دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

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

هفته‌نامه

سال سی و دوم/ شماره ۳۰۸/ هفته اول دی ۱۳۹۳

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

Weekly Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی ۱۸۴۵
دکتر سعید نوری، دکتر محمدرضا شریف

بررسی شاخص‌های یورودینامیک در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم همراه با شکایت از علایم دستگاه ادرای تحتانی (LUTS) ۱۸۵۵
دکتر مهتاب ضرغام، مسعود تیموری، دکتر فرشید علی‌زاده، دکتر فرانک بهرامی، دکتر محمد هاتف خرمی

بررسی شیوع کراتیت قارچی در مبتلایان به اولسر قرنیه ۱۸۶۳
فائزه محمدی، دکتر علیرضا پیمان، دکتر پروین دهقان، دکتر حسن رزمجو، مهرنوش ماهرالنقش، محمد فلاحتی، نوید امینیان

عناصر کمیاب خونی و شدت بیماری پارکینسون ۱۸۷۰
دکتر رخساره معمار، دکتر احمد چیت‌ساز، دکتر محمدرضا آقای قزوینی

مقاله مروری

خواص بیوفارماکولوژیک رسوراترول ۱۸۷۹
سیران کاکه برایی، دکتر الهام نیرومند، دکتر مظفر خزاعی

Original Articles

Investigating the Effect of Zinc Chloride on Control of Liver Hemorrhage; an Animal Model Study 1854
Saeed Nouri MD, Mohammad Reza Sharif MD

Urodynamic Characteristics of Chronic Lower Urinary Tract Symptoms in Women with Hypothyroidism ... 1862
Mahtab Zargham MD, Massoud Teimouri, Farshid Alizadeh MD, Faranak Bahrami MD, Mohammad Hatef-Khorami MD

Prevalence of Fungal Keratitis in Patients with Corneal Ulcer 1869
Faezeh Mohammadi PhD, Alireza Peyman MD, Parvin Dehghan PhD, Hassan Razmju MD, Mehrnoush Maherolnaghsh, Mohammad Falahati, Navid Aminian MSc

Trace Blood Elements and Severity of Parkinson's Disease 1878
Rokhsareh Meamar MD, PhD, Ahmad Chitsaz MD, Mohammad Reza Aghaye-Ghazvini PhD

Review Article

Biopharmacologic Properties of Resveratrol 1896
Syran Kakeh-Baraei MSc, Elham Niroumand MD, Mozafar Khazaei PhD

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۳۰۸)، هفته اول دی ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱۱ **دورنگار:** ۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۶۶۸۶۳۰۲-۰۳۱۱

f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.

۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.

۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس http://www.journals.mui.ac.ir/jims و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.

۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A_4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

۵- دست نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه ، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد.
صفحه عنوان: این صفحه بایدشامل عنوان کامل،عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.

۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۵-۳ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند.

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

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

۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.

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

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند.

۱۲- **جدول‌ها:** تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

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

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

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

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

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

۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.

۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی.....۱۸۴۵
دکتر سعید نوری، دکتر محمدرضا شریف

بررسی شاخص‌های یورودینامیک در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم همراه با شکایت از علایم دستگاه ادرای تحتانی (LUTS).....۱۸۵۵
دکتر مهتاب ضرغام، مسعود تیموری، دکتر فرشید علی‌زاده، دکتر فرانک بهرامی، دکتر محمد هاتف خرمی

بررسی شیوع کراتیت قارچی در مبتلایان به اولسر قرنیه.....۱۸۶۳
فائزه محمدی، دکتر علیرضا پیمان، دکتر پروین دهقان، دکتر حسن رزمجو، مهرنوش ماهرالنقش، محمد فلاحتی، نوید امینیان

عناصر کمیاب خونی و شدت بیماری پارکینسون.....۱۸۷۰
دکتر رخساره معمار، دکتر احمد چیت‌ساز، دکتر محمدرضا آقای قزوینی

مقاله مروری

خواص بیوفارماکولوژیک رسوراترول.....۱۸۷۹
سیران کاکه برایی، دکتر الهام نیرومند، دکتر مظفر خزاعی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۵/۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۲

بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی

دکتر سعید نوری[۱]، دکتر محمدرضا شریف[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کنترل خونریزی پارانشیمی به خصوص در بافت کبد، با وجود پیشرفت علم جراحی، کماکان یکی از چالش‌های روبه‌روی جراحان برای حفظ جان بیماران می‌باشد. یک رقابت پژوهشی بر سر معرفی روش مؤثرتر بین پژوهشگران این زمینه وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثر هموستاتیک کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی انجام گردید.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مدل حیوانی، از ۶۰ موش نر ویستار استفاده شد. بر روی کبد هر موش، برشی به طول ۲ cm و عمق ۰/۵ cm داده شد و زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۵ و ۵۰ درصد) و روش کنترل (کنترل خون‌ریزی به‌وسیله‌ی بخیه زدن)، میزان خونریزی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در تمامی گروه‌ها، هموستاز کبدی به طور کامل برقرار شد. بین گروه‌های غلظتی کلرید روی در مقایسه با گروه بخیه (گروه شاهد) اختلاف معنی‌دار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی، نسبت به روش بخیه زدن کمتر بود ($P < ۰/۰۰۱$). در تمامی گروه‌های غلظتی ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد کلرید روی و همچنین گروه شاهد (بخیه) درجه‌ی پاتولوژی ۱ مشاهده شد. در گروه‌های غلظتی ۲۵ و ۵۰ درصد کلرید روی به ترتیب ۷۰ و ۸۰ درصد درجه‌ی پاتولوژی ۲ مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: کلرید روی یک ماده‌ی هموستاتیک مؤثر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد در مدل حیوانی می‌باشد و در کمترین غلظت به کار رفته (۵ درصد) نیز قادر به کنترل کامل خونریزی کبدی می‌باشد.

واژگان کلیدی: هموستاز، کلرید روی، کبد

ارجاع: نوری سعید، شریف محمدرضا. **بررسی اثر کلرید روی در کنترل خونریزی کبدی؛ مطالعه‌ی مدل حیوانی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۵۴-۱۸۴۵

مقدمه

کنترل خونریزی در ارگان‌های توپر از جمله کبد به علت شبکه‌ی عروقی غنی، حتی در اتاق عمل نیز کار بسیار دشواری می‌باشد. مشکل اصلی در برقراری هموستاز در بافت کبد، وجود ساختار سینوزوئیدی در این بافت است (۱). در این ساختار، عروق خونی آن قدر کوچک هستند که با تکنیک‌های معمول مورد استفاده در جراحی قابل بسته شدن نمی‌باشند (۴-۲). از سوی دیگر، تعداد عمل‌های جراحی مانند متاستاتکتومی و ترومای کبد، که در آن نیاز به برش بر روی کبد می‌باشد، روز به روز در حال افزایش است (۵).

در سال‌های اخیر، شیوع ترومای کبد به صورت چشمگیری افزایش پیدا کرده است و علت آن افزایش

۱- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدرضا شریف
Email: dr.mrsharif@yahoo.com

آسیب‌های شکمی ناشی از حوادث ترافیکی می‌باشد (۷-۶). کماکان مهم‌ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به ترومای کبد، خونریزی است (۱۰-۸). یک پارگی به عمق ۳ cm در پارانشیم کبدی ۱۹ درصد مرگ و میر و پارگی که ۵۰-۲۵ درصد یک لوب کبدی را درگیر کند، ۲۸ درصد مرگ و میر خواهد داشت (۱۱). این میزان بالای شیوع ترومای کبد و مرگ و میر بالای ناشی از آن، به حجم خون زیادی که بیمار از دست می‌دهد و مدت زمان زیادی که کنترل این خونریزی به بیمار تحمیل می‌کند، نسبت داده می‌شود (۱۲).

این موضوع باعث شده است که مطالعات فراوانی برای کنترل خونریزی بافت کبدی انجام شود و هدف اکثر این مطالعات، معرفی روش‌های درمانی می‌باشد که تا حد ممکن با کنترل مناسب خونریزی، از روش‌های جراحی و برداشت قسمتی از کبد که خونریزی می‌کند، کمتر استفاده شود (۱۶-۱۳). کلرید روی یک ماده‌ی شیمیایی با فرمول ($ZnCl_2$) می‌باشد. این ماده خاصیت اسیدی دارد. کلرید روی، خاصیت لخته کنندگی قوی دارد و پس از تماس با مواد پروتئینی به سرعت موجب انعقاد آن‌ها می‌شود (۱۷). از سوی دیگر، با توجه به درصد قابل توجه پروتئین در خون، از کلرید روی به عنوان ماده‌ی هموستاتیک در خونریزی خارجی نیز استفاده می‌شود (۱۸). یون‌های موجود در این ترکیب با پروتئین‌های موجود در خون واکنش می‌دهند و موجب منعقد شدن این پروتئین‌ها می‌شوند و این پروتئین‌های منعقد شده، موجب بسته شدن دهانه‌ی مویرگ‌های کوچک می‌شوند (۱۹).

در واقع، کلرید روی بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت، کلرید روی را یک ماده‌ی هموستاتیک بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیست. از آن جایی که اکثر مواد هموستاتیک موضعی که در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی استفاده می‌شوند، برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد هموستاتیک طبیعی خود بدن می‌باشند و کبد یک ارگان اساسی در ایجاد هموستاز در بدن می‌باشد. این مواد در بیمارانی مانند بیماران سیروتیک که عملکرد کبدی طبیعی ندارند، جوابگوی نیاز جراحان برای کنترل خونریزی کبدی نیستند و به همین دلیل، این گروه درمانی کمتر در مطالعات مورد توجه قرار گرفته‌اند.

این واقعیت این فرصت را نصیب محققان کرده است که با پژوهش در این زمینه، بتوانند گزینه‌های درمانی جدیدی را که تا به حال مورد استفاده قرار نگرفته‌اند، معرفی نمایند. در واقع، معرفی یک ماده‌ی هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیاز به عملکرد طبیعی هموستاتیک بدن و عملکرد طبیعی کبد نداشته باشد، می‌تواند علاوه بر ارتقای جایگاه مواد هموستاتیک موضعی، یک گزینه‌ی درمانی جدید برای کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبد را در اختیار جراحان قرار دهد. در همین راستا، در این مطالعه به بررسی اثر هموستاتیک کلرید روی در کنترل خونریزی بافت پارانشیمی کبدی پرداخته شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مدل حیوانی بود که در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد. در

این مطالعه، اصول اخلاقی ذکر شده در راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به طور کامل رعایت شد. ۶۰ موش نر ویستار با وزن ۲۳۰-۱۸۰ g به طور تصادفی در ۶ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. یک هفته قبل از انجام مطالعه، کلیه‌ی موش‌ها در شرایط یکسانی نگهداری و تغذیه شدند.

پس از یک هفته، توسط کتامین به میزان ۱۰ mg/kg موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و پوست و زیر جلد در ناحیه‌ی شکم موش‌ها با انجام برش باز شد و پس از مشخص شدن کبد، یک لوب کبدی از جایگاه آناتومیک خود به خارج از حفره‌ی شکمی کشیده شد (شکل ۱). برای ایجاد برش یکسان از نظر عمق، بر روی بیستوری یک نشان رنگی به فاصله‌ی ۰/۵ cm از نوک قرار داده شد تا بتوان عمق یکسانی را برش داد و برای برش با طول یکسان از یک خط‌کش استفاده شد و برشی به طول ۲ cm و عمق ۰/۵ cm روی کبد داده شد.

شکل ۱. برش در پوست و زیر جلد برای دسترسی به لوب کبدی در حفره‌ی شکمی موش نر ویستار

کلرید روی از شرکت مرک آلمان (Merck, Darmstadt, Germany۱۰۳۸۱۴) خریداری شد و با استفاده از آب مقطر غلظت‌های ۵۰، ۲۵، ۱۵، ۱۰ و ۵ درصد از کلرید روی تهیه شد. پس از ایجاد برش بر روی کبد، با استفاده از سرنگ، ۰/۵ ml از محلول کلرید روی در غلظت‌های ۵۰، ۲۵، ۱۵، ۱۰ و ۵ درصد روی محل برش در کبد هر موش ریخته شد؛ به طوری که از هر غلظت مورد نظر کلرید روی بر روی یک گروه از موش‌ها استفاده گردید. جهت تجویز حجم یکسان از غلظت‌های مختلف کلرید روی، از سرنگ استفاده شد و هر بار ۰/۵ ml از هر غلظت با سرنگ بر روی محل خونریزی ریخته و با کرونومتر زمان هموستاز اندازه‌گیری و ثبت گردید (شکل ۲).

شکل ۲. کنترل خونریزی کبد با استفاده از کلرید روی در موش نر ویستار

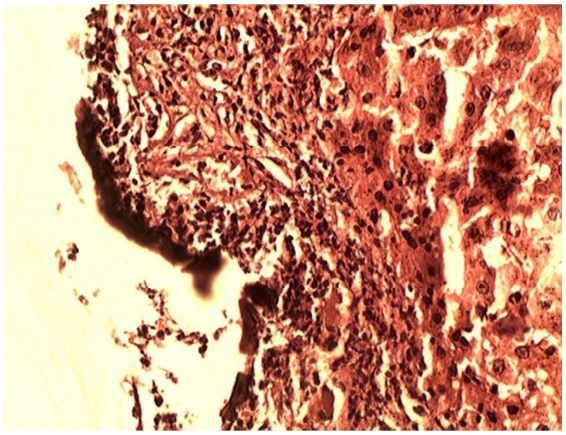
زمان هموستاز در این مطالعه، زمان مورد نیاز جهت خشک شدن کامل محل خونریزی و عدم ترشح خون از ناحیه‌ی برش در نظر گرفته شد. میانگین ۱۰ زمان به عنوان زمان هموستاز در آن غلظت در نظر گرفته شد. روش استاندارد جهت

کنترل خونریزی کبد، استفاده از بخیه می‌باشد که جهت مقایسه با روش استفاده از کلرید روی زمان مورد نیاز جهت برقراری هموستاز کبدی به وسیله‌ی روش بخیه زدن نیز بر روی یک گروه از موش‌ها که شرایط یکسانی از نظر اندازه‌ی برش بر روی کبد با گروه‌های دریافت کننده‌ی کلرید روی داشتند، ثبت شد و میانگین ۱۰ زمان به عنوان زمان هموستاز با استفاده از روش بخیه در نظر گرفته شد تا با نتایج حاصل از روش استفاده از کلرید روی مورد مقایسه قرار گیرد (کلیه‌ی بخیه‌ها توسط یک جراح زده شد). پس از کنترل خونریزی کبد، زیر جلد و پوست بار دیگر بسته شد و جهت جلوگیری از عفونت به هر کدام از موش‌ها، ۵۰ mg کفلین به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

آنزیم‌های کبدی موش‌ها شامل (آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و آلکالن فسفاتاز) به عنوان شاخص‌های عملکرد طبیعی کبد قبل از استفاده از کلرید روی و یک هفته پس از استفاده از کلرید روی بر روی بافت کبدی، اندازه‌گیری شد. در نهایت پس از یک هفته توسط کتامین به میزان ۱۰ mg/kg موش‌ها بیهوش شدند و در وضعیت سوپاین بر روی تخت عمل قرار داده شدند و یک برش روی محل برش قبلی داده شد و کبد موش‌ها جدا و بلافاصله در فرمالین ثابت شد و جهت گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه ارسال گردید (شکل ۳).

معیارهای درجه‌بندی پاتولوژی در نمای بافت‌شناسی در ۶ درجه‌ی التهاب بر اساس درجه‌بندی استاندارد مورد استفاده در مطالعات مشابه (۲۰) (واکنش التهابی بافت کبد به کلرید روی به عنوان یک جسم خارجی) به صورت زیر تقسیم‌بندی شد:

(بدون تغییر)، ۱ (با انفیلتراسیون التهابی جزیی و بدون ادم)، ۲ (انفیلتراسیون التهابی جزیی تا خفیف همراه با ادم خفیف)، ۳ (انفیلتراسیون التهابی خفیف تا متوسط و ادم متوسط)، ۴ (التهاب متوسط همراه نوتروفیل‌های پراکنده و ادم پراکنده) و ۵ (التهاب شدید در سراسر بافت و نیز تغییرات ادماتو، فیبروز و خونریزی).



شکل ۳. نمای پاتولوژیک اثر کلرید روی بر بافت کبد در موش نر ویستار

با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) اطلاعات به دست آمده مورد قرار گرفت.

با توجه به توزیع متغیر غیر طبیعی در آزمون Kolmogorov-Smirnov، داده‌های به دست آمده با آزمون‌های آماری Kruskal–Wallis، Mann-Whitney و Wilcoxon مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

زمان برقراری هموستاز

زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه در جدول ۱ آمده

است. در تمامی گروه‌ها، هموستاز کبدی به طور کامل برقرار شد. زمان برقراری هموستاز در ۶ گروه با هم از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P < ۰/۰۰۱). بین گروه‌های اول تا پنجم در مقایسه با گروه ششم (گروه شاهد) نیز اختلاف معنی‌دار وجود داشت و زمان مورد نیاز برای برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی نسبت به روش بخیه زدن کمتر بود (P < ۰/۰۰۱).

فراوانی درجات پاتولوژی و تغییرات آنزیم‌های کبدی

در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه، درجه‌ی پاتولوژی صفر، سه، چهار و پنج مشاهده نشد. در تمامی گروه‌های غلظتی ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد کلرید روی و همچنین گروه شاهد (بخیه) درجه‌ی پاتولوژی یک مشاهده شد. در گروه‌های غلظتی ۲۵ و ۵۰ درصد کلرید روی، به ترتیب ۷۰ و ۸۰ درصد درجه‌ی پاتولوژی دو مشاهده شد (جدول ۲). در بررسی آزمایشگاهی آنزیم‌های کبدی، بین هیچ یک از ۳ آنزیم کبدی مورد بررسی قبل و یک هفته پس از تماس با کلرید روی، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جداول ۳، ۴ و ۵).

جدول ۱. زمان برقراری هموستاز با استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی و بخیه در پارانشیم کبد

زمان هموستاز / گروه‌ها	کلرید روی ۵ درصد	کلرید روی ۱۰ درصد	کلرید روی ۱۵ درصد	کلرید روی ۲۵ درصد	کلرید روی ۵۰ درصد	بخیه
میانگین ± انحراف معیار (ثانیه)	۴۲/۹۰ ± ۵/۴۶	۳۱/۹۰ ± ۳/۵۷	۲۲/۴۰ ± ۳/۷۷	۱۴/۵۰ ± ۲/۹۱	۷/۶۰ ± ۱/۶۴	۹۰/۳۰ ± ۶/۳۴
مقدار P	< ۰/۰۰۱					

جدول ۲. فراوانی درجه‌ی پاتولوژی بافت کبدی (بر اساس شدت التهاب) یک هفته پس از تماس با غلظت‌های مختلف کلرید روی و روش بخیه زدن

درجه‌ی پاتولوژی / گروه		کلرید روی ۵ درصد	کلرید روی ۱۰ درصد	کلرید روی ۱۵ درصد	کلرید روی ۲۵ درصد	کلرید روی ۵۰ درصد	بخیه
درجه‌ی ۱	تعداد (درصد)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۳ (۳۰)	۲ (۲۰)	۱۰ (۱۰۰)
درجه‌ی ۲	تعداد (درصد)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۷ (۷۰)	۸ (۸۰)	۰ (۰)
مجموع	تعداد (درصد)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)

جدول ۳. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آسپارتات آمینو ترانسفراز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی

AST(IU/L) / غلظت		کلرید روی ۵ درصد	کلرید روی ۱۰ درصد	کلرید روی ۱۵ درصد	کلرید روی ۲۵ درصد	کلرید روی ۵۰ درصد	بخیه
قبل	میانگین ± انحراف معیار	۱۴۴/۲۰ ± ۷/۶۸	۱۴۲/۵۰ ± ۷/۸۶	۱۴۲/۹۰ ± ۵/۰۶	۱۴۲/۸۰ ± ۶/۴۶	۱۴۴/۹۰ ± ۶/۷۷	۱۴۳/۶۵ ± ۷/۴۴
بعد	میانگین ± انحراف معیار	۱۴۱/۴۰ ± ۷/۱۸	۱۴۱/۸۰ ± ۲/۸۲	۱۴۲/۴۰ ± ۵/۱۴	۱۴۱/۷۰ ± ۵/۹۲	۱۴۳/۹۰ ± ۴/۵۵	۱۴۴/۴۰ ± ۴/۹۴
مقدار P		۰/۲۴۰	۰/۷۸۰	۰/۹۱۰	۰/۱۳۰	۰/۷۳۰	۰/۸۰۰

AST: Aspartate Aminotransferase

جدول ۴. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی

غلظت ALT(IU/L)		کلرید روی ۵ درصد	کلرید روی ۱۰ درصد	کلرید روی ۱۵ درصد	کلرید روی ۲۵ درصد	کلرید روی ۵۰ درصد	بخیه
قبل	میانگین ± انحراف معیار	۸۰/۱۰ ± ۵/۲۷	۸۱/۳۰ ± ۵/۱۶	۸۰/۳۰ ± ۳/۷۷	۷۹/۶۰ ± ۴/۴۵	۸۰/۸۰ ± ۵/۱۱	۸۱/۴۰ ± ۳/۹۵
بعد	میانگین ± انحراف معیار	۷۸/۴۰ ± ۴/۰۳	۷۹/۲۰ ± ۴/۳۴	۷۹/۱۰ ± ۴/۲۰	۷۷/۰۰ ± ۴/۵۴	۷۹/۷۰ ± ۴/۲۱	۸۲/۱۵ ± ۵/۶۳
مقدار P		۰/۳۴۰	/۳۸۰	۰/۹۳۰	۰/۳۲۰	۰/۲۹۰	۰/۹۱۰

ALT: Alanine Aminotransferase

جدول ۵. میانگین ± انحراف معیار آنزیم آلکالن فسفاتاز قبل و ۷ روز پس از استفاده از غلظت‌های مختلف کلرید روی

غلظت ALKP(IU/L)		کلرید روی ۵ درصد	کلرید روی ۱۰ درصد	کلرید روی ۱۵ درصد	کلرید روی ۲۵ درصد	کلرید روی ۵۰ درصد	بخیه
قبل	میانگین ± انحراف معیار	۱۹۳/۶۰ ± ۱۴/۱۱	۱۸۶/۹۰ ± ۹/۴۲	۱۸۸/۶۰ ± ۶/۴۱	۱۸۷/۹۰ ± ۸/۷۹	۱۸۹/۳۰ ± ۸/۷۰	۱۸۸/۳۴ ± ۶/۳۳
بعد	میانگین ± انحراف معیار	۱۹۱/۷۰ ± ۹/۵۶	۱۸۴/۵۰ ± ۸/۲۰	۱۸۷/۳۰ ± ۷/۹۷	۱۸۶/۷۰ ± ۷/۶۶	۱۸۷/۸۰ ± ۷/۲۰	۱۸۷/۵۳ ± ۷/۲۲
مقدار P		۰/۶۴۰	۰/۷۱۰	۰/۲۲۰	۰/۲۱۰	۰/۷۸۰	۰/۸۹۰

ALKP: Alkaline phosphatase

بحث

تا کنون هیچ مطالعه‌ای جهت تعیین اثربخشی کلرید روی در برقراری هموستاز پارانشیم کبدی انجام نشده است و مطالعه‌ی حاضر، اولین مطالعه‌ای است که کلرید روی را به عنوان یک گزینه‌ی درمانی در کنترل خونریزی بافت‌های پارانشیمی در یک مطالعه‌ی مدل حیوانی معرفی می‌کند. در این مطالعه، ۵ غلظت مختلف از کلرید روی برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی در مدل حیوانی (موش) مورد استفاده قرار گرفت و زمان لازم برای کنترل خونریزی در غلظت‌های مختلف کلرید روی با زمان لازم برای کنترل خونریزی پارانشیم کبدی به وسیله‌ی درمان استاندارد و انتخابی (بخیه کردن) مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج به دست آمده نشان داد که کلرید روی نسبت به روش استاندارد کنونی که شامل بخیه زدن عمقی پارانشیم کبدی می‌باشد، به صورت چشمگیری زمان کمتری برای کنترل خونریزی نیاز دارد و حتی کمترین غلظت کلرید روی به کار رفته در این مطالعه، زمان بسیار کمتری برای برقراری هموستاز کبدی نسبت به روش بخیه زدن داشته است. از آن جایی که کلرید روی تاکنون در هیچ مطالعه‌ای بر روی بافت‌های پارانشیمی استفاده نشده است، سعی شد با ارسال بافت کبدی پس از مواجهه با کلرید روی برای گزارش پاتولوژی به آزمایشگاه، اثرات پاتولوژیک این ماده‌ی هموستاتیک و همچنین تأثیر کلرید روی بر آنزیم‌های کبدی موش در قالب همین مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرند. برای این منظور، از درجه‌بندی پاتولوژیک برای تعیین میزان التهاب بافت کبدی ناشی از تماس با کلرید روی به عنوان یک جسم خارجی استفاده شد. گزارش پاتولوژی بافت‌های کبدی ارسال شده به آزمایشگاه پاتولوژی نشان داد کلرید روی حتی در غلظت‌های بسیار بالا (۵۰ درصد) نیز موجب التهابی بیشتر از درجه‌ی پاتولوژی دو نشده است و واکنش سیستم دفاعی موش به این ماده‌ی هموستاتیک تفاوت چندانی با روش استاندارد مورد استفاده در کنترل خونریزی کبدی نداشته است.

نتایج آزمایشگاهی به دست آمده حاکی از این واقعیت بود که تماس کلرید روی با پارانشیم کبدی در جهت برقراری هموستاز کبدی، تأثیری بر عملکرد طبیعی کبد ندارد و بین هیچ یک از ۳ آنزیم کبدی مورد بررسی، قبل و یک هفته پس از تماس با کلرید روی، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

در حال حاضر در مراکز درمانی، انتخاب تکنیک مورد استفاده برای به حداقل رساندن خونریزی در حین اعمال جراحی بر روی کبد بر اساس انتخاب شخصی پزشکان و تجربه‌ی آن‌ها و امکانات در دسترس، می‌باشد. روش استاندارد و شایع‌ترین روشی که برای کنترل خونریزی ناشی از پارگی کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بستن عروق منطقه‌ی پاره شده‌ی کبد به وسیله‌ی بخیه‌های عمقی و یا پک کردن می‌باشد (۲۵-۲۱). باید در نظر داشت کنترل خونریزی کبدی با استفاده از بخیه، موجب افزایش آسیب پارانشیم و ایسکمیک شدن بافت‌های سالم کبد می‌شود و از سوی دیگر، بافت پارانشیمی کبد، بافت مناسبی برای بخیه زدن نیست و در صورت کم تجربه بودن جراح، خود بخیه نیز می‌تواند موجب تشدید پارگی پارانشیم کبد شود. استفاده از روش پک کردن نیز خطر خونریزی مجدد و ایجاد سندرم کمپارتمان شکمی را به دنبال دارد که یک جراحی دیگر را به بیمار تحمیل خواهد کرد.

از سوی دیگر، مواد موضعی مورد استفاده برای برقراری هموستاز در بافت کبدی، موجب تحریک هموستاز در سطح برش بافت پارانشیمال کبد می‌شوند و در واقع، برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن می‌باشند و این یک نقطه ضعف برای این دسته‌ی دارویی می‌باشد؛ چرا که در مواردی از جمله سیروز کبدی که کبد نیاز به جراحی دارد، عملکرد هموستاتیک بدن نیز به علت اختلال عملکرد کبد مختل می‌باشد.

اندک مطالعات انجام شده بر روی مواد هموستاتیک موضعی، دلالت بر سودمند بودن این مواد موضعی در کاهش زمان هموستاز و کم کردن نیاز بیماران به خون و فراورده‌های خونی داشته‌اند و استفاده از این مواد، باعث بهبود پیش‌آگهی بیماران پس از عمل جراحی بر روی کبد شده است (۳۰-۲۶). کلرید روی بر خلاف تمامی مواد هموستاتیک شناخته شده، از طریق واکنش شیمیایی با خون اثر هموستاتیک خود را اعمال می‌کند و این خاصیت، کلرید روی را تبدیل به یک ماده‌ی هموستاتیک بسیار کارآمد می‌کند که برای اعمال اثر خود نیازمند عملکرد طبیعی کبد و یا سیستم هموستاتیک بدن نیست (۱۷).

نکته‌ی دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد، خاصیت اسیدی کلرید روی است که موجب می‌شود این ماده‌ی شیمیایی پس از واکنش با پروتئین‌های خون با ایجاد یک سد پروتئینی منعقد شده، از خروج خون از داخل عروق جلوگیری کند و از سوی دیگر، از پیشروی خود کلرید روی به درون عروق و ایجاد عوارض سیستمیک احتمالی نیز پیشگیری کند (۱۸).

Kim و Rethnam در مطالعه‌ی خود ذکر می‌کنند که یک ماده‌ی هموستاتیک ایده‌آل، باید خونریزی را در کوتاه‌ترین زمان ممکن متوقف کند، به راحتی قابل حمل باشد، سازگار با حیات باشد، کمترین عارضه را به بیمار تحمیل کند، موجب تأخیر یا اختلال در روند ترمیم بافت نشود و قیمت مناسبی داشته باشد (۳۱). با در نظر گرفتن این تعریف از یک ماده‌ی هموستاتیک مؤثر و نیز توجه به ویژگی‌های منحصر

به فرد کلرید روی، از جمله مکانیسم عمل متفاوت این ماده‌ی هموستاتیک نسبت به دیگر مواد هموستاتیک موضعی که برای اعمال عملکرد خود نیازمند سیستم هموستاتیک طبیعی بدن نمی‌باشد، استفاده از این ماده به عنوان یک ماده‌ی هموستاتیک موضعی بسیار مؤثر در کنار روش‌های دیگر در کنترل خونریزی بافت پارانشیمال کبدی پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح شماره‌ی ۹۱۱۲۴ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به انجام رسیده است.

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر حمایت مالی از این مطالعه سپاسگزاری می گردد.

References

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 1995; 38(2): 185-93.
2. Baykul T, Alanoglu EG, Kocer G. Use of Ankaferd Blood Stopper as a hemostatic agent: a clinical experience. J Contemp Dent Pract 2010; 11(1): E088-E094.
3. McBee WL, Koerner KR. Review of hemostatic agents used in dentistry. Dent Today 2005; 24(3): 62-5.
4. Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure. J Endod 1993; 19(4): 170-3.
5. Odabas ME, Erturk M, Cinar C, Tuzuner T, Tulunoglu O. Cytotoxicity of a new hemostatic agent on human pulp fibroblasts in vitro. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16(4): e584-e587.
6. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, et al. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. J Int Med Res 2008; 36(1): 163-70.
7. Meric TA, Korkut AY, Kahya V, Gedikli O. Prospective, randomized, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in patients with acute anterior epistaxis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267(9): 1377-81.
8. Cinar C, Odabas ME, Akca G, Isik B. Antibacterial effect of a new haemostatic agent on oral microorganisms. J Clin Exp Dent 2012; 4(3): e151-e155.
9. Schriver DA, White CB, Sandor A, Rosenthale ME. A profile of the rat gastrointestinal toxicity of drugs used to treat inflammatory diseases. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 32(1): 73-83.
10. Kragh JF, Jr., Littrel ML, Jones JA, Walters TJ, Baer DG, Wade CE, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. J Emerg Med 2011; 41(6): 590-7.
11. Kragh JF, Jr., Murphy C, Dubick MA, Baer DG, Johnson J, Blackbourne LH. New tourniquet device concepts for battlefield hemorrhage control. US Army Med Dep J 2011; 38-48.
12. Clark WR, Jr., Leather RP. Hemostasis during liver resections. Surgery 1970; 67(3): 556-7.
13. Cogbill TH, Moore EE, Jurkovich GJ, Feliciano DV, Morris JA, Mucha P. Severe hepatic trauma: a multi-center experience with 1,335 liver injuries. J Trauma 1988; 28(10): 1433-8.
14. Beal SL. Fatal hepatic hemorrhage: an unresolved problem in the management of complex liver injuries. J Trauma 1990; 30(2): 163-9.
15. Saifi J, Fortune JB, Graca L, Shah DM. Benefits of intra-abdominal pack placement for the management of nonmechanical hemorrhage. Arch Surg 1990; 125(1): 119-22.
16. Dodd GD, III, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. Radiographics 2000; 20(1): 9-27.
17. Ho J, Hruza G. Hydrophilic polymers with potassium salt and microporous polysaccharides for use as hemostatic agents. Dermatol Surg 2007; 33(12): 1430-3.
18. Kakimoto M, Tokita H, Okamura T, Yoshino K. A chemical hemostatic technique for bleeding from malignant wounds. J Palliat Med 2010; 13(1): 11-3.
19. Palm MD, Altman JS. Topical hemostatic agents: a review. Dermatol Surg 2008; 34(4): 431-45.
20. Nouri S, Sharif MR. Efficacy and safety of ferric chloride in controlling hepatic bleeding; an animal model study. Hepat Mon 2014; 14(6): e18652.
21. Cue JI, Cryer HG, Miller FB, Richardson JD, Polk HC, Jr. Packing and planned reexploration

for hepatic and retroperitoneal hemorrhage: critical refinements of a useful technique. J Trauma 1990; 30(8): 1007-11.
22. Wadia Y, Xie H, Kajitani M. Liver repair and hemorrhage control by using laser soldering of liquid albumin in a porcine model. Lasers Surg Med 2000; 27(4): 319-28.
23. David RJ, Franklin GA, Lukan JK, Carrillo EH, Spain DA, Miller FB, et al. Evolution in the management of hepatic trauma: a 25-year perspective. Ann Surg 2000; 232(3): 324-30.
24. Pachter HL, Hofstetter SR. The current status of nonoperative management of adult blunt hepatic injuries. Am J Surg 1995; 169(4): 442-54.
25. Carrillo EH, Richardson JD. The current management of hepatic trauma. Adv Surg 2001; 35: 39-59.
26. Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of topical hemostatic agents during liver resection. Dig Surg 2007; 24(4): 288-93.
27. Heaton N. Advances and methods in liver surgery: haemostasis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17(Suppl 1): S3-12.
28. Chapman WC, Clavien PA, Fung J, Khanna A, Bonham A. Effective control of hepatic bleeding with a novel collagen-based composite combined with autologous plasma: results of a randomized controlled trial. Arch Surg 2000; 135(10): 1200-4.
29. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R, et al. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. Arch Surg 2004; 139(11): 1148-54.
30. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. Am J Surg 2001; 182(2 Suppl): 1S-7S.
31. Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. Dent Clin North Am 1997; 41(3): 499-51.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 28.07.2014
Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015
Accepted: 24.10.2014

Investigating the Effect of Zinc Chloride on Control of Liver Hemorrhage; an Animal Model Study

Saeed Nouri MD[1], Mohammad Reza Sharif MD[2]

Original Article

Abstract

Background: The control of parenchymal hemorrhage, especially in liver parenchyma, despite surgical science progresses, is still one of the challenges surgeons face saving the patients' lives; and there is a research challenge between the researchers in this field to introduce a more effective method. This study aimed to determine the hemostatic effect of zinc chloride on controlling the bleeding from liver parenchymal tissue.

Methods: In this animal model study, 60 male Wistar rats were used. An incision with length of 2 and depth of 0.5 cm was made on each mouse's liver and the hemostasis time was measured using zinc chloride different concentrations (5%, 10%, 15%, 25%, and 50%) and the control method (i.e. control of bleeding via suturing).

Findings: In all the groups, complete hemostasis occurred; the hemostasis times of zinc chloride concentration groups were significantly less than that of the control group ($P < 0.001$). At concentrations of 5%, 10% and 15% of zinc chloride and suture group, pathological grade one was seen. In addition, in the 25% and 50% zinc chloride groups, pathological grade two was the most common grade (70% and 80%, respectively).

Conclusion: Zinc chloride is an effective hemostatic agent in controlling liver parenchymal tissue hemorrhage in an animal model; it can control the liver bleeding, also at the lowest concentration (5%).

Keywords: Hemostasis, Zinc chloride, Liver

Citation: Nouri S, Sharif MR. **Investigating the Effect of Zinc Chloride on Liver Hemorrhage Control; an Animal Model Study.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1845-54

1- General Practitioner, Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Reza Sharif MD, Email: dr.mrsharif@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۴

بررسی شاخص‌های یورودینامیک در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم همراه با شکایت از علایم دستگاه ادرای تحتانی (LUTS)

دکتر مهتاب ضرغام[۱]، مسعود تیموری[۲]، دکتر فرشید علی‌زاده[۳]، دکتر فرانک بهرامی[۴]، دکتر محمد هاتف خرمی[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدیسم و نوروپاتی و میوپاتی‌های ناشی از آن، می‌تواند تأثیر قابل توجهی در عملکرد سیستم اداری تحتانی داشته باشد؛ چرا که فعالیت کیسه‌ی عضلانی مثانه و عملکرد مناسب اسفنکترهای آن، به طور قوی در کنترل واکنش‌های اتونوم و سوماتیک است و نسبت به هر نوع نوروپاتی آسیب پذیر می‌باشد. این مطلب حایز اهمیت است که با وجود شیوع بالای هیپوتیروئیدیسم، در حال حاضر، گزارش‌های محدودی در حد Case report در مورد الگوی یورودینامیک این بیماران در دسترس است.

روش‌ها: در فاصله‌ی اردیبهشت ماه ۱۳۸۹ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۲ از میان تمامی بیماران زنی که به درمانگاه‌های اورولوژی در بیمارستان‌های نور و الزهرا (س) مراجعه کردند، تعداد ۱۰۵۸ بیمار از علایم مزمن ادراری شکایت داشتند که حدود ۶۸ نفر مبتلا به هیپوتیروئیدیسم بودند و از این تعداد، برای ۴۳ نفر آزمایش یورودینامیک انجام و نتایج آن آنالیز شد.

یافته‌ها: کاهش سرعت ادرار کردن (Qmax یا Maximum urinary flow rate) در ۳۷/۲ درصد بیماران مشاهده گردید. در ۲۱/۳ درصد بیماران، انسداد خروجی مثانه وجود داشت. اختلال حسی مثانه در ۳۳/۳ درصد مشاهده شد که این اختلال، در نهایت به شکل کاهش حس ادرار کردن (Hyposensitivity) بود. ۳۷/۲ درصد از بیماران باقی‌مانده‌ی ادراری (PVR یا Post-void residual) بیش از حد طبیعی داشتند.

نتیجه‌گیری: شایع‌ترین اختلالات فاز تخلیه (Voiding phase) به ترتیب عبارت از کاهش قدرت تخلیه، افزایش باقی‌مانده‌ی ادرار (PVR) و انسداد در خروجی مثانه (BOO یا Bladder outlet obstruction) بوده‌اند. شایع‌ترین اختلالات فاز پر شدن (Filling phase) عبارت از کاهش حس مثانه و OAB (Overactive bladder) بودند.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئیدیسم، کم کاری تیروئید، نوروپاتی، آزمون یورودینامیک، علایم دستگاه ادرای تحتانی

ارجاع: ضرغام مهتاب، تیموری مسعود، علی‌زاده فرشید، بهرامی فرانک، هاتف خرمی محمد. **بررسی شاخص‌های یورودینامیک در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم همراه با شکایت از علایم دستگاه ادرای تحتانی (LUTS).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۶۲-۱۸۵۵

مقدمه

همان گونه که می دانیم، هیپوتیروئیدیسم سندرمی بالینی است که به علت کاهش تولید هورمون های تیروئیدی T_3 و T_4 به وجود می آید. در مناطقی مثل آمریکا که به اندازه‌ی کافی ید وجود دارد، هیپوتیروئیدیسم در ۸-۱ درصد جمعیت دیده

۱- دانشیار، گروه جراحی کلیه و مجاری ادراری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه جراحی کلیه و مجاری ادراری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استادیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکترمهتاب ضرغام
Email: mah_zargham@yahoo.com

می‌شود، اما در مناطقی با کمبود ید، شیوع آن ۲۰-۱۰ برابر بیشتر شایع است (۱).

این بیماری، دستگاه های مختلفی از بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند با بیماری‌های دیگر (دیابت، چاقی مفرط و ...) همراه گردد. خستگی، عدم تحمل سرما، پوست خشک، بی‌نظمی قاعدگی، یبوست، کندی ضربان قلب، ادم، صورت پف آلود و تأخیر در رفلکس‌های تاندونی و دیگر عوارض ناشی از نوروپاتی، از تظاهرات شایع این سندرم بالینی است (۲).

در بسیاری از موارد، تظاهرات نوروپاتی همراه با سایر تظاهرات سیستمیک هیپوتیروئیدیسم اتفاق می‌افتند و ممکن است به صورت اتفاقی کشف شوند. هر چند در مواردی هم علایم و نشانه‌های نوروپاتی واضح و شدید هستند و موجب از کار افتادگی بیمار می‌شوند (۳). در یک مطالعه‌ی انجام شده، ۶۳ درصد بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم یافته های غیر طبیعی در آزمایش‌های هدایت عصبی (NCS یا Nerve conduction study) داشتند و همچنین ۲۵ درصد بیماران در بیوپسی پوست کاهش فیبرهای عصبی داخل اپیدرم داشتند (۴). شروع و مدت زمان وجود علایم نوروپاتی به طور عام در تناسب با شروع و مدت زمان وجود هیپوتیروئیدیسم می باشد، البته شدت علایم هیپوتیروئیدیسم به طور مستقیم ارتباطی با سطح هورمون های تیروئیدی ندارد؛ اما ممکن است با طول دوره‌ی هیپوتیروئیدیسم ارتباط داشته باشد (۵). بیشترین نوروپاتی ناشی از هیپوتیروئیدیسم، اختلال حس به شکل قرینه و اغلب در دیستال اندام‌های تحتانی می‌باشد (۵).

بررسی آزمون‌های یورودینامیک در گروهی از بیمارانی که مبتلا به یک بیماری خاص هستند و دچار اختلالات ادرار کردن شده اند، الگوی خاص اختلال ادرار کردن (Pattern recognition) را در آنان امکان پذیر می‌سازد.

با توجه به شیوع بالای هیپوتیروئیدیسم در بین زنان مبتلا به علایم مزمن سیستم ادراری تحتانی، به منظور بررسی اختلالات ویژه‌ای که در دینامیک سیستم ادراری تحتانی آنان وجود داشت، آزمون یورودینامیک (UDS یا Urodynamics) از این بیماران به عمل آمد و شاخص‌های یورودینامیکی آنان تعیین و آنالیز گردید.

علایم مزمن سیستم ادراری تحتانی (LUTS یا Lower urinary tract symptoms) علاوه بر هیپوتیروئیدیسم در طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها دیده می‌شود که عفونت‌های ادراری، پرولاپس‌های لگنی، توده‌های ژنیتالیا، ضایعات نخاعی، سنگ‌های ادرای و ... از آن جمله‌اند (۶).

این مطلب حایز اهمیت است که با وجود شیوع بالای هیپوتیروئیدیسم، در حال حاضر، گزارش های محدودی در حد Case report در این زمینه در دسترس است. در حالی که هیپوتیروئیدیسم و نوروپاتی و میوپاتی های ناشی از آن، می‌تواند تأثیر قابل توجهی در عملکرد سیستم اداری تحتانی داشته باشد؛ چرا که فعالیت کیسه‌ی عضلانی مثانه و عملکرد مناسب اسفنکترهای آن، به طور قوی در کنترل واکنش های اتونوم و سوماتیک است و نسبت به هر نوع نوروپاتی آسیب پذیر می‌باشد (۷).

روش‌ها

مطالعه به صورت آینده‌نگر (Prospective) و

توصیفی انجام گردید. در فاصله‌ی اردیبهشت ماه ۱۳۸۹ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۲ از میان تمامی بیماران زنی که به درمانگاه‌های اورولوژی (مرکز ارجاع Female urology) در بیمارستان‌های نور و الزهرا (س) مراجعه کردند، تعداد ۱۰۵۸ بیمار از علایم مزمن ادراری (Chronic lower urinary tract symptoms یا LUTS) شکایت داشتند. منظور از علایم مزمن ادراری، وجود شکایتی از علایم تحریکی یا انسدادی ادراری است.

پس از معاینه های بالینی و تکمیل پرونده و شرح حال، از همگی این بیماران آزمون‌های TSH، T_4 و T_3 جهت غربالگری اختلالات تیروئید درخواست می‌گردید. از بین این بیماران کسانی که طبق تشخیص متخصص غدد مبتلا به هیپوتیروئیدیسم بودند، یعنی ۶۸ نفر وارد مطالعه گردیدند. در صورتی که بیماران مبتلا به بیماری‌های مغشوش کننده (Confusable disease) بودند یا سایر تشخیص‌های افتراقی برای بیمار مطرح می‌گردید، بیمار از مطالعه حذف می‌شد.

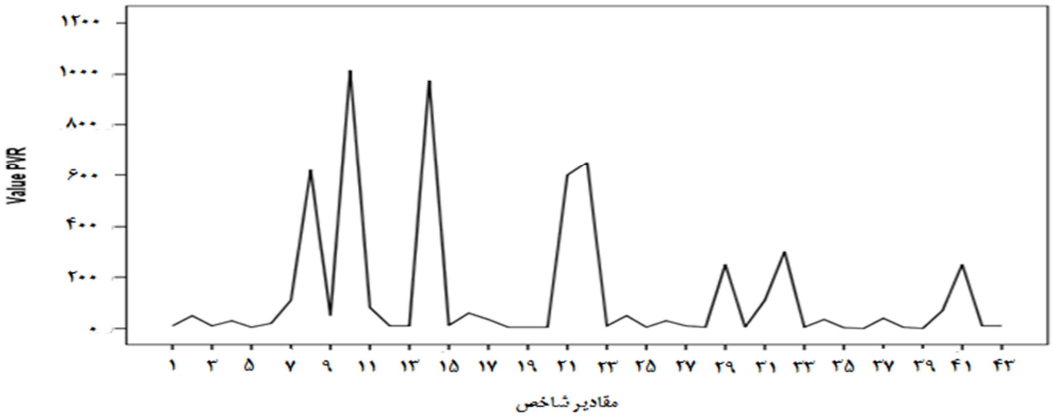
در نهایت، از بین زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم که از علایم ادراری به مدت بیش از ۳ ماه رنج بردند و پاتولوژی بارزی در سیستم ادراری نداشتند، بیمارانی انتخاب و وارد مطالعه شدند. همگی این بیماران، علاوه بر شرح حال و معاینه ی بالینی و معاینات لگنی (از نظر بیماری‌هایی مانند پرولاپس‌های لگنی، ضایعات و توده‌های ژنیتالیا و ...)، آنالیز ادرار و سونوگرافی سیستم ادراری داشتند و در صورت داشتن اندیکاسیون لازم، تحت سیستوسکوپی قرار گرفتند. از این بین، ۴۳ نفر با میانگین سنی ۵۲ سال (۶۸-۲۷ سال) حاضر به انجام آزمون یورودینامیک شدند. سپس این بیماران تحت آزمون یورودینامیک قرار گرفتند و نتایج آزمون‌های آن‌ها آنالیز شد.

یافته‌ها

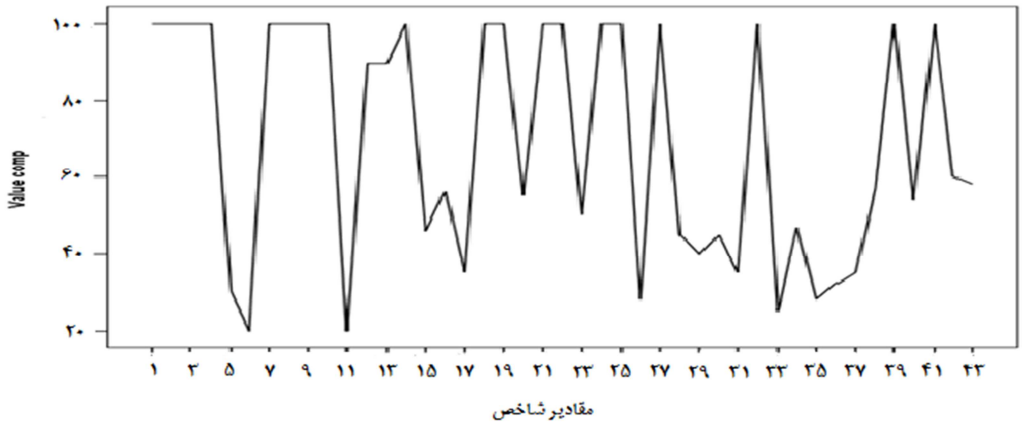
کاهش سرعت ادرار کردن (Qmax یا Maximum urinary flow rate) در ۳۷/۲ درصد بیماران مشاهده گردید (Qmax < ۳۵ طبیعی > ۱۵). این یافته در مواردی دیده می شود که درجاتی از انسداد (آناتومیک یا عملکردی) در مسیر خروجی مثانه وجود داشته باشد یا قدرت انقباضی مثانه کاهش پیدا کرده باشد. در حالی که در هیچ بیماری، سرعت ادرار بیش از حد طبیعی (بر اساس الگوی Super voider) که ضعف اسفنکتری را مطرح می‌سازد، مشاهده نگردید.

در ۳۷/۲ درصد بیماران، باقی‌مانده‌ی ادراری بیش از حد طبیعی (PVR > ۵۰ cc یا Post-void residual) که نشان دهنده‌ی تخلیه‌ی ناقص مثانه می‌باشد، وجود داشته است (شکل ۱).

۶/۵ درصد از بیماران دچار احتباس مزمن ادراری بودند و نیاز به کاتتریزاسیون مثانه (CIC یا Clean intermittent catheterization) داشتند. در ۲۰/۹ درصد از بیماران، PVR بالای مثانه ناشی از نقص قدرت انقباض عضلات دترسور بود و در مجموع در ۲۱/۳ درصد بیماران، انسداد خروجی مثانه (Bladder outlet obstruction یا BOO) با زمینه‌ی عملکردی و یا آناتومیکال وجود داشت. چنانچه ۳ بیماری را که با تنگی شدید مجرا و احتباس ادرار و عدم امکان ادرار کردن مراجعه کرده بودند و امکان سونداژ مجرا و انجام سیستومتری نداشتند نیز به این گروه اضافه نماییم، این تعداد به ۲۳/۵ درصد می‌رسد.



شکل ۱. مقادیر شاخص باقی‌مانده‌ی ادراری (PVR یا Post-void residual)



شکل ۲. مقادیر شاخص انطباق پذیری (Compliance)

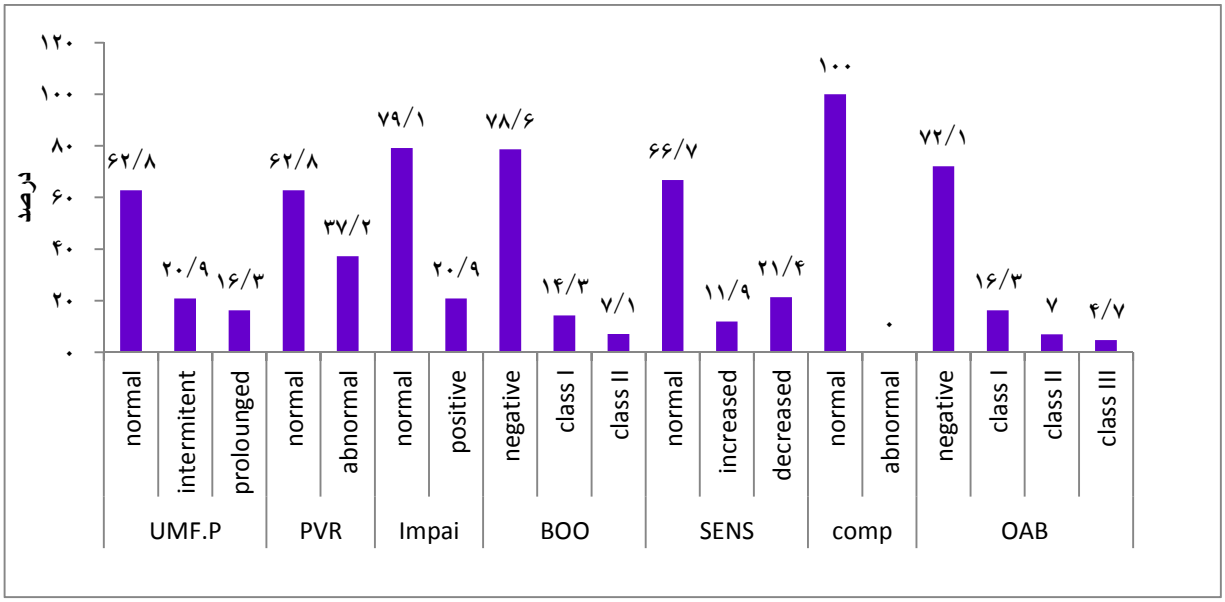
اختلال حسی مثانه در ۳۳/۳ درصد مشاهده شد. این اختلال، در نهایت به شکل کاهش حس ادرار کردن (Hyposensitivity) بوده است. لازم به ذکر است که این یافته، متغیری کیفی است و ملاک عددی خاصی برای آن تعیین نگردیده است (۸).

در هیچ بیماری، کاهش کمپلیانس دیده نشد؛ گرچه افزایش کمپلیانس مثانه در ۲۸ درصد بیماران دیده می شود. این عارضه در آزمون همگی بیمارانی که اختلال حسی مثانه داشتند، مشاهده گردید (شکل ۲).

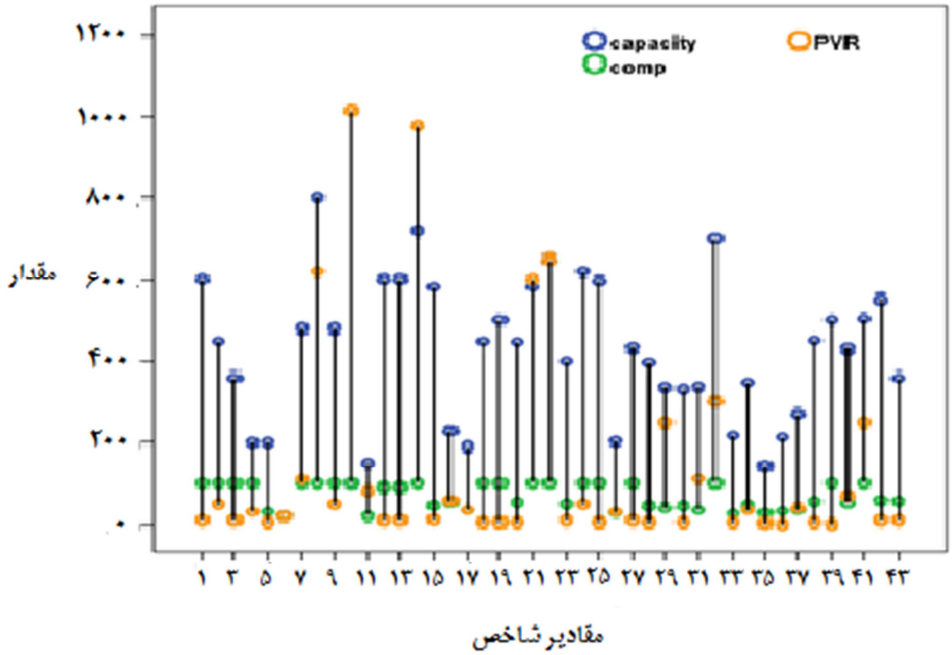
انقباضات بیش از حد مثانه (Detrusor overactivity) که طبق تعریف بر اساس تقسیم‌بندی با مشخصه‌های Urodynamic OAB بیان گردیده است (۹)، در ۲۸ درصد بیماران ثبت گردید.

گرچه شایع‌ترین اختلال ادراری در زنان بی‌اختیاری استرسی است (۱۰)، تنها در ۴ بیمار شواهد SUI (Stress urinary incontinence) شامل ALPP < ۱۰۰ (Abdominal leak point pressure) یا VLPP (Valsalva leak point pressure) مشاهده گردید.

در شکل ۳ درصد فراوانی شاخص‌های یورودینامیک در بیماران تحت مطالعه و در شکل ۴ مقادیر شاخص‌های باقی‌مانده‌ی ادراری ، انطباق پذیری و گنجایش نشان داده شده است.



شکل ۳. درصد فراوانی شاخص‌های یورودینامیک در بیماران تحت مطالعه



شکل ۴. مقادیر شاخص‌های باقی‌مانده‌ی ادراری (PVR یا Post-void residual)، انطباق پذیری (Compliance) و گنجایش (Capacity)

بحث

بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم در معرض ابتلا به پلی‌نوروپاتی و میوپاتی ناشی از بیماری اند. شایع‌ترین نوروپاتی در این بیماران، اختلال حسی اندام‌های تحتانی است (۱۱). در ۳۳/۳ درصد از آزمون‌های یورودینامیک انجام شده نیز Hyposensitivity یا کاهش حساسیت مثانه نسبت به حجم ادرار (که یک شاخص کیفی است) دیده

می‌شود که با عوارض ناشی از نوروپاتی هیپوتیروئیدیسم هماهنگی دارد.

گرچه مقطع زمانی دقیقی را برای شروع LUTS بیماران نمی توان تعیین کرد، اما در بین بیماران شناخته شده‌ی هیپوتیروئیدیسم، علایم بیماری به طور متوسط ۶ سال پس از ابتلا به هیپوتیروئیدیسم شدت می یابد و سبب درخواست درمان از سوی بیمار می‌گردد. بروز نوروپاتی در بسیاری بیماران که کنترل دقیق اختلال تیروئید را نداشته اند مشاهده خواهد شد. گرچه مطالعه ای که ثابت نماید در دراز مدت کنترول هیپوتیروئیدیسم از بروز هر نوروپاتی می‌تواند جلوگیری کند، نیز وجود نداشته است.

در مجموع، کاهش قدرت تخلیه، افزایش باقی‌مانده‌ی ادراری (۳۷/۲ درصد) و شواهدی از انسداد در خروجی مثانه (۲۳/۵ درصد) سه یافته‌ای هستند که Pattern یا الگوی رایج‌تری در UDS بیماران هستند و از اختلالات دفع ادرار یا مرحله‌ی تخلیه در بیماران محسوب می‌گردند.

اختلالات مرحله‌ی پر شدن (Filling phase) با شیوع کمتر دیده می‌شود و شایع‌ترین آن‌ها عبارت از کاهش حس مثانه (۳۳ درصد) از یک سو و در مقابل (۲۸ درصد) OAB یا انقباضات غیر ارادی و بیش از حد مثانه که در برخی بیماران با شکایت از Urgency و احساس فوریت در بیماران مطابقت داشته است.

بروز انسداد آناتومیک شدید که منجر به سیستوسکوپی و در نهایت رزکسیون تنگی مجرا در بیماران می گردد، عارضه ای نادر در بین زنان است (۱۲). وجود سه بیمار در بین مبتلایان که هر سه سوابق دراز مدت از ابتلا به هیپوتیروئیدیسم داشتند (۱۵، ۱۰ و ۸/۵ سال)، می‌تواند نشان دهنده‌ی امکان تبدیل BOO (Bladder outlet obstruction) عملکردی و Dyssynergia به هیپروتروفی های شدید در گردن مثانه و ایجاد یک انسداد آناتومیک کامل گردد. عدم توجه و درمان بیماران، گذشته از تخریب سیستم ادراری تحتانی (LUT یا Lower urinary tract)، خطر اورمی و آسیب سیستم درای فوقانی (UUT یا Upper urinary tract) را هم به دنبال خواهد داشت. گزارش هایی از بیماران هیپوتیروئیدیسم که با اورمی مراجعه کرده‌اند نیز وجود دارد (۱۴-۱۳).

Urodynamic OAB یا مثانه‌ی بیش‌فعال که با شواهد انقباض عضلات دترسور در مرحله‌ی پر شدن مشخص می گردد، در ۲۸ درصد بیماران مشاهده شد. گرچه علل متعددی برای انقباضات غیر ارادی مثانه وجود دارد، اما در مجموع، این عارضه اغلب به چند عامل وابسته است (Multi factorial) (۱۵). از بین عللی که در این گروه بیماران وجود دارد، ۲ مورد وجود شواهد BOO همزمان با وجود DO قابل توجه است.

گرچه انسداد خروجی مثانه (BOO) از پاتولوژی های مهم بروز DO در مردان است، اما به طور کلی در زنان شایع نیست؛ با این حال بر اساس این مطالعه، در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم ارزشی ویژه یافته است (۱۶).

پیش از این مطالعه، آزمون یورودینامیک در تعداد کمی از بیماران هیپوتیروئیدیسم انجام و گزارش شده است و مقالات نادری در این مورد وجود دارد (۷). به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که Andersen و همکاران انجام دادند، کاهش سرعت ادرار کردن و افزایش باقی‌مانده‌ی ادراری و مثانه‌ی بیش‌فعال دیده شده است که مشابه یافته‌های همین مطالعه می‌باشد (۱۷).

گرچه گروه اصلی بیمارانی که تحت آزمون UDS

قرار گرفتند، درمان کامل و کلاسیکی دریافت نمی‌کردند، اما بیش از $\frac{2}{3}$ آنان بیمارانی بودند که بیش از یک سال تحت درمان با لوتیروکسین قرار داشتند. در نهایت، مطالعات دیگری نیز مؤید این نکته‌اند که در هیپوتیروئیدیسم نیز مانند بسیاری بیماری‌های متابولیک دیگر، پیشگیری یا درمان نوروپاتی‌های ایجاد شده و اختلالات ناشی از آنان، با وجود درمان بیماری زمینه‌ای قطعی نیست.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مسعود تیموری به شماره‌ی ۳۹۱۱۲۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت مالی از این پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Andreoli TE, Benjamin I, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG. Andreoli and Carpenter's cecil essentials of medicine. Philadelphia, PA: Saunders; 2010.
2. Heinrich TW, Grahm G. Hypothyroidism Presenting as Psychosis: Myxedema Madness Revisited. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003; 5(6): 260-6.
3. Rubin DI, Aminoff MJ, Ross DS, Wilterdink JL. Neurologic manifestations of hyperthyroidism and Graves' disease. UpToDate 2009 [Online]. [cited 2014 Nov]; Available from: URL: http://www.uptodate.com/contents/neurologic-manifestations-of-hyperthyroidism-and-graves-disease
4. Nebuchennykh M, Loseth S, Mellgren SI. Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. Eur J Neurol 2010; 17(1): 67-72.
5. Murinson B, Chaudhry V. Metabolic and endocrine neuropathies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. Neuromuscular disorders in clinical practice. New York, NY; 2014. p. 693-702.
6. Moller LA, Lose G, Jorgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(4): 298-305.
7. Alizadeh F, Zargham M, Nouri-Mahdavi K, Khorrami MH, Izadpanahi MH, Sichani MM. Bladder involvement in thyroid dysfunction. J Res Med Sci 2013; 18(2): 167.
8. Lee WC, Wu HC, Huang KH, Wu HP, Yu HJ, Wu CC. Hyposensitivity of C-fiber afferents at the distal extremities as an indicator of early stages diabetic bladder dysfunction in type 2 diabetic women. PLoS One 2014; 9(1): e86463.
9. Prieto L, Castro D, Esteban M, Salinas J, Jimenez M, Mora A. Descriptive epidemiological study of the diagnosis of detrusor overactivity in urodynamic units in Spain. Actas Urol Esp 2012; 36(1): 21-8. [In Spanish].
10. Regaining bladder control. How to overcome female urinary incontinence. Johns Hopkins Med Lett Health After 50 2013; 25(11): 4-5.
11. Wood-Allum CA, Shaw PJ. Thyroid disease and the nervous system. Handb Clin Neurol 2014; 120: 703-35.
12. Leanza V, Intagliata E, Ferla F, Leanza A, Cannizzaro MA, Vecchio R. Mini-invasive tension-free surgery for female urinary incontinence. G Chir 2014; 35(1-2): 36-41.
13. Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. Eur J Endocrinol 2009; 160(4): 503-15.
14. Rodrigo C, Gamakaranage CS, Epa DS, Gnanathasan A, Rajapakse S. Hypothyroidism causing paralytic ileus and acute kidney injury - case report. Thyroid Res 2011; 4(1): 7.
15. Tang DH, Colayco D, Piercy J, Patel V, Globe D, Chancellor MB. Impact of urinary incontinence on health-related quality of life, daily activities, and healthcare resource utilization in patients with neurogenic detrusor overactivity. BMC Neurol 2014; 14: 74.
16. Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyper-reflexic human detrusor. Br J Urol 1989; 63(1): 32-5.
17. Andersen LF, Agner T, Walter S, Hansen JM. Micturition pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism. Urology 1987; 29(2): 223-4.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 24.08.2014
Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015
Accepted: 25.11.2014

Urodynamic Characteristics of Chronic Lower Urinary Tract Symptoms in Women with Hypothyroidism

Mahtab Zargham MD[1], Massoud Teimouri[2], Farshid Alizadeh MD[3], Faranak Bahrami MD[4], Mohammad Hatef-Khorami MD[1]

Original Article

Abstract

Background: Hypothyroidism, and neuropathy and myopathy caused by it, can have a significant impact on the performance of the lower urinary tract; because, the bladder muscle activity and proper function of sphincters are strongly controlled by autonomic and somatic reflexes, and are vulnerable to any kind of neuropathy. It is important that despite the high prevalence of hypothyroidism in reports, limited extent of urodynamic pattern in these patients (case report) are available.

Methods: Between April 2010 and April 2013, among all female patients visited the urology clinics of Alzahra and Noor Hospitals, Isfahan, Iran, 1058 patients had complains of chronic urinary symptoms. Approximately, 68 patients had hypothyroidism and urodynamic test was performed for 43 patients whose results were analyzed.

Findings: Reduced urination rate (Qmax) was observed in 37.2% of the patients. In 21.3%, bladder outlet obstruction was existed. Bladder sensory impairment was observed in 33.3% of patients and 37.2% were with residual urine (post-void residual or PVR) of higher than normal.

Conclusion: The most common disorders of unloading phase (voiding phase) were reduced power of drain, increase remained urine (PVR), and bladder outlet obstruction (BOO). Reduced bladder sensation (hyposensitivity) and overactive bladder (OAB) were the most common problems of filling phase.

Keywords: Hypothyroidism, Neuropathy, Urodynamic tests, Lower urinary tract symptoms

Citation: Zargham M, Teimouri M, Alizadeh F, Bahrami F, Hatef-Khorami M. **Urodynamic Characteristics of Chronic Lower Urinary Tract Symptoms in Women with Hypothyroidism.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1855-62

1- Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Urology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mahtab Zargham MD, Email: mah_zargham@yahoo.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۱۶

بررسی شیوع کراتیت قارچی در مبتلایان به اولسر قرنیه

فائزه محمدی[۱]، دکتر علیرضا پیمان[۲]، دکتر پروین دهقان[۳]، دکتر حسن رزمجو[۴]، مهرنوش ماهرالنقش[۵]، محمد فلاحتی[۵]، نوید امینیان[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، تعیین شیوع نسبی کراتیت قارچی با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی در مبتلایان به اولسر قرنیه بود.

روش‌ها: در این مطالعه تعداد ۲۲۰ بیمار مبتلا به زخم قرنیه که در طی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ به بیمارستان چشم‌پزشکی فیض اصفهان مراجعه نمودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۴۰ بیمار مشکوک به کراتیت قارچی، توسط چشم‌پزشک، معاینه شدند و عمل نمونه‌گیری به صورت تراشه‌برداری (Scraping) انجام شد. قسمتی از تراشه در همان زمان بر روی دو محیط کشت سابورو دکستروز آگار (Sabouraud dextrose agar) و محیط BHI (Brain heart infusion) به صورت نشاکاری انتقال داده شد و با باقی‌مانده‌ی تراشه، گسترش نازکی بر روی لام تهیه گردید و در آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی به روش گرم و گیمسا رنگ‌آمیزی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، بیماران شامل ۱۶ زن (۴۰ درصد) و ۲۴ مرد (۶۰ درصد) در سنین ۸۳-۲۰ سال (میانگین سنی ۱۷/۷ ± ۶۱/ سال) بودند. در آزمایش مستقیم، در ۸ مورد (۲۰ درصد) میسیلیوم رشته‌ای، اکتینومایست و مخمر مشاهده شد که ۵ مورد آن مربوط به گونه‌ی فوزاریوم و آسپرژیلوس فلاووس بودند و ۲ مورد دیگر مربوط به اکتینومایست و ۱ گونه مربوط به مخمر مالاسزیا گزارش گردید. مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی بیماری، جراحی چشم، ضربه، ابتلا به ویروس هرپس چشمی و استفاده از مژه‌ی مصنوعی بود.

نتیجه‌گیری: جهت تشخیص به موقع کراتیت قارچی، تهیه‌ی اسمیر و رنگ‌آمیزی آن در کنار کشت بسیار کمک کننده می‌باشد و درمان مناسب باید بر اساس نتایج به دست آمده و گونه‌ی قارچ انجام گیرد.

واژگان کلیدی: کراتیت قارچی، زخم قرنیه، اصفهان (ایران)

ارجاع: محمدی فائزه، پیمان علیرضا، دهقان پروین، رزمجو حسن، ماهرالنقش مهرنوش، فلاحتی محمد، امینیان نوید. **بررسی شیوع کراتیت قارچی در مبتلایان به اولسر قرنیه.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۶۹-۱۸۶۳

مقدمه

کراتیت قارچی، توسط عوامل قارچی رشته‌ای شفاف مثل گونه‌های آسپرژیلوس، فوزاریوم، پنی‌سیلیوم و آکرومونیوم و رشته‌ای سیاه مثل آلترناریا و کورولاریا و مخمرها مثل کاندیدا آلبیکنس در نتیجه‌ی آسیب وارد شده به قرنیه به علت شرایط زندگی یا کار ایجاد

۱- دانشجوی دکتری، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- استادیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استاد، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پروین دهقان
Email: dehghan@med.mui.ac.ir

می‌شود و بیشترین میزان شیوع آن از نواحی گرمسیری و تحت گرمسیری مثل فلوریدای جنوبی، بنگلادش، جنوب هند و نپال از ۱۷ درصد تا ۴۰ درصد، گزارش شده است (۴-۱).

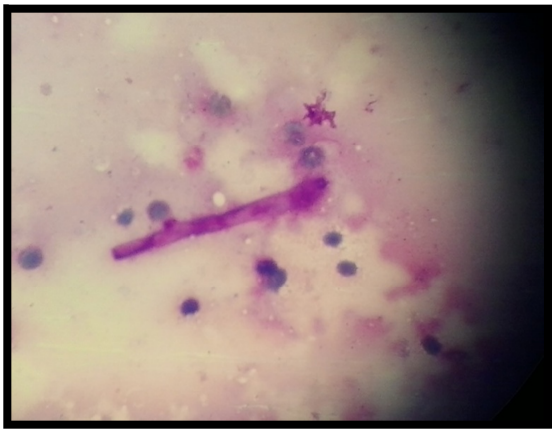
شرایط اقلیمی، کشاورزی و میزان بارش سالیانه در بروز بیماری مؤثر می‌باشند (۵). تشخیص به موقع و درمان سریع این بیماری، ضروری می‌باشد؛ چرا که هر گونه تأخیر در درمان آن باعث کدورت قرنیه، کاهش بینایی و کوری مطلق می‌گردد (۶). ضربه توسط اجسام خارجی، محصولات کشاورزی، شاخه‌ی درختان، گرد و خاک، استفاده از لنز چشمی آلوده، سابقه‌ی جراحی چشم، سابقه‌ی ابتلا به ویروس هرپس چشمی، ابتلا به دیابت و مصرف بیش از حد استروئیدهای موضعی، از جمله عواملی هستند که باعث آسیب به سلول‌های اپیتلیال قرنیه می‌شوند و زمینه را برای رشد بهتر قارچ فراهم می‌نمایند (۷، ۵).

از جمله علایم بالینی کراتیت قارچی، قرمزی و ریزش اشک، درد، تاری دید، ترس از نور و احساس جسم خارجی در چشم می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی موارد کراتیت قارچی در بیماران مشکوک به کراتیت قارچی مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض اصفهان در طی سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ انجام گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی، از بیماران مراجعه کننده به مرکز چشم‌پزشکی فیض اصفهان که دارای اولسر قرنیه‌ی مشکوک به کراتیت قارچی بودند، نمونه‌گیری انجام شد. بیماران مبتلا به کراتیت غیر قارچی و افرادی که کشت آن‌ها مثبت و آزمایش مستقیم آن‌ها منفی شده بود، از مطالعه خارج شدند. قبل از نمونه‌گیری، از تعداد ۲۲۰ نفر دارای اولسر قرنیه و مشکوک به کراتیت قارچی، پرسش‌نامه‌ای شامل اطلاعات فردی، شکایات و علایم بالینی ایجاد شده، تهیه شد. با توجه به علایم بالینی، تعداد ۴۰ نفر جهت نمونه‌گیری از اولسر به صورت Scraping انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت از بیمار، با ریختن محلول بی‌حسی تتراکایین ۰/۵ درصد، نمونه‌گیری، با استفاده از تیغه‌ی بیستوری استریل انجام شد. جهت تشخیص کراتیت قارچی، لازم بود تراشه‌برداری از استرومای عمقی قرنیه توسط پزشک متخصص انجام شود.

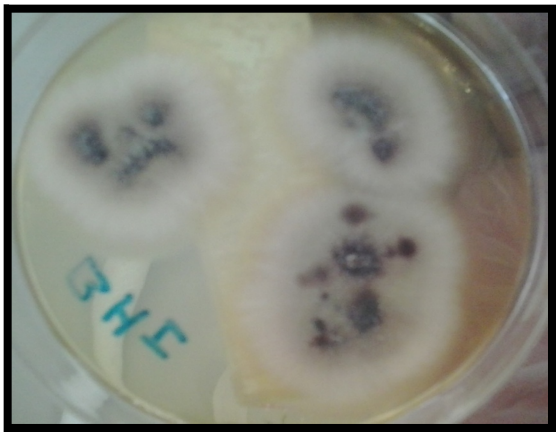
آزمایش مستقیم: از باقی‌مانده‌ی تراشه‌ها، گسترش‌های نازکی تهیه شد و در آزمایشگاه قارچ‌شناسی با روش گیمسا و گرم رنگ‌آمیزی گردید و عناصر قارچی (وجود یا عدم وجود میسیلیوم با تیغه‌ی میانی یا بدون تیغه‌ی میانی و وجود یا عدم وجود سلول‌های مخمری جوانه‌دار یا بدون جوانه) بررسی گردید (شکل ۱).



شکل ۱. لام مستقیم رنگ‌آمیزی شده با گیمسا و مشاهده‌ی میسیلیوم آسپرژیلوس ۱۰۰۰×

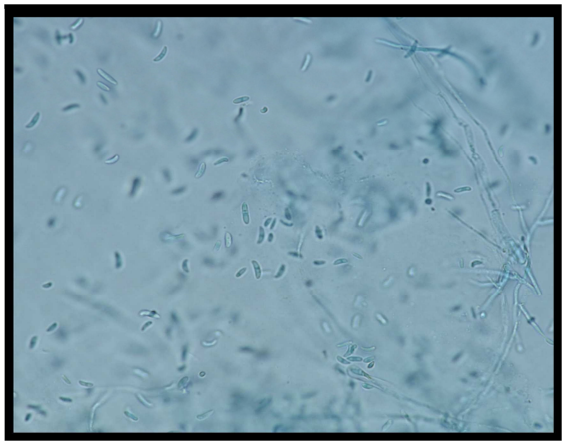
کشت نمونه‌ها: تراشه‌های برداشت شده، به طور

مستقیم در سه محل در محیط‌های کشت سابورو دکستروز آگار (Sabouraud dextrose agar) حاوی کلرامفینیکل (SC) و محیط BHI (Brain heart infusion) تلقیح شد و بلافاصله به آزمایشگاه منتقل گردید و در دمای ۲۵ °C ۲۲-۲۵ به مدت ۷ روز نگهداری شد و به طور روزانه بررسی گردید (شکل‌های ۲ و ۳). در صورت رشد کلنی قارچ، به روش خرد کردن کلنی، لام تهیه شد و دستگاه اسپورزایی قارچ در زیر میکروسکوپ مورد مطالعه قرار گرفت (شکل ۴).



شکل ۲. محیط کشت حاوی کلنی فوزاریوم از اولسر قرنیه‌ی زن ۵۰ ساله با سابقه‌ی ویروس هرپس چشمی

شکل ۳. محیط کشت حاوی کلنی آسپرژیلوس فلاووس از اولسر قرنیه‌ی یک زن ۸۰ ساله با سابقه‌ی جراحی



شکل ۴. لام تهیه شده از محیط کشت حاوی کلنی فوزاریوم ×۴۰۰

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۰ بیمار مشکوک به کراتیت قارچی (۴۰ درصد زن و ۶۰ درصد مرد)، با متوسط سنی ۵۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۸ مورد از لام‌های تهیه شده از تراشه‌ی قرنیه‌ی بیماران مشکوک، از نظر میکروسکوپی مثبت بود و از نظر رشد کلنی قارچی، ۵ مورد گونه‌ی فوزاریوم، ۱ مورد آسپرژیلوس فلاووس، ۱ مورد مخمر مالاسزیا و ۲ مورد اکتینومایست جدا شدند. در بیماران مورد مطالعه، سابقه‌ی جراحی چشم، ابتلا به ویروس Herpes simplex چشمی، ضربه به چشم در حین کشاورزی و استفاده از مژه‌ی مصنوعی گزارش گردید.

در این بیماران قرمزی، ریزش اشک، درد و خارش، التهاب ملتحمه و ضایعات اقماری و پر مانند (Feathery) به عنوان علایم بالینی گزارش گردید که این علایم به تنهایی برای تشخیص قطعی کراتیت قارچی کافی نیست، اما آزمایش مستقیم روش قابل قبول جهت تشخیص بیماری و درمان سریع و مناسب است و کشت، جهت تأیید و تشخیص گونه لازم می‌باشد. در درمان دارویی بیماران مبتلا به کراتیت قارچی، از قطره‌ی ناتامایسین، کپسول

فلوکونازول، کنسانتره‌ی وریکونازول و کنسانتره‌ی آمفوتریسین B استفاده شد. تنها در یک بیمار که در حین کشاورزی به چشم چپ وی ضربه وارد شده بود و قارچ فوزاریوم از اولسر قرنیه‌ی وی جدا گشت، عدم بهبودی مشاهده شد و تحت عمل پیوند قرنیه قرار گرفت.

بحث

با توجه به دفاع خارجی چشم علیه میکروارگانیسم‌ها و جلوگیری از اتصال آن‌ها به سلول‌های اپیتلیوم، هر گونه آسیب چشمی مثل ضربه، مصرف بیش از اندازه‌ی کورتیکواستروئیدهای موضعی، استفاده از لنزهای آلوده، ابتلا به دیابت، فرو رفتن اجسام خارجی، کراتیت هرپسی و غیره زمینه را برای کراتیت قارچی فراهم می‌نمایند. شایع‌ترین عوامل قارچی جدا شده از کراتیت، آسپرژیلوس، فوزاریوم و کاندیدا می‌باشند. در برخی از مطالعات مشاهده شده است که مناطق روستایی نسبت به شهری به دلیل داشتن شغل کشاورزی و جنس مذکر نسبت به مؤنث، بیشتر در معرض کراتیت قارچی می‌باشند (۸).

در مطالعه‌ی Garg و همکاران در ۶۴/۵ درصد از بیماران، سابقه‌ی ضربه توسط گرد و غبار و زواید گیاهی به قرنیه وجود دارد (۹). در مطالعه‌ی Kunimoto و همکاران از ۱۰۲ مورد اولسر قرنیه، بیماری قرنیه (۳۸/۲ درصد)، تروما (۱۷/۶ درصد) و سابقه‌ی بیماری سیستمیک (۱۶/۷ درصد) گزارش شده است (۱۰).

در مطالعه‌ی Bharathi و همکاران در طی یک دوره‌ی ۳ ساله از ۳۱۸۳ مورد اولسر قرنیه، بیشترین عامل قارچ جدا شده، مورد مربوط به گونه‌های فوزاریوم و بعد از آن گونه‌های آسپرژیلوس در گروه سنی ۵۰-۲۱ سال بود و ترومای چشمی (۹۲/۱۵ درصد) به عنوان بالاترین عامل خطر و آسیب‌های گیاهی (۶۶/۲۸ درصد) از مهم‌ترین عوامل مستعد کننده‌ی کراتیت قارچی گزارش شدند و بیماران مبتلا به دیابت ۱۵/۷۱ درصد از موارد کراتیت را تشکیل می‌دادند (۸).

در مطالعه‌ی Bhartiya و همکاران در استرالیا بر روی ۵۶ بیمار، ۳۵ بیمار به عنوان کراتیت قارچی تشخیص داده شدند که ترومای چشمی (۳۷/۱ درصد)، استفاده‌ی بیش از حد از استروئید موضعی (۳۱/۴ درصد) و عملکرد ضعیف سطح چشم (۲۵/۷ درصد) از جمله عوامل مستعد کننده گزارش شدند. بیشترین موارد قارچی جدا شده به ترتیب کاندیدا آلبیکنس، آسپرژیلوس فومیگاتوس و گونه‌های فوزاریوم می‌باشند (۱۱).

در بررسی Khor و همکاران در طی یک دوره‌ی یک ساله در سنگاپور، ۶۶ بیمار مبتلا به کراتیت قارچی توسط گونه‌های فوزاریوم به علت استفاده از لنز تماسی تشخیص داده شدند (۱۲). در مطالعه‌ی Jurkunas و همکاران در Massachusetts در طی سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۹۹، ۳۰ درصد موارد کراتیت قارچی به علت قارچ‌های رشته‌ای گزارش شد که این میزان در طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۴ به ۶۵ درصد رسیده است (۱۳).

در مطالعه‌ی شجاع و همکاران بر روی یک زن ۲۲ ساله، یک مورد کراتیت قارچی یک طرفه ناشی از آسپرژیلوس فومیگاتوس به دنبال انجام عمل لیزیک گزارش شد. در این مطالعه، عفونت قارچی بعد از عمل جراحی لیزیک به عنوان یک عامل تهدید کننده بیان شده و گفته شده است ارتشاح استرومای قرنیه پس از

لیزیک، مطرح کننده‌ی کراتیت قارچی می‌باشد (۱۴).

در مطالعه‌ی Sridhar و همکاران، اولین مورد کراتیت قارچی ناشی از آسپرژیلوس فلاووس به دنبال لیزیک، گزارش شد (۱۵). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که عفونت‌های قارچی یک شروع دیررس دارند و علایم بالینی آن در هفته‌ی اول بیماری مشخص نیست و به درمان‌های معمول ضد باکتریایی پاسخ نمی‌دهند. هایف‌های قارچی در بین لایه‌های استرومایی نفوذ می‌کنند و حاشیه‌ی نامنظم و پر مانند و گاهی زخم‌های اقماری ایجاد می‌کنند که این حالت، بیشتر در کراتیت‌های قارچی ناشی از قارچ‌های رشته‌ای مشاهده می‌شود. بنابراین تنها راه تشخیص درست کراتیت قارچی، تشخیص آزمایشگاهی می‌باشد و علایم بالینی و روش کشت به تنهایی چندان کمک کننده نیستند.

در مطالعه‌ی جوادی و همکاران در بیمارستان لبافی‌نژاد، از ۲۳ مورد مشکوک، ۱۹ مورد دارای اسمیر و کشت مثبت از نظر وجود عناصر قارچی بودند که ۲۱ مورد با درمان مناسب ضد قارچی بهبود یافتند (۱۶).

در مطالعه‌ی نوروز پور دیلمی و همکاران بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به زخم قرنیه، آزمایش مستقیم در ۷ مورد مثبت بود و میسلیوم مشاهده شد و تنها از کشت ۲ مورد از آن‌ها، قارچ آسپرژیلوس فومیگاتوس و گونه‌ی فوزاریوم جدا گردید. در این مطالعه، حساسیت روش‌های Potassium hydroxide (KOH)، رنگ‌آمیزی گرم و کشت به ترتیب، ۷۱/۴ درصد، ۴۲/۹ درصد و ۲۸/۶ درصد بود (۱۷).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که Slit lamp، در مراحل اولیه‌ی بیماری و در صورت عدم تشکیل شکل مشخص اولسر کراتیت چشمی، تشخیص به صورت قطعی امکان پذیر نمی‌باشد؛ اما روش‌های آزمایشگاهی (میکروسکوپی و ماکروسکوپی) تنها راه تأیید و تشخیص بیماری می‌باشند. در مواردی که عفونت قارچی طولانی مدت باشد، آن گاه، Scraping از لایه‌های سطحی مؤثر نیست و کشت از نظر رشد قارچ مثبت نمی‌باشد؛ چرا که قارچ در عمق ضایعه، به فعالیت خود می‌پردازد. بنابراین در چنین مواردی، بیوپسی قرنیه به مثبت شدن کشت، کمک شایانی می‌نماید (۱۹-۱۸).

در مطالعه‌ی حاضر، در بیمارانی که کشت مثبت داشتند، شروع بیماری تا زمان تشخیص، حدود یک ماه یعنی در مرحله‌ی پیش‌رفته‌ی بیماری بوده است. بنابراین می‌توان گفت که راه تشخیص قطعی بیماری، تهیه‌ی لام مستقیم می‌باشد و علایم بالینی و کشت به تنهایی کمک کننده نمی‌باشند.

در مطالعه‌ی Vajpayee و همکاران (۲۰) و نیز Bharathi و همکاران (۲۱) مشاهده شد که حساسیت تشخیص عناصر قارچی توسط محلول KOH به ترتیب ۹۳/۶ و ۹۹/۳ درصد می‌باشد.

با توجه به گزارش‌هایی که از مقاومت عوامل قارچی جدا شده از کراتیت وجود دارد و مسجل شدن تشخیص قطعی این بیماری با انجام Scraping ضایعه توسط متخصصین چشم و انجام آزمایش مستقیم و کشت، از این رو مطالعه‌ی حاضر به اهمیت انجام نمونه‌برداری صحیح و تهیه‌ی لام مستقیم و تعیین هویت گونه‌ی قارچی توسط کشت اشاره می‌نماید. همچنین با در نظر گرفتن مرحله‌ی بیماری، تشخیص قطعی بیماری با روش میکروسکوپی (تهیه‌ی لام با KOH یا تهیه‌ی لام رنگ‌آمیزی شده با گیمسا و گرم) نسبت به کشت، اهمیت دارد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۲۹۰۲۹۳ مصوب در دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری این دانشکده، جهت انجام طرح و نیز کلیه‌ی کارکنان بیمارستان چشم‌پزشکی فیض اصفهان که در تهیه‌ی نمونه همکاری نموده‌اند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Srinivasan M. Fungal keratitis. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15(4): 321-7.
2. Srinivasan M, Gonzales CA, George C, Cevallos V, Mascarenhas JM, Asokan B, et al. Epidemiology and aetiological diagnosis of corneal ulceration in Madurai, south India. Br J Ophthalmol 1997; 81(11): 965-71.
3. Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Sharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. Cornea 2002; 21(6): 555-9.
4. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Palaniappan R. Aetiological diagnosis of microbial keratitis in South India - a study of 1618 cases. Indian J Med Microbiol 2002; 20(1): 19-24.
5. Leck AK, Thomas PA, Hagan M, Kaliamurthy J, Ackuaku E, John M, et al. Aetiology of suppurative corneal ulcers in Ghana and south India, and epidemiology of fungal keratitis. Br J Ophthalmol 2002; 86(11): 1211-5.
6. Saha R, Das S. Mycological profile of infectious Keratitis from Delhi. Indian J Med Res 2006; 123(2): 159-64.
7. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. Eye (Lond) 2003; 17(8): 852-62.
8. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. Indian J Ophthalmol 2003; 51(4): 315-21.
9. Garg P, Gopinathan U, Choudhary K, Rao GN. Keratomycosis: clinical and microbiologic experience with dematiaceous fungi. Ophthalmology 2000; 107(3): 574-80.
10. Kunimoto DY, Sharma S, Garg P, Gopinathan U, Miller D, Rao GN. Corneal ulceration in the elderly in Hyderabad, south India. Br J Ophthalmol 2000; 84(1): 54-9.
11. Bhartiya P, Daniell M, Constantinou M, Islam FM, Taylor HR. Fungal keratitis in Melbourne. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35(2): 124-30.
12. Khor WB, Aung T, Saw SM, Wong TY, Tambyah PA, Tan AL, et al. An outbreak of Fusarium keratitis associated with contact lens wear in Singapore. JAMA 2006; 295(24): 2867-73.
13. Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors. Cornea 2009; 28(6): 638-43.
14. Shoja M, Mahdavi M, Miratashi A, Manaviat M, Rastegar A, Besharati M. Aspergillus Fumigatus Keratitis after Laser in Situ Keratomileusis. Bina J Ophthalmol 2007; 12(4): 533-8. [In Persian].
15. Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Gopinathan U. Aspergillus flavus keratitis after laser in situ keratomileusis. Am J Ophthalmol 2000; 129(6): 802-4.
16. Javadi M, Hemati R, Mohammadi M, Farsi A, Karimiam F, Einolahi B, et al. Review of 23 cases of fungal keratitis from Labbafinejad Medical Center (LMC). Bina J Ophthalmol 1996; 1(3): 38-54. [In Persian].
17. Nowroozpoor Dailami K, Shokouhi T, Hedayati M, Khalilian A, MOaddel Haghighi T, Khalilian AR. Fungal keratitis at Boo Ali Hospital, Sari Iran. Bina J Ophtalmol 2005; 11(2): 191-8. [In Persian].
18. Ishibashi Y, Hommura S, Matsumoto Y. Direct examination vs culture of biopsy specimens for the diagnosis of keratomycosis. Am J Ophthalmol 1987; 103(5): 636-40.
19. Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. Am J Ophthalmol 2000; 129(5): 571-6.
20. Vajpayee RB, Angra SK, Sandramouli S, Honavar SG, Chhabra VK. Laboratory diagnosis of keratomycosis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. Ann Ophthalmol 1993; 25(2): 68-71.
21. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Meenakshi R, Mittal S, Shivakumar C, Srinivasan M. Microbiological diagnosis of infective keratitis: comparative evaluation of direct microscopy and culture results. Br J Ophthalmol 2006; 90(10): 1271-6.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 08.09.2014
Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015
Accepted: 07.11.2014

Prevalence of Fungal Keratitis in Patients with Corneal Ulcer

Faezeh Mohammadi PhD[1], Alireza Peyman MD[2], Parvin Dehghan PhD[3], Hassan Razmju MD[4], Mehrnoush Maherolnaghsh[5], Mohammad Falahati[5], Navid Aminian MSc[5]

Original Article

Abstract

Background: We aimed to study the prevalence of fungal keratitis as a cause of corneal ulcer in patients referred to Faiz Hospital in Isfahan, 2012-2013.

Methods: Among a total of 220 patients with corneal ulcers, 40 patients suspected to fungal keratitis, were selected. The corneal scraping was performed by an ophthalmologist and the material obtained by scraping was spread onto labeled slides in a thin, Gram's and Giemsa staining. Specimens were inoculated directly on Sabouraud dextrose agar (SDA) and Brain-heart infusion agar (BHI).

Findings: There were 24 women (60%) and 16 men (40%) with the maen age of 61.5 ± 17.7 years (range: 20-83 years). In direct examination of 8 scraping samples (20%), branching septate hyphae, filaments of bacteria and yeast cells of Malassezia species were identified. Fusarium specis and Aspergillus flavus were isolated from 5 patients. Two cases of actinomycetes were grown on Brain-heart infusion agar. The most important predisposing factors were eye surgery, trauma, herpes simplex and the use of artificial eyelashes.

Conclusion: Early diagnosis of fungal keratitis via direct examination and culture preparation will result to appropriate treatment of fungal keratitis.

Keywords: Corneal ulcer, Fungal keratitis, Iran

Citation: Mohammadi F, Peyman A, Dehghan P, Razmju H, Maherolnaghsh M Falahati M, et al. **Prevalence of Fungal Keratitis in Patients with Corneal Ulcer.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1863-9

1- PhD Student, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Parvin Dehghan PhD, Email: dehghan@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲

عناصر کمیاب خونی و شدت بیماری پارکینسون

دکتر رخساره معمار[۱]، دکتر احمد چیت‌ساز[۲]، دکتر محمدرضا آقای قزوینی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: به نظر می‌رسد در پاتوژنز و پیشرفت بیماری پارکینسون که ماهیت تخریب کننده‌ی نورونی دارد، عناصر کمیاب نقش داشته باشند. هدف از این مطالعه بررسی سطح عناصر کمیاب مس، آهن و روی درچهار مرحله‌ی مختلف بیماری پارکینسون بود.

روش‌ها: سطح سرمی عناصر کمیاب به روش بیوشیمیایی (Hitachi ۹۰۲) در ۱۰۹ بیمار مبتلا به پارکینسون اندازه‌گیری شد. شدت بیماری بر اساس روش HY (Hoehn and Yahr) در چهار مرحله (۱-۱/۵، ۲-۲/۵، ۳ و ۴-۵) و همچنین قسمت حرکتی از مقیاس درجه‌بندی دیگری از پارکینسون (UPDRS III یا Unified Parkinson's diseases rating scale III) ارزیابی گردید.

یافته‌ها: سطح سرمی تمامی عناصر کمیاب در محدوده‌ی طبیعی قرار داشت و تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین مراحل مختلف HY وجود نداشت (آهن P = ۰/۶۷۰، مس P = ۰/۵۴۰ و روی P = ۰/۳۴۰). بیماران با مرحله‌ی بالاتر بیماری، افراد مسن‌تری بودند (P = ۰/۰۲۶). وقتی که شدت بیماری پارکینسون با UPRDS III اندازه گیری شد، تنها ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین سن و UPRDS مشاهده شد (P = ۰/۰۲۴).

نتیجه‌گیری: تأثیر سن بیمار بر روی شدت بیماری در بیماران مشاهده شد، اما نقش عناصر کمیاب در روند بیماری اثبات نشد. برای یافتن ارتباط مشخص‌تر این عناصر کمیاب با بیماری پارکینسون، انجام مطالعات دقیق‌تری لازم است.

واژگان کلیدی: عناصر کمیاب، پارکینسون، اختلالات حرکتی، شدت بیماری

ارجاع: معمار رخساره، چیت‌ساز احمد، آقای قزوینی محمدرضا. **عناصر کمیاب خونی و شدت بیماری پارکینسون.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۷۸-۱۸۷۰

مقدمه

بیماری پارکینسون یک اختلال تخریبی از سیستم عصبی است که به وسیله‌ی اختلال عملکرد حرکتی مشخص می‌شود و شامل لرزش در حالت استراحت، کندی حرکت، سختی حرکت و بی‌ثباتی وضعیتی است. این اختلال با تعدادی از حوادث پاتولوژیک مانند مرگ پیش‌رونده‌ی نورون‌های دوپامینرژیک در ماده‌ی سیاه و تجمع اجسام لویی مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد دلیل بیماری پارکینسون چند عاملی می‌باشد و گمان می‌رود که هر دو عامل ژنتیک و محیط، در این بیماری نقش داشته باشند.

اختلال در تعادل عناصر کمیاب، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری به طور دایم برای میانجی‌گری و یا ایجاد این بیماری پیشنهاد

۱- استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد و عضو هیأت علمی پژوهشی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- ایستگاه تحقیقات سلامت اصفهان، انستیتو ملی تحقیقات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رخساره معمار
Email: meamar@pharm.mui.ac.ir

می‌شود، اما نشانه‌ها به طور محکم متقاعد کننده و استوار نیستند (۱).

عناصر کمیاب، به طور قابل ملاحظه، روی، آهن و مس نقش حیاتی و گوناگونی را در سیستم عصبی مرکزی اجرا می‌کنند و برای پیشرفت و عملکرد بهتر سیستم عصبی مرکزی ضروری هستند.

این عناصر، عامل مشترک برای تعداد زیادی از آنزیم‌های متفاوت هستند و ممکن است نقش‌های دیگر مانند تنظیم کننده‌ی نورونی و یا ضد اکسیدانی داشته باشند. شواهد رابطه‌ای بین غلظت این فلزها و خطر پارکینسون را پیشنهاد می‌کنند. حتی تنظیم کردن غلظت آن‌ها در مغز، به عنوان یک دستیابی درمانی برای پارکینسون پیشنهاد شده است (۲).

تجمع بیش از حد آهن و ناهنجاری در پروتئین متصل شونده به آهن در مغز بیماران مبتلا به پارکینسون مشاهده شده است (۳). آهن همچون مس از فلزات فعال در واکنش‌های اکسید و احیا است و تجمع آن در مغز، می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود. پیشنهاد می‌شود که آهن می‌تواند تجمع پروتئین آلفاسینوکلئین را که یک جزء اصلی در تشکیل فیبریل اجسام لویی است، القا کند (۳).

مس به عنوان یک عامل خطر و حتی یک نشانه از بیماری پارکینسون پیشنهاد می‌شود (۴). این عنصر پیش‌اکسیدانی، باعث تشدید تشکیل آمیلوئید از آلفاسینوکلئین می‌شود (۵). افزایش سطح مس در مایع مغزی- نخاعی (۶) و کاهش آن در سرم (۴) در پیشرفت بیماری پارکینسون گزارش شده است.

روی، یک تنظیم کننده‌ی عصبی شناخته شده در سیستم عصبی مرکزی است و همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد (۷). افزایش (۹-۸)، بدون تغییر ماندن (۴) یا کاهش (۱۲-۱۰) در غلظت روی خون، در بیماری پارکینسون گزارش شده است. هدف این مطالعه، مقایسه‌ی سطوح مس، روی و آهن در مراحل مختلف بیماری پارکینسون و برآورد ارتباط آن‌ها با شدت این بیماری است.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان به عنوان یک مطالعه‌ی دوسوکور برای تعیین فلزات سنگین در بیماران مبتلا به پارکینسون انجام شد. متخصصین مغز و اعصاب با تجربه، ۱۲۵ بیمار مبتلا به پارکینسون را از بین کسانی که واجد شرایط بودند، مشخص کردند. از بیماران خواسته شد که از ماه سپتامبر تا نوامبر سال ۲۰۱۱ در این مطالعه شرکت کنند. این مطالعه هم در بیماران سرپایی و هم در بیماران بستری در کلینیک اجرا شد. اگر بیماران از قبل آهن یا روی را به عنوان مکمل مصرف می‌کردند و یا مبتلا به پارکینسون خانوادگی یا ظهور زودرس پارکینسون (زیر ۴۰ سال) بودند، از این مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۱۰۹ بیمار شرایط مربوط به مطالعه‌ی حاضر را داشتند.

تشخیص پارکینسون بر اساس ضوابط تشخیصی برای پارکینسون، شامل وجود لرزش‌های در حالت استراحت، کندی حرکت و یا سفتی عضلانی بود. مدت زمان بیماری (ماه) به معنای دوره‌ای از زمان بین تشخیص پارکینسون و ارزیابی بالینی برای وارد شدن به این مطالعه بود.

در ابتدای کار، شدت بیماری بر اساس مقیاس Hoehn و Yahr (HY) در چهار مرحله از ۱-۱/۵، ۲-۲/۵، ۳ و ۴-۵ (۱۳) و همچنین قسمت حرکتی با

استفاده از مقیاس درجه‌بندی بیماری پارکینسون (Unified Parkinson's diseases rating scale III یا UPDRS III) ارزیابی گردید (۱۴).

همه‌ی بیماران پیش‌نویس درمان استاندارد بیماری پارکینسون را دریافت و رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه را تکمیل کردند. کمیته‌ی پژوهشی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان پیش نویس این مطالعه را بررسی و آن را از لحاظ اخلاقی تصویب نمود.

نمونه‌های خونی بعد از یک گرسنگی شبانه از بیماران گرفته شد. غلظت سرمی از آهن، مس و روی با دستگاه تجزیه کننده‌ی بیوشیمیایی هیتاچی مدل ۹۰۲ با استفاده از کیت‌های رنگ‌سنجی تجاری اندازه‌گیری شد. سطح آهن، روی و مس در سطوح مرجع به ترتیب ۱۴۷-۳۰ µg/dl، ۱۵۰-۷۰ و ۱۴۰-۷۰ بودند.

اثرات آهن، روی و مس (عناصر کمیاب) در بیماری با استفاده از مدل رگرسیون خطی چندگانه با کنترل متغیرها مثل سن، جنس و مدت بیماری، ارزیابی شد. برای همه‌ی آنالیزهای آماری نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱۰۹ بیمار در این مطالعه وارد شدند. معیار سن و مدت بیماری به ماه به ترتیب ۱/۱۹ ± ۶۱/۴ سال و ۴/۹۴ ± ۵۷/۲ بود. میانگین ± انحراف معیار شدت بیماری پارکینسون به وسیله‌ی UPRDS III و مراحل HY به ترتیب ۱/۸۱ ± ۲۲/۹۰ و ۱/۱۰ ± ۱/۸۰ اندازه‌گیری شد.

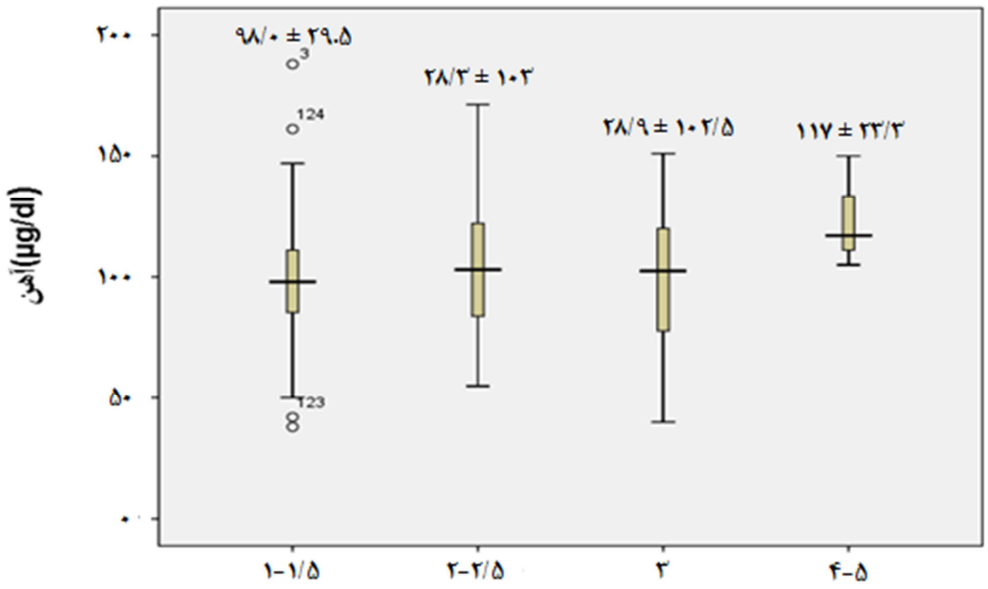
میانگین ± انحراف معیار آهن، روی و مس به ترتیب µg/dl ۲۸۹/۲۰ ± ۱۰۰/۷۰، ۵/۳۲ ± ۶۸/۳۰ و ۱۶۲/۱۰ ± ۱۹۶/۸۰ بود. سطح آهن سرم در اکثر بیماران طبیعی (۷۶/۶ درصد) بود. در حالی که غلظت روی در بیشتر شرکت کنندگان زیر حد طبیعی (۶۴/۵ درصد) بود. نتایج متناقضی درباره‌ی سطح مس سرم نشان داده شد، اغلب بیماران غلظت بالاتر از حد طبیعی داشتند (۴۲/۷ درصد). بیشتر شرکت کنندگان مرد (۷۰/۶ درصد) و ۲۹/۴ درصد آن‌ها زن بودند. همان‌گونه که در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. خلاصه‌ی نتایج مدل رگرسیون خطی چندگانه در UPDRS III و HY

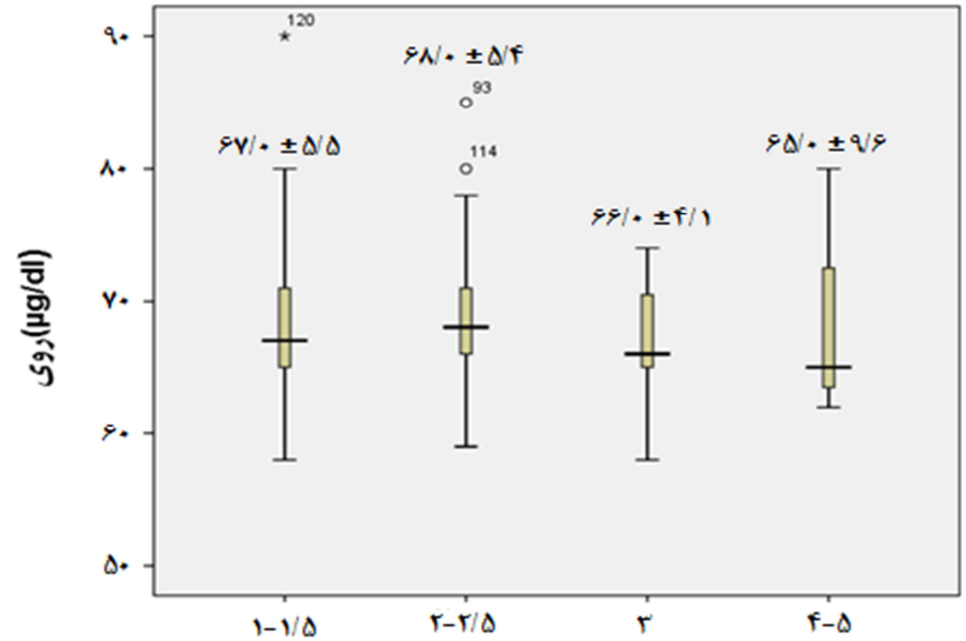
متغیرها	UPDRS III		HY	
	β (۹۵٪ بازه‌ی اطمینان)	مقدار P	β (۹۵٪ بازه‌ی اطمینان)	مقدار P
سن (سال)	۰/۳۶ (۰/۰۵ ،۰/۶۷)	۰/۰۲۴	۰/۰۳۶ (۰/۰۰۴ ،۰/۰۶)	۰/۰۲۶
جنسیت (مرد، زن)	-۵/۹ (-۱۴/۲ ،۲/۴)	۰/۱۶۰	۰/۰۲۲ (-۰۰/۶۱۱ ،۰/۰۵)	۰/۶۶۰
مدت بیماری (ماه)	۰/۰۵۰ (-۰/۰۲۶ ،۰/۱۳)	۰/۱۹۰	۰/۰۰۴ (۰/۰۰۳ ،۰/۰۱۲)	۰/۲۶۰
مس (µg/dl)	-۰/۰۰۵ (-۰/۰۲۸ ،۰/۰۱۹)	۰/۶۸۰	۰/۰۰۱ (-۰/۰۰۲ ،۰/۰۰۳)	۰/۵۴۰
آهن (µg/dl)	-۰/۰۱۰ (-۰/۱۴ ،۰/۱۳)	۰/۸۹۰	۰/۰۰۲ (-۰/۰۱ ،۰/۱۶)	۰/۶۷۰
روی (µg/dl)	-۰/۲۶ (-۰/۹۵ ،۰/۴۲)	۰/۴۴۰	-۰/۳۹ (-۰/۱۱ ،۰/۰۳۲)	۰/۳۴۰

UPDRSIII: Unified Parkinson's disease rating stage part III motor; HY: Hoehn and Yahr

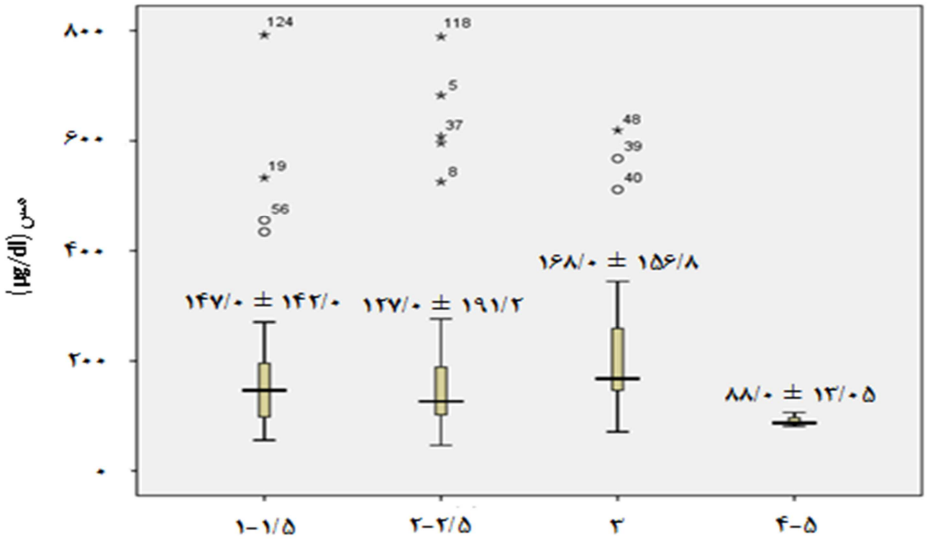
متغیرهای جمعیت مورد مطالعه بر اساس مراحل HY و UPDRS III مورد ارزیابی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل مقدماتی نشان داد که بیماران با مرحله‌ی بالاتر بیماری، افراد مسن‌تری بودند (P = ۰/۰۲۶). وقتی که شدت بیماری پارکینسون با UPRDS III اندازه‌گیری شد، فقط ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین سن و UPRDS III وجود داشت (P = ۰/۰۲۴) (جدول ۱).سطح آهن، روی و مس تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین مراحل HY نداشت (به ترتیب شکل‌های ۱، ۲ و ۳).



شکل ۱. سطوح آهن سرم در مدل رگرسیون خطی چندگانه در طی مراحل Hoehn and Yahr؛ P = ۰/۶۷۷



شکل ۲. سطوح روی سرم در مدل رگرسیون خطی چندگانه در طی مراحل Hoehn and Yahr؛ P = ۰/۳۴۱



شکل ۳. سطوح مس سرم در مدل رگرسیون خطی چندگانه در طی مراحل Hoehn and Yahr؛ P = ۰/۵۴۴

بحث

رابطه‌ی بین عناصر کمیاب و خطر بیماری پارکینسون و شدت آن، موضوع تعداد محدودی از مطالعات گذشته بوده است، اما نتایج آن‌ها متناقض و مورد بحث بوده است. همان‌طور که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، غلظت سرمی مس، آهن و روی در بیماری پارکینسون، ارتباط چشمگیری با پیشرفت بیماری ندارد. این نتایج شبیه قسمتی از مطالعات قبلی هستند (۱۵، ۶)، اما تعدادی از آن‌ها را نیز تأیید نمی‌کند (۱۷-۱۶). دلیل واقعی این اختلافات، بین مطالعه‌های متفاوت مشخص نیست. این نتیجه، به صورت کامل ارتباط علیتی ممکن بین عناصر کمیاب را رد نمی‌کند. غلظت سرمی این عناصر، ممکن است به صورت کامل میزان واقعی آن را در سیستم عصبی مرکزی منعکس نکند. به خصوص در مناطق خاصی که پاتوژنز بیماری پارکینسون اتفاق می افتد. بر خلاف گزارش‌های مبنی بر تجمع آهن در مغز بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون (۲۰-۱۸)، اطلاعات درباره‌ی سطح آهن پلاسما/سرم بیماران مبتلا به پارکینسون بیشتر گیج کننده است که در همه‌ی ارتباطات از یک کاهش (۲۱، ۱۶) تا بدون تغییر ماندن (۲۳-۲۲، ۴) و یک افزایش (۱۹) همگی وجود دارد.

در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد که سطح آهن پلاسما در مراحل بالاتر بیماری در مقایسه با مراحل پایین‌تر، بیشتر افزایش یافته بود و عدم شباهت با گزارش‌های قبلی، می‌تواند به علت نمونه‌های محدود بیماران مبتلا به پارکینسون در مراحل بالاتر پیشرفت بیماری در مطالعه‌ی حاضر باشد. به نظر می‌رسد که افزایش آهن پلاسما در بیماری پارکینسون، باعث بالا رفتن میزان تجمع آهن در ماده‌ی سیاه و پس از آن، کمک به روند پیشرفت بیماری پارکینسون می‌شود. بنابراین ارتباط بالقوه بین افزایش سطح آهن و خطر افزایشی برای بیماری پارکینسون نشان داده می‌شود (۱۴).

اگر چه در مطالعه‌ی حاضر، مقادیر مس در اکثر بیماران مبتلا به پارکینسون (۴۲/۷ درصد) بالا بود. در متون علمی، ارتباط مقدار سرم با بیماری پارکینسون نامشخص بود. Hegde و همکاران (۲۴) گزارش

کردند که افزایش مقدار مس در سرم با شدت بیماری پارکینسون هیچ ارتباطی ندارد، علاوه بر آن Pall و همکاران (۲۵)، افزایش مقدار مس را در مایع مغزی-نخاعی بیماران پارکینسون توضیح دادند، اما در مطالعات دیگر این افزایش اثبات نشده بود (۴). چنانچه کاهش این عنصر به خصوص در بیماران مسنی که به بیماری پارکینسون مبتلا بودند، از قبل گزارش شده بود. در حقیقت به نظر می‌رسد که تغییر سطح مس می‌تواند هم نتیجه یا علت بیماری پارکینسون باشد (۲۶). با وجود اطلاعات پراکنده، Mariani و همکاران اثبات کردند که متاآنالیزها هیچ گونه اختلافی بین آهن و مس در سرم/پلاسمای بیماران مبتلا به پارکینسون نشان نداده است (۱۵).

از طرف دیگر، در بیماران مطالعه‌ی حاضر، مقادیر روی پلاسما کاهش شدیدی (۶۴/۵ درصد) نسبت به عناصر دیگر نشان داد. در مطالعات قبلی در جمعیت پایین (نمونه‌ی کوچک) کاهش روی ۲۷/۱ درصد و ۲۳/۱ درصد در پلاسما/سرم برای بیماران مبتلا به پارکینسون گزارش شده بود (۱۶، ۲۷)؛ در حالی که تعداد کمتری از مطالعات دیگر، هیچ تغییراتی از سطح روی در پلاسما/سرم نشان ندادند (۲۸، ۱۹، ۱۱).

این تفاوت می‌تواند به علت تنوع جمعیتی و تغییرات بیولوژیکی در مایعات بدن توضیح داده شود. بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، مطالعات گذشته گزارش کردند که مقادیر کمتر روی در پلاسما، با افزایش خطر ابتلا به پارکینسون در ارتباط است (۲۸، ۱۴). این مطالعات پیشنهاد می‌دهند در درمان بیماری پارکینسون، افزایش روی تأثیرگذار می‌باشد.

برای تعیین نقش روی در روند پیشرفت و درمان اختلال بیماری پارکینسون، با توجه به این که روی پاسخ گیرنده‌های محرک و مهار کننده در سیستم عصبی مرکزی را تنظیم می‌کند، مطالعات بیشتری برای اثبات این نکته باید طراحی شود.

علاوه بر آن، توزیع این عناصر ممکن است از عوامل مهمی مانند سن، جنس، نژاد، تغییرات ناشی از بیماری پارکینسون در سبک زندگی و درمان ضد پارکینسونی تأثیر بگیرد (۲۹). به نظر می‌رسد که بیماری پارکینسون می‌تواند منجر به تغییرات در تعادل عناصر کمیاب شود؛ نه این که تغییرات این عناصر به عنوان یک عامل سبب ایجاد پارکینسون شوند (۳۰). ارتباط واقعی بین این عناصر و بیماری پارکینسون و این که آیا تنظیم سطح این عوامل می‌تواند یک دستیابی درمانی مؤثر برای بیماران باشد یا نه، باید در مطالعات آینده شفاف‌سازی شود.

تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی در مرکز تحقیقاتی علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان واقع در بیمارستان الزهرا (س) با شماره‌ی ۲۹۲۰۵۳ به تصویب رسیده است. با تشکر از تمامی بیمارانی که فعالانه در این پژوهش همکاری داشته‌اند.

References

1. Ikawa M, Okazawa H, Kudo T, Kuriyama M, Fujibayashi Y, Yoneda M. Evaluation of striatal oxidative stress in patients with Parkinson's disease using [62Cu]ATSM PET. Nucl Med Biol 2011; 38(7): 945-51.
2. Grabrucker AM, Rowan M, Garner CC. Brain-delivery of zinc-ions as potential treatment for neurological diseases: mini review. Drug

Deliv Lett 2011; 1(1): 13-23.
3. Wolozin B, Golts N. Iron and Parkinson's disease. Neuroscientist 2002; 8(1): 22-32.
4. Younes-Mhenni S, Aissi M, Mokni N, Boughammoura-Bouatay A, Chebel S, Frih-Ayed M, et al. Serum copper, zinc and selenium levels in Tunisian patients with Parkinson's disease. Tunis Med 2013; 91(6): 402-5.
5. Binolfi A, Rodriguez EE, Valensin D, D'Amelio N, Ippoliti E, Obal G, et al. Bioinorganic chemistry of Parkinson's disease: structural determinants for the copper-mediated amyloid formation of alpha-synuclein. Inorg Chem 2010; 49(22): 10668-79.
6. Jimenez-Jimenez FJ, Fernandez-Calle P, Martinez-Vanaclocha M, Herrero E, Molina JA, Vazquez A, et al. Serum levels of zinc and copper in patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci 1992; 112(1-2): 30-3.
7. Kay AR, Toth K. Is zinc a neuromodulator? Sci Signal 2008; 1(19): re3.
8. Kanninen KM, Grubman A, Meyerowitz J, Duncan C, Tan JL, Parker SJ, et al. Increased zinc and manganese in parallel with neurodegeneration, synaptic protein changes and activation of Akt/GSK3 signaling in ovine CLN6 neuronal ceroid lipofuscinosis. PLoS One 2013; 8(3): e58644.
9. Mizuno D, Kawahara M. The molecular mechanisms of zinc neurotoxicity and the pathogenesis of vascular type senile dementia. Int J Mol Sci 2013; 14(11): 22067-81.
10. Brewer GJ, Kanzer SH, Zimmerman EA, Molho ES, Celmins DF, Heckman SM, et al. Subclinical zinc deficiency in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2010; 25(7): 572-5.
11. Forsleff L, Schauss AG, Bier ID, Stuart S. Evidence of functional zinc deficiency in Parkinson's disease. J Altern Complement Med 1999; 5(1): 57-64.
12. Zhao HW, Lin J, Wang XB, Cheng X, Wang JY, Hu BL, et al. Assessing plasma levels of selenium, copper, iron and zinc in patients of Parkinson's disease. PLoS One 2013; 8(12): e83060.
13. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. Neurology 2001; 57(10): S11-S26.
14. Goetz CG. Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease. Rev Neurol (Paris) 2010; 166(1): 1-4. [In French].
15. Mariani S, Ventriglia M, Simonelli I, Donno S, Bucossi S, Vernieri F, et al. Fe and Cu do not differ in Parkinson's disease: a replication study plus meta-analysis. Neurobiol Aging 2013; 34(2): 632-3.
16. Ahmed SS, Santosh W. Metallomic profiling and linkage map analysis of early Parkinson's disease: a new insight to aluminum marker for the possible diagnosis. PLoS One 2010; 5(6): e11252.
17. Fukushima T, Tan X, Luo Y, Kanda H. Serum vitamins and heavy metals in blood and urine, and the correlations among them in Parkinson's disease patients in China. Neuroepidemiology 2011; 36(4): 240-4.
18. Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. Brain 1991; 114 (Pt 4): 1953-75.
19. Mann VM, Cooper JM, Daniel SE, Srai K, Jenner P, Marsden CD, et al. Complex I, iron, and ferritin in Parkinson's disease substantia nigra. Ann Neurol 1994; 36(6): 876-81.
20. Lotfipour AK, Wharton S, Schwarz ST, Gontu V, Schafer A, Peters AM, et al. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. J Magn Reson Imaging 2012; 35(1): 48-55.
21. Logroscino G, Marder K, Graziano J, Freyer G, Slavkovich V, LoIacono N, et al. Altered systemic iron metabolism in Parkinson's disease. Neurology 1997; 49(3): 714-7.
22. Qureshi GA, Qureshi AA, Memon SA, Parvez SH. Impact of selenium, iron, copper and zinc in on/off Parkinson's patients on L-dopa therapy. J Neural Transm Suppl 2006; (71): 229-36.
23. Ling H, Bhidayasiri R. Reduced serum caeruloplasmin levels in non-wilsonian movement disorders. Eur Neurol 2011; 66(3): 123-7.
24. Hegde ML, Shanmugavelu P, Vengamma B, Rao TS, Menon RB, Rao RV, et al. Serum trace element levels and the complexity of inter-element relations in patients with Parkinson's disease. J Trace Elem Med Biol 2004; 18(2): 163-71.
25. Pall HS, Williams AC, Blake DR, Lunec J, Gutteridge JM, Hall M, et al. Raised cerebrospinal-fluid copper concentration in Parkinson's disease. Lancet 1987; 2(8553): 238-41.
26. Miao L, St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. Free Radic Biol Med 2009; 47(4): 344-56.
27. Nikam S, Nikam P, Ahaley SK, Sontakke AV. Oxidative stress in Parkinson's disease. Indian J Clin Biochem 2009; 24(1): 98-101.
28. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Aguilar MV,

Meseguer I, Mateos-Vega CJ, Gonzalez-Munoz MJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm 1998; 105(4-5): 497-505.

29. Szyrwiel L, Pap JS, Malinka W, Szewczuk Z, Kotynia A, Brasun J. Interactions of anti-Parkinson drug benserazide with Zn(II), Cu(II), Fe(II) ions. J Pharm Biomed Anal 2013; 76: 36-43.

30. Gellein K, Syversen T, Steinnes E, Nilsen TI, Dahl OP, Mitrovic S, et al. Trace elements in serum from patients with Parkinson's disease--a prospective case-control study: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). Brain Res 2008; 1219: 111-5.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 13.09.2014
Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015
Accepted: 23.11.2014

Trace Blood Elements and Severity of Parkinson's Disease

Rokhsareh Meamar MD, PhD[1], Ahmad Chitsaz MD[2],
Mohammad Reza Aghaye-Ghazvini PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is a degenerative disorder of the nervous system and it seems that disturbances in trace elements homeostasis mediate progression of the disease. This study aimed to compare the levels of trace elements (Fe, Cu and Zn) in various stages of Parkinson's disease and to assess their correlation with the severity of the disease.

Methods: Serum concentrations of trace elements were measured via Hitachi 902 biochemistry analysis in 109 patients with Parkinson's disease. Then, the severity of disease was evaluated and scored in four stages of 1-1.5, 2-2.5, 3, and 4-5 according to Hoehn and Yahr (HY) staging and also motor part of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III).

Findings: All trace elements levels were within normal reference values and did not differ significantly between different Hoehn and Yahr stages (Fe*:* P = 0.670, Cu: P = 0.540, Zn: P = 0.340). Only patients with higher Hoehn and Yahr stages were older (P = 0.026). When the severity of Parkinson's disease was evaluated using UPDRS III, only there were significant association between age and the scale (P = 0.024).

Conclusion: In this study, we confirmed only the age as a factor correlated with severity of Parkinson's disease. To clarify actual role of trace elements in this disease, more precise examination should be designed.

Keywords: Trace elements, Parkinson disease, Movement disorder, Severity

Citation: Meamar R, Chitsaz A, Aghaye-Ghazvini MR. **Trace Blood Elements and Severity of Parkinson's Disease.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1870-8

1- Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, Islamic Azad University, Najafabad Branch AND Researcher, Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Professor, Isfahan Neurosciences Research Center AND Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3-Isfahan Health Research Station, National Institute of Health Research, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Rokhsareh Meamar MD, PhD, Email: meamar@pharm.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۳۰۸/هفته اول دی ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۱۸

خواص بیوفارماکولوژیک رسوراترول

سیران کاکه برایی[۱]، دکتر الهام نیرومند[۲]، دکتر مظفر خزاعی[۳]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: رسوراترول یک فیتوآلکسین پلی‌فنولی گیاهی است که در برخی گیاهان از جمله بادام زمینی، انگور و تمشک به وفور یافت می‌شود. رسوراترول یکی از ملکول‌های زیستی مهم با خواص بیوفارماکولوژیک متعدد و متنوع است. تاکنون تحقیقات آزمایشگاهی و حیوانی متعددی در مورد آن انجام و کاربردهای مفیدی برای آن بیان شده است. هدف این مطالعه، بررسی و معرفی خواص متنوع این ترکیب زیستی مهم می‌باشد.

روش‌ها: با کلید واژه‌ی Resveratrol در بانک‌های اطلاعاتی معتبر مانند Pubmed، Scopus و ISI جستجو انجام شد و پس از بررسی اولیه‌ی عناوین توسط تیم تحقیق و تعیین مقالات مشترک، خلاصه‌ی مقالات منتخب، تفکیک و در نهایت، حدود ۱۰۰ مقاله مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. اطلاعات متعدد به طور مکرر بازبینی و خلاصه شدند و پس از دسته‌بندی در متن مقاله‌ی حاضر ارایه گردیدند.

یافته‌ها: رسوراترول اثرات آنتی‌اکسیدانی دارد و در درمان و کاهش ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی، چاقی و دیابت تأثیر دارد. همچنین از رشد انواع سرطان‌ها مثل سرطان معده، ریه، پستان، پروستات، کبد و کولورکتال جلوگیری می‌کند و دارای خواص ضد التهابی، ضد پیری و ضد آلزایمری است و به عنوان تنظیم کننده‌ی چرخه و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) عمل می‌کند. رسوراترول دارای خواص شبه استروژنی قوی است.

نتیجه‌گیری: رسوراترول یک ملکول زیستی با خواص پزشکی متنوع است که به طور روزمره تحقیقات بیشتری در مورد آن انجام می‌شود و جایگاه مهم‌تری به خود اختصاص می‌دهد.

واژگان کلیدی: رسوراترول، آنتی‌اکسیدان، ضد سرطان، ضد دیابت

ارجاع: کاکه برایی سیران، نیرومند الهام، خزاعی مظفر. **خواص بیوفارماکولوژیک رسوراترول.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۸): ۱۸۷۹-۱۸۹۶

مقدمه

رسوراترول (Trans-۳,۵,۴-trihydroxystilbene) یک فیتوآلکسین پلی‌فنولی مشتق شده از گیاهان می‌باشد که در پاسخ به استرس‌های محیطی مانند تغییرات آب و هوا، قرار گرفتن در معرض ازن، نور خورشید، فلزات سنگین و عوامل عفونت‌زا مثل میکروارگانیسم‌های پاتوژن، به وسیله‌ی آنزیم استیلبن سینتاز (Stilbene synthase) تولید می‌شود (۱). رسوراترول در حداقل ۷۲ گونه‌ی گیاهی وجود دارد و از طریق واکنش بین ۳ مولکول مالونیل کوآنزیم A و یک مولکول از کوماریل کوآنزیم A تشکیل می‌شود (۲).

ساختار ایزومری رسوراترول به دو شکل سیس و ترانس است. ایزومر ترانس، به علت ساختار غیر

۱- کارشناس ارشد، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳- استاد، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مظفر خزاعی
Email: mkhazaei1345@yahoo.com

قطبی دارای فعالیت بیولوژیکی بیشتری نسبت به نوع سیس است. ایزومر سیس، ناپایدار است و در دسترس نمی‌باشد (۴-۳). اگر ایزومر ترانس برای حداقل ۴۲ ساعت از نور محافظت و حداقل ۲۸ روز در pH ۱ تا ۷ نگهداری شود، پایدار است. در حالی که نوع سیس فقط در pH خنثی و بدون قرار گرفتن در معرض نور پایدار است (۶-۵). رسوراترول یک ترکیب حساس به نور است و اگر یک ساعت در معرض نور باشد، باعث تبدیل ۹۰-۸۰ درصد ایزومر ترانس به شکل سیس می‌شود (۴). همچنین گزارش شده است که نوع ترانس اگر تحت تأثیر اشعه‌ی ماورای بنفش قرار بگیرد، برای مدت ۱۲۰ دقیقه در طول موج ۳۶۶ nm به میزان ۹۰/۶ درصد به نوع سیس تبدیل می‌شود (۳).

منابع

اولین بار در سال ۱۹۳۹ در یک مقاله‌ی ژاپنی از Takaoka (۷) به رسوراترول اشاره شد که آن را از یک داروی پزشکی به نام Veratrum album استخراج کرده بود. این نام برگرفته از مشتقات Resorcinol است که از گونه‌های Veratrum می‌آید. در سال ۱۹۶۳ آن را از ریشه‌ی Polygounm cuspidatum گرفتند که یکی از غنی‌ترین منابع رسوراترول است و در طب سنتی ژاپن و چین کاربرد دارد (۸). رسوراترول در درختانی مانند اکالیپتوس و صنوبر نیز یافت می شود. همچنین در گیاهان خوراکی و میوه‌ها از جمله بادام زمینی، کره‌ی بادام زمینی، انگور به خصوص پوست انگور قرمز، تمشک، زغال اخته، توت و کاج سفید اسکاتلندی یافت می‌شود (۱۱-۹).

خواص فیزیکی و شیمیایی

رسوراترول به صورت پودر و به رنگ سفید مایل به زرد و با فرمول مولکولی $C_{14}H_{12}O_3$، وزن مولکولی ۲۲۸/۲۴ g/mol و نقطه‌ی ذوب بین ۲۵۵ °C ۲۵۳-۲۵۵ است (۱۲). رسوراترول یک ترکیب محلول در چربی است که در اتانول به میزان 50^{-1} mg/ml (۲۰۰ mM) و در دی‌متیل سولفوکساید به میزان 16^{-1} mg/ml (۷۰ mM) (۱۰) و در آب به میزان 3^{-1} mg/۱۰۰ml (۰/۱۳ mM) حل می‌شود (۱۱، ۵).

جذب و متابولیسم

یکی از منابع رسوراترول، پوست انگور قرمز است که دارای ۱۰۰-۵۰ µg در هر گرم وزن مرطوب آن است و این امر موجب غلظت به نسبت بالای رسوراترول در آب انگور قرمز می‌باشد (۱۱). در گیاهان، رسوراترول اغلب به شکل گلیکوزیله (3-O-b-d -glucosides) وجود دارد. دیگر اشکال کونژوگه‌ی آن حاوی گروه‌های ۱-۲ متیل (Pterostilbene) و یک گروه سولفات (Trans-resveratrol-3-sulfate) است (۱۲).

در انسان پس از جذب رسوراترول در کبد به وسیله‌ی آنزیم‌های فاز II کبدی به Trans-resveratrol-3-O-glucuronide محلول در آب و Trans-resveratrol ۱-3-sulfate متابولیزه می‌شود و اغلب از طریق ادرار دفع می‌گردد. رسوراترول موجود در پلاسما دارای نیمه‌عمر ۱۴-۸ دقیقه و متابولیت‌های آن در پلاسما دارای نیمه‌عمر حدود ۹/۲ ساعت است. به هر حال، جذب و میزان اثربخشی متابولیت‌های آن هنوز ناشناخته است (۱۳).

در مقایسه با دیگر پلی‌فنول‌ها مانند Catechin و

Quercetin، ترانس رسوراترول دارای بیشترین جذب و اثربخشی بعد از تجویز خوراکی آن در انسان است (۱۲).

استفاده از طیف گسترده‌ای از غلظت‌های رسوراترول اثرات بیولوژیکی متفاوتی بسته به نوع سلول و بافت ایجاد می‌کند. برای مثال، غلظت‌های بین ۳۲ nM و ۱۰۰ µM در شرایط آزمایشگاهی استفاده می‌شود. در مطالعات حیوانی، به طور معمول دوزهای بین ۵۰۰ mg/kg تا ۱ g/kg استفاده می‌شود (۱۴). در تجویز داخل معدی ۲۰ mg/kg ترانس رسوراترول به موش، حداکثر مقدار ۱/۲ µM در پلاسما ایجاد شد (۱۵).

در مطالعه‌ی دیگری، میزان غلظت پلاسمایی رسوراترول در موش‌های نر درمان شده با دوزهای ۳۰۰، ۱۰۰۰ و ۳۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز، به ترتیب ۵۷۶، ۹۹۱ و ۲۷۲۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. در حالی که غلظت پلاسمایی در موش‌های ماده‌ی درمان شده با همین دوزها، به ترتیب ۳۳۳، ۷۰۴ و ۱۱۳۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر برآورد شده بود (۱۶).

اثربخشی رسوراترول در انسان و موش به میزان جذب و متابولیسم آن بستگی دارد (۱۶). مطالعاتی که در شرایط زیستی درون بدن (In vivo) صورت گرفته‌اند، نشان می‌دهند که بیشترین میزان جذب رسوراترول یعنی ۷۰ درصد آن از طریق تجویز خوراکی است و بیشترین مقدار متابولیت‌های آن در پلاسما وجود دارد (۱۰). بعد از تجویز خوراکی در موش، بیشترین غلظت رسوراترول در مدفوع، ادرار، صفرا، پلاسما، معده و روده دیده می‌شود (۱۶، ۱۲).

آنزیم‌های فاز I کبدی نقش قابل توجهی در متابولیسم رسوراترول ندارند و بعد از تجویز خوراکی در انسان، رسوراترول به میزان ۲۴/۶ درصد در ادرار وجود دارد (۱۷، ۱۴). در حالی که میزان متابولیت‌های رسوراترول در پلاسمای موش بعد از تجویز داخل معدی آن فقط در حدود ۱/۵ درصد است (۱۶). همچنین پلی‌مورفیسم مربوط به جذب و میزان متابولیسم رسوراترول در کبد و روده در میان گونه‌های مختلف متفاوت است. جذب خوراکی رسوراترول در انسان در حدود ۷۵ درصد و به طور عمده از طریق انتشار از بافت پوششی است. متابولیسم گسترده‌ی آن در روده و کبد به طور قابل توجهی کمتر از ۱ درصد می‌باشد. عمده متابولیت‌های رسوراترول هم در ادرار و هم در پلاسما، گلوکورونید سولفات می‌باشد (۱۴).

اثرات فیزیوپاتولوژیکی رسوراترول

اثرات ضد التهابی

التهاب بافت به عنوان یک عامل اپی‌ژنتیک در مراحل اولیه و پیشرفت سرطان یا القای آسیب اکسیداتیو، باعث تحریک رشد سلول می‌شود (۱). آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX-۲ یا Cyclooxygenase-۲) تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین را کاتالیز می‌کند. پروستاگلاندین‌ها می‌توانند با تحریک تکثیر سلول‌های تومور، آغازآنژیوژنز و سرکوب آپوپتوز را در طی پیشرفت سرطان، در مدل‌های آزمایشگاهی کشت سلول‌های انسانی و موش القا کنند. آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX-۲) در طی تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین، باعث تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) نیز می‌شود که علت مستقیم تخریب DNA ناشی از استرس اکسیداتیو می‌باشد. رسوراترول به طور

مستقیم فعالیت COX-۲ را مهار و فعالیت ضد التهابی را در انسان و موش از طریق مسیرهای مختلف که اغلب بر مهار COX-۲ و COX-۱ متمرکز می‌شوند، اعمال می‌کند (۲۰-۱۸). رسوراترول علاوه بر مهار بیان COX-۲ و COX-۱ از طریق سرکوب فعالیت NF-Kappa β (Nuclear factor-kappa β) و کیناز I-Kβ (Inhibitor of kβ)، باعث کاهش تولید پروستاگلاندین E۲ و شکل‌گیری ROS از لیپو پلی‌ساکاریدهای سلول‌های میکروگلی فعال شده، می‌گردد (۲۱).

فعالیت ضد سرطانی

اثرات قوی و ضد سرطانی رسوراترول در اوایل سال ۱۹۹۷ شناخته شد که از طریق القای تشکیل هیدروکربن‌های آروماتیک چند هسته‌ای (DMBA یا Dimethylbenz anthracene) از شروع و پیشرفت تومور در مدل‌های کشت رده‌های سلولی سرطانی جلوگیری می‌کند (۲۲، ۱). پس از آن، مطالعات گسترده‌ای در زمینه‌ی خواص ضد سرطانی رسوراترول بر روی سرطان‌های مختلف در مدل‌های مختلف موش از جمله سرطان پوست ایجاد شده از طریق مواد شیمیایی و یا اشعه‌ی UV (Ultraviolet) (۲۳)، سرطان‌های معده، کولورکتال، ریه، سینه، پروستات، کبد، فیبروسارکوم، پانکراس، نوروبلاستوما و لوکمی صورت گرفت (۲۴، ۲۲، ۱۴، ۱).

سرطان پوست

سرطان پوست یکی از شایع‌ترین نوع بدخیمی در انسان است و هر سال، بیش از یک میلیون مورد جدید از سرطان پوست غیر ملانوم در ایالات متحده‌ی امریکا شناسایی می‌شود. اثرات رسوراترول در برابر اختلالات متعدد جلدی از جمله سرطان پوست، آزمایش شده است. کاربرد موضعی رسوراترول (۲۵ µmol) در مدل موش بدون مو SKH-۱، به طور قابل توجهی اثرات فتوتوکسیسیتی ناشی از اشعه‌ی ماورای بنفش با طول موج ۱۸۰ mJ/cm^2 (UV) را مهار می‌کند (۲۳). هیپرپلازی پوست ناشی از در معرض قرار گرفتن متناوب با اشعه‌ی UV (۱۸۰ mJ/cm^2) به طور قابل توجهی در دوز ۱۰ µmol رسوراترول برای مدت ۳۰ دقیقه قبل از در معرض قرار گرفتن در برابر UV، مهار می‌شود (۲۵).

سرطان سینه

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در زنان و سومین سرطان شایع در سراسر جهان می‌باشد. عوامل ژنتیکی و محیطی نقش قابل توجهی را در پیشرفت سرطان سینه بازی می‌کنند (۲۶). رسوراترول بر اساس شباهت ساختاری به دی‌اتیل استیل بسترول که یک استروژن سنتتیک است، به عنوان یک فیتواستروژن نیز شناسایی شده است که می‌تواند به هر دوی گیرنده‌های α و β متصل شود و عامل رونویسی وابسته به گیرنده‌ی استروژن را در سلول‌های سرطان سینه فعال کند (۲۷-۲۶).

رسوراترول در بسیاری از رده‌های سلولی سرطان سینه از جمله (Michigan cancer foundation-۷) MCF-۷ (گیرنده‌ی استروژن مثبت)، T۴۷D (گیرنده‌ی استروژن منفی) به عنوان یک آگونیست قوی عمل می‌کند. در حالی که در برخی دیگر از

رده‌های سلولی، رسوراترول فعالیت برابر یا کمتری نسبت به استرادیول از خود نشان می‌دهد (۲۸). در مطالعات دیگر گزارش شده است که رسوراترول به وسیله‌ی مهار لیگاند وابسته به Fas، رشد سلول‌های رده‌ی T۴۷D را مهار می‌کند و در دوزهای بیشتر از ۱ µmol، به طور وابسته به دوز، رشد سلول‌های MCF-۷ را نیز به وسیله‌ی آنتاگونیزه کردن اثرات تحریکی β-۱۷ استرادیول متوقف می‌کند (۲۹). همچنین مکمل‌های رسوراترول، توسعه و رشد تومور پستان و متاستاز آن را در مدل موش ترانس ژنی HER۱۲ کاهش می‌دهند (۳۰).

در موش بدون سیستم ایمنی (Nude)، دوز ۲۵ mg/kg/day رسوراترول موجب کاهش رشد تومور، کاهش آنژیوژنز و افزایش آپوپتوز در رده‌ی سلولی MDA-MB-۲۳۱ می‌شود (۳۰). Udenigwe و همکاران نشان دادند که تجویز ۶۲۵ mg/kg رسوراترول در رژیم غذایی برای مدت ۲۸ هفته، آدنوکارسینومای پروستات را در موش ترانس ژن سرکوب می‌کند (۳۱). در مطالعه‌ی دیگری بر روی سلول‌های سرطان پستانی با متاستاز بالا (۴T۱)، اثرات مهاری رسوراترول در دوزهای ۱-۵ mg/kg به صورت تجویز داخل صفاقی و برای مدت زمان ۲۳ روز مشاهده نشد. اگر چه رشد این سلول‌ها در مطالعات In vitro مهار شد (۲۹). تفاوت در آزمایش‌های زنوگرافت، هنوز هم بی‌پاسخ مانده است؛ اگر چه احتمال می‌رود که ناشی از انتخاب دوزهای نامناسب باشد.

سرطان معده و کولورکتال

از لحاظ شاخص اتیولوژیکی اولیه، علل اصلی سرطان معده، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی سرطانزا و عفونت مزمن با هلیکوباکتر می‌باشد. رسوراترول به عنوان یکی از مهار کننده‌های تکثیر هلیکوباکترپیلوری عمل می‌کند (۳۲). تعدادی از سلول‌ها در پاسخ به درمان رسوراترول، چرخه‌ی سلولی را متوقف می‌کنند و دچار آپوپتوز می‌شوند. در انواع رده‌های سلولی آدنوکارسینومای معده، سیگنال‌های آپوپتوزی داخل سلولی به وسیله‌ی رسوراترول تحریک می‌شود (۳۳). در سلول‌های سرطان کولون، رسوراترول باعث فعال شدن انواع کاسپازها و ایجاد آپوپتوز به دنبال آن می‌شود. همچنین، باعث تجمع پروتئین‌های پیش آپوپتوزی مانند Bax (BCL-۲ associated x protein)، Bak (BCL-۲ antagonist killer ۱) و انتشار Fas در غشای سلول می‌گردد. دوز ۱۰۰ µM رسوراترول به مدت ۴۸ ساعت، مرگ سلولی را در سلول‌های سرطانی کولورکتال القا می‌کند (۳۴).

سایر خواص

پریودنتیت یک بیماری چند عاملی است که به وسیله‌ی عوامل بسیاری مانند میکروارگانیسم‌های دهانی، اختلالات ژنتیکی، استفاده از الکل و تنباکو، تغذیه، دیابت و استرس ایجاد می‌شود. رسوراترول به عنوان یک مهار کننده‌ی قوی التهاب است که خواص ضد التهابی آن همراه با مهار NF-Kβ در LPS (Lipo poly saccharide) و TNF-α (Tumor necrosis factor-alpha) می‌باشد (۳۴، ۱۷). رسوراترول همچنین موجب القای گیرنده‌ی استروژنی و فعالیت سیگنال‌های ERK۱/۲ (Extracellular-signal-regulated kinases) می‌شود و نیز موجب افزایش بیان ژن استئوژنیک Runx۲/cbfal -عامل رونویسی مهم در تمایز

استئوبلاست‌ها- می‌شود (۲۸). در یک مطالعه، این فرضیه بیان شد که رسوراترول می‌تواند نقش مهمی را در درمان پریودنتیت ایفا کند (۳۵).

فعالیت آنتی‌اکسیدان

گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به عنوان یک واسطه‌ی مهم در مکانیسم‌های سلولی مانند عبور سیگنال‌های سلولی و کنترل رونویسی اهمیت دارند، اما افزایش بیش از حد ROS ممکن است منجر به ایجاد تغییرات اکسیداتیو در ماکرومولکول‌های سلولی از جمله لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک شود. بر این اساس، منشأ قابل توجهی از بیماری‌های انسان، تغییرات سطح ROS است. شواهد نشان می‌دهد که رسوراترول هم دارای خاصیت مهار کنندگی رادیکال‌های آزاد و هم خواص آنتی‌اکسیدانی و افزایش تعدادی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو می‌باشد که توانایی آنتی‌اکسیدانی آن وابسته به خواص گروه‌های هیدروکسیل پلی‌فنولی آن است (۳۶).

بسیاری از ترکیبات دارای گروهای آروماتیک، می‌توانند به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کنند و با تشکیل رادیکال‌های آزاد از طریق ساختار رزونانسی خود از اکسیداسیون مداوم جلوگیری کنند. رسوراترول محتوی ۲ گروه آروماتیک است و به عنوان یک آنتی‌اکسیدان از استرس اکسیداتیو ایجاد شده‌ی ناشی از تخریب سلولی و بیماری جلوگیری می‌کند (۱۰). رسوراترول آپوپتوز ناشی از القای اکسیداتیو در رده‌های سلولی مختلف از جمله فیبروبلاست‌های موش Swiss-۳T۳ و فئوکروموسیتوما (PC۱۲ یا Pheochromocytoma۱۲) و سلول‌های اپی‌تلیال پیگمانته‌ی شبکیه را مهار می‌کند. همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی رسوراترول می‌تواند همراه با جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز در انسان باشد (۳۷-۳۸).

اثرات قلبی- عروقی

بیماری‌های قلبی- عروقی یکی ازعلل مهم مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته مانند ایالات متحده‌ی آمریکا می‌باشد. در حدود ۱۰۰ میلیون آمریکایی از برخی بیماری‌های عروقی از جمله فشار خون بالا، آترواسکلروز و بیماری‌های کرونری قلب رنج می‌برند. عوامل متعددی از جمله سن، جنس، عوامل ژنتیکی و همچنین شیوه‌ی زندگی بر روی بیماری‌های قلبی- عروقی تأثیر می‌گذارند (۳۹).

بیماری‌های قلبی- عروقی در میان مردم فرانسه با وجود استفاده از رژیم غذایی پر چرب و استعمال دخانیات، کمتر از میزان مورد انتظار است. این مشاهدات به کلمه‌ای به نام French paradox اشاره می‌کند که ممکن است به علت افزایش مصرف آب انگور همراه با رژیم غذایی این مردم باشد (۹). آب انگور قرمز، یکی از غنی‌ترین منابع رسوراترول می‌باشد که عوارض قلبی- عروقی را کاهش می‌دهد. در مطالعات انسانی رسوراترول موجب مهار پراکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی پایین، افزایش سطح HDL (High-density lipoprotein)، گشاد شدن عروق (شاید از طریق القای سنتز نیتریک اکساید)، مهار آندوتلین، تغییرات آنژیوژنیک و کاهش آریتمی بطنی و فعالیت آنتی‌ترومبین، جلوگیری از تجمع پلاکت و مهار یا کاهش ROS و کاهش فشار خون می‌شود (۴۰-۴۲).

حفاظت قلبی رسوراترول در انسان، جلوگیری از اکسیداسیون LDL (Low-density lipoprotein) می‌باشد. اکسیداسیون LDL می‌تواند باعث شکل‌گیری یک لایه‌ی چربی در شریان‌ها و ایجاد و توسعه‌ی آترواسکلروز شود (۴۰). تجویز رسوراترول همراه با رژیم غذایی غنی از چربی، میزان تجمع پلاکت راکاهش داد. همچنین جلوگیری از ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیم به عنوان هدفی برای عملکرد رسوراترول در مهار تجمع پلاکتی ناشی از ترومبین پیشنهاد می‌شود (۴۲). با توجه به این که رسوراترول آنتی‌اکسیدان مهم در آب انگور است، در تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیکی میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌تواند با مصرف روزانه‌ی ml/day ۳۰۰-۱۵۰ آب انگور قرمز کاهش یابد (۳۹).

چاقی و دیابت

مطالعات طولانی مدت بر روی جوندگان، شواهد و مدارک قانع کننده‌ای را در خصوص اثرات مطلوب مصرف رسوراترول همراه با رژیم غذایی غنی از چربی ارایه می‌دهد. آزمایش‌ها بر روی موش با رژیم غذایی غنی از کالری به همراه تجویز رسوراترول به میزان ۰/۰۴ درصد برای مدت ۱۵ هفته نشان می‌دهد که رسوراترول باعث افزایش بقا و بهبود عملکرد حرکتی و تغییرات در بیان ژن‌های متعددی می‌گردد که در حیوانات با الگوی رژیم غذایی استاندارد یافت می‌شود. هر چند الگوی رژیم غذایی غنی از چربی به همراه تجویز رسوراترول در موش، کاهش کل محتوای چربی بدن به خصوص در اپیدیدیم، کانال اینگوینال و بافت چربی سفید خلف صفاقی را موجب می‌شود (۴۳).

رسوراترول تجویز شده در حیوانات، به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش شاخص چربی احشایی و شاخص توده‌ی کبدی می‌شود (۴۴). گزارش شده است که رسوراترول (دوز mg/kg ۱۰ به ازای وزن بدن)، برای مدت ۸ هفته در کاهش وزن بدن در موش‌های صحرایی چاق بی‌اثر است، هر چند کاهش اندکی در محتوای چربی بدن ایجاد می‌کند. علاوه بر این، در موش‌های صحرایی چاق، رسوراترول تغییرات سودمندی را بر پارامترهای لیپید ایجاد می‌کند. در این حیوانات، تجویز رسوراترول منجر به کاهش معنی‌داری در تری‌گلیسیریدهای پلاسما، اسیدهای چرب آزاد و کلسترول و تری‌گلیسیرید کبد در مقایسه با موش صحرایی چاق درمان نشده با رسوراترول را نشان می‌دهد. شواهد بیانگر آن است که رسوراترول نه تنها قادر است بخشی از اثرات زیانبار رژیم غذایی غنی از کالری را جبران کند؛ بلکه دارای توانایی القای تغییراتی مشابه در محدودیت دریافت کالری نیز می‌باشد (۴۵).

پیشنهاد می‌شود که رسوراترول اثرات خود را با مکانیسمی در ارتباط با بیان ژن‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو و بیوژنز میتوکندری اعمال می‌کند. اطلاعات متعددی همچنین دلالت می‌کند که فعالیت پروتئین داستیلاز کننده (Deacetylase) وابسته به NAD^+ (Nicotinamid adenine dinucleotide) و Sirt۱ (Sirtuin۱) هم نقش محوری در فعالیت رسوراترول دارد (۴۷-۴۶). تجویز داخل معدی رسوراترول (mg/kg ۵۰ وزن بدن) به موش طبیعی غیر ناشتا، موجب کاهش انسولین خون در مدت زمان ۳۰ دقیقه شد. از طرف دیگر، تجویز داخل صفاقی رسوراترول به میزان mg/kg ۳ یا mg/kg ۱۰ وزن بدن

در موش ناشتا، پس از مدت زمان ۹۰ دقیقه به طور معنی‌داری موجب افزایش انسولین خون می‌شود (۴۸).

رسوراترول و بیماری‌های تولید مثل

رسوراترول و ترانس رسوراترول، فیتواستروژن‌های قوی هستند که به طور طبیعی از ترکیبات غیر استروئیدی گیاهان مشتق می‌شوند و از نظر عملکردی و ساختاری شبیه استروژن‌هایی (استرادیول) هستند که در بدن تولید می‌شود. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که ترانس رسوراترول به گیرنده‌های استروژن انسانی متصل می‌شود و فعالیت استروژنی را در بدن افزایش می‌دهد (۴۹، ۲۸). Singh و همکاران گزارش کردند که رسوراترول وزن مرطوب رحم و نیز وزن رحم موش صحرایی را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد. همچنین تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال و تعداد غدد اپی‌تلیالی رحمی افزایش می‌دهد که در نتیجه باعث افزایش بیان فسفوریلاسیون AKT (Protein kinase B)، PTGS۲ (Prostaglandin-endoperoxide synthase۲) و پروتئین XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) می‌شود. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که رسوراترول دارای فعالیت استروژنیک برای هر دو ایزوفرم ESR (Estrogen receptor alpha, beta) (ESR۱، ESR۲) می‌باشد. بیان گیرنده‌ی پروژسترون A در حضور رسوراترول از این فرضیه حمایت می‌کند که رسوراترول در آندومتر به عنوان یک آنتی‌آپوپتوتیک از طریق تنظیم عوامل AKT، PTGS۲ و پروتئین XIAP عمل می‌کند و به طور مثبت در حاملگی و باروری ایفای نقش می‌کند (۵۰).

در یک مطالعه، تجویز رسوراترول همراه با قرص‌های پیشگیری از بارداری برای درمان دردهای آندومتریوزی صورت گرفت. نتیجه‌ی این مطالعه نشان می داد که رسوراترول (۳۰ mg) همراه با مصرف قرص ضد بارداری بعد از استفاده در مدت ۲ ماه، در ۸۲ درصد از بیماران به طور معنی‌داری دردهای لگنی ودیسمنوره را در آن‌ها کاهش داده، همچنین بیان سیکلواکسیژناز۲ و آروماتاز در بافت‌های آندومتر ۴۲ نفر از این بیماران برای بررسی آندومتریوز مورد مطالعه قرار گرفتند. با توجه به این که در ۱۶ نفر از این بیماران مصرف قرص‌های ضد بارداری به تنهایی و در ۲۶ نفر باقی‌مانده ترکیب رسوراترول با قرص ضد بارداری تجویز شده بود مهار هم آروماتاز و سیکلواکسیژناز۲ به طور معنی‌داری در آندومتر بیماران مصرف کننده ترکیب رسوراترول + دروسپیرون (Drospirenone) در مقایسه با بیماران مصرف کننده‌ی قرص‌های پیشگیری از بارداری به تنهایی، بیشتر است (۵۱).

مطالعه‌ی Hsia و همکاران نشان داد که تجویز رسوراترول موجب مهار PGF-۲α (Prostaglandin F۲ alpha)، اکسی‌توسین، استیل کولین و Carbachol القا شده در انقباضات رحم در موش می‌شود. رسوراترول موجب مهار انقباضات رحمی ایجاد شده به وسیله‌ی فعال کردن کانال‌های کلسیم و دپلاریزه کردن در پاسخ به افزایش KCL (Potassium chloride) می‌شود. همچنین موجب مهار افزایش PGF-۲α القا شده در سلول‌های عضله‌ی صاف رحم در انسان و مهار PGF-۲α القا شده در انقباضات رحمی در موش و در شرایط In vivo می‌شود. همچنین نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که رسوراترول افزایش داخل سلولی غلظت کلسیم القا شده به وسیله‌ی افزایش K و PGF-۲α را سرکوب می‌کند (۵۲).

سیستم عصبی مرکزی

رسوراترول به طور قابل توجهی باعث کاهش تشکیل پلاک در مغز حیوانات که یکی از علل ایجاد بیماری آلزایمر می‌باشد، می‌گردد (۵۳). در موش تجویز خوراکی رسوراترول شکل‌گیری پلاک‌های مغزی در هیپوتالاموس را به میزان ۹۰ درصد و در جسم مخطط (استریاتوم) ۸۹ درصد و در قسمت قشر میانی مغز به میزان ۴۸ درصد کاهش می‌دهد. در انسان نیز به صورت تئوری بیان شده است که دوز خوراکی رسوراترول، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی بتا همراه با تغییرات سنی ایجاد شده در مغز را کاهش می‌دهد. محققین، تئوری مکانیسم جلوگیری از تشکیل پلاک توسط رسوراترول را توانایی باند شدن آن به یون مس (Copper) می‌دانند (۵۵-۵۴).

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که افزایش سطح سیرتوئین۱ در مغز جنین، نقش مهمی در رشد و توسعه‌ی مغز دارد. در موش بالغ، سیرتوئین۱ (Sirtuin۱) در مخچه، قشر مغز و در ناحیه‌ی هیپوکمپ یافت می‌شود. ارتباط بین بیماری آلزایمر و سیرتوئین۱ به طور مشخصی مشهود است. در حقیقت، اشکال الیگومری محلول آمیلوئیدی بتا در خارج و در داخل سلول موجب آغاز و علایم بیماری آلزایمر می‌باشند (۵۵). نقش رسوراترول در جلوگیری از بیماری آلزایمر هنوز هم ناشناخته است. رسوراترول مکانیسم‌های متعددی را در بیماری آلزایمر تنظیم می‌کند، از جمله فعال کردن سیرتوئین۱ که می‌تواند موجب محدودیت در رژیم غذایی شود. در بیماری هانتیگتون ایجاد شده در مدل موش، تجویز رسوراترول موجب القای سیرتوئین۱ و به دنبال آن محافظت از عصب در برابر سمیت و تخریب آهسته‌ی نورون ناشی از قطع شدن آکسون می‌شود (۵۶).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مکانیسم حفاظتی رسوراترول در برابر تخریب عصبی مستقل از خواص آنتی‌اکسیدانی آن است. تحقیقات دیگر نشان می‌دهد که آب انار، غنی از پلی‌فنول است و می‌تواند مغز موش تازه متولد شده را در برابر هیپوکسی ناشی از ایسکمی محافظت کند؛ به دلیل این که پلی‌فنول موجود موجب کاهش فعالیت کاسپاز۳ و کالپین (Calpain) می‌شود (۵۷).

اثرات ضد پیری

Howitz و همکاران گزارش کردند که رسوراترول به طور معنی‌داری موجب افزایش طول عمر در مخمر (Saccharomycess cerevisiae) می‌شود (۵۸). مطالعات بعدی نشان داد که رسوراترول موجب افزایش طول عمر در نوعی کرم (Caenorhabditis elegans) و مگس سرکه (Drosophila) نیز می‌شود (۵۶). گروهی دیگر از محققان ایتالیایی اولین نتیجه‌ی مثبت را از تجویز رسوراترول در مهره‌داران به دست آوردند. آن‌ها با استفاده از یک ماهی با طول عمر کوتاه (در حدود ۹ هفته) از نوع Nothobranchius furzeri دریافتند که بیشترین دوز رسوراترول در آن مطالعه به طور متوسط، طول عمر ماهی را در حدود ۵۶ درصد نسبت به گروه شاهد افزایش می‌دهد. هر چند، افزایش اندک در میزان مرگ و میر در ماهی‌های جوان به علت فعالیت سمی ضعیف رسوراترول مشاهده شد (۵۹).

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیس‌موتاز، می‌تواند موجب افزایش طول عمر شود. اثر داروهای

آنتی‌اکسیدان به عنوان مولکول‌های ضد پیری به طور شفاف مشخص نیست؛ چرا که افزایش طول عمر در حضور گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از بین می‌رود (۶۱-۶۰). بنابراین، می‌توان استدلال کرد که اثرات سودمند رسوراترول در طول عمر منحصر به خواص آنتی‌اکسیدانی آن نیست. جدیدترین مطالعه در این زمینه نشان می‌دهد که اثرات مثبت رسوراترول بر روی بافت‌های پیر از جمله مغز، قلب و عضلات اسکلتی، همراه با افزایش بیان سیرتوئین ۱ نیست. بنابراین پیشنهاد شده است که اثرات ضد پیری رسوراترول می‌تواند مستقل از فعالیت سیرتوئین ۱ باشد (۲۴).

به نظر می‌رسد که اثرات بیولوژیکی رسوراترول ناشی از محدودیت در رژیم غذایی است که عملکرد آن به وسیله‌ی مهار لیپاز و کاهش جذب چربی از طریق دیواره‌های روده صورت می‌گیرد. مطالعات دیگر نشان می‌دهد که رسوراترول با افزایش فعالیت سیرتوئین ۱ و PGC-1α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) موجب بهبود در عملکرد میتوکندری می‌شود. فقط شکل مولکولی ترانس- رسوراترول قادر به فعال کردن ژن سیرتوئین ۱ در پستانداران در شرایط In vitro می‌باشد. آنزیم‌های گروه سیرتوئین یک مسیر بیوشیمیایی که منجر به محدودیت در رژیم غذایی می‌شود، می‌باشند که نقش اصلی آن تنظیم فعالیت بسیاری از ژن‌های کلیدی مسؤول در متابولیسم، دفاع و تقسیم سلول می‌باشد. رسوراترول یک فعال کننده‌ی بالقوه‌ی سیرتوئین است (۶۲).

تنظیم سیکل سلولی

تنظیم عملکرد چرخه‌ی سلولی از طریق واکنش بین کیناز وابسته به سایکلین (cdk ۱ ,۲ ,۴, ۶) و تنظیم زیر واحدهای سایکلین از جمله سایکلین‌های A، B، Ds و E و مهار پروتئین‌هایی مانند P۲۱WAF۱ و p۲۷kIp۱ صورت می‌گیرد. فعالیت هماهنگ میان سایکلین‌های CDK۴/۶/Ds و سایکلین E/cdk۲ و سایکلین A/cd۲ که برای پیشرفت و انتقال از مرحله‌ی G۱/S به مرحله‌ی S مورد نیاز می‌باشد؛ در حالی که برای عبور از نقاط بحرانی چرخه‌ی سلولی، فعالیت سایکلین‌های cdk۱/A و B مورد نیاز است. به طور مشخصی آزادسازی سایکلین D۱-Rb محور مشترک انواع مختلف سرطان‌های بدخیم انسانی از جمله سرطان سینه، مری، کبد، ریه و پوست می‌باشد. رسوراترول واسطه‌های چرخه‌ی سلولی را در سلول‌های سرطانی در مرحله‌ی G۱/S متوقف می‌سازد (۱).

فعالیت ضد تکثیری رسوراترول به صورت القای p۲۱WAF۱۹ و p۲۷KJPI و تنظیم کاهشی سایکلین D۱/D۲/E و cdk۲/۴/۶ و افزایش فسفوریلاسیون pRb می‌باشد. در انواع سلول‌های دیگر، رسوراترول چرخه‌ی سلولی را در مرحله‌ی S متوقف می‌کند. همچنین به وسیله‌ی مهار cdk۷ و p۳۴cdc۲ کیناز موجب توقف سیکل سلول در مرحله‌ی G۲/M می‌شود (۶۵-۶۳).

تنظیم آپوپتوز

رسوراترول باعث توقف رشد سلول به وسیله‌ی مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شود. اثرات مهاری رسوراترول بر روی رشد سلول در مراحل اولیه، به واسطه‌ی بیان

فعالیت P۵۳ یا بدون واسطه‌ی P۵۳ همراه با تنظیم افزایشی P۲۱WAF۱ و تنظیم کاهشی فعال کننده‌های چرخه‌ی سلولی اعمال می‌شود (۱). رسوراترول از طریق فعال کردن گیرنده‌ی آپوپتوز Fas/CD۹۵–Apo۱ موجب مرگ سلول می‌شود. اعضای گیرنده‌های آپوپتوزی بعد از اتصال لیگاند مربوط به صورت سیگنال‌های آبشاری فعال می‌شوند. رسوراترول همچنین می‌تواند باعث انتشار Fas/CD۹۵ به داخل نواحی خاصی از غشا (Lipid raft) در مسیر غیر وابسته به لیگاند شود و با افزایش اثر سیگنال‌های Fas/CD۹۵ و دیگر گیرنده‌ها، باعث مرگ سلول‌های سرطان کولون گردد (۶۸–۶۶).

همچنین رسوراترول بیان عوامل پیش‌آپوپتوزی از جمله عوامل PMA-induced protein 1 (Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1)، Immediate-early-response protein APR، Bax (BCL2- associated X protein)، BAK (BCL2-antagonist/ killer 1)، PUMA (p53 upregulated modulator of apoptosis)، Noxa، Bim (Bcl-2 Interacting Mediator Of Cell Death)، را القا می‌کند و بیان عوامل ضد آپوپتوزی bc۱۲، bcl-x۱ و Mcl–۱ را که به طور مستقیم در مسیر مرگ میتوکندری اعمال می‌شوند، مهار می‌کند. فعالیت آپوپتوزی رسوراترول ممکن است از طریق تغییر در عملکرد میتوکندری صورت گیرد. در این حالت، رسوراترول موجب القای دپولاریزاسیون غشای میتوکندری و مهار بیان ذرات F۰F۱ در مسیر وابسته به تغییرات bcl–۲ می‌شود. رسوراترول همچنین بیان NAG–۱ (NSAID –۱ activated gene) را که یک پروتئین پیش‌آپوپتوزی است، القا می‌کند (۷۰–۶۹). در سلول‌های نوروبلاستومای انسانی، رسوراترول با القای غشای میتوکندری، منجر به آزاد شدن سیتوکروم C و در پی آن فعال شدن کاسپاز ۳ و ۹ می‌شود که از پروتئازهای سیستئینی با فعالیت پیش‌آپوپتوزی هستند (۷۱).

آنژیوژنز

آنژیوژنز فرایندی است که در آن عروق خونی جدید از عروقی قبلی، جوانه می‌زنند. بعد از تولد آنژیوژنز هم به عنوان یک تنظیم کننده در بازسازی بخشی از ساختارهای آسیب دیده و همچنین در تغییرات پاتولوژیک گوناگون دخالت می‌کند. مکانیسم مولکولی رسوراترول در مهار تکثیر سلول‌های تومور به صورت سرکوب عوامل رونویسی از جمله Egr–۱ (Early growth response protein–۱)، Ap–۱ (Activator protein–۱)، (Nuclear factor kappa B) NF-Kβ و تنظیم کاهشی بیان ژن‌های آنتی‌آپوپتوزی و فعالیت کاسپازها می‌باشد (۷۲).

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که رسوراترول بر روی متابولیسم سلول‌های آندوتلیال شریان کرونری تأثیر دارد و به عنوان یک فعال کننده‌ی قوی در بیوژنز میتوکندری عمل می‌کند. این اثرات به صورت تنظیم افزایشی مسیر سیگنالی، موجب افزایش میتوکندری‌ها و محتوای mtDNA (Mitochondrial DNA) و افزایش بیان زنجیره‌ی انتقال الکترون و القای عوامل بیوژنز میتوکندری از جمله Nrf–۱ (Nuclear respiratory factor–۱)، PGF–α و (Transcription factor A mitochondrial) Tfam می‌شود (۷۳).

اثرات رسوراترول به عنوان سرکوبگر آنژیوژنز در سلول‌های گلیوما در موش به طور معنی‌داری موجب

کاهش در اندازه‌ی تومور می‌شود (۷۴). بعد از درمان با لیزر در موش، آنژیوژنز به صورت غیر طبیعی در شبکیه اتفاق می‌افتد که در صورت تزریق رسوراترول به موش‌ها، عروق خونی غیر طبیعی شروع به ناپدید شدن کردند. به طور مشابه، رسوراترول رشد عروق خونی جدید را در حیوانات به وسیله‌ی مهار مستقیم رشد سلول‌های آندوتلیال مویرگی سرکوب می‌کند (۷۵) و بیان (Vascular endothelial growth factor) VEGF و گیرنده‌ی عامل رشد فیبروبلاستی (FGF یا Fibroblast growth factor) را که واسطه‌های مهم رگ‌زایی هستند، متوقف می‌کند و به طور قابل توجهی ترمیم زخم وابسته به آنژیوژنز را به تأخیر می‌اندازد. در معرض قرار دادن سلول‌های آندوتلیال ورید بند ناف انسانی با دوزهای پایین رسوراترول به طور معنی‌داری مهاجرت و تشکیل عروق وابسته به VEGF را متوقف می‌کند، اما تکثیر سلولی را متوقف نمی‌سازد (۷۶).

سمیت رسوراترول

مطالعات حیوانی

دریک تحقیق پس از تجویز رسوراترول با دوزهای ۰/۳ g/kg/day، ۱ و ۳ برای مدت ۴ هفته، فقط ۲ مورد از ۴۰ موش دریافت کننده‌ی بیشترین دوز در این آزمایش مردند. بسیاری از عوارض جانبی ایجاد شده در بیشترین دوز مورد استفاده، سمیت کلیوی بود و هیچ عارضه‌ی جانبی دیگری در این حیوانات به خصوص در بافت کبد مشاهده نشد (۷۸-۷۷). علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعات قبلی در خصوص تجویز دوز ۲۰ mg/kg/day برای مدت ۴ هفته در موش را که افزایش خفیفی در میزان سطح آنزیم‌های آسپارتات آمینو ترانسفراز در کبد، مغز و در وزن بیضه به دنبال داشت، تأیید نمی‌کند. در شرایط In vivo، تجویز بیشترین دوز رسوراترول به میزان ۷۵۰ mg/kg/day برای مدت ۳ ماه در موش‌های نر و ماده و نیز در خرگوش، نشان می‌دهد که رسوراترول به خوبی توسط این حیوانات تحمل می‌شود و هیچ عارضه‌ی سمی بر جنین آن‌ها نیز ایجاد نمی‌کند (۷۸، ۱۵).

مطالعات انسانی

در انسان نیز اثرات جانبی رسوراترول مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه بعد از تجویز رسوراترول به میزان ۵ g /۷۰ kg وزن بدن به عنوان مصرف واحد و دوز ۰/۹ g/day برای تجویز تکراری آن در ۱۰۴ بیمار به ترتیب در حدود یک در ۲۰۰ و یک در ۴۰ مورد سمیت کلیوی انسان گزارش شد (۳۷). در مطالعه‌ی دیگری بعد از تجویز ۴۰۰ mg رسوراترول، سه عارضه‌ی جانبی از جمله تغییرات الکترولیت‌های خون، نازوفارنژیت و بثورات جلدی قرمز در سه مورد از ۲۴ بیمار گزارش شد. در دیگر دوزهای تجویز شده در مطالعات فارماکوکینتیک، در ۲ مورد از ۴۰ بیمار دریافت کننده‌ی ۱ g رسوراترول، عارضه‌ی جانبی بیولوژیکی خفیفی از جمله کمی افزایش بیلی‌روبین خون و سطح آلانین آمینو ترانسفراز دیده شد (۸۰-۷۹).

با تجویز دوزهای متعدد رسوراترول از جمله ۲۵ mg، ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ در ۴۰ نفر از بیماران برای مدت زمان ۴۸ ساعت و به فواصل ۴ ساعت، شایع‌ترین عارضه‌ی جانبی گزارش شده سردرد در ناحیه‌ی فرونتال بود. عوارض جانبی دیگر در گروه دریافت کننده‌ی ۲۵ mg، سردرد، درد عضلانی در اندام تحتانی و خواب‌آلودگی بود. در گروه دریافت

کننده‌ی ۱۰۰ mg، عارضه‌ی التهاب اپیدیدیم و در گروه ۱۵۰ mg سرگیجه و سردرد در ناحیه‌ی اکسی‌پیتال گزارش شد (۸۱).

رسوراترول و بلوغ آزمایشگاهی تخمک

در طی بلوغ اووسیت‌های خوک در شرایط بلوغ آزمایشگاهی (IVM یا In vitro maturation)، رسوراترول (دوز ۲ Mμ) موجب کاهش سطح داخل سلولی گونه‌های آزاد اکسیژنی (ROS) و افزایش غلظت داخل سلولی GSH (Intracellular glutathaion) در اووسیت‌های بالغ می‌شود. همچنین موجب کاهش آپوپتوز وابسته به بیان ژن در اووسیت‌های بالغ و سلول های کومولوس می‌گردد (۸۲). از این یافته می‌توان فهمید که رسوراترول ممکن است نقش قابل توجهی در کاهش داخل سلولی ROS در اووسیت‌های بالغ داشته باشد. درمان با دوز ۱۰ μM رسوراترول طی شرایط IVM به طور معنی‌داری موجب کاهش بلوغ هسته‌ای می شود. در غلظت‌های خاص، رسوراترول خواص پیش‌آپوپتوزی خود را در سلول‌های سوماتیک اعمال می‌کند (۸۳).

تنظیم هموستاز GSH به وسیله‌ی رسوراترول ممکن است نقش مهم و سودمندی را در بلوغ اووسیت و رشد جنین بازی کند. در طی IVM اووسیت‌های گاو، رسوراترول (۴۰-۲۰ μM) به طور معنی‌داری موجب کاهش درصد اووسیت‌های رسیده به متافاز II می‌شوند (۸۴). بنابراین، دوزهای بیشتر از ۱۰ μM ممکن است اثرات مضری را بر بلوغ اووسیت‌ها داشته باشند و علت آن ممکن است مهار فعالیت‌های فسفو دی‌استرازهای مختلف باشد که منجر به افزایش غلظت cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) سیتوزول و ایجاد توقف در بلوغ می‌شود. دوز ۰/۵ μM رسوراترول موجب تشکیل بلاستوسیست‌ها، افزایش تعداد کل آن‌ها در شرایط IVM و بکرزایی شود. همچنین حوادثی را که منجر به آپوپتوز به واسطه‌ی تنظیم کاهشی در بیان mRNA (Messenger RNA) کاسپاز ۳ در رشد جنین می‌شود را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۸۶-۸۵).

نتیجه‌گیری

رسوراترول یکی از ملکول‌های مهم زیستی با خواص بیوفارماکولوژیک متعدد و متنوع است که به طور فزاینده در تحقیقات زیستی مورد مطالعه قرار می‌گیرد و خواص و عملکردهای جدید آن هر روزه شناسایی و معرفی می‌شود. توجه به این ماده‌ی مفید گیاهی در پزشکی نوین، می‌تواند در پیشگیری و درمان برخی بیمارها نظیر انواع سرطان‌ها مؤثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی- پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به شماره‌ی ۹۱۰۰۴ است.

References

1. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. Arch Biochem Biophys 2009; 486(2): 95-102.

2. Dercks W, Creasy LL. Influence of fosetyl-Al on phytoalexin accumulation in the Plasmopara viticola-grapevine interaction. Physiological and Molecular Plant Pathology 1989; 34(3): 203-13.

3. Chen X, He H, Wang G, Yang B, Ren W, Ma L, et al. Stereospecific determination of cis- and trans-resveratrol in rat plasma by HPLC: application to pharmacokinetic studies. Biomed Chromatogr 2007; 21(3): 257-65.
4. Trela BC, Waterhouse AL. Resveratrol:Isomeric molar absorptivities and stability. J Agric Food Chem 1996; 44(5): 1253-7.
5. Sobolev VS, Cole RJ. Trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products. J Agric Food Chem 1999; 47(4): 1435-9.
6. Vian MA, Tomao V, Gallet S, Coulomb PO, Lacombe JM. Simple and rapid method for cis- and trans-resveratrol and piceid isomers determination in wine by high-performance liquid chromatography using chromolith columns. J Chromatogr A 2005; 1085(2): 224-9.
7. Takaoka M. Resveratrol, a new phenolic compound from Veratrum grandiflorum. J Chem Soc Japan 1939: 60(11): 1090-100.
8. Mishra RN. Resveratrol-the new rasayan (anti aging) drug. Current Research in Medicine and Medical Sciences 2011; 1(1): 5-18.
9. Hillis WE, Hart JH, Yazaki Y. Polyphenols of Eucalyptus sideroxylon wood. Phytochemistry 1974: 13 (8): 1591-5.
10. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of resveratrol. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 2006; 5(3): 65-70.
11. Wang Y, Catana F, Yang Y, Roderick R, van Breemen RB. An LC-MS method for analyzing total resveratrol in grape juice, cranberry juice, and in wine. J Agric Food Chem 2002; 50(3): 431-5.
12. Soleas GJ, Yan J, Goldberg DM. Ultrasensitive assay for three polyphenols (catechin, quercetin and resveratrol) and their conjugates in biological fluids utilizing gas chromatography with mass selective detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2001; 757(1): 161-72.
13. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Jr., Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. Drug Metab Dispos 2004; 32(12): 1377-82.
14. Asensi M, Medina I, Ortega A, Carretero J, Bano MC, Obrador E, et al. Inhibition of cancer growth by resveratrol is related to its low bioavailability. Free Radic Biol Med 2002; 33(3): 387-98.
15. Wenzel E, Soldo T, Erbersdobler H, Somoza V. Bioactivity and metabolism of trans-resveratrol orally administered to Wistar rats. Mol Nutr Food Res 2005; 49(5): 482-94.
16. Vitrac X, Desmouliere A, Brouillaud B, Krisa S, Deffieux G, Barthe N, et al. Distribution of [14C]-trans-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. Life Sci 2003; 72(20): 2219-33.
17. Walle T. Bioavailability of resveratrol. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 9-15.
18. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. Cell 1998; 93(5): 705-16.
19. Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. J Biol Chem 1998; 273(34): 21875-82.
20. Baliga MS, Meleth S, Katiyar SK. Growth inhibitory and antimetastatic effect of green tea polyphenols on metastasis-specific mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems. Clin Cancer Res 2005; 11(5): 1918-27.
21. Candelario-Jalil E, de Oliveira AC, Graf S, Bhatia HS, Hull M, Munoz E, et al. Resveratrol potently reduces prostaglandin E2 production and free radical formation in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. J Neuroinflammation 2007; 4: 25.
22. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. Toxicol Appl Pharmacol 2007; 224(3): 274-83.
23. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 186(1): 28-37.
24. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov 2006; 5(6): 493-506.
25. Reagan-Shaw S, Afaq F, Aziz MH, Ahmad N. Modulations of critical cell cycle regulatory events during chemoprevention of ultraviolet B-mediated responses by resveratrol in SKH-1 hairless mouse skin. Oncogene 2004; 23(30): 5151-60.
26. Le CL, Chalabi N, Delort L, Bignon YJ, Bernard-Gallon DJ. Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms. Mol Nutr Food Res 2005; 49(5): 462-71.
27. Basly JP, Marre-Fournier F, Le Bail JC, Habrioux G, Chulia AJ. Estrogenic/antiestrogenic and scavenging properties of (E)- and (Z)-resveratrol. Life Sci 2000; 66(9): 769-77.
28. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(25): 14138-43.

29. Bove K, Lincoln DW, Tsan MF. Effect of resveratrol on growth of 4T1 breast cancer cells in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun 2002; 291(4): 1001-5.
30. Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. Cancer Lett 2006; 231(1): 113-22.
31. Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE, Jones PJ. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. Nutr Rev 2008; 66(8): 445-54.
32. Mahady GB, Pendland SL. Resveratrol inhibits the growth of Helicobacter pylori in vitro. Am J Gastroenterol 2000; 95(7): 1849.
33. Riles WL, Erickson J, Nayyar S, Atten MJ, Attar BM, Holian O. Resveratrol engages selective apoptotic signals in gastric adenocarcinoma cells. World J Gastroenterol 2006; 12(35): 5628-34.
34. Aires V, Limagne E, Cotte AK, Latruffe N, Ghiringhelli F, Delmas D. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. Mol Nutr Food Res 2013; 57(7): 1170-81.
35. Khazaei S, Khazaei M, Kazemi S, Yaghini J. Resveratrol as a supplemental treatment for periodontitis. Dent Res J (Isfahan) 2012; 9(5): 655-7.
36. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, et al. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of Polygonum cuspidatum containing resveratrol. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(9): E1-E8.
37. Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Galletti P, Zappia V, Della RF. Resveratrol: from basic science to the clinic. Cell Cycle 2007; 6(20): 2495-510.
38. King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. Chem Biol Interact 2005; 151(2): 143-9.
39. Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 22-33.
40. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. Lancet 1993; 341(8852): 1103-4.
41. Holthoff JH, Woodling KA, Doerge DR, Burns ST, Hinson JA, Mayeux PR. Resveratrol, a dietary polyphenolic phytoalexin, is a functional scavenger of peroxynitrite. Biochem Pharmacol 2010; 80(8): 1260-5.
42. Dobrydneva Y, Williams RL, Blackmore PF. trans-Resveratrol inhibits calcium influx in thrombin-stimulated human platelets. Br J Pharmacol 1999; 128(1): 149-57.
43. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444(7117): 337-42.
44. Shang J, Chen LL, Xiao FX. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2008; 16(8): 616-9.
45. Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. Eur J Pharmacol 2010; 635(1-3): 1-8.
46. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Cell 2006; 127(6): 1109-22.
47. Lee JH, Song MY, Song EK, Kim EK, Moon WS, Han MK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway. Diabetes 2009; 58(2): 344-51.
48. Hong HJ, Kang W, Kim DG, Lee DH, Lee Y, Han CH. Effects of resveratrol on the insulin signaling pathway of obese mice. J Vet Sci 2014; 15(2): 179-85.
49. Bagchi D, Das DK, Tosaki A, Bagchi M, Kothari SC. Benefits of resveratrol in women's health. Drugs Exp Clin Res 2001; 27(5-6): 233-48.
50. Singh M, Parent S, Leblanc V, Asselin E. Resveratrol modulates the expression of PTGS2 and cellular proliferation in the normal rat endometrium in an AKT-dependent manner. Biol Reprod 2011; 84(5): 1045-52.
51. Maia H, Jr., Haddad C, Pinheiro N, Casoy J. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. Int J Womens Health 2012; 4: 543-9.
52. Hsia SM, Wang KL, Wang PS. Effects of resveratrol, a grape polyphenol, on uterine contraction and Ca(2)+ mobilization in rats in vivo and in vitro. Endocrinology 2011; 152(5): 2090-9.
53. Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. Neurochem Int 2009; 54(2): 111-8.
54. Anekonda TS. Resveratrol--a boon for treating Alzheimer's disease? Brain Res Rev 2006; 52(2): 316-26.

55. Camins A, Junyent F, Verdaguer E, Beas-Zarate C, Rojas-Mayorquin AE, Ortuno-Sahagun D, et al. Resveratrol: an antiaging drug with potential therapeutic applications in treating diseases. Pharmaceuticals (Basel) 2009; 2(3): 194–205.
56. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. Nature 2004; 430(7000): 686-9.
57. West T, Atzeva M, Holtzman DM. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Dev Neurosci. 2007; 29(4-5): 363-72.
58. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature 2003; 425(6954): 191-6.
59. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. Curr Biol 2006; 16(3): 296-300.
60. Tyagi S, Sharma A., Aggarwal G. Clinical and medicinal application of resveraterol: a reviwe. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 2010; 3(1): 49-52.
61. Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of cis- and trans-resveratrol. Curr Med Chem 2006; 13(1): 87-98.
62. Sathis Kumar D, Shankar P, Upender Rao G. Health benefits of resveratrol. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology 2009: 2 (1): 327-32.
63. Kim AL, Zhu Y, Zhu H, Han L, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol inhibits proliferation of human epidermoid carcinoma A431 cells by modulating MEK1 and AP-1 signalling pathways. Exp Dermatol 2006; 15(7): 538-46.
64. Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. Clin Cancer Res 2002; 8(3): 893-903.
65. Liang YC, Tsai SH, Chen L, Lin-Shiau SY, Lin JK. Resveratrol-induced G2 arrest through the inhibition of CDK7 and p34CDC2 kinases in colon carcinoma HT29 cells. Biochem Pharmacol 2003; 65(7): 1053-60.
66. Zhang S, Cao HJ, Davis FB, Tang HY, Davis PJ, Lin HY. Oestrogen inhibits resveratrol-induced post-translational modification of p53 and apoptosis in breast cancer cells. Br J Cancer 2004; 91(1): 178-85.
67. Clement MV, Hirpara JL, Chawdhury SH, Pervaiz S. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. Blood 1998; 92(3): 996-1002.
68. Delmas D, Rebe C, Lacour S, Filomenko R, Athias A, Gambert P, et al. Resveratrol-induced apoptosis is associated with Fas redistribution in the rafts and the formation of a death-inducing signaling complex in colon cancer cells. J Biol Chem 2003; 278(42): 41482-90.
69. Zheng J, Ramirez VD. Inhibition of mitochondrial proton F0F1-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals. Br J Pharmacol 2000; 130(5): 1115-23.
70. Baek SJ, Wilson LC, Eling TE. Resveratrol enhances the expression of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) by increasing the expression of p53. Carcinogenesis 2002; 23(3): 425-34.
71. van Ginkel PR, Sareen D, Subramanian L, Walker Q, Darjatmoko SR, Lindstrom MJ, et al. Resveratrol inhibits tumor growth of human neuroblastoma and mediates apoptosis by directly targeting mitochondria. Clin Cancer Res 2007; 13(17): 5162-9.
72. Dulak J. Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality. J Physiol Pharmacol 2005; 56(Suppl 1): 51-67.
73. Kode A, Rajendrasozhan S, Caito S, Yang SR, Megson IL, Rahman I. Resveratrol induces glutathione synthesis by activation of Nrf2 and protects against cigarette smoke-mediated oxidative stress in human lung epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008; 294(3): L478-L488.
74. Chen JC, Chen Y, Lin JH, Wu JM, Tseng SH. Resveratrol suppresses angiogenesis in gliomas: evaluation by color Doppler ultrasound. Anticancer Res 2006; 26(2A): 1237-45.
75. Brakenhielm E, Cao R, Cao Y. Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. FASEB J 2001; 15(10): 1798-800.
76. Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. Mol Pharmacol 2003; 64(5): 1029-36.
77. Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. Toxicol Sci 2004; 82(2): 614-9.
78. Borriello A, Cucciolla V, Della RF, Galletti P. Dietary polyphenols: focus on resveratrol, a promising agent in the prevention of

cardiovascular diseases and control of glucose homeostasis. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20(8): 618-25.

79. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. Mol Nutr Food Res 2010; 54(1): 7-16.

80. Chachay VS, Macdonald GA, Martin JH, Whitehead JP, O'Moore-Sullivan TM, Lee P, et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic Fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(12): 2092-103.

81. la Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, et al. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. Clin Pharmacokinet 2010; 49(7): 449-54.

82. Kwak SS, Cheong SA, Jeon Y, Lee E, Choi KC, Jeung EB, et al. The effects of resveratrol on porcine oocyte in vitro maturation and subsequent embryonic development after parthenogenetic activation and in vitro fertilization. Theriogenology 2012; 78(1): 86-101.

83. Lee K, Wang C, Chaille JM, Machaty Z. Effect of resveratrol on the development of porcine embryos produced in vitro. J Reprod Dev 2010; 56(3): 330-5.

84. Wang F, Tian X, Zhang L, He C, Ji P, Li Y, et al. Beneficial effect of resveratrol on bovine oocyte maturation and subsequent embryonic development after in vitro fertilization. Fertil Steril 2014; 101(2): 577-86.

85. Park SJ, Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell 2012; 148(3): 421-33.

86. Kwak SS, Hyun SH. The effects of resveratrol on oocyte maturation and preimplantation embryo development. J Emb Trans 2012; 27(2): 71-80.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 32, No. 308, 1st Week, January 2015

Received: 17.07.2014

Accepted: 09.11.2014

Biopharmacologic Properties of Resveratrol

Syran Kakeh-Baraei MSc[1], Elham Niroumand MD[2], Mozafar Khazaei PhD[3]

Review Article

Abstract

Background: Resveratrol is a polyphenolic phytoalxine agent which is found in grapes, berries and peanuts. It is one of the important biomolecules with different biopharmacologic properties in modern medicine. To date, many experimental and animal researches were done on its properties and functions; the aim of present study was to introduce different properties of this important biomolecule.

Methods: Acceptable database, Scopus, Pubmed and ISI, were searched with keyword of resveratrol. After the primary survey of the title by research team, and determination of common articles, abstracts of selected article were chosen and finally near to one hundred articles were included in the study. Important data were summarized and rewrite by research team, and were categorized and presented here.

Findings: Resveratrol had antioxidant activities and was used in treatment of cardiovascular diseases, obesity and diabetes. In addition, it prevented gastric, lung, breast, and prostate, liver and colorectal cancer developments. Resveratrol showed anti-inflammatory, anti-aging and anti-Alzheimer's disease effects, and worked as regulator of cell cycle and programmed cell death (apoptosis). Resveratrol had strong estrogenic-like effects.

Conclusion: Resveratrol is an important biomolecule with different medical properties which many studies were done on its new application and it get pivotal position in this area.

Keywords: Resveratrol, Antioxidant, Anticancer, Antidiabetic

Citation: Kakeh-Baraei S, Niroumand E, Khazaei M. **Biopharmacologic Properties of Resveratrol.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(308): 1879-96

1- Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
2- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
3- Professor, Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
Corresponding Author: Mozafar Khazaei PhD, Email: mkhazaei1345@yahoo.com

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

a. **Article**: Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.
b. **Chapter in a book**: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
c. **Book**: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

14. **Proof Reading:** A computer prints out is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
15. **Abbreviations and symbols**: Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract**. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
17. **Ethical guidelines**: Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project.Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (http://journals.mui.ac.ir/jims) only. For more in formations you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 308, 1st week, January 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

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

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

Published by:
Isfahan University of Medical Sciences
E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 311 7922291
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://www.journals.mui.ac.ir/jims
Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:
Farzanegan Radandish Co.
P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN
Telefax: +98 311 6686302
E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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