



مقاله های پژوهشی

- بررسی نتایج به دست آمده با تکنیک IHC Immunohistochemistry (IHC) در ارزیابی افزایش بیان HER2 در بافت کارسینومای مهاجم مجرای پستان با روش Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) ۲۳۲۱
 دکتر آذر برادران، پروانه حاج علیخانی، محمد کاظم غیبی، دکتر محمدرضا مهاجری، علی مهرابی کوشکی
- بررسی دقت تشخیصی سونوگرافی داپلر رنگی در سندرم Carpal Tunnel ۲۳۲۷
 دکتر رضا جلی، دکتر مهسا اخوان، دکتر مهسا محمدیان
- بهبود ویژگی های ساختار فوق میکروسکوپی میلین، بعد از پیوند سلول های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان در موش صحرایی مدل بیماری Multiple Sclerosis (MS) ۲۳۳۳
 دکتر ناظم قاسمی، دکتر شهناز رضوی، دکتر حسین صالحی
- روند هزینه های انجام شده توسط سازمان بیمه ی سلامت برای افراد تحت پوشش در مناطق روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰ نفر استان اصفهان در سال های ۹۲-۱۳۸۸ ۲۳۴۱
 دکتر رضا خدیوی، دکتر احمد صائیان، مهدی خسروی، ریحانه ناصحی
- بررسی نقش حمایتی ویتامین C بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تجویز وانادیل سولفات ۲۳۵۱
 عاطفه مهدیان زاد، صفورا مظاهری، دکتر مهدی نعمت بخش، دکتر اردشیر طالبی، دکتر آذر برادران
- بررسی مقایسه ای تسهیل دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی اتیلن گلیکول در بیماران مسموم ۲۳۶۰
 دکتر غلامعلی دوروشی، دکتر مهدی مصری، دکتر سید کاظم طاهری، سعید حبیب الهی

مقاله کوتاه

- بررسی تغییرات پروتئین واکنش دهنده ی C، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بعد از هشت هفته تمرین هوازی ۲۳۶۸
 دکتر عبدالصالح زر، دکتر اسکندر رحیمی، محمد بیژن پور

Original Articles

- Evaluation of Immunohistochemistry Technique in Detecting HER2 Overexpression in Invasive Ductal Breast Carcinoma Using Fluorescence in-situ Hybridization Method 2326
 Azar Baradaran MD, Parvaneh Hajalikhani, Mohammad Kazem Gheybi, Mohammad Reza Mohajeri MD, Ali Mehrabi-Koushki MSc
- Accuracy of Color Doppler Sonography in Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome 2332
 Reza Jalli MD, Mahsa Akhavan MD, Mahsa Mohammadian MD
- Improvement of Myelin Ultrastructure after Transplantation of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cell in Rat Multiple Sclerosis Model 2340
 Nazem Ghasemi PhD, Shahnaz Razavi PhD, Hosein Salehi PhD
- The Pattern of Costs by the Health Insurance Organization for the People in Urban Areas with Population under Twenty Thousands and Nomads in Isfahan Province, Iran, 2009-2013 2350
 Reza Khadivi MD, Ahmad Saebian MD, Mahdi Khosravi, Reyhaneh Nasehi
- The Role of Vitamin C in Vanadyl-Sulfate-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity 2359
 Atefeh Mahdianrad, Safoora Mazaheri MSc, Mehdi Nematbakhsh PhD, Ardeshir Talebi MD, Azar Baradaran MD
- Comparative Study of Gastrointestinal Disposal Facility Following Administration of Magnesium Hydroxide, Lactulose and Polyethylene Glycol in Poisoned Patients 2367
 Gholamali Dorooshi MD, Mahdi Mesri MD, Seied Kazem Taheri MD, Saeid Habibollahi

Short Communication

- Changes in C-Reactive Protein, Fibrinogen and Lipid Profile in Elderly Men after Eight Weeks of Aerobic Training 2373
 Abdossaleh Zar PhD, Eskandar Rahimi PhD, Mohammad Bijanpour MSc



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۶۶)، هفته دوم اسفند ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزاتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای 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 ۲۱ 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 منحصر 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 امکان‌پذیر 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.

نحوه ارایه مقاله

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست نوشته 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 دست نوشته‌هایی 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 و 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.

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

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با 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 دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد. - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

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

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

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

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

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از

دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم افزارها 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: Eshtiaqh 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: Tailor R, editor. Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤل 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 مسؤل ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی نتایج به دست آمده با تکنیک **Immunohistochemistry (IHC)** در ارزیابی افزایش بیان **HER2** در بافت کارسینومای مهاجم
مجرای پستان با روش **(FISH) Fluorescence in Situ Hybridization** ۲۳۲۱

دکتر آذر برادران، پروانه حاج علیخانی، محمد کاظم غیبی، دکتر محمدرضا مهاجری، علی مهربانی کوشکی

۲۳۲۷.....**Carpal Tunnel** در سندرم داپلر رنگی در سندرم
دکتر رضا جلی، دکتر مهسا اخوان، دکتر مهسا محمدیان

بهبود ویژگی‌های ساختار فوق میکروسکوپی میلین، بعد از پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان در موش صحرایی مدل بیماری
(MS) Multiple Sclerosis ۲۳۳۳

دکتر ناظم قاسمی، دکتر شهناز رضوی، دکتر حسین صالحی

روند هزینه‌های انجام شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت برای افراد تحت پوشش در مناطق روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان اصفهان
در سال‌های ۹۲-۱۳۸۸..... ۲۳۴۱

دکتر رضا خدیوی، دکتر احمد صائیان، مهدی خسروی، ریحانه ناصحی

۲۳۵۱..... بررسی نقش حمایتی ویتامین **C** بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تجویز وانادیل سولفات
عاطفه مهدیان راد، صفورا مظاهری، دکتر مهدی نعمت‌بخش، دکتر اردشیر طالبی، دکتر آذر برادران

۲۳۶۰..... بررسی مقایسه‌ای تسهیل دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی‌اتیلن گلیکول در بیماران مسموم
دکتر غلامعلی دوروشی، دکتر مهدی مصری، دکتر سید کاظم طاهری، سعید حبیب‌الهی

مقاله کوتاه

۲۳۶۸..... بررسی تغییرات پروتئین واکنش‌دهنده‌ی **C**، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بعد از هشت هفته تمرین هوازی
دکتر عبدالصالح زر، دکتر اسکندر رحیمی، محمد بیژن‌پور

بررسی نتایج به دست آمده با تکنیک (IHC) Immunohistochemistry در ارزیابی افزایش بیان HER2 در بافت کارسینومای مهاجم مجرای پستان با روش (FISH) Fluorescence in Situ Hybridization

دکتر آذر برادران^۱، پروانه حاج علیخانی^۲، محمد کاظم غیبی^۳، دکتر محمدرضا مهاجری^۴، علی مهربابی کوشکی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کارسینومای پستان، شایع‌ترین سرطان در میان زنان است. ژن HER2 (Human epidermal growth factor receptor-2) یک پروتو انکوژن است که گیرنده‌ی تیروزین کیناز خانواده‌ی Epidermal growth factor receptor را کد می‌کند و افزایش بیان آن، در برخی موارد کارسینومای پستان دیده می‌شود. مطالعه‌ی حاضر، با هدف ارزیابی تکنیک (IHC) Immunohistochemistry در شناسایی موارد مثبت پروتئین HER2 به روش Fluorescence in situ hybridization (FISH) و بررسی ارتباط متغیرهای آسیب‌شناختی بالینی با بیان ژن HER2 انجام شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۳۹۳، ۱۹۰ نمونه از بیماران مبتلا به کارسینومای مهاجم مجرای که نتایج IHC آن‌ها از نظر HER2 به صورت ++ یا +++ گزارش شده بود، جمع‌آوری و به روش FISH میزان بیان HER2 بررسی شد. همچنین، ارتباط بین عوامل آسیب‌شناختی بالینی شامل سن، درجه‌ی تومور و وضعیت هورمون گیرنده با بیان ژن HER2 ارزیابی شد. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: از ۱۹۰ نمونه‌ی مربوط به کارسینومای مهاجم پستان، از نظر HER2 در روش IHC، ۱۶۰ نمونه ++ و ۳۰ نمونه +++ بود. گیرنده‌ی استروژن (ER یا Estrogen receptor) در ۶۴/۲ درصد بیماران و گیرنده‌ی پروژسترون (Progesterone receptor یا PR) در ۷۴/۲ درصد آنان بیان شده بود. بلوک‌های مثبت روش FISH، از نظر HER2 در روش IHC، در ۲۷/۵ درصد ++ و ۸۳/۳ درصد +++ بود. موارد منفی گیرنده‌ی استروژن در بیماران HER2 مثبت، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/001$). بیماران HER2 مثبت از نظر گیرنده‌ی پروژسترون نیز بیشتر منفی بودند ($P = 0/013$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نشان داده شد که روش IHC به تنهایی روش مناسبی برای ارزیابی بیان HER2 و تصمیم‌گیری جهت درمان با Trastuzumab حتی در موارد IHC برابر +++ نیست.

واژگان کلیدی: کارسینومای مهاجم پستان، Immunohistochemistry، ژن HER2، Fluorescence in-situ hybridization

ارجاع: برادران آذر، حاج علیخانی پروانه، غیبی محمد کاظم، مهاجری محمدرضا، مهربابی کوشکی علی. بررسی نتایج به دست آمده با تکنیک Immunohistochemistry (IHC) در ارزیابی افزایش بیان HER2 در بافت کارسینومای مهاجم مجرای پستان با روش (FISH) Fluorescence in Situ Hybridization. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۲۶-۲۳۲۱

هیستوپاتولوژیک، وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و وضعیت ژن ۲-Human epidermal growth factor receptor (HER2) از مهم‌ترین آن‌ها می‌باشند (۱).
۸۰ درصد کارسینوماهایی که هر دو گیرنده‌ی استروژن و پروژسترون آن‌ها مثبت است، به درمان هورمونی پاسخ می‌دهند؛ در

مقدمه

سرطان پستان، از شایع‌ترین سرطان‌های غیر پوستی در میان زنان است. عوامل تعیین‌کننده‌ی پیش‌آگهی متنوع هستند و اندازه‌ی تومور، متاستاز به گره‌های لنفاوی، متاستاز دوردست، تهاجم موضعی، کارسینومای التهابی، زیر گره‌های هیستولوژیک، درجه

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

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

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۴- متخصص پاتولوژی، اصفهان، ایران

۵- کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mehrabi@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: علی مهربابی کوشکی

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی در سال ۱۳۹۳ در مرکز آموزشی-درمانی الزهراء (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بلوک‌های پارافینی نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرای پستان بود که در سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ در بخش پاتولوژی مرکز آموزشی-درمانی الزهراء (س) اصفهان بایگانی شده بود.

نمونه‌های بلوک پارافینی کارسینومای مهاجم پستان موجود در واحد پاتولوژی بیمارستان الزهراء (س) که دارای قسمت مهاجم (Invasive) کافی جهت بررسی بود و نیز نتایج آزمون FISH آن در دسترس قرار داشت، به مطالعه وارد شد. نمونه‌هایی که در تثبیت کننده‌ای غیر از فرمالین بافریزه تثبیت شده بودند، نمونه‌هایی که مدت زمان تثبیت آن‌ها کمتر از ۶ و بیش از ۷۲ ساعت بود، بیوپسی‌های سوزنی که دچار Edge artifact در سراسر بافت یا Crush artifact شده بود و نمونه‌های با رنگ‌پذیری قوی HER2 در سلول‌های پوششی داکت‌ها و لوبول‌های طبیعی در رنگ‌آمیزی IHC، از مطالعه خارج شد. نمونه‌گیری در این مطالعه، به شیوه‌ی سرشماری بود و طی آن، کلیه‌ی نمونه‌های دارای معیارهای ورود از ابتدای سال ۱۳۹۱ تا پایان شهریور ماه ۱۳۹۳ مورد مطالعه قرار گرفت.

روش کار بدین صورت بود که پس از تصویب طرح، با مراجعه‌ی پژوهشگر به بایگانی واحد پاتولوژی بیمارستان و بررسی نمونه‌های پاتولوژی کارسینومای مهاجم مجرای پستان، اطلاعات هر نمونه شامل سن، وضعیت مثبت یا منفی بودن گیرنده‌ی استروژن و پروژسترون و درجه‌ی تومور از میان نمونه‌های درجه‌ی ++ و +++، بیان ژن HER2 در روش IHC ثبت شد و سپس، نمونه‌ها از نظر وضعیت FISH مورد بررسی قرار گرفتند.

روش FISH روی همه‌ی نمونه‌های ++ و +++ انجام شد. بلوک‌های پارافینی انتخاب شده، شامل بافت کارسینومای مهاجم مجرای بود که با روش FISH دو رنگی آنالیز شد. یک DNA probe به رنگ نارنجی با توالی ۲۱۸ kb شامل ژن HER2 و DNA probe دیگر به رنگ سبز شامل سانترومر کروموزوم ۱۷ بود.

کیست مورد استفاده جهت رنگ‌آمیزی، (Abbott Molecular) PathVysion HER2 DNA Probe kit آمریکا) بود که مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده، مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌ها پس از انجام تکنیک، با میکروسکوپ فلورسنت ارزیابی شد. سیگنال‌های سبز و نارنجی در هسته‌ی حدود ۸۰ سلول در دو محل ارزیابی گردید و میزان سیگنال ژن HER2 و سیگنال سانترومر کروموزوم ۱۷ ثبت شد. در صورتی که نسبت HER2/CEP17 بیشتر یا مساوی ۲ بود، مطابق توصیه‌ی FDA، نمونه از نظر بیان ژن HER2 مثبت تلقی می‌شد.

حالی که فقط ۴۰ درصد مواردی که دارای یکی از این دو گیرنده هستند، به درمان پاسخ می‌دهند. پاسخ به درمان هورمونی، در سرطان‌های فاقد گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، کمتر از ۱۰ درصد است، اما پاسخ آن‌ها به شیمی‌درمانی مطلوب می‌باشد (۱).

کارسینومای پستان بر اساس وضعیت مولکولی به پنج زیر گروه لومینال A، لومینال B، دارای HER2، Basal-like و Normal breast-like تقسیم می‌شود (۲).

کارسینومای پستان با بیان HER2 بین ۲۰-۱۵ درصد کل موارد را شامل می‌شود (۳-۶). ژن HER2 از خانواده‌ی Epidermal growth factor receptor (EGFR) است و روی کروموزوم 17q21 قرار دارد. این ژن، باعث فعال شدن پیام‌های داخل سلولی برای رشد و تکثیر سلول می‌شود (۷). بیان بیش از حد ژن HER2، اغلب با پیش‌آگهی ضعیف‌تر در بیماران مبتلا به سرطان پستان همراه است و منجر به مقاومت در برابر برخی موارد شیمی‌درمانی می‌شود (۷-۱۵).

سه داروی HER2 trastuzumab، Lapatinib و Pertuzumab در دهه‌های اخیر در درمان موارد HER2 مثبت در سرطان‌های متاستاتیک پستان به کار رفته‌اند (۱۱). تعیین وضعیت HER2 برای تصمیم‌گیری صحیح درمانی ضروری در بیمار است.

Fluorescence in-situ hybridization (FISH) و Immunohistochemistry (IHC)، دو روش مرسوم جهت تعیین وضعیت HER2 هستند (۱۲-۱۱). نتایج روش IHC به چهار گروه تقسیم می‌شود که شامل درجات ۰، +، ++ و +++ است. این درجات، بر حسب درصد سلول‌های توموری مثبت، کامل یا ناکامل رنگ گرفتن غشای سلول‌های تومورال و شدت رنگ‌پذیری سلول‌ها داده می‌شود. نتایج به صورت مثبت، منفی و نامعلوم یا غیر قابل تفسیر گزارش می‌گردد.

روش FISH، روشی معتبر جهت بررسی وضعیت HER2 است و نتایج آن به دو دسته‌ی مثبت و منفی تقسیم می‌شود (۱۲، ۳).

مطابق با توصیه‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا (American Society of Food and Drug Administration) و انجمن کلینیکال انکولوژی آمریکا/کالج پاتولوژیست‌های آمریکا (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists یا ASCO/CAP) نتایج ۰ و + در IHC به عنوان HER2 منفی، موارد با درجه‌ی +++، مثبت و موارد با درجه‌ی ++، مشکوک در نظر گرفته می‌شود و باید دوباره با روش FISH ارزیابی شوند (۱۱).

مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی روش IHC در شناسایی موارد مثبت پروتئین HER2 به روش FISH و بررسی ارتباط متغیرهای آسیب‌شناختی بالینی با بیان ژن HER2 انجام شد.

معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/850$). در جدول ۱ بیان ژن HER2 بر اساس خصوصیات بیماران آمده است. بر حسب آزمون χ^2 ، بیان ژن HER2 بر حسب تهاجم لنفی عروقی، وجود گیرنده‌های استروژن و پروژسترون و وضعیت HER2 در IHC اختلاف معنی‌دار داشت، اما بیان این ژن بر حسب محل تومور و درجه‌ی تومور، اختلاف معنی‌داری نشان نداد؛ به طوری که بیمارانی که تزیاید ژن را در روش FISH نشان داده بودند، درجه‌ی بالاتری نسبت به موارد منفی در روش FISH نداشتند ($P = 0/371$).

بحث

در حال حاضر، افزایش بیان ژن HER2 به عنوان عاملی مؤثر در پیش‌آگهی و نحوه‌ی درمان بیماران با کارسینومای مهاجم مجرای پستان شناخته شده است (۱۷-۱۶). داروی Trastuzumab به عنوان درمان ادجوانت یا نئوادجوانت در شیمی‌درمانی بیماران مبتلا به کارسینومای مهاجم مجرای پستان استفاده می‌شود و تأثیر به‌سزایی در بهبود و پیش‌آگهی بیماران دارد. این دارو، اثری بر درمان بیمارانی که از نظر HER2 منفی هستند، ندارد و تنها عوارض کاردیوتوکسیک و هزینه‌ی چشم‌گیر را به آن‌ها تحمیل می‌کند (۱۸-۱۱). با توجه به هزینه‌ی زیاد و عوارض این درمان، نیاز به روشی دقیق، حساس و به صرفه از نظر اقتصادی جهت تعیین وضعیت بیان ژن HER2 وجود دارد (۱۹-۲۰).

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری، در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) ثبت و با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 و t تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۹۰ نمونه‌ی بلوک پارافینی بافتی از بیماران مبتلا به کارسینومای مهاجم مجرای پستان که نتیجه‌ی IHC آن‌ها ++ و +++ بود، جمع‌آوری شدند که از این تعداد، ۱۶۰ نمونه (۴۸/۲ درصد) ++ و ۳۰ نمونه (۱۵/۸ درصد) +++ بودند. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه، ۴۳/۶۳ با دامنه‌ی ۲۷/۷۷ سال بود. از نظر درجه‌ی تومور، ۹۰ بیمار (۴۳/۳ درصد) در درجات ۱ و ۲ و ۴۵ بیمار (۲۵/۲ درصد) در درجه‌ی ۳ بودند و درجه‌ی ۵۵ نمونه مشخص نشده بود.

گیرنده‌ی استروژن در ۱۲۲ نمونه (۶۴/۲ درصد) و گیرنده‌ی پروژسترون در ۱۴۱ بیمار (۷۴/۲ درصد) بیان شده بود. تهاجم لنفوواسکولار در ۸۷ بیمار (۴۵/۷ درصد) دیده شد.

بیان ژن HER2 با روش FISH مطابق با معیارهای FDA در ۴۴ بیمار از ۱۶۰ نمونه (۲۷/۵ درصد) با IHC برابر ++ و ۲۵ نمونه از ۳۰ نمونه‌ی (۸۳/۳ درصد) با IHC برابر +++ دیده شد و به طور کلی، ۶۹ بیمار (۳۶/۳ درصد) از نظر ژن HER2 با روش FISH مثبت بودند. میانگین سن بیماران HER2 مثبت و منفی، به ترتیب برابر $48/5 \pm 11/1$ و $48/8 \pm 10/8$ سال بود و طبق آزمون t، اختلاف

جدول ۱. توزیع فراوانی بیان ژن HER2 بر حسب مشخصات تومور

متغیر	بیان HER2 در روش FISH	مثبت	منفی	مقدار P
محل	چپ	۳۸ (۵۵/۱)	۵۲ (۴۳/۰)	۰/۱۱۰
	راست	۳۱ (۴۴/۹)	۶۹ (۵۷/۰)	
درجه	۱ و ۲	۲۹ (۴۲/۰)	۶۱ (۵۰/۴)	۰/۳۷۱
	۳	۱۸ (۲۶/۱)	۲۷ (۲۲/۳)	
	نامشخص	۲۲ (۳۱/۹)	۳۳ (۲۷/۳)	
تهاجم لنفی عروقی	دارد	۳۵ (۵۰/۷)	۵۲ (۴۳/۰)	< ۰/۰۰۱
	ندارد	۳۴ (۴۹/۳)	۶۲ (۵۱/۲)	
گیرنده‌ی استروژن	مثبت	۳۳ (۴۷/۸)	۸۹ (۷۳/۶)	< ۰/۰۰۱
	منفی	۳۶ (۵۲/۲)	۳۲ (۲۶/۴)	
گیرنده‌ی پروژسترون	مثبت	۴۲ (۶۰/۹)	۹۹ (۸۱/۸)	۰/۰۱۳
	منفی	۲۷ (۳۹/۱)	۲۲ (۱۸/۲)	
IHC	+++	۴۴ (۶۳/۸)	۱۱۶ (۹۵/۹)	< ۰/۰۰۱
	+++	۲۵ (۳۶/۲)	۵ (۴/۱)	

FISH: Fluorescence in situ hybridization; IHC: Immunohistochemistry

عوامل خطر بیان ژن HER2 بهتر مشخص شود. در تحقیق حاضر، تنها ۲۷/۵ درصد موارد با IHC مساوی ++، ژن HER2 را بیان کردند که در مقایسه با سایر مطالعات، درصد کمتری بود. مشابه سایر مطالعات، ارتباط معکوس بین بیان گیرنده های هورمونی و بیان HER2 وجود داشت، اما درجهی تومور و محل تومور ارتباطی با بیان HER2 نداشت.

در انجام این مطالعه، محدودیت هایی وجود داشت؛ مانند این که پروتئین های Ki-67 و P53 در این مطالعه بررسی نشدند؛ در حالی که در برخی مطالعات مشاهده شده است که P53 مثبت و درصد بالاتر Ki-67، با خطر بیشتر بیان ژن HER2 همراه می باشند. از طرفی، تعداد نمونه های IHC برابر +++ نسبت به موارد ++ کمتر بود. در یک متآنالیز، بیان شده است که موارد HER2 که در روش IHC برابر + و + است، نباید به طور کامل از نظر HER2 منفی تلقی شود و موارد +++ نیز نباید به طور کامل از نظر HER2 مثبت تلقی گردد (۳۰). در مطالعه ای حاضر نیز ۱۶/۷ درصد از بیماران با IHC برابر +++ از نظر HER2 در بررسی به روش FISH منفی بودند.

نتیجه گیری نهایی این که برای ارزیابی ژن HER2 در بیماران مبتلا به کارسینومای مهاجم مجرای، روش IHC حتی در موارد +++، روش مناسبی نیست و روش دیگری برای ارزیابی HER2 مورد نیاز است. از این رو، تحقیقات در گروه های بزرگ تر و بررسی عوامل خطر بیشتر در جمعیت های مورد مطالعه توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

مقاله ای حاضر حاصل پایان نامه ای دوره ای دکترای حرفه ای پروانه حاج علیخانی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می باشد که در معاونت پژوهش و فناوری این دانشگاه تصویب شد و با حمایت های این معاونت به انجام رسید. بدین وسیله، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر و قدردانی می نمایند.

روش استاندارد طلایی برای ارزیابی ژن HER2 در میان پاتولوژیست ها، مورد تردید است؛ چرا که هر روش فواید و مشکلات خاص خود را دارد. برخی از مطالعات، روش IHC را به عنوان اولین قدم برای غربالگری بیان ژن HER2 توصیه کرده اند (۲۱، ۱۶). رنگ آمیزی IHC برای ارزیابی ژن HER2 راحت و به نسبت ارزان است. با این حال، وجود برخی تفاوت ها در روش انجام این رنگ آمیزی، حساسیت و ویژگی آن را تحت تأثیر قرار می دهد. عواملی مانند نحوه ی تثبیت بافت و روش نمره دهی و آنتی بادی انتخابی، ممکن است بر حساسیت آزمایش تأثیر بگذارد. به علاوه، در مواردی که نتیجه ی IHC رنگ پذیری مثبت ضعیف است، انجام روش FISH جهت تأیید بیان ژن HER2 ضروری می باشد (۱۱). در برخی مطالعات، نتیجه ی IHC 2+ در بررسی HER2 در تطابق با FISH همخوانی ۹۲/۶-۶/۷ درصد داشته است (۲۴-۱۲).

در مطالعه ای پژوهشگر و همکاران بر روی جمعیتی از بیماران ایرانی، تنها ۳۶ درصد نمونه های با HER2 برابر ++ در IHC در روش FISH مثبت بودند (۲۰). در مطالعه ای Lee و همکاران، ۱۷۳۵ مورد سرطان پستان تحت بررسی قرار گرفت که بیان ژن HER2 در ۱۴ درصد آن ها دیده شد (۲۵). در تعدادی مطالعات دیگر، بیان ژن HER2 در حدود ۳۵-۳۰ درصد موارد با HER2 برابر ++ در IHC گزارش شده است (۲۷-۲۶).

بنا بر برخی مطالعات، کارسینومای مهاجم پستان با IHC برابر +++ از نظر HER2 با درجه ی بالاتر تومور و عدم بیان گیرنده های استروژن و پروژسترون، آنپلوئیدی DNA و Ki-67 بالاتر همراه است (۲۸-۲۹). در مطالعه ای Ji و همکاران با بررسی ارتباط میان عوامل خطر مختلف و بیان ژن HER2 در سرطان پستان، موارد مثبت Estrogen receptor (ER) و Progesterone receptor (PR) بیشتر با HER2 منفی همراه بودند و پیش آگهی بهتری داشتند (۱۱). در مطالعه ای ما، عوامل بالینی و آسیب شناختی در ۱۹۰ بیمار مبتلا به کارسینومای مجرای مهاجم با IHC برابر ++ و +++ بررسی شد تا

References

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2010. p. 1089-90.
2. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406(6797): 747-52.
3. Mohammadi Torbati P, Fard Esfehani P. Androgen Receptor Analysis in Relation to Estrogen and Progesterone Receptors as well as Histological Grade for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. Iran J Pathol 2006; 1(4): 149-54.
4. Lopez-Guerrero JA, Lombart-Cussac A, Noguera R, Navarro S, Pellin A, Almenar S, et al. HER2 amplification in recurrent breast cancer following breast-conserving therapy correlates with distant metastasis and poor survival. Int J Cancer 2006; 118(7): 1743-9.
5. Moelans CB, de Weger RA, Van der Wall E, van Diest PJ. Current technologies for HER2 testing in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 80(3): 380-92.
6. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with

- immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(1): 63-9.
7. Ithimakin S, Day KC, Malik F, Zen Q, Dawsey SJ, Bersano-Begey TF, et al. HER2 drives luminal breast cancer stem cells in the absence of HER2 amplification: implications for efficacy of adjuvant trastuzumab. *Cancer Res* 2013; 73(5): 1635-46.
 8. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers--a review. *Gene* 1995; 159(1): 19-27.
 9. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 719-26.
 10. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378(9805): 1812-23.
 11. Ji Y, Sheng L, Du X, Qiu G, Chen B, Wang X. Clinicopathological variables predicting HER-2 gene status in immunohistochemistry-equivocal (2+) invasive breast cancer. *J Thorac Dis* 2014; 6(7): 896-904.
 12. Mutlu H, Karaca H, Akca Z, Torun YA. Should fish test be performed to all patients with breast cancer? *Med Sci (Turkey)* 2013; 2(2): 539-47.
 13. Reddy JC, Reimann JD, Anderson SM, Klein PM. Concordance between central and local laboratory HER2 testing from a community-based clinical study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(2): 153-7.
 14. Saez A, Andreu FJ, Segui MA, Bare ML, Fernandez S, Dinares C, et al. HER-2 gene amplification by chromogenic in situ hybridisation (CISH) compared with fluorescence in situ hybridisation (FISH) in breast cancer-A study of two hundred cases. *Breast* 2006; 15(4): 519-27.
 15. Cuadros M, Villegas R. Systematic review of HER2 breast cancer testing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17(1): 1-7.
 16. Yoon N, Do IG, Cho EY. Analysis of HER2 status in breast carcinoma by fully automated HER2 fluorescence in situ hybridization (FISH): comparison of two immunohistochemical tests and manual FISH. *APMIS* 2014; 122(9): 755-60.
 17. Rosa FE, Silveira SM, Silveira CG, Bergamo NA, Neto FA, Domingues MA, et al. Quantitative real-time RT-PCR and chromogenic in situ hybridization: precise methods to detect HER-2 status in breast carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 90.
 18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1124-30.
 19. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(1): 18-43.
 20. Pazhoomand R, Keyhani E, Banan M, Najmabadi H, Khodadadi F, Iraniparast A, et al. Detection of HER2 status in breast cancer: comparison of current methods with MLPA and real-time RT-PCR. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7621-8.
 21. Dietel M, Ellis IO, Hofler H, Kreipe H, Moch H, Dankof A, et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Arch* 2007; 451(1): 19-25.
 22. Vanden B, I, Vanhentenrijk V, Drijkoningen M, Wlodarska I, Vandenberghe P, De Wolf-Peeters C. Real-time reverse transcription-PCR and fluorescence in-situ hybridization are complementary to understand the mechanisms involved in HER-2/neu overexpression in human breast carcinomas. *Histopathology* 2005; 46(4): 431-41.
 23. Press MF, Sauter G, Bernstein L, Villalobos IE, Mirlacher M, Zhou JY, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18): 6598-607.
 24. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, Wester K, Villman K, Bengtsson NO, et al. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer* 2004; 90(12): 2344-8.
 25. Lee AH, Key HP, Bell JA, Hodi Z, Ellis IO. Breast carcinomas with borderline (2+) HER2 immunohistochemistry: percentage of cells with complete membrane staining for HER2 and the frequency of HER2 amplification. *J Clin Pathol* 2011; 64(6): 490-2.
 26. Chibon F, de M, I, Sierankowski G, Brouste V, Bonnefoi H, Debled M, et al. Prediction of HER2 gene status in Her2+ invasive breast cancer: a study of 108 cases comparing ASCO/CAP and FDA recommendations. *Mod Pathol* 2009; 22(3): 403-9.
 27. Dieci MV, Barbieri E, Bettelli S, Piacentini F, Omarini C, Ficarra G, et al. Predictors of human epidermal growth factor receptor 2 fluorescence in-situ hybridisation amplification in immunohistochemistry score 2+ infiltrating breast cancer: a single institution analysis. *J Clin Pathol* 2012; 65(6): 503-6.
 28. Liu C, Zhang H, Shuang C, Lu Y, Jin F, Xu H, et al. Alterations of ER, PR, HER-2/neu, and P53 protein expression in ductal breast carcinomas and clinical implications. *Med Oncol* 2010; 27(3): 747-52.
 29. Hanley K, Wang J, Bourne P, Yang Q, Gao AC, Lyman G, et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 2008; 39(3): 386-92.
 30. Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. *Breast Cancer* 2015; 22(6): 615-25.

Evaluation of Immunohistochemistry Technique in Detecting HER2 Overexpression in Invasive Ductal Breast Carcinoma Using Fluorescence in-situ Hybridization Method

Azar Baradaran MD¹, Parvaneh Hajalikhani², Mohammad Kazem Gheybi³,
Mohammad Reza Mohajeri MD⁴, Ali Mehrabi-Koushki MSc⁵

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer among women. HER2 gene is a proto-oncogene that encodes the receptor of tyrosine kinase from epidermal growth factor receptor (EGFR) family. It is an important prognostic factor with a determinant role in treatment of breast cancer. There is no globally accepted method for determining the status of this gene and the method of choice is still a matter of debate. We aimed to evaluate the validity of immunohistochemistry (IHC) method in predicting HER2 status using fluorescence in-situ hybridization (FISH) method and also, to investigate some clinicopathological variables associated with HER2 amplification.

Methods: In this cross-sectional study, 190 formalin-fixed and paraffin-embedded tissue specimens of invasive breast carcinoma with HER2 of ++ and +++ in IHC evaluation were enrolled. FISH method was performed on all these samples and the relationship of HER2 status and clinicopathological variables was evaluated.

Findings: The studied population included 160 specimens of ++ and 30 specimens of +++ HER2 in IHC evaluation. The estrogen and progesterone receptors (ER and PR) were expressed in 64.2% and 74.2% of the specimens, respectively. HER2 amplification on FISH method was found in 27.5% and 83.3% of specimens of ++ and +++ HER2 in IHC evaluation, respectively. Tumors with HER2 amplification were more likely to be negative for estrogen (52.2% vs. 26.4%, $P < 0.001$) and progesterone (39.1% vs. 18.2%, $P = 0.013$) receptors.

Conclusion: This study showed that immunohistochemistry is not a good method for evaluating HER2 status and decision making about trastuzumab therapy even in patients with +++ HER2.

Keywords: Invasive breast carcinoma, Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), Immunohistochemistry (IHC), Fluorescent in situ hybridization (FISH)

Citation: Baradaran A, Hajalikhani P, Gheybi MK, Mohajeri MR, Mehrabi-Koushki A. **Evaluation of Immunohistochemistry Technique in Detecting HER2 Overexpression in Invasive Ductal Breast Carcinoma Using Fluorescence in-situ Hybridization Method.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2321-6

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

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

3- Student of Medicine, School of Medicine, Boushehr University of Medical Sciences, Boushehr, Iran

4- Pathologist, Isfahan, Iran

5- Department of Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ali Mehrabi Koushki MSc, Email: mehrabi@mui.ac.ir

بررسی دقت تشخیصی سونوگرافی داپلر رنگی در سندرم Carpal Tunnel

دکتر رضا جلی^۱، دکتر مهسا اخوان^۲، دکتر مهسا محمدیان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم Carpal tunnel (Carpal tunnel syndrome یا CTS)، شایع‌ترین نوروپاتی فشاری اندام فوقانی می‌باشد که در نتیجه‌ی تحت فشار قرار گرفتن عصب Median درون Carpal tunnel به علل مختلف ایجاد می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) سونوگرافی داپلر رنگی به عنوان یک روش تصویربرداری غیر تهاجمی در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک (Electrodiagnostic testing یا EDT) در تشخیص این بیماری می‌باشد.

روش‌ها: ۸۴ بیمار که از نظر بالینی مشکوک به سندرم Carpal tunnel بودند و سابقه‌ی تروما و عمل جراحی مچ دست نداشتند، وارد مطالعه شدند و برای آن‌ها، روش‌های الکترودیآگنوستیک به عنوان روش استاندارد تشخیص و سونوگرافی داپلر رنگی انجام شد. سپس، نتایج با هم مقایسه و حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این روش در تشخیص سندرم Carpal tunnel محاسبه گردید.

یافته‌ها: حساسیت روش سونوگرافی داپلر رنگی در تشخیص سندرم Carpal tunnel، ۷۳٪ و ویژگی آن ۸۱٪ درصد به دست آمد. همچنین، حساسیت و ویژگی این روش، در گروه با تشخیص سندرم Carpal tunnel خفیف در روش الکترودیآگنوستیک، به ترتیب ۵۵٪ و ۸۱٪ درصد، در گروه با تشخیص سندرم Carpal tunnel متوسط، ۷۱٪ و ۸۱٪ درصد و در گروه با تشخیص سندرم Carpal tunnel شدید ۸۳٪ و ۸۱٪ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به کافی بودن حساسیت و ویژگی سونوگرافی داپلر رنگی در مقایسه با الکترودیآگنوستیک، در تشخیص سندرم Carpal tunnel، این روش می‌تواند روشی مناسب و غیر تهاجمی برای تشخیص این بیماری باشد. همچنین، حساسیت و ویژگی این روش در موارد سندرم Carpal tunnel شدید، بیش از موارد متوسط و در هر دو حالت، بیشتر از موارد خفیف می‌باشد.

واژگان کلیدی: سندرم Carpal tunnel، سونوگرافی داپلر رنگی، روش‌های الکترودیآگنوستیک

ارجاع: جلی رضا، اخوان مهسا، محمدیان مهسا. بررسی دقت تشخیصی سونوگرافی داپلر رنگی در سندرم Carpal Tunnel. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۲۲-۲۳۲۷

و شیوع آن در خانم‌ها، ۳-۲ برابر بیشتر از آقایان است (۳-۴). عوامل خطر متعددی نظیر چاقی، جنس مؤنث، مصرف سیگار و اشتغال به کارهای همراه با ارتعاش مکرر دست، برای این بیماری شناخته شده است (۱، ۳-۵).

سندرم Carpal tunnel به صورت اولیه، یک تشخیص بالینی است که در آن فرد به طور مشخص با علائم گزگز در نواحی عصب دهی عصب Median یعنی سطح پالمار ۴-۳ انگشت خارجی دست مراجعه می‌کند و در مراحل انتهایی، حتی آتروفی عضلات تنار هم می‌تواند اتفاق بیفتد. بنا بر این، تشخیص به موقع این سندرم، می‌تواند از

مقدمه

سندرم Carpal tunnel (Carpal tunnel syndrome یا CTS) شایع‌ترین نوروپاتی فشاری بدن می‌باشد که برای اولین بار در سال ۱۸۵۴ توسط Paget تعریف شد. از نظر پاتوفیزیولوژی، افزایش فشار Carpal tunnel به بیش از ۲۸-۱۸ میلی‌متر جیوه، سبب اختلال در خون‌رسانی کافی به اپی‌نوروم عصب Median می‌شود و به دنبال آن، عملکرد عصب دچار اشکال می‌گردد (۱-۳). این سندرم، در حدود ۱-۱۰ درصد جوامع غربی و با آمار مشابهی در سایر کشورهای توسعه یافته دیده می‌شود. بیشتر مبتلایان به این سندرم، ۶۸-۱۸ سال سن دارند.

۱- دانشیار، گروه رادیولوژی، مرکز تحقیقات تصویربرداری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تصویربرداری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر مهسا اخوان

Email: akhavanm.med@gmail.com

روش‌ها

در طی حدود ۳۴ ماه (آذر ۱۳۹۰ لغایت مهر ۱۳۹۳)، ۹۶ بیمار که از نظر علائم بالینی مشکوک به سندرم Carpal tunnel بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۲ بیمار به دلیل سابقه‌ی تروما و جراحی دست از مطالعه حذف شدند. از ۸۴ بیمار واجد شرایط ورود به مطالعه، ۴۳ بیمار دارای نتایج منفی روش‌های الکترودیآگنوستیک سندرم Carpal tunnel بودند. انجام روش‌های الکترودیآگنوستیک در ۴۱ بیمار دیگر، مؤید شدت‌های مختلف این سندرم بود. در این مطالعه، تنها بیمارانی بررسی شدند که از نظر بالینی، علائم منطبق بر سندرم Carpal tunnel داشتند و روش‌های الکترودیآگنوستیک به عنوان روش کمک کننده‌ی تشخیصی در آن‌ها انجام گردید.

با حداکثر فاصله‌ی زمانی ۳ هفته از روش‌های الکترودیآگنوستیک، سونوگرافی عصب Median در ناحیه‌ی میچ دست (ناحیه‌ی Flexor retinaculum) این بیماران در حالت خوابیده، با استفاده از دستگاه سونوگرافی GE LOGIQ9 و با استفاده از پروب ۱۲ مگاهرتز و Pulse repetition frequency (PRF) برابر ۰/۷ کیلو هرتز توسط یک رادیولوژیست انجام شد. مقطع عرضی و طولی عصب Median و همچنین وجود و فقدان جریان خون در داخل عصب، از موضوعات اصلی مورد بررسی بود. بدیهی است که در زمان سونوگرافی، اطلاعاتی در مورد نتایج روش‌های الکترودیآگنوستیک بیماران وجود نداشت. دامنه‌ی سنی بیماران ۱۹-۶۶ سال (با میانگین سنی ۴۶ سال) و نسبت جنسی زن به مرد برابر ۲/۷ به ۱ بود.

با در نظر گرفتن روش‌های الکترودیآگنوستیک به عنوان روش‌های پاراکلینیک استاندارد کمک کننده در تشخیص سندرم Carpal tunnel، یافته‌های سونوگرافی داپلر رنگی با آن مقایسه گردید.

یافته‌ها

از مجموع ۴۳ بیمار با یافته‌های مثبت سندرم Carpal tunnel، بر اساس معیارهای روش‌های الکترودیآگنوستیک در تعیین شدت بیماری (میزان تأخیر و سرعت در انتقال امواج عصبی، دامنه‌ی امواج عصبی و میزان توقف در هدایت امواج در طول عصب)، ۱۸ بیمار دارای علائم شدید، ۱۶ بیمار دارای علائم متوسط و ۹ بیمار دارای علائم خفیف بیماری سندرم Carpal tunnel بودند.

از مجموع ۸۴ بیمار مطالعه شده، سونوگرافی داپلر رنگی بیماران در ۳۸ مورد، حاکی از تشخیص سندرم Carpal tunnel (وجود جریان خون قابل تشخیص) بود و در ۴۶ بیمار دیگر، یافته‌های تشخیصی منفی (عدم وجود جریان خون قابل تشخیص) بود.

عوارض دیررس و شدید این بیماری مانند بی‌حسی دائمی در مناطق تحت عصب دهی عصب Median و یا ضعف دست مبتلا، جلوگیری کند و احتمال موفقیت درمان محافظه کارانه را افزایش دهد (۶، ۳-۲).

تشخیص سندرم Carpal tunnel به طور اساسی مبتنی بر علائم بالینی می‌باشد و روش‌های پاراکلینیک می‌تواند در امر تشخیص کمک کننده باشد. در حال حاضر، روش استاندارد جهت تأیید تشخیص این بیماری، روش‌های الکترودیآگنوستیک (Electrodiagnostic test) یا EDI شامل بررسی سرعت هدایت عصبی و الکترومیوگرافی با دقت تشخیصی ۹۰-۸۵ درصد می‌باشد (۱۰-۷، ۳). با توجه به نیمه تهاجمی بودن این روش‌ها، گاهی پذیرش آن‌ها برای بیماران دشوار است؛ همچنین، در بیمارانی که دارای علائم بالینی حاکی از سندرم Carpal tunnel و نتایج منفی روش‌های الکترودیآگنوستیک می‌باشند، روش‌های تشخیصی دیگر ضروری به نظر می‌رسد (۱۳-۱۱، ۸-۷).

در سال‌های اخیر، مطالعات مختلفی در زمینه‌ی استفاده از روش‌های تصویربرداری مانند سونوگرافی و Magnetic resonance imaging (MRI) جهت تشخیص و بررسی شدت سندرم Carpal tunnel انجام شده است. در مطالعات مختلف، این روش‌های تصویربرداری دارای حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) قابل قبولی در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک بوده است (۱۵-۱۴).

با کمک MRI، می‌توان سیگنال‌های غیر طبیعی عصب Median را در بعضی از موارد سندرم Carpal tunnel تشخیص داد، اما در حال حاضر، ارتباط این سیگنال‌ها در تشخیص و شدت بیماری به طور کامل مشخص نشده است (۱۸-۱۶، ۸).

با استفاده از سونوگرافی، می‌توان ضایعات فضاگیر در Carpal tunnel و اطراف عصب Median را تشخیص داد. همچنین، می‌توان با استفاده از امواج اولتراسوند، تغییرات عصب Median مانند افزایش سطح مقطع عرضی را که می‌تواند در تشخیص سندرم Carpal tunnel کمک کننده باشد، مشاهده کرد (۲۲-۱۹).

مطالعات متعددی در زمینه‌ی دقت سونوگرافی در تشخیص سندرم Carpal tunnel وجود دارد، اما مطالعات مربوط به استفاده از سونوگرافی داپلر رنگی به عنوان یک روش تشخیصی در بررسی این سندرم بسیار اندک و محدود است (۲۳-۲۲، ۱۵).

با در نظر گرفتن پاتوفیزیولوژی سندرم Carpal tunnel که در آن، التهاب عصب Median در ناحیه‌ی میچ دست صورت می‌گیرد، پیش‌بینی می‌شود که متناسب با افزایش التهاب و قبل از آتروفی شدن عصب، میزان واسکولاریتی در ناحیه‌ی درگیر، افزایش خواهد داشت (۲۴).

در این مطالعه، حساسیت و ویژگی سونوگرافی داپلر رنگی به عنوان یک روش تصویربرداری غیر تهاجمی در تشخیص سندرم Carpal tunnel، در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک ارزیابی شد.

جدول ۱. حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی برای موارد مثبت روش‌های الکترودیآگنوستیک

حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	ارزش اخباری منفی (درصد)	ارزش اخباری مثبت (درصد)	ویژگی آماری Positive EDT
۷۳/۱۷	۸۱/۳۹	۷۶/۰۸	۷۸/۹۴	کل
۵۵/۵۵	۸۱/۳۹	۸۹/۷۴	۳۸/۴۶	خفیف
۷۱/۴۲	۸۱/۳۹	۸۹/۷۴	۵۵/۵۰	متوسط
۸۳/۳۳	۸۱/۳۹	۹۲/۱۰	۶۵/۲۱	شدید

EDT: Electrodiagnostic testing

ادم عصب با دقت ۸۱ و خمیدگی Flexor retinaculum با دقت ۷۷ درصد می‌باشد و افزایش Vascularity عصب Median که با استفاده از سونوگرافی داپلر رنگی شناسایی می‌شود، دارای بالاترین دقت (۹۴ درصد) در میان همه‌ی معیارهای سونوگرافی می‌باشد. مطالعه‌ی آن نشان داد که سونوگرافی داپلر رنگی، با نشان دادن افزایش Intra-neural vascularity در تشخیص درگیری عصب Median در افراد مشکوک به سندرم Carpal tunnel، دقیق‌تر از سونوگرافی معمولی عمل می‌کند (۲۳).

در مطالعه‌ی دیگری که Mallouhi و همکاران که بر روی بیماران مشکوک به سندرم Carpal tunnel از نظر بالینی انجام دادند، این نتیجه حاصل شد که در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک، تورم عصب Median (افزایش سطح مقطع عرضی به بیش از ۱۱ میلی‌متر مربع) دارای بیشترین دقت (۹۱ درصد) در میان معیارهای سونوگرافی معمولی و افزایش Intra-neural vascularity در سونوگرافی داپلر رنگی دارای بالاترین دقت (۹۵ درصد) در میان همه‌ی معیارهای سونوگرافی است. در مطالعه‌ی آنان نیز، سونوگرافی داپلر رنگی دارای دقت تشخیص بیشتری در مقایسه با سونوگرافی معمولی بود (۱۵).

محمدی و همکاران در مطالعه‌ی بر روی گروهی از بیماران دارای علائم کلاسیک سندرم Carpal tunnel در سه گروه خفیف، متوسط و شدید و مقایسه‌ی آن‌ها با گروه شاهد (فاقد علائم و سالم)، دریافتند که ارتباط قابل توجهی بین شدت بیماری با افزایش Vascularity عصب Median در سونوگرافی داپلر رنگی وجود دارد (۲۶).

از معیارهای سونوگرافی Gray scale در تشخیص بیماری، می‌توان به سطح مقطع عصب Median به میزان بیشتر از ۹/۳ میلی‌متر مربع و خمیدگی Flexor retinaculum اشاره نمود (۲۴).

قاسمی اسفه و همکاران، مطالعه‌ای با هدف بررسی دقت سونوگرافی داپلر رنگی در تشخیص سندرم Carpal tunnel و تخمین شدت آن انجام دادند؛ به این صورت که در دو گروه که شامل افراد با علائم بالینی سندرم Carpal tunnel و گروه شاهد که از این لحاظ سالم بودند، روش‌های الکترودیآگنوستیک و سونوگرافی داپلر رنگی

با استفاده از روش آماری McNemar، حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی برای کل موارد مثبت و همچنین موارد خفیف، متوسط و شدید اثبات شده با روش‌های الکترودیآگنوستیک به تفکیک محاسبه شد (جدول ۱).

بحث

Joy و همکاران، مطالعه‌ای گذشته‌نگر بر روی بیمارانی که از نظر بالینی برای تشخیص سندرم Carpal tunnel، به دو گروه قریب به یقین (Highly likely) و نامشخص (Indeterminate) تقسیم می‌شدند، انجام دادند. آن‌ها به مقایسه‌ی حساسیت روش‌های الکترودیآگنوستیک و سطح مقطع عرضی عصب Median، Cross sectional area (CSA) و سونوگرافی داپلر رنگی عروق اطراف عصب پرداختند و به این نتیجه رسیدند که افزایش جریان خون Intra-neural دارای بیشترین حساسیت در تشخیص سندرم Carpal tunnel در گروه Highly likely می‌باشد (۸۳ درصد) که در صورت ترکیب با CSA به ۹۰ درصد هم می‌رسد. حساسیت روش‌های الکترودیآگنوستیک نیز ۸۳ درصد گزارش شد. در گروه Indeterminate، ترکیب سونوگرافی داپلر رنگی و CSA در ۷۷ درصد بیماران غیر طبیعی گزارش شد، در حالی که روش‌های الکترودیآگنوستیک فقط در ۴۷ درصد بیماران مثبت اعلام شد. مطالعه‌ی آنان نشان داد که افزودن اندازه‌گیری جریان خون Intra-neural با سونوگرافی داپلر رنگی به CSA، می‌تواند حساسیت تشخیص سونوگرافی را افزایش دهد و در بیمارانی که EDT آن‌ها منفی گزارش شده است، در تشخیص سندرم Carpal tunnel کمک کند (۲۵).

Abdel Ghaffar و همکاران، مطالعه‌ای را با هدف بررسی دقت تشخیص سونوگرافی معمولی و سونوگرافی داپلر رنگی، بر روی گروهی از بیمارانی که از نظر بالینی برای CTS مشکوک بودند، انجام دادند. آنان به این نتیجه رسیدند که در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک، تورم (Swelling) عصب Median که با افزایش سطح مقطع عرضی به بیش از ۱۱ میلی‌متر مربع تعریف می‌شود، دارای بالاترین دقت (۸۹ درصد) در میان معیارهای سونوگرافی معمولی نظیر

تصویربرداری کاسته می‌شود. بنا بر این، با توجه به مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات مربوط، می‌توان به این نتیجه رسید که سونوگرافی داپلر رنگی، می‌تواند به عنوان یک روش غیر تهاجمی در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک در تشخیص سندرم Carpal tunnel به کار رود. از مزایای این تحقیق نسبت به مطالعات دیگر، می‌توان به تعیین حساسیت و ویژگی سونوگرافی داپلر رنگی در تعیین وجود سندرم Carpal tunnel به تفکیک موارد خفیف، متوسط و شدید اشاره کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای است که در قالب طرح پژوهشی به شماره‌ی قرارداد ۳۸۰۸ مورخ ۱۳۹۱/۶/۶ با حمایت معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. بدین وسیله از این معاونت محترم و شرکت کنندگان در مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

به منظور بررسی Vascularity داخل عصب Median انجام و مشاهده شد که حساسیت و ویژگی Intra-neural vascularity در تشخیص این سندرم، به ترتیب ۸۳ و ۸۹ درصد و به طور تقریبی مشابه با روش‌های الکترودیآگنوستیک (۸۱ و ۸۴ درصد) بود. از طرفی، Intra-neural vascularity در ۹۱/۴ درصد بیماران با سندرم Carpal tunnel متوسط و شدید گزارش گردید. آنان نتیجه گرفتند که سونوگرافی داپلر رنگی، می‌تواند به طور دقیق در تشخیص سندرم Carpal tunnel به کار رود (۲۷).

در مطالعه‌ی حاضر، حساسیت و ویژگی به دست آمده برای سونوگرافی داپلر رنگی به ترتیب ۷۳ و ۸۱ درصد بود که نشان می‌دهد این روش، برای تشخیص سندرم Carpal tunnel، از دقت خوب و قابل قبولی در مقایسه با روش‌های الکترودیآگنوستیک برخوردار است. لازم به ذکر است که سونوگرافی داپلر رنگی در موارد شدید، حساسیت و ویژگی بیشتری در مقایسه با موارد متوسط و خفیف دارد؛ به طوری که هر چه شدت بیماری کمتر باشد، از دقت این روش

References

1. Snell RS. Clinical anatomy for medical students. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. p. 455-591.
2. Bickley LS. Bates' guide to physical examination and history taking. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.601-9.
3. Canale ST, Beaty JH. Campbell's operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2013. p. 626-30.
4. Rempel D, Evanoff B, Amadio PC, de KM, Franklin G, Franzblau A, et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. Am J Public Health 1998; 88(10): 1447-51.
5. You D, Smith AH, Rempel D. Meta-analysis: association between wrist posture and carpal tunnel syndrome among workers. Saf Health Work 2014; 5(1): 27-31.
6. Bland JDP, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(12): 1674-9.
7. Kothari MJ. Carpal tunnel syndrome: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Online]. [cited 2015 Sep 15]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/carpal-tunnel-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>
8. Browning PD. Carpal tunnel syndrome imaging. Medscape. [Online]. [cited 2015 Oct 9]; Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/388525-overview>
9. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. BMJ 2007; 335(7615): 343-6.
10. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2002; 58(11): 1589-92.
11. Cheung DK, MacDermid J, Walton D, Grewal R. The construct validity and responsiveness of sensory tests in patients with carpal tunnel syndrome. Open Orthop J 2014; 8: 100-7.
12. Akgun H, Yucel M, Oz O, Demirkaya S. Differential diagnosis of carpal tunnel syndrome. Turk Neurosurg 2014; 24(1): 150.
13. Wang YJ, Yan SH. Improvement of diagnostic rate of carpal tunnel syndrome with additional median-to-ularnar comparative nerve conduction studies. Acta Neurol Taiwan 2013; 22(4): 152-7.
14. Chen HC, Wang YY, Lin CH, Wang CK, Jou IM, Su FC, et al. A knowledge-based approach for carpal tunnel segmentation from magnetic resonance images. J Digit Imaging 2013; 26(3): 510-20.
15. Mallouhi A, Pulzl P, Trieb T, Piza H, Bodner G. Predictors of carpal tunnel syndrome: accuracy of gray-scale and color Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 2006; 186(5): 1240-5.
16. Uchiyama S, Itsubo T, Yasutomi T, Nakagawa H, Kamimura M, Kato H. Quantitative MRI of the wrist and nerve conduction studies in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(8): 1103-8.
17. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. Neurology 2002; 58(11): 1597-602.

18. Horch RE, Allmann KH, Laubenberger J, Langer M, Stark GB. Median nerve compression can be detected by magnetic resonance imaging of the carpal tunnel. *Neurosurgery* 1997; 41(1): 76-82.
19. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, Alter KE, Hunt CH, Flores VH, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2012; 46(2): 287-93.
20. Moran L, Perez M, Esteban A, Bellon J, Arranz B, del CM. Sonographic measurement of cross-sectional area of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: correlation with nerve conduction studies. *J Clin Ultrasound* 2009; 37(3): 125-31.
21. Vogelin E, Meszaros T, Schoni F, Constantinescu MA. Sonographic wrist measurements and detection of anatomical features in carpal tunnel syndrome. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 657906.
22. Kim MK, Jeon HJ, Park SH, Park DS, Nam HS. Value of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: correlation with electrophysiological abnormalities and clinical severity. *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 55(2): 78-82.
23. Abdel Ghaffar MK, El-Shinnawy MA, Fawzy H, Ibrahim SE. Gray scale and color Doppler sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2012; 43(4): 581-7.
24. Ashraf AR, Jali R, Moghtaderi AR, Yazdani AH. The diagnostic value of ultrasonography in patients with electrophysiologically confirmed carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2009; 49(1): 3-8.
25. Joy V, Therimadasamy AK, Chan YC, Wilder-Smith EP. Combined Doppler and B-mode sonography in carpal tunnel syndrome. *J Neurol Sci* 2011; 308(1-2): 16-20.
26. Mohammadi A, Ghasemi-Rad M, Mladkova-Suchy N, Ansari S. Correlation between the severity of carpal tunnel syndrome and color Doppler sonography findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(2): W181-W184.
27. Ghasemi-Esfe AR, Khalilzadeh O, Vaziri-Bozorg SM, Jajroudi M, Shakiba M, Mazloumi M, et al. Color and power Doppler US for diagnosing carpal tunnel syndrome and determining its severity: a quantitative image processing method. *Radiology* 2011; 261(2): 499-506.

Accuracy of Color Doppler Sonography in Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome

Reza Jalli MD¹, Mahsa Akhavan MD², Mahsa Mohammadian MD³

Original Article

Abstract

Background: Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common upper extremity impingement neuropathy caused by median nerve compression within the carpal tunnel due to various conditions such as bone abnormalities, inflammation, trauma, neoplastic lesions and endocrinopathies. Increase in carpal tunnel pressure of more than 20 to 30 mmHg blocks the epineurial blood flow; so, the nerve function is damaged. Carpal tunnel syndrome is primarily a clinical diagnosis supported by electrodiagnostic studies; in recent years, different imaging modalities, including magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound, are suggested for diagnosis of carpal tunnel syndrome.

Methods: During November 2011 and May 2013, 84 patients clinically suspicious for carpal tunnel syndrome were enrolled in our study; the age of patients ranged from 19 to 66 with the average of 43 years and the sex ratio of women to men was 2.7:1. All the patients underwent electrodiagnostic tests (EDT) as the gold standard diagnostic modality and the results of color Doppler sonography (CDS) were compared with electrodiagnostic findings.

Findings: According to the electrodiagnostic tests, patients with positive results of carpal tunnel syndrome were divided into three groups of severity including mild with 9 patients (11%), moderate with 14 cases (17%) and severe with 18 patients (21%). Sensitivity of color Doppler sonography for diagnosis of carpal tunnel syndrome was almost 83%, 71% and 55% in severe, moderate and mild groups of carpal tunnel syndrome, respectively. Specificity of this imaging modality was determined near to 81% in all three groups of the patients.

Conclusion: In addition to electrodiagnostic tests, which are considered as the modality of choice for diagnosis of carpal tunnel syndrome, Doppler ultrasound can be a non-invasive imaging procedure for evaluation of patients that are clinically suspicious to this syndrome. Considering three groups of carpal tunnel syndrome based on severity of electrodiagnostic signs, results of color Doppler sonography is more reliable in patients with severe signs.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, Color doppler sonography, Electrodiagnostic test

Citation: Jalli R, Akhavan M, Mohammadian M. Accuracy of Color Doppler Sonography in Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2327-32

1- Associate Professor, Department of Radiology, Medical Imaging Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- General Practitioner, Medical Imaging Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- General Practitioner, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Mahsa Akhavan MD, Email: akhavanm.med@gmail.com

بهبود ویژگی‌های ساختار فوق میکروسکوپی میلین، بعد از پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان در موش صحرایی مدل بیماری (MS) Multiple sclerosis

دکتر ناظم قاسمی^۱، دکتر شهناز رضوی^۲، دکتر حسین صالحی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری Multiple sclerosis (MS) از انواع بیماری‌های مزمن Neurodegenerative در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که به طور معمول با ناتوانی عصبی در بالغین جوان همراه است. در این مطالعه، تأثیر پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان در بافت عصبی دمیلینه شده توسط لیزولستین و توانایی این سلول‌ها در پیشبرد فرایند بازسازی میلین، مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: ۴۰ سر موش صحرایی به صورت تصادفی در چهار گروه شامل گروه شاهد، لیزولستین، لیزولستین و محیط کشت (گروه حامل) و گروه لیزولستین و پیوند سلول‌های بنیادی قرار داده شدند و بعد از لامینکتومی، دمیلینیشن موضعی در ستون طرفی نخاع و با استفاده از لیزولستین ایجاد شد. یک هفته بعد از تزریق لیزولستین، محل لامینکتومی دوباره باز شد و برای گروه حامل، ۱۰ میکرولیتر محیط کشت و برای گروه پیوند ۱۰ میکرولیتر محیط کشت محتوی 1×10^6 سلول بنیادی نشان‌دار شده با رنگ Hoechst در محل ضایعه پیوند گردید. در گروه‌های شاهد و لیزولستین، محل جراحی قبلی باز و بدون هیچ گونه مداخله‌ای بار دیگر بسته شد. چهار هفته بعد از پیوند سلولی، به منظور ارزیابی حضور سلول‌های بنیادی در مناطق پیوند و بررسی نواحی دمیلینه و مناطق دوباره میلینه شده، از روش‌های ایمونوهیستوشیمی و میکروسکوپ الکترونی استفاده شد.

یافته‌ها: بررسی تصاویر ایمونوهیستوشیمی، حضور سلول‌های بنیادی را چهار هفته بعد از پیوند در محل ضایعه نشان داد. همچنین، نتایج میکروسکوپ الکترونی، نشانگر افزایش بیشتر سنتز میلین در گروه پیوند سلولی نسبت به سایر گروه‌ها بود.

نتیجه‌گیری: پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان، ممکن است روشی مناسب برای سلول درمانی در بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری MS باشد.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، سلول‌های بنیادی، لیزولستین، پیوند سلولی

ارجاع: قاسمی ناظم، رضوی شهناز، صالحی حسین. بهبود ویژگی‌های ساختار فوق میکروسکوپی میلین، بعد از پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان در موش صحرایی مدل بیماری (MS) Multiple sclerosis. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۳۰-۲۳۳۳

مقدمه

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن Neurodegenerative در سیستم عصبی مرکزی، بیماری (MS) Multiple sclerosis است که برای اولین بار در سال ۱۸۶۸ میلادی توسط Charcot پدر علم نورولوژی شناخته شد (۱). در طی این بیماری، غلاف میلین موجود در اطراف رشته‌های عصبی میلین‌دار، تخریب می‌شود و اختلال در هدایت پیام‌های عصبی، منجر به پیدایش مجموعه علائمی شامل اختلالات حسی - حرکتی، سردرد، سرگیجه، اختلالات بینایی و شنوایی، اختلالات گفتاری، لرزش، اختلالات بلعی، مشکلات سیستم روده‌ای - مثانه‌ای،

خستگی و تغییر در توانایی‌های شناختی فرد می‌شود (۲-۳). بیماری MS، بارزترین علت نورولوژیک ناتوانی در بالغین جوان است که ۲-۱/۳ میلیون نفر از جمعیت انسانی را تحت تأثیر قرار داده است (۴). در ایران، نزدیک به حدود ۷۰۰۰۰ نفر به بیماری MS مبتلا هستند. شیوع این بیماری در سنین ۲۰-۴۰ سال و در زنان ۲-۳ برابر بیشتر نسبت به مردان است (۵). علت اصلی بیماری MS شناخته شده نیست. اغلب محققین، بر این عقیده‌اند که بیماری MS از گروه بیماری‌های خود ایمنی می‌باشد که در طی آن، سیستم ایمنی بدن بر علیه غلاف میلین آنتی‌بادی تولید می‌کند و تخریب شدن میلین به وقوع می‌پیوندد.

۱- استادیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه علوم تشریحی و بیولوژی ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: razavi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر شهناز رضوی

مشخص از سلول‌های بنیادی می‌باشند که توانایی تمایز به انواع سلول‌ها، به ویژه سلول‌های عصبی را دارند. این سلول‌ها به دنبال القای تمایز، نشانگرهای عصبی را به روش ایمونوهستیمیمی و مورفولوژی بیان می‌کنند و درصد بالایی از این سلول‌ها به سلول‌های عصبی تمایز می‌یابند. Schipper و همکاران در بررسی سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت چربی زیر جلدی ناحیه ی شکم به این نتیجه رسیدند که این سلول‌ها نسبت به مرگ برنامه‌ریزی شده مقاوم هستند (۱۶).

نتایج تحقیقات انجام شده توسط Kalbermatten و همکاران برای بررسی فعالیت نوروتروفیک سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی، نشان داد که سلول‌های بنیادی موجود در این بافت، عوامل رشد عصبی نظیر Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)، Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)، Nerve growth factor (NGF) و همه‌ی نشانگرهای سلول‌های بنیادی چند توانه را بیان می‌کنند (۱۷). نتایج مطالعه‌ی Kingham و همکاران حاکی از آن بود که سلول‌های بنیادی موجود در بافت چربی قادرند به سلول‌های شوان تمایز یابند و در محیط آزمایشگاهی رشد عصب را القا (۱۸) و در محیط درونی بدن ترمیم عصب را تسریع نمایند (۱۹). توانایی سلول‌های Adipose-derived stromal/stem cells (ASCs) در تحریک رشد جوانه‌های عصبی در ایسکمی‌های میوکاردی توسط Cai و همکاران به اثبات رسیده است (۲۰).

سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی، از طریق افزایش سرعت رشد عروق خونی و فیبرهای عصبی، قادر به ترمیم بافت می‌باشند. با این حال، مکانیسمی که به واسطه‌ی آن سلول‌های ASCs باعث افزایش رشد فیبر عصبی می‌شوند، به طور کامل مشخص نشده است. استفاده‌ی بالینی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، یک روش تهاجمی همراه با درد است و سلول‌های بنیادی به دست آمده در این روش، به نسبت اندک می‌باشد (۲۱). این محدودیت‌ها، منجر به تحقیق در زمینه‌ی یافتن منابع جایگزین دیگر برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی گردید. بافت چربی مانند مغز استخوان، از سلول‌های مزانشیم مشتق می‌شود و حاوی استرومایی است که به آسانی از آن جدا می‌گردد.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به طور سریع در محیط کشت و برای مدت طولانی تکثیر می‌شوند و همچنین، بافت چربی زیر پوستی در انسان بیشتر است و به آسانی با روش لیپوساکشن جمع‌آوری می‌شود. از طرفی، میزان سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی نسبت به مغز استخوان بیشتر است (۲۱). از این رو، در پژوهش حاضر، از سلول‌های بنیادی موجود در بافت چربی، جهت پیوند در طناب نخاعی موش صحرایی دمیلینه شده با استفاده از لیزولستین استفاده گردید و توانایی این سلول‌ها در پیشبرد فرایند میلین‌سازی مجدد، بررسی شد.

بر اساس مدارک موجود، در پیدایش این بیماری، عوامل محیطی (عفونت‌های میکروبی و ویروسی) و ژنتیک نقش عمده‌ای دارند (۷-۶). همچنین، عفونت‌های ویروسی به عنوان مکانیسم بالقوه‌ای در شروع دمیلینه شدن شناخته شده است. افزایش ۶ برابری شیوع این بیماری در دو قلوهای تک تخمی نسبت به دو قلوهای دو تخمی، نقش ژنتیک را در بروز این بیماری برجسته می‌کند. تماس با فلزات سنگین با آسیب سیستم عصبی و افزایش احتمال ابتلا به بیماری MS همراه است (۸). مجموعه‌ی عوامل محیطی نظیر کمبود ویتامین D، تابش اشعه‌ی ماورای بنفش با طول موج کوتاه، افزایش سن و مکان‌های با عرض جغرافیایی بالا نیز در همه‌گیر شدن این بیماری نقش عمده‌ای ایفا می‌کنند (۹).

التهاب سیستم عصبی مرکزی، اولین علت آسیب‌های ایجاد شده در طی بیماری MS می‌باشد. اتصال عوامل ملکولی موجود در پاتوژن‌ها به گیرنده‌های Toll like که بر روی سلول‌های دندریتیک واقع شده‌اند، فرایند بلوغ این سلول‌ها را رقم می‌زند (۱۰). سلول‌های دندریتیک بالغ، باعث تمایز سلول‌های T نفوسیت CD4+ به فنوتیپ‌های Th1 (T helper1) و Th17 می‌شوند. با ترشح طیف وسیعی از سیتوکاین‌های پیش التهابی توسط این سلول، التهاب در Central nervous system (CNS) ایجاد می‌شود. علاوه بر التهاب، فرایند میلین‌سازی مجدد هم در بیماران MS دچار اختلال می‌شود. با اتصال Fas لیگاند سنتز شده توسط نفوسیت‌ها به گیرنده‌ی Fas موجود بر روی سلول‌های الیگودندروسیت، برنامه‌ی مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی این سلول‌ها رقم می‌خورد و جمعیت این سلول‌ها، کاهش می‌یابد و در نتیجه، میلین‌سازی مجدد با اشکال مواجه خواهد شد. در بسیاری از موارد، بعد از تخریب میلین، میلین‌سازی مجدد اتفاق می‌افتد که این فرایند، یک فرایند ترمیمی خودبه‌خودی و آهسته است که طی آن، میلین جدید ساخته می‌شود. در بیشتر موارد، این فرایند پیشرفت ندارد و دمیلینزاسیون مداوم و به دنبال آن، از بین رفتن آکسون منجر به نقایص پیش‌رونده و غیر قابل برگشت می‌شود (۱۱).

از آن جایی که بیماری MS از گروه بیماری‌های خود ایمنی می‌باشد، بسیاری از درمان‌ها با هدف کاهش التهاب در سیستم عصبی انجام می‌گیرد و مصرف داروهای مهارکننده‌ی ایمنی و کورتیکواستروئیدها در درمان آن شیوع زیادی دارد، اما این داروها، قادر به توقف فرایند Neurodegeneration نمی‌باشند (۱۲). به تازگی، پیشرفت‌هایی در زمینه‌ی درمان MS با استفاده از پیوند سلول‌های بنیادی رخ داده است (۱۳). مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی عصبی جنینی و بالغین، سلول‌های پیش‌ساز عصبی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پیش‌ساز اولیگودندروسیت، سلول‌هایی مناسب برای ترمیم میلین محسوب می‌شوند (۱۴-۱۵). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی، یک جمعیت

روش‌ها

جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی از بافت چربی: پس از اخذ رضایت از افرادی که برای عمل سزارین به بیمارستان عیسی بن مریم (ع) اصفهان مراجعه کرده بودند، بافت چربی زیر جلدی ناحیه‌ی شکم برداشته و پس از شستشو با (PBS) Phosphate-buffered saline، بافت به صورت مکانیکی خرد شد. در ادامه، آنزیم کلاژناز I با غلظت ۰/۰۷۵ درصد به مدت ۳۰ دقیقه استفاده شد.

سپس، عملکرد کلاژناز با محیط کشت حاوی ۱۰ درصد Fetal bovine serum (FBS) خنثی گردید. با انجام ساترفیوژ و تخلیه‌ی محیط رویی، رسوب سلولی حاصل با استفاده از محیط کشت Dulbecco's modified eagle medium-Low glucose (DMEM-Low glucose) حل شد و سوسپانسیون سلولی در فلاسک‌های T25 و در شرایط استاندارد شامل ۵ CO₂ درصد و دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت شد و پس از ۴۸ ساعت محیط کشت تعویض گردید.

نشان‌دار کردن سلول‌ها با رنگ Hoechst: قبل از پیوند، سلول‌های بنیادی با استفاده از رنگ فلورسنت Hoechst نشان‌دار شد. به این منظور، ۱ × ۱۰^۶ سلول در یک تیوب مخروطی محتوی ۳ میلی‌لیتر محیط DMEM با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و pH مساوی ۷/۴ قرار گرفت. سپس، ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر رنگ Hoechst به آن اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه گردید. بعد از طی زمان مورد نظر، شستشو با استفاده از محیط کشت به منظور حذف رنگ اضافی انجام شد. در پایان، سلول‌ها با استفاده از میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند.

ایجاد مدل MS: در این تحقیق، از ۴۰ سر موش صحرایی با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۴ گروه ده‌تایی شامل گروه شاهد، لیزولستین، لیزولستین و محیط کشت (گروه حامل) و گروه لیزولستین و پیوند سلول‌های بنیادی تقسیم شدند و در ۳ گروه آخر، ضایعه‌ی مدل MS ایجاد گردید. به این منظور، حیوانات ابتدا با تزریق داخل صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم Xylazine بیهوش شدند.

پس از لامینکتومی، با استفاده از لیزولستین ۱ درصد به میزان ۲ میکرولیتر در قطعات T8-T10 ماده‌ی سفید نخاع دمی‌لینزاسیون کانونی به صورت یک طرفه ایجاد شد. برای اطمینان از عمل دمی‌لینزاسیون، یک هفته بعد از ایجاد ضایعه، از نخاع مقاطع کرایو تهیه شد و رنگ‌آمیزی Luxol fast blue (LFB) جهت اثبات دمی‌لینزاسیون انجام گردید.

پیوند سلول‌ها در ناحیه‌ی دمی‌لینزه‌ی طناب نخاعی: ۷ روز بعد از ایجاد مدل MS، به منظور عمل پیوند سلولی، موش‌های صحرایی بیهوش شدند و محل لامینکتومی دوباره باز شد. سپس، برای گروه

پیوند، ۱۰ میکرولیتر محیط کشت محتوی ۱ × ۱۰^۶ سلول بنیادی مشتق از چربی از پاساژ سوم و برای گروه حامل، ۱۰ میکرولیتر محیط کشت با استفاده از لوله‌های موئینه‌ی مدرج متصل به سرنگ انسولین در محل ضایعه پیوند گردید (۲۲). لازم به ذکر است که موش‌های صحرایی در گروه پیوند سلولی، یک روز قبل از پیوند سلول و در طی دوره‌ی مطالعه، به صورت روزانه ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سیکلوسپورین A (داخل صفاقی) جهت تضعیف سیستم ایمنی دریافت کردند.

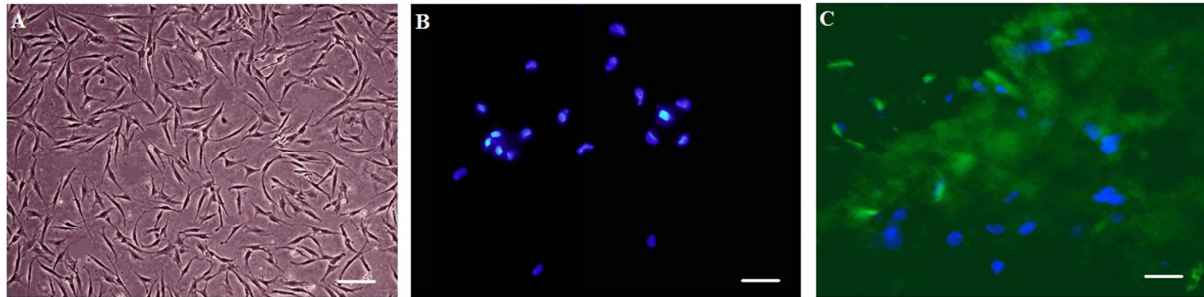
مطالعه‌ی نخاع پس از پیوند: جهت بررسی وجود سلول‌های نشان‌دار (Hoechst مثبت) در ناحیه‌ی پیوند، ۴ هفته بعد از پیوند سلولی، موش‌های صحرایی با استفاده از دز کشنده‌ی ۲۰۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم کتامین و ۲۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم Xylazine بیهوش شدند و نخاع آن‌ها به روش Cardiac perfusion تثبیت گردید. بعد از لامینکتومی، بخشی از نخاع شامل منطقه‌ی لامینکتومی شده و مهره‌ی بالا و پایین‌تر برداشته شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، درون پارافرمالدئید ۴ درصد دوباره تثبیت گردید.

سپس، بافت در PBS ۰/۱ مولار و سوکروز ۳۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت و در نهایت، ۱ سانتی‌متر از طناب نخاعی که حاوی ناحیه‌ی پیوندی بود، برداشته شد و مقاطع کرایو به صورت مقاطع سریال با ضخامت ۱۰ میکرومتر روی اسلاید قرار گرفت؛ آن گاه، با روش ایمونوهیستوشیمی و با استفاده از آنتی‌بادی اولیه‌ی Anti-myelin basic protein (Anti MBP) و آنتی‌بادی ثانویه و مطابق با شیوه‌نامه‌ی قبلی (۲۳)، حضور سلول‌های نشان‌دار (Hoechst مثبت) در ناحیه‌ی پیوند سلولی مورد بررسی قرار گرفت.

تکنیک میکروسکوپ الکترونی: برای انجام این روش، موش‌های صحرایی با استفاده از دز کشنده‌ی ۲۰۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم کتامین و ۲۰ میلی‌گرم/۱۰۰۰ گرم Xylazine بیهوش شدند و بافت‌ها، با استفاده از گلوآرالدهید ۲ درصد و پارافرمالدئید ۴ درصد در بافر سدیم کاکودیلات ۰/۱ مولار با pH برابر ۷/۴ تثبیت گردید. در ادامه، بخشی از طناب نخاعی که حاوی ناحیه‌ی پیوندی بود،

به قطعات ۱ میلی‌متری بریده شد و در تتراکسید اسمیوم ۱ درصد در بافر کاکودیلات ۰/۱ مولار به مدت ۱ ساعت قرار داده شد. پس از آب‌گیری و قالب‌گیری، با استفاده از اولترا میکروتوم مقاطع ۱ میکرومتری تهیه شد و بعد از رنگ‌آمیزی، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی بررسی گردید.

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One-way ANOVA انجام شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شد و P < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.



شکل ۱. تصاویر میکروسکوپ فاز کنتراست و فلوروسانس از سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان. (A) سلول‌های بنیادی قبل از پیوند، (B) سلول‌های بنیادی (C) چهار هفته بعد از پیوند سلولی، میلین به رنگ سبز و هسته سلول‌های بنیادی به رنگ آبی. (شاخص مقایسه در A برابر نشان‌دار شده با Hoechst قبل از پیوند، C) چهار هفته بعد از پیوند سلولی، میلین به رنگ سبز و هسته سلول‌های بنیادی به رنگ آبی. (شاخص مقایسه در A برابر ۲۰۰ میکرومتر و در B و C برابر ۱۰۰ میکرومتر می‌باشد).

یافته‌ها

جداسازی، کشت و نشان‌دار کردن سلول‌های بنیادی از بافت چربی

سلول‌های جداسازی شده از بافت چربی، حدود ۶ ساعت بعد از کشت اولیه با ظاهری گرد به ته فلاسک اتصال پیدا کردند. با گذشت زمان، این سلول‌ها ظاهری دوکی شکل مشابه با سلول‌های فیروپلاست پیدا کردند (شکل ۱- A). جهت نشان‌دار کردن و پیوند سلولی، از سلول‌های پاساژ سوم به لحاظ داشتن ظاهری به نسبت یکنواخت استفاده شد. بیش از ۹۵ درصد این سلول‌ها، با رنگ Hoechst نشان‌دار شده بودند (شکل ۱- B).

یافته‌های ایمونوهیستوشیمی نواحی دمیلینه - رمیلینه شده

۴ هفته بعد از پیوند سلولی، به منظور تعیین وجود سلول‌های نشان‌دار (Hoechst مثبت)، مقاطع طولی از بافت نخاع تهیه شد و با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی مشخص گردید که سلول‌های نشان‌دار تا پایان زمان مطالعه در ناحیه‌ی پیوند حضور داشتند (شکل ۱- C).

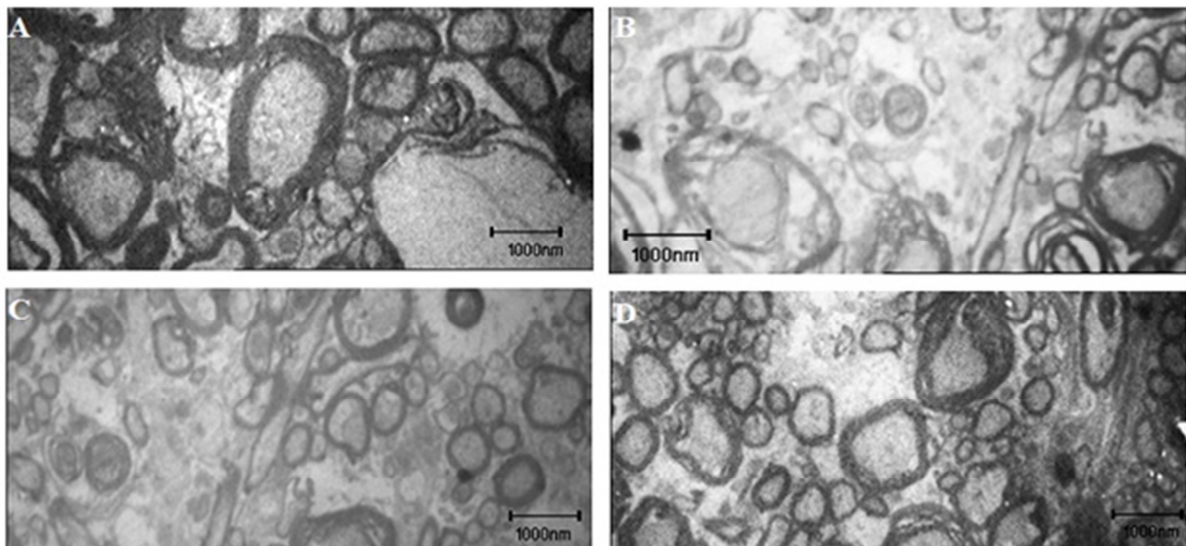
یافته‌های میکروسکوپ الکترونی

جهت بررسی وجود میلین سنتز شده در ناحیه‌ی ضایعه، از هر گروه دو مقطع برای مشاهده و بررسی با میکروسکوپ الکترونی، آماده‌سازی و مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲).

در ادامه، با استفاده از نرم‌افزار Image J و در ۴ اسلاید انتخاب شده به صورت تصادفی، ضخامت غلاف میلین در اطراف ۱۰۰ آکسون میلین‌دار اندازه‌گیری شد.

میانگین ضخامت غلاف میلین در گروه شاهد $14/34 \pm 153/26$ ، گروه لیزولستین $7/31 \pm 54/73$ ، گروه حامل $4/24 \pm 69/2$ و گروه پیوند $16/50 \pm 111/26$ نانومتر بود.

مقایسه‌ی میانگین‌ها نشان داد که ضخامت غلاف میلین در گروه پیوند سلولی نسبت به گروه‌های لیزولستین و حامل، به طور قابل توجهی افزایش پیدا کرده است ($P < 0/05$) (شکل ۳).



شکل ۲. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از طناب نخاعی ۴ هفته بعد از پیوند سلولی در گروه‌های مختلف. (A) گروه شاهد، (B) گروه لیزولستین، (C) گروه حامل و (D) گروه پیوند سلولی

در عملکرد صحیح میتوکندری‌ها، تغییر در نفوذپذیری غشای سلولی و کانال‌های سدیمی و اختلال در پتانسیل عمل و هدایت عصبی، از مکانیسم‌های دیگر در ایجاد ناتوانی‌ها می‌باشند (۲۴، ۱۰).

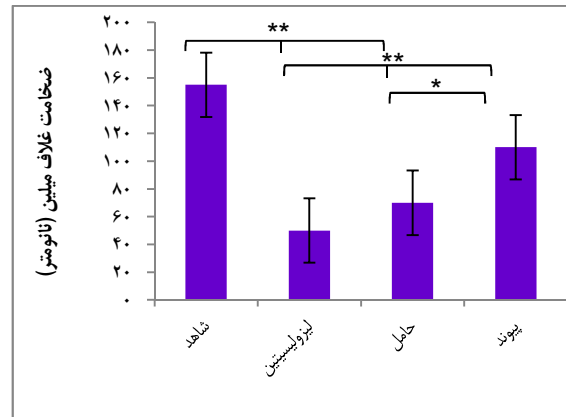
علت اصلی بروز این بیماری به طور کامل مشخص نیست، اما سوابق ژنتیکی فرد (۲۵)، به همراه عوامل پاتولوژیک محیطی (۲۶-۲۷)، در ایجاد این بیماری مؤثر می‌باشند. در حال حاضر، درمان‌های اصلاح کننده‌ای که برای بیماری MS وجود دارد، بر اساس استفاده از داروهای تعدیل کننده و سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند اینترفرون آلفا (Interferon- α یا IFN- α) می‌باشند (۲۸). مکانیسم اصلی عملکرد این داروها، به طور کامل مشخص نیست، اما مطالعات انجام شده در این زمینه، نشان داده است که این داروها می‌توانند از طریق بهبود سنتز میلین (۲۹)، رهایی Transforming growth factor-beta (TGF- β) (۳۰)، مهار مهاجرت سلول‌های لنفوسیت B و T از سد خونی- مغزی (۳۱)، افزایش سطح سیتوکاین‌ها (IL-10 یا Interleukin-10، TNF- α) یا Tumor necrosis factor-alpha (IL-4) (۳۲) و کاهش فعالیت‌های متالوپروتئازها (۳۳) تا حدودی از پیشرفت بیماری MS جلوگیری کنند.

با این حال، این روش‌های درمانی قادر نیستند که پیشرفت بیماری MS را به طور کامل متوقف سازند. بنا بر این، راهبرد درمانی مؤثرتری مورد نیاز است. استفاده از سلول‌های بنیادی، به دلیل داشتن پتانسیل تعدیل کنندگی ایمنی، راهبرد امیدوار کننده‌ای را در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو به وجود آورده است. شواهد موجود نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی، قادر به تولید مجموعه‌ای از سیتوکاین‌ها مانند IL-6 و TGF- β می‌باشند (۳۴) که به طور مؤثر می‌توانند تکثیر و عملکرد لنفوسیت T تنظیم کننده را تعدیل بخشند (۳۵).

در مطالعات آزمایشگاهی، توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تولید و ترشح عوامل نوروتروفیک تأیید شده است (۳۶-۳۷). به تازگی، بافت چربی به عنوان یک منبع مناسب از سلول‌های بنیادی برای درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی مورد توجه قرار گرفته است؛ چرا که سلول‌های بنیادی موجود در این بافت را می‌توان به مقدار کافی و با حداقل دستکاری‌های جراحی جداسازی کرد (۳۸).

نتایج مطالعه‌ی رضوی و همکاران (۳۹) نشان داد که القای سلول‌های Human adipose-derived stromal/stem cells (hADSCs) در شرایط آزمایشگاهی، منجر به تولید و ترشح عوامل نوروتروفینی می‌گردد. بنا بر این، با توجه به پتانسیل این سلول‌ها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و تحریک نورون‌ها، می‌توان از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو بهره برد.

اگر چه مکانیسم‌های دقیق مسؤول اثرات درمانی این سلول‌ها به طور کامل مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد قابلیت مهاجرتی این



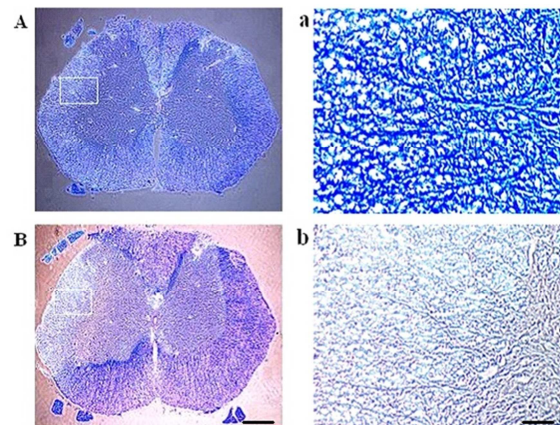
شکل ۳. مقایسه‌ی میانگین ضخامت غلاف میلین ۴ هفته بعد از پیوند

سلولی در گروه‌های مختلف

(** نمایانگر $P < 0.001$ و * نمایانگر $P < 0.050$ است).

یافته‌های بافت‌شناسی نواحی دمیلینه شده

نتایج رنگ‌آمیزی LFB از نواحی دمیلینه، یک هفته بعد از ایجاد مدل MS نشان داد که تزریق لیزولیسیتین باعث تخریب میلین می‌شود و این مناطق، نسبت به مناطق مجاور رنگ کمتری به خود می‌گیرند (شکل ۴).



شکل ۴. تصاویر میکروسکوپ نوری از مقاطع عرضی نخاع قبل (A, a) و بعد از تزریق لیزولیسیتین با بزرگنمایی ۴۰x (A, B) و ۲۰۰x (a, b)

بحث

بیماری MS نوعی بیماری مزمن و از گروه بیماری‌های خود ایمنی می‌باشد که به طور معمول در بالغین جوان و به نسبت بیشتر در خانم‌ها دیده می‌شود (۵). مبتلایان به این بیماری، به علت آسیب‌های پیش رونده‌ی سیستم عصبی مرکزی، از ناتوانی‌های شناختی و فیزیکی رنج می‌برند (۲۰). تخریب پیش رونده‌ی میلین، به دلیل مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلول‌های الیگودندروسیت که به دنبال التهابات موضعی در سیستم عصبی ایجاد می‌شود، از جمله مکانیسم‌های اصلی در ایجاد این ناتوانی‌ها می‌باشد. علاوه بر این، اختلالات عروقی، تجمع آهن، اختلال

مطالعه، به بیان ژن‌های ویژه‌ی نوروتروفینی و بیان ژن‌های مربوط به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مورد نیاز برای رشد نورون و سنتز میلین، نسبت داده شد (۴۱).

در مجموع، با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، می‌توان گفت که سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی، از طریق سنتز سطح بالایی از عوامل نوروتروفیک، می‌توانند باعث پیشبرد فرایند تمایز سلول‌های الیگودندروسیت شوند. به علاوه، این سلول‌ها با پیشبرد فرایند میلین‌سازی مجدد و بهبود انتقال پتانسیل عمل، می‌توانند علائم بیماری MS را بهبود بخشند. بنا بر این، سلول‌های hADSCs را می‌توان به عنوان یک منبع سلولی مناسب در زمینه‌ی سلول‌درمانی بیماری MS مورد توجه خاص قرار داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۱۸۹۰۶۷ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. بدین وسیله از مقامات این دانشگاه و همچنین ستاد فن‌آوری سلول‌های بنیادی سپاسگزاری می‌گردد.

سلول‌ها و ترشح عوامل نوروتروفیک توسط آن‌ها، در کارایی این سلول‌ها دخیل باشد. در راستای این فرضیه، Sadan و همکاران توانایی مهاجرت سلول‌های ترشح‌کننده‌ی عوامل نوروتروفیک به سمت ضایعات عصبی را به اثبات رساندند (۴۰).

در مطالعه‌ی حاضر، سلول‌های hADSC برای پیوند در مدل بیماری MS استفاده شد. بررسی‌های میکروسکوپ الکترونی از نواحی پیوند سلولی، نشان داد که در گروه پیوند سلولی، نواحی دمیلینه کاهش و مناطق دارای میلین‌سازی مجدد افزایش یافته است. برای توجیه این مسأله، می‌توان احتمال داد که سلول‌های hADSCs با سنتز طیف وسیعی از عوامل نوروتروفیک، قادرند که بر روی سلول‌های بنیادی مجاور تأثیر بگذارند و تمایز این سلول‌ها را به سمت سلول‌های الیگودندروسیت پیش ببرند. حضور میلین و سلول‌های الیگودندروسیت با استفاده از رنگ‌آمیزی LFB و روش ایمونوهیستوشیمی در مطالعه‌ی دیگری اثبات شد که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، همسو می‌باشد (۲۳).

نتایج مطالعه‌ی Lopatina و همکاران با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشند. در این مطالعه، سلول‌های ADSCs جهت ترمیم فیبرهای عصبی محیطی پیوند شدند. بهبودی اعصاب محیطی در این

References

- Charcot JM. Histologie de la sclérose en plaques. Paris, France: Imprimerie L. Poupard- davyl; 1868.
- Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Mult Scler* 2001; 7(6): 411-6.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372(9648): 1502-17.
- Connick P, Kolappan M, Patani R, Scott MA, Crawley C, He XL, et al. The mesenchymal stem cells in multiple sclerosis (MSCIMS) trial protocol and baseline cohort characteristics: an open-label pre-test: post-test study with blinded outcome assessments. *Trials* 2011; 12: 62.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(2): 114.
- Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell* 1996; 85(3): 299-302.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377(6545): 150-1.
- Fulgenzi A, Zanella SG, Mariani MM, Vietti D, Ferrero ME. A case of multiple sclerosis improvement following removal of heavy metal intoxication: lessons learnt from Matteo's case. *Biometals* 2012; 25(3): 569-76.
- Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008; 28(1): 17-28.
- Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010; 221(1-2): 7-14.
- Mi S, Miller RH, Tang W, Lee X, Hu B, Wu W, et al. Promotion of central nervous system remyelination by induced differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *Ann Neurol* 2009; 65(3): 304-15.
- Rizvi SA, Agius MA. Current approved options for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(12 Suppl 6): S8-14.
- Ben-Hur T, Goldman SA. Prospects of cell therapy for disorders of myelin. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 218-49.
- Yang J, Rostami A, Zhang GX. Cellular remyelinating therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 276(1-2): 1-5.
- Razavi S, Mardani M, Kazemi M, Esfandiari E, Narimani M, Esmaeili A, et al. Effect of leukemia inhibitory factor on the myelinogenic ability of Schwann-like cells induced from human adipose-derived stem cells. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33(2): 283-9.
- Schipper BM, Marra KG, Zhang W, Donnenberg AD, Rubin JP. Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg* 2008; 60(5): 538-44.
- Kalbermatten DF, Schaakxs D, Kingham PJ, Wiberg M. Neurotrophic activity of human adipose stem cells isolated from deep and superficial layers of abdominal fat. *Cell Tissue Res* 2011; 344(2): 251-60.

18. Kingham PJ, Kalbermatten DF, Mahay D, Armstrong SJ, Wiberg M, Terenghi G. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol* 2007; 207(2): 267-74.
19. di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M, Terenghi G, Kalbermatten DF. Adipose-derived stem cells enhance peripheral nerve regeneration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(9): 1544-52.
20. Cai L, Johnstone BH, Cook TG, Tan J, Fishbein MC, Chen PS, et al. IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells* 2009; 27(1): 230-7.
21. Fraser JK, Wulur I, Alfonso Z, Hedrick MH. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol* 2006; 24(4): 150-4.
22. Boido M, Garbossa D, Vercelli A. Early graft of neural precursors in spinal cord compression reduces glial cyst and improves function. *J Neurosurg Spine* 2011; 15(1): 97-106.
23. Ghasemi N, Razavi S, Mardani M, Esfandiari E, Salehi H, Zarkesh Esfahani SH. Transplantation of human adipose-derived stem cells enhances remyelination in lysolecithin-induced focal demyelination of rat spinal cord. *Mol Biotechnol* 2014; 56(5): 470-8.
24. Hasan KM, Walimuni IS, Abid H, Datta S, Wolinsky JS, Narayana PA. Human brain atlas-based multimodal MRI analysis of volumetry, diffusimetry, relaxometry and lesion distribution in multiple sclerosis patients and healthy adult controls: implications for understanding the pathogenesis of multiple sclerosis and consolidation of quantitative MRI results in MS. *J Neurol Sci* 2012; 313(1-2): 99-109.
25. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet* 2003; 72(3): 710-6.
26. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9): 1250-6.
27. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1): 80-94.
28. Hemmer B, Nessler S, Zhou D, Kieseier B, Hartung HP. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(4): 201-11.
29. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(3): 409-16.
30. Preiningerova J. Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18(7): 985-9.
31. Vollmer T, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010; 74(Suppl 1): S41-S46.
32. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(Suppl 1): S25-S30.
33. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74(Suppl 1): S17-S24.
34. Svobodova E, Krulova M, Zajicova A, Pokorna K, Prochazkova J, Trosan P, et al. The role of mouse mesenchymal stem cells in differentiation of naive T-cells into anti-inflammatory regulatory T-cell or proinflammatory helper T-cell 17 population. *Stem Cells Dev* 2012; 21(6): 901-10.
35. Bettini M, Vignali DA. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(6): 612-8.
36. Pisati F, Bossolasco P, Meregalli M, Cova L, Belicchi M, Gavina M, et al. Induction of neurotrophin expression via human adult mesenchymal stem cells: implication for cell therapy in neurodegenerative diseases. *Cell Transplant* 2007; 16(1): 41-55.
37. Razavi S, Razavi MR, Zarkesh EH, Kazemi M, Mostafavi FS. Comparing brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor secretion of induced neurotrophic factor secreting cells from human adipose and bone marrow-derived stem cells. *Dev Growth Differ* 2013; 55(6): 648-55.
38. Sen A, Lea-Currie YR, Sujkowska D, Franklin DM, Wilkison WO, Halvorsen YD, et al. Adipogenic potential of human adipose derived stromal cells from multiple donors is heterogeneous. *J Cell Biochem* 2001; 81(2): 312-9.
39. Razavi S, Razavi MR, Kheirollahi-Kouhestani M, Mardani M, Mostafavi FS. Co-culture with neurotrophic factor secreting cells induced from adipose-derived stem cells: promotes neurogenic differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 440(3): 381-7.
40. Sadan O, Melamed E, Offen D. Intrastriatal transplantation of neurotrophic factor-secreting human mesenchymal stem cells improves motor function and extends survival in R6/2 transgenic mouse model for Huntington's disease. *PLoS Curr* 2012; 4: e4f7f6dc013d4e.
41. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, Stambolsky D, Rubina K, Revischin A, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One* 2011; 6(3): e17899.

Improvement of Myelin Ultrastructure after Transplantation of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cell in Rat Multiple Sclerosis Model

Nazem Ghasemi PhD¹, Shahnaz Razavi PhD², Hosein Salehi PhD¹

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a kind of the chronic neurodegenerative diseases of central nervous system (CNS) which usually is associated with neurological disability. In this study, human adipose-derived stromal/stem cells (hADSCs) were transplanted into a rat model of multiple sclerosis (MS) and the efficiency of these cells in remyelination process was determined.

Methods: Forty adult rats were randomly divided into control, lysolecithin, lysolecithin with medium (vehicle), and lysolecithin with human adipose-derived stromal/stem cells transplantation groups; then, focal demyelination was induced via lysolecithin injection into lateral column of spinal cord. One week after the lysolecithin injection, laminectomy site was re-exposed and for vehicle group, 10 μ l of medium and for the transplantation group 10 μ l of medium containing 1×10^6 stem cells was transplanted. For the control and lysolecithin groups, just laminectomy site was re-exposed and closed again without intervention. Four weeks after the cell transplantation, immunohistochemistry technique was used for assessment of the presence of stem cells in damaged spinal cord and to assess the extent of demyelination and remyelination, transmission electron microscope was used.

Findings: Immunohistochemistry study four weeks after cell transplantation showed that the stem cell transplant existed in the lesion site. In addition, the electron microscope micrographs showed that myelin synthesis increased more in the cell transplantation group compared to the other groups.

Conclusion: Human adipose tissue-derived stem cell transplantation may be an appropriate method for cell therapy in neurodegenerative diseases such as multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, Stem cell, Lysolecithin, Cell transplantation

Citation: Ghasemi N, Razavi Sh, Salehi H. **Improvement of Myelin Ultrastructure after Transplantation of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cell in Rat Multiple Sclerosis Model.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2333-40

1- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shahnaz Razavi PhD, Email: razavi@med.mui.ac.ir

روند هزینه‌های انجام شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت برای افراد تحت پوشش در مناطق روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان اصفهان در سال‌های ۹۲-۱۳۸۸

دکتر رضا خدیوی^۱، دکتر احمد صائبیان^۲، مهدی خسروی^۳، ریحانه ناصحی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: برنامه‌ی پزشک خانواده از طریق گسترش پوشش بیمه‌ی همگانی از سال ۱۳۸۴، به اجرا گذاشته شد. هدف از اجرای این تحقیق، بررسی الگوی هزینه‌های انجام شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت برای شهروندان تحت پوشش استان اصفهان بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی در سال ۱۳۹۳، اسناد هزینه‌های جاری قطعی شده‌ی اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت استان و معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی استان اصفهان در راستای اجرای برنامه‌ی پزشک خانواده در بازه‌ی زمانی ۵ ساله‌ی ۹۲-۱۳۸۸ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های مربوط به هزینه‌های جاری انجام شده در سلامت، در دو بخش هزینه‌های انجام شده در بخش سرپایی مشتمل بر هزینه‌های ویزیت سرپایی (شامل پزشک عمومی، متخصص و فوق تخصص) و کلیه‌ی هزینه‌های دارویی، آزمایشگاه و رادیولوژی اعمال شده و همچنین کلیه‌ی هزینه‌های بستری شدن افراد تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در کل مناطق روستایی، عشایر و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر در استان اصفهان، گردآوری و تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میزان بار مراجعات به پزشکان متخصص و فوق تخصص در طی ۵ سال روند کاهشی داشت و از ۰/۴۶ بار به ازای هر نفر جمعیت در سال، به ۰/۳۹ بار، تقلیل یافته بود. تعداد موارد بستری در ۵ سال مورد بررسی، روند رو به کاهشی داشت و از ۶۳/۰۹ بار بستری در هزار نفر در سال ۱۳۸۸ به ۵۳/۹۹ بار در سال ۱۳۹۲ کاهش یافته بود.

نتیجه‌گیری: با اجرای برنامه‌ی پزشک خانواده، میزان بار مراجعه به پزشکان متخصص و فوق تخصص و استفاده از خدمات بستری، روند کاهشی داشته است.

واژگان کلیدی: اصلاح نظام سلامت، پزشک خانواده، هزینه‌های سلامت، پوشش بیمه، ایران

ارجاع: خدیوی رضا، صائبیان احمد، خسروی مهدی، ناصحی ریحانه. روند هزینه‌های انجام شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت استان اصفهان برای

افراد تحت پوشش در مناطق روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان در سال‌های ۹۲-۱۳۸۸. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴:

۳۳ (۳۶۶): ۲۳۵۰-۲۳۴۱

مقدمه

اصلاح نظام سلامت در دهه‌های آخر قرن بیستم، بر اساس توصیه‌های سازمان جهانی بهداشت و به منظور دستیابی کشورها به اهدافی همچون افزایش عدالت در سلامت و افزایش برخورداری مردم از خدمات سلامت، بهبود کارایی نظام‌های سلامت و ارتقای کیفیت خدمات سلامت، در کشورهای مختلف با رویکردهای گوناگون به اجرا گذاشته شد. از مهم‌ترین راهبردهای اساسی برای دستیابی به

بالاترین سطح سلامت شهروندان، محافظت مردم در قبال هزینه‌های سلامت به خصوص هزینه‌های بسیار سنگین سلامت می‌باشد (۱). اصلاح نظام سلامت کشور، در راستای برنامه‌ی چهارم توسعه‌ی اقتصادی-اجتماعی کشور، تحت عنوان برنامه‌ی پزشک خانواده از سال ۱۳۸۴، با هدف افزایش میزان برخورداری مردم از خدمات سلامت، کاهش هزینه‌های سلامت به خصوص برای اقشار آسیب پذیر جامعه و ارتقای کارایی نظام سلامت، در مناطق روستایی،

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

۲- پزشک عمومی، سازمان بیمه‌ی سلامت کل استان اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس بهداشت عمومی، گروه توسعه‌ی شبکه و ارتقای سلامت، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

ویزیت پزشک متخصص، فوق تخصص و روان‌پزشک برای کلیه‌ی بیمه شدگان برنامه‌ی پزشک خانواده، اعم از مناطق عشایری، روستایی و یا شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر، به طور مستقیم توسط خود سازمان بیمه‌ی خدمات درمانی (اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت)، پرداخت می‌شود. هزینه‌های بخش بستری نیز برای کلیه‌ی بیمه شدگان برنامه‌ی پزشک خانواده، اعم از مناطق عشایری، روستایی و یا شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر، به طور مستقیم توسط خود سازمان بیمه‌ی سلامت، پرداخت می‌گردد (۴).

ارزیابی عملکرد نظام سلامت به خصوص بعد از مداخلات وسیع و عمیق در ارکان نظام ارایه‌ی خدمات سلامت، می‌تواند مخزنی از شواهد را برای تأیید یا رد سیاست‌های اعمال شده، فراهم سازد. برای ارزیابی عملکرد نظام سلامت، مؤلفه‌های متنوعی، قابل سنجش هستند. یکی از محل‌های سنجش عملکرد نظام سلامت، شاخص‌های معرف Outcomes هستند که گویای تأثیرات نظام سلامت در میان مدت، در قبال مداخلات انجام شده می‌باشند (۵-۶).

نتایج مطالعات منتشر شده‌ی در دسترس، حاکی از تأثیرات مثبت برنامه‌ی پزشک خانواده در افزایش دسترسی مردم به تیم سلامت و افزایش بهره‌مندی از خدمات آن‌ها (۷-۸)، کاهش پرداخت از جیب مردم برای دریافت خدمات سلامت (۹)، کاهش هزینه‌های سنگین سلامت در بین خانواده‌های تحت پوشش این برنامه و کاهش سرعت افزایش هزینه‌های بخش بستری در مقابل هزینه‌های بخش سرپایی دولتی (۱۰) می‌باشد.

این مطالعات، اغلب بر دستاوردهای نظام سلامت در ابعاد شاخص‌های سلامتی مردم و یا گیرندگان خدمات سلامت و یا مؤلفه‌های حفاظت مالی مردم در قبال هزینه‌های سلامت و یا عملکرد مالی دانشگاه‌های علوم پزشکی، متمرکز بوده است، در حالی که متولی اصلی تأمین کننده‌ی منابع مالی بیمه‌ی سلامت، سازمان بیمه‌ی خدمات درمانی می‌باشد. از این رو، به دنبال موافقت مسؤولین محترم اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت استان اصفهان، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اسناد هزینه‌های انجام شده برای شهروندان ساکن در مناطق تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در استان اصفهان، طی ۵ سال (از سال ۹۲-۱۳۸۸) بعد از اجرای این برنامه و بررسی الگوی هزینه‌های انجام شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت انجام گردید. این مطالعه، برای اولین بار در استان اصفهان انجام شد (طبق بررسی‌های گسترده‌ی اخیر، در کشور نیز تحقیق مشابهی تاکنون انجام نشده و یا منتشر نشده است).

در راستای گسترش برنامه‌ی پزشک خانواده به شهرهای بالای ۲۰۰۰۰ نفر استان و یا کشور، نتایج این تحقیق می‌تواند در نحوه‌ی درست تخصیص منابع مالی و الگوی درست هزینه‌کرد آن‌ها،

عشایری و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر به اجرا گذاشته شد. طبق این برنامه، کلیه‌ی افراد ساکن این مناطق تحت پوشش بیمه‌ی سلامت دولتی یکسان قرار گرفتند (۲). افراد تحت پوشش بیمه‌ی سلامت، می‌توانند از مزایای این بیمه جهت خدمات سرپایی شامل ویزیت پزشک، دارو، آزمایشگاه و رادیولوژی با پرداخت ۳۰ درصد فرانشیز و از خدمات بستری با پرداخت ۱۰ درصد هزینه‌های بستری در بیمارستان‌ها، بهره‌مند گردند.

الگوی نظام پرداخت به پزشک خانواده در مناطق روستایی، به صورت Mixed payment می‌باشد که بر حسب معیارهایی مانند سابقه‌ی طبابت پزشک خانواده، جمعیت تحت پوشش، درجه‌ی محرومیت محل ارایه دهنده‌ی خدمات سلامت، تعداد روستاهای دارای خانه‌ی بهداشت و یا تعداد دفعات ده‌گرددی در هفته و یا ماه، طول مسافت ده‌گرددی در هر بار اعزام تیم سلامت به آن جا، میزان حضور در روز یا میزان حضور هر شیفت کاری دو نوبته، تعداد شب‌های بیتوته‌ی پزشک و همچنین، تعداد روزهای تعطیل که پزشک در آن منطقه حضور فعال داشته است، میزان رضایتمندی مردم از عملکرد تیم سلامت و مشوق‌های مالی طبق دستورالعمل مربوط، به او تعلق می‌گیرد.

نظام پرداخت به پزشک خانواده در مناطق شهری، به صورت کارانه‌ای به ازای هر بار ویزیت (Fee for service) می‌باشد. نظام پرداخت به پزشکان متخصص و فوق تخصص، داروخانه، آزمایشگاه و رادیولوژی، نیز به صورت کارانه‌ای است. ارایه‌ی خدمت در این دسته برای افراد دارای دفترچه‌ی بیمه‌ی سلامت میسر است (۳).

در بخش مناطق روستایی، اعتبارات مالی به صورت سرانه بر اساس جمعیت تحت پوشش محاسبه و توسط اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت در اختیار معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار می‌گیرد. بنا بر این، پوشش جمعیت روستایی و عشایر در بخش خدمات سرپایی سطح اول، تحت نظارت معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. این گروه از افراد، شامل جمعیت با و بدون دفترچه هستند که تمامی آنان خدمت‌رسانی می‌شوند. هزینه‌های جاری در بخش سرپایی در مناطق روستایی در سطح اول (که از تعهدات اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت بود و اعتبارات آن ابتدا در اختیار معاونت بهداشتی دانشگاه قرار داشت تا به ذی‌نفعان پرداخت گردد)، اغلب شامل حقوق پزشک عمومی، حقوق ماما، هزینه‌های دارو، آزمایشگاه و رادیولوژی می‌باشد.

هزینه‌های جاری در بخش سرپایی در سطح اول در مناطق شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر شامل حقوق پزشک عمومی، دارو، آزمایشگاه و رادیولوژی می‌باشد.

هزینه‌های جاری در بخش سرپایی در سطوح دو و سه، شامل

یافته‌ها

در استان اصفهان با جمعیتی حدود ۴ ۸۷۹ ۳۱۲ نفر در سال ۱۳۹۲، بالغ بر ۹۰۰ هزار نفر ساکن در مناطق روستایی، مناطق عشایری و شهرهای زیر ۲۰ هزار نفر، تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده بودند (جدول ۱). توضیح این که جمعیت عشایر استان اصفهان، شامل افرادی است که مدت شش ماه در استان اصفهان حضور دارند و از خدمات سلامت این استان استفاده می‌کنند. از این رو، در محاسبه‌ی جمعیت این افراد در کل سال، نصف جمعیت کل این گروه محاسبه می‌شود.

جدول ۱. جمعیت مناطق تحت پوشش روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان اصفهان در سال‌های ۹۲-۱۳۸۸

سال	جمعیت مناطق روستایی و عشایر	جمعیت شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر	جمعیت کل
۱۳۸۸	۷۲۳ ۴۰۸	۲۰۰ ۲۶۲	۹۲۳ ۶۷۰
۱۳۸۹	۶۹۴ ۵۰۶	۲۳۹ ۰۰۰	۹۳۳ ۵۰۶
۱۳۹۰	۷۰۳ ۹۷۷	۲۴۳ ۱۲۹	۹۴۷ ۱۰۶
۱۳۹۱	۶۸۸ ۹۹۴	۲۴۲ ۰۰۰	۹۳۰ ۹۹۴
۱۳۹۲	۶۵۹ ۲۶۶	۲۴۱ ۹۰۲	۹۰۱ ۱۶۸

سهم هزینه‌های بستری از کل هزینه‌های سلامت استان از یک روند به نسبت ثابت ۶۴-۶۲ درصدی و سهم هزینه‌های سرپایی ۳۸-۳۶ درصدی برخوردار بوده است.

در بخش خدمات سرپایی، بیشترین سهم از هزینه‌های سلامت به ویزیت سرپایی سطح اول و دارو اختصاص داشت که در سال ۱۳۸۸ این هزینه‌ها در هر دو بخش یکسان بود اما در سال ۱۳۹۲، دارو سهم بیشتری را به خود اختصاص داد و برابر با ۴۱ درصد از هزینه‌های سلامت در بخش سرپایی بود (جدول ۲).

بار مراجعات به پزشکان متخصص و فوق تخصص در طی ۵ سال روند کاهشی داشت و از ۰/۴۶ بار به ازای هر نفر به ۰/۳۹ بار به ازای هر نفر جمعیت، تقلیل یافته بود (جدول ۳).

تعداد موارد بستری در ۵ سال مورد بررسی نیز روند رو به کاهش داشت؛ به گونه‌ای که در سال ۱۳۸۸ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت، ۶۳/۰۹ مورد بستری اتفاق افتاد که این شاخص در سال ۱۳۹۲، به ۵۳/۹۹ مورد کاهش یافت. ظرف مدت ۵ سال اخیر، تعداد ۱۹۲۴/۴ مورد بستری ($۱۶۲۴/۴ = ۴۸۶۵۰ - ۵۸۲۷۲$) در کل جمعیت تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده (به‌طور متوسط ۹۲۸۰۰۰ نفر) در هر سال، کاهش پیدا کرده است (جدول ۴).

در قسمت‌های مختلف ارزیابی خدمات سلامت (اعم از سرپایی، بستری، دارویی و یا تشخیصی)، به سیاست‌گذاران بخش سلامت کشور کمک نماید تا سیاست‌های درست‌تری اتخاذ نمایند و از این رهگذر، اثربخشی برنامه‌ی پزشک خانواده ارتقا یابد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بر اساس داده‌های استخراج شده از اسناد هزینه‌های جاری قطعی شده‌ی اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت استان اصفهان و معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، در سال ۱۳۹۳ انجام شد.

برای این منظور، با توجه به داده‌های قابل دسترسی، بازه‌ی زمانی ۵ ساله‌ی ۹۲-۱۳۸۸ انتخاب گردید. جمعیت تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در استان اصفهان، شامل افراد ساکن در مناطق روستایی استان، جمعیت عشایری که ۶ ماه از سال در این منطقه حضور دارند و شهرهای زیر ۲۰ هزار نفر می‌باشد.

بعد از هماهنگی لازم با مدیران محترم اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت استان اصفهان و معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و پس از اخذ موافقت‌نامه‌ی کتبی از طرف مسئولین مربوط، با مراجعه به واحدهای مربوط، داده‌های لازم از داخل اسناد موجود استخراج گردید.

هزینه‌های جاری بخش سلامت، در دو بخش بستری و سرپایی اعمال شده بود. داده‌های مربوط به هزینه‌های خدمات سرپایی مناطق شهری زیر ۲۰ هزار نفر و هزینه‌های ویزیت سرپایی و کلیه‌ی هزینه‌های دارویی، آزمایشگاه و رادیولوژی اعمال شده در سطوح دوم و سوم و همچنین، کلیه‌ی هزینه‌های بستری شدن افراد تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در کل مناطق عشایری، روستایی و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان اصفهان، از اداره‌ی کل بیمه‌ی سلامت دریافت گردید. داده‌های مربوط به هزینه‌های ویزیت سرپایی سطح اول، اعم از حقوق پزشک عمومی و ماما و کلیه‌ی هزینه‌های دارویی، آزمایشگاه و رادیولوژی اعمال شده در سطح اول در مناطق روستایی و عشایر، از گروه گسترش شبکه‌های معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دریافت شد.

داده‌ها برای بررسی در نرم‌افزار Excel ثبت شد و با استفاده از آزمون‌های آماری (فراوانی و فراوانی نسبی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

در این پژوهش، روند تغییرات هزینه‌های جاری اعمال شده توسط سازمان بیمه‌ی سلامت و همچنین سرانه‌ی هزینه‌های انجام شده برای خدمات سرپایی و بستری در مناطق روستایی، عشایری و شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۸ مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۲. الگوی هزینه‌های انجام شده در بخش‌های مختلف ارایه‌ی خدمات سرپایی به بیمه شدگان تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در مناطق مختلف استان اصفهان (ریال)

۱۳۹۲	۱۳۹۱	۱۳۹۰	۱۳۸۹	۱۳۸۸		
۵۸ ۳۹۰ ۰۷۳ ۲۶۱	۶۰ ۹۶۲ ۶۸۹ ۷۷۵	۵۴ ۲۶۴ ۵۰۱ ۱۲۵	۴۵ ۴۰۳ ۴۹۸ ۷۶۳	۴۰ ۷۵۹ ۰۲۸ ۸۳۷	هزینه‌ی کل	ویزیت سرپایی سطح اول
۱۲۶ ۲۲۵/۳۳	۱۲۴ ۰۸۲/۵۶	۱۱۲ ۸۵۶/۱۰	۱۰۳ ۹۱۲/۰۰	۹۷ ۰۰۲/۶۶	سرانه	
۳۲	۳۹	۳۹	۳۸	۳۷	سهم از کل هزینه‌های سرپایی (درصد)	
۱۹ ۷۲۹ ۶۰۶ ۹۶۴	۱۷ ۷۸۰ ۹۱۴ ۸۲۱	۱۵ ۹۷۲ ۰۴۶ ۷۴۸	۱۲ ۷۴۸ ۹۸۱ ۰۴۰	۱۰ ۴۶۵ ۹۱۳ ۲۱۴	هزینه‌ی کل	ویزیت سرپایی سطوح دوم و سوم
۲۱ ۸۹۳/۳۷	۱۹ ۰۹۸/۸۵	۱۶ ۸۶۴/۰۵	۱۳ ۶۵۷/۱۰	۱۱ ۳۳۰/۷۹	سرانه	
۱۱	۱۱	۱۲	۱۱	۱۰	سهم از کل هزینه‌های سرپایی (درصد)	
۷۵ ۶۶۸ ۱۵۹ ۶۰۲	۵۱ ۶۳۷ ۲۹۷ ۰۰۹	۴۳ ۴۷۲ ۰۱۱ ۰۹۵	۳۹ ۵۶۳ ۲۵۳ ۹۶۳	۴۰ ۶۵۵ ۸۰۳ ۸۴۸	هزینه‌ی کل	دارو
۸۳ ۹۶۶/۷۶	۵۵ ۴۶۴/۶۹	۴۵ ۸۹۹/۸۴	۴۲ ۳۸۱/۳۶	۴۴ ۰۱۵/۵۱	سرانه	
۴۱	۳۳	۳۲	۳۳	۳۷	سهم از کل هزینه‌های سرپایی (درصد)	
۱۳,۶۰۱,۵۶۰,۷۴۵	۱۱ ۴۵۶ ۹۱۳ ۷۰۷	۱۰ ۹۴۰ ۴۱۱ ۴۳۶	۱۰ ۲۸۹ ۷۳۹ ۵۸۵	۸ ۴۳۹ ۶۱۹ ۲۱۸	هزینه‌ی کل	آزمایشگاه
۱۵ ۰۹۳/۲۶	۱۲ ۳۰۶/۱۱	۱۱ ۵۵۱/۴۱	۱۱ ۰۲۲/۶۸	۹ ۱۳۵/۰۵	سرانه	
۷	۷	۸	۹	۸	سهم از کل هزینه‌های سرپایی (درصد)	
۱۶ ۴۷۶ ۱۱۲ ۹۱۸	۱۴ ۳۲۵ ۱۶۳ ۳۹۸	۱۳ ۰۵۷ ۳۱۵ ۹۰۴	۱۱ ۳۸۷ ۳۸۴ ۴۳۷	۹ ۷۸۴ ۰۹۹ ۱۶۶	هزینه‌ی کل	رادیولوژی
۱۸ ۲۸۳/۰۶	۱۵ ۳۸۶/۹۶	۱۳ ۷۸۶/۵۴	۱۲ ۱۹۸/۵۱	۱۰ ۵۹۲/۶۳	سرانه	
۹	۹	۹	۱۰	۹	سهم از کل هزینه‌های سرپایی (درصد)	
۱۸۳ ۸۶۵ ۵۱۳ ۴۹۰	۱۵۶ ۱۶۲ ۹۷۸ ۷۱۰	۱۳۷ ۷۰۶ ۲۸۶ ۳۰۸	۱۱۹ ۳۹۲ ۸۵۷ ۷۸۸	۱۱۰ ۱۰۴ ۴۶۴ ۲۸۳	هزینه‌ی کل	کل هزینه‌های بخش سرپایی
۲۶۵ ۴۶۱/۷۹	۲۲۶ ۳۳۹/۱۷	۲۰۰ ۹۵۷/۹۴	۱۸۳ ۱۷۱/۶۵	۱۷۲ ۰۷۸/۶۵	سرانه	

جدول ۵ میزان برآورد صرفه جویی قابل احتساب ناشی از کاهش بار مراجعه به پزشکان دارای مطب و یا بار بستری در بیمارستان‌ها در سال ۱۳۹۲ در مقایسه با سال ۱۳۸۱ در مناطق تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در استان اصفهان را نشان می‌دهد.

جدول ۳. هزینه‌ی سرانه‌ی ناشی از ویزیت و متوسط بار مراجعه به پزشکان متخصص و فوق تخصص در جمعیت تحت پوشش پزشک خانواده‌ی کل استان اصفهان بر حسب سال

۱۳۹۲	۱۳۹۱	۱۳۹۰	۱۳۸۹	۱۳۸۸		
۱۱۷ ۲۲۰	۱۳۳ ۰۳۳	۱۴۵ ۳۷۰	۱۴۵ ۰۵۵	۱۶۱ ۹۸۷	مراکز خصوصی	بار مراجعه به پزشک متخصص
۱۵۶ ۶۶۰	۱۷۶ ۰۸۳	۱۹۴ ۶۰۹	۱۹۳ ۲۱۴	۱۹۸ ۵۵۱	مراکز دولتی	
۲۷۳ ۸۸۰	۳۰۹ ۱۱۶	۳۳۹ ۹۷۹	۳۳۸ ۲۶۹	۳۶۰ ۵۳۸	جمع کل	
۰/۳۰	۰/۳۳	۰/۳۵	۰/۳۶	۰/۳۹	بار مراجعه	
۲۰ ۰۱۵	۲۲ ۶۴۷	۲۳ ۶۸۹	۲۴,۰۰۰	۲۶ ۴۵۷	مراکز خصوصی	بار مراجعه به پزشک فوق تخصص و روان‌پزشک
۵۳ ۱۷۷	۵۴ ۶۵۶	۵۳ ۳۳۶	۴۶ ۷۱۵	۴۱ ۸۲۹	مراکز دولتی	
۷۳ ۱۹۲	۷۷,۳۰۳	۷۷ ۰۲۵	۷۰ ۷۱۵	۶۸ ۲۸۶	جمع کل	
۰/۰۸	۰/۰۸	۰/۰۸	۰/۰۷۵	۰/۰۷	بار مراجعه	
۳۴۷ ۰۷۲	۳۸۶ ۴۱۹	۴۱۷ ۰۰۴	۴۰۸ ۹۸۴	۴۲۸ ۸۲۴	جمع کل	متوسط بار مراجعه به ازای هر نفر
۰/۳۹	۰/۴۲	۰/۴۴	۰/۴۴	۰/۴۶		

جدول ۴. تعداد موارد بستری و هزینه‌های ناشی از بستری افراد تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در مناطق مختلف استان اصفهان بر حسب سال

سال	۱۳۸۸	۱۳۸۹	۱۳۹۰	۱۳۹۱	۱۳۹۲
کل تعداد موارد بستری (بار در سال)	۵۸ ۲۷۲	۵۶ ۹۷۸	۵۶ ۲۴۷	۵۲ ۰۳۰	۴۸ ۶۵۰
کل هزینه‌ی ناشی از بستری بیمه‌شدگان (ریال)	۱۷۹ ۹۳۵ ۶۳۷ ۷۷۴	۲۰۲ ۰۲۸ ۲۰۳ ۲۸۰	۲۳۱ ۵۴۵ ۱۰۹ ۲۵۲	۲۸۱ ۵۰۳ ۰۱۶ ۶۹۷	۳۲۸ ۸۳۱ ۷۵۰ ۰۳۹
متوسط تعداد موارد بستری (به ازای هر ۱۰۰۰ نفر)	۶۳/۰۹	۶۱/۰۴	۵۹/۳۹	۵۵/۸۹	۵۳/۹۹
متوسط هزینه‌ی ناشی از هر بستری (ریال)	۳ ۰۸۷ ۸۵۷/۵۹	۳ ۵۴۵ ۷۲۲/۹۴	۴ ۱۱۶ ۵۷۷/۰۵	۵ ۴۱۰ ۳۹۸/۱۷	۶ ۷۵۹ ۱۳۱/۵۵

جدول ۶ به مقایسه‌ی هزینه‌های انجام شده در بخش ویزیت پزشک عمومی سرپایی در مناطق مختلف استان اصفهان در سال‌های مختلف پرداخته است.

بحث

طبق یافته‌های این تحقیق، در ۵ سال گذشته، بعد از اجرای برنامه‌ی پزشک خانواده و افزایش پوشش بیمه‌ی همگانی دولتی در مناطق روستایی، عشایری و شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر استان اصفهان، میزان بار مراجعه به پزشکان عمومی در شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر، میزان بار مراجعه به پزشکان متخصص و فوق تخصص و همچنین، میزان بار بستری شدن بیماران ارجاعی از کل مناطق تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده به بیمارستان‌ها، کاهش پیدا کرد.

در مطالعه‌ای که بر روی عوامل بستری مجدد بیماران در امریکا انجام شده است، بر خلاف مطالعات قبلی، مشاهده شد که از عوامل موثر در افزایش تعداد بار بستری افراد، بیمه نبودن آن‌ها می‌باشد. افرادی که تحت پوشش بیمه قرار دارند، به دلیل کم هزینه‌تر بودن پی‌گیری‌های لازم برای آنان، از احتمال بستری مجددشان کاسته می‌شود (۱۱).

اگر میزان بار مراجعه به پزشکان عمومی و یا متخصص و یا بار بستری شدن را طبق برآورد سال ۱۳۸۱ به عنوان مبنا در نظر بگیریم، در آن حالت، مقدار تفاوت این شاخص در دو سال ۱۳۹۲ و ۱۳۸۱، تفاوت در میزان بار مراجعه و یا بار بستری (a) به دست می‌آید که حاکی از کاهش میزان بار مراجعه به پزشکان دارای مطب یا بار بستری در سال ۱۳۹۲ نسبت به سال ۱۳۸۱ است. اگر تفاوت دو شاخص (بار مراجعه و یا بستری) را در قیمت واحد آن خدمت (b)، ضرب نماییم $(a \times b = c)$ ، مقدار عدد (c) به دست می‌آید که مبین هزینه‌ی صرفه‌جویی شده به ازای هر واحد خدمت (بار مراجعه و یا بستری) خواهد بود. اگر این مقدار هزینه‌ی واحد خدمت را در کل جمعیت واجد هر خدمت (d) ضرب نماییم، مقدار کل صرفه‌جویی شده‌ی ناشی از کاهش بار مراجعه برای دریافت آن خدمت خاص (e)، به دست می‌آید.

در نهایت، کل مبالغ صرفه‌جویی در هر مؤلفه با هم جمع شده و کل مبلغ صرفه‌جویی شده در اثر کاهش میزان بار مراجعه به پزشک عمومی، پزشک متخصص و میزان بستری شدن در بیمارستان‌ها، به دست می‌آید که عددی حدود ۱۴۷ میلیارد برای سال ۱۳۹۲، در مقایسه با سال ۱۳۸۱ برآورد می‌گردد.

جدول ۵. میزان برآورد صرفه‌جویی قابل احتساب ناشی از کاهش بار مراجعه به پزشکان دارای مطب و یا بار بستری در بیمارستان‌ها در سال ۱۳۹۲ در مقایسه با

سال ۱۳۸۱ در مناطق تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در استان اصفهان

تحقیق سال ۱۳۸۱	تحقیق سال ۱۳۹۲	a	b	c	d	e
سال ۱۳۸۱	سال ۱۳۹۲	۱۳۸۱-۹۲	(ریال)	(ریال)	(نفر)	(کل هزینه‌ی صرفه‌جویی شده) (ریال)
۲/۲۰	۱/۶۷	۰/۵۳	۵۳۰۰۰	۲۸۰۹۰	۲۴۱۹۰۲	۶۷۹۵۰۲۷۱۸۰
۱/۶۱	۰/۳۹	۱/۲۲	۶۸۰۰۰	۸۲۹۶۰	۹۰۱۱۶۸	۷۴۷۶۰۸۹۷۲۸۰
۶۴/۷	۵۳/۹۹	۱۰/۷۱	۶۷۵۹۱۳۱/۵۵	۷۲۳۹۰۲۹۸/۹	۹۰۱۱۶۸	۶۵۲۳۵۸۲۰۸۸۰
						۱۴۶۷۹۱۷۴۵۳۴۰

a: تفاوت در میزان بار مراجعه و یا بار بستری؛ b: قیمت واحد آن خدمت؛ c: $a \times b$ ؛ d: جمعیت واجد هر خدمت؛ e: $c \times d$

جدول ۶. هزینه‌های انجام شده در بخش ویزیت پزشک عمومی سرپایی در مناطق مختلف استان اصفهان در سال‌های مختلف (ریال)

۱۳۹۲	۱۳۹۱	۱۳۹۰	۱۳۸۹	۱۳۸۸	
۳۱ ۵۳۶ ۱۶۸ ۵۷۰	۳۴ ۱۷۴ ۷۶۹ ۸۳۰	۳۰ ۶۵۵ ۷۸۳ ۰۰۰	۲۱ ۲۵۶ ۷۲۰ ۱۷۲	۲۱ ۱۱۴ ۵۸۳ ۸۲۰	مناطق هزینه‌ی کل
۴۷ ۸۳۵/۲۷	۴۹ ۶۰۰/۹۷	۴۳ ۵۴۶/۵۷	۳۰ ۶۰۶/۹۶	۲۹ ۱۸۷/۶۶	روستایی سرانه
۱۴ ۳۸۹ ۰۱۵ ۹۲۸	۱۳ ۲۸۰ ۱۰۵ ۷۸۴	۱۳ ۲۸۶ ۰۷۸ ۱۲۵	۱۴ ۰۴۲ ۸۳۹ ۵۲۷	۱۱ ۲۵۹ ۵۷۴ ۱۱۶	مناطق شهری هزینه‌ی کل
۵۹ ۴۸۲/۸۳	۵۴ ۸۷۶/۴۷	۵۴ ۶۴۶/۲۱	۵۸ ۷۵۶/۶۵	۵۶ ۲۲۴/۲۲	سرانه
۴۰۵۲۴۴	۴۵۹۰۴۰	۵۳۵۱۰۰	۶۳۱۸۰۳	۵۹۹۵۶۲	زیر ۲۰۰۰۰ *تعداد ویزیت
۱/۶۷	۱/۸۹	۲/۲۰	۲/۶۴	۲/۹۹	نفر **بار مراجعه به ازای هر نفر در سال
۴۵ ۹۲۵ ۱۸۴ ۴۹۸	۴۷ ۴۵۴ ۸۷۵ ۶۱۴	۴۳ ۹۴۱ ۸۶۱ ۱۲۵	۳۵ ۲۹۹ ۵۵۹ ۶۹۹	۳۲ ۳۷۴ ۱۵۷ ۹۳۶	کل استان هزینه‌ی کل
۱۰۷ ۳۱۸/۱۰	۱۰۴ ۴۷۷/۴۴	۹۸ ۱۹۲/۷۸	۸۹ ۳۶۳/۶۱	۸۵ ۴۱۱/۸۷	سرانه

* از تقسیم نمودن کل هزینه‌های ناشی از ویزیت‌های سرپایی بر مقدار ۷۰ درصد تعرفه‌ی هر ویزیت پزشک عمومی (در آن سال) به دست آمده است؛ ** از تقسیم نمودن تعداد کل ویزیت‌های انجام شده توسط پزشکان عمومی بر کل جمعیت تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده در شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر به دست آمده است.

در نظام ارایه‌ی خدمات سلامت، میزان ویزیت‌های انجام شده در واحدهای اورژانس بیمارستانی به مقدار ۴۰ درصد، کاهش پیدا کرد. بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مانند پرفشاری خون، دیابت و آسم، کمتر برای دریافت خدمات سلامت به واحدهای اورژانس مراجعه کردند. اعمال نقش دروازه‌بانی سلامت، باعث شد که تنها ۴۲ درصد از بیمارانی که برای درمان به واحدهای اورژانس مراجعه کرده بودند، جهت انتقال از آمبولانس استفاده نمایند (۱۷).

این مستندات، مؤید نتایج این مطالعه است که افزایش پوشش بیمه‌ی سلامت برای افراد جامعه، دسترسی بهتری برای نیازمندان به خدمات سلامت فراهم می‌کند و آن‌ها در زمانی کوتاه‌تر بعد از ابتلا به بیماری و قبل از آن که دچار علائم شدید بیماری و یا دچار عوارض بیماری شوند، به واحدهای ارایه دهنده‌ی خدمات سلامت مراجعه می‌کنند و از خدمات پیش‌گیرانه و یا درمان‌های سرپایی برخوردار می‌شوند. بنا بر این، نیاز به بستری شدن و در نتیجه هزینه‌های ناشی از این گونه خدمات برای ارایه کنندگان آن‌ها، کاهش می‌یابد.

انتظار می‌رود با گسترش پوشش بیمه در جمعیت و افزایش میزان دسترسی خانواده‌ها به خصوص در مناطق محروم به تسهیلات به وجود آمده و کاهش هزینه‌ی خدمات درمانی برای خانواده‌های تحت پوشش، خانواده‌هایی که در گذشته نیازهای سلامتی تأمین نشده‌ای داشته‌اند، فرصت پیدا کنند تا نیازهای درمانی خود را برطرف نمایند. این امر، باعث یک افزایش ناگهانی در میزان استفاده از خدمات سلامت، در سال‌های نخست بعد از اجرای برنامه‌ی بیمه‌ی همگانی شده است که ناشی از نیازهای نادیده گرفته‌ی قبلی جمعیت در حوزه‌ی سلامت می‌باشد. چنین دستاوردی در تحقیق انجام شده در استان لرستان گزارش شده است؛ به نحوی که به دنبال اجرای

همچنین، احتمال می‌رود افراد برخوردار از پوشش بیمه، به دلیل برخوردار بودن بیشتر از خدمات سرپایی، کمتر مجبور به صرف هزینه برای خدمات بستری ناشی از بروز عوارض بیماری زمینهای می‌شوند (۱۲).

مطالعه‌ی دیگری که در ایالت ماساچوست آمریکا پس از اجرای برنامه‌ی اصلاح نظام سلامت با هدف افزایش پوشش بیمه برای آحاد مردم بدون توجه به اختلافات نژادی انجام گرفت، نشان داد که در مقایسه با گروه شاهد، میزان بستری مجدد در افراد سیاه پوست تحت پوشش بیمه در ۳۰ روز ابتدایی پس از بستری، کاهش داشته است. به نظر می‌رسد در مطالعه‌ی انجام شده، دسترسی بهتر به خدمات سرپایی، در کاهش میزان بستری در جمعیتی که به تازگی تحت پوشش بیمه قرار گرفته‌اند، مؤثر بوده است (۱۳).

در پژوهشی دیگر، افراد ۱۹-۳۴ ساله در مناطق شهری آمریکا از نظر استفاده از مراکز درمانی پس از پوشش بیمه، مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد در مقایسه با افراد مسن‌تری که پوشش بیمه نداشتند، در محافظت خود از هزینه‌های درمانی فعال‌تر بودند (۱۴).

طبق تجربه‌ی سازمان مرکز پزشکی آلاسکا در ایالات متحده‌ی آمریکا، با واگذاری مسؤلیت سلامت گروهی از افراد جامعه به یک تیم سلامت و بالا بردن اعتماد مردم به خدمات این گونه تیم‌های ارایه دهنده‌ی خدمات سلامت اولیه، مراجعه به واحدهای اورژانس ۵۰ درصد و بار مراجعه به پزشکان متخصص ۳۰ درصد، کاهش یافت (۱۵-۱۶).

همچنین، در بازنگری برنامه‌های اصلاح نظام سلامت کشور آمریکا به منظور کاهش هزینه‌های ناشی از خدمات اورژانس، با انجام مداخلاتی از قبیل تغییر در تریاژ بیماران قبل از ورود به واحدهای اورژانس (مشاوره‌ی تلفنی و یا مشاوره با پرستاران و...)، افزایش پوشش بیمه‌های سلامت و تأکید بر نقش دروازه‌بانی پزشک خانواده

دسترسی بهتر به خدمات سلامت و ویزیت ابتدایی بیماران توسط سطوح اولیه‌ی سلامت یعنی پزشک عمومی و ماما، از مراجعات و بستری‌های پرهزینه‌ی بدون دلیل می‌کاهد. همچنین، به دلیل پی‌گیری بهتر و بیشتر بیماران در موارد بیماری‌های زمینه‌ای، از بروز عوارض جلوگیری می‌شود. از عوامل دیگری که تعداد بستری را افزایش می‌دهد، زیاد بودن تعداد بستری‌های مجدد است که با پی‌گیری پس از بستری، از میزان آن‌ها کاسته می‌شود.

از مطالعات پیش‌گفته که در سایر کشورها انجام شده است، می‌توان چنین برداشت کرد که جمعیت‌هایی که بستری در آن‌ها افزایش یافته است، یا دوره‌ی ابتدایی پس از پوشش همگانی طولانی‌تر از سایرین بوده است و یا خدمات سرپایی و افزایش دسترسی به سطوح اولیه‌ی بهداشت، در کاهش عوارض و بستری‌های زیاد، مؤثر نبوده است. در مناطقی که کاهش نیاز به خدمات بستری در جمعیت تحت پوشش دیده می‌شود، خدمات سرپایی و سطوح اولیه در کنترل بیماری‌ها و عوارض و آموزش جمعیت موفق‌تر عمل کرده است.

بر اساس مطالعه‌ی حاضر، تعداد بستری به ازای هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت تحت پوشش در سال‌های ۹۲-۱۳۸۸ روند کاهشی داشته است. احتمال می‌رود دوره‌ی افزایش نیاز بین سال‌های ۸۸-۱۳۸۴ است که در مطالعه‌ی حاضر بررسی نشده است، اما خوشبختانه برنامه‌ی پزشک خانواده در استان اصفهان موفق به کاهش نیازهای بستری و سطوح پیشرفته‌ی خدمات سلامت در سال‌های بعد شده است. نکته‌ی قابل توجه این است که استان اصفهان از مناطقی است که سرباری مراجعه از سایر استان‌های اطراف برای خدمات سلامت نیز دارد و با این وجود، کاهش میزان بستری در این سال‌ها بسیار قابل توجه بوده است.

با عنایت به این که میزان استفاده از خدمات سلامت در بخش بستری، خدمات تخصصی و فوق تخصصی (به نفع خدمات سرپایی و به خصوص خدمات سلامت اولیه) کاهش چشم‌گیر پیدا کرده است، این امر گویای ارتقای کارایی تخصصی نظام سلامت در استان اصفهان می‌باشد.

برنامه‌ی پزشک خانواده و اجرای پوشش بیمه‌ی همگانی در مناطق محروم کشور، از سال ۱۳۸۴ شروع شد. بسیار پسنیدیده بود جهت ارزیابی درست، دستاوردهای این برنامه از همان سال‌های شروع برنامه بررسی و با شاخص‌های قبل از اجرای برنامه، مقایسه می‌شد. متأسفانه، به علت گذر زمان و نبود سیستم گردآوری پیشرفته‌ی داده‌های مالی به خصوص سیستم الکترونیک، با وجود تلاش بسیار برای گردآوری داده‌های هزینه‌های انجام شده‌ی مربوط به سال‌های نخست بعد از اجرای برنامه‌ی پزشک خانواده، جمع‌آوری داده‌های هزینه‌ای قبل از سال ۱۳۸۸ میسر نشد.

نکته‌ی حایز اهمیت دیگر این که متأسفانه، مقالات منتشر شده در رابطه با تأثیر برنامه‌ی پزشک خانواده در کشور ما، بر روی شاخص‌های

برنامه‌ی پزشک خانواده و بیمه‌ی روستایی در آن استان، در سال‌های نخست، میزان بستری شدن افراد تحت پوشش این برنامه در بیمارستان‌ها، افزایش پیدا کرد (از ۴۴/۳ به ۶۵/۶ به ازای هر هزار نفر جمعیت)، اما در ادامه در سال ۱۳۹۰ به بعد، این میزان هم برای ساکنین مناطق روستایی و هم برای ساکنین مناطق شهری، کاهش پیدا کرد و به ترتیب به میزان ۶۲/۵ و ۷۸/۸ در هر هزار نفر جمعیت رسید (۱۸).

تجربه‌ی مشابهی به دنبال گسترش پوشش بیمه‌ی سلامت در کشور چین، طی سال‌های ۱۱-۲۰۰۳ به دست آمده است. در این پژوهش، با افزایش پوشش بیمه‌ی سلامت از ۲۷/۷ درصد به ۹۶/۴ درصد و افزایش دسترسی مردم به خدمات سلامت، میزان بستری شدن در بیمارستان‌ها به طور بارزی از ۴/۱ درصد به ۹/۶ درصد، افزایش پیدا کرد که میزان بستری شدن در شهروندان شهری بیمه شده، بیشتر از روستاییان بیمه شده بود. با این حال، بعد از اجرای کامل برنامه‌ی پوشش بیمه‌ی سلامت، شکاف بین میزان بستری شدن در بین افراد ساکن در مناطق روستایی با مناطق شهری، کمتر شد (۱۹).

در مطالعه‌ی در کشور مکزیک، با بررسی روند تغییرات هزینه‌های سلامت دو بیماری مزمن دیابت و فشار خون بالا در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۲ پس از اجرای برنامه‌ی تحول سلامت در این کشور، مشاهده شده است که هزینه‌های بیمارستانی و تعداد بستری در این سال‌ها روند رو به افزایش داشته است، که این افزایش، در افراد بیمه شده‌ی کشور که تحت پوشش برنامه‌ی تحول سلامت و پوشش همگانی بیمه قرار گرفته‌اند، بیشتر از افراد بدون بیمه بوده است (۲۰).

در مطالعه‌ی دیگری در مکزیک، نتایج نشان دهنده‌ی افزایش استفاده از خدمات سلامت در جمعیت تحت پوشش بیمه است. همچنین، تعداد بستری‌های انتخابی در بیمارستان‌ها در این جمعیت در سال‌های نخست بعد از افزایش پوشش بیمه، روند افزایشی داشته است، اما بعد از گذشت ۶ سال، به تدریج روند کاهشی پیدا کرده است (۲۱).

در سال‌های ابتدایی بعد از اجرای طرح پزشک خانواده و پوشش همگانی بیمه‌ی سلامت در عین پایین بودن مقدار حق بیمه و همچنین فرانشیز پرداختی از طرف بیماران ساکن در این مناطق در قبال دریافت خدمات سلامت حتی خدمات تخصصی، این امر منجر به افزایش بهره‌مندی آنان از خدمات سلامت شد. همچنین، پیرو آموزش‌های آرایه شده توسط تیم سلامت، برخورداری افراد تحت پوشش بیمه‌ی سلامت از خدمات سلامت اولیه، بیش از پیش فراهم گردید. با گذر زمان و رفع این نیازها در یک مقطع زمانی و همچنین، استقرار پزشک خانواده در شکل برنامه‌ریزی شده‌ی آن، یعنی به عنوان دروازه‌بان تیم سلامت و ارجاع بیماران به سطوح تخصصی‌تر در راستای نظام ارجاع و سطح‌بندی خدمات سلامت، به تدریج، نیازهای مردم به خدمات درمانی، تعدیل می‌شود.

عملکردهای مشخص) بوده، اما نظام پرداخت به پزشکان عمومی شاغل در برنامه‌ی پزشک خانواده، در مناطق شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر به صورت Fee for service بوده است. هزینه‌ی تمام شده‌ی خدمات سلامت برای سازمان بیمه در مناطق روستایی به ازای هر واحد خدمت (Unit cost) بسیار بیشتر از مناطق شهری و بخش خصوصی است. این امر، گویای بهتر بودن کارایی فنی (Technical efficiency) برنامه‌ی پزشک خانواده (در عملکرد پزشکان خانواده) در مناطق روستایی می‌باشد. دلایل بالاتر بودن هزینه‌های خدمات سرپایی در مناطق شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر، با وجود اختصاص هیچ گونه بودجه‌ای برای بیتوته‌ی پزشک خانواده در محل ارایه‌ی خدمات سلامت و یا ارایه‌ی خدمات در روزهای تعطیل و یا دو شیفت کاری و یا ده گردشی، به نظر می‌رسد که در الگوی نظام پرداخت به این دسته پزشکان باشد؛ چرا که در قبل از سال ۱۳۹۳، نظام پرداخت مالی از طرف سازمان بیمه‌ی سلامت به پزشکان خانواده‌ی شاغل در مناطق شهرهای زیر ۲۰۰۰۰ نفر، اغلب بر اساس تعداد بیمار ویزیت شده، می‌باشد. بنا بر این، تعداد بیمار بیشتری که ویزیت شوند، عواید بیشتری به ارمغان می‌آورد.

طبیعی است، در بازار غیر شفاف سلامت و عدم تجانس سطح اطلاعات مشتریان یا بیماران با سطح علمی پزشکان، امکان القای نیازهای تشخیصی و درمانی کاذب بالا می‌رود که این موضوع، یکی از چالش‌های اساسی در نظام پرداخت ارایه‌ی خدمات به شکل کارانه (Fee for service) می‌باشد. در این گونه نظام‌های پرداخت، هزینه‌های سلامت به سرعت بالا خواهد رفت؛ در حالی که دستاوردهای سلامت برای افراد جامعه کمتر خواهد بود.

نتیجه‌گیری کلی این که در برنامه‌ی تحول نظام سلامت، انتظار می‌رود پزشک خانواده به عنوان دروازه‌بان مسیر حرکت از پایین‌ترین سطوح ارایه‌ی خدمات به بالاترین سطوح خدمات تخصصی سلامت، مؤثرترین خدمات سلامت را در عین رعایت انصاف و همچنین بالاترین مقدار کارایی، به بیماران خود توصیه نماید و از این طریق، بار مراجعه به پزشک متخصص و فوق تخصص و نیاز به خدمات بستری کاهش یابد (۲۳). طبق پژوهش حاضر، برنامه‌ی پزشک خانواده در نیل به اهداف پیش‌گفته، موفق بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای ریحانه ناصحی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۴۰۱۱ می‌باشد. از جناب آقای دکتر فیض بخش ریاست محترم بخش نظارت و ارزشیابی بیمه‌ی سلامت استان اصفهان و کلیه‌ی همکاران محترم آن واحد، همچنین، جناب آقای مهندس محسن روحانی و همکاران محترم گروه گسترش

اقتصادی نظام سلامت، بسیار کم منتشر شده است. از این رو، به ناچار دستاوردهای این پژوهش با نتایج آخرین و جامع‌ترین تحقیق کشوری در مورد «میزان بهره‌مندی از خدمات سلامت در کشور جمهوری اسلامی ایران در سال ۱۳۸۱» (۲۲)، مقایسه گردید.

در زمینه‌ی میزان بار مراجعه به پزشکان عمومی و یا متخصص و یا بار بستری شدن، مبلغ صرفه‌جویی شده در هزینه‌های سازمان بیمه‌ی سلامت استان اصفهان، حدود ۸۰ درصد کل هزینه‌های خدمات سرپایی انجام شده توسط بیمه‌ی سلامت استان در سال ۱۳۹۲ و یا به عبارت دیگر، ۲۸/۶ درصد کل هزینه‌های سازمان بیمه‌ی سلامت استان اصفهان در همه‌ی بخش‌های پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده (اعم از خدمات سرپایی و بستری)، در سال ۱۳۹۲ می‌باشد. اگر این مقدار صرفه‌جویی را بر کل شهروندان تحت پوشش برنامه‌ی پزشک خانواده‌ی استان اصفهان (۹۰۱۱۶۸ نفر) تقسیم نماییم، به ازای هر نفر شهروند تحت پوشش، مبلغ ۱۶۲۸۹۰ ریال، معادل ۷۶ درصد سرانه‌ی تخصیصی به هر نفر در مناطق روستایی، در سال ۱۳۹۲ نسبت به هزینه‌های دریافت خدمات در سال ۱۳۸۱، صرفه‌جویی شده است.

در تحقیق انجام شده توسط جمشیدی و همکاران، هزینه‌ای که برای هر بستری توسط فرد پرداخت می‌شد، برابر با ۱۸۱۴۰۸۰ ریال بوده است. هزینه‌ی هر بار بستری برای سازمان بیمه‌ی سلامت در سال ۱۳۹۲، معادل ۶۷۵۹۱۳۱ ریال بوده است که برابر با ۹۰ درصد هزینه‌های اعمال شده برای بستری بیمه‌شدگان می‌باشد (۲۲).

در برنامه‌ی پزشک خانواده، افراد تحت پوشش واجد خدمت بستری در بیمارستان‌ها، ملزم به پرداخت ۱۰ درصد از هزینه‌ی بستری می‌باشند. از این رو، به ازای هر بار بستری، فرد دارای بیمه‌ی سلامت متقاضی دریافت خدمت بستری، هزینه‌ای معادل ۷۵۱۰۱۴ ریال پرداخت می‌نموده است. بدین نحو، ملاحظه می‌شود که پس از گذشت ۱۱ سال و با وجود تورم قابل توجه در این بازه‌ی زمانی در هزینه‌های سلامت، فرد برای هر بار بستری در سال ۱۳۹۲، تنها ۰/۴۱ هزینه‌های ناشی از دریافت خدمات بستری مشابه (بر حسب تعرفه‌های اعمال شده در سال ۱۳۸۱) را پرداخت می‌کند. این یافته، حاکی از کاهش سهم مردم از هزینه‌های سلامت می‌باشد که به عبارت دیگر، آنان در برابر هزینه‌های سلامت، محافظت مالی شده‌اند و از غوطه‌ور شدن مردم در گرداب فقر ناشی از هزینه‌های کمرشکن سلامت، پیش‌گیری شده است؛ چیزی که از اهداف اولیه‌ی اصلاح نظام سلامت بوده است.

طبق نتایج این تحقیق، سرانه‌ی ویزیت پزشک عمومی در مناطق روستایی در مقایسه با مناطق شهری زیر ۲۰۰۰۰ نفر، کمتر است. در مناطق روستایی، پرداخت به پزشک عمومی به صورت Mixed payment (سرانه + مشوق‌های مالی دیگر بر اساس

مساعدت فراوانی نمودند، خالصانه سپاسگزاری می‌گردد.

شبکه‌های مرکز بهداشت استان اصفهان که در جمع‌آوری داده‌ها

References

1. Roberts M, Hsiao W, Berman P, Reich M. Getting health reform right: A guide to improving performance and equity. Oxford, UK: Oxford University Press; 2008.
2. 4th Five Year Social, Cultural and Economical Developmental Plans of the Islamic Republic of Iran 2005-2009 [Online]. [cited 2012 Aug 10]; Available from: <http://rc.majlis.ir/fa/law/show/94202>. [In Persian].
3. Gressani D, Saba J, Fetini H, Rutkowski M, Maeda A, Langenbrunner J. Islamic Republic of Iran health sector review. vol. 1: Main report. The World Bank Group Human Development Sector Middle East and North Africa [Online]; [cited 2007 Jun]; Available from: URL: medolympiad.behdasht.gov.ir/uploads/280_954_First_Modiriat3.pdf
4. Ministry of Health and Medical Education, Center for Network Development and Health Promotion operational guide for family physician and rural insurance project implementation. Version 10 (Revised). Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2009. p. 5-31. [In Persian].
5. Odeyemi IA, Nixon J. Assessing equity in health care through the national health insurance schemes of Nigeria and Ghana: a review-based comparative analysis. *Int J Equity Health* 2013; 12: 9.
6. Kazemian M, Aljunid S. Iran's National Health Accounts: Years 1971-2001, Analytical Framework and Methodological Issues. *Malaysian Journal of Public Health Medicine* 2005; 5(Suppl 2): 13.
7. Golalizade E, Moosazade M. The Impact of the Family Medicine Program on the number of outpatient visits in Mazandaran University of Medical Sciences health centers. *J Med Counc I.R. Iran* 2013; 31(1): 9-14. [In Persian].
8. Khadivi R, Yarahmadi A, Eslamieh R, Khosravinejad M. The drug prescription patterns and utilization after family physician program implementation in rural health centers of Isfahan District, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2014; 31(271): 2403-11. [In Persian].
9. Takian A, Rashidian A, Kabir MJ. Expediency and coincidence in re-engineering a health system: an interpretive approach to formation of family medicine in Iran. *Health Policy Plan* 2011; 26(2): 163-73.
10. Khadivi R, Kheyri M, Davari M, Nourbakhsh SMK. Does family physician programme in Iran improve financial contribution of patients. *International Journal of Current Life Sciences* 2014; 4(8): 4383-7.
11. Hasan O, Meltzer DO, Shaykevich SA, Bell CM, Kaboli PJ, Auerbach AD, et al. Hospital readmission in general medicine patients: a prediction model. *J Gen Intern Med* 2010; 25(3): 211-9.
12. Joynt KE, Orav EJ, Jha AK. Thirty-day readmission rates for Medicare beneficiaries by race and site of care. *JAMA* 2011; 305(7): 675-81.
13. Lasser KE, Hanchate AD, McCormick D, Manze MG, Chu C, Kressin NR. The effect of Massachusetts health reform on 30 day hospital readmissions: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ* 2014; 348: g2329.
14. Chua KP, Sommers BD. Changes in health and medical spending among young adults under health reform. *JAMA* 2014; 311(23): 2437-9.
15. Simonet D. Cost reduction strategies for emergency services: insurance role, practice changes and patients accountability. *Health Care Anal* 2009; 17(1): 1-19.
16. World Health Organization. The World Health report 2008 - primary health care (now more than ever). Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
17. Bodenheimer T, Grumbach K. Understanding health policy: a clinical approach. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 163-783
18. Rashidian A, Joudaki H, Khodayari-Moez E, Omranikhoo H, Geraili B, Arab M. The impact of rural health system reform on hospitalization rates in the Islamic Republic of Iran: an interrupted time series. *Bull World Health Organ* 2013; 91(12): 942-9.
19. Fu R, Wang Y, Bao H, Wang Z, Li Y, Su S, et al. Trend of urban-rural disparities in hospital admissions and medical expenditure in China from 2003 to 2011. *PLoS One* 2014; 9(9): e108571.
20. Arredondo A, Zuniga A, Parada I. Health care costs and financial consequences of epidemiological changes in chronic diseases in Latin America: evidence from Mexico. *Public Health* 2005; 119(8): 711-20.
21. Knaul FM, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Garcia-Junco D, Arreola-Ornelas H, Barraza-Llorens M, et al. The quest for universal health coverage: achieving social protection for all in Mexico. *Lancet* 2012; 380(9849): 1259-79.
22. Jamshidi HR, Farzadfar F, Naghavi M, Rahbar MR, Jafari N, Khosravi A, et al. Utilization of health service In Islamic Republic of Iran in 2002. Tehran, Iran: Tandis Publications; 2005. p. 154-64. [In Persian].
23. McWhinney IR, Freeman T. Textbook of family medicine. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009.

The Pattern of Costs by the Health Insurance Organization for the People in Urban Areas with Population under Twenty Thousands and Nomads in Isfahan Province, Iran, 2009-2013

Reza Khadivi MD¹, Ahmad Saebian MD², Mahdi Khosravi³, Reyhaneh Nasehi⁴

Original Article

Abstract

Background: Family physician program, through the expansion of insurance coverage for all, had been performed in Iran since 2005. This study aimed to survey the pattern of costs by the Health Insurance Organization, for the people covered by family physician program in Isfahan Province during 2009-2013.

Methods: In a cross-sectional study in 2014, documents of the current final costs of the Health Insurance Organization and the Deputy of Health, Isfahan University of Medical Sciences, in the family physician program in the rural areas, urban areas with population under twenty thousands and nomads in Isfahan province during 5 years, from 2009 until 2013, were studied. The collected and analyzed data on the current costs of health care in the outpatient departments consisted of two parts: the cost of outpatient visits (including general practitioners and specialists) and all the costs of medical, laboratory and radiology applied, as well as all hospital costs of people covered by family physician.

Findings: The referral load to specialists and subspecialists decreased from 0.46 times per person in 2009 to 0.39 in 2013 in the covered population. The trend of inpatient admissions decreased from 63.09 times per thousand in 2009 to 53.99 in 2013 in the covered population, too.

Conclusion: Referring to specialists and subspecialists and inpatient care decreased after applying of family physician program.

Keywords: Health sector reform, Family physician program, Cost of health insurance coverage, Iran

Citation: Khadivi R, Saebian A, Khosravi M, Nasehi R. **The Pattern of Costs by the Health Insurance Organization for the People in Urban Areas with Population under Twenty Thousands and Nomads in Isfahan Province, Iran, 2009-2013.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2341-50

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

2- General Practitioner, Isfahan Health Insurance Organization, Isfahan, Iran

3- Network Development and Health Promotion Unit, Deputy of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Reyhaneh Nasehi, Email: reyhanehnasehi@yahoo.com

بررسی نقش حمایتی ویتامین C بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تجویز وانادیل سولفات

عاطفه مهدیان راد^۱، صفورا مظاهری^۲، دکتر مهدی نعمت‌بخش^۳، دکتر اردشیر طالبی^۴، دکتر آذر برادران^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: وانادیم، فلزی کمیاب و کاهش دهنده سطح گلوکز خون است، اما تجویز آن، عوارض جانبی کلیوی و کبدی به همراه دارد. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات حفاظتی ویتامین C به عنوان آنتی‌اکسیدان بر مسمومیت کبدی و کلیوی ناشی از تزریق وانادیل سولفات بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه، دو شیوه‌نامه طراحی شد. در شیوه‌نامه‌ی اول، ۳ گروه به ترتیب گروه اول دریافت‌کننده‌ی سالین (به عنوان دارونما یا Placebo) به مدت یک هفته، گروه دوم مشابه گروه اول به اضافه‌ی تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز دوم، گروه سوم مشابه گروه دوم ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای دارونما بود. در پایان یک هفته، بافت کلیه و کبد تثبیت و از نظر هیستوپاتولوژی ارزیابی شد. در شیوه‌نامه‌ی دوم، گروه چهارم دریافت‌کننده‌ی سالین برای دو روز و تک دز وانادیل سولفات در روز دوم و گروه پنجم مشابه گروه چهارم، اما دریافت‌کننده‌ی ویتامین C به جای سالین بود. در روز سوم، همانند شیوه‌نامه‌ی اول، حیوانات مورد مطالعه‌ی بافتی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در شیوه‌نامه‌ی اول، نسبت Blood urea nitrogen (BUN) به Creatinine (Cr)، وزن کلیه، آسیب بافت کلیوی و مقادیر سرمی Alkaline phosphatase (ALP) و Aspartate aminotransferase (AST) در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیل سولفات، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیل سولفات کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). در شیوه‌نامه‌ی دوم، نه تنها نتایج مشابه مشاهده نشد؛ بلکه ویتامین C تشدید کننده‌ی عوارض ناشی از سولفات وانادیم بود.

نتیجه‌گیری: تجویز ویتامین C، می‌تواند کاهش دهنده‌ی عوارض ناشی از تجویز وانادیم سولفات باشد که وابسته به روش درمانی است. از این رو، چنانچه وانادیم سولفات، به عنوان گزینه‌ای برای کاهش قند خون در دیابت مطرح باشد، ویتامین C نیز می‌تواند گزینه‌ای برای کاهش عوارض کلیوی و کبدی آن باشد.

واژگان کلیدی: وانادیل سولفات، ویتامین C، مسمومیت کبدی، مسمومیت کلیوی

ارجاع: مهدیان راد عاطفه، مظاهری صفورا، نعمت‌بخش مهدی، طالبی اردشیر، برادران آذر. بررسی نقش حمایتی ویتامین C بر مسمومیت کبدی و کلیوی

ناشی از تجویز وانادیل سولفات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۵۹-۲۳۵۱

مقدمه

پروتئین‌هایی مانند ترانسفرین باند می‌شود (۱). تأثیر ترکیبات وانادیم در کاهش میزان قند، کلسترول و تری‌گلیسرید در مدل‌های متفاوت مبتلا به دیابت مشاهده شده است (۸-۲)، اما با وجود اثرات مثبت وانادیم در کاهش قند خون، عوارض جانبی این ترکیبات نیز مطرح می‌باشد (۹). وانادیم می‌تواند به طور عمده در استخوان، کلیه و کبد تجمع یابد (۱۰) و عوارض عمده‌ای نظیر استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدها و تغییر در فعالیت آنتی‌اکسیدانی را در این اندام‌ها ایجاد نماید (۱۲-۱۱، ۹).

وانادیم، فلزی کمیاب و کاهش دهنده‌ی سطح گلوکز خون است. ترکیبات این فلز در مدل‌های حیوانی به دیابت مبتلا شده با استریوتوزوتوسین که موجب تخریب سلول‌های بتا پانکراس می‌شود، میزان بالای قند خون ناشی از فقدان ترشح انسولین را کاهش داده است (۱). در خون پستانداران، وانادیم در غلظت کم به صورت هیدراته یافت می‌شود. در پلاسما، وانادیم به شکل‌های وانادیل و وانادات، به طور معمول به

- ۱- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، مرکز تحقیقات آب و الکترولیت و گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی نعمت‌بخش

شیوه‌نامه‌ی دوم: گروه چهارم ($n = 7$) دریافت‌کننده‌ی سالیین به مدت ۲ روز و تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت درون صفاقی در روز دوم (V + Saline) و گروه پنجم ($n = 6$)، مشابه گروه چهارم بود؛ با این تفاوت که ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای سالیین (V + VitC) دریافت نمودند. در نهایت، در روز سوم حیوانات با استفاده از کتامین بیهوش و پس از خون‌گیری از قلب کشته شدند.

وزن رت‌ها به صورت روزانه ثبت شد. نمونه‌ی سرم‌ها پس از جمع‌آوری در فریزر -20°C درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. بافت کلیه و قسمتی از بافت کبد از بدن حیوانات خارج و بلافاصله وزن شد. کلیه‌ی چپ و قسمتی از بافت کبد برای بررسی آسیب بافتی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و به روش Haematoxylin and eosin (H & E) رنگ‌آمیزی گردید.

نتایج بافت‌شناسی توسط پاتولوژیست به صورت دو سو کور از نظر شدت آسیب، امتیازبندی شد. ضایعات کمتر از ۲۵ درصد امتیاز ۱، ضایعات بین ۲۵-۵۰ درصد امتیاز ۲، ضایعات بین ۵۰-۷۵ درصد امتیاز ۳، ضایعات بالاتر از ۷۵ درصد امتیاز ۴ و بافت‌های بدون آسیب، امتیاز صفر داشتند. ارزیابی آسیب برای بافت کلیه بر اساس شاخص‌های آسیبی Vacuolization, Debris, Hyaline cast و Flattening and degeneration در سلول‌های توبولی و Dilatation در لومن توبول انجام گرفت. سطح سرمی ازت اوره‌ی خون (Creatinine (Cr)، blood urea nitrogen (BUN) یا (AST) Aspartate aminotransferas، Alanine aminotransferas (ALT) و Alkaline phosphatase (ALP) در سرم خون با استفاده از دستگاه RA1000 (Technicon) و با کیت‌های مخصوص دستگاه شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده‌ی هر گروه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری One-way ANOVA و تعقیبی Fisher's LSD (Fisher's Least Significant Difference) جهت بررسی سطح سرمی BUN, Cr, AST, ALT, ALP، وزن بدن، کلیه و کبد مورد استفاده قرار گرفت. برای مقایسه‌ی نتایج بافت‌شناسی، از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. در این پژوهش، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

شیوه‌نامه‌ی اول

نسبت سطح سرمی BUN به Cr (BUN/Cr Ratio)، در گروه دریافت

این عوارض جانبی ناشی از استفاده وانادیم، در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۳-۱۵).

آن چه که بیشتر حایز اهمیت است، مسمومیت ناشی از وانادیم مربوط به ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدها و اثر گذاشتن بر فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد (۱۱-۱۲). بنا بر این، به نظر می‌رسد که مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی همرا با کاربری پزشکی وانادیم، بتوانند نارسایی سیستم آنتی‌اکسیدانی که ناشی از وانادیم را جبران نمایند.

ویتامین C، یکی از فراوان‌ترین و شناخته شده‌ترین آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد و اثرات بهبودی آن بر بسیاری از مسمومیت‌های ناشی از تجویز فلزات گزارش شده است (۱۶-۱۸). این آنتی‌اکسیدان، همچنین توانسته است سطح آنزیم‌های کبدی را در مسمومیت کبدی ناشی از سرب کاهش دهد (۱۹) و اثرات مطلوبی بر پیش‌گیری نفروتوکسیستی ناشی از سیس‌پلاتین داشته باشد (۲۰). در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی نقش ویتامین C بر مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات پرداخته شد.

روش‌ها

۱۸ سر رت نر از نژاد Wistar (با میانگین وزنی $179/00 \pm 2/49$ گرم) و ۱۳ سر (با میانگین وزنی $215/69 \pm 4/02$ گرم) به طور تصادفی در دو شیوه‌نامه‌ی متفاوت مورد مطالعه قرار گرفتند. حیوانات در لانه‌ی حیوانات مرکز تحقیقات آب و الکترولیت در اتاقی با دمای $23-25^{\circ}\text{C}$ درجه‌ی سانتی‌گراد پرورش یافتند. دسترسی رت‌ها به آب و غذا آزاد بود و در شرایط محیطی 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند.

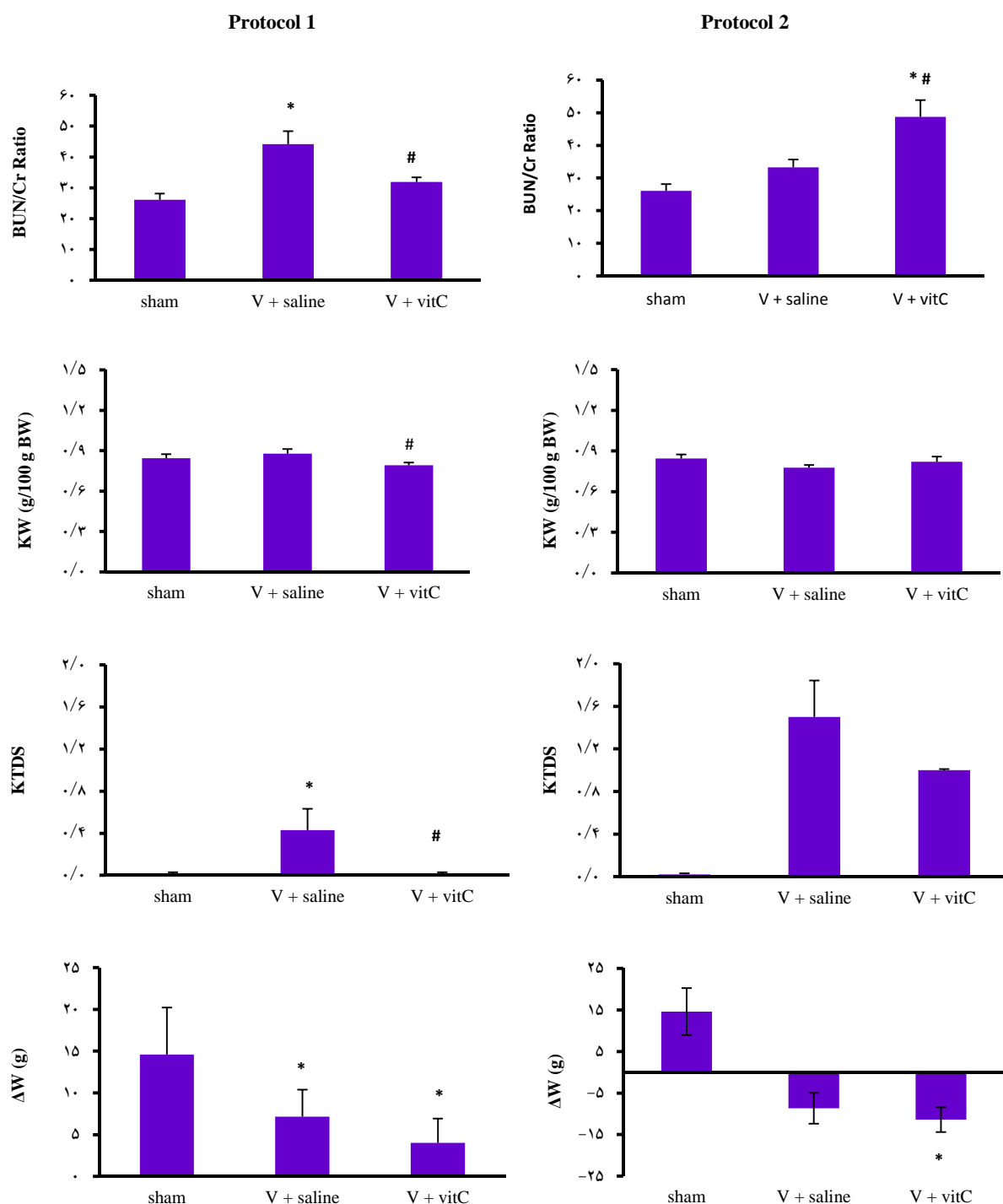
فرایند این پژوهش به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید.

دارو: ویتامین C (L-ascorbic acid, Code A5960) و وانادیل سولفات (Sulfatepentahydrate, cat: 14229 Vanadium (VI) oxide) از کارخانه‌ی Sigma-Aldrich, Germany تهیه شد.

شیوه‌نامه‌ی اول: در شیوه‌نامه‌ی اول ۳ گروه به ترتیب گروه اول (شاهد) ($n = 5$) سالیین (به عنوان دارونما یا Placebo) به صورت تزریق درون صفاقی به مدت یک هفته (Sham)، گروه دوم ($n = 7$) مشابه گروه اول به اضافه‌ی تک دز وانادیل سولفات (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) در روز دوم به صورت تزریق درون صفاقی (V + Saline)، گروه سوم ($n = 6$) مشابه گروه دوم، اما ویتامین C (۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به جای دارونما (V + VitC) دریافت نمودند. در پایان یک هفته، حیوانات با استفاده از کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و پس از خون‌گیری از قلب کشته شدند.

AST در گروه دریافت کننده‌ی وانادیم و سالین، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت ($P < 0.05$) (شکل‌های ۱ و ۲).

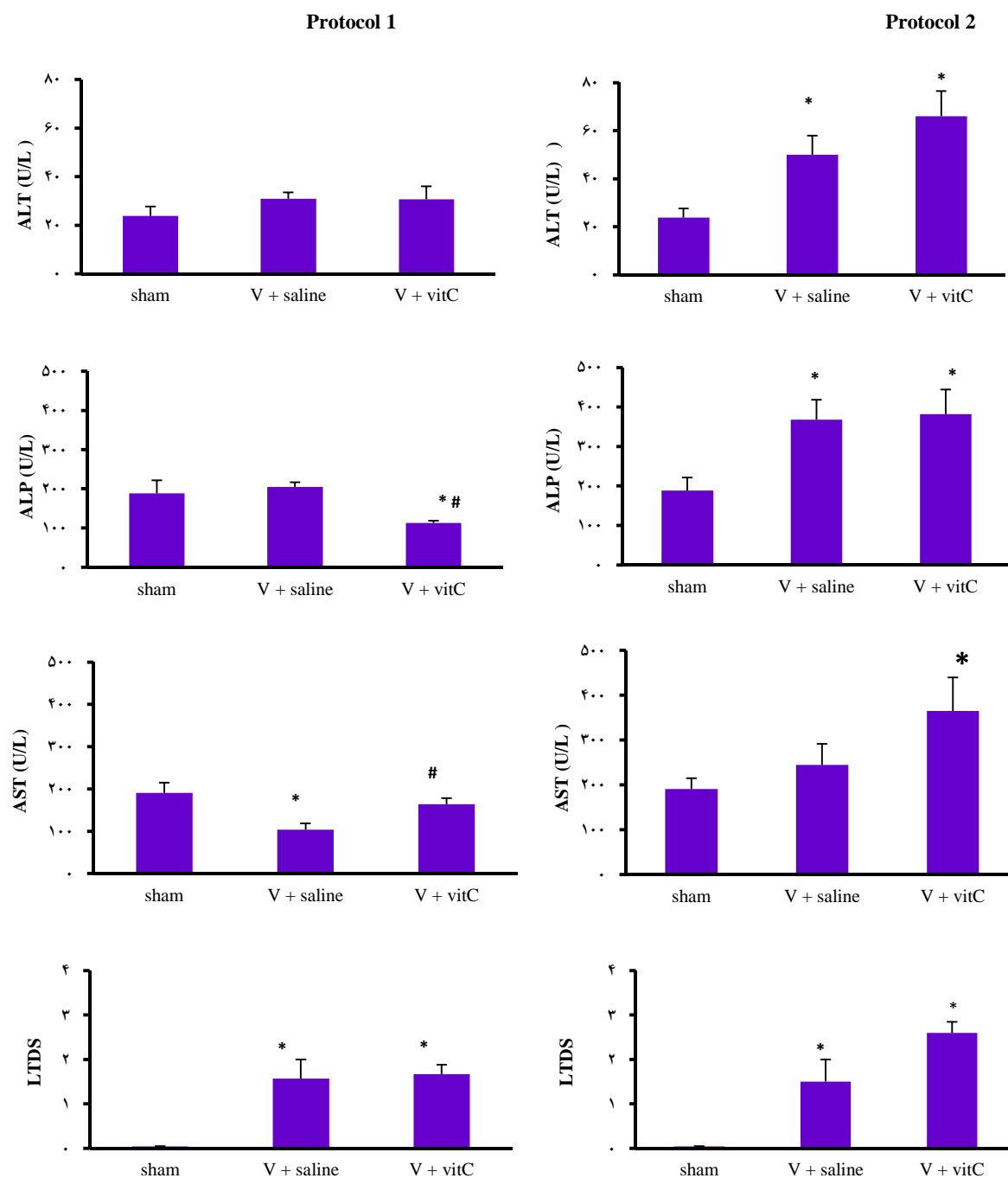
کننده‌ی وانادیم و سالین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت (شکل ۱). همچنین، تغییرات وزن بدن و سطح سرمی



شکل ۱. نسبت سطح سرمی Blood urea nitrogen (BUN) به Creatinine (Cr)، وزن کلیه (KW یا Kidney weight)، امتیاز آسیب بافت کلیوی (Kidney tissue damage score)، تغییرات وزن بدن (ΔW).

گروه دریافت کننده وانادیم یافت ($P < 0/05$). همین‌طور سطح سرمی ALP نسبت به گروه شاهد نیز کاهش معنی‌دار داشت. تغییرات وزن بدن و آسیب بافت کبدی در گروه دریافت کننده ویتامین C و وانادیم، نسبت به گروه شاهد به ترتیب کاهش و افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) (شکل‌های ۱ و ۲).

آسیب بافت کلیوی و کبدی در گروه دریافت کننده وانادیم و سالین، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت ($P < 0/05$) (شکل‌های ۳ و ۴). جالب توجه است که در گروه دریافت کننده وانادیم و ویتامین C، نسبت سطح سرمی BUN به Cr، وزن کلیه، آسیب بافت کلیوی و سطح سرمی ALP کاهش معنی‌داری نسبت به



شکل ۲. تغییرات سطح سرمی (ALT) Alanine aminotransferas، (ALP) Alkaline phosphatase، (AST) و امتیاز آسیب بافت کبدی (Liver tissue damage score).

شیوه‌نامه‌ی دوم

بحث

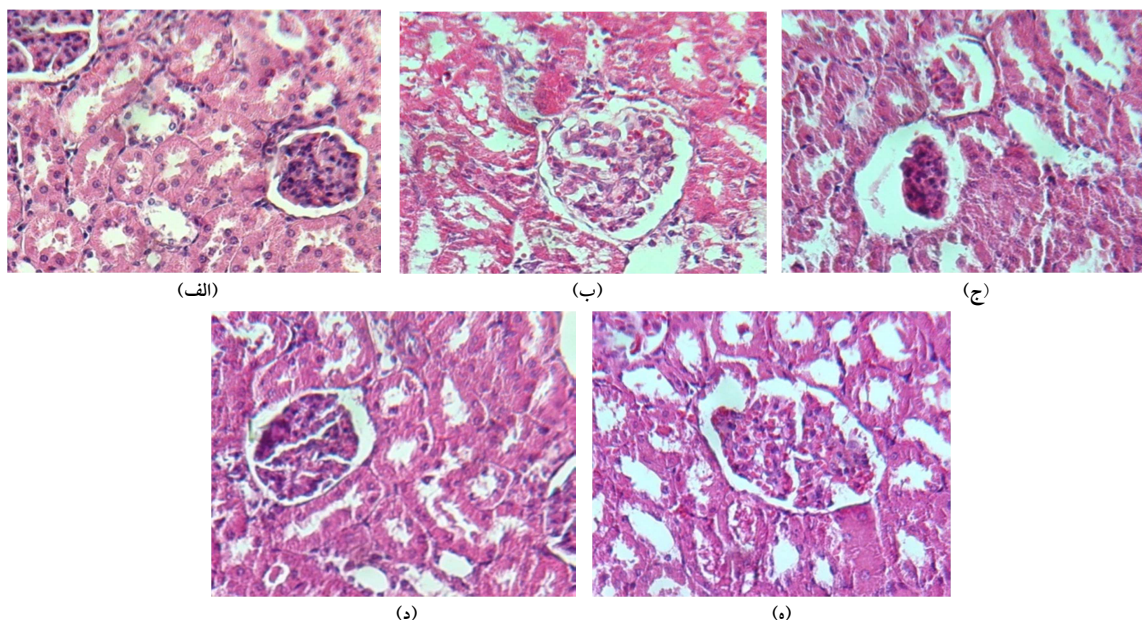
هدف از این مطالعه، بررسی اثر پیش‌تیماری و تیمار هم‌زمان ویتامین C بر مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات در دو شیوه‌نامه‌ی متفاوت بود.

نتایج حاکی از آن بود که تجویز وانادیل سولفات در هر دو شیوه‌نامه، باعث افزایش نسبت سطح سرمی BUN به Cr شد؛ هر چند، این افزایش بیشتر از تسمی Perirenal را مطرح می‌کند، اما از طرف دیگر نتایج پاتولوژی به عنوان شاخص قابل توجه، آسیب کلیوی را تأیید کرد. ضمن این که، افزایش نسبت سطح سرمی BUN به Cr، نشان‌دهنده‌ی ایجاد آسیب کلیوی حاد و مزمن نیز می‌باشد (۲۱).

وانادیم، گونه‌های آزاد اکسیژن را تولید می‌کند که منجر به کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۱۲). کبد و کلیه، نسبت به سم‌زدایی فلزات آسیب‌پذیرتر هستند (۲۲، ۱۲) و این امر، باعث تجمع رادیکال‌های آزاد در این بافت‌ها می‌گردد (۱۲). همچنین، وانادیم دفع ادراری آب و نمک‌ها را افزایش و پمپ Sodium-potassium adenosine triphosphatase (Na-K-ATPase) کلیوی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۳). مطالعات گذشته، نشان می‌دهد که ترکیبات متفاوت وانادیم باعث اختلال در عملکرد کلیه و ایجاد تغییرات بافتی در آن می‌گردد (۲۴-۲۶).

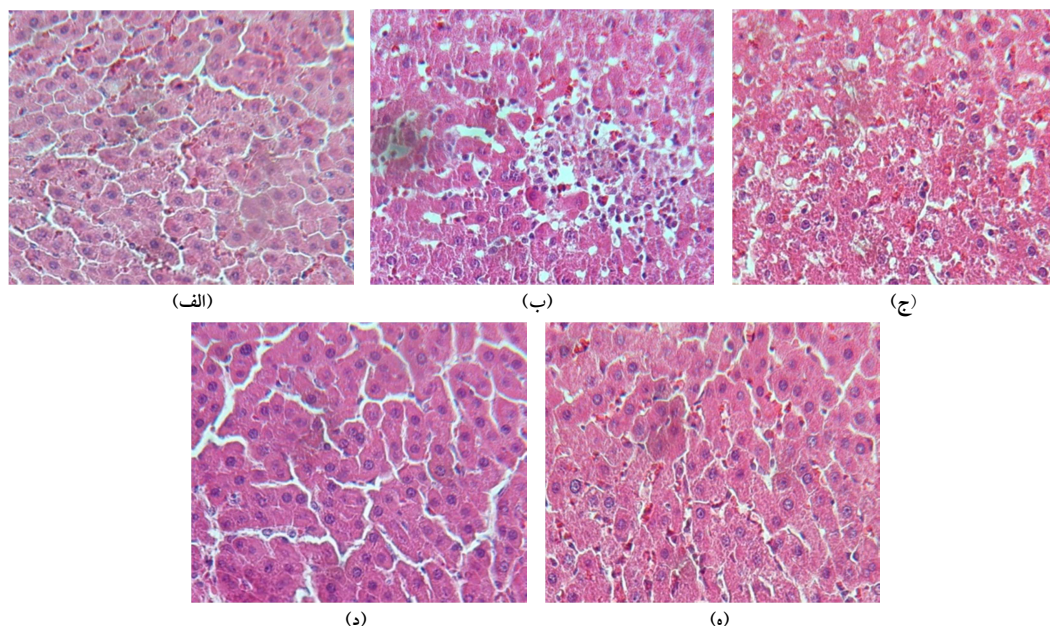
آسیب بافت کلیوی و کبدی، سطح سرمی ALT و ALP در گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ($P < 0/05$). وزن بدن در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین و وانادیم و ویتامین C، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ($P < 0/05$). نتایج، حاکی از آن است که تجویز ویتامین C به همراه وانادیم، نسبت BUN به Cr را در مقایسه با گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم و سالیین، به طور معنی‌داری افزایش داد ($P < 0/05$). در گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیم به همراه ویتامین C، افزایش معنی‌داری در سطح آنزیم‌های ALT، ALP و AST (شکل‌های ۱ و ۲) و آسیب بافت کلیوی و کبدی در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد ($P < 0/05$) (شکل‌های ۳ و ۴).

در شیوه‌نامه‌ی اول نسبت BUN به Cr، Kidney weight، (KW) و (KTDS) Kidney tissue damage score، در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیل سولفات، در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی وانادیل سولفات کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). این نتیجه، در شیوه‌نامه‌ی دوم مشاهده نشد. در شیوه‌نامه‌ی اول، ویتامین C توانست سطح سرمی ALT و AST را در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین C و وانادیم به طور معنی‌داری کاهش دهد ($P < 0/05$). این نتیجه در شیوه‌نامه‌ی دوم مشاهده نشد.



شکل ۳. آسیب بافت کلیه (۱۰۰×) با استفاده از رنگ‌آمیزی بافتی Haematoxylin and eosin (H & E) در هر دو شیوه‌نامه

شکل‌های (الف)، (ب) و (ج) به ترتیب گروه ۱ (Sham)، گروه ۲ (V + Saline) و گروه ۳ (V + VitC) که هر سه گروه مربوط به شیوه‌نامه‌ی اول هستند. شکل‌های (د) و (ه) به ترتیب گروه ۴ (V + Saline) و گروه ۵ (V + VitC) که مربوط به شیوه‌نامه‌ی دوم هستند. شدت آسیب در گروه‌های ۲ و ۴ به مراتب بیشتر از سایر گروه‌ها می‌باشد.



شکل ۴. آسیب بافت کبد (× ۱۰۰) با استفاده از رنگ‌آمیزی بافتی **Haematoxylin and eosin (H & E)** در هر دو شیوه‌نامه. شکل‌های (الف)، (ب) و (ج) به ترتیب گروه ۱ (Sham)، گروه ۲ (V + Saline) و گروه ۳ (V + Vi C) که هر سه گروه مربوط به شیوه‌نامه‌ی اول هستند. شکل‌های (د) و (ه) به ترتیب گروه ۴ (V + Saline) و گروه ۵ (V + VitC) که مربوط به شیوه‌نامه‌ی دوم هستند. شدت آسیب در گروه‌های ۲ و ۴ به مراتب بیشتر از سایر گروه‌ها می‌باشد.

گونه‌های آزاد اکسیژن، باعث ایجاد مسمومیت در بافت کبد و کلیه می‌شود؛ پس به نظر می‌رسد که خاصیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین C باعث کاهش مسمومیت ناشی از وانادیل سولفات می‌گردد. به همین دلیل، در مطالعات دیگر از ویتامین C برای کاهش مسمومیت کلیوی ناشی از تزریق سیس‌پلاتین استفاده شد (۳۱-۳۲)، اما در شیوه‌نامه‌ی دوم، تجویز ویتامین C در سه دز پیش‌تیمار، آسیب بافتی کلیه را کاهش داد، اما اثر تشدید کننده‌ی بر عوامل بیوشیمیایی داشت.

همچنین، در این مطالعه نتایج بررسی اثر ویتامین C بر مسمومیت کبدی ناشی از تزریق وانادیم نشان داد که تجویز وانادیم باعث ایجاد آسیب بافت کبدی در هر دو شیوه‌نامه شد و تجویز ویتامین C، نتوانست اثرات بهبود خود را بر آسیب بافت کبدی نشان دهد. دو نکته‌ی اصلی قابل تأکید است: اول این که، تجویز طولانی مدت ویتامین C (یک هفته) بیشتر توانسته است عوارض ناشی از وانادیم را کاهش دهد؛ هر چند که عوارض ناشی از وانادیم ظرف مدت ۲۴ ساعت ایجاد می‌شود و این فلز قادر است در این مدت از بدن دفع شود (۱). این مطلب نشان دهنده‌ی نیاز به فرصت بیشتر برای اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها است. نکته‌ی دوم این که، نتایج ایجاد شده در شیوه‌نامه‌ی دوم به عوارض زودرس وانادیم دلالت دارد و نیاز به فرصت برای اثربخشی آنتی‌اکسیدان را تأیید می‌کند.

نتیجه‌گیری نهایی این که تجویز ویتامین C می‌تواند باعث کاهش

در این مطالعه، تجویز وانادیل سولفات باعث افزایش آسیب بافت کبد در هر دو شیوه‌نامه گردید. در مطالعه‌ی نشان داده شده است که تجویز دزهای متفاوت وانادیم، باعث افزایش سطح سرمی آنزیم‌های ALT و AST می‌گردد (۱۱). در این بررسی، سطح سرمی آنزیم‌های ALT و ALP افزایش یافت؛ هر چند که برخلاف انتظار، در سطح سرمی آنزیم AST در گروه دریافت کننده‌ی وانادیل سولفات، کاهش مشاهده شد. مطالعات *In vitro* بر بافت کبد نشان می‌دهد که وانادیم با تخریب غشای میتوکندری، القای استرس اکسیداتیو، افزایش گونه‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری و کاهش ATP در سلول‌های کبد، باعث ایجاد مسمومیت کبدی می‌شود (۲۷، ۱۱).

تجویز وانادیم در هر دو شیوه‌نامه، باعث کاهش وزن بدن حیوانات شد که احتمال می‌رود به دلیل از دست دادن آب و الکترولیت مازاد از بدن باشد (۹). در شیوه‌نامه‌ی اول، تجویز ویتامین C نتوانست اثرات مخرب ناشی از تجویز وانادیل سولفات را بر کلیه کاهش دهد که با کاهش نسبت سطح BUN به Cr، وزن کلیه و آسیب بافت کلیه مشخص گردید. اثرات حفاظتی ویتامین C در مدل‌های متفاوت ایجاد مسمومیت کلیوی گزارش شده است (۲۸، ۲۰). مطالعات دیگری تأیید می‌کنند که ویتامین C دارای خصوصیات آنتی‌اکسیدانی است (۲۹-۳۰).

از طرفی، اشاره شد که وانادیم با ایجاد استرس اکسیداتیو و القای

مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از تزریق وانادیل سولفات باشد.

مسمومیت کلیوی و کبدی ناشی از وانادیل سولفات شود که البته وابسته به روش تیمار است؛ به طوری که تجویز ویتامین C به صورت پیش تیمار و ادامه‌ی تجویز آن همراه با وانادیل سولفات به مدت یک هفته، اثرات بهبودی قابل ملاحظه‌ای دارد. از این رو، استفاده از وانادیل سولفات به عنوان کاهنده‌ی قند خون در بیماران مبتلا به دیابت، می‌تواند همراه با تجویز ویتامین C به منظور کاهش

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی شماره‌ی ۲۹۳۳۶۷ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است.

References

- Poucheret P, Verma S, Grynypas MD, McNeill JH. Vanadium and diabetes. *Mol Cell Biochem* 1998; 188(1-2): 73-80.
- Battell ML, Yuen VG, McNeill JH: Treatment of BB rats with vanadyl sulphate. *Pharmacol Commun* 1992; 1: 291-301.
- Heyliger CE, Tahiliani AG, McNeill JH. Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. *Science* 1985; 227(4693): 1474-7.
- Ramanadham S, Cros GH, Mongold JJ, Serrano JJ, McNeill JH. Enhanced in vivo sensitivity of vanadyl-treated diabetic rats to insulin. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68(4): 486-91.
- Rossetti L, Lauglin MR. Correction of chronic hyperglycemia with vanadate, but not with phlorizin, normalizes in vivo glycogen repletion and in vitro glycogen synthase activity in diabetic skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989; 84(3): 892-9.
- Yuen VG, Pederson RA, Dai S, Orvig C, McNeill JH. Effects of low and high dose administration of bis(maltolato)oxovanadium(IV) on fa/fa Zucker rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74(9): 1001-9.
- Brichard SM, Bailey CJ, Henquin JC. Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate. *Diabetes* 1990; 39(11): 1326-32.
- Brichard SM, Pottier AM, Henquin JC. Long term improvement of glucose homeostasis by vanadate in obese hyperinsulinemic fa/fa rats. *Endocrinology* 1989; 125(5): 2510-6.
- Llobet JM, Domingo JL. Acute toxicity of vanadium compounds in rats and mice. *Toxicol Lett* 1984; 23(2): 227-31.
- Talvitie NA, Wagner WD. Studies in vanadium toxicology. II. Distribution and excretion of vanadium in animals. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1954; 9(5): 414-22.
- Hosseini MJ, Shaki F, Ghazi-Khansari M, Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. *Metallomics* 2013; 5(2): 152-66.
- Liu J, Cui H, Liu X, Peng X, Deng J, Zuo Z, et al. Dietary high vanadium causes oxidative damage-induced renal and hepatic toxicity in broilers. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145(2): 189-200.
- Domingo JL. Vanadium and tungsten derivatives as antidiabetic agents: a review of their toxic effects. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88(2): 97-112.
- Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM, Keen CL. Toxicology of vanadium compounds in diabetic rats: the action of chelating agents on vanadium accumulation. *Mol Cell Biochem* 1995; 153(1-2): 233-40.
- Mongold JJ, Cros GH, Vian L, Tep A, Ramanadham S, Siou G, et al. Toxicological aspects of vanadyl sulphate on diabetic rats: effects on vanadium levels and pancreatic B-cell morphology. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67(3): 192-8.
- Ginter E. Ascorbic acid in cholesterol metabolism and in detoxification of xenobiotic substances: problem of optimum vitamin C intake. *Nutrition* 1989; 5(6): 369-74.
- Noctor G, Foyer CH. Ascorbate and glutathione: Keeping active oxygen under control. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1998; 49: 249-79.
- Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): S14-S18.
- Suleiman JB, Eze ED, Momoh IJ, Usman W, Hedima NC, Zipele HM, et al. Ameliorative effect of vitamin C on serum liver enzymes in lead-induced toxicity in wistar rats. *Journal of Science* 2013; 3(1): 188-92.
- Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41(4): 405-11.
- Roomi MW, Kalinovsky T, Roomi NW, Rath M, Niedzwiecki A. Prevention of Adriamycin-induced hepatic and renal toxicity in male BALB/c mice by a nutrient mixture. *Exp Ther Med* 2014; 7(4): 1040-4.
- Risso-de FC, Orsini N, de Sousa G, Rahmani R. Cadmium-induced apoptosis through the mitochondrial pathway in rainbow trout hepatocytes: involvement of oxidative stress. *Aquat Toxicol* 2004; 69(3): 247-58.
- Phillips TD, Nechay BR, Heidelbaugh ND. Vanadium: Chemistry and the kidney. *Fed Proc* 1983; 42(13): 2969-73.
- Al-Bayati MA, Xie Y, Mohr FC, Margolin SB, Giri SN. Effect of pirfenidone against vanadate-induced kidney fibrosis in rats. *Biochem Pharmacol* 2002; 64(3): 517-25.
- de la Torre A, Granero S, Mayayo E, Corbella J, Domingo JL. Effect of age on vanadium nephrotoxicity in rats. *Toxicol Lett* 1999; 105(1): 75-82.
- Marouane W, Soussi A, Murat JC, Bezzine S, El Feki A. The protective effect of Malva sylvestris on rat

- kidney damaged by vanadium. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 65.
27. Zychlinski L, Byczkowski JZ. Inhibitory effects of vanadium pentoxide on respiration of rat liver mitochondria. *Arch Environ Contam Toxicol* 1990; 19(1): 138-42.
 28. Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, Celik S, Erdogan S. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(5): 328-33.
 29. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee JH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1): 18-35.
 30. Wenzel U, Nickel A, Kuntz S, Daniel H. Ascorbic acid suppresses drug-induced apoptosis in human colon cancer cells by scavenging mitochondrial superoxide anions. *Carcinogenesis* 2004; 25(5): 703-12.
 31. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi-Jazi F, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, et al. Vitamin E, Vitamin C, or Losartan Is Not Nephroprotectant against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Presence of Estrogen in Ovariectomized Rat Model. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 284896.
 32. Ashrafi F, Nematbakhsh M, Safari T, Talebi A, Nasri H, Khazaei M, et al. A combination of vitamin C and losartan for cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6(5): 361-5.

The Role of Vitamin C in Vanadyl-Sulfate-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity

Atefeh Mahdianrad¹, Safoora Mazaheri MSc², Mehdi Nematbakhsh PhD³, Ardeshir Talebi MD⁴, Azar Baradaran MD⁵

Original Article

Abstract

Background: Vanadium (V) is a candidate to decrease the serum level of glucose in diabetic animal model. However, it affects the lipid peroxidation and antioxidant activity so could make nephrotoxicity and hepatotoxicity. In this study, the protective role of vitamin C as an antioxidant on nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by vanadyl sulfate was investigated.

Methods: This study was designed in 2 protocols. There were 3 groups in protocol 1 that received saline (group 1), saline daily for 7 days plus single dose of vanadyl sulfate (50 mg/kg intraperitoneally) in day 2 (group 2), or vitamin C (250 mg/kg intraperitoneally) daily for 7 days and single dose of vanadyl sulfate (group 3). There were 2 groups in protocol 2 that received saline plus single dose of vanadyl sulfate (50 mg/kg intraperitoneally) in day 2 (group 4) or vitamin C (250 mg/kg intraperitoneally) daily for 2 days plus single dose of vanadyl sulfate (group 5). At the end of experiment, blood samples were collected to measure serum level of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP), and all animals were sacrificed for histopathology investigation and determination of kidney tissue damage score (KTDS).

Findings: In protocol 1, BUN/Cr ratio, kidney weight (KW), and KTDS decreased significantly in vanadyl sulfate plus vitamin C group in comparison with vanadyl sulfate plus saline group ($P < 0.05$). In addition, serum level of AST and ALP significantly decreased in vanadyl sulfate plus vitamin C group. In protocol 2, not only similar results were not observed, but also vitamin C increased the side effects of vanadyl sulfate.

Conclusion: Administration of vitamin C as a potent antioxidant could decrease the vanadium-induced toxicity. So, as vanadyl sulfate can be used for diabetic model in laboratory, vitamin C can be useful to decrease the vanadium-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity, too.

Keywords: Vanadyl sulfate, Vitamin C, Hepatotoxicity, Nephrotoxicity

Citation: Mahdianrad A, Mazaheri MSc S, Nematbakhsh M, Talebi A, Baradaran A. **The Role of Vitamin C in Vanadyl-Sulfate-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2351-9

1- Student of Medicine, Water and Electrolytes Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Water and Electrolytes Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Water and Electrolytes Research Center AND Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Mehdi Nematbakhsh PhD, Email: nematbakhsh@med.mui.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای تسهیل دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی اتیلن گلیکول در بیماران مسموم

دکتر غلامعلی دوروشی^۱، دکتر مهدی مصری^۲، دکتر سید کاظم طاهری^۳، سعید حبیب‌الهی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سمیت، توانایی یک ماده‌ی شیمیایی در ایجاد آسیب است. یکی از اصول کلی برخورد با فرد مسموم، آلودگی‌زدایی گوارشی می‌باشد که از مهم‌ترین روش‌های آن، استفاده از ماده‌ی مسهلی است که کمپلکس شارکول- ماده‌ی سمی را به طور سریع از دستگاه گوارش دفع کند. هدف از انجام این مطالعه، تعیین مسهل انتخابی با تعیین زمان دفع گوارشی به دنبال تجویز مسهل‌های اسموتیک منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی اتیلن گلیکول در بیماران مسموم مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان نور در سال ۱۳۹۴ بود.

روش‌ها: ۱۴۰ بیمار به طور تصادفی در چهار گروه دریافت کننده منیزیم هیدروکسید (۳۰ میلی‌لیتر به همراه ۴-۲ لیوان آب هر ۱ ساعت)، لاکتولوز (۳۰ میلی‌لیتر به همراه ۴-۲ لیوان آب هر ۱ ساعت)، پلی اتیلن گلیکول (۷۰ گرم به همراه ۱ لیتر آب هر ۱ ساعت) و شارکول با آب قرار گرفتند. در تمام بیماران، فاصله‌ی زمانی مصرف اولین نوبت مسهل تا زمان دفع، محاسبه و نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری از نظر سن، جنس و نوع ماده‌ی سمی بین چهار گروه وجود نداشت. میانگین فاصله‌ی زمانی بین اولین نوبت مصرف مسهل تا زمان دفع در بین چهار گروه تفاوت‌های معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: در بین سه مسهل مورد مطالعه، پلی اتیلن گلیکول و سپس منیزیم هیدروکسید از نظر کوتاهی میانگین زمان دفع بیشترین کارایی را داشتند. گرچه، اختلافی که از نظر میانگین زمان دفع بین سه مسهل وجود داشت، در حد ناچیز بود، اما در مقایسه‌ی عملکرد تسریع دفع گوارشی این مسهل‌ها با مخلوط شارکول و آب، اختلاف معنی‌داری وجود داشت که قابل ملاحظه بود.

واژگان کلیدی: زمان دفع روده‌ای، مسهل اسموتیک، منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز، پلی اتیلن گلیکول

ارجاع: دوروشی غلامعلی، مصری مهدی، طاهری سید کاظم، حبیب‌الهی سعید. بررسی مقایسه‌ای تسهیل دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم

هیدروکسید، لاکتولوز و پلی اتیلن گلیکول در بیماران مسموم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۶۷-۲۳۶۰

اصول کلی برخورد با فرد مسموم، شامل مراحل مختلفی است که از مهم‌ترین این مراحل، تلاش در جهت دفع ماده‌ی سمی از بدن است و یکی از شایع‌ترین طرق دفع، آلودگی‌زدایی از راه گوارش است. روش‌های آلودگی‌زدایی گوارشی شامل ایجاد استفراغ، شستشوی معده یا لاواژ، استفاده از شارکول فعال، استفاده از ماده‌ی مسهلی که کمپلکس شارکول- ماده‌ی سمی را به طور سریع دفع کند و شستشوی کل دستگاه گوارش (WBI یا Whole bowel irrigation) است (۱).

مقدمه

سمیت، توانایی یک ماده‌ی شیمیایی در ایجاد آسیب است. به عبارتی، هر ماده‌ای که از هر طریقی و به هر صورتی مصرف شده باشد و بتواند به سلامتی انسان به صورت موقت یا دائم آسیب برساند یا باعث مرگ شود، سم است و مسمومیت، به مجموعه‌ی علائمی اطلاق می‌گردد که در اثر مصرف بیش از حد و غیر اصولی یک ماده حاصل می‌شود (۱).

۱- استادیار، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه اخلاق پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: دکتر غلامعلی دوروشی

(۱۵-۱۰). نوع خاصی از آن PEG3350 می‌باشد که در درمان یبوست کوتاه مدت استفاده می‌شود. همچنین، در شستشوی کامل دستگاه گوارش، در ترکیبی از الکترولیت‌های بالانس شده نظیر سدیم سولفات، سدیم بی‌کربنات، سدیم کلرید و پتاسیم کلرید که به آن Polyethylene glycol- electrolyte lavage solution (PEG-ELS) می‌گویند، استفاده می‌شود (۳).

WBI با استفاده از PEG-ELS، باعث افزایش سرعت دفع روده‌ای داروهایی می‌شود که آهسته‌رهش هستند و قبل از جذب شدن آن‌ها را دفع می‌کند. عوارض شایع استفاده از مسهل‌ها مانند اختلالات آب و الکترولیت، با این روش درمانی دیده نشده است. مطالعات فراوانی در مورد PEG-ELS، بیانگر این است که تحمل بیمار و کارایی و ایمنی PEG-ELS، مواقعی که جهت تسهیل دفع روده‌ای به کار می‌رود، زیاد است (۱۸-۱۶، ۱۱-۱۰). پلی‌اتیلن گلیکول، یک ملین اسموتیک می‌باشد که مکانیسم اثر آن، همانند لاکتولوز است. عوارض پلی‌اتیلن گلیکول، شامل کرامپ، اسهال و ایجاد گاز است و انسداد روده، التهاب روده مانند کولیت اولسرو، کرون و حساسیت از موارد منع مصرف آن می‌باشد (۱۹).

سوربیتول با دز ۵۰-۲۰ گرم همراه با آب به عنوان ملین هایپراسموتیک و در درمان کوتاه مدت یبوست استفاده می‌شود. سوربیتول، در بیماران با عدم تحمل ارثی فروکتوز، نقص عملکرد کلیه و یا آسیب شدید کبد نباید استفاده شود. مصرف مقادیر زیاد این دارو، می‌تواند نفخ، اسهال و درد شکم ایجاد کند. سوربیتول، جهت مصرف در بارداری در گروه C قرار دارد (۵، ۳).

طبق بررسی‌های انجام شده، در صورت عدم تجویز مسهل، دفع کمپلکس شارکول- ماده‌ی سمی به تنهایی ۲۵-۲۳/۵ ساعت طول می‌کشد که در این مدت، ممکن است ماده‌ی سمی از شارکول آزاد شود و باعث مسمومیت مجدد بیمار گردد. اگر شارکول به همراه مسهل تجویز شود، این زمان می‌تواند به ۳-۱ ساعت برسد که این تفاوت در زمان دفع کمپلکس، لزوم تجویز مسهل را در افراد مسموم بیان می‌کند (۲۰).

طبق بررسی‌های انجام شده، عواملی نظیر رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی، استرس و نوع ماده‌ی سمی، می‌توانند زمان تخلیه‌ی روده را تغییر دهند (۱). با بررسی‌های میدانی انجام شده در جمعیت ایرانی، ممکن است این عوامل، دلایل اصلی طولانی شدن زمان تخلیه‌ی روده در بیماران ایرانی باشند. این عوامل، با طولانی کردن زمان دفع کمپلکس، موجب طولانی شدن سیر مسمومیت و عوارض آن می‌شوند. اگر ماده‌ی سمی خورده شده، اثر آنتی‌کولینرژیک قوی داشته باشد، زمان تخلیه‌ی روده را طولانی می‌کند و اثر مسهل به طور تقریبی خنثی می‌شود. از این رو، با توجه به عدم انجام مطالعه‌ی

یکی از روش‌های دفع ماده‌ی سمی از راه گوارش، استفاده از ملین‌ها و مسهل‌ها می‌باشد. ملین‌ها، موجب دفع روده‌ای در طی ۶ ساعت تا ۳ روز و مسهل‌ها موجب دفع در طی ۳-۱ ساعت می‌گردند (۳-۲).

مسهل‌های شایعی که در اورژانس‌های مسمومین برای دفع کمپلکس شارکول- ماده‌ی سمی استفاده می‌شوند، شامل سوربیتول، منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) یا Polyethylene glycol) می‌باشند. در ادامه، این مسهل‌ها به تفکیک شرح داده می‌شوند.

منیزیم هیدروکسید، اغلب به عنوان ضد اسید معده استفاده و در دزهای بیشتر به عنوان درمان کوتاه مدت یبوست استفاده می‌شود. دز ملین آن، روزانه ۶۰-۳۰ میلی‌لیتر به صورت خوراکی همراه با مایعات کافی است و در دزهای بالاتر موجب اسهال می‌شود. این دارو، با ایجاد فشار اسموتیک ناشی از یون‌های غیر قابل جذب و جذب آب به داخل روده‌ها و به دلیل تحریک ترشح کوله‌سیستوکینین روده‌ای توسط منیزیم، موجب افزایش حرکات دودی و تسهیل دفع مدفوع می‌شود (۶-۱). با مصرف طولانی این دارو، احتمال بروز اختلالات الکترولیتی و علایمی چون سرگیجه، منگی، ضربان نامنظم قلب، تغییرات خلقی، خستگی، ضعف و هیپرمنیزیمی وجود دارد. این دارو، در نارسایی کلیه منع مصرف دارد و جهت مصرف در حاملگی و شیردهی در گروه B دسته‌بندی می‌شود (۹-۷، ۴، ۲).

لاکتولوز به عنوان ملین هایپراسموتیک، دفع مدفوع را آسان می‌کند. این دارو، برای کاهش آمونیاک خون نیز مصرف می‌شود. این دارو، توسط باکتری‌های روده به اسیدهای لاکتیک، فرمیک و استیک تبدیل می‌شود که این مواد، فشار اسموتیک ایجاد می‌کنند و با کشیدن آب به طرف خود، باعث افزایش حرکات پرستالتیک روده می‌شوند. لاکتولوز با دز ۳۵-۳۰ میلی‌لیتر، هر ۲-۱ ساعت خوراکی تا ایجاد اسهال مصرف می‌شود. این دارو، در صورت وجود آپاندیسیت، انسداد روده، خونریزی رکتوم و نیز زیادی گالاکتوز خون، نباید مصرف شود. عوارض این دارو، کم و شامل کرامپ، اسهال، هیپوکالمی، هیپوناترمی، ایجاد گاز و افزایش تشنگی می‌باشد. لاکتولوز، جهت مصرف در حاملگی و شیردهی در گروه C قرار دارد (۹، ۳-۱).

پلی‌اتیلن گلیکول، به عنوان ملین در درمان یبوست به کار می‌رود. این ماده، قبل از اعمال جراحی روده و کولونوسکوپی جهت پاک کردن روده نیز استفاده می‌شود. پلی‌اتیلن گلیکول، جهت انجام شستشوی کامل گوارشی با دز ۷۰-۶۰ گرم در ۱ لیتر مایع محلول و به میزان ۲-۱ لیتر در ساعت مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در زنان باردار قابل استفاده است و در گروه دارویی C قرار دارد

مطالعه، به روش تصادفی‌سازی بلوکی در چهار گروه توزیع شدند. به گروه اول مقدار ۳۰ میلی‌لیتر منیزیم هیدروکسید به همراه ۲-۴ لیوان آب هر ۱ ساعت، به گروه دوم مقدار ۳۰ گرم لاکتولوز به همراه ۲-۴ لیوان آب هر ۱ ساعت، به گروه سوم مقدار ۳۰ گرم پلی‌اتیلن گلیکول به همراه ۱ لیتر آب هر ۱ ساعت (هر ۲۰-۱۵ دقیقه یک لیوان) و به گروه چهارم، شارکول به همراه آب داده شد. در تمام بیماران، فاصله‌ی زمانی مصرف اولین نوبت مسهل تا زمان دفع، محاسبه و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری χ^2 ، One-way ANOVA، همبستگی Pearson، و Fisher's least significant difference (Fisher's LSD) و Fisher's exact مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۴۰ بیمار در چهار گروه ۳۵ نفره دریافت‌کننده‌ی لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول، هیدروکسید منیزیم و شارکول-آب مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن این چهار گروه به ترتیب 30.9 ± 8.7 ، 30.7 ± 8.5 ، 31.4 ± 7.7 و 33.8 ± 8.1 سال بود و طبق آزمون One-way ANOVA، تفاوت معنی‌داری بین سن چهار گروه مشاهده نشد ($P = 0.370$). از نظر جنس نیز در این چهار گروه، به ترتیب ۱۸، ۲۳، ۲۱ و ۲۰ نفر مرد و سایر بیماران زن بودند. طبق آزمون χ^2 ، اختلاف معنی‌داری بین چهار گروه وجود نداشت ($P = 0.680$). شایع‌ترین ماده‌ی مسمومیت‌زا در هر چهار گروه، دارو بود؛ به طوری که به ترتیب ۲۱، ۱۷، ۲۶ و ۲۰ نفر از چهار گروه مورد اشاره، مسمومیت دارویی داشتند و از این نظر نیز اختلاف معنی‌داری بین چهار گروه دیده نشد ($P = 0.360$). در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک آمده است.

داخلی در خصوص مقایسه‌ی تأثیر مسهل‌های مختلف در سرعت دفع کمپلکس شارکول-دارو در افراد مسموم، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین مسهل انتخابی جهت جمعیت ایرانی و به روش محاسبه‌ی زمان دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی‌اتیلن گلیکول در بیماران مسموم مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان نور شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که در سال ۱۳۹۴ در مرکز آموزشی-درمانی نور اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران مسموم مراجعه‌کننده به اورژانس این مرکز در سال ۱۳۹۴ بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل مسمومیت با داروهایی که اثر آنتی‌کولینرژیک قابل توجه نداشته باشند، عدم وجود موارد منع مصرف داروهای مسهل اسموتیک، عدم اعتیاد به مواد مخدر و اپیوئیدها و یا هر چیزی که زمان تخلیه‌ی روده را طولانی کند، عدم ابتلا به بیماری زمینه‌ای که باعث طولانی شدن زمان تخلیه‌ی روده شود و نیز عدم مصرف طولانی مدت داروهای آنتی‌کولینرژیک بود.

معیارهای خروج، شامل عمد مصرف کامل داروی مسهل، عدم تحمل مسهل، ترخیص بیمار با رضایت شخصی قبل از اتمام مطالعه و اختلالات حسی دستگاه گوارش بود.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار مدت زمان تخلیه (که معادل ۱/۱۷ ساعت برآورد شد) و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها (که معادل ۰/۸ در نظر گرفته شد)، به تعداد ۳۴ نفر در هر گروه برآورد شد. روش کار بدین صورت بود که ۱۴۰ بیمار دارای معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند. بعد از جلب رضایت آن‌ها برای شرکت در

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک چهار گروه مورد مطالعه

مقدار P	گروه				متغیر
	شارکول-آب	هیدروکسید منیزیم	پلی‌اتیلن گلیکول	لاکتولوز	
۰/۳۷۰	۳۳/۸ ± ۸/۱	۳۱/۴ ± ۷/۷	۳۰/۷ ± ۸/۵	۳۰/۹ ± ۸/۷	سن
۰/۱۱۰	۱۱ (۳۱/۴)	۱۴ (۴۰/۰)	۲۱ (۶۰/۰)	۱۵ (۴۲/۹)	زیر ۳۰ سال
	۲۴ (۶۸/۶)	۲۱ (۶۰/۰)	۱۴ (۴۰/۰)	۲۰ (۵۷/۱)	۳۰ سال و بالاتر
۰/۶۸۰	۲۰ (۵۷/۱)	۲۱ (۶۰/۰)	۲۳ (۶۵/۷)	۱۸ (۵۱/۴)	مرد
	۱۵ (۴۲/۹)	۱۴ (۴۰/۰)	۱۲ (۳۴/۳)	۱۷ (۴۸/۶)	زن
۰/۳۶۰	۹ (۲۵/۷)	۶ (۱۷/۱)	۸ (۲۲/۹)	۸ (۲۲/۹)	ماده‌ی مسمومیت‌زا
	۲۰ (۵۷/۱)	۲۶ (۷۴/۳)	۱۷ (۴۸/۶)	۲۱ (۶۰/۰)	دارو
	۶ (۱۷/۱)	۳ (۸/۶)	۱۰ (۲۸/۶)	۶ (۱۷/۱)	سم

۱۱ نفر (۷/۹ درصد) بین ۲۴-۱۸/۱ ساعت و در ۲۱ نفر (۱۵/۰ درصد) بیش از ۲۴ ساعت بود.

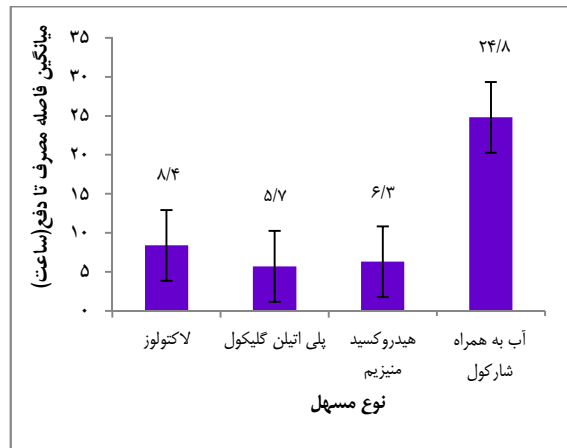
در شکل ۲، درصد فراوانی فاصله‌ی مصرف مسهل تا دفع، به تفکیک چهار گروه آمده است. چنانچه مشاهده می‌شود، در گروه لاکتولوز فاصله‌ی مصرف تا دفع در ۲/۹ درصد بیماران بیش از ۲۴ ساعت و در ۵/۷ درصد بین ۲۴-۱۸/۱ ساعت طول کشید؛ در حالی که در گروه پلی‌اتیلن گلیکول، در هیچ بیماری این فاصله‌ی زمانی بیش از ۱۸ ساعت نبود. در حالی که در گروه دریافت کننده‌ی شارکول-آب، فاصله‌ی مصرف تا دفع در هیچ بیماری کمتر از ۱۲ ساعت نبود.

انجام آزمون Fisher's exact بر روی داده‌ها نیز نشان داد که فاصله‌ی زمانی مصرف تا دفع، بر حسب نوع مسهل اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

انجام آزمون رگرسیون خطی بر روی داده‌ها نشان داد که از بین چهار متغیر نوع مسهل، سن، جنس و نوع ماده‌ی منجر به مسمومیت، دو عامل سن ($P = 0/004$) و نوع مسهل ($P < 0/001$) در فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع تأثیر معنی‌داری دارند؛ به طوری که با افزایش هر سال به سن بیمار، این فاصله به میزان ۰/۲۳ ساعت افزایش یافت و تغییر در نوع مسهل نیز فاصله‌ی زمانی پیش‌گفته را به طور متوسط به میزان ۰/۵ ساعت تغییر داد. همچنین، پس از حذف گروه شارکول-آب از مطالعه، بر اساس نتایج آزمون One-way ANOVA، فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع، بر حسب نوع مسهل اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = 0/210$).

در شکل ۳، میانه، دامنه و صدک‌های ۲۵ و ۷۵ درصد فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع، بر حسب نوع مسهل نشان داده شده است. بر حسب این شکل، در ۱ بیمار از گروه لاکتولوز و ۵ بیمار از گروه هیدروکسید منیزیم، فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع، خارج از محدوده‌ی متعارف آن گروه بود که این مشاهدات، بیانگر تأثیر احتمالی سایر متغیرها بوده است.

میانگین فاصله‌ی زمانی بین اولین نوبت مصرف مسهل تا زمان دفع در چهار گروه دریافت کننده‌ی لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول، هیدروکسید منیزیم و شارکول-آب به ترتیب $8/4 \pm 8/8$ ، $5/7 \pm 3/9$ ، $6/3 \pm 8/9$ و $24/8 \pm 7/3$ ساعت بود و طبق آزمون One-way ANOVA، اختلاف بین چهار گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$). در شکل ۱، میانگین این فاصله‌ی زمانی نشان داده شده است.



شکل ۱. میانگین فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع در چهار گروه

انجام آزمون Fisher's LSD بر روی داده‌ها نشان داد که میانگین فاصله‌ی مصرف تا دفع در سه مسهل استفاده شده، اختلاف معنی‌دار نداشت و تفاوت‌های مشاهده شده، مربوط به نوع مسهل در مقایسه با شارکول-آب بود (جدول ۲).

تقسیم‌بندی فاصله‌ی زمانی بین مصرف مسهل تا دفع، نشان داد که از کل ۱۴۰ بیمار مطالعه شده، در ۳۰ نفر (۲۱/۴ درصد) این فاصله‌ی زمانی، کمتر از ۳ ساعت بوده است. همچنین، در ۳۹ نفر (۲۷/۹ درصد) بین ۳-۶ ساعت، در ۲۴ نفر (۱۷/۱ درصد) بین ۷-۱۲ ساعت، در ۱۵ نفر (۱۰/۷ درصد) بین ۱۸-۱۲/۱ ساعت، در

جدول ۲. میانگین، خطای معیار و دامنه‌ی اطمینان اختلاف زمانی مصرف مسهل تا دفع، بر حسب مقایسه‌های زوجی

مقدار P	دامنه‌ی اطمینان		اختلاف میانگین	گروه
	حد بالا	حد پایین		
۰/۴۳۰	۷/۵	-۱/۹	$2/8 \pm 1/7$	لاکتولوز-PEG
۰/۶۵۰	۶/۸	-۲/۶	$2/1 \pm 1/7$	لاکتولوز-MOM
< 0/001	-۱۱/۶	-۲۱/۰	$-16/4 \pm 1/7$	لاکتولوز-شارکول و آب
۰/۹۹۰	۴/۱	-۵/۴	$-0/65 \pm 1/7$	PEG-MOM
< 0/001	-۱۴/۴	-۲۳/۸	$-19/1 \pm 1/7$	PEG-شارکول و آب
< 0/001	-۱۳/۸	-۲۳/۲	$-18/5 \pm 1/7$	MOM-شارکول و آب

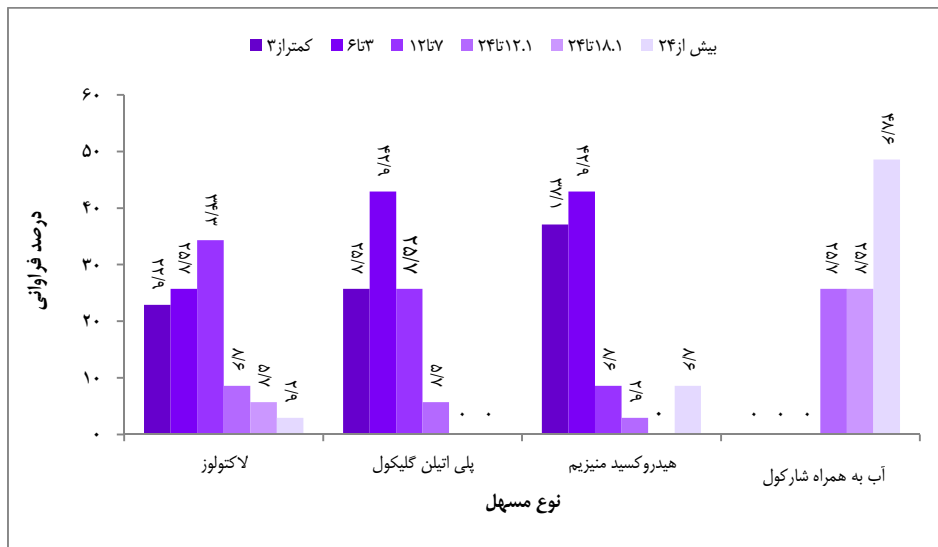
PEG: Polyethylene glycol; MOM: Milk of magnesia (Magnesium hydroxide)

می‌باشد و در این راستا، در بسیاری از موارد مسمومیت گوارشی دفع از طریق گوارش، مناسب‌ترین و عملی‌ترین راه‌کار تلقی می‌گردد. از مدت‌ها پیش، استفاده از شاکرکول جهت جذب سم در دستگاه گوارش و دفع آن از طریق مدفوع مطرح بوده است، اما به علت طولانی بودن زمان مصرف شاکرکول تا دفع آن، لازم است که شاکرکول به همراه ماده‌ای که دفع مدفوع را تسریع کند، استفاده شود؛ چرا که در غیر این صورت، مقدار قابل توجهی از سم خورده شده، جذب بدن می‌گردد. بدین جهت، امروزه به همراه شاکرکول، از مسهل‌های مختلف همچون هیدروکسید منیزیم، لاکتولوز و پلی اتیلن گلیکول استفاده می‌شود.

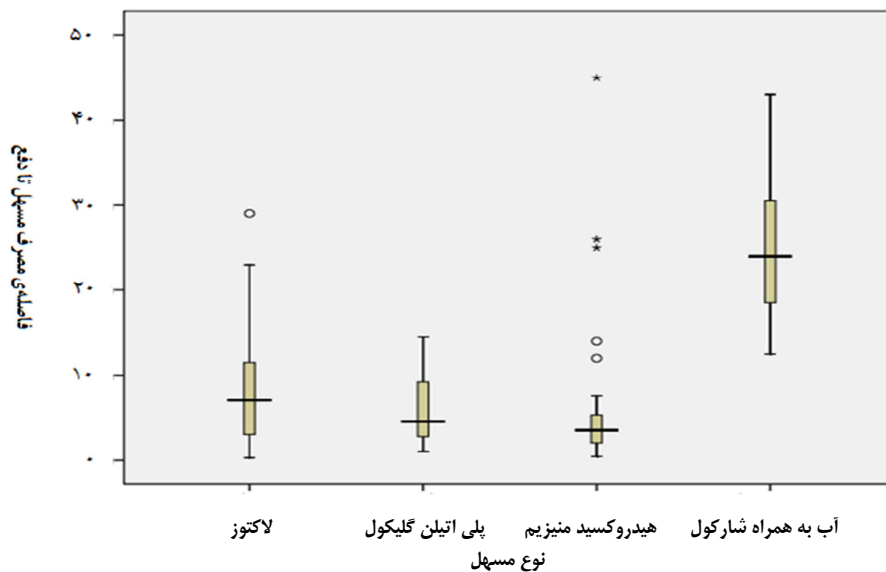
بررسی‌های بیشتر نشان داد که فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع، بر حسب نوع ماده‌ی مسمومیت‌زا ($P = 0/350$) و جنس ($P = 0/360$) اختلاف معنی‌دار نداشت، اما بر حسب آزمون همبستگی Pearson، بین سن و فاصله‌ی مصرف مسهل تا دفع، یک همبستگی مستقیم به میزان ۳۰ درصد وجود داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

بحث

دفع سم از بدن، به عنوان مهم‌ترین اولویت در فرد مسموم مطرح



شکل ۲. درصد فراوانی فاصله‌ی زمانی مصرف مسهل تا دفع در چهار گروه



شکل ۳. میانه، دامنه و صدک‌های ۲۵ و ۷۵ درصد فاصله‌ی مصرف مسهل تا دفع، بر حسب نوع مسهل

در مطالعه‌ی Orisakwe و Ogbonna، تأثیر محلول نمکی، سدیم سولفات، سولفات منیزیم و سوربیتول مورد مقایسه قرار گرفت که میانگین فاصله‌ی مصرف تا دفع، در این چهار گروه به ترتیب ۲۹/۳، ۲۴/۴، ۱۵/۴ و ۱۷/۳ ساعت بود و سولفات منیزیم دارای تأثیر مطلوب‌تری در تسریع زمان دفع بود (۲۲)؛ البته تأثیر مسهل‌های نمکی در زمینه‌های دیگری همچون درمان یبوست و کاهش وزن نیز مورد بررسی قرار گرفته و اغلب تأثیر مشابهی از آن‌ها گزارش شده است. از این رو، با توجه به این که بسیاری از داروها و سموم کاهنده‌ی حرکات دستگاه گوارش مانند داروهای آنتی‌کولینرژیک و تریاک دارای مکانیسم جذب معدی- روده‌ای هستند، استفاده از مسهل‌های نمکی با تسریع حرکات روده‌ای، می‌تواند دفع سم از بدن را تسریع نماید و به میزان قابل توجهی از جذب روده‌ای آن‌ها پیش‌گیری کند. از طرف دیگر، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که عادات دفع و سرعت حرکات روده‌ای در نژادها، قومیت‌ها و گروه‌های اجتماعی مختلف متفاوت است و رفتارها و عاداتی مانند شیوه‌ی تغذیه، مقدار فیبر موجود در مواد غذایی، میزان فعالیت فیزیکی، اعتیاد به مواد مخدر مانند تریاک و حتی اختلالات روحی- روانی، می‌تواند در میزان حرکات روده‌ای تأثیرگذار باشد.

هر چند که مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی‌داری را در استفاده از مسهل‌های مختلف نشان نداد، اما به نظر می‌رسد با توجه به زمان دفع کمپلکس شارکول- دارو، مسهل‌های پلی‌اتیلن گلیکول و بعد از آن منیزیم هیدروکسید، می‌توانند مسهل‌های انتخابی در اورژانس مسمومین باشند. لازم است مطالعات بیشتر و وسیع‌تری در جهت انتخاب بهترین مسهل جهت تسریع دفع مواد سمی از بدن در سایر مراکز مسمومیت‌های کشور به منظور مقایسه‌ی اثر آن‌ها در میان اقوام مختلف ایرانی انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

از تمامی استادان و پرسنل پرستاری اورژانس و واحد مراقبت‌های ویژه‌ی (Intensive care unit یا ICU) مسمومیت‌های بیمارستان نور که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تا کنون مطالعات اندکی در کشور ما به موضوع مقایسه‌ی تأثیر مسهل‌ها بر طول زمان ترانزیت روده‌ای پرداخته‌اند. مطالعه‌ی حاضر نیز با هدف تعیین مسهل انتخابی جهت کاربرد در اورژانس مسمومین و با مقایسه‌ی تسهیل دفع گوارشی به دنبال تجویز منیزیم هیدروکسید، لاکتولوز و پلی‌اتیلن گلیکول در بیماران مسموم مراجعه کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان نور در سال ۱۳۹۴ انجام گرفت.

در این مطالعه، ۴ گروه ۳۵ نفره از بیماران مسموم به ترتیب هیدروکسید منیزیم، لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول و آب به همراه شارکول دریافت نمودند و سرعت ترانزیت روده‌ای در چهار گروه مقایسه گردید. چهار گروه تحت مطالعه از نظر توزیع سنی و جنسی و نیز نوع ماده‌ی مسمومیت‌زا، اختلاف معنی‌داری نداشتند.

بر حسب نتایج به دست آمده، میانگین فاصله‌ی زمانی دریافت مسهل تا دفع در چهار گروه دریافت کننده‌ی لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول، هیدروکسید منیزیم و آب، به ترتیب $6/8 \pm 8/4$ ، $3/9 \pm 5/7$ ، $8/3 \pm 7/3$ و $24/8 \pm 7/3$ ساعت بود و طبق آزمون One-way ANOVA، اختلاف بین چهار گروه معنی‌دار بود؛ اما آزمون Fisher's LSD نشان داد، منشأ اختلاف این چهار گروه، گروه شارکول- آب بود و سه مسهل مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری در تسریع زمان دفع نداشتند.

Krenzelok و همکاران در مطالعه‌ای، تأثیر استفاده از سوربیتول، منیزیم سولفات و منیزیم سیترات را در تسریع ترانزیت روده‌ای مورد مقایسه قرار دادند که در این مطالعه، میانگین زمان مصرف مسهل تا دفع در گروه تحت درمان با شارکول به همراه منیزیم سیترات ۴/۲ ساعت، در گروه منیزیم سولفات ۹/۳ ساعت و در گروه سوربیتول ۰/۹ ساعت و تفاوت سه گروه معنی‌دار بود؛ به طوری که استفاده از سوربیتول، سرعت دفع روده‌ای را به میزان بیشتری تسریع کرده بود (۲۰). در مطالعه‌ی دیگری در مرکز مسمومیت بیمارستان نور، در مورد بررسی اثر سوربیتول بر زمان ترانزیت روده‌ای، سوربیتول هیچ‌گونه تأثیری بر روی زمان اولین دفع کمپلکس شارکول- ماده‌ی سمی بر روی جمعیت مراجعه کننده به اورژانس مسمومین نداشت (۲۱). به همین دلیل، سوربیتول که مسهل انتخابی در بسیاری از مراکز مسمومیت‌ها می‌باشد، در این مطالعه بررسی نشد.

References

- Schonwald S. Medical toxicology: A synopsis and study guide. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 34-6.
- Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L, Goldfrank L. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2014. p. 104-9.
- Sharkey KA, Wallace JL. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; anti-Emetics; agents used in biliary and pancreatic disease. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
- Nyberg C, Hendel J, Nielsen OH. The safety of osmotically acting cathartics in colonic cleansing. Nat

- Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7(10): 557-64.
5. Binder HJ. Pharmacology of laxatives. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 355-67.
 6. Stewart JJ. Effects of emetic and cathartic agents on the gastrointestinal tract and the treatment of toxic ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983; 20(3): 199-253.
 7. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: a review of its use as a colorectal cleanser. *Drugs* 2004; 64(15): 1697-714.
 8. Mofenson HC, Caraccio TR. Magnesium intoxication in a neonate from oral magnesium hydroxide laxative. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29(2): 215-22.
 9. Naroui S, Khani V, Arbab ME, Molashahi M. *Pharmacology comprehensive reference, Iran generic drugs*. Tehran, Iran: Abnous Publications; 2008. [In Persian].
 10. Braintree Laboratories Inc. GoLYTELY(R). PEG-3350 and electrolytes for oral solution [Prescribing Information]. Braintree, MA: Braintree Laboratories; 2000.
 11. Braintree Laboratories Inc. NuLYTELY(R) with flavor packs. PEG-3350, sodium chloride, sodium bicarbonate, and potassium chloride for oral solution [Prescribing Information]. Braintree, MA: Braintree Laboratories; 2008.
 12. Schwarz Pharma. Colyte® with flavor packs (PEG-3350 and electrolytes) for oral solution [Prescribing Information]. Milwaukee, WI: Schwarz Pharma; 1998.
 13. Schwarz Pharma. TriLyte® with flavor packs (PEG-3350, sodium chloride, sodium bicarbonate and potassium chloride). Milwaukee, WI: Schwarz Pharma.
 14. Turk J, Aks S, Ampuero F, Hryhorczuk DO. Successful therapy of iron intoxication in pregnancy with intravenous deferoxamine and whole bowel irrigation. *Vet Hum Toxicol* 1993; 35(5): 441-4.
 15. Van Ameyde KJ, Tenenbein M. Whole bowel irrigation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3): 646-7.
 16. Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW, Keighley MR. A physiological appraisal of polyethylene glycol and a balanced electrolyte solution as bowel preparation. *Br J Surg* 1983; 70(7): 428-30.
 17. Beck DE, Harford FJ, DiPalma JA, Brady CE, III. Bowel cleansing with polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *South Med J* 1985; 78(12): 1414-6.
 18. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; 78(5 Pt 1): 991-5.
 19. Burnham T. Facts and comparisons. The review of natural product. 4th ed. St. Lois, MO: Wolters Kluwer; 1999.
 20. Krenzelok EP, Keller R, Stewart RD. Gastrointestinal transit times of cathartics combined with charcoal. *Ann Emerg Med* 1985; 14(12): 1152-5.
 21. Gheshlaghi F, Eizadi-Mood N, Shafiei F, Montazery G. Evaluation of the first stool pass time induced by marketed sorbitol in benzodiazepine intoxicated patients: a randomized clinical trial. *Iran J Toxicol* 2012; 5(15): 548-50. [In Persian].
 22. Orisakwe OE, Ogbonna E. Effect of saline cathartics on gastrointestinal transit time of activated charcoal. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12(5): 403-5.

Comparative Study of Gastrointestinal Disposal Facility Following Administration of Magnesium Hydroxide, Lactulose and Polyethylene Glycol in Poisoned Patients

Gholamali Dorooshi MD¹, Mahdi Mesri MD², Seied Kazem Taheri MD³, Saeid Habibollahi⁴

Original Article

Abstract

Background: Toxicity is ability of chemicals to cause harm. One of the principles of dealing to poisoned patients is bowel decontamination via using laxatives or purgatives to wash out poison-activated charcoal complex quickly. This study aimed to determine gastrointestinal transit time following administration of magnesium hydroxide, lactulose and polyethylene glycol in poisoned patients referred to emergency ward of Noor hospital, Isfahan, Iran, in 2015.

Methods: 140 patients were randomly divided into four equal groups of magnesium hydroxide (30 ml with 2-4 glass of water every 1 hour), lactulose (30 ml with 2-4 glass of water every 1 hour), polyethylene glycol (70 g with 1 liter water every 20 minutes) and activated charcoal with water. In all patients, the time of taking the first dose of laxatives until to defecation were obtained. The results were compared to each other using SPSS software.

Findings: There were no significant differences in term of age, sex and toxicant types. The mean time between the first dose of laxative until to defecation was significantly different between the 4 groups ($P < 0.001$).

Conclusion: Between the 3 studied laxatives, polyethylene glycol and then, magnesium hydroxide were more efficient in decreasing mean transit time. The difference in mean transit time between the 3 laxatives was not significant; but, in comparison to activated charcoal with water, the laxatives showed significant difference which was remarkable.

Keywords: Gastrointestinal disposal facility, Osmotic laxatives, Magnesium hydroxide, Lactulose, Polyethylene glycol

Citation: Dorooshi Gh, Mesri M, Taheri SK, Habibollahi S. **Comparative Study of Gastrointestinal Disposal Facility Following Administration of Magnesium Hydroxide, Lactulose and Polyethylene Glycol in Poisoned Patients.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2360-7

1- Assistant Professor, Department of Clinical Toxicology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Medical Ethics, School of Medicine, Baghiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3 - Assistant Professor, Department of Forensic Medicine and Toxicology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
4- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Gholamali Dorooshi MD, Email: gdorvashy@med.mui.ac.ir

بررسی تغییرات پروتئین واکنش دهنده C، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بعد از هشت هفته تمرین هوازی

دکتر عبدالصالح زر^۱، دکتر اسکندر رحیمی^۲، محمد بیژن پور^۳

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: افزایش عوامل خطرزای قلبی-عروقی، به عنوان شایع‌ترین عاملی در دوران سالمندی شناخته شده است که سبب بخش عمده‌ی بیماری‌های قلبی می‌شود. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر یک دوره‌ی تمرین هشت هفته‌ای بر پروتئین واکنش دهنده C، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بود.

روش‌ها: ۵۲ نفر از مردان با سن بالای ۶۰ سال حاضر در پارک‌های شهرستان شیراز، به صورت داوطلب به عنوان نمونه‌ی آماری انتخاب و بر اساس شاخص توده‌ی بدنی در دو گروه شاهد و مورد (هر گروه ۲۶ نفر) قرار گرفتند. سپس گروه مورد به مدت ۸ هفته و ۶ روز در هفته، در برنامه‌ی تمرینی شرکت کردند. جهت اندازه‌گیری پارامترهای مورد نظر، قبل و بعد از اجرای تحقیق، از آزمودنی‌ها نمونه‌ی خونی گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t Independent و t Dependent استفاده شد.

یافته‌ها: ۸ هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی‌دار فیبرینوژن ($P = ۰/۰۰۱$)، پروتئین واکنش دهنده C ($P = ۰/۰۰۱$)، کلسترول تام ($P = ۰/۰۱۰$) و تری‌گلیسرید ($P = ۰/۰۱۰$) و افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین پرچگال ($P = ۰/۰۰۶$) گردید.

نتیجه‌گیری: ۸ هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی‌داری در فیبرینوژن، پروتئین واکنش دهنده C و نیمرخ چربی سالمندان می‌گردد و می‌توان با استفاده از این برنامه‌ی تمرینی، گام‌های مؤثری در بهبود ارتقای سلامتی سالمندان برداشت.

واژگان کلیدی: فیبرینوژن، پروتئین واکنش دهنده C، کلسترول، تمرین هوازی، سالمند

ارجاع: زر عبدالصالح، رحیمی اسکندر، بیژن پور محمد. بررسی تغییرات پروتئین واکنش دهنده C، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بعد از هشت هفته تمرین هوازی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۶): ۲۳۶۸-۲۳۷۳

مقدمه

جمعیت سالمندی در دنیا رو به افزایش است؛ به طوری که پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ این رقم از مرز یک میلیارد و صد میلیون نفر تجاوز نماید (۱). افزایش عوامل خطرزای قلبی-عروقی، شایع‌ترین عامل شناخته شده در دوران سالمندی است که بخش عمده‌ی بیماری‌های قلبی با مشکلات بسیار خطرناک را باعث می‌شود (۲).

مشخص شده است که بین برخی از اجزای چربی خون و سلامت رابطه وجود دارد؛ در این میان، می‌توان به کلسترول تام، لیپوپروتئین کم‌چگال (Low-density lipoprotein یا LDL)، لیپوپروتئین پرچگال (High-density lipoprotein یا HDL) و تری‌گلیسرید اشاره کرد. این اجزای چربی، خود تحت تأثیر سن، وراثت، اضافه وزن، استعمال

دخانیات، فعالیت بدنی، فشار خون، جنسیت، استرس، شیوه‌ی زندگی، رژیم غذایی و ... قرار می‌گیرند (۳).

بر اساس تحقیقات صورت گرفته، تمرینات هوازی می‌توانند نقش مثبتی در کاهش چربی بدن و نیمرخ لیپید سرم داشته باشد (۴). به عنوان عوامل خطرزای قلبی-عروقی، شاخص توده‌ی بدنی، توده‌ی چربی بدن، نسبت دور کمر به باسن، فشار خون سیستول، میزان انسولین، تری‌گلیسرید، نسبت LDL به HDL و فیبرینوژن پلازما، از جمله عواملی تأثیرگذار بر توسعه‌ی تصلب شرایین می‌باشند (۵).

از میان عوامل مهمی که در فرایند بیماری‌زایی بیمارهای مزمن، و از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، نقش مهمی ایفا می‌کنند، می‌توان به شاخص‌های التهابی اشاره کرد (۶). برخی محققین بر این باورند که

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه جهرم، جهرم، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، مرودشت، ایران

روش‌ها

جامعه‌ی آماری این تحقیق را مردان سالمند بالای ۶۰ سال شهر شیراز تشکیل دادند که از میان آن‌ها، تعداد ۵۲ نفر به صورت داوطلب انتخاب و بر اساس شاخص توده‌ی بدنی، هم‌تاسازی شدند و در دو گروه مورد (۲۶ نفر) و شاهد (۲۶ نفر) قرار گرفتند.

پس از شناسایی نمونه‌های تحقیق و معرفی طرح مورد نظر و توجیه افراد در خصوص کلیه‌ی موارد و اهداف طرح، از آن‌ها خواسته شد تا به تکمیل و امضای فرم رضایت‌نامه بپردازند. برای اندازه‌گیری متغیرهای مورد نظر، دوبار از آزمودنی‌ها نمونه‌گیری خون به عمل آمد. نوبت اول در پیش‌آزمون یعنی قبل از اجرای برنامه‌ی تمرین (در شرایط ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا) و نوبت دوم ۲۴ ساعت بعد از ۸ هفته تمرین استقامتی.

از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و با استفاده از کیت‌های Diagnostic biochem (ساخت کشور کانادا) برای اندازه‌گیری CRP استفاده شد. جهت تعیین غلظت فیبرینوژن، از روش ELISA (Hyphen BioMed) استفاده شد و برای اندازه‌گیری متغیرهای تری‌گلیسرید، کلسترول و HDL، از کیت شرکت پارس آزمون استفاده گردید.

برنامه‌ی تمرین هوازی، شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، ۱۵ دقیقه دویدن آرام با شدت ۶۵ درصد ضربان قلب ذخیره و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. زمان انجام تمرینات، ساعت ۸-۷ صبح بود. ضربان قلب با استفاده از ضربان‌سنج Polar (مدل F11 ساخت کشور فنلاند) کنترل شد. ضربان قلب ذخیره‌ی نمونه‌های تحقیق، با استفاده از فرمول کاروونن و به شکل زیر محاسبه شد (۱۸):

$$HR_{target} = \% Intensity (HR_{max} - HR_{rest}) + HR_{rest}$$

اطلاعات به دست آمده، بر حسب شاخص‌های مرکزی و پراکندگی توصیف شد. جهت بررسی فرضیه‌ها، از آزمون‌های Independent t و Dependent t استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز برای تمام محاسبات ($P \leq 0/050$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL، CRP و فیبرینوژن، در پیش‌آزمون و پس‌آزمون گروه‌های شاهد و مورد در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که مشخص است، در پس‌آزمون مقادیر متغیرهای تری‌گلیسرید، کلسترول، CRP و فیبرینوژن، کاهش و مقدار HDL، افزایش یافت.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی‌دار فیبرینوژن ($t = 3/59, P = 0/001$)، CRP

فرایند التهاب از جمله عوامل زمینه ساز اصلی و آغازگر تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد (۷). پروتئین واکنش دهنده‌ی C (C-reactive protein یا CRP)، یکی از مهم‌ترین شاخص‌های التهابی است که افزایش سطوح آن با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بزرگ سالان سالم همراه است و می‌تواند افزایش خطر رویدادهای قلبی-عروقی را در آینده پیش‌بینی کند (۸).

در مطالعات پیشین، مشخص گردید که افزایش CRP به میزان ۲-۵ برابر، نشان دهنده‌ی افزایش خطر بیماری کرونر قلبی است (۹). افزایش فیبرینوژن-پروتئین محلول در پلاسما و مینای لخته شدن خون- نیز همانند CRP، یکی از علایم خطرزای بیماری قلبی-عروقی می‌باشد. تحقیقات مختلف صورت گرفته در این زمینه، نشان می‌دهد که شیوع سکتته‌ی قلبی با مقادیر CRP و فیبرینوژن رابطه‌ی معنی‌داری دارد (۱۰) یا این که فعالیت بدنی بیشتر با CRP و کمتر با فیبرینوژن رابطه دارد (۱۱). بر اساس تحقیقات مختلف، مشخص شد که فعالیت بدنی، باعث کاهش عوامل خطرزای قلبی-عروقی (CRP و فیبرینوژن) می‌شود (۱۲). از طرف دیگر، مشخص شد که یک جلسه‌ی تمرین مقاومتی، باعث افزایش معنی‌دار CRP در فوتبالیست‌ها می‌شود (۱۳).

همچنین، گزارش شده است که افزایش کلسترول تام، یک عامل خطر مستقل برای بیماری قلبی-عروقی است و پایین بودن میزان HDL در افزایش خطر تصلب شرایین مؤثر است (۱۴). امروزه، فعالیت بدنی به عنوان عاملی برای بهبود کیفیت زندگی و پیش‌گیری و درمان بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در همین راستا، محققین نشان داده‌اند که فعالیت استقامتی، باعث افزایش HDL و کاهش LDL می‌شود که این امر، یکی از ساز و کارهای مؤثر در کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی است (۱۵).

تحقیق Altena و همکاران نشان داد که ۴ هفته تمرین هوازی بر روی نوار گردان، موجب کاهش کلسترول تام و HDL می‌شود (۱۶). ورزش تک جلسه‌ای درمانده‌ساز، باعث افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول تام شد، اما تغییری در میزان HDL ایجاد نکرد (۱۷).

چنانچه گفته شد، نتایج در تحقیقات مختلف در این زمینه یکسان نیست و از طرفی، با توجه به افزایش روزافزون جمعیت سالمندی و همچنین افزایش تعداد بیماران قلبی و اهمیت پاسخ‌های التهابی به فعالیت‌های مختلف ورزشی، مطالعه درباره‌ی تأثیر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های التهابی پیش‌گویی کننده‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی در سالمندان، مورد توجه محققان می‌باشد. از این رو، پژوهش حاضر، با هدف بررسی تغییرات CRP، فیبرینوژن و نیمرخ چربی مردان سالمند بعد از ۸ هفته تمرین هوازی انجام شد.

سیگار و بروز یانسگی می‌توانند سبب افزایش فیبرینوژن پلاسما شوند؛ در مقابل، فعالیت بدنی و میزان بالای HDL، سبب کاهش فیبرینوژن پلاسما می‌گردند (۲۴-۲۵).

به طور کلی، بر اساس تحقیقات مختلف این نکته‌ی مهم تأیید شده است که فعالیت بدنی بیشتر، آمادگی بدنی بیشتر و مقدار چربی و چاقی کمتر، مقدار کمتر فیبرینوژن و CRP را به همراه دارد (۲۶). به هر حال، مکانیسم اصلی کاهش CRP شناخته نشده است. عواملی نظیر ایتروکین-۶، ایتروکین-۱ و عامل نکروز دهنده‌ی تومور آلفا، تحریک کننده‌ی تولید CRP کبدی می‌باشند؛ از این رو، مقدار CRP در افراد چاق افزایش می‌یابد (۲۷).

افزایش تحریک سمپاتیک، باعث اثر بر بافت چربی و افزایش ترشح سایتوکاین‌ها از این بافت می‌شود. از طرفی، فعالیت ورزشی بعد از مدتی، باعث کاهش تحریک سمپاتیک می‌گردد که این امر، باعث کاهش آزادسازی سایتوکاین‌ها و در نهایت، کاهش میزان پروتئین CRP می‌شود (۲۸). تأثیر تمرین بر شاخص‌های استرس‌زا و دفاع ضد اکسایشی، مکانیسم دیگری است که می‌تواند دلیل کاهش میزان فیبرینوژن و CRP باشد؛ به این نحو که تمرین می‌تواند تولید و رهایش فیبرینوژن و پروتئین CRP را از طریق مهار تولید سلول‌های تک هسته‌ای پیش التهابی کاهش دهد (۲۹).

به علاوه، یافته‌ی مهم دیگر در تحقیق حاضر این بود که ۸ هفته تمرین هوازی، باعث کاهش معنی‌دار مقدار کلسترول تام و تری‌گلیسرید و افزایش معنی‌دار HDL گردید. یافته‌های برخی محققین مانند Altena و همکاران (۱۷) و نیز گائینی و همکاران (۳۰) با نتایج تحقیق حاضر، همسو و نتایج تحقیق کاشف و همکاران (۱۶) مغایر می‌باشد. عواملی مانند طول دوره‌ی تمرین، ویژگی و نوع آزمودنی‌ها و نوع، شدت و مدت فعالیت، می‌تواند علتی برای توجیه همسویی یا تناقض یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با سایر تحقیقات باشد.

اثر تمرین هشت هفته‌ای بر پروتئین واکنش دهنده C، فیبرینوژن و نیمرخ چربی (t = ۴/۲۷, P = ۰/۰۰۱) و کلسترول تام (t = ۲/۷۸, P = ۰/۰۱۰) و تری‌گلیسرید (t = ۲/۷۸, P = ۰/۰۱۰) و همچنین، افزایش معنی‌دار HDL (t = ۳/۰۲, P = ۰/۰۰۶) شد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، ۸ هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی‌دار فیبرینوژن و CRP شد. یافته‌های برخی محققین از جمله جهانگرد و همکاران (۱۹) و نوری و همکاران (۲۰) هم‌راستا با یافته‌های تحقیق حاضر می‌باشد. این امر، در حالی است که یافته‌های برخی مطالعات مانند آتشک و همکاران (۱۳) و نیز ستارزاده و همکاران (۲۱)، مغایر با یافته‌های این تحقیق است.

عواملی از قبیل طول دوره‌ی تمرین، ویژگی و نوع آزمودنی‌ها و نوع، شدت و مدت فعالیت، می‌تواند علتی برای توجیه همسویی یا تناقض یافته‌های تحقیق حاضر با تحقیقات دیگران باشد. نتیجه‌ی یک مطالعه نشان داد که یک جلسه تمرین مقاومتی، باعث افزایش معنی‌دار CRP در فوتبالیست‌ها می‌شود (۱۳). تمرین با شدت متوسط و زیاد، تأثیر معنی‌داری بر میزان فیبرینوژن پلاسما نداشت (۲۲)، در صورتی که تحقیق دیگر نشان داد که برنامه‌ی ۳ هفته‌ای با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۲۵ دقیقه و ۳ جلسه در هفته، باعث کاهش معنی‌دار سطح فیبرینوژن شد (۱۹).

هنگامی که به دلایل بیماری، میزان نفوذپذیری دیواره‌ی مویرگ‌ها نسبت به فیبرینوژن افزایش می‌یابد، میزان نفوذ فیبرینوژن به مایع میان بافتی زیاد می‌شود که این امر، به تشکیل لخته کمک زیادی می‌کند. از آن جایی که فیبرینوژن از عوامل اصلی انعقاد خون به شمار می‌رود، افزایش میزان آن در پلاسما، سبب افزایش احتمال لخته شدن خون و در ادامه، باعث افزایش خطر بروز سکت می‌شود (۲۳). عوامل مختلفی نظیر افزایش سن، شاخص توده‌ی بدنی، مصرف

جدول ۱. اطلاعات مربوط به پیش‌آزمون و پس‌آزمون متغیرهای مختلف گروه‌های شاهد و مورد

عامل	گروه	پیش‌آزمون میانگین ± انحراف معیار	پس‌آزمون میانگین ± انحراف معیار
تری‌گلیسرید	مورد	۱۹۰/۶۹ ± ۷۵/۰۴	۱۴۰/۹۶ ± ۳۹/۹۳
	شاهد	۱۸۰/۵۳ ± ۶۱/۸۸	۱۸۰/۶۱ ± ۶۱/۷۷
کلسترول	مورد	۱۷۴/۸۸ ± ۲۴/۱۵	۱۵۵/۵۳ ± ۱۹/۴۰
	شاهد	۱۷۳/۳۸ ± ۲۶/۸۲	۱۷۳/۴۶ ± ۲۶/۸۲
لیوپروتئین پرچگال	مورد	۴۱/۱۵ ± ۷/۷۸	۴۷/۱۵ ± ۷/۵۱
	شاهد	۴۱/۷۳ ± ۷/۲۸	۴۲/۰۳ ± ۷/۴۰
پروتئین واکنش دهنده‌ی C	مورد	۰/۰۰۶۵ ± ۰/۰۰۸۴	۰/۰۰۱۲ ± ۰/۰۰۳۲
	شاهد	۰/۰۰۶۹ ± ۰/۰۰۸۸	۰/۰۰۸۸ ± ۰/۰۰۹۵
فیبرینوژن	مورد	۲۵۱/۳۰ ± ۵۲/۹۲	۲۰۷/۵۰ ± ۵۵/۶۷
	شاهد	۲۴۴/۴۶ ± ۵۱/۱۱	۲۴۴/۳۸ ± ۵۱/۱۹

دنبال تمرین پیچیده است. آنزیم‌هایی مانند لیپوپروتئین لیپاز و پروتئین‌های حامل استرکلستریل، نقش مهمی در تغییر HDL دارند. لیپوپروتئین لیپاز، از طریق هیدرولیز تری‌گلیسرید پلاسما، مهم‌ترین عامل در تغییر غلظت HDL می‌باشد. افزایش HDL بعد از برنامه‌ی تمرینی ممکن است مربوط به کاهش غلظت فعالیت پروتئین‌های حامل استرکلستریل باشد. پروتئین‌های حامل استرکلستریل، مسئولیت حمل چربی‌ها در مولکول HDL را بر عهده دارند و بعد از تمرین، میزان آن‌ها کاهش می‌یابد (۳۲).

نتیجه‌گیری نهایی این که عدم فعالیت بدنی و تغییر سبک زندگی، از جمله دلایل افزایش آمار بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ و میر به خصوص در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. در این تحقیق نیز مشخص شد که تمرینات هوازی، موجب کاهش معنی‌داری در فیبرینوژن، CRP و تأثیر معنی‌داری بر نیمرخ چربی سالمندان می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی سالمندان عزیزی که در انجام این تحقیق ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

مطالعه‌ی Altena و همکاران نشان داد که ۴ هفته تمرین هوازی بر روی نوار گردان، موجب کاهش کلسترول تام و HDL می‌شود (۱۷). ورزش تک جلسه‌ای درمانده‌ساز، باعث افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول تام شد، اما تغییری در میزان HDL ایجاد نکرد (۱۶). تمرین هوازی مداومی، باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام و CRP و افزایش تری‌گلیسرید و HDL شد (۳۰).

مکانیسم احتمالی افزایش HDL بعد از تمرینات هوازی را می‌توان به افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، تجزیه‌ی شیلومیکرون‌ها و لیپوپروتئین خیلی کم‌چگال (Very-low-density lipoprotein) یا VLDL و تبدیل VLDL به HDL، نسبت داد. مکانیسم دیگری که ممکن است دلیلی برای افزایش HDL باشد، افزایش فعالیت آنزیم لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز و کاهش فعالیت آنزیم لیپاز کبدی بعد از فعالیت هوازی است. از طرفی، کاهش فعالیت آنزیم تری‌گلیسرید لیپاز کبدی، بعد از فعالیت درازمدت ورزشی، می‌تواند دلیلی برای کاهش LDL باشد (۳۱).

به هر حال، یکی از نتایج مهم تحقیق حاضر در بخش نیمرخ چربی آزمودنی‌ها، افزایش HDL می‌باشد. مکانیسم تغییرات HDL به

References

- Amiri M, Farazmand A, Tolei M. Causes of patients' hospitalization in Guilan University hospitals. *J Guilan Univ Med Sci* 2002; 11(42): 28-32. [In Persian].
- Sharifirad GhR, Mohebi S, Matlabi M. The relationship of physical activity in middle age and cardiovascular problems in old age in retired people in Isfahan, 2006. *Ofogh-e-Danesh* 2007; 13(2): 57-63. [In Persian].
- Fox E, Mathews D. Exercise physiology. Trans. Khaledan A. Tehran, Iran: Tehran University Press; 2005. p. 617-34.
- Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. 35th ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2006. p. 1772-3.
- Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9): 1865-70.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
- Jafari A, Aghaei F, Nikookheslat S. Effect of an exhaustive exercise and short-term glutamine supplementation on serum hs-CRP, in non-athlete males. *Journal Sport and Exercise Physiology* 2010; 4(2): 305-14. [In Persian].
- Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohruji M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003; 167(1): 73-9.
- Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293(15): 1861-7.
- van Loon LJ. Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97(4): 1170-87.
- Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002; 162(11): 1286-92.
- Wong LY, Leung RY, Ong KL, Cheung BM. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21(11): 875-82.
- Atashak S, Baturak K, Ghaderi M. Effect of BCAA supplementation on serum C-reactive protein after acute resistance exercise in soccer players. *Knowledge Health* 2013; 8(1): 12-6. [In Persian].
- Roberts WC. HMG-CoA Reductase Inhibitors and Fibrates in the Treatment of Hyperlipidaemia. Atherosclerotic risk factors are there ten, or is there only one? *Atherosclerosis* 1992; 97(Suppl): S5-S9.
- Folsom AR, Arnett DK, Hutchinson RG, Liao F, Clegg LX, Cooper LS. Physical activity and incidence of coronary heart disease in middle-aged women and men. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(7): 901-9.
- Kashef M, Zare Karizak S, Sha'baninia M. Effect of one-session anaerobic exhaustive exercise on lipid profile of active and inactive individuals. *Ofogh-e-Danesh* 2014; 20(3): 171-7. [In Persian].
- Altena TS, Michaelson JL, Ball SD, Guilford BL, Thomas TR. Lipoprotein subfraction changes after

- continuous or intermittent exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(2): 367-72.
18. Jahromi AS, Zar A, Ahmadi F, Krusturup P, Ebrahim K, Hovanloo F, et al. Effects of Endurance Training on the Serum Levels of Tumour Necrosis Factor-alpha and Interferon-gamma in Sedentary Men. *Immune Netw* 2014; 14(5): 255-9.
 19. Jahangard T, Torkaman G, Ghoosheh B, Hedayati M, Dibaj A. The effect of short-term aerobic training on coagulation and fibrinolytic factors in sedentary healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 64(4): 223-7.
 20. Nouri R, Sheykh Sarraf B, Fathollahi shourabe F, Jalali Dehkordi Kh. Effects of 8 weeks exercise trainings on changes in fibrinogen, CRP, leukocytes and cardiovascular fitness in men inactive after leaving drug. *Olympic* 2013; 21(1): 7-20. [In Persian].
 21. Sattarzadeh L, Peeri M, Azarbayjani M, Homaei HM. The effect of resistance exercise training on inflammatory marker C-reactive protein in healthy untrained women. *GMP Review*, 2015; 18(1): 308-13.
 22. O'Donovan G, Owen A, Bird SR, Kearney EM, Nevill AM, Jones DW, et al. Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(5): 1619-25.
 23. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311(8): 501-5.
 24. Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Goteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994; 4(5): 369-74.
 25. Folsom AR, Wu KK, Davis CE, Conlan MG, Sorlie PD, Szklo M. Population correlates of plasma fibrinogen and factor VII, putative cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1991; 91(3): 191-205.
 26. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001; 153(3): 242-50.
 27. Yarnell J, McCrum E, Rumley A, Patterson C, Salomaa V, Lowe G, et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study. *Eur Heart J* 2005; 26(4): 332-42.
 28. Horowitz JF, Leone TC, Feng W, Kelly DP, Klein S. Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARalpha in the metabolic response to training. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279(2): E348-E355.
 29. Williams M. Nutrition for health, fitness and sport. 6th ed. New York, NY: McGrawHil; 2002.
 30. Gaeeni AA, Kazemi F, BehZaree A. The effects of excessive aerobic continuous and interval training programs on plasma lipoproteins and serum CRP in women. *J Kerman Univ Med Sci* 2002; 19(3): 277-86. [In Persian].
 31. Lira FS, Yamashita AS, Uchida MC, Zanchi NE, Gualano B, Martins E, et al. Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 31.
 32. Askari A, Askari B, Fallah Z, Kazemi Sh. Effect of eight weeks aerobic training on serum lipid and lipoprotein levels in women. *J Gorgan Uni Med Sci* 2012; 14(1): 26-32. [In Persian].

Changes in C-Reactive Protein, Fibrinogen and Lipid Profile in Elderly Men after Eight Weeks of Aerobic Training

Abdossaleh Zar PhD¹, Eskandar Rahimi PhD², Mohammad Bijanpour MSc³

Short Communication

Abstract

Background: Increasing in cardiovascular risk factors in old age is known as the most common cause of the dangerous heart problems. This study aimed to assess the changes in C-reactive protein, fibrinogen and lipid profile in elderly men after eight weeks of aerobic training.

Methods: 52 men with more than 60 years of age in the park in the city of Shiraz, Iran, were enrolled as volunteers, and based on body mass index were divided in two equal groups of experimental and control. Then, the experimental group participated in a training program for 8 weeks, 6 days per week. To measure the desired parameters, blood samples were taken from participants before and after the study. The data analysis was done using dependent and independent t tests.

Findings: Eight weeks of aerobic training significantly decreased fibrinogen ($P = 0.001$), C-reactive protein ($P = 0.001$), total cholesterol ($P = 0.010$) and triglyceride ($P = 0.010$) and significantly increased high-density lipoprotein ($P = 0.006$).

Conclusion: Eight weeks of aerobic exercise caused a significant decrease in fibrinogen, C-reactive protein, and lipid profile in elderly men and we can use this training program to effectively improve health promotion.

Keywords: Fibrinogen, C-reactive protein, Cholesterol, Aerobic exercise, Elderly

Citation: Zar A, Rahimi E, Bijanpour M. **Changes in C-Reactive Protein, Fibrinogen and Lipid Profile in Elderly Men after Eight Weeks of Aerobic Training.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(366): 2368-73

1- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, School of Literature and Humanities, University of Jahrom, Jahrom, Iran

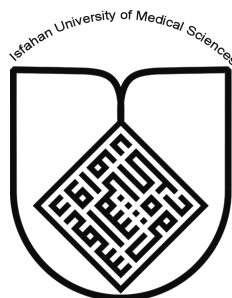
2- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

3- Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sport Science, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

Corresponding Author: Abdossaleh Zar PhD, Email: sa_zaras@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 366, 2nd Week March 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **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

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

- 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.