به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با ۱۰ جلسه لیزر QS-Nd: YAG ۱۰۶۴ nm به همراه لایه بردار شیمیایی دارو نما با فاصله‌ی دو هفته قرار

گرفتند. گروه دوم تحت درمان با ۱۰ جلسه لیزر به همراه استفاده از محلول جسندر (ترکیب ۳ گانه‌ی سالیسیلیک اسید، لاکتیک اسید و رزورسینول) با فاصله‌ی دو هفته قرار گرفتند. بررسی بیماران با استفاده از MASI score، نظر کلی پزشک و بیمار صورت گرفت. در نتایج به دست آمده بعد از ۸ هفته، کاهش MASI score در هر دو گروه مشاهده شد؛ اما این کاهش در گروه دوم به میزان بیشتری نسبت به گروه اول بود ($P < 0.001$). اما پس از ۲۰ هفته پس از شروع درمان، تغییر قابل توجهی در MASI score، نظر کلی پزشک و بیمار مشاهده نشد (۱۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز کاهش MASI score بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت.

جدول ۱. میانگین متغیرها قبل از درمان، بلافاصله پس از درمان و ۶ ماه پس از شروع درمان

مقدار P (ماه ۰-۶)	مقدار P (ماه ۴-۶)	۶ ماه پس از شروع درمان	مقدار P (ماه ۰-۴)	بلافاصله پس از اتمام درمان	قبل از درمان	روش درمان	مقدار P (۰-۴ ماه)
۰/۶۳۲	۱/۰۰۰	۵/۴۴	< ۰/۰۰۱	۵/۴۴	۵/۸۴	کلیگمن	میانگین وسعت ملاسما
		df = ۲/۵۰		df = ۲/۵۰	df = ۳/۰۷	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۷۲	< ۰/۰۰۱	۴/۷۲	۵/۸۸	کلیگمن	میانگین پیگمانتاسیون
		df = ۲/۳۸		df = ۲/۳۸	df = ۲/۴۵	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۸۰	< ۰/۰۰۱	۴/۰۴	۵/۸	کلیگمن	میانگین MASI score
		df = ۲/۱۲		df = ۲/۱۸	df = ۲/۴۶	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۴/۰۸	< ۰/۰۰۱	۳/۵۶	۵/۷۵	کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۱/۶۸		df = ۱/۵۵	df = ۱/۷۷	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۷/۰۱	< ۰/۰۰۱	۶/۳۸	۹/۷۶	کلیگمن	میانگین MASI score
		df = ۳/۶۴		df = ۳/۵۲	df = ۴/۰۴	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۵/۰۲	< ۰/۰۰۱	۴/۵۸	۹/۳۴	کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۳/۲۷		df = ۳/۱۴	df = ۳/۱۱	کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۱۸/۶۰	< ۰/۰۰۱	۲۶/۰۰		کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۸/۳۵		df = ۸/۷۷		کلیگمن + لیزر	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۳۸/۲۰	< ۰/۰۰۱	۴۵/۰۰		کلیگمن	میانگین بهبودی از نظر بیمار
		df = ۱۶/۲۵		df = ۱۶/۷۷		کلیگمن + لیزر	

MASI score: Melasma area and severity index score

قرار گرفت، میزان MASI score ۲۲ درصد و میزان پیگمانتاسیون، ۱۶/۷ درصد کاهش یافت و در سمتی از صورت که تحت درمان گلیکولیک اسید به تنهایی قرار گرفت، میزان MASI score، ۳۲/۶ درصد و میزان پیگمانتاسیون ۳۷/۴ درصد کاهش یافت ($P < ۰/۰۵۰$). نظر بیمار و پزشک با نتایج حاصل همخوانی داشت (۱۹).

Zhou و همکاران، طی مطالعه‌ای به بررسی تأثیر لیزر ۱۰۶۴ nm QS Nd:YAG بر ملاسما پرداختند و ۵۰ بیمار (۴۷ زن و ۳ مرد) مبتلا به ملاسما را تحت درمان هفتگی با لیزر به میزان ۹ جلسه قرار دادند و تا ۳ ماه پس از اتمام درمان آن‌ها را پیگیری کردند. نتیجه‌ی این مطالعه، نشانگر این موضوع است که میانگین MASI score ۳۸/۵ درصد کاهش داشته است ($P < ۰/۰۰۱$) و ۱۰ درصد بیماران بهبودی کامل پیدا کردند؛ اما پس از ۳ ماه، ۶۴ درصد آن‌ها دچار عود شدند. در نتیجه، ذکر کردند این نوع لیزر، یک روش مطمئن در درمان ملاسما می‌باشد؛ اما همواره میزان عود آن بالا است. بنابراین، بهتر است به صورت ترکیبی با درمان‌های دیگر ملاسما به کار رود (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر، میزان عود کمتر بود، اما بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از لحاظ عود مشاهده نشد.

Bansal و همکاران، ۶۰ بیمار هندی مبتلا به ملاسما را به صورت تصادفی در یکی از سه گروه ۲۰ نفره‌ی زیر قرار دادند:

گروه اول به وسیله‌ی لیزر ۱۰۶۴ nm QS-Nd: YAG با فاصله‌ی یک هفته به مدت ۱۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند.

گروه دوم تحت درمان با استفاده از کرم آزلائیک

Suh و همکاران، طی مطالعه‌ای به بررسی کارایی لیزر ۱۰۶۴ nm QS- Nd: YAG در درمان ملاسما پرداختند. به این منظور، ۲۳ بیمار مبتلا به ملاسما به میزان ۱۰ جلسه با فاصله‌ی ۱ هفته تحت درمان با این نوع لیزر قرار گرفتند. سپس بیماران از نظر MASI score، رضایت بیمار و عوارض جانبی در هفته‌های ۴، ۷ و ۱۰ بررسی شدند. نتیجه‌ی این مطالعه، نشان دهنده‌ی کاهش MASI score در هفته‌های ۷ و ۱۰ در بیماران بوده است ($P < ۰/۰۵۰$) (۱۸).

Ferreira و همکاران، به بررسی و مقایسه‌ی اثر ترکیب ۳ گانه (هیدروکینون ۴ درصد، رتینوئیک اسید ۰/۰۵ درصد و فلئوئوسینولون استات ۰/۰۱ درصد)، ۱ مرتبه در روز، با کرم هیدروکینون ۲ مرتبه در روز، طی ۸ هفته در ۱۲۰ بیمار مبتلا به ملاسما پرداختند. نتیجه‌ی این بررسی، نشانگر تأثیر بیشتر ترکیب ۳ گانه در مقابل مصرف هیدروکینون به تنهایی در درمان ملاسمای Moderate و Severe بود ($P < ۰/۰۰۰۱$) (۱۵).

Park و همکاران، طی مطالعه‌ای به مقایسه‌ی اثر درمان ترکیبی لیزر ۱۰۶۴ nm QS-Nd: YAG و گلیکولیک اسید ۳۰ درصد با گلیکولیک اسید ۳۰ درصد به تنهایی، در درمان ملاسما پرداختند. برای این منظور، هر دو طرف صورت ۱۶ بیمار مبتلا به ملاسما را با استفاده از لیزر QS-Nd: YAG با طول موج ۱۰۶۴ nm برای ۶ جلسه با فاصله‌ی ۱ هفته تحت درمان قرار دادند. سپس طی ۳ جلسه با فاصله‌ی ۲ هفته، از گلیکولیک اسید برای نیمی از صورت آن‌ها استفاده کردند. سپس اندازه‌گیری میزان پیگمانتاسیون و بررسی رضایت بیماران ابتدای هر ویزیت بررسی شد. نتیجه‌ی حاصل، حاکی از این است که در سمتی از صورت که تحت درمان ۲ گانه

اسید ۲۰ درصد روزانه دو مرتبه قرار گرفتند.

گروه سوم تحت درمان ترکیبی لیزر و کرم لایه‌بردار قرار گرفتند.

پس از ۱۲ هفته از شروع درمان، بهبود بیماران با اندازه‌گیری MASI Score در هر سه گروه، بهبودی قابل توجهی نشان داد، اما میزان کاهش MASI score در گروه سوم بیش از ۲ گروه قبلی بود ($P < 0/001$) (۴). در طی سال‌های اخیر، همواره تحقیقات متعددی برای ارزیابی کلیگمن و لیزر nm Qs-Nd: YAG صورت گرفته است که نتایج آن‌ها حاکی از تأثیر به‌سزای این روش‌ها در درمان ملاسما می‌باشد (۲۱-۳۰).

نتیجه‌گیری

اگر چه میزان اثربخشی درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG در بهبودی ملاسما نسبت به درمان آن به وسیله کلیگمن به تنهایی بیشتر بود، اما از لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار نبود. همچنین، پس از اتمام استفاده از هر دو روش درمانی، عود ملاسما دیده شد. عدم مشاهده تغییرات معنی‌دار از نظر آماری بین

دو روش تحت بررسی، می‌تواند ناشی از کم بودن طول مدت درمان، تعداد جلسات لیزر درمانی، زیاد بودن فواصل لیزر درمانی و همچنین، محدودیت تعداد بیماران تحت درمان در این مطالعه باشد. همچنین، با توجه به عود ملاسما پس از اتمام درمان، لزوم تداوم درمان با استفاده از ترکیبات لایه‌بردار و روشن‌کننده همچون کلیگمن احساس می‌شود.

پیشنهاد می‌شود درمان ملاسما با تعداد جلسات بیشتر و با فواصل کمتر به وسیله لیزر Fractional Q switched Nd: YAG و هم‌زمان با استفاده از کلیگمن انجام شود. همچنین، درمان ملاسما پس از اتمام دوره‌ی درمان ترکیبی کلیگمن به همراه لیزر Fractional Q switched Nd: YAG با ترکیبات موضعی، جهت کاهش عود ملاسما تداوم یابد. توصیه می‌شود این مطالعه، در سطح وسیع‌تر و با تعداد نمونه‌ی بیشتری انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله پژوهشگران از کارکنان بخش لیزر مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک تشکر و قدردانی می‌کنند.

References

1. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5(2): 93-103.
2. Goldberg DJ, Berlin AL, Phelps R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40(2): 134-8.
3. Pichardo R, Vallejos Q, Feldman SR, Schulz MR, Verma A, Quandt SA, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life in adult male Latino migrant workers. *Int J Dermatol* 2009; 48(1): 22-6.
4. Bansal C, Naik H, Kar HK, Chauhan A. A Comparison of Low-Fluence 1064-nm Q-Switched Nd: YAG Laser with Topical 20% Azelaic Acid Cream and their Combination in Melasma in Indian Patients. *J Cutan Aesthet Surg* 2012; 5(4): 266-72.
5. Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, McMichael AJ, Feldman SR, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatolog Treat* 2007; 18(1): 5-9.
6. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al.

- Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol* 2014; 53(4): 440-4.
7. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4): 699-714.
 8. Kroon MW, Wind BS, Beek JF, van der Veen JP, Nieuweboer-Krobotova L, Bos JD, et al. Nonablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(3): 516-23.
 9. Faghihi G, Shahingohar A, Siadat AH. Comparison between 1% tretinoin peeling versus 70% glycolic acid peeling in the treatment of female patients with melasma. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(12): 1439-42.
 10. Iraj F, Tagmirriahi N, Gavidnia K. Comparison between the efficacy of 10% zinc sulfate solution with 4% hydroquinone cream on improvement of melasma. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 39.
 11. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 753-7.
 12. Majid I. Mometasone-based triple combination therapy in melasma: is it really safe? *Indian J Dermatol* 2010; 55(4): 359-62.
 13. Stratigos AJ, Dover JS, Arndt KA. Laser treatment of pigmented lesions--2000: how far have we gone? *Arch Dermatol* 2000; 136(7): 915-21.
 14. Goldstein BG, Goldstein AO, Callender VD. Melasma. 2014; Uptodate [Online]. [cited 2014 Jan 23]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/melasma>
 15. Ferreira CT, Hassun K, Sittart A, de L, V. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(1): 36-9.
 16. Lee DB, Suh HS, Choi YS. A comparative study of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with or without chemical peeling using Jessner's solution in melasma patients. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(6): 523-8.
 17. Hexsel D, Soirefmann M, Fernandes JD, Siega C. Objective assessment of erythema and pigmentation of melasma lesions and surrounding areas in long-term management regimens with triple combination. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(4): 444-8.
 18. Suh KS, Sung JY, Roh HJ, Jeon YS, Kim YC, Kim ST. Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser in melasma. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(4): 233-8.
 19. Park KY, Kim DH, Kim HK, Li K, Seo SJ, Hong CK. A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(8): 864-70.
 20. Zhou X, Gold MH, Lu Z, Li Y. Efficacy and safety of Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2011; 37(7): 962-70.
 21. Na SY, Cho S, Lee JH. Intense Pulsed Light and Low-Fluence Q-Switched Nd: YAG Laser Treatment in Melasma Patients. *Ann Dermatol* 2012; 24(3): 267-73.
 22. Wang HW, Liu KY. Efficacy and safety of low-energy QS Nd:YAG and QS alexandrite laser for melasma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2009; 31(1): 45-7. [In Chinese].
 23. Cho SB, Kim JS, Kim MJ. Melasma treatment in Korean women using a 1064-nm Q-switched Nd: YAG laser with low pulse energy. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(8): e847-e850.
 24. Karn D, K C S, Amatya A, Razouria EA, Timalina M, Suwal A. Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet laser therapy for pigmented skin lesions: efficacy and safety. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2012; 10(38): 46-50.
 25. Sim JH, Park YL, Lee JS, Lee SY, Choi WB, Kim HJ, et al. Treatment of melasma by low-fluence 1064 nm Q-switched Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat* 2014; 25(3): 212-7.
 26. Kar HK, Gupta L, Chauhan A. A comparative study on efficacy of high and low fluence Q-switched Nd:YAG laser and glycolic acid peel in melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(2): 165-71.
 27. Kauvar AN. The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31(2): 126-32.
 28. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72(1): 67-72.
 29. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975; 111(1): 40-8.
 30. Alikhan A, Daly M, Wu J, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of a hydroquinone/tretinoin/fluocinolone acetone cream combination in treating melasma in the United States. *J Dermatolog Treat* 2010; 21(5): 276-81.

Comparing the Efficacy of Kligman Formula Alone and with Fractional Q Switched Nd: YAG Laser in Treatment of Melasma

Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD¹, Fariba Jaffary MD², Negin Foroughi³,
Elaheh Haftbaradaran MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Melasma is an acquired pigmentation disorder in all types of skin especially in women. Researchers are certain to find effective and less recurrence rate treatment. This study compared the effectiveness of Kligman formula alone and its combination therapy with fractional Q switched Nd: YAG laser in the treatment of melasma.

Methods: In this clinical trial, 50 patients with melasma were randomly divided into two groups of 25. The first group treated with Kligman formula and the second group treated with combination of Kligman formula and fractional Q switched Nd: YAG laser. Area expansion, pigmentation and melasma uniformity, melasma area and severity index score (MASI) score, patient opinion immediately after the completion of treatment and 6 months after starting it, were recorded. The results were analyzed using ANOVA test.

Findings: In both methods, there were significant differences after treatment in the development of pigmentation and MASI score compared to before it; but no significant differences were observed between the two methods. The inverse relation was observed between the age and the result of treatment and recurrence of melasma in both groups. Dry skin was occurred in one case of combination therapy.

Conclusion: In this study, significant improvement was seen in both groups; but, there was no significant difference between the two approaches. It seems that increasing the number and reducing the time between laser sessions can create a more appropriate response. In addition, due to the recurrence of melasma after the end of treatment, there is a need for continuation the treatment using lightening compounds as Kligman formula and Peel felt.

Keywords: Melasma, Fractional Q switched ND: YAG Laser, Kligman formula

Citation: Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Foroughi N, Haftbaradaran E. **Comparing the Efficacy of Kligman Formula Alone and with Fractional Q Switched Nd: YAG Laser in Treatment of Melasma.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1095-1106

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

4- General Practitioner, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Elaheh Haftbaradaran MD, Email: elah_e_md2003@yahoo.com

ساخت و ارزیابی داربست ابریشم-کیتوسان به عنوان ابزار کشت سه بعدی سلول‌های شبه استخوانی

شاهین روحی^۱، دکتر محمد رفیعی‌نیا^۲، دکتر حسین صالحی^۳، دکتر الهه پورعزیزی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کشت و تکثیر سلول‌های شبه استخوانی، با هدف استفاده در مطالعات پژوهشی و درمانی همواره از اهمیت زیادی برخوردار است. در این بین، مطالعات نشان داده است که کشت سلول‌ها در یک محیط سه بعدی با هندسه‌ی مهندسی شده، در مقایسه با کشت در محیط دو بعدی، اثرات بهتری بر روی سلول‌ها دارد. هدف از پژوهش حاضر، ساخت و ارزیابی داربستی با ویژگی‌های مناسب، برای کشت سه بعدی سلول‌های شبه استخوانی بود.

روش‌ها: داربست ابریشم-کیتوسان به روش خشکاندن انجمادی تهیه گردید. ساختار داربست‌ها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی شد. خواص مکانیکی داربست‌ها توسط تست فشار و تخریب پذیری داربست‌ها با ارزیابی درصد کاهش وزن آن‌ها در محلول Phosphate buffer salin سنجیده شد. تأثیر جزء ابریشمی داربست بر روی درصد بقای سلولی با استفاده از آزمون MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] و چسبندگی سلولی با کشت سلول‌های شبه استخوانی MG۶۳ بر روی بستر ابریشمی ارزیابی شد.

یافته‌ها: تصاویر میکروسکوپ الکترونی- روبشی، وجود تخلخل‌های سطحی مناسب برای نفوذ سلول به داخل ساختار داربست و به هم‌پیوستگی مناسب تخلخل‌ها برای انتقال متابولیت‌ها و سیگنال‌های شیمیایی را نشان داد. متوسط قطر تخلخل‌های سطحی داربست‌ها، $46/75 \pm 200/90$ میکرومتر به دست آمد که این اندازه، در مقایسه با میانگین قطر سلول‌ها (۹۵ میکرومتر)، بسیار بزرگ‌تر بود. خواص مکانیکی داربست برای استفاده به عنوان ابزار کشت سه بعدی سلول مناسب بود؛ به طوری که میانگین مدول فشاری داربست‌ها $0/8 \pm 0/6$ مگاپاسکال به دست آمد. همچنین، نتایج تست تخریب پذیری نشان داد که میزان تخریب داربست‌ها با افزایش درصد وزنی جزء کیتوسان افزایش می‌یابد. نتایج آزمون MTT و کشت سلولی، نشان داد ابریشم استفاده شده در ساختار داربست‌های کامپوزیتی برای سلول‌ها سمیت ندارد و سلول‌ها توانایی چسبیدن به سطح ابریشم را دارند.

نتیجه‌گیری: داربست ابریشم-کیتوسان ساخته شده به روش خشکاندن انجمادی، می‌تواند ابزاری مناسب برای کشت سه بعدی سلول‌های شبه استخوانی باشد.

واژگان کلیدی: داربست، ابریشم، کیتوسان، کشت سه بعدی

ارجاع: روحی شاهین، رفیعی‌نیا محمد، صالحی حسین، پورعزیزی الهه. ساخت و ارزیابی داربست ابریشم-کیتوسان به عنوان ابزار کشت

سه بعدی سلول‌های شبه استخوانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۱۱۹-۱۱۰۷

۱- گروه مهندسی بافت، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیوسنسور، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه بیوشیمی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی نجف‌آباد، ایران

مقدمه

از دیرباز همواره بافت استخوان به دلیل قرارگیری در معرض انواع تنش‌های مکانیکی، با آسیب دیدگی‌های زیادی مواجه بوده است (۱). پس از آسیب دیدگی، ترمیم سریع و طبیعی بافت استخوان موضوع مهمی تلقی می‌شود. چنانچه بافت استخوان به صورت طبیعی ترمیم شود، نیاز به کاشتنی‌های مصنوعی از بین می‌رود. در نتیجه، مشکلات ناشی از این کاشتنی‌های مصنوعی نیز حذف می‌گردد. از این رو، مطالعات معاصر بر روی دو عنصر ترمیم طبیعی و سریع تر بافت استخوان متمرکز شده است (۲).

سلول‌های MG۶۳ شباهت زیستی زیادی به استئوبلاست‌ها دارند. این شباهت‌ها باعث می‌شود تا بتوان از آن‌ها به جای استئوبلاست استفاده کرد. سلول‌های MG۶۳، سلول‌هایی سرطانی هستند و به دلیل سرعت تکثیر بالاتر این سلول‌ها، در مقایسه با استئوبلاست‌ها، در بسیاری از مطالعات از این سلول‌ها استفاده می‌شود. بنابراین، کشت این سلول‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است (۳-۴).

به طور معمول در آزمایشگاه، سلول‌های جانوری به دو روش دو بعدی و سه بعدی کشت می‌شوند. در روش دو بعدی، سلول‌ها بر روی ساختاری دو بعدی و در کشت سه بعدی در داخل ساختاری متخلخل قرار داده می‌شوند. ظروف کشت سلولی و داربست‌ها به ترتیب اصلی‌ترین ساختارهای کشت دو بعدی و سه بعدی محسوب می‌شوند. محیط‌های سه بعدی در مقایسه با محیط‌های دو بعدی، مزایایی از جمله امکان شبیه‌سازی محیط واقعی سلول‌ها در بدن، انتقال مؤثرتر مواد غذایی و دیگر سیال‌ها بین سلول‌ها را دارند (۵-۷). چنین مزایایی باعث افزایش روزافزون

استفاده از داربست‌هایی از جنس‌های مختلف شده است (۸). نداشتن اثر سمیت بر روی سلول‌ها، اولین ویژگی لازم برای داربست محسوب می‌شود (۹). همچنین، سلول‌ها باید توانایی نفوذ به داخل توده‌ی داربست را داشته باشند. در مرحله‌ی بعد، سلول‌های نفوذ کرده باید به دیواره‌ها بچسبند (۱۰). برای یک داربست ایده‌آل، معماری متخلخل‌ها باید به گونه‌ای باشد که منافذ داربست به یکدیگر راه داشته باشند. در صورت وجود چنین خاصیتی، عوامل سیال می‌توانند از یک سلول به سلول دیگر انتقال یابند. به عنوان مثال، اکسیژن و مواد غذایی می‌توانند به راحتی به عمق داربست انتقال یابند (۱۱).

هنگامی که داربست در محیط کشت غوطه‌ور می‌شود، این امکان وجود دارد که بر اثر فشار محیط کشت، دیواره‌ی متخلخل آن بر روی هم بخوابد. به علاوه، هر داربست باید قبل از استفاده به منظور قرارگیری در فضای محدود ظروف کشت، به قطعات کوچک‌تری بریده شود. از این رو، چنانچه داربست از استحکام مکانیکی مناسب برخوردار نباشد، در حین چنین دستکاری‌هایی پاره یا له می‌شود و ساختار آن آسیب می‌بیند. بنابراین، یک استحکام مکانیکی حداقل برای داربست لازم است (۱۲، ۱۰).

ویژگی لازم دیگر در مورد یک داربست، تخریب پذیر بودن آن است. در حالت ایده‌آل، بهتر است داربست پس از ایفای نقش خود تخریب شود و تنها سلول‌ها یا بافت تازه ساخته شده باقی بماند (۱۳-۱۵). این موضوع در شرایطی که داربست به همراه سلول در محیط درونی بدن نیز استفاده می‌شود، صادق است (۱۶). در تحقیق پیش رو، از پلیمرهای ابریشم و کیتوسان برای ساخت داربست

استفاده شد. داربست‌های ساخته شده در این مطالعه، برای کاربرد در کشت سه بعدی سلول‌های استخوانی طراحی شده‌اند. از آن جایی که ابریشم خواص مکانیکی بسیار بالا و تخریب پذیری بسیار آهسته‌ای دارد (۱۷-۱۸) و در مقابل، کیتوسان خواصی عکس ابریشم را دارد (۱۹). با هدف متعادل شدن هم‌زمان استحکام و نرخ تخریب داربست، از این دو ماده به شکل کامپوزیت استفاده شد. در برخی موارد، وجود ناخالصی‌هایی نظیر سربسین در الیاف ابریشم باعث می‌شود تا سلول‌ها سازگاری مناسبی نسبت به ابریشم از خود نشان ندهند (۲۰-۲۱)؛ بنابراین، در حالت معمول همواره یک فرایند چند مرحله‌ای هزینه‌بر و وقت‌گیر را برای جدا کردن کامل و بی‌نقص سربسین از الیاف ابریشم انجام می‌دهند که به فرایند بازیافت معروف است (۲۲-۲۳، ۱۸).

در این مطالعه به دلیل استفاده از ابریشم غیر بازیافتی، ویژگی‌هایی نظیر عدم سمیت سلولی و چسبندگی سلولی در مورد ابریشم استفاده شده مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه به مطالب پیش‌گفته، هدف از انجام این مطالعه، ساخت داربست‌های کامپوزیتی از دو ماده ابریشم و کیتوسان بود؛ به گونه‌ای که این ساختارها تمامی ویژگی‌های لازم پیش‌گفته را داشته باشند.

روش‌ها

برای انجام این مطالعه، نخ ابریشم مرغوب از بازار و کیتوسان با وزن مولکولی متوسط از شرکت سیگما و اسید فرمیک آزمایشگاهی با درصد خلوص بالای ۹۸ درصد از شرکت Merck آلمان خریداری شد. به منظور سربسین‌زدایی سطح نخ‌ها، تمامی

کلافه‌ها به مدت ۱ ساعت در ۲ لیتر محلول ۰/۰۲ مولار کربنات سدیم جوشانده شدند. سپس توسط آون در دمای ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، خشک شدند. برای تهیه‌ی محلول ابریشم با غلظت ۴ درصد وزنی، نخ‌های ابریشم به قطعات بسیار کوچکی بریده و در اسید فرمیک حل شد. کیتوسان نیز با غلظت ۱ درصد وزنی در اسید فرمیک حل گردید. پس از این مرحله، محلول‌های ابریشم و کیتوسان به گونه‌ای با یکدیگر ترکیب شدند تا چهار محلول با درصدهای وزنی ۱۰۰/۰۰، ۸۰/۲۰، ۵۰/۵۰ و ۲۰/۸۰ به ترتیب از ابریشم و کیتوسان به دست بیاید.

تمامی محلول‌ها به لوله‌ی فالکن ۵۰ منتقل و در مدت زمان ۴۸ ساعت در دمای ۷۵- درجه‌ی سانتی‌گراد به طور کامل منجمد گردید. در ادامه، توسط دستگاه خشک‌کن انجمادی (مدل Vaco5-E ساخت آلمان) پس از ۲۴ ساعت به طور کامل خشک شد. به منظور حذف اسید باقی مانده در ساختار داربست‌ها، تمامی داربست‌ها توسط سدیم هیدروکسید با غلظت ۰/۱ مولار خنثی‌سازی گردید و چندین بار با آب مقطر شستشو داده شد (۲۶-۲۷).

از آن جا که در این مطالعه از نخ ابریشم به جای پیله‌ی ابریشم در ساختار داربست کامپوزیتی استفاده شده است، به منظور حصول اطمینان از تقلبی نبودن نخ ابریشم مورد استفاده، طیف FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy) بستر فیلمی تهیه شده از این نخ، توسط دستگاه طیف‌نگار فروسرخ تبدیل فوریه (مدل JASCO۶۳۰۰ ساخت کشور ژاپن) تهیه شد.

جهت بررسی مورفولوژی و معماری ریزساختار داربست‌ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی مدل

نشده است، به منظور اطمینان از سمی نبودن ابریشم و توانایی چسبیدن سلول‌های استخوانی به آن، بستریایی به شکل فیلم از ابریشم به کار رفته ساخته شد و از سلول‌های MG63 کشت داده شده بر روی این بسترها آزمون MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] به عمل آمد.

همچنین، توانایی چسبیدن سلول‌ها به سطح بسترها توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی مشاهده شد. برای این منظور، ابتدا بستریایی به شکل فیلم توسط روش ریخته‌گری حلال ساخته شد. سپس فیلم‌های ابریشمی در ابعاد خانه‌های ظروف ۲۴ خانه، بریده شدند.

پس از استریل کردن فیلم‌ها با اتانول ۷۰ درصد و اشعه‌ی فرابنفش (UV یا Ultraviolet)، معادل ۰/۸ میکرولیتر محیط کشت حاوی سلول، که شامل تعداد ۵۰۰۰ سلول بود، بر روی هر یک از فیلم‌ها ریخته شد و مدت زمان ۲۰ دقیقه به سلول‌ها درون انکوباتور زمان داده شد تا به بستر ابریشمی بچسبند. پس از این زمان، ۴۰۰ میکرولیتر محیط کشت، به هر چاهک اضافه شد. تمامی نمونه‌ها به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه، برای آزمایش سمیت و گروه دیگر برای آزمایش چسبندگی مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه آزمایش سمیت، در روزهای ۱، ۴ و ۷ محیط کشت رویی سلول‌ها خارج شد و محیط جدید، بدون سرم و ۴۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به هر چاهک اضافه شد. پس از گذشت ۴ ساعت، محلول رویی تخلیه شد و به هر چاهک ۴۰۰ میکرولیتر Dimethyl sulfoxide اضافه گردید.

(LEO۴۳۵VP) ساخت کشور آمریکا استفاده گردید. سطح مقطع داربست‌ها قبل از تهیه‌ی تصویر توسط لایه‌ی نازکی از طلا پوشش داده شد.

برای تعیین خواص مکانیکی داربست‌ها، مدول فشاری آن‌ها که ارتباط مستقیمی با استحکام فشاری دارد، مورد سنجش قرار گرفت. برای این منظور، تمامی داربست‌ها در ابعاد به طور تقریبی یکسان با ارتفاع میانگین ۲۱/۴ میلی‌متر و قطر میانگین ۳۰/۹ میلی‌متر بریده شدند و توسط دستگاه کشش-فشار Houns field (مدل H۲۵KS ساخت کشور آمریکا) تحت بارگذاری ۳۰ نیوتنی و با نرخ ۱ میلی‌متر بر دقیقه قرار گرفتند. سپس مدول فشاری هر داربست، توسط نرم‌افزار نصب شده روی دستگاه محاسبه گردید.

برای ارزیابی نرخ تخریب داربست‌ها، تمامی داربست‌ها در مقدار مساوی PBS (Phosphate buffered saline) غوطه‌ور شد و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت. سپس، میزان کاهش وزن آن‌ها در روزهای ۴، ۱۲ و ۲۱ نسبت به وزن اولیه‌ی آن‌ها در روز اول توسط رابطه‌ی زیر محاسبه شد.

[رابطه‌ی ۱] $\times 100 =$ درصد تخریب داربست

وزن ثانویه داربست - وزن اولیه داربست

وزن اولیه داربست

در رابطه‌ی بالا، وزن ثانویه‌ی داربست‌ها بیانگر وزن خشک آن‌ها در روزهای ۴، ۱۲ و ۲۱ است. آزمون ارزیابی سمیت و چسبندگی سلولی: از آن جا که برای ابریشم مورد استفاده در این مطالعه، فرایندهای معمول جداسازی کامل ناخالصی‌ها انجام

مقایسه‌ی داده‌ها (میانگین \pm انحراف معیار) از حیث معنی‌دار بودن، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه (Analysis of variance) یا ANOVA) و Tukey انجام شد. مقادیر $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

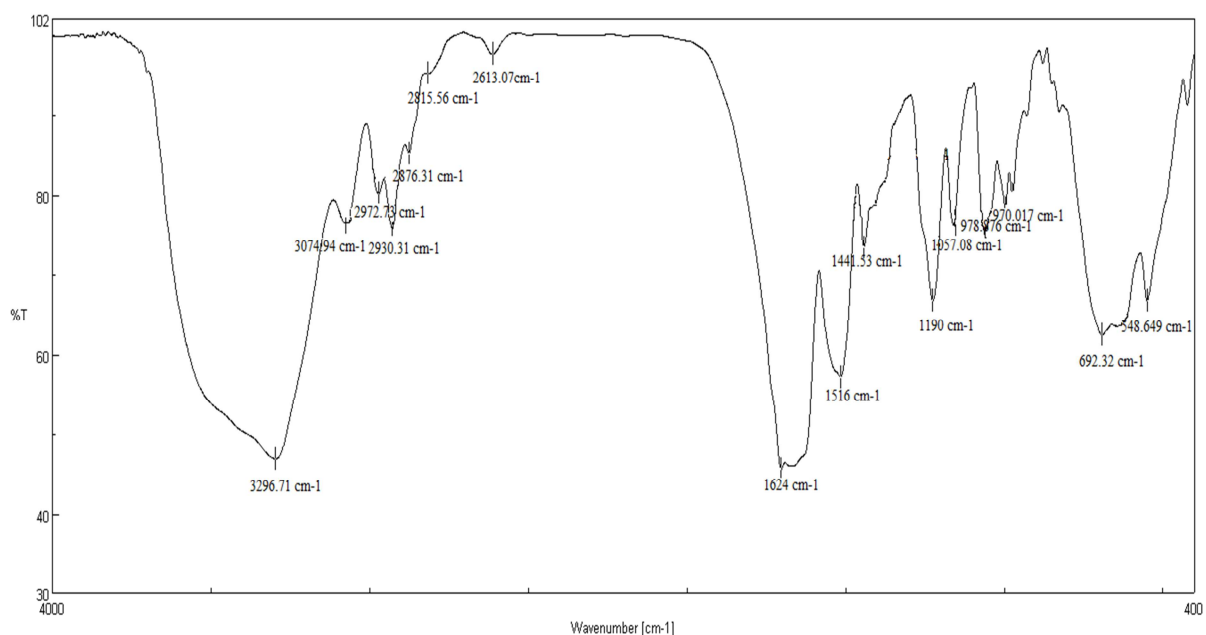
یافته‌ها

نتایج طیف FTIR از بستر فیلمی تهیه شده از نخ‌ها در شکل نمایش داده شده است. همان‌طور که در شکل مشاهده می‌شود، طیف FTIR نخ‌ها دارای سه پیک شاخص و اساسی ابریشم نوع Mulberry یعنی 1190 cm^{-1} ، 1516 cm^{-1} و 1624 cm^{-1} بود (۲۴). با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی، ریز ساختار داربست‌ها از سه نقطه نظر تخلخل‌های سطحی، ارتباط درونی تخلخل‌ها با یکدیگر و میانگین اندازه‌ی تخلخل‌ها بررسی شدند.

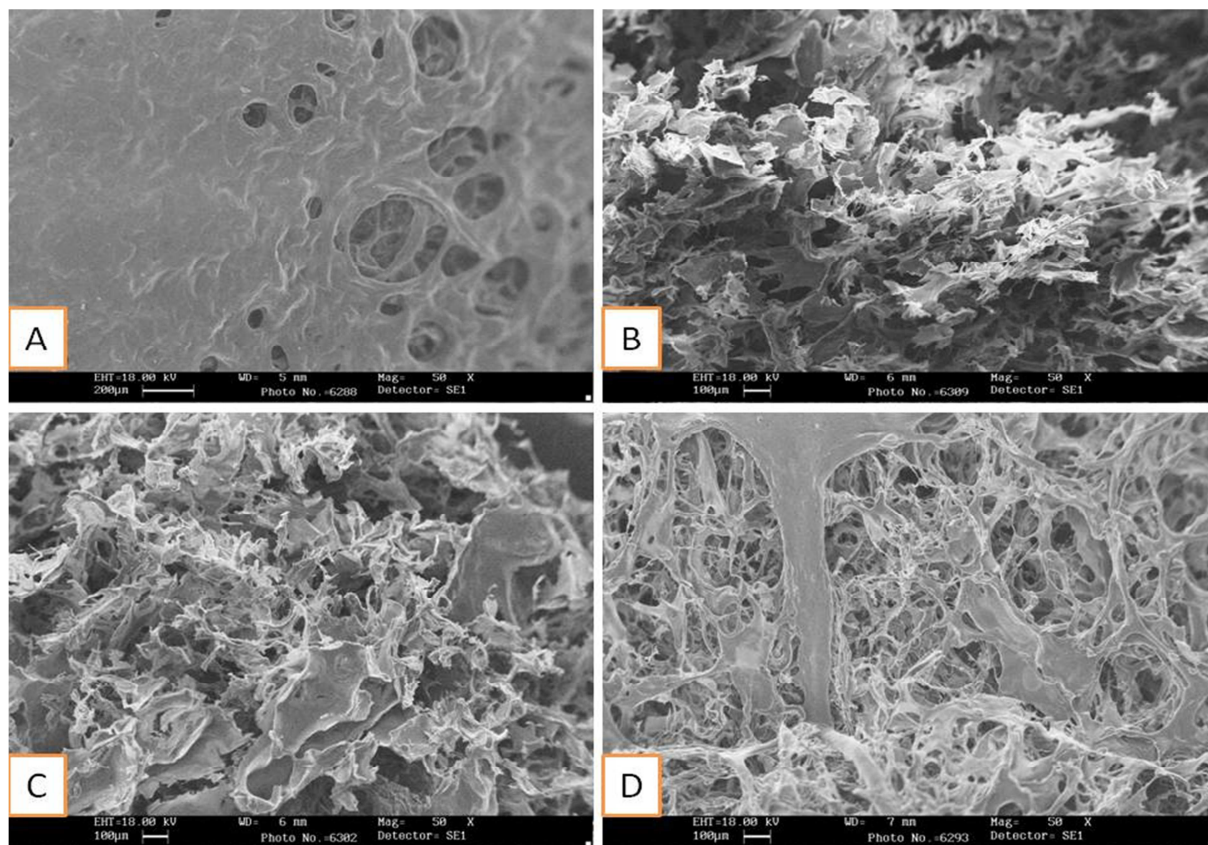
برای خارج شدن بهتر کریستال‌های ارغوانی فورمازان، تمامی چاهک‌ها چندین بار پیت شدند. در پایان، میزان چگالی نوری نمونه‌ها (OD یا Optical density) توسط دستگاه Micro plate reader (مدل Bio-Rad, Hercules, CA, USA) در طول موج ۵۴۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی چسبندگی سلول‌های MG۶۳، فیلم‌های ابریشمی حاوی سلول در روزهای ۱ و ۷ توسط محلول گلو تار آلدئید با غلظت ۳ درصد تثبیت گردیدند و توسط شیب غلظت ۵۰، ۷۰، ۹۰ و ۱۰۰ درصد از اتانول آب‌گیری شدند.

پس از پوشش‌دهی با طلا، سلول‌های قرار گرفته بر روی سطوح، توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد مطالعه قرار گرفتند.

چگالی نوری هر نمونه، سه بار اندازه‌گیری شد و میانگین به دست‌آمده از هر سه تکرار، به عنوان چگالی نوری هر نمونه در نظر گرفته شد. سپس



شکل ۱. طیف FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy) بستر فیلمی تهیه شده از نخ‌های مورد استفاده در این تحقیق



شکل ۲. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح داربست‌های تهیه شده، A نسبت وزنی ۱۰۰/۰، B نسبت وزنی ۸۰/۲۰، C نسبت وزنی ۵۰/۵۰ و D نسبت وزنی ۲۰/۸۰ از کیتوسان/ابریشم را نشان می‌دهند.

برای مقایسه‌ی اندازه‌ی سلول‌های MG۶۳ با قطر حفرات و ارزیابی امکان نفوذ سلول‌های MG۶۳ به داخل ساختار داربست، میانگین قطر سلول‌های MG۶۳ کشت داده شده بر روی کف ظروف کشت و فیلم ابریشمی پس از ۷ روز کشت، برای سلول‌هایی که بیشترین پهن شدگی را داشتند، از روی تصاویر میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی محاسبه شد و قطر میانگینی معادل ۹۵ میکرومتر برای آن‌ها به دست آمد.

ارتباط درونی تخلخل‌های داربست‌ها از سطح به عمق در شکل ۳ نشان داده شده است. بر اساس این تصاویر، در تمامی داربست‌ها، همه‌ی تخلخل‌ها به یکدیگر راه داشتند؛ به‌گونه‌ای که عوامل سیال نظیر

شکل ۲، تصاویر سطح داربست‌های ساخته شده را نمایش می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۲ به وضوح قابل مشاهده است، سطح تمامی داربست‌ها متخلخل بود. میانگین اندازه‌ی حفره‌های سطحی برای تمامی داربست‌ها که توسط نرم‌افزار Image J محاسبه گردید، در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. میانگین اندازه‌ی حفره‌های سطحی داربست‌ها

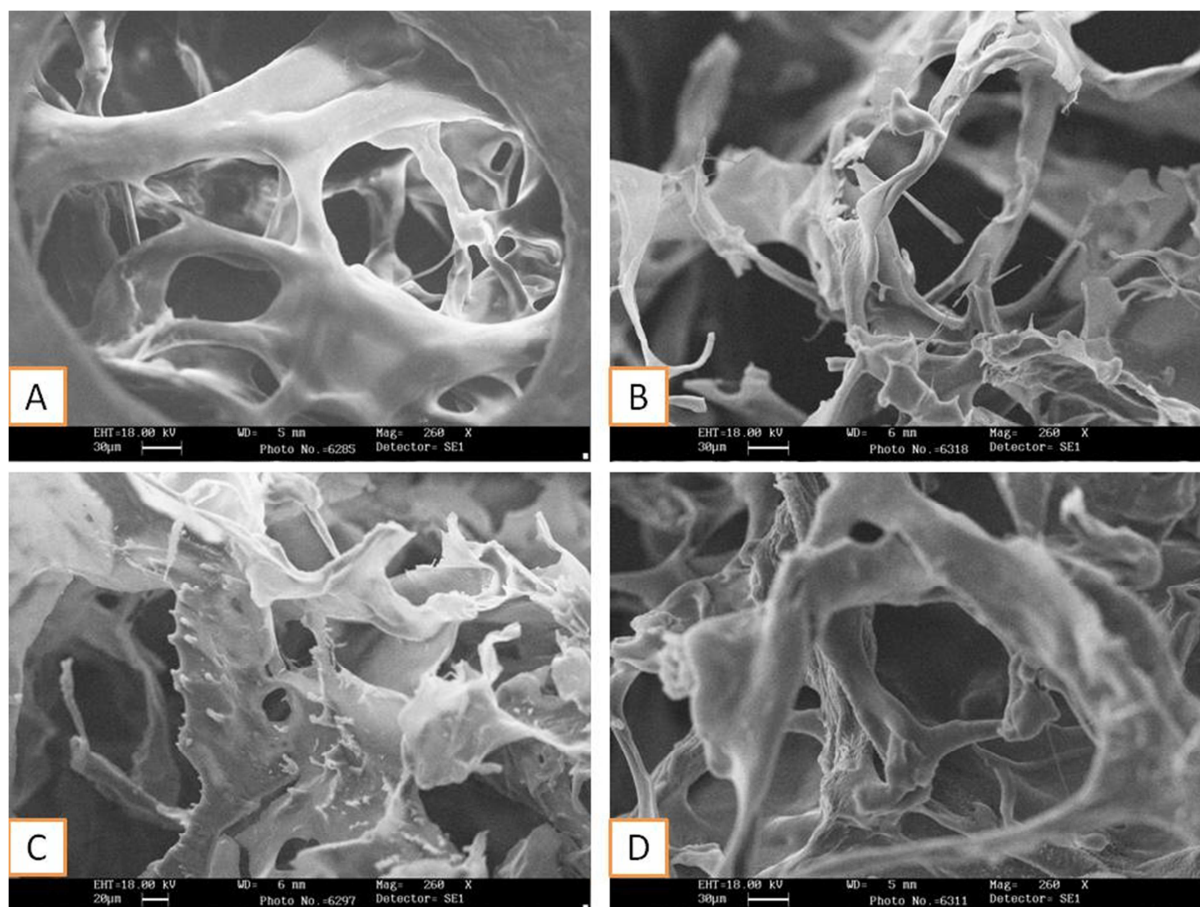
درصد وزنی کیتوسان/ابریشم	میانگین اندازه‌ی تخلخل‌ها (μm)
۱۰۰/۰	۲۲۴/۲۰ ± ۲۳/۵۵
۸۰/۲۰	۱۳۱/۱۲ ± ۵/۱۷
۵۰/۵۰	۱۹۰/۶۰ ± ۹/۵۶
۲۰/۸۰	۲۵۷/۷ ± ۳۶/۳۵

نتایج آزمون MTT در شکل ۴ گزارش شده است. بر اساس این نتایج، OD ثبت شده در روزهای ۴ و ۷ نسبت به روز اول به ترتیب با اختلاف معنی دار $P < 0/050$ و $P < 0/010$ افزایش یافت. این در حالی است که اختلاف OD بین روزهای ۴ و ۷ معنی دار نبود.

همچنین، شکل ۵ تصاویر میکروسکوپ الکترونی سلول‌های MG۶۳ کشت داده شده بر روی بسترهای ابریشمی را در روزهای ۱ و ۷ کشت نشان می‌دهد. بر اساس این تصاویر، به نظر می‌رسد پهن شدگی سلول‌ها بر روی بستر در روز ۷، نسبت به روز ۱ بهبود یافته است.

محیط کشت، سیگنال‌های شیمیایی تولید شده توسط سلول‌ها، متابولیت‌های سلولی و ... امکان جابه‌جایی از میان تخلخل‌ها را داشتند. همچنین، میانگین اندازه‌ی تخلخل‌های لایه‌های درونی داربست‌ها در جدول ۲ آمده است.

برای به دست آمدن استحکام داربست‌ها، مدول فشاری هر یک از آن‌ها توسط آزمایش فشار محاسبه شد. نتایج این ارزیابی، در جدول ۳ آمده است. به منظور ارزیابی امکان حذف و تخریب تدریجی داربست‌ها، نرخ تخریب داربست‌ها در روزهای ۴، ۱۲ و ۲۱ پس از قرارگیری در محلول PBS در جدول ۴ آمده است.



شکل ۳. تصاویر میکروسکوپ الکترونی رویشی از مقطع عرضی داربست‌ها به منظور نشان دادن ارتباطات درون ساختاری تخلخل‌ها با یکدیگر، نسبت وزنی A، ۱۰۰/۰، B نسبت وزنی ۸۰/۲۰، C نسبت وزنی ۵۰/۵۰ و D نسبت وزنی ۲۰/۸۰ از کیتوسان/ابریشم را نشان می‌دهند.

جدول ۳. مدول فشاری داربست‌ها

درصد وزنی کیتوسان/ ابریشم	مدول فشاری داربست‌ها (Mp)
۱۰۰/۰	۲/۱۰
۸۰/۲۰	۰/۲۸
۵۰/۵۰	۰/۱۴
۲۰/۸۰	۰/۱۲

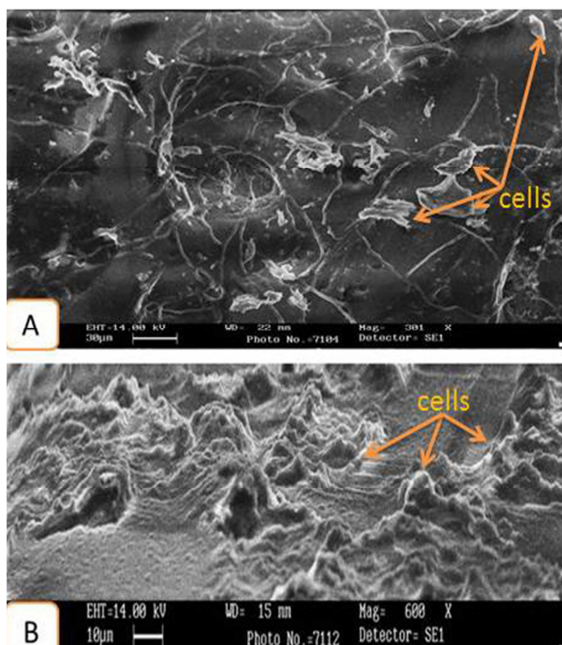
جدول ۲. میانگین اندازه‌ی حفره‌ها در مقطع عرضی داربست‌ها

درصد وزنی کیتوسان/ ابریشم	میانگین اندازه‌ی تخلخل‌ها (μm)
۱۰۰/۰	$198/80 \pm 8/95$
۸۰/۲۰	$129/95 \pm 8/15$
۵۰/۵۰	$119/90 \pm 9/28$
۲۰/۸۰	$121/22 \pm 7/39$

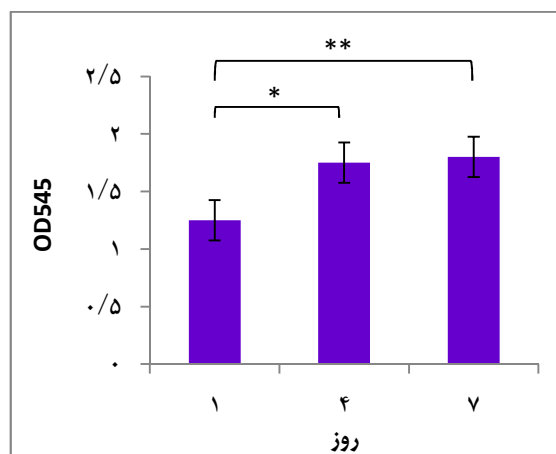
جدول ۴. درصد کاهش وزن داربست‌ها در روزهای مختلف نسبت به وزن اولیه

درصد وزنی کیتوسان/ ابریشم	درصد کاهش وزن داربست در روز ۴ نسبت به وزن اولیه	درصد کاهش وزن داربست در روز ۱۲ نسبت به وزن اولیه	درصد کاهش وزن داربست در روز ۲۱ نسبت به وزن اولیه
۱۰۰/۰	۰	۰	۰
۸۰/۲۰	٪۳۰/۰	٪۳۸/۰	٪۳۹/۰
۵۰/۵۰	٪۱۱/۶	٪۷۲/۰	٪۸۳/۰
۲۰/۸۰	٪۶/۴	٪۶۹/۰	٪۷۳/۰

Eri و Mullberry اغلب به عنوان زیست مواد به کار می‌روند (۲۴-۲۵).



شکل ۵. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول‌های MG۶۳ کشت داده شده بر روی بستر ابریشمی در روزهای ۱ (A) و ۷ (B) کشت



شکل ۴. نتایج آزمون MTT [۳-(۴,۵-dimethylthiazol-2-

dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] مقایسه‌ی

میانگین چگالی نوری (OD یا Optical density) ثبت شده در روزهای ۱، ۴ و ۷ برای سلول‌های کشت شده بر روی بستر ابریشمی

اختلاف‌های معنی‌دار: $P < 0/050^*$ و $P < 0/010^{**}$

بحث

ابریشم در طبیعت انواع بسیار گوناگونی دارد. این گوناگونی بر اساس منبع تهیه‌ی ابریشم به وجود می‌آید. در بین گونه‌های مختلف ابریشم، دو گونه‌ی

ساخته شده، استحکام مکانیکی بالایی دارند و پس از قرار گرفتن در محیط مایع کشت و یا تحت مواجهه با تنش‌های برشی، دستخوش تغییرات هندسی نمی‌شوند و شکل آن‌ها ثابت می‌ماند. تغییر نیافتن شکل کلی داربست‌ها، می‌تواند نشان دهنده‌ی عدم تغییر شکل تخلخل‌های درونی آن‌ها باشد. هر چند بررسی صحت این مسأله، نیاز به آزمایش‌های تجربی دارد، اما می‌توان انتظار داشت بر اساس مدول فشاری گزارش شده، تا قبل از زمان شروع فرایند تخریب، معماری و اندازه‌ی تخلخل‌ها برای تمامی داربست‌های این مطالعه بدون تغییر باقی بماند.

نتایج سنجش نرخ تخریب پذیری داربست‌ها نیز بیانگر این است که با افزایش درصد وزنی کیتوسان، نرخ تخریب داربست به میزان زیادی افزایش یافته است، اما در حالت عکس، افزایش درصد وزنی ابریشم در ساختار کامپوزیتی داربست، باعث کاهش نرخ تخریب می‌شود؛ تا آن جا که برای داربستی که فقط از ابریشم ساخته شده است، هیچ گونه تخریبی مشاهده نمی‌شود.

پس می‌توان گفت در شرایطی که هدف فرایند کشت، باقی ماندن سلول‌ها به تنهایی و حذف کامل ماده‌ی داربست باشد، بهتر است داربست‌هایی با درصد وزنی بالا از جزء کیتوسان ساخته شود و به طور عکس، زمانی که هدف از سیستم کشت سه بعدی، حفظ طولانی مدت سلول‌ها در یک موضع مکانی مشخص در حالت درون‌تنی باشد، بهتر است داربست‌هایی با نسبت وزنی بالا از جزء ابریشم ساخته شود.

نکته‌ی مهم دیگری که حایز اهمیت است، نتایج به دست آمده از ارزیابی سمیت و چسبندگی ابریشم

نتیجه‌ی به دست آمده از طیف FTIR، ثابت کرد که در این مطالعه، نخ مورد استفاده از جنس ابریشم بود. بر اساس پیک‌های ظاهر شده در شکل ۱، احتمال می‌رود نخ‌های مورد استفاده، ترکیبی از دو ابریشم Eri و Mulberry هستند؛ چرا که پیک‌های مشخصه‌ی ابریشم Mulberry به وضوح دیده می‌شود. از طرفی، پهن بودن دامنه‌ی پیک‌های ظاهر شده، این احتمال را مطرح می‌کند که ممکن است در ساختار نخ مورد استفاده، ابریشم Eri هم به کار رفته باشد.

با توجه به تصاویر میکروسکوپی، داربست‌ها از هر حیث، تخلخل‌های مناسبی دارند. همچنین، مقایسه‌ی قطر به دست آمده برای سلول‌ها، با اندازه‌ی تخلخل‌های سطحی گزارش شده برای داربست‌ها، بیانگر این مطلب است که تمامی سلول‌ها از حیث اندازه، توانایی نفوذ از سطح داربست به داخل آن را داشتند. با این وجود، با توجه به تصاویر سطح داربست‌ها، به نظر می‌رسد داربست ۱۰۰/۰ از کیتوسان/ابریشم در مقایسه با داربست‌های دیگر، مناطق سطحی فاقد تخلخل بیشتری دارد.

این مسأله، می‌تواند برای ابزارهای کشت سلولی نظیر داربست‌ها مهم باشد؛ چون از آن جا که سلول‌ها همواره از لایه‌های سطحی وارد ساختار سه بعدی داربست می‌شوند، وجود مناطق سطحی فاقد تخلخل، شانس ورود سلول‌ها به داخل داربست را کاهش می‌دهد. در واقع، تنها آن دسته از سلول‌هایی که بر روی تخلخل‌های سطحی قرار بگیرند، نفوذ می‌کنند و این ویژگی، می‌تواند بازده داربست به کار گرفته شده برای کشت سه بعدی سلول را کاهش دهد.

ارزیابی انجام شده برای مدول فشاری داربست‌ها، بیانگر این موضوع است که داربست‌های اسفنجی

است. افزایش معنی دار OD ثبت شده در روزهای ۴ و ۷ نسبت به روز ۱ نشان می‌دهد که ابریشم مورد استفاده در این مطالعه، با وجود داشتن ناخالصی، برای سلول‌ها سمیت ایجاد نکرده بود.

همچنین، با توجه به شکل ۵، افزایش پهن شدگی سلول‌ها با گذشت زمان به معنای چسبندگی مناسب ابریشم است. بنابراین، از مجموع این نتایج می‌توان چنین برداشت کرد که تمامی داربست‌های ساخته شده، به طور تقریبی از حداقل ویژگی‌های لازم به عنوان ابزارهای کشت سلول برخوردار بودند.

امروزه، کشت انواع رده‌های سلولی با هدف ارزیابی تأثیرات داروها، توسعه‌ی سیستم‌های ره‌ایش دارو با بهره‌گیری از سلول‌ها، سلول درمانی، مهندسی بافت و ... بسیار رایج است. در این بین، کشت و تکثیر سلول‌های بافت استخوان به عنوان بافتی که در معرض بیشترین تعداد صدمات قرار دارد و با توجه به این که به طور معمول، دوره‌ی ترمیم آن طولانی است، بسیار حایز اهمیت است. از این رو، وجود یک ساختار سه بعدی، با ویژگی‌های مهندسی شده‌ی مناسب برای رشد و تکثیر سلول‌های استخوانی، می‌تواند کیفیت و بازده کشت این نوع سلول‌ها را افزایش دهد.

ساختارهای سه بعدی باید به گونه‌ای طراحی شوند که متخلخل باشند و تخلخل‌های سطحی آن در ابعادی باشند که سلول‌های استخوانی بتوانند وارد آن‌ها شوند و پس از نفوذ، سلول‌ها توانایی چسبیدن به سطوح تخلخل‌ها را داشته باشند. دیگر این که، عوامل سیال نظیر اکسیژن، محیط کشت و غیره، به راحتی بتوانند از خلال تخلخل‌ها نفوذ کنند و در دسترس تمامی سلول‌ها قرار بگیرند.

نتایج به دست آمده در این مطالعه، نشان می‌دهد که داربست‌های ساخته شده، تمامی این ویژگی‌ها را داشتند و می‌توانند به عنوان ساختارهای مناسب برای کشت سه بعدی سلول‌های استخوانی مورد استفاده قرار بگیرند. مشابه با این مطالعه، She و همکاران (۲۶-۲۷) در دو تحقیق جداگانه با استفاده از روش خشکاندن انجمادی داربست‌هایی از فیبروئین ابریشم و کیتوسان ساخته‌اند. این داربست‌ها، دارای تخلخل‌هایی با اندازه‌ی متوسط بین ۱۵۰-۱۰۰ میکرومتر، میانگین مدول فشاری ۴/۷ مگاپاسکال و نرخ تخریب ۱۹/۲ درصد وزنی در طی بازه‌ی ۸ هفته‌ای بوده‌اند. در مقایسه، داربست‌های ساخته شده در این مطالعه، تخلخل‌هایی با متوسط اندازه‌ی ۱۷۰ میکرومتر و میانگین مدول فشاری ۰/۶ مگاپاسکال داشتند. همچنین، آن‌ها نرخ تخریب بسیار بالاتری را نسبت به داربست‌های ساخته شده توسط She و همکاران (۲۶-۲۷) نشان دادند.

آن چه اهمیت دارد، این است که She و همکاران (۲۶-۲۷)، در مجموع دو تحقیق نشان داده‌اند که مدول فشاری داربست‌ها، با افزایش غلظت ابریشم افزایش می‌یابد. همچنین، کاهش غلظت مجموع دو عنصر ابریشم و کیتوسان در ترکیب محلول کامپوزیت، باعث افزایش اندازه‌ی تخلخل‌ها می‌گردد؛ در حالی که نسبت درصد وزنی اجزای داربست، تأثیری بر روی اندازه‌ی تخلخل‌ها ندارد. در کل، از مجموع نتایج به دست آمده در این مطالعه و دو تحقیق انجام شده توسط She و همکاران (۲۶-۲۷)، می‌توان نتایج زیر را به دست آورد:

داربست‌های ساخته شده توسط فرایند خشکاندن انجمادی از دو ماده‌ی ابریشم و کیتوسان، می‌توانند به

کشت سه بعدی سلول‌های استخوانی و کاربردهای مهندسی بافت ساخت.

عنوان ساختارهای سه بعدی مناسب برای کشت سه بعدی سلول‌های استخوانی مورد استفاده قرار بگیرند. همچنین، افزایش غلظت ابریشم باعث بهبود خواص مکانیکی داربست می‌شود. افزایش درصد وزنی ابریشم در ترکیب کامپوزیت، باعث کاهش چشمگیر نرخ تخریب داربست می‌گردد و افزایش غلظت کلی ابریشم و کیتوسان، موجب کاهش اندازه‌ی تخلخل‌ها می‌شود؛ در حالی که درصد نسبت وزنی اجزای داربست، بر روی این موضوع تأثیری ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات بی‌دریغ خانم دکتر میترا نعیمی به خاطر راهنمایی‌های بسیار مفیدشان در زمان انجام این تحقیق و جناب آقای مهندس سهیلی مسئول آزمایشگاه میکروسکوپ الکترونی دانشگاه آزاد نجف‌آباد که با حوصله فراوان در تهیه‌ی تصاویر همکاری نمودند سپاس‌گزار می‌گردم.

از این رو، در کل با توجه به این نتایج، می‌توان داربست‌هایی با ویژگی‌ها و معماری دلخواه به منظور

References

- Doblare M, Garcia J, Gomez M. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics* 2004; 71 (13-14): 1809-40.
- Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnol Prog* 2009; 25(6): 1539-60.
- Kim HW, Kim HE, Salih V. Stimulation of osteoblast responses to biomimetic nanocomposites of gelatin-hydroxyapatite for tissue engineering scaffolds. *Biomaterials* 2005; 26(25): 5221-30.
- Price N, Bendall SP, Frondoza C, Jinnah RH, Hungerford DS. Human osteoblast-like cells (MG63) proliferate on a bioactive glass surface. *J Biomed Mater Res* 1997; 37(3): 394-400.
- Justice BA, Badr NA, Felder RA. 3D cell culture opens new dimensions in cell-based assays. *Drug Discov Today* 2009; 14(1-2): 102-7.
- Pampaloni F, Reynaud EG, Stelzer EH. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(10): 839-45.
- Lee J, Cuddihy MJ, Kotov NA. Three-dimensional cell culture matrices: state of the art. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14(1): 61-86.
- Tibbitt MW, Anseth KS. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnol Bioeng* 2009; 103(4): 655-63.
- Liu L, Tang KL, Yang L, Jing YK, Li QH. Study of biological safety of scaffold material with heterologous deproteinized bone. *Chin J Traumatol* 2006; 9(4): 234-7.
- Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat Mater* 2005; 4(7): 518-24.
- Moore MJ, Jabbari E, Ritman EL, Lu L, Currier BL, Windebank AJ, et al. Quantitative analysis of interconnectivity of porous biodegradable scaffolds with micro-computed tomography. *J Biomed Mater Res A* 2004; 71(2): 258-67.
- Guan L, Davies JE. Preparation and characterization of a highly macroporous biodegradable composite tissue engineering scaffold. *J Biomed Mater Res A* 2004; 71(3): 480-7.
- Alsberg E, Kong HJ, Hirano Y, Smith MK, Albeiruti A, Mooney DJ. Regulating bone formation via controlled scaffold degradation. *J Dent Res* 2003; 82(11): 903-8.
- Stock UA, Vacanti JP. Tissue engineering: current state and prospects. *Annu Rev Med* 2001; 52: 443-51.
- Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater* 2003; 5: 1-16.
- Garg T, Singh O, Arora S, Murthy R. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2012; 29(1): 1-63.
- Altman GH, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan RL, Chen J, et al. Silk-based biomaterials. *Biomaterials* 2003; 24(3): 401-16.
- Vepari C, Kaplan DL. Silk as a Biomaterial. *Prog Polym Sci* 2007; 32(8-9): 991-1007.

19. Chandy T, Sharma CP. Chitosan--as a biomaterial. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1990; 18(1): 1-24.
20. Aramwit P, Kanokpanont S, De-Eknamkul W, Srichana T. Monitoring of inflammatory mediators induced by silk sericin. *J Biosci Bioeng* 2009; 107(5): 556-61.
21. Aramwit P, Kanokpanont S, Nakpheng T, Srichana T. The effect of sericin from various extraction methods on cell viability and collagen production. *Int J Mol Sci* 2010; 11(5): 2200-11.
22. Nazarov R, Jin HJ, Kaplan DL. Porous 3-D scaffolds from regenerated silk fibroin. *Biomacromolecules* 2004; 5(3): 718-26.
23. Hofmann S, Hagenmuller H, Koch AM, Muller R, Vunjak-Novakovic G, Kaplan DL, et al. Control of in vitro tissue-engineered bone-like structures using human mesenchymal stem cells and porous silk scaffolds. *Biomaterials* 2007; 28(6): 1152-62.
24. Muthumanickam A, Subramanian S, Goweri M, Sofi Beaula W, Ganesh V. Comparative study on eri silk and mulberry silk fibroin scaffolds for biomedical applications. *Iran Polym J* 2013; 22(3): 143-54.
25. Andiappan M, Sundaramoorthy S, Panda N, Meiyazhaban G, Winfred S, Venkataraman G, et al. Electrospun eri silk fibroin scaffold coated with hydroxyapatite for bone tissue engineering applications. *Prog Biomater* 2013; 2(1): 1-11.
26. She Z, Zhang B, Jin C, Feng Q, Xu Y. Preparation and in vitro degradation of porous three-dimensional silk fibroin/chitosan scaffold. *Polymer Degradation and Stability* 2008; 93(7): 1316-22.
27. She Z, Jin C, Huang Z, Zhang B, Feng Q, Xu Y. Silk fibroin/chitosan scaffold: preparation, characterization, and culture with HepG2 cell. *J Mater Sci Mater Med* 2008; 19(12): 3545-53.

Preparation and Characterization of Silk-Chitosan Composite as a Three-Dimensional Tool for Culturing Osteoblast-Like Cells

Shahin Rouhi¹, Mohammad Rafienia PhD², Hossein Salehi PhD³, Elaheh Poorazizi PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: The culture and proliferation of osteoblast-like cells has an important role in clinical and research use and bone biology. The results have shown that culturing cells in a three-dimensional tissue-like microenvironment with engineered geometrical properties gives a better effect on cell culture than two-dimensional ones. The aim of the present study was construction and evolution of a three-dimensional scaffold with suitable features for the cultivation of osteoblast-like cells.

Methods: Silk-chitosan scaffold was prepared via freeze drying method. Scaffolds structure was analyzed using scanning electron microscopy. The mechanical properties of scaffolds were evaluated via measuring the compressive strength and the degradation of them was investigated via incubating the samples in phosphate buffer saline. The cytotoxicity of silk on MG63 cells was assessed using MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay and cell adhesion was investigated after cell incubation on silk substrate.

Findings: Scanning electron microscopy data indicated the appropriate porosity and porous structure (pore size: $200.90 \pm 46.75 \mu\text{m}$) on scaffold surface that might improve nutrient transport, transmission of signal and cell penetration into the scaffolds. The results of mechanical properties showed that the scaffold was appropriate for three-dimensional culture of cells and the compressive strength was $0.6 \pm 0.8 \text{ MPa}$ at scaffold. Degradation test results showed that increasing the weight ratio of the chitosan raised the rate of the scaffold degradation. The results of MTT assay and cell culturing confirmed non-toxicity of silk and its ability to accommodate cell adhesion.

Conclusion: Silk-chitosan scaffold prepared via freeze drying methods can be promising for three-dimensional culture of osteoblast-like cells.

Keywords: Scaffold, Silk, Chitosan, Three-dimensional cultures

Citation: Rouhi Sh, Rafienia M, Salehi H, Poorazizi E. **Preparation and Characterization of Silk-Chitosan Composite as a Three-Dimensional Tool for Culturing Osteoblast-Like Cells.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1107-19

1- Department of Tissue Engineering, Nagafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Biosensor Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- Department of Biochemistry, Nagafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shahin Rouhi, Email: rouhishahin@yahoo.com

بررسی آگاهی مردم شهر اصفهان در خصوص اهدای اعضا در سال ۱۳۹۲

فرشته زمانی^۱، دکتر الهام معظم^۲، دکتر الهه معظم^۳

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: مقوله‌ی اهدای اعضا، شاخص‌ترین نماد تلفیق پزشکی و خدمات بالینی با نگرش و باورهای مردم است. به منظور طراحی راهکارهای گسترش فرهنگ اهدای عضو در جامعه، در این مطالعه میزان آگاهی و اطلاعات مردم شهر اصفهان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: با انجام یک مطالعه‌ی توصیفی در جامعه‌ی مورد مطالعه، نمونه‌ای برابر ۹۷۵ نفر از افراد بالاتر از ۱۵ سال شهر اصفهان با روش نمونه‌گیری تصادفی طبقه‌ای انتخاب شد. ابزار جمع‌آوری اطلاعات، پرسش‌نامه‌ی خود ساخته در ۲ بخش اطلاعات زمینه‌ای و سوالات آگاهی بود. اطلاعات با کمک نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های t و One-way ANOVA (One-way analysis of variance) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین ۹۷۵ شرکت‌کننده حاضر در مطالعه، ۵۱۶ نفر (۵۲/۹ درصد) زن و ۴۵۹ نفر (۴۷/۱ درصد) مرد بودند که میانگین سنی آن‌ها، ۳۰/۴۵ ± ۵/۱۲ سال بود. میانگین نمره‌ی آگاهی شرکت‌کنندگان در خصوص اهدای عضو، برابر ۲/۲ ± ۵/۳ بود که با توجه به گروه‌بندی صورت گرفته، در حد متوسط بود. همچنین، توزیع فراوانی رده‌بندی وضعیت آگاهی افراد نشان داد که اکثریت افراد، آگاهی متوسطی در خصوص اهدای عضو داشته‌اند. همچنین، بررسی عوامل مؤثر بر میزان آگاهی افراد در خصوص اهدای عضو نشان داد که عواملی نظیر جنسیت، سن، وضعیت تأهل و وضعیت اشتغال، تأثیر قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری بر آگاهی شرکت‌کنندگان در خصوص اهدا نداشت ($P > 0/050$) و در مقابل، سطح تحصیلات و وضعیت درآمد افراد بر میزان آگاهی آن‌ها اثرگذار بود ($P < 0/050$).

نتیجه‌گیری: آگاهی جامعه‌ی استان در خصوص پیوند اعضا در حد خوب تا متوسط می‌باشد. همچنین، با توجه به نقش صدا و سیما در اطلاع‌رسانی، به نظر می‌رسد این رسانه از ابزارهای مهم جهت افزایش آگاهی افراد می‌باشد.

واژگان کلیدی: اهدای اعضا، آگاهی، ایران

ارجاع: زمانی فرشته، معظم الهام، معظم الهه. بررسی آگاهی مردم شهر اصفهان در خصوص اهدای اعضا در سال ۱۳۹۲. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۴۲): ۱۱۲۷-۱۱۲۰

مقدمه

در بنای پرسپولیس می‌توان یافت که در این راستا، ابوعلی سینا، پزشک حاذق ایرانی، نخستین ترمیم عصب را انجام داد (۱).
امروزه در کشورهای مختلف با تصویب قوانین مربوط به مرگ مغزی و با تبلیغات گسترده‌ای که

امروزه، پیوند اعضا در بسیاری از موارد نارسایی پیشرفته‌ی ارگان‌های بدن، نقش مهمی را در تداوم حیات بیمار بازی می‌کند. تاریخچه‌ی پیوند عضو در ایران، به دوره‌ی هخامنشی بر می‌گردد که آثار آن را

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

۲- پزشک اجتماعی و پیش‌گیری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

است که سالانه ۲۵ درصد بیماران نیازمند عضو به دلیل کمبود و یا نبود امکان پیوند عضو، جان خود را از دست بدهند (۳).

عدم انجام فرهنگ‌سازی به طور صحیح و عدم آگاهی در تمایز مرگ مغزی و کما در جامعه، از بزرگ‌ترین موانع اهدای عضو در ایران می‌باشند (۴). در زمان‌های قدیم، تصور بر آن بود که تنها نشانه‌ی قطعی مرگ یک انسان، باید فساد جسد باشد. در سال ۱۹۵۹، یک پزشک فرانسوی به نام Mollaret و Goulon شرایط کمای غیر قابل برگشت را توصیف کردند و آن را Coma-passed نامیدند. از این زمان، مرگ مغزی به عنوان معیاری برای تعیین مرگ، مورد توجه قرار گرفت (۵).

این مطالعه، به دنبال شناخت باورها و اطلاعات و سطح آگاهی مردم شهر اصفهان بود که خود می‌تواند در طراحی راهکارهای گسترش فرهنگ پیوند اعضا مؤثر باشد. عدم فرهنگ‌سازی صحیح، شاید یکی از بزرگ‌ترین موانع اهدای عضو در ایران باشد که با بررسی باورها و اطلاعات مردم و افزایش اطلاعات و دانش آن‌ها، می‌توان در آن تغییر ایجاد کرد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع توصیفی-تحلیلی بود. جامعه‌ی مورد مطالعه را افراد بالاتر از ۱۵ سال شهر اصفهان تشکیل می‌دادند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل فرد بالاتر از ۱۵ سال ساکن شهر اصفهان و قادر به پاسخگویی به موارد پرسش‌نامه بود. معیار خروج از مطالعه، شامل افرادی بود که با وجود تأکید و پیگیری، حاضر به تکمیل پرسش‌نامه نبودند و تعداد موارد تکمیل نشده در پرسش‌نامه‌ی آنان خیلی زیاد بود.

در خصوص اهدای عضو پس از مرگ انجام می‌گیرد، اعضای بیماران دچار مرگ مغزی به عنوان مهم‌ترین منبع تأمین کننده‌ی عضو به بیماران نیازمند اهدای عضو، پیوند زده می‌شود. با این وجود، تصمیم‌گیری در مورد اهدای عضو به طور کامل خصوصی و شخصی است و هر فردی، می‌تواند در هر مرحله از زندگی نظر خود را راجع به این موضوع تغییر دهد.

قرآن کریم، اهمیت فوق‌العاده‌ای برای نجات انسان‌ها قائل است؛ چنانچه در در سوره‌ی مبارکه مائده، آیه‌ی ۳۲، به این موضوع می‌توان اشاره کرد که هر گاه کسی باعث بقای نفسی شود، باعث نجات همه‌ی انسان‌ها شده است. همچنین، مراجع تقلید با تعبیری گوناگون پیوند اعضا از فرد مبتلا به مرگ مغزی را جایز شمرده‌اند؛ اما با وجود گذشت چندین سال از تصویب قانون پیوند اعضا در ایران، به دلیل پاره‌ای از مشکلات، آن چنان که باید و شاید از این امر استقبال نشده است (۲).

در جهان از هر ۱۰۰ مورد تصادف، یک نفر کشته می‌شود. در حالی که در ایران از هر ۱۰ مورد تصادف، یک نفر کشته می‌شود و از هر ۱۰۰ مرگ یک مرگ مغزی اتفاق می‌افتد. با توجه به آمارهای بیان شده در کشور، ایران شاهد بیشترین آمار مرگ مغزی نسبت به سایر کشورها است و در مقابل، متأسفانه ضعف برنامه‌ریزی و مشکلات فرهنگی، امکان استفاده‌ی بهینه از ظرفیت موجود در جهت گسترش اهدای عضو را فراهم نکرده است. از این رو، با وجود این که تعداد مرگ مغزی در کشور زیاد می‌باشد، اما آمار اهدای عضو نسبت به سایر کشورهای جهان مطلوب نیست و این امر، سبب شده

بر اساس آدرس شرکت کنندگان، با مراجعه به ایشان، پس از ارایه‌ی معرفی‌نامه و شرح مختصری از اهداف طرح، در صورت موافقت ایشان جهت شرکت در طرح، پرسش‌نامه به ایشان تحویل می‌شد و در صورت امکان، جهت دریافت پاسخ کمی تأمل می‌شد. در صورتی که شرکت کننده در زمان دریافت پرسش‌نامه آن را تکمیل نمی‌کرد، برای مراجعه‌ی مجدد و دریافت پاسخ‌ها با وی هماهنگی لازم انجام می‌شد. در صورتی که فرد شرکت کننده، بی‌سواد بود، پرسشگر با رعایت صداقت، با پرسش از فرد مورد نظر، پرسش‌نامه را تکمیل می‌کرد. در نهایت، پس از گردآوری اطلاعات از بین ۱۰۵۵ پرسش‌نامه‌ی پخش شده، ۹۷۵ پرسش‌نامه عودت شد.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) و با آماره‌های توصیفی مورد تحلیل قرار گرفت. تحلیل اطلاعات در بین گروه‌ها با استفاده از آزمون t و (One-way analysis of variance) انجام شد؛ $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین ۹۷۵ شرکت کننده‌ی حاضر در مطالعه، ۵۱۶ نفر (۵۲/۹ درصد) زن و ۴۵۹ نفر (۴۷/۱ درصد) مرد بودند که میانگین سنی آن‌ها $30/45 \pm 5/12$ سال بود. اغلب شرکت کنندگان، متأهل و دارای تحصیلات دانشگاهی بودند. همچنین، ۹۹/۱ درصد شرکت کنندگان، مسلمان و تنها ۰/۹ درصد از آن‌ها از اقلیت‌های مذهبی بودند. بیشتر شرکت کنندگان را طبقات متوسط اجتماع تشکیل می‌دادند. در واقع،

حجم نمونه برابر ۱۰۵۵ نفر در نظر گرفته شد و روش نمونه‌گیری به شکل دو مرحله‌ای بود؛ مرحله‌ی اول به صورت خوشه‌ای بدین شکل بود که تعداد ۱۰ خوشه از مناطق شهر اصفهان بر اساس خوشه‌بندی مورد نظر در سیستم طبقه‌بندی DHS (Department of Human Services) شبکه‌ی خدمات بهداشتی-درمانی به صورت تصادفی انتخاب شد. سپس از هر یک از آن‌ها، بر اساس تعداد جمعیت منطقه، به صورت تصادفی منظم و سیستماتیک، شماره‌ی خانوارهای مورد بررسی تعیین شد و آدرس آن‌ها از پرونده‌ی خانوار استخراج گردید و پرسش‌نامه طرح توسط ایشان تکمیل شد.

با توجه به این که پرسش‌نامه‌ی استاندارد واحدی در مرور متون یافت نشد، طراحی پرسش‌نامه با کمک منابع و متون و با تأکید بر بومی‌سازی موارد آن انجام شد. اعتبار محتوا با توجه به مرور منابع و متون و نظر کارشناسان و اعضای هیأت علمی مورد بررسی قرار گرفت. پایایی پرسش‌نامه با تکمیل ابتدایی پرسش‌نامه توسط ۳۰ نفر از نمونه‌ها و بررسی با کمک آزمون Cronbach's alpha $0/9$ تعیین شد و سؤالات کاهنده‌ی پایایی حذف گردید. این پرسش‌نامه، از دو بخش تشکیل شده بود که بخش اول آن، به سؤالات زمینه‌ای اختصاص داشت و بخش دوم، مخصوص سؤالات آگاهی بود که این سؤالات، ترکیبی از سؤالات چند گزینه‌ای (MCQ یا Multiple choice questions) و درست-نادرست بودند.

مجموع امتیازات فرد به سؤالات آگاهی به عنوان نمره‌ی آگاهی در نظر گرفته شد. نمره‌ی آگاهی ۸-۱۰ به عنوان آگاهی خوب، ۷-۵ آگاهی متوسط و پایین‌تر از ۵، به عنوان آگاهی کم طبقه‌بندی شد.

توجه به گروه‌بندی صورت گرفته، در حد متوسط بود. همچنین، توزیع فراوانی رده‌بندی وضعیت آگاهی افراد، نشان داد که اغلب افراد، آگاهی متوسطی در خصوص اهدای عضو داشتند (جدول ۳).

همچنین، بررسی عوامل مؤثر بر میزان آگاهی افراد در خصوص اهدای عضو، نشان داد که عواملی نظیر جنسیت، سن، وضعیت تأهل و وضعیت اشتغال، تأثیر قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری بر آگاهی شرکت کنندگان در خصوص اهدا نداشته‌اند ($P > 0.05$) و در مقابل، سطح تحصیلات و وضعیت درآمد افراد بر میزان آگاهی آن‌ها اثرگذار بود ($P < 0.05$)؛ به بیان دیگر، افرادی که سطح تحصیلات بالاتری داشتند، دارای آگاهی و دانش بیشتری نسبت به این امر بودند و همچنین، افراد با درآمد بالاتر، نسبت به قشر کم درآمد آگاهی بیشتری داشتند (جدول ۴ و شکل ۱).

۶۰۰ نفر (۶۱/۵ درصد) درآمد متوسط، ۱۹۰ نفر (۱۹/۵ درصد) درآمد کم و ۱۸۵ نفر (۱۹/۰ درصد) درآمد بالا داشتند (جدول ۱).

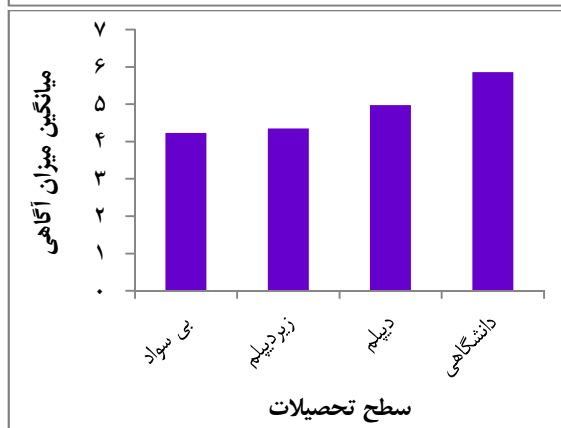
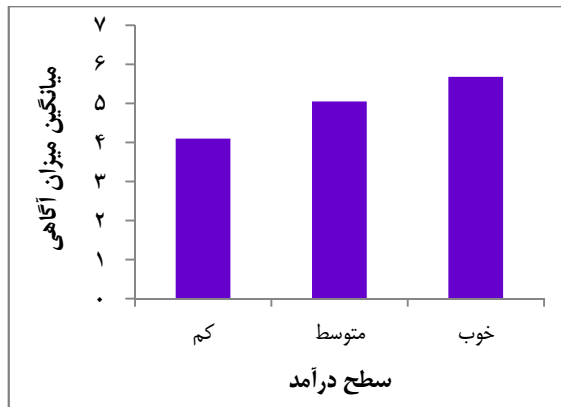
نتایج حاصل از بررسی آگاهی افراد، نشان داد که ۸۳/۴ درصد از شرکت کنندگان، در گذشته مطالبی در خصوص پیوند اعضا را خوانده یا شنیده بودند و ۱۶/۶ درصد هیچ گونه اطلاعات قبلی در این خصوص نداشتند. اطلاعات افراد شرکت کننده، در ۷۲/۷ درصد موارد از طریق صدا و سیما و ۶/۸ درصد از روزنامه‌ها و مجلات، ۲/۵ درصد از اینترنت، ۲/۲ درصد از کلاس‌های آموزشی، ۲/۹ درصد از طریق کتب و ۱ درصد از طریق سایر روش‌ها کسب شده بود (جدول ۲).

میانگین نمره‌ی آگاهی شرکت کنندگان در خصوص اهدای عضو، برابر $2/2 \pm 5/3$ بود که با

جدول ۱. توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک افراد حاضر در نمونه

ویژگی‌ها	فراوانی (درصد)	ویژگی‌ها	فراوانی (درصد)
جنسیت		وضعیت تأهل	
مؤنث	۵۱۶ (۵۲/۹)	مجرد	۵۲۶ (۵۳/۹)
مذکر	۴۵۹ (۴۷/۱)	متأهل	۴۱۷ (۴۲/۸)
سن	$30/45 \pm 5/12$	مطلقه	۸ (۰/۸)
سطح تحصیلات		سایر	۲۴ (۲/۵)
بی‌سواد	۲۸ (۲/۸)	شغل	
زیر دیپلم	۱۴۳ (۱۴/۷)	خانه‌دار	۱۶۵ (۱۶/۹)
دیپلم	۳۶۸ (۳۷/۷)	کارمند	۱۶۰ (۱۶/۴)
دانشگاهی	۴۳۶ (۴۴/۸)	آزاد	۱۳۲ (۱۳/۵)
مذهب		محصل	۴۴۳ (۴۵/۵)
مسلمان	۹۶۶ (۹۹/۱)	بی‌کار	۳۰ (۳/۱)
اقلیت‌های مذهبی	۹ (۰/۹)	سایر	۴۵ (۴/۶)
درآمد			
کم	۱۹۰ (۱۹/۵)		
متوسط	۶۰۰ (۶۱/۵)		
زیاد	۱۸۵ (۱۹/۰)		

ایشان (۶۴ درصد) اذعان می‌داشتند که اطلاعاتشان هیچ، ناچیز یا کم است.



شکل ۱. میانگین میزان آگاهی فرد در خصوص اهدای عضو بر اساس عوامل مؤثر بر آن (سطح تحصیلات و درآمد)

همسو با مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی Saleem و همکاران، میزان آگاهی کافی از اهدای اعضا را بین ۷۰-۶۵ درصد از جمعیت عنوان می‌کنند (۶).

در مطالعه‌ی Ashraf و همکاران نیز عده‌ی کمی می‌دانستند که پیوند عضو هم از افراد زنده و هم از بیماران مرگ مغزی امکان پذیر است. در این مطالعه، ارتباطی بین تمایل برای اهدای اعضا با جنس، سن و وضعیت تأهل یافت نشد. برداشت مذهبی افراد، تأثیر زیادی بر تمایل ایشان به اهدای عضو داشت؛ به طوری که کسانی که اهدای عضو را از نظر اسلام

جدول ۲. توزیع فراوانی منبع آگاهی افراد حاضر در نمونه

منبع آگاهی فرد	فراوانی (درصد)
آگاهی داشته	۸۱۴ (۸۳/۴)
هیچ‌گونه آگاهی نداشته	۱۶۱ (۱۶/۵)
صدا و سیما	۶۹۷ (۷۱/۵)
روزنامه و مجلات	۶۳ (۶/۵)
اینترنت	۲۰ (۲/۱)
کلاس‌های آموزشی	۲۵ (۲/۵)
سایر روش‌ها	۹ (۰/۹)

جدول ۳. آمار توصیفی میزان آگاهی افراد حاضر در نمونه در خصوص اهدای عضو

مقدار	میزان آگاهی
$5/3 \pm 2/2$	نمره‌ی آگاهی (میانگین \pm انحراف معیار)
۱۷۵ (۱۸)	کم [تعداد (درصد)]
۴۷۸ (۴۹)	متوسط [تعداد (درصد)]
۳۲۲ (۳۳)	خوب [تعداد (درصد)]

جدول ۴. نتایج حاصل از بررسی عوامل مؤثر بر میزان آگاهی فرد در خصوص اهدای عضو

عامل	آماره	مقدار P
جنس	۰/۱۲	۰/۹۰۷
سن	۱/۸۱	۰/۱۲۹
تحصیلات	۲/۳۶	۰/۰۴۲*
وضعیت تأهل	۰/۸۹	۰/۴۴۸
وضعیت اشتغال	۰/۳۷	۰/۷۷۶
وضعیت درآمد	۲/۹۵	۰/۰۳۴*

*: $P < 0/05$. تأثیرگذاری عامل بر میزان آگاهی

بحث

این مطالعه با هدف بررسی آگاهی و اطلاعات مردم شهر اصفهان در خصوص اهدای اعضا انجام گرفت. میزان آگاهی مردم شهر اصفهان در حد متوسط بود. با وجود این که ۸۳/۴ درصد از شرکت کنندگان، به گفته‌ی خودشان در خصوص پیوند اعضا، در گذشته مطالبی را خوانده یا شنیده بودند، بیش از نیمی از

مجاز نمی‌دانستند، تمایلی به اهدای عضو نداشتند. همچنین، جهت گسترش اهدای اعضا، آگاهی‌رسانی از طریق ارایه دهندگان خدمات سلامت را مؤثر می‌دانستند (۷).

مطالعه‌ی دیگری در پاکستان توسط Naqvi و همکاران، از آگاهی بیشتر گروه بیمار در مقایسه با سایرین خبر داد. این آگاهی بیشتر، شاید به اطلاع‌رسانی از طرف پزشکان و پرستاران یا بیماران دیگر مربوط می‌باشد (۸).

Evers و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود نشان داد که ۸۹/۶ درصد افراد، در خصوص اهدای اعضا مطالبی شنیده بودند، اما تنها ۲۵/۵ درصد از آن‌ها، کارت اهدای عضو را پر کرده بودند (۹).

Morgan و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که از جمله موانع مهم اهدای اعضا، ضعف آگاهی و مسایل فرهنگی از جمله باورهای چون وجود بازار سیاه پیوند اعضا، عدم اطمینان به کادر درمانی، امکان انتقال بیماری‌های عفونی و ... بوده است (۱۰).

هر چند در کشور مطالعه‌ی جامعی در خصوص موانع اهدای عضو انجام نگرفته است، اما در برخی مطالعات، به عوامل اجتماعی- فرهنگی چون ترس از شایعه‌سازی در خصوص فروش اعضای اهدا کننده، انتظار معجزه و نگرانی در خصوص عدم تلاش کافی در مراقبت و نجات جان بیمار در صورت اجازه‌ی اهدای عضو، اشاره شده است. عدم اطلاع از قوانین کشور نیز به عنوان یکی از موانع اهدا می‌تواند ارزیابی گردد (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر نیز آگاهی کافی از تعریف و شرایط اطلاق مرگ مغزی وجود نداشت. این باور در کشورهای دیگر نیز از جمله موانع اهدای عضو بوده

است (۱۲). متأسفانه، به این باور که صدمات زیادی به گسترش اهدای عضو وارد می‌سازد، به طور ناخودآگاه از طرف رسانه‌ها نیز دامن زده می‌شود. بیش از نیمی از افراد جامعه‌ی ما در این مطالعه، اطلاعات خود در خصوص اهدای اعضا را تنها از طریق صدا و سیما دریافت می‌دارند که این موضوع، خود اهمیت اطلاع‌رسانی صحیح از این رسانه را نشان می‌دهد.

از آن جا که مهم‌ترین منبع کسب اطلاعات مردم شهر اصفهان (بیش از ۷۰ درصد) مانند بسیاری از جوامع دیگر (۱۳، ۶) صدا و سیما می‌باشد، به نظر می‌رسد یکی از الزامات فرهنگ‌سازی اهدای اعضا، توجیه مسئولین صدا و سیما، در خصوص مشورت قبلی با کارگزاران پیوند عضو، قبل از اکران برنامه‌های مرتبط با این مقوله باشد. در این راستا، نقش رسانه‌های دیداری- شنیداری در توسعه‌ی فرهنگ اهدای عضو بارها به اثبات رسیده است (۱۴-۱۵، ۱۲).

همان گونه که اشاره شد، آگاهی جامعه در خصوص اهدای عضو در گروه‌های با درآمد بالا، بیشتر از گروه‌های با درآمد پایین بود. در مطالعه‌ی شهبازیان و همکاران در شهر اهواز، زنان بهتر اهدای اعضا را قبول می‌کردند؛ اما تفاوت معنی‌داری در این خصوص وجود نداشت. افراد با درآمد کمتر، تمایل کمتری برای اهدای عضو داشتند. جنس، سن و نژاد، ارتباطی با تمایل برای اهدای عضو نداشت (۱۶). در پاکستان نیز گروه‌های با درآمد بالا، دانش بیشتری در این زمینه داشتند (۶).

در اصفهان، میزان آگاهی در سطح تحصیلات بالاتر، بیشتر بود. بالاتر بودن آگاهی در گروه شغلی بی‌کاران، می‌تواند مربوط به بی‌کاری فزاینده در

گروه‌های دانش‌آموخته باشد.

باید اقدامات لازم به عمل آید.

مشکلات اصلی گسترش اهدای اعضا از جسد که در مطالعه‌ای کیفی در کشور استخراج گردید، شامل موارد دانش ناکافی جامعه در خصوص اهدای اعضا، نگرش جامعه‌ی پزشکی، برداشت نادرست یا بی‌اطلاعی از مفاهیم مذهبی مرتبط با اهدای عضو، تصور نادرست در خصوص مرگ مغزی و اشکالات سیستم فراهمی عضو می‌باشد که در این راستا نیز

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد فرشته زمانی به شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۱۸۵۰۵۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. در نهایت، از شرکت‌کنندگان که در گردآوری اطلاعات این طرح شرکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Broumand B. Transplantation activities in Iran. *Exp Clin Transplant* 2005; 3(1): 333-7.
2. Larijani B, Zahedi F, Taheri E. Ethical and legal aspects of organ transplantation in Iran. *Transplant Proc* 2004; 36(5): 1241-4.
3. Mehdizadeh A, Fazelzadeh A. Life in death: an overview of solid organ transplant in Shiraz, Iran. *Exp Clin Transplant* 2007; 5(2): 701-7.
4. Ghods AJ, Savaj S. Iranian model of paid and regulated living-unrelated kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1136-45.
5. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001; 344(16): 1215-21.
6. Saleem T, Ishaque S, Habib N, Hussain SS, Jawed A, Khan AA, et al. Knowledge, attitudes and practices survey on organ donation among a selected adult population of Pakistan. *BMC Med Ethics* 2009; 10: 5.
7. Ashraf O, Ali S, Ali SA, Ali H, Alam M, Ali A, et al. Attitude toward organ donation: a survey in Pakistan. *Artif Organs* 2005; 29(11): 899-905.
8. Naqvi SA, Ali B, Mazhar F, Zafar MN, Rizvi SA. A socioeconomic survey of kidney vendors in Pakistan. *Transpl Int* 2007; 20(11): 934-9.
9. Evers S, Farewell VT, Halloran PF. Public awareness of organ donation. *CMAJ* 1988; 138(3): 237-9.
10. Morgan SE, Harrison TR, Afifi WA, Long SD, Stephenson MT. In their own words: the reasons why people will (not) sign an organ donor card. *Health Commun* 2008; 23(1): 23-33.
11. Larijani B, Zahedi F, Taheri E. Deceased and living organ donation in Iran. *Am J Transplant* 2006; 6(6): 1493.
12. Morgan SE, Movius L, Cody MJ. The power of narratives: the effect of entertainment television organ donation storylines on the attitudes, knowledge, and behaviors of donors and nondonors. *Journal of Communication* 2009; 59(1): 135-51.
13. Alam AA. Public opinion on organ donation in Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18(1): 54-9.
14. Albright CL, Glanz K, Wong L, Dela Cruz MR, Abe L, Sagayadoro TL. Knowledge and attitudes about deceased donor organ donation in Filipinos: a qualitative assessment. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4153-8.
15. Bretkopf CR. Attitudes, beliefs and behaviors surrounding organ donation among Hispanic women. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14(2): 191-5.
16. Shahbazian H, Dibaei A, Barfi M. Public attitudes toward cadaveric organ donation: a survey in Ahwaz. *Urol J* 2006; 3(4): 234-9.

Investigating the Awareness of People from Isfahan, Iran, about Organ Donation in 2013

Fereshteh Zamani MSc¹, Elham Moazam MD², Elaheh Moazam MD³

Short Communication

Abstract

Background: The topic of organ donation is the most notable sign of combining medicine and clinical service with people's insight and beliefs. To plan a key for expanding the culture of organ donation in society, the information and awareness of people from Isfahan (Isfahanians), Iran, were investigated in this research.

Methods: Performing a descriptive research on the studied population, a sample of 975 Isfahanians over 15 years old of age was taken via the method of random stratified sampling. Data collecting tool was a self-made questionnaire in 2 sections of background information and awareness questions. Data were analyzed via SPSS₁₇ software using independent sample t and analysis of variance tests.

Findings: Of 975 participants in the research, 51 (52.9%) 6 were women and 459 (47.7%) were men, with the mean age of 30.45 ± 5.12 years. The mean awareness score about organ donation was 5.3 ± 2.2 , about average noting the groupings. In addition, the distribution of classification frequencies of people's awareness state showed that, most of the participants had average awareness about organ donation. Besides, observing the effective factors on awareness state of participants about organ donation, factors such as gender, age, marital status and occupational state did not have donation noticeable effect on awareness of the people about organ donation ($P > 0.050$); on the other hand, education level and income state were effective on the level of their awareness ($P < 0.050$).

Conclusion: The awareness of Isfahanian society about organ donation is about decent to average. Besides, according to role of the media in acquainting, it seems that media is one of the most important tools in increasing people's awareness.

Keywords: Organ donation, Awareness, Iran

Citation: Zamani F, Moazam E, Moazam E. **Investigating the Awareness of Isfahanian People, Iran, about Organ Donation in 2013.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(342): 1120-27

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

2- Social Medicine and Prevention Physician, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fereshteh Zamani MSc, Email: zamani65@rocketmail.com

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

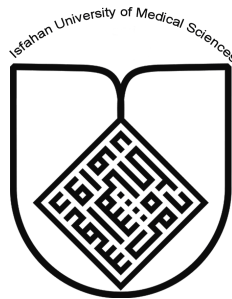
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 342, 2nd Week, September 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 indexers

- 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.