



### مقاله های پژوهشی

- ۴۱۵..... BALB/c ..... تأثیر پردنیزولون و مومتازون بر بهبود زخم ایجاد شده توسط لیشمانیا ماژور در موش BALB/c  
 غزاله مهابادی، صدیقه صابری، سید حسین حجازی دهاقانی، زهرا غیور نجف آبادی
- ۴۲۲..... تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آزیتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه کارآزمایی بالینی.....  
 سعید مجیدی نژاد، فرهاد حیدری، مهدی بوشکن
- ۴۲۸..... اپیدمیولوژی بیماری سل در جمعیت ایرانیان در سال ۱۳۹۵.....  
 سمانه کریمی، کوروش اعتماد، یدالله محرابی، مهشید ناصحی، بابک عشرتی، تقی ریاحی

### Original Articles

- The Effects of Prednisolone and Mometasone on Wound Healing Caused by Leishmania Major in Balb/c Mice...421  
 Ghazaleh Mahabadi, Sedigheh Saberi, Seyyed Hossein Hejazi-Dehaghani, Zahra Ghayour-Najafabadi
- The Effects of Oral Melatonin and Intravenous Midazolam in Controlling Agitation due to Ketamine in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial Study.....427  
 Saeed Majidinejad, Farhad Heydari, Mahdi Botshekan
- The Epidemiology of Tuberculosis in the Iranians' Population in 2016.....434  
 Samaneh Karimi, Koorosh Etemad, Yadollah Mehrabi, Mahshid Nasehi, Babak Eshtrati, Taghi Riahi



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۸۰)، هفته چهارم مردادماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
  - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
  - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
  - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
  - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
  - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
  - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
  - مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
  - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
  - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
  - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
  - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
  - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس <http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
- مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- تأثیر پردنیزولون و مومتازون بر بهبود زخم ایجاد شده توسط لیشمانیا ماژور در موش BALB/c.....۴۱۵  
غزاله مهابادی، صدیقه صابری، سید حسین حجازی دهاقانی، زهرا غیور نجف‌آبادی
- تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آژیتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی.....۴۲۲  
سعید مجیدی‌نژاد، فرهاد حیدری، مهدی بت‌شکن
- اپیدمیولوژی بیماری سل در جمعیت ایرانیان در سال ۱۳۹۵.....۴۲۸  
سمانه کریمی، کوروش اعتماد، یداله محرابی، مهشید ناصحی، بابک عشرتی، تقی ریاحی

## تأثیر پردنیزولون و مومتازون بر بهبود زخم ایجاد شده توسط لیشمانیا ماژور در موش BALB/c

غزاله مهابادی<sup>۱</sup>، صدیقه صابری<sup>۲</sup>، سید حسین حجازی دهقانی<sup>۳</sup>، زهرا غیور نجف‌آبادی<sup>۱\*</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** امروزه، واکنش مؤثری علیه لیشمانیوز در دسترس نیست و شیمی درمانی، تنها روش مؤثر برای درمان انواع اشکال بیماری است. با این حال، درمان‌های معمول، گاهی سمی و گران هستند و مقاومت به درمان نیز به عنوان یک مشکل جدی مطرح است که باعث شده است جستجو برای رژیم دارویی جدید ضد لیشمانیوز ادامه داشته باشد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر پردنیزولون و مومتازون بر بهبودی لیشمانیوز جلدی در موش‌های BALB/c بود.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی تجربی، با به کارگیری داروهای پردنیزولون و مومتازون و ۶۰ سر موش BALB/c ماده انجام شد. فرم پروماستیگوت متاسیکلیک لیشمانیای به دست آمده از محیط کشت در قاعده‌ی دم موش‌ها تزریق شد. پس از ایجاد زخم، موش‌ها به ۶ گروه درمانی پردنیزولون، پردنیزولون و آمفوتریسین B، مومتازون، مومتازون و آمفوتریسین B، شاهد مثبت (آمفوتریسین B) و شاهد منفی (Phosphate buffered saline یا PBS) تقسیم شدند. طول دوره‌ی درمان ۲۸ روز بود و در پایان هر هفته‌ی درمانی، قطر زخم اندازه‌گیری می‌شد.

**یافته‌ها:** پس از پایان دوره‌ی درمانی در دو گروه تحت درمان با پردنیزولون و پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B، کاهش معنی‌داری در اندازه‌ی زخم و کاهش بار انگل در طحال مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوئیدها با تنظیم مسیرهای ایمنی از مزمن شدن و وخامت زخم جلوگیری و بهبودی را تسریع می‌کنند.

**واژگان کلیدی:** مومتازون؛ پردنیزولون؛ لیشمانیوز جلدی

**ارجاع:** مهابادی غزاله، صابری صدیقه، حجازی دهقانی سید حسین، غیور نجف‌آبادی زهرا. تأثیر پردنیزولون و مومتازون بر بهبود زخم ایجاد شده توسط لیشمانیا ماژور در موش BALB/c. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۰): ۴۲۱-۴۱۵.

## مقدمه

درمان لیشمانیوز جلدی یا سالک از دیرباز مورد توجه بوده است. روش‌های درمانی بسیاری برای درمان لیشمانیوز جلدی با سه خط مشی درمانی شامل درمان موضعی، درمان فیزیکی و درمان سیستمیک مطرح می‌باشد. یکی از موارد بسیار مهم در درمان لیشمانیوز، عوارض ناشی از داروها می‌باشد که به صورت درد مفاصل، تغییر در نوار الکترودیوگرافی، لکوپنی، به ندرت آنمی، افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییر عملکرد کلیه دیده می‌شود (۳). انگل لیشمانیا، چرخه‌ی زندگی خود را در میزبان انسانی و ناقل کامل می‌کند. این انگل، دارای دو مرحله‌ی اصلی در چرخه‌ی زندگی است که مرحله‌ی آلوده کننده‌ی آن، مرحله‌ی پروماستیگوت

لیشمانیوز، شامل یک گروه ناهمگن از بیماری‌ها می‌باشد که در بسیاری از نقاط دنیا، همچنان به عنوان یک مشکل سیستم‌های بهداشتی مطرح است. لیشمانیوز از جمله بیماری‌های عفونی مهم در دنیا محسوب می‌شود که توسط تک‌یاخته‌ی خونی نسجی داخل سلولی اجباری از جنس لیشمانیا در ماکروفاژهای اعضای مختلف به ویژه پوست، کبد، طحال و مغز استخوان ایجاد می‌شود (۱) و بسته به گونه‌ی انگل، به ۴ فرم اصلی جلدی، جلدی مخاطی، جلدی منتشر و احشایی مشاهده می‌گردد. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، ایران یکی از ۷ کانون مهم نوع جلدی این گروه از بیماری‌ها به شمار می‌آید (۲).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد انگل‌شناسی، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: زهرا غیور نجف‌آبادی؛ استادیار، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

جنس ماده و با سن ۶-۴ هفته و وزن حدود ۳۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری گردید. گونه‌ی استاندارد (MRHO/IR/75/ER) L major (لیشمانیا ماژور) موجود در گروه انگل‌شناسی ابتدا در محیط Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) که یک محیط کشت دو قسمتی جامد-مایع و دارای آگار و خون دفیبریینه‌ی خرگوش است، در انکوباتور با حرارت ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت داده شد. پس از رشد انگل‌ها و رسیدن به مرحله‌ی لگاریتمی که مشخصه‌ی آن تشکیل روزت می‌باشد، انگل جهت رشد انبوه و رسیدن به مرحله‌ی آلوده کننده یا متاسیکلیک به محیط تک قسمتی مایع Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) غنی شده با Fetal bovine serum (FBS ۱۰ درصد) و آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین (۱۰۰ واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر) و استرپتومایسین (۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر) منتقل و در انکوباتور با دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. هنگامی که انگل در محیط کشت به حجم انبوه رسید، به مدت ۷-۵ روز، محیط جدید اضافه نشد و روزانه از نظر نداشتن روزت و رسیدن به مرحله‌ی متاسیکلیک بررسی گردید. در این حالت، پروماستیگوت‌ها کشیده‌تر شده بودند و رزوت در محیط به چشم نمی‌خورد و رنگ صورتی محیط به زردی گراییده بود.

پس از این که انگل‌های کشت داده شده به مرحله‌ی متاسیکلیک رسیدند، توسط لام ثوبار شمارش و به میزان  $10^6 \times 2$  در هر ۰/۱ میلی‌لیتر از محیط کشت به صورت داخل جلدی به قاعده‌ی دم موش‌ها تزریق گردید. بعد از گذشت ۲۱ روز، موش‌ها از نظر داشتن ندول و یا زخم، بررسی شدند و از زخم قاعده‌ی دم موش‌ها گسترش تهیه و پس از رنگ‌آمیزی باگیمسا، در زیر میکروسکوپ وجود فرم آماستیگوت انگل تأیید گردید. سپس، موش‌ها در ۶ گروه درمانی ۱۰ تایی شامل گروه‌های پردنیزولون، مومتازون، پردنیزولون همراه با آمفوتریسین B، مومتازون همراه با آمفوتریسین B، آمفوتریسین B به تنهایی به عنوان شاهد مثبت و Phosphate buffered saline (PBS) به عنوان شاهد منفی تقسیم‌بندی شدند.

میزان داروی مصرفی روزانه، آمفوتریسین B (AMBISOME/Cipla) ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱۰)، پردنیزولون (SIGMA P6004) ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم و پماد مومتازون فوروات (megacort KMP، کیش مدیفارم) به حدی که کل سطح زخم را پوشش دهد، استفاده شد. قبل از هر گونه درمان، اندازه‌ی دو قطر افقی و عمودی زخم تمام موش‌ها با استفاده از کولیس ورنیه اندازه‌گیری و به صورت ضرب دو قطر تقسیم بر دو ثبت شد.

با استناد به مطالعه‌ی Reimao و همکاران (۱۰) روش درمانی اتخاذ گردید؛ به طوری که درمان در ابتدای هفته آغاز شد و به مدت

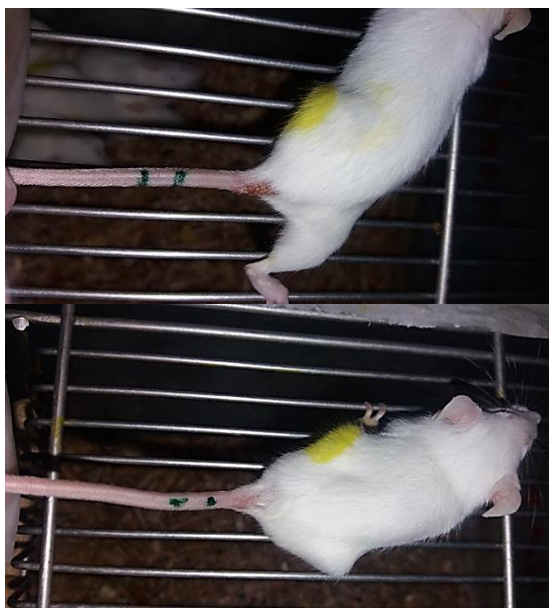
متاسیکلیک گفته می‌شود که در ناقل شکل می‌گیرد و پس از ورود به بدن میزبان انسانی، وارد ماکروفاژها می‌شود و در ماکروفاژها به فرم آماستیگوت تبدیل می‌گردد (۴). شدت و حدت بیماری لیشمانیا به وسیله‌ی ویژگی‌های انگل و پاسخ ایمنی میزبان مشخص می‌شود. در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که بهبود بیماری با حضور IL2، IL12 و عدم حضور IL10 و IL4 ارتباط دارد (۵). IL12، نقش مهمی در آپسونیزاسیون و فاگوسیتوز مؤثر پاتوژن‌ها دارد و همچنین، باعث افزایش تولید Interferon Gamma (IFN $\gamma$ ) می‌شود و منجر به فعال‌سازی ماکروفاژها و تولید واکنشگرهای اکسیژن می‌گردد و در نتیجه، دفاع مؤثرتری در برابر لیشمانیا را موجب می‌شود. IL4، باعث تمایز سلول‌های Thelper0 (Th $_0$ ) به سلول‌های Th $_2$  می‌شود که این تمایز، موجب مزمن شدن عفونت لیشمانیا می‌گردد و ماکروفاژها را از دفاع مؤثر علیه لیشمانیا باز می‌دارد (۶-۷).

در لنفوسیت‌های موشی، گلوکوکورتیکوئیدها باعث بیان GILZ (Glucocorticoid – Induced Leucine Zipper) می‌شوند که عاملی برای متوقف کردن عامل رونویسی Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) است. NF- $\kappa$ B، یک عامل رونویسی ضروری است که بیان بسیاری از ژن‌ها را کنترل می‌کند. فعال‌سازی مسیر NF- $\kappa$ B یک راهبرد برای محافظت سلول میزبان از آپوپتوز است که به پاتوژن‌ها اجازه‌ی زنده ماندن و فعالیت در سلول‌های میزبان را می‌دهد (۸). عفونت لیشمانیا، با تنظیم مثبت مسیر NF- $\kappa$ B، باعث افزایش کموکان‌های پروتئین التهابی ماکروفاژ (Macrophage Inflammatory Proteins 1 $\alpha$  یا MIP1 $\alpha$ ) و پروتئین جاذب کموتاکتیک ماکروفاژها (MCP1 یا Monocyte chemoattractant protein-1) می‌شود و از آپوپتوز ماکروفاژ جلوگیری می‌کند و تعداد بیشتری از آن‌ها را به سمت محل عفونت فرا می‌خواند؛ به این ترتیب، باعث آلودگی بیشتر ماکروفاژها و افزایش حجم انگل در بدن می‌شود. به نظر می‌رسد که گلوکوکورتیکوئیدها با جلوگیری از مسیر فعال‌سازی NF- $\kappa$ B بر خلاف میل انگل لیشمانیا عمل می‌کنند، از جذب کموتاکتیک ماکروفاژها جلوگیری می‌نمایند و ماکروفاژها را به سمت آپوپتوز سوق می‌دهند (۹). بنابراین، ممکن است توسعه‌ی راهبردهای تعدیل‌کننده و هدف قرار دادن این عامل رونویسی، یک ابزار درمانی جدید برای لیشمانیازیس فراهم کند. این مطالعه، به منظور بررسی تأثیر گلوکوکورتیکوئیدها در شرایط In vivo با دو داروی پردنیزولون و مومتازون بر کنترل عفونت لیشمانیوز جلدی و تسریع در بهبود بیماری طراحی و اجرا گردید.

## روش‌ها

جهت انجام این مطالعه‌ی تجربی با کد اخلاق IR.MUI.REC.1398.347، ۶۰ سر موش نژاد BALB/c

در واقع، می‌توان گفت نیمی از موش‌های گروه پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B، در پایان دوره‌ی درمان، فاقد زخم بودند (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی وضعیت زخم در موش درمان شده با پردنیزولون و آمفوتریسین B به صورت هم‌زمان. عکس بالا: در هفته‌ی اول درمان و عکس پایین: پس از پایان درمان

همچنین، در نیمی از موش‌های گروه تحت درمان با پردنیزولون در پایان درمان زخمی مشاهده نشد (شکل ۳).



شکل ۳. مقایسه‌ی وضعیت زخم در موش درمان شده با پردنیزولون در هفته‌ی اول درمان (عکس بالا) و هفته‌ی چهارم درمان (عکس پایین)

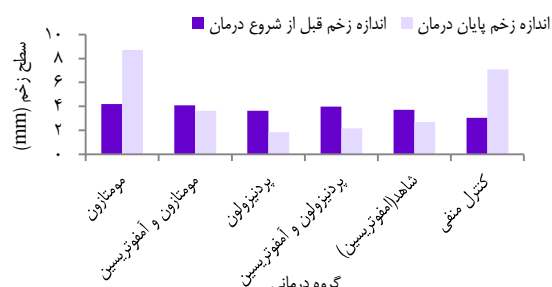
۵ روز رأس ساعت مشخص ادامه یافت. پس از آن، ۲ روز استراحت به موش‌ها داده شد. این چرخه به مدت ۴ هفته تکرار و در شروع هر هفته‌ی درمانی اندازه‌ی زخم موش‌ها اندازه‌گیری شد.

پس از پایان دوره‌ی درمانی، موش‌ها در شرایط استریل کامل تشریح شدند و طحال آن‌ها برای مراحل بعدی خارج شد. بافت طحال، با استفاده از سرم فیزیولوژی هموژنایز شد و تحت شرایط استریل در پلیت ۹۶ خانه‌ای بین  $10^{-1}$  -  $10^{-10}$  رقت‌بندی شدند. پس از هفت روز انکوبه در دمای ۲۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، با میکروسکوپ اینورت (بزرگ‌نمایی ۴۰) حضور یا فقدان پروماستیگوت متحرک در هر چاهک ثبت شد. تیترا انتهایی آخرین رقتی بود که حداقل یک انگل زنده در آن مشاهده می‌شد. در پایان، تعداد انگل در هر میلی‌گرم از بافت طبق فرمول زیر محاسبه شد.

$Parasite\ burden = -\log_{10}(parasite\ dilution / tissue\ weight)$   
تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون ANOVA در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  انجام شد.

#### یافته‌ها

۲۱ روز پس از تزریق فرم پروماستیگوت به موش‌ها، زخم در قاعده‌ی دم موش مشاهده شد. با تهیه‌ی لام مستقیم از زخم و وجود ماکروفاژهای آلوده به لیشمانیا ماژور، ابتلای موش‌ها تأیید و درمان شروع شد. لازم به ذکر است نتایج آزمون ANOVA نشان داد که میانگین اندازه‌ی زخم‌ها قبل از مداخله در ۵ گروه درمانی با شاهد منفی اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P > 0/05$ ). در پایان هفته‌ی اول در تمامی گروه‌های درمانی، افزایش اندازه‌ی زخم مشاهده گردید، اما پس از پایان هفته‌ی دوم در گروه‌های تحت درمان با پردنیزولون، اندازه‌ی زخم رو به کاهش گذاشت. مقایسه‌ی میانگین زخم‌ها در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون آماری ANOVA، نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار ( $P < 0/05$ ) بین گروه‌های مختلف می‌باشد. در گروه‌های تحت درمان با پردنیزولون و پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B، اندازه‌ی زخم کاهش یافت (شکل ۱).



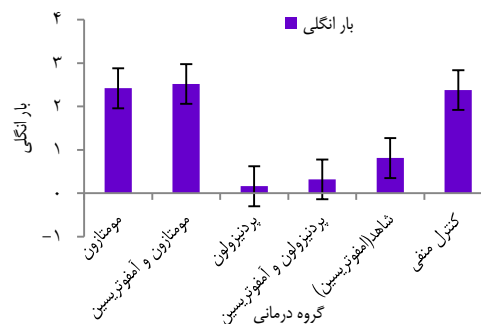
شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین تغییرات زخم قبل و بعد از درمان در گروه‌های مختلف درمانی

Th<sub>1</sub>، میزان تولید IL12 افزایش می‌یابد و فعال‌سازی ماکروفاژها در مسیر کشتن مؤثر انگل لیشمانیا شدت می‌گیرد (۱۹). گلوکاتیم، داروی اصلی و استاندارد مورد استفاده در ایران جهت درمان این بیماری، نیز از طریق تعامل با سیستم ایمنی تأثیر خود را اعمال می‌کند، اما عوارض جانبی آن منجر به محدودیت مصرف این دارو شده است. همچنین، در مواردی مقاومت به این دارو مشاهده شده است که این امر نیاز به تحقیقات بیشتر جهت یافتن داروی مناسب را اهمیت می‌بخشد؛ داروهای جدید که امن‌تر و کارآمدتر باشند. گلوکوکورتیکوئیدها با فعال‌سازی مسیر آپوپتوز ماکروفاژهای آلوده، باعث کنترل و حذف عفونت می‌شوند و بهبودی را تسریع می‌بخشند (۸).

در این مطالعه، با هدف تعیین اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر عفونت ناشی از لیشمانیا ماژور در موش BALB/c، از دو داروی پردنیزولون و مومتازون استفاده شد. نتایج نشان داد که استفاده از پردنیزولون به صورت تزریقی چه به صورت تنها و یا هم‌زمان با آمفوتریسین B باعث کاهش چشم‌گیر اندازه‌ی زخم و حتی بهبودی کامل آن می‌شود. Osero و همکاران (۲۰) و نیز Nyamao و همکاران (۲۱) در دو مطالعه‌ی جداگانه دو داروی گلوکوکورتیکوئیدی هیدروکورتیزون و دکزامتازون را در شرایط *In vitro* و *In vivo* بر روی انگل لیشمانیا ماژور مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد که گلوکوکورتیکوئیدها با تغییر مسیر تمایز Th<sub>0</sub> به Th<sub>1</sub> و افزایش سیتوکین‌های آن، باعث کاهش میزان آماسیتوت‌های موجود در محیط کشت (۲۰) و کاهش معنی‌دار در بهبودی لیشمانیوز جلدی در موش‌های BALB/c شد. حسینی رنانی و همکاران، تأثیر پردنیزولون و مومتازون را در شرایط *In vitro* بر روی انگل لیشمانیا ماژور مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه‌ی آنان، نمایانگر کاهش معنی‌دار آماسیتوت‌ها در محیط کشت در مقایسه با گروه شاهد بود (۲۲). نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که استفاده از پردنیزولون، باعث افزایش اثر آمفوتریسین B شده و تأثیر به‌سزایی در کاهش اندازه‌ی زخم و روند بهبودی لیشمانیوز جلدی داشته است. در این مطالعه، چون شیوه‌نامه‌ی درمانی دو داروی مورد استفاده در موش‌های آلوده متفاوت بود، بنابراین احتمال دارد عدم تأثیر مومتازون بر روی بهبودی زخم لیشمانیوز در موش‌های آلوده، ناشی از روش استفاده از این دارو در درمان باشد. در مورد داروی مومتازون، از پماد استفاده شد که به صورت موضعی دارو بر روی سطح زخم مالیده شد. از آن جایی که روی زخم پوشش نداشت، احتمال دارد که داروی مومتازون از روی زخم موش‌ها پاک شده باشد و به همین دلیل در روند بهبودی تأثیر نداشته است.

برای سنجش میزان بهبودی زخم، اندازه‌ی زخم قبل و بعد از درمان و همچنین، طی هفته‌های درمانی با استفاده از کولیس

نتایج حاصل از اندازه‌گیری بار انگلی، نمایانگر کاهش انگل در دو گروه تحت درمان با پردنیزولون و پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B می‌باشد (شکل ۴).



شکل ۴. مقایسه بار انگلی در گروه‌های مختلف درمانی

### بحث

انگل لیشمانیا برای فرار از سیستم ایمنی و ادامه‌ی حیات در بدن میزبان راهکارهای متعددی دارد. از آن جمله می‌توان نحوه‌ی اتصال و ورودش به سلول میزبان را مد نظر قرار داد؛ بدین صورت که با استفاده از گیرنده‌ی سطحی GP63 ورود خود را به نحوی طراحی می‌کند که سلول میزبان آن را به عنوان یک سلول خودی تلقی می‌کند و مسیرهای دفاعی فعال نمی‌شوند. مطالعات اخیر در راستای درمان لیشمانیوز به همین نکته معطوف گشته است تا بتوان از طریق جهت‌دهی سیستم ایمنی، از مزمن شدن عفونت جلوگیری کرد و بهبود بیماری را تسریع بخشید (۳).

ماکروفاژها به عنوان میزبان اصلی لیشمانیا شناخته می‌شوند. نقش این سلول‌ها در روند بیماری لیشمانیوز هنوز به درستی شناخته نشده است. تحقیقات نشان داده‌اند که لیشمانیا پس از ورود به ماکروفاژ با استفاده از امکانات خود سلول، مسیر رونویسی ژن‌های مربوط به آپوپتوز را به سمت دلخواه خود سوق می‌دهد و با متوقف کردن آپوپتوز، سلول آلوده را به محل رشد و تکثیر خود تبدیل می‌کند (۱۳، ۱۱). همچنین، در مطالعات تجربی قبلی نشان داده شده است که جهت تمایز سلول‌های Th<sub>0</sub> به سمت Th<sub>1</sub> یا Th<sub>2</sub> در شدت و حدت بیماری نقش به‌سزایی دارد و سیتوکین‌های تولید شده، جهت درمان یا وخامت بیماری را تعیین می‌کنند (۱۶-۱۴). بنابراین، انگل سیستم ایمنی میزبان خود را با استفاده از سیستم ارایه‌ی آنتی‌ژنی به نفع خود تنظیم و با تمایز سلول‌های Th<sub>0</sub> به سمت Th<sub>2</sub>، باعث افزایش عواملی می‌شود که سبب پیشرفت بیماری می‌گردند. درمان شیمیایی لیشمانیوز تا حد زیادی وابسته به فعال شدن ماکروفاژها در راستای کشتن آماسیتوت‌ها می‌باشد. برای متوقف کردن روند بیماری، باید بتوان جهت تمایز سلول‌های T را به سمت Th<sub>1</sub> سوق داد (۱۸-۱۷). با افزایش تمایز

علایم ناشی از بیماری و اندازه‌ی زخم و طول مدت بیماری را کاهش داده‌اند. بنابراین، استفاده از آن‌ها همراه با داروهای ضد انگل دارای چند حسن می‌باشد. اول این که گلوکوکورتیکوئیدها داروهای در دسترس و کم هزینه‌تری می‌باشند. دوم، استفاده از آن‌ها در بسیاری از بیماری‌های التهابی ثابت شده است که علایم ناشی از التهاب را کاهش داده‌اند. سوم مکانیسم عمل آن‌ها مهار عامل رونویسی NF-k $\beta$  می‌باشد که سبب افزایش سیتوکین‌های Th $_1$  می‌شود که در بهبود زخم لیشمانیایی مؤثر هستند. پس ممکن است بتوانند همراه با داروهای ضد لیشمانیایی استفاده گردند تا با کاهش بار انگلی و پیشبرد ایمنی به طرف Th $_1$  درمان سریع‌تر و با عوارض کمتر صورت گیرد. البته مطالعات بیشتری برای اثبات نقش این داروها در روند بهبود زخم‌های لیشمانیوز جلدی لازم است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه، قسمتی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد انگل‌شناسی به شماره‌ی ۳۹۷۲۵۵ است که با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. از همکاری معاونت پژوهشی و گروه انگل و قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی تشکر و قدردانی می‌شود.

اندازه‌گیری شد. نتایج سنجش اندازه‌ی زخم نشان داد که در هفته‌ی اول بعد از درمان در تمام گروه‌ها، افزایش نسبی در اندازه‌ی زخم اتفاق افتاده است، اما از هفته‌ی دوم به بعد، کاهش اندازه‌ی زخم در گروه‌های تحت درمان با پردنیزولون و پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B، کاهش بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها داشت و حتی در گروه‌های تیمار شده با پردنیزولون، بهبودی کامل حدود ۵۰ درصد موش‌ها مشاهده شد. پردنیزولون به دلیل تأثیرات ضد التهابی و هدایت پاسخ‌های ایمنی به سمت تمایز سلول‌های Th $_1$ ، ممکن است عملکرد بهتری داشته باشد. همچنین، در پایان درمان، بار انگلی طحال موش‌های تحت درمان تعیین گردید که کاهش بار انگل در دوگروه تحت درمان با پردنیزولون و پردنیزولون هم‌زمان با آمفوتریسین B مشاهده شد. در تعدادی از موش‌ها که بهبودی کامل زخم را نشان دادند، انگل در طحال نداشتند که نشان دهنده‌ی این است که به احتمال زیاد درمان، متاستاز را از ضایعه‌ی اولیه مهار کرده است.

### نتیجه‌گیری

اگر چه گلوکوکورتیکوئیدها در این مطالعه و مطالعات قبلی باعث حذف انگل به طور کامل نشده است، اما در شرایط *In vitro* باعث کاهش انگل و افزایش سیتوکین‌های Th $_1$  شده و در شرایط *In vivo*

### References

1. Akhoundi M, Downing T, Votycka J, Kuhls K, Lukes J, Cannet A, et al. Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. *Mol Aspects Med* 2017; 57: 1-29.
2. Talari SA, Sadr F. Treatment of Cutaneous leishmaniasis: Effectiveness, and adverse effects of the drugs. *Feyz* 2005; 9(1): 85-94. [In Persian].
3. Tabatabaee F, Ghaffarifar F, Dalimi A, Ebrahimi H. Effects of new herbal formulation of Euphorbia mysinites, Alkana tinctoria and Peganum harmala combination against experimental leishmaniasis in Balb/C mice. *Daneshvar Med* 2005; 12(57): 37-46. [In Persian].
4. Sachdeva H. Life cycle of Leishmania donovani; causative agent of visceral leishmaniasis: A review. *International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology* 2016; 2(1): 84-5.
5. Chapman LAC, Morgan ALK, Adams ER, Bern C, Medley GF, Hollingsworth TD. Age trends in asymptomatic and symptomatic Leishmania donovani infection in the Indian subcontinent: A review and analysis of data from diagnostic and epidemiological studies. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(12): e0006803.
6. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: Immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(9): 581-92.
7. Khayeka-Wandabwa C, Zhou G, Magak NG, Choge JK, Kemei WK, Makwali JA, et al. Combined chemotherapy manifest less severe immunopathology effects in helminth-protozoa comorbidity. *Exp Parasitol* 2019; 204: 107728.
8. Berrebi D, Bruscoli S, Cohen N, Foussat A, Migliorati G, Bouchet-Delbos L, et al. Synthesis of glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) by macrophages: an anti-inflammatory and immunosuppressive mechanism shared by glucocorticoids and IL-10. *Blood* 2003; 101(2): 729-38.
9. Boussoffara T, Boubaker MS, Ben AM, Mokni M, Guizani I, Ben SA, et al. Histological and immunological differences between zoonotic cutaneous leishmaniasis due to Leishmania major and sporadic cutaneous leishmaniasis due to Leishmania infantum. *Parasite* 2019; 26: 9.
10. Reimao JQ, Trinconi CT, Yokoyama-Yasunaka JK, Miguel DC, Kalil SP, Uliana SR. Parasite burden in Leishmania (Leishmania) amazonensis-infected mice: Validation of luciferase as a quantitative tool. *J Microbiol Methods* 2013; 93(2): 95-101.
11. Yorek MS, Poudel B, Mazgaen L, Pope RM, Wilson ME, Gurung P. Leishmania major degrades murine CX. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(7): e0007533.
12. Mukherjee S, Xu W, Hsu FF, Patel J, Huang J, Zhang K. Sterol methyltransferase is required for optimal mitochondrial function and virulence in Leishmania

- major. *Mol Microbiol* 2019; 111(1): 65-81.
13. Diefenbach A, Schindler H, Rollinghoff M, Yokoyama WM, Bogdan C. Requirement for type 2 NO synthase for IL-12 signaling in innate immunity. *Science* 1999; 284(5416): 951-5.
  14. Holaday BJ, Sadick MD, Wang ZE, Reiner SL, Heinzel FP, Parslow TG, et al. Reconstitution of Leishmania immunity in severe combined immunodeficient mice using Th1- and Th2-like cell lines. *J Immunol* 1991; 147(5): 1653-8.
  15. Scott P, Natovitz P, Coffman RL, Pearce E, Sher A. Immunoregulation of cutaneous leishmaniasis. T cell lines that transfer protective immunity or exacerbation belong to different T helper subsets and respond to distinct parasite antigens. *J Exp Med* 1988; 168(5): 1675-84.
  16. Moll H, Scollay R, Mitchell GF. Resistance to cutaneous leishmaniasis in nude mice injected with L3T4+ T cells but not with Ly-2+ T cells. *Immunol Cell Biol* 1988; 66 (Pt 1): 57-63.
  17. Kumari S. Relevance of natural killer T cell NKT in visceral leishmaniasis. [Thesis]. Calcutta, India: University of Calcutta; 2017.
  18. Mougneau E, Bihl F, Glaichenhaus N. Cell biology and immunology of Leishmania. *Immunol Rev* 2011; 240(1): 286-96.
  19. Sacks D, Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to Leishmania major in mice. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(11): 845-58.
  20. Osero BO, Mosigisi A, Ogeto TK, Mugambi R, Ingonga J, Karanja RM, Gicheru M, Anjili C. Effects of glucocorticoids in Leishmania major infection. *International Journal of Fauna and Biological Studies* 2015; 2(3): 16-22.
  21. Nyamao R, Osiero Lagat Z, Christopher K, Jumba B, Waihenya R. Efficacy of glucocorticoids in controlling leishmania major infecting Balb/c mice. *J Infect Dis Immun* 2014; 6(2): 10-8.
  22. Hosseini Renani E, Soleimanifard S, Hejazi SH, Ghayour Najafabadi Z. An investigation of the effects of the glucocorticoid on Leishmania major Amastigotes. *Avicenna J Clin Microbiol Infect* 2019; 6(4): 127-32.

## The Effects of Prednisolone and Mometasone on Wound Healing Caused by Leishmania Major in Balb/c Mice

Ghazaleh Mahabadi<sup>1</sup>, Sedigheh Saberi<sup>2</sup>, Seyyed Hossein Hejazi-Dehaghani<sup>3</sup>,  
Zahra Ghayour-Najafabadi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** An effective vaccine against leishmaniasis is not available, and chemotherapy is the only effective way to treat all forms of the disease. However, current therapy is toxic and expensive, and the resistance has emerged as a serious problem, which has compelled the search for new antileishmanial agents such as glucocorticoids. The aim of this study was to investigate the effects of prednisolone and mometasone on the improvement of cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice.

**Methods:** In this experimental study, 60 female Balb/c mice were used. The promastigote form obtained from the culture medium was injected into the mice's tail base. After the creation of wound, the mice were divided into 6 treatment groups of prednisolone, prednisolone and amphotericin B, mometasone, mometasone and amphotericin B, positive control (amphotericin B), and negative control (phosphate buffered saline or PBS). The duration of treatment was 28 days. The lesion diameter was measured at the end of each week.

**Findings:** After the end of the treatment period, significant reduction was observed in wound size and parasite load in the spleen in the two groups treated with prednisolone and prednisolone combined with amphotericin B ( $P < 0.050$ ).

**Conclusion:** According to the findings of the study, it seems that glucocorticoids likely prevent chronic disease, and accelerate wound healing by regulating immune pathways.

**Keywords:** Prednisolone; Mometasone; Leishmaniasis, Cutaneous

**Citation:** Mahabadi G, Saberi S, Hejazi-Dehaghani SH, Ghayour-Najafabadi Z. **The Effects of Prednisolone and Mometasone on Wound Healing Caused by Leishmania Major in Balb/c Mice.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(580): 415-21.

1- MSc Student, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Zahra Ghayour-Najafabadi, Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: ghayour@med.mui.ac.ir



## تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آرتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

سعید مجیدی‌نژاد<sup>۱</sup>، فرهاد حیدری<sup>۱</sup>، مهدی بت‌شکن<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** آرتاسیون اورژانسی، یک موقعیت شایع پس از دریافت بیهوشی با کتامین در اورژانس است. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی اثرات میدازولام وریدی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کنترل آرتاسیون اورژانسی ناشی از کتامین در بیماران بالغ که تحت عمل جراحی کوچک در اورژانس قرار گرفته بودند، انجام شد.

**روش‌ها:** در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۹۶ بیمار کاندیدای اعمال جراحی کوچک، در بخش اورژانس با کتامین تحت آرام‌بخشی قرار گرفتند. بیماران به روش تخصیص تصادفی، در سه گروه ۳۲ نفره تقسیم شدند. گروه اول، تحت تزریق میدازولام وریدی به علاوه‌ی دارونمای خوراکی، گروه دوم تحت تجویز دارونمای وریدی به علاوه‌ی ملاتونین خوراکی و گروه سوم تحت تجویز دارونمای خوراکی به علاوه‌ی دارونمای وریدی قرار گرفتند. زمان برگشت هوشیاری و ریکوری در سه گروه، تعیین و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین نمره‌ی بی‌قراری معنی‌دار در گروه‌های میدازولام و ملاتونین نسبت به گروه شاهد، پایین‌تر بود ( $P = 0/020$ ). همچنین، میزان بی‌قراری در گروه شاهد نسبت به گروه میدازولام و ملاتونین بالاتر بود ( $P = 0/040$ )، اما تفاوتی بین دو گروه میدازولام و ملاتونین وجود نداشت ( $P > 0/999$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌های مطالعه، به نظر می‌رسد ملاتونین خوراکی به اندازه‌ی میدازولام وریدی در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین جهت بیهوشی در اعمال جراحی کوچک در اورژانس مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** کتامین؛ میدازولام؛ ملاتونین؛ بی‌قراری

**ارجاع:** مجیدی‌نژاد سعید، حیدری فرهاد، بت‌شکن مهدی. تأثیر میدازولام وریدی و ملاتونین خوراکی در کنترل آرتاسیون ناشی از کتامین در بخش اورژانس: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۰): ۴۲۷-۴۲۲.

### مقدمه

آرتاسیون اورژانسی، یک موقعیت شایع پس از دریافت بیهوشی با کتامین در اورژانس است (۱). در طی آرتاسیون، اختلال در آگاهی و هوشیاری بیمار، اختلال در جهت‌یابی، اختلال در درک به صورت افزایش حساسیت نسبت به محرک‌ها و افزایش فعالیت‌های حرکتی رخ می‌دهد (۲). اگر چه این موقعیت می‌تواند خود محدود شونده باشد، اما می‌تواند باعث آسیب فیزیکی به خصوص در ناحیه‌ی عمل شود. در موارد نادر، این بی‌قراری برای ۲ روز طول می‌کشد و باعث اثرات روحی و روانی می‌شود (۳-۴). شیوع آرتاسیون اورژانسی ناشی از کتامین در بیماران حدود

۱۵ درصد می‌باشد که در خانم‌ها و افراد بالغ و جوان شایع‌تر است و در ۲-۱ درصد موارد، بسیار شدید است (۵). علت دقیق آرتاسیون اورژانسی ناشناخته است (۶).

کتامین، یکی از مشتقات فن‌سیکلیدین است که به طور شایع جهت بیهوشی کوتاه مدت در اورژانس استفاده می‌شود و باعث آرام‌بخشی و بی‌دردی می‌شود (۷). کتامین، اثر آنتاگونیستی بر روی گیرنده‌های N-acetyl-D-aspartate دارد که باعث کاهش واکنش سیستم عصبی مرکزی به محرک‌های محیطی و کاهش حس درد می‌شود (۶). اگر چه کتامین به صورت معمول در اورژانس استفاده می‌شود، اما عوارضی همچون افزایش ترشح بزاق، لارنگواسپاسم،

۱- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی بت‌شکن؛ دستیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰، انحراف معیار نمره‌ی آرام‌بخشی که معادل ۱/۸ بر آورد شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که به میزان ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۰ نفر در هر گروه برآورد گردید و با توجه به احتمال ریزش برخی نمونه‌ها، تعداد نمونه در هر گروه ۳۲ نفر تعیین شد. نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان و در دسترس انجام گرفت.

بیماران با روش تخصیص تصادفی در سه گروه توزیع شدند؛ به این صورت که سه بیمار اول به قید قرعه به هر یک از گروه‌ها تخصیص یافتند و بیماران بعدی، به ترتیب زمان مراجعه به صورت متوالی و پی‌درپی در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر گروه رسید. قابل ذکر است تخصیص تصادفی بیماران به گروه‌ها، به صورت پنهانی انجام گرفت و بیماران از روش تخصیص به گروه‌ها اطلاعی نداشتند.

همه‌ی بیماران، کتامین وریدی با دز ۲-۱ میلی‌گرم/کیلوگرم آهسته طی ۶۰-۳۰ ثانیه دریافت کردند و در صورت نیاز، با دز ۵-۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۱۰ دقیقه به عنوان دز نگهدارنده تا دزهای ۵-۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ادامه یافت.

گروه اول، میدازولام وریدی با دز (تزیریق آهسته ۰/۰۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و دارونمای خوراکی یک قرص ۳۰ دقیقه قبل از دریافت کتامین دریافت کردند. به علت این که شروع اثر داروی خوراکی طولانی‌تر از داروی تزیریق است، دارو یا دارونمای خوراکی، ۳۰ دقیقه قبل از تزیریق وریدی انجام گرفت. گروه دوم، ملاتونین خوراکی با دز (۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم) و دارونمای وریدی با دز (۵-۲/۵ سی‌سی نرمال‌سالین) ۳۰ دقیقه قبل از تزیریق کتامین، دریافت نمودند. گروه سوم، دارونمای وریدی (نرمال‌سالین ۵-۲/۵) و دارونمای خوراکی (یک قرص) را ۳۰ دقیقه قبل از دریافت کتامین گرفتند. قابل ذکر است قبل از مداخله مقرر گردید در صورت بروز بی‌قراری شدید در گروه اورژانس، یک دز داروی میدازولام به صورت وریدی به بیمار تزیریق می‌شد.

دارونما توسط بخش داروسازی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه شد. دارونمای وریدی (نرمال‌سالین) و ویال میدازولام و همچنین، دارونمای خوراکی و قرص ملاتونین، از نظر شکل و رنگ مشابه بودند و بیماران از نوع داروی دریافتی هیچ اطلاعی نداشتند. داروها به صورت کدگذاری شده جهت تزیریق به بیماران در اختیار مجری طرح قرار گرفت و وی از محتوای آن بی‌اطلاع بود. همچنین، کار جمع‌آوری اطلاعات، توسط یکی از پرسنل اتاق عمل که در جریان مطالعه نبود، انجام گرفت.

ویال کتامین وریدی با حجم ۱۰ و غلظت ۵۰ میلی‌گرم/سی‌سی (Rotexmedica, Germany) و آمپول میدازولام با حجم ۱ سی‌سی

آپنه‌ی تنفسی، استفراغ و آرتیاسیون اورژانسی نیز دارد. کنترل آرتیاسیون اورژانسی در بیماران دریافت کننده‌ی کتامین، قابلیت این دارو را برای استفاده در اورژانس افزایش می‌دهد (۸).

میدازولام، یک بنزودیازپین با اثرات مهارری روی سیستم عصبی مرکزی است (۹). مطالعات مختلفی جهت بررسی اثر میدازولام در کاهش آرتیاسیون اورژانسی ناشی از مصرف کتامین انجام و گزارش شده است که تجویز میدازولام قبل از انتهای عمل جراحی، باعث کاهش شیوع آرتیاسیون اورژانسی می‌شود (۱۰).

ملاتونین، یک نروهورمون مترشحه از غده‌ی پینه‌آل با اثرات مختلف آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضد تشنج می‌باشد. ملاتونین، به صورت وسیع جهت اختلالات خواب، کاهش استرس‌های اکسیداتیو و سراسیون قبل از اعمال جراحی و درمان سایکوز در بیمارستان استفاده می‌شود (۱۱-۱۲). برخی مطالعات، اثرات ملاتونین در کاهش بی‌قراری بعد از آرام‌بخشی با کتامین در کودکان را گزارش می‌کنند و به مصرف کتامین به همراه ملاتونین جهت کاهش بی‌قراری توصیه می‌کنند (۱۳-۱۴).

با توجه به استفاده‌ی وسیع از کتامین در اورژانس جهت بیهوشی و آرام‌بخشی در حین اعمال جراحی کوچک و میزان شیوع آرتیاسیون اورژانسی به عنوان عارضه‌ی کتامین، تعیین بهترین دارو جهت کاهش آرتیاسیون اورژانسی برای درمان این بیماران بسیار مناسب است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر میدازولام وریدی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کنترل بی‌قراری فوری ناشی از کتامین در بالغین که تحت اعمال جراحی کوچک در اورژانس قرار می‌گیرند، انجام گرفت.

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده است که بر روی بیماران اعمال جراحی کوچک که تحت آرام‌بخشی با کتامین قرار گرفته‌اند، انجام شد. این پژوهش، در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۶۰۳۳ و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شماره‌ی ۲۰۱۸۰۱۲۹۰۳۸۵۴۹ N۸ به ثبت رسیده است. این مطالعه، در طی ۱۰ ماه از ابتدای خرداد تا پایان سال ۱۳۹۷ انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران با سن بالاتر از ۱۸ سال، کاندیدای دریافت کتامین به عنوان بیهوشی برای اعمال کوچک و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، بیماران با تب، چاقی (Body mass index یا BMI < ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)، ضربه به سر و کاهش سطح هوشیاری، گلوکم، سایکوز، اختلالات سایکولوژیک و شرح حال مصرف بنزودیازپین در طول دو هفته‌ی گذشته به این مطالعه وارد نمی‌شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم

جدول ۲. توزیع متغیرهای دموگرافیک سه گروه

| متغیر            | گروه        |             |             |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
|                  | میدازولام   | ملاتونین    | شاهد        |
| میانگین سن (سال) | ۳۴/۷ ± ۱۴/۱ | ۳۴/۸ ± ۱۳/۳ | ۳۰/۹ ± ۱۴/۵ |
| جنسیت            |             |             |             |
| مرد              | ۱۰ (۳۱/۲۵)  | ۱۲ (۳۷/۵)   | ۱۸ (۵۶/۲۵)  |
| زن               | ۲۲ (۶۸/۷۵)  | ۲۰ (۶۲/۵)   | ۱۴ (۴۳/۷۵)  |

° بر حسب آزمون One-way ANOVA، \*\* بر حسب آزمون  $\chi^2$

همچنین، آزمون Least significant difference (LSD) نشان داد، متوسط نمره‌ی بی‌قراری در دو گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی به صورت بارزی پایین تر از گروه شاهد می‌باشد ( $P = ۰/۰۲۰$ ) (جدول ۳). همچنین، طبق آزمون Kruskal-Wallis، شدت بی‌قراری بین سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $P = ۰/۰۴۸$ ). بر اساس نتایج آزمون Mann-Whitney، شدت بی‌قراری در گروه شاهد بالاتر از گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی بود ( $P = ۰/۰۴۰$ )، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی وجود نداشت ( $P > ۰/۹۹۹$ ).

### بحث

در این مطالعه، اثرات میدازولام و ریددی، ملاتونین خوراکی و دارونما در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین مقایسه گردید. نتایج این مطالعه، حاکی از آن است که اضافه کردن میدازولام یا ملاتونین به کتامین برای بیهوشی در حین اعمال جراحی کوچک، به طور بارزی باعث کاهش بی‌قراری در مقایسه با دارونما می‌شود.

و غلظت ۵ میلی‌گرم/سی‌سی (کمیدارو، ایران) تهیه و مصرف شد. قرص ملاتونین ۳ میلی‌گرم (لابراتوار Razak تهران، ایران) و دارونمای خوراکی (بخش داروسازی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) نیز تأمین گردید.

بیماران در قبل، حین و بعد از عمل جراحی در ریکاوری اورژانس بررسی شدند و علائم حیاتی اندازه‌گیری و ثبت شد. در طی ریکاوری و هوشیاری بیمار، نمره‌ی بی‌قراری و آرامش بر اساس مقیاس Richmond، اندازه‌گیری و ثبت شد. این مقیاس، نمره‌ی بین ۵- تا ۴+ دارد و نمره‌ی ۵- تا ۱- مربوط به آرامش و نمرات ۴- تا ۵- مربوط به بی‌قراری می‌باشد. نمره‌ی صفر، مربوط به حالت آگاهی و هوشیاری کامل می‌باشد (۱۶-۱۵) (جدول ۱).

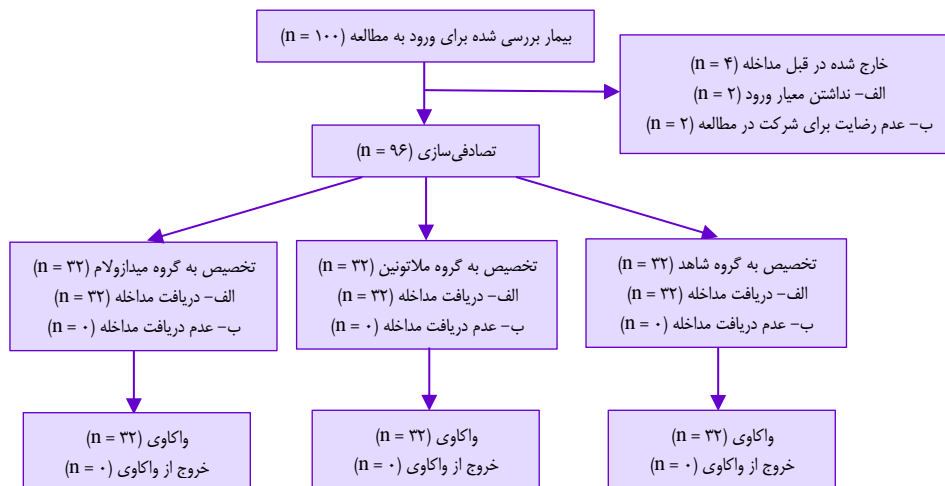
داده‌های به دست آمده، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های آماری  $\chi^2$ ، Kruskal-Wallis و Oneway ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

### یافته‌ها

۱۰۰ بیمار وارد مطالعه‌ی حاضر شدند که ۴ نفر از آنان در طی مطالعه، خارج شدند (شکل ۱). میانگین سنی بیماران،  $۱۳/۹۶ \pm ۳۳/۴۶$  سال بود و از نظر توزیع جنسی، ۵۹/۸ درصد آنان مرد بودند. جدول ۲، ویژگی‌های دموگرافیک بیماران را به تفکیک سه گروه نشان می‌دهد که طبق آن، تفاوت معنی‌داری در توزیع سنی، جنسی و نوع عمل جراحی در این سه گروه وجود نداشت. متوسط نمره‌ی بی‌قراری در سه گروه میدازولام و ریددی- دارونمای خوراکی، ملاتونین خوراکی- دارونمای تزریقی و دارونمای خوراکی و تزریقی به ترتیب  $۰/۳۱ \pm ۰/۰۹$  و  $۰/۷۵ \pm ۰/۱۸$  بود و بر اساس آزمون One-way ANOVA، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود داشت ( $P = ۰/۰۳۰$ ).

جدول ۱. نحوه‌ی امتیازدهی معیار Richmond

| امتیاز | وضعیت بیمار     | حالات بیمار   |
|--------|-----------------|---|
| +۴     | پرخاشگر- تهاجمی | تندخو، سبزه‌جو، دارای حرکات خشن، خطرناک برای خود و دیگران   |
| +۳     | خیلی بی‌قرار    | پرخاشگر و بی‌قرار است، لوله‌ها و سوند را می‌کشد، برای خودش خطرناک است.  |
| +۲     | بی‌قرار         | حرکات تکراری بدون هدف دارد و با دستگاه تهویه‌ی مکانیکی درگیر است.   |
| +۱     | ناآرام          | نگرانی، ترس و هیجان دارد، اما پرخاشگری و بی‌قراری ندارد.  |
| ۰      | آرام، هوشیار    | حرکات و رفتار طبیعی دارد.   |
| -۱     | خواب‌آلود، گیج  | به طور کامل هوشیار نیست، اما می‌تواند برای بیش از ۱۰ ثانیه خود را بیدار نگه دارد (تماس چشمی در برابر صدا کردن برای بیش از ۱۰ ثانیه برقرار می‌کند) |
| -۲     | آرام خفیف       | خواب‌آلودگی مختصر (خفیف) کمتر از ۱۰ ثانیه بیدار می‌ماند (تماس چشمی در برابر صدا کردن کمتر از ۱۰ ثانیه برقرار می‌کند)                              |
| -۳     | آرام متوسط      | چشمانش را باز می‌کند، حرکت در جهت صدا، اما بدون تماس چشمی دارد.   |
| -۴     | آرام شدید       | به صدا پاسخ نمی‌دهد، اما به تحریکات فیزیکی درمانگر جواب می‌دهد.   |
| -۵     | بدون پاسخ       | به صدا و تحریکات فیزیکی درمانگر پاسخ نمی‌دهد.   |



شکل ۱. الگوریتم اجرای طرح

اورژانس بررسی شد. نتایج نشان داد میدازولام باعث کاهش شیوع بی‌قراری در حین ریکاوری و بهبود رضایتمندی بیماران، بدون طولانی شدن زمان آرامش و یا اضافه شدن عوارض دارویی می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۹۰ بیمار بخش اورژانس، دو دز متفاوت از میدازولام به همراه دارونما در بیماران دریافت‌کننده‌ی کتامین بررسی گردید که تنها یک بیمار در گروه با دز حداقل میدازولام، بی‌قراری نشان داد (۱۸).

Chudnofsky و همکاران، با مطالعه بر روی ۷۷ بیمار بخش اورژانس که با کتامین و میدازولام بیهوش شده بودند، نشان دادند تنها ۷ درصد از این بیماران، بی‌قراری خفیف را در حین هوشیار شدن نشان داده‌اند (۱۹)، اما مطالعات اندکی بر روی ملاتونین انجام شده است. در یک مطالعه، در بیماران کاندیدای جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی موضعی، تجویز ۱۰۰۰ میلی‌گرم ملاتونین قبل از القای بی‌حسی، باعث کاهش بی‌قراری، درد و فشار داخل چشمی شده است (۲۰). در یک مطالعه‌ی متآنالیز، تجویز ملاتونین به صورت پیش‌دارو، باعث کاهش بی‌قراری فوری بعد از بیهوشی عمومی در بچه‌ها شده است (۱۵). یک متآنالیز دیگر نیز گزارش کرده است که استفاده از ملاتونین در بیماران کاندیدای اعمال جراحی کوچک با بیهوشی با کتامین، به اندازه‌ی میدازولام مؤثر است و هر دو، باعث کاهش بی‌قراری می‌شدند (۲۱). هر چند، مطالعات جهت نشان دادن اثر ملاتونین بر روی بی‌قراری ناشی از کتامین در اورژانس بسیار اندک بودند.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با نتایج مطالعات قبلی (۱۸-۱۹) نشان دهنده‌ی اثرات مشابه میدازولام و ملاتونین در کاهش شیوع بی‌قراری ناشی از کتامین می‌باشد، اما در عین حال، مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی مواجه بود که از جمله‌ی آنها می‌توان به

جدول ۳. توزیع فراوانی نمره‌ی آرام‌بخشی Richmond در سه گروه

| متغیر | گروه      |           |           | مقدار P |
|-------|-----------|-----------|-----------|---------|
|       | شاهد      | ملاتونین  | میدازولام |         |
| ۰     | ۱۸ (۵۶/۲) | ۲۳ (۷۱/۹) | ۲۲ (۶۸/۸) | ۰/۰۴۸   |
| ۱     | ۷ (۲۱/۹)  | ۸ (۲۵/۰)  | ۸ (۲۵/۰)  |         |
| ۲     | ۴ (۱۲/۵)  | ۱ (۳/۱)   | ۲ (۶/۳)   |         |
| ۳     | ۳ (۹/۴)   | ۰ (۰)     | ۰ (۰)     |         |
| ۴     | ۰ (۰)     | ۰ (۰)     | ۰ (۰)     |         |

\* بر حسب آزمون Kruskal-Wallis

تا کنون مطالعات زیادی برای ارزیابی اثر اضافه نمودن میدازولام به کتامین برای کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین انجام شده است. Sener و همکاران، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، اثرات استفاده از میدازولام به همراه کتامین در مقایسه با کتامین به تنهایی را در ۲۰۰ بیمار بخش اورژانس بررسی کردند. این مطالعه، نشان داد که میدازولام باعث کاهش شیوع بی‌قراری در حین ریکاوری می‌شود. علاوه بر این، اضافه کردن میدازولام به عنوان بنزودیازپین، باعث بهبود رضایتمندی بیمار بدون طولانی شدن زمان آرامش و اضافه کردن عوارض دارویی می‌شود (۱۷)؛ یافته‌های این مطالعه، تا حدود زیادی با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو و مشابه می‌باشد، اما این اثر ملاتونین خوراکی بر روی بی‌قراری ناشی از کتامین و به ویژه مقایسه‌ی اثر میدازولام وریدی در سه گروه جداگانه، شاید برای اولین بار انجام می‌گیرد. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، اثرات ملاتونین خوراکی، میدازولام وریدی و دارونما در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین مقایسه گردید.

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، اثرات استفاده از میدازولام به همراه کتامین در مقایسه با کتامین به تنهایی در ۲۰۰ بیمار بخش

کمی حجم نمونه، عدم بررسی عوامل دیگر نظیر رضایت‌مندی بیمار و پزشک اشاره نمود.

مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی طب اورژانس می‌باشد که با شماره‌ی ۳۹۶۰۳۳ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب و اجرا گردید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر می‌نمایند.

### نتیجه‌گیری

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد ملاتونین خوراکی به اندازه‌ی میدازولام و ریدید در کاهش بی‌قراری ناشی از کتامین در اعمال جراحی کوچک در اورژانس مؤثر باشد. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های مطالعه نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد

### References

- Lerman J. Does the risk scale predict emergence agitation in children? *Anesth Analg* 2018; 126(1): 365.
- Nakayama S, Furukawa H, Yanai H. Prospective, randomized comparisons of induction of anesthesia with ketamine, propofol and sevoflurane for quality of recovery from short sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Open J Anesthesiol* 2015; 5(7): 163-9.
- Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can J Anaesth* 2010; 57(9): 843-8.
- Veyckemans F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14(3): 339-43.
- Kim YH, Yoon SZ, Lim HJ, Yoon SM. Prophylactic use of midazolam or propofol at the end of surgery may reduce the incidence of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39(5): 904-8.
- Roelofse JA. The evolution of ketamine applications in children. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(3): 240-5.
- Roback MG. Clinical effects and applications of ketamine. In: Absalom AR, Mason KP, editors. *Total intravenous anesthesia and target controlled infusions: A comprehensive global anthology*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2017. p. 245-65.
- Green SM, Sherwin TS. Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults. *Am J Emerg Med* 2005; 23(2): 142-4.
- Chen J, Li W, Hu X, Wang D. Emergence agitation after cataract surgery in children: A comparison of midazolam, propofol and ketamine. *Paediatr Anaesth* 2010; 20(9): 873-9.
- Ozcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children. *J Anesth* 2011; 25(2): 184-8.
- Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009; 13(4): 257-64.
- Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, et al. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg* 2004; 39(2): 184-9.
- Khalifa OSM, Hassanin AAM. Melatonin, ketamine and their combination in half doses for management of sevoflurane agitation in children undergoing adenotonsillectomy. *Egypt J Anaesth* 2013; 29(4): 337-41.
- Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: A double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(3): 189-96.
- Mihara T, Nakamura N, Ka K, Oba MS, Goto T. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(12): 862-71.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1338-44.
- Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 57(2): 109-14.
- Tolksdorf K, Reinhard K, Hartung K, Bauman K. Comparative study of the effects of midazolam-ketamine anesthesia and thiopental sodium induced enflurane-nitrous oxide anesthesia for minor gynecological operations. In: Domino E, editor. *Status of ketamine in anesthesiology*. Ann Arbor, MI: NPP Books; 1990. p. 481-90.
- Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ, Colone PD, Wilkerson MD, Hallinen DL, et al. A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000; 7(3): 228-35.
- Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 108(4): 1146-51.
- Nakamura N, Mihara T, Miwa T, Ka K. Prevention of emergence agitation by melatonin premedication after general anesthesia in children: Meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur J Anaesth* 2014; 31: 170.

## The Effects of Oral Melatonin and Intravenous Midazolam in Controlling Agitation due to Ketamine in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial Study

Saeed Majidinejad<sup>1</sup>, Farhad Heydari<sup>1</sup>, Mahdi Botshekan<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Urgent restlessness is a common condition following ketamine anesthesia in the emergency. The aim of this study was to compare the effects of intravenous midazolam, oral melatonin, and placebo in controlling of ketamine-induced agitation in adult patients undergoing minor emergency surgery.

**Methods:** In a randomized clinical trial study, 96 patients in the emergency department who needed ketamine for sedation were divided into three groups of 32 cases. Prior to administration of ketamine, the first group received intravenous midazolam plus oral placebo, the second group received intravenous placebo and oral melatonin, and the third group received oral placebo plus intravenous placebo. The time of re-consciousness and recovery time were determined and compared in the three groups.

**Findings:** The mean score of restlessness was significantly lower in the midazolam and melatonin groups than in the control group ( $P = 0.020$ ); but there was no difference between the midazolam and melatonin groups ( $P > 0.999$ ).

**Conclusion:** According to the findings of the study, oral melatonin, as intravenous as midazolam, appears to be effective in reducing ketamine-induced agitation in anesthesia for minor emergency surgeries.

**Keywords:** Ketamine; Midazolam; Melatonin; Restlessness

**Citation:** Majidinejad S, Heydari F, Botshekan M. The Effects of Oral Melatonin and Intravenous Midazolam on Controlling Agitation due to Ketamine in Emergency Department; A Randomized Clinical Trial Study. J Isfahan Med Sch 2020; 38(580): 422-7.

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

2- Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahdi Botshekan, Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mehdibot1014@gmail.com

## اپیدمیولوژی بیماری سل در جمعیت ایرانیان در سال ۱۳۹۵

سمانه کریمی<sup>۱</sup>، کوروش اعتماد<sup>۲</sup>، یداله محرابی<sup>۳</sup>، مهشید ناصحی<sup>۴</sup>، بابک عشرتی<sup>۵</sup>، تقی ریاحی<sup>۶</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** بیماری سل به عنوان کشنده‌ترین بیماری عفونی و مرتبه‌ی دهم در بار جهانی بیماری‌ها قرار دارد. با وجود اجرای برنامه‌ی ملی کنترل سل، این بیماری یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی در ایران است.

**روش‌ها:** از داده‌های بیماری سل در سال ۱۳۹۵ که وزارت بهداشت و درمان ارایه نموده است، استفاده شد. میزان مرگ و میر و بروز بیماری بر حسب گروه‌های سنی، به تفکیک جنس و استان‌های کشور تعیین شد. جهت واکاوی داده‌ها، از نرم‌افزارهای Excel نسخه‌ی ۲۰۱۰ و SPSS استفاده شد.

**یافته‌ها:** میزان بروز کلی سل در کشور ۹/۷ نفر به تفکیک جنس ۱۰/۷ در مردان و ۸/۷ در زنان در هر صد هزار نفر جمعیت بود. بیشترین میزان بروز سل و مرگ و میر در هر دو جنس در گروه سنی بیشتر از ۸۰ سال بود. میزان مرگ و میر ۱ نفر در هر صد هزار جمعیت بود که ۵۷/۷ درصد از فوت شدگان مرد بودند. بیشترین موارد ابتلا و فوت، مربوط به سل ریوی گزارش شد. استان گلستان و سیستان و بلوچستان بالاترین میزان بروز و مرگ و میر را به خود اختصاص دادند.

**نتیجه‌گیری:** با وجود این واقعیت که میزان بروز و مرگ و میر سل در چندین دهه‌ی اخیر در ایران کاهش یافته است، اما همچنان کنترل سل به عنوان یک نیاز در سیاست‌های بهداشتی مطرح می‌باشد. با توجه به افزایش روند موارد Human immunodeficiency virus (HIV) در بین بیماران مبتلا به سل و همسایگی با کشورهای اندمیک، سل باید به عنوان یکی از مهم‌ترین اولویت‌های بهداشتی در نظام سلامت در نظر گرفته شود.

**واژگان کلیدی:** اپیدمیولوژی؛ سل؛ بروز؛ مرگ و میر؛ ایران

**ارجاع:** کریمی سمانه، اعتماد کوروش، محرابی یداله، ناصحی مهشید، عشرتی بابک، ریاحی تقی. اپیدمیولوژی بیماری سل در جمعیت ایرانیان در سال ۱۳۹۵. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۰): ۴۳۴-۴۲۸.

## مقدمه

تا رتبه‌ی هفتم بالا رود. همچنین، بیماری سل در میان ۱۰ علت اصلی مرگ و میر در جهان، با ۱/۲ میلیون مرگ در بین افراد Human immunodeficiency virus (HIV) منفی و ۲۵۱۰۰۰ مرگ در بین افراد HIV مثبت در سال ۲۰۱۸ گزارش شد (۱). Mycobacterium tuberculosis، از یک شخص به شخص دیگر، هنگامی که فرد مبتلا به بیماری سرفه، عطسه یا صحبت می‌کند، توسط ذرات آئروسل موجود در راه‌های هوایی قابل انتقال است. علائم عمومی

بیماری سل، به عنوان مسأله‌ی بهداشت عمومی در کشورهای با درآمد پایین و متوسط پیشرو است و بزرگ‌ترین علت مرگ ناشی از بیماری‌های عفونی تک عاملی در جهان می‌باشد (حتی بیشتر از ایدز، مالاریا و سرخک)؛ که بر اساس معیار Disability adjusted life years (DALY) دارای مرتبه‌ی نهم در بار جهانی بیماری‌ها است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰، همچنان جایگاه کنونی خود را حفظ کند و یا

- ۱- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
  - ۲- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
  - ۳- استاد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و ایمنی و مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
  - ۴- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
  - ۵- دانشیار، مرکز تحقیقات طب پیش‌گیری و سلامت جمعیت، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری از آسیب‌های اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
  - ۶- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، مجتمع آموزشی- درمانی حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: کوروش اعتماد؛ دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: etemadk@gmail.com

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، به صورت مقطعی - توصیفی، با استفاده از داده‌های مربوط به بیماران مبتلا به سل با هدف برآورد میزان بروز و مرگ و میر در گروه‌های سنی - جنسی و به تفکیک استان در سال ۱۳۹۵ در ایران انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، شامل تمام بیماران ایرانی مبتلا به سل (اسمیر مثبت، منفی و خارج ریوی) شامل ۸۲۰۲ مورد بودند که اطلاعات آن‌ها در سامانه‌ی کشوری بیماری سل وارد شده بود، مورد بررسی قرار گرفت و ۱۲۱۸ مورد از افراد غیر ایرانی، از مطالعه خارج شدند.

متغیرهای پژوهش در این مطالعه، شامل سن، جنس، ملیت، استان محل سکونت، نوع و مورد بیماری، میزان بروز و مرگ و میر و همچنین، اطلاعات اپیدمیولوژیک و بالینی شامل سل ریوی، خارج ریوی، وضعیت ابتلا به HIV و نتیجه‌ی درمان بود. نتایج به دست آمده، جهت موارد بروز بیماری با استفاده از نرم افزار ثبت و واکاوی داده‌های بیماران مبتلا به سل که توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی جهت جمع‌آوری اطلاعات بیماران مسلول مورد استفاده قرار می‌گیرد (TB Register) ثبت گردید. جهت دست یافتن به داده‌های مربوط به مرگ و میر، از نظام ثبت مرگ که حاوی داده‌های جمعیتی مرگ و میر می‌باشد، استفاده شد. بنابراین، داده‌های مربوط به مرگ و میر ناشی از انواع سل در تمام استان‌های ایران مطابق طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (International classification of diseases-10 یا ICD-10) جمع‌آوری شد. برای بیماری سل، کدهای A15-A19 به عنوان علت زمینه‌ای مرگ (سل ریوی کدهای A15.9-A15.9، A16-A16.9، سل سیستم عصبی A17-A17.9، سل خارج ریوی A18-A18.8 و سل ارزنی A19، A19.2 و A19.9) در نظر گرفته شده است. تعداد و میزان مرگ از انواع سل، نسبت جنسی مرد به زن و میزان مرگ در گروه‌های سنی - جنسی و به تفکیک استان محاسبه و گزارش شد. برای برآورد سالانه‌ی میزانی بروز و مرگ و میر از ترکیب سنی و جنسی داده‌های جمعیتی ایران در سال مطالعه استفاده شد. همچنین، استانداردسازی سن از میزان بروز بیماری و مرگ و میر توسط روش مستقیم، با استفاده از جمعیت سازمان جهانی بهداشت به عنوان جمعیت استاندارد سال مطالعه توسط نرم‌افزار STATA (نسخه‌ی ۱۴/۱) انجام شد.

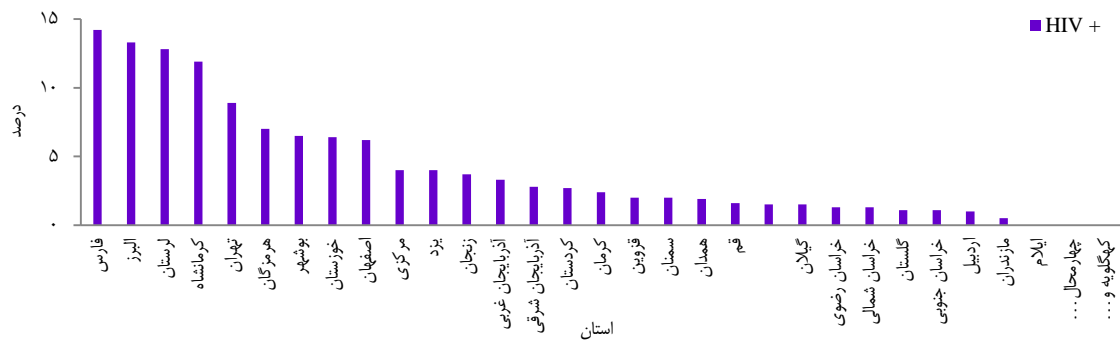
نرم‌افزارهای مورد استفاده در این پژوهش، Excel (۲۰۱۰) و SPSS نسخه‌ی ۲۲ (IBM Corporation, Armonk, NY) (version 22) بود. ورود داده‌های چک لیست در نرم‌افزار Excel انجام و جهت واکاوی به نرم افزار SPSS انتقال داده شد. میزان بروز و میزان مرگ و میر سالانه در صد هزار نفر جمعیت محاسبه گردید.

بیماری شامل ضعف، تورم غدد لنفاوی، عرق شبانه، کاهش وزن، تب و از دست دادن اشتها می‌باشد. با این حال، سرفه به مدت سه هفته یا بیشتر، شایع‌ترین علامت بیماری است (۲). بروز و شیوع بیماری با عوامل خطری نظیر سن، جنس مذکر، عفونت HIV، سیگار کشیدن، مصرف الکل، آسم و سابقه‌ی خانوادگی تماس نزدیک با بیمار مبتلا به سل همراه است. عواملی نظیر فقر، جنگ، مهاجرت، اختلالات اجتماعی و بی‌خانمانی نقش مهمی در گسترش سل ایفا می‌کنند (۳). عفونت سل باید به درستی درمان شود؛ چرا که می‌تواند منجر به مرگ و میر شود (۴).

در سال ۲۰۱۸، حدود ۱۰ میلیون نفر (شامل ۵/۷ میلیون نفر مرد، ۳/۲ میلیون نفر زن و ۱/۱ میلیون نفر کودک) به سل مبتلا شدند که برآورد می‌شود حدود ۱/۵ میلیون نفر در اثر این بیماری فوت کرده باشند که مرگ ۲۰۵۰۰۰ کودک ناشی از ابتلا به بیماری سل را شامل می‌شود. هشت کشور هند، چین، اندونزی، فیلیپین، پاکستان، نیجریه، بنگلادش و آفریقای جنوبی، مسؤل ۸۷ درصد موارد ابتلا بوده‌اند (۱). بیماری سل، به عنوان قاتل اصلی افراد مبتلا به Human immunodeficiency virus (HIV) شناخته شده است؛ به طوری که سازمان جهانی بهداشت، سل را عامل مرگ ۱۳ درصد افراد مبتلا به ایدز برآورد کرده است. برای افراد مبتلا به عفونت هم‌زمان ویروس ایدز و Mycobacterium tuberculosis، خطر ایجاد سل فعال ۳۰-۲۰ برابر افراد غیر آلوده به ویروس ایدز در تمامی طول زندگی است (۵). در مطالعه‌ی خزایی و همکاران، میزان بروز بیماری سل به همراه عفونت هم‌زمان HIV در ایران به صورت یک روند افزایشی نشان داده شده است؛ به طوری که در سال‌های ۲۰۱۴-۱۹۹۰، میزان بروز بیماری سل همراه با عفونت HIV، به ترتیب در سال ۱۹۹۰، از ۰/۰۵ در هر صد هزار نفر جمعیت به ۲/۴۰ در هر صد هزار نفر جمعیت در سال ۲۰۱۴ رسیده است (۶).

بیش از ۹۰ درصد موارد بیماری و مرگ ناشی از سل در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد؛ کشورهایی که ۷۵ درصد موارد بیماری در آن‌ها به فعال‌ترین گروه سنی به لحاظ اقتصادی تعلق دارد (۷). طبق آمار مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر در ایران در میان استان‌ها، سیستان و بلوچستان و گلستان بیشترین میزان بروز و شیوع را در کشور دارا هستند (۸). با توجه به اهمیت سل به ویژه در کشورهای در حال توسعه مانند ایران با پراکندگی هتروژن از نظر بروز و مرگ و میر، وجود تعداد زیاد افراد غیر ایرانی به ویژه مهاجران افغان، تغییر در ساختار جمعیت، افزایش موارد سل مقاوم به درمان در بین کشورهای همسایه و با توجه به افزایش روند موارد HIV در بین بیماران مبتلا به سل در ایران طی سال‌های اخیر، لازم است این بیماری به عنوان یکی از مهم‌ترین اولویت‌های بهداشتی در نظام بیماری‌های واگیر کشور در نظر گرفته شود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژیک بیماری سل در سال ۱۳۹۵ در کشور ایران انجام شد.





شکل ۱. میزان فراوانی HIV (HIV) مثبت در بین بیماران جدید مبتلا به سل ایرانی به تفکیک استان‌های کشور در سال ۱۳۹۵

کشور با ۱۴/۲ درصد بیشترین فراوانی HIV مثبت در بین بیماران جدید مبتلا به سل را دارا بود و پس از آن، استان البرز (۱۳/۳ درصد) و استان لرستان (۱۲/۸ درصد) قرار داشت (شکل ۱).

میزان بروز کلی بیماری سل در کشور ۹/۷ در هر صد هزار نفر جمعیت و به تفکیک جنس ۱۰/۷ نفر در مردان و ۸/۷ نفر در زنان در هر صد هزار نفر جمعیت یافت شد. همچنین، میزان بروز استاندارد شده‌ی سنی بر اساس وزندهی سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO) در افراد مبتلا به سل در کل جمعیت ۱۱/۴ در هر صد هزار نفر جمعیت به دست آمد. بیشترین میزان بروز کلی سل در هر دو جنس مربوط به گروه سنی بیشتر از ۸۰ سال (۶۹/۰ در مردان و ۶۷/۲ در زنان در هر صد هزار نفر جمعیت) بود (جدول ۱).

استان‌های گلستان و سیستان و بلوچستان، با میزان بروز ۳۴/۳ و ۲۷/۷ در هر صد هزار نفر جمعیت به ترتیب دارای بیشترین میزان بروز بیماری در کشور و استان فارس با میزان بروز ۱/۶ در هر صد هزار نفر جمعیت، کمترین میزان بروز بیماری را به خود اختصاص داده بود (شکل ۲).

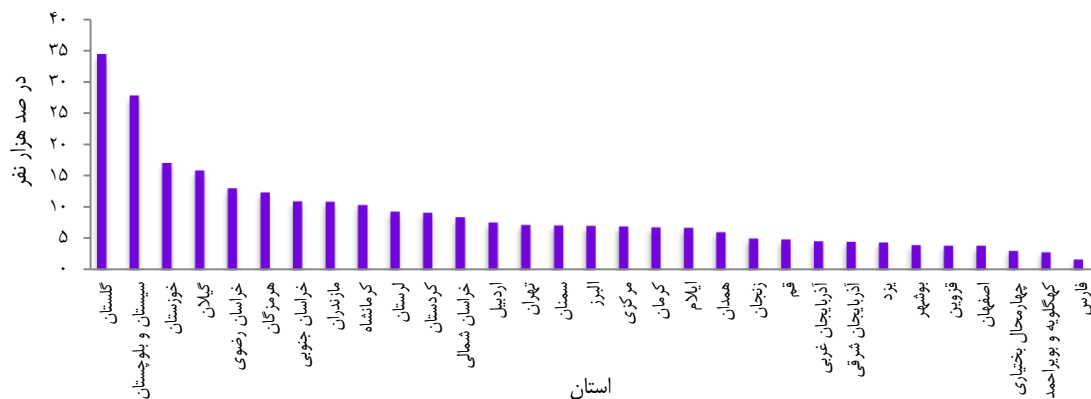
### یافته‌ها

در نظام ثبت سل کشور، ۹۴۲۰ مورد سل در سال ۱۳۹۵ ثبت شده بود که از این میان، ۱۲۱۸ مورد غیر ایرانی حذف گردید. در مجموع، ۸۲۰۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از این بین، ۴۵۰۸ نفر (۵۵ درصد) از بیماران مرد و بقیه زن (نسبت جنسی مردان ۱/۲ برابر زنان) بودند. میانگین سنی بیماران  $21/2 \pm 49/0$  سال با دامنه‌ی سنی کمتر از ۱ تا ۱۰۵ سال بود.

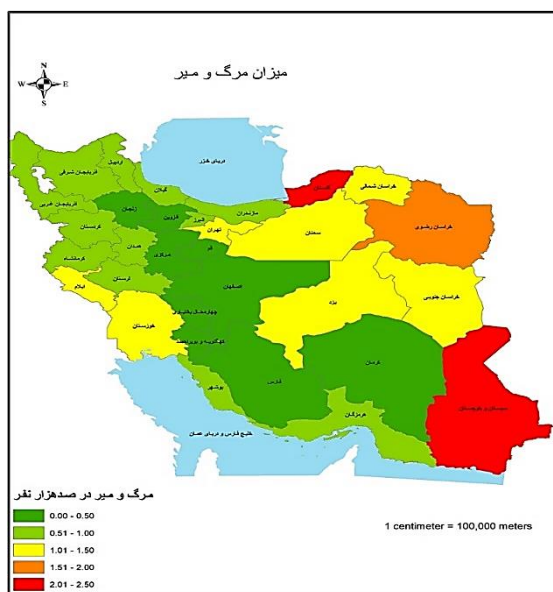
از مجموع بیماران شناسایی شده، ۷۲/۴ درصد (۵۹۳۵ نفر) مبتلا به سل ریوی بودند و ۲۷/۶ درصد سل خارج ریوی داشتند. از این تعداد، ۷۶۵۶ نفر مورد جدید بودند. بروز موارد جدید سل ریوی اسامیر مثبت ۴/۸۵ در صد هزار نفر جمعیت به دست آمد که تعداد عود سل ریوی اسامیر مثبت ۲۴۵ نفر بود. در بین بیماران مبتلا به سل، ۳۴۱ مورد HIV مثبت یافت شد. میزان فراوانی HIV مثبت در بین بیماران جدید مبتلا به سل در کشور ۴/۲ درصد بود که از این تعداد، بیشترین درصد مربوط به جنس مرد (۸۵ درصد معادل ۲۹۰ نفر) و در بین افراد HIV مثبت مبتلا به سل، بیشترین گروه سنی مربوط به ۳۰-۴۴ سال (۱۱ درصد) بود. همچنین، بیشترین موارد در مبتلایان به سل ریوی (۷۹/۸ درصد) مشاهده شد. استان فارس در بین استان‌های

جدول ۱. میزان بروز کلی بیماری سل بر حسب گروه‌های سنی و به تفکیک جنس در هر صد هزار نفر در ایران (۱۳۹۵)

| گروه‌های سنی (سال) | جمعیت    |          |          | تعداد |      |      | میزان بروز سنی و جنسی (۱۰۰۰۰۰ نفر) |      |      |
|--------------------|----------|----------|----------|-------|------|------|------------------------------------|------|------|
|                    | مرد      | زن       | کل       | مرد   | زن   | کل   | مرد                                | زن   | کل   |
| ۰-۴                | ۳۶۴۹۸۰۰  | ۳۴۴۲۲۰۴  | ۷۰۹۳۰۰۴  | ۲۹    | ۲۸   | ۵۷   | ۰/۸                                | ۰/۸  | ۰/۸  |
| ۵-۱۴               | ۶۱۹۷۴۵۳  | ۵۹۰۲۲۰۸  | ۱۲۰۹۹۶۶۱ | ۶۰    | ۵۸   | ۱۱۸  | ۰/۹                                | ۱/۰  | ۰/۹  |
| ۱۵-۲۹              | ۱۰۱۶۶۱۰۸ | ۹۸۸۶۹۰۱  | ۲۰۰۵۳۰۰۹ | ۶۷۹   | ۵۹۷  | ۱۲۷۶ | ۶/۶                                | ۶/۰  | ۶/۳  |
| ۳۰-۴۴              | ۱۰۷۲۶۷۴۱ | ۱۰۴۳۰۰۷۷ | ۲۱۱۵۶۸۱۸ | ۱۳۵۵  | ۶۶۱  | ۲۰۱۶ | ۱۲/۶                               | ۶/۳  | ۹/۵  |
| ۴۵-۵۹              | ۶۰۹۹۹۳۵  | ۶۰۰۹۷۵۲  | ۱۲۱۰۹۶۸۷ | ۸۸۷   | ۶۲۶  | ۱۵۱۳ | ۱۴/۵                               | ۱۰/۴ | ۱۲/۵ |
| ۶۰-۶۹              | ۲۰۶۱۵۷۳  | ۲۱۹۲۴۶۴  | ۴۲۵۴۰۳۷  | ۴۷۶   | ۵۸۳  | ۱۰۵۹ | ۲۳/۰                               | ۲۶/۶ | ۲۴/۹ |
| ۷۰-۷۹              | ۱۰۲۲۵۳۱  | ۱۰۴۱۴۸۶  | ۲۰۶۴۰۱۷  | ۴۷۷   | ۵۴۵  | ۱۰۲۲ | ۴۶/۶                               | ۵۲/۳ | ۴۹/۵ |
| ۸۰ ≤               | ۵۷۴۳۰۱   | ۵۲۱۷۳۶   | ۱۰۹۶۰۳۷  | ۳۹۶   | ۳۵۱  | ۷۴۷  | ۶۹/۰                               | ۶۷/۲ | ۶۸/۰ |
| کل                 | ۴۰۴۹۸۴۴۲ | ۳۹۴۲۷۸۲۸ | ۷۹۹۲۶۲۷۰ | ۴۳۵۹  | ۳۴۴۹ | ۷۸۰۸ | ۱۰/۷                               | ۸/۷  | ۹/۷  |



شکل ۲. میزان بروز کلی بیماری سل در صد هزار نفر در جمعیت ایرانی به تفکیک استان در سال ۱۳۹۵



شکل ۳. توزیع پراکندگی میزان مرگ و میر ناشی از بیماری سل در هر صد هزار نفر بر حسب استان‌های کشور در ایران (۱۳۹۵) بر اساس داده‌های حاصل از نرم‌افزار (GIS) Geographic information system در مطالعه‌ی حاضر

میزان مرگ و میر بیماری در کشور ۱ نفر در هر صد هزار نفر جمعیت (تعداد ۷۳۵ مورد) که به تفکیک جنس ۱/۰۴ نفر در مردان و ۰/۸ نفر در زنان با میانگین سنی افراد  $28/2 \pm 62/8$  سال و دامنه‌ی سنی کمتر از ۱ تا ۹۹ سال بود. ۵۷/۷ درصد (۴۲۲ نفر) از فوت شدگان مرد و بقیه زن (نسبت جنسی مردان ۱/۳ برابر زن‌ها) بودند. همچنین، میزان مرگ و میر استاندارد شده در ایران، ۱/۱ در هر صد هزار نفر جمعیت به دست آمد. بیشترین میزان مرگ و میر در هر دو جنس (۱۷/۷) در هر صد هزار نفر جمعیت) مربوط به گروه سنی بیشتر از ۸۰ سال بود. بیشترین علت فوت ناشی از بیماری (۸۵ از کل موارد)، مربوط به سل ریوی با میزان بروز ۰/۸ در هر صد هزار نفر جمعیت بود. بیشترین میزان مرگ و میر را استان سیستان و بلوچستان با میزان مرگ و میر ۲/۳۰ در هر صد هزار نفر جمعیت و با اندکی تفاوت استان گلستان با میزان مرگ و میر ۲/۱۹ در هر صد هزار نفر جمعیت به خود اختصاص داده بودند (شکل ۳). در این مطالعه، به دلیل نامشخص بودن مخرج کسر افراد غیر ایرانی، از محاسبه‌ی آنان در مقادیر مرگ و میر و بروز بیماری، چشم‌پوشی شد.

### بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد میزان بروز و مرگ و میر ناشی از بیماری سل در ایران در دهه‌ی اخیر ثابت یا کاهشی بوده است. در مجموع، بر اساس یافته‌ها، میزان بروز بیماری و مرگ و میر در مردان بیشتر از زنان و همچنین، در گروه سنی بالا (بالای ۸۰ سال) بیشتر مشاهده شد. در بین انواع سل، سل ریوی بیشترین موارد را در هر دو میزان بروز و مرگ و میر به خود اختصاص داد. طبق یافته‌ها، عفونت هم‌زمان سل و HIV در ایران در حال افزایش می‌باشد. از نظر جغرافیایی، توزیع بیماری به صورت ناهمگن با مقادیر بالا در دو استان سیستان و بلوچستان و گلستان نسبت به سایر استان‌های کشور مشاهده شد.

از سل در مردان و در گروه سنی بیشتر از ۸۰ سال بالاتر بود (۱۱).

در مطالعه‌ی بابا محمودی و همکاران، در شمال ایران بروز سل ۱/۶ برابر در مردان بالاتر از زنان بود (۳). نسبت جنسی مرد به زن به دست آمده در بیماری سل در پژوهش حاضر (۲:۱) بود که با گزارش WHO در سال ۲۰۱۳ برای ایران (۱:۱) به طور تقریبی هم‌خوانی داشت. در مجموع، شیوع سل نیز در بین مردان نسبت به زنان بیشتر است. این یافته، ممکن است ناشی از این واقعیت باشد که مردان در جامعه فعال تر هستند و بیشتر در معرض ناقلین و عوامل خطر این بیماری مانند سیگار و مواد مخدر قرار دارند (۱۲). در مطالعه‌ی کرمی و همکاران در سال‌های انتهایی مطالعه، گروه سنی بالای ۶۰ سال بیشترین موارد بروز را به خود اختصاص داده بود (۱۳). با این حال، موارد بیشتر مرگ و میر در گروه سنی بالاتر، ممکن است مرتبط به هم‌گروه سنی گذشته‌تر باشد؛ یعنی زمانی که شیوع سل در گذشته بیشتر بوده است؛ بنابراین، احتمال این که افراد سالمند نسبت به سایر گروه‌های سنی بیشتر مبتلا شوند، ممکن است به دلیل اثر هم‌گروهی (Cohort effect) بوده باشد، که شیوع سل در آن زمان زیادتر بوده است.

میزان بروز موارد جدید سل ریوی اسمیر مثبت در این مطالعه، ۴/۸۵ درصد به دست آمد که با یافته‌های مطالعه‌ی زاهدی علوی و همکاران هم‌خوانی دارد و در آن مطالعه نیز بیشترین موارد سل گزارش شده از ایران به سازمان جهانی بهداشت، سل ریوی اسمیر مثبت جدید بوده است (۱۴). همچنین، در بندرعباس (جنوب ایران) سل ریوی در مردان ۲/۵ برابر بیشتر از زنان بود (۸). طبق نتایج مطالعه، بیشترین درصد بیماری مربوط به سل ریوی (۷۲/۴ درصد) بود که با گزارش‌ها مطابقت دارد. در مطالعه‌ی ناصحی و همکاران، حدود ۷۳ درصد از مبتلایان سل ریوی داشتند (۱۵). نجفی وثوق و همکاران، در مطالعه‌ی ۶۸/۷ درصد از بیماران را مبتلا به سل ریوی گزارش کردند (۱۶).

میزان فراوانی عفونت HIV در بین بیماران جدید مبتلا به سل در این مطالعه ۴/۲ درصد به دست آمد. شیوع عفونت HIV/ایدز طی سال‌های اخیر در ایران افزایش یافته است (۸ درصد) و تعداد افراد آلوده به عفونت HIV، ۱۳۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۵ گزارش شده است (۱۷). در مطالعه‌ی سروی و همکاران، عفونت HIV، ۳/۰۷ درصد از مجموع عوامل خطر بیماری سل را شامل شده است (۱). در مطالعه‌ی خزایی و همکاران میزان بروز بیماری سل به همراه عفونت هم‌زمان HIV در ایران به صورت یک روند افزایشی نشان داده شده است؛ به طوری که در سال‌های ۲۰۱۴-۱۹۹۰، میزان بروز بیماری سل همراه با عفونت HIV، به ترتیب در سال ۱۹۹۰، از ۰/۰۵ در هر صد هزار نفر جمعیت به ۲/۴۰ در هر صد هزار نفر جمعیت در سال ۲۰۱۴ رسیده است که با نتایج این پژوهش هم‌خوانی دارد (۶). طبق مطالعه‌ی نوری و همکاران،

میزان مرگ از ایدز در ایران از ۰/۰۷ در هر صد هزار نفر در سال ۱۹۹۰ به ۳ در هر صد هزار نفر در سال ۲۰۱۰ افزایش یافته است و بیشترین میزان مرگ در افراد به دلیل بیماری ایدز در گروه سنی ۴۹-۱۵ سال قرار گرفته‌اند که می‌تواند به دلیل ارتباط بالای بیماری سل با عفونت هم‌زمان HIV و افزایش این میزان در کشور باشد (۱۹). با این حال، واکاوی داده‌ها تأیید می‌کند که جمعیت بیماران مبتلا به عفونت هم‌زمان سل/HIV در برخی از کشورها مانند افغانستان و روسیه به طور قابل توجهی پایین (کمتر از ۱ درصد) می‌باشد (۲۰). میزان مرگ و میر ناشی از بیماری سل در ایران (۱/۱-۱/۰) ۱ نفر در هر صد هزار نفر جمعیت به دست آمد که در مقایسه با سایر کشورهای همسایه در منطقه، میزان پایینی می‌باشد. خزایی و همکاران، در مطالعه‌ی میزان مرگ و میر از سل را ۳/۵۰ در ایران در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که بیشتر از مقدار به دست آمده در این مطالعه می‌باشد (۶).

میزان مرگ و میر ناشی از سل در سال ۲۰۱۶ در کشورهای منطقه در پاکستان، افغانستان و عراق به ترتیب ۲۱/۳۶، ۱۱/۴۴ و ۱/۶۷ در هر صد هزار نفر جمعیت می‌باشد؛ این در حالی است که میزان مرگ ناشی از سل در ایران مطابق کشورهای توسعه یافته‌ای مانند آمریکا با ۱/۹۳ در هر صد هزار نفر برابری می‌کند (۱۰). مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ی عطائی و جعفروند، ۶۰/۷ درصد از فوت شدگان به دلیل بیماری سل در طول مطالعه مرد بودند و نسبت جنسی مرد به زن در مجموع پنج سال برابر ۱/۵ و بیشترین میزان مرگ مربوط به گروه سنی بالای ۷۰ سال بود (۲۱). در مطالعه‌ی Bonadio و همکاران در ایتالیا، بیشترین میزان مرگ در سنین بالای ۷۰ سال و سپس، ۶۹-۵۰ سال مشاهده شد (۲۲). در مطالعه‌ی سروی و همکاران، ابتدا به سل ریوی جزء عوامل خطر مؤثر در مرگ و میر بیماری گزارش شد (۱۸). در کشورمان، بیماری سل با ۷۳۵ مورد مرگ، حدود ۰/۲ درصد از مرگ و میر را شامل می‌شود و بر اساس پیش‌بینی مهم‌ترین علل کشنده در ایران در سال ۲۰۱۷، به همراه بیماری‌های تنفسی رتبه‌ی هشتم را به خود اختصاص داده است.

از نظر مرزهای جغرافیایی، کشور ایران با سه کشور اندمیک بیماری سل افغانستان، عراق و پاکستان همسایه است؛ به طوری که توزیع بیماری با وضعیت سل در کشورهای همسایه‌ی ایران مرتبط است (۱۵). مطالعه‌ی انجام شده توسط مرادی و همکاران در استان کرمان، موارد جدید سل را در بین مهاجران وارد از افغانستان، پاکستان، بنگلادش و هند که جزء مناطق آندمیک سل هستند، گزارش کرد (۴). طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، در بین استان‌های کشور دو استان سیستان و بلوچستان و گلستان دارای بیشترین مقادیر مرگ و میر و بروز در کشور بودند.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از مسؤولین اداره ی کنترل سل و جذام در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و همچنین، واحد ثبت داده‌های مرگ و میر کشور جهت دسترسی به داده‌ها و اطلاعات مربوط به مرگ و میر بیماری سل تشکر و قدردانی می‌گردد. این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی ارشد با شماره‌ی پایان‌نامه‌ی مصوب دانشگاه پ/ا/پ/۵۷/۹۵۹۷ و کد اخلاق IR.SBMU.PHNS.REC.1397.017 می‌باشد. منابع مالی طرح حاضر، توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تأمین گردید.

## نتیجه‌گیری

با وجود این واقعیت که موارد بروز و مرگ و میر ناشی از سل در چندین دهه ی اخیر در ایران کاهش یافته است، همچنان کنترل سل در بین مردم به عنوان یک نیاز سیاست‌های بهداشتی محسوب می‌شود. بیماری سل به عنوان کشنده‌ترین بیماری در بین بیماری‌های عفونی و مقام هفتم در بار جهانی بیماری‌ها بر اساس شاخص DALY، با توجه به افزایش روند موارد HIV در بین بیماران مبتلا به سل، افزایش موارد سل مقاوم به درمان در بین کشورهای همسایه در صورت نادیده گرفتن امکان طغیان مجدد آن، باید به عنوان یکی از مهم‌ترین اولویت‌های بهداشتی در نظام سلامت کشور در نظر گرفته شود.

## References

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva, Switzerland: WHO; 2019.
- Tavakoli A. Incidence and prevalence of tuberculosis in Iran and Neighboring Countries. Zahedan J Res Med Sci 2017 July; 19(7):e9238.
- Babamahmoodi F, Alikhani A, Yazdani CJ, Ghovvati A, Ahangarkani F, Delavarian L, et al. Clinical epidemiology and paraclinical findings in tuberculosis patients in north of Iran. Biomed Res Int 2015; 2015: 381572.
- Moradi M, Arababadi MK, Hassanshahi G. Tuberculosis in the Afghan immigrant in Kerman Province of Iran. J Biol Sci 2008; 8(6): 1107-9.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
- Khazaei S, Ayubi E, Mansournia MA, Rafiemanesh H. Trend of some Tuberculosis Indices in Iran during 25 yr Period (1990-2014). J Res Health Sci 2016; 16(3): 141-6.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
- Metanat M, Sharifi Mood B, Alavi Naini R, Aminianfar M. The epidemiology of tuberculosis in recent years: Reviewing the status in south-eastern Iran. Zahedan J Res Med Sci 2012; 13(9): 1-7. [In Persian].
- Rhines AS. The role of sex differences in the prevalence and transmission of tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 2013; 93(1): 104-7.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Results Tool [Online]. [cited 2016]; Available from: URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
- Sadegh Tabrizi J, Fallah Rostami F, Ahmadi SS, Seyedi Dolatabad S. Socio-demographic factors affecting the prevalence of tuberculosis in Iran. Crescent J Med & Biol S 2014; 1(3): 80-4.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
- Leila M, Manoochehr K, Majid AT, Seyedeh MH, Roxana B. Epidemiological aspects of tuberculosis in Tehran: Findings of a period of 9 years. Hakim Health Systems research journal 2018; 21(1): 13-21.
- Zahedi Bialvaei A, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Nourazarian M, Samadi Kafil H. Challenges of tuberculosis in Iran. Jundishapur J Microbiol 2017; 10(3): e37866.
- Nasehi M M, Moosazadeh M, Amiresmaeili M R, Parsaee M R, Nezammahalleh A. The epidemiology of factors associated with screening and treatment outcomes of patients with smear positive pulmonary tuberculosis: A population-based study. J Mazandaran Univ Med Sci 2012; 21(1): 9-18. [In Persian].
- Najafi Vosogh R, Roshanaei G, Khazaei S, Safari M, Zahiri A, Bothaei J. Study of tuberculosis epidemiology and its affected factors in Hamadan province, during the years 2007-2013. Pajouhan Scientific Journal 2015; 14(1): 64-71. [In Persian].
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
- Sarvi F, Moghimbeigi A, Mahjub H, Nasehi M, Khodadost M. Factors associated with mortality from tuberculosis in Iran: an application of a generalized estimating equation-based zero-inflated negative binomial model to national registry data. Epidemiol Health 2019; 41: e2019032.
- Noori A, Rahimzadeh S, Shahbazi M, Moradi G, Saeedi MS, Naderimaghani S, et al. The burden of HIV in Iran: Insights from the Global Burden of Disease Study 2010. Arch Iran Med 2016; 19(5): 329-34.
- Truzyan N, Grigoryan R, Martirosyan H, Petrosyan V, Crape B, Melkomian DM, et al. Operational research on working migrants and TB in Armenia. Yerevan, Armenia: Center for Health Services Research and Development, American University of Armenia; 2012.
- Ataee R, Jafarvand E. Epidemiology and trend of tuberculosis mortality in Iran. J Sabzevar Univ Med Sci 2019; 25(6): 773-80. [In Persian].
- Bonadio M, Carpi A, Gigli C, Virgone E, Carneglia L. Epidemiological and clinical features of 139 patients with tuberculosis at a teaching hospital in Italy (Pisa, 1996-2000). Biomedicine and Pharmacotherapy 2005; 59(3): 127-31.

## The Epidemiology of Tuberculosis in the Iranians' Population in 2016

Samaneh Karimi<sup>1</sup>, Koorosh Etemad<sup>2</sup>, Yadollah Mehrabi<sup>3</sup>, Mahshid Nasehi<sup>4</sup>, Babak Eshrati<sup>5</sup>, Taghi Riahi<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Tuberculosis (TB) is the 10<sup>th</sup> most common infectious disease in the world, and it is one of the major health problems in Iran despite the implementation of the National Tuberculosis Control Program.

**Methods:** Tuberculosis data in Iran were used in 2016 by the Ministry of Health and Treatment. The data on mortality and incidence of disease were determined by age groups, sex, and the provinces of country. Data were analyzed using Excel (2010) and SPSS software.

**Findings:** The overall incidence rate of tuberculosis in the country was 9.7 per 100000 population (10.7 in men and 8.7 in women). The highest incidence rate of TB and mortality in both sexes were over 80 years. The death rate was 1 person per 100,000 populations, 57.7% of whom were men. Most of the deaths were from pulmonary tuberculosis. The highest incidence and mortality rates were reported in Golestan and Sistan and Baluchestan provinces.

**Conclusion:** The incidence and mortality rate of TB has decreased in recent decades in Iran. Nevertheless, considering the raising trend of human immunodeficiency virus (HIV) among the patients with TB, and the neighborhood with endemic countries, TB should be noticed as one of the most important health priorities in the health system of the country.

**Keywords:** Epidemiology; Tuberculosis; Incidence; Mortality; Iran

**Citation:** Karimi S, Etemad K, Mehrabi Y, Nasehi M, Eshrati B, Riahi T. **The Epidemiology of Tuberculosis in the Iranians' Population in 2016.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(580): 428-34.

- 1- Department of Epidemiology, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Associate Professor, Department of Epidemiology, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3- Professor, Department of Epidemiology, School of Public Health and Safety AND Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4- Associate Professor, Department of Epidemiology, School of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- Associate Professor, Preventive Medicine and Public Health Research Center, Social Injury Prevention Research Institute, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 6- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hazrat-e Rasool General Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Koorosh Etemad, Associate Professor, Department of Epidemiology, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: etemadk@gmail.com

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

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



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 580, 4<sup>th</sup> Week August 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

---

**Owner:**

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

**Office:**

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

**Publisher:**

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

**This journal is indexed in the following international indexers**

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

---

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

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