

مقاله های پژوهشی

- ۱۴۶۲ مقایسه دانسیته عروقی بافت های اتساع یافته با بافت طبیعی در بیماران نیازمند بافت جایگزین محمود عمرانی فرد، نوشین افشار مقدم، شهرام شیرانی
- ۱۴۶۸ نقش انعطاف پذیری روان شناختی و خود شفقتی در پیش بینی افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مسعود صادقی، سید سینا صفری موسوی، معرفت فرهادی، میثم امیری
- ۱۴۷۶ بررسی مقایسه ای تأثیر تزریق پیش داری فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون- اندانسترون وریدی بر لرز حین عمل به دنبال بی حسی نخاعی با بویپروکائین محمدرضا صفوی، عظیم هنرمند، مینا برزگر
- ۱۴۸۳ تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی بر روی بیماران مبتلا به اختلال هول (Panic) شیوا علمآزاده، خسرو ابراهیم، فرشاد غزالیان، مجید برکتین
- ۱۴۹۰ بررسی میزان برگشت فیستول کامی با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) در بیماران مبتلا به شکاف کام حسین ابدالی، میثم آبدار اصفهانی
- ۱۴۹۶ اثر پروملین بر ناهنجاری های ظاهری ناشی از بیس فنول آ در جنین موش صحرائی کاوه خزائیل، جواد جمشیدیان، محمود خاکساری مهابادی، نرگس ذوالفقاری
- ۱۵۰۴ بررسی میزان بیان miR-143 و miR-145 در تومور و حاشیه ی تومور بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال شبنم وردینی، بهزاد برادران، بهرام گلستانی ایمانی

Original Articles

- Comparison of Vascular Density in Expanded Tissues versus Normal Tissue in Patients Need Alternative Tissue ... 1467
 Mahmoud Omranifard, Noushin Afsharmoghadam, Shahram Shirani
- The Role of Psychological Flexibility and Self-Compassion in Predicting Depression, Anxiety and Stress in Patients with Type 2 Diabetes 1475
 Masoud Sadeghi, Sayed Sina Safari-Mousavi, Marefat Farhadi, Meysam Amiri
- Comparison Study of Preemptive Effect of Intratechal Fentanyl with Intravenous Ondansetron, Dexamethasone, and Dexamethasone plus Ondansetron on Shivering during Surgeries under Spinal Anesthesia with Bupivacaine .. 1482
 Mohammadreza Safavi, Azim Honarmand, Mina Barzegar
- Effect of Aquatic Exercises on QT Interval in Patients with Panic Disorder 1489
 Shiva Olamazadeh, Khosro Ebrahim, Farshad Ghazalian, Majid Barekatain
- The Recurrence Rate in Patients with Cleft Palate Utilizing Acellular Dermal Matrix (AlloDerm) Graft 1495
 Hossein Abdali, Meisam Abdar-Esfahani
- Effect of Bromelain on Apparent Abnormalities Induced by Bisphenol A in Rat Fetus 1503
 Kaveh Khazaeel, Javad Jamshidian, Mahmood Khaksary-Mahabady, Narges Zolfaghari
- Evaluation of miR-143 and miR-145 Expression in Tumors and Tumor Margins in Patients with Colorectal Cancer 1508
 Shabnam Vardini, Behzad Baradaran, Bahram Golestani-Eimani



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۵۲)، هفتم چهارم آذرماه ۱۳۹۶

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 مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسؤول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و

پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

- الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ب - مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
- د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
- ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۱۴۶۲.....مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی بافت‌های اتساع یافته با بافت طبیعی در بیماران نیازمند بافت جایگزین.....
محمود عمرانی فرد، نوشین افشار مقدم، شهرام شیرانی
- ۱۴۶۸.....نقش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی در پیش‌بینی افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲.....
مسعود صادقی، سید سینا صفری موسوی، معرفت فرهادی، میثم امیری
- بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش‌داروی فتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون- اندانسترون و ریدی بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویواکائین.....
۱۴۷۶.....
محمدرضا صفوی، عظیم هنرمند، مینا برزگر
- تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی بر روی بیماران مبتلا به اختلال هول (Panic).....
۱۴۸۳.....
شیوا علم‌آزاده، خسرو ابراهیم، فرشاد غزالیان، مجید برکتین
- بررسی میزان برگشت فیستول کامی با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) در بیماران مبتلا به شکاف کام.....
۱۴۹۰.....
حسین ابدالی، میثم آبدار اصفهانی
- اثر بروملین بر ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ در جنین موش صحرایی.....
۱۴۹۶.....
کاوه خزائیل، جواد جمشیدیان، محمود خاکساری مهابادی، نرگس ذوالفقاری
- بررسی میزان بیان miR-143 و miR-145 در تومور و حاشیه‌ی تومور بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال.....
۱۵۰۴.....
شب‌بنم وردینی، بهزاد برادران، بهرام گلستانی ایمانی

مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی بافت‌های اتساع یافته با بافت طبیعی در بیماران نیازمند بافت جایگزین

محمود عمرانی فرد^۱، نوشین افشار مقدم^۲، شهرام شیرانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: از روش‌های مختلفی برای تأمین بافت‌های از دست رفته در بیماران دچار تروما و سوختگی استفاده می‌شود که از جمله این روش‌ها می‌توان به اتساع بافت اشاره نمود که مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی در بافت‌های اتساع یافته در روش اتساع دهنده‌ی بافتی در مقایسه با بافت طبیعی در بیماران دچار بافت از دست رفته انجام شد.

روش‌ها: این پژوهش کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۹۵ بر روی ۲۵ بیمار کاندید جبران پوست از دست رفته به روش اتساع بافت انجام گردید. نمونه‌ها تحت تعبیه‌ی بافت اتساع یافته در زیر جلد قرار گرفتند و پس از اتمام مراحل درمانی، هنگام خروج اتساع دهنده از بدن، از ۵ محل کپسول، بافت زیر جلد اتساع یافته، بافت زیر جلد اتساع نیافته، پوست اتساع یافته و پوست اتساع نیافته، نمونه تهیه شد. سپس دانسیته‌ی عروقی نمونه‌ها توسط متخصص پاتولوژی تعیین گردید و با بافت سالم ناحیه‌ی مجاور مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول اتساع یافته، نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته و نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع نیافته به ترتیب $4/73 \pm 8/96$ ، $7/36 \pm 3/29$ و $5/08 \pm 2/40$ بر میلی‌متر مربع به دست آمد. اختلاف معنی‌داری بین دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته و اتساع نیافته وجود داشت ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: میانگین دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته و نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع نیافته اختلاف معنی‌داری نشان داد.

واژگان کلیدی: اتساع دهنده‌ی بافتی، پوست، پیوند بافت

ارجاع: عمرانی فرد محمود، افشار مقدم نوشین، شیرانی شهرام. مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی بافت‌های اتساع یافته با بافت طبیعی در بیماران نیازمند

بافت جایگزین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۴۶۷-۱۴۶۲

مقدمه

آزاد بافت بهره می‌برند که به دلیل مورد بحث بودن دو روش ذکر شده از نظر عملکردی و زیبایی در بیماران، روش جدیدتری که با عوارض جانبی کمتری همراه می‌باشد، معرفی شده است. این روش جدید، استفاده از اتساع دهنده‌ی بافتی است (۱).

اتساع بافتی یک روند طبیعی است و این پدیده‌ی فیزیولوژیک روزانه در حرفه‌ی پزشکی مشاهده می‌شود. پوست، موکوز و ماهیچه‌ها در زیر هماتوم و یا تومورهای کندرشد به تدریج توسعه و گسترش می‌یابند. اتساع بافت با فراهم کردن بافت دهنده که از نظر رنگ و بافت و ضخامت یکسان است و کمترین جای اسکار و عوارض را به همراه دارد، به عنوان روش مناسبی مورد توجه جراحان ترمیمی قرار گرفته است. فیزیولوژی عمده‌ی اتساع بافت شامل به

کاهش بافت در نقاط مختلف بدن، از جمله مشکلات بزرگ در درمان بیماران دچار بافت از بین رفته می‌باشد. کاهش بافت پوستی عوارض متعددی از جمله از بین رفتن زیبایی، عفونت در ناحیه‌ی دچار بافت از بین رفته، ناتوانی موضعی، بستری‌های طولانی مدت در بیمارستان و هزینه‌های بالای درمانی و آسیب به بافت‌ها و ارگان‌های مجاور را به دنبال دارد (۱). بنابراین، جراحان پلاستیک همواره در تلاش بوده‌اند تا به نحوی بافت مورد نیاز بیمار را تأمین نمایند و بدین منظور، روش‌های مختلفی برای جانشین کردن بافت‌های از دست رفته به کار گرفته شده است. در گذشته برای رسیدن به این هدف، از جابه‌جا کردن بافت به صورت گرافت پوستی و یا به شکل جابه‌جایی

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

۲- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤول: شهرام شیرانی

هرچند تاکنون مطالعات متعددی در مورد دانسیته‌ی عروقی بافت‌های پیوندی و اتساع یافته انجام شده است، اما این ابهام وجود دارد که آیا هنگام جابه‌جایی فلپ، کپسول بافت اتساع یافته باید برداشته شود یا خیر؟ بنابراین، تحقیق حاضر با هدف ارزیابی تعداد عروق موجود در کپسول و بررسی تأثیر تعداد عروق بر ماندگاری و بقای فلپ انجام گرفت. از طرف دیگر، وجود عروق زیاد برای بقای فلپ، یک نکته‌ی حیاتی است و همان‌گونه که نتایج آزمایش‌های پاتولوژی نشان داده است، دانسیته‌ی عروقی در بافت اتساع یافته به طور قابل توجهی از سایر نوسج بیشتر است، اما تأثیر آن بر ماندگاری فلپ مورد تردید می‌باشد و هنوز تأثیر نگهداری کپسول برای بقای فلپ مورد بررسی قرار نگرفته است. از سویی در طی سالیان اخیر به علل مختلفی، سیستم ایمنی بدن نیز دچار تغییراتی شده است که ممکن است بر دانسیته‌ی عروقی تأثیر داشته باشد.

با توجه به این که تا زمان انجام این پژوهش، دانسیته‌ی عروقی بافت‌های اتساع یافته با بافت‌های مجاور طبیعی و بافت‌های زیر کپسول آن بررسی نشده بود و از آنجایی که عده‌ی قابل توجهی از بیماران دچار تروما به ویژه سوختگی، با عارضه‌ی از بین رفتن بافت مواجه هستند و به تأمین بافت از دست رفته نیاز دارند، پژوهش حاضر با هدف تعیین دانسیته‌ی عروقی (که شاخص قابل اعتمادی برای تعیین عملکرد بافتی محسوب می‌گردد) در روش اتساع دهنده‌ی بافتی در مقایسه با بافت سالم انجام گرفت.

روش‌ها

این تحقیق نیمه تجربی، در سال ۱۳۹۵ در مرکز آموزشی-درمانی امام موسی کاظم (ع) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه شامل بیماران دچار بافت از دست رفته‌ی مراجعه کننده به بیمارستان مذکور بود.

معیارهای ورود شامل بیماران دچار بافت از دست رفته، کاندید تعبیه بافت اتساع یافته، موافقت بیمار جهت شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت و بیماری‌های نقص سیستم ایمنی و آمادگی روانی لازم جهت تعبیه بافت اتساع یافته بود. عدم مراجعات بعدی بیمار برای بررسی کپسول اتساع یافته، فوت بیمار قبل از اتمام مطالعه و خارج شدن و اکسپوز شدن بافت اتساع یافته در حین اتساع نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری در دسترس یا آسان انتخاب شدند. حجم نمونه با استفاده از فرمول برآورد حجم جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار دانسیته‌ی عروقی کپسول اتساع یافته که حدود ۱ برآورد گردید (۱۱) و حداقل تفاوت معنی‌دار دانسیته‌ی

وجود آوردن، اتساع دادن و استفاده از بافت دهنده است. این هدف با استفاده‌ی موقت از اتساع دهنده که قادر به جمع‌آوری نرمال سالیان به وسیله‌ی تزریق مؤثر در بخش مخزن خود است، محقق می‌شود. فشار داخلی که از ناحیه‌ی اتساع دهنده وارد می‌شود، باعث می‌شود که فلپ به تدریج توسعه یابد و بافت ترمیم گردد. این وسیله در توسعه‌ی بافتی فلپ در بیشتر نقاط بدن همچون سر، صورت، گردن، تنه و اندام فوقانی و اندام تحتانی کاربرد دارد. همچنین، نقش مهمی در توسعه‌ی بافت پستان بعد از ماستکتومی نیز ایفا می‌کند (۲). مزیت این روش شامل مواردی است که در ادامه به آن اشاره شده است.

بافت به دست آمده از نظر خصوصیات مانند رنگ، پراکنندگی، مو، غدد عرق و غدد سباسه مانند محل اطراف است، محل دهنده درست در کنار محل گیرنده است و نیاز به جابه‌جایی بافت ندارد، محل دهنده نیاز به ترمیم ندارد و عوارض کمی برای بیمار ایجاد می‌کند و با استفاده از شکل و اندازه‌ی آسیب می‌توان روش درمان مناسبی را انتخاب کرد (۳).

مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و انسان‌ها که با میکروسکوپ‌های نوری و الکترونی انجام شده است، تأثیر اتساع بافت بر اپیدرم، درم، ماهیچه، کپسول و رگ‌های خونی را نشان می‌دهد. ضخامت اپیدرم در پوست اتساع یافته در پاسخ به اتساع دهنده افزایش می‌یابد. همچنین، هایپرکراتوزیس، آکاتوزیس و افزایش فعالیت میتوز گزارش شده است (۸-۴). تحقیقات در محل‌های مختلف و روی جسم خارجی، افزایش ضخامت اپیدرم حین اتساع را گزارش می‌کند (۹). ضخامت درم به طور کلی روی جسم خارجی در هفته‌های اول کاهش می‌یابد. توده و ضخامت عضلانی نیز در روند اتساع بافتی کاهش پیدا می‌کند، اما عملکرد عضلانی در این روند حفظ می‌شود (۲).

یک کپسول فیبروتیک متراکم به مدت چند روز در اطراف تمام بافت اتساع یافته شکل می‌گیرد و به طور کامل اتساع دهنده را احاطه می‌کند. کپسول بعد از ۲ تا ۲/۵ ماه به حداکثر ضخامت خود می‌رسد. از نظر عروق خونی، آنژیوژنز به سرعت در بافت اتساع یافته رخ می‌دهد. همچنین، تعداد عروق خونی در محل اتصال کپسول و بافت میزبان به طور فراوانی افزایش می‌یابد. طی چند روز پس از قرار دادن اتساع دهنده، تعداد آرتریول‌ها و ونول‌ها افزایش می‌یابد و این عروق با عروق کوچکی که در بالای درم و روی اتساع دهنده قرار دارد، ارتباط برقرار می‌کند. نتایج مطالعات نشان داده است که افزایش عروق خونی در اتساع بافت نه تنها سطح قابل توجهی را فراهم می‌کند، بلکه افزایش بقای ۱۱۷ درصدی در مقایسه با فلپ‌های کنترل دارد (۱۰)، اما باقی ماندن یا خارج کردن کپسول به دلیل افزایشی که در عروق خونی ایجاد می‌کند، مورد بحث است.

عروقی در پوست ناحیه‌ی اتساع یافته و اتساع نیافته که معادل ۰/۸ نظر گرفته شد، ۲۵ بیمار تعیین شد.

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، بیمارانی که به تشخیص پزشک جراح پلاستیک برای جبران پوست از دست رفته، کاندید تعبیه بافت اتساع یافته بودند و دیگر شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در ابتدا تحت معاینه‌ی بالینی قرار گرفتند و در صورت موافقت برای شرکت در طرح، رضایت‌نامه‌ی کتبی از آنان اخذ گردید.

در طی تعبیه بافت اتساع یافته، از تزریق نرمال سالیین جهت اتساع بافتی استفاده شد. پس از اتمام مرحله‌ی درمانی بافت تعبیه شده، هنگام خروج اتساع دهنده از بدن از محل «کپسول»، بافت زیر جلد اتساع یافته، بافت زیر جلد اتساع نیافته، پوست اتساع یافته و پوست اتساع نیافته» نمونه تهیه شد و جهت تعیین دانسیته‌ی عروقی به واحد پاتولوژی ارسال گردید. بافت‌های ارسال شده توسط متخصص پاتولوژی با تجربه به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت و تعداد عروق خونی در هر HPF تعیین و گزارش شد. در نهایت، دانسیته‌ی عروقی کپسول اتساع یافته، پوست ناحیه‌ی اتساع یافته و بافت زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته تعیین گردید و دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته با بافت طبیعی و سالم ناحیه‌ی مجاور مقایسه گردید.

جهت توصیف داده‌ها از شاخص‌های آماری میانگین و انحراف معیار و برای مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی در بافت‌های مختلف بیماران نیز از آزمون‌های Independent t و Paired t در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

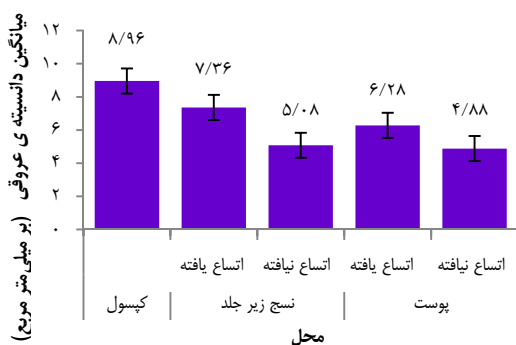
یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر ۲۵ بیمار با میانگین سنی $7/7 \pm 18/8$ سال مورد بررسی قرار گرفتند که ۱۱ نفر (۴۴ درصد) را مردان و ۱۴ نفر (۵۶ درصد) را زنان تشکیل دادند. ۱۲ بیمار در طیف سنی کمتر از ۲۰ سال و ۱۳ بیمار در بازه‌ی سنی ۲۰ سال و بالاتر قرار داشتند.

میانگین دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول اتساع یافته، $4/73 \pm 8/96$ بر میلی‌متر مربع با دامنه‌ی ۳-۳۰ بود. دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته $3/29 \pm 7/36$ با دامنه‌ی ۱۵-۲ و در نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع نیافته نیز $2/40 \pm 5/08$ بر میلی‌متر مربع با دامنه‌ی ۱۱-۲ به دست آمد. بر اساس نتایج آزمون Paired t، اختلاف معنی‌داری بین دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته و اتساع نیافته وجود داشت ($P < 0/01$). اختلاف میانگین دانسیته‌ی عروقی در دو ناحیه‌ی فوق، $0/69 \pm 3/23$ بر میلی‌متر مربع بود و در حقیقت، دانسیته‌ی

عروقی در نسج زیر جلد اتساع یافته بالاتر بود.

میانگین دانسیته‌ی عروقی پوست ناحیه‌ی اتساع یافته، $2/57 \pm 6/28$ و در پوست اتساع نیافته ناحیه‌ی مجاور $2/67 \pm 4/88$ بر میلی‌متر مربع به دست آمد و اختلاف دانسیته‌ی عروقی در دو نقطه‌ی یاد شده نیز تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P = 0/005$) (شکل ۱). مطابق با شکل ۱، بیشترین دانسیته‌ی عروقی به داخل کپسول اتساع یافته اختصاص داشت و در مرحله‌ی بعد، به ترتیب نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته دارای بیشترین دانسیته‌ی عروقی در مقایسه با نقاط اتساع نیافته بودند.



شکل ۱. میانگین دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول اتساع یافته و نواحی مجاور در مقایسه با ناحیه‌ی اتساع نیافته

بر حسب نتایج به دست آمده، دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول در افراد کمتر از ۲۰ سال، $4/29 \pm 9/75$ و در افراد ۲۰ ساله و بالاتر $5/17 \pm 8/23$ بر میلی‌متر مربع به دست آمد. هرچند که دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول در افراد کمتر از ۲۰ سال بالاتر بود، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه سنی مشاهده نشد ($P = 0/430$). میانگین دانسیته‌ی عروقی در نسج زیر جلد و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته و ناحیه‌ی اتساع نیافته در دو گروه سنی کمتر از ۲۰ سال و ۲۰ ساله و بالاتر در جدول ۱ آمده است که بر اساس آن، دانسیته‌ی عروقی در هر سه ناحیه‌ی اتساع یافته در گروه سنی کمتر از ۲۰ سال بیشتر بود، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه سنی وجود نداشت.

بررسی دانسیته‌ی عروقی و اختلاف بین دو ناحیه‌ی اتساع یافته و اتساع نیافته در مردان و زنان نشان داد که دانسیته‌ی عروقی کپسول اتساع یافته در مردان به ترتیب $5/85 \pm 11/00$ و $2/95 \pm 7/36$ بر میلی‌متر مربع بود و هرچند که دانسیته‌ی عروقی کپسول در مردان بالاتر بود، اما اختلاف معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. همچنین، میانگین دانسیته‌ی عروقی در نسج زیر جلد و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته در مردان بیشتر از زنان به دست آمد، اما در مجموع می‌توان گفت که جنسیت تأثیری در دانسیته‌ی عروقی نداشت.

جدول ۱. میانگین دانسیته‌ی عروقی دو ناحیه‌ی اتساع یافته و اتساع نیافته در کل و به تفکیک سن و جنسیت

ناحیه	میانگین دانسیته‌ی عروقی (و میلی‌متر مربع)	کل	بر حسب سن		بر حسب جنسیت	
			کمتر از ۲۰ سال	۲۰ سال و بالاتر	مرد	زن
داخل کپسول اتساع یافته	۸/۹۶ ± ۴/۷۳	۸/۹۶ ± ۴/۷۳	۹/۷۵ ± ۴/۲۹	۸/۲۳ ± ۵/۱۷	۰/۴۳۰	۱۱/۰۰ ± ۵/۸۵
نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع نیافته	۷/۳۶ ± ۳/۲۹	۷/۳۶ ± ۳/۲۹	۷/۹۲ ± ۳/۶۸	۶/۸۵ ± ۲/۹۴	۰/۴۳۰	۸/۱۰ ± ۳/۵۶
نسج زیر جلد ناحیه‌ی اتساع یافته	۵/۰۸ ± ۲/۴۰	۵/۰۸ ± ۲/۴۰	۴/۹۲ ± ۱/۹۳	۵/۲۳ ± ۲/۸۳	۰/۷۵۰	۴/۹۱ ± ۲/۷۰
پوست ناحیه‌ی اتساع یافته	۶/۲۸ ± ۲/۵۷	۶/۲۸ ± ۲/۵۷	۷/۱۷ ± ۳/۱۶	۵/۴۶ ± ۱/۶۱	۰/۱۰۰	۶/۴۵ ± ۳/۲۷
پوست ناحیه‌ی اتساع نیافته	۴/۸۸ ± ۲/۶۷	۴/۸۸ ± ۲/۶۷	۵/۲۵ ± ۳/۶۷	۵/۲۵ ± ۱/۲۷	۰/۵۲۰	۵/۰۰ ± ۳/۷۱

با نسج و پوست ناحیه‌ی اتساع نیافته مقایسه گردید. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که کپسول اتساع یافته از دانسیته‌ی عروقی مطلوبی برخوردار بود و دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول نسبت به نسج زیر جلد و پوست ناحیه‌ی اتساع نیافته و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته از دانسیته‌ی عروقی بالاتری برخوردار بود. بر حسب نتایج تحقیق حاضر، نسج زیر جلد اتساع یافته نسبت به نسج زیر جلد اتساع نیافته از دانسیته‌ی عروقی بالاتری داشت و این یافته در مورد پوست ناحیه‌ی اتساع یافته نیز مصداق یافت. به عبارت دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که روش اتساع دهنده‌ی بافتی از دانسیته‌ی عروقی بالا و مطلوبی برخوردار بود و به همین دلیل، رشد و اتساع بافتی در این راهکار مطلوب می‌باشد.

استفاده از روش اتساع دهنده هرچند روش به نسبت جدیدی محسوب می‌گردد، اما نتایج برخی تحقیقات در زمینه‌های مشابه نشان داده است که اتساع بافت با افزایش دانسیته‌ی عروقی همراه می‌باشد. به عنوان مثال، نتایج مطالعه‌ی Lantieri و همکاران که بر روی ۵ بیمار نیازمند اتساع بافتی صورت گرفت، نشان داد که رشد و توسعه‌ی سلول‌های اندوتلیال عروق در ناحیه‌ی اتساع یافته به طور معنی‌داری بیشتر از نواحی مجاور بود؛ به گونه‌ای که میانگین تعداد سلول‌های مشاهده شده در داخل کپسول $18/23 \pm 26/64$ عدد و در ناحیه‌ی اتساع نیافته $4/39 \pm 6/02$ عدد در هر میدان میکروسکوپی بود (۱۲). Marks و همکاران نیز در پژوهش خود مشاهده کردند که تفاوت معنی‌داری بین جریان خون در بافت اتساع یافته و بافت اتساع نیافته وجود داشت (۱۳). Morris و همکاران در تحقیقی که بر روی خوک‌ها انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که تفاوت معنی‌داری در جریان خون مویرگی و Gradient blood flow بین گروه‌های Delayed flap و گروه‌هایی که کپسول را خارج کرده یا نکرده‌اند، وجود نداشت (۱۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که کپسول در فلپ‌های پوستی شرایط معنی‌داری در جریان خون پوست به وجود نمی‌آورد. شاید دلیل تفاوت نتیجه بین مطالعات بر اساس نتایج پژوهش Lanier و همکاران، میزان استفاده از نرمال سالیان در بافت اتساع یافته و مدت زمان اتساع بافت بوده است (۱۵). استفاده از روش اتساع دهنده‌ی بافتی برای جبران بافت‌های از

مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول اتساع یافته با سایر نواحی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول با نسج زیر جلد اتساع یافته وجود نداشت (در کپسول $4/73 \pm 8/96$ و در نسج زیر جلد آن $3/29 \pm 7/36$ بر میلی‌متر مربع) و هر دو ناحیه از دانسیته‌ی عروقی خوبی برخوردار بود. بر اساس نتایج به دست آمده، دانسیته‌ی عروقی داخل کپسول اتساع یافته از دانسیته‌ی عروقی نسج زیر جلد اتساع نیافته، پوست ناحیه‌ی اتساع یافته و پوست ناحیه‌ی اتساع یافته به طور معنی‌داری بالاتر بود.

بحث

در عصر حاضر به علت افزایش شیوع حوادث مختلف اعم از حوادث رانندگی، حوادث شغلی و خانگی، با افزایش بالای صدمات بافتی مواجه هستیم که از جمله مشکلات این بیماران، کمبود بافت به علت از بین رفتن آن در حوادث به ویژه در سوختگی‌ها می‌باشد. تاکنون روش‌های مختلفی جهت جبران بافت از دست رفته به کار گرفته شده است و بیشتر این روش‌ها به ویژه در مواردی که بافت مورد نیاز از فرد دیگری گرفته می‌شود، رضایت‌بخشی کامل ایجاد نکرده است. در مقابل، در مواردی که کمبود بافت از نقطه‌ی دیگری از بدن بیمار تأمین شده باشد، به علت عدم وجود رآکسیون‌های ایمنولوژیک، نتیجه‌ی پیوند مطلوب بوده است. بنابراین، ایده‌ی گسترش بافت بدن بیمار به منظور جبران کمبودهای بافتی مطرح گردید و بر اساس آن، چندین روش از جمله روش اتساع بافتی به وجود آمد. نتایج حاصل از این روش بیشتر تجربی بوده و کمتر به مرحله‌ی کارآزمایی بالینی گذاشته شده است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی دانسیته‌ی عروقی در بافت‌های اتساع یافته در روش اتساع دهنده‌ی بافتی در مقایسه با بافت طبیعی در بیماران دچار بافت از دست رفته‌ی مراجعه کننده به کلینیک جراحی پلاستیک بیمارستان امام موسی کاظم (ع) اصفهان در سال ۱۳۹۵ انجام شد.

بدین ترتیب، ۲۵ بیمار کاندید اتساع دهنده‌ی بافتی وارد مطالعه شدند و پس از رشد و اتساع کپسول اتساع یافته، دانسیته‌ی عروقی این ناحیه اعم از داخل کپسول، پوست ناحیه‌ی اتساع یافته و نسج زیر جلد

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی فوق تخصصی رشته‌ی جراحی پلاستیک می‌باشد که با شماره‌ی ۳۹۵۶۶۲ در حوزه‌ی معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی تصویب شد و با حمایت‌های معاونت مذکور انجام گرفت. بدین وسیله نویسندگان از زحمات ایشان تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

دست رفته بر اثر تروما و سوختگی، روش کارآمد و مؤثری در بیماران دچار تروما و سوختگی وسیع می‌باشد که به تأمین بافت نیاز دارد و اتساع بافت با این روش، با دانسیته‌ی عروقی بالایی در بافت اتساع یافته همراه می‌باشد و از آنجایی که میزان بروز عفونت و نکروز بافتی در روش اتساع دهنده‌ی بافتی حداقل است و رآکسیون‌های ایمنونولوژیک نیز در آن دخالت ندارد (۱۶)، یک روش مطلوب و کاربردی در این بیماران به شمار می‌رود.

References

- Cunha MS, Nakamoto HA, Herson MR, Faes JC, Gemperli R, Ferreira MC. Tissue expander complications in plastic surgery: A 10-year experience. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2002; 57(3): 93-7.
- LoGiudice J, Gosain AK. Pediatric tissue expansion: indications and complications. *J Craniofac Surg* 2003; 14(6): 866-72.
- Bauer BS, Margulis A. The expanded transposition flap: shifting paradigms based on experience gained from two decades of pediatric tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(1): 98-106.
- Bauer BS, Few JW, Chavez CD, Galiano RD. The role of tissue expansion in the management of large congenital pigmented nevi of the forehead in the pediatric patient. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(3): 668-75.
- Bindingnavale V, Gaon M, Ota KS, Kulber DA, Lee DJ. Use of acellular cadaveric dermis and tissue expansion in postmastectomy breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60(11): 1214-8.
- Cui L, Yin S, Liu W, Li N, Zhang W, Cao Y. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. *Tissue Eng* 2007; 13(6): 1185-95.
- Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, Mehrara BJ, Pusic AL, Teo EH, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: Determining the incidence and significant predictors of complications. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(6): 1606-14.
- MacLennan SE, Corcoran JF, Neale HW. Tissue expansion in head and neck burn reconstruction. *Clin Plast Surg* 2000; 27(1): 121-32.
- Bozkurt A, Groger A, O'Dey D, Vogeler F, Piatkowski A, Fuchs PC, et al. Retrospective analysis of tissue expansion in reconstructive burn surgery: Evaluation of complication rates. *Burns* 2008; 34(8): 1113-8.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC; 2002.
- Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP, Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40(8): 2945-8.
- Lantieri LA, Martin-Garcia N, Wechsler J, Mitrofanoff M, Raulo Y, Baruch JP. Vascular endothelial growth factor expression in expanded tissue: a possible mechanism of angiogenesis in tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(2): 392-8.
- Marks MW, Burney RE, Mackenzie JR, Knight PR. Enhanced capillary blood flow in rapidly expanded random pattern flaps. *J Trauma* 1986; 26(10): 913-5.
- Morris SF, Pang CY, Mahoney J, Lofchy N, Kaddoura IL, Patterson R, et al. Effect of capsulectomy on the hemodynamics and viability of random-pattern skin flaps raised on expanded skin in the pig. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84(2): 314-22.
- Lanier ST, Wang ED, Chen JJ, Arora BP, Katz SM, Gelfand MA, et al. The effect of acellular dermal matrix use on complication rates in tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2010; 64(5): 674-8.
- Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013; 15(6): 641-8.

Comparison of Vascular Density in Expanded Tissues versus Normal Tissue in Patients Need Alternative Tissue

Mahmoud Omranifard¹, Noushin Afsharmoghadam², Shahram Shirani³

Original Article

Abstract

Background: For replacement of the lost tissue due to trauma and burns, several methods were used; tissue expander in one of them, but few studies has been done about it. This study aimed to compare vascular density in the expanded tissue versus normal tissue in patients with missing tissue.

Methods: In a clinical trial study in 2015-2016, 25 candidates for tissue expander were enrolled. Subcutaneous tissue expander was placed and after completion of treatment, at the time getting expanders out of the body, 5 samples were given from expanded capsule, subcutaneous of expanded tissue, subcutaneous of not-expanded tissue, expanded skin, and not-expanded skin. Vascular density of the samples were determined by a pathologist and were compared with healthy tissue of adjacent area.

Findings: The mean vascular density in expanded capsule, subcutaneous of expanded tissue, and subcutaneous of not-expanded tissue were 8.96 ± 4.73 , 7.36 ± 3.29 , and 5.08 ± 2.40 per mm^2 , respectively; vascular density of subcutaneous of expanded and not-expanded tissue was statistically different ($P < 0.001$).

Conclusion: Using expanded tissue for destroyed tissue replacement is an efficient method in patients who need it; developing tissue with this method leads to development of vascularity in expanded tissue.

Keywords: Tissue expanders, Skin, Tissue transplantation

Citation: Omranifard M, Afsharmoghadam N, Shirani S. Comparison of Vascular Density in Expanded Tissues versus Normal Tissue in Patients Need Alternative Tissue. J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1462-7.

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

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

3- Post Resident, Department of Surgery, school of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shahram Shirani, Email: shahramshirani@yahoo.com

نقش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی در پیش‌بینی افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

مسعود صادقی^۱، سید سینا صفری موسوی^۲، معرفت فرهادی^۳، میثم امیری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع بالای اختلالات روان‌پزشکی در بیماران مبتلا به دیابت و ارتباط بین مؤلفه‌های انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی با افسردگی، اضطراب و استرس، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی نقش پیش‌بینی‌کنندگی انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی بر افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در شهر خرم‌آباد بود.

روش‌ها: پژوهش حاضر مقطعی و از نوع همبستگی بود. شرکت‌کنندگان در پژوهش، ۱۰۲ نفر زن و مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند که با استفاده از نمونه‌گیری در دسترس از مراکز درمانی سطح شهر انتخاب شدند. ابزار گردآوری داده‌ها، پرسش‌نامه‌ی خودشفقتی، پرسش‌نامه‌ی پذیرش و عمل و پرسش‌نامه‌ی افسردگی، اضطراب و استرس بود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از ضریب همبستگی Pearson و Regression گام به گام و همچنین، نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها: بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی با متغیرهای افسردگی، اضطراب و استرس، رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$). همچنین، خودشفقتی متغیرهای اضطراب و استرس را بهتر تبیین کرد و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، تنها متغیر افسردگی را بهتر تبیین کرد.

نتیجه‌گیری: به طور کلی، افرادی با خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی بالاتر، افسردگی، اضطراب و استرس کمتری دارند. از این رو، انجام اقدامات مناسب برای افزایش شفقت نسبت به خود و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی در بیماران مبتلا به دیابت پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: اضطراب، افسردگی، شفقت، استرس روان‌شناختی

ارجاع: صادقی مسعود، صفری موسوی سید سینا، فرهادی معرفت، امیری میثم. نقش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی در پیش‌بینی افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۴۷۵-۱۴۶۸

مقدمه

در پژوهش خود نشان دادند که در سال ۲۰۱۱، ۳۶۶ میلیون نفر در جهان مبتلا به دیابت تشخیص داده شده‌اند و انتظار می‌رود که این میزان در سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر افزایش یابد (۱). مطالعات همه‌گیری‌شناسی درباره‌ی شیوع دیابت نوع ۲ در ایران به انجام رسیده است که بر پایه‌ی آن‌ها جمعیت مبتلایان به دیابت در ایران بیش از ۱/۵ میلیون نفر برآورد شده است (۳). ارتباط بین دیابت و مشکلات روان‌شناختی، هر ساله توجه بسیاری از متخصصان سلامت روان و غدد را به خود جلب کرده است (۱). شیوع بالای اختلالات روان‌پزشکی نظیر افسردگی،

یکی از رایج‌ترین بیماری‌های مزمن در بسیاری از کشورهای دنیا بیماری دیابت است. رشد اقتصادی، توسعه‌ی زندگی شهرنشینی، تغییر در سبک زندگی، کاهش فعالیت و افزایش وزن در ایجاد بیماری دیابت نقش به‌سزایی دارند (۱). دیابت، یک بیماری متابولیک است که در آن، به علت نقص در ترشح انسولین، مقدار قند خون فرد به میزان زیادی افزایش می‌یابد. بیماری دیابت به دو نوع تقسیم می‌شود. دیابت نوع ۱، حدود ۵-۱۰ درصد از بیماران و دیابت نوع ۲ حدود ۹۰-۹۵ درصد از بیماران را در بر می‌گیرد (۲). Whiting و همکاران،

۱- استادیار، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی ادبیات، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی ادبیات، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

۳- گروه روان‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده‌ی علوم انسانی، واحد بروجرد، بروجرد، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

با زمان حال به عنوان فردی آگاه، توانایی تغییر دادن رفتارهای ناکارآمد و انجام رفتارهای مرتبط با ارزش‌های فرد تعریف شده است. افرادی که انعطاف‌پذیری روان‌شناختی بالاتری دارند، بیشتر احتمال دارد که به انجام رفتارهای مرتبط با ارزش‌های خود بپردازند و تجارب خود را بدون تلاش برای کنترل یا حذف آن‌ها بپذیرند و تجربه کنند (۱۶). انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، شامل ۶ مؤلفه‌ی پذیرش (در نظر گرفتن تجارب درونی بدون قضاوت کردن آن‌ها)، گسلس (جدا شدن از افکار و تجارب درونی)، ذهن‌آگاهی (تماس با زمان حال)، خود به عنوان زمینه (خودمشاهده‌گر)، ارزش‌ها و عمل متعهدانه است (۱۷).

در سال‌های اخیر، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی به عنوان یک چارچوب به منظور درک آسیب‌شناسی روانی و سلامت روان مطرح شده است و در پژوهش‌های متعددی، بر نقش این متغیر در کاهش اضطراب، افسردگی و استرس (۷-۶) و افزایش سلامت روان، کیفیت زندگی و رضایت از زندگی (۱۹-۱۸) تأکید شده است.

Brockman و Marshall در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که بین خودشفقتی و مؤلفه‌های آشفتگی هیجانی مانند افسردگی، اضطراب و استرس رابطه‌ی منفی وجود دارد. در این پژوهش انعطاف‌ناپذیری روان‌شناختی و خودشفقتی، قادر به پیش‌بینی مؤلفه‌های افسردگی و استرس بود، اما خودشفقتی نتوانست مؤلفه‌ی اضطراب را پیش‌بینی کند (۶). Krieger و همکاران در پژوهش خود نشان دادند که بین خودشفقتی و مؤلفه‌های آن با افسردگی رابطه‌ی منفی وجود دارد (۱۵). یک پژوهش پیشین به این نتیجه دست یافته است که بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی با افسردگی و استرس پس از سانحه، رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد (۸). Woodruff و همکاران، در پژوهش خود بیان کردند که بین انعطاف‌ناپذیری روان‌شناختی، خودشفقتی و ذهن‌آگاهی با مؤلفه‌های افسردگی و اضطراب، رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد. در این پژوهش، خودشفقتی نسبت به انعطاف‌ناپذیری روان‌شناختی، سلامت روان‌شناختی را قدرتمندتر پیش‌بینی می‌کند، اما در یک تحلیل اکتشافی، انعطاف‌ناپذیری روان‌شناختی، واریانس بیشتری از افسردگی و اضطراب را در مقایسه با خودشفقتی پیش‌بینی کرده است (۱۸).

مؤلفه‌های خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی پژوهش‌های بسیاری را در خارج از کشور در زمینه‌ی سلامت روان‌شناختی و آشفتگی هیجانی برانگیخته‌اند، اما متأسفانه در داخل کشور پژوهشی در رابطه با این دو متغیر در زمینه‌ی مشکلات روان‌شناختی صورت نگرفته بود. از این رو، پژوهش حاضر، می‌تواند گام محکمی در جهت فراهم کردن ادبیات پژوهشی در این حوزه در داخل کشور ایجاد نماید. در پژوهش‌های صورت گرفته در زمینه‌ی پیش‌بینی

اضطراب و استرس در بیماران دیابت نسبت به جمعیت سالم در پژوهش‌های مختلفی تأیید شده است (۴-۵). افسردگی و استرس روان‌شناختی در افراد مبتلا به دیابت با کاهش پایبندی به درمان‌های دارویی، سبک زندگی ناسالم، کنترل ضعیف بر میزان قند خون و با افزایش سایر عوارض همراه است (۳). عوامل متعددی بر مشکلات روان‌شناختی نظیر اضطراب، افسردگی و کیفیت زندگی پایین تأثیرگذار است. از جمله‌ی این عوامل، مؤلفه‌ی خودشفقتی (Self-compassion) و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی است (۸-۶).

خودشفقتی یک مفهوم به نسبت جدید در حوزه‌ی روان‌شناسی شخصیت است. خودشفقتی، جایگزینی برای خودانتقادی و عزت نفس بالا می‌باشد و به عنوان سازه‌ای سه مؤلفه‌ای است. مؤلفه‌های خودشفقتی شامل مهربانی با خود در مقابل قضاوت کردن خود، اشتراکات انسانی در مقابل انزوا و ذهن‌آگاهی در مقابل همانندسازی فزاینده است. مهربانی با خود در مقابل قضاوت کردن خود، به معنای توجه و درک خود به جای قضاوت یا انتقاد از کاستی‌ها و بی‌کفایتی‌های خود، صبر و خیرخواهی نسبت به خود به ویژه در زمان دشواری‌ها می‌باشد. اشتراکات انسانی در مقابل انزوا، به حسی اشاره دارد که انسان‌ها را به هم متصل می‌کند و اعتراف به این که انسان‌ها نقص دارند و هیچ انسانی کامل نیست و همه دچار رنج و اشتباه می‌شوند. ذهن‌آگاهی در مقابل همانندسازی فزاینده نیز شامل نگه داشتن درد و رنج در تجربه‌ی آگاهی فرد است و این که رنج و درد وجود دارد و فرد سعی در انکار کردن یا فاصله گرفتن از آن‌ها نمی‌کند. ترکیب این سه مؤلفه‌ی مرتبط، مشخصه‌ی فردی است که بر خود شفقت دارد (۹).

از آن جایی که مفهوم شفقت نسبت به خود در یک دهه‌ی گذشته وارد ادبیات پژوهشی روان‌شناسی شده است، شواهد فراوانی در ارتباط با نقش شفقت نسبت به خود بر سلامت روان و مشکلات روان‌شناختی وجود ندارد، اما پژوهش‌ها در این زمینه روز به روز در حال گسترش است (۶). در پژوهش‌های مختلف، ارتباط مثبت معنی‌داری بین خودشفقتی با بهزیستی و شادکامی (۱۰)، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی (۱۱)، سلامت روان (۱۲)، رضایت از زندگی، خوش‌بینی (۱۳) و رابطه‌ی منفی با اضطراب، افسردگی و استرس (۱۴-۱۵) نشان داده شده است.

در یک دهه‌ی گذشته، پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه‌ی رویکردهای موج سوم در حیطه‌ی مشکلات روان‌شناختی نظیر اضطراب، افسردگی و استرس انجام شده است. یکی از مفاهیم اساسی در رویکردهای موج سوم رفتاری، توجه آن‌ها به انعطاف‌پذیری روان‌شناختی است که شباهت‌های اساسی نیز با مفهوم خودشفقتی دارد (۱۱). انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، به صورت ارتباط

نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

پرسش‌نامه‌ی خودشفقتی - فرم کوتاه (SCS-SF): این مقیاس شامل ۱۲ ماده برای اندازه‌گیری ۶ مؤلفه‌ی مهربانی به خود، قضاوت کردن خود، اشتراک انسانی، انزوا، ذهن‌آگاهی و همانندسازی افراطی تدوین شده است. ماده‌ها در یک مقیاس لیکرت ۵ رتبه‌ای، از تقریباً هرگز = ۱ تا تقریباً همیشه = ۵ تنظیم شدند که نمره‌ی بالاتر، سطح بالاتر خودشفقتی را نشان می‌داد. ضمن این که ماده‌های ۱، ۴، ۸، ۹، ۱۱ و ۱۲ به صورت معکوس نمره‌گذاری شدند (۲۱). در پژوهش شهبازی و همکاران، Cronbach's alpha برای نمره‌ی کلی مقیاس ۰/۹۱ است. همچنین، ضرایب Cronbach's alpha برای خرده مقیاس‌های مهربانی به خود، قضاوت کردن خود، تجارب مشترک انسانی، انزوا، ذهن‌آگاهی و همانندسازی افراطی به ترتیب ۰/۸۳، ۰/۸۷، ۰/۹۱، ۰/۸۸، ۰/۹۲ و ۰/۷۷ می‌باشند. روایی هم‌زمان آن با پرسش‌نامه‌ی سلامت روان ۰/۴۵ ($P < 0/001$) گزارش شده که نشان از روایی مطلوب این مقیاس است (۲۲).

پرسش‌نامه‌ی پذیرش و عمل: مقیاس پذیرش و عمل نسخه‌ی دوم، یک ابزار خودسنجی است که به منظور سنجش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی در سال ۲۰۱۱ توسط Bond و همکاران تدوین شده است، که میزان انعطاف‌پذیری روان‌شناختی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. این پرسش‌نامه، یک ابزار ۱۰ سؤالی است که بر اساس طیف لیکرت ۷ درجه‌ای از «هرگز درست نیست» (با نمره‌ی ۱) تا «همیشه درست است» (با نمره‌ی ۷) ارزیابی می‌شود. هر چه نمرات بالاتر باشد، نشان دهنده‌ی انعطاف‌پذیری روان‌شناختی بالاتر است. در این مقیاس، سؤالات ۲، ۳، ۴، ۵، ۷، ۸ و ۹ به صورت معکوس نمره‌گذاری شد (۲۳). در پژوهش ایمانی، ضریب Cronbach's alpha برابر با ۰/۸۶ و ضریب پایایی بازآزمایی ۰/۷۱ گزارش شده است و روایی هم‌گرا و واگرای آن با مقیاس‌های افسردگی، اضطراب، استرس و سلامت روانی برابر با ۰/۵۷، ۰/۵۵، ۰/۵۱ و ۰/۳۶ محاسبه شده است که بیانگر روایی و پایایی مطلوب این پرسش‌نامه می‌باشد (۲۴).

مقیاس افسردگی، اضطراب و استرس: این مقیاس در سال ۱۹۹۵ توسط Lovibond و Lovibond تهیه شده و دارای دو فرم است. فرم کوتاه، دارای ۲۱ سؤال است که هر یک از سازه‌های روانی افسردگی، اضطراب و استرس را توسط ۷ عبارت مورد ارزیابی قرار می‌دهد. نمره‌ی نهایی هر یک از خرده مقیاس‌ها از طریق مجموعه نمرات سؤال‌های مربوط به آن محاسبه می‌شود. در یک پژوهش، میزان Cronbach's alpha برای افسردگی ۰/۹۵، اضطراب ۰/۹۰ و استرس ۰/۹۳ و برای نمره‌ی کل ۰/۹۷ گزارش شده است (۲۵). در پژوهشی دیگر، همسانی درونی با استفاده از Cronbach's alpha

مؤلفه‌های افسردگی، اضطراب و استرس توسط این دو متغیر، به نتایج متناقضی دست یافته‌اند که زمینه را برای انجام پژوهش‌های بیشتر فراهم می‌کند. از آن جایی که پژوهشی در این حیطه در افراد مبتلا به دیابت و سایر افراد جامعه در داخل کشور صورت نگرفته بود، هدف از پژوهش حاضر، بررسی نقش پیش‌بینی‌کنندگی انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی بر افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در شهر خرم‌آباد در سال ۱۳۹۵ بود.

بر این اساس، فرضیه‌های پژوهش حاضر بدین صورت بودند:

(الف) بین خودشفقتی و افسردگی، استرس و اضطراب در بیماران مبتلا به دیابت رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد.

(ب) بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و افسردگی، استرس و اضطراب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد.

(ج) انعطاف‌پذیری روان‌شناختی در مقایسه با خودشفقتی، افسردگی، استرس و اضطراب در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را بهتر تبیین می‌کند.

روش‌ها

طرح پژوهش حاضر، مقطعی و از نوع همبستگی بود. جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر، شامل کلیه‌ی زنان و مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ در شهرستان خرم‌آباد در سال ۱۳۹۵ بود. در پژوهش‌هایی از نوع همبستگی، حداقل حجم نمونه‌ی ۵۰ نفر برای بیان چگونگی رابطه، ضرورت دارد (۲۰). آزمودنی‌های این پژوهش، شامل ۱۰۲ نفر مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که از این بین، ۴۴ نفر زن و ۵۸ نفر مرد بودند که به مراکز درمانی سطح شهر از جمله بیمارستان‌های خصوصی و دولتی، مطب‌ها و مراکز بهداشتی مراجعه کرده بودند و به شیوه‌ی نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. معیار ورود به پژوهش، ابتلای فرد به دیابت نوع ۲ و داشتن سواد خواندن و نوشتن بود. پس از کسب اجازه و دادن اطمینان به بیماران در مورد محرمانه بودن پاسخ‌ها و الزامی نبودن نوشتن مشخصات شخصی، پرسش‌نامه‌ها به بیماران ارایه شد. ابزار اندازه‌گیری در پژوهش حاضر، پرسش‌نامه‌ی خودشفقتی (Neff Self-Compassion scale-Short form یا SCF-SF)، پرسش‌نامه‌ی پذیرش و عمل (Acceptance and action questionnaire-II) و پرسش‌نامه‌ی اضطراب، افسردگی و استرس (Depression, anxiety and stress scale-21 یا DASS-21) بود.

برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها در سطح آمار توصیفی، از میانگین و انحراف معیار و در سطح آمار استنباطی از تحلیل Regression چند متغیره‌ی گام به گام استفاده گردید. یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS

جدول ۲. ماتریس همبستگی متغیرهای پژوهش به همراه ضریب همبستگی و معنی‌داری

متغیر	۱	۲	۳	۴	۵
استرس	۱				
اضطراب	۰/۵۲۵**	۱			
افسردگی	۰/۵۴۵**	۰/۷۸۷**	۱		
انعطاف‌پذیری روان‌شناختی	-۰/۳۹۶**	-۰/۲۱۸*	-۰/۴۴۴**	۱	
خودشفقتی	-۰/۴۸۸**	-۰/۳۱۴**	-۰/۴۰۸**	۰/۴۷۲**	۱

$P < ۰/۰۱۰$ *, $P < ۰/۰۰۵$ **

بر اساس جدول ۲، بین خودشفقتی با متغیرهای افسردگی، اضطراب و استرس رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد ($P < ۰/۰۱۰$). بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و متغیرهای استرس و افسردگی در سطح ($P < ۰/۰۱۰$) و بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی با اضطراب در سطح ($P < ۰/۰۱۰$) رابطه‌ی منفی معنی‌داری مشاهده شد. همچنین، در این پژوهش بین خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، رابطه‌ی مثبت و معنی‌داری وجود داشت ($P < ۰/۰۱۰$).

به منظور بررسی نقش پیش‌بینی‌کنندگی متغیرهای خودشفقتی و انعطاف‌پذیری بر متغیرهای افسردگی، اضطراب و استرس، از تحلیل Regression گام به گام استفاده شد و نتایج آن در جدول ۳ قابل مشاهده است.

در متغیر افسردگی، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی حدود ۱۹ درصد از واریانس این متغیر را تبیین کرد ($P < ۰/۰۱۰$) و در گام بعد، متغیر خودشفقتی، این مقدار را به ۲۴ درصد رساند و ۵ درصد به مقدار تبیین شده توسط انعطاف‌پذیری روان‌شناختی اضافه شد ($P < ۰/۰۰۵$).

جدول ۳. تحلیل Regression گام به گام برای متغیرهای اضطراب، افسردگی و استرس بر اساس متغیرهای خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی

متغیر ملاک	متغیر پیش‌بین	R	R ²	Rchange	F	مقدار P	Regression
							۱ ۲
افسردگی	انعطاف‌پذیری	۰/۴۴۴	۰/۱۹۷	۰/۱۹۷	۲۴/۵۸	۰/۰۰۱	B = -۰/۴۴۴ t = -۴/۹۵۰
	انعطاف‌پذیری و خودشفقتی	۰/۴۹۸	۰/۲۴۸	۰/۰۵۱	۶/۶۹	۰/۰۱۱	B = -۰/۲۵۶ B = -۰/۳۲۳ t = -۲/۵۸۰ t = -۳/۲۷۰
اضطراب	خودشفقتی	۰/۳۱۴	۰/۰۹۹	۰/۰۹۹	۱۰/۹۷	۰/۰۰۱	B = -۰/۳۱۴ t = -۳/۳۱۰
سترس	خودشفقتی	۰/۴۸۸	۰/۲۳۸	۰/۲۳۸	۳۱/۱۸	۰/۰۰۱	B = -۰/۴۸۸ t = -۵/۵۸۰
	خودشفقتی و انعطاف‌پذیری	۰/۵۲۳	۰/۲۷۳	۰/۰۳۶	۴/۸۴	۰/۰۰۳	B = -۰/۲۱۴ B = -۰/۳۸۷ t = -۰/۲۰۲ t = -۳/۹۷۰

برای افسردگی، اضطراب و استرس به ترتیب برابر با ۰/۷۷، ۰/۷۹ و ۰/۷۸ است و در روایی ملاکی میزان همبستگی آن با پرسش‌نامه‌ی افسردگی Beck ۰/۷، با آزمون اضطراب Zung ۰/۶۷ و با آزمون تنیدگی ادراک شده ۰/۴۹ به دست آمده است و تمام این همبستگی‌ها در سطح $P < ۰/۰۰۱$ معنی‌دار بوده‌اند (۲۶).

یافته‌ها

میانگین سن آزمودنی‌های مرد و زن به ترتیب ۴۳/۱ و ۴۰/۴ سال بود. فراوانی تحصیلات برای آزمودنی‌ها بدین صورت بود که ۲۰ نفر سیکل، ۳۶ نفر دیپلم، ۲۶ نفر فوق دیپلم، ۱۸ نفر کارشناسی و ۲ نفر مدرک کارشناسی ارشد داشتند. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی پژوهش حاضر در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پژوهش

متغیر	میانگین ± انحراف استاندارد
خودشفقتی	۳۳/۱۵ ± ۵/۸۷
انعطاف‌پذیری روان‌شناختی	۳۴/۷۸ ± ۷/۵۸
افسردگی	۱۱/۹۹ ± ۴/۰۲
اضطراب	۹/۹۷ ± ۴/۶۶
استرس	۱۳/۶۶ ± ۴/۴۴

به منظور بررسی رابطه‌ی بین متغیرهای پژوهش با هم، از ضریب همبستگی Pearson استفاده شد که نتایج آن در جدول ۲ آمده است.

خود را از کنترل هیجان‌ها به سمت اعمال ارزشمند تغییر دهد و با وجود مشکلات شخصی و رنج‌ها، اعمال مناسبی را انتخاب و در جهت ارزش‌های خود گام بردارند که باعث کاهش معنی‌دار در اضطراب و افسردگی می‌گردد (۱۶).

در پژوهش حاضر، این فرض که انعطاف‌پذیری روان‌شناختی خودشفقتی تمام متغیرهای آشفتگی هیجانی را بهتر پیش‌بینی می‌کند، تأیید نشد. این یافته‌ها با نتایج پژوهش‌های Marshall و Brockman (۶) و نیز Woodruff و همکاران (۱۸) ناهمسو بود. در این پژوهش، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی تنها متغیر افسردگی را بهتر از خودشفقتی پیش‌بینی کرد و در متغیرهای اضطراب و استرس، خودشفقتی پیش‌بینی کننده‌ی قدرتمندتری بود و واریانس بیشتری را نسبت به انعطاف‌پذیری روان‌شناختی تبیین کرد. Woodruff و همکاران (۱۸)، در پژوهش خود به این نتیجه دست یافتند که انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، متغیرهای افسردگی و اضطراب را بهتر از خودشفقتی پیش‌بینی کرده است؛ در نتیجه، پژوهش حاضر در پیش‌بینی متغیر افسردگی با پژوهش اخیر همسو است، اما در متغیر اضطراب با این پژوهش ناهمسو است. همچنین، در پژوهش مارشال و براکمن، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی واریانس بیشتری از متغیر اضطراب را نسبت به خودشفقتی تبیین کرده است (۱۸، ۶).

یکی از عوامل احتمالی که منجر به ناهمسو شدن یافته‌های دو پژوهش شده است، تفاوت در آزمودنی‌ها می‌باشد. در پژوهش Woodruff و همکاران (۱۸)، آزمودنی‌ها دانش‌آموختگان رشته‌ی روان‌شناسی بودند که دامنه‌ی سنی بین ۲۳-۱۷ سال داشتند، اما در پژوهش حاضر، آزمودنی‌ها شامل بیماران مبتلا به دیابت بودند که آشنایی چندانی با مفاهیم روان‌شناسی نداشتند و میانگین سنی آن‌ها ۴۳ سال بود. عامل احتمالی دیگر، این است که بیش از دو سوم آزمودنی‌ها در پژوهش Woodruff و همکاران (۱۸) تمرینات مدیتیشن و یوگا را انجام دادند، اما در پژوهش حاضر آزمودنی‌ها با این تمرینات آشنایی چندانی نداشتند. همچنین، در پژوهش‌های Marshall و Brockman (۶) و نیز Woodruff و همکاران (۱۸) و آزمودنی‌ها بیشتر سفید پوستان غربی را شامل می‌شدند که ممکن است تفاوت‌های فرهنگی در این امر دخیل باشد؛ چرا که جوامع ما بیشتر جمع‌گرا هستند، اما جوامع غربی فردگرا و مفهوم شفقت که با فرهنگ شرقی هم‌خوانی بیشتری دارد، باعث شده است در بیماران مبتلا به دیابت، پیش‌بینی کننده‌ی قدرتمندی نسبت به انعطاف‌پذیری روان‌شناختی برای اضطراب و استرس باشد.

از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر، رابطه‌ی مثبت و معنی‌دار بین بین خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی بود. به عبارت دیگر، افزایش در خودشفقتی با افزایش در انعطاف‌پذیری روان‌شناختی

در متغیر اضطراب، ۱۰ درصد از واریانس این متغیر توسط خودشفقتی تبیین شد ($P < 0/010$)، اما انعطاف‌پذیری روان‌شناختی نتوانست این متغیر را پیش‌بینی کند و واریانس تبیین شده‌ی این متغیر را افزایش دهد. در مرحله‌ی بعد، متغیر خودشفقتی، حدود ۲۴ درصد از متغیر استرس را تبیین کرد ($P < 0/010$) و در گام بعد، انعطاف‌پذیری روان‌شناختی واریانس تبیین شده‌ی متغیر استرس را به ۲۸ درصد افزایش داد ($P < 0/050$).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین خودشفقتی و مؤلفه‌های استرس، اضطراب و افسردگی، رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد؛ به عبارت دیگر، افزایش در میزان خودشفقتی با کاهش در میزان اضطراب، استرس و افسردگی ارتباط دارد. این نتایج با برخی پژوهش‌های گذشته (۱۸، ۱۵، ۶) همسو است. Allen و Leary در پژوهش خود نشان دادند که افرادی با خودشفقتی بالا، کمتر احتمال دارد که رویدادهای منفی را به صورت فاجعه‌آمیز در نظر بگیرند، بعد از رویدادهای استرس‌زا تجارب اضطرابی از خود نشان دهند و به دلیل ترس از شکست، از انجام دادن اعمال اجتناب کنند (۲۷).

خودشفقتی، باعث می‌شود افراد چشم‌انداز گسترده‌ای نسبت به مشکلات خود داشته باشند، چالش‌های زندگی و شکست‌های فردی را به عنوان بخشی از زندگی خود در نظر بگیرند، در هنگام درد و رنج به جای احساس انزوای بیش از پیش با دیگران رابطه برقرار کنند و به جای سرکوب کردن، قضاوت کردن و اجتناب، از افکار، هیجان‌ها و احساسات، آگاه باشند. این عوامل به افراد کمک می‌کند که ذهنی گشوده‌تر داشته باشند، توانایی بیشتری برای تغییر دادن شناخت‌ها و پاسخ‌های رفتاری مناسب با بستر کسب نمایند و راهبردهای مقابله‌ای مؤثرتری به کار ببرند که این امر، باعث می‌شود که حالات هیجانی ناسازگار مانند اضطراب، افسردگی و استرس کاهش یابد و بهزیستی هیجانی بهبود یابد (۲۸).

در این پژوهش، بین میزان انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و مؤلفه‌های اضطراب، افسردگی و استرس رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود داشت. به این معنی که هر گونه افزایش در میزان انعطاف‌پذیری روان‌شناختی با کاهش اضطراب، افسردگی و استرس همراه بود. این نتایج با یافته‌های پژوهش‌های پیشین (۲۹، ۸-۷) هم‌خوانی دارد. در توجیه این یافته، می‌توان گفت افزایش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی به مراجعان کمک می‌کند تا از طریق افزایش ذهن‌آگاهی و تماس با رویدادها به جای کنترل کردن و به چالش کشیدن افکار و احساسات، آمیختگی شناختی و اجتناب تجربه‌ای خود را کاهش دهند و مراجعان را ترغیب می‌کند تا انرژی

نمی‌دهند و می‌توانند در مواقع دشواری‌ها، در راستای زندگی غنی و ارزشمند خود گام بردارند.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، استفاده از ابزارهای خود گزارشی است که ممکن است شرکت‌کنندگان تمایل داشته باشند تصویری مطلوب از خود نشان دهند. از آن جایی که متغیرهای خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی بیانگر دو رویکرد درمانی یعنی درمان مبتنی بر شفقت و درمان مبتنی بر پذیرش و تعهد هستند، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی به مقایسه‌ی این دو رویکرد درمانی در یک پژوهش آزمایشی پرداخته شود. پرستاران و مراقبان که با این دسته از افراد در ارتباط هستند و اعضای خانواده‌ی آنان با دریافت آموزش‌های لازم، اقدام به تقویت انعطاف‌پذیری و خودشفقتی در بیماران کنند تا با مشکلات کمتری روبه‌رو شوند. همچنین، پیشنهاد می‌شود که از این دو متغیر به منظور یافتن نتایج با ثبات و قابل اعتماد در نمونه‌ها و جوامع دیگر نیز استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مدیر کل امور بانوان استانداری استان لرستان سرکار خانم سلاخورزی که شرایط لازم را برای این پژوهش فراهم نمودند، تمامی شرکت‌کنندگان عزیز که پرسش‌نامه‌ها را تکمیل کردند و پزشکان که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

همراه است. نتایج پژوهش حاضر، با نتایج یافته‌های برخی مطالعات (۳۰، ۵) همسو است. Morris در پژوهش خود دریافت که بین خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، رابطه‌ی مثبتی وجود دارد (۳۰). در همین راستا، Marshall و Brockman (۶) بیان کردند که خودشفقتی به طور مثبت با انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و فرایندهای مجزای آن شامل پذیرش بدون قضاوت تجارب، افکار و احساسات خود، گسلس و ارزش‌های زندگی رابطه دارد (۶). افزایش انعطاف‌پذیری روان‌شناختی به مراجعان کمک می‌کند تا از طریق افزایش ذهن‌آگاهی و تماس با رویدادها به جای کنترل کردن و به چالش کشیدن افکار و احساسات، آمیختگی شناختی و اجتناب تجربه‌ای را کاهش دهد و مراجعان را ترغیب می‌کند تا انرژی خود را از کنترل هیجانات به سمت اعمال ارزشمند تغییر دهد و با وجود مشکلات شخصی و رنج‌ها، اعمال مناسبی را انتخاب می‌کند (۱۶).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین انعطاف‌پذیری روان‌شناختی و خودشفقتی با متغیرهای افسردگی، اضطراب و استرس، رابطه‌ی منفی معنی‌داری وجود دارد. همچنین، بین خودشفقتی و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی رابطه‌ی مثبت معنی‌داری یافت شد. با توجه به نتایج این پژوهش می‌توان گفت افرادی با خودشفقتی بالا و انعطاف‌پذیری روان‌شناختی، بیشتر نقایص و مشکلات خود را می‌پذیرند و کمتر خود را مورد قضاوت قرار می‌دهند، در زمان حال زندگی می‌کنند و نسبت به مشکلات خود آگاهی دارند و تلاشی در جهت حذف یا کاهش دادن آن‌ها انجام

References

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94(3): 311-21.
- Rehman A, Kazmi SF. Prevalence and level of depression, anxiety and stress among patients with type-2 diabetes mellitus. *Ann Pak Inst Med Sci* 2015; 11(2): 81-6.
- Larejani B, Zahedi F. Epidemiology of diabetes mellitus in Iran. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2001; 1(1): 1-8. [In Persian].
- Friis AM, Considine NS, Johnson MH. Does kindness matter? Diabetes, depression, and self-compassion: A selective review and research agenda. *Diabetes Spectr* 2015; 28(4): 252-7.
- Degmecic D, Bacun T, Kovac V, Mioc J, Horvat J, Vcev A. Depression, anxiety and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus--a study of adult patients with type 2 diabetes mellitus in Osijek, Croatia. *Coll Antropol* 2014; 38(2): 711-6.
- Marshall EJ, Brockman RN. The relationships between psychological flexibility, self-compassion, and emotional well-being. *J Cogn Psychother* 2016; 30(1): 60-72.
- Bryan CJ, Ray-Sannerud B, Heron EA. Psychological flexibility as a dimension of resilience for posttraumatic stress, depression, and risk for suicidal ideation among Air Force personnel. *J Contextual Behav Sci* 2015; 4(4): 263-8.
- Masuda A, Tully EC. The role of mindfulness and psychological flexibility in somatization, depression, anxiety, and general psychological distress in a nonclinical college sample. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2012; 17(1): 66-71.
- Neff KD, Germer CK. A pilot study and randomized controlled trial of the mindful self-compassion program. *J Clin Psychol* 2013; 69(1): 28-44.
- Neff KD, Costigan AP. Self-compassion, wellbeing, and happiness. *Psychologie in Osterreich* 2017; 2(3): 114-9.
- Yadavaia JE, Hayes SC, Vilardaga R. Using acceptance and commitment therapy to increase self-compassion: A randomized controlled trial. *J Contextual Behav Sci* 2014; 3(4): 248-57.
- Bhat SA, Shah SA. Self compassion and mental health: A study on young adults. *International Journal of Research in Applied, Natural and Social Sciences* 2015; 3(4): 49-54.

13. Neff KD, Kirkpatrick KL, Rude SS. Self-compassion and adaptive psychological functioning. *J Res Pers* 2007; 41(1): 139-54.
14. Raes F. Rumination and worry as mediators of the relationship between self-compassion and depression and anxiety. *Pers Individ Dif* 2010; 48(6): 757-61.
15. Krieger T, Berger T, Holtforth MG. The relationship of self-compassion and depression: Cross-lagged panel analyses in depressed patients after outpatient therapy. *J Affect Disord* 2016; 202: 39-45.
16. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and Commitment Therapy: The process and practice of mindful change*. 2nd ed. New York, NY: Guilford Press; 2011. p. 64-6.
17. Hayes SC, Pistorello J, Levin ME. Acceptance and Commitment Therapy as a unified model of behavior change. *The Counseling Psychologist* 2012; 40(7): 976-1002.
18. Woodruff SC, Glass CR, Arnkoff DB, Crowley KJ, Hindman RK, Hirschhorn EW. Comparing self-compassion, mindfulness, and psychological inflexibility as predictors of psychological health. *Mindfulness* 2014; 5(4): 410-21.
19. Masuda A, Hayes SC, Lillis J, Bunting K, Herbst SA, Fletcher LB. The relation between psychological flexibility and mental health stigma in Acceptance and Commitment Therapy: A preliminary process investigation. *Behav Soc Issues* 2009; 18(25): 40.
20. Delavar A. *Research method in psychology and educational sciences*. Tehran, Iran: Virayesh; 2016. p. 113. [In Persian].
21. Raes F, Pommier E, Neff KD, Van Gucht D. Construction and factorial validation of a short form of the Self-Compassion Scale. *Clin Psychol Psychother* 2011; 18(3): 250-5.
22. Shahbazi M, Rajabi G, Maghami E, Jelodari A. Confirmatory factor analysis of the Persian version of the self-compassion rating scale-revised. *Journal of Psychological Models and Methods* 2015; 6(19): 31-46. [In Persian].
23. Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: A revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behav Ther* 2011; 42(4): 676-88.
24. Imani M. Investigating the factor structure of Acceptance and Action Questionnaire-II in Students. *Journal of Teaching and Learning* 2016; 8(1): 162-81. [In Persian].
25. Zare H, Solgi Z. Investigation of the relationship between cognitive emotion regulation strategies and depression, anxiety and stress in students. *Journal of Research in Psychological Health* 2012; 6(3): 19-29. [In Persian].
26. Sahebi A, Asghari MJ, Salari RS. Validation of Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) in Iranian population. *Developmental Psychology* 2005; 1(4): 299-310. [In Persian].
27. Allen AB, Leary MR. Self-compassion, stress, and coping. *Soc Personal Psychol Compass* 2010; 4(2): 107-18.
28. Kashdan TB, Ciarrochi JV. *Mindfulness, acceptance, and positive psychology: The seven foundations of well-being*. Oakland, CA: Context Press; 2013. p. 94-5.
29. Fledderus M, Bohlmeijer ET, Fox JP, Schreurs KM, Spinhoven P. The role of psychological flexibility in a self-help acceptance and commitment therapy intervention for psychological distress in a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2013; 51(3): 142-51.
30. Morris R. *Psychological flexibility as a mediator of the relationship between self-compassion and mental health* [Thesis]. Queensland, Australia: School of Psychology, The University of Queensland; 2015.

The Role of Psychological Flexibility and Self-Compassion in Predicting Depression, Anxiety and Stress in Patients with Type 2 Diabetes

Masoud Sadeghi¹, Sayed Sina Safari-Mousavi², Marefat Farhadi³, Meysam Amiri⁴

Original Article

Abstract

Background: Considering high prevalence of psychiatric disorders in patients with type 2 diabetes, this study aimed to investigate the predicting role of psychological flexibility and self-compassion against depression, anxiety, and stress in patients with type 2 diabetes in Khorramabad City, Iran.

Methods: In this periodical quantitative study, participants consisted of 102 men and women with type 2 diabetes selected from clinics using convenient sampling method. To collect the data, Neff Self-Compassion Scale-Short Form, Acceptance and Action Questionnaire-II, and Depression, Anxiety and Stress Scale-21 (DASS-21) were used. Data were analyzed using Pearson correlation coefficient and stepwise regression tests via SPSS software.

Findings: There was a significant negative correlation between psychological flexibility and self-compassion with variables such as depression, anxiety, and stress ($P < 0.050$ for all). In addition, self-compassion determined stress and anxiety variables better, and psychological flexibility only determined depression variable better.

Conclusion: In general, individuals with high self-compassion and psychological flexibility have less stress, anxiety, and depression. So, it is recommended to exercise suitable practices to increase self-compassion and flexibility in patients with type 2 diabetes.

Keywords: Anxiety, Depression, Compassion, Psychological stress

Citation: Sadeghi M, Safari-Mousavi SS, Farhadi M, Amiri M. **The Role of Psychological Flexibility and Self-Compassion in Predicting Depression, Anxiety and Stress in Patients with Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1468-75.

1- Assistant Professor, Department of Psychology, School of Literature, Lorestan University, Khorramabad, Iran

2- PhD Student, Department of Psychology, School of Literature, Lorestan University, Khorramabad, Iran

3- Department of Psychology, School of Humanities, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

4- MSc Student, Department of Psychology, School of Humanities, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Sayed Sina Safari-Mousavi, Email: sinas900@gmail.com

بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش‌داروی فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون - اندانسترون وریدی بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویواکائین

محمدرضا صفوی^۱، عظیم هنرمند^۱، مینا برزگر^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات پیشین نشان داده است که فنتانیل، دگزامتازون و اندانسترون در پیش‌گیری از لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی مؤثرند، اما ترکیب این داروها مورد مطالعه قرار نگرفته بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر تزریق پیش‌داروی فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون - اندانسترون وریدی بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویواکائین انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۱۸۵ بیمار تحت اعمال جراحی با بی‌حسی نخاعی در ۵ گروه توزیع شدند. گروه اول ۲۵ میکروگرم فنتانیل اینتراتکال، گروه دوم ۴ میلی‌گرم اندانسترون وریدی، گروه سوم ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم دگزامتازون، گروه چهارم ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم دگزامتازون هم‌زمان با ۴ میلی‌گرم اندانسترون وریدی و گروه پنجم ۴ میلی‌لیتر نرمال‌سالین به صورت بولوس داخل وریدی قبل از بیهوشی نخاعی دریافت کردند و بروز لرز حین عمل در ۵ گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین نمره‌ی کلی لرز در مدت عمل و ریکاوری در گروه شاهد $0/33 \pm 1/30$ ، دگزامتازون و اندانسترون $0/04 \pm 1/01$ ، اندانسترون $0/20 \pm 1/15$ ، دگزامتازون $0/07 \pm 1/04$ و در گروه فنتانیل $0/15 \pm 1/12$ بود و بیماران گروه شاهد از شدت لرز بالاتری برخوردار بودند و دریافت کنندگان دگزامتازون و اندانسترون شدت لرز کمتری داشتند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: استفاده از دگزامتازون به همراه اندانسترون با کاهش بیشتر لرز بعد از عمل همراه بود و با عارضه‌ی همودینامیک قابل توجهی نداشت.

واژگان کلیدی: لرز، اندانسترون، دگزامتازون، بویواکائین، بی‌حسی نخاعی

ارجاع: صفوی محمدرضا، هنرمند عظیم، برزگر مینا. بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش‌داروی فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و

ترکیب دگزامتازون - اندانسترون وریدی بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویواکائین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛

۳۵ (۴۵۲): ۱۴۸۲-۱۴۷۶

مقدمه

کنترل طبیعی و خودکار تنظیمات دمای بدن را تخریب می‌کند (۴). اگر چه لرز Non-thermoregulatory هم در بیماران با دمای طبیعی در پاسخ به بی‌حسی‌های خاصی یا درد بعد از عمل ایجاد می‌شود (۴). بی‌حسی موضعی، باعث گشادگی عروق می‌شود که باعث توزیع و پخش گرما از مرکز به محیط می‌شود (۵). لرز بعد از عمل خیلی ناخوشایند و استرس‌زا می‌باشد (۴) و به طور خاص در کسانی که بیماری قلبی - عروقی دارند، به خاطر افزایش هم‌زمان در مصرف اکسیژن (نزدیک به ۶۰۰-۱۰۰ درصد)، برون‌ده قلبی، تولید CO_2 و کاتکول آمین‌های در گردش خون و

بی‌حسی موضعی، می‌تواند کنترل تنظیمات دمای بدن را تخریب کند (۱). بروز لرز حین بی‌حسی موضعی تا ۵۷ درصد گزارش شده است (۲). لرز حین بی‌حسی موضعی، می‌تواند اثرات مخرب بالقوه‌ای داشته باشد (۳). این لرز وابسته به حرارت که یا در پاسخ به هیپوترمی مرکزی ایجاد می‌شود یا در پاسخ به آزاد شدن سیتوکاین‌ها در فرایند جراحی ایجاد می‌شود، می‌تواند طبیعی باشد (۴). به طور معمول، دمای مرکزی در ساعت اول بعد از تزریق بی‌حسی ۰/۵-۱/۵ درجه‌ی سانتی‌گراد کاهش می‌یابد (۴). بی‌حسی موضعی به صورت مشخصی

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

دیگر به جای پتیدین (به عنوان یک روش جلوگیری و درمان لرزش بعد از جراحی) به خصوص در بیماران با ناپایداری همودینامیک به کار رود (۱۶). در عین حال، مطالعه‌ای که اثربخشی فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون- اندانسترون و ریدید را بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویپواکائین مقایسه کرده باشد، به انجام نرسیده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای تأثیر تزریق پیش‌داروی فنتانیل اینتراتکال با اندانسترون، دگزامتازون و ترکیب دگزامتازون- اندانسترون و ریدید بر لرز حین عمل به دنبال بی‌حسی نخاعی با بویپواکائین به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه، بیماران کاندیدای اعمال جراحی انتخابی بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل دامنه‌ی سنی ۶۰-۱۸ سال، کاندیدای اعمال جراحی انتخابی با روش بی‌حسی نخاعی و درجه‌ی بی‌حسی ۱ یا ۲ بر اساس American Society of Anesthesiologists (ASA)، عدم مصرف الکل و مواد مخدر، عدم مصرف وازودیلاتورها یا داروهای مؤثر در دمای بدن، عدم ابتلا به اختلالات تیروئیدی، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و اختلالات سایکولوژیک و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، مقرر گردید بیماران نیازمند انتقال خون در طی جراحی، دمای پایه‌ی خارج از دامنه‌ی ۳۸-۳۶ درجه‌ی سانتی‌گراد، بروز حساسیت به یکی از داروهای تجویزی بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، بروز لرز بعد از عمل که ۵۰ درصد برآورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۳۵ منظور گردید، به تعداد ۳۲ بیمار در هر گروه برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۳۵ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، بیماران کاندیدای اعمال جراحی انتخابی در اتاق عمل بیمارستان آیت‌اله کاشانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، در زمان ورود به مطالعه به روش تصادفی تصادفی در یکی از ۵ گروه مداخله توزیع شدند. روش تصادفی‌سازی بدین صورت بود که بیماران ۵-۱ به قید قرعه در یکی از گروه‌ها قرار گرفتند و بیماران بعدی به ترتیب نفر تا ۵-۱ در گروه‌ها توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد کافی رسید.

کاهش قابل توجه در اشیاع اکسیژن و ریدید عوارضی به همراه دارد (۶). علاوه بر این، افزایش فشار داخل مغزی و فشار داخل چشم که با پایش و مراقبت نوار قلب و فشار خون تداخل دارد، سرعت متابولیک را افزایش می‌دهد و اسیدوز لاکتیک در این بیماران ایجاد می‌شود (۶). تجویز داخل وریدی اپیوئید، پتیدین، آلفنتانیل، نالوفین (۷) و ترامادول بی‌حس‌کننده‌ی غیر اپیوئیدی (۸)، همگی باعث کاهش بروز لرز و کاهش ایجاد آن شده‌اند.

در مطالعه‌ی Cho و Chow، فنتانیل اینتراتکال توانست شیوع و شدت لرز در طول بیهوشی نخاعی برای Transurethral resection of prostate (TRP) را کاهش دهد (۹). صادق و همکاران نشان دادند بویپواکائین اینتراتکال ترکیب شده با ۲۵ میکروگرم فنتانیل، دارای لرز کمتری نسبت به بویپواکائین اینتراتکال ترکیب شده با نمک معمولی در بیهوشی نخاعی در عمل سزارین بود و اثرات جانبی نظیر فشار خون پایین، تهوع و استفراغ به همراه نداشت (۱۰).

Technivate و همکاران، گزارش دادند بویپواکائین هایپریباریک ترکیب شده با ۲۰ میکروگرم فنتانیل، می‌تواند شیوع و شدت لرز را کاهش دهد؛ بدون این که افت فشار خون، تهوع و استفراغ را افزایش دهد و شیوع این اثرات جانبی اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نداشت (۱۱).

مکانیسم آنتاگونیستی 5-hydroxytryptamine (5-HT3) در تنظیم دمای بدن مشخص نیست، اما ممکن است مربوط به جلوگیری از بازجذب سروتونین در ناحیه‌ی پره‌پتیک در هیپوتالاموس قدامی باشد (۱۲). اندانسترون که یک آنتاگونیست 5-HT3 می‌باشد (۱۳)، تنظیم دمای بدن قبل از عمل و بعد از عمل را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۴). Powell و همکاران، نشان دادند که اندانسترون ۸ میلی‌گرم داده شده قبل از القای بیهوشی، شیوع لرز بعد از بیهوشی را در بزرگسالان کاهش می‌دهد (۱۴). این فرایند، بدون اثرگذاری روی توزیع مجدد دمای داخلی به پیرامون اتفاق می‌افتد که به طور معمول در طول کاربرد بیهوش‌کننده‌های عمومی مشاهده می‌شود.

خسروی و همکاران، بیان کردند داروهای نظیر دگزامتازون شیب بین دمای پوست و دمای مرکزی بدن را از طریق عمل ضد التهابی و جلوگیری از رهایی کاهنده‌های قطر عروق خونی و سیتوکاین‌های ایجادکننده‌ی تب، کاهش می‌دهند و لرز را می‌توانند از طریق تنظیم کردن پاسخ‌های ایمنی کاهش دهند (۱۵). انتظاری‌اصل و عیسی‌زاده‌فرد، نشان دادند که تزریق دگزامتازون بعد از القای بیهوشی، توانایی کاهش لرز بعد از جراحی از ۴۷/۵ به ۱۰ درصد را دارد و در خصوص اثرات همودینامیک و کاهش تهوع و استفراغ با استفاده از دارو، دگزامتازون می‌تواند بعد از القای بیهوشی، به عنوان یک پیشنهاد

ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون قبل از تزریق داخل نخاعی و در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵ و ۳۰ بعد از تزریق اندازه‌گیری و ثبت شدند. در طی جراحی، وجود لرز توسط یک مشاهده‌گر که نسبت به داروهای تزریقی در مطالعه ناآگاه بود، با فواصل ۱۰ دقیقه پی‌گیری و ثبت شد. اندازه‌گیری لرز با مقیاس Tsai و Chu درجه‌بندی شد. در صورتی که ۱۵ دقیقه بعد از بی‌حسی نخاعی و تزریق دز پروپیلاکتیک، لرز با درجات ۳ و ۴ بروز می‌کرد، پروپیلاکسی نامناسب تلقی می‌شد و ۲۵ میلی‌گرم پتیدین به صورت داخل وریدی تزریق می‌شد.

بروز عوارض جانبی نظیر تاکی‌کاردی و برادی‌کاردی، افزایش یا کاهش فشار خون، بروز تهوع و استفراغ، توهم و نیستاگموس نیز در طی مطالعه بررسی و ثبت شد. همه‌ی بیماران در طی جراحی با پتو پوشانده شدند و بعد از جراحی، یک ملحفه‌ی نخی بر روی همه‌ی بدن کشیده می‌شد.

داده‌های به دست آمده، در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با استفاده از آزمون‌های χ^2 ، ANOVA One-way و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۸۵ بیمار تحت اعمال جراحی با بی‌حسی نخاعی در ۵ گروه ۳۷ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند. در جدول ۱، مشخصات دموگرافیک و عمومی بیماران آمده است. بر حسب این جدول، میانگین سن، BMI Body mass index، مدت عمل و توزیع فراوانی جنس و ASA در ۵ گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، درجه‌ی حرارت محیطی و مرکزی در قبل از عمل اختلاف معنی‌داری نداشت.

گروه اول، ۲۵ میکروگرم فنتانیل اینترانکال، گروه دوم ۴ میلی‌گرم اندانسترون و ویدی، گروه سوم ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم دگزامتازون و ویدی، گروه چهارم ترکیب ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم دگزامتازون هم‌زمان با ۴ میلی‌گرم اندانسترون و ویدی و گروه پنجم ۴ میلی‌لیتر نرمال‌سالین به صورت بلوس داخل وریدی قبل از بیهوشی نخاعی به عنوان پیش‌گیری از لرز دریافت کردند.

قبل از ورود بیماران به مطالعه، از همه‌ی آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد. قبل از عمل جراحی، بیماران پیش‌دارو دریافت نکردند. ۳۰ دقیقه قبل از بی‌حسی موضعی، رینگ‌لاکتات گرم شده (۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد) با سرعت ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم/ساعت به بیماران تزریق شد و بعد سرعت تزریق به ۶۶ میلی‌لیتر/کیلوگرم/ساعت کاهش یافت.

قبل از تزریق داخل نخاعی و با فواصل ۱۵ دقیقه بعد از بی‌حسی، دمای محیطی (با حرارت‌سنج اگزیلاری) و مرکزی بدن (با حرارت‌سنج تیمپانیک)، تعیین و ثبت شد. دمای محیط نیز با دماسنج دیواری اندازه‌گیری گردید و در ۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ثابت، نگهداری شد. اکسیژن مکمل با سرعت ۵ میلی‌لیتر/دقیقه از طریق ماسک صورت در طی جراحی داده می‌شد.

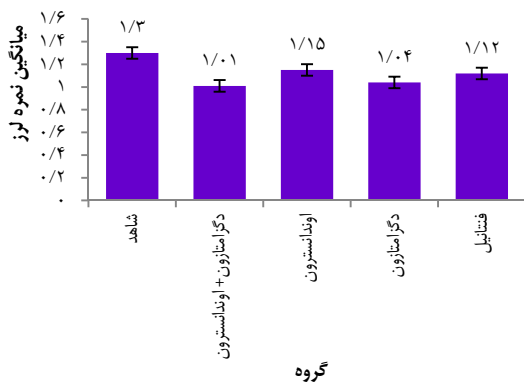
بی‌حسی نخاعی در فضا‌های L₃-L₄ یا L₄-L₅ با تزریق ۱۰۰-۷۵ میلی‌گرم بوپروکائین ایزوباریک ۵ درصد با سرعت ۰/۲ میلی‌لیتر در ثانیه با استفاده از نیدل ۲۲ کوئیک اسپاینال اعمال شد. بعد از تزریق داخل نخاعی، داروهای مورد مطالعه به صورت بلوس داخل وریدی به بیماران تزریق گردید. داروهای پیش‌گفته با حجم ۴ میلی‌لیتر با نرمال‌سالین رقیق شد و توسط متخصص بیهوشی که نسبت به گروه‌بندی ناآگاه بود، در سرنگ‌های کد شده تزریق گردید. قبل از شروع جراحی، بلوک حسی با روش Pinprick ارزیابی شد. در طی مدت مطالعه، پارامترهای همودینامیک شامل فشار خون،

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و عمومی بیماران مورد مطالعه

مقدار P	گروه				متغیر
	دگزامتازون و اندانسترون	دگزامتازون	اندانسترون	فنتانیل	
۰/۶۸۰	۴۵/۱۰ ± ۱۸/۷۰	۴۵/۶۰ ± ۲۱/۵۰	۴۶/۶۰ ± ۱۸/۸۰	۴۴/۴۰ ± ۱۹/۳۰	میانگین سن (سال)
۰/۰۶۰		۳۰ (۸۱/۱)	۳۲ (۸۶/۵)	۲۴ (۶۴/۹)	جنس
		۷ (۱۸/۹)	۵ (۱۳/۵)	۱۳ (۳۵/۱)	تعداد (درصد)
۱/۸۰۰	۲۴/۹۸ ± ۴/۱۰	۲۵/۸۴ ± ۴/۷۷	۲۵/۲۳ ± ۴/۱۶	۲۵/۲۱ ± ۳/۷۴	میانگین شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)
۰/۱۳۰		۳۱ (۸۳/۸)	۲۷ (۷۳/۰)	۳۱ (۸۳/۸)	ASA
		۶ (۱۶/۲)	۱۰ (۲۷/۰)	۶ (۱۶/۲)	
۰/۱۷۰	۱/۶۹ ± ۰/۴۰	۱/۵۷ ± ۰/۴۱	۱/۷۸ ± ۰/۴۵	۱/۷۹ ± ۰/۳۸	میانگین مدت عمل (ساعت)
۰/۱۲۰	۳۷/۰۰ ± ۰/۳۲	۳۶/۲۰ ± ۰/۲۹	۳۶/۳۰ ± ۰/۲۶	۳۶/۲۰ ± ۰/۲۵	درجه‌ی حرارت محیطی قبل از تزریق (درجه‌ی سانتی‌گراد)
۰/۱۴۰	۳۶/۹۰ ± ۰/۲۶	۳۶/۸۰ ± ۰/۲۴	۳۷/۲۰ ± ۰/۲۵	۳۷/۰۰ ± ۰/۲۹	درجه‌ی حرارت مرکزی قبل از تزریق (درجه‌ی سانتی‌گراد)

ASA: American Society of Anesthesiologists

بررسی شدت لرز بیماران با استفاده از مقیاس Tsai و Chu در طی مدت عمل و ریکاوری نشان داد که میانگین نمره کلی لرز در مدت عمل و ریکاوری در گروه‌های شاهد $1/30 \pm 0/33$ ، دگزامتازون و اندانسترون $1/01 \pm 0/04$ ، اندانسترون $1/15 \pm 0/20$ و دگزامتازون $1/07 \pm 0/04$ و در گروه فنتانیل $1/15 \pm 0/12$ بود و بیماران گروه شاهد، شدت لرز بالاتری داشتند و دریافت کنندگان دگزامتازون و اندانسترون، شدت لرز کمتری داشتند ($P < 0/001$) (شکل ۳).



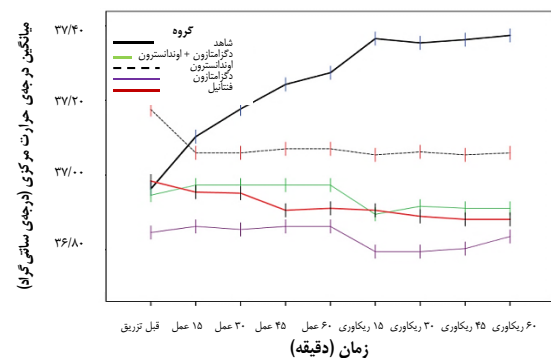
شکل ۳. میانگین شدت لرز در طی مدت عمل و ریکاوری در ۵ گروه مورد مطالعه

در طی مدت مطالعه، ۲۳ نفر از بیماران دچار عوارض همودینامیک شدند که ۱۱ نفر از گروه شاهد، ۳ نفر از گروه دگزامتازون و ۹ نفر از گروه فنتانیل بودند و در دو گروه دریافت کننده دگزامتازون و اندانسترون و اندانسترون تنها، عارضه‌ی همودینامیکی رخ نداد و بروز عوارض همودینامیک در ۵ گروه پیش گفته، تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). نوع عارضه‌ی همودینامیک ایجاد شده شامل ۱۴ مورد افت فشار خون بود که ۸ مورد (۲۱/۶ درصد) در گروه شاهد و ۶ مورد (۱۶/۲ درصد) در گروه فنتانیل بود. ۹ بیمار نیز دچار برادی‌کاردی شدند که این عارضه در ۳ نفر (۸/۱ درصد) از گروه شاهد، ۳ نفر (۸/۱ درصد) از گروه دگزامتازون و ۳ نفر (۸/۱ درصد) از گروه فنتانیل بودند و نوع عارضه‌ی همودینامیک ایجاد شده نیز در ۵ گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

بر حسب جدول ۲، فراوانی دریافت اتروپین و پتیدین در ۵ گروه پیش گفته اختلاف معنی‌داری نداشت، اما دریافت افدرین در این گروه‌ها متفاوت بود ($P < 0/001$) و ۱۱ نفر (۲۹/۷ درصد) از گروه شاهد، ۱ نفر (۲/۷ درصد) از گروه اندانسترون و ۶ نفر (۱۶/۲ درصد) از گروه فنتانیل، افدرین دریافت کردند و دز داروهای دریافتی نیز در ۵ گروه پیش گفته، اختلاف معنی‌داری نداشت.

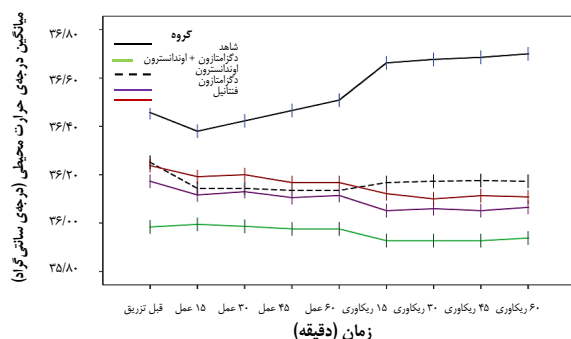
بررسی پارامترهای همودینامیک و تنفسی و سطح هوشیاری بیماران در طی مدت عمل و ریکاوری نشان داد که روند تغییرات ضربان قلب، فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون از زمان تزریق دارو تا پایان اقامت در ریکاوری تفاوت معنی‌دار نداشت ($P > 0/050$). هر چند که بیماران با لرز شدیدتر درصد اشباع اکسیژن خون پایین‌تری داشتند. سطح هوشیاری نیز در طی مدت عمل و ریکاوری در ۵ گروه پیش گفته، متفاوت نبود.

در شکل‌های ۱ و ۲، میانگین درجه‌ی حرارت محیطی و مرکزی نشان داده شده است. بیماران گروه شاهد بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، در تمامی زمان‌ها از درجه‌ی حرارت محیطی بالاتری برخوردار بودند و در مقابل، گروه دریافت کننده دگزامتازون و اندانسترون از پایین‌ترین درجه‌ی حرارت محیطی برخوردار بودند.



شکل ۱. میانگین درجه‌ی حرارت مرکزی از بدو تزریق تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری ($P < 0/001$)

به علاوه، گروه دریافت کننده دگزامتازون، پایین‌ترین درجه‌ی حرارت مرکزی را دارا بودند و اختلاف ۵ گروه مورد بررسی از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).



شکل ۲. میانگین درجه‌ی حرارت محیطی از بدو تزریق تا دقیقه‌ی ۶۰ ریکاوری ($P < 0/001$)

جدول ۲. توزیع فراوانی نوع و مقدار داروهای مصرفی در حین عمل در گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P	گروه				شاهد	نوع دارو
	فنتانیل	دگزامتازون	اندانسترون	دگزامتازون و اندانسترون		
۰/۶۵۰	۲ (۵/۴)	۳ (۸/۱)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)	۲ (۵/۴)	اتروپین تعداد (درصد)
۰/۷۷۰	۰/۵ ± ۰/۱	۰/۵ ± ۰/۰	۰ (۰)	۰/۵ ± ۰/۰	۰/۵ ± ۰/۰	میانگین ± انحراف معیار دز
۰/۰۸۰	۴ (۱۰/۸)	۳ (۸/۱)	۶ (۱۶/۲)	۲ (۵/۴)	۱۰ (۲۷/۰)	پتیدین تعداد (درصد)
۰/۹۹۰	۲۰/۰ ± ۰/۱	۲۰/۰ ± ۰/۱	۲۰/۸ ± ۲/۰	۲۰/۰ ± ۱/۵	۲۱/۰ ± ۷/۰	میانگین ± انحراف معیار دز
< ۰/۰۰۱	۶ (۱۶/۲)	۰ (۰)	۱ (۲/۷)	۰ (۰)	۱۱ (۲۹/۷)	افدرین تعداد (درصد)
۰/۸۸۰	۱۵/۰ ± ۱۲/۲	۰ (۰)	۱۰/۰ ± ۰/۱	۰ (۰)	۱۳/۶ ± ۶/۷	میانگین ± انحراف معیار دز

شدند؛ در حالی که در دو گروه دگزامتازون و اندانسترون و اندانسترون تنها، عارضه‌ی همودینامیک رخ نداد. نوع عارضه‌ی همودینامیک ایجاد شده شامل افت فشار خون و برادری کاردی بود که افت فشار خون در ۲۱/۶ درصد از گروه شاهد و ۱۶/۲ درصد در گروه فنتانیل رخ داد. برادری کاردی نیز در ۸/۱ درصد از گروه شاهد، ۸/۱ درصد از گروه دگزامتازون و ۸/۱ درصد از گروه فنتانیل دیده شد و نوع عارضه‌ی همودینامیک ایجاد شده نیز در ۵ گروه تفاوت معنی داری داشت. فراوانی دریافت اتروپین و پتیدین در ۵ گروه پیش‌گفته اختلاف معنی داری نداشت، اما دریافت افدرین در گروه‌های مورد مطالعه متفاوت بود و ۲۹/۷ درصد از گروه شاهد، ۲/۷ درصد از گروه اندانسترون و ۱۶/۲ درصد از گروه فنتانیل، افدرین دریافت کردند و دز داروهای دریافتی نیز در ۵ گروه پیش‌گفته، اختلاف معنی داری نداشت.

در مطالعات غلامحسین‌زاده طبسی (۱۸) در بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) تهران، ۲۰۰ نفر از بیماران تحت جراحی‌های شکمی همراه با بیهوشی عمومی طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ انتخاب شدند. بیماران در دو گروه قرار گرفتند که از لحاظ سن و جنسیت و نوع اعمال جراحی با یکدیگر همسان شده بودند. در گروه اول، در زمان ۱۵ دقیقه قبل از انجام عمل جراحی داروی اندانسترون به میزان ۴ میلی‌گرم وریدی و دگزامتازون به میزان ۸ میلی‌گرم وریدی و در گروه دیگر، اندانسترون به میزان ۴ میلی‌گرم وریدی و نورمال‌سالین به عنوان دارونما به میزان ۲ سی‌سی وریدی تزریق گردید. تمامی بیماران از جهت میزان بروز تهوع و استفراغ پس از عمل در ریکاوری و پس از انتقال به بخش طی ۲۴ ساعت اول پس از جراحی ارزیابی شدند. در زمان ریکاوری، به طور کل ۳۱ مورد تهوع و استفراغ گزارش شد که از این تعداد، ۲۲ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی اندانسترون و ۹ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی اندانسترون و دگزامتازون مشاهده گردید. طی ۲۳ ساعت پس از عمل، ۸ مورد تهوع و استفراغ پس از عمل مشاهده شد که هر ۸ مورد در گروه دریافت‌کننده‌ی اندانسترون و دگزامتازون بودند و پس از انتقال به بخش مشاهده شدند. وزیری و

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر دگزامتازون، اندانسترون، ترکیب دگزامتازون و اندانسترون و فنتانیل در مقایسه با گروه شاهد در پیش‌گیری از لرز بعد از عمل در بیماران تحت اعمال جراحی با بی‌حسی نخاعی بود.

برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، ۵ گروه مورد بررسی از نظر متغیرهای دموگرافیک و پایه، اختلاف معنی‌داری نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ی عوامل پیش‌گفته بر روی همودینامیک بیماران و بروز لرز بعد از عمل دیده نشد. از این رو، احتمال می‌رود بتوان اختلافات مشاهده شده در بروز لرز بعد از عمل و اختلالات همودینامیک را به نوع داروی مورد استفاده در این بیماران نسبت داد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در طول مدت عمل و ریکاوری بیماران، گروه شاهد نسبت به سایر گروه‌ها از درجه‌ی حرارت مرکزی و محیطی بالاتری برخوردار بودند؛ در حالی که تفاوت محسوس و قابل ملاحظه‌ای بین سایر گروه‌ها وجود نداشت و در مقابل، بیماران گروه شاهد، شدت لرز بالاتری داشتند و در مجموع، بیمارانی که دگزامتازون تنها و یا دگزامتازون و اندانسترون دریافت کرده بودند، پایین‌ترین شدت لرز را داشتند که تفاوت ایجاد شده، به علت ایجاد هیپوترمی با مصرف داروهای مورد استفاده در بی‌حسی موضعی می‌باشد.

همان‌طور که بیان گردید، جهت کاهش لرز بعد از عمل تحقیقات متعددی بر روی داروهای گوناگون انجام گرفته و نتایج متفاوتی از مطالعات، حاصل شده است. در مطالعه‌ی گروسسی و همکاران در اردبیل، اثر اندانسترون و پتیدین بر لرز بعد از عمل مقایسه گردید. در این مطالعه، لرز بعد از عمل در ۱۳/۳ درصد از گروه اندانسترون و ۲۰/۰ درصد از گروه پتیدین مشاهده گردید که به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد (۵۰/۰ درصد)، کاهش نشان می‌داد (۱۷).

در طی مدت مطالعه، ۱۱ نفر از گروه شاهد، ۳ نفر از گروه دگزامتازون و ۹ نفر از گروه فنتانیل دچار عوارض همودینامیک

خسروی (۱۹) نتایج مشابهی به دست آورده‌اند.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از دگزامتازون به همراه اندانسترون، با کاهش بیشتر لرز بعد از عمل همراه می‌باشد و کاربرد این ترکیب دارویی با عارضه‌ی همودینامیک قابل توجهی همراه نیست. از طرف دیگر، استفاده از داروی اندانسترون با کاهش بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل نیز همراه است و نیاز به داروهای ضد استفراغ را کاهش می‌دهد. ضمن این که نیاز به داروهای دیگر نظیر

افدرین نیز به علت ثبات همودینامیک تا حدود زیادی کاهش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۳۳۷ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت اجرا گردید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

- Ozaki M, Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R, Schroeder M, Moayeri A, et al. Thermoregulatory thresholds during epidural and spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81(2): 282-8.
- Jeon YT, Jeon YS, Kim YC, Bahk JH, Do SH, Lim YJ. Intrathecal clonidine does not reduce post-spinal shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(10): 1509-13.
- Ciofolo MJ, Clergue F, Devilliers C, Ben Ammar M, Viars P. Changes in ventilation, oxygen uptake, and carbon dioxide output during recovery from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70(5): 737-41.
- Dal D, Kose A, Honca M, Akinci SB, Basgul E, Aypar U. Efficacy of prophylactic ketamine in preventing postoperative shivering. *Br J Anaesth* 2005; 95(2): 189-92.
- Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J. Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. *Anesth Analg* 1993; 77(3): 488-93.
- Singh P, Dimitriou V, Mahajan RP, Crossley AW. Double-blind comparison between doxapram and pethidine in the treatment of postanesthetic shivering. *Br J Anaesth* 1993; 71(5): 685-8.
- Kurz M, Belani KG, Sessler DI, Kurz A, Larson MD, Schroeder M, et al. Naloxone, meperidine, and shivering. *Anesthesiology* 1993; 79(6): 1193-201.
- de Witte J, Deloof T, de Veylder J, Housmans PR. Tramadol in the treatment of postanesthetic shivering. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(4): 506-10.
- Chow TC, Cho PH. The influence of small dose intrathecal fentanyl on shivering during transurethral resection of prostate under spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994; 32(3): 165-70. [In Japanese].
- Sadegh A, Tazeh-Kand NF, Eslami B. Intrathecal fentanyl for prevention of shivering in spinal anesthesia in cesarean section. *Med J Islam Repub Iran* 2012; 26(2): 85-9.
- Techanivate A, Urusopone P, Kiatgungwanglia P, Kosawiboonpol R. Intrathecal fentanyl in spinal anesthesia for appendectomy. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(5): 525-30.
- Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs* 2001; 61(15): 2193-205.
- Gardner C, Perren M. Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, *Suncus murinus*. *Neuropharmacology* 1998; 37(12): 1643-4.
- Powell RM, Buggy DJ. Ondansetron given before induction of anesthesia reduces shivering after general anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 90(6): 1423-7.
- Khosravi A, Moinvaziri MT, Esmaili MH, Farbood AR, Nik-khoo H, Yarmohammadi H. Treatment of postoperative shivering with dexamethasone: A prospective randomized clinical trial. *Iran J Med Sci* 2002; 27(1): 15-7.
- Entezariasl M, Isazadehfar K. Dexamethasone for prevention of postoperative shivering: a randomized double-blind comparison with pethidine. *Int J Prev Med* 2013; 4(7): 818-24.
- Garousi L, Entezari M, Mohamadian Ardi A. Comparison the effect of ondansetron and meperidine in the prevention of post operative shivering after general anesthesia [MD Thesis]. Aradbil, Iran: Aradbil University of Medical Sciences; 2007. [In Persian].
- Gholamhoseinzadeh Tabasi Z. Comparison effect of ondansetron alone and ondansetron plus dexamethason on post operative shivering among patients under sesaran section with spinal anesthesia. [MD Thesis]. Tehran, Iran: Tehran University of Medical Sciences; 2006. [In Persian].
- Moinvaziri MT, Khosravi A. Comparison effect of dexamethason on decrease of postoperative shivering in patients under general surgeries. *J Iran Society Anesthesiol Intensive Care* 2001; 21(35-36): 17-21. [In Persian].

Comparison Study of Preemptive Effect of Intrathecal Fentanyl with Intravenous Ondansetron, Dexamethasone, and Dexamethasone plus Ondansetron on Shivering during Surgeries under Spinal Anesthesia with Bupivacaine

Mohammadreza Safavi¹, Azim Honarmand², Mina Barzegar³

Original Article

Abstract

Background: Previous studies showed that dexamethasone and ondansetron had effect on preventing shivering in surgeries under spinal anesthesia but comparison of the two drugs was not studied. This study aimed to compare preemptive effect of intrathecal fentanyl with intravenous ondansetron, dexamethasone, and dexamethasone plus ondansetron on shivering during surgeries under spinal anesthesia with bupivacaine.

Methods: In a clinical trial study, 185 patients under surgeries with spinal anesthesia were randomly divided in 5 groups of receiving 25 µg intrathecal fentanyl, 4 mg intravenous ondansetron, 0.1 mg/kg intravenous dexamethasone, 0.1 mg/kg intravenous dexamethasone plus 4 mg intravenous ondansetron, and 4 ml intravenous normal saline in a bolus dose. The incidence of shivering during surgery was compared between the 5 groups.

Findings: Mean shivering scale during surgery and recovery time in control, dexamethasone plus ondansetron, ondansetron alone, dexamethasone alone, and fentanyl groups were 1.30 ± 0.33 , 1.01 ± 0.04 , 1.15 ± 0.20 , 1.04 ± 0.07 and 1.12 ± 0.15 , respectively. Shivering intensity in control group was higher and in dexamethasone plus ondansetron was lower than others significantly ($P < 0.001$).

Conclusion: Using dexamethasone plus ondansetron have more effect on decreasing shivering during and after the surgery. In addition, this compound has not adverse effect on hemodynamic parameters.

Keywords: Shivering, Bupivacaine, Dexamethasone, Ondansetron, Anesthesia, Spinal

Citation: Safavi M, Honarmand A, Barzegar M. Comparison Study of Preemptive Effect of Intrathecal Fentanyl with Intravenous Ondansetron, Dexamethasone, and Dexamethasone plus Ondansetron on Shivering during Surgeries under Spinal Anesthesia with Bupivacaine. J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1476-82.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Azim Honarmand, Email: honarmand@med.mui.ac.ir

تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی بر روی بیماران مبتلا به اختلال هول (Panic)

شیوا علمزاده^۱، خسرو ابراهیم^۲، فرشاد غزالیان^۳، مجید برکتین^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلال هول (Panic)، جزء اختلالات روانی شایع می‌باشد و با وقوع غیر منتظره و خود به خودی حملات Panic مشخص می‌گردد که با علائم شناختی و جسمی همراه است و می‌تواند باعث عوارض قلبی-عروقی، تنفسی، عصبی و روده‌ای، تعریق، لرز، تب و عوارض روان‌شناختی گردد. با توجه به این که تمرینات در آب، در کاهش علائم قلبی-عروقی مؤثر است، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، تعیین تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی در بیماران مبتلا به اختلال Panic بود.

روش‌ها: جهت انجام این تحقیق، ۳۶ زن مبتلا به اختلال Panic با میانگین سن $38/6 \pm 6/45$ سال و وزن $70/64 \pm 11/04$ کیلوگرم پس از طی غربالگری پزشکی به صورت هدفمند انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه مورد و شاهد ($n = 18$) قرار گرفتند. QT با استفاده از الکتروکاردیوگرافی (ECG یا Electrocardiography) قبل و بعد از ۱۲ هفته اندازه‌گیری شد. گروه مورد در یک برنامه‌ی ۱۲ هفته‌ای تمرینات در آب (هر هفته ۳ جلسه‌ی یک ساعته با شدت ۵۰-۸۵ درصد بیشترین ضربان قلب) شرکت کردند. گروه شاهد به زندگی معمول خود ادامه دادند. پس از ۱۲ هفته، کلیه‌ی متغیرها دوباره اندازه‌گیری شد. به منظور مقایسه‌ی درون گروهی، از آزمون Paired t و مقایسه‌ی بین گروهی از آزمون ANCOVA استفاده شد.

یافته‌ها: مقایسه‌ی میانگین دو گروه برای شاخص‌های مورد مطالعه نشان داد که پس از ۱۲ هفته تمرینات در آب، QT، QTc، QRS و میزان ضربان قلب (HR یا Heart rate) در بیماران مبتلا به اختلال Panic در گروه مورد، نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: می‌توان از تمرینات در آب به عنوان یک روش درمانی برای بهبود شاخص‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به اختلال Panic استفاده کرد.

واژگان کلیدی: تمرین درمانی، الکتروکاردیوگرافی، اختلال هول (Panic)

ارجاع: علمزاده شیوا، ابراهیم خسرو، غزالیان فرشاد، برکتین مجید. تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی بر روی بیماران مبتلا به اختلال هول (Panic).

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۴۸۹-۱۴۸۳

مقدمه

بین سیستم عصبی مرکزی و محیطی باشد. تأثیرات قلبی-عروقی (مانند ضربان قلب و تپش قلب)، شایع‌ترین نشانه‌های محیطی حملات Panic می‌باشند (۳). از این رو، در تحقیقاتی که این افزایش ضربان قلب به صورت علمی اندازه‌گیری شده است، به طور الزامی در طول حملات Panic رخ نمی‌دهد (۴) و بین افراد دچار اختلال Panic و افراد سالم تفاوتی مشاهده نشده است (۵-۷).

اضطراب فرد و حالت ترس هر دو با بیماری عروق کرونری (Coronary artery disease یا CAD) ارتباط دارند؛ چرا که علائم ترس همراه با اضطراب در اختلال Panic به طرز نامتناسبی در میان

حمله‌ی حاد شدید اضطراب همراه با احساس مرگ قریب‌الوقوع را اختلال هول (Panic disorder) می‌نامند. مشخصه‌ی اصلی اختلال Panic، حملات و دوره‌های مجزای ترس شدید هستند و فراوانی بروز آن‌ها، دامنه‌ای وسیع از چند حمله در یک روز تا تنها تعداد انگشت شماری حمله در یک سال دارد (۱). گفته می‌شود که زنان ۳-۲ برابر بیشتر از مردان به این اختلال مبتلا می‌شوند. در میان اختلالات روانی، اختلال Panic به عنوان شایع‌ترین اختلال گزارش شده است (۲). اختلال Panic، ممکن است مربوط به تقویت نوروترانسمیترهایی

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
- ۲- استاد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
- ۳- استاد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
- ۴- استاد، گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات روان‌تنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ebrahim@sbu.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: خسرو ابراهیم

در آب، رشته‌ی ورزشی است که در آن، شخص به انجام تمرینات بدنی، ورزشی، آمادگی جسمانی و ایروبیک در بخش‌های عمیق و کم عمق استخر می‌پردازد. غوطه‌وری در آب، اعمال فشار به دستگاه قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد. غوطه‌وری بدن تا ناحیه‌ی گردن تحت تأثیر فشار هیدروستاتیک، فشار را به قسمت‌های پایین بدن اعمال می‌کند، برگشت خون به قلب را تسهیل می‌کند و کار سیستم قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد. همچنین، حجم پلاسما نیز از طریق کاهش هموگلوبین و هماتوکریت افزایش می‌یابد. در نتیجه، ضربان قلب در حالت استراحت به میزان ۸-۵ ضربه در دقیقه فقط از طریق غوطه‌ور شدن قسمتی از بدن در آب کاهش می‌یابد (۱۰).

مطالعات نشان داده است که ورزش آبی، اضطراب را کاهش و رفاه را افزایش می‌دهد که برابر یا بیشتر از تأثیراتی است که فعالیت ورزشی زمینی بر جای می‌گذارد. تغییرپذیری ضربان قلب، می‌تواند برای ارزیابی اثر فعالیت سیستم عصبی خودکار تجزیه و تحلیل شود. در طول حالت‌های آرامش، تغییرپذیری ضربان قلب نسبت به واگ یا کنترل سیستم عصبی پاراسمپاتیک تمایل خودکاری را نشان می‌دهد؛ در حالی که در طول حالت‌های اضطراب و تنش، سیستم عصبی سمپاتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد و تغییرپذیری ضربان قلب را کاهش می‌دهد. با توجه به این که ورزش در آب با تأثیر بر سیستم عصبی سمپاتیک و کاهش ضربان قلب در ارتباط است و با توجه به خواص و آرامش بخش بودن آب و عدم دسترسی به تحقیق انجام شده در زمینه‌ی تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی، هدف از انجام این تحقیق، تأثیر تمرینات در آب بر QT قلبی بیماران مبتلا به اختلال Panic می‌باشد.

روش‌ها

این تحقیق از نوع نیمه تجربی بود که به صورت میدانی و آزمایشگاهی انجام شد. همچنین، با توجه به طول زمان از نوع مقطعی و به لحاظ استفاده از نتایج کاربردی بود. جامعه‌ی آماری این تحقیق، بیماران زن مبتلا به اختلال Panic مراجعه کننده به بیمارستان یا مطب پزشک یا روان‌پزشک با تشخیص اختلال Panic بودند؛ به طوری که حملات وحشت‌زدگی در ماه‌های اخیر به طور حتمی دیده شده بود. با تأیید پزشک متخصص و جلسات روان‌درمانی و تجویز تمرینات در آب، بیماران برای این تحقیق انتخاب شدند. توسط نوار قلب گرفته شده در پیش‌آزمون که توسط دو متخصص داخلی قلب و عروق بررسی شد، بیماران دچار بیماری قلبی-عروقی نبودند. آزمودنی‌ها شامل ۴۰ زن با دامنه‌ی سنی ۲۰-۵۰ سال انتخاب بودند. جامعه آماری این تحقیق، بیماران زن مبتلا به اختلال Panic مراجعه کننده به بیمارستان یا مطب پزشک یا روان‌پزشک بودند که در دو گروه

بیماران مبتلا به CAD رایج و متداول است. اختلال Panic به تنهایی ۵۰-۱۰ درصد از افرادی را که مبتلا به CAD تأیید شده هستند، تحت تأثیر خود قرار می‌دهد (۸). علاوه بر این، شواهدی مبنی بر این مطلب وجود دارد که اختلال Panic و ترس همراه با اضطراب با افرادی که مبتلا به CAD به مقدار کمی در آن‌ها پیش‌بینی شده است، ارتباط دارد و میزان انفارکتوس میوکارد (به عنوان مثال ایسکمی حاد، سکته‌ی مجدد، تاکی‌کاردی بطنی پایدار و فیبریلاسیون بطن) و مرگ و میر را در بیمارستان‌ها افزایش می‌دهد (۹). به همین علت، تصمیم گرفته شد QT در بیماران مبتلا به اختلال Panic اندازه‌گیری شود.

تغییرپذیری بازه‌ی QT با نوسان ضربان قلب (Heart rate یا HR) رابطه‌ی نزدیکی دارد (۱۰) و بنابراین، می‌تواند تحت تأثیر مکانیزم‌های ارادی باشد. نوسان HR تحت تأثیر چند مکانیزم می‌باشد که سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک از این جمله هستند (۱۱-۱۲). بیماران مبتلا به اختلالات Panic، حملات Panic را تجربه می‌کنند که با چند علامت ارادی نظیر درد قفسه‌ی سینه، تپش قلب، افزایش ضربان قلب یا تاکی‌کاردی و تنگی نفس همراه است که این‌ها نشان دهنده‌ی اختلال عملکرد ارادی می‌باشند. مطالعات اخیر، وجود رابطه‌ی میان اضطراب و افزایش خطر مرگ ناگهانی و مرگ و میر قلبی-عروقی را نشان می‌دهد (۱۳-۱۴). حملات Panic که نشانه‌ی اختلال Panic است، با واکنش‌های شدید فیزیولوژیک نظیر تسریع فعالیت قلب مشخص می‌شود (۱۵). نوسان QT در الکتروکاردیوگرام (Electrocardiography یا ECG) بازتاب زمان مربوط به ریپلاریزاسیون میوکارد بطنی بوده و طولانی بودن بازه‌ی زمانی QT، پیش‌بینی کننده‌ی مهم آریتمی‌های بطنی است (۱۶).

Carney و همکاران، همچنین شیوع بالای تاکی‌کاردی در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و افسردگی در مقایسه با بیماری عروق کرونر بدون افسردگی را مورد مطالعه قرار داده‌اند (۱۷). پس بررسی نوسان QT ضربان به ضربان، می‌تواند اطلاعات مهمی در مورد خطر مرگ و میر قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به اضطراب و افسردگی تولید کند که با تمرینات در آب، امید است بهبود معنی‌داری در نوسان QT با توجه به خواص آب دیده شود.

بسیاری از بیمارانی که از اختلال Panic رنج می‌برند، مراقبت‌های مناسبی دریافت نمی‌کنند و مدارکی دال بر سودمندی ورزش در درمان اضطراب و Panic موجود است (۱۸).

رابطه‌ی افزایش نوسان QT با افزایش فعالیت سمپاتیک قلب، می‌تواند احتمال آریتمی بطنی را در بیماران مستعد بالا ببرد. به نظر می‌رسد که بیماران مبتلا به اضطراب و افسردگی دارای افزایش نوسان QT باشند. بنابراین، درمان جدی این شرایط، به خصوص در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی هم‌زمان، اهمیت زیادی دارد (۱۹). تمرینات

تصادفی ۲۰ نفره مورد و شاهد تقسیم‌بندی شدند.

لازم به ذکر است که در طول اجرای تحقیق، یک نفر از گروه مورد و یک نفر از گروه شاهد به دلیل مشکلات ناشی از زندگی و مشغله‌ی کاری و عدم شرکت در برنامه اندازه‌گیری آزمون‌های مورد نظر حذف شدند. در نهایت، تعداد ۳۶ نفر (۱۸ نفر در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد) به عنوان نمونه‌ی آماری انتخاب شدند.

سپس، از هر آزمودنی در طی دو مرحله در ۱۵ دقیقه قبل و بعد از تمرینات در آب (پایان ۱۲ هفته) توسط پرستار آموزش دیده با استفاده از الکتروکاردیوگرافی انجام شد (۲۵). آزمودنی‌ها با شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) $26/87 \pm 4/70$ کیلوگرم/متر مربع، $0/28 \pm 0/85$ (WHR) Waist-to-hip ratio و میانگین سنی $38/60 \pm 6/45$ سال در پس‌آزمون شرکت کردند. این افراد، بیماری‌های قلبی، کلیوی، کبدی و دیابت نداشتند و الکل و سیگار مصرف نمی‌کردند. آنان جزء افراد بی‌تحرك بودند و تمرینات ورزشی منظمی نداشتند، همچنین، به هیچ‌گونه بیماری دیگری مبتلا نبودند و داروهای که مصرف می‌کردند، در بهبود وضعیت قلبی - عروقی آنان تأثیر نداشت و سبک زندگی آنان با معیارهای این مطالعه مطابقت داشت.

یک هفته قبل از شروع مطالعه، ویژگی‌های بالینی و آنتروپومتریکی آزمودنی‌ها نظیر سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی اندازه‌گیری و ثبت گردید. پس از ۱۲ هفته، کلیه‌ی متغیرها دوباره اندازه‌گیری شد.

ابزار سنجش: کلیه‌ی نوارهای الکتروکاردیوگرافی زیر نظر دو متخصص قلب و عروق توسط پرستار آموزش دیده با استفاده سیستم الکتروکاردیوگرام Mac 500 general electrocardiogram و بر اساس منحنی استاندارد اندازه‌گیری و ثبت شد (۲۰). با توجه به این که خود دستگاه به طور خودکار تمام عوامل QT را اندازه‌گیری می‌کرد و به راحتی می‌توانست QTC تصحیح شده را محاسبه کند، تمام نتایج نوار قلب توسط دو متخصص داخلی قلب و عروق ارزیابی و بررسی گردید. اندازه‌گیری تمام نتایج به صورت خوابیده به پشت انجام شد. QT زمان بین شروع موج Q و پایان موج T در چرخه‌ی الکتریکی قلب بود که به طور خودکار توسط دستگاه اندازه‌گیری می‌شد (۲۱).

ویژگی‌های برنامه‌ی تمرینی منتخب تمرینات در آب: الف)

مدت و نوع تمرینات: بیماران گروه مورد، به مدت ۱۲ هفته در برنامه‌ی تمرینات در آب در پاییز ۱۳۹۵ (هر هفته ۳ جلسه به مدت ۶۰ دقیقه و با شدت ۵۰-۸۵ درصد بیشینه‌ی ضربان قلب و در دمای ۳۰-۲۸ درجه‌ی سانتی‌گراد در قسمت عمیق استخر ستاره واقع در خیابان طالقانی اصفهان به تمرینات در آب می‌پرداختند؛ در حالی که بیماران گروه شاهد در طول این مدت، در هیچ برنامه‌ی تمرینی

شرکت نداشتند. لازم به ذکر است که کل این دوره، توسط پژوهشگر (مربی ورزش‌های آبی)، هدایت و رهبری شد.

ب) برنامه‌ی جلسه‌ی ورزش در آب: در روز اول بعد از ۲۰ دقیقه توضیح درباره‌ی نحوه‌ی اجرای تمرینات و ویژگی‌های آب، آزمودنی‌ها وارد قسمت عمیق شدند و بعد از آشنایی با آب و توانایی کنترل بدن، راه رفتن در آب را آموزش دیدند و تمرین کردند. در سایر جلسات این دوره، مدت زمان هر جلسه ۱ ساعت بود که به ۳ بخش تقسیم می‌شد.

گرم کردن: طول مدت گرم کردن ۱۵-۱۰ دقیقه بود. در طول این مرحله، آزمودنی‌ها با راه رفتن و در ادامه، دویدن در عرض استخر، بدن را جهت اجرای برنامه‌ی اصلی تمرین آماده می‌کردند.

مرحله‌ی اصلی هر جلسه (تمرینات هوازی و تمرینات مقاومتی با ۸۵-۵۰ درصد بیشینه‌ی ضربان قلب): در این مرحله، طول مدت آن ۴۰-۳۵ دقیقه بود. تمرینات اصلی هر جلسه به بیماران ارایه می‌شد. تمرینات در ۳ ست با ۱۰ و ۱۵ تکرار، انجام شد.

سرد کردن: مدت این مرحله، ۱۰-۵ دقیقه بود که آزمودنی‌ها با راه رفتن، انجام حرکات ساده با شدت کم و سرد کردن آن را به اتمام می‌رساندند. به منظور کمک به شناوری و حفظ تعادل آنان، از نودل استفاده گردید.

ج) شدت تمرین: آزمودنی‌ها تمرینات منتخب ورزش در آب با شدت ۸۵-۵۰ درصد آزمون با بیشینه‌ی ضربان قلبی که در پیش‌آزمون به آن دست یافته بودند، انجام می‌دادند. ضربان قلب به روش دستی اندازه‌گیری می‌شد. همچنین، کنترل ضربان قلب آزمودنی‌ها با استفاده از فرمول کارونن در طول تمرین انجام می‌شد. رعایت اصل اضافه بار به دو صورت انجام گرفت: ۱- پس از انجام پیش‌آزمون در پایان هفته‌های چهارم و هشتم بیشینه‌ی ضربان قلب جدید برای هر آزمودنی تعریف می‌شد و دیگر انتظار آن می‌رفت که با بهبود در وضعیت جسمانی آزمودنی‌ها و ثابت بودن زمان تمرین، آزمودنی‌ها بتوانند مسافت بیشتری را در جلسات بعدی در استخر شنا کنند. ۲- در طول هر دوره‌ی تمرینی با سخت‌تر کردن حرکات ترکیبی و کوتاه کردن فاصله‌ی زمان استراحت بین ست‌ها، فشار تمرین (اصل اضافه بار) اعمال خواهد شد. لازم به ذکر است تعداد تکرارهای هر ست در طول دوره ثابت بود؛ به طوری که در طول دوره‌ی اول تمرینی تکرارهای ۱۰ تایی و طول دوره‌ی دوم، تکرارهای ۱۵ تایی اجرا شد.

تجزیه و تحلیل آماری: جهت بررسی طبیعی بودن توزیع متغیرهای مورد مطالعه از آزمون Shapiro-Wilk استفاده شد. با استفاده از شاخص‌های مرکزی و پراکنندگی داده‌ها (میانگین \pm انحراف معیار) توصیف شدند و از آزمون Paired t و ANCOVA جهت مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه استفاده گردید. همچنین، برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS

نسخه‌ی ۱۸ (version 18, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد کل بیماران Panic زن شرکت‌کننده در این تحقیق، ابتدا ۴۰ نفر بود که به طور تصادفی ۲۰ نفر در گروه مورد و ۲۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. البته، در طول اجرای تحقیق، تعداد ۲ نفر از گروه شاهد و ۲ نفر از گروه مورد به دلیل عدم ارزیابی‌ی فعالیت، از مطالعه حذف شدند. در نهایت، تعداد ۳۶ نفر شامل ۱۸ نفر در گروه مورد و ۱۸ نفر در گروه شاهد به عنوان نمونه‌ی آماری انتخاب شدند.

اطلاعات مربوط به مشخصات بدنی و داده‌های بالینی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه‌های مورد و شاهد در جدول ۱ آمده است. چنانچه یافته‌های این جدول نشان می‌دهد، بین میانگین متغیرهای پیش‌گفته در گروه‌های مورد و شاهد در شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بنابراین، نتایج به دست آمده بیانگر آن است که دو گروه مورد مطالعه، از نظر سن، وزن، قد، BMI و WHR، اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند و گروه‌ها به طور تقریبی همگن بودند ($P > 0/050$).

جدول ۱. مشخصات بدنی و اطلاعات بالینی بیماران گروه‌های مورد و شاهد

متغیرها	گروه شاهد n = ۱۸	گروه مورد n = ۱۸
سن (سال)	۳۷/۱۰ ± ۷/۵۰	۴۰/۱۰ ± ۵/۴۰
قد (سانتی‌متر)	۱۵۸/۸۰ ± ۵/۲۰	۱۶۰/۶۰ ± ۹/۳۰
وزن (کیلوگرم)	۶۸/۲۵ ± ۱۰/۸۵	۷۳/۰۴ ± ۱۱/۲۰
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۷/۱۰ ± ۴/۶۰	۲۶/۶۵ ± ۴/۷۰
Waist-to-hip rate (HR)	۰/۸۵ ± ۰/۰۷	۰/۸۵ ± ۰/۰۵

چنانچه یافته‌های جدول ۲ نشان می‌دهد، مقایسه‌ی میانگین QT، QTC، QRS و HR در دو گروه مورد و شاهد نشان می‌دهد که پس از ۱۲ هفته تمرینات در آب، کاهش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد وجود داشته است ($P < 0/001$).

بحث

در این مطالعه، تأثیر ۱۲ هفته تمرینات در آب بر QT در بیماران مبتلا به اختلال Panic مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق، حاکی از آن است که در QT بیماران مبتلا به اختلال Panic گروه‌های مورد و شاهد در طول دوره‌های تمرینات در آب، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد. میزان بهبودی در QT، QTC، QRS و HR معنی‌دار بود.

مطالعات انجام شده در این زمینه، تأثیر فعالیت ورزشی در QT قلبی محدود است. تحقیقی در رابطه با تأثیر فعالیت ورزشی به خصوص تمرینات در آب در رابطه با QT قلبی بیماران مبتلا به اختلال Panic انجام نگرفته است. گزارش‌های اخیر، افزایش خطر مرگ و میر قلبی-عروقی و مرگ ناگهانی در بیماران مبتلا به اضطراب و افسردگی را نشان می‌دهد (۱۹). هم دستگاه سمپاتیک و همچنین پاراسمپاتیک، بر بازه‌ی QT تأثیر می‌گذارند و همچنین، بالا رفتن فعالیت سمپاتیک، می‌تواند دلیلی برای تغییر و تنوع جریان قلبی QT باشد (۲۲).

حالت‌های آرامش، تغییرپذیری ضربان قلب نسبت به واگ یا کنترل سیستم عصبی پاراسمپاتیک را نشان می‌دهد، در حالی که در طول حالت‌های تنش، سیستم عصبی سمپاتیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ضربان قلب کاهش می‌یابد (۲۳).

ورزش در آب، با کاهش ضربان قلب به میزان ۱۰-۱۲ ضربه در دقیقه نسبت به انجام همان فعالیت در خشکی همراه است. بنابراین، شخص قادر خواهد بود تمرینات مشابه خشکی را در آب با شدت بیشتر و ضربان قلب کمتر انجام دهد (۲۴).

جدول ۲. نتایج آزمون ANCOVA در مورد مقایسه‌ی متغیرهای QT، QTC، QRS و Heart rate (HR) در امواج قلبی

بین گروه‌های مورد و شاهد با حذف اثر متغیر قبل از مداخله (n = ۱۸ برای هر گروه)

مقدار P	میانگین ± انحراف استاندارد				متغیرها
	گروه مورد		گروه شاهد		
	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	
< 0/001	۳۵۸/۴۰ ± ۱۶/۹۰	۳۷۴/۲۰ ± ۲۴/۵۰	۳۹۰/۹۰ ± ۲۵/۱۰	۳۸۲/۲۰ ± ۲۶/۴۰	QT مقدار P
< 0/001	۴۰۰/۳۰ ± ۲۰/۱۰	۴۲۶/۵۰ ± ۱۷/۹۰	۴۲۸/۷۰ ± ۲۶/۴۰	۴۲۵/۸۰ ± ۲۷/۹۰	QTC مقدار P
< 0/001	۸۵/۸۰ ± ۸/۴۲	۹۶/۲۰ ± ۹/۸۰	۹۰/۹۰ ± ۶/۵۰	۸۹/۸۰ ± ۶/۱۰	QRS مقدار P
< 0/001	۷۱/۰۰ ± ۹/۵۰	۷۸/۶۷ ± ۹/۹۰	۷۹/۰۰ ± ۱۷/۰۰	۷۵/۱۰ ± ۱۳/۲۰	Heart rate مقدار P

در عمق شناور شدن اتمسفر تا اگرافزاید، ضربان قلب به طور معمول کاهش می‌یابد و به طول معمول در دمای متوسط استخر این ضربان تا ۱۵-۱۲ درصد کاهش می‌یابد. این کاهش، متغیر است و به میزان کاهش دمای آب بستگی دارد (۲۸-۲۷). حتی قرار دادن صورت در آب نیز ضربان قلب را پایین‌تر می‌آورد. از همه مهم‌تر این که در فعالیت‌هایی که فرد باید با درصد مشخصی از بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در درون آب انجام دهد، ضربان قلب ۱۲-۱۰ ضربه در دقیقه کمتر از انجام همان فعالیت در خشکی است (۲۰). در نتیجه، در این مطالعه، نتیجه‌گیری شد که تمرینات در آب، با توجه به مکانیزم QT قلبی بر روی بیماران مبتلا به اختلال Panic احتمال کاهش فعالیت سمپاتیک یا کاهش عملکرد اعصاب واگ را به دنبال دارد. در نتیجه، بهبود در QT دیده شد و ممکن است بهبود QT در وضعیت ثابت بیماران نیز تأثیر داشته باشد. اگر در بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه‌ی QT، تأثیر انجام فعالیت ورزشی مشاهده نشده است، با توجه به نتایج تحقیق حاضر به نظر می‌رسد تمرینات در آب توانایی بهبود QT بیماران مبتلا به اختلال Panic را نیز داشته باشد.

همچنین، به نظر می‌رسد شاید بهبود QT بیماران در طول دوره‌ی تمرینی ورزش در آب به دلایل متعددی باشد. از جمله این که غوطه‌وری بدن تا ناحیه‌ی گردن تحت تأثیر فشار هیدروستاتیک، فشار را به قسمت‌های پایین بدن اعمال می‌کند و برگشت خون به قلب را تسهیل می‌نماید و کار سیستم قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد. همچنین، حجم پلاسما نیز از طریق کاهش هموگلوبین و هماتوکریت افزایش می‌یابد. به علت ویژگی‌های آب که عامل آرامش‌بخش است (ماساژ بدن در آب نیز به گونه‌ای دیگر آرامش روانی و جسمانی ایجاد می‌کند) و نیز افزایش استقامت، بهبود عملکرد و توانایی انجام فعالیت بیشتر و همچنین، بهبود وضعیت قلبی-عروقی در بیماران، QT قلبی آزمودنی‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

در نهایت، نتایج معنی‌داری در کاهش QT در بیماران مبتلا به اختلال Panic در این تحقیق در طول دوره‌ی ورزش در آب دیده شد. از این رو، پیشنهاد می‌شود که برنامه‌ی تمرینات در آب به عنوان بخشی از برنامه‌های درمانی توسط پزشک به بیماران مبتلا به اختلال Panic تجویز شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکترای تخصصی (دانشگاه آزاد اسلامی علوم تحقیقات تهران) می‌باشد. بدین وسیله از تمام استادان، کلبه‌ی بیماران شرکت‌کننده در این تحقیق و پرسنل استخر ستاره به جهت مساعدت و همکاری در اجرا مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

در مطالعه‌ی حاضر نیز بیماران با خیال آسوده به تمرینات در آب پرداختند. با انجام ۱۲ هفته تمرینات در آب، بهبود معنی‌داری در ضربان قلب دیده شد.

به نظر می‌رسد که در طول شناوری در آب، الگوی تغییرپذیری ضربان قلب از کنترل واگ یا پاراسمپاتیک باشد، که شاید یک تمایل ذهنی نسبت به حالت استراحت را نشان می‌دهد. در تحقیق انجام شده در آزمایشگاه، تغییرپذیری ضربان قلب، گردش خون محیطی و دمای درونی در طول شناور شدن در آب گرم، معمولی و سرد، هم در افراد جوان و هم در افراد با سنین بالاتر مطالعه شد؛ یافته‌ها کاهش چشم‌گیری در فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک در طول شناور شدن در آب گرم را نشان داد و همچنین، در طول شناور شدن در آب گرم، افزایش چشم‌گیری در توازن سمپاتیک-واگ (Sympathovagal) مشاهده شد که یک فعل و انفعال بین دو عنصر سیستم عصبی است. بهبود معنی‌دار QT در اثر تمرینات در آب با احتمال کاهش عملکرد اعصاب واگ در این مقاله هم‌خوانی دارد.

با این وجود، به تازگی شاهد تلاش‌هایی برای تعیین این که کدام مکانیزم‌های فیزیولوژیکی منجر به نوسان یا تغییر دادن QT می‌شود، انجام شده است. از آن جایی که نوسان ضربان قلب به طور عمده از تأثیر ارادی بر گره‌ی سینوسی به وجود می‌آید (۲۵)، از این رو می‌توان تصور کرد که نوسان بازه‌ی زمانی QT، بازتاب نوسان ارادی فعالیت الکتریکی بطنی باشد. ممکن است فرض شود که نوسان QT شاخص تن سمپاتیک قلب است.

سایر مکانیزم‌هایی که بر تغییرپذیری یا نوسان بازه‌ی QT تأثیر می‌گذارند، با فعالیت سمپاتیک رقابت می‌کنند یا مانع آن می‌شوند، شامل بازگردانی الکتریکی می‌باشد که مدت زمان بالقوه‌ی عمل یک ضربان را به وقفه‌ی زمانی دیاستولیک ضربان‌های قبلی پیوند می‌دهد و ناپایداری غشا به پس دیپلاریزاسیون به ویژه در تنظیم ریپلاریزاسیون طولانی مدت منجر می‌شود (۲۶).

حجم قلبی با شناور شدن تا گردن از ۳۰-۲۷ درصد افزایش می‌یابد. حجم ضربه، به عنوان نتیجه‌ی این بسط فزاینده افزایش می‌یابد (۲۷). اگر چه حجم ضربه‌ی ساکن طبیعی حدود ۷۱ میلی‌لیتر/ضربه می‌باشد، ۲ میلی‌لیتر اضافه‌ی نتیجه شده از شناوری، برابر است با حدود ۱۰۰ میلی‌لیتر که نزدیک به بیشترین تمرین برای یک فرد شرطی نشده‌ی بی‌تحرك روی زمین است و هم افزایش در حجم انتهای انبساط قلبی و هم کاهش در حجم انتهای انقباض قلبی را ایجاد می‌کند (۲۸).

بنابراین، میانگین حجم ضربه به طور متوسط در طول شناور شدن تا گردن حتی در حالت استراحت، تا ۳۵ درصد افزایش می‌یابد. با پیشرفت

References

- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences, clinical psychiatry. Trans. Rezaee F. Tehran, Iran: Arjmand Publications; 2008. [In Persian].
- Barlow DH. Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic. New York, NY: Guilford Publications; 2004. p. 220-9.
- Barlow DH, Vermilyea J, Blanchard EB, Vermilyea BB, Di Nardo PA, Cerny JA. The phenomenon of panic. *J Abnorm Psychol* 1985; 94(3): 320-8.
- Margraf J. Ambulatory psychophysiological monitoring of panic attacks. *Journal of Psychophysiology* 1990; 4(4): 321-30.
- Aronson TA, Carasiti I, McBane D, Whitaker-Azmitia P. Biological correlates of lactate sensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1989; 26(5): 463-77.
- Cowley DS, Hyde TS, Dager SR, Dunner DL. Lactate infusions: the role of baseline anxiety. *Psychiatry Res* 1987; 21(2): 169-79.
- Gaffney FA, Fenton BJ, Lane LD, Lake CR. Hemodynamic, ventilatory, and biochemical responses of panic patients and normal controls with sodium lactate infusion and spontaneous panic attacks. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(1): 53-60.
- Fleet R, Lavoie K, Beitman BD. Is panic disorder associated with coronary artery disease? A critical review of the literature. *J Psychosom Res* 2000; 48(4-5): 347-56.
- Moser DK, Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996; 58(5): 395-401.
- Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96(5): 1557-65.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504): 220-2.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248(1 Pt 2): H151-H153.
- Coryell W, Noyes R, Jr., House JD. Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143(4): 508-10.
- Weissman MM, Markowitz JS, Ouellette R, Greenwald S, Kahn JP. Panic disorder and cardiovascular/cerebrovascular problems: Results from a community survey. *Am J Psychiatry* 1990; 147(11): 1504-8.
- Mueller EM, Panitz C, Nestoriuc Y, Stemmler G, Wacker J. Panic disorder and serotonin reuptake inhibitors predict coupling of cortical and cardiac activity. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(2): 507-14.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54(1): 59-68.
- Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: A review for cardiologists. *Clin Cardiol* 1997; 20(3): 196-200.
- Schmidt NB, Lerew DR, Santiago H, Trakowski JH, Staab JP. Effects of heart-rate feedback on estimated cardiovascular fitness in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2000; 12(2): 59-66.
- Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 2000; 93(3): 225-35.
- Wilmore J, Castile D. Physiology of exercise and physical activity. Trans. Rahmani Nia F, Moein Z, Rajabi H, Agha Alinezhad H, Salami F. Tehran, Iran: Mobtakeran Publications; 2007. [In Persian].
- Szlachcic Y, Carrothers L, Adkins R, Waters R. Clinical significance of abnormal electrocardiographic findings in individuals aging with spinal injury and abnormal lipid profiles. *J Spinal Cord Med* 2007; 30(5): 473-6.
- Amlie JP, Refsum H. Vagus-induced changes in ventricular electrophysiology of the dog heart with and without beta-blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3(6): 1203-10.
- Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol* 2000; 37(2): 121-33.
- Bates A, Hanson N. Aquatic exercise therapy. Trans. Mahdavi Nejad R, Baharlou R. Isfahan, Iran: Jahad Daneshgahi; 2004. [In Persian].
- Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32(2): 208-16.
- Berger RD. QT interval variability is it a measure of autonomic activity? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(9): 851-2.
- Risch WD, Koubenec HJ, Beckmann U, Lange S, Gauer OH. The effect of graded immersion on heart volume, central venous pressure, pulmonary blood distribution, and heart rate in man. *Pflugers Arch* 1978; 374(2): 115-8.
- Schlant RC, Sonnenblick EH. Normal physiology of the cardiovascular system. In: Hurst J, editor. *The heart*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1986.

Effect of Aquatic Exercises on QT Interval in Patients with Panic Disorder

Shiva Olamazadeh¹, Khosro Ebrahim², Farshad Ghazalian³, Majid Barekattain⁴

Original Article

Abstract

Background: Panic disorder is among the prevalent mental disorders. By unexpected and spontaneous occurrence of panic attacks, it can be found that this disorder is accompanied by cognitive and physical symptoms, which can cause cardiovascular, respiratory, neural, and intestinal disorders, perspiration, shivering, fever, and psychological problems. Since aquatic exercises are effective in reducing cardiovascular symptoms, this study aimed to determine the effect of aquatic exercises on QT interval in patients with panic disorder.

Methods: 36 women with panic disorder, mean age of 38.60 ± 6.45 years, and mean weight of 70.64 ± 11.04 kg were selected purposively after medical screening and placed randomly in two groups experimental and control ($n = 18$). QT intervals were measured by electrocardiography (ECG), before the intervention and 12 weeks after it. Experimental group participated in a 12-week program for aquatic exercises (three weekly sessions in 1.5-hour basis for each session, with the intensity of 50-80% of maximum heart rate). Patients in control group continued their normal life. All the variables were remeasured after 12 weeks. Paired t-test was used to compare within the groups and ANOVA test was used for the intergroup comparison.

Findings: Comparison of the means between the two groups showed that after 12 weeks of aquatic exercises, significant reductions were observed for QT interval, corrected QT interval (QTc), QRS interval, and heart rate (HR) in patients with panic disorder in experimental group compared to the controls ($P < 0.001$).

Conclusion: Hence, aquatic exercises can be used as a method for improving cardiovascular factors in patients with panic disorder.

Keywords: Exercise therapy, Electrocardiography, Panic disorders

Citation: Olamazadeh S, Ebrahim K, Ghazalian F, Barekattain M. **Effect of Aquatic Exercises on QT Interval in Patients with Panic Disorder.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1483-9.

1- PhD Student, Department of Physical Education, School of Humanities and Social Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Physical Education, School of Humanities and Social Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Physical Education, School of Humanities and Social Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

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

Corresponding Author: Khosro Ebrahim, Email: ebrahim@sbu.ac.ir

بررسی میزان برگشت فیستول کامی با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) در بیماران مبتلا به شکاف کام

حسین ابدالی^۱، میثم آبدار اصفهانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مدیریت شکاف کام در دو دهه‌ی اخیر، پیشرفت چشم‌گیری کرده است. هدف از این تلاش‌ها، دستیابی به کاهش عوارض آن از جمله فیستول کامی است. بازه‌ی گزارش شده در مقالات از نظر بروز فیستول بین ۷۶-۰ درصد است. یکی از روش‌های مورد استفاده در ترمیم فیستول راجعه، استفاده از گرافت ماتریکس پوستی بدون سلول می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین میزان بروز فیستول کامی بعد از جراحی به روش استفاده از گرافت ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) بود.

روش‌ها: معیار ورود به این مطالعه‌ی مقطعی شامل بیمارانی بود که در گذشته جراحی ترمیمی فیستول کامی شده و فیستول ثانویه پیدا کرده بودند. تعداد ۳۰ نفر از مراجعه‌کنندگان به کلینیک شکاف کام بیمارستان الزهراء (س) اصفهان از فرودین ماه ۱۳۹۵ تا فرودین ماه ۱۳۹۶ جراحی ترمیم فیستول ثانویه‌ی کامی شدند و از نظر بروز فیستول پس از ۶ ماه مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از بین ۳۰ بیمار (۱۲ مرد و ۱۸ زن) که به این روش جراحی شدند، بروز فیستول در ۴ نفر از بیماران بعد از ۶ ماه پی‌گیری، مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: ترمیم فیستول شکاف کام با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول به عنوان یک روش کارآمد همراه با کاهش درصد بروز فیستول راجعه، می‌تواند روش خوبی جهت جراحی ترمیمی شکاف کام باشد.

واژگان کلیدی: شکاف کام، ماتریکس پوستی بدون سلول، فیستول

ارجاع: ابدالی حسین، آبدار اصفهانی میثم. بررسی میزان برگشت فیستول کامی با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) در

بیماران مبتلا به شکاف کام. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۴۹۵-۱۴۹۰

مقدمه

مدیریت شکاف کام و مسایل مربوط به آن در ۲۰ ساله‌ی اخیر، بسیار بهبود یافته است و عمل‌های جراحی پیشرفته و مهمی با برداشت‌ها و روش‌های گوناگونی مطرح شده‌اند. این روش‌ها و تکنیک‌های جدید، بیشتر بر روی بهبود عملکرد تمرکز کرده‌اند. هدف از این تلاش‌ها و روش‌ها، دستیابی به بهتر صحبت کردن، اصلاح شکاف کام، کمترین ناراحتی و مزاحمت در رشد صورت و همچنین، کاهش عوارض و مشکلات گوش میانی در بیماران دارای شکاف کام است (۱-۲).

با وجود این تلاش‌ها، اصلاح شکاف‌های کامی بزرگ و فیستول ثانویه‌ی کامی بعد از اصلاح شکاف کام، همچنان به عنوان چالش مطرح است (۳-۴). گزارش‌ها در مورد بروز فیستول راجعه بسیار

گوناگون و متفاوت است. بازه‌ی گزارش شده در مقالات بین ۷۶-۰ درصد است (۹-۱). عوامل زیادی مانند کشیدگی همراه با اصلاح شکاف کام، عفونت‌های سیستم تنفسی فوقانی، خونریزی، بسته نشدن تعداد لایه‌های زیاد و افزایش شدت شکاف کام در مورد افزایش بروز Oronasal fistula (ONF) گزارش شده‌اند. همچنین، تجربه‌ی جراحان، سن، جنسیت و روش‌های جراحی قبلی استفاده شده نیز به عنوان عوامل مؤثر در بروز فیستول مطرح شده‌اند (۲). وجود این فیستول، باعث به وجود آمدن اختلال عملکردی در صحبت کردن، برگشت مایعات و غذا به بینی بیمار، بوی بد دهان، از دست دادن شنوایی، آب‌ریزش بینی و حتی مشکلات رفتاری و اجتماعی در بیماران مبتلا به فیستول کامی می‌شود (۱، ۱۰). روش‌های

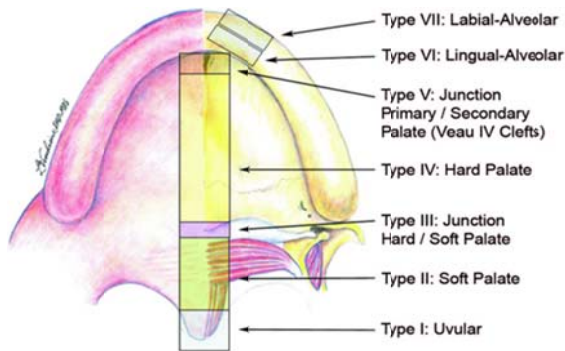
۱- دانشیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: meisamabdar@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: میثم آبدار اصفهانی

جراحی پلاستیک مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تعیین محل فیستول، از معیار Pittsburgh استفاده شد (شکل ۱) و همچنین، اندازه‌ی فیستول به صورت کوچک (کمتر از ۲ میلی‌متر)، متوسط (بین ۲-۵ میلی‌متر) و بزرگ (بیش از ۵ میلی‌متر) تعیین شد. جهت جلوگیری از تورش، تمام جراحی‌ها توسط یک جراح انجام شد.



شکل ۱. محل فیستول بر اساس معیار

(۱) Pittsburgh fistula classification system

معیارهای خروج از مطالعه عبارت از داشتن سندرم‌های ژنتیکی همراه مانند سندرم داون و ...، عدم رضایت والدین برای انجام این جراحی، عدم پی‌گیری و مراجعه‌ی بیماران پس از جراحی بودند. روش نمونه‌گیری در این مطالعه، آسان و در دسترس بود و تمام بیمارانی که در بازه‌ی زمانی اشاره شده معیار ورود را داشتند و مورد جراحی قرار گرفتند، بررسی شدند. بیماران در بازه‌های زمانی ۲ هفته، یک ماه، ۴ ماه و ۶ ماه از نظر بروز فیستول مجدد معاینه شدند. در این بازه‌ی زمانی، بیماران هیچ اقدام درمانی دیگری در رابطه با شکاف کام و فیستول کامی انجام ندادند. بیماران در صورت تمایل در مطالعه شرکت کردند. به بیماران اطمینان داده شد که در صورت عدم تمایل به شرکت در طرح، هیچ گونه تغییری در روند درمانی ایشان ایجاد نخواهد شد. از بیماران، رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد. همچنین، اجازه گرفته شد که در صورت نیاز و برای تکمیل داده‌ها، از اطلاعات ثبت شده در پرونده استفاده شود.

جهت واکاوی داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و همچنین، آزمون‌های آماری Fisher's exact و Wilcoxon استفاده گردید.

روش جراحی: تمام عمل‌های جراحی تحت بیهوشی عمومی از طریق لوله‌ی تراشه (عمومی) همراه با تزریق موضعی ۱ درصد لیدوکائین در ۱:۱۰۰۰۰۰ اپی‌نفرین انجام شد و همچنین، دز پروقیلاکسی سفالوسپورین نسل اول (Cefalotin) ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کودکان و ۱ گرم تزریق وریدی در

جراحی گوناگونی در طی دو دهه‌ی اخیر برای اصلاح فیستول کامی گزارش شده‌اند که می‌توان به روش‌های Utilizing tong flap، Buccal graft، Orbicularis orismusculomocosal flap و Acellular dermal matrix (ADM) اشاره کرد (۲۱-۳). وجود تعدد روش‌های گوناگون در ترمیم فیستول، نشان دهنده‌ی این است که نتایج محکم و استواری برای یک روش واحد وجود ندارد (۲۲).

استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (ADM) روشی بی‌خطر، آسان در استفاده، در دسترس، مؤثر در طول زمان و مقاوم به عفونت است (۲۲، ۲). ماتریکس پوستی بدون سلول، از پوست اهدا کنندگان انسانی تهیه می‌شود و در طی تولید آن، تمام آنتی‌ژن‌ها و میکروب‌ها و ویروس‌ها از بین می‌رود (۲۳، ۲). ساختار باقی مانده در ADM شامل کلاژن، الاستین، گلیکوپروآمینوگلیکان‌ها و کانال‌های عروقی است. این ماتریکس، داربستی را برای بافت مهیا می‌کند که باعث رشد و بازسازی عروقی می‌شود که همراه هیچ گونه رد شدن توسط سیستم ایمنی یا دیگر عوارض جانبی در فرد گیرنده نیست (۴، ۲). همچنین، استفاده از ADM استحکام بیشتر است و لایه‌ی دیگری را برای بسته شدن فیستول بدون افزایش میزان عفونت فراهم می‌آورد (۲۵-۲۴).

در دو دهه‌ی گذشته، مطالعاتی در مورد استفاده از AlloDerm در ترمیم فیستول کام انجام شده است. Zhang و همکاران که ADM در ۱۸ بیمار دارای فیستول کام استفاده و درصد بروز فیستول پس از ۳ ماه را ۱۱/۳ درصد گزارش کردند (۲۲). همچنین، Aldekhayel و همکاران نیز در یک مطالعه‌ی Evidence-based study، مطالعات انجام شده را بررسی کردند. آنان درصد بروز فیستول مکرر پس از جراحی و استفاده از ADM را ۸/۱ درصد گزارش کرده‌اند (۲۶). همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که Hudson و Pickett بر روی ۶ بیمار انجام دادند، هیچ موردی از فیستول شکاف کام پس از استفاده از ADM گزارش نشده است (۲۵).

با توجه به تعداد کم نمونه‌ها در مطالعات انجام شده در دنیا، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان موفقیت و بروز فیستول راجعه در بیماران دارای فیستول راجعه که با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول جراحی شده بودند، انجام گردید.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی بود. بیمارانی با هر سن و جنس که در گذشته جراحی فیستول شکاف کام انجام داده و فیستول راجعه (ثانویه) پیدا کرده بودند و به کلینیک شکاف کام بیمارستان الزهراء (س) اصفهان مراجعه کرده بودند، وارد این مطالعه شدند. اعمال جراحی از فرودین ماه سال ۱۳۹۵ آغاز و تا فروردین ماه ۱۳۹۶ ادامه داشت و بیماران پس از ۶ ماه از نظر بروز فیستول توسط

(۱) به ترتیب دو مورد در نوع ۳ و دو مورد در نوع ۲ بود و از نظر آماری رابطه‌ی معنی‌داری بین محل فیستول و بروز آن پس از جراحی وجود نداشت ($P > 0/050$).

جدول ۱. درصد میزان بروز فیستول و اطلاعات مربوط به آن در بیماران

متغیر	فراوانی		
	> ۲ میلی‌متر	۲-۵ میلی‌متر	< ۵ میلی‌متر
اندازه‌ی فیستول	۴	۱۲	۱۴
قبل از عمل	نوع ۲	نوع ۳	نوع ۴
محل فیستول	۴	۱۰	۱۲
قبل از عمل ^۰	۴	۱۰	۱۲

* بر اساس معیار Pittsburgh fistula classification system

بحث

بروز فیستول دهانی- بینی یکی از مشکلات مهمی است که تیم‌های درمانی شکاف کام با آن روبه‌رو هستند. ترمیم فیستول‌های مکرر شکاف کام، از آن چیزی که به نظر می‌رسد، سخت‌تر است و اغلب نیازمند جراحی‌های بزرگ برای حل این نقص می‌باشند (۲۸-۲۷). روش‌های جراحی گوناگونی در طی ۲ دهه‌ی اخیر برای اصلاح ONF گزارش شده‌اند که می‌توان به روش‌های Orbicularis orismusculomocosal flap، Utilizing tong flap، Acellular dermal و Conchal cartilage، Buccal graft، Free flap matrix اشاره کرد (۲۱-۳). وجود تعدد روش‌های گوناگون در ترمیم فیستول، نشان دهنده‌ی این است که نتایج محکم و استواری برای یک روش واحد وجود ندارد (۲۲).

با توجه به مشکلاتی که در روش‌های مختلف گذشته در ترمیم شکاف کام وجود دارد، جراحان ترمیمی به دنبال گرافت‌ها و بافت‌هایی هستند که انعطاف‌پذیر و بادوام و در عین حال، قابل برقراری عروق خونی قابل توجهی باشند. در هر حال، گرافت بافتی نیاز به برداشتن بافت از محل جراحی دوم است که در نتیجه باعث بروز بیماری و تحمل هزینه به بیمار می‌شود. در دو دهه‌ی اخیر، پیشرفت فن‌آوری در زمینه‌ی مهندسی بافت توانست بسیاری از انتظارات جراحان را با معرفی ADM برآورده کند.

ADM از پوست اهدا کنندگان به دست می‌آید. در پی خارج کردن اپیدرم، لایه‌ی درم باقی مانده با درجنت‌ها و محلول‌های ضد ویروس شستشو می‌دهند که باعث می‌شود اجزای سلولی جدا شوند. جدا کردن همه‌ی اجزای سلولی باعث حفاظت در برابر انتقال ویروس‌ها و پاسخ ایمنی سلولی می‌شود. AlloDerm به عنوان یک داربست برای مهاجرت فیبروبلاست‌های میزبان عمل می‌کند و در ضمن، باعث حفظ کمپلکس غشای پایه در تسهیل الحاق به اپیتلیوم سطحی می‌شود. مهاجرت فیبروبلاست‌ها، در نهایت باعث بسته شدن

بزرگ‌سالان) نیز تجویز گردید. فیستول کامی تحت بیهوشی عمومی مورد ارزیابی قرار گرفت و همچنین، برای تعیین محل فیستول و تعیین حد برش جراحی و ارزیابی تقریبی اندازه‌ی فیستول، با استفاده از پروب‌های منحنی شکل فلزی مناسب کانوله شدند. سپس، فیستول توسط جراح از ناحیه‌ی مخاط دهانی در سطح استخوان کام از قسمت بینی جدا گردید. در مرحله‌ی بعد، فلپ Mucoperiosteal کامی از محل لبه‌ی فیستول و حدود ۲-۳ میلی‌متر حاشیه‌ی فیستول را پوشش می‌دهد و مانند یک جیب برای غضروف لاله‌ی گوش آماده می‌شود. فلپ مخاطی بینی از روی استخوان کام برداشته می‌شود.

در تکنیک استفاده از AlloDerm، بعد از قطع لبه‌ی فیستول برای به وجود آمدن یک زخم جدید، در لبه‌ی فیستول برشی ایجاد شد. Mucoperiosteum فلپ دهانی، به علت در معرض قرار گرفتن بهتر فیستول بالا برده شد. سپس، Acellular dermal matrix با نام تجاری Cen-Derm که در کارخانه ساخته شده بود، مورد استفاده قرار گرفت.

از یک قطعه‌ی نازک با ضخامت ۰/۷۶-۰/۳۳ میلی‌متر استفاده گردید. AlloDerm در دور تا دور محل فیستول قرار داده شد و در زیر سطح فلپ Mucoperiosteum با Vicryl و یا Monocryl ۴-۰ سوچور زده شد. مخاط دهانی در ناحیه‌ی فیستول قبلی سوچور زده شد. مراقبت‌های پس از عمل شامل آنتی‌بیوتیک خوراکی و شستشو با کلرهگزیدان برای ۱ هفته و رژیم غذایی مایعات نرم برای ۳ هفته اعمال گردید.

یافته‌ها

تعداد ۳۰ بیمار از تاریخ فرودین ماه ۱۳۹۵ تا فرودین ماه ۱۳۹۶ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان مورد جراحی ترمیم فیستول شکاف کام با استفاده از ADM قرار گرفتند. همه‌ی این بیماران پس از حدود ۲-۳ روز پس از انجام جراحی، از بیمارستان مرخص و پس از ۶ ماه در درمانگاه شکاف کام مورد بررسی قرار گرفتند. همه‌ی بیماران تا پایان ۶ ماه در مطالعه باقی ماندند و هیچ کدام خارج نشدند. تمامی بیماران پس از ۶ ماه مراجعه کردند و توسط جراح پلاستیک شکاف کام از نظر بروز فیستول معاینه شدند. جدول ۱ وضعیت بیماران قبل از عمل جراحی را نشان می‌دهد.

از میان ۳۰ بیمار (۱۲ مرد و ۱۸ زن) با میانگین سنی ۱۸/۹ سال که به این روش جراحی شدند، بعد از ۶ ماه پی‌گیری، تنها در ۴ نفر (۱۳/۳ درصد) بروز فیستول مشاهده شد. آزمون Fisher's exact نشان داد که بروز فیستول در زنان بعد از ۶ ماه پس از جراحی بیشتر و معنی‌دارتر از مردان بوده است ($P = 0/045$). محل بروز فیستول در این ۴ نفر بر اساس معیار Pittsburgh fistula classification system

۱۰۰ درصد بوده است و لایه‌های شکاف کام در طی ۴ هفته خود به خود خوب شدند (۱۷).

Aldekhayel و همکاران، یک مطالعه‌ی مروری به سبک Evidence-based review بر روی ۵ مطالعه با تعداد نمونه‌ی کم در مورد ترمیم فیستول راجعه‌ی کامی دریافتند که بروز فیستول بعد از استفاده از AlloDerm، ۸/۱ درصد بوده است و این در مقایسه با استفاده از روش‌های قبلی (۱۲/۹ درصد) کمتر بوده است (۲۶).

یکی از محدودیت‌ها و مشکلاتی که در مطالعات بررسی فیستول شکاف کام مطرح بوده است، طراحی مطالعات به صورت گذشته‌نگر بوده است؛ در مطالعه‌ی مرور سیستماتیک Bykowski و همکاران نیز به این موضوع اشاره شده است (۹). در این مطالعه، بیماران به مدت ۶ ماه پس از جراحی به صورت آینده‌نگر و رو به جلو، تحت نظر قرار گرفتند که از این نظر، نسبت به مطالعات قبلی برتری دارد.

مطالعه‌ی حاضر نیز محدودیت‌هایی داشته است که مهم‌ترین آن‌ها حجم نمونه‌ی کم (۳۰ نفر) بود. فراهم کردن حجم نمونه‌ی زیاد، چالش اغلب مطالعاتی بوده است که با استفاده از ADM انجام شده‌اند و مطالعات قبلی نیز حجم نمونه را به عنوان یک محدودیت ذکر کرده‌اند، اما به نظر می‌رسد حجم نمونه‌ی ۳۰ نفر نیز نسبت به مطالعات قبلی به نسبت بیشتر است. همچنین، جهت مقایسه‌ی این روش با سایر روش‌های موجود، بهتر است مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی طراحی شود. با توجه به تعداد روز افزون مطالعاتی که در آن‌ها از ADM در فیستول ثانویه استفاده شده است، پیشنهاد می‌شود مرور سیستماتیک مشابه آن چه در مورد بروز فیستول اولیه در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است (۹)، در پژوهش‌های آتی انجام شود (۹).

نتیجه‌گیری نهایی این که ترمیم فیستول شکاف کام با استفاده از ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) به عنوان یک روش کارآمد همراه با موفقیت زیاد و کاهش درصد بروز فیستول راجعه، می‌تواند جایگزین خوبی برای روش‌های گذشته باشد. ماتریکس پوستی بدون سلول (AlloDerm) روشی بی‌خطر، آسان در استفاده، در دسترس، مؤثر در طول زمان و مقاوم به عفونت می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با شماره‌ی طرح ۳۹۵۴۰۰ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. منابع مالی و اعتباری این طرح، توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است. از استادان راهنما و مشاور آمار و مسؤول محترم اتاق عمل بیمارستان الزهرا (س) و کلیه‌ی افراد همکار در این طرح پژوهشی سپاسگزاری می‌گردد.

مجراهای به وجود آمده می‌شود. از مزیت‌های AlloDerm در ترمیم فیستول، می‌توان در به کاربردن و استفاده‌ی آسان و موجود بودن در ضخامت‌های گوناگون است. این گرافت پوستی، چهارچوبی را برای به وجود آمدن عروق جدید و تقویت ایجاد بافت اپیتلیال فراهم می‌سازد. یکی دیگر از مزیت‌ها و سودهای AlloDerm مقاومت در برابر انقباض و نتایج بهتر از نظر Cosmetic است (۲۹، ۱۷).

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۳۰ نفر از بیمارانی که تحت عمل جراحی فیستول ثانویه‌ی شکاف کام بودند، با روش استفاده از Acellular dermal matrix جراحی شدند و بروز فیستول شکاف کام پس از ۶ ماه در این افراد بررسی شد. فیستول مجدد شکاف کام در تعداد ۴ نفر از بیماران پس از ۶ ماه دیده شد و میزان موفقیتی برابر با ۸۶/۷ درصد به دست آمد. میزان موفقیت به دست آمده در این مطالعه، نزدیک به یافته‌های مطالعات قبلی می‌باشد.

در دو دهه‌ی گذشته، مطالعاتی در مورد استفاده از AlloDerm در ترمیم فیستول انجام شده است. Clark و همکاران، AlloDerm را برای یک بیمار با فیستول راجعه‌ی کام به کار بردند و به موفقیت کامل رسیدند. این بیمار مبتلا به سندرم داوون بود که یک شکاف کام اولیه به اندازه‌ی ۱۸ میلی‌متر و یک فیستول ۱۰ میلی‌متری داشت. شکاف کام این بیمار، یک پارگی کوچک در فضای دهانی بود که بعد از این جراحی، به مدت ۴ هفته بهبود یافته است (۴). Cole و همکاران موفقیت ۱۰۰ درصدی در ۵ بیمار با فیستول راجعه را گزارش داده‌اند. در این مطالعه، جراحان پژوهشگر AlloDerm را بین مخاط دهانی و بینی به حالت Sandwich و به روش Von Langenbeck برای ترمیم شکاف کام قرار دادند (۲۹).

Seagle و Steele، روش استفاده از AlloDerm را در ۹ نفر با روش قبلی در ۱۲ نفر مقایسه کردند. روش‌های استفاده شده شامل Oral mucoperisneal mucoperistoneal advancement، Conchal cartilage graft، Vomerine turnover flap و Mucoepithelial flap بوده است. در این مطالعه، محققان به موفقیت ۱۰۰ درصدی در همه‌ی بیمارانی که با AlloDerm ترمیم شده بودند، دست یافتند و در گروهی که با روش‌های قدیمی جراحی شده بودند، ۸۴ درصد گزارش شده است (۲).

Kirschner و همکاران، به صورت ابتکاری روش استفاده از AlloDerm را در یک گروه ۶ تایی بچه‌خوک که به صورت ایاتروژنیک فیستول شکاف کام داشتند، مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه، پدیدار شدن عروق خونی (Re-vascularization) و ترمیم فیستول به طور کامل موفقیت‌آمیز بوده است. همچنین، این محققان AlloDerm را در ۹ بیمار انسان دارای فیستول اولیه و راجعه بررسی کردند. در این بررسی نیز موفقیت در بسته شدن فیستول

References

1. Losee JE, Smith DM, Afifi AM, Jiang S, Ford M, Vecchione L, et al. A successful algorithm for limiting postoperative fistulae following palatal procedures in the patient with orofacial clefting. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(2): 544-54.
2. Steele MH, Seagle MB. Palatal fistula repair using acellular dermal matrix: The University of Florida experience. *Ann Plast Surg* 2006; 56(1): 50-3.
Anani RA, Aly AM. Closure of palatal fistula with
3. local double-breasted mucoperiosteal flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(9): e237-e240.
4. Clark JM, Saffold SH, Israel JM. Decellularized dermal grafting in cleft palate repair. *Arch Facial Plast Surg* 2003; 5(1): 40-4.
5. Andersson EM, Sandvik L, Semb G, Abyholm F. Palatal fistulas after primary repair of clefts of the secondary palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2008; 42(6): 296-9.
6. Shankar VA, Snyder-Warwick A, Skolnick GB, Woo AS, Patel KB. Incidence of palatal fistula at time of secondary alveolar cleft reconstruction. *Cleft Palate Craniofac J* 2017. [Epub ahead of print].
7. Moar KK, Sweet C, Beale V. Fistula Rate after primary palatal repair with intravelarveloplasty: a retrospective three-year audit of six units (NorCleft) in the UK. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54(6): 634-7.
8. Murthy AS, Parikh PM, Cristion C, Thomassen M, Venturi M, Boyajian MJ. Fistula after 2-flap palatoplasty: A 20-year review. *Ann Plast Surg* 2009; 63(6): 632-5.
9. Bykowski MR, Naran S, Winger DG, Losee JE. The rate of oronasal fistula following primary cleft palate surgery: A meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(4): e81-e87.
10. Li F, Wang HT, Chen YY, Wu WL, Liu JY, Hao JS, et al. Cleft relapse and oronasal fistula after Furlow palatoplasty in infants with cleft palate: Incidence and risk factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(3): 275-80.
11. Abdali H, Hadilou M, Feizi A, Omranifard M, Ardakani MR, Emami A. Recurrence rate of repaired hard palate oronasal fistula with conchal cartilage graft. *J Res Med Sci* 2014; 19(10): 956-60.
12. Abdel-Aziz M. V-Y two-layer repair for oronasal fistula of hard palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(9): 1054-7.
13. Nawfal F, Hicham B, Achraf B, Rachid B. Repair of large palatal fistula using tongue flap. *Afr J Paediatr Surg* 2014; 11(1): 82-3.
14. Adam S, Salles F, Guyot L, Cheynet F, Chossegros C, Blanc JL. The tongue flap in palatal defect reconstruction. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011; 112(1): 22-6. [In French].
15. Cox CL, Hunt GB, Cadier MM. Repair of oronasal fistulae using auricular cartilage grafts in five cats. *Vet Surg* 2007; 36(2): 164-9.
16. Honnebler MB, Johnson DS, Parsa AA, Dorian A, Parsa FD. Closure of palatal fistula with a local mucoperiosteal flap lined with buccal mucosal graft. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37(2): 127-9.
17. Kirschner RE, Wang P, Jawad AF, Duran M, Cohen M, Solot C, et al. Cleft-palate repair by modified Furlow double-opposing Z-plasty: The Children's Hospital of Philadelphia experience. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(7): 1998-2010.
18. de Castro CH, de Souza LN, Fernandes Santos MM. Use of the buccal fat pad as free graft for closure of oronasal fistula in a cleft palate patient. *J Craniofac Surg* 2015; 26(1): e14-e16.
19. Mohanna PN, Kangesu L, Sommerlad BC. The use of conchal-cartilage grafts in the closure of recurrent palatal fistulae. *Br J Plast Surg* 2001; 54(3): 274.
20. Strujak G, Nascimento TC, Biron C, Romanowski M, Lima AA, Carlini JL. Pedicle Tongue Flap for Palatal Fistula Closure. *J Craniofac Surg* 2016; 27(8): 2146-8.
21. Pinto PX, Debnath S. Use of pedicled graft of buccal fat pad to line a nasal defect in releasing pushback palatoplasty. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45(3): 249-50.
22. Zhang B, Li J, Sarma D, Zhang F, Chen J. The use of heterogeneous acellular dermal matrix in the closure of hard palatal fistula. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(1): 75-8.
23. Sclafani AP, Romo T, III, Jacono AA, McCormick S, Cocker R, Parker A. Evaluation of acellular dermal graft in sheet (AlloDerm) and injectable (micronized AlloDerm) forms for soft tissue augmentation. Clinical observations and histological analysis. *Arch Facial Plast Surg* 2000; 2(2): 130-6.
24. Aziz SR, Rhee ST, Redai I. Cleft surgery in rural Bangladesh: Reflections and experiences. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(8): 1581-8.
25. Hudson JW, Pickett DO. A 5-year retrospective review of primary palatoplasty cases utilizing an acellular collagen interpositional graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(7): 1393.
26. Aldekhayel SA, Sinno H, Gilardino MS. Acellular dermal matrix in cleft palate repair: An evidence-based review. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(1): 177-82.
27. El-Kassaby MA, Khalifah MA, Metwally SA, Abd Elkader KA. Acellular dermal matrix allograft: An effective adjunct to oronasal fistula repair in patients with cleft palate. *Ann Maxillofac Surg* 2014; 4(2): 158-61.
28. Ogle OE. The management of oronasal fistulas in the cleft palate patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2002; 14(4): 553-62.
29. Cole P, Horn TW, Thaller S. The use of decellularized dermal grafting (AlloDerm) in persistent oro-nasal fistulas after tertiary cleft palate repair. *J Craniofac Surg* 2006; 17(4): 636-41.

The Recurrence Rate in Patients with Cleft Palate Utilizing Acellular Dermal Matrix (AlloDerm) Graft

Hossein Abdali¹, Meisam Abdar-Esfahani²

Original Article

Abstract

Background: Management of cleft palate problems have been improved during last 2 decades. The purpose of palatoplasty is decrease in complications such as palatal fistula. The incidence of cleft palate fistula after palatoplasty reported widely between 0 to more than 76%. This study aimed to evaluate the efficacy of closure of hard palatal fistula using acellular dermal matrix (AlloDerm) graft.

Methods: This cross-sectional study was done during 2015 to 2016 in referral Alzahra hospital in Isfahan, Iran. Patients who had a secondary fistula in any ages referred to cleft palate clinic and signed a consent form to be operated with this method were included. Postoperative recurrence in closed fistula was checked with follow-up appointments at 6 months for all cases.

Findings: Of 30 patients (12 men and 18 women) participated in this study, recurrence of hard palatal fistula was seen in 4 patients.

Conclusion: Closure of cleft palate fistula using acellular dermal matrix is a useful method with high success rate.

Keywords: Cleft palate, Acellular dermis, Fistula

Citation: Abdali H, Abdar-Esfahani M. **The Recurrence Rate in Patients with Cleft Palate Utilizing Acellular Dermal Matrix (AlloDerm) Graft.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1490-5.

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

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

Corresponding Author: Meisam Abdar-Esfahani, Email: meisamabdar@yahoo.com

اثر بروملین بر ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ در جنین موش صحرایی

کاوه خزائیل^۱، جواد جمشیدیان^۱، محمود خاکساری مهابادی^۲، نرگس ذوالفقاری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مواجهه قبل از تولد با بیس فنول آ، با پیش‌آمدهای مضر هنگام تولد در ارتباط است. بروملین، متعلق به گروهی از آنزیم‌های هضم کننده است که به طور تجاری از میوه یا ساقه‌ی آناناس به دست می‌آید. بروملین، دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و تقویت کننده‌ی سیستم ایمنی است و در مدل‌های تجربی ایجاد کننده‌ی استرس اکسیداتیو، اثر حفاظتی داشته است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی اثر بروملین و ویتامین E (به عنوان آنتی‌اکسیدان شاخص) بر ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ بوده است.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۴ سر موش آبستن به ۶ گروه تقسیم شدند. گروه شاهد، روغن زیتون را به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کرد و گروه‌های آزمایش به ترتیب بیس فنول آ (۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ گاواژ)، بروملین (۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ داخل صفاقی)، بیس فنول آ همراه با بروملین (۱۰ و ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) و بیس فنول آ همراه با ویتامین E (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ داخل صفاقی) در روزهای ۱۵-۶ آبستنی دریافت کردند. جنین‌ها در روز ۲۰ آبستنی جمع‌آوری و بعد از اندازه‌گیری وزن و طول، از نظر ناهنجاری‌های ظاهری ارزیابی شدند.

یافته‌ها: میانگین وزن و طول در گروه بیس فنول آ 0.49 ± 1.20 گرم و 3.33 ± 21.76 میلی‌متر تعیین شد که به طور معنی‌داری کمتر از دیگر گروه‌ها بود؛ در حالی که بروملین همانند ویتامین E باعث بهبود این پارامترها شد. در بررسی ظاهری جنین‌ها، اگزئسفالی مشاهده شد که در ۲۱/۴۲ درصد جنین‌های گروه بیس فنول آ و ۵/۴۰ درصد جنین‌های گروه بیس فنول آ همراه با بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وجود داشت، اما در سایر گروه‌ها مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: تجویز بیس فنول آ در موش‌های صحرایی آبستن، به صورت معنی‌داری سبب کاهش وزن و طول جنین‌ها و ناهنجاری‌های ظاهری آن‌ها گردید. صرف نظر از مکانیسم حفاظتی، بروملین و ویتامین E می‌توانند ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ را به صورت معنی‌داری کاهش دهند.

واژگان کلیدی: بیس فنول آ، بروملین، ناهنجاری، جنین، موش صحرایی

ارجاع: خزائیل کاوه، جمشیدیان جواد، خاکساری مهابادی محمود، ذوالفقاری نرگس. اثر بروملین بر ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ در جنین

موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۵۰۳-۱۴۹۶

مقدمه

در سال‌های اخیر، کاربرد مواد پلاستیکی در زندگی که عملکرد سیستم اندوکراین را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نگرانی‌هایی در برداشته است. از ترکیباتی که در حجم زیاد برای تولید ظروف یک بار مصرف، پوشش‌های داخلی قوطی‌های کنسرو، بطری‌های نگهداری مایعات، بطری‌های تغذیه کننده‌ی اطفال و همچنین، تجهیزات الکترونیکی، پزشکی و دندان‌پزشکی استفاده می‌شود، بیس فنول آ می‌باشد (۱) که به دلیل حلالیت در چربی، از سد خونی-جفتی عبور می‌کند (۲). طبق بررسی‌های انجام شده، اتصالات مولکول‌های

بیس فنول آ در پلاستیک پلی‌کربناتی با گرم شدن یا فرار گرفتن در معرض اسیدها و بازها شکسته می‌شود و می‌تواند وارد غذا، شیر، نوشابه یا آبمیوه‌ی درون ظروف پلی‌کربناته شد و در نهایت وارد بدن انسان شود (۳-۵). این ترکیب، فعالیت استروژنی ضعیفی دارد و موجب افزایش سرطان بیضه و سینه، کاهش باروری، ناهنجاری‌های تکاملی، تغییر در عملکرد غدد درون‌ریز، کاهش کارایی دستگاه ایمنی و تأثیر منفی بر جنین می‌شود (۶، ۲). Sharf-El Deen و همکاران، با القای دزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیس فنول آ در موش‌های صحرایی آبستن، کاهش معنی‌داری در طول جنین‌های آن‌ها در مقایسه

۱- استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- دکتری حرفه‌ای دام‌پزشکی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: کاوه خزائیل

برخی مدل‌های تجربی نشان داده شده است که بروملین می‌تواند موجب افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گردد و استرس اکسیداتیو را مهار کند (۱۹). همچنین، اشاره شده است که بروملین، سبب تقویت عملکرد دستگاه ایمنی می‌گردد (۱۷).

با توجه به اثرات اثبات شده و سودمند بروملین در مدل‌های مختلف تجربی (۱۷) و این که بروملین به عنوان یک مکمل غذایی مطرح است که در آمریکا و اروپا در فروشگاه‌های غذای سالم و داروخانه‌ها عرضه می‌گردد (۲۰) و همچنین، به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی بروملین و نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد ناهنجاری‌های جنینی (۱۱)، به دلیل محدودیت مطالعات در دسترس در مورد اثرات استفاده از بروملین در دوره بارداری، این مطالعه با هدف بررسی اثر بروملین بر میانگین وزن، طول و ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ در جنین موش صحرایی و نقش حفاظتی احتمالی آن در کاهش این ناهنجاری‌ها طراحی و اجرا گردید.

روش‌ها

داروها: داروهای استفاده شده در مطالعه حاضر، شامل بیس فنول آ (Merck, Germany)، آمپول ویتامین E (اسوه، ایران) و پودر بروملین (آکروس ارگانیک، تایلند) بودند.

حیوانات: در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نژاد Wistar که از مرکز تحقیقات و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شد، استفاده گردید. موش‌های صحرایی نر و ماده یک هفته به منظور تطابق با شرایط محیطی در خانه‌ی حیوانات آن مرکز به طور مجزا از یکدیگر نگهداری شدند. در آن جا، موش‌ها تحت شرایط دمایی 21 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره‌ی ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. موش‌های صحرایی در سن ۴-۳ ماهگی و دارای میانگین وزنی 20 ± 2 گرم بودند و در شرایط یکسان از نظر تغذیه و محیط نگهداری شدند و به صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. غذای فشرده ساخت کارخانه‌ی خوراک دام و طیور پارس برای تغذیه‌ی آن‌ها استفاده شد و بستر حیوانات حداقل یک روز در میان تعویض گردید. شیوه‌نامه‌های تجربی مورد استفاده توسط کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی آزمایش‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت. برای کاهش درد و رنج حیوانات، از حداقل تعداد حیوان جهت به دست آوردن داده‌های قابل اطمینان استفاده شد.

روش کار: برای انجام عمل جفت‌گیری، هر سه موش صحرایی ماده با یک موش صحرایی نر، یک شب هم قفس شدند و روز بعد با مشاهده‌ی پلاک واژنی، روز صفر آبستنی تعیین گردید. موش‌های

با گروه شاهد گزارش کردند (۲). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Ahmed و همکاران بر روی موش‌های صحرایی آبستن انجام گرفت، مشاهده شد که تجویز بیس فنول آ با دز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت گاوآژ، سبب کاهش طول جنین در مقایسه با گروه شاهد گردید (۷). همچنین در تحقیقات متعدد نشان داده شده است که استفاده از دزهای بالای بیس فنول آ در مادران آبستن، سبب کاهش طول جنین می‌گردد (۸-۹).

برخی مطالعات نشان می‌دهد که بیس فنول آ، سبب تولید Reactive oxygen species (ROS) از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود که سبب افزایش استرس اکسیداتیو در کبد موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۱-۱۰). همچنین، مشخص شده است که بیس فنول آ در دز ۵۰۰ میکروگرم/کیلوگرم به صورت تزریقی، باعث تولید ROS و کاهش محتوای آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی شده است (۱۱). در مطالعه‌ی Berger و همکاران، به آثار مضر بیس فنول آ بر رویان موش صحرایی در شرایط محیط کشت از طریق القای مرگ سلولی و مهار تکثیر سلولی اشاره شده است (۱۲). مطالعات زیادی در مدل‌های حیوانی گزارش کرده‌اند که دریافت بیس فنول آ در دوره‌ی قبل از تولد، می‌تواند سبب القای نقایص مادرزادی شود (۱۳، ۷، ۲) و در سال‌های اخیر، پتانسیل تراژدیک و امبریوتوکسیک بیس فنول آ مشخص شده است (۲).

بروملین، ترکیب طبیعی حاصل از آناناس کموسوس است و حاوی عوامل مختلف تیول اندو-پپتیداز نظیر آنانین و کوماسین و مهارکننده‌ی پروتئیناز نظیر سیستاتین، فسفاتاز، پراکسیداز، سلولاز، گلیکوپروتئین و کربوهیدرات می‌باشد (۱۶-۱۴) و عملده‌ی خواص دارویی آن مرتبط با اثرات پروتولیتیک است که به عملکرد دستگاه گوارش کمک می‌کند و فعالیت عضلات و مفاصل را تسهیل می‌نماید (۱۷). مطالعات درون تنی (In vivo) و بیرون تنی (In vitro) متعدد خواص ضد التهابی، ضد ادم، ضد انعقادی و مهارکننده‌ی تجمع پلاکتی، آنتی‌آترو اسکروزیس، آنتی‌آنژیوژنیزس، ضد آرتریت، ضد سرطان، ضد انگل و آنتی‌باکتریال بروملین را اثبات کرده است (۱۷). همچنین، به اثرات سودمند بروملین در کاهش درد، بهبود زخم و سوختگی اشاره شده است. سازمان غذا و دارو، بروملین را در دسته‌ی مکمل‌های غذایی مجاز طبقه‌بندی نموده و سلامت آن را مورد تأیید قرار داده است (۱۵).

دز کشنده‌ی تزریقی بروملین در موش سوری ۳۵-۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و در موش صحرایی ۸۵/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم گزارش شده است، اما تجویز خوراکی آن تا دز ۱۰ گرم/کیلوگرم در موش سوری و صحرایی و خرگوش بدون تلفات بوده است (۱۸). در

تزریق شد (۲۱).

نمونه‌گیری: در روز بیستم آبستنی، تمام موش‌های صحرایی دریافت‌کننده دارو با در نظر گرفتن اصول اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی، به روش بیهوشی عمیق با کلروفورم آسان‌کشی شدند و پس از باز کردن محوطه‌ی شکمی و برش شاخ رحم، جنین‌ها از رحم موش‌ها بیرون آورده و بلافاصله از کیسه‌ی آمیون خارج شدند. برای بررسی ناهنجاری‌های ناشی از بیس فنول آ و اثرات احتمالی بروملین، جنین‌ها از نظر ظاهری در نواحی مختلف بدن ارزیابی شدند و وزن و طول جنین با ترازو و کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. تعداد جنین‌های زنده و جذب شده (Fetal resorption) نیز برای هر گروه تعیین گردید.

آنالیز آماری: نتایج به دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) به طور توصیفی و تحلیلی بررسی شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و سپس، آزمون تکمیلی Least significant difference (LSD) انجام گرفت. اختلاف میانگین بین گروه‌های مختلف در سطح $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

تعداد کل موش‌های مادر آبستن در گروه‌های مختلف مورد مطالعه، ۳۴ سر بود و تعداد جنین‌های زنده‌ی حاصل از آن‌ها، ۲۱۳ سر شمارش گردید که به تفکیک گروه‌های مختلف در جدول ۱ آمده است. شکل ۱، مقایسه‌ی رحم‌های حاوی جنین‌های زنده و جذب شده را نشان می‌دهد.

بر اساس جدول ۱، اگر چه گروه دریافت‌کننده‌ی بیس فنول آ دارای تعداد جنین‌های جذب شده‌ی بیشتری بود، اما این اختلاف در مقایسه با سایر گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مورد طول و وزن جنین‌ها، میانگین \pm انحراف معیار طول و وزن جنین‌های هر گروه در جدول ۲ آمده است.

صحرایی ماده‌ی جفت‌گیری کرده به ۶ گروه مجزا تقسیم شدند. در این مطالعه، محلول‌های بیس فنول آ ۳۰ درصد (۳۰ گرم بیس فنول آ در ۱۰۰ میلی‌لیتر روغن زیتون) و بروملین ۲ درصد (۲ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر) تهیه گردید. به منظور تعیین دز بروملین، مطالعه‌ی آزمایشی انجام گردید که طی آن، ۱۵ سر موش صحرایی در سه گروه ۵تایی به مدت دو هفته بروملین را با دزهای ۱۰، ۴۰ و ۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت تجویز داخل صفاقی دریافت کردند که در انتها، دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به عنوان دز درمانی و دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به عنوان بالاترین مقدار مشخص شده در مطالعه‌ی آزمایشی در نظر گرفته شدند. همچنین، دز ۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به دلیل ایجاد واکنش‌های نامطلوب انتخاب نشد. به موش‌های گروه اول (شاهد)، هم‌حجم با گروه‌های تیمار، روغن زیتون (به عنوان حلال بیس فنول آ) به صورت گاوآز با استفاده از Feeding tube خوراندند شد.

در گروه دوم، بیس فنول آ به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت گاوآز با استفاده از Feeding tube خوراندند شد (۲).

در گروه سوم، بروملین به میزان ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (بر اساس مطالعه‌ی آزمایشی) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید.

در گروه چهارم، هم‌زمان با تجویز بیس فنول آ به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت گاوآز، بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن (بر اساس مطالعه‌ی آزمایشی به عنوان دز درمانی) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

در گروه پنجم، هم‌زمان با تجویز بیس فنول آ به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآز، بروملین به میزان ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (به عنوان بالاترین مقدار مشخص شده در مطالعه‌ی آزمایشی) به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

در گروه ششم، هم‌زمان با تجویز بیس فنول آ به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوآز، ویتامین E به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی

جدول ۱. تعداد موش‌های صحرایی آبستن، جنین‌های زنده و جذب شده در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

گروه‌ها	وضعیت جنین‌ها	تعداد موش آبستن	تعداد جنین‌های زنده	تعداد جنین‌های جذب شده	کل
			تعداد(درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
شاهد		۷	۳۹ (۹۵/۱۲)	۲ (۴/۸۸)	۴۱ (۱۰۰)
بیس فنول آ		۶	۲۸ (۸۴/۸۵)	۵ (۱۵/۱۵)	۳۳ (۱۰۰)
بروملین ۴۰		۵	۳۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۳۶ (۱۰۰)
بیس فنول آ + بروملین ۱۰		۶	۳۷ (۹۲/۵۰)	۳ (۷/۵۰)	۴۰ (۱۰۰)
بیس فنول آ + بروملین ۴۰		۵	۴۳ (۹۷/۷۳)	۱ (۲/۲۷)	۴۴ (۱۰۰)
بیس فنول آ + ویتامین E		۵	۳۰ (۹۶/۷۷)	۱ (۳/۲۳)	۳۱ (۱۰۰)



شکل ۲. مقایسه‌ی طول جنین در گروه‌های مورد مطالعه
(۱): گروه شاهد، (۲): گروه بیس فنول آ به همراه بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، (۳): گروه بیس فنول آ

در مورد وزن جنین‌ها، گروه شاهد دارای بیشترین وزن و گروه دریافت‌کننده‌ی بیس فنول آ دارای کمترین وزن بودند. با مراجعه به جدول ۲ مشخص شد که دریافت بیس فنول آ به صورت معنی‌داری وزن جنین را نسبت به تمام گروه‌ها کاهش داد ($P < 0/001$). دریافت بروملین با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ویتامین E، اگر چه باعث افزایش وزن جنین‌ها نسبت به گروه بیس فنول آ شد، اما هنوز به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/001$). در این بین، گروه دریافت‌کننده بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای جنین‌هایی بود که وزن آن‌ها اختلاف معناداری با گروه شاهد نداشت. در بررسی ظاهری جنین‌های گروه‌های مختلف، تنها ناهنجاری مشاهده شده، اگزینسفالی بود (شکل ۳) که در ۲۱/۴۲ درصد جنین‌های گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ و ۵/۴ درصد جنین‌های گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ همراه با بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وجود داشت و در سایر گروه‌ها مشاهده نشد.



شکل ۳. مقایسه‌ی جنین بیست روزه‌ی موش صحرایی سالم (گروه شاهد) و دارای ناهنجاری اگزینسفالی (گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ). در سمت چپ تصویر، جنین سالم و در سمت راست جنین دچار ناهنجاری اگزینسفالی (پیکان زرد) مشاهده می‌شود.



شکل ۱. رحم موش صحرایی دارای جنین‌های ۲۰ روزه در گروه شاهد (بالا) و جذب جنینی (Fetal resorption) در گروه بیس فنول آ (پایین)

همان‌گونه که در جدول ۲ مشخص شده است، طول جنین‌های گروه شاهد به صورت معنی‌داری بزرگ‌تر از سایر گروه‌ها بود ($P < 0/010$).

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین \pm انحراف معیار طول (بر حسب میلی‌متر) و وزن (بر حسب گرم) جنین‌های گروه‌های مختلف

نام گروه	طول جنین (میلی‌متر)	وزن جنین (گرم)
شاهد	9.29 ± 3.68	0.502 ± 0.188
بیس فنول آ	4.76 ± 3.33	0.120 ± 0.049
بروملین ۴۰	3.36 ± 2.73	0.344 ± 0.057
بیس فنول آ + بروملین ۱۰	3.70 ± 4.9	0.53 ± 1.09
بیس فنول آ + بروملین ۴۰	3.32 ± 4.74	0.345 ± 1.40
بیس فنول آ + ویتامین E	3.45 ± 7.58	0.55 ± 1.67

*- حروف کوچک تفاوت، نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($P < 0/050$) در هر ستون است.

همچنین، جنین‌های گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ، به طور معنی‌داری دارای طول کوچک‌تر از جنین‌های سایر گروه‌ها بودند ($P < 0/001$) (شکل ۲). جنین‌های گروه دریافت‌کننده بروملین با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری کوچک‌تر از گروه شاهد و از گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ به تنهایی، بزرگ‌تر بودند ($P < 0/001$). در گروه‌هایی که بیس فنول آ را همراه با بروملین و ویتامین E (گروه‌های ۴-۶) دریافت کرده بودند، طول جنین اگر چه به طور معنی‌داری کوچک‌تر از گروه شاهد ($P < 0/010$) و بزرگ‌تر از گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ ($P < 0/001$) بود، اما با گروه دریافت‌کننده بروملین با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، اگر چه میانگین طول جنین در گروه دریافت‌کننده بیس فنول آ همراه با بروملین با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از سایر گروه‌های دریافت‌کننده بروملین و همچنین، گروه ویتامین E کمتر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث

تعداد جنین‌های جذب شده: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اگر چه گروه دریافت کننده بیس فنول آ دارای تعداد جنین‌های جذب شده‌ی بیشتری بود، اما این اختلاف در مقایسه با دیگر گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. در تأیید نتایج پژوهش حاضر، Morrissey و همکاران در بررسی سمیت بیس فنول آ بر روی موش‌های صحرایی و آزمایشگاهی گزارش کردند که افزایش معنی‌داری در میزان جذب جنین‌ها در گروه‌های دریافت کننده بیس فنول آ مشاهده نگردید (۲۲). با توجه به بررسی‌های صورت گرفته و منابع در دسترس، به نظر می‌رسد بیشتر مطالعات (۲۳-۲۴)، افزایش میزان جنین‌های جذب شده در گروه‌های دریافت کننده بیس فنول آ را گزارش کرده‌اند که مطابق با نتایج مطالعه‌ی حاضر نیست. در توضیح این اختلاف، می‌توان به تفاوت دزهای استفاده شده بیس فنول آ و همچنین، طول مدت تجویز آن اشاره کرد؛ چرا که توجه دقیق‌تر به این مطالعات نشان می‌دهد که دزهای بالاتر بیس فنول آ (همچون ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و طول بیشتر مدت تجویز (از روز صفر تا ۱۵ یا روز صفر تا ۱۹) در مطالعات پیش‌گفته استفاده شده است. در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، تجویز بیس فنول آ بین روزهای ۱۵-۶ انجام شد که دوره‌ی ارگانوژنز موش صحرایی و پس از لانه‌گزینی بود (۲۵). ضمن این که در پژوهش حاضر نیز بیشترین تعداد جنین جذب شده در گروه دریافت کننده بیس فنول آ وجود داشت؛ هر چند که از نظر آماری، اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

تغییرات طول جنین‌ها: تجویز بیس فنول آ با دز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در موش‌های آبستن این مطالعه، باعث کاهش معنی‌دار طول جنین‌های آن‌ها در مقایسه با سایر گروه‌ها گردید. Sharf-El Deen و همکاران، با القای دزهای ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیس فنول آ در موش‌های صحرایی آبستن، کاهش معنی‌داری در طول جنین‌های آن‌ها در مقایسه با گروه شاهد گزارش کردند که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌سو است (۲). در مطالعه‌ی Ahmed و همکاران بر روی موش‌های صحرایی آبستن، مشاهده شد که تجویز خوراکی به صورت گاوآز بیس فنول آ با دز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، سبب کاهش طول جنین در مقایسه با گروه شاهد گردید (۷). این مطالعه نیز نتایج پژوهش حاضر را تأیید می‌کند. همچنین، در تحقیقات متعدد نشان داده شده است که استفاده از دزهای بالای بیس فنول آ (همچون دز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در پژوهش حاضر) در مادران آبستن سبب کاهش طول جنین می‌گردد (۲۷-۲۶، ۹-۸). اعتقاد بر این است که مواجهه‌ی جنین با ترکیبات مختل کننده‌ی غدد درون ریز، سبب کاهش رشد جنین می‌گردد (۲۶). از طرف دیگر، با توجه به خاصیت استروژنی بیس فنول آ (۲۸) و وجود این

حقیقت که مواجهه‌ی داخل رحمی با ترکیبات استروژنی سبب محدودیت رشد داخل رحمی می‌گردد (۲۹)، کوچک‌تر بودن طول جنین در جنین‌های گروه دریافت کننده بیس فنول، منطقی می‌باشد. هر چند که مکانیسم سمیت بیس فنول آ بر روی جنین هنوز به طور کامل آشکار نشده است، مطالعات قبلی از توانایی بیس فنول آ بر تغییر الگوهای میتلاسیون DNA حکایت دارند (۳۰). همچنین، مشخص شده است که بیس فنول آ باعث تولید ROS و کاهش محتوای آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی شده است (۱۱).

همان‌طور که گفته شد، ویتامین E و بروملین سبب افزایش طول جنین‌ها در مقایسه با گروه دریافت کننده بیس فنول آ شدند. ویتامین E، یک آنتی‌اکسیدان شناخته شده است و مطالعات نشان می‌دهد که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها به علت کاهش استرس اکسیداتیو در جفت، سبب افزایش رشد جفت و جنین می‌گردد (۳۱). Ahmed و همکاران، با تجویز برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها در موش‌های صحرایی آبستن دریافت کننده بیس فنول آ، بهبود رشد جنین‌های آن‌ها را مشاهده کردند (۷).

در برخی مدل‌های تجربی، نشان داده شده است که بروملین می‌تواند سبب افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گردد و استرس اکسیداتیو را مهار کند (۱۹). بنابراین، شاید بتوان گفت که بروملین نیز به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدان که همچون ویتامین E دارد، سبب کاهش استرس اکسیداتیو در گروه دریافت کننده بیس فنول آ می‌شود و احتمال می‌رود با بهبود وضعیت رشد جفت، سبب افزایش رشد جنین شده است. عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دریافت کننده بیس فنول آ و بروملین نیز بر تقویت این فرضیه می‌افزاید.

دز بالاتر بروملین در مطالعه‌ی حاضر (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نتوانست به اندازه‌ی دز پایین‌تر (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، طول جنین‌های دریافت کننده بیس فنول آ را افزایش دهد. از آن جایی که جنین‌های گروهی که فقط بروملین با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت کردند نیز به صورت معنی‌داری طول کمتر از گروه شاهد داشتند، شاید بتوان گفت دزهای بیشتر بروملین در موش‌های آبستن به علت اختلالات احتمالی که ایجاد می‌نماید، سبب کاهش طول جنین نسبت به دزهای پایین‌تر می‌شود. اگر چه اظهار نظر دقیق‌تر در این مورد، نیازمند مطالعات بیشتر بر روی بروملین در دوره‌ی آبستنی می‌باشد.

تغییرات وزن جنین‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز بیس فنول آ در موش‌های صحرایی آبستن به صورت معنی‌داری سبب کاهش وزن جنین‌های آن‌ها گردید و استفاده از ویتامین E و بروملین همراه با بیس فنول آ، نتوانست کاهش وزن جنین‌ها را تا حدودی جبران کند، اما بهترین تأثیر را دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بروملین داشت که جنین‌های این گروه از نظر وزن اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد

نقص در تشکیل استخوان‌های مجامعه منجر شوند.

از طرفی، اثر تحریک سیستم ایمنی مادر در جلوگیری از عوارض تراوتونیک ناشی از تجویز داروها و اشعه‌ی ایکس بررسی شده است (۳۳). مطالعات مختلفی به اثر ایمنی‌زایی بروملین اشاره داشته و عنوان کرده‌اند که بروملین، سبب تقویت کارکرد دستگاه ایمنی می‌گردد (۳۴-۳۵، ۱۶). همچنین، در برخی مدل‌های تجربی نشان داده شده است که بروملین می‌تواند استرس اکسیداتیو را مهار کند (۱۹)؛ البته، نباید از نظر دور داشت که ممکن است هر دو مکانیسم به صورت هم‌زمان یا با تقویت یکدیگر توانسته باشند این اثر را بگذارند. در عین حال، استفاده از ویتامین E در این پژوهش، سبب شد که اگزوسفالی در مقایسه با گروه بیس فنول آ به صورت معنی‌داری کاهش یابد و احتمال می‌رود این امر بتواند به دلیل اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین E و کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد شده‌ی ناشی از مصرف بیس فنول آ باشد. اظهار نظر دقیق‌تر در مورد مکانیسم حفاظتی بروملین، نیازمند مطالعات تکمیلی است و باید مواردی همچون پروفایل استرس اکسیداتیو، شاخص‌های ایمنی مادری و جنین و حتی پارامترهای التهابی در گروه‌ها مقایسه شود. بنابراین می‌توان گفت بروملین می‌تواند اگزوسفالی ناشی از بیس فنول آ را به صورت وابسته به دز کاهش دهد و یا حتی به صفر برساند.

نتیجه‌گیری نهایی این که تجویز بیس فنول آ در موش‌های صحرایی آبستن، به طور معنی‌داری سبب کاهش وزن و طول جنین‌ها و ناهنجاری‌های ظاهری آن‌ها گردید. صرف نظر از مکانیسم حفاظتی بروملین و ویتامین E، می‌تواند ناهنجاری‌های ظاهری ناشی از بیس فنول آ را به صورت معنی‌داری کاهش دهند...

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر نتیجه‌ی پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای دام‌پزشکی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به دلیل تأمین اعتبار مالی تشکر می‌گردد.

نداشتند. در تأیید نتایج پژوهش حاضر، مطالعات زیادی (۲۶، ۷، ۲) به کاهش وزن جنین در اثر تجویز بیس فنول آ برای مادران آبستن اشاره کرده‌اند. همچنین، عوارض مصرف دزهای پایین بیس فنول آ در دوره‌ی آبستنی همچون مسمومیت حاملگی، محدودیت رشد داخل رحمی جنین (Intrauterine growth restriction یا IUGR) و نارس بودن جنین‌ها توسط Benachour و Aris بررسی شده است (۳۲). با توجه به اثرات استروژنیک بیس فنول آ (۲۲) و دقت به این نکته که تجویز ترکیبات مختل کننده غدد درون‌ریز سبب اختلالات رشد جنین در رحم می‌گردد (۲۶)، کاهش وزن جنین‌ها در گروه‌های دریافت کننده‌ی بیس فنول آ، مورد انتظار بود.

در مورد اثر مثبت بروملین و ویتامین E بر وزن جنین، همان طور که پیش از این در مورد پارامتر طول جنین توضیح داده شد، احتمال می‌رود بتوان به اثر آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات در مقابل استرس اکسیداتیو احتمالی ایجاد شده به وسیله‌ی بیس فنول آ اشاره کرد. هر چند که اظهار نظر دقیق‌تر مستلزم مطالعات بیشتر و آگاهی از وضعیت پروفایل استرس اکسیداتیو در گروه‌های مورد مطالعه است.

اگزوسفالی: در بررسی ظاهری جنین‌های گروه‌های مختلف، تنها ناهنجاری مشاهده شده، اگزوسفالی بود که در ۲۱/۴۲ درصد جنین‌های گروه دریافت کننده‌ی بیس فنول آ و ۵/۴ درصد جنین‌های گروه دریافت کننده‌ی بیس فنول آ همراه با بروملین با دز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وجود داشت و در سایر گروه‌ها مشاهده نشد. Sharf-El Deen و همکاران، تراوتونیسیتی بیس فنول آ را در موش‌های صحرایی بررسی کردند و کاهش القایی استخوانی شدن مجامعه را به صورت وابسته به دز و زمان گزارش نمودند (۲). با توجه به این که بیشتر استخوان‌های سر و صورت توسط سلول‌های مزانشیمی مشتق از ستیغ عصبی ساخته می‌شوند (۲۵)، بعید به نظر نمی‌رسد که متابولیت‌های مختلف فنل همچون بیس فنول آ، از طریق تأثیرگذاری بر روند تمایز این سلول‌ها اثر بگذارند و از تبدیل آن‌ها به استئوبلاست‌ها جلوگیری کنند و در نهایت، به نقایص اسکلتی نظیر

References

1. Wang J, Schnute WC. Direct analysis of trace level bisphenol A, octylphenols and nonylphenol in bottled water and leached from bottles by ultra-high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2010; 24(17): 2605-10.
2. Sharf-El Deen O, El-Bakry S, Ali Abo Shaeir W, Elshaer F, Adel M. Teratogenicity of bisphenol-A (BPA) in pregnant rat. *Am-Euras J Toxicol Sci* 2017; 7(4): 229-38.
3. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: A review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 2009; 30(1): 75-95.
4. Hoekstra EJ, Simoneau C. Release of bisphenol A from polycarbonate: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013; 53(4): 386-402.
5. Goodson A, Robin H, Summerfield W, Cooper I. Migration of bisphenol A from can coatings--effects of damage, storage conditions and heating. *Food Addit Contam* 2004; 21(10): 1015-26.
6. Ranjit N, Siefert K, Padmanabhan V. Bisphenol-A and disparities in birth outcomes: a review and directions for future research. *J Perinatol* 2010; 30(1): 2-9.

7. Ahmed HI, EzzEldin E, Ahmed AA, Ali AA. The possible protective effects of some antioxidants against growth retardation and malformations induced by bisphenol-A in rats. *Life Sci J* 2013; 10(4): 1575-86.
8. Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VW, Koch HM, et al. Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: The generation R study. *Environ Health Perspect* 2013; 121(3): 393-8.
9. Hijazi A. Effects of prenatal exposure to bisphenol A on fetal lung development [PhD Thesis]. London, ON: The University of Western Ontario; 2016.
10. Nakagawa Y, Tayama S. Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 2000; 74(2): 99-105.
11. Jain S, Kumar CH, Suranagi UD, Mediratta PK. Protective effect of N-acetylcysteine on bisphenol A-induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(6): 1404-9.
12. Berger RG, Hancock T, deCatanzaro D. Influence of oral and subcutaneous bisphenol-A on intrauterine implantation of fertilized ova in inseminated female mice. *Reprod Toxicol* 2007; 23(2): 138-44.
13. Richter CA, Birnbaum LS, Farabolini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007; 24(2): 199-224.
14. Maurer HR. Bromelain: Biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(9): 1234-45.
15. Napper AD, Bennett SP, Borowski M, Holdridge MB, Leonard MJ, Rogers EE, et al. Purification and characterization of multiple forms of the pineapple-stem-derived cysteine proteinases ananain and comosain. *Biochem J* 1994; 301 (Pt 3): 727-35.
16. Irene D, Chen BJ, Lo SH, Liu TH, Tzen JT, Chyan CL. Resonance assignments and secondary structure of a phytocystatin from *Ananas comosus*. *Biomol NMR Assign* 2012; 6(1): 99-101.
17. Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep* 2016; 5(3): 283-8.
18. Duke JA, Bogenschultz-Godwin MJ, Ottesen AR. Duke's handbook of medicinal plants of Latin America. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008. p. 45.
19. Agarwal S, Chaudhary B, Bist R, Bacoside A and bromelain relieve dichlorvos induced changes in oxidative responses in mice serum. *Chem Biol Interact* 2016; 254: 173-8.
20. Ley CM, Tsiami A, Ni Q, Robinson N. A review of the use of bromelain in cardiovascular diseases. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011; 9(7): 702-10.
21. Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Arslan O, Aksoy S. Beneficial effects of vitamins C and E against oxidative stress in diabetic rats. *Nutr Res* 2005; 25(6): 625-30.
22. Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA. The developmental toxicity of bisphenol A in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 8(4): 571-82.
23. Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci* 2001; 69(22): 2611-25.
24. George KR, Malini NA. Maternal exposure to xenoestrogen bisphenol A on embryo fetal development and teratogenic potential in *rattus norvegicus*. *The Bioscan* 2012; 7(3): 517-20.
25. Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2014. p. 141-9.
26. Manikkam M, Crespi EJ, Doop DD, Herkimer C, Lee JS, Yu S, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. *Endocrinology* 2004; 145(2): 790-8.
27. Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Quesada I, Nadal A. Bisphenol-A treatment during pregnancy in mice: A new window of susceptibility for the development of diabetes in mothers later in life. *Endocrinology* 2015; 156(5): 1659-70.
28. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 3): 415-22.
29. Bamigboye AA, Morris J. Oestrogen supplementation, mainly diethylstilbestrol, for preventing miscarriages and other adverse pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD004353.
30. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(32): 13056-61.
31. Jones ML, Mark PJ, Mori TA, Keelan JA, Waddell BJ. Maternal dietary omega-3 fatty acid supplementation reduces placental oxidative stress and increases fetal and placental growth in the rat. *Biol Reprod* 2013; 88(2): 37.
32. Benachour N, Aris A. Toxic effects of low doses of bisphenol-A on human placental cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 241(3): 322-8.
33. Holladay SD, Sharova LV, Punareewattana K, Hrubeck TC, Gogal RM, Jr., Prater MR, et al. Maternal immune stimulation in mice decreases fetal malformations caused by teratogens. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(2-3): 325-32.
34. Engwerda CR, Andrew D, Ladhams A, Mynott TL. Bromelain modulates T cell and B cell immune responses in vitro and in vivo. *Cell Immunol* 2001; 210(1): 66-75.
35. Hale LP. Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *Int Immunopharmacol* 2004; 4(2): 255-64.

Effect of Bromelain on Apparent Abnormalities Induced by Bisphenol A in Rat Fetus

Kaveh Khazaeel¹, Javad Jamshidian¹, Mahmood Khaksary-Mahabady², Narges Zolfaghari³

Original Article

Abstract

Background: Prenatal exposure to bisphenol A (BPA) has been associated with adverse birth outcomes. Bromelain belongs to a group of protein digesting enzymes obtained commercially from the fruit or stem of pineapple. It is known to possess antioxidant and immunomodulatory effects and to protect against oxidative stress in experimental models. The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of bromelain and vitamin E (a well-known antioxidant) on apparent abnormalities of bisphenol A in rat model.

Methods: In this experimental study, 34 pregnant rats were divided into 6 groups. Control group received olive oil gavage and test groups received bisphenol A (300 mg/kg, gavage), bromelain (40 mg/kg, intraperitoneal), bisphenol A plus bromelain (10 mg/kg, intraperitoneal), bisphenol A plus bromelain (40 mg/kg, intraperitoneal), and bisphenol A (300 mg/kg, intraperitoneal) plus vitamin E (100 mg/kg, intraperitoneal) at 6th-15th days of gestation. Fetuses were collected at 20th day of gestation and after determination of weight and length, they were evaluated for apparent abnormalities.

Findings: The mean weight and length of fetuses received bisphenol A were 1.20 ± 0.49 g and 21.76 ± 3.33 mm, respectively, that significantly were less than other groups; but bromelain improved them, as same as vitamin E. In apparent evaluation of fetuses, only exencephaly was seen in 21.42 percent of fetuses in bisphenol A group and 5.4 percent of fetuses in bisphenol A plus bromelain (10 mg/kg) group, while it was not seen in the other groups.

Conclusion: Regardless of protective mechanism of bromelain, results of this study showed that bromelain can decrease apparent abnormalities of bisphenol A.

Keywords: Bisphenol A, Bromelain, Abnormalities, Fetus, Rat

Citation: Khazaeel K, Jamshidian J, Khaksary-Mahabady M, Zolfaghari N. **Effect of Bromelain on Apparent Abnormalities Induced by Bisphenol A in Rat Fetus.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1496-503.

1- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Doctor of Veterinary Medicine, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Kaveh Khazaeel, Email: k.khazaeel@scu.ac.ir

بررسی میزان بیان miR-143 و miR-145 در تومور و حاشیه‌ی تومور بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

شبنم وردینی^۱، بهزاد برادران^۲، بهرام گلستانی ایمانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میکروRNAها (Micro RNA یا miRNA)، RNAهای غیر کد کننده به طول تقریبی ۲۲ نوکلئوتید می‌باشند که با اتصال به mRNA ژن هدف، بیان آن را تنظیم و نقش برجسته‌ی خود را به عنوان oncomiRs یا miRNA سرکوبگر تومور، اعمال می‌نمایند. تغییرات بیان miRNAها، نقش اساسی در پاتوبیولوژی سرطان‌های متعدد دارد. این تحقیق، با هدف بررسی بیان miR-143 و miR-145 در بافت تومور و حاشیه‌ی تومور بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد.

روش‌ها: بافت تومور و حاشیه‌ی تومور ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال بعد از نمونه‌برداری مورد بررسی قرار گرفت. محتوای کل RNA از هر دو نوع بافت به وسیله‌ی TRIzol استخراج شد و سپس، complementary DNA (cDNA) miRNAها سنتز گردید. ارزیابی میزان بیان miRNAها به روش Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) با استفاده از رنگ‌آمیزی SYBR Green انجام شد. برای تجزیه و تحلیل آماری، از نرم‌افزار GraphPad Prism برای مقایسه‌ی سطح بیان miRNAهای تومور و حاشیه‌ی تومور استفاده شد.

یافته‌ها: سطح بیان miR-143 و miR-145 در بافت تومور در مقایسه با حاشیه‌ی تومور کاهش پیدا کرد ($P < 0/0001$).

نتیجه‌گیری: سطح بیان miR-143 و miR-145 در بافت‌های تومور کمتر از حاشیه‌ی تومور بود. کاهش میزان بیان آن‌ها نشان می‌دهد که miR-143 و miR-145 می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص سرطان کولورکتال استفاده شوند. همچنین، ممکن است این miRNAها به عنوان اهداف درمانی در سرطان کولورکتال معرفی گردند.

واژگان کلیدی: miR-143، miR-145، سرطان کولورکتال

ارجاع: وردینی شبنم، برادران بهزاد، گلستانی ایمانی بهرام. بررسی میزان بیان miR-143 و miR-145 در تومور و حاشیه‌ی تومور بیماران مبتلا به

سرطان کولورکتال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۲): ۱۵۰۸-۱۵۰۴

مقدمه

سرطان کولورکتال (Colorectal cancer یا CRC)، به عنوان سومین سرطان شایع در مردان و دومین سرطان شایع در زنان، در کل جهان می‌باشد (۱). میزان شیوع سرطان کولورکتال در ایران، در کل جمعیت ۱۹/۶۶ در ۱۰۰۰۰۰ نفر و میزان شیوع آن در مردان ۲۰/۴۸ و در زنان ۱۸/۸۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ از جمعیت گزارش شده است (۲). علت ایجاد این بیماری، رشد و تکثیر لجام گسیخته‌ی سلول‌های کولون و یا رکتوم است که می‌تواند منجر به گسترش بیماری به سایر بخش‌های بدن طی فرایند متاستاز شود (۳). غربالگری می‌تواند میزان بروز مرگ و میر ناشی از سرطان

کولورکتال را به طور چشم‌گیری کاهش دهد، اما در حال حاضر، در بیشتر کشورها برنامه‌های غربالگری به صورت منظم انجام نمی‌گیرد (۴). تشخیص در مراحل اولیه از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند و منجر به افزایش طول عمر بیماران می‌شود. روش‌های مولکولی بر اساس آنالیز RNA و DNA مدفوع، طی سه دهه‌ی اخیر در حال توسعه و پیشرفت می‌باشند (۵).

یکی از جدیدترین روش‌ها، تحقیقات در ارتباط با miRNA (Small non-coding endogenous RNA) می‌باشد. miRNAها زیر گروه بزرگی از RNAهای غیر کد کننده و تک رشته‌ای، به طول تقریبی ۲۲ نوکلئوتید بود که از نظر تکاملی حفاظت شده بودند و در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، ارومیه، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بهزاد برادران

استخراج miRNA از نمونه‌ها و سنتز Complementary DNA

(cDNA): RNAهای نمونه‌ها با استفاده از محلول تریزول (Roche, Germany) مطابق دستورالعمل مربوط استخراج شدند. برای بررسی کیفیت و غلظت RNAها از دستگاه Nano Drop (Thermo, آمریکا) استفاده شد. سنتز cDNA به روش پلی A پلیمرز با استفاده از کیت Universal cDNA synthesis (miRCUR LNA™ Universal RT microRNA PCR) (EXIQON, دانمارک) بر اساس دستورالعمل آن انجام گرفت.

Quantitative real-time PCR: میزان بیان ژن‌ها با استفاده از دستگاه (Light Cycler 96 Roche) اندازه‌گیری شد. ابتدا، cDNAهای سنتز شده با توجه به توصیه‌ی کیت LNA™ PCR primer set UniRT (EXIQON, دانمارک) ۱ به ۲۰ رقیق شدند. سپس، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آماده‌ی کیت، اقدام به آماده‌سازی نمونه‌ها برای Real-time PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر گردید. اجزای واکنش شامل ۵ میکرولیتر Mastermix، ۲ میکرولیتر cDNA رقیق شده، ۲ میکرو لیتر آب مقطر استریل، ۱ میکرولیتر پرایمر اختصاصی miR-145-5p (Product no: ۲۰۴۸۳)، miR-143-5p (Product no: ۲۰۳۹۰۷) U6 snRNA و miR-143-5p (Product no: ۲۰۴۵۷۰) بودند. چرخه‌ی دمایی PCR عبارت از یک چرخه‌ی دناتوره کننده‌ی اولیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه، ۴۵ چرخه شامل دناتوره کننده در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، Annealing در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و طول‌سازی در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه بود که پس از اتمام آن، داده‌های حاصل به روش $2^{-\Delta CT}$ آنالیز گردید. در مطالعه‌ی حاضر، از ژن U6 به عنوان ژن شاهد داخلی استفاده گردید. برای بررسی ویژگی Real-time PCR انجام شده، Melting peaks نمونه‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز آماری: پس از بررسی توزیع داده‌ها با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها برای مقایسه‌ی اختلاف میانگین نسبت بیان miR-145 و miR-143 در نمونه‌ی تومور در مقایسه با نمونه‌ی به ظاهر طبیعی حاشیه‌ی تومور، بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون t استفاده گردید. تمامی آنالیزهای آماری و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه‌ی ۶ انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ نمونه‌ی تومور و حاشیه‌ی تومور که ۱۸ مورد متعلق به مردان و ۱۲ مورد متعلق به زنان بود، مورد بررسی قرار گرفت. بیماران مورد مطالعه، دارای میانگین سنی $56/5 \pm 8/8$ سال در محدوده‌ی سنی ۳۶-۷۸ سال بودند. تومور ۵ بیمار در درجه‌ی I،

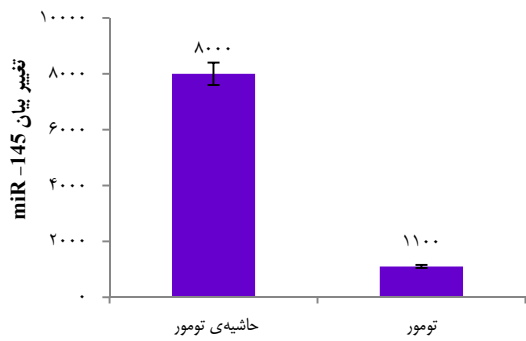
فرایند تنظیم بیان ژن بعد از رونویسی عمل می‌کنند (۶). miRNAها می‌توانند به عنوان تومور ساپرسور یا oncomiRs و نیز به عنوان سرکوبگر بیان ژن‌های مهم مرتبط با سرطان و یا به عنوان نشانگرهای مفید زیستی در تشخیص و درمان سرطان نقش داشته باشند (۷-۸). miR-143 و miR-145 هر دو در فاصله‌ی حدود ۱/۸ کیلوباز از یکدیگر در روی کروموزوم ۵ و در موقعیت 5q32 قرار گرفته‌اند که هر کدام از miRNA اولیه‌ی یکسانی منشأ گرفته‌اند (۹). miR-143 و miR-145 از جمله miRNAهایی هستند که نقش مهمی در وظایف سلولی داشتند و در انواع بافت‌ها و سلول‌ها بیان می‌شوند؛ چرا که هر دو از یک خوشه هستند و می‌توانند وظایف یکسانی داشته باشند (۹).

miR-143 و miR-145 در برخی از سرطان‌ها نظیر سرطان سینه، ریه، معده، مثانه، پروستات، تخمدان، رحم، سر و گردن به صورت کاهش بیان گزارش شده است (۱۰-۱۲). میزان بیان miR-143 و miR-145 در سلول‌های مختلف سرطانی متفاوت بوده است (۹) و همچنین، بعضی از مطالعات نیز miR-143 و miR-145 را به صورت کاهش بیان در سرطان کلورکتال گزارش کرده‌اند و نشان دادند که نقش خاصی را در توسعه‌ی سرطان کلون و یا رکتوم ایفا می‌کنند، اما در پیشرفت بیماری نقشی ندارند (۱۳-۱۴). در سرطان کلورکتال، جستجو برای نشانگرهای زیستی بهتر برای تشخیص بیماری ضروری است. miR-143 و miR-145 دارای فعالیت ضد تومورزایی می‌باشند و در مراحل مختلف مرتبط با سرطان نظیر تکثیر، حمله و مهاجرت نقش دارند (۱۵).

با توجه به اهمیت و نقش miR-143 و miR-145 در مهار تومورهای سرطانی، این مطالعه برای اولین بار در کشور ایران با هدف بررسی میزان بیان miRNAهای پیش‌گفته در بافت سرطانی کلورکتال و مقایسه‌ی آن با بافت (به ظاهر طبیعی) حاشیه‌ی تومور به منظور یافتن نشانگر زیستی احتمالی جهت تشخیص سرطان کلورکتال انجام شد.

روش‌ها

نمونه‌ها و بیماران: بعد از دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران تحت عمل جراحی در بیمارستان امام رضا (ع) در تبریز، ۳۰ نمونه‌ی تازه‌ی سرطان کلورکتال و ۳۰ نمونه‌ی حاشیه‌ی از نمونه‌های جراحی شده از کولون یا رکتوم اخذ شد و در محلول RNase Latter جهت انجام آنالیز مولکولی به آزمایشگاه مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انتقال داده شد. پیش از شروع این مطالعه، کلیات آن توسط کمیته‌ی اخلاق معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد تأیید و تصویب قرار گرفت.



شکل ۲. تغییر بیان miR-145 در نمونه‌های حاشیه‌ی تومور (به ظاهر طبیعی) نسبت به توموری

مطالعه‌ی Zhu و همکاران، افزایش بیان miR-143 و miR-145 در سلول‌های اپیتلیال کولون را گزارش کردند که مورد هدف پروتئوکژن‌های MYC و Ras قرار می‌گیرند (۱۷). در این راستا، اثر ژن *cdk6* که کنترل‌کننده‌ی تکثیر است نیز گزارش شده است (۱۸). همچنین، بیان miR-143 و miR-145 در آدنوکارسینوم پانکراس داکتال نیز به صورت افزایش بیان گزارش شده است (۱۹-۲۰). افزایش بیان miR-145 در حاشیه‌ی تومور در مرحله‌ی تشخیص بیماری، به خصوص در گلیوبلاستوما و سلول‌های فلسی کارسینومای سر و گردن در افراد آسیایی بسیار مهم است (۲۱).

در مطالعه‌ی دیگری، افزایش بیان miR-143 و miR-145 در سلول‌های لنفوم بورکیت گزارش شده است (۲۲). یافته‌های این مطالعه با یافته‌های سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، ناهمسو است. برای اولین بار، مطالعه‌ی Wang و همکاران نشان داد که بیان miR-143 تنها در روده‌ی بزرگ مشاهده شد و بیان آن، هیچ رابطه‌ای با تمایز و تهاجم ندارد. بعدها مشخص شد که miR-145 و miR-143 نقش مهمی در توسعه‌ی سرطان کلورکتال دارند، اما در پیشرفت بیماری نقش ندارند (۲۳). بیان miR-145 بستگی به محل سرطان دارد و آن در کولون و رکتوم دیده می‌شود و در سرطان کولون کمتر از سرطان رکتوم می‌باشد. miR-145 با فرایندهای زیستی خود مانند رشد، تکثیر و مهار آپوپتوز با سرطان کلورکتال در ارتباط است (۲۳).

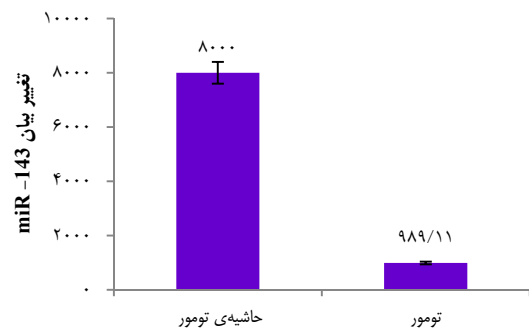
کاهش بیان miR-143 و miR-145 می‌تواند 5 Extracellular-signal-regulated kinase (ERK5) و 1 Insulin-like growth factor receptor (IGF-IR) و 1 Insulin receptor substrate (ISR-1) را مورد هدف قرار دهد و به طور مستقیم در تومورژنیز سرطان کلورکتال نقش داشته باشد (۲۴). نتایج مطالعه‌ی Schee و همکاران نشان داد که کاهش بیان miR-145 به عنوان یک رویداد اولیه‌ی زود هنگام در بروز سرطان کلورکتال شناسایی شده است (۲۵). در مطالعه‌ی حاضر نیز نتایج

۲۲ بیمار در درجه‌ی II و ۳ بیمار در درجه‌ی III قرار داشت. محل تومور ۱۷ بیمار در راست روده، ۹ بیمار در کولون نزولی و ۴ بیمار در سیگموئید واقع بود (جدول ۱).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک مربوط به بیماران

اطلاعات بالینی و آسیب‌شناسی	تعداد (درصد)
جنس (گروه مورد n = ۳۰)	مرد (۶۰/۰۰) ۱۸
	زن (۴۰/۰۰) ۱۲
محدوده‌ی سنی	۳۶-۷۸
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۵۶/۵۰ ± ۸/۸۰
سابقه‌ی مصرف سیگار	منفی (۵۰/۰۰) ۱۵
	مثبت (۴۳/۳۳) ۱۳
اطلاعات ناکافی	۲ (۶/۶۶)
مرحله‌ی بالینی سرطان (Stage)	I (۱۶/۶۶) ۵
	II (۳۳/۳۳) ۲۲
	III (۱۰/۰۰) ۳
محل تومور	راست روده (۵۶/۶۶) ۱۷
	کولون نزولی (۳۰/۰۰) ۹
	سیگموئید (۱۳/۳۳) ۴

میزان بیان miR-143 و miR-145 در بافت سرطانی کاهش معنی‌داری نسبت به بافت حاشیه‌ی آن در سرطان کلورکتال داشت ($P < 0/0001$) (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. تغییر بیان miR-143 در نمونه‌های حاشیه‌ی تومور (به ظاهر طبیعی) نسبت به توموری

بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیان miR-143 و miR-145 در نمونه‌های توموری و حاشیه‌ی توموری کلورکتال بود. شناسایی miRNAها بینش جدیدی در تحقیقات سرطان فراهم آورد (۱۶). داده‌های در دسترس در مورد بیان miRNA در سرطان نشان می‌دهد که miRNAها می‌توانند پتانسیل تشخیصی داشته باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۱۰۳۳۰۵۱۳۹۴۱۰۰۱ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه می‌باشد. بدین وسیله از تمامی مسؤولان و کارکنان مرکز تحقیقات ایمونولوژی (IRC یا Immunology Research Center) دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بیمارستان امام رضا (ع) تبریز و همچنین، تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

مشابهی به دست آمده است که همسو با مطالعات قبلی در رابطه با کلورکتال بوده و تأیید کننده‌ی ارتباط سرطان کلورکتال با کاهش بیان miR-143 و miR-145 در این بیماری می‌باشد. در این مطالعه، مشخص شد که بیان miR-143 و miR-145 در بافت تومور کلورکتال، کاهش معنی‌داری نسبت به بافت حاشیه‌ی تومور داشته است. یافته‌های این مطالعه، احتمال مطرح شدن miR-145 و miR-143 را به عنوان اهداف درمانی در سرطان کلورکتال به صورت Replacement therapy مورد توجه قرار می‌دهد.

References

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- Esna-ashari F, Sohrabi MR, Abadi AR, Mehrabian AA, Kolahi AA, Yavari P, et al. Colorectal cancer prevalence according to survival data in Iran in 2007. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2008; 32(3): 221-5. [In Persian].
- Berg M, Soreide K. Genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2011; 12(12): 9426-39.
- Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383(9927): 1490-502.
- Koga Y, Yamazaki N, Matsumura Y. New molecular diagnosis and screening methods for colorectal cancer using fecal protein, DNA and RNA. *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14(1): 107-20.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281-97.
- Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(4): 259-69.
- Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299(4): 425-36.
- Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNA-143 and -145 in colon cancer. *DNA Cell Biol* 2007; 26(5): 311-20.
- Iio A, Nakagawa Y, Hirata I, Naoe T, Akao Y. Identification of non-coding RNAs embracing microRNA-143/145 cluster. *Mol Cancer* 2010; 9: 136.
- Wang Y, Lee CG. MicroRNA and cancer--focus on apoptosis. *J Cell Mol Med* 2009; 13(1): 12-23.
- Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(7): 2257-61.
- Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1(12): 882-91.
- Cummins JM, He Y, Leary RJ, Pagliarini R, Diaz LA, Jr., Sjoblom T, et al. The colorectal microRNAome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(10): 3687-92.
- Bauer KM, Hummon AB. Effects of the miR-143/-145 microRNA cluster on the colon cancer proteome and transcriptome. *J Proteome Res* 2012; 11(9): 4744-54.
- Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302(1): 1-12.
- Zhu H, Dougherty U, Robinson V, Mustafi R, Pekow J, Kupfer S, et al. EGFR signals downregulate tumor suppressors miR-143 and miR-145 in Western diet-promoted murine colon cancer: role of G1 regulators. *Mol Cancer Res* 2011; 9(7): 960-75.
- Zhang F, Taipale M, Heiskanen A, Laiho M. Ectopic expression of Cdk6 circumvents transforming growth factor-beta mediated growth inhibition. *Oncogene* 2001; 20(41): 5888-96.
- Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297(17): 1901-8.
- Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnoij A, et al. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26(30): 4442-52.
- Yang J, Zhang JY, Chen J, Chen C, Song XM, Xu Y, et al. Prognostic role of microRNA-145 in various human malignant neoplasms: a meta-analysis of 18 related studies. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 254.
- Ferreira AC, Robaina MC, Rezende LM, Severino P, Klumb CE. Histone deacetylase inhibitor prevents cell growth in Burkitt's lymphoma by regulating PI3K/Akt pathways and leads to upregulation of miR-143, miR-145, and miR-101. *Ann Hematol* 2014; 93(6): 983-93.
- Wang CJ, Zhou ZG, Wang L, Yang L, Zhou B, Gu J, et al. Clinicopathological significance of microRNA-31, -143 and -145 expression in colorectal cancer. *Dis Markers* 2009; 26(1): 27-34.
- Shi B, Sepp-Lorenzino L, Prisco M, Linsley P, deAngelis T, Baserga R. Micro RNA 145 targets the insulin receptor substrate-1 and inhibits the growth of colon cancer cells. *J Biol Chem* 2007; 282(45): 32582-90.
- Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, Fodstad O, Flatmark K. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 505.

Evaluation of miR-143 and miR-145 Expression in Tumors and Tumor Margins in Patients with Colorectal Cancer

Shabnam Vardini¹, Behzad Baradaran², Bahram Golestani-Eimani³

Original Article

Abstract

Background: microRNAs are non-coding RNAs with about 22 nucleotides in length which modulate gene expression by binding to the gene target mRNA; they have eminent role as oncomiRs or microRNAs tumor suppressors. Changes in microRNAs expression have a radical role in pathobiology of different cancers. In this research, miR-143 and miR-145 expression in the tumor cells and tumor margins of patients with colorectal cancer were evaluated.

Methods: Tumor cells and tumor margins were examined after being biopsied from 30 patients with colorectal cancer. Total RNA content was extracted from both tissue types with TRIzol reagent and then, complementary DNA (cDNA) of miRNAs were synthesized. microRNAs expression level was assessed through reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method using the SYBR Green. For statistical analysis, GraphPad Prism software was applied to compare the expression level of the microRNAs between tumor cells and tumor margins.

Findings: The expression level of miR-143 and miR-145 were significantly lower in tumors compared to the margins ($P < 0.0001$ for both).

Conclusion: Expression level of miR-143 and miR-145 were down-regulated in tumors compared to the margins. Lower expression level revealed that miR-143 and miR-145 can be utilized as diagnostic biomarkers in colorectal cancer. This may also introduce these microRNAs as colorectal cancer therapeutic targets.

Keywords: miR-143, miR-145, Colorectal cancer

Citation: Vardini S, Baradaran B, Golestani-Eimani B. Evaluation of miR-143 and miR-145 Expression in Tumors and Tumor Margins in Patients with Colorectal Cancer. J Isfahan Med Sch 2017; 35(452): 1504-8.

1- MSc Student, Department of Biology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

2- Associate Professor, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

Corresponding Author: Behzad Baradaran, Email: behzad_im@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 452, 4th Week December 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy Edit, Layout Edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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