



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL



شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴X

هفته نامه

سال سی و ششم / شماره ۴۹۴ / هفته دوم آبان ۱۳۹۷

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly Vol. 36, No. 494, 2nd Week, November 2018

مقاله های پژوهشی

- مقایسه ای اثر آرام بخشی دکسمتومیدین - فنتانیل و میدازولام - فنتانیل در جراحی کاتاراکت با روش Phacoemulsification ۱۰۰۹
لیلی آدینه مهر، حمیدرضا شتابی، مهسا مطیعیان
- بررسی مقایسه ای تأثیر سلگزان با بانداز کشی و بانداز کشی به تنهایی در پیش گیری از ترومبوز وریدهای عمقی اندام های تحتانی در بیماران تحت عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله گذاری ۱۰۱۸
سعید ابریشم کار، مجید رضوانی، محمد علوی، میثم عدیمی، ابوالفضل زارعیان
- بررسی تأثیر miR-101-5p بر تکثیر ویروس HSV-1 در شرایط آزمایشگاهی ۱۰۲۴
احمد پیروزمند، بهار صادق اهدایی، مهدی شعبانی، شراره مقیم، آرزو میرزایی، لیلی موهبت
- بررسی فراوانی Apnea انسدادی وابسته به وضعیت (Positional) بر حسب عوامل پایه و بالینی در بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب ۱۰۳۰
فروغ سلطانی نژاد، بابک امرا، زیبا فرج زادگان، حمیدرضا خداویسی
- مقایسه ای تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۱۰۳۷
فاطمه مستأجران، هتاو قاسمی تهرانی، افشان فرشادمهر

Original Articles

- A Comparison of Sedative Effect of Dexmedetomidine-Fentanyl versus Midazolam-Fentanyl during Cataract Surgery with Phacoemulsification Technique 1017
Leili Adinehmehr, Hamidreza Shetabi, Mahsa Motieian
- The Effect of Clexane with Bondage and Bondage only in Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Instrumented Spinal Surgery 1023
Saeed Abrishamkar, Majid Rezvani, Mohammad Alavi, Meysam Adimi, Abolfazl Zareian
- In-Vitro Evaluation of miR-101-5P Effect on Herpes Simplex Virus Replication 1029
Ahmad Piroozmand, Bahar Sadegh-Ehdaei, Mehdi Shabani, Sharareh Moghim, Arezoo Mirzaei, Leili Mouhebat
- Frequency of Positional Obstructive Sleep Apnea (POSA) in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Differences in Demographic and Clinical Characteristics 1036
Firogh Soltaninejad, Babak Amra, Ziba Farajzadegan, Hamidreza Khodaveisi
- Comparing the Effects of Intravenous Infusion of Calcium or Hydroxyethyl Starch as Preventive Therapies of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women in Isfahan City, Iran, during the Years 2006-2017: A Clinical Trial Study 1043
Fateme Mostajeran, Hatav Ghasemi-Tehrani, Afshan Farshadmehr



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۴۹۴)، هفتمه دوم آبان ماه ۱۳۹۷

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤؤل دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.

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

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه ها، سازمان ها، نهادها، شرکت ها و سایر منابع که انتشار یافته های مطالعه می تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی دکسمتومیدین-فتانیل و میدازولام-فتانیل در جراحی کاتاراکت با روش Phacoemulsification.....۱۰۰۹
لیلی آدینه‌مهر، حمیدرضا شتابی، مهسا مطیعیان
- بررسی مقایسه‌ی تأثیر سلگزان با بانداز کشی و بانداز کشی به تنهایی در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی در بیماران تحت عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری.....۱۰۱۸
سعید ابریشم‌کار، مجید رضوانی، محمد علوی، میثم عدیمی، ابوالفضل زارعیان
- بررسی تأثیر miR-101-5p بر تکثیر ویروس HSV-1 در شرایط آزمایشگاهی.....۱۰۲۴
احمد پیروزمند، بهار صادق‌اهدایی، مهدی شعبانی، شراره مقیم، آرزو میرزایی، لیلی موهبت
- بررسی فراوانی Apnea انسدادی وابسته به وضعیت (Positional) بر حسب عوامل پایه و بالینی در بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب.....۱۰۳۰
فروغ سلطانی‌نژاد، بابک امرا، زیبا فرج‌زادگان، حمیدرضا خداویسی
- مقایسه‌ی تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی.....۱۰۳۷
فاطمه مستأجران، هتاو قاسمی تهرانی، افشان فرشادمهر

مقایسه اثر آرامبخشی دکسمتومیدین - فنتانیل و میدازولام - فنتانیل در جراحی کاتاراکت با روش Phacoemulsification

لیلی آدینه مهر^۱، حمیدرضا شتابی^۱، مهسا مطیعیان^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: جراحی کاتاراکت، یکی از متداولترین اعمال جراحی در سراسر دنیا می باشد. داروهای متعددی برای کاهش اضطراب و آرامبخشی طی این جراحی استفاده می شود. میدازولام از پرکاربردترین داروی بنزودیازپین جهت آرامبخشی طی این جراحی است. به تازگی، داروی دکسمتومیدین نیز برای این نوع جراحی طرفداران خود را پیدا کرده است. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر آرامبخشی ترکیب دکسمتومیدین - فنتانیل و میدازولام - فنتانیل در بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت به روش Phacoemulsification بود.

روش ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده ی دو سو کور، بر روی ۷۱ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت انجام گرفت. بیماران به دو گروه دریافت کننده ی دکسمتومیدین - فنتانیل و میدازولام - فنتانیل تقسیم شدند و اطلاعات دموگرافیک، همودینامیک، درصد اشباع اکسیژن شریانی، کیفیت آرامبخشی و رضایت بیمار و جراح در زمان های مشخص ثبت و با استفاده از نرم افزار SPSS واکاوی گردید.

یافته ها: بین دو گروه اختلاف معنی داری بر اساس سن ($P = ۰/۹۴۰$)، جنس ($P = ۰/۶۳۰$) و شاخص توده ی بدنی ($P = ۰/۳۹۰$) مشاهده نشد. همچنین، اختلاف معنی داری در میانگین نمره ی آرامبخشی ($P = ۰/۹۷۰$) و رضایت جراح ($P = ۰/۶۰۰$) و بیمار ($P = ۰/۸۵۰$) وجود نداشت. آزمون Repeated measures ANOVA تفاوت معنی داری در ضربان قلب ($P = ۰/۰۰۲$) و درصد اشباع اکسیژن ($P = ۰/۰۰۲$) طی جراحی نشان داد. بروز عوارض حین جراحی شامل افت درصد اشباع اکسیژن، افت فشار خون و برادی کاردی بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P = ۰/۲۸۹$). مدت زمان ریکاوری در گروه دکسمتومیدین - فنتانیل بیشتر بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: ترکیب دکسمتومیدین - فنتانیل می تواند آرامبخشی و رضایت جراح و بیمار را معادل ترکیب میدازولام - فنتانیل برای بیماران تحت جراحی کاتاراکت با همودینامیک پایدار و بدون افت اکسیژن ایجاد کند؛ هر چند مدت زمان ریکاوری طولانی می گردد.

واژگان کلیدی: دکسمتومیدین، میدازولام، کاتاراکت، Phacoemulsification

ارجاع: آدینه مهر لیلی، شتابی حمیدرضا، مطیعیان مهسا. مقایسه اثر آرامبخشی دکسمتومیدین - فنتانیل و میدازولام - فنتانیل در جراحی

کاتاراکت با روش Phacoemulsification. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۱۷-۱۰۰۹

(۳). در گذشته، از بیهوشی عمومی با داروهای کاهنده ی فشار داخل چشم برای غلبه بر فشار داخل کره ی چشم برای این اعمال جراحی استفاده می شد (۴)، اما از آن جایی که بیشتر بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت سالخورده و دارای بیماری های همراه ناتوان کننده هستند؛ انجام بیهوشی عمومی در بسیاری از بیماران با خطرات فزاینده ای همچون آسیب مغزی ماندگار همراهی دارد (۵). هر کدام از داروهای آرامبخش ترکیبی از اثرات ضد اضطراب، هیپنوتیک، فراموشی و ضد درد ایجاد می کند و برای انتخاب مناسب ترین دارو برای یک بیمار خاص، باید عوامل بسیاری را در نظر گرفت و تداخلات بالقوه ی دارویی، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

مقدمه

جراحی کاتاراکت، یکی از متداولترین اعمال جراحی است که در سراسر دنیا انجام می شود و برآورد می گردد سالانه حدود ۳ میلیون جراحی کاتاراکت در ایالات متحده آمریکا انجام می پذیرد. بخش زیادی از این جراحی ها، بر روی بیماران سالمند با بیماری های همراه ناتوان کننده و اغلب به صورت سرپایی انجام می شود (۱). در بیشتر مواقع، برای جراحی کاتاراکت از بی حسی موضعی و آرامبخشی استفاده می شود (۲). هدف از تجویز داروهای بیهوشی در بیماران تحت جراحی کاتاراکت ایجاد آرامبخشی در بیمار با حفظ ایمنی و رسیدن به خروجی مطلوب است

۱- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: hamidshetabi@med.mui.ac.ir

نویسنده ی مسؤو: حمیدرضا شتابی

هر دارو باید در نظر گرفته شوند (۶).

داروهای متعددی مانند پروپوفول، پنتازوسین، کتامین، اپیوئیدها (به طور معمول فتنانیل)، میدازولام و دکسمدتومیدین هر یک به تنهایی و یا در ترکیب با یکدیگر، برای کاهش اضطراب و آرامبخشی برای جراحی کاتاراکت استفاده شده‌اند (۷). میدازولام با ویژگی‌هایی نظیر شروع سریع اثر و زمان اثر محدود، به پرکاربردترین داروی بنزودیازپین جهت آرامبخشی تبدیل شده است. هر چند با عوارضی مانند بی‌قراری، واکنش پارادوکسیک، اختلال شناختی، فراموشی و دپرسیون (Depression) تنفسی همراهی دارد (۸).

میدازولام، یک بنزودیازپین است که باعث آرامبخشی و Amnesia می‌شود. دز منفرد به صورت وریدی اثر سریعی در طی ۳۰-۶۰ ثانیه دارد و برای ۸۰-۱۵ دقیقه باقی می‌ماند، اما تغییرات همودینامیک و Depression تنفسی این دارو در ترکیب با اپیوئیدها دیده شده است (۹). زمانی که یک اپیوئید به داروی آرامبخش اضافه می‌شود، اثر آن کاهش درد و افزایش میزان رضایت بیمار در طی جراحی است (۱۰). فتنانیل دارویی سریع‌الاثراست و طی ۳-۵ دقیقه اثر می‌کند و اثر آن برای مدت کوتاهی باقی می‌ماند و به همین دلیل، در جراحی‌های چشم پزشکی استفاده می‌شود و عارضه‌ی خاصی ندارد (۱۱).

دکسمدتومیدین، یک آگونیست آدرنو رسپتور آلفا ۲ انتخابی است که در مقایسه با کلونیدین، ویژگی (Specificity) حدود ۸ برابر برای گیرنده‌ها دارد. این دارو، آرامبخش و مخدر مناسبی را برای بیماران تحت اقدامات جراحی تحت کنترل فراهم می‌کند و موجب رضایت بیمار، نیاز کمتر به اپیوئیدها و بروز کمتر Depression تنفسی می‌شود (۱۲).

دکسمدتومیدین، یک آگونیست انتخابی مرکزی گیرنده‌ی آلفا-۲ است که اثرات آرامبخشی و ضد درد دارد، بدون این که باعث دپرسیون تنفسی شود. این دارو، به بیماران اجازه می‌دهد تا در طی آرامبخشی به دستورات شفاهی پاسخ دهند (۱۳). دکسمدتومیدین در زمینه‌های بالینی مختلف مانند آرامبخشی در بخش مراقبت‌های ویژه، معاینه‌ی اندوسکوپی، اتوباسیون بیمار بیدار، شکستن سنگ کلیه، بیماران کودک و به عنوان یک داروی بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴-۱۶). به دلیل ویژگی‌های ضد دردی، آرامبخشی حین عمل جراحی و عدم دپرسیون تنفسی، دکسمدتومیدین به طور فزاینده‌ای به عنوان یک آرامبخش برای مراقبت‌های بیهوشی کنترل شده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷). به تازگی، دکسمدتومیدین به عنوان جایگزینی برای آرامبخشی جهت جراحی کاتاراکت پیشنهاد شده است (۱۸).

در مطالعاتی اثربخشی دکسمدتومیدین مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۹-۲۰)، اما نتایج متضادی هم در مورد ایمنی و تأخیر در بهبودی در میان بیماران که تحت بیهوشی با دکسمدتومیدین قرار گرفته بودند، گزارش شده است (۵-۶). با توجه به جستجوهای انجام شده، تاکنون

مطالعه‌ای در زمینه‌ی مقایسه‌ی تأثیر دو ترکیب دکسمدتومیدین-فتنانیل با میدازولام-فتنانیل بر کیفیت آرامبخشی بیهوشی حین عمل جراحی کاتاراکت انجام نشده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی تأثیر آرامبخشی ترکیب دکسمدتومیدین-فتنانیل و میدازولام-فتنانیل در بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت به روش Phacoemulsification انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی آینده‌نگر دو سو کور است که در مرکز پزشکی فیض در اصفهان انجام شد. شیوه‌نامه‌ی این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش و گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد. فرم رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه توسط کلیه‌ی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه تکمیل گردید. بیماران با سن ۸۵-۱۸ سال و بیهوشی درجه‌ی ۱ و ۲ بر اساس معیار جراحی کاتاراکت به روش Phacoemulsification تحت بی‌حسی موضعی بودند، وارد این مطالعه شدند. معیارهای عدم ورود یا خروج از مطالعه، شامل عدم تمایل بیمار، وجود اختلالات روانی، شرح حال مصرف مزمن داروهای آرام‌بخش، مصرف الکل و مواد مخدر، داشتن آلرژی به داروهای مورد استفاده در مطالعه، بیماری شدید انسدادی ریه و آسم، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی شامل نارسایی بطن چپ (Ejection fraction یا EF کمتر از ۳۰)، بلوک قلبی، برادی‌کاردی (ضربان قلب کمتر از ۵۰ در دقیقه)، فشار خون سیستول کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه، نارسایی شدید کبدی، دیابت کنترل نشده و بیماری‌های سربروواسکولار (Cerebrovascular) بود.

در صورت بروز هر گونه عارضه‌ای در حین آرامبخشی که منجر به تغییر برنامه‌ی بیهوشی یا لغو شدن جراحی شود، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

بیماران با استفاده از لیست تصادفی ایجاد شده با استفاده از نرم‌افزار تخصیص تصادفی (Random allocation) و تکنیک نامه‌ی در بسته، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به منظور آرامبخشی بیماران در طی جراحی، بیماران در گروه اول دکسمدتومیدین-فتنانیل و در گروه دوم، میدازولام-فتنانیل دریافت کردند.

پس از ورود به اتاق عمل، کلیه‌ی بیماران تحت مراقبت و پایش استاندارد شامل اندازه‌گیری غیر تهاجمی فشار خون، پالس‌اکسی‌متری و الکتروکاردیوگرافی قرار گرفتند و میزان پایه‌ی فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب و اشباع اکسیژن شریانی در زمان‌های پایه، حین جراحی و در ریکاوری اندازه‌گیری و ثبت شد. قبل از القای بیهوشی، به بیماران محلول رینگر لاکتات ۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم جهت جلوگیری از افت فشار خون تزریق شد. اکسیژن با استفاده از پرونگ نازال (Nasal prong)

آرامبخشی نیز قبل از ترخیص از اتاق ریکاوری از آنان سؤال می‌شد. بیماران در صورتی که نمره‌ی Aldrete بین ۱۰-۹ داشتند، برای ترخیص از ریکاوری آماده بودند.

کلیه‌ی عوارض جانبی شامل برادری کاردی (کاهش ۲۰ درصدی از سطح پایه)، افت فشار خون (کاهش ۲۰ درصدی از سطح پایه)، Depression تنفسی با بروز فرکانس تنفس کمتر و مساوی ۱۰ بار در دقیقه (Beats per minute یا bpm) و کاهش اشباع اکسیژن (درصد اشباع اکسیژن کمتر از ۹۰ درصد) ثبت و درمان شد.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی شد. با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ۵ درصد ($\alpha = 0/05$) و توان آزمون ۸۰ درصد ($\beta = 0/80$) برای تفاوت بین نمره‌ی VAS بین دو گروه محاسبه شده است. واکاوی داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Repeated measures ANOVA، χ^2 ، t، و Kruskal-Wallis انجام شد. در این مطالعه، $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۵ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت مراجعه کننده به بیمارستان فیض بررسی شدند که از این تعداد، ۳ بیمار به دلیل عدم رضایت و ۶ بیمار به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود حذف شدند. سایر بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۳۸ نفره تقسیم شدند. تعدادی از افراد در گروه دکسمتومیدین-فتنانیل به دلیل معیارهای قابل قبول حذف شدند. در نهایت، اطلاعات مربوط به ۳۳ بیمار در گروه دکسمتومیدین-فتنانیل و ۳۸ بیمار در گروه میدازولام-فتنانیل مورد واکاوی قرار گرفت.

در مقایسه‌ی دو گروه از نظر مشخصات دموگرافیک جنس، سن، وزن، درجه‌ی بیهوشی بر اساس معیار ASA و مدت زمان جراحی، اختلاف معنی‌داری دیده نشد. دز تکرار در هیچ گروهی استفاده نشد (جدول ۱).

میانگین نمره‌ی مقیاس Ramsay در گروه دکسمتومیدین-فتنانیل، $0/57 \pm 3/17$ و در گروه میدازولام-فتنانیل، $0/72 \pm 3/52$ بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/970$). میانگین نمره‌ی VAS در گروه دکسمتومیدین-فتنانیل، $0/68 \pm 2/60$ و در گروه میدازولام-فتنانیل، $0/56 \pm 1/80$ بود ($P = 0/310$).

به میزان ۴-۶ لیتر/دقیقه از طریق بینی در مدت اقامت در اتاق عمل و در صورت لزوم در ریکاوری برای بیماران تجویز شد. بیماران در هر دو گروه، داروهای آرامبخشی در زمان‌های یکسان دریافت کردند. جهت ایجاد بی‌حسی موضعی، ۱۰ دقیقه قبل از شروع جراحی، دو قطره تتراکائین ۰/۵ درصد به فاصله‌ی ۵ دقیقه تجویز شد.

در گروه دکسمتومیدین-فتنانیل، ۱ میکروگرم/کیلوگرم داروی فتنانیل همراه با ۱ میکروگرم/کیلوگرم دکسمتومیدین در ۲۰ میلی‌لیتر نرمال‌سالین را در طی ۱۰ دقیقه دریافت کردند و پس از آن تزریق دکسمتومیدین به میزان ۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت تا رسیدن به سطح آرامبخشی ۳ یا ۴ ادامه یافت. گروه میدازولام-فتنانیل در ابتدا ۱ میکروگرم/کیلوگرم فتنانیل همراه با ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم میدازولام در ۲۰ سی‌سی نرمال‌سالین را در طی ۱۰ دقیقه دریافت کردند و پس از آن، تزریق میدازولام به میزان ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت تا رسیدن به سطح آرامبخشی ۳ یا ۴ ادامه یافت. هدف از القای بیهوشی، رسیدن به سطح آرامبخشی ۳ یا ۴ بر اساس معیار Ramsay بود و برای نگهداشتن آرامبخشی مطلوب از افزایش یا کاهش داروی دکسمتومیدین با دز ۰/۱ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت یا میدازولام با دز ۰/۰۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت استفاده شد. در صورت نیاز به آرامبخشی بیشتر در هر دو گروه داروی کتامین با دز ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم با غلظت ۱۰ میلی‌گرم/سی‌سی استفاده و دزهای تکراری ثبت گردید.

جراح و بیمار در خصوص این که بیمار مورد جراحی در کدام گروه قرار دارد، به طور کامل بی‌اطلاع بودند و کورسازی انجام شده بود و اطلاعات مربوط به مطالعه نیز توسط متخصص بیهوشی بی‌اطلاع از مداخلات انجام شده، جمع‌آوری و ثبت شد. کلیه‌ی جراحی‌ها توسط یک فرد جراح و با استفاده از یک میکروسکوپ انجام شد.

فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی و میزان درجه‌ی آرامبخشی در طی جراحی و در اتاق ریکاوری هر ۵ دقیقه ثبت می‌شد. میزان آرامبخشی بیمار بر اساس نمره‌ی Ramsay تعدیل شده (Modified) محاسبه شد (۲۱).

میزان شدت درد حین عمل جراحی با استفاده از مقیاس دیداری درد (Visual analogue scale یا VAS) ارزیابی شد (۲۲).

میزان رضایت از عمل جراحی توسط بیمار و جراح با استفاده از معیار لیکرت اندازه‌گیری شد (۲۳). میزان رضایت جراح از آرامبخشی بیمار و بیهوشی در انتهای جراحی و میزان رضایت بیمار از

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه

متغیر	گروه	
	میدازولام-فتنانیل (n = ۳۸)	دکسمتومیدین-فتنانیل (n = ۳۳)
سن (سال)	$70/1 \pm 11/7$	$69/9 \pm 12/4$
جنس (زن/مرد)	۱۴/۲۴	۱۴/۱۹
شاخص توده‌ی بدنی (Kg/m^2)	$24/8 \pm 4/3$	$25/6 \pm 3/7$
ASA درجه‌ی II/I	۲۸/۱۰	۱۱/۱۲

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار و فراوانی مطلق گزارش شده‌اند.

ASA: American Society of Anesthesiologists

جدول ۲. میانگین فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی طی جراحی در دو گروه مورد مطالعه

گروه	زمان‌های بررسی	فشار خون سیستول	فشار خون دیاستول	فشار متوسط شریانی	ضربان قلب	درصد اشباع اکسیژن
دکسمدتومیدین-	قبل از عمل	۱۴۶/۰۰ ± ۲۰/۶	۸۷/۳۵ ± ۱۱/۷۱	۱۰۶/۷۰ ± ۱۳/۹	۷۰/۶۱ ± ۱۱/۰۱	۹۵/۸۷ ± ۱/۹۱
فتنانیل	دقیقه‌ی ۵	۱۳۹/۶۵ ± ۲۴/۴۸	۸۳/۳۰ ± ۱۲/۲۶	۱۰۱/۸۹ ± ۱۴/۹۰	۶۱/۰۹ ± ۸/۹۳	۹۸/۴۸ ± ۱/۲۰
	دقیقه‌ی ۱۰	۱۳۷/۷۸ ± ۲۴/۵۹	۸۳/۷۸ ± ۱۲/۹۸	۱۰۱/۶۰ ± ۱۶/۰۳	۶۰/۸۳ ± ۸/۰۵	۹۸/۹۶ ± ۱/۰۲
	دقیقه‌ی ۱۵	۱۳۴/۳۰ ± ۲۲/۶۷	۸۲/۱۳ ± ۱۱/۵۸	۹۹/۳۴ ± ۱۴/۲۳	۶۱/۵۷ ± ۸/۸۷	۹۸/۵۷ ± ۱/۰۳
	P ₁ (درون گروهی)	۰/۰۲۷	۰/۰۴۴	۰/۰۲۲	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
میدازولام-	قبل از عمل	۱۵۲/۶۸ ± ۲۱/۶۸	۸۴/۹۷ ± ۱۳/۱۵	۱۰۷/۹۲ ± ۱۳/۶۶	۷۶/۲۱ ± ۱۴/۷۱	۹۵/۱۱ ± ۲/۰۱
فتنانیل	دقیقه‌ی ۵	۱۴۱/۵ ± ۱۹/۲۳	۸۱/۷۴ ± ۱۳/۲۰	۱۰۲/۲۶ ± ۱۳/۰۰	۷۲/۶۸ ± ۱۳/۱۵	۹۶/۳۷ ± ۳/۳۵
	دقیقه‌ی ۱۵	۱۳۶/۲۶ ± ۱۶/۶۷	۷۸/۲۶ ± ۱۱/۴۷	۹۷/۶۳ ± ۱۱/۳۶	۷۲/۷۹ ± ۱۳/۸۱	۹۷/۲۱ ± ۱/۸۱
	دقیقه‌ی ۲۰	۱۳۸/۴۳ ± ۲۰/۵۴	۹۷/۴۱ ± ۱۱/۳۳	۹۸/۸۸ ± ۱۲/۶۴	۷۲/۳۲ ± ۱۳/۶۸	۹۷/۳۸ ± ۱/۷۰
	P ₁ (درون گروهی)	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۹	< ۰/۰۰۱
	P ₂ (بین گروهی)	۰/۵۲۳	۰/۳۳۱	۰/۸۱۴	۰/۰۰۲	< ۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

P₁ مربوط به مقایسه‌ی درون گروهی پارامتر در طول زمان می‌باشد؛ P₂ مربوط به مقایسه‌ی بین گروهی پارامتر در طول زمان در دو گروه مورد مطالعه می‌باشد و با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA انجام شده است.

فتنانیل در تمام زمان‌های حین جراحی پایین‌تر بود و روند تغییرات درصد اشباع اکسیژن شریانی در بین دو گروه دارویی در طی زمان اختلاف معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۰۲) (جدول ۲).

بررسی فشار خون سیستول (P = ۰/۰۸۰)، دیاستول (P = ۰/۸۳۹)، فشار متوسط شریانی (P = ۰/۳۱۳) و درصد اشباع اکسیژن شریانی (P = ۰/۴۹۳) در زمان ریکاوری نشان داد که این متغیرها بین دو گروه دارویی در طی زمان در ریکاوری تفاوت معنی‌داری نداشته است، اما تغییرات ضربان قلب طی زمان در ریکاوری بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۲۲) (جدول ۳).

بررسی عوارض در طی جراحی نشان داد که در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل، ۳۰ نفر (۹۱/۹ درصد) بدون عارضه بودند و ۱ نفر کاهش فشار خون و ۲ نفر کاهش ضربان قلب را تجربه کردند. در گروه میدازولام-فتنانیل، ۳۰ نفر (۷۸/۹ درصد) بدون عارضه بودند و ۲ نفر کاهش فشار خون و ۶ نفر افت درصد اشباع اکسیژن را تجربه کرده‌اند. آزمون χ^2 نشان داد که بروز عوارض در حین جراحی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است (P = ۰/۱۶۵). بررسی عوارض جراحی در ریکاوری نشان داد که در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل، ۱۷ نفر (۸۱/۸ درصد) عارضه‌ای نشان ندادند و ۴ نفر کاهش فشار خون، ۱ نفر افزایش ضربان قلب و ۱ نفر کاهش ضربان قلب را تجربه کرده‌اند. در گروه میدازولام-فتنانیل، ۲۷ نفر (۷۱/۱ درصد) بدون عارضه بودند و ۶ نفر کاهش فشار خون، ۳ نفر کاهش ضربان قلب و ۲ نفر تهوع و استفراغ را تجربه کردند. آزمون χ^2 نشان داد که بروز عوارض در ریکاوری بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت (P = ۰/۲۸۹).

میزان رضایت جراح بر اساس مقیاس لیکرت در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل، ۰/۵۸ ± ۴/۵۶ و در گروه میدازولام-فتنانیل، ۰/۵۹ ± ۴/۶۰ بود (P = ۰/۶۰۰) و میزان رضایت بیمار بر اساس مقیاس لیکرت در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل، ۰/۴۷ ± ۴/۶۹ و در گروه میدازولام-فتنانیل، ۰/۳۹ ± ۴/۸۱ بود (P = ۰/۸۵۰). میانگین مدت زمان ریکاوری در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل ۴/۶۸ ± ۵۹/۹۵ و در گروه میدازولام-فتنانیل ۵/۴۵ ± ۴۱/۲ دقیقه بود (P < ۰/۰۰۱).

آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که روند تغییرات فشار خون سیستول در طول زمان بین دو گروه حین جراحی اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۵۲۳). فشار خون دیاستول در گروه میدازولام-فتنانیل در مقایسه با گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل در تمام زمان‌های حین جراحی به جز دقیقه‌ی ۱۵ پایین‌تر بود و تغییرات قابل توجهی داشت (P = ۰/۰۰۱)، اما روند تغییرات فشار خون دیاستول بین دو گروه در طول زمان حین جراحی اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۳۳۱). همچنین، تغییرات متوسط فشار شریانی طی زمان حین جراحی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۸۱۴). ضربان قلب در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل در مقایسه با گروه میدازولام-فتنانیل در تمام زمان‌های حین جراحی پایین‌تر بود و آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که روند تغییرات ضربان قلب در طی زمان بین دو گروه حین جراحی اختلاف معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۰۲). درصد اشباع اکسیژن شریانی در گروه میدازولام-فتنانیل در مقایسه با گروه دکسمدتومیدین-

جدول ۳. میانگین فشار خون سیستول، دیاستول، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی در ریکاوری در دو گروه مورد مطالعه

گروه	زمان‌های مورد بررسی	فشار خون سیستول	فشار خون دیاستول	فشار متوسط شریانی	ضربان قلب	درصد اشباع اکسیژن
دکسمدتومیدین - فتنانیل	دقیقه‌ی ۱۰	۱۲۷/۸۷ ± ۲۶/۰۲	۷۷/۵۷ ± ۱۳/۰۶	۹۴/۱ ± ۱۶/۸۴	۶۲/۳۹ ± ۱۱/۱۱	۹۷/۸۷ ± ۱۱/۹۱
	دقیقه‌ی ۲۰	۱۲۳/۰۹ ± ۲۰/۲۹	۷۴/۷۴ ± ۹/۲۸	۹۰/۶۹ ± ۱۱/۸۸	۶۲/۳۵ ± ۱۰/۷۸	۹۸/۱۷ ± ۱۱/۹۱
	P ₁ (درون گروهی)	۰/۰۸۲	۰/۲۱۹	۰/۱۲۷	۰/۹۵۵	۰/۱۲۹
میدازولام-فتنانیل	دقیقه‌ی ۱۰	۱۳۵/۵۳ ± ۱۵/۶۵	۷۷/۴۵ ± ۱۱/۰۹	۹۶/۶۱ ± ۱۵/۱۱	۷۰/۳۴ ± ۱۳/۲۹	۱۰۰/۵۲ ± ۱/۴۹
	دقیقه‌ی ۲۰	۱۳۱/۳۲ ± ۱۳/۵۶	۷۶/۰۰ ± ۹/۶۴	۹۴/۲۵ ± ۹/۵۲	۶۹/۶۵ ± ۱۳/۰۶	۹۷/۸۶ ± ۱/۵۱
	P ₁ (درون گروهی)	۰/۰۳۸	۰/۲۳۰	۰/۰۷۳	۰/۳۶۷	۰/۳۰۶
	P ₂ (بین گروهی)	۰/۰۸۰	۰/۸۳۹	۰/۳۱۳	۰/۰۲۲	۰/۴۹۳

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

P₁ مربوط به مقایسه‌ی درون گروهی پارامتر در طول زمان می‌باشد؛ P₂ مربوط به مقایسه‌ی بین گروهی پارامتر در طول زمان در دو گروه مورد مطالعه می‌باشد و با استفاده از Repeated measures ANOVA انجام شده است.

بحث

این مطالعه، اثر دکسمدتومیدین همراه با فتنانیل و میدازولام همراه با فتنانیل را با یکدیگر مقایسه کرد و نشان داد درجه‌ی آرام‌بخشی، میزان درد و رضایت جراح و بیمار در دو گروه به طور تقریبی مشابه است. همچنین، عوارض حین جراحی شامل برادری‌کاردی، افت فشار خون و افت درصد اشباع اکسیژن شریانی در بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشته است. تغییرات فشار خون در دو گروه برابر بود. در مقایسه با گروه میدازولام-فتنانیل، گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل درصد اشباع اکسیژن شریانی بالاتر و ضربان قلب کمتری در طی جراحی داشته است. همچنین، مدت زمان ریکاوری در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل بیشتر بوده است.

مطالعاتی وجود دارد که اثر دو ترکیب دارویی دکسمدتومیدین-فتنانیل و میدازولام-فتنانیل را در جراحی‌های مختلفی تحت بررسی قرار داده است. مطالعه‌ی Yu و همکاران بر روی ۶۰ بیمار تحت جراحی‌های دندان‌پزشکی نشان داده است که میزان آرام‌بخشی در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل به طور معنی داری بیشتر بوده و مدت زمان آرام‌بخشی پس از جراحی نیز در این گروه طولانی‌تر بوده است. همچنین، میزان رضایت جراح در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل بیشتر است؛ در حالی که در مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی داری وجود نداشت (۲۴).

مطالعه‌ی دیگری که Peng و همکاران بر روی بیماران کاندیدای جراحی لامینوتومی لومبار اثر دو ترکیب دارویی دکسمدتومیدین-فتنانیل و میدازولام-فتنانیل را بررسی کرده‌اند، نشان داده است که ضربان قلب در گروه دکسمدتومیدین-فتنانیل در طی جراحی کمتر بوده و میزان اشباع اکسیژن شریانی نیز بیشتر بوده است که هم راستا با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بوده است، اما بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، رضایت جراح و بیمار بین دو گروه تفاوتی وجود نداشته است (۲۵).

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که Fadel و همکاران بر روی ۶۰ بیمار جهت ایتوباسیون فیبراپتیک به صورت بیدار با ترکیب دارویی دکسمدتومیدین-فتنانیل و میدازولام-فتنانیل انجام دادند، نشان دادند که در گروه دکسمدتومیدین، شرایط ایتوباسیون بهتر و تحمل بیمار بیشتر بوده است و درصد اشباع اکسیژن شریانی بالاتر و میانگین ضربان قلب پایین‌تر بوده است که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌راستا می‌باشد (۲۶). مطالعات نشان داده است که اضافه کردن فتنانیل به میدازولام در جراحی‌های کاتاراکت اثر چندانی در آرام‌بخشی، کاهش درد و رضایت بیمار و عوارض نداشته و با میدازولام به تنهایی مشابه است (۷). مطالعاتی که بر روی جراحی‌های دیگر در خصوص مقایسه‌ی میدازولام-فتنانیل و دکسمدتومیدین-فتنانیل انجام شده است، بیانگر اثرات مطلوب‌تر و ارجحیت استفاده از دکسمدتومیدین-فتنانیل است.

میدازولام، یک بنزودیازپین است که باعث آرام‌بخشی و Amnesia می‌شود. دوز منفرد به صورت وریدی اثر سریعی در طی ۶۰-۳۰ ثانیه دارد و برای ۸۰-۱۵ دقیقه باقی می‌ماند، اما تغییرات همودینامیک و Depression تنفسی این دارو در ترکیب با اپیوئیدها دیده شده است (۹). زمانی که یک اپیوئید به داروی آرام‌بخش اضافه می‌شود، اثر آن کاهش درد و افزایش میزان رضایت بیمار در طی جراحی است (۱۰). فتنانیل دارویی سریع‌الاثراست و طی ۵-۳ دقیقه اثر می‌کند و اثر آن برای مدت کوتاهی باقی می‌ماند و به همین دلیل، در جراحی‌های چشم‌پزشکی استفاده می‌شود و عارضه‌ی خاصی ندارد (۱۱).

دکسمدتومیدین، یک آگونیست آدرنو رسپتور آلفا ۲ انتخابی است که در مقایسه با کلونیدین، ویژگی (Specificity) حدود ۸ برابر برای گیرنده‌ها دارد. این دارو، آرام‌بخش و مخدر مناسبی را برای بیماران تحت اقدامات جراحی تحت کنترل فراهم می‌کند و موجب

کاهش اکسیژن، برادی‌کاردی و افت فشار خون دیده نشد (۱۱). دز مناسب دکسمتومیدین در مقایسه با میدازولام، تاکی‌کاردی و افت فشار خون قبل از عمل را که به دنبال استرس ایجاد می‌شود، کاهش می‌دهد و فیلد جراحی بهتری برای جراحی‌های میکروسکوپی چشم فراهم می‌سازد (۲۹-۲۸).

نتایج کسب شده از مطالعات مشابه در بیماران تحت جراحی، مطرح کننده ی ارجحیت داروی دکسمتومیدین در برابر میدازولام به تنهایی و میدازولام همراه با فتنانیل بوده است. نتایج متفاوت این مطالعه با مطالعات قبلی در خصوص آرام‌بخشی و رضایت جراح، می‌تواند به دلیل متفاوت بودن فرایندهای جراحی باشد که موجب می‌شود عوامل مربوط به جراحی، میزان رضایت جراح را تحت تأثیر قرار دهد.

یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر، این است که برای اولین بار ترکیب دارویی دکسمتومیدین-فتنانیل را با ترکیب دارویی میدازولام-فتنانیل در جراحی کاتاراکت مقایسه کرده است؛ در حالی که بیشتر مطالعات قبلی داروی دکسمتومیدین را به تنهایی در سایر اعمال جراحی مورد ارزیابی قرار داده است. یکی از محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه‌ی پایین مطالعه است که قابل تعمیم به کل جامعه نیست و برای مقایسه ی دقیق این دو ترکیب دارویی، بهتر است مطالعاتی با حجم نمونه‌ی بالاتر طراحی شود.

به طور کلی، این مطالعه نشان داد که ترکیب دکسمتومیدین-فتنانیل می‌تواند آرام‌بخشی و رضایت از جراحی معادل ترکیب میدازولام-فتنانیل را برای بیماران تحت جراحی کاتاراکت با همودینامیک پایدار و بدون Depression تنفسی ایجاد کند؛ هر چند طول مدت زمان ریکاوری افزایش می‌یابد.

با وجود بسیاری از تحقیقات صورت گرفته در مورد تأثیر عوامل مختلف بر شدت درد و آرام‌بخشی و میزان نیاز به داروهای مسکن در حین و پس از اعمال جراحی، هنوز اجماع نظر کلی در این زمینه وجود ندارد. انجام مطالعات گسترده تر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد (۳۵-۳۰).

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری عمومی به شماره‌ی پژوهشی ۳۹۷۱۰۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. منابع مالی و اعتباری طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است. از کلیه ی افراد شرکت کننده در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

رضایت بیمار، نیاز کمتر به اپیوئیدها و بروز کمتر Depression تنفسی می‌شود (۱۲).

مطالعه‌ی Alhashemi بر روی بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت، اثر دو داروی بیهوشی دکسمتومیدین و میدازولام را در آرام‌بخشی طی عمل بررسی و بیان کرده است که افت درصد اشباع اکسیژن شریانی در گروه میدازولام، بیشتر و ضربان قلب کمتر از گروه دکسمتومیدین بوده است و مدت زمان ریکاوری در گروه دکسمتومیدین، بیشتر بوده و رضایت جراح تفاوتی نداشته است؛ این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌راستا می‌باشد، اما بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، میانگین فشار خون شریانی در گروه دریافت کننده‌ی دکسمتومیدین کمتر از گروه میدازولام و نیز رضایت بیمار بیشتر بوده است که آن را مربوط به خواص بی‌دردی دکسمتومیدین دانستند (۱۲).

مطالعه‌ی Ramaswamy و Parimala اثر داروی میدازولام-فتنانیل را با دو دز مختلف از داروی دکسمتومیدین در بیماران تحت جراحی‌های چشم بررسی و گزارش کرده است که کاهش ضربان قلب در هر سه گروه اتفاق افتاده است، اما به طور معنی‌داری این کاهش در گروه میدازولام-فتنانیل کمتر از دو گروه دیگر بوده است. فشار خون سیستول در گروهی که دکسمتومیدین را با دز کامل دریافت کرده است، کمتر از سایر گروه‌ها بوده است. این مطالعه نشان داد که بروز عوارض به ویژه تهوع و استفراغ در گروه دریافت کننده‌ی میدازولام-فتنانیل، بیشتر از دو گروه دیگر بوده است (۲۰).

Virkkila و همکاران در مقایسه‌ی میدازولام-فتنانیل و دکسمتومیدین، هم‌راستا با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان دادند که میزان آرام‌بخشی در این دو گروه تفاوتی نداشته است، اما بر خلاف مطالعه‌ی حاضر، رضایت جراح و بیمار در گروه دکسمتومیدین بیشتر بوده است که احتمال می‌رود ضربان قلب و فشار خون پایین‌تر در این گروه، موجب فراهم کردن فیلد جراحی مطلوب‌تر و همین امر، موجب رضایت پزشک و بیمار شده است (۲۷).

در مطالعه‌ی دیگری، مصرف میدازولام سبب تاکی‌کاردی شده است و در بیماران با سن بالاتر که بیشتر کاندیدای کاتاراکت هستند، مشکلات قلبی ایجاد می‌کند (۹). مطالعه‌ی دیگری که دو داروی دکسمتومیدین و میدازولام را مقایسه کرده است، هم‌راستا با مطالعه‌ی حاضر نشان داده است که میزان آرام‌بخشی دو گروه مشابه بوده است (۱۰). در مطالعه‌ی دیگری بر روی دکسمتومیدین و میدازولام، همانند مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی‌داری در عوارض نظیر

References

- Greenberg PB, Liu J, Wu WC, Jiang L, Tseng VL, Scott IU, et al. Predictors of mortality within 90 days of cataract surgery. *Ophthalmology* 2010; 117(10): 1894-9, 1899.
- Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members--2003 survey. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30(4): 892-900.
- Vann MA, Ogunnaik BO, Joshi GP. Sedation and anesthesia care for ophthalmologic surgery during local/regional anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107(3): 502-8.
- Lavanya C, Raju GS. Comparison of Hypotension Caused By Dexmedetomidine-Fentanyl Combination with that of Midazolam-Fentanyl Combination in Hypertensive Patients Undergoing Tympanoplasty Surgery under MAC. *Ann Int Med Den Res* 2017; 3(5): AN06-AN11.
- Na HS, Song IA, Park HS, Hwang JW, Do SH, Kim CS. Dexmedetomidine is effective for monitored anesthesia care in outpatients undergoing cataract surgery. *Korean J Anesthesiol* 2011; 61(6): 453-9.
- Gratz I, Jean S, Deal E, Pukenas E, Allen E, Torjman MC. Dexmedetomidine Causes Increased Hypotension in Older Adults When Used for Cataract Surgery Compared to Propofol. *Open Journal of Anesthesiology* 2013; 3(4): 237-42.
- Cok OY, Ertan A, Bahadir M. Comparison of midazolam sedation with or without fentanyl in cataract surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2008; 59(1): 27-32.
- Vyas DA, Hihoriya NH, Gadhavi RA. A comparative study of dexmedetomidine vs midazolam for sedation and hemodynamic changes during tympanoplasty and modified radical mastoidectomy. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2013; 2(5): 562-6.
- Renna M, Chung R, Li W, Maguire C, Mullen MJ, Chambers J, et al. Remifentanyl plus low-dose midazolam for outpatient sedation in transesophageal echocardiography. *Int J Cardiol* 2009; 136(3): 325-9.
- Ustun Y, Gunduz M, Erdogan O, Benlidayi ME. Dexmedetomidine versus midazolam in outpatient third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(9): 1353-8.
- Nishizawa T, Suzuki H, Sagara S, Kanai T, Yahagi N. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: A meta-analysis. *Dig Endosc* 2015; 27(1): 8-15.
- Alhashemi JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(6): 722-6.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Brealey D, Caudwell E, Naughton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54(12): 1136-42.
- Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36(6): 926-39.
- Kaygusuz K, Gokce G, GURSOY S, Ayan S, Mimaroglu C, Gultekin Y. A comparison of sedation with dexmedetomidine or propofol during shockwave lithotripsy: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2008; 106(1): 114-9.
- Bekker A, Sturaitis M, Bloom M, Moric M, Golfinos J, Parker E, et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 2008; 107(4): 1340-7.
- Apan A, Doganci N, Ergan A, Buyukkocak U. Bispectral index-guided intraoperative sedation with dexmedetomidine and midazolam infusion in outpatient cataract surgery. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75(5): 239-44.
- T, Purohit S, Kulshreshtha A. To evaluate the effects of dexmedetomidine on intraocular pressure and haemodynamic changes in response to laryngoscopy and tracheal intubation. *J Neuroanaesthesiol Crit Care* 2014; 1(3): 178-82.
- Ghodki PS, Sardesai PS, Halikar SS. Dexmedetomidine premedication in cataract surgery under topical anaesthesia: to assess patient and surgeon satisfaction. *South Afr J Anaesth Analg* 2015; 21(2): 35-9.
- Ramaswamy SS, Parimala B. Comparative evaluation of two different loading doses of dexmedetomidine with midazolam-fentanyl for sedation in vitreoretinal surgery under peribulbar anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2016; 60(2): 89-93.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2(5920): 656-9.
- Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983; 16(1): 87-101.
- Matell MS, Jacoby J. Is There an Optimal Number of Alternatives for Likert Scale Items? Study I: Reliability and Validity. *Educational and Psychological Measurement* 1971; 31(3): 657-74.
- Yu C, Li S, Deng F, Yao Y, Qian L. Comparison of dexmedetomidine/fentanyl with midazolam/fentanyl combination for sedation and analgesia during tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43(9): 1148-53.
- Peng K, Liu HY, Liu SL, Ji FH. Dexmedetomidine-fentanyl Compared With Midazolam-fentanyl for Conscious Sedation in Patients Undergoing Lumbar Disc Surgery. *Clin Ther* 2016; 38(1): 192-201.
- Fadel N, Osman S, Mahmoud M, Osman M. Use of dexmedetomidine–fentanyl versus midazolam–fentanyl for sedation during awake fiberoptic intubation: a randomized double-blind controlled study. *Egypt J Cardiothorac Anesth* 2017; 11(1): 13-9.
- Virkkila M, Ali-Melkkila T, Kanto J, Turunen J, Scheinin H. Dexmedetomidine as intramuscular premedication in outpatient cataract surgery. A placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia* 1993; 48(6): 482-7.
- Parikh DA, Kolli SN, Karnik HS, Lele SS, Tendolkar BA. A prospective randomized double-blind study comparing dexmedetomidine vs. combination of midazolam-fentanyl for tympanoplasty surgery under

- monitored anesthesia care. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29(2): 173-8.
29. Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: Current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62(1): 118-33.
30. Shetabi H, Shafa A, Zare M. Effect of ketamine-sufentanil and ketamine-midazolam to induce sedation and analgesia in pediatric with lumbar puncture or bone marrow aspiration. *Archives of Anesthesiology and Critical Care* 2018; 4(3): 497-500.
31. Shetabi H, Golparvar M, Ghanbardezfulli S, Torfenejad M. sedative and analgesic efficacy of propofol-ketamine and propofol-remifentanil during painful procedures in children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2018; 8(2): 87-96.
32. Naghibi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
33. Rahimi-Varposhti M, Moradi-Farsani D, Salehnia A, Montazeri K, Shafa A. Effects of magnesium sulfate on pain, nausea/vomiting, and anesthetic consumption after corneal transplantation and vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(423): 278-84. [In Persian].
34. Shetabi H, Asadi N, Golparvar M, Shafa A. The comparison of the effect of ketamine-sufentanil combination and propofol-remifentanil combination on the quality of sedation during painful procedures in children with hematological malignancies. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(480): 548-56. [In Persian].
35. Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of preemptive midazolam on post-electroconvulsive-therapy (ECT) headache, myalgia, and nausea and vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31. [In Persian].

A Comparison of Sedative Effect of Dexmedetomidine-Fentanyl versus Midazolam-Fentanyl during Cataract Surgery with Phacoemulsification Technique

Leili Adinehmehr¹, Hamidreza Shetabi¹, Mahsa Motieian²

Original Article

Abstract

Background: Cataract surgery is one of the common surgeries worldwide. There are various medications for reducing anxiety and inducing sedation induction during this surgery. Midazolam is a benzodiazepine that is widely used for sedation in this surgery. Recently dexmedetomidine has its own adherents for sedation in cataract surgery, and is more preferred than midazolam in recent reports. This study aimed to compare the sedation effects of dexmedetomidine-fentanyl and midazolam-fentanyl in patients who were candidates for cataract surgery with phacoemulsification method.

Methods: This double-blinded randomized clinical trial study was performed on 71 patients undergoing cataract surgery. Patients were divided into two groups receiving fentanyl-dexmedetomidine and fentanyl-midazolam. Demographic and hemodynamic data, arterial oxygen saturation, sedation quality, as well as patient's and surgeon's satisfaction were recorded at specific times and analyzed using SPSS software.

Findings: There was no significant difference between the two groups based on age ($P = 0.940$), sex ($P = 0.630$), and body mass index ($P = 0.390$). Besides, there was no significant difference in terms of the mean score of sedation ($P = 0.970$) and the degree of patient's ($P = 0.600$) and surgeon's ($P = 0.850$) satisfaction. Repeated measures ANOVA showed significant differences between the groups in heart rate ($P = 0.002$) and oxygen saturation ($P = 0.002$) during the surgery. The prevalence of complications during surgery, including a decrease in oxygen saturation, hypotension, and bradycardia, was not significantly different between the two groups, too ($P = 0.289$). Recovery duration was significantly longer in dexmedetomidine-fentanyl group ($P < 0.001$).

Conclusion: In cataract surgery, combination of dexmedetomidine-fentanyl produced sedation, as well as patient's and surgeon's satisfaction comparable to midazolam-fentanyl combination, with hemodynamic stability and no respiratory depression; however, it was accompanied by delayed recovery room discharge.

Keywords: Dexmedetomidine, Midazolam, Cataract, Phacoemulsification

Citation: Adinehmehr L, Shetabi H, Motieian M. A Comparison of Sedative Effect of Dexmedetomidine-Fentanyl versus Midazolam-Fentanyl during Cataract Surgery with Phacoemulsification Technique. J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1009-17.

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Hamidreza Shetabi, Email: hamidshetabi@med.mui.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای تأثیر سلگزان با بانداز کشی و بانداز کشی به تنهایی در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی در بیماران تحت عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری

سعید ابریشم‌کار^۱، مجید رضوانی^۲، محمد علوی^۳، میثم عدیمی^۳، ابوالفضل زارعیان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه، به منظور تعیین تأثیر پیش‌گیرانه‌ی سلگزان از بروز ترومبوز وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی در بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۳۰۰ بیمار تحت عمل جراحی ستون فقرات در دو گروه ۱۵۰ نفره توزیع شدند. به گروه مورد، علاوه بر بستن بانداز کشی، روزانه ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم آمپول سلگزان تا زمان بستری مطلق، تزریق گردید و در گروه شاهد، از بانداز کشی به تنهایی استفاده شد. کلیه‌ی بیماران در ۱۴ روز بعد از عمل، تحت پی‌گیری قرار گرفتند و بروز ترومبو آمبولی در دو گروه تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: در طی مدت مطالعه، ۴ بیمار مبتلا به ترومبوز وریدهای عمقی گردیدند که ۳ نفر (۲ درصد) آن‌ها از گروه شاهد (باند کشی) و ۱ نفر (۰/۷ درصد) از گروه مورد (باند کشی + تزریق سلگزان) بودند، اما بروز Deep vein thrombosis (DVT) در دو گروه پیش‌گفته معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۲۰$). میانگین حجم خونریزی در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $۱۶۳/۰ \pm ۸/۳$ و $۲۰۳/۴ \pm ۸/۳$ میلی‌لیتر بود و حجم خونریزی در بیماران گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تحت پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی با باند کشی و باند کشی + سلگزان مشاهده نشد. همچنین، مطالعه‌ای که تأثیر قطعی این دارو را در پیش‌گیری از بروز ترومبوز وریدهای عمقی و ترومبو آمبولی اثبات نماید، به انجام نرسیده است. از این رو، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بالاتری جهت تعیین تأثیر سلگزان در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی انجام گیرد.

واژگان کلیدی: سلگزان، ترومبوز وریدهای عمقی، ستون فقرات، عمل جراحی

ارجاع: ابریشم‌کار سعید، رضوانی مجید، علوی محمد، عدیمی میثم، زارعیان ابوالفضل. بررسی مقایسه‌ای تأثیر سلگزان با بانداز کشی و بانداز کشی به تنهایی در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی در بیماران تحت عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۱۸-۱۰۲۳

میزان ابتلا به ترومبوز وریدهای عمقی ممکن است به ۱۵ درصد برسد. عوامل خطر ترومبو آمبولی وریدی در جمعیت عمومی شامل بیماری‌های مادرزادی که باعث ایجاد یک حالت هیپرکوآگولوبل می‌شود مانند وجود عامل پنج لیدن، هموسیستینوری و نقص پروتئین C، بدخیمی، تروما، استروژن‌درمانی (نظیر مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی)، چاقی، استراحت در بستر و بی‌حرکی، بارداری، سن بالای ۶۵ سال و مصرف سیگار می‌باشند. عوامل مختص بیمارانی که تحت جراحی ستون فقرات قرار می‌گیرند، عبارت از ترکیب

مقدمه

ترومبوز وریدی عمقی و آمبولی ریه، هر دو از عوارض قابل پیش‌گیری در اعمال جراحی هستند که مرگ و میر بالایی را سبب می‌شوند. آمبولی ریه، می‌تواند سبب مرگ سریع و یا افت مرمن فشار خون شریان ریوی شود. همچنین، ترومبوز وریدهای عمقی ظرف مدت ۵-۱۰ سال از زمان بروز در بیش از نیمی از بیماران مبتلا، سبب نارسایی و اختلال عملکرد وریدهای اندام‌های تحتانی می‌شود (۱-۳). بدون هیچ‌گونه اقدام پروفیلاکتیک علیه ترومبو آمبولی وریدی،

۱- استاد، گروه جراحی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه جراحی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، گروه جراحی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مطالعه در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع ترومبو آمبولی و ترمبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی در بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری که به میزان ۰/۴ برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۱۵ در نظر گرفته شد، به تعداد ۱۴۶ بیمار در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۱۵۰ بیمار در هر گروه وارد مطالعه شدند.

روش کار بدین صورت بود که پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تعداد ۳۰۰ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه انتخاب و به روش تخصیص تصادفی در دو گروه ۱۵۰ نفره تقسیم شدند. به گروه اول، علاوه بر بستن بانداژ کشی، روزانه ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم آمپول سلگزان تا زمان بستری مطلق، به بیمار تزریق شد و در گروه دوم، از بانداژ کشی به تنهایی استفاده شد. برای بانداژ کردن اندام تحتانی، به پرستاران و بیماران آموزش داده شد تا باند کشی به نحوی بسته شود که از نظر میزان فشار بر عضو، انگشت اشاره را بتوان به راحتی بین بانداژ و عضو حرکت داد. بانداژ از قسمت مچ پا تا بالای زانو در تمامی بیماران انجام گرفت. قابل ذکر است راه اندازی در تمامی بیماران در ۴۸ ساعت بعد از عمل انجام گرفت.

کلیه‌ی بیماران در ۱۴ روز بعد از عمل، تحت پی‌گیری قرار گرفتند و بروز ترومبو آمبولی در دو گروه تعیین گردید. در بررسی بالینی، افراد مشکوک به ترومبوز وریدهای عمقی، تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفتند و تشخیص قطعی Deep vein thrombosis (DVT) با استفاده از سونوگرافی انجام گرفت. کلیه‌ی بیماران در ۴۸ ساعت بعد از عمل تحت راه‌اندازی قرار گرفتند و تا دو هفته بعد از عمل پی‌گیری شدند. همچنین، به بیماران آموزش داده شد تا در صورت بروز کوچک‌ترین شک به DVT، بیماران تحت سونوگرافی داپلر قرار گیرند و تمهیدات درمانی لازم برای آن‌ها صورت گرفت. از طرف دیگر، به کلیه‌ی بیماران آموزش داده شد تا در صورت مشاهده‌ی علائم ترومبوز، در اولین فرصت به بیمارستان مراجعه و مجری طرح را مطلع نمایند.

همچنین، کلیه‌ی بیماران به منظور بررسی وجود هماتوم در محل عمل، دو روز بعد از عمل تحت انجام CT scan از محل عمل قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران، در فرم جمع‌آوری اطلاعات، ثبت شد.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شدند و

رویکرد جراحی قدامی و خلفی، طولانی شدن زمان جراحی (بالای ۴ ساعت) و ابتلا به بیماری‌های همراه مانند آنمی مزمن، دیابت، بیماری قلبی و نارسایی کلیوی می‌باشند (۴).

با وجود در دسترس بودن روش‌های جلوگیری از ترومبوز وریدی، هنوز هم مرگ ناشی از آمبولی ریه یکی از علل مهم مرگ و میر در بیماران جراحی می‌باشد؛ به طوری که محاسبه شده است، ۲۰۰۰۰۰ مرگ در سال به این علت در کشور آمریکا اتفاق می‌افتد (۵-۱).

امروزه، روش‌های مختلفی برای جلوگیری از ترومبوز عروقی در بیماران جراحی شده که در معرض این عارضه می‌باشند، پیشنهاد شده است که از جمله‌ی آن، می‌توان به استفاده از بانداژهای ارتجاعی (کشسان) اندام‌های تحتانی و همچنین، استفاده از داروهای ضد انعقاد اشاره کرد. با وجود این که دسترسی به راه‌کارهای مختلف پروفیلاکسی و انواع داروهای آنتی‌کوآگولان در بیشتر مناطق دنیا امکان‌پذیر است، اما هنوز تعداد زیادی از بیماران از این امکانات محروم هستند و هنوز هم مرگ ناشی از آمبولی ریه، یکی از علل مهم مرگ و میر در بیمارانی است که تحت جراحی قرار گرفته‌اند (۶).

طبق مطالعات متعدد انجام شده، به نظر می‌رسد روش‌های جلوگیری از ترومبوز عروقی در بیمارانی که تحت جراحی‌های پرخطر قرار می‌گیرند، یکی از راه‌کارهای حیاتی در کاهش مرگ و میر این بیماران می‌باشد (۹-۷).

از این رو، با توجه به احتمال قابل توجه بروز ترومبو آمبولی و ترمبوز وریدهای عمقی اندام تحتانی در بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات و میزان بالای انجام این گونه اعمال جراحی در مراکز درمانی، این مطالعه به منظور تعیین تأثیر پیش‌گیرانه‌ی سلگزان از بروز ترمبوز وریدهای عمقی اندام‌های تحتانی در بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی شده بود که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام گرفت. جامعه‌ی هدف مطالعه، بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری خلفی بودند که در بیمارستان‌های پیش‌گفته بستری شده بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل سن بین ۶۰-۱۸ سال، کاندیدای عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری خلفی، عدم ابتلا به بیماری‌های انعقادی، عدم مصرف داروهای ضد انعقاد و رضایت به شرکت در مطالعه بود. همچنین، وجود ممنوعیت مصرف داروهای ضد انعقاد، انصراف بیمار برای ادامه‌ی حضور در مطالعه به علل مختلف و عدم مراجعات بعدی بیمار، به عنوان معیارهای خروج از

۴۸ ساعت بعد از عمل به کمک همراهان، راه‌اندازی شد و حدود ۳ روز و نیم (۸۰ ساعت) بعد از عمل دچار علائم بالینی گردید که با سونوگرافی داپلر تأیید گردید.

۳ بیمار گروه شاهد به ترتیب دارای سن ۵۵، ۴۰ و ۴۵ سال بودند. میانگین BMI (Body mass index) در این افراد به ترتیب ۲۸، ۲۸/۲۱ و ۲۸/۲۱ کیلوگرم/مترمربع بود. بیمار اول خانم و دو بیمار بعدی آقا بودند که بیمار اول دارای بیماری زمینه‌ای (دیابت) بود و بیمار سوم سیگار مصرف می‌کرد. هیچ شواهدی از وجود بدخیمی در معاینه‌ی بیماران مشاهده نشد. عامل پنج Leiden هموسیستینوری و نقص پروتئین C در این بیماران وجود نداشت. فاصله‌ی عمل تا بروز علائم DVT در این سه شخص، به ترتیب ۴۸، ۶۵ و ۶۸ ساعت بود که به علت اختلاف اندازه‌ی اندام‌های تحتانی تحت بررسی سونوگرافی داپلر اندام‌های تحتانی قرار گرفتند. بیمار اول، قبل از عمل در راه رفتن مشکل داشت و به کمک دیگران راه می‌رفت.

در طی مطالعه، ۴ مورد هماتوم قابل ملاحظه در بیمارانی که تحت عمل قرار گرفته بودند، مشاهده گردید که ۳ مورد (۲/۰ درصد) آن از گروه مورد و ۱ بیمار (۰/۷ درصد) از گروه شاهد بودند، اما اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۲۰$).

از ۴ بیمار مبتلا به هماتوم، ۳ نفر (۱ نفر از گروه شاهد و ۲ نفر از گروه مورد) بدون دخالت جراحی تحت پی‌گیری قرار گرفتند و بهبود پیدا کردند و ۱ بیمار تحت عمل جراحی تخلیه‌ی هماتوم محل عمل (عمل فیوژن خلفی گردن) قرار گرفت.

میانگین حجم خونریزی در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $۷/۷ \pm ۱۶۳/۰$ و $۸/۳ \pm ۲۰۳/۴$ میلی‌لیتر بود و حجم خونریزی در بیماران دریافت کننده‌ی سلگزان به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < ۰/۰۰۱$).

مورد واکاوی قرار گرفت. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 و Independent t انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰۰ بیمار تحت عمل جراحی وسیله‌گذاری انتخابی خلفی ستون فقرات (کمری، توراسیک و گردنی) در دو گروه ۱۵۰ نفره شاهد (باند کشی) و مورد (باند کشی + تزریق سلگزان) قرار گرفتند. در طی مدت پی‌گیری، هیچ بیماری به علت عدم مراجعه‌ی بعدی یا عدم پاسخ‌دهی، از مطالعه خارج نشد. در جدول ۱، ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، دو گروه مورد و شاهد از نظر توزیع سنی و جنسی، نوع عمل، مدت زمان عمل، ابتلا به بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار و نمایه‌ی توده‌ی بدنی اختلاف معنی‌داری نداشتند.

در طی مدت مطالعه، ۴ بیمار مبتلا به ترومبوز وریدهای عمقی گردیدند که ۳ نفر (۲/۰ درصد) آن‌ها از گروه شاهد (باند کشی) و ۱ نفر (۰/۷ درصد) از گروه مورد (باند کشی + تزریق سلگزان) بودند، اما بروز DVT در دو گروه پیش‌گفته معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۲$). این بیماران به صورت بالینی دچار علائم DVT شدند و تشخیص قطعی در آن‌ها با انجام سونوگرافی داپلر اندام‌های تحتانی محرز شد. در گروه مورد، بیماری که مبتلا به DVT گردید، آقای ۵۸ ساله، مصرف کننده‌ی سیگار با وزن ۹۱ کیلوگرم، قد ۱۷۵ سانتی‌متر و شاخص توده‌ی بدنی ۳۰ کیلوگرم/مترمربع، بدون سابقه‌ی بیماری قلبی-عروقی و عدم ابتلا به دیابت بود. هیچ شواهدی از وجود بدخیمی در معاینه‌ی بیمار مشاهده نشد. عامل پنج Leiden (Factor V Leiden)، هموسیستینوری و نقص پروتئین C در این بیمار وجود نداشت. همچنین، سابقه‌ی مصرف دارو (به جز مسکن) نداشت. این بیمار در

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه‌های مورد مطالعه		مقدار P
	باند کشی	باند کشی + سلگزان	
سن (سال) (میانگین \pm انحراف معیار)	۴۶/۷ \pm ۱۲/۱	۴۷/۰ \pm ۱۴/۰	۰/۸۲۰
جنس [تعداد (درصد)]	۱۱۷ (۷۸/۰)	۱۰۹ (۷۲/۷)	۰/۲۸۰
	۳۳ (۲۲/۰)	۴۱ (۲۷/۳)	
نوع عمل [تعداد (درصد)]	۱۷ (۱۱/۳)	۲۱ (۱۴/۰)	۰/۷۹۰
	۸۸ (۵۸/۷)	۸۵ (۵۶/۷)	
	۴۵ (۳۰/۰)	۴۴ (۲۹/۳)	
مدت زمان عمل (ساعت) (میانگین \pm انحراف معیار)	۳/۸۱ \pm ۱/۰۷	۳/۷۱ \pm ۱/۱۸	۰/۴۸۰
ابتلا به بیماری زمینه‌ای [تعداد (درصد)]	۱۴ (۹/۳)	۱۱ (۷/۳)	۰/۵۳۰
مصرف سیگار [تعداد (درصد)]	۱۴ (۹/۳)	۱۳ (۸/۷)	۰/۸۴۰
میانگین نمایه‌ی توده‌ی بدنی (میانگین \pm انحراف معیار)	۲۶/۵۶ \pm ۲/۰۳	۲۶/۶۳ \pm ۲/۰۸	۰/۷۸۰

جدول ۲. توزیع ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به (DVT) Deep vein thrombosis

مقدار P	ابتلا به DVT		متغیر
	بلی (n = ۴)	خیر (n = ۲۹۶)	
۰/۲۹۸	۴۹/۸۰ ± ۸/۳۰	۴۷/۰۰ ± ۱۳/۱۰	سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۹۹۰	۳ (۷۵/۰)	۲۲۳ (۷۵/۳)	جنس [تعداد (درصد)]
	۱ (۲۵/۰)	۷۳ (۲۴/۷)	مرد
	۰ (۰)	۳۸ (۱۲/۸)	زن
۰/۲۳۰	۴ (۱۰۰)	۱۶۹ (۵۷/۱)	نوع عمل
	۰ (۰)	۸۹ (۳۰/۱)	سرویکال
			لومبار
			توراکولومبار
۰/۶۸۰	۴/۰۰ ± ۰/۰۱	۳/۷۶ ± ۱/۱۳	مدت زمان عمل (ساعت) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۲۹۵	۱ (۲۵/۰)	۲۴ (۸/۱)	ابتلا به بیماری زمینه‌ای [تعداد (درصد)]
۰/۰۴۲	۲ (۵۰/۰)	۲۵ (۸/۴)	مصرف سیگار [تعداد (درصد)]
۰/۰۰۵	۲۹/۵۰ ± ۱/۹۱	۲۶/۵۸ ± ۲/۰۶	میانگین شاخص توده‌ی بدنی (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۹۹۰	۰ (۰)	۴ (۱/۴)	بروز هماتوم [تعداد (درصد)]
۰/۶۲۰	۱ (۲۵/۰)	۱۴۹ (۵۰/۳)	دریافت سلگزان [تعداد (درصد)]

بیماران در حدود ۱۵ درصد می‌باشد. با این حال، بسیاری از این بیماران فاقد علائم بالینی بودند و در نهایت، به این نتیجه رسیدند که میزان بالای بروز ترومبوزهای وریدهای عمقی، نیاز به یک روش پروفیلاکسی مؤثر دارد (۱۰).

اگر چه پروفیلاکسی مکانیکال کاهش مؤثری را در میزان بروز ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی به دنبال اعمال جراحی اعصاب ایجاد می‌کند، بررسی اثر هپارین با دز پایین در جلوگیری از بروز این عوارض لازم است (۱۱-۱۲).

مؤثر بودن سلگزان در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی به دنبال بسیاری از اعمال جراحی به خوبی اثبات شده است، اما استفاده از سلگزان به دنبال اعمال جراحی ستون فقرات، به خاطر ترس از بروز هماتوم اپی‌دورال و عوارض نورولوژیک ناشی از آن، کمتر مورد بررسی قرار گرفته است (۱۳).

Al-Dujaili و همکاران (۱۳) و نیز Glotzbecker و همکاران (۱۴) در دو مطالعه‌ی جداگانه به این نتیجه رسیدند که در مطالعات مختلف، میزان بروز هماتوم‌های اپی‌دورال بعد از اعمال جراحی ستون فقرات در بیمارانی که قبل از عمل دز پایین هپارین دریافت کرده بودند، بین ۰-۱ درصد می‌باشد و همین میزان پایین بروز این عارضه، می‌تواند ما را به استفاده از سلگزان در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی ترغیب کند (۱۳-۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، یافته‌ها نشان داد که تجویز سلگزان در مقایسه با روش‌های مکانیکی (استفاده از باندها یا جوراب کشی) به احتمال زیاد می‌تواند تأثیر بیشتری در پیش‌گیری از این عارضه در بیماران تحت اعمال جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری

در جدول ۲، توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به DVT آمده است. بر حسب نتایج به دست آمده، توزیع سن و جنس، نوع عمل، مدت عمل، ابتلا به بیماری زمینه‌ای، بروز هماتوم و دریافت سلگزان در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به DVT تفاوت معنی‌داری نداشت، اما مصرف سیگار در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا، تفاوت معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۴۲). همچنین، بیماران مبتلا به DVT میانگین شاخص توده‌ی بدنی بالاتری داشتند (P = ۰/۰۰۵).

بحث

بروز ترومبوز وریدهای عمقی، به دنبال اعمال جراحی بزرگ که با بی‌حرکتی طولانی مدت بیمار در بستر همراه می‌باشد، یکی از چالش‌های جدی در اعمال جراحی ارتوپدی و جراحی اعصاب به ویژه در اعمال جراحی همراه با وسیله‌گذاری محسوب می‌گردد و با وجود پژوهش‌های متعددی که در این زمینه انجام گرفته است، هنوز موارد بروز این عارضه قابل توجه بوده و روش ایده‌آل و فراگیری برای آن ارایه نشده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر تزریق سلگزان در پیش‌گیری از بروز DVT در بیماران تحت عمل جراحی ستون فقرات همراه با وسیله‌گذاری به انجام رسید. مطابق نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز ترومبوز وریدهای عمقی در گروه شاهد ۲ درصد و در گروه مورد ۰/۷ درصد بود، هر چند که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد.

Malvitz و Judge با انجام سونوگرافی داپلر اندام‌های تحتانی ۱۳۴ بیماری که تحت اعمال جراحی خلفی ستون فقرات قرار گرفته بودند، دریافتند که شیوع واقعی ترومبوز وریدهای عمقی در این

سلگزان بیان شده است، در مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تحت پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی با باند کشی و باند کشی + سلگزان مشاهده نشد. از طرف دیگر، هنوز مطالعه‌ای که تأثیر قطعی این دارو را در پیش‌گیری از بروز ترومبوز وریدهای عمقی و ترومبوآمبولی اثبات نماید، به انجام نرسیده است. از این رو، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بالاتری جهت تعیین تأثیر سلگزان در پیش‌گیری از ترومبوز وریدهای عمقی انجام گیرد و همچنین، جهت دقیق‌تر شدن مطالعه و تشخیص موارد Subclinical ترومبوز وریدی، کلیه‌ی بیماران بعد از عمل تحت سونوگرافی داپلر قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی جراحی اعصاب می‌باشد که با شماره‌ی ۳۹۵۹۵۸ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شده است. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

داشته باشد و عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه به احتمال زیاد، مربوط به کم بودن حجم نمونه‌ی مورد مطالعه می‌باشد. از طرف دیگر، با توجه به عوارض کمتر سلگزان در مقایسه با دیگر داروهای ضد انعقاد و راحتی مصرف (تک دز روزانه)، و عدم نیاز به پایش معمول آزمایش‌های انعقادی در بیمار در طی مدت تجویز دارو، به نظر می‌رسد استفاده از این دارو در پیش‌گیری از DVT ارجح باشد.

سلگزان یا Enoxaparin یک داروی ضد انعقاد از نوع هیپارین با وزن ملکولی پایین (Low molecular weight heparin یا LMWH) است که با اتصال به آنتی‌ترومبین III و فعال کردن آن، موجب مهار عامل Xa و به میزان کمتر مهار عامل IIa (ترومبین) می‌شود. این دارو، سریع و تا حد بالایی به دنبال تزریق زیر جلدی جذب می‌شود و ۳-۵ ساعت پس از تزریق زیر جلدی به بیشینه‌ی دز خود می‌رسد. سلگزان متابولیسم کبدی و دفع کلیوی دارد. نیاز به پایش معمول آزمایش‌های انعقادی در بیمار، در طی مدت تجویز دارو، وجود ندارد (۱۵).

نتیجه‌گیری نهایی این که با وجود مزایایی که برای داروی

References

- Braunwald E. Approach to the patient with cardiovascular disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1301-4.
- World Health Organization. Cardiovascular death and disability can be reduced more than 50 percent [Online]. [cited 2007 Jul 1]; Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/pr83/en/>
- Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20(1): 1-37.
- Winn HR. Youmans and Winn Neurological Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2016. p 2345.
- Anderson FA, Jr., Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007; 82(9): 777-82.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108(4): 978-81.
- Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: A systematic review. *Arch Intern Med* 2001; 161(16): 1952-60.
- Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003; 124(6 Suppl): 379S-85S.
- Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery* 2011; 68(3): 571-81.
- Malvitz DM, Judge SP. Correlates of reported participation in continuing education. *Dent Hyg (Chic)* 1976; 50(12): 543-6.
- Epstein NE. A review of the risks and benefits of differing prophylaxis regimens for the treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in neurosurgery. *Surg Neurol* 2005; 64(4): 295-301.
- Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109(1): 82-5.
- Al-Dujaili TM, Majer CN, Madhoun TE, Kassis SZ, Saleh AA. Deep venous thrombosis in spine surgery patients: incidence and hematoma formation. *Int Surg* 2012; 97(2): 150-4.
- Glottzbecker MP, Bono CM, Wood KB, Harris MB. Postoperative spinal epidural hematoma: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(10): E413-E420.
- Shahraz S, Ghaziani T. A comprehensive textbook of drug information. 3rd ed. Tehran, Iran: Teimourzadeh Publications; 2008. 286. [In Persian].

The Effect of Clexane with Bondage and Bondage only in Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Instrumented Spinal Surgery

Saeed Abrishamkar¹, Majid Rezvani², Mohammad Alavi³, Meysam Adimi³, Abolfazl Zareian³

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to compare the effect of Clexane injection with bondage and bondage only in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing instrumented spinal surgery.

Methods: In a clinical trial study, 300 patients under instrumented spinal surgery were selected and randomly divided into two equal groups. In the first group, bondage was used with injection of 1 mg/kg Clexane daily until patient's ambulatory, and in the second group, bondage was used only. All patients were followed up for 14 days, and the incidence of deep vein thrombosis was determined and compared between the two groups.

Findings: 4 patients suffered from deep vein thrombosis, 3 of them (2.0%) were in the control group and 1 (0.7%) in the treatment group (bondage and Clexane); but the incidence of deep vein thrombosis was not significantly different between the two groups ($P = 0.620$). The mean volume of bleeding was significantly higher in patients receiving Clexane (203.4 ± 8.3 ml) than control groups (163.0 ± 7.7 ml) ($P < 0.001$).

Conclusion: There was no significant difference between the two groups of bondage alone and bondage and Clexane in preventing deep vein thrombosis. On the other hand, there is still no study to prove the definitive effect of this drug in preventing deep vein thrombosis and thromboembolism. Therefore, more studies are recommended to be done with larger sample sizes in order to determine the effect of Clexane in preventing deep vein thrombosis.

Keywords: Clexane, Deep vein thrombosis, Spine, Surgery

Citation: Abrishamkar S, Rezvani M, Alavi M, Adimi M, Zareian A. **The Effect of Clexane with Bondage and Bondage only in Prevention of Deep Vein Thrombosis in Patients Undergoing Instrumented Spinal Surgery.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1018-23.

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

2- Assistant Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Mohammad Alavi, Email: mohammadalavi1361@gmail.com

بررسی تأثیر miR-101-5p بر تکثیر ویروس HSV-1 در شرایط آزمایشگاهی

احمد پیروزمند^۱، بهار صادق اهدایی^۲، مهدی شعبانی^۳، شراره مقیم^۴، آرزو میرزایی^۵، لیلی موهبت^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ویروس هرپس سیمپلکس تایپ ۱ به دلیل بیماری‌های مهلک آن و عفونتی که برای تمام عمر سیستم عصبی فرد را آلوده می‌کند، در سراسر جهان شناخته شده‌است. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) در بیماران سرکوب ایمنی شده بسیار حایز اهمیت هستند و به دلیل افزایش روزافزون مقاومت به داروی اصلی آن، آسیکلوویر، یافتن درمان جایگزین برای آن بسیار مورد نیاز است. MicroRNA (miRNA)ها، بیان ژن‌های ویروس و میزبان را پس از رونویسی تنظیم می‌کنند. مطالعه‌ای در گذشته، نشان داد که بیان has-miR-101-3P می‌تواند در عفونت HSV-1 نقش ایفا کند.

روش‌ها: در این مطالعه، has-miR-101-5P سنتز شده درون سلول‌های آلوده به HSV-1 ترانسفکت شد تا تأثیر آن بر تکثیر HSV-1 بررسی شود. سپس، سلول‌ها مشاهده و عکس‌برداری شدند.

یافته‌ها: سلول‌های ترانسفکت شده با miR-101-5P، تیترو ویروسی کمتری تولید کردند و اثرات سایتوپاتیک ویروس آن کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: با در نظر گرفتن تأثیر has-MiR-101-5P در سرکوب تکثیر HSV-1 بدون این که اثر سمی بر سلول داشته باشد، این دستاورد می‌تواند به ما در رویکردهای نوین درمان HSV-1 کمک کند.

واژگان کلیدی: ویروس Herpes simplex، hsa-mir-101، microRNA

ارجاع: پیروزمند احمد، صادق اهدایی بهار، شعبانی مهدی، مقیم شراره، میرزایی آرزو، موهبت لیلی. بررسی تأثیر miR-101-5p بر تکثیر ویروس HSV-1 در شرایط آزمایشگاهی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۲۴-۱۰۲۴

مقدمه

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، ۹۰ درصد از جمعیت انسانی با ویروس‌های مختلف خانواده‌ی Herpes viridea آلوده‌اند که شایع‌ترین آن‌ها، ویروس Herpes simplex type 1 (HSV-1) است. Herpes viridea، ویروس‌هایی هستند که دارای پوشش و DNA رشته‌ای خطی هستند. از ویژگی‌های مهم این خانواده، عفونتی است که در تمام عمر در میزبان باقی می‌ماند (Latent infection) (۱). HSV-1، انسفالیت (Encephalitis) و کراتوکونژنکتیویت (Keratoconjunctivitis) را ایجاد می‌کند که می‌تواند از مادر به فرزند منتقل شود و عفونت‌های کشنده‌ای را در

نوزادان ایجاد کنند. کراتیت هرپسی، از مهم‌ترین علل نابینایی در کشورهای پیشرفته و انسفالیت هرپسی (Herpes simplex virus encephalitis یا HSVE)، یکی از شایع‌ترین علل انسفالیت اسپورادیک در جهان است و عفونت‌های پری‌ناتال و انسفالیت در افرادی که نقص ایمنی دارند، می‌تواند منجر به مرگ و میر شود (۲). داروی اصلی در درمان HSV-1، آسیکلوویر می‌باشد (۳). متأسفانه میزان مقاومت به این داروها رو به افزایش است که این مقاومت در بین افراد سرکوب ایمنی شده و مبتلایان به ایدز، بالاترین مقدار را دارد. مصرف این دارو، با عوارضی شامل بیماری‌های حاد کلیوی و عوارض شدید عصبی همراه است (۴-۵). بنابراین، به

- ۱- دانشیار، گروه گروه میکروشناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های خودایمنی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
- ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروشناسی و ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
- ۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه میکروشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه میکروشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- دانشجوی دکتری تخصصی، میکروشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- گروه میکروشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: moghim@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: شراره مقیم

با ۲ درصد FBS استفاده شد. پس از تهیهی استوک ویروسی، ویروس‌ها با روش 50% Tissue Culture Infectious Dose (TCID₅₀) تعیین تیترا می‌شوند و تا زمان استفاده در فریزر -۷۰ درجهی سانتی‌گراد نگهداری شدند (۱۰).

ترانسفکشن (Transfection) سلول‌ها با miR-101-5P

miR-101-5P mimic استفاده شده در این مطالعه، یک microRNA ۲ رشته‌ای بود که به صورت شیمیایی توسط شرکت اگزیکون ساخته شده بود. این miRNA دارای توالی 5'CAGUUAUCACAGUGCUGAUGCU3' می‌باشد.

Mock به عنوان شاهد منفی مورد استفاده قرار گرفت. یک RNA کوچک است که هیچ گونه ژنی را مورد هدف قرار نمی‌دهد. سلول HeLa به صورت Triplicate در پلیت ۲۴ خانه‌ای Seed شدند. پس از این که به غلظت ۸۰ درصد رسیدند، توسط miR-101-5P و Mock در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ نانومول توسط پلی‌فکت و طبق شیوه‌نامهی شرکت سازنده ترانسفکت شد. پس از ۲۴ ساعت، سلول‌ها توسط ویروس در MOI Multiplicity of infection برابر ۰/۱، ۱ و ۵ به مدت ۱ ساعت آلوده شدند. در این مدت، هر ۱۵ دقیقه یک بار به مدت ۱۵ ثانیه فلاسک تکان داده شد تا جذب ویروسی صورت گیرد. پس از ۱ ساعت، تعویض محیط انجام شد. این بار نیز از محیط DMEM با ۲ درصد FBS استفاده گردید و در انکوباتور ۳۷ درجهی سانتی‌گراد و در حضور CO₂ ۵ درصد قرار گرفت. اثر مهارتی miRNA بر روی رشد و تکثیر ویروس HSV-1 با مقایسهی Cytopathogenic effect (CPE) در سلول‌های ترانسفکت شده در مقایسه با Mock پس از ۲ روز سنجیده شد (۱۱).

اثر سمیت بر روی سلول: اثر سمیت miR- سلول بر روی سلول HeLa با استفاده از 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide (MTT) سنجیده شد. سلول HeLa به صورت Triplicate در پلیت ۹۶ خانه‌ای Seed شدند. ۱۰^۳ × ۱۵ سلول در هر چاهک ریخته شد. سلول‌ها با غلظت‌های مختلف ۵۰ و ۱۰۰ نانومولار microRNA و توسط پلی‌فکت و طبق شیوه‌نامه، ترانسفکت شدند و به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند. سپس، ۱۰ میکرولیتر از محلول MTT به هر چاهک اضافه گردید. پس از ۴ ساعت، محلول MTT خارج گردید و ۱۰۰ میکرولیتر Dimethyl sulfoxide به هر چاهک اضافه شد و پلیت به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. میزان زنده ماندن سلول‌ها توسط دستگاه Enzyme-linked immunosorbent assay reader (ELISA reader) در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده شد. میزان زنده ماندن سلول‌ها با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۱۲):

$$\text{Absorbance of transfected cell} / \text{absorbance of control cell} \times 100$$

کارگیری روش‌های جایگزین درمانی حایز اهمیت است. امروزه، MicroRNA (miRNA)ها در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند (۶).

miRNA، RNAهای کوچک غیر کد کننده‌ای هستند که بیان آن را در بسیاری از مراحل و فرایندهای مختلف فیزیولوژیک مهار می‌کنند (۳). miRNA می‌تواند بیان ژن‌های کد کنندهی پروتئین را در سطح بعد از ترجمه تنظیم کند و این کار را با ایجاد جفت باز با انتهای 3' از ناحیهی غیر ترجمه شده از (3'-UTR) mRNA هدف انجام می‌دهند (۷).

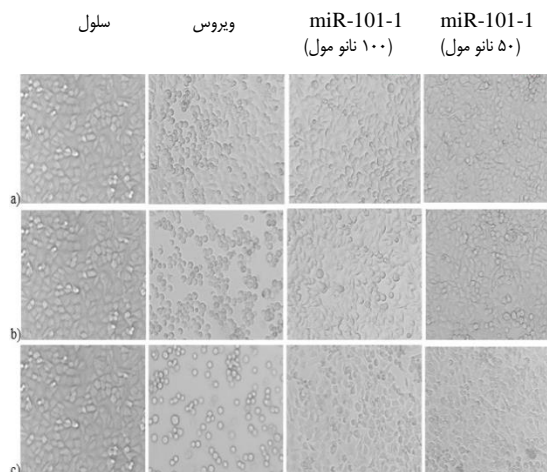
برای مثال، miRNA اختصاصی کبد، mir-122 عفونت Hepatitis C virus (HCV) را القا می‌کند. شواهد بسیاری نشان می‌دهند که miRNAهای ویروسی می‌توانند miRNAهای خودشان را کد کنند و بیان ژن‌های خود و میزبان را از این طریق تنظیم کنند و از سیستم ایمنی میزبان فرار کنند که این خود در پاتوژنز ویروس نقش دارد (۸).

Has-miR-101 یک miRNA شناخته شده در انواع سرطان‌ها می‌باشد. در مطالعات پیشین گزارش شده است که بیان آن در مراحل اولیهی عفونت HSV-1 القا می‌شود. Wang و همکاران، نشان دادند که ICP4 Infected-cell polypeptide 4 (ICP4) ویروس HSV-1 به طور مستقیم به پروموتور has-miR-101 متصل می‌شود و بیان آن را افزایش می‌دهد. در این مطالعه، تأثیر hsa-miR-101-5P که یکی از انواع has-miR-101 است، بر تکثیر HSV-1 بررسی شد. مطالعه‌ای که در راستای بررسی تأثیر miR-101 القا شده توسط ICP4 بر همانندسازی HSV-1 صورت گرفت، مرجع اصلی برای مطالعهی حاضر بود، اما تأثیر miR-101-5P بر همانندسازی همچنان ناشناخته است (۹).

روش‌ها

تهیهی محیط کشت سلولی و ویروس: ردهی سلولی HeLa ATCC CCL-2 از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. ردهی سلولی HeLa در محیط Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM) و در غلظت بالای گلوکز و در حضور Fetal bovine serum (FBS) ۱۰ درصد به میزان ۱۰۰ واحد/میلی‌لیتر و استرپتومایسین به میزان ۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر در ۳۷ درجهی سانتی‌گراد در حضور ۵ درصد دی‌اکسید کربن (Carbon dioxide یا CO₂) قرار داده شد. سوبیهی HSV-1 از گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران تهیه شد. سلول‌ها توسط ویروس به مدت ۱ ساعت آلوده شدند. در این مدت، هر ۱۵ دقیقه یک بار به مدت ۱۵ ثانیه فلاسک تکان داده شد تا جذب ویروسی صورت بگیرد. پس از ۱ ساعت، تعویض محیط صورت گرفت. این بار نیز از محیط DMEM

سلول‌های HeLa توسط miR-101-5P در غلظت ۱۰۰ نانومول ترانسفکت شدند و پس از ۲۴ ساعت، توسط ویروس در غلظت‌های ۱، ۵، ۱۰ و ۵۰ آلوده شد. ۲۴ ساعت پس از آلودگی تیترو ویروس در سلول‌های HeLa ترانسفکت شده در مقایسه با سلول‌های شاهد و Mock بسیار کاهش یافت (شکل ۲).



شکل ۲. تأثیر miR-101-5P بر میزان Cytopathogenic effect (CPE) ایجاد شده. سلول‌های HeLa توسط miR-101-5P و Mock در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ نانومول ترانسفکت شدند و سپس، توسط ویروس HSV-1 پس از ۲۴ ساعت در Multiplicity of infection (MOI) برابر ۰/۱ (a)، ۱ (b) و ۵ (c) آلوده شدند. تغییرات سلولی پس از ۲۴ ساعت عکس برداری شد. CPE به طور مشخصی در گروه شاهد و Mock افزایش یافت. CPE و سلول‌های غول‌پیکر در سلول‌های ترانسفکت شده با miR-101-5P به طور واضحی کاهش یافت.

بحث

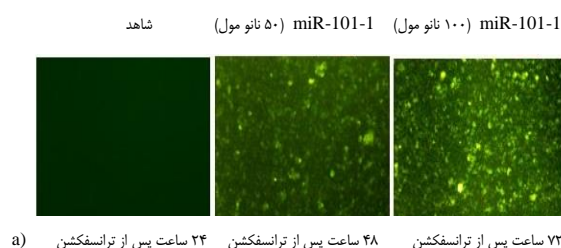
شواهد رو به افزایشی نشان می‌دهد که miRNAها نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک شامل سرکوب تومور و میان‌کنش‌های ویروس و میزبان نشان می‌دهند. بسیاری از ویروس‌ها به خصوص HSV-1، پروفایل miRNAهای سلول میزبان را تغییر می‌دهند تا همانندسازی خود را تسهیل کنند (۱۳). مطالعات اندکی تأثیر بالقوه‌ی miRNAها برای درمان عفونت با HSV-1 را مورد بررسی قرار داده‌اند. Wang و همکاران، گزارش کرده‌اند که یکی از ژن‌های اولیه‌ی فوری HSV-1، JCP4، به پروموتور miR-101-2 (-3p) سلولی متصل می‌شود و باعث فعال‌سازی بیان آن می‌گردد. MiR-101-3P تکثیر HSV-1 را از طریق سرکوب GRSF1، کاهش می‌دهد. GRSF1 G-rich RNA sequence binding factor 1 (GRSF-1)، مولکول هدف جدید برای mir-101-2 شناخته شده است و برای تکثیر ویروس ضروری می‌باشد (۹).

یافته‌ها

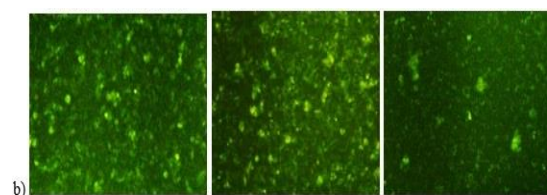
تأثیر miR-101-5P بر ماندگاری سلول‌ها پس از ترانسفکشن

(Transfection): برای سنجیدن میزان سمیت miR-101-5P بر سلول‌ها، از روش MTT assay استفاده گردید. میزان ماندگاری سلول‌های HeLa در غلظت‌های مختلف (۵۰ و ۱۰۰ نانومول) بدون تغییر باقی ماند.

برای بررسی این که بهترین تأثیر miR-101-5P چه زمانی است، سلول‌ها زیر میکروسکوپ فلورسنت پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مشاهده و عکس برداری شدند. همچنین، میزان ترانسفکشن سلول‌ها مشاهده و عکس برداری شد (شکل ۱).



۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن ۴۸ ساعت پس از ترانسفکشن ۲۴ ساعت پس از ترانسفکشن شاهد



۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن ۴۸ ساعت پس از ترانسفکشن ۲۴ ساعت پس از ترانسفکشن شاهد

شکل ۱. (a) میزان کارآمدی ترانسفکشن (Transfection).

FAM- labeled miRNA (۱۰۰۰ نانومولار) به سلول‌های HeLa

ترانسفکت شدند. میزان ترانسفکت انجام شده با بررسی میکروسکوپ فلورسنت در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ نانومول از miR-101-5p و همچنین، در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن (b) مورد مطالعه قرار گرفت.

اثر miR-101-5P بر ایجاد اثرات CPE بر روی سلول‌های

HeLa آلوده شده با ویروس HSV-1 سلول‌های HeLa توسط

miR-101-5p و Mock در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ نانومول به مدت ۲۴ ساعت ترانسفکت شدند و سپس، توسط ویروس HSV-1 در غلظت‌های ۱، ۵، ۱۰ و ۵۰ آلوده شدند و تغییرات ایجاد شده بر روی سلول HeLa با گذشت ۲۴ ساعت پس از آلودگی، با میکروسکوپ اینورت مشاهده شد. پس از ۶ ساعت، هیچ گونه تغییر خاصی در ریخت‌شناسی سلول‌های ترانسفکت شده با miR-101-5P و سلول‌های شاهد دیده نشد. پس از ۲۴ ساعت، miR-101-5P اثرات سایتوپاتولوژیک ناشی از ویروس را وابسته به دز کاهش می‌دهد.

بنابراین، MOIهای پایین (۰/۱) برای مراحل بررسی عفونت در مراحل اولیه به کار برده شد. نشان داده شد که ترانسفکشن miR-101-5P mimic تیترا HSV-1 را در هر دو MOI بالا و پایین کاهش می‌دهد. سلول‌های HeLa آلوده شده با MOIهای بالای ویروسی، در بیشتر سلول‌ها CPE را نشان می‌دهند. در این مطالعه، MOI پایین‌تر به کار گرفته و مشاهده شد که miR-101-5P می‌تواند از آلوده شدن سایر سلول‌ها نیز در MOI پایین جلوگیری کند. بهترین اثر miRNA ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از ترانسفکشن مشاهده شد. به این دلیل که بیان miR-101-5P تولید ویروس را در مراحل اولیه و ثانویه عفونت مهار می‌کند. پس این احتمال وجود دارد که یکی از Transactivatorsهای پروموتور مورد نیاز برای بیان ژن‌های اولیه و ثانویه HSV-1 در این فرایند مورد هدف قرار گرفته باشد که این امر، می‌تواند موضوع مورد بررسی در مطالعات آینده باشد (۱۴).

در مجموع، این مطالعه رویکرد واضحی از تأثیر hsa-miR-101-5P بر مهار تکثیر HSV-1 فراهم می‌کند و به درک بهتر بیماری‌های ایجاد شده با HSV-1 کمک می‌کند و این امر، در یافتن روش‌های درمانی نوین و کارآمد برای ویروس HSV-1 مفید خواهد بود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد با کد طرح ۹۶۱۶۱ می‌باشد. نویسندگان این مقاله از آقای دکتر حمیدرضا منوری مدیر محترم گروه ویروس‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران بابت فراهم نمودن سوییچ ویروس HSV-1 نهایت قدردانی را ابراز می‌دارند.

در مطالعه‌ی حاضر، تأثیر نوع دیگری از miR-101 یعنی miR-101-5P(-5p) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سلول‌های آلوده به HSV-1 که از قبل با hsa-miR-101-5P ترانسفکت شده بودند، تا ۹۹ درصد کاهش تشکیل CPE را نشان می‌دهند. نتایج مشابهی توسط Umbach و همکاران به دست آمد (۱۵).

da Silva و همکاران، با استفاده از Small interfering RNA (siRNA)های -UL39-1، 39-2 و 39-3، زیرواحد بزرگ ریپونوکلوئید ردوکتاز که یک آنزیم ضروری در ویروس Herpes simplex است را هدف قرار دادند. نتایج مطالعه‌ی آنها نشان داد که این Small interfering RNA (siRNA) همانندسازی ویروس را سرکوب می‌کند. این یافته با استفاده از روش Real time polymerase chain reaction (Real time PCR) ۹۹ درصد و با روش پلاک ۶۰ درصد کاهش در تکثیر ویروس HSV-1 تأیید شد (۱۶). تیترا ویروسی متفاوتی برای مطالعه‌ی تأثیر ممانعت کنندگی miRNA در مراحل اولیه و تأخیری عفونت HSV-1 امتحان شد. Santhakumar و همکاران، نشان دادند که miR-199a-3p میزان تکثیر ویروس HSV-1 را با تنظیم منفی مسیرهایی نظیر Extracellular-signal-regulated kinase/Mitogen activated protein kinase Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B و (Erk/MAPK) (PI3K/AKT) مهار می‌کند. دوره‌ی عفونت بین MOIهای بالا و پایین ویروسی، به طور کامل متفاوت بود و در MOI بالا، تأثیر عفونت ویروس در سلول‌های آلوده به طور کامل مشخص است (۱۴).

References

- Boutell C, Sadis S, Everett RD. Herpes simplex virus type 1 immediate-early protein ICP0 and is isolated RING finger domain act as ubiquitin E3 ligases in vitro. *J Virol* 2002; 76(2): 841-50.
- Knipe DM, Cliffe A. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6(3): 211-21.
- Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, Sarisky RT, Sutton D. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(1): 114-28.
- Gaudreau A, Hill E, Balfour HH, Jr., Erice A, Boivin G. Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant herpes simplex viruses from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1998; 178(2): 297-303.
- Darby G, Larder BA, Inglis AM. Evidence that the 'active centre' of the herpes simplex virus thymidine kinase involves an interaction between three distinct regions of the polypeptide. *Gen Virol* 1986; 67(4): 753-8.
- Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, Morfin F, Agius G, Bertin I, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol* 2004; 42(1): 242-9.
- Wu J, Shen L, Chen J, Xu H, Mao L. The role of microRNAs in enteroviral infections. *Braz J Infect Dis* 2015; 19(5): 510-6.
- Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection. *Science* 2010; 327(5962): 198-201.
- Wang X, Diao C, Yang X, Yang Z, Liu M, Li X, et al. ICP4-induced miR-101 attenuates HSV-1 replication. *Sci Rep* 2016; 6: 23205.
- Zeng Z, Zhang R, Hong W, Cheng Y, Wang H, Lang Y, et al. Histidine-rich Modification of a Scorpion-derived Peptide Improves Bioavailability and Inhibitory Activity against HSV-1. *Theranostics* 2018; 8(1): 199-211.
- Roehm PC, Shekarabi M, Wollebo HS, Bellizzi A, He L, Salkind J, et al. Inhibition of HSV-1 replication by gene editing strategy. *Scientific Reports* 2016; 6: 23146.

12. van MJ, Kaspers GJ, Cloos J. Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol* 2011; 731: 237-45.
13. Xu L, Beckebaum S, Iacob S, Wu G, Kaiser GM, Radtke A, et al. MicroRNA-101 inhibits human hepatocellular carcinoma progression through EZH2 downregulation and increased cytostatic drug sensitivity. *J Hepatol* 2014; 60(3): 590-8.
14. Santhakumar D, Forster T, Laqtom NN, Frangkoudis R, Dickinson P, Abreu-Goodger C, et al. Combined agonist-antagonist genome-wide functional screening identifies broadly active antiviral microRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(31): 13830-5.
15. Umbach JL, Kramer MF, Jurak I, Karnowski HW, Coen DM, Cullen BR. MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. *Nature* 2008; 454(7205): 780-3.
16. da Silva AS, Raposo JV, Pereira TC, Pinto MA, de Paula VS. Effects of RNA interference therapy against herpes simplex virus type 1 encephalitis. *Antivir Ther* 2016; 21(3): 225-35.

In-Vitro Evaluation of miR-101-5P Effect on Herpes Simplex Virus Replication

Ahmad Piroozmand¹, Bahar Sadegh-Ehdaei², Mehdi Shabani³, Sharareh Moghim⁴,
Arezoo Mirzaei⁵, Leili Mouhebat⁶

Original Article

Abstract

Background: Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is known worldwide for its serious disease and a kind of infection that involves nervous system throughout human lifelong. HSV-1 infection is much more considerable in immunocompromised patients and due to the growing resistance to its main drug, acyclovir, alternative treatments are required. MicroRNAs (miRNAs) regulate host and viral gene expression, post-transcriptionally. One previous study has shown that mir-101-3p expression may play role in HSV-1-infected cells.

Methods: In this study, synthesized mimic hsa-miR-101-5p was transfected to HSV-1-infected Hela cells to observe its effect on HSV-1 replication via microscopic observation.

Findings: Hela cells transfected by hsa-miR-101-5p produced less viral progeny, and expressed less cytopathic effects.

Conclusion: Considering the effect of hsa-miR-101 in suppressing HSV-1 replication without affecting cell viability, this achievement can give us new insights in treatment of HSV-1 infection.

Keywords: Herpes simplex virus 1, MicroRNA, hsa-mir-101

Citation: Piroozmand A, Sadegh-Ehdaei B, Shabani M, Moghim S, Mirzaei A, Mouhebat L. **In-Vitro Evaluation of miR-101-5P Effect on Herpes Simplex Virus Replication.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1024-29.

1- Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine AND Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

2- MSc Student, Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

3- MSc Student, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- PhD Candidate, Department of Microbiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Sharareh Moghim, Email: moghim@med.mui.ac.ir

بررسی فراوانی Apnea انسدادی وابسته به وضعیت (Positional) بر حسب عوامل پایه و بالینی در بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب

فروغ سلطانی‌نژاد^۱، بابک امرا^۲، زیبا فرج‌زادگان^۳، حمیدرضا خداویسی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه به ارزیابی شیوع فراوانی و شدت Apnea ی وضعیتی در مبتلایان به Apnea انسدادی خواب (Obstructive sleep apnea یا OSA) پرداخت. **روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی آینده‌نگر، ۱۳۰ نفر از بیماران مبتلا به OSA مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های خواب بامداد اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ بررسی شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی و نوع Apnea ی بیماران (وضعیتی و غیر وضعیتی) و نتایج پلی‌سومنوگرافی در چک‌لیست ثبت و تجزیه و تحلیل آماری شد. **یافته‌ها:** از ۱۳۰ بیمار مبتلا به OSA، ۷۰/۸ درصد به Apnea ی غیروضعیتی و ۲۹/۲ درصد به Apnea ی وضعیتی [۴ نفر (۳/۱ درصد) در زیر گروه ۱، ۱۲ نفر (۹/۲ درصد) در زیر گروه ۲ و ۲۲ نفر (۱۶/۹ درصد) در زیر گروه ۳] مبتلا بودند. عواملی نظیر نمایه‌ی توده‌ی بدنی، شاخص Apnea-Hypopnea (Apnea-hypopnea index یا AHI) طاق‌باز و به‌پهلوی، تعداد دفعات Apnea در طول خواب و تعداد دفعات افت درصد اشباع اکسیژن بین سه زیر گروه Apnea ی وضعیتی و Apnea ی غیروضعیتی اختلاف معنی‌داری داشتند ($P < 0.05$). **نتیجه‌گیری:** مطابق با نتایج مطالعه‌ی حاضر، می‌توان گفت AHI کلی و در حالت طاق‌باز و به‌پهلوی در بیماران Positional obstructive sleep apnea (POSA) نسبت به بیماران Non-POSA بیشتر بوده است؛ به طوری که نشان داده شده که بیماران با OSA شدید، بیشتر احتمال دارد که POSA داشته باشند. بنابراین، با شناسایی زودهنگام این بیماری، می‌توان با درمان‌های راحت و قابل‌اجرایی نظیر تغییر وضعیت خواب، این بیماری را در سطوح اولیه کنترل و درمان نمود. **واژگان کلیدی:** Apnea انسدادی خواب، Apnea انسدادی وابسته به وضعیت، شاخص Apnea-Hypopnea، نمایه‌ی توده‌ی بدنی

ارجاع: سلطانی‌نژاد فروغ، امرا بابک، فرج‌زادگان زیبا، خداویسی حمیدرضا. بررسی فراوانی Apnea انسدادی وابسته به وضعیت (Positional) بر حسب عوامل پایه و بالینی در بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۳۶-۱۰۳۰

مقدمه

(Positional) و غیر وضعیتی تقسیم می‌شود (۴، ۲). نوعی که در آن شاخص Apnea-Hypopnea (Apnea-hypopnea index یا AHI) در وضعیت Supine (طاق‌باز)، حداقل ۵۰ درصد بیشتر از وضعیت خوابیده به‌پهلوی می‌باشد. Apnea انسدادی خواب وضعیتی (Positional obstructive sleep apnea یا POSA) نامیده می‌شود که ۲۷ درصد مبتلایان به Apnea انسدادی خواب را تشکیل می‌دهند (۵). این سندرم، می‌تواند به مدت طولانی ناشناخته بماند؛ چرا که این اختلالات تنفسی شب هنگام رخ می‌دهد، اما آثار آن طی روز در عملکرد فرد انعکاس می‌یابد و سبب کاهش کیفیت زندگی، افزایش

طی چند دهه‌ی اخیر، اختلالات تنفسی حین خواب و پیامدهای بالینی و شیوع بالای آن‌ها، به عنوان یکی از مشکلات اصلی بخش سلامت مورد توجه بیش از پیش قرار گرفته است (۱). سندرم Apnea انسدادی خواب (Obstructive sleep apnea یا OSA) که با وقوع مکرر انسداد راه هوایی فوقانی در حین خواب شناخته می‌شود، در بیش از ۵ درصد بالغین به چشم می‌خورد (۲)؛ به طوری که حدود ۱۳ درصد از مردان و ۶ درصد از زنان در رده‌ی سنی ۷۰-۳۰ سال، دارای فرم‌های متوسط تا شدید OSA هستند (۳). این سندرم، به دو نوع وضعیتی

۱- استادیار، بخش ریه، بیمارستان خورشید، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات تنفس و خواب بامداد، اصفهان، ایران

۲- استاد، بخش ریه، مرکز تحقیقات تنفس و خواب بامداد و گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

Email: hamidrezakh1991@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: حمیدرضا خداویسی

پیشنهاد این روش درمان به آنان، بسیار منطقی است. بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، توزیع فراوانی Apnea انسدادی وضعیتی در میان مبتلایان به OSA و تفاوت شدت آن در وضعیت‌های مختلف و عوامل مؤثر بر آن در سال ۱۳۹۶ در شهر اصفهان بررسی گردید.

روش‌ها

مطالعه‌ی مقطعی آینده‌نگر حاضر، بر روی ۱۳۰ نفر از بیماران مبتلا به OSA مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های خواب بامداد طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. معیار ورود بیماران به مطالعه، سن بالای ۱۸ سال و AHI بیش از ۵ در پلی‌سومنوگرافی بود. در صورتی که فرد رضایت به شرکت در مطالعه نداشت و یا از ادامه‌ی همکاری در این مطالعه انصراف می‌داد و یا وضعیت خواب نامشخصی داشت، از مطالعه حذف می‌شد.

پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی (IR.MUI.REC.1395.787) و نیز گرفتن رضایت‌نامه‌ی آگاهانه از بیماران، اطلاعات دموگرافیک و بالینی آنان شامل سن، جنس، نمایه‌ی توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، مصرف سیگار، اعتیاد، پرفشاری خون، دیابت، شدت OSA (AHI)، نمره‌ی AHI در وضعیت خوابیده طاق‌باز و خوابیده به پهلو، متوسط درصد اشباع اکسیژن، تعداد دفعات کاهش درصد اشباع اکسیژن، حداکثر و حداقل ضربان قلب از طریق چک‌لیست و انجام آزمایش پلی‌سومنوگرافی ثبت شد. به علاوه، نوع Apnea این افراد (POSA یا Non-POSA) (داشتن $AHI \leq 5$ و نسبت AHI طاق‌باز به پهلو ≤ 2) مشخص شد و در سه زیر گروه ۱ (POSA با AHI به پهلو > 5)، ۲ (POSA با AHI به پهلو بین ۱۵-۵) و ۳ (POSA با AHI به پهلو < 15) دسته‌بندی شدند.

اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با توجه به غیر طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های ناپارامتریک نظیر Mann-Whitney U Test و Kruskal-Wallis و آزمون χ^2 جهت مقایسه‌ی بین سطوح مختلف OSA در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۳۰ بیمار مبتلا به OSA، ۶۹ مرد و ۶۱ زن، با میانگین سنی $56/71 \pm 16/61$ سال بررسی شدند. میانگین شاخص AHI کلی، $20/30 \pm 33/27$ ، در حالت طاق‌باز $29/48 \pm 48/24$ و در حالت خوابیده به پهلو $23/69 \pm 35/19$ بود. ۱۸ نفر، سیگار و ۱۰ نفر مواد مخدر مصرف می‌کردند. به علاوه، ۵۲ نفر فشار خون بالا، ۱۵ نفر دیابت و ۲۶ نفر بیماری ایسکمیک قلبی (Ischemic heart disease یا IHD) داشتند (جدول ۱).

برانگیختگی‌های خواب، عدم اشباع اکسیژن، خواب آلودگی روزانه و اختلالات شناختی می‌شود (۸-۶).

طبق مطالعات اپیدمیولوژیک، نه تنها OSA یک عامل خطر مستقل برای ابتلا به پرفشاری خون است، بلکه درمان موفق OSA با کاهش فشار خون ارتباط دارد (۱۰-۹) و OSA درمان نشده، با افزایش خطر بروز بیماری قلبی-عروقی و مرگ و میر ناشی از آن همراه است و سبب افزایش ۴۰ درصد خطر تصادف در افرادی که AHI بیشتر از ۴۰ بار دارند، می‌شود (۱۱).

درمان انتخابی و اصلی OSA که به عنوان اولین خط درمان در نظر گرفته می‌شود، استفاده از فشار مثبت پیوسته‌ی راه هوایی (continuous positive airway pressure یا CPAP) است (۴، ۲)، اما کمپلاینس درمان طولانی مدت با آن، ناامید کننده است و کمتر از ۵۰ درصد افراد از این وسیله ۴ ساعت در طول شب استفاده می‌کنند (۱۲). از سایر روش‌های درمانی، می‌توان به کاهش وزن، کاهش مصرف الکل و فعالیت فیزیکی (۱۳)، استفاده از ابزار برای نگه داشتن زبان و/یا مندیبل (۱۴)، روش‌های مختلف جراحی (۱۵)، Starling resistor (۱۲) و تکنیک توپ تیس (۱۳) اشاره کرد. در این راستا، می‌توان بیان داشت که کمپلاینس ادامه‌ی طولانی مدت روش کاهش وزن، ناچیز است (۱۳) و نیز افراد مناسب سود برنده از جراحی نیز به طور کامل مشخص نمی‌باشند (۱۴). به عنوان یک جایگزین برای CPAP، بیماران POSA ممکن است برای درمان‌هایی که به منظور جلوگیری از وضعیت خوابیدن طاق‌باز در طی خواب طراحی شده است، اقدام نمایند.

به همین منظور، توجه متخصصین و محققان به روش درمانی است که در آن بدون پی‌گیری بلند مدت و ایجاد اختلال در زندگی فرد قابل اجرا باشد. روش درمانی مرسوم در این زمینه، در بین جمعیت عمومی جامعه، خودداری از خوابیدن در وضعیت طاق‌باز می‌باشد؛ چرا که توسط آن، بسیاری از اختلالات مرتبط با Apnea انسدادی خواب درمان می‌گردد (۱۵).

در همین راستا، بسیاری از مطالعات گذشته نیز به این مسأله توجه داشته و نشان داده‌اند که حالت خواب، می‌تواند در افزایش تعداد دفعات Apnea نقش داشته باشد. از این رو، وضعیت درمانی، می‌تواند در کاهش فشار خون، AHI و کاهش تعداد دفعات کاهش درصد اشباع اکسیژن مؤثر باشد (۱۸-۱۶، ۱۰-۹).

از این رو، با توجه به اهمیت درمان در این بیماران و از آن جایی که کمپلاینس طولانی مدت Positional therapy بهتر و نیز ارزان‌تر از سایر روش‌ها می‌باشد. درمان با این روش، می‌تواند درصد موفقیت بالاتر با دوام بیشتری را به همراه داشته باشد. به همین منظور، به نظر می‌رسد جستجو برای شناسایی این بیماران در گام اول و سپس،

جدول ۱. خصوصیات بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب (n = ۱۳۰)

جدول ۱. خصوصیات بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب (n = ۱۳۰)

متغیر	میزان	تعداد (درصد)
جنس	مرد	۶۹ (۵۳/۱)
	زن	۶۱ (۴۶/۹)
۵ ≤ AHI < ۱۵		۱۱ (۸/۵)
۱۵ ≤ AHI < ۳۰		۶۴ (۴۹/۲)
۳۰ ≤ AHI		۵۵ (۴۲/۳)
بیماری‌های زمینه‌ای	فشار خون بالا	۵۲ (۴۰/۰)
	دیابت	۱۵ (۱۱/۵)
	IHD	۲۶ (۲۰/۰)
مصرف سیگار		۱۸ (۱۳/۸)
مصرف مواد مخدر		۱۰ (۷/۷)
سن (سال)	میانگین ± انحراف معیار	
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۵۶/۷۱ ± ۱۶/۶۱	
AHI کل	۳۳/۰۰ ± ۸/۶۹	
AHI طاق‌باز	۳۳/۲۷ ± ۲۰/۳۰	
AHI به‌پهلوی	۴۸/۲۴ ± ۲۹/۴۸	
	۳۵/۱۹ ± ۲۳/۶۹	

IHD: Ischemic heart disease; AHI: Apnea-hypopnea index

جدول ۲. تعیین توزیع فراوانی Apnea انسدادی خواب وضعیتی و زیرگروه‌های آن

متغیر	AHI طاق‌باز	AHI به‌پهلوی
تعداد (درصد)	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
Apnea وضعیتی	۳۸ (۲۹/۲)	۲۰/۱۹ ± ۱۱/۲۸
زیرگروه ۱	۴ (۳/۱)	۳/۴۰ ± ۱/۰۲
زیرگروه ۲	۱۲ (۹/۲)	۱۱/۲۶ ± ۳/۴۰
زیرگروه ۳	۲۲ (۱۶/۹)	۲۸/۱۲ ± ۷/۲۶

AHI: Apnea-hypopnea index

Apnea وضعیتی: داشتن AHI ≤ ۵ و نسبت AHI طاق‌باز به به‌پهلوی ≤ ۲
 زیرگروه ۱: Apnea وضعیتی با AHI به‌پهلوی > ۵ زیرگروه ۲: Apnea وضعیتی با AHI به‌پهلوی بین ۱۵-۵ زیرگروه ۳: Apnea وضعیتی با AHI به‌پهلوی < ۱۵

مطابق با جدول ۳، میانگین BMI بیماران مبتلا به Non-POSA

POSA ۹/۰۴ ± ۳۳/۹۱ کیلوگرم/مترمربع) بیش از بیماران مبتلا به

(۷/۴۵ ± ۳۰/۸۰ کیلوگرم/مترمربع) بود (P < ۰/۰۵). همچنین، میانگین

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی خصوصیات پایه و بالینی بیماران مبتلا به Apnea انسدادی خواب به تفکیک وضعیتی و غیر وضعیتی

متغیر	Non-POSA (n = ۹۲)	POSA (n = ۳۸)	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)	۵۶/۵۶ ± ۱۵/۹۲	۵۷/۰۵ ± ۱۸/۳۸	۰/۸۸۰
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۳۳/۹۱ ± ۹/۰۴	۳۰/۸۰ ± ۷/۴۵	۰/۰۳۶
AHI کل	۳۲/۴۱ ± ۲۰/۴۳	۳۵/۳۶ ± ۲۰/۱۱	۰/۴۵۳
AHI طاق‌باز	۴۲/۵۱ ± ۲۷/۳۱	۶۲/۱۰ ± ۳۰/۲۷	< ۰/۰۰۱
AHI به‌پهلوی	۴۱/۳۸ ± ۲۴/۷۳	۲۰/۱۹ ± ۱۱/۲۸	< ۰/۰۰۱
دفعات Apnea در طول خواب	۱۴/۰۵ ± ۱۴/۶۹	۱۶/۴۴ ± ۱۸/۱۶	۰/۴۳۳
دفعات Hypopnea در طول خواب	۱۸/۳۶ ± ۷/۸۲	۱۸/۹۲ ± ۶/۸۲	۰/۷۰۱
متوسط درصد اشباع اکسیژن	۸۲/۴۳ ± ۱۸/۲۳	۸۴/۸۸ ± ۱۰/۶۷	۰/۴۴۱
تعداد دفعات کاهش درصد اشباع اکسیژن	۵۱/۴۶ ± ۲۸/۷۰	۴۳/۶۴ ± ۲۳/۹۸	۰/۱۴۲
حداکثر ضربان قلب	۱۸/۵۳ ± ۲۹/۲۲	۱۶/۹۲ ± ۲۴/۶۹	۰/۷۶۶
حداقل ضربان قلب	۲۱/۴۷ ± ۳۰/۶۱	۱۳/۵۵ ± ۲۱/۷۶	۰/۱۵۰
متوسط ضربان قلب	۷۱/۰۱ ± ۲۵/۸۸	۷۱/۰۲ ± ۲۱/۴۹	۰/۹۹۸
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنس	۴۹ (۵۳/۳)	۲۰ (۵۲/۶)	۰/۹۹۰
	۴۳ (۴۶/۷)	۱۸ (۴۷/۴)	
مصرف سیگار	۱۴ (۱۵/۴)	۴ (۱۰/۵)	۰/۵۸۴
مصرف مواد مخدر	۶ (۶/۵)	۴ (۱۰/۵)	۰/۴۷۷
بیماری‌های زمینه‌ای	۳۶ (۳۹/۱)	۱۶ (۴۲/۱)	۰/۸۴۴
	۱۲ (۱۳/۰)	۳ (۷/۹)	۰/۵۵۱
	۱۷ (۱۸/۵)	۹ (۲۳/۷)	۰/۴۸۲

POSA: Positional obstructive sleep apnea; BMI: Body mass index; IHD: Ischemic heart disease; AHI: Apnea-hypopnea index

جدول ۴. تعیین و مقایسه‌ی خصوصیات پایه و بالینی بیماران مبتلا به Apnea ای انسدادی خواب به تفکیک وضعیتی و غیر وضعیتی

مقدار P	POSA			Non-POSA	خصوصیات
	زیر گروه ۳ (n = ۲۲)	زیر گروه ۲ (n = ۱۲)	زیر گروه ۱ (n = ۴)	(n = ۹۲)	
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
۰/۲۳۵	۶۰/۵۴ ± ۱۴/۳۳	۵۵/۵۸ ± ۲۱/۹۹	۴۲/۲۵ ± ۲۳/۷۳	۵۶/۵۶ ± ۱۵/۹۲	سن (سال)
۰/۰۲۶	۳۱/۹۴ ± ۷/۰۵ ^a	۳۱/۴۳ ± ۷/۵۵ ^a	۲۲/۶۲ ± ۵/۱۶ ^b	۳۳/۹۱ ± ۹/۰۴ ^a	BMI (کیلوگرم/مترمربع)
۰/۳۳۶	۳۳/۲۸ ± ۱۰/۹۲	۳۳/۷۷ ± ۱۵/۶۷	۵۱/۵۲ ± ۵۳/۵۲	۳۲/۴۱ ± ۲۰/۴۳	AHI کل
< ۰/۰۰۱	۷۳/۷۵ ± ۲۹/۰۴ ^a	۵۱/۴۷ ± ۲۳/۵۵ ^{ba}	۲۹/۹۲ ± ۲۳/۰۶ ^c	۴۲/۵۱ ± ۲۷/۳۱ ^b	AHI طاق باز
< ۰/۰۰۱	۲۸/۱۲ ± ۷/۲۶ ^{ba}	۱۱/۲۶ ± ۳/۴۰ ^{cb}	۳/۴۰ ± ۱/۰۲ ^c	۴۱/۳۸ ± ۲۴/۷۳ ^a	AHI به پهلو
۰/۰۳۳	۱۴/۲۱ ± ۶/۹۰ ^b	۱۳/۵۲ ± ۹/۹۳ ^b	۳۷/۴۵ ± ۱۷/۱۰ ^a	۱۴/۰۵ ± ۱۴/۶۹ ^b	دفعات Apnea در طول خواب
۰/۵۳۸	۱۹/۰۷ ± ۵/۲۹	۲۰/۲۵ ± ۹/۵۹	۱۴/۰۷ ± ۱/۴۵	۱۸/۳۶ ± ۷/۸۲	دفعات Hypopnea در طول خواب
۰/۶۱۹	۸۵/۶۴ ± ۶/۸۸	۸۱/۳۷ ± ۱۶/۱۶	۹۱/۲۵ ± ۳/۰۹	۸۲/۴۳ ± ۱۸/۲۳	متوسط درصد اشباع اکسیژن
۰/۰۱۷	۵۲/۱۷ ± ۲۰/۹۶ ^a	۳۸/۶۳ ± ۲۲/۷۳ ^a	۱۱/۷۷ ± ۱۱/۵۳ ^b	۵۱/۴۶ ± ۲۸/۷۰ ^a	دفعات کاهش درصد اشباع اکسیژن
۰/۹۹۰	۱۷/۵۷ ± ۲۸/۹۶	۱۶/۰۷ ± ۱۹/۳۶	۱۵/۸۵ ± ۱۶/۲۵	۱۸/۵۳ ± ۲۹/۲۲	پیشینه‌ی ضربان قلب
۰/۲۳۵	۸/۵۳ ± ۱۲/۲۶	۱۷/۳۸ ± ۲۹/۰۱	۲۹/۶۷ ± ۳۳/۳۴	۲۱/۴۷ ± ۳۰/۶۱	کمینه‌ی ضربان قلب
۰/۶۶۶	۷۴/۸۶ ± ۱۶/۸۱	۶۷/۷۲ ± ۲۱/۵۴	۵۹/۷۷ ± ۴۱/۲۱	۷۱/۰۱ ± ۲۵/۸۸	متوسط ضربان قلب
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۷۰۱	۱۲ (۵۴/۵)	۵ (۴۱/۷)	۳ (۷۵/۰)	۴۹ (۵۳/۳)	جنس مرد
	۱۰ (۴۵/۵)	۷ (۵۸/۳)	۱ (۲۵/۰)	۴۳ (۴۶/۷)	زن
۰/۳۸۰	۴ (۱۸/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱۴ (۱۵/۴)	مصرف سیگار
۰/۱۷۸	۴ (۱۸/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۶ (۶/۵)	مصرف مواد مخدر
۰/۳۰۵	۱۱ (۵۰/۰)	۵ (۴۱/۷)	۰ (۰)	۳۶ (۳۹/۱)	بیماری‌های فشار خون بالا
۰/۸۰۷	۲ (۹/۱)	۱ (۸/۳)	۰ (۰)	۱۲ (۱۳/۰)	دیابت
۰/۳۷۱	۷ (۳۱/۸)	۲ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۱۷ (۱۸/۵)	IHD

حروف همانم در هر سطر، نشان‌دهنده عدم وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه‌ی بین دو به دوی گروه‌ها و حروف غیرهمنام نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه‌ی بین دو به دوی گروه‌ها می‌باشد.

POSA: Positional obstructive sleep apnea; BMI: Body mass index; IHD: Ischemic heart disease; AHI: Apnea-hypopnea index

همسو با مطالعه‌ی ما، بسیاری از مطالعات پیشین نیز به شیوع بیشتر این بیماری در بالغین و در مردان اشاره داشته‌اند؛ نیز این بیماران اغلب دچار اختلالات متابولیک اعم از چاقی، مقاومت به انسولین، فشار خون بالا، دیس‌لیپیدی، سطح گلیسرید بالا، سطح پایین لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا و افزایش قند خون ناشتا می‌باشند (۲۰-۱۹، ۳-۲).

از سوی دیگر، تعداد ۳۸ نفر (۲۹/۲ درصد) از این بیماران دارای POSA بودند که از این تعداد، ۳/۱ درصد در زیر گروه ۱، ۹/۲ درصد در زیر گروه ۲ و ۱۶/۹ درصد در زیر گروه ۳ قرار داشتند و ۷۰/۸ درصد باقی مانده، Apnea ای نوع Non-POSA داشتند.

Bidarian-Moniri و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود بر روی ۱۷ بیمار مبتلا به OSA دریافتند که ۱۲ نفر از آنان دارای POSA و ۵ نفر از آنان Non-POSA داشته‌اند (۲۱).

نتایج مطالعه‌ی Lee و همکاران نیز حاکی از آن بود که شیوع POSA ۷۵/۶ درصد بوده است که ۳۹/۹ درصد از آنان در زیر گروه ۱ بوده‌اند (۲)؛ در واقع، می‌توان بیان داشت که به علت این که در حال حاضر هیچ معیار جهانی برای تشخیص Non-POSA وجود

AHI در حالت طاق باز در بیماران با POSA (۳۰/۲۷ ± ۶۲/۱۰) به مراتب بیش از بیماران مبتلا Non-POSA (۲۷/۳۱ ± ۴۲/۵۱) بود؛ در حالی که، میانگین AHI در حالت به پهلو در بیماران با POSA (۲۰/۱۹ ± ۱۱/۲۸) کمتر از بیماران Non-POSA (۲۴/۷۳ ± ۴۱/۳۸) گزارش شد (P < ۰/۰۰۱).

ارزیابی خصوصیات بیماران بر حسب Non-POSA با هر یک از زیر گروه‌های POSA نشان داد که BMI (P = ۰/۰۲۶)، AHI طاق باز و به پهلو (P < ۰/۰۰۱)، تعداد دفعات Apnea در طول خواب (P = ۰/۰۳۳) و تعداد دفعات افت درصد اشباع اکسیژن (P = ۰/۰۱۷) در بین سه زیر گروه POSA با Non-POSA اختلاف معنی‌داری داشتند (جدول ۴).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، ۵۳/۱ درصد از مبتلایان به Apnea مرد و ۴۶/۹ درصد زن با میانگین سنی ۳۰/۳۰ ± ۳۳/۲۷ سال بودند و ۴۰/۰ درصد از آنان فشار خون بالا، ۱۱/۵ درصد مبتلا به دیابت و ۲۰/۰ درصد دچار IHD شده بودند.

نشان دادند که بیماران با OSA خفیف، بیشتر احتمال دارد که POSA داشته باشند. نتایج این مطالعه، با مطالعه‌ی حاضر همسو است و تنها از نظر سن با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی ندارد. هر چند در مطالعه‌ی پیش‌رو، نتایج مشابهی با مطالعه‌ی پیش‌گفته در خصوص سن به دست آمد، اما به دلیل کمبود حجم نمونه و تعداد محدود بیماران با POSA، اختلاف معنی‌داری از نظر این عامل حاصل نشد (۸).

نتایج مطالعه‌ی دیگری حاکی از آن بود که POSA نسبت به Non-POSA در بیماران با POSA خفیف، مسن‌تر و دارای BMI کمتر، شایع‌تر بوده است. همچنین، POSA تحت تأثیر زمان خوابیدن، علائم افسردگی و مرتبط با کیفیت زندگی قرار نداشت. همچنین، از نظر عوامل پایه و بالینی بیماران در زیر گروه‌های ۱ و ۲ از POSA با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند و نیز زیر گروه ۳ POSA با گروه Non-POSA اختلاف معنی‌داری نداشتند (۲). نتایج این مطالعه نیز همسو با مطالعه‌ی حاضر بوده است. هر چند این مطالعه، عوامل بالینی بیشتری را در جمعیت بزرگ‌تری مورد ارزیابی قرار داد و مطالعه‌ی حاضر، از این نظر محدودیت داشت. حال با توجه به این که موضوع حاضر موضوعی بسیار لازم و ضروری برای شناسایی این دسته از بیماران و رسیدن به یک معیار واحد، دقیق و جامع در این زمینه می‌باشد، پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با موضوعی مشابه در نمونه‌های بزرگ‌تری از این دسته از بیماران ارزیابی شود و در کنار شناسایی این دسته از بیماران، راه‌کارهای درمانی مؤثر بر آنان نیز مورد سنجش قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی کارورزی می‌باشد که در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطرح و تأیید گردید. بدین وسیله، از تمامی افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، مراتب سپاس و تشکر تقدیم می‌گردد.

ندارد، مطالعات محدودی به شناسایی شیوع این نوع از Apnea در بین بیماران مبتلا به OSA پرداخته‌اند و در مقابل، مطالعات بسیاری درصدد یافتن معیارهایی برای شناسایی هر چه دقیق‌تر POSA از Non-POSA بوده‌اند. به طور مثال، Cartwright اهمیت بالینی تمایز بین POSA و Non-POSA را در سال ۱۳۹۴ مطرح کرد. آنان POSA را با استفاده از اختلاف بیش از ۵۰ درصد نمره‌ی AHI در دو موقعیت طاق‌باز و به پهلو شناسایی نمود (۲۲). استدلال Marklund و همکاران (۲۳) و نیز Permut و همکاران (۱۷) نیز بر این اساس بود که علاوه بر نظر Cartwright مبنی بر این که اختلاف AHI طاق‌باز و به پهلو باید بیش از ۵۰ درصد باشد، باید AHI به پهلو آنان نیز بیش از ۵ باشد تا واجد شرایط POSA باشند.

این مطالعات نیز برای معرفی Apnea و وضعیتی، تعریف‌های متفاوتی ارائه کرده‌اند و هنوز یک تعریف واحد در این زمینه به دست نیامده است. از این رو، این امر می‌تواند یک مانع بزرگ برای دستورالعمل‌های روشن برای مدیریت Apnea وضعیتی باشد (۲۴). در ادامه، در خصوص شناسایی عوامل و وضعیت‌های مختلف مؤثر بر POSA، مشخص شد که BMI بیماران مبتلا به Non-POSA بیش از بیماران مبتلا به POSA بوده‌است، اما AHI کلی آنان و نیز AHI طاق‌باز در بیماران POSA برجسته‌تر از Non-POSA بوده است. علاوه بر این، با تفکیک POSA به سه زیر گروه تعریف شده نیز مشخص شد که بیماران با زیر گروه ۱ کمترین BMI و کمترین سن را داشته‌اند. همچنین، AHI طاق‌باز و به پهلو و تعداد دفعات کاهش درصد اشباع اکسیژن آنان نیز کمتر از دیگر زیر گروه‌های POSA بوده است.

در راستای مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی بزرگی از Oksenberg و همکاران بر روی ۵۷۴ بیمار نشان داد که موارد کلی AHI، BMI کمتر، دور گردن و سن کمتر در بیماران POSA نسبت به Non-POSA متمایزتر و برجسته‌تر بوده است؛ به طوری که آنان

References

- Chokroverty S, Ferini-Strambi L. Oxford textbook of sleep disorders. Oxford, UK: Oxford University Press; 2017.
- Lee SA, Paek JH, Chung YS, Kim WS. Clinical features in patients with positional obstructive sleep apnea according to its subtypes. Sleep Breath 2017; 21(1): 109-17.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328(17): 1230-5.
- Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: Definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995; 50(6): 683-9.
- Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. Chest 2005; 128(4): 2130-7.
- Riha RL, Diefenbach K, Jennum P, McNicholas WT. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. Sleep Med Rev 2008; 12(1): 49-63.
- Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, et al. High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation--association with declining renal function. Nephrol Dial Transplant 2007; 22(9): 2686-92.
- Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea

- patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997; 112(3): 629-39.
9. Johnson DA, Thomas SJ, Abdalla M, Yano Y, Guo N, Ruesuchman M, et al. Association between sleep apnea and blood pressure control among African-Americans, the Jackson Heart Study. *Circulation* 2018; 137: AP348.
 10. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2277-86.
 11. Skomro RP, Gjevre J, Reid J, McNab B, Ghosh S, Stiles M, et al. Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 2010; 138(2): 257-63.
 12. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(4): 887-95.
 13. Chirinos Medina J, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370(24): 2265-75.
 14. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109(5): 1269-75.
 15. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2010; 33(10): 1408-13.
 16. Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: Pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev* 2014; 18(1): 7-17.
 17. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(3): 238-43.
 18. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383(9918): 736-47.
 19. Alzoghaibi MA, Bahammam AS. The effect of one night of continuous positive airway pressure therapy on oxidative stress and antioxidant defense in hypertensive patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16(2): 499-504.
 20. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006; 100(6): 980-7.
 21. Bidarian-Moniri A, Nilsson M, Rasmusson L, Attia J, Ejnell H. The effect of the prone sleeping position on obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol* 2015; 135(1): 79-84.
 22. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7(2): 110-4.
 23. Marklund M, Persson M, Franklin KA. Treatment success with a mandibular advancement device is related to supine-dependent sleep apnea. *Chest* 1998; 114(6): 1630-5.
 24. Frank MH, Ravesloot MJ, van Maanen JP, Verhagen E, de LJ, de Vries N. Positional OSA part 1: Towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2015; 19(2): 473-80.

Frequency of Positional Obstructive Sleep Apnea (POSA) in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Differences in Demographic and Clinical Characteristics

Forogh Soltaninejad¹, Babak Amra², Ziba Farajzadegan³, Hamidreza Khodaveisi⁴

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the prevalence of positional obstructive apnea among the patients with obstructive sleep apnea (OSA) and its difference in terms of clinical and baseline factors in patients.

Methods: This prospective cross-sectional study was conducted on 130 patients with OSA referred to Bamdad Respiratory and Sleep Research Center, Isfahan, Iran, during the years 2016-17. The demographics and clinical data and apnea type (positional or non-positional), as well as polysomnography test results were recorded using a checklist and statistically analyzed.

Findings: From 130 patients with OSA, 70.8% had non-positional apnea, and 29.2% had positional apnea, 4 (1.3%) in subgroup 1, 12 (9.2%) in subgroup 2, and 22 ones (16.9%) in subgroup 3. Factors such as body mass index (BMI) ($P = 0.026$), supine and non-supine apnea hypopnea index (AHI) ($P < 0.001$), number of apnea during sleep ($P = 0.33.03$), and frequency of decrease in O_2 saturation ($P = 0.017$) among the three subgroups of positional apnea were statistically different from the group with non-positional apnea.

Conclusion: According to the results of this study, it can be concluded that total and supine and non-supine AHI were higher in patients with positional obstructive sleep apnea (POSA) rather than those with non-POSA. As patients with severe OSA were more likely to have POSA. Therefore, with early detection of the disease, it can be controlled and treated at an early stage with convenient and applicable treatments such as changing sleep position.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Positional obstructive sleep apnea, Apnea hypopnea index, Body mass index

Citation: Soltaninejad F, Amra B, Farajzadegan Z, Khodaveisi H. **Frequency of Positional Obstructive Sleep Apnea (POSA) in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Differences in Demographic and Clinical Characteristics.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1030-6.

1- Assistant Professor, Pulmonary Ward, Khorshid Hospital, Isfahan University of Medical Sciences AND Bamdad Respiratory and Sleep Research Center, Isfahan, Iran

2- Professor, Pulmonary Ward, Bamdad Respiratory and Sleep Research Center AND Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

Corresponding Author: Hamidreza Khodaveisi, Email: hamidrezakh1991@gmail.com

مقایسه‌ی تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

فاطمه مستأجران^۱، هتاو قاسمی تهرانی^۲، افشان فرشادمهر^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده است که هیدروکسی اتیل استارچ (Hydroxyethyl starch یا HES) و کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان سودمند می‌باشند. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم گلوکونات و HES در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران با خطر بالا انجام شد.

روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی، ۱۰۰ زن در معرض خطر بالا برای سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند. در گروه مورد، ۱۰ میلی‌گرم کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد حل شده در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین در طی دو ساعت در اتاق عمل و سپس، ۳ روز بعد از خروج اووسیت تزریق شد. در گروه شاهد، ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول HES در زمان و مدت مشابه تزریق گردید. بروز و شدت سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: بروز سندرم بیش از حد تخمدان در هر دو گروه ۲۱ مورد (۴۲ درصد) بود، اما شدت عارضه در گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = ۰/۰۲۶$)؛ به طوری که عارضه در ۳ نفر (۱۴ درصد) از گروه HES شدید بود، موردی از عارضه‌ی شدید در گروه مورد (کلسیم گلوکونات) دیده نشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از کلسیم گلوکونات و HES برای پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مؤثر هستند، اما شدت عارضه در روش تزریق کلسیم گلوکونات پایین‌تر می‌باشد. از این رو، احتمال می‌رود تجویز کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ارجح باشد.

واژگان کلیدی: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، کلسیم، هیدروکسی اتیل استارچ

ارجاع: مستأجران فاطمه، قاسمی تهرانی هتاو، فرشادمهر افشان. مقایسه‌ی تأثیر تزریق وریدی کلسیم و هیدروکسی اتیل استارچ در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زنان با خطر بالا در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اصفهان: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۴): ۱۰۴۳-۱۰۳۷

مقدمه

سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی (Ovarian hyperstimulation syndrome) یا (OHSS)، یک عارضه‌ی به نسبت شایع در تحریک تخمک‌گذاری است و در موارد نادر، می‌تواند منجر به مرگ بیمار گردد. در موارد شدید و بحرانی آن، بزرگ شدن شدید و ناگهانی تخمدان‌ها، به آسیت شدید، فلج یک‌طرفه، اختلالات الکترولیتی، کاهش حجم خون، کاهش فشار خون و کاهش حجم ادرار منجر می‌گردد (۱). مکانیسم ایجاد این سندرم، آنژیوژنیز (تشکیل عروق مویرگی) و افزایش نفوذپذیری عروق است که سبب تجمع مایع از فضاهای داخل عروقی

به فضاهای خارج عروقی می‌شود که به دنبال آن، کاهش آلبومین، تغلیظ خون و اختلالات الکترولیتی ایجاد می‌گردد (۲). به دنبال ایجاد این حالت‌ها، خطر ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد (۳-۴) و آسیت شدید با کاهش پرفوزیون کلیه، سبب ایجاد لیگنوری و درجاتی از نارسایی کلیوی می‌شود و اگر در این سندرم دیسترس تنفسی بالغین ایجاد شود، خطر مرگ و میر بسیار بالا می‌رود (۵).

پاتوفیزیولوژی این سندرم، هنوز به خوبی شناخته نشده است، اما عده‌ای از محققین، فعال شدن سیستم پرورنین-آنژیوتانسین تخمدانی (۶)، عده‌ای سنتز پروستاگلاندین‌ها (۷) و برخی نیز تغییرات عروقی

۱- استاد، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: افشان فرشادمهر

Email: afshanfarshadmehr@gmail.com

از آن جایی که OHSS عارضه‌ی شایعی در تحریک تخمدان است و در مواردی سبب مرگ می‌شود و با توجه به این که تا کنون روش مؤثری در جهت کاهش میزان بروز این عارضه معرفی نشده است و از سوی دیگر، گزارش‌های متفاوت و گاهی متناقض از تأثیر کلسیم و یا HES در جلوگیری از بروز OHSS گزارش شده است (۱۸)، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم با HES در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در زنان با خطر بالا انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش، یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در مرکز ناباروری بیمارستان بهشتی و مرکز ناباروری مشتاق اصفهان انجام شد. جامعه‌ی پژوهش، زنان تحت درمان IVF و Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) مراجعه کننده به این مراکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل زنان تحت درمان ناباروری با روش IVF و ICSI دارای خطر بالا برای OHSS (با سن کمتر از ۳۵ سال، وزن کم، تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی (PCO)، عدم تخمک‌گذاری مزمن همراه با هیپراندرژیسم، سابقه‌ی قبلی بیش تحریکی تخمدان (۱۵)، وجود بیش از ۱۸ فولیکول با اندازه‌ی بیش از ۱۲ میلی‌متر در بررسی سونوگرافیک ترانس‌واژینال به دنبال انجام شیوه‌نامه‌ی تحریک تخمک‌گذاری، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه، عدم سابقه‌ی عمل جراحی رحمی، عدم وجود میوم رحمی ساب موکوزال یا ایترامورال با قطر بزرگ‌تر از ۵ سانتی‌متر و عدم وجود بیماری کلیوی یا کبدی شناخته شده بود. همچنین، اگر بیمارانی مایل به ادامه‌ی حضور در مطالعه نبودند، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، بروز OHSS که در مطالعات دیگر حدود ۱۶ درصد برآورد شد (۱۹) و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۳ در نظر گرفته شد، به تعداد ۴۶ بیمار در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۵۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه و ثبت و تأیید طرح در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران، در ابتدا هدف از انجام مطالعه برای تک تک بیماران توضیح داده شد و پس از موافقت آنان برای شرکت در مطالعه، از آنان رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. پس از ورود مادران باردار به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای

را به خاطر هستیامین، سروتونین و سیتوکاین‌ها و سطح بالای عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) یا VEGF (۸-۹) و نیز اینترلوکین ۶ (Interleukin-6 یا IL-6) در سرم و مایع پریتونال و مایع فولیکولی را مرتبط با شدت علائم OHSS دانسته‌اند (۱۴-۱۰).

عوامل مساعد کننده برای ایجاد این سندرم عبارت از سن کم (کمتر از ۳۵ سال)، وزن کم، تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی (Polycystic ovary syndrome یا PCO)، عدم تخمک‌گذاری مزمن همراه با هیپراندرژیسم، سابقه‌ی قبلی بیش تحریکی تخمدان و غلظت بالای استرادیول سرم در زمان تزریق Human chorionic gonadotropin (HCG) می‌باشد (۱۵).

در سال‌های اخیر، روش‌هایی برای پیش‌گیری از ایجاد این سندرم مطرح گردیده است. به عنوان مثال، چون HCG نقش بسیار مهمی برای ایجاد این سندرم دارد، پس یا مقدار آن کاهش داده می‌شود و یا این که چون HCG نیمه عمر طولانی (بیشتر از ۲۴ ساعت) دارد، از تزریق یک دز GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) به جای HCG استفاده می‌شود که در این روش، به خاطر خاصیت شعله‌ور کردن (Flare up) سبب آزاد کردن Luteinizing hormone (LH) داخلی می‌گردد و چون LH نیمه عمر کوتاهی (حدود ۲۰ دقیقه) دارد، پس خطر ایجاد این سندرم کاهش می‌یابد (۱۶). روش‌های دیگر برای جلوگیری از ایجاد این سندرم، متوقف کردن چرخه و عدم تزریق HCG، تبدیل چرخه‌ی تحریک تخمک‌گذاری به In vitro fertilization (IVF)، به کار بردن پروژسترون به جای HCG برای تقویت مرحله‌ی لوتئال (Luteal phase)، انجام جنین و عدم انتقال آن و غیره می‌باشد (۲).

تزریق کلسیم گلوکونات برای پیش‌گیری از بروز OHSS در برخی مطالعات پیشنهاد و نشان داده شده است که ممکن است کلسیم از طریق مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin-angiotensin system یا RAS) سبب کاهش تولید VEGF شود و از این طریق، سبب کاهش بروز OHSS گردد. همچنین، در برخی از مطالعات، تزریق ترکیباتی همچون هیدروکسی اتیل استارچ (Hydroxyethyl starch یا HES) پیشنهاد و مطرح شده است (۱۳).

در بیماران مبتلا به OHSS به دلیل افزایش نفوذپذیری عروق، حجم داخل عروقی کاهش می‌یابد و این مایع به فضای سوم و فضای بین عروقی می‌رود و تجمع می‌یابد و هیپوولمی ایجاد شده، منجر به کاهش برون‌ده قلبی و کاهش خون‌رسانی بافتی می‌گردد و در صورتی که شدید باشد، نارسایی چند عضوی رخ می‌دهد. بنابراین، استفاده از مایعات کلوتیدی مانند آلبومین یا HES برای افزایش حجم داخل عروقی روش درمانی مناسبی به نظر می‌رسد (۱۷).

عدم حاملگی، پروژسترون قطع می‌گردید. کلیه‌ی بیماران، ۵ روز پس از انتقال جنین از نظر یافته‌های سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند اندازه‌ی تخمدان‌ها و ایجاد آسیت و تعیین شدت OHSS تحت سونوگرافی قرار گرفتند. قابل ذکر است که در ابتدا به بیماران آموزش داده شد تا در صورت بروز علائم تحریک بیش از حد تخمدانی مانند تهوع، استفراغ، درد شکم و بزرگی شکم و کاهش حجم ادرار به درمانگاه مراجعه کنند.

کلیه‌ی بیماران طی ۳ ماه متوالی پس از زمان دریافت دارو، از نظر بروز علائم OHSS یا ایجاد بارداری تحت پی‌گیری قرار گرفتند و موارد بروز OHSS و شدت آن تعیین و ثبت گردید.

اطلاعات به دست آمده، در پایان وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 (جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی و اسمی بین دو گروه)، t (جهت مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه) و Mann-Whitney (جهت مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ خانم مبتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی که در طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ مراکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی و مشتاق در اصفهان مراجعه کرده و حایز شرایط ورود به مطالعه بودند، در دو گروه ۵۰ نفره‌ی دریافت کننده‌ی کلسیم و HES مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مطالعه، هیچ بیماری به علت عدم مراجعات بعدی یا بروز عوارض از مطالعه خارج نشد. میانگین سن دو گروه به ترتیب $32/32 \pm 5/38$ و $32/56 \pm 5/98$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/830$). همچنین، دو گروه پیش‌گفته از نظر نمایه‌ی توده‌ی بدنی مدت زمان ناباروری و سابقه‌ی قبلی OHSS اختلاف معنی‌داری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه کلسیم میانگین \pm انحراف معیار	HES میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
سن (سال)	$32/32 \pm 5/38$	$32/56 \pm 5/98$	۰/۸۳۰
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m^2)	$26/46 \pm 3/45$	$41/26 \pm 4/33$	۰/۹۵۰
مدت زمان ناباروری (سال)	$6/58 \pm 4/36$	$6/76 \pm 4/6$	۰/۸۴۰
سابقه‌ی OHSS	تعداد (درصد) ۱۶ (۳۲)	تعداد (درصد) ۱۳ (۲۶)	۰/۶۶۰

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

مانند دیابت، فشار خون، قند بالا، بیماری‌های قلبی، سابقه‌ی مصرف سیگار و سابقه‌ی سقط، BMI) Body mass index) و مدت زمان ناباروری سؤال شد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات، ثبت گردید.

تمام این بیماران برای انجام دوره‌ی درمانی IVF یا ICSI بوسرلین زیر جلدی یا GnRH-a ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه از روز ۲۱ دوره‌ی ماهیانه‌ی قبل به مدت ۱۴-۱۰ روز مصرف کردند و پس از شروع دوره‌ی قاعدگی، سونوگرافی واژینال برای آنان انجام شد و در صورتی که فولیکول‌های کمتر از ۶ میلی‌متر داشتند و نیز استرادیول سرم کمتر از ۴۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر بود، تحریک تخمک‌گذاری با آمپول Human menopausal gonadotropins (HMG) روزانه ۳ عدد شروع شد (Long protocol) و مراقبت و پایش رشد فولیکولی توسط سونوگرافی ترانس‌واژینال برای همه‌ی بیماران صورت گرفت. پس از این که اندازه‌ی فولیکول‌ها به ۱۸-۲۰ میلی‌متر رسید، به بیماران ۱۰۰۰۰ واحد آمپول HCG داخل عضلانی تزریق شد و تخلیه‌ی فولیکولی ۳۶-۳۴ ساعت بعد صورت می‌گرفت.

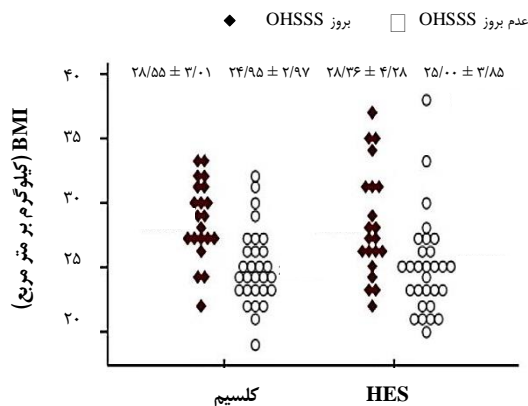
در روز تزریق HCG، بیمارانی که در تخمدان‌هایشان بیش از ۱۸ فولیکول داشتند، به عنوان بیماران با خطر بالا برای سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی تلقی و وارد مطالعه گردیدند. در طی فرایند نمونه‌گیری، ۱۰۰ بیمار دارای معیارهای ورود، انتخاب شدند و با استفاده از روش تصادفی‌سازی در دو گروه ۵۰ نفره‌ی دریافت کننده‌ی HES (به عنوان گروه شاهد) و کلسیم گلوکونات (به عنوان گروه مورد) تقسیم شدند. جهت تصادفی‌سازی نمونه‌ها و تخصیص آن‌ها بین دو گروه، از نرم‌افزار Random allocation soft ware استفاده شد.

در گروه مورد، پس از بررسی افراد توسط متخصص بیهوشی از نظر نداشتن آریتمی قلبی و عدم مصرف دیگوکسین در زمان گرفتن اووسیت، در اتاق عمل ۱۰۰ میلی‌گرم سرم نرمال‌سالین همراه با ۱۰ میلی‌گرم کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد در مدت ۲ ساعت به آنان تزریق شد و این کار در روز سوم گرفتن اووسیت نیز تکرار گردید.

در گروه شاهد، در زمان گرفتن اووسیت، ۵۰۰ سی‌سی HES تزریق و در روزهای دوم و سوم تکرار شد. بیماران چند ساعت پس از القای تخمک و دریافت دارو تحت نظر متخصص بیهوشی و زنان قرار گرفتند و سپس، ترخیص شدند.

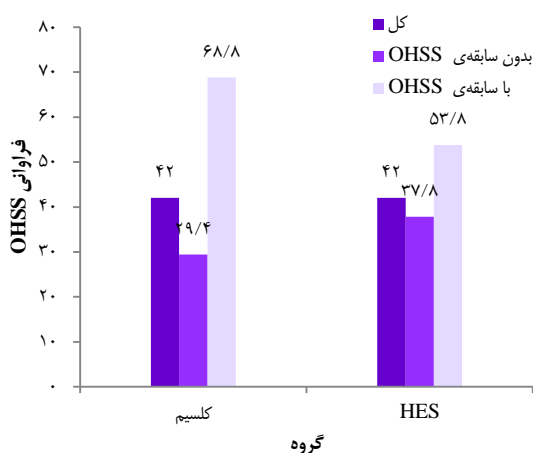
با انجام لقاح با اسپرم‌های دریافت شده و کشت آن‌ها، پس از ۴۸ ساعت جنین در مرحله‌ی ۸-۲ سلولی منتقل می‌شد. برای حمایت از مرحله‌ی لوتئال پروژسترون به صورت تزریق عضلانی ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه از روز قبل از انتقال جنین داده می‌شود و در صورت حاملگی تا ۸ هفته‌ی اول حاملگی ادامه می‌یافت و در صورت

میانگین BMI در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به OHSS به ترتیب 31.01 ± 28.55 و 29.7 ± 24.95 کیلوگرم/مترمربع و اختلاف بین دو گروه معنی دار بود ($P = 0.013$). در گروه شاهد (درمان با HES) نیز میانگین BMI در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به OHSS به ترتیب 36.28 ± 28.36 و 25.00 ± 25.00 بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ($P = 0.046$).



شکل ۱. توزیع نمایه‌ی توده‌ی بدنی (Body mass index) BMI بیماران بر حسب بروز و عدم بروز (OHSS) Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) در دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES (Hydroxyethyl starch)

در شکل ۲، توزیع فراوانی بروز OHSS بر حسب سابقه‌ی قبلی بیماری در دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES آمده است که طبق آن، در گروه کلسیم بروز عارضه در افراد با و بدون سابقه‌ی قبلی OHSS به ترتیب 68.8% و 29.4% درصد ($P = 0.003$) و در گروه HES به ترتیب 53.8% و 37.8% درصد بود ($P = 0.060$).



شکل ۲. توزیع فراوانی بروز Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) بر حسب سابقه‌ی قبلی بیماری به تفکیک دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES (Hydroxyethyl starch)

در جدول ۲، توزیع فراوانی بروز OHSS در دو گروه تحت درمان با کلسیم و HES آمده است. برابر این جدول، بروز OHSS در هر دو گروه ۴۲ درصد بود ($P < 0.990$). همچنین، شدت عارضه در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. هیچ یک از بیماران دو گروه دچار عارضه‌ی بعد از درمان نشدند و بروز باروری در دو گروه کلسیم و HES به ترتیب ۵۴ و ۴۸ درصد بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده نشد.

جدول ۲. توزیع فراوانی بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه	کلسیم تعداد (درصد)	HES تعداد (درصد)	مقدار P
بروز OHSS		۲۱ (۴۲/۰)	۲۱ (۴۲/۰)	< 0.990
شدت OHSS (از ۲۱ مورد)	خفیف	۱۴ (۶۶/۷)	۸ (۳۸/۱)	0.026
	متوسط	۷ (۳۳/۳)	۱۰ (۴۷/۶)	
	شدید	۰ (۰)	۳ (۱۴/۸)	
بروز بارداری		۲۷ (۵۴/۰)	۲۴ (۴۸/۰)	0.690

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome

انجام آزمون Logistic regression بر روی داده‌های پیش گفته نشان داد که شانس ابتلا به OHSS در بیمارانی که کلسیم وریدی دریافت نمودند، نسبت به بیماران تحت درمان با HES $1/467$ برابر می‌باشد که از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0.001$). همچنین، سابقه‌ی قبلی OHSS شانس ابتلا به این عارضه را به میزان $3/769$ برابر بالاتر می‌برد. نمایه‌ی توده‌ی بدنی نیز در بروز این عارضه تأثیر معنی داری داشت و به ازای افزایش هر واحد BMI، شانس ابتلا به OHSS $1/23$ برابر شد. سایر متغیرها نظیر سن بیمار و مدت زمان ناباروری، تأثیر معنی داری در افزایش شانس ابتلا به OHSS نداشتند. نتایج در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. نسبت شانس دامنه‌ی اطمینان نسبت شانس و سطح معنی داری تأثیر متغیرهای مورد مطالعه در ایجاد Ovarian hyperstimulation syndrome

متغیر	نسبت شانس	دامنه‌ی اطمینان نسبت شانس	مقدار P
تزریق کلسیم نسبت به HES	$1/467$	$1/66-1/846$	0.001
سابقه‌ی قبلی OHSS	$3/769$	$1/01-17/33$	0.046
BMI	$1/230$	$1/045-1/447$	0.013

HES: Hydroxyethyl starch; OHSS: Ovarian hyperstimulation syndrome; BMI: Body mass index

در شکل ۱، توزیع BMI بیماران بر حسب بروز و عدم بروز OHSS آمده است. طبق این نمودار، در گروه مورد (تزریق کلسیم)

بحث

بیمارانی که تحت تزریق تحریک تخمک‌گذاری قرار می‌گیرند، در معرض خطر بروز یک عارضه به نام سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی قرار دارند که عوارضی نظیر بزرگی بیش از حد تخمدان‌ها، اختلال الکترولیت و غیره قرار دارند و در مواردی نیز ممکن است به مرگ بیمار بینجامد. از این رو، انجام اقدامات پیش‌گیرانه در جهت جلوگیری از این عارضه در زنان تحت درمان‌های ناباروری، لازم و ضروری می‌باشد. تزریق وریدی کلسیم و یا HES از روش‌هایی است که جهت پیش‌گیری از بروز این عارضه پیشنهاد شده است، اما به علت اخذ نتایج متفاوت و گاهی متناقض، این مطالعه با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق کلسیم با HES در جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در زنان با خطر بالا انجام شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بروز OHSS در هر دو گروه تحت تزریق کلسیم و HES برابر بوده است، اما تزریق کلسیم گلوکونات از بروز موارد شدید این عارضه پیش‌گیری می‌کند. در حالی که تزریق HES با بروز موارد شدید در ۱۴/۸ درصد بیماران همراه بود که احتمال می‌رود این تفاوت، مربوط به تأثیر کلسیم گلوکونات در پیش‌گیری از شرح اولیه‌ی رنین باشد و کاهش ستنز رنین نیز منجر به کاهش تولید آنژیوتانسین II می‌گردد که به نوبه‌ی خود، باعث کاهش اثر تحریکی آنژیوتانسین II در VGEF می‌شود (۱۸).

از این رو، تزریق وریدی کلسیم گلوکونات، می‌تواند به عنوان یک راهبرد قابل استفاده در پیش‌گیری از بروز OHSS مطرح گردد. هر چند که در برخی از مطالعات، اثربخشی این روش مورد تردید بوده است (۱۷-۱۸).

در این رابطه، همکاران در مطالعه‌ی خود میزان بروز OHSS را در دو گروه تحت تزریق کلسیم گلوکونات و گروه شاهد مقایسه کردند که طبق نتایج این مطالعه، میزان بروز این عارضه در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳/۶ و ۱۶/۲ درصد بوده است (۱۹). در مقابل، در مطالعه‌ی Yousef و همکاران، بیان شده است که استفاده از آلبومین و همچنین HES نسبت به گروه شاهد، میزان بروز موارد شدید OHSS را کاهش می‌دهد، اما از نظر باروری فرقی بین دو گروه دیده نشد (۱۷).

در مطالعه‌ی El-Khayat و El-Sadek، ۲۰۰ زن با خطر بالای ابتلا به OHSS که تحت درمان با IVF/ICSI بودند، در دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. به گروه مورد ۱۰ میلی‌لیتر کلسیم گلوکونات ۱۰ درصد در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال‌سالین ۰/۹ درصد تزریق شد و در گروه شاهد، با حجم مشابه نرمال‌سالین تزریق گردید و

میزان بروز OHSS در دو گروه مقایسه شد. در این مطالعه، میزان بروز OHSS در گروه مورد ۷ درصد و در گروه شاهد ۲۳ درصد گزارش شد. همچنین، بروز OHSS با شدت متوسط در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب برابر با ۱ و ۸ درصد و بروز OHSS شدید به ترتیب برابر با ۰ و ۴ درصد بود. در این مطالعه، هیچ‌گونه عوارضی برای گروه مورد گزارش نشد و همچنین، میزان بارداری در هر دو گروه تفاوت نداشت (۲۰).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز باروری در دو گروه تحت تزریق کلسیم و HES، اختلاف معنی‌داری نداشت. مطالعات انجام گرفته‌ی قبلی نیز میزان بروز باروری را در بیماران تحت درمان با کلسیم گلوکونات و یا HES را نسبت به گروه شاهد گزارش نکرده‌اند (۲۱-۲۰).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، نمایه‌ی توده‌ی بدنی بیماران، تأثیر معنی‌داری در بروز OHSS نداشت، اما در یک مطالعه که توسط Navot و همکاران انجام گرفته است، بین بروز OHSS و BMI بیماران، ارتباط معنی‌داری وجود داشته است (۲۲)، اما در مطالعات Lewis و همکاران (۲۳) و نیز Enskog و همکاران (۲۴)، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، تأثیر معنی‌داری در افزایش خطر OHSS نداشته است (۲۴-۲۳).

نتیجه‌گیری نهایی این که بروز عارضه‌ی تحریک بیش از حد تخمدان در دو گروه تحت تزریق وریدی کلسیم گلوکونات و HES مشابه است، اما شدت عارضه در گروه تحت تزریق کلسیم گلوکونات به طور معنی‌داری کمتر می‌باشد. از طرف دیگر، عارضه‌ی جانبی خاصی در بیماران تحت تزریق دو دارو دیده نشد. از این رو، با توجه به مزایای دیگر کلسیم گلوکونات، نظیر کاربرد آسان، هزینه‌ی کمتر و در دسترس بودن این دارو، به نظر می‌رسد استفاده از کلسیم گلوکونات با هدف پیش‌گیری از OHSS ارجحیت داشته باشد، اما با توجه به محدودیت‌های این مطالعه نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.



تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی زنان و زایمان است که با شماره‌ی ۳۹۵۱۶۷ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90(5): S188-S193.
- Abbara A, Islam R, Clarke SA, Jeffers L, Christopoulos G, Comninos AN, et al. Clinical parameters of ovarian hyperstimulation syndrome following different hormonal triggers of oocyte maturation in IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(6): 920-7.
- Gebril A, Hamoda H, Mathur R. Outpatient management of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and a review of existing guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2018; 21(2): 98-105.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Hum Reprod Update* 2002; 8(6): 559-77.
- Yakovenko SA, Sivozhelezov VS, Zorina IV, Dmitrieva NV, Apryshko VP, Voznesenskaya JV. Prevention of OHSS by intravenous calcium. *Hum Reprod*.2009;24(Suppl 1):i61.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- Hardarson T, Hanson C, Sjogren A, Lundin K. Human embryos with unevenly sized blastomeres have lower pregnancy and implantation rates: indications for aneuploidy and multinucleation. *Hum Reprod* 2001; 16(2): 313-8.
- Dinareello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269(14): 1829-35.
- McClure N, Healy DL, Rogers PA, Sullivan J, Beaton L, Haning RV, Jr., et al. Vascular endothelial growth factor as capillary permeability agent in ovarian hyperstimulation syndrome. *Lancet* 1994; 344(8917): 235-6.
- Abramov Y, Barak V, Nisman B, Schenker JG. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 261-5.
- Friedlander MA, Loret de Mola JR, Goldfarb JM. Elevated levels of interleukin-6 in ascites and serum from women with ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1993; 60(5): 826-33.
- Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JJ, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996; 66(1): 66-71.
- Krasnow JS, Berga SL, Guzick DS, Zeleznik AJ, Yeo KT. Vascular permeability factor and vascular endothelial growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 1996; 65(3): 552-5.
- Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Gindlesperger V, Friedlander MA. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4): 581-7.
- Asch RH, Li HP, Balmaceda JP, Weckstein LN, Stone SC. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology: definition of high risk groups. *Hum Reprod* 1991; 6(10): 1395-9.
- Lewit N, Kol S, Manor D, Itskovitz-Eldor J. Comparison of gonadotrophin-releasing hormone analogues and human chorionic gonadotrophin for the induction of ovulation and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a case-control study. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1399-402.
- Youssef MA, Al-Inany HG, Evers JL, Aboulghar M. Intra-venous fluids for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD001302.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125-39.
- Gurgan T, Demiroglu A, Guven S, Benkhalifa M, Girgin B, Li TC. Intravenous calcium infusion as a novel preventive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome for patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96(1): 53-7.
- El-Khayat W, Elsadek M. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2015; 103(1): 101-5.
- Gokmen O, Ugur M, Ekin M, Keles G, Turan C, Oral H. Intravenous albumin versus hydroxyethyl starch for the prevention of ovarian hyperstimulation in an in-vitro fertilization programme: a prospective randomized placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96(2): 187-92.
- Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(1): 210-5.
- Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril* 1990; 53(6): 1097-9.
- Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brannstrom M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71(5): 808-14.

Comparing the Effects of Intravenous Infusion of Calcium or Hydroxyethyl Starch as Preventive Therapies of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women in Isfahan City, Iran, during the Years 2006-2017: A Clinical Trial Study

Fatemeh Mostajeran¹, Hatav Ghasemi-Tehrani², Afshan Farshadmehr³

Original Article

Abstract

Background: Some of studies suggest that hydroxyethyl starch (HES) and calcium Infusion may be beneficial for women with a high risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). This study aimed to compare the effects of intravenous infusion of calcium or hydroxyethyl starch in preventing OHSS in high-risk women.

Methods: This clinical trial study was carried out on 100 women considered at risk of developing OHSS were divided in two equal groups. The first group received 10 mg of 10% calcium gluconate in 100 mg normal saline within 2 hours, and the dose was repeated at the third day of oocyte retrieval. In the second group, in a time of oocyte retrieval, 500 cc hydroxyethyl starch was administered by infusion, and it was repeated at second and third days of oocyte removal. Finally, incidence and intensity of OHSS was measured and compared between the two groups.

Findings: OHSS was found in 21 patients (42%) in each group; but intensity of OHSS in hydroxyethyl starch group was higher ($P = 0.024$). There was no sever OHSS in calcium group, whereas in hydroxyethyl starch group, 3 patients (14%) had sever form OHSS.

Conclusion: Calcium or hydroxyethyl starch infusion strategies were both effective in preventing OHSS, but the intensity of OHSS in calcium infusion was lower. Therefore, probably calcium infusion is a better novel therapy that may be used effectively in prevention of OHSS.

Keywords: Calcium, Hydroxyethylated starches, Ovarian hyperstimulation syndrome

Citation: Mostajeran F, Ghasemi-Tehrani H, Farshadmehr A. **Comparing the Effects of Intravenous Infusion of Calcium or Hydroxyethyl Starch as Preventive Therapies of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women in Isfahan City, Iran, during the Years 2006-2017: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(494): 1037-43.

1- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Afshan Farshadmehr, Email: afshanfarshadmehr@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 36, No. 494, 2nd Week November 2018
Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:

Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

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.