

### مقاله های پژوهشی

- مقایسه اثر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش گیری از بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر ..... ۲۷۰  
غلامرضا معصومی، فاطمه فرح بخش، مهران شاه زمانی، امیر میر محمد صادقی
- بررسی سمیت عصاره هیدروالکلی هندوانه‌ی کوهی *Momordica Charantia* بر کبد موش‌های سوری نر ..... ۲۷۷  
حمید نصیری، سعید مردانی، محمود رفیعیان کوبایی
- آزادسازی آرتروسکوپی شانه‌ی منجمد در مقابل Manipulation: زیر بیهوشی: یک مطالعه‌ی آینده‌نگر ..... ۲۸۵  
علیرضا سعید، امیررضا صادقی فر، علی اکاتی
- مقایسه‌ی تأثیر استامینوفن وریدی (آپوتل®) و مورفین وریدی در کنترل درد ناشی از شکستگی تروماتیک ساعد و ساق پا در بالغین ..... ۲۹۳  
مرضیه ملایی، مهرداد اسماعیلیان، فرهاد حیدری

### مقاله مروری

- مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو ..... ۲۹۹  
هانیه شریفیان کوبائی، زهرا ملاباشی، فریبا جعفری، محمدعلی تیلغروش زاده

### Original Articles

- Comparing the Effects of Pantoprazole and Ranitidine in the Prevention of Post-Operative Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery ..... 276  
Gholamreza Maasoumi, Fatemeh Farahbakhsh, Mehran Shahzamani, Amir Mirmohammad-Sadeghi
- Evaluating the Liver Toxicity of Hydroalcoholic Extract of *Momordica Charantia* in Male Balb/C Mice .... 284  
Hamid Nasri, Saeed Mardani, Mahmoud Rafieian-Kopaei
- Arthroscopic Release versus Manipulation under Anesthesia for Frozen Shoulder: A Prospective Study .... 292  
Alirza Saied, Amirreza Sadeghifar, Ali Okati
- Comparing the Effect of Intravenous Acetaminophen (Apotel®) and Intravenous Morphine in Controlling the Pain of Forearm and Leg Fractures in Adults ..... 298  
Marzieh Mollaei, Mehrdad Esmailian, Farhad Heydari

### Review Article

- Review of the Mechanisms of Caffeine Effect on Skin and Hair Health ..... 305  
Hanieh Sharifian-Koupaiee, Zahra Mollabashi, Fariba Jaffary, Mohammad Ali Nilforoushzadeh



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۷۶)، بهمن چهارم اردیبهشت ۱۳۹۵

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

---

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، بازمینی، طراحی، چاپ و  
پشتیبانی آنلاین)

### انتشارات فرزاتگان راداندیش

E-mail: f.radandish@gmail.com  
http://www.farapub.com

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسؤول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

---

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<br>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	دکترای تخصصی بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، انستیتو سلامت و تحقیقات پزشکی، 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 فریا 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 بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر مریم راداحمدی	استادیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر خسرو عادل	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۰- دکتر سعید عندلیب جرتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۱- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۲- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر عزیز گهروی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۵- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۶- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۷- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۸- دکتر اتیبه مغیثی	استاد، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۳۹- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، جرجیا، آمریکا
۴۱- 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 مسؤل). 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 مسؤل 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 شماره گذاری 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 با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤل و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان‌نامه، 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 با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

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

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

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

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

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط 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. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> 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 اختتامی مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (؛) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قابها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (؛) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده 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

- ۲۷۰..... مقایسه‌ی اثر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش‌گیری از بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر.....  
غلامرضا معصومی، فاطمه فرح‌بخش، مهران شاه‌زمانی، امیر میرمحمد صادقی
- ۲۷۷..... بررسی سمیت عصاره‌ی هیدروالکلی هندوانه‌ی کوهی **Momordica Charantia** بر کبد موش‌های سوری نر.....  
حمید نصری، سعید مردانی، محمود رفیعیان کوپایی
- ۲۸۵..... آزادسازی آرتروسکوپی شانه‌ی منجمد در مقابل **Manipoulation** زیر بیهوشی: یک مطالعه‌ی آینده‌نگر.....  
علیرضا سعید، امیررضا صادقی فر، علی اکاتی
- ۲۹۳..... مقایسه‌ی تأثیر استامینوفن وریدی (آپوتل®) و مورفین وریدی در کنترل درد ناشی از شکستگی تروماتیک ساعد و ساق پا در بالغین.....  
مرضیه ملایی، مهرداد اسماعیلیان، فرهاد حیدری

### مقاله مروری

- ۲۹۹..... مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو.....  
هانیه شریفیان کوپائی، زهرا ملاباشی، فریبا جعفری، محمدعلی نیلفروش‌زاده

## مقایسه‌ی اثر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش‌گیری از بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر

غلامرضا معصومی<sup>۱</sup>، فاطمه فرح‌بخش<sup>۲</sup>، مهران شاه زمانی<sup>۳</sup>، امیر میرمحمد صادقی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** بیماران تحت جراحی قلب به طور معمول تحت درمان با داروهای ضد ترومبوز (استیل سالیسیلیک اسید و آنتی‌کوآگولان‌ها) می‌باشند که منجر به بروز برخی مشکلات گوارشی مثل زخم پپتیک بدون علامت در آن‌ها می‌شود و بدین جهت، درمان پروفیلاکتیک جهت مشکلات دستگاه گوارش فوقانی ناشی از عمل جراحی قلب ضروری به نظر می‌رسد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی تأثیر پنتوپرازول و رانیتیدین در کاهش بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر به انجام رسید.

**روش‌ها:** طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی پیوند عروق کرونر به روش تصادفی به دو گروه ۴۵ نفره تقسیم شدند. جهت پیش‌گیری از عوارض گوارشی بعد از عمل، در گروه اول پنتوپرازول و در گروه دوم رانیتیدین، قبل و بعد از عمل جراحی تا زمان ترخیص از بخش مراقبت‌های ویژه تجویز و از نظر بروز عوارض دستگاه گوارش فوقانی تا زمان ترخیص از بخش مراقبت‌های ویژه بررسی و نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** در طی مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۱۳ نفر (۲۸/۹ درصد) از گروه پنتوپرازول و ۱۵ نفر (۳۳/۳ درصد) از گروه رانیتیدین، دچار علائم گوارشی شدند، اما تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۶۵$ ). علائم گوارشی پیش‌گفته، شامل تهوع و Distention شکم بود و موردی از Hematemesis و Melena در دو گروه مشاهده نشد. میانگین مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه پنتوپرازول و رانیتیدین به ترتیب  $۱۲/۹ \pm ۲/۱$  و  $۲۸/۱ \pm ۵/۰$  ساعت بود، اما اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۴۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** برابر نتایج این مطالعه، مزیتی در استفاده از پنتوپرازول در پیش‌گیری از عوارض گوارشی بعد از عمل جراحی پیوند عروق کرونر نسبت به رانیتیدین مشاهده نمی‌شود، اما با توجه به ارزان‌تر بودن رانیتیدین نسبت به پنتوپرازول، استفاده از رانیتیدین به لحاظ اقتصادی ارجحیت دارد.

**واژگان کلیدی:** اختلالات گوارشی، جراحی پیوند عروق کرونر، رانیتیدین، پنتوپرازول

**ارجاع:** معصومی غلامرضا، فرح‌بخش فاطمه، شاه زمانی مهران، میرمحمد صادقی امیر. مقایسه‌ی اثر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش‌گیری از بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۷۶-۲۷۰

پیشرفت کنند. زخم‌های ناشی از استرس، اغلب سطحی است و مهم‌ترین مسأله‌ی آن‌ها خونریزی می‌باشد. دفع خون مخفی در اثر زخم‌های ناشی از استرس، در ۲۰ درصد از بیماران و دفع خون آشکار در ۵ درصد از بیمارانی که به مدت طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه بستری باشند، دیده می‌شود (۱-۲).

بیماران نیازمند جراحی پیوند عروق کرونر، به طور معمول تحت درمان با داروهای ضد ترومبوز (استیل سالیسیلیک اسید و

### مقدمه

در جریان استرس‌های شدید، رویدادهایی نظیر شوک، افت فشار خون و ترشح عمومی کاتکول آمین‌ها رخ می‌دهد که منجر به کاهش جریان خون و ایسکمی مخاط معده می‌شود و در نتیجه، مکانیسم‌های طبیعی محافظت مخاطی مختل می‌گردد. این امر، منجر به کاهش مقاومت لایه‌ی مخاطی در برابر انتشار معکوس اسید می‌شود و خراش‌هایی ایجاد می‌کند که ممکن است به سمت زخم و خونریزی

۱- دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

رضایت بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. همچنین، مقرر شد در صورت وجود بیماری کبدی مزمن، مصرف داروهای آنتی‌اسید، ضد ترشح اسید یا محافظت‌کننده‌ی مخاطی در بیماران (به جز دارویی که در این مطالعه تجویز می‌شود) و فوت بیمار به هر علتی به جز خونریزی گوارشی فوقانی در طول بستری بعد از عمل، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی نسبت‌ها که با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع عوارض گوارشی پس از عمل که به علت نبود مطالعه‌ی مشابه ۰/۵ منظور شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که به میزان ۰/۳ در نظر گرفته شد، به تعداد ۴۳ نفر در هر گروه برآورد گردید که جهت اطمینان بیشتر، ۴۵ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار، بدین صورت بود که بعد از تصویب طرح و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، ۹۰ بیمار دارای معیارهای ورود انتخاب و وارد مطالعه گردیدند. روش نمونه‌گیری بدین صورت بود که از بدو شروع مطالعه، اولین بیماری که شرایط ورود به مطالعه را داشت، بر اساس قرعه‌کشی در گروه اول قرار گرفت و سپس بیماران دیگر به ترتیبی که وارد مطالعه می‌شدند، به صورت یک در میان در دو گروه توزیع شدند تا تعداد نمونه در هر گروه به حد نصاب رسید.

در ابتدا، اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، ابتلا به بیماری دیابت، فشار خون بالا، اختلال عملکرد کلیه (کراتینین  $< 2$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، مصرف سیگار، داروهای مصرفی، سابقه‌ی ابتلا به زخم پپتیک و سابقه‌ی خونریزی گوارشی قبلی در بیماران بررسی و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد.

بیماران گروه اول ساعت ۹ شب قبل از عمل ۴۰ میلی‌گرم پنتوپرازول خوراکی دریافت کردند و صبح روز عمل، ۴۰ میلی‌گرم پنتوپرازول وریدی بولوس و در طول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، هر ۱۲ ساعت ۴۰ میلی‌گرم پنتوپرازول وریدی بولوس دریافت کردند (۱۸-۱۹). بیماران گروه دوم، ساعت ۹ شب قبل از عمل، ۱۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین خوراکی دریافت کردند، سپس صبح روز عمل، ۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین وریدی بولوس و در طول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، هر ۸ ساعت ۵۰ میلی‌گرم رانیتیدین وریدی بولوس دریافت کردند. آن‌گاه، مشکلات گوارشی شامل تهوع، Distention شکم، درد اپی‌گاستر، Hematemesis، Melena (۲۰)، حجم خونریزی گوارشی بر اساس خروجی لوله‌ی بینی معدی، طول مدت بیهوشی، طول مدت اتصال به دستگاه تنفس مکانیکی، مدت زمان اکستوباسیون، طول مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و عاقبت بیماران، میزان هموگلوبین، زمان پروترومبین، زمان نسبی ترومبوپلاستین، International normalized ratio (INR) و تعداد پلاکت در هر یک از

آنتی‌کوآگولان‌ها) هستند که می‌تواند منجر به آسیب مخاط معده و بروز زخم پپتیک بدون علامت در این بیماران شود (۳-۶). همچنین، استرس‌های فیزیولوژیک و سایکولوژیک جدی مثل بای‌پس قلبی - ریوی و بیهوشی طولانی مدت، استراحت در بستر، درد محل جراحی و ... می‌توانند منجر به عوارض گوارشی نظیر زخم ناشی از استرس در بیماران تحت جراحی قلب شوند (۷-۱۰). خونریزی گوارشی به علت اختلال انعقادی ناشی از مصرف داروهای ضد انعقاد در این بیماران با مرگ و میر بالایی (تا ۲۳ درصد) همراه است (۱۱-۱۲، ۳). بنا بر این، لازم است pH معده‌ی بیماران تحت جراحی قلب و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه برای به حداقل رساندن خطر گاستریت ناشی از استرس بالا نگه داشته شود که مهار کننده‌های پمپ پروتون و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی هیستامینی، داروهای مؤثر در این زمینه تلقی می‌شوند (۱۳-۱۶).

مهار کننده‌های پمپ پروتون به طور غیر قابل برگشت، Hydrogen potassium ATPase pump (H/K ATPase) را مهار می‌کنند که در گام نهایی ترشح اسید از سلول‌های پریئال معده نقش دارند و مؤثرترین داروهای هستند که تاکنون ساخته شده‌اند. آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی هیستامینی، ترشح اسید تحریک شده توسط هیستامین، گاسترین و عوامل مقلد کولین را کاهش می‌دهند و به این ترتیب، ۷۰ درصد از کل ترشح ۲۴ ساعت اسید را مهار می‌کنند (۳).

بدین جهت، با توجه به اهمیت کنترل خونریزی گوارشی، کاهش میزان پنومونی ناشی از آسپیراسیون و پیش‌گیری از عوارض گوارشی بعد از عمل جراحی قلب، یافتن دارویی که دارای بیشترین تأثیر در کنترل این عوارض و حداقل عوارض جانبی باشد، از اولویت‌های پژوهشی بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد و با وجود تحقیقات انجام گرفته، هنوز دارویی ایده‌آل بدین منظور معرفی نشده است و در این مورد اختلاف نظر وجود دارد (۱۷). از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش‌گیری از بروز عوارض گوارشی بعد از عمل در بیماران تحت جراحی پیوند عروق کرونر به انجام رسید.

## روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور بود که در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ در مرکز آموزشی - درمانی شهید چمران اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران بالای ۱۸ سال کاندیدای عمل جراحی انتخابی پیوند عروق کرونر طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ در بیمارستان شهید دکتر چمران اصفهان بودند. معیارهای ورود به این مطالعه، شامل فقدان زخم پپتیک فعال قبل از عمل، عمل جراحی انتخابی پیوند عروق کرونر، سن بالای ۱۸ سال و

بیماران بررسی و نتیجه در فرم هر بیمار ثبت شد.

داده‌های مطالعه پس از ورود به رایانه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$ ، t و آزمون Repeated measures ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ بیمار تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر با میانگین سنی  $9/2 \pm 59/6$  سال (دامنه‌ی ۸۵-۴۰ سال) مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۶۷ نفر (۷۴/۴ درصد) مرد و ۲۳ نفر (۲۵/۶ درصد) زن بودند. ۴۵ نفر از این بیماران در گروه دریافت کننده‌ی پنتوپرازول و ۴۵ نفر در گروه دریافت کننده‌ی رانیتیدین قرار داشتند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی این بیماران، به تفکیک دو گروه آمده است. بر حسب آزمون t، میانگین سن و مدت زمان اکستوباسیون در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، اما میانگین مدت زمان بیهوشی، مدت زمان عمل و مدت زمان پمپ در گروه پنتوپرازول به طور معنی‌داری بیشتر بود و مدت زمان اکستوباسیون در گروه پنتوپرازول کمتر بود. همچنین، بر حسب آزمون  $\chi^2$ ، توزیع فراوانی جنس و مدت تنفسی در دو گروه متفاوت نبود، اما وجود بیماری زمینه‌ای و مصرف سیگار در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت.

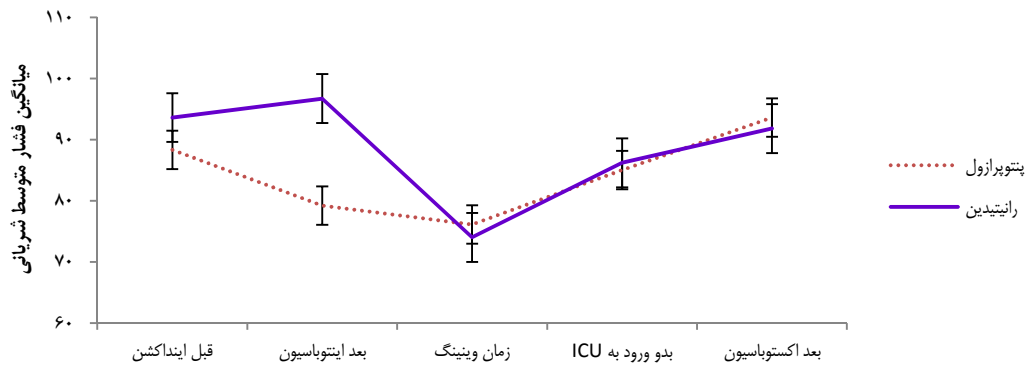
در شکل ۱ و جدول ۲، میانگین فشار متوسط شریانی از قبل اینداکشن تا بعد از اکستوباسیون در دو گروه دریافت کننده‌ی پنتوپرازول و رانیتیدین آمده است. بر حسب آزمون t، میانگین فشار متوسط شریانی در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی، در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA نیز روند تغییرات فشار متوسط شریانی نیز در طی مدت مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = 0/330$ ). همچنین، بر حسب تحلیل پیش‌گفته، متغیرهای زمینه‌ای نظیر سن، جنس و بیماری زمینه‌ای، دارای تأثیر معنی‌داری در تغییرات فشار متوسط شریانی نبودند.

در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار عوامل انعقادی از قبل از عمل تا بعد از اکستوباسیون به تفکیک دو گروه آمده است. بر حسب آزمون t، تعداد پلاکت، هموگلوبین و زمان نسبی ترومبوپلاستین در طی زمان‌های پیش‌گفته، در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA نیز تفاوت معنی‌داری را در تغییرات سطح هموگلوبین و پلاکت نشان نداد، اما زمان پروترومبین و INR در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه در گروه رانیتیدین به طور معنی‌داری پایین‌تر بود، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات عوامل انعقادی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. قابل ذکر است که بر حسب این آزمون، متغیرهای زمینه‌ای از جمله سن، جنس و بیماری زمینه‌ای، دارای تأثیر معنی‌دار در تغییرات عوامل انعقادی نبودند.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه

متغیر	گروه	پنتوپرازول	رانیتیدین	مقدار P
میانگین سن (سال)		$59/0 \pm 9/30$	$60/20 \pm 9/10$	۰/۵۶۰
جنس	مرد	۳۶ (۸۰/۰)	۳۱ (۶۸/۹)	۰/۲۳۰
تعداد (درصد)	زن	۹ (۲۰/۰)	۱۴ (۳۱/۱)	
بیماری زمینه‌ای تعداد (درصد)	ندارد	۱۹ (۴۲/۲)	۲۳ (۵۱/۱)	۰/۰۰۴
	دیابت	۱۵ (۳۳/۳)	۲ (۴/۴)	
	پرفشاری خون	۶ (۱۳/۳)	۱۳ (۲۸/۹)	
	دیابت و پرفشاری خون	۵ (۱۱/۱)	۷ (۱۵/۶)	
مصرف سیگار	بلی	۱۳ (۲۸/۹)	۲ (۴/۴)	۰/۰۰۲
تعداد (درصد)	خیر	۳۲ (۷۱/۱)	۴۳ (۹۵/۶)	
میانگین مدت زمان بیهوشی (ساعت)		$5/37 \pm 0/89$	$4/41 \pm 1/15$	< ۰/۰۰۱
میانگین مدت زمان عمل (ساعت)		$5/09 \pm 0/91$	$4/09 \pm 0/72$	< ۰/۰۰۱
میانگین مدت زمان پمپ (دقیقه)		$117/80 \pm 30/30$	$85/50 \pm 23/10$	< ۰/۰۰۱
میانگین زمان اکستوباسیون (ساعت)		$8/37 \pm 3/48$	$9/23 \pm 4/89$	۰/۳۴۰
مدت تنفسی	SIMV	۴۲ (۹۳/۳)	۴۴ (۹۷/۸)	۰/۶۲۰
تعداد (درصد)	ASV	۳ (۶/۷)	۱ (۲/۲)	

SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation; ASV: Adaptive support ventilation



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین فشار متوسط شریانی از قبل از اینداکشن تا بعد از اکستوباسیون

جدول ۲. میانگین فشار متوسط شریانی از قبل از اینداکشن تا بعد از اکستوباسیون

مقدار P	زمان				گروه	متغیر
	بعد از اکستوباسیون	بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه	زمان وینیک	بعد از اینتوباسیون		
۰/۳۳۰	۹۳/۶ ± ۱۶/۷	۸۵/۰ ± ۱۶/۵	۷۶/۱ ± ۱۲/۷	۸۹/۲ ± ۱۹/۲	پنتوپرازول	فشار متوسط شریانی (میلی‌متر جیوه)
	۹۱/۸ ± ۱۳/۲	۸۶/۲ ± ۱۳/۶	۷۴/۰ ± ۱۴/۸	۹۶/۷ ± ۲۳/۴		
	۰/۵۹۰	۰/۶۹۰	۰/۴۸۰	۰/۱۰۰		

همچنین، میانگین ACT بعد از برگرداندن آنتی‌کواگولان در دو گروه پیش‌گفته، به ترتیب ۱۶۹/۴ ± ۲۱۱/۳ و ۱۱۲/۱ ± ۱۶۰/۴ بود و تفاوت دو گروه، معنی‌دار نبود (P = ۰/۴۳۰) (شکل ۲).

میانگین Activated clotting time (ACT) بعد از تزریق هپارین در دو گروه پنتوپرازول و رانیتیدین به ترتیب ۱۸۲/۲ ± ۶۱۵/۶ و ۶۲۰/۷ ± ۱۶۶/۵ بود و اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود (P = ۰/۸۹۰).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار عوامل انعقادی از قبل از عمل تا بعد از اکستوباسیون در دو گروه

مقدار P**	زمان			گروه	متغیر
	بعد از اکستوباسیون	ICU	قبل از عمل		
۰/۱۴۰	۱۰/۸۴ ± ۱/۰۵	۱۰/۵۶ ± ۱/۱۸	۱۴/۱۲ ± ۱/۵۰	پنتوپرازول	هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)
	۱۱/۰۹ ± ۱/۲۱	۱۰/۸۴ ± ۱/۴۳	۱۴/۲۹ ± ۱/۴۲		
	۰/۳۰۰	۰/۳۱۰	۰/۵۷۰		
۰/۰۶۱	۱۵۲/۷۰ ± ۵۶/۷۰	۱۳۸/۰۰ ± ۴۶/۹۰	۲۰۰/۷۰ ± ۵۴/۰۰	پنتوپرازول	پلاکت *۱۰۰۰ در میلی‌متر مکعب
	۱۷۳/۱۸ ± ۵۲/۶۰	۱۵۳/۱۶ ± ۵۰/۷۰	۲۱۷/۰۹ ± ۵۲/۰۰		
	۰/۰۸۰	۰/۱۴۰	۰/۱۵۰		
۰/۶۹۰	۱۵/۴۵ ± ۱/۳۲	۱۷/۴۰ ± ۲/۵۲	۱۴/۰۱ ± ۱/۵۹	پنتوپرازول	زمان پروترومبین (ثانیه)
	۱۵/۴۳ ± ۱/۶۶	۱۵/۹۶ ± ۱/۵۲	۱۶/۶۱ ± ۱/۵۵		
	۰/۹۴۰	۰/۰۰۱	۰/۳۵۰		
۰/۷۵۰	۴۶/۷۳ ± ۲۸/۸۳	۳۶/۱۱ ± ۱۵/۶۵	۳۱/۰۲ ± ۳/۹۷	پنتوپرازول	زمان نسبی ترومبولاستین (ثانیه)
	۴۰/۲۴ ± ۲۰/۵۹	۴۳/۸۹ ± ۲۷/۴۵	۳۱/۸۹ ± ۳/۹۲		
	۰/۲۲۰	۰/۱۰۰	۰/۳۰۰		
۰/۰۷۲	۱/۴۰ ± ۰/۲۴	۱/۶۵ ± ۰/۴۴	۱/۳۸ ± ۱/۳۸	پنتوپرازول	INR
	۱/۳۹ ± ۰/۲۲	۱/۴۵ ± ۰/۲۰	۱/۱۷ ± ۰/۱۶		
	۰/۸۹۰	۰/۰۰۶	۰/۳۳۰		

ICU: Intensive care unit; INR: International normalized ratio

\* سطح معنی‌داری بر حسب آزمون t، \*\* سطح معنی‌داری بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

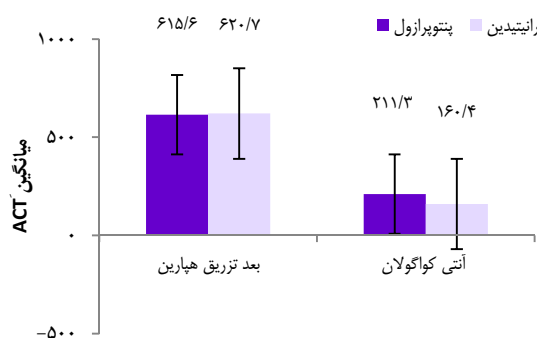
پیوند عروق کرونر بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بود. بر اساس نتایج به دست آمده، از بین متغیرهای دموگرافیک و عمومی، توزیع سنی و جنسی، زمان اکستوباسیون و مدت تنفسی در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما شیوع بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف سیگار، مدت زمان عمل، مدت زمان بیهوشی و مدت زمان اکستوباسیون در دو گروه متفاوت بود، اما بر اساس آزمون ANCOVA، این عوامل تأثیر معنی‌داری در بروز اختلالات گوارشی نداشتند.

پایش و نظارت بر بیماران در طی مدت عمل و مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نشان داد که تغییرات فشار متوسط شریانی در دو گروه مشابه بود و تفاوت قابل ملاحظه‌ای در دو گروه مشاهده نشد. همچنین، نشانگرهای انعقادی نیز از قبل از عمل تا زمان اکستوباسیون در دو گروه تغییرات متفاوتی را نشان نداد. هر چند که بیماران دریافت‌کننده‌ی پنتوپرازول از میانگین زمان پروترومبین و INR بالاتری در بخش مراقبت‌های ویژه برخوردار بودند. از طرف دیگر، بررسی اختلالات گوارشی در این بیماران، تفاوت قابل ملاحظه و معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. از این رو، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که استفاده از هر دو داروی رانیتیدین و پنتوپرازول در پیش‌گیری از بروز اختلالات گوارشی به ویژه خونریزی، مؤثر هستند. در این ارتباط، مطالعات دیگری نیز به انجام رسیده است که از آن جمله، می‌توان به مطالعه‌ی Fan و همکاران در چین بر روی ۶۳۱۶ بیمار اشاره نمود. در این مطالعه، بروز خونریزی گوارشی بعد از عمل در بیمارانی که امپرازول وریدی دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه شاهد کاهش چشمگیری را نشان داد (۲۱).

همچنین، Gon و همکاران در تحقیقی به مقایسه‌ی اثرات رابپرازول و فاموتیدین طی جراحی قلب بر pH مری و معده به صورت مراقبت‌های قبل از عمل پرداختند. طی این مطالعه، رابپرازول با وجود عفونت هلیکوباکتریلوری، توانست به طور معنی‌داری بهتر از فاموتیدین، ترشح اسید معده را کنترل کند (۲۲).

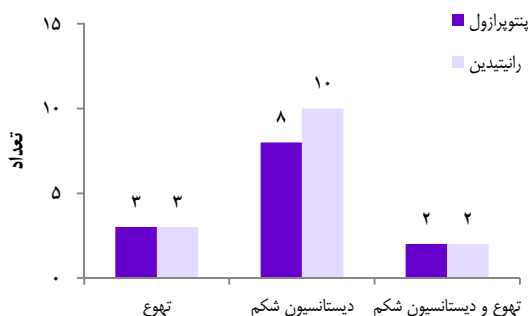
Hata و همکاران نیز با بررسی ۲۱۰ بیمار تحت عمل جراحی قلب باز، به این نتیجه رسیدند که رابپرازول در مقایسه با رانیتیدین و دارونما، میزان بروز خونریزی گوارشی و زخم گوارشی فعال را بهتر کاهش می‌دهد (۲۳). همچنین، Bateman و همکاران در یک مطالعه در آمریکا بر روی ۲۱۲۱۴ بیمار تحت جراحی پیوند عروق کرونر، به این نتیجه رسیدند که میزان خونریزی گوارشی در بیماران دریافت‌کننده‌ی مهارکننده‌ی پمپ پروتون مشابه گروه دریافت‌کننده‌ی آنتاگونیست گیرنده‌ی هیستامینی ۲ می‌باشد، اما میزان بروز پنومونی بیمارستانی در گروهی که مهارکننده‌ی پمپ پروتون دریافت کرده بودند، اندکی بالاتر بوده است (۲۴). بدین ترتیب، نتایج مطالعه‌ی

در طی مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۱۳ نفر (۲۸/۹ درصد) از گروه پنتوپرازول و ۱۵ نفر (۳۳/۳ درصد) از گروه رانیتیدین، دچار علائم گوارشی شدند که این علائم شامل تهوع و Distention شکم بود و موردی از Hematemesis و Melena در دو گروه مشاهده نشد و طبق آزمون  $\chi^2$ ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۶۵۰$ ). در شکل ۳، فراوانی علائم گوارشی در دو گروه آمده است. قابل ذکر است که در طی مدت مطالعه، یک بیمار از گروه پنتوپرازول به خاطر خونریزی محل عمل به اتاق عمل ارجاع شد.



شکل ۲. میانگین Activated clotting time (ACT) بعد از تزریق هیپارین و بعد از برگرداندن آنتی کوآگولان در دو گروه

میانگین مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه پنتوپرازول و رانیتیدین، به ترتیب  $۱۲/۹ \pm ۴/۱$  و  $۲۸/۱ \pm ۵/۱۰$  ساعت بود و طبق آزمون  $t$ ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = ۰/۱۴۰$ ).



شکل ۳. توزیع فراوانی بروز عوارض گوارشی در طی مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

## بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر پنتوپرازول و رانیتیدین در پیش‌گیری از بروز اختلالات گوارشی در بیماران تحت جراحی

مصرف پنتوپرازول توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره دکترای حرفه‌ای فاطمه فرحبخش به شماره‌ی طرح ۳۹۳۰۹۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های معاونت پژوهش و فناوری این دانشگاه انجام شد. بدین‌وسیله، نویسندگان از حمایت‌های ایشان سپاسگزاری می‌نمایند.

حاضر با نتایج مطالعه‌ی پیش‌گفته که یک مطالعه با حجم نمونه‌ی بزرگ محسوب می‌گردد، همخوانی دارد. بنا بر این، مزیتی در استفاده از پنتوپرازول در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نسبت به رانیتیدین مشاهده نمی‌شود، اما با توجه به ارزان‌تر بودن رانیتیدین نسبت به پنتوپرازول، استفاده از رانیتیدین به لحاظ اقتصادی ارجحیت دارد. انجام مطالعات بیشتر در خصوص تأثیر داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون در پیش‌گیری از اختلالات گوارشی و عوارض ناشی از

### References

1. Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs RC. Cecil essentials of medicine. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 417-8.
2. Nikoda VV, Bondarenko AV, Kiriushin DN, Liubiviy ED, Stamov VI. Prevention of stress-induced damage of the upper gastrointestinal mucosa in patients during early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol* 2012; (2): 51-5. [In Russian].
3. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM. Katzung and Trevor's pharmacology: examination and board review. 10<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2013. p. 1067-75.
4. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180(7): 713-8.
5. Dong G, Liu C, Xu B, Jing H, Li D, Wu H. Postoperative abdominal complications after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 2012; 7: 108.
6. Allen SJ. Gastrointestinal complications and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2014; 46(2): 142-9.
7. Taylor PC, Loop FD, Hermann RE. Management of acute stress ulcer after cardiac surgery. *Ann Surg* 1973; 178(1): 1-5.
8. Shin JS, Abah U. Is routine stress ulcer prophylaxis of benefit for patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(5): 622-8.
9. Alebouyeh N, Toefigh M, Ghasemzadeh N, Mirheydari S, Azargashb E. Predictors of gastrointestinal perforation in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery in Tehran, Iran. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13(4): 251-3.
10. Goldstein DJ, Aaronson KD, Tatoes AJ, Silvestry SC, Jeevanandam V, Gordon R, et al. Gastrointestinal bleeding in recipients of the HeartWare Ventricular Assist System. *JACC Heart Fail* 2015; 3(4): 303-13.
11. Fujita K, Hata M, Sezai A, Sekino H, Minami K. Is prophylactic intravenous administration of a proton pump inhibitor necessary for perioperative management of cardiac surgery? *Heart Surg Forum* 2012; 15(5): E277-E279.
12. Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP. Textbook of critical care. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 86-91.
13. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's anesthesia. 7<sup>th</sup> ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2009. p. 218.
14. Brunnicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. Schwartz's principles of surgery. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 333.
15. Shin JS, Abah U. Is routine stress ulcer prophylaxis of benefit for patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14(5): 622-8.
16. Stchepinsky OA, Theodose YV, Huisman JP, Gaultier YM, Maas HE. Prevention of gastrointestinal bleeding after a cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(1): 306-7.
17. Patel AJ, Som R. What is the optimum prophylaxis against gastrointestinal haemorrhage for patients undergoing adult cardiac surgery: Histamine receptor antagonists, or proton-pump inhibitors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16(3): 356-60.
18. Chen CC, Lee JY, Fang YJ, Hsu SJ, Han ML, Tseng PH, et al. Randomised clinical trial: high-dose vs. standard-dose proton pump inhibitors for the prevention of recurrent haemorrhage after combined endoscopic haemostasis of bleeding peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(8): 894-903.
19. Kim KJ, Park MI, Park SJ, Cho SW, Moon W, Kim GM, et al. Effective administration method of intravenous proton pump inhibitor: A novel testing using a BRAVO catheterless pH monitoring system. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22(6): 575-81.
20. Grus T, Rohn V, Brlicova L, Lindner J, Lambert L, Danes J, et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: Eight years experience in a single center. *Acta Chir Belg* 2014; 114(5): 332-7.
21. Fan H, Zheng Z, Feng W, Wang W, Song Y, Lin Y, et al. Risk factors and prevention of upper gastrointestinal hemorrhage after a coronary artery bypass grafting operation. *Surg Today* 2010; 40(10): 931-5.
22. Gon S, Irie Y, Takahashi M. Effects of rabeprazole or famotidine during cardiac surgery on perioperative gastric and esophageal pH readings. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54(7): 278-84.
23. Hata M, Shiono M, Sekino H, Furukawa H, Sezai A, Iida M, et al. Prospective randomized trial for optimal prophylactic treatment of the upper gastrointestinal complications after open heart surgery. *Circ J* 2005; 69(3): 331-4.
24. Bateman BT, Bykov K, Choudhry NK, Schneeweiss S, Gagne JJ, Polinski JM, et al. Type of stress ulcer prophylaxis and risk of nosocomial pneumonia in cardiac surgical patients: cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5416.



## Comparing the Effects of Pantoprazole and Ranitidine in the Prevention of Post-Operative Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Gholamreza Maasoumi<sup>1</sup>, Fatemeh Farahbakhsh<sup>2</sup>, Mehran Shahzamani<sup>3</sup>, Amir Mirmohammad-Sadeghi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Patients undergoing coronary surgery are usually treated by anti-thrombus [acetyl salicylic acid (ASA) and anti-coagulant] drugs that lead to emergence of some gastrological problems such as peptic ulcer without any symptom. The present study aims at comparing the effects of pantoprazole and ranitidine in reducing the incidence of gastrointestinal complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG).

**Methods:** In a clinical trial, 90 candidates for CABG surgery were randomly divided into two groups of 45 patients. In the first group, pantoprazole and in the second group, ranitidine was prescribed before and after surgery until releasing from intensive care unit (ICU). They were studied in terms of incidence of upper gastrological problems until releasing from ICU and the obtained data were analyzed by SPSS software.

**Findings:** During hospitalization in ICU, 13 patients from pantoprazole and 15 patients from ranitidine group showed gastrological symptoms (28.9% on contrary to 33.3%); however, the difference between two groups was not significant ( $P = 0.65$ ). The mentioned gastrological symptoms include abdominal distention and vomiting and no case of hematomas and melena was observed in either of groups. The mean duration of hospitalization in ICU in pantoprazole and ranitidine groups were  $44.1 \pm 12.9$  and  $51.0 \pm 28.1$  hours, respectively; however, the difference between two groups was not significant ( $P = 0.14$ ).

**Conclusion:** There is no advantage in using pantoprazole rather than ranitidine for patients hospitalized in ICU and ranitidine could be preferred due to economical matters.

**Keywords:** Gastrological problems, Coronary artery bypass, Ranitidine, Pantoprazole

**Citation:** Maasoumi G, Farahbakhsh F, Shahzamani M, Mirmohammad-Sadeghi A. **Comparing the Effects of Pantoprazole and Ranitidine in the Prevention of Post-Operative Gastrointestinal Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 270-6

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

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

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

**Corresponding Author:** Gholamreza Maasoumi, Email: massoumireza@yahoo.com



## بررسی سمیت عصاره‌ی هیدروالکلی هندوانه‌ی کوهی Momordica Charantia بر کبد موش‌های سوری نر

حمید نصری<sup>۱</sup>، سعید مردانی<sup>۲</sup>، محمود رفیعیان کویایی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** هندوانه‌ی کوهی، به علت خاصیت هیپوگلاسمیک شهرت دارد و به صورت گسترده در جامعه جهت درمان دیابت استفاده می‌شود. در این تحقیق، علاوه بر بررسی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گیاه و اثر آن بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون، احتمال هپاتوتوکسیسیته این گیاه با بررسی شیمیایی و هیستولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

**روش‌ها:** در این مطالعه، ۷۰ موش سوری نر با وزن ۲۵-۳۰ گرم وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی در ۷ گروه قرار گرفتند. موش‌ها به مدت ۷ روز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری و سپس در روز هشتم دوزهای مختلف عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. گروه‌های درمان تک دوز شامل ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروهی که یک هفته تحت درمان با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت روزانه قرار گرفت. سپس به مدت ۷۲ ساعت موش‌ها تحت نظر بودند و بعد از آن کشته شدند. کبد موش‌ها جهت بررسی هیستولوژی برداشته و تغییرات هیستوپاتولوژیک کبد بررسی شد. سرم موش‌ها نیز از نظر آنزیم‌های کبدی (ALP یا Serum glutamic pyruvic transaminase یا SGPT، SGOT یا Serum glutamic oxaloacetic transaminase) بررسی شد. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون و گیاه نیز محاسبه شد.

**یافته‌ها:** در کلیه‌ی گروه‌هایی که دارو را به صورت تک دوز دریافت کرده بودند، تغییرات آماری معنی‌داری در میزان آنزیم‌های کبدی SGOT، SGPT و ALP و همچنین در مطالعات بافت‌شناسی مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). مقادیر آنزیم‌های SGOT، SGPT و ALP به ترتیب  $180.8 \pm 76.0$ ،  $84.0 \pm 8.0$  و  $88.0 \pm 20.4$  بود. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هندوانه‌ی کوهی ۶۸ درصد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون ۵۶۴ میکرومول بر لیتر به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** هندوانه‌ی کوهی تا دوز ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز برای کبد آسیب و سمیتی ایجاد نمی‌کند، اما انجام مطالعات بیشتر با دوزهای مختلف دارو پیشنهاد می‌شود.

**واژگان کلیدی:** هندوانه‌ی کوهی، کبد، آلکالن فسفاتاز، اسپاراتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز

**ارجاع:** نصری حمید، مردانی سعید، رفیعیان کویایی محمود. بررسی سمیت عصاره‌ی هیدروالکلی هندوانه‌ی کوهی Momordica Charantia بر

کبد موش‌های سوری نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۸۴-۲۷۷

## مقدمه

از زمان‌های قدیم، استفاده از گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها رایج بوده است (۱-۲). سالانه، مقادیر قابل توجهی دارو و مکمل غذایی طبیعی توسط مردم در بسیاری از مناطق جهان مصرف می‌شود. این میزان در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است که ناشی از اعتقاد به بی‌خطر بودن این فراورده‌ها در بین مردم می‌باشد. بدون شک، برخی ترکیبات گیاهان دارویی که تا به امروز به صورت سنتی استفاده شده‌اند، مسمومیت شدید و گاه کشنده‌ای ایجاد می‌کنند. به همین دلیل، امروزه به طور مداوم با گزارش‌های موردی از عوارض

سمی داروهای گیاهی روبه‌رو هستیم (۸-۳).

هندوانه‌ی کوهی (Bitter melon) از خانواده‌ی Cucurbitaceae جنس Momordica و گونه‌ی M.charantia با نام فارسی هندوانه‌ی کوهی می‌باشد (۹-۱۲). ویژگی‌های دارویی این گیاه، شامل خواص همچون ضد دیابت، ضد ویروس، ضد توموری، آنتی‌اولسر، ضد التهاب، کاهنده‌ی کلسترول خون، کاهنده‌ی تری‌گلیسرید خون، کاهنده‌ی فشار خون، محرک ایمنی بدن، دافع حشرات، پیش‌گیری کننده از بارداری، ضد مالاریا، از بین برنده‌ی آگزما، خاصیت محرک قاعدگی، ضد پنومونی، ضد پسونریزیس، مفید

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

۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمود رفیعیان کویایی

۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز و در آخر گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت روزانه به مدت یک هفته دسته‌بندی شدند.

حیوانات مورد مطالعه، در شرایط طبیعی و دسترسی کامل به آب و غذا قرار داشتند. درجه‌ی حرارت اتاق نگهداری حیوانات ۲۸-۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد بود. در ابتدای مطالعه، از همه‌ی موش‌ها خون‌گیری انجام شد. موش‌ها به مدت ۷ روز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. سپس در روز ۸ مطالعه، دوزهای مختلف عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی از طریق داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد و سپس به مدت ۷۲ ساعت موش‌ها تحت نظر بودند (۳۵-۳۴، ۱۷، ۸). پس از آن، در پایان مدت آزمایش، هر گروه بیهوش و خون‌گیری جهت اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی به روش کیتیک انجام شد.

هیستوپاتولوژی: پس از بیهوش کردن موش‌ها با اتر و قطع کردن سر و کالبدشکافی به روش سیستماتیک، برش استریل در محل‌های مشخص ایجاد شد و کبد به صورت استریل خارج گردید. سپس، یک نیمه از کلیه و کبد برای رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین-ئوزین در داخل محلول فرمالین بافر ۱۰ درصد به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت. پس از عمل پاساژ دادن نمونه در داخل دستگاه اتوتکنیون، با برنامه‌ی منظم و خودکار، جابه‌جایی نمونه‌ها در داخل محلول‌های مختلف صورت گرفت. بدین ترتیب که با اتانول با سیر صعودی آب‌گیری و با گزینش شفاف‌سازی صورت گرفت. سپس، نمونه‌ها در پارافین ۵۵ درجه آغشته شدند و برش‌های عرضی به ضخامت ۵ میکرون با استفاده از دستگاه میکروتوم دوار تهیه و به روش رایج رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین، اسلایدهای هیستوپاتولوژی تهیه شدند و با استفاده از میکروسکوپ نوری به صورت کیفی مورد بررسی قرار گرفتند (۳۶-۳۷، ۲۲).

تعیین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گیاه با استفاده از روش بتا کاروتن: در ارزیابی فعالیت آنتی‌اکسیدانی، از سیستم مدل بتا کاروتن لیتولئات، استفاده شد. امولسیون بتا کاروتن ۰/۲ میلی‌گرم در ۰/۲ میلی‌لیتر کلروفرم، لینولتیک اسید ۲۰ میلی‌گرم و ۴۰ میلی‌گرم پلی‌اکسی اتیلن سوربیتان مونو پالمیتات ۲۰۰ میلی‌گرم به ۴۰ میلی‌لیتر آب اکسیژنه به عنوان شروع‌کننده‌ی یک اکسیدانت، اضافه شد. ۴ میلی‌لیتر Aliquots از این امولسیون به نمونه‌های مورد مطالعه، اضافه گردید. در پایان، فعالیت آنتی‌اکسیدانی این مواد با بتا کاروتن، ارزیابی شد. اندازه‌گیری جذب در ۴۷۰ نانومتر، در فاصله‌ی زمانی ۱۸۰ دقیقه در آزمایش، در ۱۵ دقیقه فعالیت آنتی‌اکسیدانی، برابر با ۱۰۰ که AO و AO معیارهای جذب اندازه‌گیری در زمان صفر و AI و AO معیارهای جذب اندازه‌گیری در نمونه‌های شاهد و مورد به طور نسبی، بعد از تزریق به مدت ۱۸۰ دقیقه بودند، انجام شد (۳۸-۳۷، ۲۳، ۱۸).

برای روماتیسم و درمان گال است (۱۸-۱۳). شواهد، دلالت بر این دارد که هندوانه‌ی کوهی، گلکونوژنز کبدی را کاهش، سترز گلیکوژن کبدی را افزایش و اکسیداسیون گلوکز محیطی را در اریتروسیت‌ها و سلول‌های چربی افزایش می‌دهد (۲۱-۱۹، ۱۱). ثابت شده است که دانه و میوه‌ی هندوانه‌ی کوهی، کلسترول تام بدن را که یک عامل ایجاد‌کننده‌ی سندرم متابولیک است، کاهش می‌دهد. در یک مطالعه سطح بالای کلسترول و تری‌گلیسرید در موش‌های مبتلا به دیابت بعد از ۱۰ روز از گذشت درمان به سطح طبیعی بازگشت (۲۲).

افزایش در گلوتامیل ترانسفراز و آلکالن فسفاتاز پس از درمان خوراکی با عصاره‌ی میوه و عصاره‌ی دانه‌های این گیاه گزارش شده است. در یک مطالعه، میزان سمیت کم همه‌ی قسمت‌های هندوانه‌ی کوهی در حیوانات آزمایشگاهی که عصاره‌ی گیاه را دریافت می‌کردند، مشاهده شد (۱۴). همچنین، مطالعه‌ی نشان داد که ترکیبات هندوانه‌ی کوهی، کلسترول سرم، کلسترول تام و تری‌گلیسرید کبدی را در موش صحرایی کاهش داد. هندوانه‌ی کوهی، فعالیت آدنوزین ۵ مونوفسفات-آنزیم تسهیل‌کننده‌ی جذب گلوکز سلولی و اکسیداسیون چربی‌ها-را افزایش می‌دهد و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، منجر به کاهش وزن می‌شود (۲۶-۲۲).

یکی از کاربردی‌ترین مصارف این دارو در درمان دیابت است که طبق مطالب پیش‌گفته، یک ماده‌ی پلی‌پپتید شبه انسولین از این گیاه نیز استخراج شده است (۲۹-۲۷)، اما مطالعات زیادی روی سمیت آن انجام نشده و بی‌خطر بودن یا مضر بودن آن اثبات نشده است. در این تحقیق، علاوه بر بررسی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گیاه و اثر آن بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون، احتمال هیپوتوکسیسیتی این گیاه با بررسی شیمیایی و هیستولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت (۳۳-۳۰).

## روش‌ها

گیاه هندوانه‌ی کوهی تهیه شده از کشور هندوستان توسط کارشناس مربوط ارزیابی و تأیید شد. جهت تهیه‌ی عصاره‌ی الکلی گیاه، از روش پرکولاسیون استفاده و در نهایت پنج غلظت ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از گیاه هندوانه‌ی کوهی تهیه گردید. در نهایت، موش‌های سوری نر در هفت گروه شاهد (بدون دریافت دارو) و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز

جذب آن در طول موج ۵۹۳ خوانده شد. با تعیین جذب نمونه‌ها و با استفاده از منحنی استاندارد، ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی پلاسما خون بر مبنای غلظت یون فرو بر حسب میکرومول در لیتر مشخص خواهد شد. این آزمایش، برای تمام گروه‌های آزمایش قبل و پس از مواجهه با دارو انجام شد (۴۲).

در آخرین مرحله، اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری ANOVA و  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

#### ظرفیت آنتی‌اکسیدانی هندوانه‌ی کوهی

فعالیت آنتی‌اکسیدانی (درصد بازدارندگی یا ظرفیت عصاره در جلوگیری از تولید پراکسید در لیتولیک اسید) برابر با ۶۸ درصد بود.

#### ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون قبل از مداخله برابر ۵۶۴ میکرومول بر لیتر بود. بعد از مداخله در گروه‌های مورد مطالعه این اعداد به شرح جدول ۱ به دست آمد.

جدول ۱. ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون بعد از مداخله در گروه‌های

مورد مطالعه

گروه	ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خون بعد از مداخله (میکرومول بر لیتر)
شاهد	۵۶۴
تک‌دوز	۱۱۰۸ ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
	۷۴۱ ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
	۵۵۳ ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
	۷۰۳ ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
	۶۲۴ ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم
دوز روزانه به مدت یک هفته	۴۳۶ ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

#### بررسی اثر دوزهای مختلف هندوانه‌ی کوهی بر روی سطوح

#### ALP SGOT SGPT

نتایج آزمون ANOVA اختلاف آماری معنی‌داری را از نظر میزان

$$AA = \frac{[A0-Atc]}{[100[1-A0-At1]]}$$

اندازه‌گیری فنول کل: میزان ترکیبات فنولی کل، بر اساس روش رنگ‌سنجی فولین-سیوکالتیو و بر حسب اسید گالیک، اندازه‌گیری شد (۲۱). ابتدا، محلول‌های استاندارد با غلظت‌های ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۶۲/۵، ۱۰۰ و ۱۲۵ قطعه در میلیون (Part per million یا ppm) از اسید گالیک در محلول ۶۰ درصد متانول تهیه شد. آن گاه، از هر یک، ۰/۱ میلی‌لیتر به لوله‌ی آزمایش منتقل شد و به آن‌ها ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول ۱۰ درصد واکنشگر فولین-سیوکالتیو اضافه شد و پس از ۸-۳ دقیقه، به آن ۰/۴ میلی‌لیتر از محلول کربنات سدیم ۷/۵ درصد اضافه شد. آن گاه، لوله‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه، نگهداری و پس از آن، میزان جذب با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۷۶۵ نانومتر و در سه تکرار اندازه‌گیری شد. سپس، برای تعیین فنول کل عصاره‌ها، ۰/۰۲-۰/۰۱ گرم از عصاره‌ها را در متانول ۶۰ درصد حل کرده و به حجم ۱۰ میلی‌لیتر رسانیده و بر اساس روش فولین-سیوکالتیو میزان فنول کل، تعیین شد. با این تفاوت که به جای محلول استاندارد، ۰/۱ میلی‌لیتر از محلول عصاره اضافه شد. آن گاه، بر اساس میزان جذب خوانده شده، مقدار فنول کل بر حسب میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره به دست آمد (۴۲-۳۹).

تعیین ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدان خون با استفاده از روش Ferric reducing ability of plasma (FRAP): روش سنجش FRAP که در سال ۱۹۹۶ توسط Benzie و Strain معرفی شد، یک روش حساس، تکرار پذیر و دقیق است که در آن، ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی پلاسما خون از طریق تعیین توانایی پلاسما در تبدیل کمپلکس فریک تری پیریدین تریازیل (TPTZ) - Fe+3 یا Tripyridine-Triazole (Fe+3) به فرم فرو (Fe2+) مشخص می‌گردد. فرم فرو در محیط اسیدی به رنگ آبی است و حداکثر جذب نوری آن در طول موج ۵۹۳ نانومتر قابل اندازه‌گیری می‌باشد (۴۱).

در این پژوهش، ابتدا محلول‌های استاندارد یون آهن تهیه و با محلول کار FRAP که شامل محلول تری پیریدین تریازیل، کلرور آهن و بافر استات بود، مخلوط و طبق روش کار استاندارد جذب آن‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر مدل Shimadzu-uv3100 ساخت کشور ژاپن در طول موج ۵۹۳ نانومتر خوانده شد.

خون حیوانات، از طریق خون‌گیری مستقیم از قلب حیوان و با استفاده از سرنگ آغشته به هپارین جمع‌آوری شد. سپس، با استفاده از سانتریفیوژ با شتاب ۱۰۰۰ دور در دقیقه، پلاسما خون جدا گردید و طبق دستورالعمل استاندارد با محلول کار FRAP مخلوط و

جدول ۲. اثر دوزهای مختلف هندوانه‌ی کوهی بر روی سطوح (ALP) Alkaline phosphatase، Serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) و (SGOT) Serum glutamic oxaloacetic transaminase

گروه	(mg/dl) ALP	(mg/dl) SGPT	(mg/dl) SGOT
شاهد	۲۰۰/۰ ± ۹۵/۰	۹۰/۰ ± ۷۰/۰	۱۶۵/۵ ± ۵۱/۰
تک‌دوز	۲۰۶/۰ ± ۷۱/۰	۹۷/۸ ± ۶۷/۰	۱۹۶/۰ ± ۹۱/۰
۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۴۳/۰ ± ۱۰۸/۰	۶۷/۷ ± ۴۵/۰	۱۴۳/۰ ± ۵۷/۰
۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۱۹۰/۰ ± ۱۱۰/۰	۷۷/۰ ± ۴۰/۰	۱۹۹/۰ ± ۹۲/۰
۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۱۵۹/۰ ± ۶۲/۰	۴۹/۵ ± ۲۸/۰	۱۷۳/۰ ± ۱۳۰/۰
۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۱۹۲/۰ ± ۹۹/۰	۸۸/۰ ± ۶۷/۰	۲۰۶/۰ ± ۳۸/۰
۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۲۳/۰ ± ۴۹/۰	۸۵/۷ ± ۴۰/۰	۱۸۰/۰ ± ۶۳/۰
دوز روزانه به مدت یک هفته	۲۰۴/۷ ± ۸۸/۰	۸۰/۶ ± ۵۴/۰	۱۸۰/۸ ± ۷۶/۰
میانگین کل			

ALP: Alkaline phosphatase; SGPT: Serum glutamic-pyruvic transaminase; SGOT: Serum glutamic oxaloacetic transaminase

آن کشته شدند. آنزیم‌های کبدی شامل Alanine aminotransferase (ALT) و Gamma-glutamyl transferase (GGT) اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که هیچ کدام از این پارامترها در گروه‌های دریافت کننده‌ی عصاره با گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (۱۶).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Tennekoon و همکاران افزایش قابل مشاهده‌ای در سطوح ALP و GGT پس از دریافت خوراکی عصاره‌ی میوه و دانه هندوانه‌ی کوهی گزارش شد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مغایرت دارد (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر، پاتولوژی کبد تغییراتی را نشان نداد و در هیچ کدام از گروه‌های مورد مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری با گروه شاهد وجود نداشت. در مطالعه‌ی انجام شده توسط Nazrul-Hakim و همکاران، پاتولوژی بافت کبد نیز بررسی شد که به جز مقدار کمی احتقان چیز دیگری مشاهده نشد و بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت (۱۶).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط پولادوند و همکاران بر روی هندوانه‌ی ابوجهل، تغییرات بافت‌شناسی مثبتی بعد از دریافت خوراکی دوزهای مختلف در موش‌های مبتلا به دیابت مشاهده شد. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که تغییرات ایجاد شده در کبد به دنبال دیابت، پس از مصرف هندوانه‌ی کوهی بهبود یافت و فضای گشاد سینوزوئیدهای بین هپاتوسیت‌ها از بین رفت و در واقع، این مطالعه اثر حفاظت کبدی این دارو را متذکر می‌شود (۲۵).

نتایج این مطالعه نشان دهنده‌ی این بود که درمان تک دوز با هندوانه‌ی کوهی تا دوز ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هیچ پاتولوژی در کبد نه از نظر آنزیمی و نه از نظر هیستولوژیک ایجاد نمی‌نماید، اما مطابق مطالعه‌ی قبلی، درمان ۷ روزه با این دارو، منجر به برخی تغییرات پاتولوژیک در کلیه‌ی موش می‌شود که اختلاف آماری معنی‌داری را با سایر گروه‌ها نیز نشان داد و نتایج مشابهی نیز در سایر

تغییرات فعالیت هیچ یک از آنزیم‌های کبدی اندازه‌گیری شده از قبیل Alkaline phosphatase (ALP)، SGPT، Serum glutamic-pyruvic transaminase (SGOT) و Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) بین گروه‌ها نشان نداد ( $P > 0/05$ ). اثر دوزهای مختلف هندوانه‌ی کوهی بر روی سطوح SGPT، SGOT و ALP در جدول ۲ آمده است.

**بررسی اثرات دوزهای مختلف هندوانه‌ی کوهی بر روی پاتولوژی کبد**  
بررسی بافت پاتولوژی کبد هیچ یافته‌ی پاتولوژیکی را نشان نداد و بین گروه‌ها، تفاوت آماری معنی‌داری با گروه شاهد وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

### بحث

در این مطالعه، ۷۰ موش سوری در ۷ گروه مساوی تقسیم شدند و تحت درمان با دوزهای هندوانه‌ی کوهی قرار گرفتند. کمترین دوز در این مطالعه، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و بیشترین دوز ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود. همچنین، یک گروه تحت درمان یک هفته‌ای با عصاره‌ی هندوانه‌ی کوهی با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند. در این مطالعه، سطوح آنزیم‌های کبدی شامل ALP، SGPT و SGOT ارزیابی شد. طی این مداخله، پارامترهای کبدی بین گروه‌های تحت درمان با گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد و افزایش محسوسی در آنزیم‌های کبدی وجود نداشت.

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Nazrul-Hakim و همکاران که به منظور بررسی اثر پلی‌پپتید K جدا شده از دانه‌ی هندوانه‌ی کوهی بر روی ۳۰ موش صحرایی نر انجام شد، موش‌ها به سه گروه تقسیم شدند و تحت درمان با عصاره به میزان ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تک دوز قرار گرفتند. پس از گاوژ داخل دهانی عصاره، موش‌ها به مدت ۷۲ ساعت تحت نظر گرفته بودند و پس از

مردم استفاده می‌شود و همچنین به علت خواص بی‌شمار آن (۵۴، ۳۰-۲۸)، نیاز است که دوز سمیت این دارو مشخص گردد تا بتوان مردم را به استفاده و به کارگیری آن بدون ایجاد عوارض راهنمایی کرد و یا حتی برای بیماران توسط پزشک تجویز گردد (۵۸-۵۵). از این رو، پیشنهاد می‌شود مطالعات گسترده‌تر با دوزهای بالاتر و حتی درمان دوره‌ای و نه تک دوز در مدل‌های حیوانی انجام گیرد. به امید این که دوز سمیت این دارو مشخص گردد. همچنین، مطالعات دیگری بر روی اجزای این دارو همانند پلی‌پیتید شبه انسولین آن انجام گیرد تا مشخص گردد که سمیت این دارو، ناشی از کدام جزء آن می‌باشد تا بتوان از آن به صورت علمی‌تر استفاده نمود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۱۱۸۲ است که با بودجه‌ی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شده است. بدین وسیله، از آن معاونت محترم و سایر افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری داشتند، قدردانی می‌شود.

مطالعات دیده شد که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد (۹). نتایج مطالعه بر روی تأثیر هندوانه‌ی کوهی گونه‌ی هندی بر روی بافت کبد، اثرات مخربی را نشان نمی‌دهد، اما نتایج ناشی از مطالعه‌ی تأثیر هندوانه‌ی ابوجهل بر روی بافت کبد و کلیه در برخی مطالعات مطابق و در برخی دیگر مغایر با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است (۴۸-۴۳، ۳۲).

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تا دوز ۴۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره‌ی میوه‌ی هندوانه‌ی کوهی به صورت تک دوز، اثرات جانبی بارزی بر روی کلیه و کبد نشان نمی‌دهد، اما استفاده از دوز کمتر اما به صورت طولانی مدت، می‌تواند این عوارض را تنها در بافت کلیه و فعالیت آن ایجاد کند (۵۳-۴۹).

پس می‌توان گفت شاید تجویز این دارو را به صورت کوتاه مدت با دوز محدود برای بیماران مبتلا به دیابت عارضه‌ای ایجاد نکند و در درمان طولانی مدت این دارو فعالیت کلیوی بیماران به صورت مرتب بررسی شود و در صورت ایجاد اختلال در کلیه، مصرف دارو قطع شود. از آن جایی که این دارو به طور شایع در جامعه توسط

### References

- Rafieian-Kopaei M. Medicinal plants and the human needs. *J Herbmед Pharmacol* 2012; 1(1): 1-2.
- Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J Herb Med Pharmacol* 2013; 2(2): 21-2.
- Ghaderian SB, Beladi-Mousavi SS. The role of diabetes mellitus and hypertension in chronic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(4): 109-10.
- Nazar CMJ. Mechanism of hypertension in diabetic nephropathy. *J Nephropharmacol* 2014; 3(2): 49-55.
- Tavafi M. Antioxidants against contrast media induced nephrotoxicity. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(2): 55-6.
- Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Merrikhi A, Nematbakhsh M, Madihi Y, Nasri H. Efficacy of co-administration of garlic extract and metformin for prevention of gentamicin-renal toxicity in wistar rats: A biochemical study. *Int J Prev Med* 2013; 4(3): 258-64.
- Nasri H, Nematbakhsh M, Ghobadi S, Ansari R, Shahinfard N, Rafieian-Kopaei M. Preventive and curative effects of ginger extract against histopathologic changes of gentamicin-induced tubular toxicity in rats. *Int J Prev Med* 2013; 4(3): 316-21.
- Shahraki MR, Miri Moghadam E, Palan MJ. The survey of Teucrium Polium toxicity effect on liver and serum lipoproteins in normoglycemic male rat. *Zahedan J Res Med Sci* 2006; 8(3): 227-32. [In Persian].
- Mardani S, Nasri H, Hajian S, Ahmadi A, Kazemi R, Rafieian-Kopaei M. Impact of Momordica charantia extract on kidney function and structure in mice. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 35-40.
- Basch E, Gabardi S, Ulbricht C. Bitter melon (*Momordica charantia*): A review of efficacy and safety. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(4): 356-9.
- Grover JK, Yadav SP. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: A review. *J Ethnopharmacol* 2004; 93(1): 123-32.
- Jayasooriya AP, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. *J Ethnopharmacol* 2000; 72(1-2): 331-6.
- Bano F, Akthar N, Naz H. Effect of the aqueous extracts of *Momordica charantia* on body weight of rats. *J Basic Appl Sci* 2011; 7(1): 1-5.
- Shibib BA, Khan LA, Rahman R. Hypoglycaemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: Depression of the hepatic gluconeogenic enzymes glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red-cell shunt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem J* 1993; 292 (Pt 1): 267-70.
- Platel K, Shurpalekar KS, Srinivasan K. Influence of bitter gourd (*Momordica charantia*) on growth and blood constituents in albino rats. *Nahrung* 1993; 37(2): 156-60.
- Nazrul-Hakim M, Yaacob A, Adam Y, Zuraini A. Preliminary toxicological evaluations of polypeptide-k isolated from *Momordica charantia* in laboratory rats. *International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering* 2011; 5(3).

17. Dixit VP, Khanna P, Bhargava SK. Effects of *Momordica charantia* L. fruit extract on the testicular function of dog. *Planta Med* 1978; 34(3): 280-6.
18. Tennekoon KH, Jeevathayaparan S, Angunawala P, Karunanayake EH, Jayasinghe KS. Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. *J Ethnopharmacol* 1994; 44(2): 93-7.
19. Paul A, Raychaudhuri SS. Medicinal uses and molecular identification of two *Momordica charantia* varieties—a review. *Electronic Journal of Biology* 2010; 6(2): 43-51.
20. Raman A, Lau C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (*Cucurbitaceae*). *Phytomedicine* 1996; 2(4): 349-62.
21. Viridi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar AC, Banavalikar MM, Biyani MK. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *J Ethnopharmacol* 2003; 88(1): 107-11.
22. Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MA. On the occasion of world kidney disease 2016; renal disease in children. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e04.
23. Pokorny J, Yanishlieva N, Gordon MH. Antioxidants in food: practical applications. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001. p. 50-60.
24. Amiri M, Motamedi P, Vakili L, Dehghani N, Kiani F, Taheri Z, et al. Beyond the liver protective efficacy of silymarin; bright renoprotective effect on diabetic kidney disease. *J Nephroarmacol* 2014; 3(2): 25-6.
25. Pooladvand V, Taghavi MM, Mahmoodi M, Tavakolian V. Histological alterations due to the consumption of different doses of *Citrullus colocynthis* fruit in normal and diabetic male rats. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 21(82): 63-72. [In Persian].
26. Bahmani M, Rafieian M, Baradaran A, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. Nephrotoxicity and hepatotoxicity evaluation of *Crocus sativus* stigmas in neonates of nursing mice. *J Nephropathol* 2014; 3(2): 81-5.
27. Hajibabaei K. The role of antioxidants and pro-oxidants in the prevention and treatment of cancers. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e09.
28. Dehghan Shahreza F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction. *J Prev Epidemiol* 2016; 1:e04.
29. Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e05.
30. Kafeshani M. Ginger, micro-inflammation and kidney disease. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e04.
31. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. Plants antioxidants: From laboratory to clinic. *J Nephropathol* 2013; 2(2): 152-3.
32. Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathy Dis* 2014; 2(1): 3-4.
33. Dehghan Shahreza F. Vascular protection by herbal antioxidants; recent views and new concepts. *J Prev Epidemiol* 2016; 1: e05.
34. Baradaran A, Nasri H, Nematbakhsh M, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant activity and preventive effect of aqueous leaf extract of *Aloe Vera* on gentamicin-induced nephrotoxicity in male Wistar rats. *Clin Ter* 2014; 165(1): 7-11.
35. Nazar CMJ. Significance of diet in chronic kidney disease *J Nephroarmacol* 2013; 2(2): 37-43.
36. Nasri H, Abedi-Gheshlaghi Z, Rafieian-Kopaei M. Curcumin and kidney protection; current findings and new concepts. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e01.
37. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
38. Hajivandi A, Amiri M. World diabetes day: Diabetes mellitus and nephrology. *J Nephroarmacol* 2013; 2(2): 31-2.
39. Nasri H, Yazdani M. The relationship between serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Kardiol Pol* 2006; 64(12): 1364-8.
40. Tavafi M, Hasanvand A, Ashoory H. Proximal convoluted tubule cells in ischemia and post-injury regeneration. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e05.
41. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239(1): 70-6.
42. Mirhosseini M, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. *Anethum graveolens* and hyperlipidemia: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 758-61.
43. Khodadadi S. Role of herbal medicine in boosting immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e01.
44. Alebrahim-Dehkordy E, Khodadadi S, Mousavipanah Z, Nasri H. Herbal antioxidants and kidney. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e10.
45. Gulleroglu K, Bayrakci U, Tulgar KS, Uslu N, Ok AA, Sarialioglu F, et al. Neuroblastoma accompanied by hyperaldosteronism. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(3): 79-82.
46. Sabitha V, Ramachandran S, Naveen KR, Panneerselvam K. Antidiabetic and antihyperlipidemic potential of *Abelmoschus esculentus* (L.) Moench. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3(3): 397-402.
47. Kaushik A, Jijta Ch, Kaushik JJ, Zeray R, Ambesajir A, Beyene L. FRAP (Ferric reducing ability of plasma) assay and effect of *Diplazium esculentum* (Retz) Sw. (a green vegetable of North India) on central nervous system. *Indian J Nat Prod Resour* 2012; 3(2): 228-31.
48. Dehghan Shahreza F. Mechanistic impact of renal tubular cell protection by antioxidants. *Ann Res Antioxid* 2016; 1(1): e06.
49. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol* 2012; 1(3): 126-9.
50. Ardalan MR. Noninvasive methods for diagnosis of chronic kidney disease related bone diseases; help or hindrance? *J Parathy Dis* 2015; 3(2): 28-9.
51. Amiri M, Hosseini SM. Diabetes mellitus type 1; is it



- a global challenge? *Acta Epidemioendocrinol* 2016; 1(1): e02.
52. Nasri H, Shirzad H, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M. Antioxidant plants and diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2015; 20(5): 491-502.
53. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci* 2014; 19(4): 358-67.
54. Momeni A. Cardiovascular complications of renal failure in hemodialysis patients. *Ann Res Dial* 2016; 1(1): e05.
55. Hajian S. Positive effect of antioxidants on immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e02.
56. Hasanpour Z, Nasri H, Rafieian-Kopaei M, Ahmadi A, Baradaran A, Nasri P, et al. Paradoxical effects of atorvastatin on renal tubular cells: an experimental investigation. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(3): 215-20.
57. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin and diabetic kidney disease: a mini-review on recent findings. *Iran J Pediatr* 2014; 24(5): 565-8.
58. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Protection of renal tubular cells by antioxidants: current knowledge and new trends. *Cell J* 2015; 16(4): 568-71.

## Evaluating the Liver Toxicity of Hydroalcoholic Extract of *Momordica Charantia* in Male Balb/C Mice

Hamid Nasri<sup>1</sup>, Saeed Mardani<sup>2</sup>, Mahmoud Rafeian-Kopaei<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** *Momordica charantia* (bitter melon) is known for its hypoglycemic effect and widely used for the treatment of diabetes. This study other than evaluating plant antioxidant and its effect on blood antioxidant capacity, examined the effects and safety of bitter melon fruit in laboratory mice.

**Methods:** 70 male mice (2-3 weeks old, body weight 25-30 g) were randomly divided into 7 groups. The mice were acclimatized to laboratory conditions for 7 days and at day 8, they were dosed intraperitoneally (single dose groups: 0, 100, 500, 1000, 2000, 4000 mg/kg and the group which was treated for 7 days: 500 mg/kg/day). Mice were then observed for 72 hours before they were scarified, immediately livers were taken for histology. Serum samples were assayed for liver functions [alkaline phosphatase (ALP), serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) and serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)]. Blood and bitter melon antioxidant activity was measured.

**Findings:** All single dose groups showed normal behavior after the dosing and no statistical changes were observed in all liver parameters including for SGOT, SGPT or ALP ( $P > 0.05$ ). Lab data were shown as follow: ALP =  $204.7 \pm 88.0$ , SGOT =  $180.8 \pm 76.0$ , SGPT =  $80.6 \pm 54.0$ . Histological examinations revealed normal organ structures. Antioxidant activity of bitter melon was 68% and blood antioxidant activity was 564  $\mu\text{mol/ml}$ .

**Conclusion:** Doses up to 4000 mg/kg did not have any effects on the mice liver functions nor its histology. We suggest more studies with different doses.

**Keywords:** *Momordica charantia*, Liver, Alkaline phosphatase (ALP), Serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT), Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)

**Citation:** Nasri H, Mardani S, Rafeian-Kopaei M. Evaluating the Liver Toxicity of Hydroalcoholic Extract of *Momordica Charantia* in Male Balb/C Mice. J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 277-84

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

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

3- Professor, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Mahmoud Rafeian-Kopaei, Email: rafeian@yahoo.com



## آزادسازی آرتروسکوپی شانه‌ی منجمد در مقابل Manipoulution زیر بیهوشی: یک مطالعه‌ی آینده‌نگر

امیررضا صادقی فر<sup>۱</sup>، علیرضا سعید<sup>۲</sup>، دکتر علی اکاتی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** شانه‌ی منجمد، یک وضعیت دردناک شانه است که در صورت عدم پاسخ به درمان کنزرواتیو، جراحی کمک کننده است. در این مطالعه‌ی آینده‌نگر، سعی شد مقایسه‌ای بین دو روش شایع درمان جراحی انجام گیرد.

**روش‌ها:** در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰، ۵۴ بیمار مبتلا به شانه‌ی منجمد به یکی از دو روش آزادسازی آرتروسکوپی و Manipoulution زیر بیهوشی تحت درمان قرار گرفتند. متغیرهای مورد مطالعه عبارت از درد پس از عمل، نمرات (SST) Simple shoulder test و (American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES)، دامنه‌ی حرکات در جهات مختلف و درد در پی‌گیری نهایی بودند.

**یافته‌ها:** تمامی بیماران در هر دو گروه، بهبود واضحی نسبت به قبل از عمل جراحی در پی‌گیری حداقل یک ساله داشتند. تفاوت متغیرها در دو گروه از نظر چرخش به داخل، فلکسیون قدامی و درد، در پی‌گیری نهایی معنی‌دار نبود، اما در سایر متغیرها، گروه آرتروسکوپی بهبود بیشتری نشان دادند. ارتباط معنی‌دار آماری بین متغیرها با دیابت، سن، درگیری سمت غالب و جنس پیدا نشد.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج مطالعه‌ی فعلی، به نظر می‌رسد که هر دو روش Manipoulution زیر بیهوشی و آرتروسکوپی، درمان‌های مؤثری برای شانه‌ی منجمد می‌باشند.

**واژگان کلیدی:** شانه‌ی منجمد، آرتروسکوپی، Manipoulution

**ارجاع:** صادقی فر امیررضا، سعید علیرضا، اکاتی علی. آزادسازی آرتروسکوپی شانه‌ی منجمد در مقابل Manipoulution زیر بیهوشی: یک

مطالعه‌ی آینده‌نگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۹۲-۲۸۵

## مقدمه

شانه‌ی منجمد یا کپسولیت چسبنده، یک علت شایع درد شانه با مشخصه‌ی درد با محدودیت پیش‌رونده‌ی حرکات غیر فعال و فعال شانه می‌باشد (۱). این بیماری، ۸ درصد مردان و ۱۰ درصد زنان در سنین کاری را درگیر می‌کند (۲) و در مبتلایان به دیابت، ۲-۴ برابر شایع‌تر است (۳-۴). اگر چه اغلب این بیماری خود محدود شونده است و ظرف دو سال خودبه‌خود بر طرف می‌گردد (۵)، اما مواردی هم دیده می‌شود که حتی چندین سال بعد، بیمار همچنان درد و محدودیت حرکت دارد (۶-۵). درصد بالایی از این بیماران با درمان کنزرواتیو شامل تجویز مسکن، فیزیوتراپی، تزریق کورتن در شانه و همچنین تزریق هیالورانات بهبود می‌یابند (۷-۹). در مواردی که بیمار به درمان کنزرواتیو جواب ندهد (۵)، درمان جراحی اندیکاسیون دارد که می‌تواند به صورت جراحی باز، یا امروزه آرتروسکوپی آزادسازی

چسبندگی‌ها و یا Manipoulution زیر بیهوشی باشد. هر یک از این دو روش، نتایج خوب و طرفدارانی دارد (۱۱-۱۰). بنا بر جستجوهای انجام شده، مطالعه‌ی بالینی که این دو روش را با هم مقایسه کرده باشد، انجام نشده بود؛ تنها یک مطالعه در این مورد از نوع مرور سیستماتیک بود که بیماران سری‌های گزارش شده را با هم مقایسه و بر لزوم انجام یک مطالعه با حضور بیماران که با هر دو روش درمان شده باشند، تأکید می‌کند (۱۲).

## روش‌ها

این مطالعه‌ی آینده‌نگر، از فروردین ماه سال ۱۳۹۰ تا پایان اسفند ۱۳۹۱ بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه‌های دانشگاهی شهر کرمان انجام شد. برای انجام مطالعه از کمیته‌ی اخلاق مجوز کسب شد. شرایط ورود به مطالعه شامل زن یا مرد بالای ۱۸ سال، رضایت

- ۱- استادیار، گروه ارتوپدی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
  - ۲- دانشیار، گروه ارتوپدی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
  - ۳- دستیار، گروه ارتوپدی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا سعید

Email: arsaiedmd@kmu.ac.ir

استفاده شد؛ به این صورت که بیمار به صورت *Supine* روی تخت قرار گرفت و بعد از بیهوشی و شلی کامل، ابتدا *Flexion*، سپس *Extention*، بعد *Abduction* و در نهایت، حرکات *External rotation* و *Internal rotation* انجام شد. بعد از اتمام عمل، جهت بررسی دررفتگی احتمالی، رادیوگرافی انجام شد.

میزان درد بیمار قبل از عمل جراحی و همچنین در شب اول پس از جراحی، توسط یک نفر مشاهده‌گر خارج از مطالعه، سنجیده و ثبت گردید؛ به این صورت که از بیمار خواسته می‌شد که روی یک خط مدرج بین ۰-۱۰، میزان درد خود را علامت‌گذاری کند. به این شکل که عدد بزرگ‌تر، نشان دهنده‌ی درد بیشتر بود؛ عدد صفر فقدان درد و ۱۰ دردی را که غیر قابل تصور باشد و در حدی که فرد به فکر خودکشی بیفتد، نشان می‌داد.

در مراجعات بعدی، بیماران به فواصل منظم تحت معاینه قرار گرفتند و فیزیوتراپی برای همه‌ی آنها در اولین فرصت ممکن شروع شد. سپس، در پی‌گیری نهایی حداقل ۱۲ ماه (۳۰-۱۲ ماه) ضمن انجام معاینه، فرم‌های *ASES* و *SST* برای آنها تکمیل گردید.

در پایان، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار *SPSS* نسخه‌ی ۲۰ (*version 20, SPSS Inc., Chicago, IL*) و آزمون‌های آماری  $\chi^2$ ، *ANCOVA*، *Paired t*، *Independent t*، همبستگی *Pearson*، رگرسیون خطی و *Wilcoxon* مقایسه شدند.

### یافته‌ها

از کل مراجعین به درمانگاه، تعداد ۷۶ بیمار شرایط حضور در مطالعه را داشتند که از این تعداد، ۶۰ نفر به شرکت در مطالعه رضایت دادند. در نهایت، ۲۵ نفر از گروه *Manipoulation* و ۲۷ نفر از گروه آزادسازی آرتروسکوپی، پی‌گیری حداقل یک ساله‌ی کامل داشتند.

یافته‌های حین آرتروسکوپی عبارت از ۷ مورد پارگی کامل روتاتور کاف (*Rotator Cuff*)، ۱۰ پارگی بخشی از روتاتور کاف، ۱۶ تاندونیت بای‌سپس (*Biceps tendinitis*) و ۱۶ تخریب غضروفی بودند.

متوسط نمرات قبل و بعد از عمل و نتایج معاینه، در گروه آرتروسکوپی و *Manipoulation* در جدول ۱ آمده است.

با در نظر گرفتن بیماران مبتلا به دیابت به عنوان یک گروه متوسط نمرات قبل و بعد از عمل و نتایج معاینه در گروه آرتروسکوپی و *Manipoulation* در جدول ۲ آمده است (جدول‌های ۳ و ۴).

کتبی به شرکت در مطالعه، تشخیص سندرم شانه‌ی منجمد با ملاک محدودیت حرکات شانه به صورت فعال و غیر فعال ( $Ext Rot < 0/50$ ،  $Forward flexion < 90$ ) سمت مقابل و *Int Rot* در حد مهره‌های ساکرال و *L5*، درگیری یک طرفه، عدم جواب به درمان کنزرواتیو شامل فیزیوتراپی، تزریق و *NSAIDs* (*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) و حداقل ۶ هفته زمان قبل از درمان جراحی بود.

ملاک‌های خروج از مطالعه شامل هرگونه جراحی قبلی شانه، بیماری درگیر کننده‌ی شانه مثل دررفتگی مکرر یا شکستگی قدیمی یا بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، بیماری‌های روماتیسمی سیستمیک مثل آرتريت روماتوئید (دیابت معیار خروج از مطالعه نبود)، حاملگی و سابقه‌ی تزریق شانه در یک ماه قبل از جراحی بود.

بیمارانی که وارد مطالعه می‌شدند، پس از توضیح کامل در مورد هر دو روش درمان در صورت احراز شرایط ورود به مطالعه، بر اساس درخواست و ترجیح بیمار به یکی از دو گروه جراحی آرتروسکوپی و *Manipoulation* زیر بیهوشی تقسیم شدند. در هر دو گروه، پس از معاینه‌ی کامل، فرم‌های استاندارد *Simple shoulder test (SST)* و *American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES)* برای بیماران تکمیل و اطلاعات مربوط ثبت گردید.

برای معاینه‌ی حرکات شانه، بیمار در وضعیت نشسته روی صندلی قرار می‌گرفت و ۴ حرکت به صورت فعال و غیر فعال ثبت می‌شد: *Abduction* به صورت توانایی حرکات طرفی اندام‌های فوقانی در وضعیت *Supination*، *Forward flexion* به صورت توانایی حرکات اندام‌های فوقانی به جلو، چرخش به خارج به صورت میزان چرخش شانه در حالی که آرنج‌ها در کنار تنه قرار داشتند و چرخش به داخل به صورت شماره‌ی زائده‌ی شوکی بالاترین مهره‌ای که شخص می‌توانست شستش را به آن برساند. در ضمن، متغیر جدیدی تعریف شد که شامل مجموعه‌ی حرکات چرخش به خارج، *Abduction* و *Flexion* قدامی به عنوان کل حرکات فعال شانه بود. عمل جراحی به این صورت بود که تحت بیهوشی عمومی و *Beach chair position* با استفاده از پورتال خلفی آرتروسکوپی تشخیصی شانه انجام می‌شد و سپس پورتال قدامی در ناحیه‌ی *Anterior soft spot* ایجاد شده و با استفاده از *(Arthero care, USA) Co ablation vand* ریلیز کپسول و لیگامان‌های شانه انجام می‌گردید.

پس از آزادسازی کامل، کامل بودن دامنه‌ی حرکات شانه بررسی شد. در صورتی که دامنه‌ی حرکات شانه کامل نبود، بار دیگر، بررسی آرتروسکوپی انجام می‌گرفت. در گروه *Manipoulation* نیز از تکنیک استاندارد و ترتیب *FEAR*

جدول ۱. مقایسه و متوسط نمرات و نتایج معاینه قبل و بعد از عمل جراحی در دو گروه

متغیر	تعداد	مقدار P مقایسه‌ی نتایج بعد از عمل در دو گروه	مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه آرتروسکوپی		مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه Manipoulation	مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه Manipoulation	
			قبل از عمل	بعد از عمل		قبل از عمل	بعد از عمل
درد پس از عمل		< ۰/۰۰۱	۱/۰۹ ± ۳/۹۶	۶/۷۰ ± ۱/۵۳	۲۵	۸/۶۶ ± ۱/۴۱	۶/۷۰ ± ۱/۵۳
SST		< ۰/۰۰۱	۱۰/۷۷ ± ۰/۶۴	۱۰/۲۰ ± ۰/۷۶		۳۰/۳۶ ± ۹/۳۰	۱۰/۲۰ ± ۰/۷۶
ASES		< ۰/۰۰۱	۸۰/۶۸ ± ۴/۰۴	۷۵/۰۶ ± ۶/۲۶		۵۹/۲۵ ± ۹/۵۷	۷۵/۰۶ ± ۶/۲۶
Abduction		< ۰/۰۰۱	۱۶۱/۱۱ ± ۷/۵۱	۱۵۰/۴۰ ± ۸/۸۸		۱۰/۰۰ ± ۵/۵۴	۱۵۰/۴۰ ± ۸/۸۸
External rotation		< ۰/۰۰۱	۴۸/۵۱ ± ۷/۸۱	۳۸/۴۰ ± ۶/۲۴		۵۵/۵۵ ± ۷/۵۱	۳۸/۴۰ ± ۶/۲۴
Forward felexion		< ۰/۰۰۱	۱۵۴/۸۱ ± ۷/۰۰	۱۵۱/۲۰ ± ۷/۸۱		۹۳/۳٪ در حد ساکروم، ۳/۳٪ در حد L <sub>5</sub>	۱۵۱/۲۰ ± ۷/۸۱
Internal rotation		۰/۵۸۴	L <sub>5</sub> ۶۰٪، T <sub>10</sub> ۲۴٪	۰/۰۰۶		۱۲۳/۲۰ ± ۱۸/۱۹	۰/۰۰۶
کل حرکات شانه		< ۰/۰۰۱	۳۶۴/۴۴ ± ۱۶/۴۸	۳۴۰/۰۰ ± ۱۵/۸۱		۷/۳۶ ± ۱/۰۷	< ۰/۰۰۱
میزان درد		۰/۱۲۲	۱/۹۲ ± ۰/۷۸	۲/۲۸ ± ۰/۸۴			< ۰/۰۰۱

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

جدول ۲. مقایسه و متوسط نمرات و نتایج معاینه قبل و بعد از عمل جراحی در بیماران مبتلا به دیابت در دو گروه

متغیر	تعداد	مقدار P مقایسه‌ی نتایج بعد از عمل در دو گروه	مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه آرتروسکوپی		مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه Manipoulation	مقدار P قبل و بعد از عمل در گروه Manipoulation	
			قبل از عمل	بعد از عمل		قبل از عمل	بعد از عمل
درد پس از عمل		۰/۰۰۳	۶/۷۰ ± ۱/۷۶	۴/۲۵ ± ۰/۸۸	۱۰	۸/۳۷ ± ۱/۴۰	۴/۲۵ ± ۰/۸۸
SST		۰/۱۲۰	۱۰/۶۰ ± ۰/۵۱	۱۰/۲۵ ± ۰/۸۸		۳۰/۶۱ ± ۸/۸۴	۱۰/۲۵ ± ۰/۸۸
ASES		۰/۰۰۳	۸۱/۸۵ ± ۳/۶۷	۷۴/۳۷ ± ۱/۱۱		۵۷/۵۰ ± ۱/۶۴	۷۴/۳۷ ± ۱/۱۱
Abduction		۰/۱۴۶	۱۵۷/۰۰ ± ۶/۷۴	۱۵۱/۲۵ ± ۱۱/۲۵		۷/۵۰ ± ۴/۶۲	۱۵۱/۲۵ ± ۱۱/۲۵
External rotation		< ۰/۰۰۱	۴۹/۰۰ ± ۵/۶۷	۳۵/۰۰ ± ۵/۳۴		۵۰/۰۰ ± ۷/۵۵	۳۵/۰۰ ± ۵/۳۴
Forward felexion		۰/۵۴۹	۱۵۴/۰۰ ± ۶/۹۹	۱۴۸/۷۵ ± ۸/۳۴		۱۱۵/۰۰ ± ۱۸/۵۱	۱۴۸/۷۵ ± ۸/۳۴
Internal rotation		۰/۷۹۹	۴ نفر در حد T <sub>7</sub> ، ۳ نفر در حد L <sub>5</sub>	دو نفر در حد T <sub>7</sub> ، ۳ نفر در حد L <sub>5</sub>			۰/۰۰۱
کل حرکات شانه		۰/۰۰۴	۳۶۰/۰۰ ± ۱۴/۱۴	۳۳۵/۰۰ ± ۱۹/۲۷			< ۰/۰۰۱
میزان درد		۰/۱۲۵	۲/۳۰ ± ۰/۸۲	۲/۸۷ ± ۰/۶۴			< ۰/۰۰۱

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

جدول ۳. مقایسه‌ی نمرات بعد از عمل و نهایی در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به دیابت در گروه Manipulation

مقدار P	تعداد		متغیر
	غیر مبتلا به دیابت n = ۱۷	مبتلا به دیابت n = ۸	
۰/۸۲۸	۱۰/۱۷ ± ۰/۷۲	۱۰/۲۵ ± ۰/۸۸	SST
۰/۷۱۵	۷۵/۳۸ ± ۶/۸۶	۷۴/۳۷ ± ۵/۱۱	ASES
۰/۳۷۶	۳/۸۲ ± ۱/۱۸	۴/۲۵ ± ۸/۸۸	درد پس از عمل
۰/۷۵۰	۱۵۰/۰۰ ± ۷/۹۰	۱۵۱/۲۵ ± ۱۱/۲۵	Abduction
۰/۰۶۰	۴۰/۰۰ ± ۶/۱۲	۳۵/۰۰ ± ۵/۳۴	External rotation
۰/۲۹۱	۱۵۲/۳۵ ± ۷/۵۲	۱۴۸/۷۵ ± ۸/۳۴	Forward felexion
۰/۲۸۹	حد L <sub>5</sub>	حد L <sub>5</sub>	Internal rotation
۰/۲۸۸	۳۴۲/۳۵ ± ۱۳/۹۳	۳۳۵/۰۰ ± ۱۹/۲۷	کل حرکات شانه
۰/۰۱۲	۲/۰۰ ± ۰/۷۹	۲/۸۷ ± ۰/۶۴	درد در پی گیری نهایی

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

Pearson سنجیده شدند (جدول ۶).

## بحث

در این مطالعه، سعی شد بین دو روش رایج برای درمان این بیماری مقایسه‌ای انجام شود و در نهایت، با توجه به نتایج به دست آمده، اگر چه روش آرتروسکوپی در بسیاری از جنبه‌ها بر روش Manipulation زیر بیهوشی برتری نشان داد، اما در بعضی متغیرها تفاوت دو روش زیاد نبود. بنا بر جستجوهای انجام شده، در این اولین مطالعه، برای اولین بار این دو روش به صورت آینده‌نگر با هم مقایسه شدند.

ارتباط بین متغیرهای مورد مطالعه (نمرات نهایی SST و ASES، میزان حرکات مختلف در پی گیری نهایی، میزان درد پس از عمل و درد نهایی) با گروه (جراحی یا Manipulation)، جنس، دیابت، درگیری سمت غالب و همچنین ارتباط میزان چرخش به داخل نهایی با گروه، جنس، دیابت، درگیری سمت غالب و میزان چرخش به داخل قبل از عمل، با تشکیل دو مدل رگرسیون خطی جداگانه بررسی شد (جدول ۵).

ارتباط متغیرهای کمی (سن، SST و ASES، زمان قبل از عمل جراحی، میزان حرکات مختلف قبل از عمل و در پی گیری نهایی، میزان درد پس از عمل و درد نهایی) با یکدیگر نیز با آزمون

جدول ۴. مقایسه‌ی نمرات بعد از عمل و نهایی در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به دیابت در گروه آرتروسکوپی

مقدار P	تعداد		متغیر
	غیر مبتلا به دیابت n = ۱۷	مبتلا به دیابت n = ۱۰	
۰/۲۷۷	۱۰/۸۸ ± ۰/۶۹	۱۰/۶۰ ± ۰/۵۱	SST
۰/۲۵۷	۷۹/۹۹ ± ۴/۲۰	۸۱/۸۵ ± ۳/۶۷	ASES
۰/۹۹۳	۶/۷۰ ± ۱/۴۴	۶/۷۰ ± ۱/۷۶	درد پس از عمل
۰/۰۲۶	۱۶۳/۵۲ ± ۷/۰۱	۱۵۷/۰ ± ۶/۷۴	Abduction
۰/۸۰۹	۴۸/۲۳ ± ۸/۸۲	۴۹/۰ ± ۵/۶۷	External rotation
۰/۶۵۲	۱۵۵/۲۹ ± ۷/۱۷	۱۵۴/۰ ± ۶/۹۹	Forward felexion
۰/۳۰۹	حد L <sub>5</sub> ، T <sub>10</sub> در حد ۵/۹، T <sub>7</sub> در حد ۱۱/۸، T <sub>10</sub> در حد ۲۹/۴	حد L <sub>5</sub>	Internal rotation
۰/۲۹۱	۳۶۷/۰۵ ± ۱۷/۵۹	۳۶۰/۰۰ ± ۱۴/۱۴	کل حرکات شانه
۰/۰۵۴	۱/۷۰ ± ۰/۶۸	۲/۳۰ ± ۰/۸۲	درد در پی گیری نهایی

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

جدول ۵. ارتباط متغیرهای مورد مطالعه در مدل‌های رگرسیون خطی تشکیل شده\*

گروه جراحی	جنس	دیابت	درگیری سمت غالب	میزان چرخش به داخل اولیه	ASES نهایی
< ۰/۰۰۱	۰/۱۲۶	۰/۴۷۱	۰/۵۸۹	----	ASES نهایی
۰/۰۰۵	۰/۱۸۱	۰/۹۸۵	۰/۲۷۹	----	SST نهایی
< ۰/۰۰۱	۰/۹۶۵	۰/۹۶۹	۰/۷۲۹	----	درد بعد از عمل
< ۰/۰۰۱	۰/۳۶۵	۰/۲۴۲	۰/۴۵۳	----	Abduction نهایی
< ۰/۰۰۱	۰/۳۰۱	۰/۲۳۹	۰/۹۴۲	----	External rotation نهایی
۰/۰۷۸	۰/۹۳۶	۰/۳۰۱	۰/۶۹۸	----	Forward felexion نهایی
۰/۴۰۵	۰/۵۵۰	۰/۴۷۰	۰/۲۸۴	< ۰/۰۰۱	Internal rotation نهایی
< ۰/۰۰۱	۰/۵۰۹	۰/۱۱۳	۰/۸۸۲	----	کل حرکات شانه نهایی
۰/۰۶۵	۰/۲۱۲	۰/۰۱۲	۰/۰۸۸	----	درد در پی‌گیری نهایی

\* اعداد نمایش دهنده‌ی مقدار P در رگرسیون هستند (موارد معنی‌دار Underline شده‌اند).

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

این نشان می‌دهد که احتمال دارد عمل جراحی کمک زیادی به این بیماران کرده باشد، اما برای این که این نتیجه‌گیری منطقی‌تر باشد، لازم است این بیماران با بیمارانی که درمانی دریافت نکرده‌اند، مقایسه شوند؛ چرا که این امکان وجود دارد که با طی شدن دوره‌ی بیماری، فرد به دامنه‌ی حرکات طبیعی برگشته باشد. البته بهتر بودن اکثر نمرات در گروه آرتروسکوپی نسبت به Manipoulation در پی‌گیری یک ساله، این احتمال را کم می‌کند.

آرتروسکوپی، می‌تواند یافته‌هایی نیز داشته باشد که در مورد بیماران مطالعه‌ی حاضر ذکر شد و به خصوص، امکان اصلاح بعضی از آن‌ها مثل سینوکتومی (Synovectomy) برای احتقان سینوویوم وجود دارد یا تنوتومی بای‌سپس (Biceps tenotomy) که می‌تواند هم‌زمان انجام شود و در این بیماران هم انجام شده است (۱۴).

Hannafin و Neviaser چهار مرحله را برای بیماری شانه‌ی منجمد توصیف کردند (۱۳). مشخصه‌ی مرحله‌ی یک، بروز تدریجی درد بدون محدودیت حرکتی است. مشخصه‌ی مرحله‌ی دو (مرحله‌ی یخ زدن) ترکیبی از Contracture و Synovitis پیش رونده‌ی کپسول است. مرحله‌ی سه (مرحله‌ی یخ زده) مرحله‌ی بلوغ و شکایت اصلی بیمار از سفتی قابل توجه مفصل با محدودیت حرکت می‌باشد. مرحله‌ی چهارم (ذوب شدن)، مرحله‌ی مزمنی است که درد به حداقل می‌رسد و بهبود تدریجی در حرکات می‌تواند اتفاق بیفتد. اگر چه، تقسیم‌بندی بالینی مشکل است، احتمال می‌رود بیماران مطالعه‌ی حاضر، در مرحله‌ی دو یا سه بیماری خود قرار داشته‌اند. در پی‌گیری یک سال پس از عمل جراحی، چنان که دیده شد، تمام نمرات مورد مطالعه بهبود واضحی در هر دو گروه نشان دادند و

جدول ۶. ارتباط بین متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Pearson، ستون، متغیرهای قبل از عمل و ردیف، متغیرهای بعد از عمل را نشان می‌دهد.\*

زمان تا عمل جراحی	ASES	SST	Abduction	External rotation	Forward felexion	کل حرکات شانه	درد قبل از عمل
×	×	×	×	×	×	×	×
×	۰/۲۷۹	×	×	×	×	×	×
×	۰/۰۹۶	۰/۵۲۱	×	×	×	×	×
×	×	×	×	×	×	×	×
×	×	×	۰/۳۸۳	×	۰/۲۷۷	۰/۴۰۱	×
×	×	×	×	۰/۳۵۸	۰/۳۲۷	۰/۳۷۲	×
×	×	×	۰/۲۷۷	۰/۳۲۷	۰/۶۳۳	۰/۵۴۹	×
×	×	×	۰/۳۲۲	۰/۳۳۰	۰/۵۹۷	۰/۵۵۷	×
×	×	×	×	×	×	×	×

\* اعداد نمایش دهنده‌ی میزان T هستند، در موارد  $P < ۰/۰۵۰$ ، × به معنای  $P > ۰/۰۵۰$  است.

SST: Simple shoulder test; ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons

چند که با توجه به جداول ۵ و ۶، هیچ یک پیش‌گویی کننده‌ی خوبی برای نتایج نهایی عمل جراحی نبودند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، به منظور آسان‌تر و قابلیت بیشتر برای مقایسه‌ی نتایج، معیارهای ارزیابی، استانداردسازی شوند.

درد پس از عمل جراحی، به طور معنی‌داری در بیماران گروه آرتروسکوپی کمتر از گروه Manipoulion بود. هر چند که در پی‌گیری نهایی، تفاوتی بین درد در دو گروه مشاهده نشد. این امر می‌تواند یک ارجحیت مهم برای آرتروسکوپی باشد. البته در واقع، مشاهده شده است که آرتروسکوپی در مقابل جراحی باز شانه، باعث کاهش درد بعد از عمل نمی‌شود (۲۶).

چون ارتباط هر متغیر با میزان همان متغیر قبل از عمل معنی‌دار بود، احتمال می‌رود جراحی در هر دو گروه، بیشترین فایده را برای بیمارانی داشته باشد که کمترین درگیری را داشته‌اند. همچنین، عدم ارتباط متغیرهای نهایی با دیابت، سن، جنس و سمت غالب، یک یافته‌ی جالب است که می‌تواند در آینده نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

مهم‌ترین محدودیت مطالعه‌ی فعلی، تعداد به نسبت کم بیماران وارد شده به خصوص مبتلایان به دیابت در مطالعه است که البته رسیدن به نتایج به نسبت قطعی در مورد اکثر متغیرها، احتمال ناکافی بودن تعداد را کاهش می‌دهد، اما به هر حال، حجم نمونه‌ی بیشتر، می‌تواند قانع‌کننده‌تر باشد. دومین محدودیت، عدم تصادفی‌سازی است که به دلایل خاصی انجام نشد.

به نظر می‌رسد که هر دو روش Manipoulion زیر بیهوشی و آرتروسکوپی، می‌توانند درمان‌های مؤثر و مناسبی برای شانه‌ی منجمد باشند. به همین ترتیب، احتمال می‌رود آرتروسکوپی در این بیماران با درد پس از عمل کمتری همراه خواهد بود و حرکات شانه در جهت Flexion قدامی و چرخش به خارج در گروه آرتروسکوپی، بهبود بیشتری نسبت به بیمارانی که در آن‌ها از Manipoulion استفاده شده است، داشته باشد؛ در نهایت، به نظر می‌رسد نتایج در بیماران مبتلا به دیابت در اکثر جنبه‌ها مانند بیماران غیر مبتلا به دیابت با شانه‌ی منجمد خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر خود را از آقایان دکتر نخعی و دکتر بهرام‌پور جهت کمک در تجزیه و تحلیل آماری و همچنین، از بیماران محترمی که در انجام مطالعه همکاری نمودند، ابراز می‌دارند.

هیچ یک از دو روش درمانی که برای شانه‌ی منجمد مورد بررسی قرار گرفتند، بدون عوارض نیستند. خوشبختانه، در گروه به نسبت بزرگ بیماران در مطالعه‌ی حاضر، هیچ عارضه‌ای در هیچ یک از دو گروه مشاهده نشد و این یافته در سایر مطالعات نیز مشاهده شده است مبنی بر این که عوارض شایع نبوده و در حد ۰/۵ درصد ممکن است اتفاق بیفتند (۱۲). البته این عوارض ممکن است جدی باشند، و مروری بر مقالات، دامنه‌ی وسیعی از عوارض را نشان می‌دهد. شکستگی و دررفتگی شانه (۱۵)، فلج عصبی (۱۶) و پارگی روتاتور کاف (۱۷) در Manipoulion شانه ممکن است اتفاق بیفتند. در حین ریلیز آرتروسکوپی شانه‌ی منجمد، باید متوجه عصب آگزیلاری در مجاورت کپسول قدامی بود و بی‌ثباتی شانه و دررفتگی آن گزارش شده است (۱۸).

بیماران مبتلا به دیابت، یک زیرگروه عمده در بیماران با شانه‌ی یخ زده هستند. اگر چه تقسیم‌بندی شانه‌ی یخ زده به اولیه و ثانویه، این گروه بیماران را تفکیک نمی‌کند (۱۹)، اما شایع‌تر بودن این بیماری در مبتلایان به دیابت، یک موضوع مورد توجه بوده است (۲۱-۲۰، ۴-۳).

یک مطالعه‌ی به نسبت جدید، با مقایسه‌ی نتایج درمان آرتروسکوپی در بیماران مبتلا به دیابت و ایدیوپاتیک (۲۲)، نتیجه گرفته است که نتایج در گروه مبتلایان به دیابت به خوبی گروه ایدیوپاتیک نیست، اگر چه در بعضی موارد هم تفاوت زیادی ندارند. جالب است که در بیماران گروه آرتروسکوپی مطالعه‌ی فعلی، Abduction در گروه بیماران مبتلا به دیابت، بهبود کمتری داشت که این مشابه یافته‌ی مطالعه‌ی پیش‌گفته است. از طرفی، فقط یک مطالعه یافت شد که نتایج Manipoulion زیر بیهوشی را در بیماران با و بدون دیابت مقایسه کرده باشد (۲۳) و نویسندگان به طور تقریبی در تطابق با مطالعه‌ی حاضر، تفاوتی بین نتایج در دو گروه مشاهده نکردند. چنانچه اشاره شد، مطالعات گوناگون از نمرات متفاوتی برای بررسی نتایج کمک گرفته‌اند. در مطالعه‌ی Baums و همکاران، از Short form 36 (SF36)، SST و ASES استفاده شد (۲۴). Chen و همکاران از معیار Constant (۲۵)، Cinar و همکاران از معیارهای Constant و Wang (۲۲) (UCLA) استفاده کردند (۲۳). در این مطالعه، از SST و ASES استفاده گردید؛ چرا که ارزیابی این دو معیار، بیشتر بر عملکرد شانه مبتنی است. از طرفی، پاسخ‌دهی به آن‌ها، برای بیمار ساده‌تر و قابل درک‌تر است؛ هر

## References

- Kelley MJ, McClure PW, Leggin BG. Frozen shoulder: Evidence and a proposed model guiding rehabilitation. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009; 39(2): 135-48.
- Walker-Bone K, Palmer KT, Reading I, Coggon D, Cooper C. Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 642-51.
- Tighe CB, Oakley WS. The prevalence of a diabetic condition and adhesive capsulitis of the shoulder. *South Med J* 2008; 101(6): 591-5.
- Pal B, Anderson J, Dick WC, Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1986; 25(2): 147-51.
- Tasto JP, Elias DW. Adhesive capsulitis. *Sports Med Arthrosc* 2007; 15(4): 216-21.
- Hand C, Clipsham K, Rees JL, Carr AJ. Long-term outcome of frozen shoulder. *J Shoulder Elbow Surg* 2008; 17(2): 231-6.
- Arslan S, Celiker R. Comparison of the efficacy of local corticosteroid injection and physical therapy for the treatment of adhesive capsulitis. *Rheumatol Int* 2001; 21(1): 20-3.
- Diercks RL, Stevens M. Gentle thawing of the frozen shoulder: A prospective study of supervised neglect versus intensive physical therapy in seventy-seven patients with frozen shoulder syndrome followed up for two years. *J Shoulder Elbow Surg* 2004; 13(5): 499-502.
- Park KD, Nam HS, Lee JK, Kim YJ, Park Y. Treatment effects of ultrasound-guided capsular distension with hyaluronic acid in adhesive capsulitis of the shoulder. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94(2): 264-70.
- Jerosch J, Nasef NM, Peters O, Mansour AM. Mid-term results following arthroscopic capsular release in patients with primary and secondary adhesive shoulder capsulitis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21(5): 1195-202.
- Vastamaki H, Vastamaki M. Motion and pain relief remain 23 years after manipulation under anesthesia for frozen shoulder. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(4): 1245-50.
- Grant JA, Schroeder N, Miller BS, Carpenter JE. Comparison of manipulation and arthroscopic capsular release for adhesive capsulitis: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2013; 22(8): 1135-45.
- Neviaser AS, Hannafin JA. Adhesive capsulitis: A review of current treatment. *Am J Sports Med* 2010; 38(11): 2346-56.
- Lafosse L, Boyle S, Kordasiewicz B, Aranberri-Gutierrez M, Fritsch B, Meller R. Arthroscopic arthrolysis for recalcitrant frozen shoulder: a lateral approach. *Arthroscopy* 2012; 28(7): 916-23.
- Amir-Us-Saqlain H, Zubairi A, Taufiq I. Functional outcome of frozen shoulder after manipulation under anaesthesia. *J Pak Med Assoc* 2007; 57(4): 181-5.
- Birch R, Jessop J, Scott G. Brachial plexus palsy after manipulation of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(1): 172.
- Loew M, Heichel TO, Lehner B. Intraarticular lesions in primary frozen shoulder after manipulation under general anesthesia. *J Shoulder Elbow Surg* 2005; 14(1): 16-21.
- Gobezie R, Pacheco IH, Petit CJ, Millett PJ. Dislocation and instability after arthroscopic capsular release for refractory frozen shoulder. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2007; 36(12): 672-4.
- Miller RH, Azar FM, Throckmorton TW. Shoulder and elbow injuries. In: Canale ST, Beaty JH, editors. *Campbell's operative orthopedics*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2012. p. 2213-47.
- Nagy MT, Macfarlane RJ, Khan Y, Waseem M. The frozen shoulder: myths and realities. *Open Orthop J* 2013; 7: 352-5.
- Lo SF, Chu SW, Muo CH, Meng NH, Chou LW, Huang WC, et al. Diabetes mellitus and accompanying hyperlipidemia are independent risk factors for adhesive capsulitis: a nationwide population-based cohort study (version 2). *Rheumatol Int* 2014; 34(1): 67-74.
- Cinar M, Akpınar S, Derincek A, Circi E, Uysal M. Comparison of arthroscopic capsular release in diabetic and idiopathic frozen shoulder patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130(3): 401-6.
- Wang JP, Huang TF, Ma HL, Hung SC, Chen TH, Liu CL. Manipulation under anaesthesia for frozen shoulder in patients with and without non-insulin dependent diabetes mellitus. *Int Orthop* 2010; 34(8): 1227-32.
- Baums MH, Spahn G, Nozaki M, Steckel H, Schultz W, Klinger HM. Functional outcome and general health status in patients after arthroscopic release in adhesive capsulitis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15(5): 638-44.
- Chen J, Chen S, Li Y, Hua Y, Li H. Is the extended release of the inferior glenohumeral ligament necessary for frozen shoulder? *Arthroscopy* 2010; 26(4): 529-35.
- Williams G, Kraeutler MJ, Zmistowski B, Fenlin JM. No difference in postoperative pain after arthroscopic versus open rotator cuff repair. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(9): 2759-65.



## Arthroscopic Release versus Manipulation under Anesthesia for Frozen Shoulder: A Prospective Study

Amirreza Sadeghfar<sup>1</sup>, Alirza Saied<sup>2</sup>, Ali Okati<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Frozen shoulder is a painful condition in which surgery may be helpful in case of failure of conservative treatment. In this prospective study we tried to compare two common methods of surgical treatment.

**Methods:** Between 2011 and 2012, 54 patients with frozen shoulder were treated by one of the two methods of arthroscopic release and manipulation under anesthesia. The variables studied were postoperative pain, American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) and Simple shoulder test (SST) scores, range of motion in different directions and pain in the last follow up.

**Findings:** All the patients in the two groups had significant improvement in comparison to preoperative scores at the least follow up of one year. The difference between the two groups was not significant in internal rotation, forward flexion and pain in the last follow up, but among the other variables, the arthroscopy group showed more improvement. No statistically significant association was found among the variables and diabetes, age, dominant limb involvement and sex.

**Conclusion:** Based upon the findings of the present study it seems that both manipulation under anesthesia and arthroscopic release are effective treatments for frozen shoulder.

**Keywords:** Frozen shoulder, Arthroscopy, Manipulation

**Citation:** Sadeghfar A, Saied A, Okati A. **Arthroscopic Release versus Manipulation under Anesthesia for Frozen Shoulder: A Prospective Study.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 285-92

1- Assistant Professor, Department of Orthopedics, Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Associate Professor, Department of Orthopedics, Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Resident, Department of Orthopedics, Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Corresponding Author:** Alirza Saied, Email: arsaiedmd@kmu.ac.ir



## مقایسه‌ی تأثیر استامینوفن وریدی (آپوتل®) و مورفین وریدی در کنترل درد ناشی از شکستگی تروماتیک ساعد و ساق پا در بالغین

مرضیه ملایی<sup>۱</sup>، مهرداد اسماعیلیان<sup>۲</sup>، فرهاد حیدری<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** این مطالعه، با هدف بررسی اثر ضد دردی استامینوفن وریدی در مقایسه با مورفین وریدی در بیماران دچار شکستگی ساق پا و ساعد دست انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک مطالعه کارآزمایی دو سو کور بود که بر روی بیماران ۶۵-۱۵ ساله مبتلا به شکستگی ساق پا و ساعد دست با درد متوسط تا شدید (نمره‌ی VAS یا Visual analog scale بیشتر از ۴) انجام شد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول، استامینوفن با دوز ۱ گرم و در گروه دوم مورفین با دوز ۰/۱ میلی‌گرم در هر کیلوگرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر نرمال سالین تزریق شد. بعد از ۳۰ دقیقه، درد بیماران با استفاده از مقیاس آنالوگ اندازه‌گیری شد. عوارض جانبی دارو نیز ثبت گردید.

**یافته‌ها:** ۵۵ بیمار وارد مطالعه شدند. نمره‌ی درد در مقیاس آنالوگ بین گروهی که استامینوفن دریافت کرده بودند، با گروهی که مورفین دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۱۴۰$ )، اما در مورد عوارض جانبی، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P = ۰/۰۱۴$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد، استامینوفن وریدی در مقایسه با مورفین وریدی، سطح درمانی مشابه، اما عوارض جانبی کمتری دارد. مطالعات بزرگ‌تری توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** استامینوفن وریدی، مورفین وریدی، کنترل درد، واحد اورژانس

**ارجاع:** ملایی مرضیه، اسماعیلیان مهرداد، حیدری فرهاد. مقایسه‌ی تأثیر استامینوفن وریدی (آپوتل®) و مورفین وریدی در کنترل درد ناشی از شکستگی تروماتیک ساعد و ساق پا در بالغین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۹۸-۲۹۳

### مقدمه

شکستگی ساعد و ساق پا، از شایع‌ترین شکستگی‌های تروماتیک است که در بسیاری از حوادث از جمله تصادفات رانندگی، سقوط از ارتفاع، حوادث شغلی و ضربات مستقیم ایجاد می‌شود و با درد به نسبت شدیدی همراه است. کنترل مؤثر درد برای تأمین و حفظ آسایش بیمار و بهبود نتایج بالینی، لازم است (۱). در این بیماران، بیشترین داروی مورد استفاده، مورفین وریدی است که اگر چه داروی بسیار مؤثری است، اما دارای عوارض جانبی متعددی از جمله تهوع، استفراغ، یبوست، خواب‌آلودگی، ایجاد تحمل و سرکوب تنفسی است که می‌تواند برای بیمار غیر قابل تحمل و یا خطرناک باشد (۲). امروزه، تلاش می‌شود از درمان‌های مؤثر دیگری که عوارض جانبی کمتری دارد، استفاده شود. یکی از این درمان‌های جایگزین

استامینوفن است. این دارو به صورت خوراکی، رکتال و به تازگی به صورت وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شکل وریدی این دارو، از نظر فارماکوکینتیک شروع اثر سریع‌تری نسبت به فرم خوراکی و رکتال آن دارد (۳-۴). استامینوفن وریدی، با نام تجاری آپوتل، یکی از داروهای شایع جهت کنترل درد بیماران است. این دارو از دسته‌ی دارویی ضد درد و ضد تب می‌باشد که شکل دارویی آن به صورت آمپول تزریقی محتوی ۱ گرم پاراستامول در ۶/۷ میلی‌لیتر است و مکانیسم اثر آن جلوگیری از ترشح پروستاگلندین‌ها در Central nervous system (CNS)، کاهش اثرات ضد التهابی محیطی و کاهش تب با اثر مستقیم روی مرکز کنترل دما در هیپوتالاموس می‌باشد (۵-۶). ثابت شده است که عوارض جانبی این دارو نادر است و ایمنی مشابه دارونما

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

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

نویسنده‌ی مسؤول: مهرداد اسماعیلیان

Email: m\_esmailian@med.mui.ac.ir

داروی خواب‌آور و آرام‌بخش، فنوباریتال و ایزونیاژید، استفراغ‌های مکرر و حالت تهوع بودند.

بعد از ارایه‌ی توضیحات لازم به بیماران در زمینه‌ی طرح و کسب رضایت آگاهانه از آن‌ها، از طریق جدول اعداد تصادفی به دو گروه درمانی تخصیص یافتند. با توجه به دو سو کور بودن مطالعه، هر دو داروی مورفین و استامینوفن، به صورت محلول‌های شفاف در ویال‌های ۱۰۰ سی‌سی آماده و با برچسب‌های A و B مشخص گردید. بدین صورت، تنها مجری طرح از ماهیت داخل ویال‌ها آگاه بود و بیمار و سایر افرادی که در انجام این مطالعه شرکت داشتند، از نوع داروی تجویزی بی‌خبر بودند.

یک گروه از بیماران با استامینوفن وریدی (۱ گرم/۱۰۰ سی‌سی نرمال سالین) (Cobel Darou Co, Iran) (گروه A) و گروه دیگر با مورفین (۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/۱۰۰ سی‌سی نرمال سالین) (Darou Pakhsh Co, Iran) (گروه B) درمان شدند. هر دو دارو در طول ۱۵-۱۰ دقیقه‌ی تزریق شد.

جهت بررسی میزان درد قبل از تجویز دارو و ۳۰ دقیقه بعد از آن، از معیار VAS استفاده شد. این روش، مقیاسی جهت سنجش میزان درد می‌باشد که به صورت یک خط ۱۰ سانتی‌متری است. ابتدای خط، به عنوان نداشتن درد و انتهای آن، به عنوان درد شدید می‌باشد. از بیمار خواسته می‌شد که با توجه به میزان درد خود، روی این خط علامت بزند. این نمره‌بندی به اظهار بیمار وابسته است. در این طرح، عدد صفر به عنوان بی‌دردی، ۳-۱ درد خفیف، ۶-۴ درد متوسط و ۱۰-۷ درد شدید تعریف شد.

بیمار به طور مداوم تحت نظر بود و اگر پس از ۳۰ دقیقه،  $VAS < 5$  بود، بیمار مورفین تجویز می‌شد.

در تمام طول مطالعه، علائم حیاتی بیمار (درجه‌ی حرارت بدن، فشار خون، تعداد تنفس و ضربان قلب) و سطح اشباع اکسیژن خون شریانی ثبت شد. علاوه بر این، عوارض جانبی ذکر شده توسط بیماران نظیر تهوع، استفراغ، سرگیجه و بی‌قراری در پرسش‌نامه ثبت شد. همچنین، برای کلیه‌ی بیماران، بالا بردن اندام شکسته و قرار دادن کمپرس سرد در محل شکستگی انجام شد و مطالعه قبل از تعبیه‌ی آتل برای بیمار انجام گرفت. نتیجه‌ی اولیه به صورت کاهش شدت درد ۳ یا بیش از ۳ واحد VAS (که به عنوان موفقیت درمانی در نظر گرفته می‌شد) تعریف گردید و بروز عوارض جانبی نیز به عنوان نتایج ثانویه در نظر گرفته شد.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) واکاوی شد. برای متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار، برای داده‌های کیفی از نمایش فراوانی و برای آزمون فرضیه‌ها از آزمون‌های  $\chi^2$ ، Paired t، Independent t و Mann-Whitney استفاده شد.

دارد و همچنین، تداخلات واضحی با سایر داروها ندارد. استفاده از شکل وریدی با دوز درمانی آن (تا ۴ گرم در روز) (۷) به ندرت با آسیب کبدی همراه است و نشان داده شده است که حتی برای استفاده در برخی از بیماران با بیماری زمینه‌ای کبدی نیز ایمن است (۸).

مطالعات متعددی به مقایسه‌ی تأثیر استامینوفن وریدی و مورفین وریدی در کنترل درد بعد از عمل‌های جراحی (۹-۱۱) و یا دردهای ناشی از رنال کولیک (۱۲-۱۴) پرداخته‌اند که در آن‌ها، اثربخشی و ایمنی استامینوفن وریدی، به عنوان درمان جایگزین مورفین به اثبات رسیده است، اما میزان کاهش شدت درد در مقایسه بین این دو دارو در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. با این وجود، مطالعه‌ی مقایسه‌ای تأثیر استامینوفن وریدی و مورفین وریدی در شکستگی‌های ساعد و ساق پا که یکی از علل شایع مراجعه‌ی افراد به واحدهای اورژانس می‌باشد، محدود است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی اثربخشی استامینوفن وریدی (آپ‌تیل) و مورفین وریدی برای کنترل درد در شکستگی‌های تروماتیک ساعد و ساق پا انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که در بیمارستان الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۳ انجام شد. با استفاده از فرمول مقایسه‌ی دو میانگین و با احتساب  $\alpha = 0/05$  (۹۵ درصد = Confidence interval)،  $\beta = 0/20$ ، انحراف معیار  $d = 13$  و  $1/65$  (با توجه به این که کاهش بیشتر از ۱۳ میلی‌متر به عنوان اثربخشی دارو در نظر گرفته می‌شود)، حجم نمونه برابر با ۵۰ مورد (۲۵ بیمار در هر گروه) به دست آمد.

پس از تصویب طرح در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تعداد ۵۵ بیمار ۶۰-۱۵ ساله که با شکایت شکستگی ساعد دست و ساق پا در بخش فوریت‌های پزشکی بیمارستان‌های منتخب پذیرش شده بودند، وارد مطالعه شدند. در ابتدا، معیارهای ورود و خروج بیماران توسط پزشک اورژانس مورد ارزیابی قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود قطعی شکستگی ساعد و ساق پا بر اساس رادیوگرافی، سطح آگاهی طبیعی (مقیاس کمای گلاسکو ۱۵)، سن ۶۰-۱۵ سال، وزن تخمینی بین ۶۰-۱۰۰ کیلوگرم و شدت درد  $< 4$  بر اساس مقیاس Visual analog scale (VAS) بودند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت از نارضایتی نسبت به مشارکت، ناپایداری همدینامیک، مشکلات ریوی زمینه‌ای، سابقه‌ی مصرف ضد درد و یا داروهای مخدر، اعتیاد، سابقه‌ی بیماری کبدی یا کلیوی، ضربه به سر، بارداری، سابقه‌ی مصرف مونوآمین اکسیداز،

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران

متغیر	گروه مورفین n = ۲۸	گروه استامینوفن n = ۲۷	مقدار P
جنس	مرد	۱۷ (۳۱/۰)	۰/۲۵۰
	زن	۱۱ (۲۰/۰)	۱۱ (۱۴/۵)
سن (سال)	۳۵/۰ ± ۱۱/۳	۳۶/۰ ± ۱۱/۱	۰/۶۴۰
وزن	۶۵/۰ ± ۳/۰	۶۵/۵ ± ۲/۹	۰/۷۵۰
مکان شکستگی	ساعد	۱۶ (۲۵/۴)	۰/۳۸۰
	ساق	۱۴ (۲۵/۴)	۱۱ (۲۰/۰)
علت شکستگی	حوادث ترافیکی	۲۳ (۴۱/۸)	۲۲ (۴۰/۰)
	سقوط از ارتفاع	۴ (۷/۲)	۵ (۹/۱)
	ترومای مستقیم	۱ (۱/۹)	۰ (۰)

می‌توان به عنوان داروی جایگزین از استامینوفن که به طور معمول به عنوان مسکن و تب‌بر کاربرد دارد استفاده کرد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثربخشی مورفین و استامینوفن وریدی در کنترل دردهای ناشی از شکستگی اندام انجام شد.

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی انجام گرفت، در گروهی از بیماران که استامینوفن وریدی (آپوتل) دریافت کرده بودند، نسبت به گروهی که مورفین دریافت کرده بودند، شدت درد کاهش کمتری داشت و تفاوتی بین این نمرات از لحاظ آماری وجود نداشت؛ در حالی که در گروهی که با استامینوفن تحت درمان قرار گرفته بودند، عارضه‌ی جانبی ناشی از تجویز این دارو وجود نداشت، اما در گروهی که با مورفین تحت درمان بودند، مواردی از تهوع و سرگیجه وجود داشت و از لحاظ آماری، بین این دو گروه تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده شد.

در مطالعه‌ی اسماعیلیان و همکاران، بر روی ۵۴ نفر از بیماران با شکستگی دنده، نشان داده شد که در ۳۰ دقیقه پس از تجویز دارو، موفقیت درمان در گروه دریافت کننده‌ی استامینوفن وریدی، ۸۰/۰ درصد و در گروه دریافت کننده‌ی مورفین، ۵۸/۶ درصد بود. عوارض ناشی از درمان در دو روش یکسان گزارش شد (۱۵). در این مطالعه، همانند مطالعه‌ی حاضر، برای سنجش درد از VAS استفاده شده بود. نمره‌ی حاصل از این مقیاس به دلیل تفاوت در آستانه و درک درد در افراد مختلف، می‌تواند متفاوت گزارش شود و شاید یکی از دلایل تفاوت درد در این دو مطالعه همین امر بوده باشد.

### یافته‌ها

در مجموع، ۵۵ بیمار در مطالعه شرکت کردند. از این تعداد، ۲۸ نفر در گروه مورفین و ۲۷ نفر در گروه استامینوفن بودند. ۳۶ نفر (۶۵/۷ درصد) مرد و ۱۹ نفر (۴۴/۳ درصد) زن بودند. در جدول ۱، اطلاعات دموگرافیک بیماران آمده است. مطابق این جدول، هیچ تفاوتی از لحاظ آماری بین جنس ( $P = ۰/۲۵$ ) و فرکانس سن ( $P = ۰/۷۴$ ) در دو گروه وجود نداشت.

میانگین شدت درد در هنگام ورود به بخش و قبل از تجویز دارو در گروه مورفین  $۹/۹ \pm ۸/۱$  و در گروه استامینوفن  $۸۲/۴ \pm ۱۰/۵$  بود که از لحاظ آماری تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت ( $P = ۰/۱۶۰$ ). سپس میانگین نمره‌ی درد پس از ۳۰ دقیقه از تجویز دارو در گروه مورفین  $۲۹/۷ \pm ۵۵/۰$  و در گروه استامینوفن  $۲۲/۳ \pm ۶۳/۵$  به دست آمد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P = ۰/۱۴۰$ ) (جدول ۲).

در گروه مورفین ۲ نفر (۳/۶ درصد) تهوع و ۳ نفر (۵/۷ درصد) سرگیجه داشتند، اما هیچ عارضه‌ی جانبی در گروه استامینوفن وجود نداشت، که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ( $P = ۰/۰۱۴$ ).

### بحث

اگر چه سال‌ها از مورفین برای کنترل دردهای متوسط تا شدید استفاده شده است، اما با توجه به عوارض جانبی آزار دهنده‌ی آن،

جدول ۲. میانگین نمره‌ی درد در مقیاس آنالوگ (VAS یا Visual analog scale) در هر گروه

زمان	گروه مورفین VAS	گروه استامینوفن VAS	مقدار P
قبل از تزریق	$۸۰/۱ \pm ۹/۹$	$۸۲/۴ \pm ۱۰/۵$	۰/۱۶۰
۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو	$۵۵/۰ \pm ۹/۷$	$۶۳/۵ \pm ۱۲/۳$	۰/۱۴۰

VAS: Visual analog scale

مورفین گرفته بودند، بیشتر بود (۱۷). در پایان، با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعات پیش گفته، استفاده از استامینوفن تزریقی به عنوان یک داروی ایمن با عوارض به نسبت کم و تأثیرات قابل قبول در کنترل درد بیماران به سایر محققین و متخصصین توصیه می‌گردد. اندازه‌ی کوچک نمونه، محدودیت این مطالعه بود. شاید اگر حجم نمونه بیشتر بود، نتیجه‌ی متفاوتی حاصل می‌شد. علاوه بر این، فقدان دارونما و استفاده از مقیاس VAS به عنوان مقیاسی که تا حد زیادی به آستانه‌ی درد و درک بیمار از درد بستگی دارد، از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بود. از این رو، پیشنهاد می‌شود برای بررسی دقیق‌تر، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی با حجم نمونه‌ی بیشتر و روش دقیق‌تر اندازه‌گیری درد، برای مقایسه‌ی اثربخشی این دو دارو انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مرضیه ملایی به شماره‌ی ۳۹۴۳۸۹ می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده و با حمایت مالی این دانشگاه، به انجام رسیده است. در پایان، از تمامی کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد.

در مطالعه‌ای که توسط Khan و همکاران بر روی ۸۴ بیمار تحت عمل آرتروسکوپی، انجام شد، استامینوفن وریدی برای کاهش درد اثراتی همانند مورفین داشت، اما عوارض ناشی از تجویز مورفین به میزان معنی‌داری بالاتر از استامینوفن بود (۱۶). در این مطالعه، از روش دیگری (VRS یا Verbal rating scale) برای سنجش درد استفاده شده بود؛ در این روش، از بیمار در مورد درد سؤال می‌شود و با توجه به افعالی که بیمار در مورد درد به کار می‌برد، برای بیمار بین ۰-۴ نمره داده می‌شود. این روش نیز همانند روش اندازه‌گیری درد در مطالعه‌ی حاضر، به میزان زیادی به درک بیمار از درد و آستانه‌ی درد وی وابسته است و این احتمال وجود دارد که میزان درد بیشتر و یا کمتر از حد واقعی گزارش شود؛ این امر، می‌تواند بر نتایج حاصل از مطالعات تأثیرگذار باشد.

در مطالعه‌ی کارآزمایی دو سو کور که توسط معصومی و همکاران بر روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به درد کولیک حاد کلیه انجام گرفت، نشان داده شد که میزان درد در گروهی که استامینوفن وریدی دریافت کرده بودند، کمتر از گروهی بود که مورفین دریافت کرده بودند؛ این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار بود (۱۲).

در مطالعه‌ی دیگری بر روی ۵۵ نفر از افراد دچار ترومای وارد بر اندام‌ها، مشاهده شد که هیچ تفاوتی بین درد پس از تزریق استامینوفن و مورفین وجود ندارد، اما عوارض جانبی در گروهی که

### References

1. Ferrell BR, Pasero Ch, McCaffery M. Pain assessment and pharmacologic management. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2010.
2. Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, Willens JS, Nisbet A, Oakes L, et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression. *Pain Manag Nurs* 2011; 12(3): 118-45.
3. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12(3-4): 250-75.
4. Malaise O, Bruyere O, Reginster JY. Intravenous paracetamol: A review of efficacy and safety in therapeutic use. *Future Neurology* 2007; 2(6): 673-88.
5. Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 553-83.
6. Wilgus TA, Ross MS, Parrett ML, Oberyszyn TM. Topical application of a selective cyclooxygenase inhibitor suppresses UVB mediated cutaneous inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 62(4): 367-84.
7. Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, Evene E, Dufour G, Gendron A. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(3): 401-5.
8. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12(2): 133-41.
9. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102(4): 822-31.
10. Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S, Ewalenko P. Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52(1): 29-33.
11. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(6): 1473-6.
12. Masoumi K, Forouzan A, Asgari DA, Feli M, Barzegari H, Khavanin A. Comparison of clinical efficacy of intravenous acetaminophen with intravenous morphine in acute renal colic: a randomized, double-blind, controlled trial. *Emerg Med Int* 2014; 2014: 571326.
13. Azizkhani R, Pourafzali SM, Baloochestani E, Masoumi B. Comparing the analgesic effect of

- intravenous acetaminophen and morphine on patients with renal colic pain referring to the emergency department: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci* 2013; 18(9): 772-6.
14. Serinken M, Eken C, Turkcuer I, Elicabuk H, Uyanik E, Schultz CH. Intravenous paracetamol versus morphine for renal colic in the emergency department: A randomised double-blind controlled trial. *Emerg Med J* 2012; 29(11): 902-5.
  15. Esmailian M, Moshiri R, Zamani M. Comparison of the analgesic effect of intravenous acetaminophen and morphine sulfate in rib fracture; A randomized double-blind clinical trial. *Emerg (Tehran)* 2015; 3(3): 99-102.
  16. Khan ZU, Iqbal J, Saleh H, El Deek AM. Intravenous Paracetamol is as effective as Morphine in Knee Arthroscopic day surgery procedures. *Pak J Med Sci* 2007; 23(6): 851-3.
  17. Craig M, Jeavons R, Probert J, Bengner J. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department. *Emerg Med J* 2012; 29(1): 37-9.

## Comparing the Effect of Intravenous Acetaminophen (Apotel®) and Intravenous Morphine in Controlling the Pain of Forearm and Leg Fractures in Adults

Marzieh Mollaei<sup>1</sup>, Mehrdad Esmailian<sup>2</sup>, Farhad Heydari<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study evaluated the analgesic and safety effects of intravenous acetaminophen versus intravenous morphine in management of pain in forearm and leg fractures.

**Methods:** This study was a randomized double-blind clinical trial conducted on patients (15-60 years-old) with forearm and leg fracture and moderate to severe pain (pain score of 4 or more). Patients were randomized in to two groups, then, 1 g of intravenous acetaminophen or 0.1 mg/kg morphine was infused in 100 ml normal saline to either acetaminophen or morphine group. The pain severity was measured by Numeric Rating scale on arrival and 30 minutes after drug administration. The adverse reactions were also recorded.

**Findings:** 55 patients were entered. There was no significant difference in analgesic effect between the Intravenous Acetaminophen and morphine groups ( $P = 0.140$ ), but, there was a significant difference in side effects between the two groups. ( $P = 0.014$ ).

**Conclusion:** Intravenous acetaminophen appears to provide a similar level of analgesic comparable to intravenous morphine in limb fracture, however, further larger studies are required.

**Keywords:** Acetaminophen, Morphine, Pain management, Emergency department

**Citation:** Mollaei M, Esmailian M, Heydari F. Comparing the Effect of Intravenous Acetaminophen (Apotel®) and Intravenous Morphine in Controlling the Pain of Forearm and Leg Fractures in Adults. J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 293-8

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2-Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Mehrdad Esmailian, Email: m\_esmailian@med.mui.ac.ir

## مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو

هانیه شریفیان کوپائی<sup>۱</sup>، زهرا ملاباشی<sup>۲</sup>، فریبا جعفری<sup>۳</sup>، محمدعلی نیلفروش‌زاده<sup>۴</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

کافئین، یک متیل گزانتین مشتق شده از پورین می‌باشد که در گیاهان سراسر جهان (قهوه، چای سیاه و کولا) یافت می‌شود. امروزه، کافئین کاربرد وسیعی در تولید لوازم آرایشی دارد و در این زمینه، مورد استقبال واقع شده است. در این مقاله، مکانیسم آثار متنوع و گسترده‌ی آن بر پوست و مو مورد بررسی قرار می‌گیرد. اضافه کردن کافئین به فرمولاسیون لوازم آرایشی (مانند فراورده‌های ضد آفتاب) در کاهش تأثیر اشعه‌ی Ultraviolet (UV) مؤثر است. کافئین، تخریب کننده‌ی رادیکال‌های آزاد ناشی از اشعه‌ی UV می‌باشد. این ماده، با مهار آنزیم فسفو دی‌استراز و افزایش غلظت Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)، آپوپتوز را در سلول‌های کراتینوسیت آسیب دیده‌ی پوست انسان افزایش می‌دهد. همچنین، کافئین با مهار عملکرد Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR)، چرخه‌ی ATR-chk، باعث توقف چرخه‌ی سلولی و القای آپوپتوز می‌گردد. از سوی دیگر، اثرات مختلف کافئین در درمان ریزش مو به صورت محلول موضعی یا افزودن در فرمولاسیون شامپوها استفاده می‌شود. cAMP ناشی از این ماده، کشش عضله‌ی صاف را در نزدیکی فولیکول مو کاهش می‌دهد و تحویل مواد مغذی از طریق رگ‌های خونی را آسان‌تر می‌کند. کافئین همچنین، تأثیر تستوسترون در فولیکول‌های مو در مردان را متوقف می‌کند. امروزه، بیشتر محصولات مراقبتی مو حاوی کافئین هستند. سایر مستندات در خصوص مکانیسم کافئین در این زمینه به صورت دقیق‌تری در متن مقاله مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: کافئین، پوست، مو، مکانیسم اثر

ارجاع: شریفیان کوپائی هانیه، ملاباشی زهرا، جعفری فریبا، نیلفروش‌زاده محمدعلی. مروری بر مکانیسم‌های تأثیر کافئین بر سلامتی و زیبایی پوست و مو.

مو. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۶): ۲۹۹-۳۰۵

## مقدمه

(۱-۲). از آن جایی که کاهش غلظت cAMP داخل سلولی، بیماری پسروریازیس را تشدید می‌کند، مصرف موضعی کافئین با افزایش غلظت فسفو دی‌استراز، می‌تواند در درمان پسروریازیس مؤثر باشد (۳).  
به نقل از Boswell-Smith و همکاران، ارتباط مصرف قهوه با عملکرد آنزیم Phosphodiesterase (PDE)، اولین بار در سال ۱۸۸۶ توسط Henry Hyde Salter در درمان بیماران آسم با تأثیر آن بر مسیر تنفسی به عنوان گشاد کننده‌ی عروق بررسی شد. در مطالعات بعدی، از جمله Sutherland در سال ۱۹۵۸، PDE به عنوان آنزیم غیر فعال کننده‌ی cAMP شناسایی و بیان شد که این آنزیم، با یون‌های منیزیم، فعال و از همه مهم‌تر توسط کافئین مهار می‌گردد (۴). مهار این آنزیم با افزایش غلظت cAMP و به دنبال آن اثرات ضد اسپاسمی عضلات صاف و افزایش گلیکوژنولیز و لیپولیز همراه می‌باشد. پس از مصرف خوراکی کافئین، اثرات لیپولیزی

کافئین، یک آلکالوئید شناخته شده از خانواده‌ی متیل گزانتین و محرک سیستم عصبی مرکزی است. کافئین در اغلب موارد، با توجه به خواص نفوذ پذیری، با عدم تغییر در انسداد و ضخامت پوست، به عنوان سوبسترای مدل آب‌دوست استفاده می‌شود. نیمه‌ی عمر این ماده در خون انسان، ۳/۱-۶/۷ ساعت می‌باشد. این ماده، علاوه بر خاصیت ضد دردی و آنتی‌هیستامینی، در درمان وقفه‌ی تنفسی نوزادان، محصولات مراقبتی پوست، غذاها و نوشیدنی‌های صنعتی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در میان متیل گزانتین‌ها، دارای اثرات متمایزتری می‌باشد (۱). کافئین و تئوفیلین در دزهای به نسبت بالا، مهار کننده‌ی فعالیت آنزیم فسفو دی‌استراز هستند. آنزیم فسفو دی‌استراز، آدنوزین مونو فسفات حلقوی را به شکل غیر حلقوی تبدیل می‌کند و سبب کاهش غلظت Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) می‌گردد

۱- پژوهشگر، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: Jaffary@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: فریبا جعفری



اندازه‌گیری شیمیایی، آزمایش‌های بیولوژی، روش‌های آماری و تفسیر نتایج آن‌ها، به عنوان افزایش دهنده‌ی نفوذ درمی به کار می‌رود. Trommer و Neubert، تأثیر لیپوفلیسیتی (چربی دوستی) داروها را در ترپن‌ها، به عنوان افزایش دهنده‌های نفوذ در درم مورد مطالعه قرار دادند. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که استفاده از ترکیبات ترپن‌ها و پروپیلن گلیکول‌ها، نفوذ پوستی کافئین و هیدروکورتیزون را افزایش می‌دهد. ژرانبول، یکی از مؤثرترین ترکیبات افزایش دهنده‌ی نفوذ کافئین می‌باشد (۷). حداکثر جریان کافئین با کاهش ضخامت پوست افزایش می‌یابد. حداکثر میزان جذب کافئین، ۱۰۰ دقیقه بعد از استفاده‌ی موضعی به صورت *In vivo* از طریق پوست انسان،  $1/43 \pm 2/24$  میکروگرم بر سانتی‌متر مربع در ساعت گزارش شده است (۲).

Touitou و همکاران، با بررسی کمی پوست به صورت Autoradiography، متوجه شدند که پس از ۲۴ ساعت، بالاترین غلظت کافئین، ۲۸۰ میکروگرم/بافت در اپیدرم متمرکز بوده است، در حالی که کمترین میزان این آلکالوئید، به میزان ۵۰ میکروگرم/بافت در درم و غلظت به نسبت بالای کافئین در ضمایم، مشاهده شده است (۸). مطالعه‌ی Mustapha و همکاران نشان داد که انتشار کافئین با غلظت آن ارتباطی ندارد؛ بلکه به نحوه‌ی فرمولاسیون به کارگیری آن بستگی دارد (۹). همچنین، Shakeel و Ramadan تأکید کردند که نوع امولسیون به کار رفته در ورود کافئین به درم مؤثر است. در این خصوص، میکروامولسیون روغن در آب، جهت نفوذ کافئین در پوست نسبت به امولسیون آب در روغن از مزیت بیشتری برخوردار است (۱۰). در مطالعه‌ی Lopes جهت بررسی تأثیر ساختار درونی در ارایه‌ی کافئین به پوست، میکروامولسیون‌های متفاوت در نسبت بین Surfactant و Co-surfactant، با حفظ نسبت میان سورفاکتانت، مقدار ثابت روغن و آب، آماده‌سازی و مشخص شد که امولسیون Oil/water، نفوذ کافئین را نسبت به Water/oil و محلول کنترل، افزایش می‌دهد (۱۱).

در مطالعه‌ی Bourgeois و همکاران، نفوذ کافئین از طریق میکروسفرهایی که در تعلیق آبی به کار برده شدند (قطر میکروسفرها ۲/۸ میکرومتر، بارگذاری کافئین ۲/۳ میلی‌گرم بر گرم) در مقایسه با نفوذ آن در محلول آبی، از طریق انتشار (در شرایط *In vitro*)، با استفاده از انتشار سلولی Franz) مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از ۲۴ ساعت، مقدار نفوذ کافئین در پوست فاقد هیپودرم از طریق میکروسفرها (۲۲/۶ درصد) دو برابر بیشتر از میزان انتشار آن از طریق محلول آبی (۹/۹۹ درصد) است. در پوست دارای هیپودرم، نفوذ میکروسفرها پس از ۷۲ ساعت، با کاهش اندکی همراه است (۱۲).

اندازه‌گیری‌های Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) و Differential scanning calorimetry (DSC) و نیز یک مطالعه‌ی تحلیلی، می‌تواند تعامل بین کافئین و کیتوزان را نشان دهد.

مشاهده شده است. غلظت‌های بالای cAMP، فعال‌کننده‌ی آنزیم اختصاصی هیدرولیزکننده‌ی تری‌گلیسیریدها به اسیدهای چرب و گلیسرول می‌باشد.

اثرات لیپولیزی کافئین در موارد آرایشی-صنعتی در درمان سلولیت نیز به کار می‌رود. این ماده، همچنین در درمان و مهار بیماری پارکینسون اثر مثبتی نشان داده است (۱-۲). شناسایی خواص محافظتی آنتی‌اکسیدانی کافئین در مقابل اثرات ناشی از اشعه‌ی Ultraviolet (UV) مانند کاهش سنتز پروکلاژن، کاهش قابلیت ارتجاعی پوست یا تغییر رنگ به صورت بالقوه به عنوان راه‌کار پیش‌گیری کننده از بیماری‌های پوست و حتی گاهی سرطان‌های پوستی، مانند ملانوما محسوب می‌شوند (۳). کافئین، به طور تقریبی کامل جذب می‌شود. حجم توزیع آن بین ۱/۱۰-۰/۳۵ لیتر بر کیلوگرم است و ظرف ۳۰ دقیقه، به اوج غلظت پلاسمایی خود در پلازما می‌رسد. این ماده، اغلب در محصولات مراقبتی پوست به صورت کرم و ژل استفاده می‌شود و با اتساع مویرگ‌های خونی، می‌تواند باعث کندی پیری پوست و نیز کاهش چین و چروک شود (۱). Otberg و همکاران، طی تحقیقی گزارش کرده‌اند که نفوذ و جذب کافئین از طریق فولیکول‌های مو (طی ۲۰ دقیقه‌ی اول تماس) سریع‌تر از مسیر بین فولیکولی عروق خونی پوست می‌باشد (۵). یک کاربرد بالقوه‌ی کافئین، مقابله با اثرات مضر هورمون تستوسترون، محافظت پوست و تقویت بازسازی سلول‌های کراتینوسیت می‌باشد (۶). کافئین در دزهای بالا، به شدت سمی است و آریتمی، تاکی‌کاردی، استفراغ، تشنج، اغما و مرگ را به همراه دارد. در کبد، کافئین توسط سیستم سیتوکروم P450 اکسیداز، به مشتقات دی‌متیل‌گزانترین: پاراگزانترین (لیپولیز با سرعت بالا)، تتوبرومین (افزایش رگ‌های خونی) و تتوفیلین (شل شدن عضلات صاف برونش) متابولیزه می‌شود. در مغز، کافئین به عنوان یک لیگاند (به جای آدنوزین)، گیرنده‌های آدنوزین A<sub>1</sub> و A<sub>2</sub> را بلوکه می‌کند (۲).

### نفوذ کافئین از لایه‌های پوستی

خارجی‌ترین لایه‌ی پوست، لایه‌ی شاخی می‌باشد که عملکرد دفاعی را بر عهده دارد و اکثر داروهای پوستی موضعی، توانایی نفوذ در این لایه را ندارند. تلاش‌های مستمری جهت انتقال دارو در پوست وجود دارد و یکی از تمرکزهای اصلی در این حوزه، ارزیابی ویژگی‌های مواد شیمیایی جهت افزایش نفوذ پوستی داروهای موضعی است. روش‌های فیزیکی و شیمیایی متعددی برای بهبود انتقال دارو از طریق پوست وجود دارد و اثرات سینرژیستی به کارگیری چند روش، موجب افزایش نفوذ دارو در پوست می‌شود. تکنیک‌های مدرن، Quantitative structure activity relationship (QSAR)، شامل



این مواد آنتی‌اکسیدانی است (۱).

### تخریب رادیکال‌های آزاد

تابش UV، تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد. این امر، منجر به آسیب سلولی می‌گردد. افزودن کافئین به فرمول لوازم آرایشی (ضد آفتاب)، اثر حفاظتی آن را در برابر اشعه‌ی UV افزایش و تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های پوستی را کاهش می‌دهد. بنا بر این، می‌تواند در جلوگیری از سرطان پوست ناشی از اشعه‌ی ماورای بنفش مفید باشد (۱۰). Leon-Carmona و Galano نشان دادند که کافئین به طور مؤثری رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) و آلکوکسیل ( $OCH_3$ )، را از بین می‌برد، اما در تأثیر بر رادیکال‌های (HOO) و مهار رادیکال‌های ( $O_2$ )، و  $OOCH_3$  ضعیف عمل کرده و بر سایر رادیکال‌های پراکسیل آلکیل تأثیری ندارد. طبق گزارش‌هایی که در مورد تأثیر کافئین در حفاظت سلول‌های پوست در مقابل سرطان ناشی از اشعه‌ی UV وجود دارد. این ماده با اثر روی سلول‌های پوستی آسیب دیده‌ی انسان (ناشی از اشعه‌ی UV)، تقسیمات سلولی و آپوپتوز را در این سلول‌ها القا می‌کند و از تشکیل سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۱۶).

### القای آپوپتوز در سلول‌های کراتینوسیتی آسیب دیده

با افزایش بروز سرطان پوست ناشی از نور خورشید، محققان در پی راه‌کارهای جلوگیری کننده از بروز این نوع سرطان‌ها هستند (۱۷). در کارآزمایی بالینی Abel و همکاران روی زنان قفقازی با مصرف روزانه‌ی بیش از ۶ فنجان قهوه، کاهش ۳۶ درصدی شیوع سرطان پوست غیر ملانومایی مشاهده شده است (۱۸). در مطالعه‌ی Kerzendorfer و O'Driscoll که به صورت In vitro انجام شد، مشاهده شد که تجویز کافئین خوراکی یا موضعی، آپوپتوز را در سلول‌های کراتینوسیتی آسیب دیده‌ی موش (با استفاده از اشعه‌ی UV<sub>B</sub>) تسریع می‌کند (۱۷).

سایر مطالعات نیز نشان دهنده‌ی توانایی کافئین در القای انتخابی آپوپتوز در شرایط In vitro در کراتینوسیت‌های آسیب دیده‌ی ناشی از UV می‌باشد (۱۸). لازم به ذکر است، قرار گرفتن در معرض اشعه‌ی UV، باعث ایجاد جهش در ژن p53 در سطح کراتینوسیت‌ها می‌شود. این جهش سبب مقاومت کراتینوسیت‌های جهش یافته به آپوپتوز می‌گردد. کافئین در از بین بردن کراتینوسیت‌های دارای ژن جهش یافته‌ی p53 دخیل است و بنا بر این، به طور بالقوه می‌تواند در کاهش بروز سرطان‌های پوستی مؤثر باشد (۲). در مطالعات قبلی، جهت کاهش تعداد تومورهای پوستی، کاربرد موضعی Epigallocatechin gallate (EGCG) نیز گزارش شده است. در مطالعه‌ی Lu و همکاران، با آنالیز ایمنوستوشیمی، اثر تلفیقی موضعی کافئین و EGCG بررسی گردید. در این مطالعه، افزایش

اندازه‌گیری کمی UV، اثر کیتوزان در حلالیت کافئین را آشکار می‌سازد. حلالیت کافئین در دمای اتاق ۲۶/۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در آب بوده است. با اضافه کردن کیتوزان (تا ۰/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، غلظت کافئین حل شده به ۳۰/۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر می‌رسد. بنا بر این، حلالیت کافئین با تعامل کیتوزان، به میزان ۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر افزایش می‌یابد. شامپوهای حاوی کافئین، به صورت تجاری با عنوان یک فرمول غیر ذره‌ای (Non-particulant)، جهت تحریک رشد مو، قابل دسترس هستند. این اعتقاد وجود دارد که فولیکول‌های مو، با توجه به تراکم کم (به طور متوسط ۰/۱ درصد)، در یک مسیر فرعی، دارو را از طریق درم به پوست انسان انتقال می‌دهند. مطالعات اخیر، نشان داد که فرمولاسیون ذره‌ای، در مقایسه با فرمولاسیون‌های غیر ذره‌ای، نفوذ پذیری بهتری را در فولیکول‌های مو دارد (۱۳).

### تأثیر کافئین در کاهش پف چشم و عیال آن

پلک نازک‌ترین قسمت بدن می‌باشد. تورم و تیرگی پوست این ناحیه را در اصطلاح پف چشم می‌نامند (۱۴). در مطالعه‌ی Lupi و همکاران با استفاده از روش تصویربرداری غیر تهاجمی (Orthogonal polarization spectral)، که در طی آن تعداد مویرگ‌های موجود در واحد سطح پوست اندازه‌گیری می‌شود، مشاهده شد که کاربرد موضعی کافئین ۷ درصد، باعث افزایش نفوذ مویرگ‌های پوستی می‌شود (۱۵). استفاده از کافئین در محصولات آرایشی، یک اصل قوی و وسیع، در تحریک عملکرد میکروسیرکولاسیون محیطی است. این ماده، سبب افزایش گردش خون و روشن شدن گودی‌های سیاه زیر چشم می‌گردد. بررسی اثربخشی محصولات چشمی، نشان می‌دهد که کافئین می‌تواند در کاهش پف کردگی و ظاهر گودی‌های سیاه چشمی، کاربرد داشته باشد. گرم ماساژ حاوی ۵ درصد کافئین، فعالیت گردش موضعی را بهبود می‌بخشد و بازسازی پوست را به دنبال دارد (۱).

محققان بر این عقیده‌اند که قرار دادن کیسه‌های چای سرد بر روی پلک به مدت طولانی، از طریق اثر انقباض عروقی ناشی از کافئین، باعث کاهش پف چشم‌ها می‌شود. با این وجود، مطالعه‌ی Amnuakit و همکاران، در داوطلبان سالم نشان داد که کاربرد ژل کافئین ۳ درصد، تنها در ۲۳/۵ درصد از افراد باعث کاهش پف چشم می‌شود و احتمال می‌رود که با وجود اثر انقباض عروقی ناشی از کافئین، اثر خنک‌کنندگی ژل هیدروفیل، علت اصلی در کاهش پف چشم می‌باشد (۱۴).

### اثر آنتی‌اکسیدانی کافئین و مکانیسم‌های آن

Boaventura و همکاران به آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های C و E، کوآنزیم Q10 و کافئین، در محصولات مراقبت از پوست اشاره کرده‌اند. وجود شواهد قانع‌کننده در مقالات، اثبات‌کننده‌ی قدرت

5- $\alpha$ -reductase، تستوسترون را به دی‌هیدرو تستوسترون (DHT) یا Dihydrotestosterone) تبدیل می‌کند و حساس شدن فولیکول‌های مو به عملکرد DHT منجر به طاسی موی سر می‌گردد. در این مرحله، رشد موهای جدید در حال رشد که نازک‌تر و کوتاه‌تر هستند، پس از چند چرخه، متوقف می‌گردد. از عوامل مهار کننده‌ی فعالیت این آنزیم، می‌توان به کافئین اشاره کرد (۲۳، ۶).

### نفوذ کافئین در فولیکول‌های مو

Teichmann و همکاران بیان کردند که تماس ۲ دقیقه‌ای با شامپوی حاوی کافئین، برای نفوذ عمقی به فولیکول‌های مو کافی است و تا ۴۸ ساعت، حتی پس از شستشوی موها باقی می‌ماند. بررسی درماتو فارماکو کینتیک برای مولکول‌های به کار برده شده به صورت موضعی و مسیرهای نفوذ آن در شرایط *In vivo*، با استفاده از اسکن لیزری میکروسکوپی انجام گردیده است (۲۴).

Otberg و همکاران، مقدار کافئین را در نمونه‌ی خون پس از مصرف موضعی آن اندازه‌گیری کردند. نتایج نشان داد زمانی که منافذ فولیکول‌های مو باز هستند (موی شسته شده و تمیز)، پس از گذشت زمان ۵ دقیقه، معادل ۳/۷۵ نانوگرم/میلی‌لیتر و تا یک ساعت به مقدار ۱۱/۷۵ نانوگرم/میلی‌لیتر کافئین می‌رسد. در صورت بسته بودن منافذ فولیکول‌های مو (موی چرب و شسته نشده)، میزان کافئین در نمونه‌ی خون پس از ۲۰ دقیقه، ۲/۴۵ نانوگرم/میلی‌لیتر قابل تشخیص است. توانایی کافئین برای نفوذ به فولیکول‌های مو و تحریک رشد موی انسان در شرایط *In vitro* با این ماده، ممکن است تأثیر بالینی مهمی در مهار و جلوگیری از ریزش موی آندروژنیک، که مشکل شایع مردان در تمام سنین است، داشته باشد (۲۲).

کافئین باید تنها از طریق اپیدرم بین فولیکولی و بافت‌های چربی آن و به طور احتمالی، از طریق غدد عرق عبور کند. با منافذ فولیکولی مسدود شده، نفوذ کافئین از پوست در زمان بسیار طولانی صورت می‌گیرد و حداکثر غلظت کافئین خون اندازه‌گیری شده در این زمان، به طور کلی کمتر بوده است. نتایج نشان می‌دهد که نفوذ فولیکولی و بین فولیکولی، یک فرایند هم‌زمان است. کینتیک هر دو فرایندهای نفوذ، به احتمال زیاد به ماهیت ماده و ناقل به کار برده شده، وابسته است. آزمایش‌های مربوط، نشان داده‌اند که فولیکول‌های مو، می‌توانند به عنوان یک مخزن برای موادی که به صورت موضعی به کار برده می‌شوند، عمل کنند (۲۵). با این وجود، داده‌ها نشان می‌دهند که از طرف دیگر، فولیکول‌های مو ممکن است مسیرهای دسترسی قابل توجهی را برای ترکیبات و داروهای خاص، فراهم کنند. از این ویژگی، می‌توان در درمان اختلالات پوستی مرتبط با مو، مانند طاسی آندروژنیک استفاده کرد. استفاده از کافئین در مطالعات *In vitro* برای

آپتوتوز با کاربرد موضعی کافئین در تومورهای خوش‌خیم پوستی (بازال سل کارسینوما) و کارسینوما سلول سنگفرشی و عدم تأثیر بر آپتوتوز در مناطق بدون تومور نشان داده شد. همچنین، مشاهده شد که مصرف موضعی کافئین روی موش‌ها، با کاهش تعداد هر دو نوع تومورهای خوش‌خیم و بدخیم و افزایش تخریب کراتینوسیت‌های جهش یافته‌ی p53 پوست با اشعه‌ی UV<sub>B</sub> همراه است (۱۹). Conney و همکاران نشان دادند که در کرم‌های ضد آفتاب، کاربرد ترکیب بنزوات سدیم کافئین نسبت به کافئین در القای آپتوتوز در کراتینوسیت‌های جهش یافته‌ی p53 (مقاوم به آپتوتوز) مؤثرتر بوده است (۲۰).

در مطالعه‌ی Heffernan و همکاران، تأثیر کافئین به صورت مهار مسیر ATR-chk1 روی اثرات مخرب ناشی از UV<sub>B</sub> با مصرف موضعی این ماده در کرم‌های ضد آفتاب یا آماده‌سازی برای حمام آفتاب، رویکردی مناسب برای به حداقل رساندن آسیب‌های ناشی از UV<sub>B</sub> در پوست انسان می‌باشد (۲۱). یکی از مواضع هدف کافئین پس از تابش ATR، UV می‌باشد. پروتئیناز کیناز است که در استرس‌های مختلف، مانند تخریب DNA ناشی از تابش UV دخیل است. کافئین، مهار کننده‌ی ATR است و مانع از رسیدن سلول به بلوغ می‌گردد. در واقع، سلول‌های آسیب دیده به صورت کروماتین‌های فشرده در آمده و آپتوتوز در آن‌ها القا می‌گردد. همچنین، سلول‌های سرطانی که دچار نقص عملکرد p53 شده‌اند، به صورت انتخابی با مهار ATR کشته می‌شوند؛ بدین معنی که کافئین به صورت انتخابی، سلول‌های کلنی‌های p53 جهش یافته را در کراتینوسیت‌ها حذف می‌کند (۲۱).

### اثرات کافئین در تحریک رشد مو

ریزش مو، یک پدیده‌ی شایع است که می‌تواند در مراحل مختلف زندگی مردان و زنان بروز کند. به طور معمول، ریزش مو هر روز رخ می‌دهد، که با رویش موهای جدید، رشد مجدد موها انجام می‌گیرد. وقتی که مقدار ریزش مو بیش از میزان رویش موها باشد، با کاهش کلی مقدار مو روبه‌رو می‌شویم. ریزش مداوم و روزانه‌ی موها، می‌تواند باعث طاسی (آندروژنیک آلوپسی) گردد. امروزه، تلاش شده است راه پیش‌گیری و درمان ریزش مو با استفاده از محصولات تجاری مانند لوسینون‌ها، کرم‌ها و شامپوها انجام پذیرد. این محصولات تجاری، حاوی کافئین با فرمولاسیون Non particulate در بازار، ارایه می‌گردد (۱۳).

فولیکول‌های مو، در یک غلاف محافظ قرار دارند، اما این غلاف مانعی برای نفوذ مولکول‌های آب‌دوست (نظیر کافئین) نمی‌باشد و امکان نفوذ داروهای موضعی از این طریق وجود دارد (۲۲). آنزیم

مو می‌شود. فولیکول‌های موی خانم‌ها (در مقایسه با فولیکول‌های موی آقایان) حساسیت بالاتری نسبت به کافئین دارند. کافئین، اثر تستوسترون را در فولیکول‌های مو در مردان خنثی می‌کند. در فولیکول‌های موی خانم‌ها و آقایان، کافئین بیان پروتئین IGF-1 (Insulin like growth factor-1) -هورمون رشد مؤثر در متابولیسم سلول‌ها و رشد سلولی را افزایش می‌دهد (۶). در مطالعه‌ی Davis و همکاران، توانایی ترکیبی فن‌آوری جدید Caffeine، Dimethicone، Panthenol، Niacinamide و یک پلیمر Acrylate (CNPDA) بررسی و مشخص شد که قطر فیبرهای انتهایی موهای پوست سر، به طور قابل توجهی (در حد ۵-۲ میکرومتر) افزایش می‌یابد. این روش، به عنوان یک روش جدید مقابله کننده با کاهش قطر فیبر مو مطرح شده است. میزان افزایش در سطح مقطع مو، تقریباً ۱۰ درصد است. به علاوه، خواص مکانیکی مو مانند قابلیت انعطاف، نرمی و مقاومت در برابر نیروی شکستن نیز در اثر کافئین افزایش می‌یابد (۲۷). در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، گل‌پور و همکاران ضمن مقایسه‌ی اثربخشی محلول موضعی مینوکسیدیل ۲/۵ درصد و کافئین، با محاسبه‌ی تعداد مو در منطقه‌ی آلوپسی پوست سر، نشان دادند که محلول موضعی مینوکسیدیل ۲/۵ درصد و کافئین، به طور معنی‌داری مؤثرتر از محلول موضعی مینوکسیدیل به تنهایی بوده است. بیشتر محصولات مراقبتی موها که در حال حاضر قابل دسترس هستند، حاوی ترکیبات کافئین با سایر انواعی از مواد شیمیایی می‌باشند (۲۳).

### نتیجه‌گیری

کافئین با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تأثیر بر عملکرد آنزیم‌های فسفو دی‌استراز و 5- $\alpha$ -reductase، در بسیاری از محصولات مراقبتی پوست و مو اغلب به منظور پیش‌گیری از سرطان‌های پوستی، درمان پف چشم، کاهش و درمان ریزش مو استفاده می‌شود. این ماده، با تخریب رادیکال‌های آزاد، القای آپوپتوز در سلول‌های کراتینوسیتی جهش یافته‌ی ژن p53 و مهار ATR، بروز سرطان‌های پوستی ناشی از اشعه‌ی UV را کاهش می‌دهد. همچنین، کافئین با مهار آنزیم فسفو دی‌استراز و افزایش غلظت cAMP سبب رشد مو می‌گردد و با مهار آنزیم 5- $\alpha$ -reductase از ریزش مو جلوگیری می‌کند و اثرات ضد التهابی آن در کاهش پف در چشم مؤثر است. در مجموع، استفاده‌ی گسترده‌تر از خواص بیولوژیکی کافئین در فرآورده‌های پوست و مو و درمان بیماری‌های پوستی قابل توجهی می‌باشد. همچنین، پیشنهاد می‌شود اثر سینرژیستی کافئین در ترکیب با سایر داروها در فرآورده‌های پوستی و عوارض احتمالی آن (نظیر احتمال بروز آلرژی نسبت به کافئین) در سایر مطالعات مورد بررسی قرار گیرد.

تحقیق بر روی مسیر نفوذ پذیری فولیکولی، می‌تواند با ارزش باشد؛ در حالی که کیتیک نفوذ کافئین به طور قابل توجهی متفاوت نشان داده می‌شود. ترکیب Follicular closing technique (FCT) با انتشار سلولی Franz نشان دهنده‌ی یک روش ارزشمند برای بررسی نفوذ فولیکولی کافئین در شرایط *In vitro* است (۲۶).

### مکانیسم‌های احتمالی تأثیر کافئین بر تحریک رشد مو و نفوذ پذیری پوستی

کافئین از طریق مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند بر رشد موها و نفوذ پذیری پوستی تأثیرگذار باشد. این مکانیسم‌ها در ادامه شرح داده می‌شوند.

#### مهار آنزیم فسفو دی‌استراز

اثرات تحریک کننده‌ی کافئین بر رشد مو نیز می‌تواند با توانایی آن در مهار آنزیم‌های PDE توجه شود. فعالیت مهار PDE، غلظت داخل سلولی cAMP را که تحریک کننده‌ی متابولیسم سلولی بدن در بسیاری از سلول‌های جدید است، افزایش می‌دهد. کافئین، کشش عضله‌ی صاف مجاور فولیکول مو را کاهش می‌دهد که باعث تحویل آسان‌تر مواد مغذی از طریق رگ‌های خونی پایلای مو می‌گردد. کافئین، همچنین میکروسیرکولاسیون مویرگی در پوست سر را تحریک می‌کند. در نتیجه، تغذیه‌ی پیاز مو تقویت می‌گردد و رشد موها تسریع می‌شود (۲۰).

#### تحریک رشد فولیکول‌های مو در محیط کشت

مطالعات *In vivo* در کشت فولیکول‌های مو، نشان دهنده‌ی تحریک رشد موها در اثر کافئین می‌باشد. شامپوهای حاوی کافئین در فولیکول‌های مو نفوذ می‌کنند و از این طریق، وارد جریان خون می‌شوند. مکانیسم‌های متفاوتی از عملکرد کافئین بر رشد فولیکول‌های مو مؤثر است. کافئین در غلظت‌های کم با کاهش آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، تأثیر غیر آپوپتوتیک اعمال می‌کند و این تأثیر در غلظت‌های زیاد این ماده دیده نمی‌شود. مکانیسم‌های دیگر تأثیر کافئین در افزایش رشد مو، شامل افزایش سطح پروستاگلاندین یا اثر مهار Cdc2 کیناز و MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinase) می‌باشند. همچنین، اثر آن در مهار فسفو دی‌استراز و آپوپتوز، می‌تواند در بیماران دارای طاسی آندروژنیک مفید واقع شود (۶).

#### وقفه‌ی اثر مهار تستوسترون بر روی رشد فولیکول‌های مو

سرکوب رشد فولیکول‌های موی تحت درمان با تستوسترون، به میزان قابل ملاحظه‌ای با استفاده از کافئین در غلظت‌های ۰/۰۰۱ درصد و ۰/۰۰۵ درصد خنثی می‌شود. علاوه بر این، کافئین به تنهایی منجر به تحریک قابل توجه رشد فولیکولی مو می‌گردد. Fischer و همکاران اشاره کردند که کافئین، باعث افزایش رشد ساقه‌ی مو، طولانی‌تر کردن مدت مرحله‌ی آنازن و تحریک تکثیر کراتینوسیت‌های ماتریس

## References

- Boaventura G, Krause L, Queiroz N, Contreras CG. Cosmetics with caffeine: Real benefits versus marketing claims. Proceedings of the 22<sup>nd</sup> Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists; 2013 Oct 30-Nov 1; Rio de Janeiro, Brazil. 2016.
- Herman A, Herman AP. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26(1): 8-14.
- Vali A, Asilian A, Khalesi E, Khodami L, Shah Talebi MA. Evaluation of the efficacy of topical Caffeine in the treatment of Psoriasis Vulgaris: A randomized, double-blind clinical trial. *Iran J Dermatol* 2006; 8(34): 462-5. [In Persian].
- Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S252-S257.
- Otberg N, Teichmann A, Rasuljev U, Sinkgraven R, Sterry W, Lademann J. Follicular penetration of topically applied caffeine via a shampoo formulation. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 20(4): 195-8.
- Fischer TW, Hipler UC, Elsner P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol* 2007; 46(1): 27-35.
- Trommer H, Neubert RH. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(2): 106-21.
- Touitou E, Levi-Schaffer F, Dayan N, Alhaique F, Riccieri F. Modulation of caffeine skin delivery by carrier design: liposomes versus permeation enhancers. *International Journal of Pharmaceutics* 1994; 103(2): 131-6.
- Mustapha RB, Lafforgue C, Fenina N. Effect of concentration on skin permeation of caffeine from gel formulations. *Journal of Pharmacy and Bioresources* 2010; 7(2): 43-54.
- Shakeel F, Ramadan W. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 75(1): 356-62.
- Lopes LB. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics* 2014; 6(1): 52-77.
- Bourgeois S, Bolzinger MA, Pelletier J, Valour JP, Briancon S. Caffeine microspheres - an attractive carrier for optimum skin penetration. *Int J Cosmet Sci* 2010; 32(4): 318.
- Schneider M. Investigation of nanoparticulate formulation intended for caffeine delivery to hair follicles [Dissertation]. Saarbrücken, Germany: Saarland University; 2013.
- Amnuait T, Maneenuan D, Boonme P. Evaluation of caffeine gels on physicochemical characteristics and in vivo efficacy in reducing puffy eyes. *J App Pharm Sci* 2011; 1(2): 56-9.
- Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, Bottino D, Bouskela E. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(2): 102-7.
- Leon-Carmona JR, Galano A. Is caffeine a good scavenger of oxygenated free radicals? *J Phys Chem B* 2011; 115(15): 4538-46.
- Kerzendorfer C, O'Driscoll M. UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *J Invest Dermatol* 2009; 129(7): 1611-3.
- Abel EL, Hendrix SO, McNeely SG, Johnson KC, Rosenberg CA, Mossavar-Rahmani Y, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(5): 446-52.
- Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Liao J, Yang CS, et al. Topical applications of caffeine or (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) inhibit carcinogenesis and selectively increase apoptosis in UVB-induced skin tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(19): 12455-60.
- Conney AH, Kramata P, Lou YR, Lu YP. Effect of caffeine on UVB-induced carcinogenesis, apoptosis, and the elimination of UVB-induced patches of p53 mutant epidermal cells in SKH-1 mice. *Photochem Photobiol* 2008; 84(2): 330-8.
- Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P. ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol* 2009; 129(7): 1805-15.
- Otberg N, Patzelt A, Rasulev U, Hagemester T, Linscheid M, Sinkgraven R, et al. The role of hair follicles in the percutaneous absorption of caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(4): 488-92.
- Golpour M, Rabbani H, Farzin D, Azizi F. Comparing the effectiveness of local solution of minoxidil and caffeine 2.5% with local solution of minoxidil 2.5% in treatment of androgenetic alopecia. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2013; 23(106): 30-6. [In Persian].
- Teichmann A, Richter H, Knorr F, Antoniou C, Sterry W, Lademann J. Investigation of the penetration and storage of a shampoo formulation containing caffeine into the hair follicles by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Phys Lett* 2007; 4(6): 464-8.
- Treffel P, Muret P, Muret-D'Aniello P, Coumes-Marquet S, Agache P. Effect of occlusion on in vitro percutaneous absorption of two compounds with different physicochemical properties. *Skin Pharmacol* 1992; 5(2): 108-13.
- Trauer S, Patzelt A, Otberg N, Knorr F, Rozycki C, Balizs G, et al. Permeation of topically applied caffeine through human skin--a comparison of in vivo and in vitro data. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(2): 181-6.
- Davis MG, Thomas JH, van de Velde S, Boissy Y, Dawson TL, Iveson R, et al. A novel cosmetic approach to treat thinning hair. *Br J Dermatol* 2011; 165(Suppl 3): 24-30.

## Review of the Mechanisms of Caffeine Effect on Skin and Hair Health

Hanieh Sharifian-Koupaiee<sup>1</sup>, Zahra Mollabashi<sup>2</sup>, Fariba Jaffary<sup>3</sup>, Mohammad Ali Nilforoushzadeh<sup>4</sup>

### Review Article

#### Abstract

Caffeine -a methylxanthine derived from purine- is found in the various plants (coffee, tea, cola) all over the world and is widely used in cosmetics due to its ability to penetrate in skin barriers. In this paper, the mechanism of broad effects of caffeine on skin and hair is discussed. Commercial use of caffeine in the formulation of cosmetics (e.g. sunscreen products) can effectively reduce Ultraviolet (UV) irradiation side effects and devastating UV induced free radicals. It inhibits phosphodiesterase activity, increases the concentration of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and augments apoptosis in damaged keratinocytes of skin. Caffeine inhibits cell cycle and induces apoptosis by inhibition of ataxia-telangiectasia mutated and Rad3-related (ATR), cycle ATR-chk function. On the other hand, Caffeine is topically used in shampoo as an adjuvant for hair loss treatment. Increasing the cAMP concentration caused by caffeine reduces the tension in smooth muscle near the hair follicle and leads to easier delivery of nutrients through blood vessels. It also prevents negative effects of testosterone on hair follicles in men. Most of currently used hair products contain caffeine. Detailed mechanisms of other effects of caffeine in this field are also discussed.

**Keywords:** Caffeine, Skin, Hair, Mechanism of action

**Citation:** Sharifian-Koupaiee H, Mollabashi Z, Jaffary F, Nilforoushzadeh MA. **Review of the Mechanisms of Caffeine Effect on Skin and Hair Health.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(376): 299-305

1- Researcher, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Researcher, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

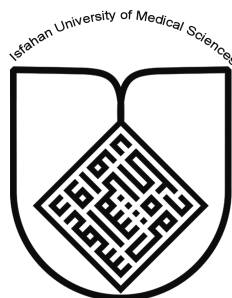
4- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Fariba Jaffary, Email: Jaffary@pharm.mui.ac.ir

### ***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, Lewis 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** PhD, Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, French Institute of Health and Medical Research, 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 Iraj** 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. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
29. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
30. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
31. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
32. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran





## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 376, 4<sup>th</sup> Week May 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy edit, Layout edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

Farzanegan Radandish Publications

E-mail: [f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

<http://www.farapub.com>

Circulation: 500

---

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

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

---

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

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