



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۲۵۳)، هفتمه اول آذر ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانتگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی
صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷
دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **مقدمه و معرفی:** در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.
- ۸- **روش‌ها:** این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد. در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **بحث:** در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

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

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

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

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ‌گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی توزیع فراوانی گزارش **ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL** در نمونه‌های پاپ اسمیر زنان مراجعه کننده به آزمایشگاه پاتولوژی

مرکز آموزشی - درمانی الزهراء (س) اصفهان طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۷..... ۱۶۴۱

دکتر آذر برادران، محسن فضیلت، دکتر نوشین افشار مقدم، علی مهربانی کوشکی

ارزیابی و تخمین حجم ماده‌ی خاکستری مبتنی بر مورفومتری بر اساس **Voxel** در تصاویر **MRI** مغزی مبتلایان به اختلال شناختی خفیف و

سالمندان طبیعی..... ۱۶۴۹

دکتر سعید کرمانی، زهرا کریمی، دکتر مجید برکتین

بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تیازول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین علیه باکتری‌های بیماری‌زای گرم منفی..... ۱۶۶۲

دکتر حمید بیضائی، دکتر بهزاد قاسمی، وحیدرضا عسکری

بررسی ارتباط کاهش اسید اوریک با کاهش فشار خون بیماران مبتلا به هیپراوریسمی و پرفشاری خون..... ۱۶۷۲

دکتر محدثه پورپونه، دکتر روح‌اله نریمانی، دکتر سعید مردانی، دکتر علی مومنی، دکتر حمید نصری

مقاله کوتاه

بررسی میزان شیوع کاردیومیوپاتی در زنان باردار..... ۱۶۸۶

دکتر عزیز اله ادیب، دکتر هاله شهلازاده

بررسی توزیع فراوانی گزارش HSIL و LSIL، ASC-H، ASC-US در نمونه‌های پاپ اسمیر زنان مراجعه کننده به آزمایشگاه پاتولوژی مرکز آموزشی - درمانی الزهراي (س) اصفهان طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۷

دکتر آذر برادران^۱، محسن فضیلت^۲، دکتر نوشین افشار مقدم^۱، علی مهربابی کوشکی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گزارش‌های وجود ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)، ASC-H (Low-grade squamous intraepithelial lesion) و HSIL (High-grade squamous intraepithelial lesion) در پاپ اسمیر از جمله گزارش‌هایی هستند که نیاز به پی‌گیری دارند. این مطالعه، با هدف تعیین فراوانی ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در گزارش‌های پاپ اسمیر در بزرگ‌ترین مرکز آموزشی - درمانی شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی، در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان الزهراي (س) اصفهان انجام شد. کلیه‌ی گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در پاپ اسمیر، از ابتدای سال ۱۳۸۷ تا پایان ۳ ماهه‌ی اول ۱۳۹۳ به همراه مشخصات دموگرافیک بیماران از جمله سن، از طریق نرم‌افزار بخش پاتولوژی استخراج و موارد نقص اطلاعات در تماس با بیماران برطرف شد. گزارش‌های دارای نقص اطلاعات در صورت عدم امکان دسترسی به بیمار، از مطالعه حذف شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: از مجموع ۱۰۷۵۴ گزارش پاپ اسمیر در این بازه‌ی زمانی، ۴۶ نمونه (۰/۴۲ درصد) دارای یکی از گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL یا HSIL بودند. از این ۴۶ مورد، ۳۶ مورد (۷۸/۳ درصد) از نوع ASC-US، ۶ مورد (۱۳/۰ درصد) از نوع ASC-H، ۳ مورد (۶/۵ درصد) از نوع LSIL و ۱ مورد (۲/۲ درصد) از نوع HSIL بود. بیشترین فراوانی این گزارش‌ها مربوط به سال‌های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ با فراوانی ۱۳ مورد در هر سال بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان دهنده‌ی شیوع پایین موارد ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان الزهراي (س) اصفهان است. با این وجود، از آن جا که آزمایش پاپ اسمیر در مراکز مختلف دولتی و خصوصی انجام می‌شود و مانند هر بررسی آزمایشگاهی دیگر، دارای موارد مثبت کاذب و منفی کاذب است، لازم است برای تعیین فراوانی این یافته‌های غیر طبیعی در سلول‌های اپی‌تلیال سنگ‌فرشی در سطح استان اصفهان، مطالعه‌ای مشابه در سطح وسیع‌تر و در تمام مناطق استان انجام شود.

واژگان کلیدی: پاپ اسمیر، Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)، Atypical squamous cells- cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)، Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)، High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

ارجاع: برادران آذر، فضیلت محسن، افشار مقدم نوشین، مهربابی کوشکی علی. بررسی توزیع فراوانی گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در نمونه‌های پاپ اسمیر زنان مراجعه کننده به آزمایشگاه پاتولوژی مرکز آموزشی - درمانی الزهراي (س) اصفهان، ۹۳-۱۳۸۷. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳): ۱۶۴۸-۱۶۴۱

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

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

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

مقدمه

دیسپلازی سرویکس، وضعیتی است که با پیدایش تغییرات پیش سرطانی در اپی تلیوم سرویکس مشخص می‌شود. کلمه ی پلازی (Plasia) به معنی رشد و دیسپلازی سرویکس به مفهوم رشد غیرطبیعی اپی تلیوم سرویکس است (۱-۲). دیسپلازی درمان نشده، می‌تواند به سمت کارسینوم مهاجم سرویکس پیشرفت کند. مطالعات مختلف نشان داده است که حدود ۵ درصد از این ضایعات، می‌تواند به سمت کارسینوم مهاجم سرویکس پیشرفت کند (۳).

دیسپلازی سرویکس، در بسیاری از موارد بدون علامت است، اما ممکن است همراه زگیل‌های تناسلی باشد یا با لکه بینی بعد از مقاربت و ترشح واژینال تظاهر کند. اکثر موارد در ضمن آزمایش پاپ اسمیر کشف می‌شود (۴). کلیه ی علل دیسپلازی سرویکس شناخته شده نیست. مطالعات مختلف ارتباط بین دیسپلازی سرویکس را با HPV (Human papilloma virus)، زگیل‌های تناسلی، سیگار، شروع زودرس فعالیت جنسی (سن کمتر از ۱۸ سال)، شرکای جنسی متعدد و داشتن شریک جنسی با سابقه ی مقاربت با فرد مبتلا به سرطان سرویکس نشان داده است (۵-۷).

مصرف طولانی مدت داروهای خوراکی ضدبارداری، سابقه ی تماس با DES (Diethylstilbestrol) در دوران جنینی و کمبود تغذیه ای فولات، بتا کاروتن، سلنیوم و ویتامین‌های A, E و C در رژیم غذایی نیز در ابتلا به دیسپلازی و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی یا غددی سرویکس مؤثر شناخته شده‌اند (۸-۱۰).

پاپ اسمیر، یک روش سیتولوژیک است که اساس

آن نمونه‌برداری از سرویکس و تهیه ی گستره و رنگ‌آمیزی آن و مشاهده ی مستقیم زیر میکروسکوپ است (۱۱). پاپ اسمیر، هم اکنون به عنوان آزمایش معمول برای غربال‌گری کارسینوم مهاجم سرویکس و ضایعات پیش‌ساز آن در زنان استفاده می‌شود.

نحوه ی گزارش دهی پاپ اسمیر از زمان ابداع آن توسط Papanicolaou تا به امروز تغییراتی یافته است. ایده ی نوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس (CIN یا Cervical intraepithelial neoplasia) مبین آن است که همه ی دیسپلازی‌ها توانایی بالقوه ی پیشرفت به سمت کارسینوم مهاجم را دارند (۱۲-۱۳).

بر اساس طبقه‌بندی CIN، دیسپلازی سرویکس به سه دسته ی CIN I (Mild dysplasia)، CIN II (Moderate dysplasia) و CIN III (Severe dysplasia) تقسیم می‌شود (۱۲).

در سال ۱۹۸۸ در Bethesda، تقسیم‌بندی جدیدی برای گزارش‌دهی سلول‌های اپی تلیال غیرطبیعی در پاپ اسمیر پیشنهاد شد (۱۴). این تقسیم بندی بارها مورد تجدید نظر قرار گرفت. بر اساس آخرین طبقه بندی سیستم Bethesda که در سال ۲۰۰۱ رایج شده است، ضایعات پیش سرطانی سرویکس به دو گروه LSIL (Low-grade squamous intraepithelial lesion) و High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) تقسیم می‌شوند (۱۵).

تا زمان انجام این پژوهش، مطالعاتی در زمینه ی فراوانی گزارش سلول‌های اپی تلیال غیرطبیعی در پاپ اسمیر در ایران انجام شده بود (۱۶-۱۷). با این وجود، مطالعه ی جامعی در خصوص شیوع این گزارش‌ها در آزمایش پاپ اسمیر در سطح استان اصفهان وجود نداشت. این مطالعه، با هدف تعیین توزیع فراوانی

LSIL و HSIL به همراه مشخصات دموگرافیک بیماران از جمله سن، از طریق نرم افزار و اطلاعات موجود در بخش پاتولوژی استخراج و موارد نقص اطلاعات در تماس با بیماران برطرف شد. گزارش های دارای نقص اطلاعات در صورت عدم امکان دسترسی به بیمار از مطالعه خارج شد.

اطلاعات پرسش نامه کدگذاری به نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد و با استفاده از آمار توصیفی (شامل فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) و آمار تحلیلی (شامل آزمون های Fisher's exact و One-way ANOVA) تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

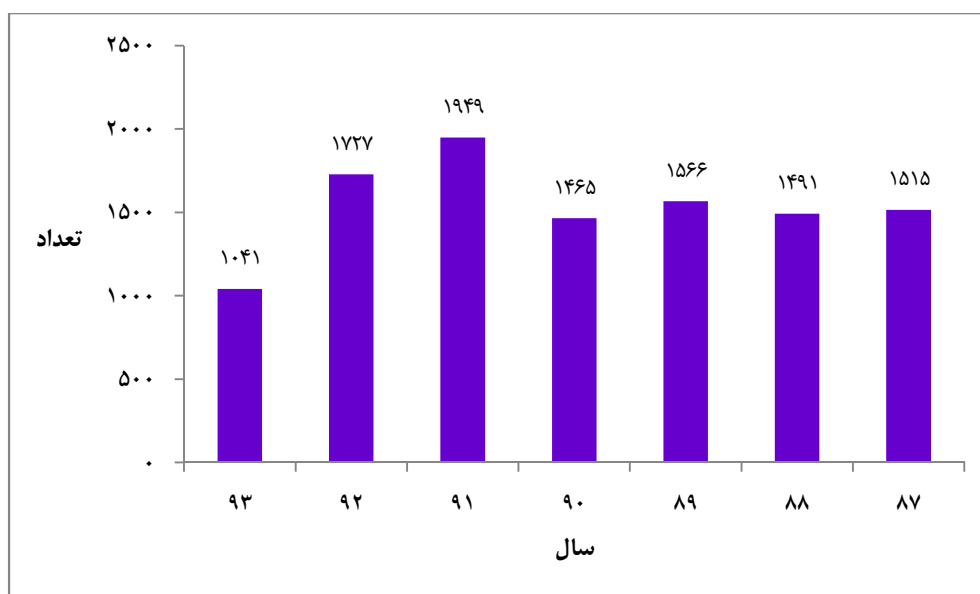
در طی دوره ی مورد بررسی، ۱۰۷۵۴ آزمایش پاپ اسمیر انجام شده بود؛ در شکل ۱، نمودار فراوانی این آزمایشات، به تفکیک سال آمده است.

گزارش های وجود ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)، ASC-H (Atypical squamous cells- cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion)، و LSIL در نمونه های پاپ اسمیر زنان مراجعه کننده به آزمایشگاه پاتولوژی مرکز آموزشی- درمانی الزهراء (س) شهر اصفهان انجام شد.

روش ها

این مطالعه ی توصیفی- تحلیلی، در سال ۱۳۹۳ در بخش پاتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. جامعه ی آماری هدف، نمونه های پاپ اسمیر آزمایشگاه این مرکز از ابتدای سال ۱۳۸۷ تا پایان سه ماهه ی اول ۱۳۹۳ بود. روش نمونه گیری به شیوه ی سرشماری بود و تمام نمونه های پاپ اسمیر در این بازه ی زمانی مورد بررسی قرار گرفت.

سپس، کلیه ی گزارش های ASC-US، ASC-H،



شکل ۱. توزیع فراوانی پاپ اسمیرهای انجام شده طی سال های ۹۳-۱۳۸۷

جدول ۱. توزیع فراوانی مجموع گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در نمونه‌های پاپ اسمیر طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۷

سال	نتیجه		جمع
	عدم گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL	گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL	
	یا HSIL	یا HSIL	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
۱۳۸۷	۱۵۰۲ (۱۳/۹۷)	۱۳ (۰/۱۲۰)	۱۵۱۵ (۱۴/۱۰۰)
۱۳۸۸	۱۴۷۸ (۱۳/۷۴)	۱۳ (۰/۱۲۰)	۱۴۹۱ (۱۳/۹۰۰)
۱۳۸۹	۱۵۶۵ (۱۴/۵۵)	۱ (۰/۰۰۹)	۱۵۶۶ (۱۴/۶۰۰)
۱۳۹۰	۱۴۶۳ (۱۳/۶۰)	۲ (۰/۰۱۸)	۱۴۶۵ (۱۳/۶۰۰)
۱۳۹۱	۱۹۴۵ (۱۸/۰۹)	۴ (۰/۰۳۷)	۱۹۴۹ (۱۸/۱۰۰)
۱۳۹۲	۱۷۱۷ (۱۵/۹۷)	۱۰ (۰/۰۹۰)	۱۷۲۷ (۱۶/۱۰۰)
۱۳۹۳	۱۰۳۸ (۹/۶۶)	۳ (۰/۰۳۰)	۱۰۴۱ (۹/۶۸۰)
جمع	۱۰۷۰۸ (۹۹/۵۸)	۴۶ (۰/۴۲۰)	۱۰۷۵۴ (۱۰۰)

P = ۰/۱۳۰; ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion

از بین ۱۰۷۵۴ پاپ اسمیر انجام شده در این بازه‌ی زمانی، گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در ۴۶ نمونه (۰/۴۲ درصد) دیده شد که بیشترین آن‌ها مربوط به سال‌های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ با فراوانی ۱۳ مورد در هر سال بود. در جدول ۱، فراوانی مجموع گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL در نمونه‌های پاپ اسمیر به تفکیک سال آمده است. آزمون دقیق Fisher نشان داد که توزیع فراوانی انواع گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL بر حسب سال اختلاف معنی‌دار ندارد (P = ۰/۹۸۰).

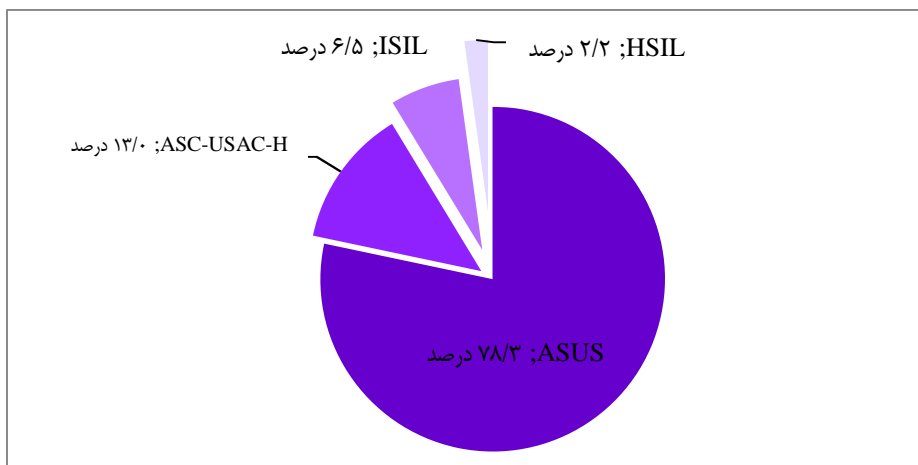
از بین ۴۶ نمونه با گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL یا HSIL، دارای میانگین سن $10/9 \pm 45/2$ سال با دامنه‌ی ۶۸-۲۳ سال بودند. میانگین سن بیماران دارای گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL به ترتیب برابر با $10/6 \pm 44/5$ ، $11/6 \pm 50/8$ ، $15/9 \pm 41/3$ و $0/0 \pm 51/0$ سال بود. در آزمون One-way ANOVA، میانگین سن بیماران بر حسب نوع سلول‌های غیرطبیعی، اختلاف معنی‌دار نداشت (P = ۰/۵۱۰).

در جدول ۳، توزیع فراوانی گروه‌های سنی بیماران با گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL آمده است. آزمون Fisher's exact، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های سنی از نظر شیوع نوع سلول‌های غیر طبیعی نشان نداد (P = ۰/۴۱۰).

از بین ۴۶ نمونه با گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL یا HSIL، ۳۶ مورد (۷۸/۳ درصد) از نوع ASC-US، ۶ مورد (۱۳/۰ درصد) از نوع ASC-H، ۳ مورد (۶/۵ درصد) از نوع LSIL و ۱ مورد (۲/۲ درصد) از نوع HSIL بود. در شکل ۲، درصد فراوانی انواع گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL آمده است. در جدول ۲، توزیع فراوانی گزارش‌های

از بین ۴۶ نمونه با گزارش ASC-US، ASC-H، LSIL یا HSIL، ۳۶ مورد (۷۸/۳ درصد) از نوع ASC-US، ۶ مورد (۱۳/۰ درصد) از نوع ASC-H، ۳ مورد (۶/۵ درصد) از نوع LSIL و ۱ مورد (۲/۲ درصد) از نوع HSIL بود. در شکل ۲، درصد فراوانی انواع گزارش‌های ASC-US، ASC-H، LSIL و HSIL آمده است.

در جدول ۲، توزیع فراوانی گزارش‌های



شکل ۲. درصد فراوانی گزارش‌های *Atypical squamous cells of undetermined significance* (ASC-US)، *Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion* (ASC-H)، *Low-grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL) و *High-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) در نمونه‌های پاپ اسمیر

جدول ۲. توزیع فراوانی گزارش‌های HSIL و LSIL، ASC-H، ASC-US در نمونه‌های پاپ اسمیر طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۷

سال	نوع	ASC-US تعداد (درصد)	ASC-H تعداد (درصد)	LSIL تعداد (درصد)	HSIL تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
۱۳۸۷		۹ (۲۵/۰)	۳ (۵۰/۰)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۱۳ (۲۸/۳)
۱۳۸۷		۱۱ (۳۰/۶)	۱ (۱۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۱۳ (۲۸/۳)
۱۳۸۹		۱ (۲/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۲)
۱۳۹۰		۲ (۵/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۴/۳)
۱۳۹۱		۴ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۴ (۸/۷)
۱۳۹۲		۷ (۱۹/۴)	۱ (۱۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۱ (۱۰۰)	۱۰ (۲۱/۷)
۱۳۹۳		۲ (۵/۶)	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۶/۵)
جمع		۳۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)

$P = ۰/۹۸۰$; ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion

جدول ۳. توزیع فراوانی گزارش‌های HSIL و LSIL، ASC-H، ASC-US در نمونه‌های پاپ اسمیر گروه‌های سنی مختلف طی سال‌های ۹۳-۱۳۸۷

سن	نوع	ASC-US تعداد (درصد)	ASC-H تعداد (درصد)	LSIL تعداد (درصد)	HSIL تعداد (درصد)	جمع تعداد (درصد)
زیر ۳۰ سال		۴ (۱۱/۱)	۰ (۰)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۵ (۱۰/۹)
۳۰-۳۹ سال		۷ (۱۹/۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۷ (۱۵/۲)
۴۰-۴۹ سال		۱۵ (۴۱/۷)	۴ (۶۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱۹ (۴۱/۳)
۵۰ سال و بالاتر		۱۰ (۲۷/۸)	۲ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۱ (۱۰۰)	۱۵ (۳۲/۶)
جمع		۳۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۳ (۱۰۰)	۱ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)

$P = ۰/۰۴۱$; ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion

بحث

بررسی میکروسکوپی اسمیرهای سرویکوواژینال یا پاپ اسمیر، نقش اساسی در شناسایی ضایعات پیش سرطانی و سرطانی سرویکس ایفا می‌کند. یکی از بحث برانگیزترین گزارش‌های پاپ اسمیر، ASC می‌باشد. ASC سلولی با تغییرات فراتر از تغییرات واکنشی، اما فاقد ویژگی‌های تشخیصی کامل نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی و یا کارسینوم مهاجم است. بررسی گزارش پاپ اسمیرهای انجام شده در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان در یک دوره‌ی زمانی مشخص نشان داد که از بین ۱۰۷۵۴ پاپ اسمیر انجام شده، ۴۶ نمونه (۰/۴۲ درصد) حاوی یکی از چهار گزارش ASC-US, ASC-H, LSIL یا HSIL بودند که ۳۶ مورد از مجموع ۴۶ مورد از نوع ASC-US بود. به این ترتیب، نتایج این مطالعه، فراوانی گزارش ASC-US را ۳/۳ در هر ۱۰۰۰ نمونه‌ی پاپ اسمیر نشان می‌دهد. این در حالی است که در مطالعه‌ی اهدایی‌وند و همکاران، فراوانی ASC-US ۱/۱۲ درصد گزارش شده است که بیش از فراوانی مشاهده شده در مطالعه‌ی حاضر است (۱۶). در مطالعه‌ی الماسی و همکاران در استان کرمانشاه، با بررسی ۱۴۸۴۷۲ نمونه‌ی پاپ اسمیر انجام شده، Epithelial cell abnormalities تنها در ۰/۳ درصد موارد گزارش شده است. فراوانی گزارش ASC-US, LSIL و HSIL در این مطالعه، به ترتیب ۲۰۵/۴، ۷۳/۴ و ۲۱/۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ نمونه بود. در این مطالعه موردی از HSIL و کارسینوم در زنان زیر

۳۵ سال دیده نشد و بیشترین شیوع کارسینوم مهاجم سرویکس در گروه سنی ۴۹-۴۵ سال بود (۱۷). Mao و همکاران در بررسی ۵۱۰۰ مورد پاپ اسمیر انجام شده به روش سیتولوژی Liquid-based، ۲۱ مورد گزارش سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی در حد کمتر از HSIL مشاهده کردند (۱۸). در مطالعه‌ی Oncins و همکاران بر روی ۳۱۴۰۹ نمونه‌ی پاپ اسمیر، فراوانی CIN III و کارسینوم مهاجم به ترتیب ۱۲ و ۳/۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ بوده است (۱۹).

یافته‌های این مطالعه، فراوانی پایینی از گزارش‌های ASC-US, ASC-H, LSIL و HSIL را در مرکز آموزشی-درمانی الزهرای (س) اصفهان نشان می‌دهد. از آن جایی که نمونه‌های پاپ اسمیر در مراکز مختلف اعم از دولتی و خصوصی مورد بررسی قرار می‌گیرند، ممکن است فراوانی این گزارش‌ها در سطح استان اصفهان متفاوت از مقادیر برآورد شده در این مرکز باشد. از این رو، برای تعیین فراوانی این یافته‌های غیر طبیعی در نمونه‌های پاپ اسمیر در سطح استان اصفهان، لازم است مطالعه‌ای مشابه در سطح وسیع‌تر و در تمام مناطق استان انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical Pathology. 10th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2011.
2. Sherman ME, Kurman RJ. Intraepithelial carcinoma of the cervix: reflections on half a century of progress. Cancer 1998; 83(11): 2243-6.

3. Vooijs PG, Elias A, van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1985; 29(3): 323-8.
4. Willett GD, Kurman RJ, Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT. Correlation of the histologic appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types. Emphasis on low grade lesions including so-called flat condyloma. *Int J Gynecol Pathol* 1989; 8(1): 18-25.
5. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354(9172): 20-5.
6. Trevathan E, Layde P, Webster LA, Adams JB, Benigno BB, Ory H. Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *JAMA* 1983; 250(4): 499-502.
7. Montz FJ, Monk BJ, Fowler JM, Nguyen L. Natural history of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Obstet Gynecol* 1992; 80(3 Pt 1): 385-8.
8. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G, III, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994; 344(8934): 1390-4.
9. Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(6): 526-30.
10. de Vet HC, Knipschild PG, Willebrand D, Schouten HJ, Sturmans F. The effect of beta-carotene on the regression and progression of cervical dysplasia: a clinical experiment. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(3): 273-83.
11. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(3): 211-24.
12. Richart RM. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1966; 19(11): 1635-8.
13. Aggarwal P. Cervical cancer: Can it be prevented? *World J Clin Oncol* 2014; 5(4): 775-80.
14. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262(7): 931-4.
15. Smith JH. Bethesda 2001. *Cytopathology* 2002; 13(1): 4-10.
16. Ehdavevand F, Neeknejad MT, Aminisani N, Chinifroush M. Cervix dysplasia in 5000 pap smears in Ardabil. *J Ardabil Univ Med Sci* 2005, 5(1): 22-5. [In Persian].
17. Almasi Nokiani F, Akbari H. Prevalence of invasive and pre-invasive cervical lesions in Kermanshah (2003-2007). *J Qazvin Univ Med Sci* 2009; 13(1): 42-8. [In Persian].
18. Mao C, Balasubramanian A, Koutsky LA. Should liquid-based cytology be repeated at the time of colposcopy? *J Low Genit Tract Dis* 9:82-8 2005.
19. Oncins R, Fuente C, Najjar M. Descriptive study of cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) cases in the area of the hospital of Barbastro. *Aten Primaria* 2001; 28(7): 457-62. [In Spanish].

The Frequency of ASC-US, ASC-H, LSIL and HSIL in Pap Smear Tests, Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2008-2014

Azar Baradaran MD¹, Mohsen Fazilat², Noushin Afshar-Moghaddam¹,
Ali Mehrabi-Koushki MSc³

Original Article

Abstract

Background: Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL and HSIL) are among epithelial cell abnormalities reported on Pap smear test. This study aimed to determine the frequency of ASC-US, ASC-H, LSIL and HSIL on Pap smear reports in the main educational hospital of Isfahan city, Iran.

Methods: In this cross-sectional study, reports of ASC-US, ASC-H, LSIL, and HSIL on Pap smear test during 2008 to 2014 were extracted from the pathology archive of Alzahra Hospital. Demographic data of the patients were also extracted from the same archive. Data were analyzed using SPSS software. Descriptive statistics was used to determine the frequency of abnormalities.

Findings: We found 46 reports of ASC-US, ASC-H, LSIL, and HSIL among 10754 Pap smear reports in the study time period. Of these, 36 (78.3%), 6 (13%), 3 (6.5%), and 1 (2.2%) were ASC-US, ASC-H, LSIL, and HSIL, respectively. The highest frequency of these epithelial cell abnormalities was reported in 2008 and 2009.

Conclusion: Findings of this study show a low frequency of ASC-US, ASC-H, LSIL, and HSIL reports on Pap smear tests in the main educational hospital of Isfahan city. However, these statistics cannot be an exact representative of the frequency of these conditions throughout Isfahan Province. To determine the frequency of these epithelial cell abnormalities on Pap smear tests in Isfahan province, further studies on larger populations are necessary.

Keywords: Pap smear, Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

Citation: Baradaran A, Fazilat M, Afshar-Moghaddam N, Mehrabi Koushki A. **The Frequency of ASC-US, ASC-H, LSIL and HSIL in Pap Smear Tests, Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2008-2014.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1641-8

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

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

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

Corresponding Author: Noushin Afshar-Moghaddam, Email: afsharmoghaddam@med.mui.ac.ir

ارزیابی و تخمین حجم ماده‌ی خاکستری مبتنی بر مورفومتری بر اساس Voxel در تصاویر MRI مغزی مبتلایان به اختلال شناختی خفیف و سالمندان طبیعی

دکتر سعید کرمانی^۱، زهرا کریمی^۲، دکتر مجید برکتین^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در سال‌های اخیر، با افزایش میانگین امید به زندگی در جهان، تشخیص بیماری آلزایمر از اهمیت بالایی برخوردار گردیده است. در صورت پیشرفت اختلال شناختی خفیف (MCI یا Mild cognitive impairment)، توانایی‌های ذهنی بیمار به صورت غیر قابل برگشت پذیر مختل و منجر به بیماری آلزایمر و دمانس می‌گردد. این اختلال، مورد توجه ویژه‌ی پژوهشگران زیادی قرار گرفته است؛ چرا که با تشخیص آن در مراحل اولیه، می‌توان شروع بیماری را به تأخیر انداخت. راه‌های معمول تشخیص این بیماری، آزمایش‌های بیوشیمی و آزمون‌های روان‌شناختی است. برای تشخیص این بیماری، یکی از رویکردهای پیشنهادی، تجزیه و تحلیل تصاویر تشدید مغناطیسی (MRI یا Magnetic resonance imaging)، برای بررسی تغییر ساختار مغز انسان می‌باشد. در طرح حاضر، تلاش شد تا به کمک تکنیک‌های نوین پردازش تصویر و با تجزیه و تحلیل تصاویر MRI، افراد مبتلا و سالمندان طبیعی از نظر تغییرات حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی مختلف مغزی، ارزیابی و مقایسه شوند.

روش‌ها: در این پژوهش، از مورفومتری بر اساس Voxel (Voxel-based morphometry یا VBM) بر روی تصاویر MRI مربوط به ۱۷ فرد سالم و ۲۳ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف استفاده شد و تغییرات به وجود آمده در اثر بیماری به صورت کمی مورد ارزیابی قرار گرفت. به این منظور، به کمک نرم‌افزار SPM8، پردازش‌های لازم صورت گرفت. سپس، به منظور یافتن نواحی که در ابتدای بیماری دچار آتروفی شده بود، با استفاده از آزمون‌های آماری بر اساس Voxel، حجم ماده‌ی خاکستری در تصاویر دو گروه با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: با استفاده از مورفومتری حجم ماده‌ی خاکستری، نواحی از مغز که در شروع بیماری دچار آتروفی بودند، شناسایی شد. در مبتلایان به اختلال شناختی خفیف، کاهش حجم ماده‌ی خاکستری ($P < 0.050$) و اصلاح FWE (Family-wise error) در نواحی لوب فرونتال ($P = 0.025$) و لوب مدیال تمپورال ($P = 0.025$) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به کمک مورفومتری بر اساس Voxel، آتروفی حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی فرونتال و مدیال تمپورال در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف قابل مشاهده است که باعث کاهش ماده‌ی خاکستری می‌گردد.

واژگان کلیدی: اختلالات شناختی خفیف، حجم ماده‌ی خاکستری، مورفومتری بر اساس Voxel، تصاویر تشدید مغناطیسی

ارجاع: کرمانی سعید، کریمی زهرا، برکتین مجید. ارزیابی و تخمین حجم ماده‌ی خاکستری مبتنی بر مورفومتری بر اساس Voxel در تصاویر MRI مغزی مبتلایان به اختلال شناختی خفیف و سالمندان طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳):

۱۶۴۹-۱۶۶۱

۱- استادیار. گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی و گروه بیوالکترونیک، دانشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک و گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kermani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سعید کرمانی

مقدمه

با افزایش میانگین امید به زندگی در جهان، بیماری آلزایمر به یکی از مهم‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌ها به ویژه در کشورهای پیشرفته تبدیل شده است (۱)؛ تخمین زده می‌شود که شیوع آلزایمر بعد از ۶۰ سالگی، هر ۵ سال دو برابر شود. متأسفانه این بیماری و سایر انواع دمانس، هزینه‌ی سنگینی را بر اقتصاد جوامع تحمیل می‌کند و مراقبت از این بیماران طولانی و برای خانواده‌ها و سیستم‌های بهداشتی طاقت‌فرسا می‌باشد (۲).

آخرین آمارهای موجود، رشد جمعیت ایران را ۲/۱ درصد تخمین زده است؛ در حالی که رشد جمعیت سالمندی را ۹/۱ درصد گزارش می‌کند. در سال ۱۳۷۵، ۶/۶ درصد جمعیت ایران را سالمندان تشکیل داده بودند و پیش‌بینی می‌شود که در سال ۱۴۰۰، این رقم به ۱۰ درصد بالغ گردد؛ این بدان معنی است که در این سال، جامعه‌ی ایران جمعیتی سالخورده تلقی می‌گردد (۳). از آن جایی که پیری یکی از عوامل خطر اصلی برای بیماری آلزایمر است، اغلب پژوهش‌های عصب- روان‌شناختی زوال عقل، بر روی بیماری آلزایمر تمرکز کرده‌اند؛ چرا که این بیماری، شایع‌ترین علت زوال عقل است و ۵۰-۶۰ درصد کل سالمندان دچار زوال عقل، به این بیماری (آلزایمر) مبتلا هستند. به همین دلیل، تشخیص زودهنگام این بیماری به ویژه در مرحله‌ی نخست، دارای اهمیت بسیار زیادی است و نقش به‌سزایی در بهبود کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌های مبتلایان خواهد داشت.

اختلال شناختی خفیف (MCI) یا مشکلات شناختی

اشاره دارد که توسط بیمار و یا یک فرد مطلع از وضعیت بیمار شرح داده می‌شود و توسط ارزیابی بالینی پزشک تأیید می‌گردد؛ به صورتی که این مشکلات، اختلالی در کارکرد روزانه و کلی شناختی بیمار ایجاد نکرده باشد و همچنین، معیارهای لازم جهت تشخیص دمانس را نیز شامل نگردد. MCI به عنوان یک مرحله‌ی گذر بین سالمندی طبیعی و دمانس در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که سالیانه ۱۵-۱۰ درصد موارد MCI به دمانس پیشرفت می‌کند. بنا بر این در سال‌های اخیر، این اختلال مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است تا با تشخیص مشکلات شناختی در مراحل اولیه، بتوان با درمان دارویی و مداخلات بازتوانی و کنترل عوامل خطر، شروع دمانس را به تأخیر انداخت (۲).

به تازگی، در تعریف MCI مفهوم گسترده‌تری پدیدار شده و حوزه‌های شناختی دیگری به جز حافظه را در بر گرفته است. این ویژگی‌ها، زیرگروه‌های بالینی را که شامل انواع فراموشی و غیرفراموشی می‌باشد و حوزه‌های شناختی واحد و متعدد را در بر می‌گیرد. با ظهور این طرح‌های طبقه‌بندی وسیع‌تر، چالش‌های تشخیصی مرتبط با MCI افزایش یافته است (۴-۳). به نظر می‌رسد، ۴۰-۱۰ درصد مواردی که MCI تشخیص داده می‌شوند، در ارزیابی‌های بعدی به سطح طبیعی باز می‌گردند. این بی‌ثباتی تشخیص، ممکن است به علت وجود زیر گروه‌های گوناگون MCI نیز باشد (۵-۶)؛ به گونه‌ای که مشخص شده است، کسانی که به عنوان MCI در یک حوزه‌ی واحد شناختی طبقه‌بندی می‌شوند، در بیش از ۵۰ درصد موارد بهبود می‌یابند؛ با این حال، کسانی که به عنوان MCI در چند حوزه

و مضر و با قدرت تفکیک فضایی بالا و به عنوان یک روش غیرتهاجمی مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. این روش به متخصص کمک می‌کند تا تغییرات آناتومیک کوچک را که به راحتی قابل تشخیص نیستند، مشاهده کند (۵).

در پژوهش‌های اخیر، تصاویر مغزی افراد مبتلا به اختلالات شناختی و آلزایمر را با افراد سالم مقایسه کرده‌اند. مواردی که به کمک تحلیل تصاویر پزشکی در تشخیص این بیماری مورد بررسی قرار گرفته است، شامل مقایسه‌ی تصاویر افراد سالم و افراد مبتلا و بررسی آتروفی مغزی و کاهش چشمگیر حجم مغزی، بررسی چگالی ماده‌ی خاکستری (GM) یا Gray matter)، ماده‌ی سفید (WM) یا White matter) و مایع مغزی-نخاعی (CSF) یا Cerebrospinal fluid) و نیز اندازه‌گیری ضخامت قشر مغز می‌باشد که در اثر ابتلا به MCI دستخوش تغییر می‌شود. اما تاکنون یک روش مطمئن که تفاوت قطعی بین آن‌ها را تشخیص دهد و بیماری آلزایمر را پیش‌بینی کند، به دست نیامده است (۱۱). با این وجود، این روش در مقایسه با مطالعات عصب‌شناسی که به بررسی رفتاری و شناختی انسان‌ها می‌پردازد، بسیار کارآمدتر است؛ چرا که در مطالعات عصب‌شناسی، تفاوت بین افراد با تعیین میانگین حذف می‌شود و این کار سبب نادیده گرفتن اطلاعات اساسی ناشی از تفاوت افراد، می‌گردد (۶).

از طرفی، با توجه به این که علت عمده‌ی آتروفی مغزی ناشی از آتروفی ماده‌ی خاکستری می‌باشد، در این پژوهش از حجم ماده‌ی خاکستری به عنوان پیش‌بینی کننده در بیماری MCI استفاده گردید. البته موضوع آتروفی مغزی با چالش زیادی روبه‌رو است؛

ی شناختی طبقه‌بندی می‌شوند، تنها در ۱۲ درصد موارد بهبود می‌یابد (۷). MCI به دو گروه فراموشی (Amnestic) و غیر فراموشی (Non-amnestic) تقسیم می‌شوند (۸). افراد Amnestic، اغلب دارای نقص حافظه هستند و افراد Non-amnestic شامل نقص در سایر حوزه‌های شناختی غیر از حافظه و به طور عمده دارای نقص در عملکرد می‌باشند (۹).

بیماران مبتلا به MCI به ویژه افراد با کاهش حافظه‌ی ابتدایی، دارای احتمال بالایی برای تبدیل به زوال عقل با نرخ ۱۵-۱۰ درصد سالانه هستند. بنا بر این، مبتلایان به MCI نشان دهنده‌ی گروه مهمی هستند که باید مطالعات مربوط به گسترش زوال عقل و به ویژه آلزایمر روی آن‌ها صورت گیرد. مزیت اصلی تشخیص MCI این است که به شناسایی افرادی که در معرض زوال عقل به ویژه آلزایمر هستند، کمک می‌کند. این موضوع از این جهت که می‌توان از افراد در مراحل اولیه پشتیبانی کرد، دارای اهمیت است.

از جمله راه‌های تشخیص این بیماری، آزمایش‌های بیوشیمی، آزمون‌های روان‌شناختی (Mini-mental state examination) MMSE Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool (NUCOG) و بررسی ژنتیک و تکنیک‌های تصویربرداری قابل ذکر است (۱۰). در سال‌های اخیر، توانایی‌های بالقوه‌ی تصاویر تشدید مغناطیسی (MRI) یا (Magnetic resonance imaging) نسبت به سایر روش‌های تصویربرداری موجود مانند توموگرافی مقطعی (Computed tomography) (CT scan) و Positron emission tomography به عنوان یک روش کم‌هزینه‌تر و بدون استفاده از پرتوهای یونیزان

مورفومتری مبتنی بر Voxel، اندازه‌گیری تغییرات ساختاری مغز با افزایش سن، یادگیری، بیماری و یا تکامل مغز است و به منظور اندازه‌گیری کمی تغییرات این موارد در اثر بیماری، ریخت‌شناسی بهترین روش می‌باشد.

ریخت‌شناسی مغز با داده‌های تصویربرداری غیرتهاجمی سیستم عصبی، به ویژه MRI آغاز شد. این داده‌ها از ابتدا دیجیتال بودند و این امر، امکان تجزیه و تحلیل این تصاویر را با روش‌های پیشرفته‌ی ریاضی و آماری فراهم کرد. همچنین، به کمک این روش، امکان آن فراهم شد که ویژگی‌های آناتومیک مغز مانند شکل، جرم، حجم و ویژگی‌های دیگر مانند چگالی ماده‌ی خاکستری مغز (Gray matter density)، اتصالات ماده‌ی سفید مغز، ضخامت قشر مغز و مایع مغزی-نخاعی به صورت کمی اندازه‌گیری شوند. سپس، می‌توان این ویژگی‌ها را به حجم مغز یا سطح مغز نگاشت کرد و به الگوها و گسترش این ویژگی‌ها در طول زمان و بین افراد مختلف و یا گونه‌های مختلف دست یافت.

بنا بر این، آن چه برای پژوهشگران حایز اهمیت است، یافتن نواحی از مغز است که در شروع بیماری دچار آتروفی می‌شوند. در این راستا، روش‌های پردازش تصویر، به عنوان مشاور در تشخیص بیماری برای پزشک متخصص اعصاب و روان بسیار ارزشمند خواهد بود. در طرح حاضر، تلاش شد تا به کمک تکنیک‌های نوین پردازش تصویر و با تجزیه و تحلیل تصاویر MRI با روش VBM، افراد مبتلا و سالمندان طبیعی از نظر تغییرات حجم ماده‌ی خاکستری و بروز آتروفی در نواحی مختلف مغزی، ارزیابی و مقایسه شوند و نواحی مغزی که در شروع

چرا که هم در افراد کهن‌سال و هم در افراد سالم، ممکن است آتروفی مغزی مشاهده شود و به راحتی قابل تفکیک نباشد و همچنین، در بین بیماران مبتلا به آلزایمر نیز بسیار متغیر است. به عبارتی، نواحی از مغز که زودتر از سایر نواحی دچار آتروفی می‌شوند و به عنوان یک نشانه برای این بیماری محسوب می‌شود نیز بسیار متفاوت است.

بنا بر این، به منظور تشخیص و افتراق افراد مبتلا به MCI از افراد سالمند طبیعی، لازم است ویژگی‌های نواحی مغزی که می‌تواند به عنوان بهترین شاخص برای تشخیص زودهنگام آلزایمر یا به عبارتی MCI باشد، مورد بررسی قرار گیرد؛ چرا که در تشخیص زودهنگام، یافتن نواحی که در ابتدا دچار آتروفی می‌شوند، بسیار مهم است.

مطالعات زیادی انجام شده و در آن الگوهای متفاوتی از آتروفی مغز در سطوح مختلف بیماران مبتلا به MCI مشاهده شده است. اغلب یافته‌ها، کاهش حجم ماده‌ی خاکستری را در مراحل اولیه‌ی MCI در نواحی فوقانی لوب مدیال تمپورال گزارش داده و در اثر پیشرفت این بیماری، درگیری قسمت‌های فوقانی و قشری لوب تمپورال و فرونتال و سینگلوم نیز مشاهده شده است (۱۲-۱۳). به همین دلیل، در حال حاضر، هیچ یک از نواحی را نمی‌توان به صورت صد در صد برای تشخیص زودهنگام آلزایمر به کار گرفت و به نظر می‌رسد تشخیص با استفاده از تصاویر پزشکی، دستخوش مشکلاتی است.

به دلیل محدودیت‌های موجود در تشخیص MCI با مطالعه‌ی ناحیه‌ای مغز (Region of interest یا ROI)، بهترین روش Voxel-based morphometry (VBM)، ریخت‌شناسی مغز یا همان

بیماری دچار آتروفی می‌شوند، تعیین گردد.

روش‌ها

مراحل انجام این پژوهش شامل بخش‌های زیر بود: گام اول، جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز در این تحقیق بود. طبق محاسبات انجام شده، از ۴۰ نفر شامل ۱۷ نفر افراد طبیعی و ۲۳ نفر مبتلایان به MCI، تصاویر MRI تهیه شد.

در گام دوم، پیش‌پردازش داده‌ها به منظور آماده‌سازی داده‌ها و مقایسه‌ی ماده‌ی خاکستری مغز در فضای استاندارد شامل تقطیع ماده‌های مغزی، نرمالیزاسیون و هموارسازی تصاویر انجام شد.

در گام سوم، تصاویر به دست آمده برای بررسی معنی‌دار بودن نتایج آزمون‌های شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن با حجم ماده‌ی خاکستری تجزیه و تحلیل شد و نیز تأثیر عوامل خطر بر همبستگی حجم ماده‌ی خاکستری و بیماری MCI بررسی گردید. در نهایت، به منظور افتراق دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI و یافتن نواحی از ماده‌ی خاکستری مغز (ROI) که در اثر بیماری دچار آتروفی شده بود، از مورفومتری مبتنی بر Voxel استفاده شد.

در گام چهارم، مختصات به دست آمده در مراحل قبلی با فضای سه بعدی استاندارد MNI (Montreal Neurological Institute) منطبق بر نواحی اطلس‌ها تطبیق داده شد.

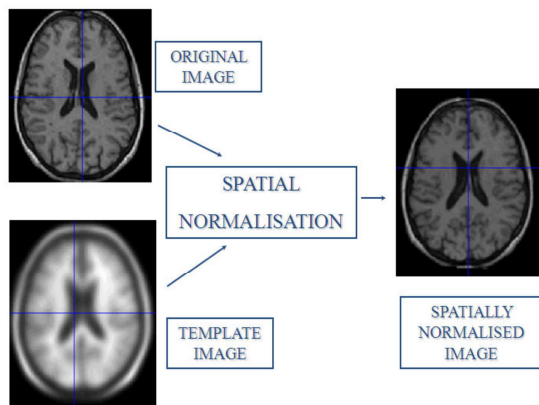
در ادامه، جزئیات و توضیحات بیشتر در خصوص موارد و گام‌های پیش گفته، ارائه می‌گردد.

جمع‌آوری دادگان: برای گردآوری جمعیت نمونه، از مراجعه کنندگان به واحد آنژیوگرافی بیمارستان

نور اصفهان استفاده گردید. یک مصاحبه‌ی نیمه ساختار یافته توسط دستیار روان‌پزشکی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد با سن بیشتر از ۶۰ سال و دارای حداقل تحصیلات ابتدایی بود. افراد تحت آزمون‌های روان‌شناختی MMSE و NUCOG قرار گرفتند و افرادی که در آزمون MMSE نمرات ۲۶-۲۱ و در آزمون NUCOG نمرات ۸۷-۷۵ را کسب نمودند، به عنوان افراد مبتلا به MCI در گروه بیمار قرار گرفتند. افرادی که نمره‌ی MMSE بالای ۲۶ و نمره‌ی NUCOG بالای ۸۷ را کسب کردند، به عنوان افراد سالم از نظر شناختی در گروه شاهد قرار گرفتند. در نهایت، ۴۰ نفر شامل ۱۷ نفر افراد سالم (گروه شاهد) و ۲۳ نفر مبتلایان به MCI (گروه مورد) به منظور قرار گرفتن در این پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس از تمامی افراد تحت مطالعه، MRI مغزی با استفاده از دستگاه MRI زیمنس ۱/۵ تسلا، مدل Avanto تهیه شد.

تنظیمات دستگاه به ترتیب زمان بازیابی TR (Retrieval time) برابر ۳۰۰ میلی‌ثانیه، زمان T1 برابر ۷ میلی‌ثانیه، T2 برابر ۵ میلی‌ثانیه و میزان Flip angle برابر با ۸ درجه تنظیم و تصاویر نهایی با قالب دایکوم ذخیره شد. نمونه‌ای از تصاویر دایکوم ثبت شده با تنظیمات ذکر شده در این تحقیق در شکل ۱ آمده است. پیش‌پردازش تصویری: برای اعمال روش‌های ریخت‌شناسی تصاویر مغز MRI مبتنی بر T1، انجام یک سری پیش‌پردازش لازم بود. این کار توسط ابزار موجود بر روی نرم‌افزار SPM8 صورت گرفت. VBM شامل فرایندی است که ابتدا تصاویر را در یک فضای استاندارد مانند MNI هماهنگ می‌کند تا بتوان تصاویر را به یک الگوی واحد تطبیق داد. از مزایای

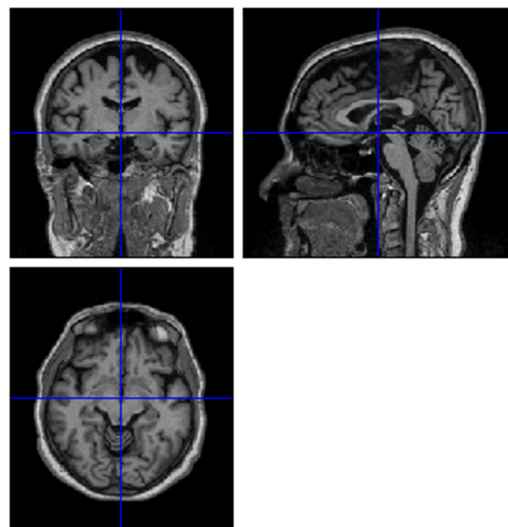
مغزی- نخاعی تقطیع شد و هر Voxel، به احتمال‌ترین بافت ماده‌ی سفید، خاکستری و مایع مغزی- نخاعی، بر اساس شدت روشنایی هر Voxel و نداشت احتمال پیشین که با توجه به دانش قبلی از توزیع بافت‌های یک فرد سالم به دست آمده بود، تخصیص یافت. خروجی این مرحله، سه تصویر تقطیع شده‌ی باینری برای بافت‌های پیش گفته بود. در شکل ۳، نمونه‌ای از تقطیع مغز به سه بافت ماده‌ی خاکستری، ماده‌ی سفید مغز و مایع مغزی- نخاعی دیده می‌شود. در نهایت، به منظور جبران کردن خطاهای طبیعی‌سازی فضایی، به روش Convolve شدن با یک کرنل گوسی (Gaussian kernel) هموارسازی تصاویر انجام شد. این هموارسازی، موجب شد که عدد هر Voxel میانگینی از ماده‌ی خاکستری و سفید Voxel‌های مجاور باشد (۱۵).



شکل ۲. نمونه‌ای از تصویر مغز به همراه الگو و نتیجه‌ی طبیعی‌سازی شده‌ی تصویر توسط الگو

تحلیل تصاویر MRI با روش VBM: مورفومتری مبتنی بر Voxel، یکی از پرکاربردترین روش‌ها در بررسی تفاوت‌های ساختاری بین مغز افراد است و به اندازه‌گیری تغییرات ساختاری مغز در اثر افزایش

این استانداردسازی، قابلیت مقایسه با مقاله‌های معتبر علمی است که در واقع یک مرجع شناخته می‌شوند. همچنین، این روش توانایی بررسی تغییرات در سطح Voxel را دارد و برای بررسی نقطه به نقطه یا Voxel به Voxel و به صورت ناحیه‌ی مورد نظر، VBM ابزاری مفید می‌باشد. در ادامه، تصویر MRI به بافت مغزی و غیر مغزی تقسیم شد و سپس، به سه بخش ماده‌ی خاکستری (GM)، ماده‌ی سفید (WM) و مایع مغزی- نخاعی (CSF) تقسیم گردید (۱۴).

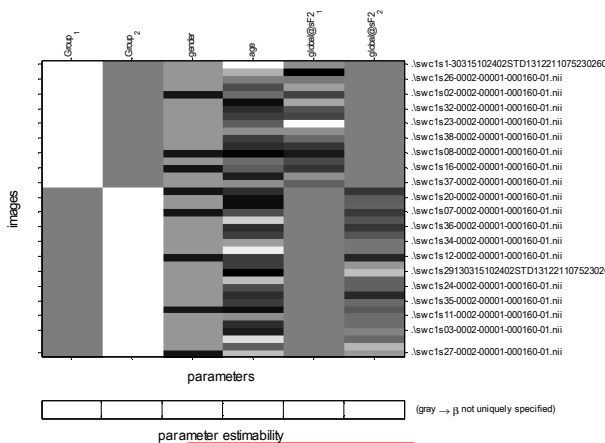


شکل ۱. نمونه‌ای از تصاویر ثبت شده با قالب دایکوم از دستگاه MRI (Magnetic resonance imaging) ۱/۵ تسلا

در ابتدا، به منظور طبیعی‌سازی فضایی و بررسی Voxel به Voxel و یا ناحیه‌ای تصاویر دادگان، هر کدام از تصاویر MRI با یک الگو هماهنگ شد که این الگو با تعیین میانگین از تعداد زیادی تصاویر MRI به دست آمد. در شکل ۲، نمونه‌ای از تصویر مغزی به همراه الگو و نتیجه‌ی طبیعی‌سازی شده‌ی تصویر توسط الگو دیده می‌شود. در ادامه، تصاویر به سه بافت ماده‌ی خاکستری، ماده‌ی سفید و مایع

✓ آیا ساختار مغز افراد مبتلا به MCI تفاوتی با ساختار مغز افراد سالمند طبیعی دارد؟ و نیز در صورت متفاوت بودن، آیا حجم ماده‌ی خاکستری کاهش می‌یابد یا افزایش؟

Statistical analysis: Design



شکل ۴. مدل آماری t تصاویر Magnetic resonance imaging (MRI)

(MRI) دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI

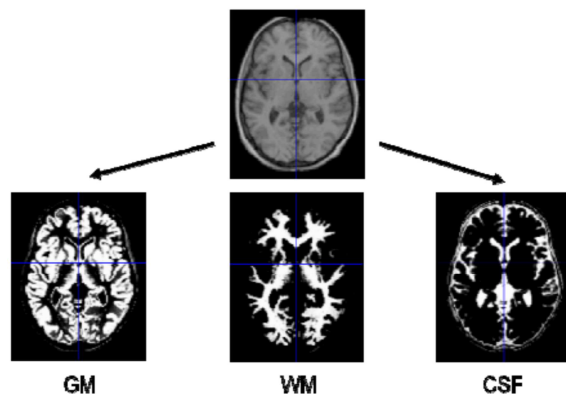
(Mild cognitive impairment) با در نظر گرفتن تأثیر سن

و جنس با استفاده از آزمون ANCOVA

✓ آیا کاهش ماده‌ی خاکستری و آتروفی مغزی ناشی از بیماری MCI می‌باشد و یا این که تحت تأثیر عوامل خطر است؟ به عبارتی، چه عوامل خطری بر بیماری MCI تأثیرگذارند؟ و چه عواملی باید به عنوان پارامتر مخدوش‌گر (Nuisance) در نظر گرفته شود؟

✓ کاهش حجم ماده‌ی خاکستری در هر یک از زیرگروه‌های MCI در چه نواحی از مغز اتفاق می‌افتد؟
تطبیق مختصات به دست آمده در فضای سه بعدی MNI با نواحی اطلس آناتومیک: خروجی مراحل قبلی در نرم‌افزار SPM بر اساس مختصات Voxel‌های به

سن، یادگیری و بیماری می‌پردازد (۱۶). این اندازه‌گیری شامل اندازه‌گیری‌های کمی ویژگی‌های آناتومیک مغز مانند شکل، جرم، حجم و ویژگی‌های دیگر مانند چگالی مغز و ضخامت قشر مغز می‌باشد (۱۷). در این پژوهش، به بررسی محل تمرکز ماده‌ی خاکستری مغز بین افراد مختلف بر اساس مورفومتری پرداخته شد.



شکل ۳. نمونه‌ای از تقطیع مغز به ماده‌های خاکستری، سفید و مایع مغزی-نخاعی

پس از انجام دادن مراحل پیش پردازش، تصویر سطح خاکستری طبیعی‌سازی شده‌ی مغز افراد مختلف در دسترس بود. در این مرحله، برای ارزیابی و تعیین تمایز بین سطح خاکستری Voxel‌های مغز بین افراد سالمند طبیعی و افراد مبتلا به MCI، از آزمون‌های آماری t، Regression و ANCOVA استفاده شد. مدلی که در این تحقیق در نظر گرفته شد، شامل متغیرهای مستقل سن و جنسیت و متغیر وابسته‌ی سطح خاکستری Voxel‌های مغز است که در شکل ۴ نمونه‌ای از آن قابل مشاهده می‌باشد. با توجه به تجزیه و تحلیل‌های پیش‌گفته، سعی در پاسخ به سؤالات زیر داشتیم:

نقص آتروفی در نواحی تمپورال میانی ($P = 0/007$) و لوب پریتال ($P = 0/017$)، شکنج تمپورال فوقانی ($P = 0/025$) و شکنج فرونتال ($P = 0/025$)، با سطح اطمینان $0/05$ و با اصلاح FWE (Family-wise error) دارای ارتباط معنی‌داری بود.

نتایج ارزیابی معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری مغز با آزمون روان‌شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن شامل پنج حوزه‌ی شناختی حافظه، توجه، عملکرد اجرایی، زبان و دیدار فضایی به روش مورفومتری در جدول ۱ آمده است.

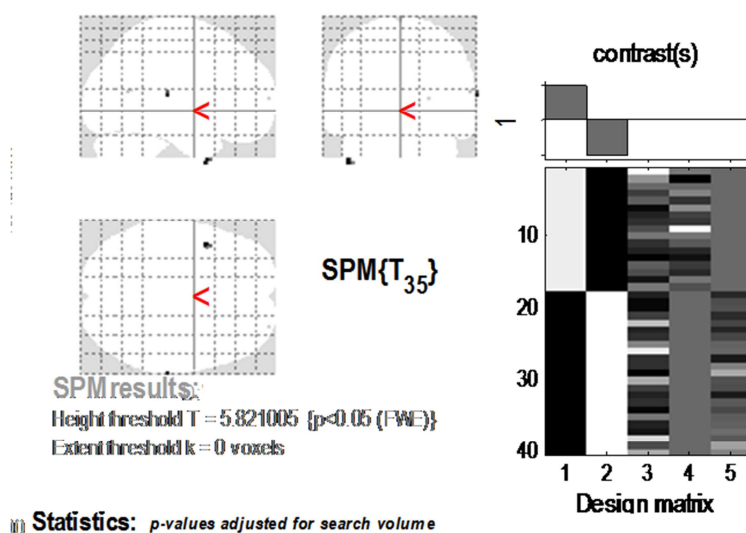
مدل آماری در شکل ۴ و ارزیابی تأثیر عوامل خطر مختلف بر حجم ماده‌ی خاکستری نشان می‌دهد که تأثیر متغیر سن و جنسیت، باید به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با ANCOVA در نظر گرفته شود. نتایج نواحی مرتبط با مختصات X ، Y و Z و تطبیق آن با اطلس‌های آناتومی در لوب‌های مغزی در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

دست آمده در فضای MNI بود. بنا بر این، به منظور گزارش مبتنی بر نواحی آناتومی مغز از Anatomy toolbox (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext>) که به SPM اضافه می‌شود، استفاده شد.

این ابزار، از یک الگوی برجسب‌گذاری شده استفاده می‌کند که ۹۰ ناحیه‌ی آناتومی را در مغز مشخص می‌کند و با کمک آن، مختصات نقاط ورودی X ، Y و Z در فضای سه بعدی MNI، تعیین می‌شود که متعلق به کدام ناحیه‌ی آناتومی در مغز است. این مطلب در شکل ۴ آمده است.

یافته‌ها

نتایج آزمون t در شکل ۵ به روش VBM در بیماران مبتلا به MCI با نقص حافظه، نشان می‌دهد که آتروفی در نواحی شکنج تمپورال فوقانی، پری‌کنوس و لوبول پریتال پایینی در لوب پریتال، با سطح اطمینان $0/001$ رخ داد و در بیماران MCI با چندین



شکل ۵. مقایسه‌ی حجم ماده‌ی خاکستری در تصاویر MRI (Magnetic resonance imaging) دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI (Mild cognitive impairment) با نقص حافظه با استفاده از آزمون t در نرم‌افزار SPM با سطح اطمینان $0/05$

جدول ۱. نتایج آزمون معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری با آزمون Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool و آزمون‌های زیر

مجموعه‌ی آن شامل Memory، Attention و Visio spatial در نرم‌افزار SPM

آزمون	ناحیه	زیر ناحیه برچسب Td	x	y	Z	K	مقدار P
NUCOG	برآمدگی مغزی	برآمدگی مغزی	۵۸	-۵۴	-۳۲	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
	لوب گیجگاهی	گیجگاهی تحتانی راست	۵۸	-۶۰	-۲۲	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
	مخچه	چپ ۶ گیجگاهی	-۴	-۷۴	-۱۴	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
حافظه	لوب پریتال	لوبول پریتال تحتانی	۵۴	-۴۲	۴۸		۰/۰۵۰
	لوب پریتال	لوبول پریتال فوقانی	۸	-۶۸	۵۸		۰/۰۵۰
	لوب پریتال	لوب تحتانی پریتال	-۵۲	-۳۲	۴۲		۰/۰۵۰
	لوب خلفی مخچه	لوزه مخچه	۲۶	-۶۶	-۴۴		۰/۰۵۰
	لوب خلفی مخچه	لوزه مخچه	۳۰	-۶۶	-۴۴		۰/۰۵۰
	لوب قدامی مخچه	کالمن	۲۴	-۵۸	-۲۶		۰/۰۵۰
توجه	مغز میانی	مغز میانی	۱۴	-۲۴	۲		۰/۰۵۰
	زیر لوبی	خارج هسته‌ای	۲۲	۲	-۱۲		۰/۰۵۰
	لوب قدامی مخچه	کالمن	-۶	-۵۴	-۲۲		۰/۰۵۰
دیداری- مکانی	لوب گیجگاهی	شکنج فوقانی گیجگاهی	-۶۰	-۵۲	۸		۰/۰۵۰
	لوب پس سری	شکنج پس سری میانی	-۴۸	-۷۴	۰		۰/۰۵۰
	لوبول پریتال	لوبول پریتال تحتانی	-۶۰	-۳۴	۳۸		۰/۰۵۰

NUCOG: Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool

جدول ۲. نتایج حاصل از تحلیل آماری در حجم ماده‌ی خاکستری با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح Famil-wise error

ناحیه	برچسب TD	اطلس aal	مختصات MNI (میلی‌متر)				مقدار Z
			k	x	y	z	
لوب فریتال	ژیروس فریتال میانی	راست فوقانی فریتال	۱	۲۶	۶۶	۱۰	
لوب گیجگاهی	گیجگاهی میانی	پول گیجگاهی میانی چپ	۱	-۴۶	۱۰	-۴۶	

FEW: Family-wise error; MNI: Montreal Neurological Institute

ارتباط معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری مغز با آزمون روان‌شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن

در ابتدا، به بررسی معنی‌داری ارتباط حجم ماده‌ی خاکستری مغز با استفاده از آزمون روان‌شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن شامل پنج

بحث

در این مقاله با استفاده از تکنیک‌های پیش‌پردازش، ماده‌ی خاکستری مغز تقطیع شد و پس از طبیعی‌سازی به فضای استاندارد MNI و با انجام آزمون‌های Regression و t، تصاویر دو گروه با هم مقایسه شد.

پارامتر تأثیرگذار و مرتبط با بیماری MCI ارزیابی کردند و نواحی فرونتال و پریتال را به صورت عمده و نواحی تمپورال و اکسی‌پیتال را با قدرت کمتری نشانه‌ی MCI دانستند (۱۸)؛ در حالی که در مطالعات Schmidt-Wilcke و همکاران سن را به عنوان یک پارامتر مخدوش‌گر در نظر گرفته و معتقد بودند که بیماری MCI در کاهش ماده‌ی خاکستری بسیار مؤثرتر از تأثیر افزایش سن می‌باشد (۲۲).

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد زمانی که تأثیر پارامترهای سن یا جنسیت، به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با AVCOVA در نظر گرفته شد، نواحی تمپورال میانی و لوب پریتال، شکنج تمپورال فوقانی و شکنج فرونتال با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح FWE دارای ارتباط معنی‌داری با بیماری MCI بود و زمانی که تأثیر تحصیلات هم به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با AVCOVA در نظر گرفته شد، تنها نواحی شکنج فرونتال میانی و لوب تمپورال میانی دارای همبستگی با بیماری MCI بود. به همین ترتیب، با در نظر گرفتن سایر عوامل خطر فشار خون و سابقه‌ی دیابت، تنها ناحیه‌ی شکنج فرونتال میانی گزارش شد. با توجه به یافته‌های دیگر محققین نظیر Schmidt-Wilcke و همکاران (۲۲) Whitwell و همکاران (۹) که کاهش حجم ماده‌ی خاکستری را در لوب‌های فرونتال، تمپورال و پریتال گزارش کرده‌اند (۲۰-۲۲، ۷-۸) استنباط می‌شود که بیماری MCI بیش از تأثیر سن و جنسیت بر روی حجم ماده‌ی خاکستری تأثیر می‌گذارد و از طرفی، نمی‌توان تأثیر میزان تحصیلات بر روی MCI را نادیده گرفت. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌دار مثبتی بین حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی

حوزه‌ی شناختی حافظه، توجه، عملکرد اجرایی، زبان و دیدار فضایی، به روش مورفومتری پرداخته شد. اهمیت این موضوع، در یافتن زیرگروه‌های بیماران مبتلا به MCI بود و به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده در تشخیص MCI یکی از مهم‌ترین یافته‌های این تحقیق است. در بررسی افراد مبتلا به نقص حافظه و دسته‌بندی بیماران مبتلا به MCI در گروه فراموشی (Amnestic) با سطح اطمینان ۰/۰۵۰، نواحی لوب پریتال، پریتال فوقانی، سربلیوم خلفی و قدامی، دارای همبستگی مثبت با آزمون حافظه بود.

در بررسی افراد مبتلا به نقص دیدار فضایی و دسته‌بندی بیماران MCI در گروه غیر فراموشی (Non-amnestic)، بین حجم ماده‌ی خاکستری با آزمون دیدار فضایی نیز نواحی شکنج فوقانی تمپورال و شکنج اکسی‌پیتال میانی و لوبول پایینی پریتال نیز ارتباط معنی‌دار وجود داشت.

در افراد مبتلا به نقص توجه نیز نواحی تالاموس در مغز میانی و لوب ساب لوبار و لوب قدامی سربلیوم ارتباط معنی‌داری با حجم ماده‌ی خاکستری داشت و با سایر آزمون‌های زیرمجموعه، شامل زبان و عملکرد اجرایی ارتباط معنی‌داری دیده نشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی Schmidt-Wilcke و همکاران در رابطه با همبستگی میزان حافظه با MCI همخوانی دارد (۲۲).

بررسی تأثیر عوامل خطر بر همبستگی حجم ماده‌ی خاکستری و بیماری MCI

در این پژوهش، تأثیر عوامل خطر سن، جنسیت، میزان تحصیلات، فشار خون و سابقه‌ی دیابت به عنوان پارامترهای مخدوش‌گر با ANCOVA در نظر گرفته شد. Resnick و همکاران در مطالعه‌ای با آنالیز Regression ماده‌ی خاکستری، سن را به عنوان

همچنین، Whitwell و همکاران مشاهده کردند که آتروفی در بیماران بدون فراموشی (Non-dementia) با نقص در آزمون توجه و عملکرد اجرایی در نواحی هیپوتالاموس و Mynert رخ خواهد داد (۹). نتایج VBM در این مطالعه نشان می‌دهد که آتروفی در بیماران MCI با نقص حافظه، در نواحی شکنج تمپورال فوقانی، پری کنوس و لوبول پریتال پایینی در لوب پریتال با سطح اطمینان ۰/۰۰۱ رخ می‌دهد و در افراد با چندین نقص آتروفی، در نواحی تمپورال میانی و لوب پریتال شکنج تمپورال فوقانی و شکنج فرونتال، با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح FWE دارای ارتباط معنی‌داری با بیماری MCI می‌باشد. این مشاهدات، در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۲۲)؛ با این تفاوت که در این مطالعه، نواحی هیپوکامپوس و هیپوتالاموس ارتباط معنی‌داری با حجم ماده‌ی خاکستری ندارند و این یافته، می‌تواند ناشی از پایین بودن میانگین سنی افراد مورد مطالعه (۶۳ سال) در مقایسه با مطالعات قبلی باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۳۳۴۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از همکاری آقای مهندس مسعود کاشف‌پور از دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و سرکار خانم مهندس آرزو کریمی‌زاده از دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

ساب لوبار و مدیال تمپورال لوب با میزان تحصیلات فرد وجود دارد. به عبارتی، هر چه فرد دارای تحصیلات بیشتری باشد، کمتر دچار آتروفی ماده‌ی خاکستری می‌شود. این نتایج با مقالات Luck و همکاران در رابطه با ارتباط مستقیم میزان تحصیلات بر بیماری MCI همخوانی دارد (۷).

افتراق دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI با استفاده از بررسی حجم ماده‌ی خاکستری به روش VBM

در ابتدا افراد مبتلا به MCI با توجه به نمرات آزمون NUCOG و بدون توجه به نقص مربوط و نوع MCI بررسی شدند و حجم ماده‌ی خاکستری مغز افراد به منظور دستیابی به بهترین ناحیه از مغز که در شروع بیماری دچار آتروفی می‌شود بررسی گردید. نتایج VBM در SPM هیچ گونه تفاوت معنی‌داری را در دو گروه سالم و مبتلا به MCI نشان نداد. در ادامه، با توجه به معنی‌دار بودن Regression آزمون‌های حافظه، توجه و آزمون دیدار فضایی، افراد به گروه مبتلا به MCI با نقص حافظه (Single domain) و MCI با چندین نقص (Multi domain) تقسیم شدند (۸). اکثر یافته‌ها در مقالات کاهش حجم ماده‌ی خاکستری در شروع بیماری را در نواحی مختلف لوب تمپورال میانی گزارش کرده‌اند (۱۹). به عنوان مثال، Whitwell و همکاران (۹) و نیز Chetelat و همکاران (۲۳)، آتروفی در نواحی تمپورال و فرونتال را در شروع بیماری به عنوان نشانه‌ی بیماری MCI دانستند و Schmidt-Wilcke و همکاران، آتروفی لوب تمپورال میانی را در بیماران Single domain می‌دانند و معتقد هستند که در بیماران Multi domain آتروفی در نواحی مختلفی رخ خواهد داد (۲۲).

References

- Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004; 25(3): 303-10.
- Barekattain M, Tavakoli M. Neuropsychological assessments in early diagnosis of dementia. *J Res Behav Sci* 2012; 10(3): 228-38. [In Persian].
- Mirzaei M, Shams Ghahfarokhi M. Demography of elderly in Iran according to the census 1956-2006. *Salmand Iran J Ageing* 2007; 2(5): 326-31. [In Persian].
- Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol* 2005; 62(11): 1739-46.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 916-24.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3): 183-94.
- Luck T, Luppia M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29(2): 164-75.
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3295-301.
- Whitwell JL, Petersen RC, Negash S, Weigand SD, Kantarci K, Ivnik RJ, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1130-8.
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23(2): 708-16.
- Bickel H, Mosch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Forstl H. Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(4): 242-50.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11(6 Pt 1): 805-21.
- Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, Confort-Gouny S, Felician O, Soulier E, et al. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008; 46(4): 1009-19.
- Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(4): 347-61.
- Karimizadeh A, Mahnam A, Yazdchi M, Besharat MA. Individual differences in personality traits perfectionism and the brain structure. *J Psychophysiol* 2015; 29(3): 107-11.
- Kanai R, Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(4): 231-42.
- Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011; 32(10): 1733-41.
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130(Pt 7): 1777-86.
- Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 430-9.
- Barekattain M, Askarpour H, Zahedian F, Walterfang M, Velakoulis D, Maracy MR, et al. The relationship between regional brain volumes and the extent of coronary artery disease in mild cognitive impairment. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 739-45.
- Mosconi L, De SS, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging* 2008; 29(5): 676-92.
- Schmidt-Wilcke T, Poljansky S, Hierlmeier S, Hausner J, Ibach B. Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls--a voxel based morphometry study. *Neuroimage* 2009; 47(4): 1914-20.
- Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de IS, V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27(4): 934-46.

Evaluation and Estimation of Gray Matter Volume Using Voxel-Based Morphometry of the Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Normal Elderly People and Those with Mild Cognitive Impairment

Saeed Kermani PhD¹, Zahra Karimi², Majid Barekattain MD³

Original Article

Abstract

Background: With increasing average life expectancy in the world, Alzheimer's disease has become one of the important common diseases. However, due to the loss of brain cells, the patient's mental abilities are irreversible and it is essential to predict at early stage; so, pharmacotherapy is more effective in inhibiting the development of the disease. The diagnosis methods are biochemical and psychological. Recently, magnetic resonance imaging (MRI) has been attended as a noninvasive and low-cost method. In this study, we tried to compare and evaluate the changes in the volume of the gray matter using voxel-based morphometry in brain MRI of normal elderly people and those with mild cognitive impairment (MCI).

Methods: This study included 23 patients with mild cognitive impairment and 17 normal subjects. All subjects underwent neuropsychological testing and neuropsychiatry unit cognitive assessment tool (NUCOG) and the subjects were scanned using 1.5T MRI. Images were processed and analyzed using SPM8 running on MATLAB 2013b software. Finally for statistical analysis, modulated images of two groups were compared and evaluated.

Findings: In comparison between the two groups, we found statistically significant difference ($P < 0.05$) with family wise error (FWE). Patients with mild cognitive impairment had significantly lower brain gray matter volume in frontal ($P = 0.013$) and medial temporal ($P = 0.025$) lobes.

Conclusion: In this study, we found several regions of local brain atrophy in the patients with mild cognitive impairment that could reduce the gray matter volume.

Keywords: Voxel-based morphometry, Mild Cognitive Impairment, Gray Matter volume, Magnetic resonance imaging (MRI)

Citation: Kermani S, Karimi Z, Barekattain M. Evaluation and Estimation of Gray Matter Volume Using Voxel-Based Morphometry of the Brain Magnetic resonance imaging (MRI) in Normal Elderly People and Those with Mild Cognitive Impairment. J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1649-61

1- Assistant Professor, Department of Physics and Medical Engineering, School of Medicine AND Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MSc Student, Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Psychosomatic Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Saeed Kermani PhD, Email: kermani@med.mui.ac.ir

بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین علیه باکتری‌های بیماری‌زای گرم منفی

دکتر حمید بیضائی^۱، دکتر بهزاد قاسمی^۲، وحیدرضا عسکری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گسترش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در باکتری‌های گرم منفی بیمارستانی، تهدیدی جدی برای بیماران، کارکنان بیمارستان‌ها و سلامت عمومی به شمار می‌رود. محققین، شناسایی و استفاده از ترکیبات جدید ضد باکتریایی راه یکی از مؤثرترین راه‌ها برای مقابله با این تهدیدات می‌دانند. مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین از شناخته‌شده‌ترین ترکیبات جدید ضد باکتری هستند. در این مطالعه، اثر ضد باکتریایی ترکیبات پیش‌گفته، بر سه پاتوژن گرم منفی بیمارستانی *Proteus mirabilis*، *Shigella dysenteriae* و *Acinetobacter baumannii* مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: برای بررسی اثر ضد باکتریایی ترکیبات، روش انتشار در چاهک همراه با اندازه‌گیری قطر هاله‌ی مهار رشد به کار گرفته شد. از روش رقیق‌سازی در پلیت ۹۶ خانه، جهت تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC یا Minimum inhibitory concentration) استفاده گردید.

یافته‌ها: از میان مشتقات ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین و تiazول، تنها ترکیب تiazول ۴ بر باکتری‌های مورد بررسی اثر مهاری داشت. در آزمایش‌ها، قطر هاله‌ی ۱۶/۴ و ۱۹/۳ میلی‌متر و MIC ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، به ترتیب برای اثر مهاری بر باکتری‌های *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* برای این ترکیب ثبت گردید. البته، خود این مشتق بر *Acinetobacter baumannii* هیچ گونه اثری نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه قدرت مهاری یکی از مشتقات جدید تiazول بر دو باکتری *Shigella dysenteriae* و *Proteus mirabilis* نشان داده شد و می‌توان با انجام آزمایش‌های تکمیلی *In vitro* و *In vivo* و شناخت بیشتر خواص درمانی و سمیت این ترکیب، به استفاده از آن برای مقابله با باکتری‌های بیماری‌زا امیدوار بود.

واژگان کلیدی: اثرات ضد باکتریایی، تiazول، ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین

ارجاع: بیضائی حمید، قاسمی بهزاد، عسکری وحیدرضا. بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین علیه باکتری‌های بیماری‌زای گرم منفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳): ۱۶۷۱-۱۶۶۲

مرگ و میر می‌شوند. باکتری‌های گرم منفی از عوامل مهم بروز این عفونت‌ها محسوب می‌شوند (۱). *Proteus mirabilis* یک پاتوژن گرم منفی فرصت طلب از خانواده‌ی Enterobacteriaceae است که به

مقدمه

عفونت‌های بیمارستانی، بیمار را پس از بستری شدن در بیمارستان مبتلا می‌کنند و باعث افزایش هزینه‌ها، طولانی شدن دوره‌ی بستری، مشکلات بهداشتی و

۱- استادیار، گروه شیمی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- دامپزشک، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۳- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ویتامین B_۱ که کوآنزیم مهم آنزیم کربوکسیلاز است، وجود دارد. برخی از مشتقات تiazول به عنوان دارو در درمان سرطان، چربی خون، فشار خون و عفونت ویروس (Human immunodeficiency virus) HIV کاربرد دارند (۶). همچنین، اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و مهاری بر روی انگل‌هایی مانند پشه‌ی آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون *Candida albicans*، تحت شرایط آزمایشگاهی از تiazول‌ها مشاهده شده است (۷-۱۱). محققین، قدرت مشتقات تiazول را در مهار پاتوژن‌های باکتریایی چون *Staphylococcus aureus*، *Staphylococcus epidermidis*، *Escherichia coli*، *Pseudomonas fluorescens*، *Streptococcus pyogenes* و *Streptococcus faecalis* در شرایط آزمایشگاهی اثبات کرده‌اند (۱۲).

در سال‌های اخیر، مشتقات ایمیدازولیدین نیز با توانایی که در مهار سلول‌های توموری، انگل *Leishmania*، قارچ‌های *Aspergillus* و *Fusarium* نشان داده‌اند، توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده‌اند (۱۳-۱۵). اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازولیدین بر پاتوژن‌هایی چون *Escherichia coli*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* نشان داده شده است (۱۶). تحقیقات جدید، اثر مشتقات تتراهیدروپیریمیدین را در درمان بیماری سل و مهار قارچ‌های *Aspergillus niger* و *Candida albicans* نشان می‌دهد (۱۷). اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریمیدین بر پاتوژن‌هایی مانند *Staphylococcus aureus* در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (۱۸).

مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین، ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی

عنوان یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌باشد. این باکتری، فلور طبیعی دستگاه گوارش انسان است و در پوست و مخاط دهان وجود دارد و از طریق تجهیزات پزشکی مانند سوند و دستکش معاینه، انتقال پیدا می‌کند و موجب بروز عفونت در مجاری ادراری و ایجاد سنگ کلیه به خصوص در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف می‌گردد (۲).

باکتری گرم منفی *Shigella dysenteriae*، عامل اصلی اسهال خونی باسیلی است. این بیماری، با علایمی از قبیل کرامپ شدید شکمی و عبور دردناک و مکرر حجم‌های کم مدفوع حاوی خون و مخاط همراه است. بیشترین موارد ابتلا را گروه سنی اطفال و به خصوص سنین ۱۰-۱ سال تشکیل می‌دهند. در کشورهای صنعتی، موارد خفیف بیماری شایع‌تر است. در حالی که موارد شدیدتر و کشنده‌تر در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود (۳).

باکتری کوکوباسیل *Acinetobacter baumannii*، گرم منفی و از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی است که از طریق زخم‌های باز، سوندها و مجاری تنفسی وارد بدن می‌شود و عامل بیماری‌های مهمی چون پنومونی، مننژیت، عفونت دستگاه ادراری، اندوکاردیت و عفونت‌های سوختگی می‌باشد (۴).

یکی از عوامل مهم که سلامت انسان را تهدید می‌کند و به یک معضل جهانی تبدیل شده است، مقاومت بسیاری از باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های رایج است (۱). برای مقابله با گسترش عفونت‌های مقاوم به درمان در بیمارستان‌ها، می‌توان از ترکیبات جدید مؤثر دارای عوارض کمتر، بهره برد (۵).

هسته‌ی تiazول در بسیاری از ترکیبات بیولوژیکی فعال حضور دارد. به عنوان مثال، حلقه‌ی تiazولیوم در

در حلال (Dimethyl sulfoxide) DMSO با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه شد (شکل ۱).

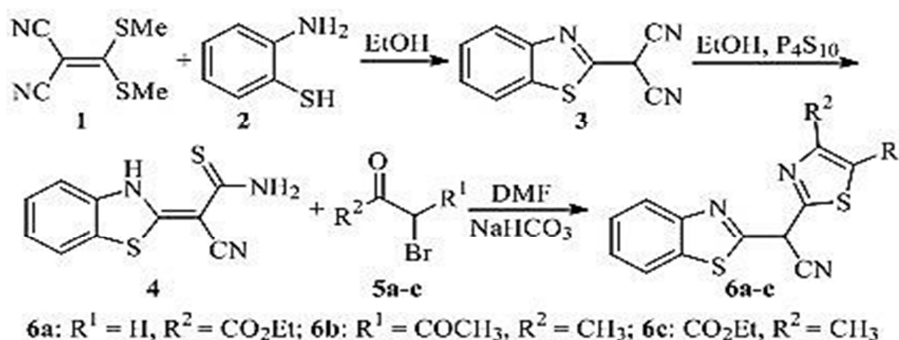
سنتز مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین: مشتقات a-g ۸ در یک فرایند تک مرحله‌ای از واکنش [بیس(متیل تیو)متیلن]مالونونتریل ۱ و دی‌آمینو آلکان‌های Va-g سنتز شد و ساختار شیمیایی آن‌ها توسط داده‌های طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه‌ی عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید (۲۰). سپس، این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه شد (شکل ۲).

تهیه‌ی سوسپانسیون باکتریایی: باکتری‌های مورد مطالعه *Proteus mirabilis* (PTCC 1076)، و *Shigella dysenteriae* (PTCC 1188) و *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606) از سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران (IROST) یا Iranian research organization for science and technology تهیه شد. سپس، هر باکتری در محیط

هستند که قدرت و گستردگی اثرشان در مهار باکتری‌های بیماری‌زای گوناگون باعث شده است که بررسی اثر ضد باکتریایی این مشتقات پس از سنتزشان در اولویت بررسی‌های محققین قرار گیرد. در این مطالعه، اثر ضد باکتریایی چهار مشتق تiazول، سه مشتق ایمیدازولیدین و چهار مشتق تتراهیدروپیریمیدین که به تازگی ساخته شده‌اند، بر سه پاتوژن گرم منفی بیمارستانی *Shigella dysenteriae*، *Proteus mirabilis* و *Acinetobacter baumannii* بررسی شد.

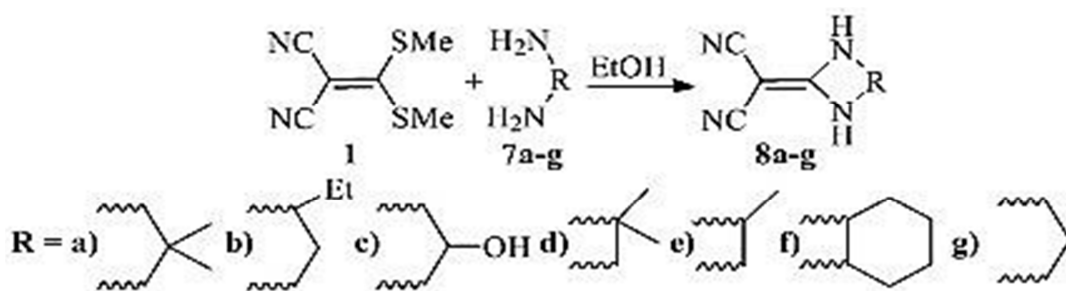
روش‌ها

سنتز مشتقات تiazول: مشتقات تiazول ۴ و a-c ۶ طی یک فرایند سه مرحله‌ای سنتز شد و ساختار شیمیایی آن‌ها با پراش اشعه‌ی X تک بلور، Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H NMR}$)، Carbon-13 nuclear magnetic resonance ($^{13}\text{C NMR}$)، Infrared (IR)، تجزیه‌ی عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید (۱۹). سپس، این مشتقات



شکل ۱. مراحل سنتز مشتقات تiazول ۴ و ۶a-c (۱۹)

۴: (E)-۲-(بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین)-۲-سیانوآتان تیوآمید؛ ۶a: اتیل-۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین(سیانو) متیل[تiazول-۲-کربوکسیلات؛ ۶b: (E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-یل)-۲-(بنزو[d] تiazول-۲-(۳H)-ایلدین) استونتریل؛ ۶c: اتیل-۲-(E)-بنزو[d] تiazول-۲-(۳H)-ایلدین(سیانو)متیل-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات



شکل ۲. مراحل سنتز مشتقات ایمیدازولیدین و تراهایدروپیریمیدین ۸a-g (۲۰)

۸a: ۲-(۵،۵-دی متیل تراهایدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلدن)مالونونیتریل؛ ۸b: ۲-(۴-اتیل تراهایدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلدن)مالونونیتریل؛

۸c: ۲-(۵-هیدروکسی تراهایدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلدن)مالونونیتریل؛ ۸d: ۲-(۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلدن)مالونونیتریل؛

۸e: ۲-(۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلدن)مالونونیتریل؛ ۸f: ۲-(اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-ایلدن)مالونونیتریل؛

۸g: ۲-(تراهایدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلدن)مالونونیتریل

جتتامایسین و نالیدیکسیک اسید شرکت سیگما) اضافه گردید؛ پس از مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرولیتر از آن برداشته و به چاهک دوم اضافه شد و به همین ترتیب، رقیق سازی در چاهکها انجام شد.

بعد به هر چاهک، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. در خانه‌ی آخر هر ردیف، ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت Muller-Hinton broth، ۱۰۰ میکرولیتر DMSO و ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی به عنوان شاهد منفی اضافه گردید. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، نتایج خوانده شد. وجود شفافیت در هر خانه، نشان دهنده‌ی عدم رشد باکتری و وجود کدورت در خانه، حاکی از رشد باکتری بود. آخرین خانه‌ای که کدورتی را نشان نداد، به عنوان MIC گزارش گردید (۱۲).

تعیین قطر هاله‌ی عدم رشد: ابتدا در محیط Muller-Hinton agar با سواب آغشته به سوسپانسیون باکتریایی، کشت سطحی باکتری صورت گرفت. سپس با استفاده از سمپلر، ۲۰ میکرولیتر از MIC به دست آمده برای مشتقات و آنتی‌بیوتیک‌ها

Muller-Hinton agar برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت داده شد. در نهایت، در شرایط استریل در محیط Muller-Hinton agar و در مرحله‌ی رشد لگاریتمی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر با لوله‌ی استاندارد مک‌فارلند شماره‌ی ۰/۵، غلظت نیم مک‌فارلند ($10^8 \times 1/5$) از هر باکتری به دست آمد که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته شد (۱۲).

تعیین حداقل غلظت مهارشده (MIC) یا (Minimum inhibitory concentration): آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش Broth microdilution طبق استاندارد CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام شد. ابتدا، از محیط کشت Muller-Hinton broth (Merck, Germany) ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه گردید. سپس به اولین چاهک، ۱۰۰ میکرولیتر از مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تراهایدروپیریمیدین (در گروه‌های شاهد ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بیوتیک‌های تراسایکلین،

بر روی *Acinetobacter baumannii* اثر مهارى نداشت. در بررسی آنتی-بیوگرام، بیشترین حساسیت به *Shigella dysenteriae* و *Proteus vulgaris* ترتیب به جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید با MIC ۱ و ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر مربوط می‌شد؛ کمترین حساسیت هم به *Acinetobacter baumannii* به نالیدیکسیک اسید و تراسایکلین با MIC برابر ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختصاص داشت (جداول ۱ و ۲).

بحث

نتایج این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی را در *Acinetobacter baumannii* نشان می‌دهد؛ به طوری که حساسیت کمتر به تراسایکلین و جنتامایسین و همچنین فقدان اثرات ضد باکتریایی مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین بر این باکتری مشاهده شد.

روی دیسک‌های بلانک استریل ریخته شد و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، قطر هاله‌ی مهار رشد با استفاده از کولیس اندازه‌گیری شد (۱۲). نتایج قطر هاله‌ی مهار رشد به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارایه شده است. از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

مشتقات ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین و مشتقات ۶a-c تiazول بر باکتری‌های بررسی شده فاقد اثر مهارى بودند و تنها اثر مهارى مشتق تiazول ۴ با قطر هاله‌ی ۱۶/۴ و ۱۹/۳ میلی‌متر و MIC ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب بر روی باکتری‌های *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* ثبت گردید. البته، این مشتق نیز

جدول ۱. قطر هاله‌ی مهار رشد (میلی‌متر) مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریمیدین و آنتی‌بیوتیک‌ها

مشتقات/آنتی‌بیوتیک‌ها	<i>Proteus mirabilis</i> PTCC 1076	<i>Shigella dysenteriae</i> PTCC 1188	<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606
۶a	—	—	—
۶b	—	—	—
۶c	—	—	—
۴	۱۶/۴ \pm ۰/۱	۱۹/۳ \pm ۰/۳	—
۸a	—	—	—
۸b	—	—	—
۸c	—	—	—
۸d	—	—	—
۸e	—	—	—
۸f	—	—	—
۸g	—	—	—
جنتامایسین	۱۴/۷ \pm ۰/۱	۲۳/۱ \pm ۰/۴	۱۹/۶ \pm ۰/۳
نالیدیکسیک اسید	۲۲/۶ \pm ۰/۳	۲۴/۳ \pm ۰/۲	۱۳/۸ \pm ۰/۴
تراسایکلین	۱۵/۰ \pm ۰/۴	۱۳/۵ \pm ۰/۳	۱۵/۵ \pm ۰/۱

—: عدم مشاهده‌ی اثر مهارى در بالاترین غلظت

جدول ۲. Minimum inhibitory concentration (MIC) (میکروگرم بر میلی‌لیتر) مشتقات تiazول، ایمیدازول و

تتراهیدروپیریمیدین و آنتی‌بیوتیک‌ها

Acinetobacter baumannii ATCC 19606	Shigella dysenteriae PTCC 1188	Proteus mirabilis PTCC 1076	مشتقات / آنتی‌بیوتیک‌ها
—	—	—	۶a
—	—	—	۶b
—	—	—	۶c
—	۶۲/۵	۱۲۵	۴
—	—	—	۸a
—	—	—	۸b
—	—	—	۸c
—	—	—	۸d
—	—	—	۸e
—	—	—	۸f
—	—	—	۸g
۱۶	۸	۱	جنتامیسین
۳۲	۴	۴	نالیدیکسیک اسید
۳۲	۱۶	۱۶	تتراسایکلین

— عدم مشاهده‌ی اثر مهاری در بالاترین غلظت

وجود عنصر کلر در ساختارشان مربوط باشد (۲۳). از دلایل عدم اثر مشتقات ۸d-f، باید به ترکیب متیل نیترو ایمیدازول اشاره کرد که آزمایش‌ها، قدرت این ترکیب را در مهار باکتری‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae به خصوص *Proteus vulgaris* و *Proteus mirabilis* اثبات کرده است. همچنین، مشاهده شده است که این مشتق، با تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب و مرگ باکتری می‌شود؛ توانایی که شاید مشتقات ۸d-f از آن بی‌بهره‌اند (۲۴).

در بررسی‌های صورت گرفته بر چهار مشتق تتراهیدروپیریمیدین (۸a-c و ۸g)، اثر مهاری بر باکتری‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. علت را می‌توان در موارد ادامه جستجو کرد. مشخص شده است که باکتری‌های گرم منفی در

مطالعات اخیر در کشورمان مانند بررسی مقاومت دارویی *Acinetobacter baumannii* بیمارستان‌های استان فارس یا سوبیه‌های بیمارستان‌های جدا شده از نمونه‌های خون در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی تهران نیز حاکی از سطح بالایی مقاومت دارویی *Acinetobacter baumannii* به آنتی‌بیوتیک‌هایی چون سیپروفلوکساسین و ایمپنم یا سفتریاکسون و آمیکاسین است (۲۲-۲۱).

سه مشتق ایمیدازولیدین در این بررسی، فاقد اثر مهاری بر باکتری‌های گرم منفی مورد آزمایش بودند؛ این در حالی است که برخی مشتقات ایمیدازولیدین توانایی مهار باکتری‌های گرم منفی چون *Pseudomonas* و *Escherichia coli* را داشته‌اند که احتمال دارد، قدرت مهار باکتریایی آن مشتقات به

تiazول، زیر واحد B این آنزیم را مهار می‌کنند، تلاش‌ها را به سمت ساخت مشتقات جدید تiazول با اثر مهاری بر باکتری‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌های کوئینولون سوق داده است (۲۹-۳۰). در سال‌های اخیر، مشتقات زیادی از تiazول‌ها بر روی خانواده‌ی Enterobacteriaceae اثر مهاری داشته‌اند که می‌توان به تحقیق Liaras و همکاران که به بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول بر باکتری‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae پرداختند، اشاره کرد. نتایج این تحقیق، MIC ۲۲/۹۳-۳۴/۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر را بر باکتری‌های *Escherichia coli* و *Salmonella typhimurium* نشان داد که احتمال دارد اتصالات کلر و فیل به حلقه‌ی تiazول در این مشتقات، دلیل تفاوت اثر مهاری آن‌ها با مشتق ۴ باشد (۳۱).

همچنین، قطر هاله‌ی مهار رشد ۱۷-۲۵ میلی‌لیتر که در تحقیق Bondock و همکاران برای اثر مهاری مشتقات تiazول بر *Proteus vulgaris* و *Klebsiella pneumoniae* اندازه‌گیری شد، می‌تواند ناشی از وجود اتصالات پیرازول و پیریدین در این مشتقات باشد. البته، قطر هاله‌ی مهار رشد این مشتقات، به طور تقریبی مشابه با قطر هاله‌ی مهار رشد مشتق ۴ تحقیق حاضر است (۳۲).

با گسترش روند مقاومت دارویی به خصوص در پاتوژن‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae و اثبات اثر مشتق جدید تiazول در مهار دو باکتری *Shigella dysenteriae* و *Proteus mirabilis* در آزمایشگاه، در گام بعدی جهت کاربردی شدن این مشتق در درمان بیماری‌ها، بررسی سمیت آن در موجودات زنده پیشنهاد می‌شود.

مقایسه با باکتری‌های گرم مثبت از مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها برخوردار هستند. علت آن، به وجود یک غشای بیرونی مازاد بر غشای داخلی در باکتری‌های گرم منفی مربوط است؛ این غشا، مانع از ورود دارو و آنتی‌بیوتیک‌ها به درون سلول باکتری می‌شود (۲۵). علاوه بر این عامل، مطالعه‌ی ساختار مشتقات تتراهیدروپیریمیدین که دارای اثر مهاری بر باکتری‌های گرم منفی بوده‌اند، نشان می‌دهد که حضور استخلافات و گروه‌های عاملی خاص در ظهور این اثرات مؤثر بوده است و ترکیبات مورد بحث فاقد چنین ویژگی‌هایی هستند (۲۶-۲۷).

نتایج این تحقیق نشان داد که تنها مشتق تiazول ۴ دارای اثر مهاری بر دو باکتری *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* است. بررسی دقیق ساختار مشتق شماره‌ی ۴ نشان می‌دهد که دارای اتصال تیوآمیدی ($\text{NH}_2\text{-C}=\text{S}$) به حلقه‌ی تiazول است؛ در حالی که سه مشتق ۶a-c فاقد این شاخه هستند. تیوآمید، یک جزء فعال و بیولوژیک است که اثرات ضد باکتریایی آن مشخص شده است و بخشی از ساختار داروی پرتیونوآمید می‌باشد. این دارو، بر علیه مایکوباکتریوم مولد سل استفاده می‌گردد (۲۸).

تحقیقات سال‌های اخیر، مکانیسم اثر مشتقات تiazول در مهار باکتری‌ها را از طریق مهار DNA یا آنزیم معرفی کرده‌اند، که مهار دو آنزیم *ecKASIII* یا *FabH* که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت مورد نیاز است و آنزیم *DANgyras* که برای همانندسازی DNA ضروری است، در این مطالعات بررسی شده است. کشف این نکته که آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌ی کوئینولون زیر واحد A آنزیم *DANgyras* و مشتقات

مجموعه‌ی دانشگاه زابل به جهت حمایت از انجام این طرح تحقیقاتی اعلام می‌دارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از

References

- Mohammadimehr M, Feizabadi MM, Bahadori O, Motshaker Arani M, Khosravi M. Study of prevalence of gram-negative bacteria caused nosocomial infections in ICU in Besat hospital in Tehran and detection of their antibiotic resistance pattern-year 2007. *Iran J Med Microbiol* 2009; 3(3): 47-54 [In Persian].
- Sheykh-Bardsiri H, Shakibaie MR, Amini Kafiabad S. Plasmid pattern of biofilm producing *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* among clinical isolates in Kerman University Hospitals during 2011-2012. *J Kerman Univ Med Sci* 2013; 20(2): 146-57. [In Persian].
- Mohammadzadeh AR, Hosseini L, Moghimian M, Ebadi A, Shariatifar N. The study of antimicrobial resistance of shigella strains isolated from diarrheal patients in Gonabad's 22-Bahman hospital, 2005-2006. *Horizon Med Sci* 2008, 14(1): 33-36 2008; 14(1): 33-6. [In Persian].
- Eslami K, Molaabaszadeh H, Hamidi M, Bahman Abadi R. Antibiogram pattern of acinetobacter isolated from clinical samples at Tehran's Araad Hospital (2009-2011). *Iran J Infect Dis Trop Med* 2014; 19(64): 1-5. [In Persian].
- Aggarwal R, Kumar S, Kaushik P, Kaushik D, Gupta GK. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-(coumarin-3-yl)thiazole s. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 508-14.
- Bakavoli M, Beyzaie H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano(thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. *Molecules* 2009; 14(12): 4849-57.
- Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, Ramesh B. In vitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. *J Saudi Chem Soc* 2012; 16(4): 371-6.
- Helal MH, Salem MA, El-Gaby MS, Aljahdali M. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 2013; 65: 517-26.
- Venugopala KN, Krishnappa M, Nayak SK, Subrahmanya BK, Vaderapura JP, Chalannavar RK, et al. Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*. *Eur J Med Chem* 2013; 65: 295-303.
- Zelisko N, Atamanyuk D, Vasylenko O, Grellier P, Lesyk R. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22(23): 7071-4.
- Chimenti F, Bizzarri B, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles as anti-*Candida* spp. agents. *Eur J Med Chem* 2011; 46(1): 378-82.
- Ghasemi B, Najimi M, Ghasemi J. Evaluation of antibacterial effects of benzothiazole derivatives on bacterial food pathogens. *Iran J Med Microbiol* 2015; 9(1): 35-41. [In Persian].
- Brahmayya M, Venkateswararao B, Krishnarao D, Durgarao S, Prasad UV, Damodharam T, et al. Synthesis and fungicidal activity of novel 5-aryl-4-methyl-3yl (imidazolidin-1-yl methyl, 2-ylidene nitro imine) isoxazoles. *J Pharm Res* 2013; 7(6): 516-9.
- Robert JM, Sabourin C, Alvarez N, Robert-Piessard S, Le BG, Le PP. Synthesis and antileishmanial activity of new imidazolidin-2-one derivatives. *Eur J Med Chem* 2003; 38(7-8): 711-8.
- Wittine K, Stipkovic BM, Makuc D, Plavec J, Kraljevic PS, Sedic M, et al. Novel 1,2,4-triazole and imidazole derivatives of L-ascorbic and imino-ascorbic acid: synthesis, anti-HCV and antitumor activity evaluations. *Bioorg Med Chem* 2012; 20(11): 3675-85.
- Salhi L, Samia BA, Yamina B, Yamina B, Sophie P, Bastien C. An efficient conversion of maleimide derivatives to 2-thioxo imidazolidinones. *Organic Communications* 2013; 6(2): 87-94.
- Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidineisatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chin Chem Lett* 2012; 23(4): 446-9.
- Sawant RL, Bhatia MS. Synthesis, screening and QSAR studies of 3-benzoyl-2-oxo/thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine analogues as antibacterial agents. *Bull Chem Soc Ethiop*

- 2008; 22(3): 391-402.
19. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2-[(E)-(benzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)(cyano)methyl]thiazoles. *Heterocycl Comm* 2011; 17(3-4): 151-4.
 20. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene) malononitrile derivatives. *Org Chem Indian J* 2015; 11(1): 10-3.
 21. Rasti A, Erfani Y, Yazdanbod H. Prevalence and antibiotic susceptibility of isolated acinetobacters from blood culture in shariati hospital. *Payavard Salamat* 2010; 3(3-4): 70-5. [In Persian].
 22. Jafari S, Najafipour S, Kargar M, Abdollahi A, Mardaneh J, Fasihy Ramandy M, et al. Phenotypical evaluation of multi-drug resistant acinetobacter baumannii. *J Fasa Univ Med Sci* 2013; 2(4): 254-8. [In Persian].
 23. Jamal Abdul Nasser A, Idhayadhulla A, Surendra Kumar R, Selvin J. Synthesis and biological activities of new series of imidazolidin-2,4-dione derivatives. *Asian J Chem* 2010; 22(8): 5853-8.
 24. Shahid HA, Jahangir S, Yousuf S, Hanif M, Sherwani SK. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1H-imidazole. *Arabian J Chem* 2014. [In Press].
 25. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(5): a000414.
 26. Elumalai K, Ali MA, Elumalai M, Eluri K, Srinivasan S. Novel isoniazid cyclocondensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine derivatives for treating infectious disease: a synthesis and in vitro biological evaluation. *Journal of Acute Disease* 2013; 2(4): 316-21.
 27. Mishra MK, Gupta AK, Negi S, Bhatt M. Synthesis of some new oxadiazole with antibacterial activity. *Int J Pharm Sci Res* 2010; 1(3): 172-7.
 28. Bartels H, Bartels R. Simple, rapid and sensitive determination of protonamide in human serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 707(1-2): 338-41.
 29. Brvar M, Perdih A, Oblak M, Masic LP, Solmajer T. In silico discovery of 2-amino-4-(2,4-dihydroxyphenyl)thiazoles as novel inhibitors of DNA gyrase B. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(3): 958-62.
 30. Lv PC, Wang KR, Yang Y, Mao WJ, Chen J, Xiong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(23): 6750-4.
 31. Liaras K, Geronikaki A, Glamoclija J, Ciric A, Sokovic M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem* 2011; 19(10): 3135-40.
 32. Bondock S, Naser T, Ammar YA. Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 270-9.

Antibacterial Evaluation of New Thiazole, Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives against Pathogenic Gram-Negative Bacteria

Hamid Beyzaei PhD¹, Behzad Ghasemi DVM², Vahidreza Askari³

Original Article

Abstract

Background: Spread of antibiotic-resistant strains of nosocomial gram-negative bacteria is a serious threat to patients, hospital personnel and general health. Researchers consider identifying and using of novel antibacterial compounds as one of the most effective solutions to this threat. Thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives are of the most recognized new antibacterial compounds and in this study, their antibacterial effect against three gram-negative nosocomial bacteria, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysenteriae* and *Acinetobacter baumannii*, was evaluated.

Methods: For the aim of assessing antibacterial effect, the disk diffusion method and the dilution procedure in 96-well plate were used to determine the diameter of growth inhibition zone and the minimum inhibitory concentration (MIC), respectively.

Findings: None of imidazolidines, tetrahydropyrimidines and thiazoles had any inhibitory effect against tested bacteria; only, the inhibitory effect of thiazole 4 was proven on *Proteus mirabilis* and *Shigella dysenteriae* with halo diameters of 16.4 and 19.3 mm as well as MICs of 125 and 62.5 µg/ml, respectively. Of course, this compound itself had no inhibitory effect on *Acinetobacter baumannii*.

Conclusion: In this study, the inhibitory effect of one of the novel thiazole derivatives was shown on two bacteria, *Proteus mirabilis* and *Shigella dysenteriae*. This compound can be used as bacterial inhibitor if additional in-vitro and in-vivo tests are carried out and its therapeutic effects and toxicity are investigated.

Keywords: Antibacterial effect, Thiazoles, Imidazolidines, Tetrahydropyrimidine

Citation: Beyzaei H, Ghasemi B, Askari V. **Antibacterial Evaluation of New Thiazole, Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives against Pathogenic Gram-Negative Bacteria.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1662-71

1- Assistant Professor, Department of Chemistry, School of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

2- Veterinarian, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

3- Student of Pharmacy, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Hamid Beyzaei PhD, Email: hbeyzaei@uoz.ac.ir

بررسی ارتباط کاهش اسید اوریک با کاهش فشار خون بیماران مبتلا به هیپراوریسمی و پرفشاری خون

دکتر محدثه پورپونه^۱، دکتر روح‌اله نریمانی^۱، دکتر سعید مردانی^۲، دکتر علی مومنی^۳، دکتر حمید نصری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پرفشاری خون، یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها و از علل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود. با وجود این، کنترل این بیماری همچنان با مشکل روبه‌رو است. مهار عوامل زمینه‌ساز پرفشاری خون، می‌تواند به کنترل بهتر این بیماری بیانجامد. هیپراوریسمی، به عنوان یکی از عوامل دخیل در بروز پرفشاری خون شناخته شده است. با این حال، تاکنون مطالعات اندکی در مورد تأثیر کاهش اسید اوریک بر کاهش فشار خون انجام شده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر مصرف آلپورینول - داروی کاهنده‌ی اسید اوریک سرم - بر روی پرفشاری خون انجام شد.

روش‌ها: پژوهش حاضر، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که روی ۵۰ بیمار مبتلا به مرحله‌ی اول پرفشاری خون و هیپراوریسمی انجام شد. بعد از همسان‌سازی از نظر سن، جنسیت و شاخص توده‌ی بدنی، بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. سپس به مدت دو ماه، گروه مورد روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم آلپورینول و گروه شاهد، دارونما دریافت کردند. در ابتدا و انتهای انجام مطالعه، فشار خون سیستولیک، دیاستولیک و سطح اسید اوریک سرم اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل گردید.

یافته‌ها: مصرف آلپورینول نسبت به دارونما به طور معنی‌داری منجر به کاهش فشار خون سیستولیک ($P = ۰/۰۰۰۲$) و دیاستولیک ($P = ۰/۰۰۰۳$) شد، اما با در نظر گرفتن سن و جنسیت، کاهش معنی‌دار فشار خون سیستولیک و دیاستولیک فقط در مردان بالای ۵۰ سال دیده شد. در مردان کمتر از ۵۰ سال و زنان، کاهش فشار خون از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: درمان هیپراوریسمی با آلپورینول، در کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک مردان بالای ۵۰ سال مؤثر است. در حالی که در مردان کمتر از ۵۰ سال و زنان مبتلا به پرفشاری خون و هیپراوریسمی، این دارو تأثیر چشمگیری در کاهش فشار خون ندارد.

واژگان کلیدی: پرفشاری خون، آلپورینول، هیپراوریسمی

ارجاع: پورپونه محدثه، نریمانی روح‌اله، مردانی سعید، مومنی علی، نصری حمید. بررسی ارتباط کاهش اسید اوریک با کاهش فشار خون بیماران مبتلا به هیپراوریسمی و پرفشاری خون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳): ۱۶۸۵-۱۶۷۲

خون، شایع‌ترین نسخه‌های نوشته شده توسط پزشکان هستند (۷-۱). بر اساس آمار مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه‌ی ملی (NHANES یا National Health and Nutrition Examination Survey)،

مقدمه

پرفشاری خون، یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در کل جهان است. اندازه‌گیری فشار خون بیشترین علت مراجعه‌ی بیماران به پزشک و داروهای ضد فشار

- ۱- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۳- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۴- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید نصری

Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

اطلاع داشتند و از طرف دیگر، تنها ۵ نفر از این ۱۰ نفر درمان می‌شدند؛ از این رو، ۷۵ درصد از افراد مبتلا به پرفشاری خون بدون درمان می‌مانند (۹).

نارسایی مزمن کلیوی یک بیماری پیش‌رونده و اغلب برگشت ناپذیر است که به مرور زمان سبب تخریب کلیه‌ها می‌شود (۱۸-۱۲). به از کار افتادن و یا کاهش عملکرد کلیه به شکل ناگهانی که سبب افزایش میزان سموم دفعی کلیه در خون می‌شود، نارسایی حاد کلیه می‌گویند (۲۳-۱۹).

تمامی سیستم‌های بدن بر اثر نارسایی مزمن کلیه دچار آسیب شده، عوارض ناشی از آسیب بخش‌های مختلف به صورت علائم بالینی خود را نشان می‌دهد (۲۸-۲۴). از جمله‌ی این علائم، فشار خون بالا و افزایش اسید اوریک می‌باشد. بعضی از بیماری‌های کلیه ممکن است باعث افزایش فشار خون بشوند، اما به طور عمده فشار خون بالا باعث نارسایی کلیه می‌شود. به علاوه، فشار خون بالا سرعت از کار افتادن کلیه را در مواردی که به بیماری کلیه مبتلا است افزایش می‌دهد (۳۰-۲۹، ۵). نارسایی مزمن کلیه می‌تواند تا بیماری پیشرفته‌ی کلیوی ادامه پیدا کند که بدون اعمال دیالیز یا پیوند کلیه کشنده خواهد بود (۳۳-۳۱).

عوارض داروها و عدم زمان کافی برای آموزش به بیماران، دسترسی ضعیف به مراقبت‌های بهداشتی و دارو در برخی مناطق و نیز عدم همکاری بیماران برای دریافت یک درمان طولانی مدت جهت درمان فشار خون بالا، که اغلب بدون علامت است، کنترل این بیماری را دشوار کرده است. مواقعی که بیماران مجبور به استفاده از داروهای متعدد هستند، این داروها با کیفیت زندگی آن‌ها تداخل می‌کند و چون

حدود ۲۹-۳۱ درصد از بالغین ایالات متحده معادل جمعیتی حدود ۶۵-۵۶ میلیون نفر و حدود یک بلیون نفر در کل جهان مبتلا به پرفشاری خون هستند (۸).

بررسی‌های صورت گرفته در نظام مراقبت ایران در سال ۹۰ نیز حاکی از آن است که ۱۷/۵ درصد ایرانی‌های ۶۴-۱۵ ساله فشار خون بالا دارند. سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۱ میزان مرگ ناشی از فشار خون بالا در ایران را ۳۳/۴۴ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت اعلام کرد و رتبه‌ی ۶۷ دنیا را برای ایران ثبت کرد (۹).

به علاوه، با توجه به افزایش سن جمعیت و شیوع چاقی، میزان بروز فشار خون بالا نیز رو به افزایش است و برآورد می‌شود که تا سال ۲۰۲۵، حدود ۱/۵ بلیون نفر مبتلا به این بیماری خواهند بود. در حال حاضر، فشار خون بالا علت ۵۴ درصد از سکته‌های مغزی و ۴۷ درصد از بیماری‌های ایسکمیک قلبی در کل جهان محسوب می‌شود که نیمی از این موارد، در مبتلایان به فشار خون بالا و نیمی دیگر در موارد با درجات خفیف فشار خون بالا (مرحله‌ی پره‌هیپرتانسیون) بروز می‌کند (۱۰).

با وجود شیوع بالای پرفشاری خون و عوارض آن، همچنان کنترل بیماری در سطح مطلوبی نیست. بر اساس آمار و اطلاعات مرکز تحقیقات بهداشت و تغذیه‌ی ملی، طی سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ تنها ۴۶-۵۱ درصد از بیماران مبتلا، فشار خون کنترل شده داشتند (۱۱).

بر اساس آمار ایران در سال ۱۳۹۲، با وجود این که از هر ۱۰۰ ایرانی بزرگسال، ۲۰ نفر فشار خون بالا داشتند، تنها ۱۰ نفر از این ۲۰ نفر از بیماری خود

بیش از ۷۵ درصد افراد با پرفشاری بدخیم خون، اسید اوریک سرم بالاتر از حد طبیعی است. این افزایش اسید اوریک در پرفشاری خون، ممکن است ناشی از کاهش جریان خون کلیوی در طی ابتلا به این بیماری باشد، که محرک بازجذب اسید اوریک خواهد بود. به علاوه، پرفشاری خون می‌تواند منجر به آسیب به سیستم میکروواسکولار و در نتیجه ایسکمی موضعی بافتی شود و با تولید لاکتات ترشح اسید اوریک را در لوله‌ی پروگزیمال کلیه مهار کند و با فعال کردن گزاتین اکسیداز، تولید آن را نیز تشدید نماید (۴۳).

در مدل‌های حیوانی، ایجاد هیپراوریسمی، با افزایش رنین و کاهش تولید نیتریک اکسید و به دنبال ایجاد پرفشاری خون طی چندین هفته در آن‌ها بوده است. بررسی‌های اپیدمیولوژیک در انسان‌ها نیز بین اسید اوریک بالای سرم و فشار خون بالا ارتباط نشان می‌دهند. این ارتباط در افراد جوان قوی‌تر است (۴۶). از طرفی، افزایش اسید اوریک نیز با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در جمعیت عمومی و نیز افزایش خطر سکته‌ی مغزی در افراد مبتلا به دیابت و سالم همراه است (۴۷-۴۹) و حتی می‌تواند پیش‌بینی کننده‌ی بروز پرفشاری خون و بیماری‌های کلیوی در جمعیت عمومی باشد (۵۰-۵۲).

روش‌ها

بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه و فشار خون سیستولیک بالاتر از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و/یا فشار خون دیاستولیک بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه داشتند و سطح اسید اوریک سرمی آن‌ها در مردان بالاتر از ۷-۶/۵ و در زنان بالاتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر

فواید کوتاه مدت کنترل فشار خون برای آن‌ها ملموس نیست، درمان را رها می‌کنند (۳۴).

ماهیت بی‌علامت این بیماری، تشخیص آن را به تعویق می‌اندازد و درمان مؤثر، نیازمند تداوم مراقبت‌ها توسط یک پزشک متبحر و ویزیت‌های مکرر می‌باشد که اغلب در مردان و اقشار کم درآمد، کمتر دیده می‌شود (۳۵). از طرفی، با وجود دستورالعمل‌های کشوری و جهانی برای درمان فشار خون بالا، گاهی پزشکان در برابر زمان شروع دارو یا تغییر نوع آن یا افزایش تعداد یا میزان مصرف آن، مقاومت و یا کوتاهی می‌کنند و به این ترتیب، کنترل مناسب فشار خون بالا تنها در حدود یک سوم مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود (۳۶-۳۷).

از جمله عواملی که در سال‌های اخیر در بحث علل پرفشاری خون مورد توجه قرار گرفته است، هیپراوریسمی می‌باشد (۳۸-۴۰). سطح اسید اوریک در افراد در معرض خطر حوادث قلبی-عروقی، بالاتر است. در مردان و زنان یائسه نیز سطح اسید اوریک بالاتر است؛ چرا که استروژن به دفع این ماده کمک می‌کند (۴۰).

در چاقی، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی (سندرم متابولیک)، افزایش اسید اوریک شایع است؛ چرا که، انسولین بازجذب اورات در لوله‌ی پروگزیمال، کلیه را تحریک می‌کند (۴۰-۴۲). در مواردی نظیر کاهش عملکرد کلیوی و مصرف دیورتیک‌هایی مثل تیازیدها و مصرف الکل نیز اسید اوریک افزایش می‌یابد (۴۰).

اسید اوریک با پرفشاری خون در ارتباط است (۴۳-۴۵). در ۲۵ درصد موارد پرفشاری خون بدون درمان، ۵۰ درصد افراد دریافت کننده‌ی دیورتیک و

پرسش‌نامه‌ها بدون نام و با کد تکمیل و اطلاعات پرسش‌نامه محرمانه نگهداری شد. پژوهش با مجوز معاونت پژوهشی و کمیته‌ی اخلاق انجام شد. افراد با رضایت آگاهانه در طرح شرکت کردند. داروهای اصلی و درمان استاندارد بیماران در طول مطالعه تغییر نکرد. در مورد اثرات احتمالی آلپورینول و عوارض آن، به بیماران توضیح داده شد. یافته‌های این پژوهش بدون ذکر نام افراد و به صورت کلی منتشر شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، بیماران مبتلا به پرفشاری خون و هیپراوریسمی در دو گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند. با توجه به اثرگذاری سن، جنسیت و شاخص توده‌ی بدنی روی سطح اسید اوریک سرم، در شروع مطالعه دو گروه از نظر سن و جنس و شاخص توده‌ی بدنی همسان‌سازی شدند.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در معاینه‌ی بالینی و میزان اسید اوریک بیماران در آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. بیماران به مدت ۲ ماه تحت درمان با آلپورینول در گروه مورد قرار گرفتند و در گروه شاهد، به بیماران دارونما داده شد و در پایان ماه دوم، دوباره فشار خون سیستولیک-دیاستولیک و اسید اوریک بیماران چک شد. هیچ‌گونه تغییری در میزان داروهای مصرفی بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، صورت نگرفت.

بیماران گروه مورد در دامنه‌ی سنی ۸۰-۲۳ با میانگین $51/84 \pm 12/65$ سال و گروه شاهد در دامنه‌ی سنی ۸۰-۴۰ با میانگین $55/00 \pm 11/75$ سال بودند؛ آزمون Independent t، اختلافی در میانگین سنی افراد دو گروه نشان نداد ($P = 0/0364$).

بود، انتخاب شدند. بعد از همسان‌سازی از نظر سن، جنس و شاخص توده‌ی بدنی، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند.

در شروع مطالعه، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک هر فرد دو مرتبه، در حالت نشسته و با رعایت اصول صحیح اندازه‌گیری فشار خون و با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای Reister توسط پزشک معالج اندازه‌گیری شد. همچنین، اسید اوریک ناشتای بیماران در یک آزمایشگاه به روش آنزیماتیک Uricase و با کمک دستگاه اتوآنالایزر آلفا کلاسیک و کیت اسید اوریک پارس آزمون اندازه‌گیری شد. سپس، به گروه مورد روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم آلپورینول و به گروه شاهد، دارونما داده شد.

با توجه به دو سو کور بودن مطالعه، پزشک معالج و بیمار هیچ‌کدام از نوع داروی مصرفی و گروهی که بیمار در آن قرار داشت، مطلع نبودند. در مدت مطالعه، بیماران غیر از داروی آلپورینول و یا دارونما، داروهای قبلی خود را با همان میزان و نوع قبل بدون تغییر استفاده می‌کردند.

پس از گذشت مدت زمان ۲ ماه از شروع مطالعه، در ویزیت پایانی دوباره فشار خون سیستولیک و دیاستولیک این بیماران توسط پزشک اولیه اندازه‌گیری و ثبت شد. سطح اسید اوریک سرمی نیز در آزمایشگاه اولیه چک و با مقادیر ثبت شده‌ی قبلی در هر گروه مقایسه گردید.

داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و بر اساس آمار توصیفی و آزمون‌های χ^2 ، Paired t و Independent t و نیز آزمون Wilcoxon signed-rank تجزیه و تحلیل گردید.

اختلاف آماری معنی‌داری داشت ($P = 0/0310$). حداقل و حداکثر میزان اسید اوریک پلاسمای بیماران در شروع طرح ۶/۳ و ۸/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با میانگین $0/76 \pm 7/20$ در گروه مورد بود. در گروه شاهد نیز در شروع طرح، این مقادیر به ترتیب ۶/۱ و ۸/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با میانگین $0/68 \pm 6/90$ بود. متغیر اسید اوریک نیز در آغاز مطالعه اختلاف معنی‌داری در دو گروه نداشت ($P = 0/2620$).

وضعیت شاخص‌های فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و اسید اوریک در شروع و پایان مطالعه در دو گروه، در جدول ۲ آمده است.

یافته‌های بالینی اندازه‌گیری فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و یافته‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری اسید اوریک در پایان ۲ ماه مطالعه و بعد از مصرف داروی آلوپورینول در گروه مورد و دارونما در گروه شاهد نشان داد که در گروه مورد، فشار خون سیستولیک در انتهای طرح به حداقل ۱۲۵ و حداکثر ۱۵۵ میلی‌متر جیوه با میانگین $6/03 \pm 134/00$ و در گروه شاهد، به حداقل ۱۳۰ و حداکثر ۱۶۰ میلی‌متر جیوه با میانگین $7/49 \pm 145/00$ رسید؛ که با توجه به آزمون Paired t، فشار خون سیستولیک در گروه مصرف‌کنندگان آلوپورینول به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد کاهش یافت ($P = 0/0003$).

هر گروه از نظر جنسی به دو گروه زن و مرد و نظر سنی به دو گروه بالای ۵۰ سال و کمتر یا مساوی ۵۰ سال تقسیم شد که جزییات اطلاعات آن در جدول ۱ آمده است.

شاخص توده‌ی بدنی در گروه مورد، حداقل ۲۱/۶ و حداکثر ۴۱ کیلوگرم بر متر مربع با میانگین $30/99 \pm 3/77$ بود؛ در گروه شاهد نیز شاخص توده‌ی بدنی حداقل ۲۲ و حداکثر ۳۸/۶ کیلوگرم بر متر مربع با میانگین $4/48 \pm 31/30$ بود که از این نظر هم، دو گروه با توجه به آزمون Independent t اختلافی نداشتند ($P = 0/7910$).

حداقل و حداکثر فشار خون سیستولیک در ابتدای طرح در گروه مورد ۱۲۵ و ۱۵۵ میلی‌متر جیوه با میانگین $9/35 \pm 144/00$ بود. این میزان در گروه شاهد، به ترتیب ۱۳۰ و ۱۵۵ میلی‌متر جیوه با میانگین $7/21 \pm 146/00$ به دست آمد. فشار خون سیستولیک در شروع مطالعه بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($P = 0/4020$).

حداقل و حداکثر فشار خون دیاستولیک نیز در گروه مورد در شروع طرح ۹۰ و ۹۵ میلی‌متر جیوه با میانگین $2/17 \pm 93/80$ و در گروه شاهد، ۶۰ و ۹۵ میلی‌متر جیوه با میانگین $8/83 \pm 89/73$ به دست آمد. فشار خون دیاستولیک در شروع مطالعه بین دو گروه،

جدول ۱. توزیع بیماران بر حسب سن و جنس و وضعیت مداخله‌ی بیماران پیش از شروع مطالعه

جنسیت	مرد		زن	
	سال ≥ 50	سال < 50	سال ≥ 50	سال < 50
گروه	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
گروه مورد	۵ (۲۰)	۷ (۲۸)	۷ (۲۸)	۶ (۲۴)
گروه شاهد	۶ (۲۴)	۶ (۲۴)	۶ (۲۴)	۷ (۲۸)
مقدار P	۰/۳۴۰۰	۰/۳۷۰۰	۰/۳۸۰۰	۰/۳۶۰۰

۰/۹- میلی گرم در دسی لیتر با میانگین $0/74 \pm 2/05$ محاسبه شد؛ همین اختلاف در بیماران گروه شاهد، با مصرف دارونما نسبت به شروع طرح به $3/3-$ و $0/8$ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین $1/20 \pm 1/01$ رسید. اختلاف اسید اوریک نیز در گروه مورد نسبت به گروه شاهد در پایان مطالعه با توجه به آزمون Paired t معنی دار بود ($P = 0/0001$).

جدول ۳ میانگین و انحراف معیار اختلاف متغیرهای مورد بررسی بیماران را بر حسب سن و جنس در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد.

با در نظر گرفتن جنس و سن، اطلاعات جزئی تری به دست آمد؛ بدین صورت که اختلاف میانگین فشار خون سیستولیک ابتدا و انتهای مطالعه در گروه مورد، بین مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال $8/94 \pm 9/00$ ، بین مردان بالاتر از ۵۰ سال $7/64 \pm 15/00$ ، بین زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال $8/09 \pm 7/14$ و بین زنان بالاتر از ۵۰ سال $8/32 \pm 5/00$ میلی متر جیوه بود. در حالی که در گروه شاهد، این اختلاف در مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال $8/75 \pm 1/60$ ، در مردان بالاتر از ۵۰ سال $6/05 \pm 1/60$ ، در زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال $4/08 \pm 1/16$ و در زنان بالاتر از ۵۰ سال $8/01 \pm 3/50$ میلی متر جیوه به دست آمد. با بررسی آماری تنها اختلاف میانگین فشار خون سیستولیک در مردان بالای ۵۰ سال معنی دار بود ($P = 0/0010$).

در بررسی آماری فشار خون دیاستولیک نیز اختلاف میانگین این فشار خون فقط در مردان بالای ۵۰ سال معنی دار بود ($P = 0/0010$) و در سایر گروه‌های سنی و جنسی، کاهش چشمگیری مشاهده نشد. به این صورت که، به تفکیک جنس و سن، اختلاف میانگین فشار خون دیاستولیک ابتدا و انتهای مطالعه در گروه مورد،

شاخص فشار خون دیاستولیک در پایان مطالعه در گروه مورد حداقل ۷۵ و حداکثر ۱۰۰ میلی متر جیوه با میانگین $5/85 \pm 89/80$ بود. در گروه شاهد نیز این فشار خون، حداقل ۷۰ و حداکثر ۱۰۰ میلی متر جیوه با میانگین $8/02 \pm 91/80$ بود. فشار خون دیاستولیک هم با توجه به آزمون Paired t به طور معنی داری در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد کاهش یافته بود ($P = 0/0008$).

اسید اوریک اندازه‌گیری شده در گروه مورد در انتهای ۲ ماه مصرف آلپورینول، حداقل ۴/۱ و حداکثر ۶/۳ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین $0/63 \pm 5/10$ را نشان داد. با مصرف دارونما در گروه شاهد نیز اسید اوریک در محدوده‌ی $5/7-8/6$ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین $0/76 \pm 7/00$ بود. در مورد اسید اوریک نیز با توجه به آزمون Paired t، کاهش در گروه مورد نسبت به گروه شاهد معنی دار بود ($P = 0/0001$).

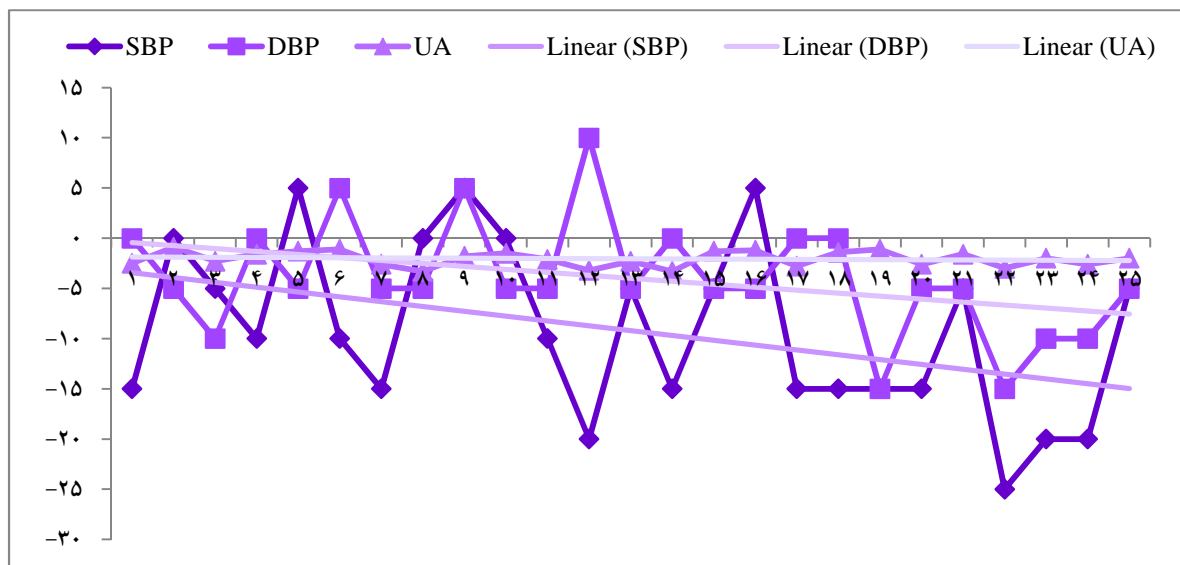
در بیماران گروه مورد، اختلاف فشار خون سیستولیک بین ۲۵- و ۵ میلی متر جیوه با میانگین $8/60 \pm 9/20$ و اختلاف فشار خون دیاستولیک بین ۱۵- و ۱۰ میلی متر جیوه با میانگین $5/77 \pm 4/00$ بود. همچنین، در گروه شاهد، اختلاف فشار خون سیستولیک در فواصل عددی ۲۰- و ۱۵ میلی متر جیوه با میانگین $6/95 \pm 0/60$ و اختلاف فشار خون دیاستولیک بین ۱۴- و ۱۰ میلی متر جیوه با میانگین $6/18 \pm 2/04$ بود. در آزمون Paired t، در پایان مطالعه اختلاف فشار خون سیستولیک ($P = 0/0003$) و دیاستولیک ($P = 0/0002$) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد معنی دار بود (شکل‌های ۱ و ۲).

اختلاف اسید اوریک در گروه مورد با مصرف آلپورینول نسبت به شروع طرح، بین اعداد $3/3-$ و

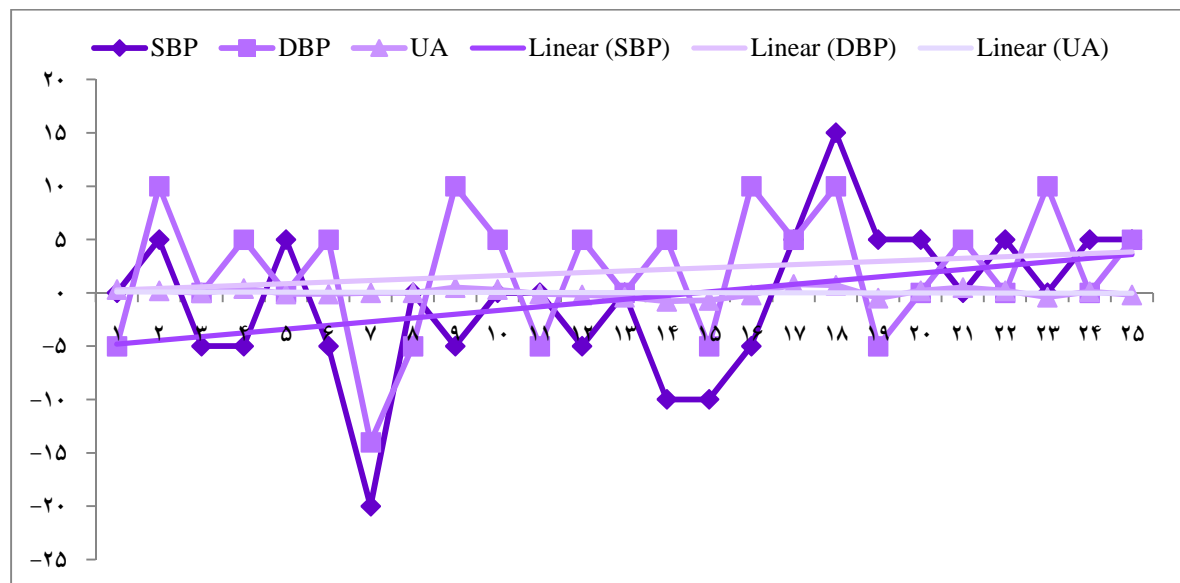
جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی در شروع و انتهای مطالعه

متغیر	گروه					
	شاهد			مورد		
	انتها	شروع	P مقدار	انتها	شروع	P مقدار
فشار خون سیستولیک (mmHg)	۱۴۵/۴۰ ± ۷/۴۹	۱۴۶/۰۰ ± ۷/۲۱	*۰/۰۰۰۱	۱۳۴/۸۰ ± ۶/۰۳	۱۴۴/۰۰ ± ۹/۳۵	
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۹۱/۸۰ ± ۸/۰۲	۸۹/۷۶ ± ۸/۸۳	*۰/۰۰۲۴	۸۹/۸۰ ± ۵/۸۰	۹۳/۸۰ ± ۲/۱۷	
اسید اوریک (mg/dl)	۷/۰۰ ± ۰/۷۶	۶/۹۰ ± ۰/۶۸	*۰/۰۰۰۱	۵/۱۶ ± ۰/۶۴	۷/۲۲ ± ۰/۷۶	

*میزان P کمتر از ۰/۰۵، اختلاف معنی‌دار در دو گروه یا دو سطح را نشان می‌دهد.



شکل ۱. اثر کاهش اسید اوریک بر کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه مورد



شکل ۲. اثر کاهش اسید اوریک بر کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه شاهد

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار اختلاف متغیرهای مورد بررسی بر حسب سن و جنس

اختلاف سطح اسید اوریک (mg/dl)	اختلاف فشار خون دیاستولیک (mmHg)	اختلاف فشار خون سیستولیک (mmHg)	متغیر	گروه سنی و جنس افراد
میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
-۲/۰۰ ± ۰/۹۷	-۲/۰۰ ± ۲/۷۳	-۹/۰۰ ± ۸/۹۴	مورد	مردان ≥ ۵۰ سال
-۰/۰۱ ± ۰/۵۵	۲/۵ ± ۶/۸۹	۱/۶۶ ± ۸/۷۵	شاهد	
*۰/۰۰۲۰	۰/۲۰۶۰	۰/۰۷۷۰		مقدار P
۲-/۰۰ ± ۰/۶۵	-۹/۲۹ ± ۴/۴۲	-۱۵/۰۰ ± ۷/۶۴	مورد	مردان < ۵۰ سال
-۰/۰۳ ± ۰/۵۵	۴/۱۶ ± ۳/۷۶	۱/۶۶ ± ۰/۰۵	شاهد	
*۰/۰۰۰۱	*۰/۰۰۰۱	*۰/۰۰۱۰		مقدار P
-۱/۸۷ ± ۰/۷۲	-۰/۷۶ ± ۶/۰۷	-۷/۰۰ ± ۸/۰۹	مورد	زنان ≥ ۵۰ سال
۰/۰۳ ± ۰/۲۵	۰/۸۳ ± ۴/۹۱	-۱/۱۶ ± ۴/۰۸	شاهد	
*۰/۰۰۰۱	۰/۶۲۸۰	۰/۱۶۳۰		مقدار P
-۲/۲۳ ± ۰/۸۱	-۳/۳۳ ± ۵/۱۶	-۵/۰۰ ± ۸/۳۲	مورد	زنان < ۵۰ سال
-۰/۰۸ ± ۰/۲۸	۰/۸۵ ± ۸/۵۷	-۳/۵۷ ± ۸/۰۱	شاهد	
*۰/۰۰۰۱	۰/۳۲۰۰	۰/۷۵۹۰		مقدار P

*میزان P کمتر از ۰/۰۵ اختلاف معنی دار در دو گروه یا دو سطح را نشان می دهد.

۰/۸۱ ± ۲/۲۳ میلی گرم در دسی لیتر بود. در حالی که در گروه شاهد، این اختلاف در مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۰/۵۵ ± ۰/۰۱، در مردان بالاتر از ۵۰ سال ۰/۵۶ ± ۰/۰۳، در زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۰/۲۵ ± ۰/۰۳ و در زنان بالاتر از ۵۰ سال ۰/۲۸ ± ۰/۰۸ میلی گرم در دسی لیتر محاسبه شد.

بحث

حجم نمونه در مطالعه‌ی حاضر، نسبت به اغلب مطالعات مداخله‌ای در این زمینه بیشتر بود. زمان انجام مطالعه، ۸ هفته بود که با مطالعات مداخله‌ای همچون مطالعه‌ی Kostka-Jeziorny و همکاران در هلند (۵۳) و Soletsky و Feig در تگزاس (۵۴) هم‌راستا و از مطالعه‌ی Feig و Johnson در تگزاس (۵۵) بیشتر بود.

بین مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۲/۷۴ ± ۲/۰۰، بین مردان بالاتر از ۵۰ سال ۴/۴۲ ± ۹/۲۹، بین زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۶/۰۷ ± ۰/۷۶ و بین زنان بالاتر از ۵۰ سال ۵/۱۶ ± ۳/۳۳ میلی متر جیوه بود. در حالی که در گروه شاهد، این اختلاف در مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۶/۸۹ ± ۲/۵۰، در مردان بالاتر از ۵۰ سال ۳/۷۵ ± ۴/۱۷، در زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۴/۹۱ ± ۰/۸۳ و در زنان بالاتر از ۵۰ سال ۸/۵۱ ± ۰/۸۵ میلی متر جیوه محاسبه شد.

همچنین، در گروه مورد با در نظر گرفتن سن و جنس، اختلاف میانگین سطح اسید اوریک ابتدا و انتهای مطالعه در مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۰/۹۷ ± ۲/۰۰، در مردان بالاتر از ۵۰ سال ۰/۶۵ ± ۲/۱۳، در زنان کمتر یا مساوی ۵۰ سال ۰/۷۲ ± ۱/۸۷ و در زنان بالاتر از ۵۰ سال

دارونما ۲- میلی‌متر جیوه بود ($P = 0/0090$). همچنین، متوسط تغییرات فشار خون دیاستولیک بعد از مصرف آلپورینول ۵/۱- و بعد از مصرف دارونما ۲/۴- میلی‌متر جیوه بود ($P = 0/0500$). ۲۰ نفر از ۳۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه در دوره‌ی مصرف آلپورینول، به فشار خون طبیعی رسیده بودند؛ در حالی که فقط ۱ نفر از مصرف کنندگان دارونما، فشار خون طبیعی پیدا کرده بود (۵۵).

اگر چه در این مطالعه مداخله انجام شده بود، اما شرایط سنی بیماران متفاوت، همچنین مدت زمان مطالعه نسبت به مطالعه‌ی حاضر نصف و میزان داروی آلپورینول ۲ برابر بود. همچنین، بیماران هیچ داروی دیگری جهت کنترل فشار خون مصرف نمی‌کردند. در پایان نیز با وجود ارتباط کاهش اسید اوریک با کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در این مطالعه، میزان این کاهش با مطالعه‌ی حاضر متفاوت بود؛ به طوری که میزان کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در مطالعه‌ی حاضر در هر دو گروه مورد و شاهد بیشتر بود.

Kostka-Jeziorny و همکاران در مطالعه‌ی اثر آلپورینول بر فشار خون و کمپلیناس آئورت را در بیماران مبتلا به پرفشاری خون که تحت درمان دارویی با داروهای مؤثر بر اسید اوریک، بررسی کردند. در این مطالعه، ۶۶ بیمار در سنین ۷۰-۲۵ سال (با میانگین ۴۶/۱۷) با فشار خون مرحله‌ی اول، تحت بررسی قرار گرفتند. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و بعد از ۸ هفته درمان با آلپورینول روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم، هیچ تغییر چشمگیری در فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیماران فارغ از نوع داروی مصرفی، به وجود نیامد.

میزان مصرف داروی آلپورینول در مطالعه‌ی حاضر نسبت به مطالعات Soletsky و Feig (۵۴) و نیز Feig و Johnson (۵۵) کمتر و نسبت به مطالعه‌ی Kostka-Jeziorny و همکاران (۵۳) بیشتر بود.

به غیر از تعداد محدود مطالعه‌ای که به صورت مداخله‌گر اثر کاهش اسید اوریک را بر روی کاهش فشار خون مورد بررسی قرار داده، سایر مطالعات به بررسی اثر هیپر اوریمی بر بروز فشار خون پرداخته‌اند. در متا آنالیزی که با هدف بررسی اثر آلپورینول روی فشار خون توسط Agarwal و همکاران انجام شد، از مجموع ۱۰ مطالعه‌ی بالینی که بر روی ۷۳۸ نفر انجام شده بود، فشار خون سیستولیک به طور متوسط ۳/۳ ($P = 0/0010$) و فشار خون دیاستولیک به طور متوسط ۱/۳ میلی‌متر جیوه ($P = 0/0300$) در گروه تحت درمان با آلپورینول کاهش یافته بود (۵۶)؛ در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، میانگین کاهش فشار خون سیستولیک $9/2 \pm 8/6$ - و میانگین کاهش فشار خون دیاستولیک $4 \pm 5/77$ - میلی‌متر جیوه بود که بیان‌گر ارتباط قوی‌تری میان مصرف دارو و کاهش فشار خون است.

در مطالعه‌ی Feig و Johnson در تگزاس، ۳۰ نوجوان ۱۷-۱۱ ساله که به تازگی مبتلا به پرفشار خون در مرحله‌ی ۱ شده بودند و هنوز دارویی جهت کنترل آن مصرف نمی‌کردند، انتخاب شدند. همه‌ی این ۳۰ نفر، اسید اوریک بالاتر از حد طبیعی (۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشتند و به مدت ۴ هفته تحت درمان با روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم آلپورینول قرار گرفتند. فشار خون ابتدا و انتهای درمان اندازه‌گیری و مشاهده شده بود که با مصرف آلپورینول، متوسط تغییرات فشار خون سیستولیک ۶/۹- و با مصرف

ویژگی قابل توجه مطالعه‌ی حاضر نسبت به اکثر مطالعات انجام شده، تفکیک بیماران به گروه‌های سنی و جنسی مختلف بود که با توجه به تأثیرگذاری این دو متغیر بر سطح اسید اوریک، اطلاعات جزئی‌تری حاصل گردید (۵۷-۵۵).

به طور کلی، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که کاهش اسید اوریک تأثیر مثبتی بر روی کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در تمام بیماران مبتلا به پرفشاری خون و هیپراوریسمی دارد. اما مقایسه‌ی گروه‌ها بر اساس متغیرهای سنی و جنسی، کاهش اسید اوریک را فقط روی کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک مردان بالاتر از ۵۰ سال مؤثر ارزیابی کرد (۶۱-۵۸، ۴۲، ۲۵)؛ در حالی که درمان هیپراوریسمی، نتوانست در مردان کمتر از ۵۰ سال و زنان مورد مطالعه، کاهش چشم‌گیری در فشار خون اعمال کند. با توجه به این که سطح اسید اوریک در مردان بیشتر از زنان بوده و با افزایش سن نیز بالاتر می‌رود، وجود هیپراوریسمی در گروهی که کمتر انتظار وجود آن می‌رود (یعنی سن پایین‌تر و جنس مؤنث)، بیشتر می‌تواند نقش ایفا کند. اما با وجود این استنباط، در مطالعه‌ی مداخله‌ای حاضر، کاهش اسید اوریک تنها روی فشار خون مردان بالاتر از ۵۰ سال مؤثر بود، در حالی که نتوانست بر فشار خون مردان جوان‌تر و زنان، اثر چشم‌گیری داشته باشد که شاید بتوان این گونه تفسیر کرد که در مطالعه‌ی حاضر، گروه‌ها در ابتدای مطالعه از نظر سن و جنس و سطح اسید اوریک اختلاف قابل توجه و معنی‌داری نداشتند؛ از این رو، درمان هیپراوریسمی در گروهی که بیشتر انتظار آن می‌رود (یعنی مردان با سنین بالاتر) در کاهش فشار خون مؤثرتر است.

در نتیجه، در این مطالعه در بیماران تحت درمان با داروهای کاهنده‌ی فشار خون، آلپورینول نقش اضافه‌تری در جهت کاهش فشار خون نداشت (۵۳).

Soletsky و Feig در بیمرنگام، مطالعه‌ای جهت بررسی اثر اسید اوریک در بروز پرفشاری خون انجام دادند. این مطالعه بر روی ۶۰ نوجوان ۱۷-۱۱ ساله‌ی چاق و مبتلا به مرحله‌ی قبل از پرفشاری خون بودند، انجام شد. اسید اوریک در گروه‌های آلپورینول و پروبنسید به طور واضحی کاهش یافت (به ترتیب ۲/۸- و ۲/۷- میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، اما در گروه دارونما کاهش مختصری (۰/۳- میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشت. همچنین، در گروه دارونما فشار خون سیستولیک به میزان ناچیزی کاهش داشت، اما تغییری در فشار خون دیاستولیک و مانیتورینگ فشار خون ۲۴ ساعته دیده نشد. در مقابل، در گروه تحت درمان با آلپورینول، فشار خون سیستولیک به طور متوسط ۱/۱- و در گروه پروبنسید ۱۰/۲- میلی‌متر جیوه تغییر داشت و فشار خون دیاستولیک نیز در این ۲ گروه به ترتیب به طور متوسط ۸/۸ و ۸ میلی‌متر جیوه کاهش یافته بود (۵۴).

با وجود این که مطالعه‌ی فوق در ۳ گروه انجام شده و میزان داروی مصرفی برابر مطالعه‌ی حاضر بود، اما از نظر تعداد بیماران تحت مطالعه و نتایج حاصل از آن در پایان تشابه زیادی با مطالعه‌ی حاضر داشت؛ اگر چه با وجود مصرف داروی کمتر، متوسط کاهش اسید اوریک در مطالعه‌ی حاضر $0/74 \pm 2/05$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، اما میزان کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در گروه مصرف‌کننده‌ی آلپورینول به ترتیب برابر با $8/60 \pm 9/20$ - و $5/77 \pm 4/00$ - میلی‌متر جیوه شده بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی شهکرد می‌باشد که با کد اخلاق

۷-۳-۹۳ و با شماره‌ی ۱۱۷۰ ارایه و دفاع شد. نویسندگان از کلیه‌ی همکارانی که در انجام این پژوهش اهتمام ورزیدند، سپاسگزاری می‌نمایند.

References

- Nasri H, Yazdani M. The relationship between serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2006; 64(12): 1364-8.
- Ghorbani A, Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Lipoprotein (a): More than a bystander in the etiology of hypertension? A study on essential hypertensive patients not yet on treatment. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 67-70.
- Baradaran A, Nasri H. Correlation of serum parathormone with hypertension in chronic renal failure patients treated with hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005; 16(3): 288-92.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303(20): 2043-50.
- Hasanpour Z, Nasri H, Rafieian-Kopaei M, Ahmadi A, Baradaran A, Nasri P, et al. Paradoxical effects of atorvastatin on renal tubular cells: an experimental investigation. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(3): 215-20.
- Behradmanesh S, Nasri H. Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol* 2013; 2(4): 254-7.
- Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
- Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y, Yoon SS, Nwankwo T. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001-2008. *Natl Health Stat Report* 2011; (35): 1-22, 24.
- Kotchen TA. Hypertensive vascular disease. In: Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, Hauser S. *Harrison's principles of internal medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. p. 2042-59.
- Lawes CM, Vander HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513-8.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290(7): 891-7.
- Nasri H. Association of serum leptin with anemia in maintenance hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17(4): 521-5.
- Rafieian-Kopaei M, Nasri H. Comment on: Is the renoprotective effect of erythropoietin in chronic kidney disease a myth? *J Formos Med Assoc* 2014; 113(1): 62.
- Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol* 2014; 3(3): 99-104.
- Nasri H. Serum leptin concentration and left ventricular hypertrophy and function in maintenance hemodialysis patients. *Minerva Urol Nefrol* 2006; 58(2): 189-93.
- Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. On the occasion of world diabetes day 2105; act today to change tomorrow. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e02.
- Nasri H, Ardalan MR. Chronic kidney disease and aging: The theme of world kidney day in 2014; nephrologist will become the professional geriatrist. *J Res Med Sci* 2014; 19(3): 198-9.
- Baradaran A, Nasri H. Helicobacter pylori specific IgG antibody and serum magnesium in type-2 diabetes mellitus chronic kidney disease patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(2): 282-5.
- Gheissari A, Mehrasa P, Merrikhi A, Madihi Y. Acute kidney injury: A pediatric experience over 10 years at a tertiary care center. *J Nephropathol* 2012; 1(2): 101-8.
- Nasri H. World kidney day 2013: acute kidney injury; a public health aware. *Iran J Public Health* 2013; 42(3): 338-40.
- Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e05.
- Baradaran A, Nasri H. Correlation of serum magnesium with serum parathormone levels in patients on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17(3): 344-50.
- Nasri H. Serum C-reactive protein (CRP) in association with various nutritional parameters in maintenance hemodialysis patients. *Bratisl*

- Lek Listy 2005; 106(12): 390-5.
24. Assadi F. Psychological impact of chronic kidney disease among children and adolescents: Not rare and not benign. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 1-3.
 25. Rahimi Z, Moradi M, Nasri H. A systematic review of the role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy. *J Res Med Sci* 2014; 19(11): 1090-8.
 26. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Protection of renal tubular cells by antioxidants: current knowledge and new trends. *Cell J* 2015; 16(4): 568-71.
 27. Nasri H, Baradaran A. Close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105(10-11): 368-73.
 28. Bradran A, Nasri H. Association between white blood cell count and levels of serum homocysteine in end-stage renal failure patients treating with hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18(1): 22-6.
 29. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathy Dis.* 2014; 2(1): 3-4.
 30. Nasri H, Baradaran A. Correlation of serum magnesium with dyslipidemia in maintenance hemodialysis patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004; 47(4): 263-5.
 31. Nasri H, Baradaran A. Association of serum lipoprotein(a) with ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral arteries in kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 2004; 36(9): 2683-6.
 32. Nasri H. The association between serum leptin and blood lymphocytes in hemodialysis patients. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108(3): 122-7.
 33. Nasri H. Association of white blood cell count with left ventricular hypertrophy and ejection fraction in stable hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18(1): 31-6.
 34. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2005; 112(11): 1651-62.
 35. Victor RG, Leonard D, Hess P, Bhat DG, Jones J, Vaeth PA, et al. Factors associated with hypertension awareness, treatment, and control in Dallas County, Texas. *Arch Intern Med* 2008; 168(12): 1285-93.
 36. Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. *Circulation* 2006; 113(2): 213-21.
 37. Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre AD, Stanley E, Cushman WC, Cutler JA, et al. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial results and seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure guidelines. *Hypertension* 2009; 53(4): 617-23.
 38. Rouhi H, Ganji F. Effects of N-acetyl cysteine on serum lipoprotein (a) and proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol* 2013; 2(1): 61-6.
 39. Nasri H, Baradaran A. Aggravation of immunoglobulin a nephropathy by hyperuricemia: a mini-review on current findings and new concepts. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8(5): 359-62.
 40. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, Bigazzi R, Galvan AQ, Sironi AM, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(8): 746-52.
 41. Nasri H. Commentary on: Is uric acid an indicator of metabolic syndrome in the first-degree relatives of patients with type 2 diabetes? *J Res Med Sci* 2013; 18(3): 267-8.
 42. Nasri H, Ardalan MR, Rafieian-Kopaei M. On the occasion of world hypertension day 2014: A nephrology point of view. *J Res Med Sci* 2014; 19(9): 911-2.
 43. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med* 1966; 275(9): 457-64.
 44. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Baradaran A, Nasri P, Rafieian-Kopaei M. Association of serum lipids with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(2): 43-6.
 45. Khodadadi S. Role of herbal medicine in boosting immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e01.
 46. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38(5): 1101-6.
 47. Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes mellitus and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(4): 109-10.
 48. Behradmanesh S, Horestani MK, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. *J Res Med Sci* 2013; 18(1): 44-6.

49. Beladi-Mousavi SS, Bashardoust B, Nasri H, Ahmadi A, Tolou-Ghamari Z, Hajian S, et al. The theme of the world diabetes day 2014; healthy living and diabetes; a nephrology view point. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 43-5.
50. Tamadon MR, Zahmatkesh M. World kidney day 2015. *J Parathy Dis* 2015; 3(2): 34-6.
51. Nasri H. Association of serum lipoprotein (a) with hypertension in diabetic patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(3): 420-7.
52. Ardalan MR, Nasri H. Acute kidney injury; the focus of world kidney day in 2013. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 15-6.
53. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20(2): 104-10.
54. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60(5): 1148-56.
55. Feig DI, Johnson RJ. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutr* 2007; 17(1): 79-83.
56. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(6): 435-42.
57. Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med* 2014; 5(12): 1487-99.
58. Rafieian-Kopaei M, Behradmanesh S, Kheiri S, Nasri H. Association of serum uric acid with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis* 2014; 8(2): 152-4.
59. Mardani S, Nasri H, Rafieian-Kopaei M, Beladi Mousavi SS. Hyperuricemia; a new look at an old problem. *J Nephropharmacol* 2012; 1(2): 13-4.
60. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014; 5(8): 927-46.
61. Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e02.

Evaluation of the Relationship between the Reduction of Serum Uric Acid Level and Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension and Hyperuricemia

Mohadeseh Pour-Pouneh MD¹, Rouhollah Narimani MD¹, Saeed Mardani MD²,
Ali Momeni MD³, Hamid Nasri MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Hypertension is one of the most common diseases in the world causing mortality and morbidity; however it is not controlled well yet. Treatment of predisposing factors of hypertension can help to control this disease. Hyperuricemia is known as one of the risk factors of hypertension, but there are limited studies, whether reducing serum uric acid level can cause lowering high blood pressure or not. This study evaluated the effect of allopurinol -uric acid lowering drug- on uncontrolled hypertension in patients with hyperuricemia.

Methods: This was a double-blind randomized clinical trial study on 50 patients with uncontrolled hypertension who also had hyperuricemia. After sex, age and body mass index (BMI) matching, the patients were divided to two groups: first group received 200 mg allopurinol daily and the second received placebo for two months. Systolic and diastolic blood pressure and serum uric acid level were measured at the start and end of study. Finally, the obtained data were analyzed using SPSS₂₁ software.

Findings: Allopurinol caused significant reduction in systolic ($P = 0.0002$) and diastolic ($P = 0.0003$) blood pressure. But, considering the age and sex, allopurinol is just significantly effective on lowering systolic and diastolic blood pressure in men older than 50 years, neither in men younger than 50 years nor in women.

Conclusion: Treatment of hyperuricemia with allopurinol has positive effects on lowering blood pressure in men older than 50 years. It is not effective in men less than 50 years of age and in women.

Keywords: Hypertension, Hyperuricemia, Allopurinol

Citation: Pour-Pouneh M, Narimani R, Mardani S, Ali Momeni MD³, Nasri H. **Evaluation of the Relationship between the Reduction of Serum Uric Acid Level and Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension and Hyperuricemia.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1672-85

1- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

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

Corresponding Author: Hamid Nasri MD, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

بررسی میزان شیوع کاردیومیوپاتی در زنان باردار

دکتر عزیز اله ادیب^۱، دکتر هاله شهلازاده^۲

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: کاردیومیوپاتی در طی دوران بارداری و بعد زایمان، از نوع اتساعی و با علت نامشخص می‌باشد که در طی بارداری و ۶ ماه بعد از آن تشخیص داده می‌شود. علائم بیماری شامل تنگی نفس، ادم خفیف اندام تحتانی و ضعف و بی‌حالی می‌باشد. این علائم، گاهی در دوران بارداری به عنوان علائم طبیعی بارداری تلقی شده، در نتیجه بیماری دیر تشخیص داده می‌شود. تشخیص بیماری بر اساس معاینات بارداری و اکوکاردیوگرافی است. میزان شیوع کاردیومیوپاتی بارداری بر اساس موقعیت‌های جغرافیایی، متفاوت می‌باشد. در آمریکا این میزان یک در ۴۰۰۰-۲۲۸۹ تولد زنده می‌باشد، در آفریقای جنوبی یک در ۱۳۰۰ زن باردار، در هائیتی یک در ۱۳۰۰ و در نیجریه، یک در ۱۰۰ گزارش شده است.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی و از نوع مقطعی، در طی ۱۲ ماه در نیمه‌ی دوم سال ۱۳۹۱ و نیمه‌ی اول سال ۱۳۹۲، برای کلیه‌ی افراد تحت مطالعه، که دارای شاخص‌های ورود به مطالعه بودند و رضایت به این کار هم داشتند، پرسش‌نامه‌ی پژوهشگر ساخته تکمیل شد و معاینات بالینی شامل تعیین فشار خون و نوار قلب به عمل آمد. برای بیماران بستری شده به دلایل قلبی، اکوکاردیوگرافی نیز انجام شد.

یافته‌ها: در مدت یک سال، در ۸۱۰۰ مورد بارداری، میزان شیوع کاردیومیوپاتی، یک در ۲۷۰۰ نفر بود که در یک مورد، به مرگ منتهی شد.

نتیجه‌گیری: بیماری‌های قلبی-عروقی در دوران بارداری و بعد از بارداری باید جدی گرفته شود.

واژگان کلیدی: حاملگی، کاردیومیوپاتی، اکوکاردیوگرافی

ارجاع: ادیب عزیز اله، شهلازاده هاله. بررسی میزان شیوع کاردیومیوپاتی در زنان باردار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳):

۱۶۸۶-۱۶۹۰

مقدمه

کاردیومیوپاتی در قریب به ۲ درصد تمام حاملگی‌ها رخ می‌دهد که افزایش خطر برای مادر را به دنبال دارد. هر چند بسیاری از این مادران، حاملگی خود را به سلامت سپری می‌کنند، اما ارزیابی دقیق تشخیصی و درمانی قبل از حامله شدن ضروری است (۱).

در دوران حاملگی، تغییرات قابل توجه بسیاری از شاخص‌های قلبی و همودینامیک نظیر افزایش ضربان قلب، افزایش برون‌ده قلب، افزایش حجم خون و

کاهش مقاومت عروق محیطی، سبب افزایش بار همودینامیک قلب می‌شود. از این رو، حاملگی با تغییر در این شاخص‌های قلبی، می‌تواند سبب بروز یا تشدید علائم بیماری زمینه‌ای قلبی و به خطر افتادن جان مادر شود (۲-۳).

هنوز علل اصلی کاردیومیوپاتی ناشی از بارداری و زایمان به طور قطعی شناخته نشده است؛ اما عواملی مانند نژاد سیاه، چند قلو زایی، سن بالای ۳۰ سال مادر، بارداری‌های دو قلوئی و سابقه‌ی ابتلا به

۱- استادیار، گروه قلب و عروق، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، اردبیل، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، اردبیل، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر هاله شهلازاده

یافته‌ها

در این بررسی در طی یک سال، زنان بارداری که به بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به علت تنگی نفس و سایر علائم بیماری قلبی مراجعه کرده بودند، بررسی شدند. سن بارداری اکثر مادران، سه ماهه‌ی سوم و ۴۰ روز بعد از زایمان بود، هیچ یک از بیماران سابقه‌ی بیماری قلبی نداشتند و سن زنان باردار ۱۸-۴۵ سال بود.

از نظر شاخص توده‌ی بدنی، ۷۰ درصد بین $18-25 \text{ kg/m}^2$ بود و ۲۰ درصد بیماران دارای اضافه وزن و ۱۰ درصد چاق بودند. تعداد جنین در بارداری اخیر، ۸۰۴۶ مورد تک قلو، ۵۲ مورد دو قلو و ۲ مورد سه قلو بود.

میزان پرفشاری خون در حد بیش از 140 mmHg برای سیستول و یا بیش از 90 mmHg برای دیاستول در ۲۴ درصد مادران باردار ثبت شد. ۳ نفر از زنان مراجعه کننده، مبتلا به کاردیومیوپاتی از نوع اتساعی تشخیص داده شدند و میزان Ejection-fraction آنان در حد ۲۵-۲۰ درصد بود؛ این افراد بستری شدند و تحت نظر قرار گرفتند. از بین این ۳ نفر، یک مورد از حاملگی‌ها دو قلو و ۲ مورد دیگر تک قلو بودند. هیچ یک از ۳ نفر سابقه‌ی بیماری خاصی نداشتند و در طی معاینات بالینی دوران بارداری که توسط پزشک انجام شده بود، علائمی از بیماری قلبی نداشتند. تنها یکی از بیماران، سابقه‌ی پرفشاری خون در طی بارداری داشته که با متیل‌دوپا تحت درمان بوده و در اکوکاردیوگرافی قبل از زایمان طبیعی گزارش شده بود.

در هر ۳ مورد، کاردیومیوپاتی بعد زایمان رخ داده بود. از نظر شاخص توده‌ی بدنی، یکی از بیماران

فشار خون، مسمومیت حاملگی و تشنج حاملگی و نیز سوء تغذیه در بروز این بیماری دخیل بوده‌اند. با این وجود، شواهدی که به تازگی به دست آمده است، نشان می‌دهد که مکانیسم‌های التهابی و ژنتیکی نیز در بروز کاردیومیوپاتی ناشی از بارداری و زایمان نقش ایفا می‌کنند (۲-۳). تشخیص قطعی بیماری با اکوکاردیوگرافی و Ejection fraction کمتر از ۴۵ درصد می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی بود به مدت ۱۲ ماه در نیمه‌ی دوم سال ۱۳۹۱ و نیمه‌ی اول سال ۱۳۹۲ انجام شد. در این مطالعه، زنان زایمان کرده که با علائم بالینی بیماری قلبی مانند تنگی نفس، درد سینه، سیانوز، تپش قلب و ... به بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

برای ۸۱۰۰ نفر از افراد تحت مطالعه، که دارای شاخص‌های ورود به مطالعه بودند و رضایت به این کار هم داشتند، پرسش‌نامه‌ای که توسط پژوهشگران ساخته و توسط گروه زنان و مامایی دانشکده‌ی پزشکی روایی و پایایی آن تأیید شده بود، تکمیل شد. وضعیت دموگرافیک بیماران، شاخص توده‌ی بدنی و سابقه‌ی بیماری در پرسش‌نامه ثبت گردید.

سپس، معاینات بالینی شامل اندازه‌ی دقیق فشار خون به عمل آمد و نوار قلب از بیماران گرفته شد. برای بیماران بستری شده، اکوکاردیوگرافی انجام شد و میزان Ejection fraction و تغییرات بطن چپ مشخص گردید.

مبتلا به کاردیومیوپاتی حین و بعد از زایمان بررسی و تشخیص داده شدند که از نوع کاردیومیوپاتی اتساعی بودند و بیماری آنان، اغلب در تریمستر سوم بارداری رخ داده بود. بیماران هیچ یک سابقه‌ی بیماری خاصی نداشتند و در اکوکاردیوگرافی، Ejection-fraction کمتر از ۴۵ درصد و ضخامت بطن چپ (EDD یا End-diastolic diameter) بزرگ‌تر از 2.7 cm^2 بر سطح بدن بود (۷).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۸۷۰۰ مادر باردار در طی یک سال بررسی شدند. مادرانی که با علائم تنگی نفس، درد سینه و تپش قلب مراجعه کرده بودند، تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند و معاینات بالینی به عمل آمد. در نهایت، میزان شیوع کاردیومیوپاتی ۱ در ۲۷۰۰ زن باردار تشخیص داده شد که کاردیومیوپاتی از نوع بعد زایمان بوده است. ۱ مورد از بیماران به علت بیماری شدید و آریتمی قلبی فوت نمود. سایر بیماران بعد از طی دوره‌ی حدود ۶ ماه بهبودی داشتند.

علت زمینه‌ای احتمالی در ایجاد کاردیومیوپاتی در بیماران، فقط پرفشاری خون بود و بیماری زمینه‌ای خاصی یافت نشد. غربال‌گری و دقت در پایش فشار خون مادران باردار و پیگیری و گزارش جدی موارد مشکوک، از پایه‌ای‌ترین مباحثی است که در کشور ما پیشنهاد شده است و اجرایی شدن آن الزامی است.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل می‌باشد. بدین وسیله از شرکت کنندگان و افرادی که در اجرای مطالعه همکاری نمودند، قدردانی می‌گردد.

اضافه وزن داشت و بقیه طبیعی بودند. نوع زایمان در هر ۳ مورد به روش سزارین بود و مادران بعد از ۱-۷ روز پس از سزارین، دچار تنگی نفس شده و بعد از بررسی، کاردیومیوپاتی تشخیص داده شدند. ۲ مورد از بیماران، بعد از بستری در بخش مراقبت‌های قلبی و تحت درمان با دستورات دارویی و حال عمومی خوب مرخص گردیدند و ۱ مورد از مادران باردار که حاملگی دو قلبی داشت، با وجود درمان دارویی، به علت آریتمی‌های متعدد فوت نمود. میزان شیوع کلی کاردیومیوپاتی در این مطالعه، حدود ۱ در ۲۷۰۰ تخمین زده شد.

بحث

طبق بررسی میزان شیوع کاردیومیوپاتی در زنان باردار که در آمریکا انجام شد، در طی ۱۲ سال بررسی میزان شیوع کاردیومیوپاتی طی بارداری و بعد از زایمان، ۱ در ۲۲۸۹ تولد زنده گزارش شد (۴).

در مطالعه‌ای دیگر در هندوستان، میزان شیوع کاردیومیوپاتی بعد از زایمان ۲ در ۳۷۴ تولد زنده گزارش گردید (۵).

در طی بررسی ۱۰ ساله در ژاپن بر روی زنان باردار که به علت تنگی نفس و علائم قلبی در طی دوران بارداری در طی یک سال مراجعه کردند و تحت معاینه و اکوکاردیوگرافی قرار گرفته بودند، میزان بروز کاردیومیوپاتی بر اساس تشخیص اکوکاردیوگرافی ۱ در ۶۰۰۰ نفر گزارش شد (۶) که نتایج این مطالعه حاکی از دقت بیمارستان‌ها در امر مراقبت‌های پس از زایمان می‌باشد. ضروری است مطالعات بر روی زنانی که به مراکز درمانی مراجعه نمی‌کنند نیز جزء راهبردهای مسؤولین مربوط باشد. در طی مطالعه‌ای در پکن چین، تعداد ۴۹ بیمار

References

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 2179-81.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. p. 2349-52.
3. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. JAMA 2000; 283(9): 1183-8.
4. Gunderson EP, Croen LA, Chiang V, Yoshida CK, Walton D, Go AS. Epidemiology of peripartum cardiomyopathy: incidence, predictors, and outcomes. Obstet Gynecol 2011; 118(3): 583-91.
5. Sliwa K, Boehm M. Incidence and prevalence of pregnancy associated heart disease. Cardiovascular Research 2014; 2014: 1-20.
6. Hsieh CC, Chiang CW, Hsieh TT, Soong YK. Peripartum cardiomyopathy. Jpn Heart J. 1992; 33(3): 343-9.
7. Wang Y, Gao Z, Liu GL, Wei J, Zhang XH, Wang JL. Comparison and analysis of different diagnostic criteria for peripartum cardiomyopathy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2011; 46(7): 487-91. [In Chinese].

Prevalence of Peripartum Cardiomyopathy in Pregnant Women

Azzizollah Adib MD¹, Haleh Shahlazadeh MD²

Short Communication

Abstract

Background: Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a form of dilated cardiomyopathy of unclear etiology affecting women without preexisting heart disease during the last month of pregnancy or the first 6 months postpartum. Most of the women present in the first month postpartum with typical heart failure symptoms such as dyspnea, lower extremity edema, and fatigue. These symptoms are often initially erroneously diagnosed as part of the normal puerperal process. Diagnosis can be aided by the finding of an echocardiography. The reported incidence of peripartum cardiomyopathy varies due to wide geographical variation, with reported incidences of 1:2289 to 1:4000 live births in the United States, 1:1000 in South Africa, 1:300 in Haiti, and 1:100 in Zaria and Nigeria.

Methods: In this cross-sectional descriptive study in 2013, for all the pregnant women with the inclusion criteria who agreed to participate, a researcher-made questionnaire was filled and complete clinical examination including electrocardiography was done. For the patients who were hospitalized for cardiovascular reasons, echocardiography was done.

Findings: During 1 year, in 8100 studied pregnancy, the incidence of peripartum cardiomyopathy was 1:2700 live births; one case tended to death.

Conclusion: Cardiovascular disease in women of reproductive age and postpartum period is serious and need perfect cares.

Keywords: Pregnancy, Cardiomyopathy, Echocardiography

Citation: Adib A, Shahlazadeh H. **Prevalence of Peripartum Cardiomyopathy in Pregnant Women.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1686-90

1- Assistant Professor, Department of Cardiology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

2- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

Corresponding Author: Haleh Shahlazadeh MD, Email: h_shahlazadeh@yahoo.com

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

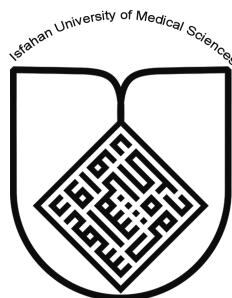
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 353, 1st Week, December 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

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

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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