

مقاله های پژوهشی

- ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio یا NLR) با مرگ و میر بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریوی تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک ۱۲۱۰
 بهرام سهرابی، رضا حاجی زاده، عبدالمحمد رنجبر، لیلی پورافکاری، مرتضی اتحاد
- ارزیابی آند بوئنز و ضخامت میومتر یوم رحم موش، بلافاصله قبل از لانه گزینی در چرخه طبیعی، همراه با تحریک تخمک گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات ۱۲۱۷
 غلامرضا دشتی، آریوبرزن فرهادی، محمد جواد سعیدی بروجنی، بهمن رشیدی
- بررسی عفونت های قارچی در زخم های بیماران سوختگی در اصفهان ۱۲۲۵
 بیان کشکی، مصطفی چادگانی پور، جواهر جعباوی زاده، سیما یادگاری
- تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) ۱۲۳۳
 سیدروح اله موسوی، حمید رجبی، عطااله غدیری، رضا قراخانلو، علیرضا سرکاکلی
- بررسی مقایسه ای اثر بخشی سیتالوپرام و مداخله ی فراشناختی بر شدت افسردگی در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی ۱۲۴۲
 غلامرضا خیرآبادی، زهرا یوسفیان، نظام الدین قاسمی، مجید زمانی، محمد رضا مرانی
- بررسی تأثیر دوز داروی آگونست آلفای میدودرین بر پیش گیری از آوزوپلزی ناشی از پمپ قلبی-ریوی ۱۲۴۹
 مجتبی منصور، مریم اسماعیل زاده، غلامرضا معصومی
- بررسی شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان الزهرا (ن) در سال های ۱۳۹۵-۱۳۹۲ ۱۲۵۶
 پرویز کاشفی، سعدی عباسی، بابک علی کیایی، حسین کوهی

Original Articles

- Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Mortality Rate in Patients with Pulmonary Thromboembolism Receiving Thrombolytic Therapy 1216
 Bahram Sohrabi, Reza Hajizadeh, Abdolmohammad Ranjbar, Leili Pourafkari, Morteza Eftehad
- The Survey of Angiogenesis and Myometrial Thickness of Preimplantation Mouse Uterine in Natural Cycle in those Received Human Menopausal Gonadotropin-Human Chorionic Gonadotropin (HMG-HCG) and Sildenafil Citrate 1224
 Gholam Reza Dashti, Ariubarzan Farhadi, Mohammad Javad Saeedi-Borujeni, Bahman Rashidi
- The Survey of Fungal Wounds Infections in Burn Patients in Isfahan, Iran 1232
 Bayan Kameshki, Mostafa Chadeganipour, Javaher Chabavizadeh, Sima Yadegari
- The Effect of a Four-week Aerobic Activity in Water on the Extent of Clinical Improvement and Neuregulin-1 (NRG1) Protein in the Brain Tissue of Animal Model of Multiple Sclerosis (MS) via Inducing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) 1241
 Seyed Rouhollah Mousavi, Hamid Rajabi, Ata Allah Ghahiri, Reza Gharakhanlou, Alireza Sarkaki
- Comparison of Citalopram and Metacognitive Therapy on Depression in Patients with Major Depressive Disorder 1248
 Gholam Reza Kheirabadi, Zahra Yousefian, Nezamaddin Ghasemi, Majid Zamani, Mohammad Reza Maracy
- Evaluation of the Effects of Two Different Doses of Midodrine Alpha-Agonist on Prevention of Vasoplegia Caused by Cardiopulmonary Bypass Pump 1255
 Mojtaba Mansouri, Maryam Esmaeilzadeh, Gholamreza Massomi
- Prevalence of Coagulopathy and Related Risk factors in Patients with Trauma Hospitalized in Intensive Care Units of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2016 1262
 Parviz Kashfehi, Saeed Abbasi, Babak Alikiaii, Hossein Kouhi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۴۷)، هفتمه سوم آبان ماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان Email: publications@mui.ac.ir دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶ مدیر اجرایی: علی مرادی مسئول دفتر: گلناز رجبی تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷ دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱ Email: jims@med.mui.ac.ir وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir	امور نشر: (ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و پشتیبانی آنلاین) انتشارات فرزاتگان راداندیش Email: farapublications@gmail.com http://farapub.com تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵ دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲ تیراژ: ۵۰۰ نسخه
--	--

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio یا NLR) با مرگ و میر بیماران مبتلا به ترومبوسیتوز ریوی تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک..... ۱۲۱۰
بهرام سهرابی، رضا حاجی‌زاده، عبدالمحمد رنجبر، لیلی پورافکاری، مرتضی اتحاد
- ارزیابی آنژیوژنز و ضخامت میومتریم رحم موش، بلافاصله قبل از لانه‌گزینی در چرخه‌ی طبیعی، همراه با تحریک تخمک‌گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات..... ۱۲۱۷
غلامرضا دشتی، آریوبرزن فرهادی، محمد جواد سعیدی بروجنی، بهمن رشیدی
- بررسی عفونت‌های قارچی در زخم‌های بیماران سوختگی در اصفهان..... ۱۲۲۵
بیان کشکی، مصطفی چادگانی‌پور، جواهر چعباوی زاده، سیما یادگاری
- تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای (EAE) Experimental Autoimmune Encephalomyelitis..... ۱۲۳۳
سید روح‌اله موسوی، حمید رجبی، عطاله غدیری، رضا قراخانلو، علیرضا سرکاکی
- بررسی مقایسه‌ای اثربخشی سیتالوپرام و مداخله‌ی فراشناختی بر شدت افسردگی در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی..... ۱۲۴۲
غلامرضا خیرآبادی، زهرا یوسفیان، نظام‌الدین قاسمی، مجید زمانی، محمدرضا مراثی
- بررسی تأثیر دو دز داروی آگونست آلفای میدودرین بر پیش‌گیری از وازوپلژی ناشی از پمپ قلبی- ریوی..... ۱۲۴۹
مجتبی منصور، مریم اسماعیل‌زاده، غلامرضا معصومی
- بررسی شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲..... ۱۲۵۶
پرویز کاشفی، سعدی عباسی، بابک علی‌کیایی، حسین کوهی

ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio یا NLR) با مرگ و میر بیماران

مبتلا به ترومبوآمبولی ریوی تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک

بهرام سهرابی^۱، رضا حاجی‌زاده^۲، عبدالمحمد رنجبر^۳، لیلی پورافکاری^۴، مرتضی اتحاد^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ترومبوآمبولی ریوی، یکی از بیماری‌های مهم و کشنده‌ی قلبی-ریوی می‌باشد و تشخیص و شروع درمان سریع در این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در سال‌های اخیر، در بررسی پیش‌آگهی این بیماران، از عوامل مختلفی نظیر تعداد White blood cell (WBC)، Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) و Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) استفاده شده است. این مطالعه، با هدف ارزیابی وجود ارتباط NLR و مرگ و میر در بیماران ترومبوآمبولی ریوی که تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک قرار گرفته بودند، انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی تمامی بیماران مراجعه کننده با ترومبوآمبولی ریوی به بیمارستان شهید مدنی تبریز در سال ۱۳۹۴ انجام گرفت. اطلاعات مورد نیاز نظیر شمارش لکوسیت، شمارش لنفوسیت و نوتروفیل از پرونده‌ی بالینی بیمار اخذ شد. مرگ و میر بیماران محاسبه و میزان NLR در بیماران فوت کرده با بیماران زنده مقایسه گردید.

یافته‌ها: از ۴۰ بیمار مورد بررسی، ۶۷/۵ درصد مذکر و ۳۲/۵ درصد مؤنث بودند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۱۳/۸۲ ± ۵۹/۹۰ سال بود. میانگین تعداد WBC بیماران مورد بررسی، ۲۸۸۵/۳۷ ± ۹۶۷۳/۲۵ عدد بود. میانگین NLR بیماران مورد بررسی، ۲/۴۱ ± ۴/۸۰ بود. میزان مرگ و میر در بیماران ۷ مورد (۱۷/۵ درصد) بود. میزان NLR در بیمارانی که مرده بودند (۷/۱۰ ± ۱/۳۷)، به صورت معنی‌داری نسبت به بیماران نجات یافته (۴/۳۱ ± ۲/۳۱) بیشتر بود (P < ۰/۰۱). در تعیین نقطه‌ی برش NLR در پیش‌بینی مرگ و میر، NLR بیشتر از ۵/۴۲ با حساسیت ۸۷/۵ درصد و ویژگی ۸۱/۸ درصد پیش‌بینی کننده‌ی مرگ و میر بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه، نشان دهنده‌ی ارتباط بین NLR و مرگ و میر در بیماران ترومبوآمبولی ریوی تحت درمان با ترومبولیتیک بود.

واژگان کلیدی: ترومبوآمبولی ریوی، شمارش لنفوسیت، مرگ و میر، داروی ترومبولیتیک، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت

ارجاع: سهرابی بهرام، حاجی‌زاده رضا، رنجبر عبدالمحمد، پورافکاری لیلی، اتحاد مرتضی. ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio یا NLR) با مرگ و میر بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریوی تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷):

۱۲۱۰-۱۲۱۶

ترومبولیتیک در ۸ درصد موارد گزارش شده است (۱). یافتن عواملی که بتواند بیماران با خطر بالا را در بدو بستری مشخص نماید و آن‌ها را کاندیدای درمان‌های تهاجمی و به موقع نماید، یک دغدغه‌ی اساسی در درمان این بیماران است (۵-۲).

در مطالعه‌ی افضل و همکاران، برای اولین بار افزایش میزان در (WBC) White blood cell در ترومبوآمبولی ریوی حاد گزارش شد. در این مطالعه، ۳۸۶ بیمار با تشخیص ترومبوآمبولی حاد ریوی

مقدمه

آمبولی ریوی، یک بیماری مهم قلبی-عروقی و یکی از مشکلات اساسی در حیطه‌ی پزشکی می‌باشد. شیوع آمبولی ریوی، حدود ۶۰-۷۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و شیوع ترومبوز وریدی، حدود ۱۲۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر به صورت سالیانه در آمریکا می‌باشد. در مطالعات متعدد انجام شده، به خصوص مطالعه‌ی Belohlavek و همکاران، عدم پاسخ به رپرفیوژن در بیماران تحت درمان با داروهای

۱- دانشیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- پژوهشگر، بیمارستان امام رضا (ع)، سازمان تأمین اجتماعی، ارومیه، ایران

۳- استادیار، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: عبدالمحمد رنجبر

Email: dr.am.ranjbar@gmail.com

جهت شمارش لکوسیت، شمارش لنفوسیت و نوتروفیل، از کلیه بیماران در بدو بستری در اورژانس ۲ سی سی نمونه‌ی خون دریافت شد و مورد آزمایش قرار گرفت. اندیکاسیون تجویز فیبرینولیتیک در مطالعه‌ی حاضر، شامل مراجعه‌ی بیمار در شرایط همودینامیک ناپایدار (فشار خون شریانی سیستمیک کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه) یا بزرگی بطن راست در اکوکاردیوگرافی همراه با اشباع خون شریانی کمتر از ۹۰ درصد به صورت پایدار در صورت صلاحدید متخصص قلب مرکز و گزارش آمبولی وسیع در CT آنژیوگرافی بیماران بود (۱).

جمع‌آوری اطلاعات بیماران از طریق برگه‌ی طراحی شده انجام و جهت اطمینان از صحت داده‌ها، اطلاعات جمع‌آوری شده توسط متخصص قلب مورد بازبینی و به صورت تصادفی پرونده‌ی بیمار مورد بازنگری قرار گرفت. داده‌های لازم بر اساس اطلاعات موجود در پرونده‌ی بیماران شامل سن، جنس، شمارش لکوسیت، شمارش نوتروفیل، شمارش لنفوسیت، NLR، مرگ و میر، عفونت فعال، سابقه‌ی جراحی اخیر، سرطان شناخته شده و بیماری‌های التهابی مزمن جمع‌آوری شد.

برای استفاده از اطلاعات بدون ذکر نام، رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ شد و تمام پارامترهای مورد بررسی جزء استانداردهای مراقبت و پی‌گیری بیماران ترومبوآمبولی ریوی انجام گردید و هیچ گونه هزینه‌ی اضافی تحمیل نشد. در ضمن، تمام اطلاعات بیماران محرمانه ماند.

جهت یافتن ارتباط بین متغیرهای زمینه‌ای و برون‌ده مطالعه، از آزمون χ^2 برای متغیرهای کیفی، آزمون Independent t برای متغیرهای کمی و از آزمون One-way ANOVA برای متغیرهای چند حالتی کیفی استفاده خواهد گردید. در این مطالعه، $P < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۶ بیمار در محدوده‌ی سنی ۹۰-۲۰ سال با تشخیص PTE که تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک بودند و در فاصله‌ی اول فروردین تا آخر اسفند ۱۳۹۴ در بخش CCU یا داخلی قلب بیمارستان شهید مدنی بستری شدند، مورد بررسی قرار گرفتند.

۶ نفر از بیماران مورد بررسی به علت داشتن معیارهای خروج (شامل ۳ نفر به علت داشتن سابقه‌ی جراحی اخیر، ۲ نفر به علت داشتن بیماری‌های التهابی مزمن هم‌زمان و ۱ نفر به علت سرطان) از مطالعه حذف شدند.

از ۴۰ بیمار باقی مانده‌ی مورد بررسی، ۲۷ مورد (۶۷/۵ درصد) مذکر و ۱۳ مورد (۳۲/۵ درصد) مؤنث بودند که با توجه به آزمون

بررسی شدند که ۵۲ نفر از این افراد، تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۱۰۰۰۰ در ۳ میلی‌متر داشتند و این گونه نتیجه‌گیری شد که آمبولی ریوی حاد، می‌تواند همراه با لوکوسیتوز خفیف باشد (۶).

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت برای اولین بار در سال ۱۹۹۶ توسط Burgess و همکاران جهت بررسی ترکیب یافته‌های آزمایشگاهی آدنوزین دآمیناز پلورال و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در افزایش ویژگی جهت تشخیص پلوریت توبرکلوزی استفاده شد (۷) که ترکیب این دو مقدار، به عنوان روش کاربردی در تشخیص پلوریت توبرکلوزی بوده است (۸-۹).

در مطالعه‌ی Karatas و همکاران بر روی بیماران با تشخیص آمبولی ریوی، ۲۰۳ بیمار بستری با تشخیص آمبولی حاد ریوی مورد ارزیابی قرار گرفتند. طی یک بررسی ۲۰ ماهه، ۳۴ بیمار از افراد مورد مطالعه فوت شدند که در این افراد، میزان NLR و PLR به طور قابل توجه و معنی‌داری بالاتر از افراد زنده بود؛ به گونه‌ای که مرگ و میر ۳۰ روز اول در افراد با NLR بالا ۹/۹ و در افراد با NLR پایین ۴/۵ و مرگ و میر ۲۰ ماه پس از تشخیص آمبولی ریوی در افراد با NLR بالا ۸/۴ و در افراد با NLR پایین ۴/۱ بود (۱۰-۱۱).

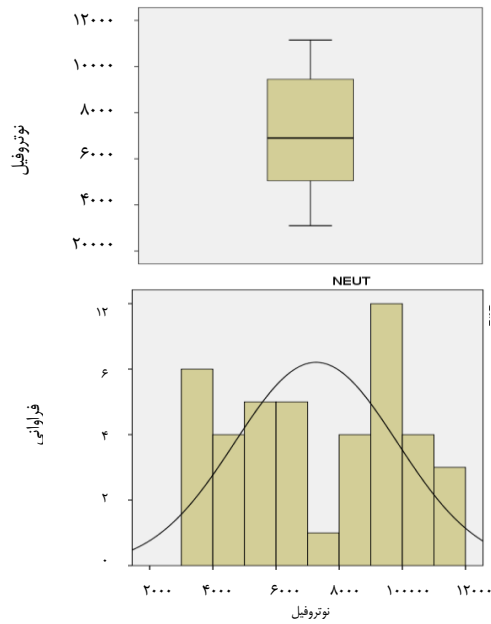
بر اساس بررسی‌های انجام شده، هیچ مطالعه‌ای در زمینه‌ی نقش NLR در بیماران Pulmonary thromboembolism (PTE) دریافت‌کننده‌ی ترومبولیتیک یافت نشد و مشخص نشده است که آیا دادن ترومبولیتیک در بیماران پرخطر می‌تواند در قدرت NLR در پیش‌گویی مرگ و میر تغییری ایجاد کند یا خیر؟. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی وجود ارتباط NLR و مرگ و میر در بیماران ترومبوآمبولی ریوی که تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک قرار گرفته بودند، انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، بر روی بیماران با تشخیص ترومبوآمبولی ریوی که در فاصله‌ی اول فروردین تا آخر اسفند ماه ۱۳۹۴ در بخش Critical care unit (CCU) یا داخلی بیمارستان شهید مدنی بستری شدند و با داروهای ترومبولیتیک تحت درمان قرار گرفتند، انجام شد.

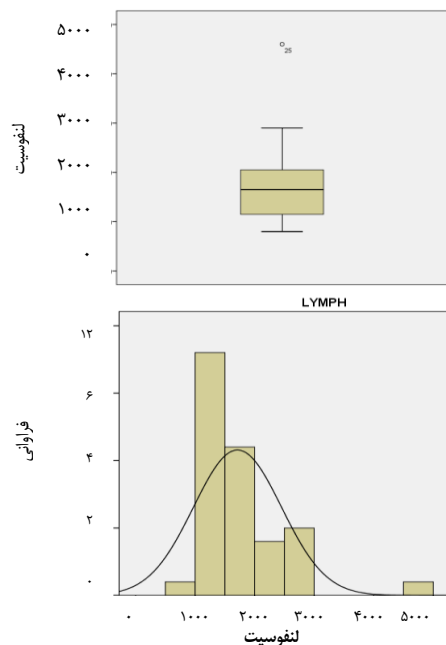
بیماران شامل هر دو جنس و در محدوده‌ی سنی ۹۰-۲۰ سال بودند. بیمارانی که عفونت فعال، سابقه‌ی جراحی ۳ ماه اخیر، سرطان شناخته شده یا بیماری‌های مزمن التهابی داشتند، در غربالگری اولیه از مطالعه حذف شدند.

PTE بر اساس معیارهای تنظیم شده‌ی دانشکده‌ی قلب آمریکا و جامعه‌ی قلب آمریکا تعریف شده است و بیماران بر اساس Computed tomography (CT) و d-Dimer آنژیوگرافی قفسه‌ی سینه تشخیص داده و وارد مطالعه شدند.



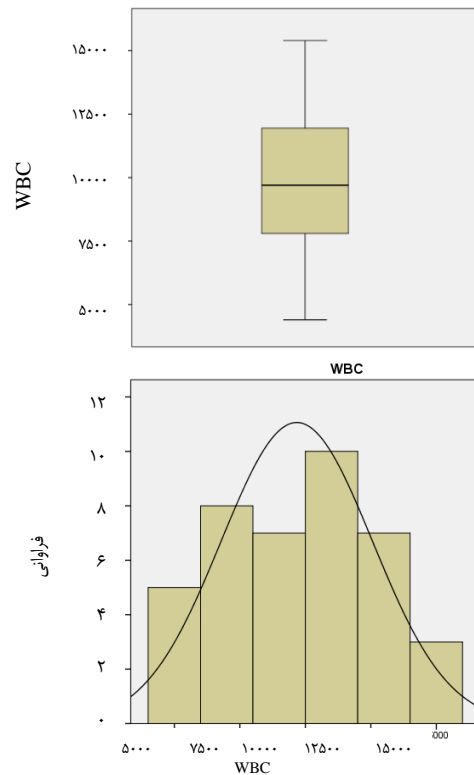
شکل ۲. فراوانی و توزیع تعداد نوتروفیل بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE) در فاصله‌ی زمانی فروردین تا اسفند ۱۳۹۴

میزان NLR در بیمارانی که فوت شدند $1/37 \pm 7/10$ ، به صورت معنی‌داری نسبت به بیماران نجات یافته $2/31 \pm 4/31$ بیشتر بود ($P < 0/01$).



شکل ۳. فراوانی و توزیع تعداد لنفوسیت بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE) در فاصله‌ی زمانی فروردین تا اسفند ۱۳۹۴

One sample binominal test. شیوع بر اساس جنس به صورت معنی‌داری در جنس مذکر بیشتر بود ($P = 0/04$). میانگین سنی بیماران مورد بررسی، $59/90 \pm 13/82$ سال با میانه‌ی ۶۳/۵ سال و نمای ۶۹ سال (در بازه‌ی ۲۳-۷۶ سال) بود. میانگین تعداد WBC بیماران مورد بررسی، $9673/25 \pm 2885/37$ (در محدوده‌ی ۱۵۴۰۰-۴۴۰۰) بود (شکل ۱).

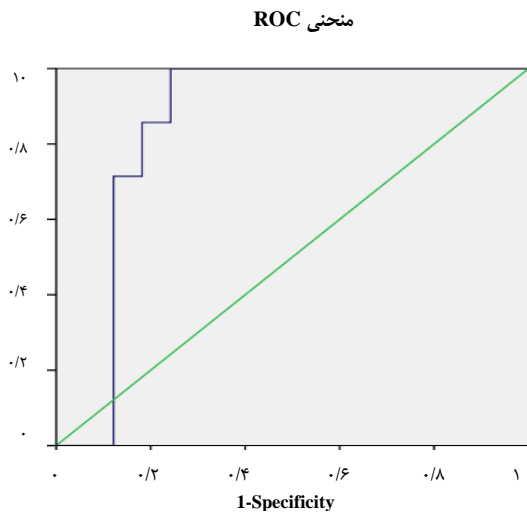


شکل ۱. فراوانی و توزیع تعداد White blood cell (WBC) بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE)

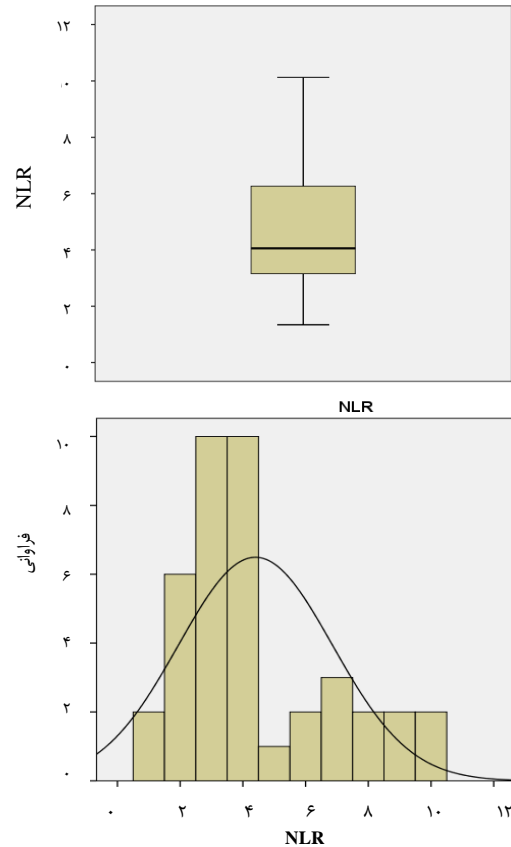
میانگین تعداد نوتروفیل بیماران مورد بررسی $7266/25 \pm 2570/52$ (در محدوده‌ی ۱۱۱۵۰-۳۱۰۰) بود (شکل ۲). میانگین تعداد لنفوسیت بیماران مورد بررسی $1711/25 \pm 739/96$ (در محدوده‌ی ۴۶۰۰-۸۰۰) و میانگین NLR بیماران مورد بررسی $4/80 \pm 2/41$ (۱۰/۱۳-۱/۳۴) بود (شکل‌های ۳ و ۴). میانگین مدت بستری بیماران مورد بررسی $9/95 \pm 4/12$ روز (با دامنه‌ی ۲-۲۲) بود. میزان مرگ و میر در بیماران مورد مطالعه، ۷ نفر (۱۷/۵ درصد) بود.

بین سن بیماران و میزان مرگ و میر با توجه به آزمون Independent t تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/69$). بین جنسیت بیماران و میزان مرگ و میر با توجه به آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/80$) (جدول ۱).

تفاوت معنی داری دیده نشد. همچنین، متغیرهای اثرگذار بر متغیر وابسته (مرگ بیمارستانی) در جدول ۲ آمده است.



شکل ۵. منحنی (ROC) Receiver operating characteristic منحنی نقطه‌ای برش (NLR) Neutrophil-to-lymphocyte ratio در مرگ و میر بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE) تحت ترومبولیتیک تراپی



شکل ۴. فراوانی و توزیع Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE) در فاصله‌ی زمانی فروردین تا اسفند ۱۳۹۴

در تعیین نقطه‌ای برش NLR در پیش‌بینی مرگ و میر، NLR بیشتر از ۵/۴۲ با حساسیت ۸۷/۵ درصد و ویژگی ۸۱/۸ درصد پیش‌بینی کننده‌ی مرگ و میر بود. سطح زیر نمودار Receiver operating characteristic (ROC) ۰/۸۵ درصد ($P < ۰/۰۱$) بود (شکل ۵).

جدول ۱. میزان مرگ و میر بیماران مبتلا به Pulmonary thromboembolism (PTE) نسبت به جنس در فاصله‌ی زمانی فروردین تا اسفند ۱۳۹۴

	جنس		
	مؤنث	مذکر	
مرگ و میر	۷	۵	فوت
	۳۳	۲۲	زنده
کل	۴۰	۲۷	

در بررسی تفاوت سنی بیماران دچار مرگ و میر (۶۱/۸۵ ± ۱۴/۲۲) با افراد زنده (۵۹/۴۸ ± ۱۳/۹۲) با توجه به آزمون t

بحث

یافته‌های بالینی نشان داده‌اند که بیشترین موارد آمبولی ریوی در سن ۶۰-۷۰ سالگی رخ می‌دهند، اما یافته‌های اتوپسی، شیوع بیشتر این بیماری را در سنین ۷۰-۸۰ سالگی نشان داده است (۲).

جدول ۲. متغیرهای مؤثر بر مرگ و میر بیمارستانی

متغیر	نسبت شانس	مقدار P
NLR	۰/۹۴۶	< ۰/۰۱۰
فشار سیستول	۰/۹۳۶	۰/۰۳۷
کراتینین	----	۰/۱۶۷
آلانین آمینوترانسفراز	----	۰/۶۱۷
آسپارات آمینوترانسفراز	----	۰/۵۵۳
آلکانین فسفاتاز	----	۰/۱۸۳
تروپونین ۱	----	۰/۶۱۷
ضربان قلب	----	۰/۳۳۴
فشار دیاستول	----	۰/۵۶۱
هموگلوبولین	----	۰/۱۲۱
پلاکت	----	۰/۷۲۲

NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio

در مطالعه‌ی افضل و همکاران، مشاهده شد که برای اولین بار، افزایش میزان WBC در ترومبوآمبولی ریوی حاد دیده شد. در این

حاضر می‌باشد؛ هر چند میزان کلی NLR در بیماران فوت شده در مطالعه‌ی حاضر، کمتر از مطالعه‌ی پیش‌گفته است که علت احتمالی آن، تعداد کم بیماران در مطالعه‌ی حاضر و عدم پی‌گیری طولانی می‌باشد. Yanartas و همکاران، توانایی تخمین مرگ و میر بیماران با پرفشاری خون ترومبوآمبولیک ریوی مزمن توسط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت را مورد ارزیابی قرار دادند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در این بیماران، به میزان قابل توجهی بالا بود. به طور واضح، میزان مرگ و میر و مقاومت عروق ریوی به دنبال جراحی در این بیماران بیشتر از سایرین بود (۱۱).

با بررسی‌های انجام شده، هیچ مطالعه‌ای که به بررسی نقش NLR در بیماران PTE دریافت‌کننده‌ی ترومبولیتیک پرداخته باشد، یافت نشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه در این راستا بود و مقایسه‌ی یک به یک در این مورد امکان‌پذیر نبود. با این وجود، مطالعات قبلی میزان NLR را در بیماران فوت شده در بازه‌ی ۵/۷-۹/۹ و در بیماران نجات یافته در بازه‌ی ۳/۹-۴/۵ ذکر کرده‌اند که مطالعه‌ی حاضر نیز به اعداد پیش‌گفته نزدیک می‌باشد (۲). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که از NLR به عنوان یک عامل التهابی پیش‌گویی‌کننده‌ی در دسترس و ارزان، می‌تواند در بیماران با ترومبوآمبولی ریوی که ترومبولیتیک دریافت کرده‌اند، در پیش‌گویی مرگ و میر استفاده گردد. در پایان، این مطالعه نشان دهنده‌ی ارتباط بین NLR و ترومبوآمبولی ریوی در بیماران ترومبولیز شده بود؛ به طوری که افزایش NLR منجر به افزایش در مرگ و میر این دسته از بیماران می‌گردد. بنابراین، می‌توان از NLR به عنوان یک عامل پیش‌گویی‌کننده در بیماران بستری با ترومبوآمبولی ریوی که ترومبولیز می‌شوند، استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه به شماره‌ی ۱۴-۶-۱-۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد و حمایت مالی از آن توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز تحقیقات قلب این دانشگاه انجام شده که بدین‌وسیله از آنان تشکر می‌شود. همچنین، از زحمات کادر آزمایشگاه که ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

مطالعه، ۳۸۶ بیمار با تشخیص ترومبوآمبولی حاد ریوی بررسی شدند که ۵۲ نفر از این افراد، تعداد گلبول‌های سفید بیشتر از ۱۰۰۰۰/میلی‌متر مکعب داشتند و این گونه نتیجه‌گیری شد که آمبولی ریوی حاد، می‌تواند همراه با لوکوسیتوز خفیف باشد (۶).

مطالعه‌ی اخیر نیز در راستای مطالعات قبلی بیانگر وجود لکوسیتوز در بیماران با ترومبوآمبولی حاد ریوی بود. هر چند در مطالعه‌ی حاضر، لکوسیتوز شیوع بیشتری (۵۰/۰ درصد) نسبت به مطالعه‌ی افضل و همکاران (۱۳/۴ درصد) داشت. بیمارستان شهید مدنی، مرکز ارجاع بیماران با آمبولی ریه‌ی پرخطر در سراسر استان می‌باشد و بالاتر بودن لکوسیتوز در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند ناشی از خطر بالاتر بیماران باشد.

در مطالعات متعدد انجام شده به خصوص مطالعه‌ی Belohlavek و همکاران، مرگ و میر ترومبوآمبولی ریوی بیماران تحت درمان با داروهای ترومبولیتیک ۸ درصد گزارش شده است (۱).

این نتایج نشان دهنده‌ی مرگ و میر بالاتر بیماران مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر (۱۷/۵) می‌باشد که می‌تواند به علت حجم نمونه‌ی پایین‌تر و مدت کوتاه‌تر مطالعه‌ی حاضر باشد.

میزان NLR در بیمارانی که فوت نمودند ($1/37 \pm 7/10$) به نحو معنی‌داری نسبت به بیماران نجات یافته ($2/31 \pm 4/31$) بیشتر بود.

همسو با مطالعه‌ی حاضر، Kayrak و همکاران در بررسی ارزش پیش‌گویی‌کنندگی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران با تشخیص ترومبوآمبولی ریوی، در مطالعه‌ی گذشته‌نگر خود نشان دادند که $NLR > 9/2$ به ترتیب حساسیت و ویژگی ۶۸/۶ و ۸۰/۵ درصد را دارد. این نتایج، بیانگر ارزش تخمینی مرگ و میر ۳۰ روزه‌ی NLR در ترومبوآمبولی حاد بود (۱۲). مطالعات دیگری نیز نتایجی مشابه داشته است (۱۳-۱۵).

در ارزیابی ارزش پیش‌گویی‌کنندگی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران با تشخیص آمبولی ریوی که توسط Karatas و همکاران انجام شد، ۳۴ مورد از ۲۰۳ بیمار مورد بررسی (۱۶ درصد) فوت شدند که در این افراد، میزان NLR به طور قابل توجه و معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود (۱۰).

نتایج این مطالعه، از نظر عددی به طور تقریبی مشابه مطالعه‌ی

References

1. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* 2013; 18(2): 129-38.
2. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111(2): 273-7.
3. Nakamura M, Nakanishi N, Yamada N, Sakuma M, Miyahara Y, Okada O, et al. Effectiveness and safety of the thrombolytic therapy for acute pulmonary thromboembolism: Results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism

- Research. *Int J Cardiol* 2005; 99(1): 83-9.
4. Madden BP, Sheth A, Ho TBL. Thrombolytic therapy for acute proximal pulmonary embolism without significant haemodynamic compromise. *Respiratory Medicine Extra* 2006; 2(1): 34-8.
 5. Berghaus TM, Thilo C, Bluethgen A, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Effectiveness of thrombolysis in patients with intermediate-risk pulmonary embolism: influence on length of hospital stay. *Adv Ther* 2010; 27(9): 648-54.
 6. Afzal A, Noor HA, Gill SA, Brawner C, Stein PD. Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 115(5): 1329-32.
 7. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109(2): 414-9.
 8. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(1): 5-14.
 9. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97(7): 993-6.
 10. Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Gungor B, Durmus G, Canga Y, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(3): 313-20.
 11. Yanartas M, Kalkan ME, Arslan A, Tas SG, Koksall C, Bekiroglu N, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio can predict postoperative mortality in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 21(3): 229-35.
 12. Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akilli H, Gul EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: A retrospective study. *Heart Lung Circ* 2014; 23(1): 56-62.
 13. Cavus UY, Yildirim S, Sonmez E, Ertan C, Ozeke O. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turk J Med Sci* 2014; 44(1): 50-5.
 14. Soylu K, Gedikli O, Eksi A, Avcioglu Y, Soylu AI, Yuksel S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2016; 12(1): 95-100.
 15. Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 123.

Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Mortality Rate in Patients with Pulmonary Thromboembolism Receiving Thrombolytic Therapy

Bahram Sohrabi¹, Reza Hajizadeh², Abdolmohammad Ranjbar³, Leili Pourafkari³, Morteza Ettehad⁴

Original Article

Abstract

Background: Pulmonary thromboembolism (PTE) is one of the serious and lethal cardiopulmonary diseases. Rapid diagnosis and therapy is of paramount importance. In recent years, various factors including white blood cell count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been used as prognostic factors in acute pulmonary embolism. This study aimed to evaluate the correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality rate in patients with pulmonary thromboembolism treated with thrombolytic drugs.

Methods: A total of 40 patients hospitalized with diagnosis of pulmonary embolism and treated with thrombolytic drugs were enrolled. Clinical data, admission complete blood count (CBC) parameters, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were all recorded. The clinical outcomes of study subjects were determined using hospital-reported mortality data.

Findings: The mean age was 59.90 ± 13.82 years, and 13 patients were women (32.5%). The mean white blood cell (WBC) count was 9673.25 ± 2885.37 . The mean neutrophil-to-lymphocyte ratio was 4.80 ± 2.41 ; 7 patients (17.5%) died during hospital course. The mean neutrophil-to-lymphocyte ratio level was significantly higher among patients who died compared to those who survived (7.10 ± 1.37 vs. 4.31 ± 2.31 ; $P < 0.01$). The cut-off point of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict mortality in these patients was 5.42 with sensitivity and specificity of 87.5% and 81.8%, respectively.

Conclusion: This study showed a correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and hospital mortality rate in patients with acute pulmonary thromboembolism treated with thrombolysis.

Keywords: Pulmonary thromboembolism, Lymphocyte count, Mortality, Therapy, Thrombolytic drugs, Neutrophils

Citation: Sohrabi B, Hajizadeh R, Ranjbar A, Pourafkari L, Ettehad M. **Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Mortality Rate in Patients with Pulmonary Thromboembolism Receiving Thrombolytic Therapy.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1210-6.

1- Associate Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Researcher, Imam Reza Hospital, Social Security Organization, Urmia, Iran

3- Assistant Professor, Department of Cardiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Student of Medicine, Cardiovascular Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Abdolmohammad Ranjbar, Email: dr.am.ranjbar@gmail.com

ارزیابی آنژیوژنز و ضخامت میومترיום رحم موش، بلافاصله قبل از لانه‌گزینی در چرخه طبیعی، همراه با تحریک تخمک‌گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات

غلامرضا دشتی^۱، آریوبرزن فرهادی^۲، محمد جواد سعیدی بروجنی^۳، بهمن رشیدی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: انقباضات میومتر رحمی، نقش کلیدی در شکست یا موفقیت لانه‌گزینی رویان بازی می‌کند. افزون بر آن، آنژیوژنز کافی در میومترיום، یک رویداد مهم برای تأمین خون اندومترיום می‌باشد. به تازگی، مطالعات زیادی به منظور بررسی اثرات سیلدنافیل سترات بر روی باروری زنان انجام شده است. این مطالعه، با هدف بررسی تغییرات ضخامت میومترיום و آنژیوژنز وابسته به آن به دنبال تجویز سیلدنافیل سترات در موش‌هایی که تحریک تخمدانی شده‌اند انجام شد.

روش‌ها: ۳۰ سر موش بالغ ماده و ۱۰ موش بالغ نر خریداری شدند. موش‌های ماده به سه گروه ۱۰ تاپی شاهد (بدون هیچ گونه مداخله)، گونادوتروپین (دریافت کننده Human menopausal gonadotropin یا HMG و Human chorionic gonadotropin یا HCG) و گونادوتروپین + سیلدنافیل سترات (دریافت کننده HCG، HMG و سیلدنافیل سترات) تقسیم شدند. بعد از جفت‌گیری، حیوانات بیهوش و رحم آن‌ها به طور سریع برای اهداف بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی برای سلول‌های Cluster of differentiation 31 (CD31) خارج شد.

یافته‌ها: در گروه سیلدنافیل سترات + گونادوتروپین، ضخامت میومترיום به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های گونادوتروپین و شاهد بود ($P < 0.05$). نتایج ایمونوهیستوشیمی برای سلول‌های CD31 در میوترיום نشان داد که تجویز سیلدنافیل سترات هیچ تغییر معنی‌دار مرتبط با آنژیوژنز را در میوترיום القا نمی‌کند ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: تجویز سیلدنافیل سترات، هیچ تغییر مشهودی را در آنژیوژنز میوترיום ایجاد نمی‌کند، اما سبب افزایش ضخامت آن می‌شود. با این وجود، برای ابراز تصمیم دقیق در مورد نقش سیلدنافیل سترات بر روی پارامترهای اشاره شده، بررسی‌های دقیق مولکولی و افزایش مدت زمان مصرف دارو ضروری می‌باشد.

واژگان کلیدی: سیلدنافیل سترات، میومترיום، آنژیوژنز

ارجاع: دشتی غلامرضا، فرهادی آریوبرزن، سعیدی بروجنی محمد جواد، رشیدی بهمن. ارزیابی آنژیوژنز و ضخامت میوترיום رحم موش، بلافاصله قبل از لانه‌گزینی در چرخه طبیعی، همراه با تحریک تخمک‌گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۲۴-۱۲۱۷

مقدمه

میوتریوم، ضخیم‌ترین لایه‌ی رحم است که از سه (یا چهار) لایه‌ی عضلانی صاف غیر قابل تفکیک تشکیل شده است. لایه‌ی میانی میوتریوم، طبقه‌ی عروقی نام دارد و حاوی شبکه‌ی عروقی و لنفاوی گسترده‌ای است. از شبکه‌ی شریانی موجود در طبقه‌ی عروقی، چندین شاخه جدا می‌شود که پس از ورود به اندومتریوم، تغذیه‌ی عروقی این لایه را عهده‌دار می‌باشد (۱).

یکی از رویدادهای فیزیولوژیکی بسیار مهم و دخیل در یک حاملگی موفق، تطابق عروقی در رحم مادر است. کاهش تون عروقی

رحم و افزایش میزان جریان خون، دو رویداد مهم در جریان حاملگی هستند که هر دو رویداد، با افزایش مبادلات بین مادر و جنین در حال رشد مرتبط می‌باشند. به نظر می‌رسد، انقباض میوزنیک وابسته به فشار، یک گام اساسی در تنظیم تون پایه‌ی عروق رحم و افزایش میزان جریان خون در آن‌ها باشد (۴-۲).

سیلدنافیل سترات یا وایاگرا در ابتدا به عنوان یک کاهنده‌ی فشار خون برای درمان فشار خون بالای ریوی مورد استفاده قرار گرفت. سپس، با توجه به تحقیقات صورت گرفته، برای درمان ناتوانی جنسی مردانه و به خصوص اختلال در نعوظ استفاده شد (۵). این دارو، جزء

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه علوم تشریحی و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: بهمن رشیدی

ادامه و اتمام بارداری نمی‌باشند نیز نابارور محسوب می‌شوند. بارداری، فرایندی است که مراحل فراوانی را شامل می‌شود. در هر دوره‌ی ماهیانه، یک تخمک از یکی از تخمدان‌ها آزاد می‌شود و از طریق لوله‌ی فالوپ به سمت رحم می‌رود و چنانچه اسپرم به آن پیوسته و لقاح اتفاق بیفتد، در صورت لانه‌گزینی در رحم، بارداری رخ می‌دهد و در صورت عدم لانه‌گزینی، ناباروری ایجاد می‌شود.

در مطالعات انجام شده، شیوع ناباروری در چین حدود ۹ درصد، در آمریکا ۱۵-۱۰ درصد و در سبیری حدود ۱۶ درصد برآورد شده است. این میزان در ایران حدود ۲۵-۲۳ درصد گزارش شده است (۲۴-۲۱). تاکنون مطالعات زیادی برای یافتن علل مختلف نازایی صورت گرفته است. یکی از علل شناخته شده‌ی نازایی که به آن کمتر پرداخته شده است، لانه‌گزینی ناموفق زیگوت به دلیل ضخامت ناکافی آندومتر رحم ناشی از خون‌رسانی ناکافی از میومتر به آندومتر می‌باشد (۲۵). از طرف دیگر، انقباضات رحمی ناشی از میومتریم نیز می‌تواند بلافاصله قبل از لانه‌گزینی، مانع از لانه‌گزینی موفق گردد (۲۷-۲۶).

به نظر می‌رسد سیلدنافیل سیترات، می‌تواند از طریق افزایش ماندگاری نیتریک اکساید در عضلات صاف و همچنین، استراحت میومتر و از طرف دیگر، از طریق انبساط عروقی، خون‌رسانی به آندومتریم را افزایش دهد و نقش مهمی را در موفقیت بارداری بازی کند. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی اثرات احتمالی سیلدنافیل سیترات بر ضخامت میومتریم و همچنین، آنژیوتنز آن پرداخته شد.

روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی و طراحی مطالعه: این مطالعه بر روی تعداد ۳۰ سر موش سوری ماده‌ی بالغ با وزن تقریبی بین ۳۰-۲۵ گرم و تعداد ۱۰ سر موش نر بالغ از همان نژاد انجام شد. حیوانات از انستیتو پاستور خریداری و به خانه‌ی حیوانات گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل گردیدند. در طول مدت مطالعه، تمام موش‌ها با شرایط استاندارد، در چرخه‌ی نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. در طول مدت انجام مطالعه، حیوانات به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

موش‌های ماده با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی ساده، به ۳ گروه ۱۰ تایی تحت عنوان‌های گروه شاهد، گروه گنادوتروپین و گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات تقسیم شدند. جهت تحریک تخمک‌گذاری، از داروهای Human monopsal gonathotropine (HMG) و Human chorionic gonathotropine (HCG) که باعث ایجاد فرایند تخمک‌گذاری و ایجاد شرایط مناسب برای فرایند

خانواده‌ی فسفودی استراز ۵ (phosphodiesterase-5 یا PDE-5) می‌باشد و از طریق هیدرولیز آنزیم‌های تخریب‌کننده‌ی گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic guanosine monophosphate یا cGMP) باعث افزایش میزان داخل سلولی آن و در نهایت، افزایش نیتریک اکساید (Nitric oxide یا NO) در داخل سلول عضله‌ی صاف و در نتیجه شل شدن عضلات می‌گردد (۶).

در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی به بررسی اثرات سیلدنافیل سیترات بر سیستم تولید مثل زنانه پرداخته‌اند. افزایش ضخامت آندومتریم، افزایش جریان خون رحمی و افزایش شانس بقای تخمک، پاره‌ای از اثرات اثبات شده‌ی سیلدنافیل سیترات می‌باشد (۱۱-۷).

آنژیوتنز، فرایندی کنترل شده است و در افراد بالغ به غیر از مواردی مثل ترمیم زخم و دوره‌ی ماهانه در خانم‌ها، به ندرت رخ می‌دهد. محققان بر این عقیده‌اند که برای القای آنژیوتنز، کاهش اکسیژن خون (هیپوکسی) در بافت از اهمیت زیادی برخوردار است. در چنین شرایطی، بافت دچار هیپوکسی، اقدام به سنتز و رهاسازی عواملی نظیر عامل رشد اندوتلیال عروقی می‌کند (۱۲). این عوامل پس از اتصال به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های اندوتلیال، منجر به فعال شدن آن‌ها می‌شوند. با شروع فعالیت سلول‌های اندوتلیال، انواع خاصی از متالوپروتئینازها از سلول‌های پیش‌گفته ترشح می‌شود و غشای پایه را در این منطقه تجزیه می‌کند. با هضم غشای پایه، سلول‌های اندوتلیال اقدام به مهاجرت و تکثیر می‌نمایند. علاوه بر این، مولکول‌های اتصالاتی نظیر اینتگرین‌ها نیز به فرایند کشیدن و جلو رفتن جوانه‌های رگ‌های خونی در حال رشد کمک می‌نمایند (۱۵-۱۳).

در مطالعات اخیر، به نقش سیلدنافیل در پیشبرد فرایند آنژیوتنز اشاره شده است و آن را به عنوان یکی از پتانسیل‌های درمانی در شرایطی که نیاز به تشکیل عروق جدید است، معرفی کرده‌اند (۱۸-۱۶). این گونه بیان شده است که افزایش داخل سلولی NO، سبب تحریک تشکیل عروق خونی جدید می‌شود و مهار کننده‌های سنتز NO سبب کاهش نئوواسکولاریزاسیون در پاسخ به ایسکمی بافتی می‌گردد. افزون بر آن، مهار فارماکولوژیک تولید NO، سبب کاهش خصوصیت آنژیوتنزی سلول‌های اندوتلیال کشت داده شده گردید.

چنین پیشنهاد شده است که cGMP یک واسطه‌ی مهم در القای اثرات آنژیوتنیک NO می‌باشد. با علم به این موضوع که سیلدنافیل سیترات سبب افزایش غلظت درون سلولی cGMP و NO می‌شود، در سال‌های اخیر مطالعات زیادی به بررسی و اثبات اثرات این دارو در پیشبرد فرایند آنژیوتنز پرداخته‌اند (۱۹، ۱۷).

ناباروری به معنای عدم توانایی در باردار شدن پس از یک سال تلاش می‌باشد (۲۰). همچنین، زنانی که باردار شده‌اند، اما قادر به

لحاق در آندومتر می‌شوند، استفاده گردید.

در گروه شاهد، هیچ گونه مداخله‌ای انجام نشد. ابتدا، برای تحریک تخمک‌گذاری، به موش‌ها در همه‌ی گروه‌های مورد، HMG به میزان ۷/۵ واحد بین‌المللی به صورت داخل صفاقی (Intraperitoneal یا IP) تزریق شد و ۴۸ ساعت پس از آن، HCG به مقدار ۷/۵ واحد بین‌المللی به همان روش تزریق گردید. سپس، در همه‌ی گروه‌ها، هر سه موش ماده با یک موش نر برای جفت‌گیری در یک قفس قرار داده شدند. همچنین، به موش‌های گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات به فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق HCG، سیلدنافیل سیترات با دز ۳ mg/kg میلی‌گرم/کیلوگرم (۶-۵) برای هر موش تزریق گردید. مدت ۹۶ ساعت پس از تزریق HCG، موش‌های گروه‌های مورد مطالعه، با کلرال هیدرات با دز ۳۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش (۲۸) و رحم آن‌ها با محیط کشت شستشو داده شد. فقط از رحم موش‌هایی که حاوی بلاستوسیست بودند، نمونه‌برداری از ۱/۳ میانی رحم انجام شد.

هیستومورفولوژی (Histomorphology): رحم موش‌های حاوی بلاستوسیست، جهت عملیات تثبیت (Fixation) در محلول تثبیت کننده‌ی (Fixative) فرمالین ۱۰ درصد با pH = ۷/۲ به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند. سپس، قطعه‌ی بافتی در دستگاه اتوتکنیکون جهت پردازش قرار داده شد. با استفاده از دستگاه میکروتوم، مقاطع ۵ میکرومتری به صورت سریال سکشن (Serial section) برای مطالعات بافت‌شناسی و مقاطع ۴ میکرومتری و به فواصل ۵۰۰ میکرومتر برای مطالعات ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) تهیه گردید. در این مرحله، برش‌های تهیه شده بر روی لام حاوی پلی‌الیزین قرار داده شد تا روی لام بچسبد و بدین ترتیب، لام‌ها آماده‌ی رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی شدند.

هیستومورفومتیک (Histomorphometrics): در تمام گروه‌های تحت مطالعه، برای اندازه‌گیری ضخامت میومتریوم، تمام لام‌هایی که برش بافتی به صورت یک دایره بود، به صورت تصادفی انتخاب گردید. سپس، فوتوگراف میکروسکوپ نوری از همه‌ی نمونه‌های انتخاب شده، توسط نرم‌افزار Motic Image Plus 3.2 و با عدسی ۴۰ عکس‌برداری گردید و ضخامت میومتریوم که از حد فاصل خارجی بین پری‌تریوم و میومتریوم تا ناحیه‌ی بازال آندومتر می‌باشد، اندازه‌گیری شد. شایان ذکر است که در هر گروه، به طور متوسط ۲۰۰ ناحیه اندازه گرفته شد.

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی: جهت تعیین میزان آنژیوزنز و تشخیص سلول‌های اندوتلیال، از روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. برای تعیین سلول‌های اندوتلیال، از آنتی‌بادی مونوکلونال Anti-CD 31 (Biovision, USA) به عنوان شاخص سلولی

اندوتلیال استفاده گردید. اساس این روش، بر پایه‌ی اتصال آنتی‌ژن موجود در بافت به آنتی‌بادی اولیه در مرحله‌ی اول می‌باشد و در مرحله‌ی دوم، آنتی‌بادی ثانویه متصل به آنزیم پراکسیداز که علیه آنتی‌بادی اولیه ساخته شده است، در اختیار بافت قرار می‌گیرد. بنابراین، آنتی‌بادی اولیه به عنوان آنتی‌ژن برای آنتی‌بادی ثانویه عمل می‌کند. کمپلکس آنتی‌بادی نشان‌دار (آنتی‌بادی ثانویه) و آنتی‌بادی اولیه را می‌توان با استفاده از سوبسترای آنزیم نمایان ساخت. مقاطع بافتی تهیه شده از میومتریوم رحم موش، در زیر میکروسکوپ BH4 Olympus با بزرگ‌نمایی ۴۰× بررسی شدند و سلول‌های اندوتلیال مشخص شده در تمام نمونه‌ها، در یک دور کامل از میومتریوم و به صورت یک مقطع دایره‌ای کامل شمارش گردید. شایان ذکر است ۲۰ فیلد انتخابی به صورت تصادفی از هر نمونه انتخاب گردید.

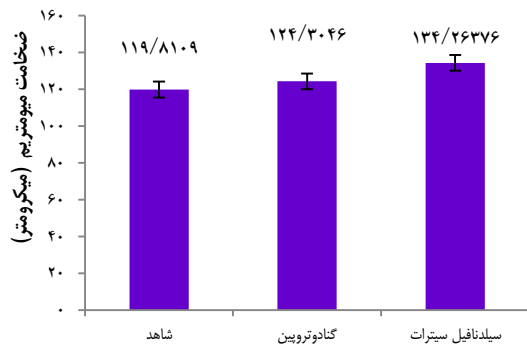
تجزیه و تحلیل اطلاعات: پس از اندازه‌گیری ضخامت میومتریوم در زیر میکروسکوپ نوری و با استفاده از نرم‌افزار Motic Image Plus 3.2 و همچنین پس از شمارش تعداد سلول‌های اندوتلیال با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی و بر اساس نشانگر 31 Cluster of differentiation (CD31)، داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از روش‌های آماری One-way ANOVA و Least significant difference (LSD) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد بررسی آماری قرار گرفت. مقدار $P < 0/05$ ، به عنوان ارتباط معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشاهدات میکروسکوپی نشان داد که مقاطع بافتی تهیه شده دارای پری‌تریوم، میومتریوم و اندومتریوم بسیار واضح بودند. لومن رحم توسط سلول‌های اپی‌تلیال لومینال با ساختمان استوانه‌ای و هسته‌ی قاعده‌ای پوشیده شده است. ساختمان غدد رحمی و اندومتریوم مرحله‌ی پیش از لانه‌گزینی را نشان داد که شامل اندومتریوم خیزدار و ماتریکس خارج سلولی فراوان بود (شکل ۱ا).

میانگین \pm انحراف استاندارد ضخامت میومتریوم بر اساس واحد میکرومتر محاسبه گردید (شکل ۱). نتایج حاکی از اختلاف معنی‌دار در گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات نسبت به دو گروه گنادوتروپین و شاهد بود (شکل ۲).

میزان ضخامت میومتریوم در گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات، گنادوتروپین و شاهد به ترتیب $9/96 \pm 134/26$ ، $9/61 \pm 124/30$ و $10/41 \pm 119/81$ میکرومتر بود.

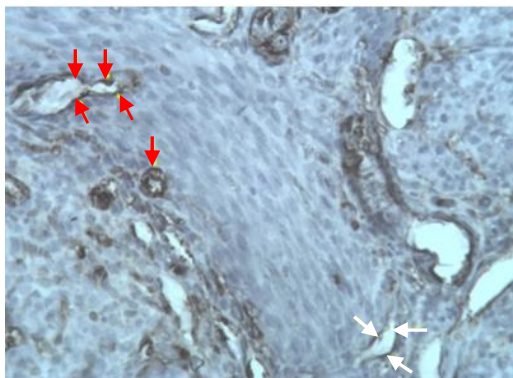


شکل ۲. ضخامت میومتریم رحمی در گروه‌های سه گانه‌ی تحت مطالعه. ضخامت گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات به طور معنی‌داری بیشتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/05$). بین ضخامت میومتر دو گروه شاهد و گنادوتروپین، اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

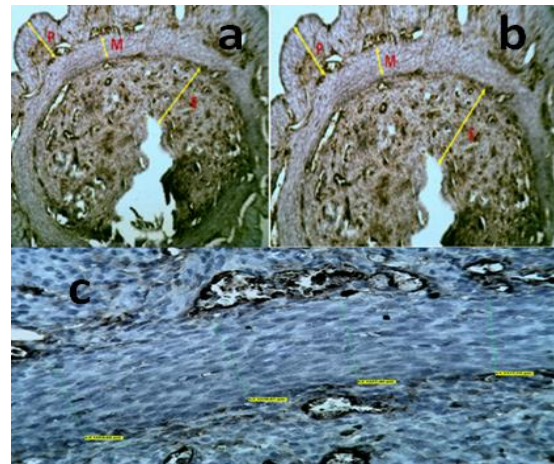
بحث

شکست لانه‌گزینی، در بسیاری از موارد مسؤول ایجاد ناباروری و مهم‌ترین عامل محدود کننده برای دستیابی به نتیجه‌ی موفق در استفاده از روش‌های کمک باروری می‌باشد. روند لانه‌گزینی، نیاز به مشارکت دو جانبه از سوی جنین و آندومتر دارد (۲۹).

به طور کلی، مرحله‌ی اتصال در حین دوره‌ی پنجره‌ی لانه‌گزینی انجام می‌شود، در حالی که تهاجم در اواخر مرحله‌ی ترشخی رخ می‌دهد (۳۰). تعامل بین جنین و آندومتر به وسیله‌ی یک تعامل مولکولی، با مشارکت سیتوکاین‌ها، عوامل رشد، هورمون‌ها و مولکول‌های چسبنده‌ی سلولی، تحت تأثیر قرار می‌گیرد و پذیرندگی آندومتر را سبب می‌شود. همچنین، آنژیوزنز فرایندی است که در لانه‌گزینی انسان نقش به‌سزایی دارد (۳۲-۳۰). آنژیوزنز تحت تأثیر تعامل بین عوامل تحریک کننده و مهارری رخ می‌دهد.



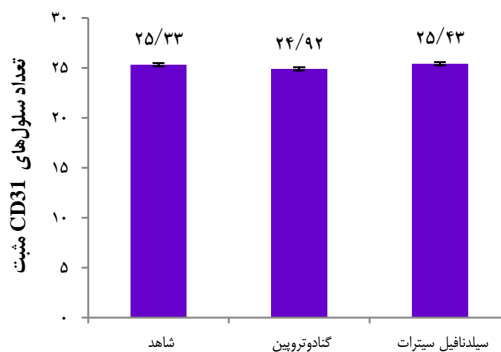
شکل ۳. سمت چپ بیانگر تصویر ایمونوهیستوشیمی مربوط به سلول‌های CD31 (Cluster of differentiation 31) مثبت است (بزرگ‌نمایی $\times 40$). این سلول‌ها مشابه سلول‌های اندوتلیال و به رنگ قهوه‌ای می‌باشند (بیگان قرمز). سمت راست بیانگر تعداد سلول‌های CD31 مثبت است. همان‌طور که دیده می‌شود، هیچ اختلاف معنی‌داری بین تعداد سلول‌ها در گروه‌های سه گانه‌ی تحت مطالعه دیده نمی‌شود.



شکل ۱. فتوگراف میکروسکوپ نوری از رحم موش‌های سوری به منظور مشخص کردن لایه‌های رحمی و ضخامت میومتریم. در شکل‌های بالا، P بیانگر پری‌متریوم، M بیانگر میومتریم و E نشان دهنده‌ی اندومتریم می‌باشد (a و b). در شکل c، ضخامت میومتریم دیده می‌شود.

با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی، تعداد سلول‌های اندوتلیال با استفاده از نشانگر CD31 به کمک میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ‌نمایی $\times 40$ شمارش گردید. در این مطالعه، تعداد سلول‌های اندوتلیال با استفاده از این نشانگر به رنگ قهوه‌ای تیره مشخص شد و اختلاف معنی‌داری بین هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه دیده نشد (شکل ۳).

طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر که با شمارش سلول‌های اندوتلیال بر روی ۲۰ فیلد انتخابی به روش تصادفی ساده صورت گرفت، به طور میانگین تعداد سلول‌های اندوتلیال در گروه شاهد برابر با $11/15 \pm 25/33$ ، در گروه گنادوتروپین $24/16 \pm 24/92$ و در گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات برابر با $27/42 \pm 25/43$ بود.



میومتر نقش مهمی در این امر دارد؛ چرا که عروقی که اندومتریم را خون‌رسانی می‌کنند، همگی از میومتریم منشأ می‌گیرند (۳۷).

در مطالعه‌ی حاضر، تفاوت معنی‌داری در آنژیوتنز گروه‌های سه گانه‌ی تحت مطالعه دیده نشد. به عبارت دیگر، می‌توان گفت که سیلدنافیل سیترات، سبب افزایش آنژیوتنز میوتریم نشده است که می‌تواند به علت کوتاه بودن دوره‌ی درمان و دز پایین داروی مصرفی باشد.

مشکلات مرتبط با ناباروری زنانه، یکی از مسایل مهم مرتبط با سرویس‌های بهداشت جهانی است. تحریکات هورمونی تخمدان به منظور بهبود تخمک‌گذاری، یکی از درمان‌های اصلی در برخورد با این طیف از بیماران می‌باشد. مطالعات تجربی نقش به‌سزایی در پیشبرد دانش تولید مثل ایفا می‌کنند.

نکته‌ی حایز اهمیت در اجرای مدل‌های حیوانی، توجه به سن حیوان است؛ به طوری که باید بیان‌کننده‌ی شرایط مشابهی با موارد انسانی باشد. در مطالعه‌ی حاضر، زمان ۹۶ ساعت بعد از تزریق گنادوتروپین برای بررسی بافتی انتخاب گردید؛ چرا که این زمان، به طور تقریبی مصادف با زمان لانه‌گزینی جنین موش است و وقایع این دوره، نقش مهمی در موفقیت یا شکست بارداری ایفا می‌کند (۳۸).

همچنین، در مطالعه‌ی حاضر، از روش ایمونوهیستوشیمی برای بررسی آنژیوتنز میومتریم استفاده شد. این روش، تنها روش دقیق برای بررسی آنژیوتنز نمی‌باشد، اما به نظر می‌رسد یک تکنیک مناسب برای بررسی روند تغییرات آنژیوتنز باشد. به منظور اجتناب از اشتباهات تشخیصی، به پاره‌ای از خصوصیات کلیدی سلول‌های CD31 مثبت، توجه خاصی شد. در این روش، از آن جایی که آنزیم پراکسیداز با دی‌آمینو بنزیدین واکنش می‌دهد، دی‌آمینو بنزیدین به عنوان سوپسترای پراکسیداز شناخته می‌شود. محصول واکنش رنگ قهوه‌ای تیره ایجاد می‌کند که با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده و بررسی می‌باشد (۳۸، ۶).

همچنین، این سلول‌ها ظاهری شبیه سلول‌های سنگفرشی ساده دارند که در سطح داخلی ریز عروق‌ها قرار گرفته‌اند.

آنژیوتنز و لانه‌گزینی، دو فرایند ضروری و وابسته به هم می‌باشد. در این مطالعه، با استفاده از داروهای تحریک‌کننده‌ی تخمک‌گذاری و سیلدنافیل سیترات، ضخامت میومتر از لحاظ آماری در گروه سیلدنافیل سیترات نسبت به گروه شاهد تغییر معنی‌داری داشت. این در حالی بود که با استفاده از نشانگر CD31، آنژیوتنز از لحاظ آماری در تمام گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌داد.

بی‌شک، با کشف داروهای مؤثر و تحریک‌کننده‌ی آنژیوتنز، می‌توان باعث ایجاد خصوصیات بهتر در پذیرندگی آندومتر از جمله رساندن ضخامت آندومتریم به حد طبیعی و مانع شکست لانه‌گزینی در روش‌های کمک باروری شد. امید است که با پیشرفت‌های اخیر

در سال‌های اخیر، پاره‌ای از مطالعات به عملکرد بهینه‌ی سیلدنافیل سیترات بر روی سیستم تولید مثل زنانه پرداخته‌اند. به عنوان مثال، Taskin و همکاران، به نقش بهینه‌ی سیلدنافیل سیترات در محافظت از تخمک‌های بیماران سرطانی که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند، اشاره دارند (۳۳).

پاره‌ای دیگر از مطالعات، بر نقش مصرف سیلدنافیل سیترات واژینال در بهبود تکامل اندومتريال در زنان حامله تأکید می‌کنند (۳۴، ۱۸). همچنین، Mangal و Mehirishi، اثرات مصرف سیلدنافیل سیترات در جریان خون و افزایش ضخامت آندومتر را به وضوح تأیید کرده‌اند (۳۵). در مطالعه‌ی حاضر، اثرات این دارو بر روی ضخامت میومتر بررسی شد؛ چرا که انقباضات رحمی که از میومتریم منشأ می‌گیرند، یکی از علل پس‌زدگی رویان و شکست حاملگی به حساب می‌آیند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ضخامت میومتریم در گروهی که سیلدنافیل سیترات مصرف کرده بودند، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد و گنادوتروپین بود.

این مسأله، می‌تواند نشان‌دهنده‌ی آسودگی عضلانی بیشتر در گروه سیلدنافیل سیترات و شاید به علت افزایش نیتریک اکساید در داخل سلول عضله‌ی صاف و در نتیجه‌ی شل شدن عضلات میومتریم باشد، اما اظهار نظر قطعی منوط به انجام مطالعات الکتروفیزیولوژی است.

نتایج مطالعات Khan و همکاران، اثرات سیلدنافیل سیترات در افزایش آسودگی عضلانی میومتریم رحمی را اثبات کردند (۳۶). آن‌ها در مطالعه‌ی خود بیان داشتند که اثر سیلدنافیل در آسودگی عضلانی میومتریم، غیر وابسته به cGMP می‌باشد و از طریق کانال‌های پتاسیم، این اثر القا می‌شود.

به تازگی، سیلدنافیل سیترات به عنوان یکی از پتانسیل‌های درمانی در شرایطی که ضرورت پیشبرد آنژیوتنز احساس می‌شود، مطرح شده است. همان‌طور که گفته شد، افزایش غلظت درون سلولی NO به عنوان یک عامل دخیل در روند آنژیوتنز مطرح شده است. از طرفی، cGMP یک واسطه‌ی حیاتی در القای آنژیوتنز توسط NO می‌باشد.

تا کنون، مطالعات زیادی به نقش سیلدنافیل سیترات در القای آنژیوتنز اشاره داشته‌اند. در مطالعه‌ی حاضر، به اثرات این دارو بر روی بهبود زخم پرداخته شد و نتایج نشان داد که این دارو، از طریق گشادی عروق و افزایش فیروبلاست‌ها باعث تسریع در روند بهبود زخم می‌شود (۱۶).

در مطالعه‌ی مشابه دیگری، به نقش سیلدنافیل سیترات در پیشبرد روند آنژیوتنز و از طریق تنظیم عامل رشد آندوتلیال عروقی اشاره شده است (۱۹). خون‌گیری مناسب آندومتریم، نقش حایز اهمیت در پیشبرد روند طبیعی حاملگی بازی می‌کند. چنانچه گفته شد، آنژیوتنز

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود. بدین وسیله، از معاونت پژوهشی این دانشگاه قدردانی به عمل می‌آید.

در زمینه‌ی مولکولی، شرایطی فراهم شود که با انجام مطالعات گسترده در محیط برون‌تنی و مدل‌های حیوانی، بتوان آنژیوژنز میومتریم و به دنبال آن، بهبود خون‌گیری آندومتریم را در انسان بهبود بخشید و مانع شکست لانه‌گزینی شد.

References

1. Nguyen TT, Shynlova O, Lye SJ. Matrix metalloproteinase expression in the rat myometrium during pregnancy, term labor, and postpartum. *Biol Reprod* 2016; 95(1): 24.
2. Mandala M, Osol G. Physiological remodelling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110(1): 12-8.
3. Osol G, Moore LG. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Microcirculation* 2014; 21(1): 38-47.
4. Osol G, Mandala M. Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 58-71.
5. Rashidi B, Soleimani Rad JI, Roshangar L, Alizadeh MR. Evaluation of pinopodes expression on the mouse endometrium immediately before implantation by treatment with HMG/HCG and sildenafil citrate administration. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(5): 1091-6.
6. Rashidi B, Soleimani Rad J, Roshangar L. Comparison of morphological and morphometrical characteristics in the glandular epithelium of mouse endometrium in preimplantation period after administration HMG-HCG, progesterone and sildenafil citrate. *J Isfahan Med Sch* 2010; 28(112): 656-64. [In Persian].
7. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): A preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15(4): 806-9.
8. Arian DC, Bakan V, Kurutas EB, Sayar H, Coskun A. Protective effect of tadalafil on ischemia/reperfusion injury of rat ovary. *J Pediatr Surg* 2010; 45(11): 2203-9.
9. Celik M, Aksoy AN, Aksoy H, Aksoy Y, Halici Z. Sildenafil reduces ischemia-reperfusion injury in rat ovary: Biochemical and histopathological evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78(3): 162-7.
10. Fetih AN, Habib DM, Abdelaal II, Hussein M, Fetih GN, Othman ER. Adding sildenafil vaginal gel to clomiphene citrate in infertile women with prior clomiphene citrate failure due to thin endometrium: A prospective self-controlled clinical trial. *Facts Views Vis Obgyn* 2017; 9(1): 21-7.
11. Lopez-Tello J, Arias-Alvarez M, Jimenez-Martinez MA, Barbero-Fernandez A, Garcia-Garcia RM, Rodriguez M, et al. The effects of sildenafil citrate on fetoplacental development and haemodynamics in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Reprod Fertil Dev* 2016. [Epub ahead of print].
12. Rashidi B, Malekzadeh M, Goodarzi M, Masoudifar A, Mirzaei H. Green tea and its anti-angiogenesis effects. *Biomed Pharmacother* 2017; 89: 949-56.
13. Weis SM, Cheresch DA. Tumor angiogenesis: Molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 2011; 17(11): 1359-70.
14. Petit I, Jin D, Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: A molecular hub modulating neo-angiogenesis. *Trends Immunol* 2007; 28(7): 299-307.
15. Caporali A, Martello A, Miscianinov V, Maselli D, Vono R, Spinetti G. Contribution of pericyte paracrine regulation of the endothelium to angiogenesis. *Pharmacol Ther* 2017; 171: 56-64.
16. Tas A, Atasoy N, Ozbek H, Aslan L, Yuksel H, Dagoglu CG. Effects of sildenafil citrate (Viagra) in the early phase of healing process in open wounds induced experimentally in dogs. *Acta Vet Brno* 2003; 72: 273-7.
17. Vidavalur R, Penumathsa SV, Zhan L, Thirunavukkarasu M, Maulik N. Sildenafil induces angiogenic response in human coronary arteriolar endothelial cells through the expression of thioredoxin, hemeoxygenase and vascular endothelial growth factor. *Vascul Pharmacol* 2006; 45(2): 91-5.
18. Dehghani Firouzabadi R, Davar R, Hojjat F, Mahdavi M. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013; 11(2): 151-8.
19. Pyriochou A, Zhou Z, Koika V, Petrou C, Cordopatis P, Sessa WC, et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil stimulates angiogenesis through a protein kinase G/MAPK pathway. *J Cell Physiol* 2007; 211(1): 197-204.
20. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2030-6.
21. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22(6): 1506-12.
22. Larsen U. Research on infertility: Which definition should we use? *Fertil Steril* 2005; 83(4): 846-52.
23. Philippov OS, Radionchenko AA, Bolotova VP, Voronovskaya NI, Potemkina TV. Estimation of the prevalence and causes of infertility in western Siberia. *Bull World Health Organ* 1998; 76(2): 183-7.
24. Safarinejad MR. Infertility among couples in a population-based study in Iran: Prevalence and associated risk factors. *Int J Androl* 2008; 31(3): 303-14.
25. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization

- success. *Fertil Steril* 2007; 88(1): 74-81.
26. Bulletti C, de ZD. Uterine contractility and embryo implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(4): 473-84.
 27. Khairy M, Dhillon RK, Chu J, Rajkhowa M, Coomarasamy A. The effect of peri-implantation administration of uterine relaxing agents in assisted reproduction treatment cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016; 32(4): 362-76.
 28. Saeedi Borujeni MJ, Hami J, Hagher H, Rastin M, Sazegar G. Evaluation of Bax and Bcl-2 proteins expression in the rat hippocampus due to childhood febrile seizure. *Iran J Child Neurol* 2016; 10(1): 53-60.
 29. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Racicot K, Mor G. The role of inflammation for a successful implantation. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72(2): 141-7.
 30. Karizbodagh MP, Rashidi B, Sahebkar A, Masoudifar A, Mirzaei H. Implantation Window and Angiogenesis. *J Cell Biochem* 2017; 118(12): 4141-51.
 31. Chen X, Man GCW, Liu Y, Wu F, Huang J, Li TC, et al. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78(2).
 32. Ledee N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75(3): 388-401.
 33. Taskin MI, Yay A, Adali E, Balcioglu E, Inceboz U. Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin-induced ovarian damage in rats. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(4): 272-7.
 34. Takasaki A, Tamura H, Miwa I, Taketani T, Shimamura K, Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: A pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. *Fertil Steril* 2010; 93(6): 1851-8.
 35. Mangal S, Mehirishi S. To study and compare the effect of vaginal sildenafil and estradiol valerate on endometrial thickness, blood flow and pregnancy rates in infertile women undergoing intrauterine insemination. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5(7): 2274-7.
 36. Khan RN, Hamoud H, Warren A, Wong LF, Arulkumaran S. Relaxant action of sildenafil citrate (Viagra) on human myometrium of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 315-21.
 37. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The blood supply of the uterus. 1. Arterial vasculature. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77(8): 673-81.
 38. Rashidi B, Rad JS, Rad LR. Immunohistochemical (Ki-67) study of endometrial maturation in mice after use of phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 154.

The Survey of Angiogenesis and Myometrial Thickness of Preimplantation Mouse Uterine in Natural Cycle in those Received Human Menopausal Gonadotropin-Human Chorionic Gonadotropin (HMG-HCG) and Sildenafil Citrate

Gholam Reza Dashti¹, Ariubarzan Farhadi², Mohammad Javad Saeedi-Borujeni³, Bahman Rashidi¹

Original Article

Abstract

Background: Uterus myometrium contractions play crucial role in break or successful embryo implantation. Furthermore, efficient myometrial angiogenesis is important event for supplying endometrium blood. Recently, many studies were performed for investigating the effects of sildenafil citrate (SC) on female fertility. This study aimed was to assess the changes in myometrial thickness and associated angiogenesis after injections of sildenafil citrate in superovulated mice.

Methods: Thirty adult female mice and ten adult male mice were purchased. The female mice were divided into three equal groups of control without any intervention, gonadotropin receiving human menopausal gonadotropin (HMG) and human chorionic gonadotropin (HCG), and gonadotropin and sildenafil citrate receiving human menopausal gonadotropin, and human chorionic gonadotropin and sildenafil citrate administration. After mating, animals were deeply anesthetized and the uterus was rapidly removed for histology and immunohistochemistry process to identify cluster of differentiation 31 (CD31).

Findings: In gonadotropin + sildenafil citrate group, the thickness of myometrium was significantly thicker than control and gonadotropin groups ($P < 0.05$ for both). The results of immunohistochemistry survey for myometrium CD31 demonstrated that administrated sildenafil citrate did not induce any angiogenesis associated alteration in gonadotropin + sildenafil citrate group ($P > 0.05$).

Conclusion: It may finally conclude that administration of sildenafil citrate does not cause remarkable alterations in myometrial angiogenesis; but increases the thickness of myometrium. Although for realistic decision about the sildenafil citrate effects on aforementioned parameters, more molecular investigations and longer drug consumption periods are necessary.

Keywords: Sildenafil citrate, Myometrium, Angiogenesis

Citation: Dashti GR, Farhadi A, Saeedi-Borujeni MJ, Rashidi B. **The Survey of Angiogenesis and Myometrial Thickness of Preimplantation Mouse Uterine in Natural Cycle in those Received Human Menopausal Gonadotropin-Human Chorionic Gonadotropin (HMG-HCG) and Sildenafil Citrate.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1217-24.

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

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

3- PhD Candidate, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahman Rashidi, Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir

بررسی عفونت‌های قارچی در زخم‌های بیماران سوختگی در اصفهان

بیان کشکی^۱، مصطفی چادگان‌پور^۲، جواهر چعباوی زاده^۳، سیما یادگاری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها توانایی کلونیزاسیون در زخم‌های سوختگی را دارند. امروزه به دلیل استفاده‌ی وسیع از آنتی‌بیوتیک‌های ضد باکتریایی، کلونیزاسیون عوامل قارچی در زخم‌های سوختگی رو به افزایش است. عواملی همچون بروز اختلال سیستم ایمنی در بیماران دچار سوختگی، تخریب عروق خونی در محل و حضور عوامل قارچی در محیط اطراف و فلور طبیعی بدن، کلونیزاسیون عوامل قارچی را به سمت ایجاد عفونت در زخم‌های سوختگی سوق می‌دهد. عفونت زخم، یکی از علل اصلی مرگ و میر در بیماران دچار سوختگی به شمار می‌رود. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی عفونت‌های قارچی در بیماران سوختگی بود.

روش‌ها: از ترشحات و پوسته‌های زخم ۱۱۱ بیمار بستری در بیمارستان سوختگی امام موسی کاظم (ع) اصفهان، با استفاده از دو سوپ استریل نمونه‌گیری به عمل آمد. جهت انجام آزمایش مستقیم، لام‌های رنگ‌آمیزی Giemsa و هیدروکسید پتاسیم تهیه شد. کشت در محیط Sabouraud dextrose agar (SDA) حاوی کلرامفنیکل انجام گرفت. کلنی‌های رشد یافته پس از ۴۸-۲۴ ساعت در دمای ۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، جداسازی و جهت شناسایی با آزمایش Polymerase chain reaction (PCR)، DNA آن تکثیر گردید و محصول به دست آمده برای تعیین توالی ارسال شد.

یافته‌ها: از ۱۱۱ بیمار، یک نمونه (۰/۹ درصد) مثبت و ۱۱۰ نمونه (۹۹/۱ درصد) منفی گزارش گردید. قارچ جداسازی شده از نوع نوروسپورا سیتوفیلا (*Neurospora sitophila*) بود.

نتیجه‌گیری: به دلیل رعایت استانداردهای بین‌المللی بهداشتی در جهت پیشگیری و کنترل عفونت زخم‌های سوختگی در این مرکز، نتایج به دست آمده قابل قبول می‌باشد و پیشنهاد می‌شود روش مورد استفاده در سایر مراکز نیز استفاده گردد.

واژگان کلیدی: سوختگی، عفونت زخم، عفونت قارچی

ارجاع: کشکی بیان، چادگان‌پور مصطفی، چعباوی زاده جواهر، یادگاری سیما. بررسی عفونت‌های قارچی در زخم‌های بیماران سوختگی در اصفهان.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۲۵-۱۲۲۸

مقدمه

سوختگی، نوعی آسیب به بافت‌های بدن است که می‌تواند در اثر تماس با گرمای مستقیم و یا غیر مستقیم با منابع حرارتی ایجاد شود. منابع حرارتی شامل شعله، مایعات و اجسام داغ، مواد شیمیایی، اشعه و جریان الکتریسیته می‌باشد (۱). سوختگی علاوه بر عوارض روحی و روانی، عوارض جسمی و پاتوفیزیولوژیک نیز در انسان به همراه دارد (۲-۳). از عوارض پاتوفیزیولوژیک این آسیب می‌توان به از بین رفتن سد دفاع پوستی و تولید آگزودای غنی از پروتئین‌ها، ایسکمی در محل زخم، اختلال در دریافت عوامل ایمنی و داروها و تضعیف

عملکرد سیستم ایمنی در فرد اشاره کرد (۶-۴). عواملی همچون ایجاد یک محیط مغذی و غنی از پروتئین‌ها، از بین رفتن ایمنی دفاعی پوست، مهار سیستم ایمنی در این بیماران، سوختگی‌های شدید با وسعت زیاد و بستری شدن طولانی مدت در بخش‌های سوختگی، این زخم‌ها را به سمت کلونیزاسیون میکروبی و همچنین، بروز عفونت‌های مکرر سوق می‌دهد (۱۲-۷).

معمول‌ترین عامل عفونت زخم‌های سوختگی طی سال‌های اخیر، باکتری‌ها بوده‌اند (۱۴-۱۳). امروزه برای پیشگیری از بروز عفونت‌های باکتریایی در بیماران دچار سوختگی، از آنتی‌بیوتیک‌های

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

۲- استاد، گروه قارچ و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه قارچ و انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- متخصص بیماری‌های عفونی، مرکز سوختگی امام موسی کاظم (ع)، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: جواهر چعباوی زاده

Email: javaher_chabavi@yahoo.com

ضد باکتریایی به فراوانی استفاده می‌شود. استفاده گسترده از این آنتی‌بیوتیک‌ها، تعادل میان قارچ‌ها و باکتری‌های موجود در فلور طبیعی بدن بیمار را بر هم می‌زند و شرایط را برای رشد عوامل قارچی و بیماری‌زا شدن آن‌ها فراهم می‌کند (۱۵).

از عوامل قارچی شایع در زخم‌های سوختگی می‌توان به گونه‌های کاندیدا، آسپرژیلوس و موکورال‌ها اشاره نمود (۱۶-۱۴). گونه‌های کاندیدا اغلب در زخم‌های سوختگی فقط کلونیزه می‌شوند و به ندرت منجر به بروز عفونت‌های مهاجم در بیماران سوختگی می‌شوند (۱۷). امروزه به دلیل استفاده فراوان از ضد قارچ‌ها قبل از بروز عفونت‌ها، علاوه بر کنترل و پیشگیری ایجاد عفونت در بیماران، شناسن ایجاد گونه‌های مقاومی از قارچ‌ها مانند گونه‌های کاندیداهای غیر آلیکنس، آسپرژیلوس و موکورال‌ها بیشتر شده است (۱۸). این گونه‌ها برخلاف سایر گونه‌های شایع پیشین، توانایی ایجاد عفونت‌های مهاجم در بیماران سوختگی را دارند (۱۹).

برای جلوگیری از ایجاد عفونت توسط میکروارگانیسم‌های مقاوم، درمان‌های آنتی‌بیوتیکی باید بر اساس بررسی هر بیمار بستری در مرکز تعیین گردد. به این صورت که با انجام نمونه‌گیری‌های دوره‌ای از زخم بیمار، الگوریتم‌های مشخصی ایجاد و تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها نیز بر اساس همین الگوریتم‌ها برنامه‌ریزی شود (۱۲).

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع مقطعی بود و به روش توصیفی-تحلیلی بر روی زخم‌های سوختگی بیماران بستری در مرکز سوانح و سوختگی امام موسی کاظم (ع) اصفهان از بهمن سال ۱۳۹۴ تا فروردین سال ۱۳۹۶ انجام شد.

ابتدا پرسش‌نامه مربوط به بیمار شامل سن، جنسیت، وسعت و درجه‌ی سوختگی، نوع عامل سوختگی و مدت زمان بستری در بیمارستان، بر اساس اطلاعات پرستاران بخش، پرونده‌های پزشکی و همراهان بیمار تکمیل گردید. با کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیمار و یا همراه وی، نمونه‌گیری صورت گرفت. در صورت ابراز ناخوشایندی و نارضایتی بیمار از روند انجام نمونه‌گیری، بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. نمونه‌گیری از زخم‌ها پس از گذشت حد اقل یک هفته از بستری شدن بیمار در بیمارستان انجام شد.

نمونه‌های زخم‌های سوختگی به دو صورت مرطوب و خشک بود که نمونه‌های مرطوب توسط دو سواب استریل آغشته به سرم فیزیولوژی از ترشحات زخم بیمار تهیه شد و در لوله‌های آزمایش قرار گرفت. نمونه‌های خشک نیز از پوسته‌های زخم بیماران جمع‌آوری گردید و در پاکت‌های استریل قرار داده شد. نمونه‌ها جهت انجام آزمایش‌های لازم، در اسرع وقت به آزمایشگاه

قارچ‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان انتقال یافت. برای انجام آزمایش مستقیم، با استفاده از یکی از سواب‌های حاوی ترشحات زخم، اسمیری بر روی لام تهیه گردید و پس از خشک شدن با کمک اتانول ثابت شد. در انتها لام‌ها با Giemsa رنگ‌آمیزی گردید و سپس با بزرگنمایی ۱۰۰ میکروسکوپ از نظر وجود هایف، پسودوهایف و اسپوره‌های قارچی مورد بررسی قرار گرفت. در صورت مشاهده‌ی عوامل مخمری و یا میسلیوم‌های قارچی، نمونه‌ی مورد نظر به عنوان مثبت ثبت می‌شد. از پوسته‌های تهیه شده نیز همراه با مقداری محلول هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد، یک لام تهیه گردید و با بزرگنمایی ۴۰ میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت.

سواب دوم آغشته به ترشحات زخم و یا پوسته‌ها، در پلیت‌های حاوی محیط Sabouraud dextrose agar (SDA) همراه با کلرامفنیکل در دو سری کشت داده شد. محیط‌های کشت داده شده در انکوباتور با دمای ۳۰-۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت و پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت بررسی شد و هرگونه رشد و تغییر ایجاد شده، ثبت گردید. محیط‌های کشت بعد از ۳ تا ۴ هفته نگهداری، در صورت عدم رشد به عنوان منفی تلقی شد. در صورت مشاهده‌ی رشد عوامل قارچی، مشخصات ماکروسکوپی و میکروسکوپی کلی‌ها مورد بررسی قرار گرفت و نمونه‌ها به منظور انجام تست‌های مولکولی، در آب مقطر استریل همراه با ۲۰ درصد گلیسرول در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. تهیه‌ی لام تیزمانت (Tease Mount) و اسلاید کالچر (کشت روی لام) نیز با استفاده از کلنی رشد یافته انجام گرفت.

روش مولکولی: در این روش، از نمونه‌ی نگهداری شده در آب مقطر یک کشت تازه تهیه و DNA آن طبق پروتکل روش فنل-کلروفرم استخراج گردید (۲۱-۲۰).

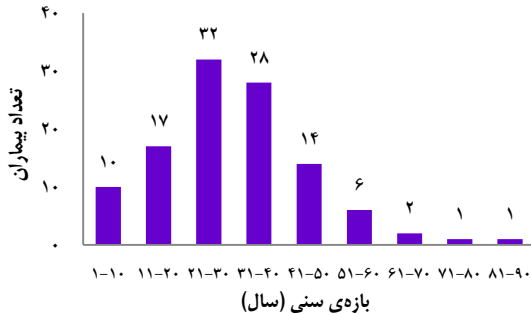
روش فنل-کلروفرم: ۳۰۰ میکرولیتر بافر لیز و ۳۰۰ میکرولیتر محلول فنل-کلروفرم درون یک میکروتیوب ۱/۵ سی‌سی انتقال داده شد. ۲۰ میکرولیتر از کلنی‌های تازه به ترکیب حاصل اضافه گردید. پس از ۳۰ ثانیه ورتکس و ۵ دقیقه سانتریفوژ در دور ۵۰۰۰g، فاز رویی تولید شده جدا گردید و به میکروتیوب جدید انتقال یافت. سپس برابر با حجم مایع رویی، کلروفرم افزوده شد. پس از ورتکس و ۵ دقیقه سانتریفوژ مجدد در دور ۵۰۰۰g، مایع رویی مجدد به میکروتیوب جدیدی انتقال داده شد. دوباره ۲/۵ برابر حجم مایع رویی، ایزوپروپانول یا الکل مطلق به همان میکروتیوب افزوده شد. سپس به میزان ۰/۱ حجم مایع رویی، استات سدیم ۳ مولار (pH = ۵/۲) به محلول حاصل اضافه گردید و نمونه به مدت ۳۰ دقیقه در فریزر با دمای ۲۱- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت و دوباره ۱۰ دقیقه با دور

ژل در جایگاه مخصوص UV doc قرار داده شد و پس از تنظیم نور، تصویر باندها روی نمایشگر مشخص گردید.

خالص‌سازی جهت تعیین توالی: ۲/۵ برابر حجم محصول PCR، الکل مطلق به آن افزوده شد و به خوبی در میکروتیوب مخلوط گردید. ترکیب حاصل به مدت ۳۰ دقیقه در فریزر با دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه و با دور ۱۰۰۰۰ g سانتریفوژ شد. الکل موجود بر روی رسوب DNA به آرامی خارج گردید. میکروتیوب‌ها به منظور خشک شدن الکل باقی مانده، به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه و سپس به مقدار ۲۰ میکرولیتر آب مقطر به محصول اضافه شد. میکروتیوب‌های محتوی محصول PCR، پس از خالص‌سازی آماده گردید و برای تعیین توالی (شرکت Bioneer، کره جنوبی) ارسال شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، از ۱۱۱ بیمار بستری در مرکز سوانح و سوختگی امام موسی کاظم (ع) اصفهان نمونه‌گیری انجام شد. از این تعداد، ۶۲ نفر مرد و ۴۹ نفر زن بودند. محدوده‌ی سنی نمونه‌ها ۱-۸۹ سال بود. بیشترین و کمترین فراوانی سوختگی به ترتیب مربوط به رده‌های سنی ۳۰-۲۱ و ۹۰-۸۱ سال بود (شکل ۱).



شکل ۱. فراوانی بیماران سوختگی بر حسب سن

از ۱۱۱ بیمار مورد بررسی، یک نمونه (۰/۹ درصد) مثبت و ۱۱۰ نمونه (۹۹/۱ درصد) منفی تشخیص داده شد. نمونه‌ی مثبت مربوط به خانمی ۵۲ ساله با سوختگی درجه‌ی ۲ و ۳ از ناحیه‌ی شکم و با وسعت ۶۰ درصد بود. نمونه‌گیری از وی توسط سواب‌های مرطوب و پس از بستری شدن در بخش مراقبت‌های ویژه انجام گرفت. در پرونده‌ی بیمار هیچ‌گونه بیماری زمینه‌ای ثبت نشده بود. در آزمایش مستقیم با هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد، اشکال میسلیم مانند مشاهده شد (شکل ۲، قسمت الف) و پس از تهیه‌ی تیزمانت از کلنی با آنیلین بلو (Aniline Blue)، میسلیم به همراه کنیدی‌های بیضی مشاهده گردید (شکل ۲، قسمت ب).

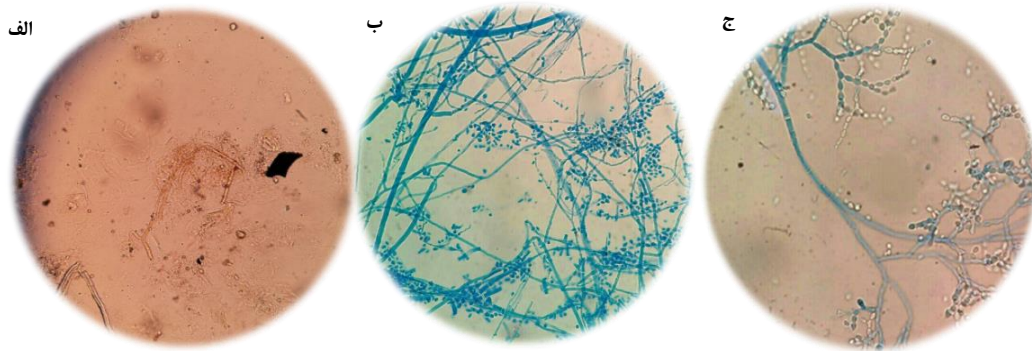
g ۱۰۰۰۰ سانتریفوژ شد. در انتها مایع رویی دور ریخته شد و ۵۰۰ میکرولیتر از الکل ۷۰ درصد جایگزین آن گردید. در این مرحله، ماده‌ی موجود ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ g سانتریفوژ و مایع رویی به دقت خارج شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر بافر Tris-EDTA (TE) به آن اضافه گردید. محلول به دست آمده ورتکس شد و تا زمان انجام فرایند Polymerase chain reaction (PCR) در فریزر با دمای ۲۱- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

تهیه‌ی پرایمرها: بر اساس مطالعات انجام شده، ژن مسؤل کد کردن RNA ریبوزومی (Ribosomal ribonucleic acid یا rRNA)، قطعه‌ی مناسبی برای شناسایی قارچ‌ها می‌باشد. پس از آنالیز قطعات مختلف rRNA مشخص گردید که قطعات ITS1، ITS2 و ITS5 دارای تنوع کافی برای افتراق گونه‌های قارچی می‌باشند. بنابراین، از پرایمرهای یونیورسسال (5'TCCGTAGGTGAACCTGCGG3' ITS1 و 5'TCCTCCGCTTATTGATATGC3' ITS4) که قطعات فوق را تکثیر می‌کنند، استفاده گردید (۲۳-۲۲). پرایمرهای مورد نظر (شرکت سیناژن، ایران) پس از مخلوط شدن با آب مقطر استریل، به رقت مورد نظر رسید و تا زمان مصرف در دمای ۲۱- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید.

روش تکثیر به وسیله‌ی PCR برای انجام فرایند PCR از مواد با غلظت‌هایی که در ادامه آمده است، برای یک واکنش ۲۵ میکرولیتری استفاده شد: پرمیکس ۱۲/۵ میکرولیتر [بافر ۱۰x Deoxynucleotide (۲/۵ میلی‌مولار)، کلرید منیزیم (۲/۵ میلی‌مولار)، Taq DNA Polymerase (۵۰ واحد (dNTP) (۱۰ میلی‌مولار)، آنزیم ITS1 و پرایمر برگشت ITS4 هر بین‌الملل بر میلی‌لیتر)]، پرایمر رفت ITS1 و پرایمر برگشت ITS4 هر کدام یک میکرولیتر از غلظت ۱۰ پیکومول، ۳ میکرولیتر از DNA قارچ مورد نظر و ۷/۵ میکرولیتر آب دیونیزه.

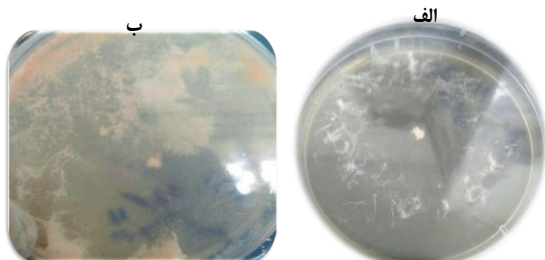
سیکل و شرایط دمایی واکنش: حرارت‌های ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس ۳۰ ثانیه جهت دناتوراسیون، دمای ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه جهت آنیلینگ و دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه برای ۳۰ سیکل متوالی طولیل شدن، جهت تکثیر ژن مورد نظر اعمال گردید و در مرحله‌ی پایانی نیز دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه برای توسعه‌ی نهایی محصول PCR به کار گرفته شد.

الکتروفورز محصولات PCR پس از تهیه، ژل ۱/۵ درصد در داخل سینی الکتروفورز قرار گرفت و بافر Tris-borate-EDTA (TBE) به اندازه‌ی داخل تانک ریخته شد که یک سانتی‌متر بالای ژل را بپوشاند. سپس محصولات PCR داخل چاهک‌های ژل آگارز ریخته شد و با قدرت ۹۰ ولت به مدت ۶۰-۴۵ دقیقه الکتروفورز انجام گرفت. برای رنگ‌آمیزی ژل از رنگ Safe-Stain استفاده شد.



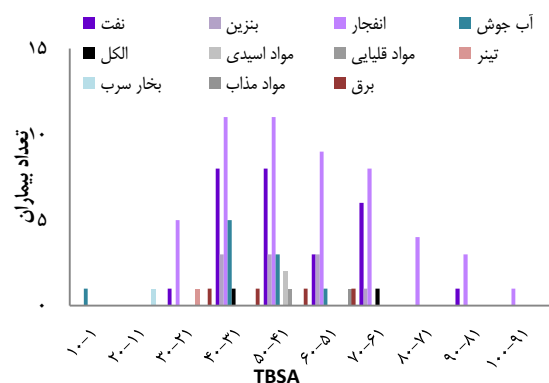
شکل ۲. لام‌های تهیه شده با هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد (الف)، آنیلین بلو (ب) و اسلاید کالچر (ج) با بزرگنمایی $\times 40$

رشد عوامل قارچی در محیط کشت نمونه‌ی یکی از بیماران مشاهده شد. از اتاق بیمار نیز به طور تصادفی نمونه‌ی کشت از هوا تهیه گردید که در آن نیز عوامل قارچی مشابه وجود داشت. نمونه‌ها در دو محیط SDA حاوی کلرامفنیکل کشت داده شد و در انکوباتور با دو دمای ۲۵ و ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به سرعت تکثیر گردید و پس از ۲۴ ساعت، کلنی‌های پنبه‌ای سفید رنگی که به مرور سطح آن‌ها نارنجی شد، رشد کرد. با انجام کشت، کشت روی لام، PCR و تعیین توالی، قارچ نوروسپورا سیتوفیلا تشخیص داده شد (شکل ۴).



شکل ۴. کلنی ۲۴ ساعته (الف) و کلنی ۴۸ ساعته (ب) قارچ نوروسپورا سیتوفیلا در محیط سابرو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل (Sc) و دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد

از این عامل قارچی، کشت روی لام نیز تهیه گردید و کنبی‌های بیضی به طور زنجیروار بر روی فیالید (Phialide) پدیدار شد (شکل ۱، قسمت ج). با توجه به انجام آزمایش PCR و خالص‌سازی محصول آن، نمونه جهت تعیین توالی ارسال و قارچ جدا شد. قارچ شناسایی شده، نوروسپورا سیتوفیلا (*Neurospora sitophila*) بود. همه‌ی بیماران مورد بررسی دارای سوختگی‌های عمیق درجات ۲ و ۳ بودند. بیشتر بیماران سوختگی با وسعت‌های ۳۰-۵۰ درصد داشتند و تعداد اندکی از بیماران دارای سوختگی‌های وسیع بودند. عوامل ایجاد کننده‌ی سوختگی به ترتیب فراوانی شامل انفجار گاز (۶۶/۸۵ درصد)، نفت (۲۴/۳ درصد)، بنزین و آب‌جوش (هر کدام ۹/۰ درصد)، جریان الکتریسیته (۳/۶ درصد)، الکل و مواد اسیدی (۱/۸ درصد)، مواد قلیایی، تینر، بخار سرب و مواد مذاب (هر کدام ۰/۹ درصد) بود (شکل ۳).



شکل ۳. مقایسه‌ی عامل سوختگی با کل وسعت سوختگی بدن (TBSA یا Total body surface area)

حدود ۴ درصد بیماران به دیابت مبتلا بودند که در مدت زمان بستری در بیمارستان، دیابت آن‌ها با مصرف دارو تحت کنترل قرار داشت.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، عوامل قارچی جدا شده از زخم ۱۱۱ بیمار دچار سوختگی مورد بررسی قرار گرفت. میزان فراوانی عوامل قارچی جدا شده از زخم‌ها، ۰/۹ درصد محاسبه شد. قارچ جدا شده از نوع نوروسپورا سیتوفیلا بود.

قارچ نوروسپورا سیتوفیلا در بیشتر نقاط دنیا حضور دارد (۲۴-۲۵). کنبی‌های نارنجی و پودری آن به فراوانی بر روی مواد مصنوعی و طبیعی پراکنده است. برخی اعتقاد دارند که این قارچ توانایی رشد و تکثیر در انسان و حیوان را ندارد (۲۶). گونه‌های

عفونت‌های قارچی احتمالی جلوگیری شود (۳۲). در پژوهش حاضر نیز به منظور پیشگیری از بروز عفونت‌های قارچی مهاجم در بیماران و جلوگیری از افزایش مرگ و میر آن‌ها، در بدو ورود به مرکز، از داروهای ضد قارچ مانند فلوکونازول، کتوکونازول و ایتراکونازول استفاده شد. تجویز داروهای ایتراکونازول، فلوکونازول، کتوکونازول، آمفوتریسین B و ۵-فلوروسیتوزین در مطالعات Luo و همکاران (۳۲) و Ballard و همکاران (۳۱)، مهم‌ترین علت پایین بودن میزان کشت‌های مثبت قارچی بود. اگرچه این امر می‌تواند کمک شایانی به کنترل بروز عفونت‌های قارچی در بیماران دچار سوختگی کند، اما به مرور زمان می‌تواند باعث بروز تغییر در اپیدمیولوژی گونه‌های قارچی شایع در بیماران و پدیدار شدن گونه‌های مقاوم به داروها شود. جهت جلوگیری از بروز این پیامدها، باید نوع درمان‌های ضد قارچی بر اساس بررسی هر بیمار بستری در مرکز از طریق نمونه‌گیری‌های دوره‌ای از زخم و تهیه الگوریتم‌هایی از عوامل بیماری‌زای شایع در بیماران، صورت گیرد (۱۸، ۱۲). بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، به کارگیری روش‌های پیشگیری و درمانی موجود، کارآمد بود و استفاده‌ی به موقع از آنتی‌بیوتیک‌های ضد قارچی، مانع از رشد و بیماری‌زایی عوامل قارچی در زخم بیماران دچار سوختگی شد.

رفیعی و همکاران پژوهشی را بر روی ۴۱۱ بیمار دچار سوختگی در شهر اهواز انجام دادند. از کل بیماران، ۳۶ بیمار (۷/۸ درصد) از نظر وجود عوامل قارچی در نمونه‌ها مثبت گزارش شدند (۳۳). مطالعه‌ی دو ساله‌ی Gupta و همکاران که بر روی نمونه‌های سوپ‌دهان و ترشحات زخم سوختگی‌ها، بافت و خون بیماران انجام گرفت، میزان فراوانی عوامل قارچی جدا شده از ۲۲۰ بیمار سوختگی را ۶۳ درصد عنوان کرد (۳۴). Rafik و همکاران نیز طی انجام تحقیق سه ساله‌ی خود در موراگو، با بررسی نمونه‌های زخم، خلط، ادرار و خون ۱۸۱۲ بیمار دچار سوختگی از نظر وجود گونه‌های قارچی، میزان شیوع عوامل قارچی را ۱۰ درصد اعلام کردند (۳۵). Cen و همکاران مطالعه‌ای را بر روی نمونه‌های زخم، خون، کاتتر، خلط، ادرار و مدفوع ۱۹۴۲ بیمار بستری در بیمارستان انجام دادند و نمونه‌ها را به منظور وجود عوامل قارچی و باکتریایی بررسی کردند. فراوانی عوامل قارچی، ۱۳/۴ درصد گزارش گردید (۳۶).

نتایج تحقیقات ذکر شده (۳۶-۳۳) با نتایج بررسی حاضر تفاوت داشت. از علل این تفاوت می‌توان به تعداد بیشتر نمونه‌های مورد بررسی توسط محققان مطالعات اشاره نمود. در بیشتر پژوهش‌های مذکور به دلیل عدم محدودیت‌های زمانی، امکان بررسی میزان بیشتری از نمونه‌ها در بیماران دچار سوختگی از نظر وجود عوامل قارچی فراهم بود. از سوی دیگر، در بررسی حاضر فقط نتایج حاصل از نمونه‌های زخم سوختگی مورد بررسی قرار گرفت و گزارش شد؛

قارچی نوروسپورا سیتوفیلا اغلب به دلیل رشد سریع، به عنوان آلودگی در محیط‌های آزمایشگاهی شناخته می‌شود (۲۷). در صورتی که چرخه‌ی زندگی قارچ‌ها تحت تأثیر ساختار ژنتیکی گونه‌های قارچی، تغییرات اقلیمی و شاخص‌های مربوط به میزان، در طول زمان متغیر است (۲۵)، می‌توان گفت که با تغییر در چرخه‌ی زندگی، قارچ توانایی‌های متفاوتی در رشد و تکثیر خود طی شرایط متفاوت کسب می‌کند. این قارچ اگرچه ساپروفیت و پاتوژن گیاهان و درختان تلقی می‌شود، اما مانند سایر ساپروفیت‌ها و پاتوژن‌های گیاهی، در شرایط خاص می‌تواند بیماری‌زا باشد. محققان مختلفی مواردی از ایجاد بیماری توسط این قارچ را در گزارش‌های خود منتشر کرده‌اند (۲۷-۳۰). این گزارش‌ها شامل جداسازی گونه‌ی نوروسپورا سیتوفیلا از یک بیمار مبتلا به HIV (۲۷)، بیمار مبتلا به آندوفتالیمیت (۲۸-۲۷)، بیمار مبتلا به پرتیونیت (۲۹) و یک بیمار با آلئولیت (۳۰) می‌باشد. به همین دلیل، کلونیزاسیون گونه‌ی قارچی مذکور و ایجاد بیماری در انسان‌ها، دور از ذهن نیست.

گونه‌های جنس نوروسپورا سیتوفیلا توانایی رشد و تکثیر پس از بروز سوختگی‌های وسیع را دارند و به میزان زیادی از پوشش‌های گیاهی باقی‌مانده از آتش‌سوزی‌ها جدا می‌شوند (۲۵-۲۴). این قارچ نسبت به دماهای بالا (۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد) مقاوم و قادر به ادامه‌ی حیات است (۲۵) و داشتن این ویژگی می‌تواند توجیهی بر جداسازی این قارچ از ضایعات بیماران دچار سوختگی باشد.

Ballard و همکاران با انجام مطالعه‌ی سه ساله‌ای بر روی بیماران دچار سوختگی مراجعه‌کننده به ۱۵ مرکز در کشور آمریکا، از مواضع مختلف زخم‌ها، خون، ادرار، خلط و... نمونه‌گیری انجام دادند. از ۶۹۱۸ بیمار، ۴۳۵ نفر به طور میانگین دارای کشت‌های قارچی مثبت بودند. آن‌ها فراوانی گونه‌های قارچی جدا شده از بیماران را بین ۲۴-۰/۷ درصد گزارش کردند (۳۱) که حداقل درصد اعلام شده با یافته‌های بررسی حاضر (۰/۹ درصد) مطابقت دارد. همچنین، آن‌ها برای تعدادی از بیماران مورد بررسی جهت پیشگیری و درمان عفونت‌های قارچی، داروهای ضد قارچ موضعی و سیستمیک تجویز نمودند (۳۱). نتایج تحقیق Luo و همکاران که بر روی مخمرهای جدا شده از نمونه‌های زخم، خون، ادرار، مدفوع و خلط ۳۹۰۹ بیمار دچار سوختگی بستری در یک مرکز در کشور چین انجام شد، نشان داد که ۳۶ بیمار (۰/۹۲ درصد) از نظر وجود عوامل قارچی مثبت بودند (۳۲) و با وجود تعداد بیشتر نمونه، درصد فراوانی آن‌ها با درصد استخراج شده از پژوهش حاضر همخوانی داشت.

در مطالعه‌ی Luo و همکاران، در روز سوم آسیب، برای بیماران داروهای ضد قارچ از جمله ایتراکونازول، فلوکونازول، کتوکونازول، آمفوتریسین B و ۵-فلوروسیتوزین تجویز گردید تا از بروز

علل دیگر کسب نتایج متفاوت با پژوهش حاضر باشد. از دیگر دلایل نتایج متفاوت، موقعیت جغرافیایی شهر اصفهان می‌باشد که خوشبختانه به لحاظ قرار گرفتن در ناحیه‌ی سرد و خشک، شرایط را برای کلونیزاسیون و رشد عوامل قارچی دشوار می‌سازد. به نظر می‌رسد مجموع این شرایط در کنار هم، توانسته است بستری عاری از عفونت قارچی را برای بیماران دچار سوختگی در این مرکز فراهم نماید.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۳۹۵۳۰۸ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از کلیه‌ی کارکنان مرکز سوانح و سوختگی امام موسی کاظم (ع) اصفهان و گروه قارچ و انگل‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

در صورتی که در اغلب مطالعات ذکر شده با نتایج متفاوت، انواع نمونه‌ها از جمله خون، خلط و ادرار، در کنار نمونه‌های زخم مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به طور کلی بیان گردید و میزان فراوانی عوامل قارچی جدا شده به تفکیک برای هر نمونه اعلام نشده است. چنانچه گزارش فراوانی عوامل قارچی موجود در نمونه‌های زخم، به طور جدا از سایر نتایج اعلام می‌شد، احتمال وجود نتایج مشابه بیشتری در تحقیقات انجام شده با مطالعه‌ی حاضر وجود داشت.

یکی از عوامل مستعد کننده‌ی بروز عفونت‌های قارچی در بیماران دچار سوختگی، وجود بیماری‌های زمینه‌ای در آن‌ها می‌باشد (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر افراد مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای، درصد کمی از بیماران را تشکیل دادند و بیماری‌های آنان با تجویز داروهای لازم با توجه به پرونده‌ی پزشکی‌شان تحت کنترل بود؛ در صورتی که در بیشتر مطالعات ذکر شده، اشاره‌ای به وجود یا عدم وجود بیماری‌های زمینه‌ای در بیماران دچار سوختگی نشده است. بنابراین، احتمال وجود شرایط تأثیرگذار در مطالعات وجود دارد و می‌تواند از

References

- Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2): 403-34.
- Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ* 2004; 328(7453): 1427-9.
- Evers LH, Bhavsar D, Mailander P. The biology of burn injury. *Exp Dermatol* 2010; 19(9): 777-83.
- Bhat VG, Vasaiakar SD. Bacteriological profile and antibiogram of aerobic burn wound isolates in Mthatha, Eastern Cape, South Africa. *South Afr J Epidemiol Infec* 2010; 25(4): 16-9.
- Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis* 2003; 37(4): 543-50.
- Weber J, McManus A. Infection control in burn patients. *Burns* 2004; 30(8): A16-A24.
- de Macedo JL, Santos JB. Bacterial and fungal colonization of burn wounds. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(5): 535-9.
- Struck MF, Gille J. Fungal infections in burns: a comprehensive review. *Ann Burns Fire Disasters* 2013; 26(3): 147-53.
- Luo G, Tan J, Peng Y, Wu J, Huang Y, Peng D, et al. Guideline for diagnosis, prophylaxis and treatment of invasive fungal infection post burn injury in China 2013. *Burns Trauma* 2014; 2(2): 45-52.
- Taneja N, Emmanuel R, Chari PS, Sharma M. A prospective study of hospital-acquired infections in burn patients at a tertiary care referral centre in North India. *Burns* 2004; 30(7): 665-9.
- Fayazov AD, Shukurov SI, Shukurov BI, Sultanov BC, Namazov AN, Ruzimuratov DA. Disorders of the immune system in severely burned patients. *Ann Burns Fire Disasters* 2009; 22(3): 121-30.
- Coban YK. Infection control in severely burned patients. *World J Crit Care Med* 2012; 1(4): 94-101.
- Lari AR, Alaghebandan R. Nosocomial infections in an Iranian burn care center. *Burns* 2000; 26(8): 737-40.
- Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. Emerging infections in burns. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10(5): 389-97.
- Ramage G, Williams C. The clinical importance of fungal biofilms. *Adv Appl Microbiol* 2013; 84: 27-83.
- Lotfi N, Shokohi T. A review on fungal infection in burn patients, diagnosis and treatment. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 23(108): 151-65. [In Persian].
- Howard PA, Cancio LC, McManus AT, Goodwin CW, Kim SH, Pruitt BA. What's new in burn-associated infections? *Current Surgery* 1999; 56(7): 397-405.
- Capoor MR, Sarabahi S, Tiwari VK, Narayanan RP. Fungal infections in burns: Diagnosis and management. *Indian J Plast Surg* 2010; 43(Suppl): S37-S42.
- Kyriopoulos EJ, Kyriakopoulos A, Karonidis A, Gravvanis A, Gamatsi I, Tsironis C, et al. Burn injuries and soft tissue traumas complicated by mucormycosis infection: A report of six cases and review of the literature. *Ann Burns Fire Disasters* 2015; 28(4): 280-7.
- Vesty A, Biswas K, Taylor MW, Gear K, Douglas RG. Evaluating the Impact of DNA Extraction Method on the Representation of Human Oral Bacterial and Fungal Communities. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169877.
- Sambrook J, Russell DW. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc* 2006; 2006(1).
- Zarrin M, Ganj F, Faramarzi S. Analysis of the rDNA

- internal transcribed spacer region of the *Fusarium* species by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Biomed Rep* 2016; 4(4): 471-4.
23. Zarrin M, Erfaninejad M. Molecular variation analysis of *Aspergillus flavus* using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of the internal transcribed spacer rDNA region. *Exp Ther Med* 2016; 12(3): 1628-32.
 24. Luque EM, Gutierrez G, Navarro-Sampedro L, Olmedo M, Rodriguez-Romero J, Ruger-Herreros C, et al. A relationship between carotenoid accumulation and the distribution of species of the fungus *Neurospora* in Spain. *PLoS One* 2012; 7(3): e33658.
 25. Kuo HC, Hui S, Choi J, Asiegbu FO, Valkonen JP, Lee YH. Secret lifestyles of *Neurospora crassa*. *Sci Rep* 2014; 4: 5135.
 26. Perkins DD, Turner BC. *Neurospora* from natural populations: Toward the population biology of a haploid eukaryote. *Exp Mycol* 1988; 12(2): 91-131.
 27. Hood SV, Moore CB, Denning DW. *Neurospora sitophila* pulmonary infection in a patient with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1997; 11(4): 223-6.
 28. Theodore FH, Littman ML, Almeda E. Endophthalmitis following cataract extraction due to *Neurospora sitophila*, a so-called nonpathogenic fungus. *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 35-9.
 29. Radix AE, Bieluch VM, Graeber CW. Peritonitis caused by *Monilia sitophila* in a patient undergoing peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 1996; 19(4): 218-20.
 30. Moreno-Ancillo A, Vicente J, Gomez L, Martin Barroso JA, Barranco P, Cabanas R, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to a covered and heated swimming pool environment. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114(2): 205-6.
 31. Ballard J, Edelman L, Saffle J, Sheridan R, Kagan R, Bracco D, et al. Positive fungal cultures in burn patients: A multicenter review. *J Burn Care Res* 2008; 29(1): 213-21.
 32. Luo G, Peng Y, Yuan Z, Cheng W, Wu J, Fitzgerald M. Yeast from burn patients at a major burn centre of China. *Burns* 2011; 37(2): 299-303.
 33. Rafiei A, Hemadi A, Hamzehlooie F. Determination of fungal colonization among burn patients referred to Taleghani hospital, Ahwaz. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2006; 11(34): 41-4. [In Persian].
 34. Gupta N, Haque A, Lattif AA, Narayan RP, Mukhopadhyay G, Prasad R. Epidemiology and molecular typing of *Candida* isolates from burn patients. *Mycopathologia* 2004; 158(4): 397-405.
 35. Rafik A, Diouri M, Bahechar N, Chlihi A. Epidemiology of nosocomial fungal infections in the National Center for Burns in Casablanca, Morocco. *Ann Burns Fire Disasters* 2016; 29(2): 90-3.
 36. Cen H, Wu Z, Wang F, Han C. Pathogen distribution and drug resistance in a burn ward: a three-year retrospective analysis of a single center in China. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(10): 19188-99.

The Survey of Fungal Wounds Infections in Burn Patients in Isfahan, Iran

Bayan Kameshki¹, Mostafa Chadeganipour², Javaher Chabavizadeh³, Sima Yadegari⁴

Original Article

Abstract

Background: Bacteria, fungi, and viruses have the ability to colonize in burned lesions. Due to the wide use of antibacterial drugs, this colonization is increasing. These drugs induce impairment of immune system in burn patients, destruction of blood vessels, and presence of fungal agents in environment and body normal flora, so, colonization of fungi tends to induction of infection. The most common fungi in burn patients are *Candida* spp., *Aspergillus* spp., and other molds such as *Mucorals*. Nowadays, antifungals drugs cause resistance increasing in non-albicans spp., uncommon molds, and yeasts. This study aimed to determine fungal infections in burn patients.

Methods: From 111 hospitalized burn patients at Isfahan burn center, Iran, during February 2016 to April 2017, sampling was performed via pus swabs and skin scraping. Each sample divided into two parts; one for direct exam by 10% potassium hydroxide (KOH) and Giemsa staining. The second part cultured on Sabouraud dextrose agar with chloramphenicol (SC); then, incubated at 30°C for 24-48 hours, and after amplification, the polymerase chain reaction (PCR) product was purified and sent for DNA sequencing.

Findings: Out of 111 patients, only one specimen was positive in direct exam, culture criteria, and DNA sequencing, in which, *Neurospora sitophila* isolated and identified. In the present study, the frequency of fungal species was 0.9%.

Conclusion: Due to the consideration of antifungals at the early phase after burn injury, the low positive rate of fungal cultures is reasonable. This prophylaxis protocol is recommended to be considered in other burn centers.

Keywords: Burns, Wound infection, Fungal infections

Citation: Kameshki B, Chadeganipour M, Chabavizadeh J, Yadegari S. **The Survey of Fungal Wounds Infections in Burn Patients in Isfahan, Iran.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1225-32.

1- MSc Student, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Mycology and Parasitology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Infectious Disease Specialist, Imam Mousa Kazem Burn Center, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Javaher Chabavizadeh, Email: javaher_chabavi@yahoo.com

تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای (EAE) Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

سید روح‌اله موسوی^۱، حمید رجبی^۲، عطاله غدیری^۳، رضا قراخانلو^۴، علیرضا سرکاکی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از این پژوهش، تعیین تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis (MS) از طریق القای (EAE) Experimental autoimmune encephalomyelitis بود.

روش‌ها: ۸۰ سر موش سوری ماده با نژاد C57BL/6 و سن ۱۲-۱۰ هفته و وزن 20 ± 2 گرم به ۸ گروه ۱۰ تایی (سالم شاهد، سالم شنا، MS شاهد، MS اینترفرون، MS شنا، MS اینترفرون شنا، MS شاهد تزریق، MS شاهد شنا و تزریق) تقسیم شدند. جهت القای EAE، ابتدا ۳۰۰ میکروگرم (۵۵-۳۵) Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) در حجم ۱۰۰ میکرولیتر PBS Phosphate buffered saline با Complete Freund's adjuvant (CFA) مخلوط و به صورت زیر جلدی تزریق شد. هم‌زمان با تزریق اول و ۴۸ ساعت بعد از آن، ۳۰۰ نانوگرم سم سیاه‌سرفه (Pertussis toxin یا PT) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. موش‌های مصرف کننده دارو به صورت اینترفرون بتا، از هفته‌ی اول پس از شروع درمان، روزانه به میزان ۱۵۰ واحد بین‌المللی/گرم از این دارو را به صورت زیر جلدی دریافت کردند. علایم بالینی و وزن موش‌ها روزانه بررسی و ثبت شد. برای گروه‌های تمرین، روزانه ۳۰ دقیقه به مدت ۴ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه، فعالیت هوازی در محفظه‌ی شنا اجرا شد. از سیستم نمره‌دهی استاندارد برای ارزیابی بالینی و از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) برای اندازه‌گیری پروتئین نوروگلین-۱ استفاده گردید. داده‌های به دست آمده، با استفاده از آزمون One-way ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS، به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS بود. میزان افزایش نوروگلین-۱ در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی شنا، به احتمال زیاد می‌تواند از طریق افزایش نوروگلین-۱ به بازسازی میلین یا کاهش سرعت تخریب میلین کمک کند و از این طریق، به بهبود بالینی بیماران مبتلا به MS منجر شود.

واژگان کلیدی: نوروگلین-۱، فعالیت هوازی، Multiple sclerosis

ارجاع: موسوی سید روح‌اله، رجبی حمید، غدیری عطاله، قراخانلو رضا، سرکاکی علیرضا. تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی در آب بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نوروگلین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی Multiple Sclerosis از طریق القای Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۴۱-۱۲۳۳

مقدمه

Multiple sclerosis (MS)، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که موجب تخریب غلاف میلین سلول‌های عصبی می‌گردد (۱). شیوع MS در جهان بیش از ۲/۵ میلیون نفر

است (۲). در ایران، آمار مبتلایان به این بیماری در سه دهه‌ی اخیر رو به افزایش است. بر اساس آمار در سال ۱۳۵۶، فقط ۲۶ بیمار مبتلا به MS در کشور شناسایی شده بودند (۳)؛ اما در هفتمین کنگره‌ی بین‌المللی MS، تعداد مبتلایان در ایران حدود ۴۰۰۰۰ نفر و در سال

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
- ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
- ۳- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران
- ۴- استاد، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۵- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

Email: m.rouhollah@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: سید روح‌اله موسوی

که در به ثمر رسیدن و تکثیر نوروگلین دخالت دارد؛ از طرف دیگر، فعالیت ورزشی موجب کاهش سطح پروتئین 3 Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP3) می‌شود که تنظیم‌کننده‌ی مهارى ADAM 17 می‌باشد (۱۴).

همچنین، نوروگلین موجود در عضلات اسکلتی، به عنوان واسطه‌ی تأثیرات ورزش می‌باشد (۱۳). نوروگلین-۱، سبب میوزن و تمایز میوبلاست می‌شود. همچنین، نوروگلین-۱ و گیرنده‌های آن (2) Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2، سبب اختصاصی شدن پیوند عصبی-عضلانی در عضله‌ی اسکلتی می‌شوند که در نهایت، باعث فعال شدن گیرنده‌های استیل کولینی پس‌سیناپسی می‌شود. کاهش نوروگلین-۱ در عضله‌ی اسکلتی، سبب نقص‌های متعدد در عضلات نظیر کاهش حس عضلانی و اختلال در بازسازی پس از آسیب (۱۳) می‌شود. رشد و توسعه‌ی صفحه‌ی انتهایی حرکتی، مهاجرت نورون‌های ارتباطی، سیناپتوژن و شکل‌پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) یا CNS، از دیگر وظایف نوروگلین-۱ می‌باشد. نوروگلین-۱ نقش جدی در همه‌ی مراحل رشد سلول‌های Schwann دارد. این عملکرد شامل ارتقا دادن روند گلیکوژنیک در تاج سلول‌های عصبی، جابه‌جایی سازه‌های سلول‌های Schwann (Schwann cell precursors) یا SCP) در امتداد آکسون‌ها، تکثیر ثانوی و بقای آکسون‌ها می‌باشد (۱۱).

تحقیقات نشان داد که نوروگلین-۱، یک هورمون ورزشی با تأثیر طولانی مدت است که بر اساس نتایج برخی پژوهش‌ها، بر اثر فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۱۴). در مطالعات پیشین، اثرات مثبت ورزش و فعالیت بدنی بر سلامت و کاهش علائم ظاهری MS نظیر کاهش افسردگی، افزایش میل جنسی، افزایش امید به زندگی، افزایش فعالیت‌های اجتماعی و زندگی روزمره تأیید شده است (۱۵). به طور مثال، در پژوهشی که White و همکاران در کشور آمریکا انجام دادند، نشان داده شد که بیماران مبتلا به MS، قادر به سازگاری مثبت با تمرینات مقاومتی هستند که با بهبود راه رفتن و کاهش خستگی همراه است (۱۶). همچنین، Dolgas و همکاران، بیان کردند که ورزش یک راه ایمن و کارآمد در بهبود برخی عوامل فیزیولوژیک است که در نهایت، به بهبود عملکرد منجر می‌شود و تأثیرات مثبتی بر زندگی روزمره دارد (۱۷).

در مجموع، هر چه به سمت مطالعات و پژوهش‌های جدیدتر پیش می‌رویم، متوجه می‌شویم که نورولوژیست‌ها سعی در تغییر تفکر دارو درمانی به سمت تحرک و فعالیت درمانی دارند. در این راستا، یک پژوهشگر آمریکایی با نام Motl، طی پژوهشی بیان کرد که این تغییر تفکر، می‌تواند یک رویکرد مهم در ترویج بهداشت عمومی

۲۰۱۳ میزان شیوع بیماری MS بین ۶۰-۲۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شد که در بین استان‌های کشور، اصفهان با شیوع ۶۰-۱۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر، بالاترین میزان را به خود اختصاص داده بود (۴).

اگر چه علت بیماری MS مشخص نیست، اما مکانیزم اصلی آن آسیب زدن به مغز و نخاع توسط سیستم ایمنی بدن و یا اختلال در سلول‌های تولیدکننده‌ی میلین می‌باشد (۵). تاکنون روش‌های درمانی به کار گرفته شده در MS اثر بخش نبوده‌اند و تنها در کاهش میزان عود و تا حدود کمتری جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر بوده‌اند (۶). به هر حال، گزینه‌های درمانی رایج برای MS، بر مداخلات دارویی متمرکز است. در حال حاضر، داروهای تنظیم‌کننده‌ی ایمنی مانند بتا اینترفرون به تأیید رسیده‌اند (۷) که می‌توانند میزان عود را تا حدود ۳۰ درصد کاهش دهند و تا حدود کمتری در جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر هستند. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد اثرات جانبی کوتاه و بلند مدت این‌گونه داروها و این که آیا تفاوت معنی‌داری در پیشرفت بیماری ایجاد می‌کند یا خیر همچنان باقی مانده است (۸).

اغلب درمان‌های MS، یا با کاهش دادن واکنش‌های التهابی و یا از طریق عوامل تعدیل‌کننده‌ی خاص، بر کنترل آسیب تمرکز دارند. این مسأله نیز مهم است که مهار آسیب الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها، از طریق عواملی که بقا و رشد را ترفیع می‌بخشد، در نظر گرفته شود (۹). برخی پژوهش‌ها نشان دادند که فقدان حمایت تغذیه‌ای در آکسون‌ها، به اندازه‌ی عوامل سمی تولید شده در طول واکنش‌های التهابی، در آسیب‌های آکسونی در بیماری MS مؤثر می‌باشند. عوامل تغذیه‌ای مثل نوروگلین‌ها (NRGs یا Neuregulins) که بقا، تکثیر و تمایز الیگودندروسیت‌ها و نورون‌ها را حمایت می‌کنند (۱۰)، می‌توانند یک نقطه‌ی عطف مهم، برای توضیح مکانیزم‌هایی باشند که رویدادهای ریخت‌شناسی و نسخه‌برداری را پشتیبانی می‌کنند (۱۱). همچنین، در طراحی راهبرد برای محدود کردن آسیب و کمک به بهبود در MS حایز اهمیت باشند (۱۰).

نوروگلین‌ها، ترکیبات پیچیده از خانواده‌ی پروتئینی هستند که شباهت ساختاری زیادی به عامل رشد اپی‌درمی (EPG یا Epidermal growth factor) دارند (۱۰). یکی از مهم‌ترین اعضای این خانواده، نوروگلین-۱ می‌باشد که اثرات خودش را از طریق ترکیب با گیرنده‌هایی از خانواده‌ی Receptor tyrosine kinases (ErbB) انجام می‌دهد (۱۰). به نظر می‌رسد اثرات مزمن و حاد نوروگلین-۱ با انقباض عضلانی مرتبط باشد (۱۲). در واقع، انقباض عضلانی موجب جداسازی نوروگلین متصل شده به غشا توسط برخی متالوپروتئین‌ها می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها ADAM17) A disintegrin and metalloprotease (ADAM17) می‌باشد.

۴۸ ساعت بعد، ۳۰۰ نانوگرم سم سیاه‌سرفه (Pertussis toxin) یا PT) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. سم سیاه‌سرفه، نفوذپذیری سد خونی- مغزی را افزایش می‌دهد. موش‌های مصرف‌کننده دارو به صورت اینترفرون بتا، از هفته‌ی اول پس از شروع درمان، روزانه به میزان ۱۵۰ واحد بین‌المللی/گرم به صورت زیر جلدی مورد تزریق قرار گرفتند. سپس، برای تأیید شروع و میزان پیشرفت بیماری، از سیستم نمره‌دهی استاندارد استفاده شد (۲۱).

روزانه، علائم بالینی به صورت نمره‌ی صفر (بدون علائم بالینی)، نمره‌ی ۰/۵ (شلی بخشی از دم)، نمره‌ی ۱ (فلج کامل دم)، نمره‌ی ۱/۵ (فلج کامل دم و ضعف مقطعی اندام خلفی)، نمره‌ی ۲ (فلج کامل دم و ضعف مشهود اندام خلفی)، نمره‌ی ۲/۵ (فلج یک‌طرفه‌ی اندام خلفی)، نمره‌ی ۳ (فلج کامل اندام خلفی)، نمره‌ی ۳/۵ (فلج کامل اندام خلفی و ضعف دست)، نمره‌ی ۴ (فلج چهار دست و پا)، نمره‌ی ۵ (زمین‌گیر شدن یا مرگ) (۲۲) پایش شد.

همچنین، وزن موش‌ها تا ۲۸ روز پس از القا، کنترل و ثبت شد. به طور معمول، علائم EAE، ۱۴-۱۰ روز بعد از تزریق (۳۵-۵۵) MOG ظاهر می‌شود (۲۳)، اما در مطالعه‌ی حاضر از روز نهم پس از القا، علائم بروز پیدا کرد. برنامه‌ی تمرینی نیز از روز نهم بعد از القا، در یک محفظه‌ی شنا با دمای کنترل شده (۱ ± ۳۱ درجه‌ی سانتی‌گراد)، ۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته و به مدت چهار هفته انجام گرفت.

موش‌ها در هفته‌ی اول (روزهای اول تا چهارم)، جهت آشنایی با آب و تمرین‌پذیری در محفظه قرار داده شدند و تحت یک آزمایش بار فزاینده (روز پنجم) طبق شیوه‌نامه‌ی تعدیل‌شده‌ی Bernardes و همکاران قرار گرفتند. این شیوه‌نامه، شامل افزایش بار برابر با ۲ درصد و حداکثر تا ۷ درصد وزن بدن آن‌ها بود که هر ۳ دقیقه یک بار تا مرز خستگی کامل ادامه پیدا کرد (۲۴).

شدت تمرین در جلسه‌ی اول تمرینات استقامتی تا ۶۰ درصد حداکثر بار به دست آمده (معادل ۴/۲ درصد وزن) در آزمون اضافه بار پیش‌رونده بود که طی اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی به شرط حفظ موقعیت روی سطح آب، تا ۷۰ درصد (هر ۱۰ روز حدود ۵ درصد) به صورت فزاینده قابل افزایش بود. بیشترین وزن حمل شده در آزمایش بار توسط حیوان، به درصدی از وزن بدن حیوان تبدیل شد. این موش‌ها، هر هفته وزن شدند. با توجه به وضعیت گزارش شده‌ی وزنی در این پژوهش، شیوه‌نامه‌ی اضافه بار بدون نیاز به تغییر و بار جدید (معادل ۴/۲ درصد وزن هر موش)، تا پایان ثابت در نظر گرفته شد.

و یک راهبرد درمانی برای چنین بیمارانی باشد (۱۸). همچنین، مطالعات جدید نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی، می‌تواند از طریق فعال کردن سه مسیر شامل مسیرهای سیگنالی Proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha (PGC-1α) و IGF-1 (Insulin like growth factor) و نیز مسیر تعدیل رژیم تغذیه‌ای (Fatty acid, cholesterol) Myelin membrane precursors (Hi FAT) (۱۹) در میلین‌سازی مؤثر باشد.

در این زمینه، نورولگین-۱ می‌تواند راه‌های عبور Protein kinase B /phosphatidylinositide 3-kinases (PKB یا AKT/PI3K) و Extracellular signal-regulated kinases (ERK/MAPK)/mitogen-activated protein kinases (ERK/MAPK) در الیگودندروسیت‌ها را فعال و همچنین، از طریق مسیر AKT/اینتگرین-B1/گیرنده‌های N-methyl-D-aspartate cAMP response element-binding protein/receptor (CREB/NMDA) و سیگنالینگ Early growth response protein 1 (EGR-1) باعث پیشرفت میلینی شدن شود (۲۰).

بنابراین، با توجه به مکانیسم‌های یاد شده و با علم به نقش تعیین‌کننده‌ی سیگنالینگ نورولگین-۱ به عنوان واسطه‌ی تأثیر فعالیت ورزشی بر بدن، به خصوص نقش تعیین‌کننده‌ی آن در میلین‌سازی مجدد، به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی منظم، به واسطه‌ی افزایش نورولگین-۱ بتواند در بهبود وضعیت بیماران MS مؤثر باشد. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر چهار هفته تمرین هوازی بر میزان بهبود بالینی و پروتئین نورولگین-۱ در بافت مغز مدل حیوانی MS انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی بر روی ۸۰ سر موش سوری ماده با نژاد C57BL/6، سن ۱۲-۱۰ هفته و وزن 20 ± 2 گرم که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند، انجام گرفت. حیوانات در ۸ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. ۶ گروه مبتلا به MS (شاهد، شنا، تجویز اینترفرون، شنا و تجویز اینترفرون، شاهد تزریق، شاهد شنا و تزریق) و ۲ گروه موش‌های سالم (شاهد، شنا) بودند. اصول اخلاقی مطابق با منشور حقوق حیوانات رعایت گردید. برای Encephalomyelitis experimental autoimmune (EAE) Myelin oligodendrocyte glycoprotein (۳۵-۵۵) ۳۰۰ میکروگرم (MOG) در حجم ۱۰۰ میکرولیتر Phosphate buffered saline (PBS) یا Complete Freund's adjuvant (CFA) مخلوط و به صورت زیر جلدی تزریق شد. بلافاصله بعد از این تزریق و

جدول ۱. برنامه‌ی تمرینی در گروه‌های شنا

تعداد موش‌ها	گروه‌ها	نوع تمرین	سازگاری با محیط	آشنایی با آب	آزمایش بار فزاینده	طول دوره	تعداد جلسات	مدت	شدت
۳۰	سالم شنا MS شنا MS + شنا + اینترفرون	شنا در دمای ۳۱ ± ۱ درجه‌ی سانتی‌گراد	یک هفته	۴ روز	روز پنجم با ۲-۷ درصد وزن	۲۸ روز	۵ جلسه در هفته	روزانه ۳۰ دقیقه	۴/۲ درصد وزن

بلوک و نمونه‌ی به دست آمده همراه با نمونه‌های استاندارد به مدت ۲ ساعت در درجه حرارت اتاق در حالی که تکان می‌خورند، انکوبه شدند. منحنی استاندارد با استفاده از مقادیر شناخته شده‌ی نوروگلین رسم و غلظت نوروگلین نمونه از طریق مقایسه و توسط دستگاه ELISA Reader اندازه‌گیری و سپس، با توجه به غلظت پروتئین نمونه‌ها، مقادیر به صورت پیکوگرم در میلی‌گرم پروتئین بیان شد (۲۵).

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) آنالیز شدند. ابتدا نحوه‌ی توزیع اطلاعات جمع‌آوری شده و همگنی واریانس‌ها به ترتیب با آزمون‌های Levene's و Shapiro-Wilk ارزیابی شد. جهت مقایسه‌ی میانگین داده‌ها بین گروه‌های مورد نظر، از One-way ANOVA استفاده شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری برای تمام تحلیل‌های آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نقش تمرین هوازی بر علائم بالینی: علائم بالینی ۹ روز پس از ایمن‌سازی دیده شد و در روزهای ۲۳ و ۲۴ به اوج خود رسید. این علائم در گروه‌های تحت درمان با ورزش و اینترفرون و نیز گروه ترکیب ورزش با اینترفرون، امتیاز پایین‌تری در روزهای مشابه نسبت به گروه‌های MS غیر درمانی داشتند. همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، میانگین امتیاز گروه‌های MS شاهد، شاهد تزریق (Solvent یا MS + SOL) و شاهد تزریق + شاهد شنا (EN + SOL یا MS + Environment) در مقایسه با گروه سالم شاهد، اختلاف معنی‌داری داشت ($P = 0.01$). این اختلاف، نشان می‌دهد گروه‌های MS بدون مداخله‌ی درمانی و ورزشی در مقایسه با سایر گروه‌های تحت مداخله، دارای درجه‌ی اکسور بالاتر و علائم بالینی شدیدتری (فلج کامل اندام خلفی با امتیاز ۳، فلج کامل اندام خلفی و دست با امتیاز ۳/۵ و فلج چهار دست و پا با امتیاز ۴) بودند.

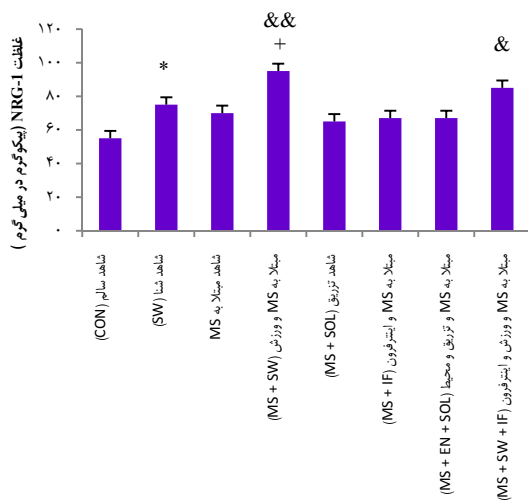
همچنین، شکل ۱ نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های MS شنا و MS اینترفرون و MS شنا اینترفرون با گروه‌های MS

برای محاسبه‌ی فشار همراه محیط آب و به منظور ایجاد تطابق رطوبتی، موش‌های تمرین نکرده بر روی یک سکو در بالای محفظه‌ی شنا، به میزان زمان گروه تمرین کرده، قرار داده شدند. برای تسریع در تنظیم دمای بدن و کاهش استرس وارده بعد از هر جلسه تمرین، حیوانات در هر دو گروه به آرامی توسط یک حوله‌ی نرم، خشک شدند (جدول ۱).

نمونه‌برداری و هموژنیزاسیون بافت مغز: در پایان شیوه‌نامه‌ی تمرینی، موش‌ها با استفاده از ترکیب ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین (Alfasan, Woerden-Holland) و ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلوزین (Alfasan, Woerden-Holland) به صورت برگشت ناپذیر بیهوشی عمیق شدند. سپس، حیوانات کشته شدند و مغز آن‌ها از جمجمه خارج و در روی یخ، در نیتروژن مایع منجمد و تحت شرایط دمایی ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری میزان نوروگلین نگهداری شد. جهت هموژنیزاسیون، بافت مغزی توسط هموژنایزر شیشه‌ای با ۳ ضربه، در بافر مخصوص بر روی یخ، هموژن و برای آزمایش‌های بعدی در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد (۸).

اندازه‌گیری میزان پروتئین NRG-1: پروتئین نوروگلین-۱ با استفاده از کیت ImmunoAssay System® (ABIN424277, USA)، بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده‌ی کیت و به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، برای جداسازی پروتئین، بافت مغز جدا شده در بافر لیز کننده شامل ۱۳۷ میلی‌مول کلرید سدیم، ۲۰ میلی‌مول Tris-hydrochloride (Tris-HCl) با pH معادل ۸/۰، NP40 Nonidet P-40 (۱۰ درصد، گلیسرول ۱۰ درصد، Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) ۱ میلی‌مول، ۱۰ میکروگرم/میلی‌لیتر آپروتینین، ۱ میکروگرم/میلی‌لیتر لویپیتین و ۰/۵ میلی‌مول وانادات سدیم هموژن گردید و NaOH یک نرمال به همه‌ی نمونه‌ها برای رسیدن به pH تا حد ۷/۵ اضافه شد.

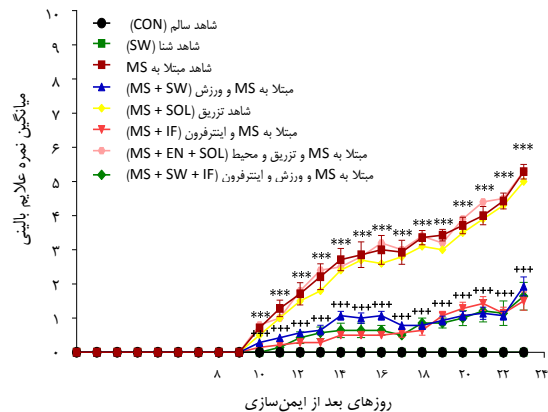
سپس، نمونه‌ها برای سه دقیقه با شتاب ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند و محلول رویی جمع‌آوری شد. چاهک‌های ELISA به مدت یک شب با بافر پوشاننده‌ی کربنات انکوبه شدند و سپس، به مدت یک ساعت با بافر



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین غلظت (NRG-1) در گروه سالم شنا (SW یا Swim) با میانگین گروه Multiple sclerosis (MS)؛ مقایسه‌ی میانگین گروه MS شنا، با میانگین گروه‌های MS و میانگین گروه MS اینترفرون (IF یا Interferon) و مقایسه‌ی بین میانگین گروه MS شنا + اینترفرون با میانگین گروه‌های MS + اینترفرون و گروه شاهد تزریق و محیط (Environment + MS + SOL یا EN + MS + SOL)

* $P < 0.05$ مقایسه شده با گروه شاهد MS؛ ** $P < 0.001$ مقایسه شده با گروه MS + IF

شاهد، شاهد تزریق و شاهد شنا و تزریق می‌باشد ($P = 0.01$). بر اساس این شکل، میزان امتیاز در گروه‌های تحت مداخله و ورزش در بیشتر زمان‌ها کمتر از ۳ (فلج یک‌طرفه‌ی اندام خلفی) بود. همچنین، تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS به تنهایی هماهنگ و به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS می‌باشد. در مجموع، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های MS شنا با MS اینترفرون و یا MS شنا و اینترفرون دیده نشد.



شکل ۱. مقایسه‌ی نمرات علامت بالینی در گروه شاهد سالم (CON) با گروه‌های شاهد مبتلا به Multiple sclerosis (MS) بدون مداخله‌ی ورزش و اینترفرون (MS)، MS + SOL یا Solvent، MS + EN + SOL + MS یا Environment با اینترفرون (IF یا Interferon) و اینترفرون (SW + MS یا Swim، IF + MS یا Interferon) با گروه‌های شاهد MS

*** $P < 0.001$ مقایسه شده با گروه شاهد؛ **** $P < 0.0001$ مقایسه شده با گروه MS

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، پاسخ به این سؤال بود که «آیا فعالیت ورزشی شنا می‌تواند سبب بهبود علائم بالینی و افزایش میزان نورولگین-۱ در موش‌های مدل EAE شود؟». نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که نمره‌ی میزان ضایعه در موش‌های مدل EAE که فعالیت ورزشی شنا می‌کردند، بسیار پایین‌تر از موش‌های گروه شاهد بود. بر اساس نمودار علائم بالینی حاصل از این تحقیق، تأثیر فعالیت ورزشی شنا بر MS، به طور تقریبی یکسان با تأثیر اینترفرون بر MS بود. همچنین، میزان افزایش نورولگین-۱ در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون، بیشتر بود. این در حالی است که بر اساس نمودار امتیازها، شدت آسیب در همین زمان در گروه‌های MS تحت مداخله‌ی دارو و ورزش، به طور میانگین روی امتیاز کمتر از ۳، قرار داشت. این یافته، حاکی از کنترل و تخفیف پیشرفت ضایعات، ناشی از تأثیر فعالیت ورزشی در آب بوده است. این نتایج با نتایج مطالعه‌ی Bernardes و همکاران که البته پیش از القای MS، نمونه‌ها را تمرین شنا داده بودند (Preconditioning) همسو بود. نتایج تجزیه‌ی بافت عصبی نخاع در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، نشان داد که حجم تخریب میلین در موش‌های تمرینی شنا، در مقایسه با گروه بی‌تحرك، به طور قابل توجهی کاهش داشت (۲۴). پیشنهاد شده است که

تأثیر تمرین هوایی بر میزان پروتئین NRG-1 جهت

اندازه‌گیری میزان نورولگین-۱، از آزمون One-way ANOVA استفاده شد (شکل ۲). همان گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، بین میانگین گروه سالم شنا با میانگین گروه MS ($P = 0.05$)، اختلاف معنی‌داری وجود داشت. همچنین، بین میانگین گروه MS شنا با میانگین گروه MS و همچنین، با میانگین گروه MS اینترفرون، اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P = 0.01$). همین‌طور، بین میانگین گروه MS شنا و اینترفرون، با میانگین گروه MS اینترفرون و همچنین، گروه شاهد شنا و تزریق (MS + EN + SOL)، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P = 0.01$). این شکل بیانگر آن است که بین گروه MS اینترفرون و گروه شاهد تزریق (MS + SOL)، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. به طور کلی، نتایج حاصل از این شکل، حاکی از آن است که میزان افزایش NRG-1، در گروه MS شنا نسبت به گروه MS اینترفرون، بیشتر بود.

به نظر می‌رسد فعالیت بدنی از طریق مکانیسم‌های فیزیولوژیکی، علاوه بر مزایای عملکردی یک الگوی هورمونی واکنشی پاتولوژیک، با یک اثر ضد التهاب در بیماران مبتلا به MS ایجاد می‌کند (۲۸) که منجر به منافع کاربردی و کاهش علائم در MS بدون تشدید آسیب یا التهاب است. از طرفی، افزایش تولید عوامل ارزشمند واسطه‌ای در بازسازی میلین نظیر NRG-1، می‌تواند از دیگر دلایل مهم بهبود علائم بالینی باشد. بر اساس نتایج این پژوهش، میزان افزایش NRG-1 در گروه MS شنا (Swim + MS یا SW)، نسبت به گروه MS شنا و اینترفرون (IF + SW + MS) و همین‌طور، نسبت به گروه MS اینترفرون (MS + IF) بیشتر می‌باشد که این نتایج، با نتایج تحقیق Ennequin و همکاران در زمینه‌ی افزایش میزان نوروگلین-۱ در اثر فعالیت ورزشی هماهنگ بود. البته، Ennequin و همکاران، اثرات فعالیت ورزشی مزمن، در ترکیب با رژیم غذایی متعادل را عامل افزایش میزان نوروگلین بیان کردند که بر اساس مطالعه‌ی آن‌ها، مسیر سیگنالی نوروگلین-۱ که یک پروتئین دخیل در متابولیسم عضلانی می‌باشد، می‌تواند از طریق تغذیه و مداخلات ورزشی تغییر کند (۱۴).

همچنین، مطالعه‌ی Canto و همکاران، همسو با پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی و انقباض عضلانی باعث افزایش نوروگلین-۱ و فعال شدن گیرنده‌های آن می‌شود (۲۹). فسفریلاسیون گیرنده‌های نوروگلین-۱، موجب فعال شدن آبشارهای سیگنالی PI3k/AKT از یک طرف و Rac-Cdc42 (Cell division control protein 42 homolog) از طرف دیگر می‌شود که در نهایت، سبب بقا، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند (۲۰). از سوی دیگر، مقدار نوروگلین-۱ در اکسون، تعیین می‌کند که «آیا میلین‌سازی صورت می‌گیرد یا خیر؟». نتایج پژوهش Nave و Salzer نشان داد که سطوح بالای نوروگلین-۱، می‌تواند سیگنال‌های لازم را به سلول‌های Schwann جهت بهینه‌سازی ضخامت میلین تعیین کند (۱۱).

در پژوهش اخیر، افزایش میزان نوروگلین-۱ و کاهش علائم بالینی در گروه‌های شنا + MS، اینترفرون + شنا + MS، در مقایسه با گروه‌های MS بدون مداخلات دارویی و ورزشی، هم‌راستا با پژوهش Nave و Salzer، این تفکر را در ذهن تقویت می‌کند که فعالیت ورزشی، می‌تواند در بازسازی میلین از دست رفته در بیماران مبتلا به MS، دخالت مثبت داشته باشد.

Odiete و همکاران، در پژوهشی بیان کردند که نوروگلین موجود در عضلات اسکلتی به عنوان واسطه‌های اصلی تأثیرات ورزش می‌باشد (۱۳)؛ که بر اساس برخی مطالعات، در نهایت می‌تواند به بهبود آسیب‌های میلین در بیماران MS کمک کند (۱۱). بر این اساس، به نظر می‌رسد نتایج حاصل از پژوهش حاضر، می‌تواند

محافظت در برابر تخریب میلین، ممکن است از طریق افزایش تکثیر سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت‌ها (Oligodendrocyte progenitor cells یا OPCs) و همچنین، بالغ شدن در الیگودندروسیت‌ها صورت گرفته باشد (۲۶).

از سوی دیگر، بروز علائم بالینی از روز نهم القا و اوج پیدایش آن‌ها در روزهای ۲۳ و ۲۴ بود که این علائم، در گروه‌های MS شنا، MS اینترفرون و MS شنا و اینترفرون، نسبت به گروه‌های MS شاهد شاهد تریق و شاهد شنا و تریق، در عدد امتیاز و میزان نمره، در وضعیت پایین‌تری قرار داشتند. در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، روند افزایش امتیازهای آسیب تا روز چهارم ادامه داشته است و پس از آن، علائم به صورت یکنواخت گزارش شده است (۲۴). ممکن است علت کند بودن روند افزایش میزان نمره در مطالعه‌ی Bernardes و همکاران، مربوط به شیوه‌نامه‌ی القا باشد؛ چرا که به شکلی اجرا شد که نمره‌ها به طور سریع بالا نروند. میزان دز MOG مصرفی جهت القای MS در مطالعه‌ی دیگری از Bernardes و همکاران ۱۰۰ میکروگرم بود (۲۴).

مبتلایان به بیماری MS، گرفتار طیف وسیعی از مشکلات هستند که می‌تواند از یک مشکل حسی ساده تا فلج هر چهار اندام، متغیر باشد. علاوه بر آن، به دلیل مزمن بودن بیماری MS و التهاب حاصل از آن، بروز حملات مکرر، اغلب منجر به حساس و زودرنج شدن، خستگی، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس در مبتلایان به این بیماری می‌شود (۲۷). پژوهش‌های متعددی وجود التهاب درجه‌ی پایین و مزمن را در بدن افراد مبتلا به MS گزارش کرده‌اند. التهاب با درجه‌ی پایین، شریطی است که در آن، سطوح C-Reactive protein (CRP) فیبرینوژن، فریتین، Tumor necrosis factors-alpha (TNF- α) و Interleukin-6 (IL-6) بالا می‌باشد (۲۷). بنابراین، به طور مشخص در بدن افرادی که التهاب دارند، باید نشانگرهای التهاب نیز بالا باشند. یافته‌های بسیاری از پژوهشگران، نشان داد که بر اثر انجام فعالیت‌های ورزشی منظم، التهاب مزمن کاهش می‌یابد. همچنین، سیتوکاین‌های التهابی از نوع Th1 Linfocita T helper (Th1) و Th17 (TNF- α و INF- γ) کاهش و سیتوکاین‌های ضد التهاب از نوع Th2 (IL-6 و IL-10) افزایش می‌یابد (۲۸).

افزایش گلوکوکورتیکوئیدها، واسطه‌ی اثرات سرکوبگر فعالیت ورزشی بر TNF- α می‌باشد. در اصل، افزایش کورتیزول طی فعالیت‌های ورزشی طولانی مدت رخ می‌دهد که منجر به کاهش TNF- α می‌شود. TNF- α در بیماران MS نقش دوگانه‌ای را ایفا می‌کند؛ چرا که از یک طرف افزایش آن با تخریب میلین همراه است و از طرف دیگر، این عامل از طریق افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌ها و تحریک بازسازی میلین، نقش حفاظتی روی اعصاب دارد. بنابراین،

مدت (۱۳) و از جمله عوامل فیزیولوژیک مؤثر در ترمیم و بازسازی میلین می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد مداخله در سیگنالینگ نوروگلین-۱ و بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر آن، می‌تواند به منظور ارتقا، بازسازی و تغییر پس از آسیب در اختلالات دمیالینه‌ی کننده‌ی سیستم عصبی، استفاده گردد و یک نقطه‌ی امید در جهت تغییر تفکر دارودرمانی صرف، به سمت ورزش‌درمانی در این نوع بیماران باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی با کد ۴۰۱۴۷۰۰ می‌باشد که در دانشگاه خوارزمی تهران به ثبت رسیده است. نویسندگان از «مؤسسه‌ی اختلالات شناختی و رفتاری سالاری» و همچنین، جناب آقای دکتر یعقوب فرهود عضو هیأت علمی دانشکده‌ی بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اهواز به خاطر همکاری در جهت افزایش کیفیت اجرای تحقیق، کمال سپاس و تشکر را ابراز می‌دارند.

یک بیشش مکانیکی جدیدی را در فرایند بازسازی درونی میلین پس از آسیب فراهم کند و نشان دهد سیگنالینگ نوروگلین-۱، تنظیم کننده‌ی میلین‌سازی مجدد آکسون و یک تغییر دهنده‌ی عملکردی در میلین‌سازی است که باعث تمایز سلول‌های پیش‌ساز در PNS) Peripheral nervous system) و CNS می‌شود.

در واقع، فعالیت ورزشی باعث افزایش سطوح نوروگلین-۱ و گیرنده‌ی ErbB3 می‌شود. تعامل نوروگلین با گیرنده‌ی ErbB3 که دارای پیوند هتروداایمر با ErbB2 می‌باشد، باعث فعال شدن دو مسیر مسیگنالی اصلی می‌شود. از یک طرف، مسیر cdc42 و از سمت دیگر، مسیر PI3K/AKT/MTOR/P70s6k را فعال می‌کند که در نهایت، این مسیرها باعث میلین‌سازی، بقا، تمایز سلولی، تکثیر، مهاجرت، رشد عصبی و در نهایت، بهبود بالینی در موش‌های مدل MS می‌شود (۳۰). با توجه به این یافته‌ها، در نهایت این تفکر در ما به وجود می‌آید که ۱-NRG، یک هورمون ورزشی با تأثیر طولانی

References

- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice. 4th ed. New York, NY: Butterworth-Heinemann; 2003.
- Ghaem H, Borhani HA, Jafari P, Nikseresht AR. Validity and reliability of the Persian version of the multiple sclerosis quality of life questionnaire. *Neurol India* 2007; 55(4): 369-75.
- Ninety thousand Iranians annual incidence of MS [Online]. [cited 2015]; Available from: URL: <http://www.imna.ir/fa/doc/interview/100981/75>
- Karimi A, Delpisheh A, Ashtari F, Sayehmiri K, Meamar R. The relationship between the amount of radiation, relative humidity, and temperature with the risk of multiple sclerosis in Isfahan Province, Iran, during the years 2001-2014. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(427): 434-9. [In Persian].
- Nakahara J, Maeda M, Aiso S, Suzuki N. Current concepts in multiple sclerosis: Autoimmunity versus oligodendroglialopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42(1): 26-34.
- Cerasa A, Tongiorgi E, Fera F, Gioia MC, Valentino P, Liguori M, et al. The effects of BDNF Val66Met polymorphism on brain function in controls and patients with multiple sclerosis: An imaging genetic study. *Behav Brain Res* 2010; 207(2): 377-86.
- Thone J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: An overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf* 2013; 5: 37-47.
- Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Rumbold G, Mackinlay CA, Gutbrod S, et al. Health-related quality of life outcomes at 1 and 5 years after a residential retreat promoting lifestyle modification for people with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2013; 34(2): 187-95.
- Zaheer S, Wu Y, Sahu SK, Zaheer A. Suppression of neuro inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis by glia maturation factor antibody. *Brain Res* 2011; 1373: 230-9.
- Viehover A, Miller RH, Park SK, Fischbach G, Vartanian T. Neuregulin: An oligodendrocyte growth factor absent in active multiple sclerosis lesions. *Dev Neurosci* 2001; 23(4-5): 377-86.
- Nave KA, Salzer JL. Axonal regulation of myelination by neuregulin 1. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16(5): 492-500.
- Guma A, Martinez-Redondo V, Lopez-Soldado I, Canto C, Zorzano A. Emerging role of neuregulin as a modulator of muscle metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(4): E742-E750.
- Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circ Res* 2012; 111(10): 1376-85.
- Ennequin G, Boisseau N, Caillaud K, Chavanelle V, Gerbaix M, Metz L, et al. Exercise training and return to a well-balanced diet activate the neuregulin 1/ErbB pathway in skeletal muscle of obese rats. *J Physiol* 2015; 593(12): 2665-77.
- Murray PS, Holmes PV. An overview of brain-derived neurotrophic factor and implications for excitotoxic vulnerability in the hippocampus. *Int J Pept* 2011; 2011: 654085.
- White LJ, McCoy SC, Castellano V, Gutierrez G, Stevens JE, Walter GA, et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(6): 668-74.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008; 14(1): 35-53.
- Motl RW. Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. *Mult*

- Scler 2014; 20(8): 1025-9.
19. Yoon H, Kleven A, Paulsen A, Kleppe L, Wu J, Ying Z, et al. Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(4): 545-55.
 20. Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, Wang Z, Evans KA, Swire M, et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes. *PLoS Biol* 2013; 11(12): e1001743.
 21. Brosnan CF, Cannella B, Battistini L, Raine CS. Cytokine localization in multiple sclerosis lesions: correlation with adhesion molecule expression and reactive nitrogen species. *Neurology* 1995; 45(6 Suppl 6): S16-S21.
 22. Begolka WS, Vanderlugt CL, Rahbe SM, Miller SD. Differential expression of inflammatory cytokines parallels progression of central nervous system pathology in two clinically distinct models of multiple sclerosis. *J Immunol* 1998; 161(8): 4437-46.
 23. Teixeira SA, Castro GM, Papes F, Martins ML, Rogerio F, Langone F, et al. Expression and activity of nitric oxide synthase isoforms in rat brain during the development of experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 99(1): 17-25.
 24. Bernardes D, Brambilla R, Bracchi-Ricard V, Karmally S, Dellarole A, Carvalho-Tavares J, et al. Prior regular exercise improves clinical outcome and reduces demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurochem* 2016; 136(Suppl 1): 63-73.
 25. Fitzgerald DC, Fonseca-Kelly Z, Cullimore ML, Safabakhsh P, Saris CJ, Zhang GX, et al. Independent and interdependent immunoregulatory effects of IL-27, IFN-beta, and IL-10 in the suppression of human Th17 cells and murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2013; 190(7): 3225-34.
 26. Skihar V, Silva C, Chojnacki A, Doring A, Stallcup WB, Weiss S, et al. Promoting oligodendrogenesis and myelin repair using the multiple sclerosis medication glatiramer acetate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(42): 17992-7.
 27. Thornton EW, Tedman S, Rigby S, Bashforth H, Young C. Worries and concerns of patients with multiple sclerosis: Development of an assessment scale. *Mult Scler* 2006; 12(2): 196-203.
 28. Florindo M. Inflammatory cytokines and physical activity in multiple sclerosis. *ISRN Neurol* 2014; 2014: 151572.
 29. Canto C, Chibalin AV, Barnes BR, Glund S, Suarez E, Ryder JW, et al. Neuregulins mediate calcium-induced glucose transport during muscle contraction. *J Biol Chem* 2006; 281(31): 21690-7.
 30. Scott JM, Lakoski S, Mackey JR, Douglas PS, Haykowsky MJ, Jones LW. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. *Oncologist* 2013; 18(2): 221-31.

The Effect of a Four-week Aerobic Activity in Water on the Extent of Clinical Improvement and Neuregulin-1 (NRG1) Protein in the Brain Tissue of Animal Model of Multiple Sclerosis (MS) via Inducing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

Seyed Rouhollah Mousavi¹, Hamid Rajabi², Ata Allah Ghahiri³, Reza Gharakhanlou⁴, Alireza Sarkaki⁵

Original Article

Abstract

Background: This study was conducted to investigate the effect of a four-week aerobic physical activity in water on the extent of clinical improvement and amount of neuregulin-1 (NRG1) protein in the brain tissue of animal model of multiple sclerosis (MS) via inducing experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

Methods: To this end, a total number of 80 female Syrian mice from the race of C57BL/6, aging 10 to 12 weeks and weighing 20 ± 2 gram were divided into eight groups of 10, namely, control, swimming, MS, MS + swimming, MS + interferon beta (INF- β), MS + solvent, and MS + solvent + swimming environment. For induction of EAE, 300 μ g (35-55) myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) was first mixed in 100 μ l phosphate buffered saline (PBS) with complete Freund's adjuvant (CFA) and injected subcutaneously (SC). At the time of injection and after 48 hours, 300 ng pertussis toxin was diluted in PBS and injected intraperitoneally (IP). During a week after the treatment, mice receiving the drug in form of intraperitoneal received 150 IU/g of the drug per day. Clinical symptoms and the mice's weights were recorded every day. Physical activity group did the aerobic activities for four weeks, five sessions a week, 30 minutes each session. Standard scoring system was used for clinical check and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to measure NRG1 protein. Data analysis was done using one-way ANOVA.

Findings: The effect of physical activity in water on treatment of multiple sclerosis was the same as that of interferon. The amount of rise in NRG1 protein in swimming group was more than that of the interferon group.

Conclusion: Aerobic swimming exercises could probably help remyelination by increasing the amount of NRG1 protein and lowering the speed of myelin destruction, hence, helping the clinical improvement in patients with multiple sclerosis.

Keywords: Neuregulin-1, Aerobic exercises, Multiple Sclerosis

Citation: Mousavi SR, Rajabi H, Ghahiri AA, Gharakhanlou R, Sarkaki A. **The Effect of a Four-week Aerobic Activity in Water on the Extent of Clinical Improvement and Neuregulin-1 (NRG1) Protein in the Brain Tissue of Animal Model of Multiple Sclerosis (MS) via Inducing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE).** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1233-41.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Professor, Department of Physical Education, School of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

5- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Seyed Rouhollah Mousavi, Email: m.rouhollah@yahoo.com

بررسی مقایسه‌ای اثربخشی سیتالوپرام و مداخله‌ی فراشناختی بر شدت افسردگی در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی

غلامرضا خیرآبادی^۱، زهرا یوسفیان^۲، نظام‌الدین قاسمی^۳، مجید زمانی^۴، محمدرضا مراثی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلال افسردگی اساسی، یکی از شایع‌ترین و پرهزینه‌ترین اختلالات در سراسر جهان می‌باشد که نیاز به مداخلات چند بعدی دارد. درمان فراشناخت، یک رویکرد درمانی جدید است که برای درمان بعضی اختلالات روان‌پزشکی استفاده می‌شود. این مطالعه، با هدف ارزیابی تأثیر سیتالوپرام و فراشناخت بر روی اختلال افسردگی اساسی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی است که به شیوه‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون طراحی شده است. نمونه‌ها به سه گروه دریافت‌کننده‌ی داروی سیتالوپرام (۱۲ بیمار)، درمان فراشناخت (۱۶ بیمار) و لیست انتظار (۸ بیمار) تقسیم شدند. نتایج با استفاده از پرسش‌نامه‌ی Beck (Beck depression inventory)، پرسش‌نامه‌ی MCQ-30 (Metacognitions questionnaire-30) و Cognitive emotion regulation questionnaire (CERQ) ارزیابی شد و آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های Post hoc و ANOVA انجام شد.

یافته‌ها: بین گروه‌های مورد مطالعه، از لحاظ مؤلفه‌های افسردگی، فراشناخت و تنظیم شناختی هیجان، تفاوت معنی‌داری قبل و بعد از درمان وجود داشت. البته، در ارتقای مؤلفه‌های فراشناخت، تنها درمان فراشناخت تفاوت معنی‌داری ایجاد کرد ($P = 0/010$). در مؤلفه‌ی علایم افسردگی، مداخله‌ی فراشناخت تأثیر معنی‌داری داشت ($P = 0/007$)؛ ولی درمان دارویی با وجود تفاوت بالینی، از نظر آماری تأثیر معنی‌داری نداشت ($P = 0/070$)؛ ضمن این که، تنظیم شناختی هیجان با درمان فراشناخت ارتقا یافت ($P = 0/020$).

نتیجه‌گیری: مداخله‌ی فراشناخت بر روی علایم افسردگی مؤثر می‌باشد. به علاوه، این مداخله می‌تواند منجر به سطح بالاتری از تنظیم شناختی هیجان شود.

واژگان کلیدی: سیتالوپرام، فراشناخت، هیجان، اختلال افسردگی اساسی

ارجاع: خیرآبادی غلامرضا، یوسفیان زهرا، قاسمی نظام‌الدین، زمانی مجید، مراثی محمدرضا. **بررسی مقایسه‌ای اثربخشی سیتالوپرام و مداخله‌ی فراشناختی بر شدت افسردگی در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۴۸-۱۲۴۲

پژوهش‌های مختلف، درصدد بررسی متغیرهای مرتبط با این اختلال می‌باشند. بر اساس مطالعات انجام شده، عدم تنظیم هیجانی به عنوان یکی از ویژگی‌های اصلی اختلال افسردگی اساسی است (۲). تنظیم شناختی هیجان، به عنوان تلاش فرد برای نگهداری، بازداری و افزایش تجارب و حالات هیجانی تعریف می‌شود (۳). تحقیقات انجام شده، نشان می‌دهد که تنظیم هیجانی مؤثر با سلامت

مقدمه

اختلال افسردگی اساسی، از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی در جهان است که بیش از ۳۵۰ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با هزینه‌های سنگین اقتصادی و فردی در ارتباط می‌باشد. اختلال افسردگی اساسی در مناطق مختلف ایران شیوع متفاوتی دارد؛ به طوری که در تهران ۹/۱ در زنان و ۴/۵ در مردان گزارش شده است (۱).

- ۱- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دستیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه روان‌شناسی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه سلمان فارسی کازرون، کازرون، ایران
- ۴- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- استاد، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: zyoosefian26@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: زهرا یوسفیان

قرار می‌گیرد. این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای اثربخشی سیتالوپرام و مداخله‌ی فراشناختی بر شدت افسردگی، علایم فراشناختی افسردگی و تنظیم شناختی هیجان در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی انجام گرفت.

روش‌ها

این پژوهش، از نوع کارآزمایی بالینی با طرح پژوهش پیش‌آزمون-پس‌آزمون بود که پس از تعیین و جایگزینی تصادفی گروه‌های مورد و شاهد، مداخله‌ی فراشناختی بر روی گروه مورد اول طی ۱۰ جلسه‌ی ۱ ساعته اعمال شد و برای گروه مورد دوم، داروی سیتالوپرام با دوز ۶۰-۱۰ میلی‌گرم برای یک دوره‌ی شش ماهه تجویز گردید و گروه شاهد، هیچ مداخله‌ای دریافت نکرد و در لیست انتظار قرار داده شد. هر سه گروه در دو نوبت (پیش‌آزمون و پس‌آزمون) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جامعه‌ی آماری پژوهش شامل کلیه‌ی بیماران سرپایی مبتلا به اختلال افسردگی شهرستان اصفهان در سال ۱۳۹۴ بود که جهت نمونه‌گیری به کمک فراخوان در سطح شهر و مکان‌های عمومی جمع‌آوری شدند. محل انجام طرح، بیمارستان نور اصفهان بود. معیارهای ورود، شامل افراد ۴۵-۱۸ ساله‌ی مبتلا به اختلال افسردگی اساسی اپیزود اول و بدون علایم سایکوز، دو قطبی و خودکشی بودند. سپس، حدود ۸۰ نفر داوطلب جهت تشخیص قطعی اختلال افسردگی اساسی بر اساس علایم DSM-IV-text revision (DSM-IV-TR) توسط دکتری روان‌شناسی و روان‌پزشک مورد مصاحبه قرار گرفتند. افراد واجد شرایط به صورت تصادفی و پس از توضیحات کافی در مورد درمان و روش‌های آن و کسب رضایت آگاهانه در سه گروه مورد سیتالوپرام (۲۰ نفر)، مورد فراشناخت (۳۰ نفر) و شاهد (۱۰ نفر) جایگزین شدند. در نهایت، در گروه اول ۱۲ نفر، در گروه دوم ۱۶ نفر و در گروه سوم ۸ نفر تا انتهای مطالعه همکاری نمودند. اختیار جهت ادامه‌ی شرکت در مطالعه و یا خروج از آن در هر زمانی به بیمار داده شد. معیارهای خروج، علاوه بر عدم تمایل بیمار شامل بروز سایکوز یا حوادث تهدید کننده‌ی حیات بود.

جهت جمع‌آوری داده‌ها از یک پرسش‌نامه‌ی جمعیت‌شناختی شامل سن، جنس، تحصیلات و اشتغال و سه پرسش‌نامه‌ی دیگر استفاده شد.

الف- پرسش‌نامه‌ی افسردگی Beck

(Beck depression inventory یا BDI-II): پرسش‌نامه‌ی افسردگی Beck، فرمی ۲۱ سؤالی است که برای سنجش شدت افسردگی و تعیین نشانگان افسردگی در جمعیت بیماران روان‌پزشکی و در جمعیت به‌هنگار به کار می‌رود. پایایی و روایی این آزمون در ایران مورد تأیید قرار گرفته است (۱۵).

روان و تنظیم هیجانی ناکارآمد (Emotion dysregulation) با دامنه‌ای از اختلالات روان‌پزشکی رابطه دارد (۴). به طور کلی، تنظیم هیجانی ناکارآمد، در بیشتر اختلال‌های محور I و همه‌ی اختلال‌های محور II راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) یا DSM-IV دخالت دارد (۵).

در طول چند دهه‌ی گذشته، شیوه‌های متنوعی برای درمان افسردگی به کار رفته است و به زعم پژوهشگران در انتخاب درمان، میزان اثربخشی، هزینه‌های اقتصادی، عوارض ناشی از به کارگیری و نرخ پاسخ‌گویی به درمان باید ملاک ارزیابی قرار گیرند. یکی از درمان‌های رایج در درمان افسردگی اساسی، دارودرمانی است (۶). بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization یا WHO)، مهار کننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (Selective serotonin reuptake inhibitors یا SSRI)، خط اول درمان افسردگی اساسی است و در میان آن‌ها، سیتالوپرام با توجه به تأثیر و تداخل دارویی کم، از رایج‌ترین آن‌ها می‌باشد (۷)، اما با این وجود، نیمی از بیمارانی که با دارودرمانی تحت درمان قرار می‌گیرند، در طول درمان دچار عود می‌شوند (۸). به همین خاطر، در سه دهه‌ی گذشته و پس از نقدهای نظری، مدل‌های خطی به تدریج جای خود را به مدل‌های پیچیده‌تر و چند لایه داده‌اند (۹).

یکی از این درمان‌های پیچیده، درمان فراشناخت Fisher و Wells است (۱۰). رویکرد فراشناختی به افسردگی، بر فرایند تفکر بیشتر از محتوای آن توجه دارد. در این مدل افسردگی با رخداد نوعی سبک تفکر ناسازگارانه موسوم به سندرم شناختی - توجه (Cognitive attention syndrome یا CAS) مرتبط است. این سندرم، شامل نوعی سبک تفکر تکرار شونده، به صورت نگرانی یا نشخوار فکری متمرکز بر تهدید و رفتارهای مقابله‌ای ناسازگارانه است (۱۱). در واقع، نشخوار فکری، به عنوان یک سبک مقابله با خلق افسرده یا راهی برای خودتنظیمی هیجانی، تداوم می‌یابد و تشدید می‌گردد (۱۲).

بر اساس مطالعات انجام شده، باورهای مثبت و منفی فراشناختی که مرتبط با نشخوار فکری می‌باشند، نقش مهمی در افسردگی دارند (۱۳). باورهای مثبت افراد را تحریک می‌کنند که برای مقابله با افت خلق و تنظیم آن، از نشخوار فکری استفاده کنند و در نتیجه، موجب شروع افسردگی می‌شوند. زمانی که افت خلق به افسردگی منجر شد، نوع دوم باورهای منفی در زمینه‌ی غیر قابل کنترل بودن و نتایج احتمالی منفی حاصل از نشخوار فکری بروز می‌کند که منجر به احساس درماندگی می‌شود (۱۴). درمان فراشناختی، برای درمان اختلالات مختلف مورد استفاده

جدول ۱. درصد توزیع متغیرهای جمعیت شناختی در سه گروه دارودرمانی، روان‌درمانی و شاهد

متغیر	گروه سیتالوپرام	گروه فراشناخت	گروه شاهد
جنسیت	مرد	۶/۳	۱۲/۵
	زن	۹۳/۸	۸۷/۵
تأهل	مجرد	۲۸/۶	۳۵/۳
	متأهل، طلاق	۷۱/۴	۶۴/۷
تحصیلات	لیسانس و بالاتر	۵۴/۵	۵۷/۱
	زیر لیسانس	۴۵/۵	۴۹/۹

افراد متأهل با تحصیلات زیر لیسانس و خانه‌دار تشکیل می‌دهند، اما این تفاوت‌ها در سه گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.050$). میانگین، انحراف معیار و تفاوت میانگین‌ها در متغیرهای مورد مطالعه در سه گروه، در جدول ۲ گزارش شده است. جهت بررسی معنی‌دار بودن این تفاوت‌ها، از آزمون آماری ANOVA استفاده شد که نتایج آن در جدول ۳ آمده است.

همان‌طور که جدول ۳ نشان می‌دهد، بین سه گروه از لحاظ مؤلفه‌های افسردگی، فراشناخت و تنظیم شناختی-هیجانی، تفاوت معنی‌داری وجود داشت.

نتایج آزمون‌های تعقیبی نشان داد که در مؤلفه‌های فراشناخت، تنها مداخله‌ی فراشناخت تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد داشته است ($P = 0.010$). در مؤلفه‌ی افسردگی، بین دارودرمانی و گروه شاهد تفاوت وجود داشت اما نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0.070$); اما در مداخله‌ی فراشناخت، در مؤلفه‌ی افسردگی تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد وجود داشت ($P = 0.007$). همچنین، در متغیر تنظیم شناختی-هیجانی، تنها بین مداخله‌ی فراشناخت ($P = 0.020$) با گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری دیده شد.

بحث

در حال حاضر، افسردگی چهارمین بیماری شایع جهان محسوب می‌شود و طبق برآوردهای انجام شده از سوی سازمان بهداشت جهانی (WHO) پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۰ این بیماری به دومین بیماری شایع جهان تبدیل شود (۱۸). از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر دارودرمانی با استفاده از سیتالوپرام و مداخله‌ی فراشناخت بر اختلال افسردگی اساسی، فراشناخت و تنظیم شناختی هیجانی صورت گرفت. یافته‌های این مطالعه نشان داد که سیتالوپرام در کاهش افسردگی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مؤثر است. این یافته، با یافته‌های پیشین (۱۷) که اثربخشی سیتالوپرام بر افسردگی اساسی را بررسی کردند، هماهنگ است. در مطالعه‌ای که تأثیر سیتالوپرام را در ۲۸۷۶ بیمار مبتلا به افسردگی مورد بررسی قرار دادند، نشان داده شد که نرخ بهبودی (Remission rate)، ۰/۳۳-۰/۲۸ و میزان پاسخ‌دهی ۰/۴۷ بوده است (۱۹).

ب- پرسش‌نامه‌ی فراشناخت (Metacognitions)

questionnaire یا MCQ-30): یک مقیاس خودگزارشی ۳۰ سؤالی است که ۳۰ مورد را در ۵ مقیاس جداگانه اندازه‌گیری می‌کند. این پرسش‌نامه، از روایی و پایایی مناسبی برخوردار است (۱۶).

ج- پرسش‌نامه‌ی تنظیم شناختی هیجان

(Cognitive emotion regulation یا CERQ): این پرسش‌نامه،

یک ابزار خود سنجی ۳۶ سؤالی است که ۹ راهبرد مقابله‌ای شناختی متفاوت را می‌سنجد. مطالعات زیادی بر روی این پرسش‌نامه انجام شده است که نتایج همه‌ی آن‌ها دلالت بر روایی و پایایی مناسب این پرسش‌نامه دارد. ویژگی‌های روان‌سنجی این پرسش‌نامه، در ایران نیز تأیید شده است (۱۷).

تحلیل نتایج با استفاده از آزمون آماری ANOVA و آزمون‌های تعقیبی انجام گرفت. جهت تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد.

یافته‌ها

پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بود که با هدف مقایسه‌ی اثربخشی سیتالوپرام با فراشناخت در مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی انجام شد. جهت بررسی پیش‌فرض‌ها، از آزمون Shapiro-wilk و جهت ارزیابی طبیعی بودن و برابری واریانس‌ها از آزمون Leven's استفاده شد که نتایج آن حاکی از عدم نیاز به استفاده از آزمون‌های ناپارامتریک بود ($P > 0.05$) و پیش‌فرض‌ها رعایت شده بود. همچنین، به دلیل عدم وجود رابطه‌ی معنی‌دار، متغیرهای جمعیت‌شناختی شامل جنس، تأهل و تحصیلات بین سه گروه و متغیرهای پیامد (افسردگی، فراشناخت و تنظیم شناختی هیجان) نیازی به کنترل آن‌ها در برازش مدل وجود نداشت.

نتایج مربوط به خصوصیات جمعیت‌شناختی در جدول ۱ و نتایج مربوط به مقایسه‌ی متغیرهای برون‌دادی اصلی، در دو مرحله‌ی پیش‌آزمون و پس‌آزمون در جدول ۲ و نتایج تحلیل ANOVA در جدول ۳ آمده است.

در جدول ۱ مشاهده می‌شود که اگر چه بیشتر افراد گروه را زنان،

جدول ۲. میانگین \pm انحراف معیار و تفاوت آن در پیش‌آزمون و پس‌آزمون در سه گروه سیتالوپرام، فراشناخت و شاهد

گروه	مرحله	میانگین \pm انحراف معیار	
گروه سیتالوپرام	افسردگی	پیش‌آزمون: $45/58 \pm 12/72$ پس‌آزمون: $27/58 \pm 11/02$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $18/00 \pm 11/36$	
	فراشناخت	پیش‌آزمون: $89/00 \pm 13/08$ پس‌آزمون: $74/50 \pm 15/01$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $14/50 \pm 7/56$	
		تنظیم شناختی هیجان	پیش‌آزمون: $91/25 \pm 34/53$ پس‌آزمون: $90/33 \pm 34/12$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $0/91 \pm 45/57$
	گروه فراشناخت	افسردگی	پیش‌آزمون: $37/18 \pm 19/93$ پس‌آزمون: $13/00 \pm 12/21$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $24/18 \pm 20/07$
		فراشناخت	پیش‌آزمون: $82/37 \pm 13/13$ پس‌آزمون: $47/12 \pm 39/29$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $35/25 \pm 39/39$
			تنظیم شناختی هیجان
گروه شاهد		سلامت روان	پیش‌آزمون: $277/62 \pm 101/36$ پس‌آزمون: $125/00 \pm 177/01$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $152/62 \pm 276/27$
		افسردگی	پیش‌آزمون: $19/87 \pm 5/66$ پس‌آزمون: $18/37 \pm 13/59$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $1/50 \pm 12/24$
			فراشناخت
	تنظیم شناختی هیجان	پیش‌آزمون: $107/62 \pm 7/42$ پس‌آزمون: $107/00 \pm 7/42$ تفاوت پیش و پس‌آزمون: $0/62 \pm 12/16$	

گروه شاهد نشان داده است (۲۲). بنابراین، به نظر می‌رسد دارودرمانی با تحت تأثیر قرار دادن فعالیت نورون‌های قسمت‌های مختلف مغز، در بهبود افسردگی اساسی مؤثر واقع می‌شود. یافته‌ی دیگر این مطالعه نشان می‌دهد که مداخله‌ی فراشناخت بر افسردگی اساسی بیماران مؤثر است. این یافته با یافته‌های مطالعه‌ی Perry و Chapman هماهنگ است که بر روی ۴ بیمار مبتلا به افسردگی صورت گرفت (۱۷)، نتایج Trial/multiple baseline حاکی از اثربخشی درمان فراشناختی بر افسردگی بوده است. همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که بر روی بیماران مبتلا به افسردگی در دانمارک انجام گرفت، نتایج اثربخشی فراشناخت را

در مطالعه‌ی فراتحلیل اخیر که تأثیر سیتالوپرام بر افسردگی اساسی و مقایسه‌ی آن با دارونما (Placebo) را بر ۲۰۲۵ نفر مورد بررسی قرار داد، نتایج حاکی از اثربخشی سیتالوپرام بر افسردگی بود (۲۰). در مطالعاتی که میزان پاسخ‌دهی به دارودرمانی را در افسردگی مورد بررسی قرار دادند، به نقش ساختار و کارکرد کورتکس پیش‌پیشانی جانبی (Lateral prefrontal cortex)، کورتکس پیش‌پیشانی میانی (۲۰)، کورتکس زاویه‌ای قدامی (Ant cingulate cortex) و هیپوکامپوس (۲۱) در پیش‌بینی فرایند بهبود و درمان اشاره شده است. در بیماران افسرده‌ای که تحت درمان دارویی بودند، ۹ ماه بعد، افطه‌ی آن‌ها فعالیت بیشتری در زمینه‌ی پردازش‌های مثبت نسبت به افراد

جدول ۳. نتایج آزمون ANOVA برای مقایسه‌ی گروه‌ها از لحاظ مؤلفه‌های افسردگی، فراشناخت و تنظیم شناختی - هیجانی

متغیر وابسته	مقدار P بین گروه‌های سیتالوپرام و فراشناخت
علائم افسردگی	مقدار P بین گروه‌های سیتالوپرام و شاهد = ۰/۰۷۰
فراشناخت	مقدار P بین گروه‌های فراشناخت و شاهد = ۰/۰۰۷
	مقدار P بین گروه‌های سیتالوپرام و شاهد < ۰/۰۵۰
تنظیم شناختی - هیجانی	مقدار P بین گروه‌های فراشناخت و شاهد = ۰/۰۱۲
	مقدار P بین گروه‌های سیتالوپرام و شاهد < ۰/۰۵۰
	مقدار P بین گروه‌های فراشناخت و شاهد = ۰/۰۰۶

هیجان مورد بررسی قرار داده بود، نشان داد که هر دو درمان افسردگی را کاهش می‌دهند و درمان فراشناخت، اثربخشی بیشتری بر راهبردهای تنظیم شناختی هیجان دارد (۲۹). به نظر می‌رسد هم دارودرمانی و هم درمان فراشناخت، در درمان افسردگی اساسی مفید واقع شوند.

بر اساس نتایج به دست آمده در این پژوهش، می‌توان گفت که هم دارودرمانی با سیتالوپرام و هم مداخله‌ی فراشناخت باعث کاهش نشانه‌های افسردگی اساسی در بیماران مبتلا به این اختلال می‌شود و مداخله‌ی فراشناخت، تنظیم شناختی - هیجانی بیشتری را در این بیماران سبب می‌شود.

یکی از نکات این مطالعه، نقش دز دارو در میزان بهبودی می‌باشد که می‌تواند در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد. هر چند شواهد متعددی برای اثربخشی درمان فراشناخت بر افسردگی وجود دارد، اما جهت قطعیت اثربخشی آن، به مطالعات بیشتری نیاز است.

از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به عدم پی‌گیری بیماران پس از تمام شدن دوره‌ی درمان از نظر تداوم بهبودی و همچنین، دزهای متفاوت داروی مورد مصرف در طی مطالعه نام برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری روان‌پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۴۲۲۵ می‌باشد. بدین وسیله، ضمن تشکر از حمایت‌های مالی این دانشگاه، از تمامی استادان گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مسئولین، همکاران و بیمارانی که نهایت همکاری و کمک را جهت به انجام رساندن این مطالعه داشته‌اند، سپاسگزاری می‌شود.

حتی در مرحله‌ی پی‌گیری نشان داد (۲۳). یافته‌های مطالعه‌ی دیگری که به بررسی شناخت‌درمانی و فراشناخت‌درمانی بر روی ۴۸ بیمار مبتلا به افسردگی در نیوزلند پرداخت، حاکی از اثربخشی درمان فراشناخت بر افسردگی بود (۲۴).

ارزیابی‌های انجام شده در زمینه‌ی عناصر کلیدی درمان فراشناخت افسردگی، بر سبک فکری مشهور به سندرم شناختی توجهی معطوف است. ویژگی اصلی سندرم شناختی توجهی، نشخوار فکری است (۲۵). همچنین، شواهد نشان می‌دهد که نشخوار فکری، نقش به‌سزایی در افسردگی دارد (۲۶). به نظر می‌رسد درمان فراشناختی با تمرکز بر فرایند تفکر، نشخوار فکر و تغییر ارتباط بیمار با افکار و احساس‌های ناکارآمد، سعی در بهبود افسردگی در بیماران دارد. این درمان، با تأکید بر نقش باورها در سبک پردازش، بر فرایندهای توجهی مانند سوگیری توجهی، کنترل شناخت و محدودیت‌هایی در پردازش تمرکز می‌کند و با کاهش نشخوارهای فکری و باورهای مثبت و منفی فراشناختی، به درمان افسردگی منجر می‌شود (۱۷). دیگر یافته‌های این مطالعه، اثربخشی درمان فراشناخت بر متغیرهای فراشناختی و تنظیم هیجانی را نشان می‌دهد. بر اساس مطالعات اخیر، تنظیم هیجانی نقش میانجی را در افسردگی ایفا می‌کند (۲۷).

همچنین، این یافته، هماهنگ با یافته‌های قبلی می‌باشد که نشان می‌دهد در پایان یک دوره‌ی درمان فراشناختی، بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بیشتر از راهبردهای تنظیم هیجانی استفاده می‌کنند (۲۸). درمان فراشناختی، نگرانی و فاجعه‌سازی را به عنوان یک هدف کلیدی مورد بررسی قرار می‌دهد (۱۷).

همچنین، مطالعه‌ای که در ایران اثربخشی درمان فراشناخت و درمان فعال‌سازی رفتاری را بر افسردگی و راهبردهای تنظیم شناختی

References

- Kaviani H, Ahmadi Abhari AS, Nazari H, Hormozi K. Prevalence of depressive disorders in Tehran resident population (year 2000). Tehran Univ Med J 2002; 60(5): 393-9. [In Persian].
- Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. Annu Rev Clin Psychol 2010; 6: 285-312.
- Calkins SD. Commentary: Conceptual and methodological challenges to the study of emotion regulation and psychopathology. J Psychopathol

- Behav Assess 2010; 32(1): 92-5.
4. Nolen-Hoeksema S. Emotion regulation and psychopathology: The role of gender. *Annu Rev Clin Psychol* 2012; 8: 161-87.
 5. Wells A, Matthews G. Attention and emotion: A clinical perspective. Hove, UK: Lawrence Erlbaum; 1994.
 6. Wisco BE. Depressive cognition: Self-reference and depth of processing. *Clin Psychol Rev* 2009; 29(4): 382-92.
 7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(11): 1905-17.
 8. Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(4): 275-83.
 9. Wells A. Metacognitive therapy for anxiety and depression. New York, NY: Guilford Press; 2008.
 10. Fisher P, Wells A. Metacognitive therapy: Distinctive features. New York, NY: Routledge; 2009.
 11. Papageorgiou C, Wells A. Metacognitive beliefs about rumination in recurrent major depression. *Cogn Behav Pract* 2001; 8(2): 160-4.
 12. Papageorgiou C, Wells A. An empirical test of a clinical metacognitive model of rumination and depression. *Cognitive Ther Res* 2003; 27(3): 261-73.
 13. Simmons KL, Smith JA, Bobb KA, Liles LL. Adjustment to colostomy: stoma acceptance, stoma care self-efficacy and interpersonal relationships. *J Adv Nurs* 2007; 60(6): 627-35.
 14. Dabson KS, Mohammad Khani P. Psychometric characteristics of Beck Depression Inventory-II in patients with major depressive disorder. *Journal of Rehabilitation* 2007; 8(2): 82-8.
 15. Dargahian R, Mohammadkhani S, Hasani J. The efficacy of metacognitive therapy on depression symptoms reduction, cognitive attentional syndrome components and maladaptive coping styles in patients with major depression. *Shefaye Khatam* 2014; 2(3): 45-52. [In Persian].
 16. Rabie M, Zerehpoush A, Palahang H, Zarie Mahmood Abadi H. Relationship between components of cognitive emotion regulation and anxiety disorders. *J Res Behave Sci* 2014; 11(5): 363-74. [In Persian].
 17. Chapman DP, Perry GS. Depression as a major component of public health for older adults. *Prev Chronic Dis* 2008; 5(1): A22.
 18. Gertsik L, Poland RE, Bresee C, Rapaport MH. Omega-3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(1): 61-4.
 19. Apler A. Citalopram for major depressive disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of published placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2011; 1(2): e000106.
 20. Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* 2011; 45(5): 577-87.
 21. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* 2013; 52: 75-83.
 22. Johnson SL, Joormann J, Gotlib IH. Does processing of emotional stimuli predict symptomatic improvement and diagnostic recovery from major depression? *Emotion* 2007; 7(1): 201-6.
 23. Callesen P, Jensen AB, Wells A. Metacognitive therapy in recurrent depression: a case replication series in Denmark. *Scand J Psychol* 2014; 55(1): 60-4.
 24. Jordan J, Carter JD, McIntosh VV, Fernando K, Frampton CM, Porter RJ, et al. Metacognitive therapy versus cognitive behavioural therapy for depression: a randomized pilot study. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48(10): 932-43.
 25. Watkins ER, Mullan E, Wingrove J, Rimes K, Steiner H, Bathurst N, et al. Rumination-focused cognitive-behavioural therapy for residual depression: phase II randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011; 199(4): 317-22.
 26. Nolen-Hoeksema S, Stice E, Wade E, Bohon C. Reciprocal relations between rumination and bulimic, substance abuse, and depressive symptoms in female adolescents. *J Abnorm Psychol* 2007; 116(1): 198-207.
 27. Aldao A, Nolen-Hoeksema S. Specificity of cognitive emotion regulation strategies: a transdiagnostic examination. *Behav Res Ther* 2010; 48(10): 974-83.
 28. Reynolds M, Wells A. The Thought Control Questionnaire--psychometric properties in a clinical sample, and relationships with PTSD and depression. *Psychol Med* 1999; 29(5): 1089-99.
 29. Zemestani M, Davoudi I, Mehrabizadeh Honarmand M, Zargar Y. effectiveness of group behavioral activation on depression, anxiety and rumination in patients with depression and anxiety. *Journal of Clinical Psychology* 2014; 5(4): 73-84. [In Persian].

Comparison of Citalopram and Metacognitive Therapy on Depression in Patients with Major Depressive Disorder

Gholam Reza Kheirabadi¹, Zahra Yousefian², Nezamaddin Ghasemi³,
Majid Zamani⁴, Mohammad Reza Maracy⁵

Original Article

Abstract

Background: Major depressive disorder (MDD) is a prevalent and devastating psychiatric disorder worldwide that needs multidimensional interventions. Metacognitive treatment is a new psychotherapeutic approach of some psychiatric disorders. This study was conducted to comparatively evaluate the impact of citalopram and metacognitive interventions on major depressive disorder.

Methods: This was a clinical trial study with a pretest/posttest design. After selection of objects, the eligible patients were randomly assigned into three groups of citalopram (n = 12), metacognitive intervention (n = 16), and waiting list (n = 8). One experimental group received ten 1-hour sessions of metacognitive therapy; 10-40 mg citalopram was administered to other group; and third group did not receive any interventions and placed on waiting list. Outcome measures were done using Beck Depression Inventory (BDI), Metacognitions Questionnaire-30 (MCQ30), and Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) before and after interventions. Data analysis was performed using ANOVA and post hoc tests.

Findings: There was significant difference between the groups in terms of symptom of depression, metacognition, and emotion regulation before and after intervention. In term of metacognition, only metacognitive therapy was useful (P = 0.010). Symptom of depression were improved significantly with metacognitive therapy (P = 0.007); but in pharmacotherapy, despite clinical improvement, there was not any statistically significant improvement (P = 0.070). In addition, emotion regulation was improved with metacognitive therapy (P = 0.020).

Conclusion: Metacognitive therapy could be used in major depressive disorder. In addition, this intervention could lead to higher level of cognitive emotion regulation.

Keywords: Citalopram, Metacognition, Emotion, Major depressive disorder

Citation: Kheirabadi GR, Yousefian Z, Ghasemi N, Maracy MR, Zamani M. **Comparison of Citalopram and Metacognitive Therapy on Depression in Patients with Major Depressive Disorder.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1242-8.

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

2- Resident, Behavioral Sciences Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Psychology, School of Literature and Humanities, Salman Farsi University of Kazerun, Kazerun, Iran

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

5- Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Zahra Yousefian, Email: zyousefian26@yahoo.com

بررسی تأثیر دو دز داروی آگونیسست آلفای میدودرین بر پیش‌گیری از وازوپلژی ناشی از پمپ قلبی - ریوی

مجتبی منصوری^۱، مریم اسماعیل‌زاده^۲، غلامرضا معصومی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سندرم وازوپلژی، نوعی شوک وازودیلاتوری است که در بسیاری از بیماران بعد از جراحی قلب تحت پمپ قلبی - ریوی رخ می‌دهد و سبب افزایش بروز عوارض و مرگ و میر در بیماران می‌شود. از این رو، یافتن راه درمان این بیماری، امری ضروری است. بنابراین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر دو دز داروی آگونیسست آلفای میدودرین بر پیش‌گیری از وازوپلژی ناشی از پمپ قلبی - ریوی بود.

روش‌ها: این مطالعه در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان بر روی ۱۳۵ بیمار کاندیدای جراحی قلب شامل (۴۵ نفر در گروه میدودرین ۵ میلی‌گرم، ۴۵ نفر در گروه میدودرین ۱۰ میلی‌گرم و ۴۵ نفر در گروه شاهد) انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند و داروهای مورد نظر یک ساعت قبل از عمل تجویز و علائم حیاتی و عوارض در بیماران ثبت شد. آزمون‌های χ^2 و ANOVA جهت مقایسه‌ی داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: فشار خون در حین پمپ در گروه دریافت‌کننده‌ی میدودرین ۱۰ میلی‌گرم بیشتر از گروه‌های دیگر (۵ میلی‌گرم میدودرین و شاهد) بود ($P = 0/021$) و از طرفی، میانگین تجویز آدرین در این گروه (۱۵/۳۳ میلی‌گرم) نیز کمتر از گروه‌های ۵ میلی‌گرم میدودرین (۲۱/۵۵ میلی‌گرم) و شاهد (۲۹/۷۷ میلی‌گرم) بود ($P = 0/012$).

نتیجه‌گیری: با توجه به بروز بالای سندرم وازوپلژی بعد از جراحی قلب، می‌توان در بیماران با تجویز دز ۱۰ میلی‌گرم میدودرین، سبب بهبود علائم بالینی در حین پمپ و کاهش نیاز به داروهای وازوپرسور شد و از این طریق، می‌توان نتایج بهتری از جراحی قلب به دست آورد.

واژگان کلیدی: سندرم وازوپلژی، بای‌پاس قلبی - ریوی، میدودرین

ارجاع: منصوری مجتبی، اسماعیل‌زاده مریم، معصومی غلامرضا. بررسی تأثیر دو دز داروی آگونیسست آلفای میدودرین بر پیش‌گیری از وازوپلژی

ناشی از پمپ قلبی - ریوی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۴۹-۱۲۵۵

مقدمه

پیشرفت در علوم پزشکی در طی دهه‌های اخیر، باعث گردیده است تا اعمال جراحی قلبی نیز گسترش یابد. در این راستا، اختراع پمپ قلبی - ریوی نیز کمک بزرگی به اعمال جراحی قلبی نموده است، بطوری که توقف ضربان قلب و قرار دادن بیمار بر روی پمپ قلبی - ریوی، امکان انجام بسیاری از اعمال جراحی قلب باز را فراهم نموده است. در عین حال، پمپ قلبی - ریوی با بروز عوارض مختلفی در بیمار همراه است و هر چند که میزان بروز این عوارض در مقایسه با اعمال جراحی قلب باز در غیاب پمپ قلبی - ریوی، اندک می‌باشد، اما به علت این که این عوارض، جلدی هستند و ممکن است با مرگ بیمار همراه باشند، از اهمیت بالایی برخوردارند (۱).

در جریان پمپ قلبی - ریوی، بافت‌ها و اعضای بدن، به دلیل اختلال جریان خون منطقه‌ای که از کنترل‌کننده‌های فیزیولوژیک جدا هستند، می‌توانند صدمه ببینند و موجب میکروآمبولی، افزایش مایع بینابینی و پرفیوژن مقادیر مختلف مواد سیتوتوکسیک شوند و در نهایت، آسیب‌های سلولی برگشت پذیر یا برگشت ناپذیر زیادی را برای سلول‌ها ایجاد کنند. فرایند جریان خون مجدد نواحی ایسکمیک (Ischemia-reperfusion)، می‌تواند به قلب و گاهی دیگر اعضای بدن نظیر سیستم عصبی، ریوی، کبدی، کلیوی و دستگاه گوارشی آسیب‌های جبران ناپذیری وارد کند (۲). عوارضی که در طی عمل جراحی قلب باز تحت پمپ قلبی - ریوی ممکن است رخ دهند، به طور کلی شامل عوارض نورولوژیک، عوارض فیزیولوژیک و

۱- دانشیار، واحد بیهوشی قلب، مرکز تحقیقات قلب و عروق، پژوهشکده قلب و عروق اصفهان و گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: esmaelzade.maryam@gmail.com

نویسنده مسؤول: مریم اسماعیل‌زاده

عوارض خونی و هموستاتیک می‌باشد (۴-۲).

سندرم وازوپلژی، یک نوع از شوک وازودیلاتوری است که در ۴۴-۹ درصد از بیماران بعد از جراحی قلب تحت پمپ قلبی- ریوی رخ می‌دهد (۶-۵). تا کنون عوامل خطر متعددی برای وازوپلژی شناسایی شده‌اند که شامل فشار متوسط شریانی پایین پیش از بای‌پس، طول مدت بای‌پس، مدیریت از وازوپرسورها قبل از پمپ قلبی- ریوی، دمای مرکزی در پمپ قلبی- ریوی، هماتوکریت قبل و پس از پمپ قلبی- ریوی و استفاده از بتابلوکرها یا مهار کننده‌های آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین قبل از عمل، برش در بطن و داشتن استنت می‌باشند (۵).

بررسی‌های پیشین نشان داده است که حدود ۲۰ درصد از بیماران تحت پمپ قلبی- ریوی، دچار سندرم وازوپلژی پس از بای‌پاس قلبی- ریوی شدند (۸-۷).

میدودرین، از دسته داروهای آگونیست گیرنده‌ی آلفا یک آدرنژیک می‌باشد که در درمان افت فشار خون سمپاتومیمتیک وضعیتی در بیمارانی که زندگیشان با وجود مراقبت‌های استاندارد بالینی نظیر جوراب ساپورت، تزریق مایعات و تغییر در شیوه‌ی زندگی در معرض خطر می‌باشد، به کار می‌رود. از جمله عوارض جدی این دارو، می‌توان به افزایش فشار خون در حالت خوابیده اشاره کرد. عوارض دیگر این دارو گزگز اندام‌ها، اختلال در وضع ادرار، خارش شدید و ... می‌باشد، اما در رابطه با تأثیر این دارو بر روی سندرم وازوپلژی در حین انجام جراحی قلب و پمپ قلبی- ریوی، تا کنون مطالعات اندکی انجام شده است. در تنها مطالعه‌ی مشابهی که توسط منصوری و همکاران انجام شد، بیان کردند که فشار خون سیستول و دیاستول در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین بیشتر از گروه شاهد در طی عمل جراحی قلب است. میدودرین، تثبیت کننده‌ی علائم حیاتی است و خطر سندرم وازوپلژی قلب را کاهش می‌دهد (۹).

بنابراین، با توجه به تعداد بالای جراحی‌های قلب و عروق انجام شده تحت پمپ قلبی- ریوی و نیز با توجه به شیوع بالای بروز سندرم وازوپلژی به دنبال استفاده از پمپ قلبی- ریوی و وجود تعداد محدودی تحقیقات در زمینه‌ی تأثیر داروی آلفا آگونیست میدودرین در جهان، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر داروی آگونیست آلفای میدودرین بر روی پیشگیری از بروز وازوپلژی انجام شد تا در صورت تأیید کاهش معنی‌دار میزان بروز وازوپلژی در دریافت کنندگان میدودرین، بتوان به راهکاری جهت پیشگیری از این عارضه دست یافت.

روش‌ها

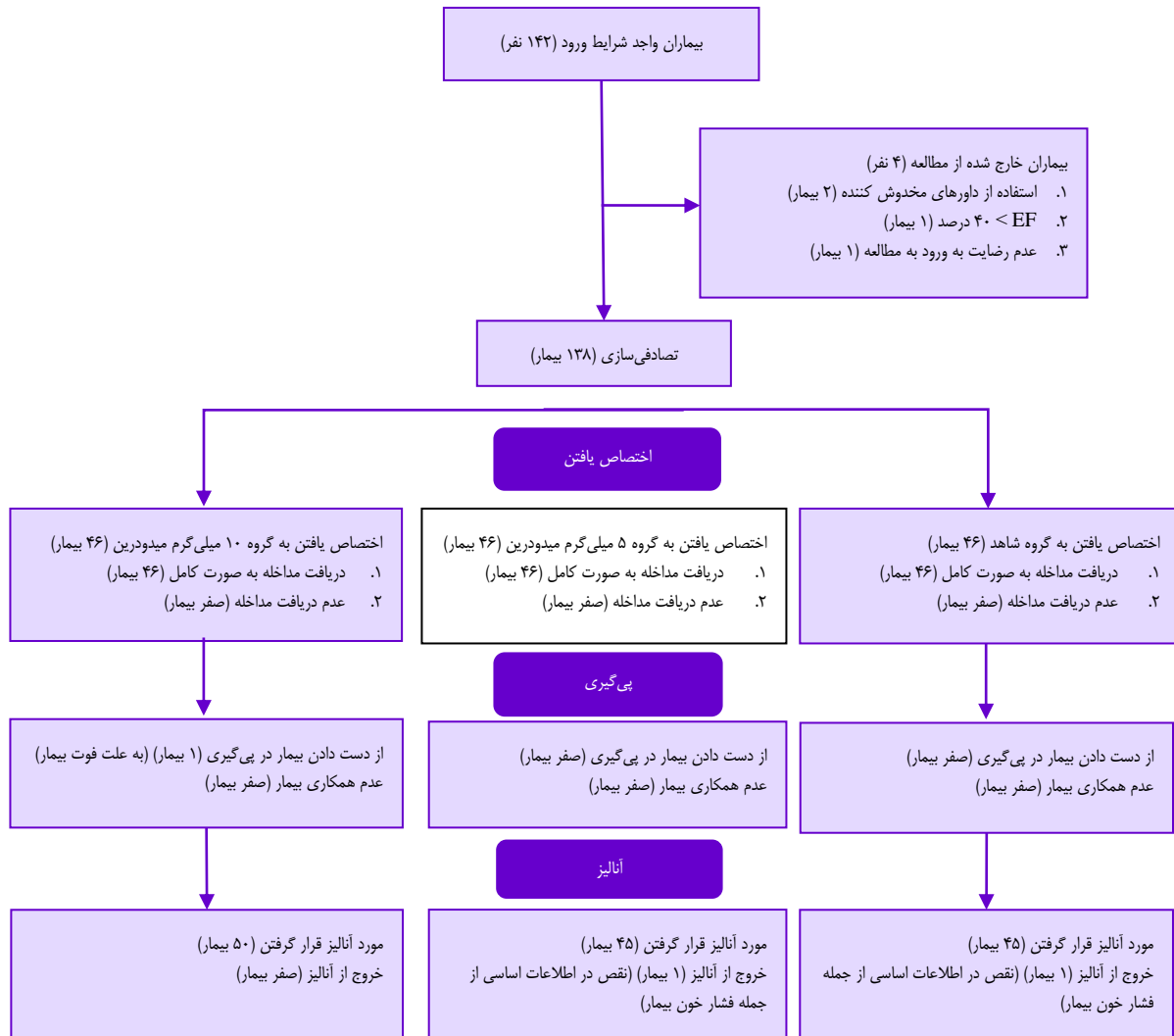
این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی دو سو

کور بود. بیماران این تحقیق، شامل کلیه‌ی بیماران کاندیدای عمل جراحی قلب تحت پمپ قلبی- ریوی با سن بیشتر از ۴۰ سال مراجعه کننده به بیمارستان قلب شهید چمران اصفهان بودند. حجم نمونه بر اساس فرمول $n = \frac{2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2}{(ef)^2}$ و با در نظر گرفتن $1-\alpha$ و $1-\beta$ به ترتیب ۰/۹۵ و ۰/۸۰ و در نتیجه $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ و $Z_{1-\beta}$ از جدول توزیع طبیعی داده‌ها به ترتیب برابر ۱/۹۶ و ۰/۸۴ به دست آمد. EF، اندازه‌ی اثر (Cohen Effect size) می‌باشد که در مطالعه‌ی حاضر برابر ۰/۶ در نظر گرفته شد. بنابراین، حداقل نمونه‌ی مورد نیاز با استفاده از این فرمول، ۴۴ نفر در هر گروه تعیین شد که برای اطمینان بیشتر، تعداد نمونه برای هر گروه ۴۵ نفر در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود شامل کلیه‌ی بیماران کاندیدای عمل جراحی قلب تحت پمپ قلبی- ریوی با سن بیشتر از ۴۰ سال، برون‌ده قلبی بیشتر از ۴۰ درصد و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل حساسیت دارویی، مصرف داروهایی که سبب بروز تداخل دارویی با میدودرین می‌شوند نظیر آلفا بلوکرها (پرازوسین، ترازوسین و دوکسازوسین) که ممکن است بر اثر انقباض عروقی میدودرین اثر آنتاگونیستی داشته باشد، گلوکوکورتیکوئیدهای قلبی که ممکن است باعث برادی‌کاردی، بلوک AV (Atrioventricular block) و آریتمی شود، فلودروکورتیزون که ممکن است فشار خون در حالت خوابیده را تشدید کند، منقبض کننده‌های عروق (دی‌هیدرو ارگوتامین، افدرین، فنیل افرین، فنیل پروپانولامین و پسودوافدرین) که ممکن است اثر انقباض عروقی میدودرین را افزایش دهد، لغو شدن عمل جراحی به علل مختلف، تغییر در روش عمل یا روش بیهوشی، سن کمتر از ۴۰ سال و غیره بودند. فوت بیمار قبل از اتمام مطالعه و عدم رضایت بیمار به ادامه‌ی شرکت در مطالعه نیز از جمله معیارهای خروج از مطالعه بودند (شکل ۱).

نمونه‌گیری به روش تدریجی در زمان مطالعه تا رسیدن به حداقل نمونه‌ی مورد نیاز انجام شد و اختصاص نمونه‌ها به گروه‌های مورد و شاهد بر اساس توالی انجام شد؛ بدین صورت که بیمار اول در گروه دریافت کننده‌ی میدودرین با دز ۱۰ میلی‌گرم، بیمار دوم در گروه دریافت کننده‌ی میدودرین با دز ۵ میلی‌گرم و بیمار سوم در گروه شاهد قرار گرفتند و همین روند تا تکمیل حجم نمونه ادامه یافت. از شخص دیگری که در مطالعه نقشی نداشت، خواسته شد داروی میدودرین را به گروه‌های دریافت کننده‌ی میدودرین بدهد و به گروه شاهد دارو ندهد و بدین ترتیب، مطالعه دو سو کور شد.

روش بیهوشی، مراقبت و پایش علائم حیاتی در همه‌ی بیماران به صورت یکسان بود. قبل از انجام مطالعه، از بیماران درخواست شد در صورت تمایل به شرکت در این بررسی، فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه را تکمیل و امضا نمایند.



شکل ۱. فلوجارت مطالعه (CONSORT format)

پس از ورود بیماران به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی، سابقه‌ی مصرف سیگار و ... از پرونده‌ی بیماران ثبت شد.

در گروه‌های مورد، به گروه اول قرص میدودرین با دز ۱۰ میلی‌گرم و به گروه دوم قرص میدودرین با دز ۵ میلی‌گرم یک ساعت قبل از عمل تجویز شد و به گروه شاهد قرص میدودرین داده نشد. سپس، سه گروه بیماران از لحاظ فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب قبل از بیهوشی، بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی- ریوی، حین پمپ قلبی- ریوی و بعد از پمپ قلبی- ریوی تا پایان عمل با هم مقایسه شدند؛ به گونه‌ای که بعد از القای بیهوشی تا شروع پمپ قلبی- ریوی، حین پمپ قلبی- ریوی و بعد از پمپ قلبی- ریوی تا پایان عمل هر ۱۵ دقیقه، این

مقادیر اندازه‌گیری شد.

همچنین، سه گروه بیماران از لحاظ میزان مایعات دریافتی، برون‌ده ادراری، میزان دریافت داروهای اینوتروپ و وازوپرسور و همچنین، میزان مرگ و میر با هم مقایسه شدند. در مواردی که افت فشار خون حین عمل اتفاق می‌افتاد، طبق صلاح‌دید متخصص بیهوشی از داروی افدرین با دز ۱۰-۵ میلی‌گرم به صورت وریدی به تناوب استفاده می‌شد تا فشار خون در محدوده‌ی قابل قبول قرار گیرد.

یافته‌ها

از میان ۱۳۵ بیماری که کاندیدای جراحی قلب بودند و وارد این مطالعه شدند (۴۵ نفر در هر گروه)، تعداد ۹۷ نفر (۷۱/۹ درصد) مرد و ۳۸ نفر (۲۸/۱ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد مورد مطالعه، برابر با $61/78 \pm 11/86$ سال بود.

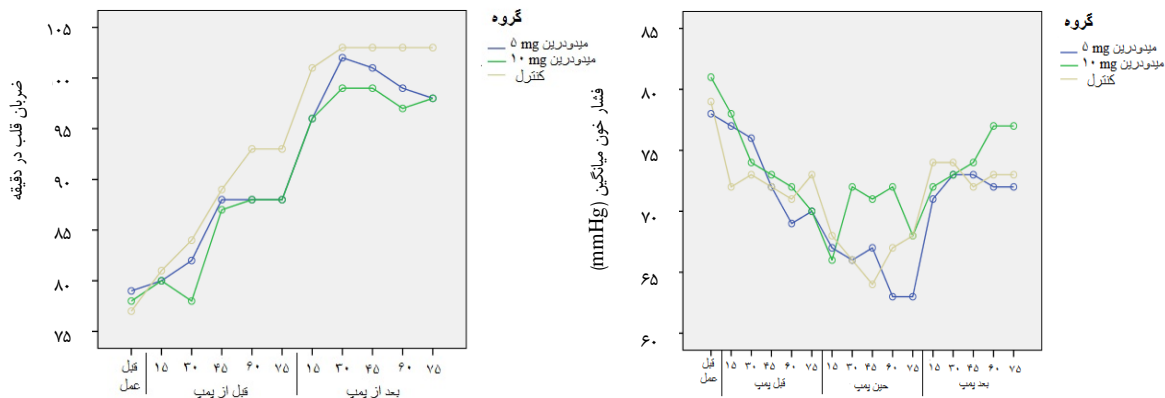
جدول ۱. فراوانی و میانگین متغیرهای دموگرافیک و بالینی در بیماران سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	۵ میلی گرم میدودرین	۱۰ میلی گرم میدودرین	شاهد	مقدار P
سن (سال)		۶۰/۱۷ ± ۱۳/۷۴	۶۲/۷۵ ± ۱۰/۰۹	۶۲/۴۲ ± ۱۱/۵۵	۰/۵۳۷
جنس (مرد)		۳۴ (۷۵/۶)	۳۱ (۶۸/۹)	۳۲ (۷۱/۱)	۰/۸۷۶
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۴/۲۱ ± ۳/۵۳	۲۵/۴۳ ± ۵/۲۵	۲۵/۸۳ ± ۴/۰۳	۰/۱۸۷
Effect size (EF) (درصد)		۵۰/۷۵ ± ۶/۵۷	۴۹/۶۴ ± ۸/۱۷	۵۱/۰۲ ± ۸/۱۹	۰/۶۶۷
ابتلا به دیابت		۲۰ (۴۴/۴)	۲۱ (۴۶/۷)	۱۷ (۳۷/۸)	۰/۶۷۵
ابتلا به فشار خون بالا		۱۶ (۳۵/۶)	۱۹ (۴۲/۲)	۲۳ (۵۱/۱)	۰/۳۲۷
اعتیاد به مواد مخدر		۱۳ (۲۸/۹)	۱۰ (۲۲/۲)	۷ (۱۵/۶)	۰/۳۱۴
تجویز آفدرین حین پمپ (میلی گرم)		۲۵/۰۴ ± ۲۱/۵۵	۲۴/۷۳ ± ۱۵/۳۳	۲۹/۷۷ ± ۱۷/۷۷	۰/۰۱۲
تجویز فنیل‌افرین	حین پمپ	۴ (۸/۹)	۷ (۱۵/۶)	۱۰ (۲۲/۲)	۰/۲۱۸
	بعد از پمپ	۲ (۴/۴)	۰ (۰)	۳ (۶/۷)	۰/۲۳۴
تجویز کریستالوئید (میلی لیتر)	قبل از پمپ	۱۶۲۲/۲۲ ± ۳۷۱/۶۶	۱۶۸۸/۸۸ ± ۴۵۵/۸۸	۱۴۷۵/۵۵ ± ۴۹۷/۷۹	۰/۰۷۰
	حین پمپ	۲۲۷۵/۵۵ ± ۳۸۱/۴۷	۲۱۹۴/۴۴ ± ۳۷۵/۲۶	۲۲۷۷/۷۷ ± ۱۰۶۷/۲	۰/۸۰۸
	بعد از پمپ	۸۲۲/۲۲ ± ۴۲۸/۴۶	۸۶۶/۶۶ ± ۴۴۴/۶۶	۹۰۰/۰۰ ± ۴۳۰/۶۴	۰/۶۹۶
تجویز خون (واحد)		۰/۷۰ ± ۰/۳۳	۰/۳۵ ± ۰/۰۸	۰/۴۲ ± ۰/۲۲	۰/۰۸۵
تجویز FFP (واحد)		۱/۱ ± ۰/۲۸	۰/۶۶ ± ۰/۱۳	۱/۷۱ ± ۰/۶۶	۰/۱۱۴
ادار (میلی لیتر)	قبل از پمپ	۷۶۲/۶۸ ± ۵۳۴/۴۴	۲۱۰/۰۰ ± ۱۴۹/۰۸	۲۳۷/۷۷ ± ۱۰۳/۴۳	۰/۰۰۱
	حین پمپ	۲۹۴۸/۸۸ ± ۸۹۴/۸۳	۳۱۶۶/۶۶ ± ۸۶۵/۲۳	۳۳۴۲/۲۲ ± ۱۱۸۴/۶۵	۰/۱۷۳
	بعد از پمپ	۱۴۰۳/۴۷ ± ۱۰۴۴/۰۰	۷۴۷/۱۱ ± ۳۲۵/۸۸	۶۷۴/۴۴ ± ۱۵۷/۲۵	۰/۰۸۹

FFP: Fresh frozen plasma

قبل از پمپ، حین پمپ (تنها برای فشار خون میانگین) و بعد از پمپ، در سه گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری یافت نشد. فشار خون میانگین در دقیقه‌ی ۶۰ حین پمپ نیز در گروه دریافت‌کننده‌ی میدودرین ۱۰ میلی‌گرم بیشترین میزان (۷۲/۵۳ میلی‌متر جیوه) و در گروه ۵ میلی‌گرم میدودرین، کمترین میزان (۶۳/۵۱ میلی‌متر جیوه) را داشت ($P = ۰/۰۲۱$)، اما در رابطه با ضربان قلب در هیچ یک از زمان‌های مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری میان سه گروه دیده نشد ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول‌های ۱ و ۲) (شکل ۲).

در مطالعه‌ی حاضر، مشخص شد که سن ($P = ۰/۵۳۷$)، جنس ($P = ۰/۸۷۶$)، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) ($P = ۰/۱۸۷$)، EF ($P = ۰/۶۶۷$)، ابتلا به دیابت ($P = ۰/۶۷۵$)، ابتلا به فشار خون بالا ($P = ۰/۳۲۷$) و اعتیاد به مواد مخدر ($P = ۰/۳۱۴$) میان سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. با بررسی علائم حیاتی که شامل فشار خون میانگین (۲۰ و ۱۰) ($F = ۱/۱۳$, $P = ۰/۳۲۸$) و ضربان قلب (۲۰ و ۱۰) ($F = ۰/۶۶$, $P = ۰/۶۸۱$) در زمان‌های مختلف بودند؛ یعنی قبل از عمل جراحی،



شکل ۲. میانگین متغیرهای همودینامیک در زمان‌های مختلف در بیماران سه گروه مورد مطالعه

جدول ۲. فشار خون میانگین در سه گروه مورد مطالعه در زمان‌های مختلف

متغیر	گروه	۵ میلی گرم میدودرین	۱۰ میلی گرم میدودرین	شاهد	مقدار P
قبل از جراحی	قبل از پمپ	۷۸/۴۶ ± ۷/۹۶	۸۱/۳۵ ± ۱۷/۷۳	۷۹/۲۸ ± ۱۰/۹۵	۰/۵۵۰
	دقیقه‌ی ۱۵	۷۹/۷۰ ± ۱۲/۸۴	۷۷/۴۰ ± ۱۲/۶۵	۷۸/۳۳ ± ۱۷/۱۳	۰/۱۵۸
	دقیقه‌ی ۳۰	۷۶/۸۶ ± ۱۰/۸۳	۷۴/۲۲ ± ۱۵/۰۰	۷۳/۴۰ ± ۱۴/۶۹	۰/۴۵۵
حین پمپ	دقیقه‌ی ۴۵	۷۲/۲۸ ± ۱۰/۵۵	۷۳/۹۵ ± ۱۲/۳۵	۷۲/۴۰ ± ۱۲/۵۱	۰/۷۵۷
	دقیقه‌ی ۶۰	۶۹/۹۳ ± ۱۱/۴۴	۷۲/۴۸ ± ۱۳/۱۶	۷۱/۸۲ ± ۱۵/۹۹	۰/۶۵۶
	دقیقه‌ی ۷۵	۷۰/۴۶ ± ۱۰/۸۴	۷۰/۴۲ ± ۱۳/۹۷	۷۳/۰۶ ± ۱۶/۵	۰/۵۹۱
	دقیقه‌ی ۱۵	۶۷/۷۳ ± ۱۴/۲۰	۶۶/۵۵ ± ۱۵/۵۶	۶۸/۵۱ ± ۱۴/۰۲	۰/۸۱۶
	دقیقه‌ی ۳۰	۶۶/۹۱ ± ۱۳/۰۴	۷۲/۲۴ ± ۱۷/۱۷	۶۶/۰۲ ± ۱۷/۲۶	۰/۱۳۹
	دقیقه‌ی ۴۵	۶۷/۸۸ ± ۱۲/۸۳	۷۱/۴۰ ± ۱۷/۱۱	۴۶/۹۳ ± ۱۴/۱۴	۰/۱۲۰
بعد از پمپ	دقیقه‌ی ۶۰	۶۳/۵۱ ± ۱۴/۲۴	۷۲/۵۳ ± ۱۸/۰۱	۶۷/۱۵ ± ۱۳/۰۴	۰/۰۲۱
	دقیقه‌ی ۷۵	۶۳/۹۳ ± ۱۴/۴۶	۶۸/۰۰ ± ۱۴/۹۹	۶۸/۷۱ ± ۱۵/۵۸	۰/۲۶۹
	دقیقه‌ی ۱۵	۷۱/۶۴ ± ۹/۸۶	۷۲/۸۸ ± ۱۰/۷۴	۷۴/۱۱ ± ۱۲/۶۷	۰/۵۷۸
	دقیقه‌ی ۳۰	۷۳/۱۷ ± ۱۱/۶۳	۷۳/۸۰ ± ۱۰/۷۲	۷۴/۸۲ ± ۱۵/۳۳	۰/۸۲۶
	دقیقه‌ی ۴۵	۷۳/۶۲ ± ۱۲/۸۶	۷۴/۴۲ ± ۱۱/۱۰	۷۲/۷۷ ± ۱۳/۳۷	۰/۸۲۳
	دقیقه‌ی ۶۰	۷۲/۵۵ ± ۱۲/۲۹	۷۷/۳۱ ± ۱۲/۲۹	۷۴/۰۰ ± ۱۳/۴۴	۰/۱۹۴
دقیقه‌ی ۷۵	۷۲/۷۷ ± ۱۲/۳۱	۷۷/۴۸ ± ۱۱/۹۷	۷۳/۹۱ ± ۱۳/۶۳	۰/۱۸۷	

در ادامه‌ی بررسی مشخص شد که میانگین تجویز افدرین در گروه شاهد بیشترین میزان (۲۹/۷۷ ± ۱۷/۷۷ میلی گرم) بود و در بیماران دریافت کننده‌ی میدودرین ۱۰ میلی گرم، کمترین میزان تجویز شده‌ی افدرین (۱۵/۳۳ ± ۲۴/۷۳ میلی گرم) دیده شد ($P = ۰/۰۱۲$). همچنین، مشخص شد که حجم ادرار قبل از پمپ نیز در گروه دریافت کننده‌ی میدودرین ۱۰ میلی گرم دارای کمترین میزان (۱۴۹/۰۸ ± ۲۱۰/۰۰ میلی لیتر) و در گروه ۵ میلی گرم، بیشترین میزان (۵۳۴/۴۴ ± ۷۶۲/۶۸ میلی لیتر) بود ($P = ۰/۰۰۱$)، اما در رابطه با دیگر متغیرها که شامل تجویز کریستالوئید، خون، (FFP) و حجم ادرار در حین پمپ و بعد از پمپ تفاوت معنی داری میان گروه‌های مورد مطالعه یافت نشد ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۱).

در مطالعه‌ی حاضر مشخص شد که فشار خون در حین پمپ در گروه دریافت کننده‌ی میدودرین ۱۰ میلی گرم، بیشتر از گروه‌های دیگر بود و از طرفی، میانگین تجویز افدرین در این گروه نیز کمتر از گروه‌های دیگر بود. مطالعه‌ی منصوری و همکاران با هدف بررسی تأثیر تجویز میدودرین در بهبود علائم حیاتی بیماران تحت پمپ قلبی- ریوی انجام گرفت. این مطالعه بر روی ۷۱ بیمار تحت عمل جراحی قلب انجام گرفت. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و گروه مورد، یک قرص ۵ میلی گرمی میدودرین دریافت کردند و گروه شاهد، دارونما در یک ساعت قبل از عمل جراحی دریافت کردند.

بحث

میدودرین کاهش یافت ($P = 0/012$). تغییر در مجموع تعادل مایع بدن، ضربان قلب، فشار متوسط شریانی و شمارش گلبول‌های سفید با تغییر در میزان وازوپرسور IV ارتباط نداشت. در پایان، نتیجه بر آن شد که درمان میدودرین با کاهش میزان وازوپرسور IV همراه بود. میدودرین خوراکی، ممکن است تجویز داروهای وازوپرسور را در بیماران ICU جراحی که مبتلا به کاهش فشار خون هستند، کمتر کند و این ممکن است سبب ترخیص سریع‌تر بیماران از ICU شود (۱۲). نتایج این مطالعه در خصوص کاهش میزان نیاز بیماران به وازوپرسور بعد از تجویز میدودرین، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد. از جمله محدودیت‌های این مطالعه، عدم امکان استفاده از سایر دزهای میدودرین در بیماران مورد مطالعه بود که این امر ناشی از کمبود حجم نمونه در فاصله‌ی زمانی اجرای مطالعه بود. از این رو، با توجه به مؤثر بودن دز ۱۰ میلی‌گرم نسبت به دز ۵ میلی‌گرم، مطالعه‌ی دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر و با دزهای متفاوت مورد نیاز است که از این طریق، بتوان تأثیر این دارو را بهتر شناخت و به دز بی‌خطر با بیشترین کارایی رسید.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای پزشکی است که با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

میدودرین در بهبود علائم همودینامیک در بیماران مبتلا به شوک سپتیک، مشاهده شد که از ۲۷۵ بیمار مورد مطالعه، ۱۴۰ نفر فقط یک وازوپرسور وریدی دریافت کردند و ۱۳۵ نفر علاوه بر وازوپرسور وریدی، از میدودرین نیز دریافت کردند. مدت زمان متوسط تجویز وازوپرسور در گروه وازوپرسور وریدی برابر با ۳/۸ روز و در گروه وازوپرسور با میدودرین ۲/۹ روز بود و شروع وازوپرسور پس از قطع، در ۲۱ مورد از ۱۴۰ بیمار (۱۵/۰ درصد) در گروه وازوپرسور دیده شد و در ۷ مورد از ۱۳۵ بیمار (۵/۲ درصد) تحت درمان با وازوپرسور با میدودرین دیده شد. طول مدت اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه (Intensive care unit یا ICU) در گروه وازوپرسور ۹/۴ روز و در گروه وازوپرسور با گروه میدودرین ۷/۵ روز بود. به جز برادی‌کاردی گذرا در یک بیمار (که پس از قطع مصرف میدودرین بر طرف شد)، موردی از عوارض جانبی همراه با استفاده از میدودرین مشاهده نشد (۱۱). نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته در خصوص تأثیر تجویز میدودرین در کاهش تجویز وازوپرسورها همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

در مطالعه‌ی Levine و همکاران، تأثیر میدودرین در کاهش تجویز وازوپرسورها در بیماران با کاهش فشار خون بستری در ICU بررسی شد. در این مطالعه، بیماران $33/4 \pm 1/0$ میکروگرم در دقیقه فنیل‌افرین دریافت کردند و تغییر در میزان وازوپرسور به طور معنی‌داری از $0/62$ - میکروگرم/دقیقه/ساعت فنیل‌افرین قبل از تجویز میدودرین تا $2/22$ - میکروگرم/دقیقه/ساعت بعد از شروع درمان

References

- Galloway AC, Sharony R, Sahwartz CF, Saunders PC, Grossi EA, Colrin SB. Acquired heart disease. In: Brunicaudi C, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al., editors. Schwartzs principles of surgery. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2006. p. 651-2.
- Hammon JW, Hines MH. Extracorporeal circulation. In: Cohn LH, editor. Cardiac surgery in the adult. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- Ruff CT, O'Gara PT. Preoperative evaluation for cardiac surgery. In: Cohn LH, editor. Cardiac surgery in the adult. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- De Somer F. Optimization of the perfusion circuit and its possible impact on the inflammatory response. J Extra Corpor Technol 2007; 39(4): 285-8.
- Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Sherman SK, et al. Risk factors and outcomes for 'vasoplegia syndrome' following cardiac transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 25(3): 327-32.
- Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH, Teles CA, Branco JN, Silas MG, et al. Vasoplegic syndrome after open heart surgery. J Cardiovasc Surg (Torino) 1998; 39(5): 619-23.
- Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: Current concepts and management. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2010; 22(2): 140-4.
- Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. Am J Med Sci 2015; 349(1): 80-8.
- Mansouri M, Abtahi-Fahliani M, Mehrabi A. Evaluation of the preventive effect of midodrine administration on vasoplegia during cardiac surgery, compared with the control group. J Isfahan Med Sch 2016; 3(392): 857-64. [In Persian].
- Esmailian F, Perry P, Luu M, Patel J, Kittleson M, Czer L, et al. Vasoplegia after heart transplantation: Unraveling the enigma. J Heart Lung Transplant 2016; 35(4): S166-S167.
- Whitson MR, Mo E, Nabi T, Healy L, Koenig S, Narasimhan M, et al. Feasibility, utility, and safety of midodrine during recovery phase from septic shock. Chest 2016; 149(6): 1380-3.
- Levine AR, Meyer MJ, Bittner EA, Berg S, Kalman R, Stanislaus AB, et al. Oral midodrine treatment accelerates the liberation of intensive care unit patients from intravenous vasopressor infusions. J Crit Care 2013; 28(5): 756-62.

Evaluation of the Effects of Two Different Doses of Midodrine Alpha-Agonist on Prevention of Vasoplegia Caused by Cardiopulmonary Bypass Pump

Mojtaba Mansouri¹, Maryam Esmailzadeh², Gholamreza Massomi¹

Original Article

Abstract

Background: Vasoplegia or vasoplegic syndrome is a type of vasodilator shock that occurs in a large number of patients after cardiac surgery under a cardiac pulmonary pump, which can increase the incidence of complications and mortality in patients. Therefore, it is necessary to find a way to treat this disease. So, the aim of this study was to evaluate the effect of two doses of alpha-agonist midodrine on the prevention of vasoplegic syndrome induced by cardiopulmonary bypass.

Methods: This study was performed on 135 patients undergoing cardiac surgery (45 cases in midodrine 5 mg, 45 cases in midodrine 10 mg, and 45 cases in control group) in Chamran hospital, Isfahan, Iran, in 2016. Patients were randomly assigned into three groups, the drugs were prescribed one hour before surgery, and the vital sign and complications were recorded in patients. Chi-square and ANOVA tests were used to compare the data.

Findings: The mean blood pressure during the pump was higher in the midodrine 10 mg group than the other groups (5 mg midodrine and control) ($P = 0.021$); and the mean ephedrine administration in this group (15.33 mg) was also less than 5 mg midodrine (21.55 mg) and control (29.77 mg) groups ($P = 0.122$).

Conclusion: Considering the high incidence of vasoplegic syndrome after cardiac surgery, administrating 10 mg of midodrine can improve clinical symptoms during the pump and reduce the need for vasopressor drugs, which can make better surgical results.

Keywords: Vasoplegia, Cardiopulmonary bypass, Midodrine

Citation: Mansouri M, Esmailzadeh M, Massomi G. Evaluation of the Effects of Two Different Doses of Midodrine Alpha-Agonist on Prevention of Vasoplegia Caused by Cardiopulmonary Bypass Pump. J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1249-55.

1- Associate Professors, Cardiac Anesthesia Unit, Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute AND Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Maryam Esmailzadeh, Email: esmaelzade.maryam@gmail.com

بررسی شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا (س) در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲

پرویز کاشفی^۱، سعدی عباسی^۲، بابک علی‌کیایی^۳، حسین کوهی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کوآگولپاتی، یک عارضه‌ی شایع در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد که می‌تواند منجر به افزایش مرگ و میر، افزایش هزینه و مدت بستری در بیمارستان شود. این مطالعه، با هدف تعیین شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا (س) در دوره‌ی زمانی ۱۳۹۵-۱۳۹۲ انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، پرونده‌ی ۴۰۰ بیمار دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا (س) در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲ بررسی شد و شیوع اختلالات انعقادی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مورد مطالعه بررسی گردید.

یافته‌ها: ۲۰/۰ درصد بیماران دچار ترومبوسیتوپنی، ۱۶/۵ درصد دچار افزایش در زمان پروترومبین، ۱۲/۸ درصد دچار افزایش در زمان نسبی ترومبوپلاستین و ۳۰/۰ درصد دچار افزایش در نسبت طبیعی شده‌ی بین‌المللی (International normalized ratio یا INR) بودند.

نتیجه‌گیری: اختلالات انعقادی دارای شیوع بالایی در بیماران دچار ترومای بستری در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد و احتمال می‌رود عوامل مختلفی همچون ویژگی‌های بیماران، محل تروما، وضعیت اسید و باز، دمای بدن، سطح هوشیاری، تزریق خون و نوع داروهای دریافتی در آن دخیل باشد.

واژگان کلیدی: بیماری‌های انعقادی خون، بخش مراقبت‌های ویژه، تروما، ترومبوسیتوپنی

ارجاع: کاشفی پرویز، عباسی سعدی، علی‌کیایی بابک، کوهی حسین. بررسی شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا (س) در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۷): ۱۲۶۲-۱۲۵۶

ترومبوسیتوپنی در بخش مراقبت‌های ویژه شیوع زیادی دارد (۳-۵)؛ در حالی که شیوع ترومبوسیتوپنی شدید بین ۲۰-۱۰ درصد می‌باشد (۶-۷).

ترومبوسیتوپنی، به طور کلی پیش‌آگهی بدی را رقم می‌زند (۸). ترومبوسیتوپنی در بیماران به شدت بدحال، به احتمال زیاد یک نشانگر شدت بیماری و پیامدهای بد در این بیماران است (۵-۳).

طولانی شدن زمان انعقاد با عوامل Prothrombin time (PT) و Partial thromboplastin time (PTT) سنجیده می‌شود (۶). مقدار طبیعی PT کمتر از ۱۸ ثانیه و مقدار طبیعی PTT کمتر از ۶۰ ثانیه می‌باشد (۹). روش‌های انعقادی زمانی طولانی می‌شوند که سطح عوامل انعقادی به کمتر از ۵۰ درصد برسد و همچنین، برای

مقدمه

اختلالات انعقادی، به وضعیتی گفته می‌شود که خون توانایی تشکیل لخته را نداشته باشد یا این که بیش از حد لخته شود (۱). اختلال انعقادی، به طور شایع در بیماران بد حال دیده می‌شود که شامل ترومبوسیتوپنی، افزایش زمان انعقاد خون، افزایش سطح محصولات فیبرین و کاهش مهارگرهای انعقادی می‌باشد (۲). شش مکانیسم مختلف در ایجاد ترومبوسیتوپنی نقش دارند که عبارت از رقیق شدن خون ناشی از تزریق مایع و یا تزریق خون، افزایش مصرف پلاکت مانند خونریزی شدید، سپسیس، سپتیک شوک، Disseminated intravascular coagulation (DIC) و عفونت هستند که این دو مورد اخیر، در بخش مراقبت‌های ویژه شایع‌تر می‌باشند.

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

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

عوامل نظیر سطح بیلی‌روبین، هیپوترمی و اسیدوز تهیه شد و کلیه‌ی اطلاعات مورد نیاز از طریق پرونده‌ی بیمار تهیه و در فرم پیش‌گفته ثبت گردید.

روش انجام کار بدین صورت بود که با مراجعه‌ی پژوهشگر به بیمارستان الزهرا (س) اصفهان، پرونده‌ی بیمارانی که معیارهای ورود به طرح را داشتند، مورد مطالعه قرار گرفت و اطلاعات مورد نظر استخراج و در فرم جمع‌آوری اطلاعات وارد شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. برای بررسی متغیرها از آزمون‌های Independent t، χ^2 و آزمون One-way ANOVA و همبستگی Pearson استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۰۰ بیمار دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۱۳۹ نفر (۳۴/۸ درصد) مبتلا به ترومای چندگانه بودند. سایت تروما در ۸۱ نفر (۲۰/۳ درصد) سر و گردن، در ۴۷ نفر (۱۱/۸ درصد) شکم، در ۶۴ نفر (۱۶/۰ درصد) قفسه‌ی صدری، در ۳۷ نفر (۹/۳ درصد) اندام فوقانی و در ۳۲ نفر (۸/۰ درصد) اندام تحتانی بود. میانگین سن این بیماران $15/0 \pm 37/1$ سال با دامنه‌ی ۷۵-۱۰ سال بود. ۱۶۲ نفر (۴۰/۵ درصد) زن و ۲۳۸ نفر (۵۹/۵ درصد) مرد بودند. میانگین مدت اقامت در ریکاوری $7/2 \pm 11/3$ روز با دامنه‌ی ۹۷-۱ روز بود. ۳۱۵ نفر (۷۸/۸ درصد) از این بیماران، تحت تهویه‌ی مکانیکی قرار گرفته بودند. مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی در بیماران $9/4 \pm 5/1$ روز بود. از مجموع ۴۰۰ بیمار مطالعه شده، ۱۱۷ نفر (۲۹/۳ درصد) فوت کردند، ۲۴ نفر (۶/۰ درصد) با بهبودی نسبی و ۲۵۹ نفر (۶۴/۸ درصد) با بهبودی کامل از بخش ترخیص شدند.

میانگین سطح پلاکت، PT، PTT و INR به ترتیب برابر با $165/0 \pm 208/0$ (هزار در میکرولیتر)، $15/0 \pm 35/8$ (ثانیه) و $1/57 \pm 0/99$ بود و بر حسب آن، ۸۰ نفر (۲۰/۰ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی، ۶۶ نفر (۱۶/۵ درصد) دارای سطح PT غیر طبیعی، ۵۱ نفر (۱۲/۸ درصد) دارای سطح PTT غیر طبیعی و ۱۲۱ نفر (۳۰/۳ درصد) دارای INR غیر طبیعی بودند. در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار پروفایل کواگولاسیون بر حسب مشخصات دموگرافیک و بالینی و سایت تروما آمده است.

بر حسب نتایج ما، میانگین سطح پلاکت، PTT، PT و INR بر حسب سن و جنس اختلاف معنی‌داری نداشت، اما میانگین سطح PT، PTT و INR بر حسب سایت تروما اختلاف معنی‌داری داشت و میانگین این سه پارامتر در بیماران مبتلا به ترومای چندگانه، بالاتر بود.

استانداردسازی این روش‌ها، از INR استفاده می‌شود که میزان طبیعی آن کمتر از ۱/۵ است (۱۰، ۱).

شیوع طولانی شدن زمان انعقاد در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بین ۲۸-۱۴ درصد می‌باشد (۲). PT و PTT مختل، باعث افزایش خطر خونریزی می‌شود. از طرفی، وجود PT یا PTT مختل در بیماران، یک عامل پیش‌گویی کننده و مستقل در مرگ و میر بیماران است (۶).

عوامل خطر و دلایل بسیار متعددی می‌توانند باعث اختلال انعقادی شوند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها، می‌توان به بیماری‌های عفونی، داروهای نظیر آموتریسین B، کاربامازپین، دیگوکسین، فلوکنازول، فورزماید، هپارین، فنی‌توئین، پیراسیلین، رانیتیدین، کوتیریموکسازول و وانکومایسین و عوامل دیگری نظیر بالا بودن سطح بیلی‌روبین، هیپوترمی و اسیدوز اشاره نمود (۱۱، ۷).

با توجه به عوارض اختلالات انعقادی اشاره شده و این که مطالعه‌ی در زمینه‌ی بررسی شیوع این اختلالات در بیماران دچار تروما در داخل کشور یافت نشد، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش توصیفی-تحلیلی بود که در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه، بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به علت تروما و سن بالای ۱۸ سال بود. همچنین، عدم وجود اطلاعات کافی در پرونده‌ی بیماران به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات شیوع با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، شیوع اختلالات انعقادی در بیماران دچار تروما که معادل ۰/۵ در نظر گرفته شد و پذیرش میزان خطای ۰/۰۵، به تعداد ۳۸۴ نفر برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۴۰۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

جهت جمع‌آوری اطلاعات، چک لیستی شامل اطلاعات دموگرافیک و عوامل انعقادی (شامل International normalized ratio یا INR، PT و PTT)، نوع بیماری، تعداد روزهای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی، مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی، سایت تروما، سطح هوشیاری، تزریق خون، ابتلا به بیماری‌های عفونی و نوع داروهای مصرفی، سرانجام بیماری و سایر

جدول ۱. میانگین \pm انحراف معیار پروفاایل انعقاد بر حسب مشخصات دموگرافیک، مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، تهویه مکانیکی و سایت تروما

متغیر	پلاکت (هزار در میکرولیتر)		PT (ثانیه)		PTT (ثانیه)		INR	
	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار
گروه سنی		زیر ۵۰ سال	۰/۵۲۰	۱۵/۶ \pm ۵/۵	۰/۶۴۰	۳۶/۴ \pm ۱۵/۸	۰/۲۵۰	۱/۵ \pm ۱/۰
		۵۰ و بالاتر	۰/۴۵۰	۱۵/۳ \pm ۵/۷	۰/۱۱۰	۳۴/۵ \pm ۱۲/۷	۰/۲۵۰	۱/۵ \pm ۰/۸
جنس		زن	۰/۴۵۰	۱۵/۰ \pm ۴/۷	۰/۱۱۰	۳۵/۶ \pm ۱۷/۱	۰/۰۹۰	۱/۴ \pm ۰/۶
		مرد	۰/۴۵۰	۱۵/۹ \pm ۶/۱	۰/۱۱۰	۳۶/۰ \pm ۱۳/۴	۰/۰۹۰	۱/۶ \pm ۰/۱
سایت تروما		ترومای چندگانه	۰/۸۴۰	۱۷/۲ \pm ۷/۰	< ۰/۰۰۱	۳۸/۱ \pm ۱۶/۰	۰/۰۱۸	۱/۷ \pm ۰/۹
		سر و گردن	۰/۸۴۰	۱۴/۶ \pm ۴/۰	۰/۰۱۸	۳۵/۵ \pm ۱۷/۱	۰/۰۱۸	۱/۳ \pm ۰/۴
		شکم و لگن	۰/۸۴۰	۱۴/۲ \pm ۲/۸	۰/۰۱۸	۳۳/۳ \pm ۱۰/۳	۰/۰۱۸	۱/۳ \pm ۰/۳
		قفسه‌ی صدری	۰/۸۴۰	۱۵/۴ \pm ۵/۳	۰/۰۱۸	۳۸/۱ \pm ۱۷/۹	۰/۰۱۸	۱/۶ \pm ۱/۳
		اندام فوقانی	۰/۸۴۰	۱۵/۰ \pm ۶/۴	۰/۰۱۸	۳۳ \pm ۹	۰/۰۱۸	۱/۷ \pm ۱/۸
		اندام تحتانی	۰/۸۴۰	۱۳/۴ \pm ۱/۹	۰/۰۱۸	۲۹/۳ \pm ۱/۹	۰/۰۱۸	۱/۲ \pm ۰/۱
		کمتر از ۱۰ روز	۰/۶۰۰	۱۵/۱ \pm ۵	۰/۰۸۰	۳۵ \pm ۱۵/۷	۰/۳۲۰	۱/۴ \pm ۰/۶
		۱۹-۱۰ روز	۰/۶۰۰	۱۵/۷ \pm ۶/۵	۰/۰۸۰	۳۶/۷ \pm ۱۲/۷	۰/۳۲۰	۱/۸ \pm ۱/۸
مدت بستری در بخش		۲۰ روز و بیشتر	۰/۴۱۰	۱۶/۷ \pm ۶/۲	۰/۰۴۵	۳۷/۸ \pm ۱۴/۸	۰/۰۱۶	۱/۶ \pm ۰/۸
		بلی	۰/۴۱۰	۱۵/۶ \pm ۵/۷	۰/۰۴۵	۳۶/۸ \pm ۱۶/۲	۰/۰۱۶	۱/۶ \pm ۱
مدت تهویه مکانیکی		خیر	۰/۴۱۰	۱۴/۱ \pm ۵/۳	۰/۰۴۵	۳۲/۴ \pm ۸/۳	۰/۰۱۶	۱/۴ \pm ۰/۷
		کمتر از ۱۰ روز	۰/۵۸۰	۱۵/۰ \pm ۵/۳	۰/۰۴۳	۳۲/۵ \pm ۸/۴	۰/۱۴۰	۱/۴ \pm ۰/۷
		۱۹-۱۰ روز	۰/۵۸۰	۱۵/۲ \pm ۴/۶	۰/۰۴۳	۳۶/۲ \pm ۱۷/۳	۰/۱۴۰	۱/۴ \pm ۰/۵
عاقبت درمان		۲۰ روز و بیشتر	۰/۲۱	۱۷/۱ \pm ۷/۹	< ۰/۰۰۱	۳۷/۵ \pm ۱۳/۲	< ۰/۰۰۱	۱/۹ \pm ۱/۸
		مرگ	۰/۲۱	۱۸/۳ \pm ۷/۹	< ۰/۰۰۱	۴۳/۰ \pm ۱۸/۹	< ۰/۰۰۱	۲/۰ \pm ۱/۵
		بهبودی نسبی	۰/۲۱	۱۳/۹ \pm ۲/۰	< ۰/۰۰۱	۳۲/۸ \pm ۸/۸	< ۰/۰۰۱	۱/۲ \pm ۰/۲
	بهبودی کامل	۰/۲۱	۱۴/۴ \pm ۳/۹	< ۰/۰۰۱	۳۲/۹ \pm ۱۲/۱	< ۰/۰۰۱	۱/۳ \pm ۰/۵	

PT: Prothrombin time; PTT: Partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio

داشت و در نهایت این که اختلال در INR به جز سن و جنس، بر حسب سایر عوامل تفاوت معنی‌داری داشت. از ۴۰۰ بیمار بررسی شده، ۱۴۵ نفر (۳۶/۳ درصد) تحت انتقال خون قرار گرفتند و ۸ نفر (۲ درصد) مبتلا به عفونت بودند. از نوع داروی مصرفی، ۶۰ نفر فوروزاماید، ۱۹۳ نفر هپارین، ۱۴۲ نفر رانیتیدین، ۲۱۶ نفر وانکومایسین، ۲۹ نفر دیگوکسین، ۱۶ نفر فلوکونازول، ۱۲ نفر فنی‌توئین و ۱۶ نفر کوتیریموکسازول دریافت کرده بودند.

میانگین درجه‌ی حرارت بدن بیماران، 36.8 ± 1.04 درجه‌ی سانتی‌گراد، میانگین سطح pH خون 7.37 ± 0.92 و بر حسب آن، ۲۲۰ نفر دارای pH طبیعی، ۷۱ نفر اسیدوز و ۱۰۹ نفر آلکالوز بودند. میانگین Glasgow coma scale (GCS) 5.2 ± 11.1 بود و بر حسب آن، ۲۵۱ نفر دارای سطح هوشیاری طبیعی یا آسیب خفیف، ۲۱ نفر دارای آسیب متوسط و ۱۲۸ نفر دچار آسیب شدید بودند. در جدول ۲، میانگین \pm انحراف معیار سطح عوامل انعقادی بر حسب متغیرهای پیش‌گفته آمده است.

شاخص INR بر حسب مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نیز اختلاف معنی‌داری داشت و با افزایش مدت بستری، اختلال بیشتری در این شاخص مشاهده گردید. در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته بودند، شاخص‌های PT، PTT و INR بالاتر از بیماران بدون تهویه مکانیکی بود و شاخص‌های PTT و INR بر حسب مدت زمان تهویه مکانیکی نیز اختلاف معنی‌داری داشت. بررسی پروفاایل کواگولاسیون بر حسب عاقبت درمانی بیماران، نشان داد که سطح پارامترهای مورد بررسی در بیماران فوت شده، نسبت به بهبود یافتگان اختلاف معنی‌داری داشت و شیوع اختلال در شاخص‌های انعقادی در بیماران فوت شده بیشتر بود.

مطابق نتایج مطالعه، وجود ترومبوسیتوپنی بر حسب سن، سایت تروما و مدت زمان بستری اختلاف معنی‌داری داشت. همچنین، اختلال در زمان پروترومبین به جز سن و جنس، بر حسب سایر عوامل اختلاف معنی‌داری داشت. اختلال در PTT نیز بر حسب سایت تروما، تهویه مکانیکی و سرانجام بیماری اختلاف معنی‌داری

جدول ۲. میانگین \pm انحراف معیار پروفایل انعقاد بر حسب دریافت خون، عفونت، نوع دارو، درجه‌ی حرارت، pH و Glasgow coma scale (GCS)

متغیر	پلاکت		PT		PTT		INR	
	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار
دریافت خون	بلی	۲۰۱/۸ \pm ۱۴۸/۸	۰/۴۷۰	۱۶/۷ \pm ۷/۰	۰/۰۰۱	۳۹/۰ \pm ۱۷/۲	۰/۰۰۲	۱/۸ \pm ۱/۴
	خیر	۲۱۱/۸ \pm ۱۲۳/۹		۱۴/۸ \pm ۴/۵		۳۴/۱ \pm ۱۳/۳		۱/۴ \pm ۰/۵
عفونت	بلی	۱۴۹/۰ \pm ۵۳/۰	۰/۲۱۰	۱۴/۰ \pm ۲/۳	۰/۴۴۰	۴۰/۰ \pm ۱۷/۴	۰/۴۳۰	۱/۳ \pm ۰/۳
	بلی	۲۰۹/۳ \pm ۱۳۴/۶		۱۵/۵ \pm ۵/۶		۳۵/۸ \pm ۱۵/۰		۱/۵ \pm ۱/۰
دریافت فوروزماید	بلی	۲۰۱/۹ \pm ۶۵/۵	۰/۶۹۰	۱۴/۴ \pm ۳/۱	۰/۱۰۰	۳۴/۰ \pm ۱۱/۰	۰/۲۹۰	۱/۴ \pm ۰/۳
	خیر	۲۰۹/۳ \pm ۱۴۲/۰		۱۵/۷ \pm ۵/۹		۳۶/۲ \pm ۱۵/۶		۱/۵ \pm ۱/۱
دریافت هپارین	بلی	۲۰۴/۴ \pm ۹۶/۲	۰/۵۸۰	۱۶/۷ \pm ۶/۱	< ۰/۰۰۱	۴۰/۰ \pm ۱۷/۹	< ۰/۰۰۱	۱/۶ \pm ۰/۷
	خیر	۲۱۱/۷ \pm ۱۶۰/۶		۱۴/۴ \pm ۴/۸		۳۲/۰ \pm ۱۰/۳		۱/۵ \pm ۱/۱
دریافت رانیتیدین	بلی	۲۰۷/۶ \pm ۱۴۰/۰	۰/۹۵۰	۱۴/۱ \pm ۴/۳	< ۰/۰۰۱	۳۱/۵ \pm ۱۰/۳	< ۰/۰۰۱	۱/۴ \pm ۱/۲
	خیر	۲۰۸/۵ \pm ۱۲۹/۶		۱۶/۳ \pm ۶/۰		۳۸/۲ \pm ۱۶/۶		۱/۶ \pm ۰/۷
دریافت وانکومایسین	بلی	۲۱۲/۰ \pm ۱۶۳/۴	۰/۵۴۰	۱۵/۴ \pm ۵/۲	۰/۷۵۰	۳۴/۹ \pm ۱۲/۴	۰/۱۸۰	۱/۵ \pm ۱/۱
	خیر	۲۰۳/۷ \pm ۸۵/۹		۱۵/۶ \pm ۶/۰		۳۶/۹ \pm ۱۷/۵		۱/۵ \pm ۰/۷
دریافت دیگوسکین	بلی	۱۶۹/۶ \pm ۷۵/۰	۰/۱۱۰	۱۸/۳ \pm ۱۰/۱	۰/۰۰۶	۳۵/۷ \pm ۱۴/۳	۰/۹۷۰	۱/۸ \pm ۱/۳
	خیر	۲۱۱/۲ \pm ۱۳۶/۵		۱۵/۳ \pm ۵/۰		۳۵/۸ \pm ۱۵/۱		۱/۵ \pm ۰/۹
دریافت فلوکونازول	بلی	۱۹۵/۱ \pm ۵۳/۸	۰/۶۹۰	۲۴/۷ \pm ۱۲/۸	< ۰/۰۰۱	۴۲/۱ \pm ۱۵/۲	۰/۰۹۰	۲/۸ \pm ۱/۹
	خیر	۲۰۸/۷ \pm ۱۳۵/۷		۱۵/۱ \pm ۴/۷		۳۵/۶ \pm ۱۵/۰		۱/۵ \pm ۰/۹
دریافت فنی توثین	بلی	۲۴۳/۲ \pm ۷۶/۰	۰/۳۶۰	۱۳/۷ \pm ۱/۶	۰/۲۴۰	۶۰/۷ \pm ۴۳/۹	< ۰/۰۰۱	۱/۲ \pm ۰/۲
	خیر	۲۰۷/۱ \pm ۱۳۴/۷		۱۵/۶ \pm ۵/۶		۳۵/۱ \pm ۱۲/۶		۱/۵ \pm ۱/۰
دریافت کوتریموکسازول	بلی	۲۰۰/۳ \pm ۹۴/۴	۰/۸۱۰	۱۸/۶ \pm ۱۰/۲	۰/۰۲۲	۳۵/۴ \pm ۱۲/۴	۰/۹۰۰	۱/۹ \pm ۱/۴
	خیر	۲۰۸/۵ \pm ۱۳۴/۸		۱۵/۴ \pm ۵/۳		۳۵/۹ \pm ۱۵/۱		۱/۵ \pm ۰/۹
وضعیت اسیدیته‌ی خون	نرمال	۲۰۷/۴ \pm ۱۲۵/۲	۰/۰۴۰	۱۵/۲ \pm ۵/۴	< ۰/۰۰۱	۳۵/۰ \pm ۱۴/۲	< ۰/۰۰۱	۱/۵ \pm ۱/۱
	اسیدوز	۱۸۱/۶ \pm ۶۲/۵		۱۸/۰ \pm ۸/۰		۴۳/۱ \pm ۲۰/۲		۱/۷ \pm ۰/۹
	الکالوز	۲۲۷/۱ \pm ۱۷۴/۸		۱۴/۶ \pm ۳/۱		۳۲/۸ \pm ۱۰/۶		۱/۳ \pm ۰/۴
وضعیت هوشیاری	طبیعی یا آسب خفیف	۲۱۳/۵ \pm ۱۲۲/۳	< ۰/۰۰۱	۱۴/۱ \pm ۲/۳	< ۰/۰۰۱	۳۲/۸ \pm ۱۲/۲	< ۰/۰۰۱	۱/۳ \pm ۰/۲
	آسب متوسط	۳۲۸/۹ \pm ۷۱/۰		۱۶/۵ \pm ۹/۰		۳۱/۲ \pm ۴/۰		۱/۶ \pm ۱/۲
	آسب شدید	۱۷۸/۰ \pm ۷۹/۷		۱۸/۲ \pm ۷/۹		۴۲/۵ \pm ۱۸/۶		۲/۰ \pm ۱/۵

PT: Prothrombin time; PTT: Partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio

بحث

اختلالات انعقادی از مهم‌ترین مشکلات بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد که علل و عوامل متعددی در بروز آن دخالت دارند و بروز مشکلات انعقادی با افزایش بروز بیماری و مرگ و میر و نیز مدت بستری در بیمارستان و بخش مراقبت‌های ویژه مرتبط می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) طی سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۲ به انجام رسید. در این مطالعه، چهار عامل انعقادی سطح پلاکت خون، زمان

بر حسب جدول ۲، بیمارانی که خون دریافت کرده بودند، از PT، PTT و INR بالاتری برخوردار بودند، در حالی که ابتلا به عفونت، تأثیر معنی‌داری بر پروفایل انعقاد نداشت. در خصوص تأثیر داروها بر عوامل انعقادی، دریافت هپارین و رانیتیدین بر PT، PTT، دیگوسکین بر زمان پروترومبین، فلوکونازول بر سطح PT، PTT و INR و فنی توثین و کوتریموکسازول بر PTT اثر معنی‌داری داشتند. از طرف دیگر، وضعیت اسیدیته‌ی خون و سطح هوشیاری بیماران، با تمام عوامل انعقادی ارتباط معنی‌داری داشت. قابل ذکر است درجه‌ی حرارت بدن با زمان پروترومبین و INR ارتباط معکوس و معنی‌داری داشت.

بستری، احتمال بروز عفونت بیمارستانی را نیز افزایش می‌دهد که این عامل نیز تأثیر معنی‌داری در افزایش خطر اختلال انعقادی دارد (۶). برابر نتایج به دست آمده، شاخص‌های PT، PTT و INR در بیمارانی که تحت تهویه مکانیکی قرار گرفته بودند، به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران بدون تهویه مکانیکی بود و مدت زمان تهویه مکانیکی بر روی زمان پروترومبین و شاخص INR تأثیر معنی‌داری داشت.

برابر نتایج مطالعه حاضر، اختلالات انعقادی در سیر بیماری تأثیر معنی‌داری داشتند و شیوع آن در بیماران فوت شده، بالاتر از بیماران بهبود یافته (اعم از بهبودی کامل یا نسبی) بود. در مطالعات مختلف، گزارش شده است که اختلالات انعقادی به ویژه ترومبوسیتوپنی، پیش‌آگهی بیماری را بدتر می‌کند (۶)؛ به طوری که ترومبوسیتوپنی در بیماران به شدت بدحال، یک علامت شدت بیماری و پیامدهای بد در این بیماران قلمداد می‌گردد (۱۴، ۱۳-۱۲). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که انتقال خون، یک عامل مؤثر در بروز اختلالات انعقادی است و بروز این اختلالات در بیمارانی که تحت تزریق خون قرار گرفته‌اند، به طور معنی‌داری بیشتر بوده است. در مطالعات Stephan و همکاران (۷) و نیز Strauss و همکاران (۱۴) نتایج مشابهی ارائه شده است. از طرف دیگر، در مطالعات متعدد، تزریق خون و مایعات در ردیف ۶ عامل مؤثر در بروز اختلالات انعقادی معرفی شده است (۱۳).

بررسی داروهای مصرفی در بیماران مورد مطالعه، نشان داد که بروز انواع اختلالات انعقادی در بیمارانی که در طی فرایند درمان، هپارین، رانیتیدین، دیگوکسین، فلوکونازول، فنسی‌توئین و کوتریموکسازول دریافت کرده‌اند، به طور معنی‌داری بیشتر بوده است. در مطالعات Chakraverty و همکاران (۳)، Zhang و همکاران (۱۵) و Cawley و همکاران (۱۶) بین مصرف برخی داروها نظیر آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد انعقاد با بروز اختلالات انعقادی ارتباط معنی‌داری گزارش شده است.

از بین سایر عوامل، اسیدیتهی خون، وضعیت هوشیاری و درجه‌ی حرارت بدن، تأثیر معنی‌داری در بروز اختلالات انعقادی داشتند. در پژوهش‌های قبلی نشان داده شده است که اسیدوز در pH کمتر از ۷/۲ با ایجاد اختلال در تجمع عوامل انعقادی، باعث اختلالات انعقادی می‌شود. از طرفی، هیپوترمی باعث اختلال عملکرد پلاکتی و اختلال عملکرد آنزیم‌های دخیل در فرایند انعقاد می‌گردد (۵). اسیدوز و هیپوترمی، در ایجاد اختلال انعقادی با یکدیگر اثر سینرژیک دارند (۵).

درمان تهاجمی کاهش فشار خون با دادن مایعات فراوان، باعث کاهش ترقیقی پلاکت و عوامل انعقادی می‌شود؛ از این جهت، ارتباط

پروترومبین (PT)، کسر زمان ترومبوپلاستین (PTT) و نسبت طبیعی شده‌ی بین‌المللی (INR) در ۴۰۰ بیمار دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان پیش‌گفته و عوامل مرتبط با آن مورد بررسی قرار گرفت.

بر حسب نتایج مطالعه‌ی حاضر، ۲۰/۰ درصد بیماران مورد مطالعه مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند، ۱۶/۵ درصد PT مختل، ۱۲/۸ درصد PTT مختل و ۳۰/۳ درصد INR مختل داشتند. از این رو، چنین استنباط می‌گردد که شیوع اختلالات انعقادی در بیماران دچار تروما، بالا و قابل توجه می‌باشد. به طور کلی، شیوع اختلالات انعقادی در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه بین ۲۰-۱۰ درصد گزارش شده است (۱۱-۱۰، ۶) که از بین انواع اختلالات، ترومبوسیتوپنی دارای بالاترین شیوع می‌باشد.

Drews در مطالعه‌ی شیوع اختلالات انعقادی را در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ۱۲ درصد گزارش نموده است که علت تفاوت نتایج این مطالعه و مطالعه‌ی حاضر می‌تواند ناشی از وخامت بیشتر حال بیماران دچار تروما باشد. به عبارت دیگر، احتمال می‌رود بالا بودن بروز و شدت حوادث ترفیکی در کشور ما، می‌تواند دلیلی برای بالاتر بودن اختلالات انعقادی در این بیماران همچنین، در این مطالعه فراوانی بروز اختلالات انعقادی در بیماران دچار تروما ۱/۵ برابر بیماران غیر مبتلا به تروما بوده است (۱۲).

بررسی عوامل انعقادی بر حسب ویژگی‌های دموگرافیک بیماران نشان داد که شیوع ترومبوسیتوپنی در بیماران دچار ترومای زیر ۵۰ سال، بالاتر از افراد مسن‌تر می‌باشد، اما سایر عوامل، با سن بیمار ارتباط معنی‌داری نداشتند. البته به نظر می‌رسد از آن جایی که اغلب بیماران دچار تروما را افراد جوان تشکیل می‌دهند و از طرف دیگر، شیوع آسیب در اندام‌های حیاتی همچون کلیه، کبد و سیستم اعصاب مرکزی بالا می‌باشد، عوامل دیگری نظیر اختلالات اسید و باز، تزریق خون و مداخلات درمانی در بروز این اختلالات سهم بیشتری را دارا باشند (۱۳).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، محل تروما ارتباط معنی‌داری با بروز اختلالات انعقادی داشت و فراوانی بروز این اختلالات، به طور قابل توجهی در بیماران دچار ترومای چندگانه بیشتر بود. در مطالعه‌ی Levi و Opal نیز میزان بروز اختلالات انعقادی در بیماران دچار ترومای چندگانه نسبت به بیمارانی که دچار آسیب به اندام‌ها بودند، شایع‌تر بوده است (۲).

نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد مدت زمان بستری یک عامل تأثیرگذار در بروز اختلالات انعقادی بود و بین مدت زمان بستری و سطح پلاکت رابطه‌ی معکوس و بین زمان پروترومبین و INR با مدت بستری رابطه‌ی مستقیمی وجود داشت. از طرف دیگر، افزایش مدت

ضروری خون و مایعات و تجویز داروهای مؤثر در اختلالات انعقادی، مورد مراقبت و توجه ویژه قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۶۷۳ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

مستقیمی بین کوآگولوپاتی و میزان مایع دریافتی قبل از رسیدن به بیمارستان وجود دارد (۱۷).

نتیجه‌گیری نهایی این که بروز اختلالات انعقادی در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بالا می‌باشد و عوامل مختلفی همچون دریافت خون و دارو، وضعیت هوشیاری، درجه‌ی جرات بدن، اسیدیته و سایت تروما در آن دخیل هستند. از سوی دیگر، سرانجام بیماری با بروز اختلالات انعقادی ارتباط دارد و از این رو، ضمن توصیه به مطالعات بیشتر، لازم است بیماران دچار تروما از نظر بروز اختلالات انعقادی و عوامل مؤثر در آن به ویژه تزریق غیر

References

- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014; 370(9): 847-59.
- Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10(4): 222.
- Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma* 2006; 61(1): 99-106.
- Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: Implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55(5): 886-91.
- Dirkmann D, Hanke AA, Goring K, Peters J. Hypothermia and acidosis synergistically impair coagulation in human whole blood. *Anesth Analg* 2008; 106(6): 1627-32.
- Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, Stross P, Garrard C, Littlewood TJ. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br J Haematol* 1996; 93(2): 460-3.
- Stephan F, Montblanc J, Cheffi A, Bonnet F. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: A case-control study evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 1999; 3(6): 151-8.
- Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010; 39(1): 21-6.
- Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6): 680-5.
- Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: Is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008; 65(2): 261-70.
- Coats TJ, Brazil E, Heron M. The effects of commonly used resuscitation fluids on whole blood coagulation. *Emerg Med J* 2006; 23(7): 546-9.
- Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003; 24(4): 607-22.
- Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 135-43.
- Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30(8): 1765-71.
- Zhang Z, Liang Z, Li H, Chen L, She D. Comparative evaluation of thrombocytopenia in adult patients receiving linezolid or glycopeptides in a respiratory intensive care unit. *Exp Ther Med* 2014; 7(2): 501-7.
- Cawley MJ, Wittbrodt ET, Boyce EG, Skaar DJ. Potential risk factors associated with thrombocytopenia in a surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 1999; 19(1): 108-13.
- Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104(4): 1243-7.

Prevalence of Coagulopathy and Related Risk factors in Patients with Trauma Hospitalized in Intensive Care Units of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2016

Parviz Kashefi¹, Saeed Abbasi², Babak Alikiaii², Hossein Kouhi³

Original Article

Abstract

Background: Coagulopathy is a common complication in patients hospitalized in intensive care units that leads to increase mortality rate, hospitalization, and hospital costs. This study aimed to detect the prevalence of coagulopathy and its related risk factors in patients with trauma hospitalized in intensive care units of Alzahra hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2016.

Methods: In a cross-sectional study, medical reports of 400 traumatic patients admitted in intensive care unit of Alzahra hospital from 2013-2016 were studied and the prevalence of coagulopathy was determined.

Findings: Thrombocytopenia was seen in 20 percent of patients. In addition, 16.5, 12.8, and 30.0 percent revealed prolonged prothrombin time (PT), prolonged partial thromboplastin time (PTT), and prolonged international normalized ratio (INR), respectively.

Conclusion: Prevalence of coagulopathy in patients with trauma hospitalized in intensive care units is high and probably is related to some factors such as blood transfusion, drug consumption, level of consciousness, body temperature, acid-base status, and the site of trauma.

Keywords: Blood coagulation disorders, Intensive care unit, Trauma, Thrombocytopenia

Citation: Kashefi P, Abbasi S, Alikiaii B, Kouhi H. **Prevalence of Coagulopathy and Related Risk factors in Patients with Trauma Hospitalized in Intensive Care Units of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2016.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(447): 1256-62.

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

2- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Hossein Kouhi, Email: hkoohi91@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 447, 3rd Week November 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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