



مقاله های پژوهشی

- ۶۲۱..... بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک.
 ندا امامی، مریم شاه حسینی، بریچهره یغمایی، علیرضا علیزاده
- ۶۲۸..... تأثیر رزوواستاتین در پیش گیری از آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه.
 فیروزه معین‌زاده، محمد صالح جعفری‌پیشه، مرضیه رضایی
- ۶۳۴..... تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم بر روی تغییرات قلبی- عروقی در بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی:
 یک کارآزمایی بالینی..... جواد امینی سامان، منصور رضایی، علی غلامی، یارحسین صفری، شرمین رحمانی

Original Articles

- Expression of Aromatase Protein in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue of Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).....627
 Neda Emami, Maryam Shahhosseini, Parichehreh Yaghmaei, Alireza Alizadeh
- The Effect of Rosuvastatin on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease...633
 Firouzeh Moeinzadeh, Mohammad-Saleh Jafarpishe, Marzieh Rezaee
- The Effect of Smearing Tracheal Tube Cuff with Diltiazem Gel on Cardiovascular Changes in Patients Underwent Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Clinical Trial Study.....641
 Javad Amini-Saman, Mansour Rezaei, Ali Gholami, Yar Hossain Safari, Sharmiin Rahmani



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۸۹)، بهمنه اول آبان ماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤؤل: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- 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.

- 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.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک.....۶۲۱
ندا امامی، مریم شاه حسینی، پریچهره یغمایی، علیرضا علیزاده
- تأثیر رزوآستاتین در پیش‌گیری از آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه.....۶۲۸
فیروزه معین‌زاده، محمدصالح جعفرپیشه، مرضیه رضایی
- تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم بر روی تغییرات قلبی- عروقی در بیماران تحت جراحی کله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی: یک کارآزمایی بالینی.....۶۳۴
جواد امینی سامان، منصور رضایی، علی غلامی، یارحسین صفری، شرمین رحمانی

بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

ندا امامی^۱، مریم شاه حسینی^۲، پرچهره یغمایی^۳، علیرضا علیزاده^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS یا Polycystic ovary syndrome) یکی از اختلالات هورمونی در زنان است. این سندرم، ممکن است در نتیجه‌ی کاهش فعالیت آروماتاز باشد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی تفاوت بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و زنان باردار غیر مبتلا انجام شد.

روش‌ها: در قالب یک مطالعه‌ی مورد-شاهد، بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی بین ۱۱ زن باردار مبتلا به PCOS و ۱۱ زن غیر مبتلا که دو به دو از لحاظ خصوصیات وزنی قبل از بارداری و سن با هم جفت شده بودند، مقایسه شد. نمونه‌ی بافت چربی زیرجلدی به میزان ۳-۴ گرم، حین جراحی سزارین به دست آمد. بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی از طریق وسترن بلات ارزیابی و نتایج با استفاده از نرم‌افزار SAS مقایسه شد.

یافته‌ها: طبق واکاوی انجام شده و با کمی کردن نتایج نشان داده شد که بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی ناحیه‌ی شکمی گروه مبتلا به PCOS نسبت به گروه غیر مبتلا، کاهش معنی‌داری داشت ($P = 0.006$). به عبارت دیگر، بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان مبتلا به PCOS حدود یک سوم نسبت به زنان باردار غیر مبتلا به PCOS بیان کمتری داشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی کنونی نشان می‌دهد که بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زنان PCOS کاهش بیان دارد. این یافته، می‌تواند نقش کلیدی بافت چربی در اختلالات هورمونی زنان باردار مبتلا به این سندرم را تأیید کند.

واژگان کلیدی: چربی زیرجلدی شکمی؛ آروماتاز؛ سندرم تخمدان پلی کیستیک

ارجاع: امامی ندا، شاه حسینی مریم، یغمایی پرچهره، علیزاده علیرضا. بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان باردار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۹): ۶۲۷-۶۳۱.

مقدمه

تظاهرات بالینی این سندرم شامل اختلال قاعدگی، ناباروری، هایپرآندروژنیسم بالینی-بیوشیمیایی و سندرم متابولیک است (۲). آروماتاز، یک آنزیم کلیدی محصول ژن CYP19 و عضو مهمی از خانواده‌ی بزرگ سیتوکروم P450 است که سنتز استروژن را در تخمدان‌ها و در بافت‌های محیطی به عهده دارد و به نظر می‌رسد که نقش کلیدی در Polycystic ovary syndrome (PCOS) دارد. آروماتاز، باعث کاتالیز آندروژن ۱۹ کربنه (تستوسترون و آندروسترون دیون) به دو استرون ۱۸ کربنه به نام‌های استرادیول و استرون می‌شود. آروماتاز که به آن استروژن سنتتاز یا استروژن سنتتاز نیز گفته

سندرم تخمدان پلی کیستیک، از شایع‌ترین اختلالات هورمونی در زنان سنین تولید مثل است. این سندرم، به تقریب در ۶-۱۰ درصد از افراد در سنین تولید مثل قابل مشاهده است. این سندرم، نه تنها برای زنان همراه با عوارض جبران ناپذیری مانند دیابت و مشکلات قلبی-عروقی است؛ بلکه عوارض جبران ناپذیری مانند احتمال اوتیسم را برای فرزندان به دنبال دارد (۱). بنابراین، ضرورت مطالعات باعث شده است محققین تلاش کنند تا نشانگرهای زیستی و پروتئین‌های جدیدی را برای تشخیص بهتر مکانیسم این بیماری پیشنهاد دهند.

- ۱- دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
 - ۲- استاد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی و گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، گروه ژنتیک ناباروری، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، تهران، ایران
 - ۳- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
 - ۴- استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی و گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، تهران، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا علیزاده؛ استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، گروه جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، تهران، ایران

Email: alizadehmasouleh@royaninstitute.org

ژنی، پیشنهاد شده است که تغییر متابولیسم گلوکوکورتیکوئیدها مشابه تغییرات در بافت چربی زنان مبتلا به PCOS می باشد (۱۰).
سطح بالای آندروژن نقش مهمی در پاتوژنز PCOS دارد و سلول‌های کاناری تخمدان، سلول‌های قشر آدرنال و نیز سلول‌های چربی، سه منبع اصلی برای مقدار اضافی آندروژن معرفی شده است (۳)، اما مطالعات در خصوص پروتئین‌های استروئیدی به دست آمده در بافت چربی بسیار محدود می باشد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین تفاوت بیان پروتئین در بافت چربی زیرجلدی زنان باردار مبتلا به PCOS و زنان باردار غیر مبتلا بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع مطالعات مورد-شاهدی می باشد. نمونه‌های چربی از بیمارستان‌های آرش، خاتمان‌النبیسا (ص) و آتیه در تهران جمع‌آوری شدند. ۲۲ زن باردار شامل ۱۱ زن باردار غیر مبتلا به PCOS و ۱۱ زن باردار مبتلا به PCOS که از نظر وزن و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) همسان بودند، برای ارزیابی مورد بررسی قرار گرفتند. به طور کلی، با توجه به معیارهای ورود و خروج از مطالعه، از روش نمونه‌گیری در دسترس استفاده شده است. با دریافت کد اخلاق IR.ACECR.ROYAN.REC.1398.087 از کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه رویان و پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از کلیه‌ی شرکت‌کنندگان، نمونه‌ی بافت چربی زیرجلدی حین جراحی سزارین برداشت شد.

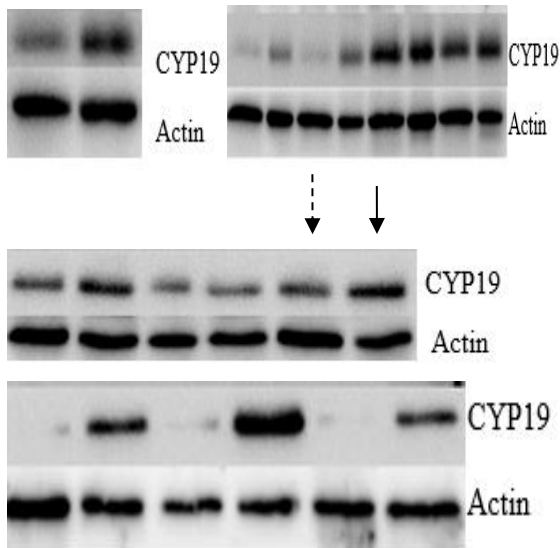
معیارهای ورود به مطالعه شامل بارداری، ابتلا به PCOS، سن (دامنه‌ی ۲۰-۴۰ سال)، غیر مبتلا به دیابت بودن، BMI دامنه‌ی ۲۵-۳۵ کیلوگرم/مترمربع، سزارین غیر اورژانسی و در زمان مقرر، تک قلو و عدم مصرف داروهای مهارکننده‌ی بیان آروماتاز مانند آمینوگلوتمتاید بودند. بیماران بر اساس معیارهای Rotterdam سال ۲۰۰۳ برای تشخیص PCOS طبق نظر پزشک متخصص زنان، انتخاب شدند. بر طبق این معیارها، بروز حداقل ۲ نشانه از سه معیار عدم تخمک‌گذاری، افزایش آندروژن و تخمدان با کیست‌های متعدد، برای تشخیص ابتلا به این بیماری لازم است. معیارهای خروج از مطالعه، شامل مصرف داروهایی که میزان گلوکز و متابولیسم چربی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، دیابت، مصرف الکل، استعمال دخانیات و سقط یا مرده‌زایی بودند.

حین انجام عمل سزارین، ۳-۴ گرم از بافت چربی زیرجلدی شکمی توسط جراح برداشته شد. نمونه‌های بافتی به سرعت با محلول سرم فیزیولوژی شستشو شد و پس از برش نمونه به اندازه‌های کوچک‌تر مورد نیاز برای انجام آزمایش‌ها، به کرایویال منتقل و پس از اسنپ فریز در تانک ازت در دمای ۱۹۶- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند (۱۱). به منظور ارزیابی بیان پروتئین‌ها در بافت‌های چربی، ۲۲ نمونه برای وسترن بلات انتخاب شد که در هر گروه، یک نمونه‌ی

می‌شود، مسؤل کاتالیز یک مرحله‌ی کلیدی در بیوسنتز استروژن‌ها می‌باشد. CYP19A1، عضو خانوادگی سیتوکروم (EC 1.14.14.1) P450 است و جزء مونوکسیژنازها هستند که بسیاری از واکنش‌های درگیر در استروئیدوژنز را کاتالیز می‌کنند. به طور خاص، آروماتاز مسؤل آروماتیزه شدن آندروژن‌ها به استروژن‌ها می‌باشد. آنزیم آروماتاز در بسیاری از بافت‌ها نظیر گنادها (سلول‌های گرانولوزا) و سایر اعضا یافت می‌شود. به نظر می‌رسد تغییرات آندروژن در بافت چربی زیرجلدی زنان مبتلا به این سندرم، مستقل از عملکرد انسولین و هورمون Luteinizing (LH) می‌باشد که نقش کلیدی آروماتاز و نقش مستقل بافت چربی زیرجلدی را تأیید می‌کند. آروماتاز در رتیکولوم آندوپلاسم ساخته می‌شود که بیان زن آن توسط پروموتورهای مخصوص بافت تنظیم و این تنظیم، توسط هورمون‌ها، سیتوکین‌ها و سایر عوامل کنترل می‌شوند. این آنزیم، آخرین مراحل بیوسنتز استروژن از آندروژن‌ها را کاتالیز می‌کند (۳). هر چند اهمیت این آنزیم و نقش کلیدی آن در سنتز استروژن و تنظیم نسبت آندروژن به استروژن در بافت‌های تولید مثلی مشخص شده است (۴)، اما بیان و نقش آن در بافت چربی، نیازمند مطالعات بیشتر است.

فرض بر این است که PCOS ممکن است در نتیجه‌ی کاهش فعالیت آروماتاز و کاهش تبدیل آندروژن به استروژن و ایجاد حالت هایپر آندروژنی (مهم‌ترین مشخصه‌ی زنان PCOS) باشد؛ هر چند توجه به تفاوت محل بررسی بافت مورد نظر، قابل توجه خواهد بود. به عبارت دیگر، اهمیت بافت چربی زیرجلدی ناحیه‌ی بالاتنه در متابولیسم تستوسترون در مطالعات اخیر مورد توجه قرار گرفته است (۵). همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان دهنده‌ی ارتباط مثبت بین آندروژن‌های قبل از تولد، تأثیر آن‌ها بر سیستم عصبی و اختلال اوتیسم در فرزندان این مادران می‌باشد و شرایطی برای اختلالات عصبی در فرزندان فراهم می‌کند که به نظر می‌رسد در فرزندان مادران مبتلا به PCOS شیوع بیشتری دارد (۶).

در سال‌های اخیر، بافت چربی به عنوان یک بخش اندوکراین شناخته و گزارش شده است که این بافت، مکان مهمی برای تولید استروئیدهای جنسی و سیتوکین‌های التهابی است (۷)؛ اما مطالعات پروتئین‌های مرتبط با استروئیدها بسیار محدود است. محققین، با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، نشان دادند که نسبت‌های مختلف اسید چرب امگا-۳ امگا-۶ بر فرایند استروئیدوژنز Rat مؤثر است (۸). بنابراین، مطالعات روی اسیدهای چرب، بافت چربی و اهمیت متابولیسم استروئیدها و ارتباط آن با بسیاری از بیماری‌ها نظیر PCOS ادامه دارد. مطالعات نشان داده است که بافت چربی در مردان و زنان بعد از یائسگی، مرکز اصلی سنتز آروماتاز می‌باشد. همچنین، نقش کلیدی بافت چربی در متابولیسم گلوکوکورتیکوئیدها و ارتباط آن با بیماری‌هایی که ریشه در دوره‌ی جنینی دارند، مورد توجه قرار گرفته است (۹). بر اساس مطالعات



شکل ۱. مقایسه‌ی وسترن بلات نمونه‌ی بافت چربی شکمی زیرجلدی دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به **PCOS** (Polycystic ovary syndrome) وسترن بلات برای ۲۲ نمونه انجام شد و نمونه‌ها در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به **PCOS** دو به دو بر اساس سن و وزن جفت شدند. لکه‌های پررنگ (فلش کامل) بیان پروتئین در نمونه‌های غیر **PCOS** و لکه‌های کم‌رنگ (فلش نقطه‌چین) بیان پروتئین در نمونه‌های **PCOS** می‌باشد. در ردیف‌های اول، آنتی‌بادی **CYP19** و در ردیف دوم، از آنتی‌بادی اکتین به عنوان شاهد داخلی استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین شاخص توده‌ی بدنی برای مادران مبتلا، $30/6$ کیلوگرم/مترمربع و برای مادران غیر مبتلا، $29/5$ کیلوگرم/مترمربع و همچنین، متوسط سن مادران مبتلا حدود $31/3$ سال و برای مادران غیر مبتلا حدود $32/4$ سال بود. واکاوی‌های آماری نشان دادند که دو گروه مورد مطالعه از لحاظ **BMI** قبل از بارداری و **BMI** زمان زایمان و نیز از لحاظ سن، تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ($P > 0/050$) (جدول ۱). با کمی کردن نتایج، نشان داده شد که بیان پروتئین **CYP19** در گروه **PCOS** نسبت به گروه غیر **PCOS** کاهش معنی‌داری داشت ($P = 0/006$). این میزان برای مادران مبتلا به **PCOS** حدود $0/2$ شدت سیگنال باند و برای مادران غیر مبتلا حدود $0/6$ شدت سیگنال باند بود و مشخص شد بیان پروتئین

PCOS با یک نمونه‌ی غیر مبتلا از نظر سن و **BMI** جفت شد. ارزیابی بیان پروتئین آروماتاز به روش وسترن بلات: ابتدا نمونه‌ی بافتی مورد نظر از نیتروژن مایع خارج و روی یخ قرار داده شد تا از حالت انجماد خارج شود. سپس، به 5 میلی‌گرم از بافت چربی، 300 میکرولیتر از بافر لیزکننده‌ی سلولی به همراه آنزیم بنزوناز و مهارکننده‌ی پروتئاز و در صورت نیاز، مهارکننده‌ی فسفاتاز اضافه شد و با استفاده از یک هموژنیزر یکنواخت شد. در مرحله‌ی آخر از آماده‌سازی، نمونه در 4 درجه به مدت 10 دقیقه در دور $14000g$ سانتریفیوژ شد. برای تعیین غلظت پروتئین‌ها، از کیت مخصوص (Thermo scientific, Rockford, US) **Bradford assay Kit** استفاده شد.

مرحله‌ی بعد، الکتروفورز بر روی ژل آکریل‌آمید بود. نمونه‌ها گذاشته (Load) شد و بعد از رسیدن رنگ آبی به انتهای ژل، جریان قطع گردید و ژل برای انتقال به غشا آماده شد. نوع غشای به کار رفته در مطالعه‌ی کنونی، غشاهای Polyvinylidene fluoride or polyvinylidene difluoride (PVDF) بود. بنابراین، برای این که در مراحل اضافه کردن آنتی‌بادی اولیه و ثانویه، آنتی‌بادی‌ها به صورت غیر اختصاصی به قسمت‌های خالی غشا متصل نشوند، باید غشا را با یک عامل بلاکینگ پوشاند.

از شیرخشک برای بلاکینگ استفاده شد. سپس، آنتی‌بادی اولیه‌ی موشی (AbD serotec MCA2077S Batch No:280508) **CYP19** با رقت $1/100$ به بلات اضافه شد. بعد از اتمام شستشو، **Tris-buffered saline and polysorbate tween (TBST)** تخلیه شد و آنتی‌بادی ثانویه برای آنتی‌بادی **CYP19**، با رقت $1/40000$ به بلات اضافه گردید و پس از طی شدن مدت زمان لازم برای ظهور، توسط دستگاه عکس‌برداری انجام گرفت (شکل ۱). سپس، برای کمی کردن نتایج، از نرم‌افزار **Image J** استفاده شد.

واکاوی آماری: نتایج این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری **Statistical analysis system (SAS)** نسخه‌ی $9/2$ واکاوی شد. طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از **Kolmogorov-Smirnov test** بررسی و با توجه به توزیع غیر طبیعی داده‌ها، از **Mann-Whitney U test** به جهت مقایسه‌ی دو گروه استفاده شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

جدول ۱. مقایسه‌ی سن، شاخص توده‌ی بدنی قبل از بارداری و روز زایمان بین دو گروه زنان مبتلا و غیر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

گروه‌های مطالعه	تعداد افراد (نفر)	سن (سال)	BMI قبل از بارداری (کیلوگرم/مترمربع)	BMI زمان زایمان (کیلوگرم/مترمربع)
زنان مبتلا به PCOS	۱۱	$31/2 \pm 3/82$	$26/8 \pm 6/62$	$30/9 \pm 6/32$
زنان غیر مبتلا به PCOS	۱۱	$32/1 \pm 4/53$	$25/1 \pm 4/91$	$29/9 \pm 5/61$
مقدار P	-	$0/050 <$	$0/050 <$	$0/050 <$

مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار آمده است.

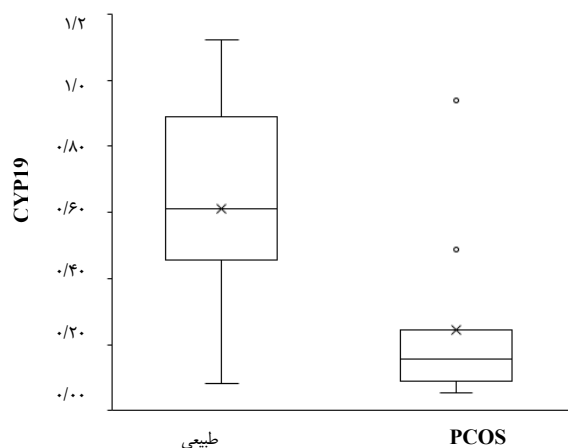
BMI: Body mass index; **PCOS:** Polycystic ovary syndrome

همچنین، مطالعه‌ی سال ۲۰۰۹ نشان داد که در هر بافت برای بیان ژن و به دنبال آن بیان پروتئین، الگوی اختصاصی همان بافت وجود دارد؛ به عبارتی، پروموتور این ژن در بافت‌ها وابسته به شرایط فرد متغیر می‌باشد. این مطالعه، نشان داده است که در تومورهای داخل بافت چربی، پروموتور از نوع ۱/۴ به پروموتور نوع P11 تغییر کرده است (۱۵). مطالعه‌ی مشابه دیگری در سال ۲۰۱۱، بیان پروتئین آروماتاز را در ۲۸ زن مبتلا و ۱۹ زن غیر مبتلا به PCOS با فشار خون بالا در بافت چربی زیرجلدی شکمی مقایسه کرد. با وجود این که در زنان مبتلا به PCOS، سن و BMI کمتر از گروه غیر PCOS بود، اما بیان پروتئین آروماتاز بین گروه‌های PCOS با فشار خون طبیعی و زنان غیر PCOS تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند (۱۶).

به نظر می‌رسد در این مطالعه، هایپراندرورژنی و هایپرانسولینمیا، تنها عوامل تأثیرگذار بر بیان ژن و به دنبال آن، بیان پروتئین آروماتاز بودند و دیگر عوامل کمتر تأثیرگذار هستند. همچنین، مطالعه‌ی Simpson در راستای نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هم در بافت تخمدان و هم بافت چربی زنان PCOS، کاهش معنی‌داری در بیان پروتئین آروماتاز وجود دارد (۱۷). لازم به ذکر است که مطالعه‌ی Simpson (۱۷)، بر روی زنان باردار مبتلا به این سندرم نبود، اما یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر در خصوص افت بیان پروتئین در زنان باردار مبتلا، مؤید نقش کلیدی بافت چربی در زمان حاملگی می‌باشد که با مطالعات روی زنان غیر باردار مبتلا به PCOS، هم‌خوانی دارد. نوآوری مطالعه‌ی حاضر، بررسی افراد در دو گروه مختلف با BMI و سن یکسان است. پس به نظر می‌آید این سندرم با تغییرات ژنتیکی پایدار، باعث بروز این اختلافات خواهد شد. علاوه بر حضور پروتئین‌های ترشحی، بافت چربی بسیاری از سیتوکین‌ها و عوامل رشد (آدیپوکاین) نیز ترشح می‌کند (۱۸) که کنترل بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی بافت چربی را بر عهده دارند. بنابراین، نتایج مطالعه‌ی حاضر، مطابق با نتایج مطالعات قبلی، تأیید کننده‌ی کاهش بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زنان باردار مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه غیر مبتلا می‌باشد.

همچنین، به عنوان یک مکانیسم احتمالی، به نظر می‌رسد نقش پروموتورها در بیان ژن و پروتئین آروماتاز بسیار زیاد است. یکی از مهم‌ترین پروموتورها در بافت چربی P14 می‌باشد. این پروموتور، در بافت چربی توسط مسیر سیگنالینگ JAK/STAT که توسط گلوکوکورتیکوئیدها و سیتوکین‌ها (به ویژه نوع ۶ و ۱۱) فعال می‌شود و باعث تغییر ترجمه‌ی این ژن می‌گردد (۱۹). به نظر می‌رسد که بیان آروماتاز در بافت چربی به صورت ابتدایی توسط سیتوکین Class 1 مثل اینترلوکین IL-6 و پروستاگلاندین E2 که به طور مشخص در بافت چربی تولید می‌شود، بیان ژن و پروتئین CYP19 را تنظیم می‌کند (۱۶).

آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی شکمی زنان مبتلا به PCOS، حدود یک سوم نسبت به زنان باردار غیر مبتلا به PCOS بیان کمتری داشت (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی بیان پروتئین CYP19 در دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به PCOS) Polycystic ovary syndrome
بیان پروتئین CYP19 در گروه مبتلا به PCOS نسبت به گروه غیر PCOS (طبیعی) کاهش معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۰۶)

بحث

در مطالعه‌ی کنونی، بیان پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی زنان PCOS به طور معنی‌داری کاهش چشم‌گیری نسبت به زنان باردار غیر مبتلا دارد؛ به نحوی که پروتئین آروماتاز در بافت چربی زیرجلدی زنان باردار مبتلا، حدود یک سوم کمتر بیان شده است. آروماتاز، باعث سنتز استرادیول و استرون می‌شود. بخشی از اختلالات متابولیک در زنان مبتلا به PCOS، مقاومت به انسولین می‌باشد که رابطه‌ی تنگاتنگ با هورمون‌های جنسی دارد (۱۲). همچنین، شواهدی وجود دارد که هایپراندرورژنی منجر به تغییرات رشدی در مغز و تغییرات دایمی و یا تغییرات اپی‌ژنتیک و مولکولی در پروفایل ژنی جنین خواهد شد که ممکن است بافت چربی مادر نقش مهمی در این زمینه داشته باشد (۱۳).

مطالعه‌ی مشابهی نشان داد که ژن CYP19 در بافت چربی بیان می‌شود و پیشنهاد شده است که بر خلاف سایر بافت‌های محیطی سنتز کننده‌ی آندروژن، فقط آندروژن تولیدی در بافت چربی به جریان خون وارد می‌شود. به عبارت دیگر، بافت چربی، نقش کلیدی در تولید و کنترل آندروژن در بدن دارد (۱۴). نتیجه‌ی جالب توجه در راستای یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ی سال ۲۰۲۰ بود که بیان ژن آروماتاز در سلول‌های گرانولوزای تخمدان زنان غیر مبتلا به سندرم پلی کیستیک حدود ۳ برابر این میزان در زنان مبتلا به PCOS بود و شاید به لحاظ الگوی بیان پروتئین آروماتاز بین بافت‌های مختلف شرایط یکسانی در خانم‌های مبتلا به PCOS وجود دارد (۱۲).

بروز این سندرم را حتی از غدد اصلی سنتز کننده هورمون‌های استروئیدی نیز مهم‌تر می‌داند (۲۰). در این بین، با توجه به چند عاملی بودن این سندرم، می‌توان نقش عامل ژنتیکی را بسیار قوی‌تر از سایر عوامل به وجود آورنده‌ی این سندرم مانند شرایط محیطی دانست. همچنین، به نظر می‌رسد PCOS شرایطی فراهم آورده است که با توجه به یکسان بودن وزن و سن افراد دو گروه مورد مطالعه، باعث تغییر بیان پروتئین آروماتاز زنان مبتلا به این سندرم شده است.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نه تنها می‌تواند منشأ ژنتیکی بروز PCOS را تأیید نماید؛ بلکه بر نقش کلیدی بافت چربی در بروز این سندرم و به ویژه اختلال در بیان پروتئین آروماتاز در بافت مورد نظر نیز تأکید دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری، طرح مشترک دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم و تحقیقات و پژوهشگاه رویان با شماره‌ی قرارداد ۹۶/۱۹/۳۲۷۹ ص می‌باشد. بدین وسیله، از ریاست و معاونت محترم پژوهشگاه رویان و نیز دانشکده‌ی علوم پایه‌ی واحد علوم و تحقیقات تهران برای حمایت از اجرای این طرح قدردانی می‌گردد. لازم است از همکاری بی‌دریغ سرکار خانم دکتر اشرف معینی در کلیه‌ی مراحل این مطالعه سپاسگزاری شود. همچنین، از افراد شرکت کننده و نیز پرسنل بیمارستان‌های آرش، خاتم‌الانبیا (ص) و آتیه سپاسگزاری می‌گردد.

در راستای مطالعه‌ی حاضر، Wang و همکاران، برای مقایسه‌ی بیان این ژن و پروتئین آن، نمونه‌ی چربی زیرجلدی ناحیه‌ی شکمی زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS را بررسی کردند. مشابه مطالعه‌ی حاضر، بیان پروتئین آروماتاز در زنان مبتلا به PCOS کمتر بود. آن‌ها نقش قسمتی از آگزون Is این ژن را در تغییرات پس از ترجمه‌ی این ژن تأیید کردند (۱۵). همچنین، در مطالعه‌ی دیگری، بیان این ژن در جفت و بافت چربی زیرجلدی زنان باردار و زنان چاق مقایسه و مشاهده شد که بیان این ژن در چربی احشایی بیشتر از چربی زیرجلدی زنان باردار بود. جالب این که این الگوی بیان در زنان چاق معکوس بود؛ یعنی بافت چربی زیرجلدی بیان ژن بیشتری نسبت به بافت احشایی داشت (۷). از این رو، در نظر گرفتن ناحیه‌ی نمونه‌برداری در مطالعات بافت چربی اهمیت زیادی دارد. نکته‌ی دیگر این که بیان پروتئین این ژن فقط در بافت چربی زنان باردار دیده شده و در زنان چاق با وجود بیان این ژن، ستر پروتئینی دیده نشده است. این مطالعه نیز تغییرات پس از ترجمه و تنوع پروموتور این ژن را در دو قسمت از بافت چربی تأیید می‌کند. در همین راستا، این مطالعه، Alternative splicing در نواحی اولیه‌ی آگزون بالادست این ژن را یکی از این تغییرات پس ترجمه می‌داند. با این وجود، مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که تمام این تغییرات ناشی از جهش در این ژن می‌باشد که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد (۱۴).

در مطالعه‌ی بر روی بافت چربی زیرجلدی زنان مبتلا به این سندرم و مقایسه‌ی بیان پروتئین ژن‌های AKR3 و CYP17 در بافت چربی زنان غیر مبتلا در راستای نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیان این پروتئین‌ها در بافت چربی زیرجلدی زنان مبتلا کمتر بوده است. نکته‌ی جالب توجه این جاست که این مطالعه، نقش بافت چربی در

References

- Gunning MN, Sir PT, Crisosto N, van Rijn BB, de Wilde MA, Christ JP, et al. Cardiometabolic health in offspring of women with PCOS compared to healthy controls: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26(1): 103-17.
- Afiqah-Aleng N, Altaf-Ul-Amin M, Kanaya S, Mohamed-Hussein ZA. Graph cluster approach in identifying novel proteins and significant pathways involved in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2020; 40(2): 319-30.
- Amer SA, Alzanati NG, Warren A, Tarbox R, Khan R. Excess androgen production in subcutaneous adipose tissue of women with polycystic ovarian syndrome is not related to insulin or LH. *J Endocrinol* 2019. [Epub ahead of print].
- Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V, et al. Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: Depot differences and modulation by adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(2): E244-E255.
- Ofori EK, Conde AS, Correias-Gomez L, Carnero EA, Zwygart K, Hugues H, et al. Thigh and abdominal adipose tissue depot associations with testosterone levels in postmenopausal females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90(3): 433-9.
- Katsigianni M, Karageorgiou V, Lambrinoukaki I, Siristatidis C. Maternal polycystic ovarian syndrome in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2019; 24(12): 1787-97.
- Wang L, Li S, Zhao A, Tao T, Mao X, Zhang P, et al. The expression of sex steroid synthesis and inactivation enzymes in subcutaneous adipose tissue of PCOS patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; 132(1-2): 120-6.
- Ma X, Weng X, Hu X, Wang Q, Tian Y, Ding Y, et al. Roles of different n-3/n-6 PUFA ratios in ovarian cell development and steroidogenesis in PCOS rats. *Food Funct* 2019; 10(11): 7397-406.
- Facchi JC, Lima TAL, Oliveira LR, Costermani HO, Miranda GDS, de Oliveira JC. Perinatal programming of metabolic diseases: The role of

- glucocorticoids. *Metabolism* 2020; 104: 154047.
10. Parween S, DiNardo G, Baj F, Zhang C, Gilardi G, Pandey AV. Differential effects of variations in human P450 oxidoreductase on the aromatase activity of CYP19A1 polymorphisms R264C and R264H. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 196: 105507.
 11. MacKenzie SM, Huda SS, Sattar N, Fraser R, Connell JM, Davies E. Depot-specific steroidogenic gene transcription in human adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(6): 848-54.
 12. Al-Fartosy A, Awad N, Mohammed A. Intelectin-1 and endocrinological parameters in women with polycystic ovary syndrome: effect of insulin resistance. *The Ewha Medical Journal* 2020; 43(1): 1-11.
 13. Robinson SL, Ghassabian A, Sundaram R, Trinh MH, Bell EM, Mendola P, et al. The associations of maternal polycystic ovary syndrome and hirsutism with behavioral problems in offspring. *Fertil Steril* 2020; 113(2): 435-43.
 14. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 137-45.
 15. Wang H, Li R, Hu Y. The alternative noncoding exons 1 of aromatase (Cyp19) gene modulate gene expression in a posttranscriptional manner. *Endocrinology* 2009; 150(7): 3301-7.
 16. Lecke SB, Morsch DbM, Spritzer PM. CYP19 gene expression in subcutaneous adipose tissue is associated with blood pressure in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2011; 76(12): 1383-8.
 17. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86(3-5): 225-30.
 18. Martínez-Chacón G. Regulation of human aromatase gene expression in adipose tissue [PhD Thesis]. Turku, Finland: University of Turku; 2020.
 19. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2019; 116: 135-70.
 20. Shi SY, Luk CT, Brunt JJ, Sivasubramaniyam T, Lu SY, Schroer SA, et al. Adipocyte-specific deficiency of Janus kinase (JAK) 2 in mice impairs lipolysis and increases body weight, and leads to insulin resistance with ageing. *Diabetologia* 2014; 57(5): 1016-26.

Expression of Aromatase Protein in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue of Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Neda Emami¹, Maryam Shahhoseini², Parichehreh Yaghmaei³, Alireza Alizadeh⁴

Original Article

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the hormonal disorders in women. The PCOS may be due to decreased aromatase activity in adipose tissue. The aim of this study was to investigate the differences in the expression of aromatase protein in adipose tissue of pregnant women with and without PCOS.

Methods: In this case-control study, aromatase protein expression were compared in subcutaneous adipose tissue of 11 pregnant women with and 11 without PCOS who were matched with each other in terms of weight characteristics before pregnancy and age. A subcutaneous adipose tissue samples (3-4 grams) was obtained during cesarean section. The expression of aromatase protein in adipose tissue was assessed using Western blotting method. All obtained data were statistically analyzed using SAS software.

Findings: According to the analysis and quantification of the results, it was shown that the expression of aromatase protein in the subcutaneous adipose tissue of the abdomen of the group with PCOS decreased significantly compared to the non-PCOS group ($P = 0.006$). In other words, the expression of aromatase protein was about one-third lower in the adipose tissue of women with PCOS than in women without it.

Conclusion: The current study shows that the expression of aromatase protein in the adipose tissue of women with PCOS is reduced. This finding could confirm the key role of adipose tissue in the development of symptoms of this syndrome.

Keywords: Abdominal fat; Subcutaneous fat; Aromatase; Polycystic ovarian syndrome

Citation: Emami N, Shahhoseini M, Yaghmaei P, Alizadeh A. **Expression of Aromatase Protein in Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue of Pregnant Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).** J Isfahan Med Sch 2020; 38(589): 621-7.

1- PhD Student of Biochemistry, Department of Biology, School of Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Professor, Reproductive Epidemiology Research Center AND Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

3- Professor, Department of Biology, School of Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

Corresponding Author: Alireza Alizadeh, Assistant Professor, Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran; Email: alizadehmasouleh@royaninstitute.org

تأثیر رزوواستاتین در پیش‌گیری از آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه

فیروزه معین‌زاده^۱، محمدصالح جعفرپیشه^۲، مرضیه رضایی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI)، آسیب حاد کلیوی ناشی از دریافت ماده‌ی حاجب است که یکی از مشکلات مهم دریافت کنندگان ماده‌ی حاجب به دنبال انجام روش‌های تشخیصی و درمانی تصویربرداری می‌باشد. در این مطالعه، به بررسی تأثیر رزوواستاتین در پیش‌گیری از آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه به دنبال سی‌تی اسکن تشخیصی پرداخته شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، روی ۴۰۲ نفر از بیماران دارای بیماری مزمن کلیه که سی‌تی اسکن با ماده‌ی حاجب در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷ انجام شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. بیماران گروه مورد، ۲۰ میلی‌گرم رزوواستاتین در ۲۴ ساعت قبل از سی‌تی اسکن و تا دو روز بعد، روزانه ۱۰ میلی‌گرم قرص رزوواستاتین دریافت کردند. بیماران گروه شاهد، تنها دارونما دریافت کردند. در این مطالعه، میزان تغییرات کراتینین، تغییرات فیلتراسیون گلومرولی و میزان بروز نفروپاتی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بین دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌داری بر اساس کراتینین و فیلتراسیون گلومرولی بعد از سی‌تی اسکن وجود داشت ($P < 0.05$)؛ به طوری که میانگین کراتینین در بیماران گروه مورد بعد از مداخله به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود و از طرفی، میانگین فیلتراسیون گلومرولی در گروه مورد، به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$). همچنین، میزان فراوانی نفروپاتی در گروه مورد ۱ درصد و در گروه شاهد ۴ درصد بود ($P = 0.059$).

نتیجه‌گیری: استفاده از رزوواستاتین، می‌تواند خطر آسیب کلیوی شامل ایجاد نفروپاتی، افزایش کراتینین و کاهش فیلتراسیون گلومرولی در بیماران دارای بیماری مزمن کلیوی به دنبال سی‌تی اسکن با ماده‌ی حاجب را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: آسیب حاد کلیه؛ بیماری مزمن کلیه؛ ماده‌ی حاجب؛ میزان فیلتراسیون گلومرولی؛ کراتینین

ارجاع: معین‌زاده فیروزه، جعفرپیشه محمدصالح، رضایی مرضیه. تأثیر رزوواستاتین در پیش‌گیری از آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۹): ۶۳۳-۶۳۸.

پروتونگاری عروق قرار می‌گیرند، بر حسب تعریف اختلالات کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب و وضعیت عوامل خطرناک جمعیت‌های تحت بررسی بین صفر تا بیش از ۵۰ درصد متغیر بوده است (۴). به نظر می‌رسد که اختلالات کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب، نتیجه‌ی اثر تقویت‌کننده‌ی تغییر در وضعیت گردش خون کلیوی همراه با کاهش خون‌رسانی بخش مرکزی و مسمومیت مستقیم اپی‌تلیوم لوله‌های کلیوی باشد. اگر چه واسطه‌هایی که باعث این تغییرات می‌شوند، هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. تغییر در متابولیسم آنژیوتانسین، آدنوزین، اندوتلین، عامل فعال‌کننده‌ی پلاکتی (Platelet-activating factor یا PAF)، اکسید نیتریک، عامل

مقدمه

آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب (Contrast-induced acute kidney injury یا CI-AKI) یک مسأله‌ی مهم در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی به خصوص در صورت ابتلا به بیماری مزمن کلیه محسوب می‌شود (۱). به طور معمول، اختلالات کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب به صورت افزایش ۲۵ درصدی یا بیشتر کراتینین سرم نسبت به مقادیر پایه‌ی آن یا افزایش مطلق کراتینین سرم به میزان حداقل ۰/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر، به دنبال استفاده از مواد حاجب، تعریف می‌گردد (۲-۳). میزان بروز اختلالات کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیمارانی که تحت استنت‌گذاری قلبی و

- ۱- استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤل: مرضیه رضایی؛ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: raha_m2@yahoo.com

طرز رزوواستاتین، می‌تواند میزان بروز آسیب حاد کلیوی را در بیماران با انجام سی‌تی‌اسکن با کنتراست کاهش دهد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر رزوواستاتین در پیش‌گیری از بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی به دنبال انجام سی‌تی‌اسکن با ماده‌ی حاجب در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷ به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دو سوکور است که در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. این مطالعه، مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.RESEARCH.rec.1397.194 است که در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی به شماره‌ی IRCT2009090500241 ثبت شده است.

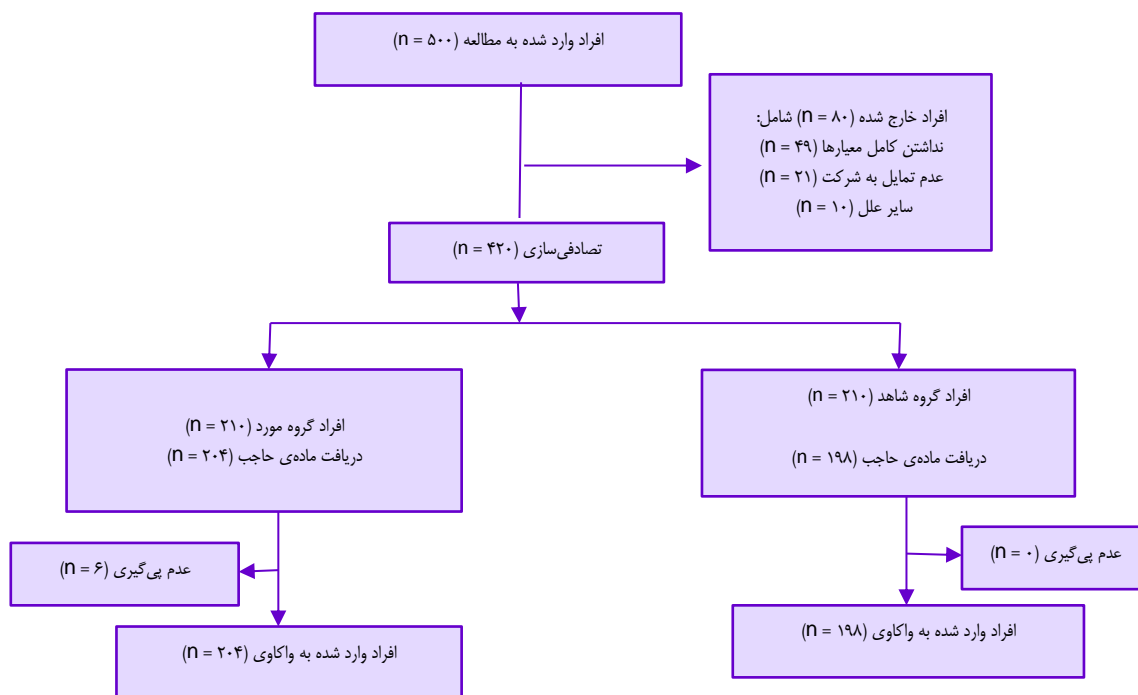
حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و شیوع نفروپاتی کنتراست که به علت نبود مطالعه‌ی مشابه به میزان ۰/۵ برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه با و بدون دریافت رزوواستاتین به میزان ۰/۱۵ در نظر گرفته شد، به تعداد ۱۷۵ بیمار در هر گروه برآورد گردید. با در نظر گرفتن احتمال ریزش، تعداد ۲۱۰ نفر در هر گروه انتخاب شدند. نمودار بیماریابی و انجام مطالعه در شکل ۱ آمده است.

رشد شبه انسولین (Insulin-like growth factor یا IGF)، پپتید ناتریورتیک دهلیزی (Atrial natriuretic peptide یا ANP) و پروستاگلاندین‌ها ممکن است نقشی در پاتوفیزیولوژی اختلالات کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب داشته باشند (۲).

عوامل خطری که باعث افزایش احتمال بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب می‌شوند، شامل نوع ماده‌ی به کار رفته در جریان تصویربرداری، سن بالا، وجود بیماری‌های همراه نظیر دیابت و بیماری مزمن کلیوی زمینه‌ای می‌باشند (۵). همچنین، ویژگی‌های فردی همچون بالا بودن اولیه‌ی اوره و کراتینین در بیمار و چاقی نیز به احتمال زیاد در بروز نفروپاتی کنتراست مؤثر هستند (۶). هر چند که مکانیسم تخریب کلیوی با مواد حاجب نامشخص است، اما به نظر می‌رسد مربوط به اثرات سمی این مواد بر روی سلول‌های پوششی کلیوی و افزایش تنش‌های اکسیداتیو باشد (۷).

تا کنون روش‌های مختلفی به منظور کاهش خطر بروز نفروپاتی کنتراست معرفی شده‌اند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به N-استیل سیستئین، تیوفیلین، سدیم بی‌کربنات، مهارکنندگان β -Hydroxy β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ردکواز، اسید اسکوریک، دیورتیک‌ها و فنل دوپام اشاره نمود (۸). به تازگی، مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که رزوواستاتین، می‌تواند باعث جلوگیری از بروز کنتراست نفروپاتی شود.

فرضیه‌ی مطرح شده در این مطالعه، این است که مصرف



شکل ۱. نمودار اجرای مطالعه

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و سپس با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های توصیفی به صورت تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار بیان شد. جهت واکاوی داده‌ها از آزمون‌های Independent t، χ^2 و Paired t استفاده شد و $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، از بین ۴۲۰ بیمار که وارد مطالعه شدند، ۴۰۲ نفر واکاوی و ۱۸ نفر از مطالعه خارج شدند. بیماران به دو گروه مورد ($n = 204$) و شاهد ($n = 198$) تقسیم شدند. بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس سن، جنس و داشتن دیابت و فشار خون وجود نداشت ($P < 0/050$) (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد میانگین \pm انحراف معیار	گروه شاهد میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
سن (سال)	۶۷/۸۲ \pm ۱۰/۱۶	۶۷/۹۰ \pm ۱۰/۳۴	۰/۸۹۹
جنس	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
مرد	۹۳ (۴۵/۶)	۷۷ (۳۸/۹)	۰/۱۷۴
زن	۱۱۱ (۵۴/۴)	۱۲۱ (۶۱/۱)	
فشار خون	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
بلی	۱۰۰ (۴۹/۰)	۹۰ (۴۵/۵)	۰/۴۷۴
بالا	۱۰۴ (۵۱/۰)	۱۰۸ (۵۴/۵)	
دیابت	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
بلی	۳۴ (۱۶/۷)	۳۱ (۱۵/۷)	۰/۷۸۳
ملیتوس	۱۷۰ (۸۳/۳)	۱۶۷ (۸۴/۳)	

در هر گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس کراتینین و eGFR قبل از مداخله وجود نداشت ($P > 0/050$). از بین متغیرهای اندازه‌گیری شده، تنها سطح کراتینین قبل از مداخله بین دو گروه از لحاظ آماری متفاوت و در گروه شاهد بیشتر بود.

نتایج آزمون ANCOVA نشان می‌دهد که با تعدیل متغیرهای مخلدوشرگر و نیز سطح اولیه‌ی کراتینین و eGFR، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ آماری وجود داشت؛ به طوری که میانگین کراتینین در بیماران گروه مورد بعد از مداخله به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد و میانگین eGFR در گروه مورد به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود (تأثیر اختلاف اولیه‌ی دو گروه قبل از مداخله در مدل در نظر گرفته شد). همچنین، میزان فراوانی آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در گروه مورد ۱ درصد و در گروه شاهد ۴ درصد بود ($P = 0/059$) (جدول ۲).

تعداد ۴۲۰ بیمار مبتلا به بیماری مزمن کلیوی کاندیدای انجام سی‌تی‌اسکن با کنتراست مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان وارد مطالعه شدند. پس از اخذ رضایت از بیماران برای شرکت در مطالعه، افرادی که طی سه ماه گذشته از ترکیبات استاتین استفاده نکرده بودند، میزان فیلتراسیون گلوبولین (Estimated glomerular filtration rate یا eGFR) آن‌ها بین ۳۰-۶۰ سی‌سی/دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن بود و باردار نبودند، وارد مطالعه شدند. در صورت دریافت ماده‌ی حاجب در طی ۱۰ روز گذشته، بیماران وارد مطالعه نمی‌شدند. در صورت عدم امکان تعیین بروز آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در ۴۸-۷۲ ساعت بعد از سی‌تی‌اسکن به علل مختلف، بیمار مبتلا به سندرم حاد کرونری شامل درد قفسه‌ی سینه‌ی تیبیک و سکنه‌ی حاد قلب، بروز حساسیت به استاتین نظیر حساسیت پوستی و فوت بیمار قبل از ۷۲ ساعت از زمان سی‌تی‌اسکن با کنتراست از مطالعه خارج می‌شدند. بیماران با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بیماران گروه مورد، ۲۰ میلی‌گرم قرص رزوآستاتین (لابراتوار عیبیدی، ایران) در ۲۴ ساعت قبل از سی‌تی‌اسکن و تا دو روز بعد، روزانه ۱۰ میلی‌گرم این قرص را دریافت کردند. گروه شاهد، دارونما (لابراتوار عیبیدی، ایران) دریافت کردند. قبل از سی‌تی‌اسکن، کراتینین ناشناخت، eGFR، بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت و فشار خون و نارسایی احتقانی قلبی در بیماران، بررسی و در فرم جمع‌آوری اطلاعات هر بیمار ثبت شد. روش اندازه‌گیری eGFR به روش EPI Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) بود.

جهت دریافت کنتراست، همه‌ی بیماران تحت هیدریشن به صورت ۱۰۰ سی‌سی/ساعت سرم نرمال‌سالین از پنج ساعت قبل تا پنج ساعت بعد از دریافت کنتراست قرار گرفتند (۹) و در صورتی که بیمار علائم اضافه بار حجمی یا نارسایی قلب جبران نشده را داشته باشد، سرم با سرعت ۵۰ سی‌سی در ساعت داده شد. همچنین، در تمامی بیماران، از ماده‌ی حاجب ایزواسمولار از جنس Vesipaque ۳۲۰ میلی‌گرم (GE Healthcare Australia Pty Limited, 32 Phillip St, Parramatta NSW 2150, PO Box 5079) به مقدار متوسط ۱۰۰ سی‌سی مصرف شد. دز ماده‌ی حاجب بر اساس وزن و سن بود. بیماران در ۴۸ یا ۷۲ ساعت بعد از دریافت ماده‌ی حاجب، تحت پی‌گیری قرار گرفتند و ضمن کنترل کراتینین آن‌ها در ۴۸-۷۲ ساعت بعد از سی‌تی‌اسکن با ماده‌ی حاجب، بروز آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب در دو گروه مورد و شاهد تعیین و مقایسه شد.

آسیب حاد کلیه‌ی ناشی از ماده‌ی حاجب به صورت افزایش نسبی در کراتینین سرم برابر یا بیشتر از ۲۵ درصد مقدار پایه یا افزایش کراتینین به میزان ۰/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر یا بیشتر در عرض ۴۸ ساعت بعد از تزریق ماده‌ی کنتراست در نظر گرفته شد (۱۰).

جدول ۲. مقایسه‌ی متغیرهای دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
میزان کراتینین خون قبل از مداخله	۱/۵۴ \pm ۰/۴۹	۱/۶۸ \pm ۰/۵۸	۰/۰۰۷	
میزان کراتینین خون بعد از مداخله	۱/۵۳ \pm ۰/۵۰	۱/۷۳ \pm ۰/۵۹	۰/۰۰۱ >	
میزان eGFR قبل از مداخله	۴۷/۱۲ \pm ۸/۳۵	۴۶/۱۷ \pm ۷/۲۸	۰/۲۲۹	
میزان eGFR بعد از مداخله	۴۷/۴۲ \pm ۸/۳۵	۴۵/۴۱ \pm ۷/۷۸	۰/۰۳۴	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
بروز نارسایی حاد کلیه با مصرف ماده‌ی حاجب	۲ (۱/۰)	۸ (۴/۰)	۰/۰۵۹	

$P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نظر نمی‌رسید که در این مورد مؤثر باشد (۱۳).

در مطالعه‌ی Qiao و همکاران، به این نتیجه رسیدند که رزوآستاتین می‌تواند اثر تضعیف عملکرد فیلتراسیون گلومرول و آسیب به قسمت توپولار کلیه را در بیماران با دیابت و نارسایی خفیف تا متوسط کلیه کاهش دهد (۱۴). همچنین، در یک مطالعه‌ی متآنالیز و مروری نیز بیان شد که استفاده از آستاتین‌ها باعث کاهش خطر ابتلا به نفروپاتی در افراد جامعه که در معرض کنتراست قرار می‌گیرند، می‌شود (۱۵).

در مطالعه‌ی فرقانی و همکاران که به بررسی دز بالای لووستاتین جهت جلوگیری از ایجاد آسیب حاد کلیوی در بیماران در معرض کنتراست پرداخته بودند، به این نتیجه رسید که میزان کاهش یا تغییرات eGFR در بیماران گروه لووستاتین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود و استفاده از دز بالای لووستاتین به صورت کوتاه مدت قبل از تجویز کنتراست، می‌تواند از آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران جلوگیری کند (۱۶). با این حال، در متآنالیز دیگری مشاهده شد افرادی که به صورت انتخابی تحت آنژیوگرافی قرار گرفتند و از آستاتین استفاده کردند، میزان آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب تغییری نداشته است (۱۷).

نتیجه‌گیری

بنابراین، طبق نتایج سایر مطالعات، استفاده از آستاتین‌ها می‌تواند از آسیب کلیوی ناشی از کنتراست جلوگیری کند، اما در مطالعه‌ی حاضر در حجم نمونه‌ی به طور تقریبی بالایی، مشاهده شد که اگر چه با استفاده از رزوآستاتین خطر افزایش کراتینین و کاهش eGFR در بیماران دارای بیماری مزمن کلیوی تحت سی‌تی‌اسکن با کنتراست کاهش یافته است، اما چون آسیب حاد کلیوی ناشی از کنتراست تفاوت معنی‌داری نداشت، برای اثبات نتایج مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است. محدودیت عمده‌ی مطالعه‌ی حاضر، تعداد به نسبت کم بیماران بود که در صورت انجام مطالعه با تعداد بیشتر بیماران، نتیجه‌گیری بهتری می‌توان انجام داد.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه، با استفاده از رزوآستاتین در بیماران مزمن کلیه که تحت سی‌تی‌اسکن با کنتراست قرار می‌گیرند، از کاهش eGFR و افزایش کراتینین در بیماران می‌توان جلوگیری کرد.

راهبردهای متعددی جهت پیش‌گیری از مسمومیت کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب مطرح شده است. برخی مطالعات نشان داده است میزان بروز نفروپاتی کنتراست در بیمارانی که تحت درمان با داروهای آنتی‌لیپید نظیر رزوآستاتین قرار دارند، کمتر می‌باشد. به عنوان مثال، مطالعه‌ی Yan و همکاران نشان داده است، مصرف کوتاه مدت رزوآستاتین می‌تواند بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب را در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی تا حد قابل توجهی کاهش دهد (۱۱). یافته‌های این مطالعه، در راستای بررسی و نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی Khanal، ۲۹۹۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در دو گروه دریافت کننده‌ی ۱۰ میلی‌گرم رزوآستامین به مدت ۵ روز (۲ روز قبل و ۳ روز بعد از آنژیوگرافی) و گروه شاهد توزیع شدند و بروز آسیب کلیوی تا ۷۲ ساعت بعد از انجام آنژیوگرافی در دو گروه تعیین و مقایسه گردید که طبق نتایج به دست آمده، بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در دو گروه پیش‌گفته به ترتیب ۲/۳ درصد و ۳/۹ درصد و تفاوت دو گروه، معنی‌دار بود (۱۲). اگر چه در مطالعه‌ی حاضر، اعداد بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در دو گروه با مطالعه‌ی پیش‌گفته متفاوت بود، اما به دلیل معنی‌دار بودن این تفاوت، حایز اهمیت است. در مطالعه‌ی متآنالیز Yang و همکاران، اثر رزوآستاتین در جلوگیری از آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب و حوادث جانبی عمده‌ی قلبی - عروقی بررسی و مشاهده شد که استفاده از رزوآستاتین به صورت معنی‌داری باعث کاهش بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب و خطر ابتلا به حوادث جانبی عمده‌ی قلبی - عروقی در بیماران به دنبال کاتترگذاری قلبی می‌شود. از طرفی، رزوآستاتین باعث کاهش بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از ماده‌ی حاجب در بیماران تحت کاتترگذاری اختیاری قلبی نشده بود و به

اصفهان تصویب شده است. از همه‌ی دست اندر کاران اجرای پایان‌نامه سپاسگزاری می‌شود. نویسندگان مقاله، همچنین از شرکت دکتر عییدی جهت تأمین دارو و دارونما کمال تشکر را دارند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دستیاری داخلی است که با کد IR.MUI.RESEARCH.rec.1397.194 توسط دانشگاه علوم پزشکی

References

- Bailey SR. Past and present attempts to prevent radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(Suppl 1): S14-S18.
- Massry SG, Glasscock RJ. Massry and Glasscock's textbook of nephrology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 950-3.
- Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(1): 177-82.
- Porter GA. Contrast-associated nephropathy. *Am J Cardiol* 1989; 64(9): 22E-6E.
- Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med* 2004; 350(24): 2438-40.
- Haghdoust A, Mirzazadeh A. Familial Aggregation of coronary heart disease risk factors in Kerman province. *Iran J Epidemiol* 2006; 2(1-2): 59-64. [In Persian].
- Tepel M. Acetylcysteine for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51(5): 525-30.
- Billinger M, Hess OM, Meier B. Prevention of contrast-induced renal dysfunction by N-acetylcysteine: Truth or myth? *Eur Heart J* 2004; 25(3): 188-9.
- Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky PM, Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner and Rector's the kidney*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.
- Ozkok S, Ozkok A. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World J Nephrol* 2017; 6(3): 86-99.
- Han Y, Zhu G, Han L, Hou F, Huang W, Liu H, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(1): 62-70.
- Khanal S. Validation of the J-Chronic Total Occlusion Score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Indian Heart J* 2014; 66(3): 386-7.
- Yang Y, Wu YX, Hu YZ. Rosuvastatin treatment for preventing contrast-induced acute kidney injury after cardiac catheterization: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(30): e1226.
- Qiao B, Deng J, Li Y, Wang X, Han Y. Rosuvastatin attenuated contrast-induced nephropathy in diabetes patients with renal dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(2): 2342-9.
- Singh N, Lee JZ, Huang JJ, Low SW, Howe C, Pandit A, et al. Benefit of statin pretreatment in prevention of contrast-induced nephropathy in different adult patient population: Systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2014; 1(1): e000127.
- Forghani MS, Fathizade K, Vahedi S, Ataei S, Roshani D. Does high-dose lovastatin therapy diminish the risk of iodinated contrast induced acute kidney injury? A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Renal Inj Prev* 2018; 7(2): 94-7.
- Gandhi S, Mosleh W, Abdel-Qadir H, Farkouh ME. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med* 2014; 127(10): 987-1000.

The Effect of Rosuvastatin on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease

Firouzeh Moeinzadeh¹, Mohammad-Saleh Jafarpishe², Marzieh Rezaee³

Original Article

Abstract

Background: Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is an important issue in patients who are candidate for using contrast media in order to do diagnostic and therapeutic imaging. This study aimed to investigate the effect of rosuvastatin on the development of contrast-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease performing computed tomography (CT) scan with contrast media.

Methods: In this clinical trial study, 402 patients with chronic kidney disease who underwent CT scan with contrast in Alzahra hospital, Isfahan, Iran, during the years 2018-2019 were studied. Patients were divided into two groups, patients in the first group received 20 mg rosuvastatin 24 hours prior to CT scan and 10 mg rosuvastatin tablets daily for two consecutive days. The second group received the placebo.

Findings: There was a significant difference in creatinine and glomerular filtration rate (eGFR) after CT scan ($P < 0.050$). The mean of creatinine was lower, and the mean of eGFR was higher in the intervention group than placebo after the intervention ($P < 0.050$). The frequency of contrast-induced acute kidney injury in the intervention group was 1%, and in the placebo group was 4% ($P = 0.059$).

Conclusion: Rosuvastatin can reduce the risk of contrast-induced acute kidney injury after using contrast media, including increase in creatinine, and decrease in eGFR.

Keywords: Acute kidney injury; Chronic kidney disease; Contrast agent; Glomerular filtration rate; Creatinine

Citation: Moeinzadeh F, Jafarpishe MS, Rezaee M. The Effect of Rosuvastatin on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients with Chronic Kidney Disease. J Isfahan Med Sch 2020; 38(589): 628-33.

1- Assistant professor, Department of Nephrology, School of Medicine AND Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant professor, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Marzieh Rezaee, Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: raha_m2@yahoo.com

تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیتلیازم بر روی تغییرات قلبی - عروقی در بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی: یک کار آزمایشی بالینی

جواد امینی سامان^۱، منصور رضایی^۲، علی غلامی^۳، یارحسین صفری^۴، شرمین رحمانی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیتلیازم بر روی تغییرات قلبی - عروقی در بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، بر روی ۸۰ نفر از بیماران کاندیدای عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در ۲ گروه مورد (کاف لوله‌ی تراشه‌ی آغشته با ژل ۲ درصد دیتلیازم) و گروه شاهد (کاف لوله‌ی تراشه‌ی آغشته با ژل لوپریکانت استریل محلول در آب) تقسیم شدند. تغییرات قلبی - عروقی (ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول) قبل، بلافاصله و ۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری و حین عمل هر ۱۵ دقیقه و در بدو ورود به ریکاوری و ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین فشار خون سیستول، دیاستول و ضربان قلب در گروه دریافت‌کننده‌ی ژل دیتلیازم در مقایسه با گروه شاهد، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$). همچنین، در گروه دریافت‌کننده‌ی ژل دیتلیازم، طبق نتایج آزمون Repeated measures ANOVA، میانگین متغیرهای اندازه‌گیری شده، تفاوت معنی‌داری را در زمان‌های مختلف نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: از آن جایی که لوله‌گذاری داخل تراشه می‌تواند منجر به تغییرات وسیعی در تعداد ضربان قلب و فشار خون گردد و با توجه به اثر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیتلیازم در کاهش تغییرات قلبی - عروقی، برای جلوگیری از این پاسخ‌ها یا سرکوب آن‌ها، از دیتلیازم می‌توان استفاده نمود.

واژگان کلیدی: دیتلیازم؛ سیستم قلبی - عروقی؛ کله‌سیستکتومی

ارجاع: امینی سامان جواد، رضایی منصور، غلامی علی، صفری یارحسین، رحمانی شرمین. تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیتلیازم بر روی تغییرات قلبی - عروقی در بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی: یک کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۹): ۶۴۱-۶۳۴.

مقدمه

لوله‌گذاری داخل تراشه، روش رایجی است که به منظور حفظ راه هوایی در حین اقدامات جراحی تحت بیهوشی عمومی به کار می‌رود. این روش، هنگامی به‌خوبی تحمل می‌شود که بیمار تحت تأثیر داروهای بیهوشی و شل‌کننده‌های عضلانی لوله‌گذاری شود (۱). پاسخ قلبی - عروقی به لوله‌گذاری تراشه، به طور معمول به

صورت افزایش فشار خون و تاکی کاردی است. سپس، هنگام خروج از بیهوشی عمومی، وجود لوله در داخل تراشه می‌تواند به عنوان یک جسم خارجی باعث تحریک راه هوایی بیمار شود و واکنش‌هایی نسبت به وجود لوله ایجاد کند. واکنش‌های پیش‌گفته، شامل اسپاسم لارنکس و برونش، کاهش اکسیژناسیون شریانی، افزایش فشار داخل جمجمه و داخل چشمی، ایسکمی

- ۱- دانشیار، گروه بیهوشی، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان‌های امام خمینی (ره)، محمد کرمانشاهی و فارابی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۲- استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۳- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۴- متخصص بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۵- واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی، بیمارستان‌های امام خمینی (ره)، محمد کرمانشاهی و فارابی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: یارحسین صفری؛ متخصص بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

Email: pabaspour58@gmail.com

در مورد بیماران تحت عمل جراحی با توجه به پرهیز از خوردن از راه دهان (Nothing by mouth یا Nil Per Os یا NPO) نمی‌توان از دیلتیازم خوراکی استفاده کرد و نوع تزریقی آن نیز اثر کوتاه و فوری دارد (۷)؛ در حالی که این بیماران، به جذب مداوم در طی جراحی نیاز دارند.

طبق بررسی‌های مقدماتی انجام شده، استفاده از ژل دیلتیازم سریع‌الاثرب و جذب در طی ۲ ساعت ادامه دارد و هیچ‌گونه عارضه‌ی موضعی در آن گزارش نشده است و در ضمن، هزینه‌ی کمتری جهت بیمار دارد. بنابراین، با توجه به مطالب گفته شده، این فرضیه مطرح شد که «ژل دیلتیازم می‌تواند نسبت به سایر داروها ارجحیت داشته باشد». این فرضیه، در هیچ مطالعه‌ای بررسی نشده بود. به همین دلیل، جهت شناسایی کارایی ژل دیلتیازم در لوله‌ی تراشه در بیماران تحت جراحی و همچنین، به منظور فراهم آوردن زمینه‌ی لازم برای مطالعات بعدی و انجام برنامه‌ریزی و سیاست‌گذاری لازم جهت مداخله در جهت تنظیم فشار خون و نبض و کاهش میزان بروز سایر بی‌حس‌کننده‌ها و در صورت لزوم، استفاده از روشی که کارایی لوله‌ی تراشه را افزایش دهد، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم بر روی تغییرات قلبی-عروقی در بیماران تحت جراحی کله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی طراحی گردید. یکی از علل انتخاب بیماران تحت عمل جراحی کله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی، فراوانی تعداد موارد این نوع جراحی و سهولت دسترسی به این بیماران بود. همسان بودن نوع جراحی نیز از دیگر عوامل مهم در انتخاب بیماران تحت عمل جراحی کله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی حاضر بر روی بیماران کاندیدای عمل جراحی کله سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی در بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه، در سال ۱۳۹۷ انجام شد. پژوهشگر و شرکت کنندگان، از نوع مداخله آگاهی نداشتند و به این ترتیب، کورسازی انجام شد. این مطالعه، در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی با شماره‌ی IRCT20190307042957N1 ثبت و در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با شماره‌ی IR.kums.REC.1397.569 تأیید شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه‌ی عطاری و همکاران (۱۲) و با استفاده از فرمول Pokak، با اطمینان ۹۵ درصد، توان ۸۰ درصد و با در نظر گرفتن ریزش نمونه‌ها در طول مطالعه، ۴۰ نفر در هر گروه تعیین شد. تقسیم‌بندی بیماران در دو گروه شاهد و مورد، به روش تصادفی بلوکی به صورت ۴۰ بلوک ۲تایی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام شد (شکل ۱).

میوکارد و نیز تغییرات وسیعی در تعداد ضربان قلب و فشار خون (۳-۲) می‌باشد. تحریکات فشاری و دردناک به دنبال لوله‌گذاری، می‌تواند تغییرات همودینامیک را در پی داشته باشد. به دنبال این تحریکات، احتمال افزایش فشار خون و نبض در بیماران وجود دارد و این واکنش‌ها، برای بیمارانی که دارای گردش خون طبیعی هستند، به احتمال زیاد بی‌ضرر است، اما برای بیمارانی که از قبل دارای فشار خون بالا بودند و یا بیماران مبتلا به بیماری‌های شریان کرون، درجه‌ای قلبی و تامپوناد، می‌تواند خطرناک باشند. افزایش ایجاد شده، علاوه بر بیماران قلبی-عروقی، برای بیماران مبتلا به عوارض داخلی مجموعه‌ای نیز می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد (۴).

برای جلوگیری از این پاسخ‌ها، از روش‌های متعددی شامل استفاده از نارکوتیک‌ها، بتابلوکرها، داروهای بی‌حسی موضعی مانند لیدوکائین وریدی و نیز داروهای توپیکال (ژل، اسپری و مایع) استفاده شده است، اما تأثیر این داروها به صورت موضعی، محدود به زمان کوتاهی پس از تجویز می‌باشد و از طریق مخاط تراشه جذب خواهند شد (۵). به همین دلیل، بر آن شدیم تا جایگزین بهتری را برای جلوگیری از آریتمی و تغییرات همودینامیک در حین عمل‌های جراحی بیابیم.

دیلتیازم، دارویی است که ورود و خروج کلسیم به داخل سلول را مهار می‌کند و از این رو، موجب کند شدن سرعت هدایت دهلیزی-بطنی و سینوسی-دهلیزی و شل شدن عضلات صاف قلب و دیواره‌ی عروق می‌شود. موارد مصرف این دارو، در کنترل و درمان فشار خون بالا، آنژین صدری، نشانگان رینود (Raynaud's disease) و دیس‌ریتمی قلبی است. در حال حاضر، دیلتیازم پرکاربردترین دارو برای پروفیلاکسی و دیس‌ریتمی پس از توراوتومی است (۶). نیمه‌عمر آن پس از مصرف یک مقدار واحد خوراکی ۳۰-۲۰ دقیقه و برای مقادیر مصرف تکراری حدود ۵-۸ ساعت می‌باشد. نیمه‌عمر آن از طریق تزریق وریدی نیز حدود ۳-۴ ساعت است. اثر دیلتیازم از راه تزریق طی ۳ دقیقه (به منظور کاهش سرعت ضربان قلب یا تبدیل تاکی کاردی فوق بطنی حمله‌ای به ریتم سینوسی) است (۷).

این دارو، به صورت ژل نیز در بعضی کشورها در داروخانه‌ها موجود می‌باشد که عوارض آن نسبت به داروهای ذکر شده کمتر است (۸). ژل دیلتیازم از داروهای دیلاته‌کننده‌ی عروق است که باعث بهبود جریان مخاط آنودرم می‌شود و با برطرف کردن ایسکمی، درد و زخم حاصل از ایسکمی را بهبود می‌بخشد (۹-۱۰). این ژل از طریق مخاط تراشه جذب می‌شود که در این حالت، شروع اثر آن ۳۰-۲۰ دقیقه است و نیمه‌عمر آن حدود ۳-۴ ساعت می‌باشد (۱۱).

میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستول، دیاستول و ضربان قلب قبل از لوله‌گذاری (مرحله ۱)، بلافاصله بعد از لوله‌گذاری (مرحله ۲)، ۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری (مرحله ۳) و حین عمل هر ۱۵ دقیقه (مراحل ۴ و ۵) و در بدو ورود به ریکاوری (مرحله ۶) و ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از ورود به ریکاوری (مراحل ۷ و ۸) در جدول ۲ آمده است. نتایج آزمون Independent t، حاکی از این بود که فشار خون سیستول در مراحل ۴-۱، بر حسب دو گروه دارای تفاوت معنی‌داری نبود ($P > 0/050$)؛ در مقابل، در مراحل ۸-۵، بر حسب دو گروه دارای تفاوت معنی‌دار بود ($P < 0/001$)؛ به نحوی که در این مراحل، فشار خون در گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۲). بیشترین اختلاف فشار خون سیستول دو گروه به میزان ۱۲/۶۵- و ۱۲/۰۷- میلی‌مترجیوه به ترتیب مربوط به مراحل ۶ و ۸ اندازه‌گیری بود.

همچنین، فشار خون دیاستول مرحله‌ی ۱ و ۳ بر حسب دو گروه، دارای تفاوت معنی‌داری نبود ($P > 0/050$). فشار خون دیاستول مراحل ۲، ۷ و ۴ ($P < 0/050$) و فشار خون دیاستول مراحل ۵، ۸ و ۶ ($P < 0/001$) بر حسب دو گروه دارای تفاوت معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که فشار خون در گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۲). بیشترین اختلاف فشار خون دیاستول دو گروه به میزان ۱۰/۶۳- و ۷/۱۵- میلی‌مترجیوه به ترتیب مربوط به مراحل ۵ و ۶ اندازه‌گیری بود.

نتایج آزمون Independent t حاکی از این بود که ضربان قلب مراحل ۱ و ۲ بر حسب دو گروه دارای تفاوت معنی‌داری نبود ($P > 0/050$). ضربان قلب مراحل ۳، ۴، ۶ و ۷ ($P < 0/050$) و ضربان قلب مراحل ۵ و ۸ ($P < 0/001$)، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت؛ به نحوی که ضربان قلب در گروه شاهد بیشتر بود (جدول ۲). بیشترین اختلاف ضربان قلب دو گروه، به میزان ۱۳/۲۸- و ۷/۶۷- میلی‌متر جیوه به ترتیب مربوط به مراحل ۵ و ۸ اندازه‌گیری بود.

نتایج آزمون Repeated measures ANOVA، با تصحیح Greenhouse-Geisser (با توجه به عدم برقراری فرض کرویت آزمون ماکلی یا Mauchly's test of sphericity) نشان داد که برای متغیرهای مورد اندازه‌گیری (فشار خون و ضربان)، اثر مداخله، زمان و اثر متقابل زمان و مداخله، با اختلاف معنی‌داری همراه بوده است ($P < 0/001$). بر این اساس، بین ضربان قلب بر حسب دو گروه مورد و شاهد در زمان‌های مختلف، اختلاف معنی‌داری وجود داشت و روند تغییرات بین دو گروه متفاوت بود.

ابتدا ۴ گرم پودر دیلتیازم در زمان و دمای مشخص در حلال حل شد. سپس، پلیمر هیدروفل در زمان و دمای مشخص در پایه‌ی آبی، حل و pH تنظیم گردید. مواد نگهدارنده و شیرین‌کننده، به مقدار باقی‌مانده‌ی حلال اضافه شد و در زمان و سرعت مناسب به هم زده شد. پس از آن، مواد به ترتیب در زیر هم‌زن با شتاب ۲۰۰ دور در دقیقه، به هم اضافه گردید. در نهایت، ژل تهیه شده در ظرف پمپی مناسب ریخته و روی ظرف برچسب‌گذاری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شد و به صورت میانگین و انحراف معیار (متغیر کمی) و فراوانی و درصد (متغیر کیفی) برای هر گروه گزارش گردید. جهت مقایسه‌ی صفات پایه و متغیرهای اندازه‌گیری شده در دو گروه، از آزمون Independent t و Fisher's exact استفاده شد. از آزمون Repeated measures ANOVA برای بررسی تغییرات کاردیوواسکولار بیماران در طی زمان و مقایسه‌ی تغییرات در دو گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه کمتر از $P < 0/050$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بین دو گروه بیماران کاندیدای کله‌سیستکتومی از طریق لاپاراسکوپی، تحت آزمون از نظر لوله‌گذاری تراشه آغشته به ژل لوبریکانت (گروه شاهد) و لوله‌گذاری تراشه‌ی آغشته به ژل دیلتیازم (گروه مورد)، از نظر توزیع فراوانی جنسیت، وزن و سن، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/050$) (جدول ۱). نتایج نشان داد میانگین فشار خون سیستول، دیاستول و نبض قبل از شروع مداخله در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ($P > 0/050$).

جدول ۱. مقایسه‌ی خصوصیات دموگرافیک بیماران تحت عمل جراحی کله‌سیستکتومی از طریق لاپاراسکوپی، تحت آزمون از نظر لوله‌گذاری تراشه‌ی آغشته به ژل لوبریکانت (گروه شاهد) و لوله‌گذاری تراشه‌ی آغشته به ژل دیلتیازم (گروه مورد)

متغیرها	گروه مورد (n = ۴۰)	گروه شاهد (n = ۴۰)	مقدار #P
سن (سال)	۳۵/۶۵ ± ۹/۱۰	۳۸/۱۰ ± ۱۰/۶۰	#/۰/۲۷۰
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۹۸ ± ۱۱/۲۰	۷۳/۱۸ ± ۱۱/۵۰	#/۰/۶۳۰
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنس زن	۳۶ (۹۰)	۳۶ (۹۰)	ɾ0/۱۰۰
مرد	۴ (۱۰)	۴ (۱۰)	

بر اساس آزمون Independent t
ɾ بر اساس آزمون Fisher's exact

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب در بیماران تحت عمل جراحی کله‌سیستکتومی از طریق لاپاراسکوپی، تحت آزمون از نظر لوله‌گذاری تراشه‌ی آغشته به ژل لوبریکانت (گروه شاهد) و لوله‌گذاری تراشه‌ی آغشته به ژل دیلتیازم (گروه مورد)

اندازه‌گیری	فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)			فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)			ضربان قلب (تعداد/دقیقه)		
	مقدار #P	گروه شاهد	گروه مورد	مقدار #P	گروه شاهد	گروه مورد	مقدار #P	گروه شاهد	گروه مورد
مرحله‌ی ۱	۰/۳۰۰	۱۲۹/۶۵ ± ۱۰/۸	۱۳۱/۶۸ ± ۵/۹۰	۰/۷۵۰	۸۲/۵۵ ± ۹/۱۰	۸۱/۹۵ ± ۸/۱۰	۰/۸۱۰	۹۲/۳۵ ± ۱۲/۷۴	۹۱/۹۰ ± ۱۲/۰۴
مرحله‌ی ۲	۰/۲۸۰	۱۲۴/۴۸ ± ۱۸/۴۰	۱۲۰/۷۸ ± ۱۱/۲۰	۰/۰۳۷	۸۳/۵۸ ± ۱۱/۰۵	۷۸/۸۸ ± ۸/۵۰	۰/۸۷۰	۸۶/۳۲ ± ۱۱/۵۰	۸۵/۷۲ ± ۱۱/۱۰
مرحله‌ی ۳	۰/۶۰۰	۱۰۹/۴۸ ± ۱۸/۷۰	۱۰۷/۷۰ ± ۱۱/۰۶	۰/۱۳۰	۷۳/۲۰ ± ۱۳/۷۰	۶۹/۳۸ ± ۸/۴۰	۰/۰۳۰	۸۱/۹۲ ± ۱۱/۵۰	۷۶/۵۸ ± ۱۰/۳۰
مرحله‌ی ۴	۰/۱۲۰	۱۲۱/۱۵ ± ۱۶/۱۱	۱۱۶/۶۸ ± ۸/۰۱	۰/۰۰۷	۸۲/۰۲ ± ۱۲/۶۰	۷۵/۷۲ ± ۶/۹۰	۰/۰۴۰	۷۹/۳۸ ± ۱۳/۴۰	۷۴/۲۵ ± ۷/۶۷
مرحله‌ی ۵	< ۰/۰۰۱	۱۲۸/۹۰ ± ۱۲/۲۰	۱۱۷/۱۲ ± ۷/۰۵	۰/۰۰۱	۸۴/۲۴ ± ۱۲/۹۰	۷۳/۶۵ ± ۵/۴۰	۰/۰۰۱	۸۴/۸۸ ± ۱۶/۴۰	۷۷/۶۰ ± ۷/۸۰
مرحله‌ی ۶	< ۰/۰۰۱	۱۳۳/۷۵ ± ۱۴/۱۰	۱۲۱/۱۲ ± ۸/۱۰	۰/۰۰۲	۸۲/۴۰ ± ۱۰/۱۰	۷۲/۲۵ ± ۶/۷۰	۰/۰۰۳	۷۷/۶۵ ± ۱۱/۳۰	۷۲/۲۸ ± ۷/۶۰
مرحله‌ی ۷	< ۰/۰۰۱	۱۲۷/۴۰ ± ۱۱/۲۰	۱۱۵/۸۸ ± ۵/۹۰	۰/۰۰۱	۷۸/۷۵ ± ۱۰/۷۰	۷۲/۶۸ ± ۵/۴۰	۰/۰۰۲	۷۵/۷۵ ± ۱۱/۳۰	۶۹/۲۵ ± ۵/۴۰
مرحله‌ی ۸	< ۰/۰۰۱	۱۲۷/۴۰ ± ۱۳/۰۰	۱۱۵/۳۲ ± ۶/۷۰	۰/۰۰۱	۷۸/۶۲ ± ۹/۹۰	۷۲/۶۲ ± ۴/۸۰	۰/۰۰۱	۷۵/۲۰ ± ۱۲/۱	۶۷/۵۲ ± ۴/۱۰
*مقادیر آماری درون گروهی									
	F = ۴/۳۸			F = ۳/۸۸	F = ۳/۸۸				
	df = ۷			df = ۱	df = ۱				
	P = ۰/۰۰۱			P = ۰/۰۱۵	P = ۰/۰۱۵				

داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

بر اساس آزمون Independent t

* بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA

بحث

مطالعه‌ی حاضر، با هدف ارزیابی تأثیر آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم بر روی تغییرات قلبی-عروقی در بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی انجام شد. در تمام مراحل بررسی و اندازه‌گیری، بیماران گروه مورد نسبت به بیماران گروه شاهد، از میزان فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب کمتری برخوردار بودند و این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار بوده است. در واقع، نتایج نشان داد که ژل دیلتیازم از افزایش آسیب‌زای فشار خون و ضربان قلب جلوگیری می‌کند و این امر، بیانگر تأثیر مثبت آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم است. در مطالعه‌ی حاضر، بیشترین کاهش فشار خون در گروه آزمون در مرحله‌ی ۳ اتفاق افتاده است؛ در حالی که ضربان قلب در مرحله‌ی ۸ کاهش محسوس‌تری را نشان داد. این یافته، نشان می‌دهد آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم روی فشار خون اثرات فوری‌تری بر جای گذاشته است.

طبق بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی مشابه با این تحقیق یافت نشد. استفاده از ژل دیلتیازم بیشتر در مطالعات مربوط به شقاق مزمن مقعد مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعاتی که از انواع دیگر داروی دیلتیازم استفاده کرده‌اند، نیز محدود بودند. در پژوهش عطاری و همکاران در طی مدت پی‌گیری در ریکاوری، فشار خون و ضربان قلب بیماران دو گروه دریافت‌کننده‌ی مرفین (وریدی) و دیلتیازم (خوراکی) اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما در ساعات ۱-۴ بعد از مصرف قرص، اختلاف فشار خون سیستول و دیاستول در دو گروه اختلاف معنی‌داری نشان داد؛ به طوری که دریافت‌کنندگان دیلتیازم، فشار خون پایین‌تری داشتند. همچنین، اختلاف معنی‌داری در تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه مشاهده نشد. بیماران دریافت‌کننده‌ی دیلتیازم از ثبات همودینامیک مطلوب‌تری برخوردار بودند؛ در حالی که عارضه‌ی جانبی قابل توجهی در بیماران مشاهده نشد (۱۲).

در مطالعه‌ی Nam و همکاران، ۶۰ بیمار از نظر وضعیت جسمی ASA I در مطالعه شرکت داشتند که در دو گروه دریافت‌کننده‌ی دیلتیازم (وریدی) و اسمولول (وریدی) دارای نبض و فشار خون پایین‌تری نسبت به گروه نرمال‌سالین بودند و در عین حال، فشار خون و نبض در گروه دیلتیازم بالاتر از گروه اسمولول بود (۱۳). در پژوهش Jiang و همکاران نیز نتایج نشان داد بیمارانی که دیلتیازم و لیدوکائین دریافت کرده بودند، پایین‌ترین فشار خون و نبض را

داشتند که اثر سرکوبگر دیلتیازم، بیشتر از لیدوکائین بود (۱۴). هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطالعه‌ی Sharma و همکاران با هدف بررسی تأثیر آغشته کردن لوله‌ی تراشه با دیلتیازم و اسمولول بر روی کاهش پاسخ‌های قلبی-عروقی، نشان داد که تأثیر هر دو نوع مداخله (دیلتیازم و اسمولول) در مقایسه با گروه شاهد (نرمال‌سالین) در کاهش و بهبود تغییرات همودینامیک بیشتر بوده است (۱۵).

به طور کلی، محدود بودن بررسی‌های انجام یافته در این زمینه، تفسیر یافته‌ها را مشکل می‌سازد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه، حجم نمونه و نوع جراحی بیماران انتخابی است. با توجه به این که این مطالعه بر روی بیماران تحت جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی صورت گرفت، نتایج به دست آمده قابل تعمیم به سایر بیماران نمی‌باشد. از این رو، پیشنهاد می‌شود جهت تعیین ساز و کار اثر دقیق آغشته کردن کاف لوله‌ی تراشه با ژل دیلتیازم، مطالعات آینده بر روی بیماران دیگر نیز انجام شود.

نتیجه‌گیری

پاسخ قلبی-عروقی به لوله‌گذاری تراشه، به طور معمول به صورت افزایش فشار خون و تاکی کاردی است. همچنین، هنگام خروج از بیهوشی عمومی، وجود لوله در داخل تراشه، می‌تواند به عنوان یک جسم خارجی باعث تحریک راه هوایی بیمار شود و واکنش‌هایی نسبت به وجود لوله ایجاد کند. یافته‌های این کارآزمایی بالینی، حاکی از این بود که بیماران دریافت‌کننده‌ی ژل دیلتیازم نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی ژل لوبریکانت، از فشار خون سیستول، دیاستول و ضربان قلب پایین‌تری برخوردار بودند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۹۸۰۰۹۵ در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تصویب شده است. پژوهشگران این مطالعه، بر خود لازم می‌دانند که از همکاری ارزشمند و صادقانه‌ی بیماران، پرسنل اتاق عمل بیمارستان امام رضا (ع) و همچنین، واحد توسعه‌ی تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی (ره) که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داشته باشد.

References

1. Das S, Kumar P. Comparison of minimal leak test and manual cuff pressure measurement technique method for inflating the endotracheal tube cuff. *Indian J Clin Anaesth* 2015; 2(2): 78-81.
2. Ashman RE, Appel SJ, Barba AJ. Effectiveness of interventions to increase provider monitoring of endotracheal tube and laryngeal mask airway cuff pressures. *AANA J* 2017; 85(2): 98-103.
3. Shetabi H, Honarmand A, Adinehmehr L, Kaviani R. Comparison of the effect of thiopental sodium-

- midazolam combination on the hemodynamic response between tracheal intubation and laryngeal mask airway insertion: A clinical trial study. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2019; 24(2): 99-110. [In Persian].
4. Singh D, Yadav JS, Jamuda BK, Singh P. Oral pregabalin as premedication on anxiolysis and stress response to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized double-blind study. *Anesth Essays Res* 2019; 13(1): 97-104.
 5. (Borhazawal R, Harde M, Bhadade R, Dave S, Aswar SG. Comparison between two endotracheal tube cuff inflation methods; just-seal vs. stethoscope-guided. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(6): UC01-UC03.
 6. Sun JY, Hu YH, Guo HL, Jing X, Xu ZJ, Sun F, et al. Diltiazem used as a tacrolimus-sparing agent for treatment of pediatric patients with refractory nephrotic syndrome: a case report and retrospective analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(4): 591-3.
 7. Tang L, Gamal El-Din TM, Lenaeus MJ, Zheng N, Catterall WA. Structural basis for diltiazem block of a voltage-gated Ca(2+) channel. *Mol Pharmacol* 2019; 96(4): 485-92.
 8. Akhondi-Meybodi M, Kargar S, Emadi S. A prospective randomized trial of diltiazem gel and glyceryl trinitrate ointment on treatment of chronic anal fissure. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2014; 22 (5): 1445-54. [In Persian].
 9. DasGupta R, Franklin I, Pitt J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal disease* 2002; 4(1): 20-2.
 10. Sugimoto T, Tsunoda A, Kano N, Kashiwagura Y, Hirose K, Sasaki T. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of diltiazem gel on pain after hemorrhoidectomy. *World J Surg* 2013; 37(10): 2454-7.
 11. Stoelting RK, Miller RD. *Basics of anesthesia*. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000.
 12. Attari M, Talakoub R, Rahimzadeh B. Comparison of the effects of morphine and diltiazem on blood pressure and heart rate during craniotomy surgeries. *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(364): 2240-7. [In Persian].
 13. Nam DH, Park BS, Kang HS. Cardiovascular response of esmolol and diltiazem to endotracheal extubation. *Korean J Anesthesiol* 1996; 31(1): 43-8.
 14. Jiang L, Wan XJ, Xu H, Bian JJ, Han WJ, Zhu KM, et al. Effect of diltiazem and lidocaine on arterial pressure or heart rate and the quality of extubation in patients undergoing uvulopalato-pharyngoplasty. *Journal of Medical Colleges of PLA* 2007; 22(4): 230-3.
 15. Sharma Mukul V, Sharma Tejash M, Chauhan Dinesh K. Comparison of the effect of diltiazem and esmolol in attenuating the cardiovascular responses to endotracheal extubation and emergence from anaesthesia. *Indian Journal of Applied Research* 2018; 8(1): 55-7.

The Effect of Smearing Tracheal Tube Cuff with Diltiazem Gel on Cardiovascular Changes in Patients Underwent Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Clinical Trial Study

Javad Amini-Saman¹, Mansour Rezaei², Ali Gholami³, Yar Hossain Safari⁴, Sharmin Rahmani⁵

Original Article

Abstract

Background: Tracheal intubation can result in extensive changes in heart rate and blood pressure. The aim of this study was to investigate the effect of smearing tracheal tube cuff with diltiazem gel on cardiovascular changes in patients who underwent laparoscopic cholecystectomy surgery.

Methods: This clinical trial study was conducted on 80 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy surgery in Imam Reza hospital, Kermanshah, Iran. Patients were randomly divided in two groups of intervention (tracheal tube cuff smeared with 2% diltiazem gel) and control (tracheal tube cuff smeared with sterile water-soluble lubricant gel) using permuted block technique. Cardiovascular changes (heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and dysrhythmia) was measured before the surgery, and immediately and 5 minutes after intubation, every 15 minutes during the surgery, at the beginning of the recovery, and 15 and 30 minutes after entering the recovery.

Findings: The mean heart rate, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure in patients receiving diltiazem gel was significantly decreased compared to control group ($P < 0.050$). Moreover, according to the results of repeated measures ANOVA, in the group receiving diltiazem gel, the mean of measured variables showed a significant difference in various times ($P < 0.050$).

Conclusion: Regarding the effect of smearing tracheal tube cuff with diltiazem gel on decreasing cardiovascular changes, diltiazem gel can be used to prevent mentioned responses or to suppress them.

Keywords: Diltiazem; Cardiovascular system; Cholecystectomy

Citation: Amini-Saman J, Rezaei M, Gholami A, Safari YH, Rahmani S. **The Effect of Smearing Tracheal Tube Cuff with Diltiazem Gel on Cardiovascular Changes in Patients Underwent Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(589): 634-41.

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, Clinical Research Development Center, Imam Khomeini, Mohammad Kermanshahi, and Farabi Hospitals, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2- Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- Anesthesiologist, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

5- Clinical Research Development Center, Imam Khomeini, Mohammad Kermanshahi, and Farabi Hospitals, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Yar Hossain Safari, Anesthesiologist, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran; Email: pabaspour58@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 589, 1st Week November 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

- | | |
|---|--|
| ■ Scopus | ■ Google Scholar |
| ■ Chemical Abstracts | ■ Index Copernicus |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC) | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ) |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus | ■ 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.