



بررسی تأثیر ویتامین C بر نشانگرهای التهابی و فیبرینولیتیک دهلیزی در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر در مرکز قلب بوشهر: کار آزمایی شاهددار تصادفی

پریسا اسکندری (MSc)^{۱*}، شهناز پولادی (PhD)^۲، عبدالرسول انوری پور (MD)^{۳**}

^۱ گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۲ گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

^۳ گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۸/۱۱/۲۱ - پذیرش مقاله: ۹۹/۸/۷)

چکیده

زمینه: عمل بای پس عروق کرونر (CABG) با پمپ قلبی ریوی ممکن است باعث واکنش‌های التهابی سیستمیک با آزاد کردن سایتوکاین شود؛ که منجر به نارسایی ارگان‌های بدن می‌شود. ویتامین C دارای خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ویتامین C بر نشانگرهای التهابی و فیبرینولیتیک دهلیزی در بیماران تحت CABG است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی شاهددار تصادفی شده یک سو کور، ۸۰ بیمار به دو گروه آزمون و کنترل تخصیص داده شدند. به بیماران در گروه آزمون ۲ گرم ویتامین C به صورت داخل وریدی ۱۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی و به بیماران در گروه کنترل به همان مقدار نرمال سالین معادل ۴ آمپول ۵ سی‌سی در زمان مشابه از طریق داخل وریدی تزریق شد. نمونه خون شریانی در فواصل زمانی معین از طریق آرتریال لاین برای تعیین تعیین سطح IL6 و hsCRP گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۴ استفاده شد.

یافته‌ها: تغییر ایجاد شده در مقادیر آزمایشگاهی اینترلوکین ۶ در زمان‌های مشخص تفاوت معناداری از نظر آماری نداشتند ($p > 0.05$). تغییر ایجاد شده در مقادیر آزمایشگاهی hsCRP تنها در ۲۴ ساعت بعد از عمل CABG تفاوت معناداری از نظر آماری مشاهده گردید. بروز فیبرینولیتیک دهلیزی بعد از مداخله تفاوت معناداری از نظر آماری نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که اسید اسکوربیک تأثیری در کاهش IL6 و hsCRP در بیماران تحت جراحی CABG ندارد و همچنین باعث کاهش فیبرینولیتیک دهلیزی پس از CABG نمی‌شود.

واژگان کلیدی: ویتامین C، نشانگرهای التهابی، فیبرینولیتیک دهلیزی، جراحی بای پس عروق کرونر

^{**}بوشهر، گروه پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

مقدمه

در بین بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عروق کرونر^۱ بیشترین نسبت را به خود اختصاص داده است. یکی از روش‌های اصلی درمانی بیماری عروق کرونر، جراحی بای پس عروق کرونر (CABG)^۲ می‌باشد (۱). پیوند روی شریان‌های کرونری اولین بار در سال ۱۹۶۴ توسط مایکل دبکی انجام شد و از آن پس استفاده از جراحی CABG جهت درمان بیماری‌های عروق کرونر، روز به روز در حال افزایش است (۲) و امروزه یکی از درمان‌های استاندارد و رایج بیماری‌های عروق کرونر است (۳). بر طبق مطالعات انجام شده عمل CABG در کشورهای توسعه یافته شایع است، سالانه بیش از ۵۱۵ هزار عمل جراحی بای پس عروق کرونر در ایالات متحده و هفده هزار مورد در استرالیا انجام می‌شود (۴). در ایران نیز سالانه بیش از ۳۰ هزار جراحی قلب باز در مراکز مختلف درمانی صورت می‌گیرد که ۶۰-۵۰ درصد از این اعمال جراحی قلب به بای پس عروق کرونر اختصاص داده شده است (۱). اگر چه این عمل جراحی یک روش معمول در سراسر جهان است اما عوارض جانبی و مرگ و میر بعد از این عمل جراحی هنوز به طور غیر قابل قبولی بالا می‌باشد (۵).

CABG به‌طور معمول با استفاده از پمپ قلبی ریوی (CPB)^۳ انجام می‌شود (۶). که در تمام بیماران باعث پاسخ التهابی سیستمیک فوری با آزاد کردن سایتوکاین در گردش خون به خصوص در اولین ساعت پس از پمپ قلبی ریوی می‌شود (۷). سایتوکاین نقش محوری در پاتوفیزیولوژی التهاب حاد مرتبط با عمل جراحی قلب دارد. سایتوکین‌های التهابی نقش محوری در تحریک

التهاب به خصوص با افزایش سطح پلاسمایی IL6^۴، IL8، TNF α و IL-1 β دارند (۸). بیشترین سایتوکاین در ارتباط با جراحی قلب TNF α ^۵، ایتروکین (۱، ۶، ۸ و ۱۰) است. بیشترین عوارض بعد از عمل جراحی CABG به علت التهاب سیستمیک بیش از حد می‌باشد (۵). پروتئین واکنشی سی^۶ (CRP) یکی دیگر از نشانگرهای اصلی التهاب است (۹). که در پاسخ به التهاب سریعاً افزایش می‌یابد (۱۰). جراحی قلب با بای پس قلبی ریوی باعث ایجاد یک پاسخ التهابی سیستمیک تا حد زیادی از طریق تماس خون با سطوح خارجی مدار CBP و فعال شدن کمپلمان می‌شود. توسعه استراتژی برای کنترل پاسخ التهابی در بیماران تحت عمل جراحی قلب در حال حاضر مرکز توجه پژوهش‌هاست. تکنیک‌های متنوع از جمله حفظ ثبات همودینامیک، حداقل قرارگیری در معرض مدار بای پس قلبی ریوی و عوامل دارویی و ایمنی در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱). بیماران تحت جراحی قلب با بای پس قلبی ریوی (CPB) یک سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS)^۷ پیچیده را تجربه می‌کنند. SIRS بعد از عمل قلبی در اثر تروما جراحی ایجاد می‌شود. تماس اجزا خون با سطح مدار CBP، آسیب ایسکمی - جریان مجدد، اندوتوکسمی، تروما ناشی از عمل جراحی از علل احتمالی این واکنش التهابی است (۱۲). این پاسخ التهابی ممکن است باعث بروز عوارض بعد از عمل، از جمله اختلال عملکرد قلبی، نارسایی تنفسی، کلیوی و اختلال عملکرد عصبی، اختلالات خونریزی، تغییر عملکرد کلیه و در نهایت، نارسایی ارگان‌های متعدد می‌شود. تعدادی از

¹ Coronary Artery Bypass Graft

² Coronary Artery Bypass Graft

³ Cardiopulmonary bypass

⁴ Interleukin 6

⁵ Tumor Necrosis Factor - Alpha

⁶ C Reactive Protein

⁷ Systemic Inflammatory Response Syndrome

استراتژی‌های مختلف، از جمله داروهای جدید، مدارهای CPB و اجزای سازنده و تکنیک‌های جراحی، برای به حداقل رساندن تأثیر SIRS در نتیجه جراحی قلب در طول چند سال گذشته استفاده شده است (۱۳).

ویتامین C دارای خاصیت ضد التهابی است و مصرف آن یکی از راهکارهای پیشنهادی در جهت کاهش میزان فاکتورهای التهابی می‌باشد (۱۴). این ویتامین به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی محلول در آب (۱۵) و از سیستم‌های مهم ارگان‌ها (سیستم‌های قلبی عروقی، عصبی و کلیوی) در هنگام التهاب و استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۲). ویتامین C داروی آنتی اکسیدان شناخته شده‌ای در منابع پزشکی معتبر و جزء داروهای بدون نسخه می‌باشد (۱۶). این ویتامین به عنوان جاروکننده رادیکال‌های آزاد عمل می‌نماید (۱۷). این ویتامین نتایج کلینیکی و اقتصادی از جمله مدت اقامت در ICU و بیمارستان، مدت زمان تهویه مکانیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۸).

از آنجا که عمل جراحی قلب با CPB، ممکن است باعث درجات مختلفی از واکنش‌های التهابی نامطلوب شود و این واکنش‌ها ممکن است منجر به عوارض عمده از جمله: اختلال عملکرد قلبی، نارسایی تنفسی، کلیوی و اختلال عملکرد عصبی، و در نهایت، نارسایی ارگان‌های متعدد و افزایش بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)^۸ و بیمارستان شود (۱۳). توسعه استراتژی برای کنترل پاسخ التهابی تحت عمل جراحی قلب در حال حاضر مورد توجه کارهای تحقیقاتی است. تکنیک‌های متنوع از جمله حفظ ثبات همودینامیک، به حداقل رساندن قرار گرفتن در معرض مدار بای پس قلبی ریوی و عوامل دارویی (کورتیکواستروئید، میلرینون) و عوامل ایمنی در مطالعات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱).

با توجه به اینکه ویتامین C خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی دارد و احتمال دارد باعث کاهش نشانگرهای التهابی و در نتیجه آن، کاهش عوارض ناشی از عمل جراحی CABG با CPB شود و علاوه بر آن به دلیل داشتن عوارض پایین ویتامین C، پذیرش گسترده و کم هزینه بودن، امکان استفاده و دسترسی آسان و مطالعات کمی که در این زمینه انجام شده و همچنین تفاوت نتایج مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر ویتامین C بر فاکتورهای التهابی (۱۹) ضرورت انجام این مطالعه را تبیین می‌نماید. لذا این مطالعه با هدف تعیین تأثیر ویتامین C تزریقی بر روی نشانگرهای التهابی قلبی و فیبرینولیتیک در بیماران تحت عمل بای پس عروق کرونر در بیمارستان آموزشی درمانی قلب بوشهر طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی شاهددار تصادفی یک سو کور (Randomized Controlled Trial (RCT می‌باشد که در سال ۱۳۹۶ بر روی ۸۰ بیمار در ۲ گروه از بیماران زن و مرد تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر با پمپ قلبی ریوی در مرکز قلب بوشهر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شده است. برای محاسبه حجم نمونه از آزمون تفاوت بین دو میانگین وابسته (جفت‌های همسان) استفاده گردید. میانگین تغییرات hsCRP^۹ در گروه مداخله ۳ و در گروه شاهد ۱ میلی گرم در لیتر در نظر گرفته شد. انحراف معیار تغییرات در هر دو گروه مساوی و برابر ۵ فرض شد. حجم نمونه برآورد شده با استفاده از نرم‌افزار Gpower 3.1.9.2 با توان آزمون ۸۰ درصد و $\alpha=0/05$ ، ۴۰ بیمار در هر گروه محاسبه گردید.

^۸ Intensive Care Unit

^۹ High Sensitivity C-Reactive Protein

معیارهای ورود شامل موارد زیر بود: بیماران کاندید عمل جراحی بای پس عروق کرونر انتخابی با پمپ قلبی ریوی، محدوده سنی بین ۴۰ تا ۸۰ سال، عدم بیماری بدخیم همزمان، عدم سابقه واکنش‌های افزایش حساسیت، عدم سابقه بستری بیمار با فیبریلاسیون دهلیزی، نداشتن ترومای بزرگ و یا جراحی‌های عمده طی ۶ ماه قبل از عمل، نداشتن کسر جهشی کمتر از ۳۰ درصد، نداشتن نارسایی کلیه.

معیارهای خروج هم شامل: واکنش دارویی و هرگونه مشکل حین عمل جراحی و بیهوشی و بروز فیبریلاسیون دهلیزی حین عمل جراحی بود.

بیماران با استفاده از روش تصادفی‌سازی بلوک (Block Randomization) به یکی از گروه‌های آزمون و کنترل تخصیص داده شدند که در این روش ۲۰ بلوک ۴ تایی در نظر گرفته شده که شماره بلوک‌ها با توجه به برنامه Exell تعیین شده است.

از آنجایی که بیماران از نوع داروی موجود در سرماها (ویتامین C یا نرمال سالین) مطلع نبودند لذا این مطالعه یک مطالعه کار آزمایی شاهددار موازی یک سوکور است. پژوهشگر پس از اخذ رضایت آگاهانه کتبی از بیماران در زمان ورود بیمار به اتاق عمل و قبل از شروع عمل جراحی، اطلاعات جمعیت‌شناختی، تن‌سنجی و اجتماعی - اقتصادی شرکت کنندگان در پژوهش، ریسک فاکتورها (دیابت (D.M)^{۱۰}، فشارخون بالا (HTN)^{۱۱} و چربی خون بالا (HLP)^{۱۲} در چک لیست تهیه شده ثبت کرد. برای انجام مداخله به بیماران در گروه آزمون ۲ گرم ویتامین C به صورت داخل وریدی (آمپول ۵۰۰ میلی‌گرمی، شرکت داروپخش) ۱۰ دقیقه بعد از القای بیهوشی و به بیماران در گروه کنترل به همان مقدار نرمال

سالیین معادل ۴ آمپول ۵ سی‌سی در زمان مشابه از طریق داخل وریدی تزریق شد. نمونه خون ۱۰ دقیقه قبل از مداخله و پایان CPB و ۲۴ ساعت بعد از عمل جراحی CABG از طریق آرتریال لاین^{۱۳} گرفته شده بود و به منظور تعیین میزان IL6 و hsCRP، تمام نمونه‌ها بلافاصله در یک فلاسک سرد قرار داده شد برای جلوگیری از آزادسازی سایتوکین‌های لکوسیت، در عرض چند دقیقه، از سلول‌ها توسط سانتریفوژ به مدت ۵ دقیقه (G۲۰۰۰) جدا شد و سرم منجمد در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان مورد سنجش قرار داده شدند و با استفاده از روش ایمنوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA) کیت assay Technology Laboratory Bio جهت اندازه‌گیری IL6 و کیت Biomerica جهت اندازه‌گیری سطح (hsCRP) انجام شد. میزان‌های IL6 و hsCRP پس از مشخص شدن نتیجه آزمایش در چک لیست ثبت شد. بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از عمل جراحی نیز از طریق الکتروکاردیوگرام ارزیابی شد و در چک لیست ثبت شد و جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۴ و از آزمون‌های تی مستقل (ایترلوکین ۶، hsCRP، سن، قد، وزن، نمایه توده بدنی، مدت اقامت زمان پمپ قلبی ریوی)، کای دو (جنس، تحصیلات، شغل، پرفشاری خون، چربی خون، دیابت و مصرف سیگار) و آزمون غیرپارامتریک من ویتنی (مدت اقامت در بیمارستان) استفاده گردید. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

برای انجام این مطالعه مجوز لازم از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اخذ گردید (شماره مجوز: ۳۱. ۱۳۹۵. IR.BPUMS.REC و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه برای

¹⁰ Diabetic Mellitus

¹¹ Hypertension

¹² Hyperlipidemia

¹³ Arterial Line

شرکت در مطالعه از همه بیماران اخذ شد. همچنین برای ورود و انجام پژوهش مجوز لازم از مرکز قلب بوشهر اخذ گردید. قبل از ورود اولین نمونه، این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به شماره IRCT2015120922466N10 ثبت شد.

یافته‌ها

این پژوهش با هدف تعیین تأثیر ویتامین C بر نشانگرهای التهابی و فیبریلاسیون دهلیزی در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر در مرکز قلب بوشهر در سال ۹۶-۱۳۹۵ انجام شد. در این مطالعه ۸۰ بیمار که تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بودند، شرکت داشتند.

که ۴۰ بیمار در گروه آزمون و ۴۰ بیمار در گروه کنترل بودند. میانگین و انحراف معیار سن شرکت کنندگان در گروه آزمون 58.70 ± 9.46 و در گروه کنترل 60.65 ± 9.01 بود. اکثریت شرکت کنندگان (۵۷/۵ درصد) مرد (۴۷/۵ درصد) بی‌سواد، (۵۲/۵ درصد) بیکار بودند. میانگین و انحراف معیار نمایه توده بدن شرکت کنندگان در گروه آزمون 27.58 ± 4.37 و در گروه کنترل 26.03 ± 3.49 بود. همانگونه که در جدول ۱ نشان داده شده است تمامی مشارکت کنندگان در پژوهش در گروه آزمون و کنترل از حیث اطلاعات جمعیت‌شناختی هیچ گونه تفاوتی نداشتند. ($p > 0.05$)

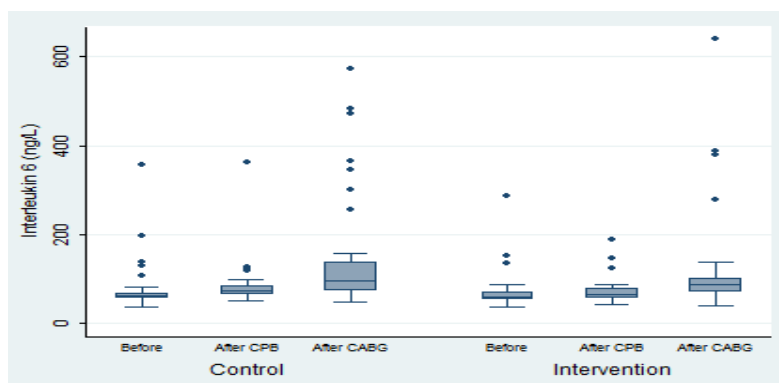
جدول (۱) مقایسه اطلاعات اجتماعی اقتصادی، تن‌سنجی و بالینی دو گروه شرکت کننده				
متغیر	آزمون	کنترل	p value	
سن*	$58.70 (9 \pm 4.6)$	$60.65 (9 \pm 0.1)$	۰/۳۴	
قد (سانتی متر)*	$161.07 (9 \pm 4.7)$	$161.72 (10 \pm 0.4)$	۰/۷۶	
وزن (کیلوگرم)*	$70.67 (10 \pm 5.6)$	$68.30 (12 \pm 3.2)$	۰/۳۵	
نمایه توده بدنی*	$27.58 (4 \pm 3.7)$	$26.03 (3 \pm 4.9)$	۰/۰۸	
مدت زمان پمپ قلبی ریوی*	$117.90 (39 \pm 9.2)$	$137.12 (53 \pm 1.3)$	۰/۰۷	
جنس**	مرد	۲۲ (۵۵)	۰/۸۲	۲۳ (۵۷/۵)
	زن	۱۸ (۴۵)		۱۷ (۴۲/۵)
تحصیلات**	بی سواد	۱۹ (۴۷/۵)	۰/۹۰	۱۷ (۴۲/۵)
	کم سواد	۱۳ (۳۲/۵)		۱۴ (۳۵)
	باسواد	۸ (۲۰)		۹ (۲۲/۵)
شغل**	بیکار	۲۰ (۵۰)	۰/۶۱	۲۱ (۵۲/۵)
	کارمند	۲ (۵)		۴ (۱۰)
	آزاد	۱۸ (۴۵)		۱۵ (۳۷/۵)
پرفشاری خون**	ندارد	۱۵ (۳۷/۵)	۰/۸۱	۱۶ (۴۰)
	دارد	۲۵ (۶۲/۵)		۲۴ (۶۰)
چربی خون**	ندارد	۳۰ (۷۵)	۰/۱۵	۲۴ (۶۰)
	دارد	۱۰ (۲۵)		۱۶ (۴۰)
دیابت**	ندارد	۲۵ (۶۲/۵)	۰/۴۹	۲۲ (۵۵)
	دارد	۱۵ (۳۷/۵)		۱۸ (۴۵)
مصرف سیگار**	ندارد	۱۹ (۴۷/۵)	۱	۱۹ (۴۷/۵)
	دارد	۲۱ (۵۲/۵)		۲۱ (۵۲/۵)
مدت اقامت در بیمارستان***	36.90	44.10	۰/۱۵	

* (انحراف معیار \pm میانگین فراوانی (درصد) *** من ویتنی (میانگین رتبه)

زمانی ۱۰ دقیقه قبل از مداخله: ($p=0/89$) و در پایان CPB ($p=0/77$) تفاوت معناداری از نظر آماری نداشتند ولی تغییر ایجاد شده در مقادیر آزمایشگاهی hsCRP در مقطع زمانی ۲۴ ساعت بعد از عمل CABG ($p=0/59$) تفاوت معناداری از نظر آماری داشتند که نشان داد میزان hsCRP ۲۴ ساعت بعد از CABG در گروه آزمون بیشتر از گروه کنترل است. جدول ۲ و نمودار ۲ این نتایج را نمایش می‌دهد.

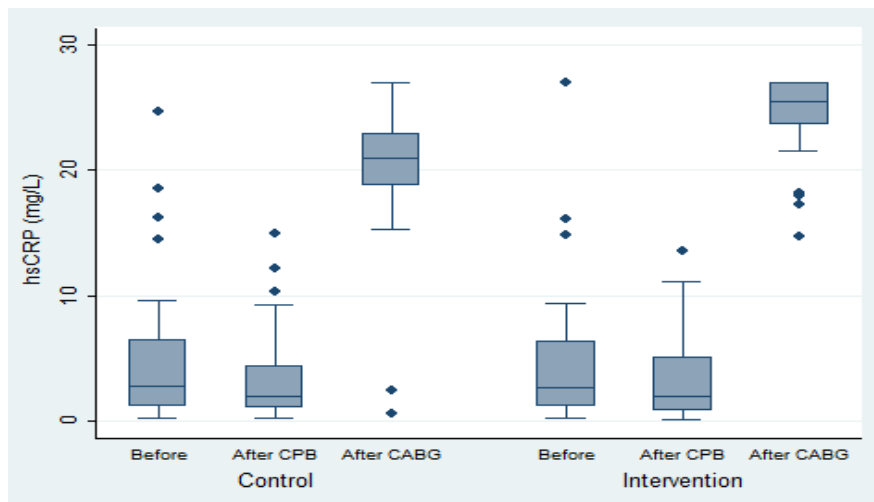
بر اساس یافته‌های به دست آمده از این مطالعه تغییر ایجاد شده در مقادیر آزمایشگاهی اینترلوکین ۶ در مقاطع زمانی ۱۰ دقیقه قبل از مداخله: ($p=0/59$)، در پایان CPB ($p=0/15$) و در ۲۴ ساعت بعد از عمل CABG ($p=0/27$) تفاوت معناداری از نظر آماری نداشتند. جدول ۲ و نمودار ۱ این نتایج را نمایش می‌دهد. بر اساس یافته‌های به دست آمده از این مطالعه تغییر ایجاد شده در مقادیر آزمایشگاهی hsCRP در مقاطع

جدول ۲) مقایسه میانگین مقادیر آزمایشگاهی IL6 و hsCRP قبل و بعد از مداخله در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بین دو گروه آزمون و کنترل در مرکز قلب بوشهر				
p value	کنترل	آزمون	متغیر	
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین		
۰/۵۹	۷۵/۹۳ (۵۳ \pm ۷۵)	۷۰/۲۳ (۴۱ \pm ۴۳)	۱۰ دقیقه قبل از مداخله	IL6
۰/۱۵	۸۴/۲۴ (۴۹ \pm ۲۶)	۷۱/۵۶ (۲۷ \pm ۶۱)	پایان CPB	
۰/۲۷	۱۴۸/۲۴ (۱۲۸ \pm ۰۱)	۱۱۸/۵۷ (۱۱۲ \pm ۶۷)	۲۴ ساعت بعد از CABG	
۰/۸۹	۴/۳۰ (۴ \pm ۳۹)	۴/۴۵ (۵ \pm ۳۳)	۱۰ دقیقه قبل از مداخله	hsCRP
۰/۷۷	۳/۳۴ (۳ \pm ۵۲)	۳/۱۲ (۳ \pm ۱۸)	پایان CPB	
۰	۲۰/۳۵ (۵ \pm ۲۶)	۲۴/۵۲ (۳ \pm ۲۸)	۲۴ ساعت بعد از CABG	



نمودار ۱) مقایسه تغییرات مقادیر آزمایشگاهی IL6 قبل و بعد از مداخله در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بین دو گروه آزمون و کنترل در مرکز قلب بوشهر

Fig 1) Comparison data changes in IL 6 level at before and after intervention in coronary artery bypass patients between the experimental and control groups in Bushehr Heart center



نمودار ۲) مقایسه تغییرات مقادیر آزمایشگاهی hsCRP قبل و بعد از مداخله در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بین دو گروه آزمون و کنترل در مرکز قلب بوشهر

Fig 2) Comparison data changes in hsCRP at before and after intervention in coronary artery bypass patients between the experimental and control groups in Bushehr Heart center

بر اساس یافته‌های به دست آمده از این مطالعه تغییر
ایجاد شده در فیبرینولیتیک دهلیزی بعد از مداخله
۳ این نتایج را نمایش می‌دهد.
($p=0/1$) تفاوت معناداری از نظر آماری نداشتند. جدول

جدول ۳) مقایسه تغییرات فیبرینولیتیک دهلیزی بعد از مداخله در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر بین دو گروه آزمون و کنترل در مرکز قلب بوشهر				
p value	کنترل	آزمون	متغیر	
	فراوانی (درصد)	فراوانی (درصد)		
۰/۱	۳۲ (۸۰)	۳۷ (۹۲/۵)	ندارد	فیبرینولیتیک
	۸ (۲۰)	۳ (۷/۵)	دارد	دهلیزی

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که پاسخ التهابی در بیماران تحت عمل جراحی قلب را می‌توان با اصلاح تکنیک‌های جراحی و پرفیوژن، اصلاح اجزای مدار یا استفاده از استراتژی‌های دارویی کاهش داد (۲۰). مطالعه شفیع و همکاران که به بررسی تأثیر آن استیل سیستین و ملاتونین بر آسیب جریان خون مجدد در بیماران تحت پیوند بای پس عروق کرونر پرداخته بود، نشان داد که ملاتونین و آن استیل سیستین، آنتی اکسیدان‌های قوی با کارایی مشابه از نظر کاهش آسیب قلبی مربوط به

بحث

در مطالعه ما هر چند میزان اینترلوکین ۶ بعد از مداخله در گروه مداخله کاهش یافته بود ولی این کاهش از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت همچنین میزان hsCRP بعد از CPB کاهش یافته ولی این کاهش از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ولی میزان hsCRP در گروه مداخله، ۲۴ ساعت بعد از CABG افزایش یافته بود که از نظر آماری معنادار بود. میزان AF در گروه مداخله کمتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت.

CABG و استرس اکسیداتیو با دوز مصرفی برای مداخله هستند (۲۱). در مطالعه انوری پور و همکاران که به مقایسه تأثیر آن استیل سیستین و پروپوفول به عنوان آنتی اکسیدان بر مارکرهای التهابی در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر پرداخته بود، در آن به نقش مشابه اثرات پروپوفول و آن استیل سیستین بر سطح مارکرهای التهابی IL-6، IL-3، TNF-a در حین بای پس و پس از عمل جراحی اشاره شده است (۲۲). یافته‌های مطالعه نادر و همکاران که به بررسی تأثیر کاردیوپلژی سووفلوران بر پاسخ و فعالسازی نوتروفیل بعد از بای پس قلبی ریوی پرداخته بود نشان داد که افزودن سووفلوران به محلول کاردیوپلژی حین CPB باعث مهار نوتروفیل و کاهش IL8 می‌شود (۲۳). یافته‌های مطالعه برال (Brull) و همکاران که به بررسی تأثیر داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) بر غلظت ایترلوکین ۶ بعد از عمل CABG پرداخته بود نشان داد که درمان با داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین بعد از CABG با کاهش IL-6 همراه است (۲۴). نتایج این پژوهش‌ها با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است که می‌تواند به علت استفاده از تکنیک‌های جراحی متفاوت و یا داروهای ضد التهاب دیگر و یا تعداد نمونه‌های بیشتر این مطالعات باشد. در مطالعه صدیقی‌نژاد و همکاران که به بررسی تأثیر سلنیوم با دوز پایین بر پاسخ التهابی در جراحی پیوند بای پس عروق کرونر پرداخته است هیچ اثر بالینی یا تغییراتی در پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از CABG با پمپ قلبی ریوی مشاهده نشده است. نتیجه این مطالعه با یافته‌های مطالعه ما همخوانی دارد که البته نوع داروی داده شده متفاوت بود (۲۵). یافته‌های پژوهش انجام شده توسط جویبار و همکاران نشان داد اسید اسکوربیک هیچ تأثیری بر روی کاهش

IL6 و IL8 در طول CPB نداشت (۱۹) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد که می‌تواند به علت روش کار تقریباً مشابه این دو روش باشد که البته تعداد نمونه‌های مطالعه ما بیشتر بود.

نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعه قلی‌پور برادری و همکاران، در خصوص تأثیر ویتامین C بر hsCRP متناقض است. یافته‌های مطالعه قلی‌پور و همکاران، نشان داد ویتامین C تزریقی می‌تواند موجب کاهش فاکتور التهابی CRP در افراد همودیالیزی شود (۲۶). یکی از دلایل تناقض این است که در مطالعه ما به گروه مداخله، ویتامین C، ۱۰ دقیقه قبل از اینداکشن یعنی قبل از شروع عمل CABG و قبل از CPB داده شد ولی در مطالعه قلی‌پور و همکاران ویتامین C، بعد از پایان دیالیز داده شده است. بیماران همودیالیزی به علت محلول بودن ویتامین C در آب و از دست رفتن آن از طریق غشای دیالیز با کمبود این ویتامین مواجه می‌باشند (۲۶). در مطالعه ما نیز در همه بیماران از هموفیلتر استفاده شده و از آنجا که ویتامین C قبل از القای بیهوشی و قبل از CPB به صورت تک دوز داده شده احتمال دارد ویتامین C از طریق هموفیلتر حین CPB دفع شده باشد و غلظت سرمی ویتامین C کاهش یافته باشد. یکی دیگر از دلایل دیگر تناقض در نتایج این دو پژوهش در نمونه‌های مورد پژوهش است.

نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعه الشافی و همکاران، که یک مطالعه تصادفی آینده‌نگر بر روی ۱۰۰ بیمار کاندید CABG با هدف تعیین نقش مهم خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی ویتامین C در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی (AF) در اوایل دوره بعد از عمل پس از عمل بای پس عروق کرونر بود (۲۷) متناقض است. یکی از دلایل تناقض زمان و دوز ویتامین C تجویزی است که در مطالعه ما به گروه مداخله، ویتامین

C. ۱۰ دقیقه قبل از اینداکشن یعنی قبل از شروع عمل CABG و قبل از CPB داده شد ولی در مطالعه الشافی و همکاران، به مدت ۵ روز اسید اسکوربیک ۲ گرم روزانه در ۴ دوز تجویز شده بود. از دیگر دلایل تناقض می‌توان به تجویز بتا بلوکر علاوه بر ویتامین C و تعداد نمونه‌های بیشتر در مطالعه الشافی و همکاران اشاره کرد. یافته‌های مطالعه پاپولیدیس (Papolidis) و همکاران، که با هدف ارزیابی اثربخشی پروفیلاکسی مکمل ویتامین C در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی بعد از CABG انجام شده است، نشان داده که مکمل ویتامین C بروز فیبریلاسیون بعد از CABG را کاهش می‌دهد، و باعث کاهش زمان مورد نیاز برای بازسازی ریتم و طول مدت بستری می‌شود (۲۸). نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است. در مطالعه پاپولیدیس و همکاران، گروه مداخله علاوه بر دریافت ۲ گرم ویتامین C به صورت داخل وریدی قبل از عمل، ۵۰۰ میلی گرم ویتامین C به صورت ۲ بار در روز از روز اول بعد از عمل به مدت ۵ روز دریافت کردند. اما در مطالعه ما گروه مداخله فقط ویتامین C را به صورت تک دوز ۲ گرم بعد از القای بیهوشی دریافت کردند و این می‌تواند یکی از دلایل تناقض در نتایج این دو پژوهش باشد. از دلایل دیگر می‌تواند تعداد نمونه‌های بیشتر مطالعه پاپولیدیس و همکاران باشد.

یافته‌های مطالعه موسوی و همکاران، که به ارزیابی اثر تجویز همزمان اسید اسکوربیک با بتابلوکرها در کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از CABG پرداخته بود نشان داد که اسید اسکوربیک درمانی بی‌خطر، ارزان و کم عارضه است و بخوبی تحمل می‌شود، تجویز همزمان مکمل اسید اسکوربیک قبل و بعد از عمل جراحی به همراه رژیم معمول بتابلوکر در بیمارانی که تحت عمل CABG قرار می‌گیرند در کاهش بروز

فیبریلاسیون دهلیزی مفید خواهد بود. در این مطالعه، ۵۰ بیمار به عنوان گروه اسید اسکوربیک و ۵۰ بیمار به عنوان کنترل مطالعه را کامل کردند. بروز کلی فیبریلاسیون دهلیزی در گروه اسید اسکوربیک چهار درصد و در گروه کنترل ۲۶ درصد بود (۲۹). نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است که می‌تواند به این علت باشد که در مطالعه موسوی و همکاران گروه مداخله علاوه بر ویتامین C، بتابلوکر نیز دریافت کرده بودند. از دلایل دیگر می‌تواند تعداد نمونه‌های بیشتر مطالعه موسوی و همکاران باشد.

یافته‌های مطالعه مولودی و همکاران که با هدف تجویز ویتامین C به عنوان یک آنتی اکسیدان در جهت کاهش بروز فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی بای پس کرونری بر روی ۲۹۰ بیمار تحت عمل جراحی عروق کرونری قرار گرفته بودند انجام شد. در این مطالعه گروه مداخله بلافاصله پیش از عمل جراحی در اتاق عمل ۲ گرم ویتامین C به صورت داخل وریدی و به دنبال آن ۱ گرم دوز خوراکی برای چهار روز پس از عمل دریافت کردند و گروه کنترل پلاسبو دریافت کردند. نتایج این مطالعه نشان داد مکمل ویتامین C به دلیل کاهش فیبریلاسیون دهلیزی پس از جراحی عروق کرونری و بهبود شرایط جراحی از جمله کاهش مدت زمان اینتوباسیون، اثرات مفیدی می‌تواند داشته باشد (۳۰). نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است در مطالعه ما گروه مداخله فقط ویتامین C را به صورت تک دوز ۲ گرم بعد از القای بیهوشی دریافت کردند و این می‌تواند یکی از دلایل تناقض در نتایج این دو پژوهش باشد. از دلایل دیگر می‌تواند تعداد نمونه‌های بیشتر مطالعه مولودی و همکاران باشد. یافته‌های مطالعه رستمی و همکاران، که به بررسی تأثیر استفاده از ترکیب ان استیل سیستئین و ویتامین C بر

پیشنهادهات

امیدواریم که یافته‌های حاضر زمینه‌ساز مطالعات جدید در نتایج قابل اعتماد و قابل تعمیم در مورد خواص ضد التهابی ویتامین C، انجام آزمایش‌ها با برنامه‌ریزی بهتر و بر روی تعداد بیشتری از نشانگرهای التهابی، انجام سطح سرمی ویتامین C و انجام مطالعه در چند مرکز مورد نیاز است. قبل از ارائه توصیه‌هایی برای تجویز دوره قبل یا بعد از عمل، اطلاعات کامل‌تری در مورد دوز مطلوب و زمان‌بندی مورد نیاز است.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات دیگر از ویتامین C با دوز بالاتر قبل از CABG و تکرار آن در چند دوز و یا در ترکیب با داروی آنتی اکسیدان کم خطر دیگر مانند ویتامین E و با اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین C تجویز شود.

سپاس و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بوشهر که در تصویب و مراحل اجرایی و با حمایت مالی این طرح همکاری داشتند و همچنین مرکز تحقیقات طب عفونی و گرمسیری خلیج فارس و بیمارستان قلب بوشهر صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

بهبود نتایج عمل بای پس عروق کرونر پرداخته بود، نشان داد ترکیب دو داروی ویتامین C و ان استیل سیستئین نسبت به دریافت یکی از داروها به تنهایی، تأثیر قوی‌تری بر بروز تفاوت معنادار بین میانگین زمان پمپ، تعداد روزهای بستری در بخش‌های ویژه و بیمارستان داشته است (۳۱).

نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است که می‌تواند به علت استفاده از ان استیل سیستئین علاوه بر ویتامین C و تعداد نمونه‌های بیشتر این مطالعه باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان موارد زیر را ذکر کرد: این مطالعه در یک مرکز انجام شده که شامل تعداد محدودی از جراحی‌ها؛ هر روز تا ۲ مورد بود. نشانگرهای التهابی مورد بررسی محدود بود و نمی‌توان رد کرد که در صورت ارزیابی سایر سایتوکاین‌ها نتایج متفاوت باشد. بنابراین، این نتایج قابل تعمیم نیست. در عین حال، نقطه قوت این مطالعه این است که علیرغم اهمیت این موضوع، مطالعات مشابه خیلی کمی صرفاً برای بررسی اثربخشی ویتامین C بر نشانگرهای التهابی در جراحی CABG انجام شده است.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتایج این مطالعه از برتری این روش درمانی به‌عنوان یک ضد التهاب در کاهش IL6 و hsCRP در بیماران تحت عمل جراحی با CABG با پمپ قلبی ریوی و کاهش فیبرینولایسین دهلیزی حمایت می‌کند.

References:

1. Rigi F, Feizi A, Naseri M, et al. The Effect Of Foot Reflexology On Anxiety In Patients With Coronary Artery Bypass Surgery Referred To Seyed-Al-Shohada Teaching Hospital, Urmia, 2012. Nurs Midwifery J 2013; 11(8): 578-83. (Persian)
2. Winters Jr WL. Houston Hearts: A History Of Cardiovascular Surgery And Medicine At

Houston Methodist DeBakey Heart & Vascular Center: From The Michael E. DeBakey, MD, Distinguished Lectureship Series, Presented By William L. Winters, Jr., MD, Editor, Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, On January 19, 2015. Methodist DeBakey Cardiovasc J 2015; 11(3 Suppl): 5-17.

3. Bahramnezhad F, Asadi Noughabi A, Sief H, et al. Quality Of Life In The Patients With Coronary Bypass Graft. *Iran J Nurs Res* 2012; 7(26): 34-41. (Persian)
4. Gallagher R, Mckinley S. Stressors And Anxiety In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Am J Crit Care* 2007; 16(3): 248-57.
5. Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN. Kaplan's Cardiac Anesthesia: Expert Consult Premium. 6th ed. Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2011, 178-92.
6. Edwards JH, Huang DT. Using Pump For Bypass Surgery-On-Off-On Again?. *Crit Care* 2010; 14(5): 319.
7. Poulsen TD, Andersen LW, Steinbrüchel D, et al. Two Large Preoperative Doses Of Erythropoietin Do Not Reduce The Systemic Inflammatory Response To Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23(3): 316-23.
8. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The Systemic Inflammatory Response To Cardiac Surgery: Implications For The Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97(1): 215-52.
9. Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Effect Of Tirofiban On C-Reactive Protein In Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am Heart J* 2004; 147(1): 54-7.
10. Razeghi E, Lessan pezesghi M, Aazaripour A. Evaluation Of Variability Of Acute Phase Proteins In Hemodialysis Patients. *Tehran Univ Med J* 2006; 64(9): 78-82. (Persian)
11. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation Of Systemic Inflammatory Response After Cardiac Surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13(4): 382-95.
12. Hill A, Wendt S, Benstoem C, et al. Vitamin C To Improve Organ Dysfunction In Cardiac Surgery Patients—Review And Pragmatic Approach. *Nutrients* 2018; 10(8): 974.
13. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary Bypass Induced Inflammation: Pathophysiology And Treatment. An Update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2): 232-44.
14. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, et al. Associations Of Vitamin C Status, Fruit And Vegetable Intakes, And Markers Of Inflammation And Hemostasis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(3): 567-74.
15. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C As An Antioxidant: Evaluation Of Its Role In Disease Prevention. *J Am Coll Nutr* 2003; 22(1): 18-35.
16. Sarzaeem M, Shayan N. Vitamin C In Prevention Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Tehran Univ Med J* 2014; 71(12): 787-93. (Persian)
17. Mazloom Z, Hejazi N, Dabbaghmanesh MH, et al. Effect Of Vitamin C Supplementation On Fasting And Postprandial Oxidative Stress, Inflammatory Markers And Lipid Profiles In Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Endocrinol Metab* 2012; 14(3): 207-14. (Persian)
18. Hill A, Clasen KC, Wendt S, et al. Effects Of Vitamin C On Organ Function In Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11(9): 2103.
19. Jouybar R, Kabgani H, Kamalipour H, et al. The Perioperative Effect Of Ascorbic Acid On Inflammatory Response In Coronary Artery Bypass Graft Surgery; A Randomized Controlled Trial Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Int Cardiovasc Res J* 2012; 6(1): 13-17.
20. Nyhan D, Johns R, Miller R. Anesthesia For Cardiac Surgery Procedures. Miller R D Anesthesia Philadelphia. Amsterdam: Elsevier, 2005, 1941-2004.
21. Shafiei E, Bahtoei M, Raj P, et al. Effects Of N-Acetyl Cysteine And Melatonin On Early Reperfusion Injury In Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized, Open-Labeled, Placebo-Controlled Trial. *Medicine* 2018; 97(30): e11383.
22. Anvaripour A, Shahryari H, Shafiei E, et al. Comparing The Effects Of Propofol And N-Acetylcysteine On Inflammatory Markers After Coronary Artery Bypass Surgery, A

- Randomized Clinical Trial. *Int J Pharm Res* 2019; 11: 586-91.
23. Nader ND, Karamanukian HL, Reedy RL, et al. Inclusion Of Sevoflurane In Cardioplegia Reduces Neutrophil Activity During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20(1): 57-62.
24. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, et al. Impact Of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition On Post-Coronary Artery Bypass Interleukin 6 Release. *Heart* 2002; 87(3): 252-5.
25. Sedighinejad A, Imantalab V, Mirmansouri A, et al. Effects Of Low-Dose Selenium On The Inflammatory Response In Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(8): e37918.
26. Golipour Baradari A, Emami Zeydi A, Khademloo M, et al. The Effect of Intravenous Vitamin C on the Level of CRP in Hemodialysis Patients. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 20(80): 55-61. (Persian)
27. Alshafey MK, Elrakhawy HM, Rezk ME, et al. Role Of Ascorbic Acid In Reduction Of The Incidence Of The Atrial Fibrillation In Patients Under B-Blocker And Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Operation In Early Post-Operative Period. *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg* 2017; 25(3): 198-203.
28. Papoulidis P, Ananiadou O, Chalvatzoulis E, et al. The Role Of Ascorbic Acid In The Prevention Of Atrial Fibrillation After Elective On-Pump Myocardial Revascularization Surgery: A Single-Center Experience—A Pilot Study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12(2): 121-4.
29. Mousavi M, Eslami M, Sattarzadeh Badkoubeh R, et al. Oral Ascorbic Acid In Combination With Beta Blockers In Prevention Of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft. *Tehran Univ Med J* 2006; 64(10): 23-32. (Persian)
30. Moludi J, Keshavarz S, Pakzad R, et al. Effect Of Vitamin C Supplementation In The Prevention Of Atrial Fibrillation. *Tehran Univ Med J* 2016; 73(11): 791-7. (Persian)
31. Rostami AR, Sharifi M, Kamali AR, et al. Evaluation Of The Effect Of Combination Of N-Acetylcysteine And Vitamin C On Improving Outcomes Following CABG. *J Arak Univ Med Sci* 2016; 18(10): 29-39. (Persian)

Original Article

The effects of Vitamin C on Inflammatory Markers and Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery in Bushehr Heart Center: A Randomized Controlled Clinical Trial

P. Eskandari (MSc)^{1*}, Sh. Pouladi (PhD)², A. Anvaripour (MD)^{3**}

¹ Department of Anesthesia Group, School of Paramedical Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

² Department of Nursing Group, School of Nursing and Midwifery, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

³ Department of Anesthesiology Group, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received 10 Feb, 2020 Accepted 28 Oct, 2020)

Abstract

Background: Coronary artery bypass graft surgery (CABG) with cardiopulmonary bypass pump may cause systemic inflammatory reactions by releasing cytokines which leads to multiple organ failure. Vitamin C has anti-inflammatory and antioxidant properties. The study aimed to determine the effect of vitamin C on inflammatory markers and atrial fibrillation in patients undergoing CABG.

Materials and Methods: In the present single-blind randomized controlled clinical trial, 80 patients were divided to experimental and control groups. The experimental group received vitamin C 2 g IV, and the control group received the same amount (equivalent to 4×5 cc shots) of normal saline IV 10 minutes after induction of anesthesia. Arterial blood samples were taken at specified intervals to assess IL-6 and hsCRP levels. The data were analyzed in SPSS-24.

Results: The changes in IL-6 values at the specific intervals were not statistically significant ($P > 0.05$). Significant differences were observed in hsCRP levels only 24 hours after CABG. The incidence of atrial fibrillation was not significantly different between the two groups after the intervention.

Conclusion: This study showed that ascorbic acid has no effect on reducing IL6 and hsCRP levels in patients undergoing CABG, and similarly, does not cause a reduction in post-CABG atrial fibrillation.

Keywords: Vitamin C, Inflammatory markers, Atrial fibrillation, Coronary artery bypass surgery

©Iran South Med J. All right reserved

Cite this article as: Eskandari P, Pouladi Sh, Anvaripour A. The effects of Vitamin C on Inflammatory Markers and Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery in Bushehr Heart Center: A Randomized Controlled Clinical Trial. Iran South Med J 2020; 23(6): 528-540

Copyright © 2021 Eskandari, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

**Address for correspondence: Department of Anesthesiology Group, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: a.anvari.p@hotmail.com

*ORCID: 0000-0003-0485-0902

**ORCID: 0000-0003-4190-6063

Website: <http://bpums.ac.ir>
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>