

مقاله مروری

استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان اختلالات شریانی محیطی

غلامحسین کاظم زاده^۱، فوق تخصص جراحی عروق* محمدهادی سروری^۲، کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژهمحمد رضا جانی^۳، کارشناس ارشد پرستاری مراقبت های ویژهمحمد رضا رزم آرا^۴، کارشناس ارشد آموزش پرستاری

خلاصه

هدف. این مطالعه به مرور مطالعات مختلف انجام شده در زمینه استفاده از سلول های بنیادی در درمان اختلالات شریانی می پردازد. زمینه. اختلالات شریانی ۸ تا ۱۲ میلیون آمریکایی را مبتلا کرده است و همراه با مرگ و میر و بیماری زایی بالایی می باشد. ایسکمی وخیم اندام، مرحله نهایی اختلالات شریانی محیطی می باشد. بخش اصلی درمان در ایسکمی های شدید، بازسازی سطح داخلی عروق (اندوواسکولر) با هدف بهبود جریان خون به اندام مبتلا می باشد. با این وجود ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران برای بازسازی سطح داخلی عروق مناسب نیستند و ممکن است درمان با سلول های بنیادی برایشان مفید باشد.

روش بررسی. در این مقاله مروری، پس از جست و جو در بانک های اطلاعاتی و منابع الکترونیکی، جدیدترین مطالعاتی که در زمینه استفاده از سلول های بنیادی انجام شده بود و ارتباط بیشتری با موضوع داشت مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها. درمان با سلول های بنیادی در اختلالات شریانی، به ویژه برای بیمارانی که کاندید درمان جراحی نیستند مفید می باشد. همچنین، ثابت شده است که این روش برای بیماران با بیماری برگر نسبت به بیماران دچار اختلالات شریانی محیطی مناسب تر است و روش تزریق داخل عضلانی این سلول ها نسبت به تزریق داخل شریانی موثرتر می باشد. نشان داده شده است که استفاده از سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان نسبت به سلول های مشتق شده از خون محیطی موثرتر و کم هزینه تر است. این روش عارضه جانبی قابل توجهی ندارد و به خوبی توسط بیمار تحمل می شود.

نتیجه گیری. درمان با سلول های بنیادی یک استراتژی درمانی موثر و امیدبخش، به ویژه برای بیمارانی می باشد که کاندید درمان جراحی بازسازی سطح داخلی عروق نیستند.

کلیدواژه ها: اختلالات شریانی محیطی، بیماری بورگر، مغز استخوان، آنژیوپلاستی، سلول های بنیادی

۱ استادیار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲ مربی، عضو هیئت علمی، دانشکده پرستاری و مامایی قائن، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران (* نویسنده مسئول) پست الکترونیک: sarvarymh350@gmail.com

۳ مربی، دانشکده پرستاری و مامایی قائن، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۴ مربی، عضو هیئت علمی، دانشکده پرستاری و مامایی قائن، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

مقدمه

بیماری شریان‌های محیطی (peripheral arterial disease) (PAD) که یک سندرم آترواسکلروتیک با شیوع بالا است و ۸ تا ۱۲ میلیون آمریکایی به آن مبتلا هستند، همراه با مرگ و ناخوشی قابل توجهی است (هیرچ و همکاران، ۲۰۰۱). تظاهر اصلی بیماری شریان‌های محیطی، لنگش متناوب همراه با درد در ساق پا، ران یا باسن می‌باشد که با فعالیت، تشدید و با استراحت تسکین می‌یابد. به مرور زمان، بیماری به سمت ایسکمی وخیم اندام همراه با درد در حال استراحت، زخم یا گانگرن عضو پیشرفت می‌کند (نورگرن و همکاران، ۲۰۰۷؛ بومگارتنر و همکاران، ۲۰۰۵). یک علت اصلی اختلالات شریانی، بیماری برگر است که یک بیماری التهابی غیرآترواسکلروتیک می‌باشد و بیشتر، عروق کوچک تا متوسط را در اندام‌های تحتانی و فوقانی درگیر می‌کند و ارتباط زیادی با مصرف سیگار دارد. تنها راه جلوگیری از پیشرفت بیماری، پرهیز از مصرف سیگار می‌باشد؛ در غیر این صورت، پیشرفت بیماری ممکن است به قطع اندام منجر شود (الین، ۲۰۰۰). عوامل خطر اصلی اختلالات شریانی محیطی، سیگار و دیابت می‌باشند که مشابه عوامل خطر بیماری‌های عروق کرونر و مغز می‌باشند (نس، ۱۹۹۹).

ایسکمی وخیم اندام (CLI) (critical limb ischemia) مرحله نهایی اختلالات شریانی محیطی می‌باشد که به طور اولیه اغلب در اندام تحتانی رخ می‌دهد و با انسداد شدید در جریان خون منجر به درد در حال استراحت، زخم و خطر بالای قطع اندام می‌گردد. بخش اصلی درمان در ایسکمی‌های شدید، بازسازی سطح داخلی عروق به وسیله جراحی با هدف بهبود جریان خون در اندام مبتلا می‌باشد. با این وجود، تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران با ایسکمی وخیم اندام کاندید بازسازی سطح داخلی عروق نمی‌باشند و ممکن است قطع اندام تنها گزینه درمانی باشد که شیوع سالانه آن در کشورهای اروپایی، ۱۰۰۰۰۰ مورد و در آمریکا، ۱۲۰۰۰۰ مورد می‌باشد (لاوال و همکاران، ۲۰۱۰). قطع عضو، خود منجر به افزایش احتمال مرگ تا ۳۰ درصد می‌شود و پیش‌آگهی بقای ۵ ساله را به کمتر از ۳۰ درصد می‌رساند (آدام، ۲۰۰۵؛ هیرچ و همکاران، ۲۰۰۱). قطع عضو، همچنین منجر به معلولیت‌های شدید به ویژه در بیماران جوان می‌شود (لاوال و همکاران، ۲۰۱۰) و ۲۵ درصد کل افرادی با قطع اندام زیر زانو معمولاً در بازتوانی ناموفق هستند و نیاز به مراقبت‌های طولانی مدت موسسه‌ای یا کمک افراد حرفه‌ای در منزل دارند (نورگرن، ۲۰۰۷؛ فین گلاس و همکاران، ۲۰۰۱). تخمین زده شده است که هزینه متوسط مدیریت یک بیمار بعد از قطع عضو، دو برابر افرادی باشد که موفق به حفظ اندام شان می‌شوند (سینگ و همکاران، ۱۹۹۶). علاوه بر هزینه‌های مالی و معلولیت، این بیماران دچار مشکلات عاطفی نیز می‌شوند و آزمون‌های روان شناسی نشان داده‌اند که کیفیت زندگی این بیماران به اندازه کیفیت زندگی بیماران سرطانی در مراحل آخر بیماری افت می‌کند (دورس و همکاران، ۲۰۰۵).

یک مشکل مهم اجتماعی دیگر در بیماران مبتلا به اختلالات شریانی به ویژه بیماران مبتلا به بیماری برگر، این است که اغلب آنان جوان و از طبقات پایین اقتصادی-اجتماعی می‌باشند و تنها نان‌آور خانواده و کارگران بدون مهارت هستند. این مشکلات اجتماعی-اقتصادی همراه با این واقعیت که درمان‌های بازسازی سطح داخلی عروق، جراحی و دارویی در حال حاضر خیلی موفق نیستند، منجر به نیاز بیش از حد به درمان‌های جایگزین شده است. بنابراین، بررسی‌ها بر روی نقش سلول‌های بنیادی به منظور آنژیوژنز از نوع درمانی در بیماران با بیماری ایسکمی وخیم اندام شروع شده است (هیگاش و همکاران، ۲۰۰۴؛ سایگلاوا و همکاران، ۲۰۰۴). این سلول‌های بنیادی، سلول‌های اولیه اندوتلیال نامیده می‌شوند که علاوه بر خون محیطی می‌توانند از مغز استخوان نیز جدا شوند (ریئر و همکاران، ۲۰۰۲؛ آساهارا و همکاران، ۱۹۹۹). هدف، بهبود وضعیت عروقی اندام ایسکمیک می‌باشد که منجر به افزایش پرفیوژن جهت بهبود زخم، کاهش درد در حالت استراحت و پیشگیری از قطع اندام می‌شود (لاوال و همکاران، ۲۰۱۰)، و چشم اندازی روشن را برای درمان بیماری‌های ایسکمیک شریانی که به هر دلیل کاندید دریافت درمان‌های دارویی یا جراحی نیستند ایجاد کرده است (کیم و همکاران، ۲۰۰۶؛ کلمن و همکاران، ۲۰۰۶).

مواد و روش‌ها

مطالعه مروری حاضر به بررسی نقش استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان اختلالات شریانی می‌پردازد. پس از جست و جو در پایگاه‌های اطلاعات علمی همچون Google Scholar، Pub Med، Iranmedex، SID، OVID، و Science Direct در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵، در مجموع، ۷۸ مطالعه که در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی به منظور درمان اختلالات شریانی

انجام شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت، و نتایج ۱۸ مطالعه که ارتباط بیشتر با این موضوع دارند در این مقاله مروری گزارش می شود.

یافته ها

بیماران مبتلا به اختلالات شریانی دچار مشکلاتی نظیر اختلال در خونرسانی به اندام مبتلا و ایجاد زخم های ایسکمیک، قطع اندام مبتلا، درد، کاهش کیفیت زندگی و طول عمر، کاهش دمای پوستی اندام مبتلا و ناهنجاری در شاخص مچ پا-بازویی (ABI)، شاخص شست پا-بازویی (TBI)، فشار انگشت شست پا (FTP)، میزان مصرف اکسیژن (VO_2)، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی (O_2Sat) و فشار اکسیژن پوستی می باشند (لاوال و همکاران، ۲۰۱۰؛ آدام، ۲۰۰۵) که در ادامه به بررسی استفاده از سلول های بنیادی در هر یک از این موارد در بیماران مبتلا به اختلالات شریانی پرداخته می شود.

آنژیوپلاستی و تشکیل عروق جانبی

در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۱۱)، نتایج آنژیوگرافی بعد از ۹ ماه پیگیری نشان داد که تزریق عضلانی سلول های بنیادی تک هسته ای خون بند ناف انسانی که سازگاری خونی با بیمار مبتلا به بیماری برگر دارد باعث افزایش تعداد مویرگ ها در اندام درمان شده نسبت به اندام دیگر (کنترل) شد، در حالی که در مطالعه بورت و همکاران (۲۰۰۹)، پیوند سلول های بنیادی خون محیطی خود بیمار به اندام مبتلا در ۹ بیمار مبتلا به یکی از بیماری های برگر، ترومبواسکلوپلیک و آترواسکلروز اوبلیترانس، بعد از ۱۲ ماه پیگیری نتایج آنژیوگرافی، فقط نشان دهنده بهبود جریان خون در ۲ بیمار بود. تزریق سلول های تک هسته ای مشتق شده از مغز استخوان خود بیمار در بیماران مبتلا به بیماری برگر درجه ۲ و ۳ که کاندید بازسازی عروقی نبودند، بعد از ۶ ماه پیگیری نتایج آنژیوگرافی، نمره آنژیوگرافی ۲+ (متوسط) و ۳+ (زیاد) را در زمینه تشکیل عروق جدید در ۷۸/۶ درصد بیماران نشان داده است (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶). در یک مطالعه موردی، تزریق عضلانی سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در یک بیمار ۶۳ ساله با سابقه ۴۶ ساله از دیابت نوع یک که نتایج آرتروگرافی توموگرافیک کامپیوتری نشان دهنده آترواسکلروز غیرقابل بازسازی به وسیله جراحی در دو بازو و دست بیمار بود، و نبض های رادیال و اولنار دو طرف قابل لمس نبود، و انگشت اشاره دست چپ و راست بیمار گانگرن شده بود، بعد از ۶ ماه پیگیری، تصاویر داپلر لیزری، افزایش جریان خون در اندام های فوقانی بیمار را نشان داد (کومروتا و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین، نتایج سونوگرافی قبل و بعد از تزریق عضلانی سلول های بنیادی تک هسته ای مشتق شده از مغز استخوان در اندام تحتانی بیماران مبتلا به بیماری برگر، نشان دهنده افزایش جریان خون و حجم حداکثر سیستولی در شریان تیبیالی خلفی بود (شاه قاسم پور و همکاران، ۲۰۱۰).

بهبودی زخم های ایسکمیک و پیگیری از آمپوتاسیون

نتایج مطالعه بورت و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که پیوند سلول های بنیادی مشتق شده از خون محیطی در اندام مبتلای ۹ بیمار مبتلا به برگر که دچار ایسکمی وخیم اندام تحتانی و گزینه قطع پای مبتلا بودند و کاندید بازسازی جراحی عروق نبودند، بعد از ۱۲ ماه پیگیری باعث شد تا از قطع عضو ۷ بیمار از ۹ بیمار جلوگیری شود و ۲ بیمار تحت قطع عضو از زیر زانو قرار گرفتند. تزریق عضلانی سلول های تک هسته ای مغز استخوان خود بیمار در اندام های مبتلای فوقانی و تحتانی ۲۸ بیمار مبتلا به بیماری برگر که کاندید بازسازی عروقی نبودند بعد از ۶ ماه باعث شد که قطع پا یا دست در هیچ کدام از بیماران رخ ندهد، اگر چه قطع جزئی انگشت پا در یکی از بیماران رخ داد (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶). تزریق سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان بالغین در یک بیمار مبتلا به دیابت نوع یک با گانگرن انتهایی انگشتان هر دو دست که گزینه قطع بند دیستال انگشت اشاره هر دو دست و انگشت حلقه دست چپ بود، و قبلاً تحت قطع عضو از زیر زانوی پای راست و دو انگشت پای چپ قرار گرفته بود، بعد از ۹ ماه باعث شد که همه محل های قطع عضو و انگشت حلقه دست چپ بیمار بهبود یابد و دست و قسمت پروگزیمال انگشت، گرم و صورتی بشود (کومروتا و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین، نشان داده شده است که پیوند سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در بیماران مبتلا به بیماری برگر با زخم ایسکمیک غیرقابل بهبود اندام تحتانی باعث بهبودی زخم ها می شود (شاه قاسم پور و همکاران، ۲۰۱۰). مقایسه نتایج اثرات پیوند سلول های بنیادی تک هسته ای مشتق شده از مغز استخوان در بیماران دچار اختلال شریان محیطی و بیماری برگر که کاندید درمان جراحی یا غیرجراحی بازسازی عروق نبودند، بعد از ۳ سال پیگیری نشان داد که میزان پیشگیری از

قطع اندام در گروه اختلال شریان محیطی برابر ۶۰ درصد و در گروه بیماران مبتلا به بیماری برگر برابر ۹۱ درصد بود، که ۸۳ درصد موارد قطع عضو در گروه بیماران اختلال شریان محیطی در ۶ ماه اول رخ داد. شدت درد در حال استراحت و سابقه جراحی بای پس مهم ترین عوامل پیش بینی کننده مدت زمان حفظ اندام از قطع در گروه بیماران دچار اختلال شریان های محیطی بودند (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸).

مقایسه نتایج اثرات پیوند سلول های تک هسته ای مشتق شده از مغز استخوان با سلول های تک هسته ای مشتق شده از خون محیطی در بیماران مبتلا به بیماری برگر اندام تحتانی تفاوت معنی داری را بین دو گروه از نظر بهبودی زخم و میزان حفظ اندام از قطع عضو نشان نداده است (هانگ و همکاران، ۲۰۰۷). در مطالعه موتوکورو و همکاران (۲۰۰۸)، میزان حفظ اندام از قطع عضو به دنبال تزریق عضلانی سلول های تک هسته ای مغز استخوان بعد از ۶ ماه پیگیری برابر ۸۸ درصد، و در مطالعه مورفی و همکاران (۲۰۱۱)، بعد از ۱۲ ماه پیگیری برابر ۸۶/۳۳ درصد بود.

کاهش درد و افزایش مسافت پیاده روی بدون درد

پیوند سلول های بنیادی خون محیطی از خود بیمار به اندام مبتلا در ۹ بیمار مبتلا به اختلال شریانی که از درد در حال استراحت رنج می بردند بعد از ۶ ماه باعث برطرف شدن درد در حال استراحت همه بیماران شد و فقط یک بیمار برگشت مجدد درد را بعد از ۱۰ ماه گزارش نمود (بورت و همکاران، ۲۰۰۹). پیوند سلول های تک هسته ای مغز استخوان خود بیمار برای اندام مبتلای بیماران مبتلا به بیماری برگر نیز باعث شد که میانگین و انحراف معیار شدت درد بیماران که بر اساس مقیاس دیداری درد (VAS) به ترتیب برابر ۸/۲ و ۱/۲ بود بعد از سه ماه به ۱/۱ با انحراف معیار ۱/۴ ($p < ۰/۰۰۰۱$) و بعد از ۶ ماه، به ۰/۹ با انحراف معیار ۱/۷ ($p < ۰/۰۰۰۱$) برسد، در حالی که در اندام های بیماران گروه کنترل، درد نسبت به شرایط پایه تغییری نکرد. همچنین، حداکثر مدت زمان پیاده روی و زمان شروع لنگش در گروه مداخله به طور معنی داری بهبود یافت و این بهبودی تا ۶ ماه بعد باقی ماند ($p < ۰/۰۰۰۱$) (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶). تزریق سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در یک بیمار دچار ایسکمی وخیم اندام فوقانی که به دلیل درد شدید اندام نیازمند استفاده از داروهای ضد درد بود و بر اساس مقیاس دیداری درد (VAS)، نمره شدت درد ۷ داشت بعد از ۲ ماه باعث کاهش نیاز بیمار به داروهای ضد درد، و بعد از ۶ ماه منجر به عدم نیاز وی به داروهای ضد درد شد و شدت درد بیمار به عدد ۱ رسید. بعد از ۹ ماه نیز شدت درد بیمار به عدد صفر رسید و بیمار دردی را گزارش نکرد (کومروتا و همکاران، ۲۰۱۰).

مقایسه اثرات تزریق عضلانی سلول های تک هسته ای مغز استخوان در بیماران با ایسکمی مزمن اندام که دچار اختلال شریان محیطی یا بیماری برگر بودند بعد از ۶ ماه پیگیری نشان دهنده کاهش شدت درد بیماران از عدد ۶ به ۲ بود و این بهبودی به مدت ۲ سال در هر دو گروه بیماران دچار اختلال شریان محیطی و بیماران دچار بیماری برگر ادامه داشت. همچنین، مسافت پیاده روی بدون درد در هر دو گروه افزایش یافت و این بهبودی به مدت ۱۲ ماه در هر دو گروه ادامه داشت، در حالی که بعد از ۲۴ ماه، مسافت پیاده روی بدون درد در گروه بیماران دارای اختلال شریان محیطی کاهش یافت، اما در گروه بیماران مبتلا به بیماری برگر ثابت ماند (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸). مقایسه اثرات استفاده از سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان با سلول های بنیادی مشتق شده از خون محیطی بر روی شدت درد و مسافت راه رفتن بدون درد بیماران مبتلا به ایسکمی دوطرفه اندام تحتانی، کارآیی بیشتر سلول های بنیادی مشتق شده از خون محیطی نسبت به مغز استخوان را در کم کردن شدت درد بیماران نشان داده است، اما از نظر مسافت راه رفتن بدون درد، بین دو گروه تفاوت معنی داری دیده نشد (هانگ و همکاران، ۲۰۰۷). مطالعات دیگر نیز اثرات مثبت تزریق عضلانی سلول های بنیادی تک هسته ای مغز استخوان را بر کاهش شدت درد در حال استراحت بیماران مبتلا به بیماری برگر و بیماران دچار ایسکمی وخیم اندام نشان داده است (موتوکورو و همکاران، ۲۰۰۸؛ مورفی و همکاران، ۲۰۱۱).

افزایش طول عمر و کیفیت زندگی

نتایج مطالعه موتابا و همکاران (۲۰۰۸) در زمینه تزریق داخل عضلانی سلول های تک هسته ای مغز استخوان در ۷۴ بیمار دچار اختلال شریان های محیطی و ۴۱ بیمار مبتلا به بیماری برگر نشان داد که بقای ۳ ساله در گروه اختلال شریان های محیطی برابر ۸۰ درصد و در گروه بیماران مبتلا به بیماری برگر برابر ۱۰۰ درصد بود. یازده بیمار از ۷۴ بیمار گروه اختلال شریان های محیطی در نهایت فوت کردند و دو مورد مرگ ناگهانی داشتند، ولی از ۴۱ بیمار مبتلا به بیماری برگر هیچ کدام فوت نکردند.

تزریق عضلانی سلول های بنیادی مغز استخوان در بیماران مبتلا به بیماری برگر بهبودی قابل توجهی را در نمره کیفیت زندگی آنان، ۳ ماه بعد از تزریق نشان داده است (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶). در یک مطالعه موردی نیز تزریق عضلانی سلول های بنیادی در

یک بیمار با ایسکمی وخیم اندام فوقانی باعث بهبودی ۳۵ درصدی نمره کیفیت زندگی بیمار بعد از ۱۲ ماه شد (کومروتا و همکاران، ۲۰۱۰). تزریق عضلانی سلول های بنیادی مغز استخوان در ۳۰ بیمار با ایسکمی وخیم اندام بعد از ۱۲ هفته افزایش نمره کیفیت زندگی آنان از ۲/۶۲ در شرایط پایه به ۴/۰۷ را نشان داد (مورفی و همکاران، ۲۰۱۱).

شاخص های مچ پا-بازویی (ABI)، شاخص شست پا-بازویی (TBI) و فشار انگشت شست پا (FTP)

تزریق عضلانی سلول های خون محیطی در بیماران با ایسکمی وخیم اندام، افزایش معنی دار در شاخص مچ پا-بازویی (ABI) را نشان نداده است (بورت و همکاران، ۲۰۰۹). تزریق عضلانی سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان، در اندام مبتلای ۲۸ بیمار مبتلا به بیماری برگر باعث بهبودی شاخص مچ پا-بازویی (ABI) از ۰/۵۲ با انحراف معیار ۰/۰۹ در شرایط پایه اولیه به ۰/۶۲ با انحراف معیار ۰/۱۲ بعد از ۳ ماه ($p<0/0001$)، و به ۰/۶۷ با انحراف معیار ۰/۱۳ بعد از ۶ ماه ($p<0/0001$) شد، در حالی که در شاخص مچ پا-بازویی (ABI) اندام های افراد گروه کنترل، بعد از ۳ ماه ($p=0/0067$) و ۶ ماه ($p=0/055$) تغییر معناداری دیده نشد (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶).

مقایسه اثرات تزریق عضلانی سلول های بنیادی مغز استخوان در بیماران با اختلال شریان محیطی و بیماران مبتلا به بیماری برگر بر روی شاخص مچ پا-بازویی (ABI) بعد از ۲ سال پیگیری تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸). هر چند بعضی مطالعات کارایی بیشتر سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان را نسبت به سلول های بنیادی مشتق شده از خون محیطی نشان داده است (یابوما و همکاران، ۲۰۰۲)، اما در بیماران با بیماری برگر اندام تحتانی، کارایی بیشتر سلول های بنیادی مشتق شده از خون محیطی نسبت به مغز استخوان نشان داده شده است (هانگ و همکاران، ۲۰۰۷).

اشباع اکسیژن خون شریانی (O2Sat)، فشار اکسیژن پوستی (tcpO2) و میزان مصرف اکسیژن (VO2) و دمای پوستی

بهبودی معناداری در میزان مصرف اکسیژن (VO_2)، بعد از تزریق عضلانی سلول های بنیادی خون محیطی در بیماران با ایسکمی وخیم اندام دیده نشده است (بورت و همکاران، ۲۰۰۹). پیوند سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در بیماران مبتلا به بیماری برگر باعث بهبودی معنی دار در میزان اشباع اکسیژن خون شریانی (O_2Sat) شد (شاه قاسم پور و همکاران، ۲۰۱۰). مقایسه تزریق عضلانی سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در بیماران با اختلال شریان محیطی و بیماران مبتلا به بیماری برگر افزایش معنی داری را در فشار اکسیژن پوستی ($tcpO_2$) بعد از ۶ ماه پیگیری نشان نداد (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸؛ هانگ و همکاران، ۲۰۰۷). هر چند یابوما و همکاران (۲۰۰۲) کارایی بیشتر سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان نسبت به خون محیطی را بر فشار اکسیژن پوستی ($tcpO_2$) نشان دادند. موتوکورو و همکاران (۲۰۰۸) نیز افزایش فشار اکسیژن پوستی را از سطح پایه ۲۸ میلی متر جیوه به ۴۸ میلی متر جیوه بعد از یک ماه، و به ۵۲ میلی متر جیوه بعد از ۶ ماه از پیوند سلول های بنیادی مغز استخوان در بیماران مبتلا به بیماری برگر نشان دادند.

تزریق سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان در اندام تحتانی بیماران مبتلا به بیماری برگر بهبودی قابل توجهی را در دمای اندام تنها دو تا سه هفته بعد از تزریق، به وسیله ترموگراف نشان داد (شاه قاسم پور، ۲۰۱۰). همچنین، مقایسه اثرات درمان با سلول های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان با خون محیطی در بیماران مبتلا به بیماری برگر اندام تحتانی، بهبودی بیشتری در دمای پوستی بیماران دریافت کننده سلول های بنیادی خون محیطی نسبت به بیماران دریافت کننده سلول های مغز استخوان نشان داده است (هانگ و همکاران، ۲۰۰۷).

عوارض جانبی به دنبال پیوند سلول های بنیادی

بعد از تزریق سلول های بنیادی تک هسته ای خون بند ناف انسانی، به جز بعضی موارد کهیر حاد که با آنتی هیستامین برطرف شده است و بعضی موارد نادر مرگ، واکنش میزبان علیه پیوند و عارضه دیگری دیده نشده است (کیم و همکاران، ۲۰۱۱؛ میاموتا و همکاران، ۲۰۰۶). همچنین، در پیگیری ۶ ماهه به دنبال تزریق سلول های بنیادی مغز استخوان در بیماران مبتلا به بیماری برگر هیچ گونه واکنش التهابی موضعی، ناسازگاری و واکنش میزبان علیه پیوند دیده نشده است (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶؛ موتوکورو و همکاران، ۲۰۰۸).

مقایسه عوارض جانبی (انسداد شریان ایلیاک، در ۶ ماه بعد از درمان) به دنبال تزریق عضلانی سلول های بنیادی مغز استخوان در ۷۴ بیمار دچار اختلال شریانی و ۴۱ بیمار مبتلا به بیماری برگر که دچار ایسکمی مزمن اندام بودند، ۱۹ مورد را در گروه اختلال شریان های محیطی و فقط یک مورد را در گروه بیماران مبتلا به بیماری برگر نشان داد (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸).

بحث

مدیریت و کنترل بیماری‌های عروقی انسدادی که انتهاها را درگیر می‌کند چالش‌های زیادی را برای بیماران و پزشکان به وجود آورده است. بیماری شریانی محیطی اغلب نتیجه آترواسکلروز انسدادی می‌باشد، اما می‌تواند نتیجه بیماری‌هایی مانند ترومبوآنژییت اوبلیترانس (بیماری برگر) نیز باشد. توالی علائم و پیامدها از یک انسداد بدون علامت تا لنگش متناوب، افزایش درد در حال استراحت، زخم، گانگرن و قطع عضو می‌باشد (سایگوا و همکاران، ۲۰۰۴). ایسکمی وخیم اندام (CLI) مرحله نهایی اختلالات شریانی محیطی می‌باشد که به طور اولیه اغلب در اندام تحتانی رخ می‌دهد. بخش اصلی درمان در ایسکمی‌های شدید، بازسازی سطح داخلی عروق از طریق جراحی با هدف بهبود جریان خون به اندام مبتلا می‌باشد. با این وجود، تقریباً ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران با ایسکمی وخیم اندام کاندید بازسازی سطح داخلی عروق یا جراحی نمی‌باشند و ممکن است قطع عضو تنها گزینه درمانی باشد (لاوال و همکاران، ۲۰۱۰).

در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی به منظور درمان علائم در بیماران با بیماری شریانی محیطی که درمان‌های معمول در آن‌ها شکست خورده است، گسترش یافته است (پوچال، ۲۰۰۶؛ فرانتر و همکاران، ۲۰۱۵). مطالعات انجام شده در زمینه استفاده از سلول‌های بنیادی مغز استخوان یا خون محیطی، نیاز به شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی را به منظور جلوگیری از واکنش میزبان علیه پیوند نشان نداده است. اما به هر حال سلول‌های تک هسته ای خون بند ناف به خاطر نیاز به سازگاری HLA کمتر و واکنش کمتر میزبان علیه پیوند از این نظر مناسب‌تر هستند و نیاز به استفاده از داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی وجود ندارد (لیم و همکاران، ۲۰۱۰).

عارضه جانبی خاصی همراه با این پروسیجر در مطالعات گوناگون دیده نشده است، هر چند مواردی از مرگ به دنبال پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان در بعضی مطالعات گزارش شده است (میاموتا و همکاران، ۲۰۰۶). بنابراین، بهتر است این بیماران، به ویژه در ۶ ماه اول بعد از پیوند تحت پایش دقیق قرار گیرند (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸). این روش درمانی باعث کاهش شدت درد در حال استراحت، افزایش نمره کیفیت زندگی، بهبود زخم‌ها، تشکیل عروق جانبی جدید و افزایش خون‌رسانی عضو می‌شود (دوردا و همکاران، ۲۰۰۶؛ سایگوا و همکاران، ۲۰۰۴). پیوند سلول‌های بنیادی خون محیطی یا مغز استخوان همچنین باعث افزایش تعداد مویرگ‌های جدید و افزایش نسبت مویرگ‌ها به فیبر عضله در اندام تحت درمان می‌شود، هر چند ارتباطی بین تعداد سلول‌های تزریقی و تعداد مویرگ‌های جدید وجود ندارد (کیم و همکاران، ۲۰۱۱). این روش منجر به افزایش دمای اندام، افزایش حداکثر حجم سیستولی اندام و کاهش شاخص مقاومتی شریان می‌شود (شاه قاسم پور، ۲۰۱۰). افزایش مدت زنده ماندن بیمار و افزایش مدت حفظ اندام و عدم قطع عضو به دنبال تزریق سلول‌های تک هسته ای خون محیطی یا مغز استخوان نیز در مطالعات گوناگون نشان داده شده است (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸؛ مورفی و همکاران، ۲۰۱۱).

بهبود شاخص میج پا-بازویی (ABI)، افزایش فشار انگشت شست پا (FTP)، افزایش فشار اکسیژن پوستی (tcpO2) در مطالعات گوناگون به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی خون محیطی یا مغز استخوان دیده شده است (موتوکورو و همکاران، ۲۰۰۸؛ مورفی و همکاران، ۲۰۱۱)، هر چند در بعضی مطالعات بهبود در شاخص میج پا-بازویی (ABI)، میزان مصرف اکسیژن (VO2)، مسافت ۶ دقیقه پیاده‌روی و بهبود در کیفیت زندگی به دنبال این روش معنی‌دار نبوده است (بورت و همکاران، ۲۰۰۹). همچنین، نشان داده شده است که بهبودی شاخص میج پا-بازویی (ABI) همیشه مساوی با بهبودی در سایر نشانه‌ها نمی‌باشد (لیم و همکاران، ۲۰۱۰). در بعضی مطالعات نشان داده شده است که تزریق سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان نسبت به سلول‌های بنیادی خون محیطی در تشکیل عروق جانبی جدید، بهبود شاخص میج پا-بازویی (ABI)، بهبود فشار اکسیژن پوستی (tcpO2)، کاهش درد در حال استراحت و مسافت راه رفتن بدون درد بیشتر موثر است. این بهبودی در گروه درمان شده به وسیله سلول‌های بنیادی مغز استخوان به مدت بیشتری ثابت باقی ماند که نشان می‌دهد کارایی بیشتر سلول‌های تک هسته ای مشتق شده از مغز استخوان در مقایسه با خون محیطی به خاطر عرضه سلول‌های اولیه اندوتلیال شامل CD34 و فاکتورهای سازنده عروق (آئریوزنیک) متعددی که از این سلول‌ها آزاد می‌شود می‌باشد (یایوما و همکاران، ۲۰۰۲). بعضی مطالعات بهبودی بیشتر در شاخص میج پا-بازویی (ABI)، دمای پوست و کاهش بیشتر درد در حال استراحت را در گروه درمان شده به وسیله سلول‌های بنیادی مشتق شده از خون محیطی نسبت به مغز استخوان نشان می‌دهد (هانگ و همکاران، ۲۰۰۷)، اما برداشت سلول‌های بنیادی از خون محیطی نسبت به مغز

استخوان محدودیت‌هایی دارد که شامل زمان طولانی‌تر پروسیجر در روش خون محیطی، عوارض جانبی و هزینه بیشتر می‌باشد (یایوما و همکاران، ۲۰۰۲؛ هیگاش و همکاران، ۲۰۰۴؛ سایگاو و همکاران، ۲۰۰۴).

پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای ایسکمی و خیم اندام تحتانی در پیش‌آگهی و پاسخ به درمان مهم است. بیماری انسدادی التهابی مانند برگر و بیماری کلاژن عروقی علت پاتولوژیک متفاوتی نسبت به بیماری انسدادی آترواسکلروتیک دارند و این بیماران نسبت به بیماران انسدادی آترواسکلروتیک پاسخ بهتری به آنژیوپلاستی درمانی یا درمان‌های دارویی می‌دهند. همچنین، بیماران مبتلا به بیماری برگر نسبت به بیماران با بیماری کلاژن عروقی پاسخ بهتری به درمان می‌دهند، هر چند در بیماری کلاژن عروقی امکان از دست دادن بافت اندک است (مارستون و همکاران، ۲۰۰۶).

بیماران مبتلا به بیماری برگر نسبت به بیماران با بیماری شریان محیطی، به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی، از نظر زنده ماندن، پیگیری از قطع عضو و بروز حداقل عوارض جانبی وضعیت بهتری داشته‌اند. افزایش مسافت پیاده‌روی بدون درد به دنبال تزریق سلول‌های بنیادی در هر دو گروه بیماران فوق دیده شده است، اگرچه این افزایش بعد از مدتی در گروه بیماران با بیماری شریان محیطی کاهش یافت، اما در گروه بیماران مبتلا به بیماری برگر ثابت باقی ماند (موتابا و همکاران، ۲۰۰۸).

تزریق سلول‌های بنیادی به شکل عضلانی نسبت به تزریق داخل شریانی موثرتر است (هیراتا و همکاران، ۲۰۰۵). این امر در مدل‌های حیوانی نیز ثابت شده است (کیم و همکاران، ۲۰۱۱). تفاوت قابل توجهی از نظر سن بیماران در پاسخ به درمان با سلول‌های بنیادی دیده نشده است، هر چند که نشان داده شده است خانم‌ها بیشتر از آقایان به این نوع درمان پاسخ می‌دهند (مورفی و همکاران، ۲۰۱۱).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد درمان با سلول‌های بنیادی روشی امیدبخش برای درمان بیماری‌های شریانی محیطی باشد. شواهد مطالعات فعلی تا حدودی سالم بودن و کارایی آن را تایید کرده است. پژوهش‌های فعلی نشان می‌دهند که درمان با استفاده از سلول‌های بنیادی منجر به افزایش مدت زنده ماندن، افزایش مدت زمان حفظ اندام از قطع عضو کاهش دردهای ایسکمیک، بهبود زخم، افزایش مسافت راه رفتن بدون درد، افزایش دمای پوستی، بهبود کیفیت زندگی، تشکیل عروق جانبی جدید و افزایش جریان خون اندام، افزایش حجم حداکثر سیستولی اندام و کاهش شاخص مقاومتی شریان، بهبود شاخص مچ پا-بازویی (ABI) و شاخص انگشت پا-بازویی (TBI) و بهبود فشار اکسیژن پوستی (tcpO2) می‌شود. سالم بودن و بی‌خطر بودن این روش نسبت به درمان‌های بازسازی عروقی مرسوم کمتر نیست و به ویژه در بیماران با بیماری برگر نسبت به بیماری شریان‌های محیطی موثرتر می‌باشد. هرچند بحث‌هایی در مورد تعداد دفعات تزریق سلول‌های بنیادی، نحوه تزریق، منشأ سلول‌های تزریقی (مغز استخوان یا خون محیطی) وجود دارد که با توجه به جدید بودن این نوع درمان لازم است مطالعات و بررسی‌های بیشتری در این زمینه انجام شود.

References

- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
- Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221-8.
- Baumgartner I, Schainfeld r, Graziani L. Management of peripheral vascular disease. *Annu Rev Med* 2005; 56: 249-272.
- Burt RK, Testori A, Oyama Y, Rodriguez HE, Yaung K, Villa M, Bucha JM, Milanetti F, Sheehan J, Rajamannan N, Pearce2 WH. Autologous peripheral blood CD133⁺ cell implantation for limb salvage in patients with critical limb ischemia. *Bone Marrow Transplantation* (2009), 1-6.
- Comerota Anthony J, Elmar R. Burchardt. Upper extremity ischemia treated with tissue repair cells from adult bone marrow. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY*, September 2010.
- De Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, HuninkMG. Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *J VascSurg* 2005;41:261-8.

- Durdu S, RuchanAkar A, Arat M, Sancak T, TuncayEren N, Ozyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitisobliterans. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY Volume 44, Number 4.
- Feinglass J, Pearce WH, Martin GJ, Gibbs J, Cowper D, Sorensen M. Postoperative and late survival outcomes after major amputation: findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. Surgery 2001;130:21-9.
- FranzRandall W. MD, FACS, RVT, RPVI, Kaushal J. Shah, MD, FACS, RPVI, Richard H. Pin, MD, FACS, RPVI, Thomas Hankins, CCP, Jodi F. Hartman, MS, and Michelle L. Wright, MPH. Autologous bone marrow mononuclear cellimplantation therapy is an effective limb salvagestrategy for patients with severe peripheral arterialDisease; J VascSurg 2015;62:673-80.
- Higashi Y, Kimura M, Hara K, Noma K, Jitsuiki D, Nakagawa K. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation improves endothelium dependant vasodilation in patients with limb ischemia Circulation 2004;109:1215-8.
- Hirata Y, Sata M, Motomura N, Takanashi M, Suematsu Y, Ono M. Human umbilical cord blood cells improve cardiac function after myocardial infarction. BiochemBiophys Res Commun2005;327:609e14.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, CreagerMA, Olin JW. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. JAMA 2001;286:1317-24.
- Huang PP, Yang XF, Li SZ, Wen JC, Zhang Y, Han ZC. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans. ThrombHaemost 2007;98: 1335-42.
- Kim, A.-K. Kim M.-H. Kim S., Oh W. Hong H.-K. Kang K.-S. Kim B.-S., Kim D.-I. Stem-cell Therapy for Peripheral Arterial Occlusive Disease. esvs journal, 15 June 2011.
- Kim DI, Kim MJ, Joh JH, Shin SW, Do YS, Moon JY. Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell transplantation for Buerger's disease. Stem Cells 2006;24: 1194e200.
- Kohlman-Trigoboff D, Lawson JH, Murphy MP. Stem cell use in a patient with an ischemic foot ulcer: a case study. J Vasc Nurs2006;24:56e61.
- Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. ThrombHaemost 2010;103:696-709.
- Lawall H, Bramlage P, &Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. 10.1016/j.jvs.2010.08.060.
- Lim JJ, Jang JB, Kim JY, Moon SH, Lee CN, Lee KJ. Human umbilical cord blood mononuclear cell transplantation in rats with intrinsic sphincter deficiency. J Korean Med Sci 2010;25: 663e70.
- Marston W, Davies S, Armstrong B, Farber M, Mendes R, Fulton J. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. J VascSurg 2006;44:108-14.
- Michael P. Murphy, Jeffrey H. Lawson, Brian M. Rapp, Michael C. Dalsing, Janet Klein, RN, Michael G. Wilson, Gary D. Hutchins Keith L. March. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY June 2011.
- Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitisobliterans. Circulation 2006;114: 2679-84.
- Matoba. S & et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells(Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation[TACT] trial) inpatients with chronic limb ischemia. American Heart Journal Volume 156, Number 5.
- Motukuru V, Suresh K.R, Vivekanand,V, Raj S, Girija, K. R. Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease(thromboangiitisobliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. JOURNAL OF VASCULAR SURGERY December Supplement 2008.
- Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am GeriatrSoc 1999;47:1255-6.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA. Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group Inter- Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J VascSurg 2007; 45: S5A-S65A.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral Arterial Disease (TASC II). J VascSurg 2007;45:S5-S67.
- Olin JW. Thromboangiitisobliterans (Buerger's disease). NEngl J Med 2000;343:864-9.

- Puechal X, Fiessinger JN (2006). Thromboangiitis obliterans or Buerger's disease: challenges for the rheumatologist. *Rheumatology*. 2:192-199.
- Reyes M, Dudek A, Jahagirdar B, Koodie L, Marker P, Verfaillie C. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow. *J Clin Invest* 2002;109:337-46.
- Shahgasempour , Peirovi H. Bone marrow-driven mononuclear stem cell implantation in patient Buerger disease. *iMedPub journal*. 2010 Vol.1.
- Takashi Saigawa, Kiminori Kato, Takuyo Ozawa, Ken Toba, Yashiro Makiyama (2004). Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. *Circ J*. 68:1189-1193.
- Saigawa T, Kato K, Ozawa T, Toba K, Makiyama Y, Mingawa S. Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. *Circ J* 2004;68:1189-93.
- Singh S, Evans L, Datta D, Gaines P, Beard JD. The costs of managing lower limb-threatening ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:359-62.
- Yuyama T, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S (2002). Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow cells: a pilot study and a randomized control trial. *Lancet*. 360:427-435.

Review Article

Stem cells therapy for peripheral arterial disorders

Gholam-Hossein Kazemzadeh¹, Vascular Surgeon

* Mohammad-Hadi Sarvari², MSc

Mohammad-Reza Jani³, MSc

Mohammad-Reza Razmara⁴, MSc

Abstract

Aim. This study reviews the various studies conducted about using stem cells in the treatment of peripheral arterial disorders.

Background. Arterial disorders have affected approximately 8 to 12 million individuals in the united states and is associated with significant morbidity and mortality. Critical limb ischemia (CLI) is the end stage of lower extremity peripheral arterial disease. The mainstay of therapy for severe ischemia is endovascular revascularization with the aim of improving blood flow to the affected limb. However, for 20 to 30 percent of patients with CLI that are not considered for endovascular revascularization stem cell therapy may be useful.

Method. In this review, after the searching out databases and electronic resources the latest and most relevant studies about the use of stem cell therapy were considered.

Findings. The studies have shown that stem cell therapy is useful for peripheral arterial disorders, especially for those patients who are not candidate for surgical treatment. It has been found that this method is more effective for patients with Buerger's disease than those with peripheral arterial disorders, and that intramuscular injection method is preferred to intra-arterial injection method. It has been shown that using stem cells derived from bone marrow is more effective and less costly than stem cells derived from peripheral blood. This method is not associated with significant side effects and well tolerated by patient.

Conclusion. Stem cell therapy is an effective and promising treatment strategy, especially in patients who are not candidate for endovascular surgery.

Keywords: Peripheral arterial disorders, Buerger's disease, Bone marrow, Angiogenesis, Stem Cell

1 Assistant Professor of Vascular Surgery, Faculty Member of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2 Master of Science in Critical Care Nursing, Faculty Member of Nursing and Midwifery School of Qaen, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran (*Corresponding author) email: sarvarymh350@gmail.com

3 Master of Science in Critical Care Nursing, Faculty Member of Nursing and Midwifery School of Qaen, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

4 Master of Science in Nursing Education, Faculty Member of Nursing and Midwifery School of Qaen, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran