



مقاله های پژوهشی

- مقایسه ی ناپایداری DNA ژنومی در آدنوما و آدنوکارسینوما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به روش
 Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction ۶۰۹
 اردشیر طالبی، صمصام دانش بختیار، محبوبه مشکوه، مرضیه مشکوه
- بررسی مقایسه ای سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت کننده ی پنتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته ی اول بستری در بخش
 مراقبت های ویژه ۶۱۵
 بابک علی کیایی، پرویز کاشفی، سعید عباسی، الهه عسکری برزانی
- مقایسه ی جهش ژن CDH1 در بیماران مبتلا به سرطان ارثی منتشره ی معده با سرطان اسپورادیک منتشره ی معده ۶۲۲
 عباس مریدنیا، مجید خیراللهی، محمد امین طباطبایی فر، مهرداد زینلیان
- بررسی میزان بیان BCL6 در لنفوسیت های CD38+ B خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی شایع متغیر (CVID) ۶۲۹
 فائزه عباسی راد، مزدک گنجعلی خانی حاکمی، نفیسه اسمعیل، شکراله فرخی، رویا شرکت، رضا یزدانی، ساناز افشار قاسملو
- بررسی اپیدمیولوژیک کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد در طی دوره ی ۵ ساله پس از اجرای راهنمای بالینی جدید انجمن
 کودکان آمریکا ۶۳۵
 حمید محمدجعفری، عباس علی پور، فرشته سعیدی

Original Articles

- Patients with Colorectal Cancer, Using Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction
 (RAPD-PCR) 614
 Ardeshir Talebi, Samsam Daneshbakhtyiar, Mahboobeh Meshkat, Marzieh Meshkat
- Comparison of Serum Level of Magnesium in Patients Received Pantoprazole or Ranitidine in Intensive
 Care Unit 621
 Babak Alikiaii, Parviz Kashefi, Saeed Abbasi, Elahe Askari-Barzani
- Comparative Study on Mutations in CDH1 Gene in Iranian Patients with Hereditary Diffuse Gastric Cancer
 (HDGC) and Sporadic Diffuse Gastric Cancer (SDGC) 628
 Abbas Moridnia, Majid Kheirollahi, Mohammad Amin Tabatabaeifar, Mehrdad Zeinalian
- Assessment of the Expression Level of B-Cell Lymphoma 6 (BCL6) in Peripheral Blood CD38+ B Lymphocytes
 in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID) 634
 Faezeh Abbasirad, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Nafiseh Esmail, Shokrollah Farrokhi, Roya Sherkat, Reza Yazdani,
 Sanaz Afshar-Ghasemlou
- The Epidemiologic Assessment of Children with Acute Pyelonephritis in a 5-Years Period, Based on American
 Academy of Pediatrics (AAP) 2011 Guideline 642
 Hamid Mohammadjafari, Abbas Alipour, Fereshteh Saeedi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۳۲)، هفتم چهارم تیرماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و

پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته نامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته های وابسته به آن می نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می شوند 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 می نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته هایی 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 می نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می باشد. 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 نوشته ها 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>، می توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش ها 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 می شود. 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.
- نویسنده ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می نماید، 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 نمی باشد.
- فایل هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند 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 فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می نمایند. 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 نمی باشد.
- 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 می باشد. 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 نمی باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسندگان یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- ذکر اسامی نویسندگان یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- مقایسه‌ی ناپایداری DNA ژنومی در آدنوما و آدنوکارسینوما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به روش **Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction** ۶۰۹
اردشیر طالبی، صمصام دانش بختیار، محبوبه مشکوه، مرضیه مشکوه
- بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت کننده‌ی پتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته‌ی اول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه.. ۶۱۵
بابک علی‌کیایی، پرویز کاشفی، سعید عباسی، الهه عسکری برزانی
- مقایسه‌ی جهش ژن **CDH1** در بیماران مبتلا به سرطان ارثی منتشره‌ی معده با سرطان اسپورادیک منتشره‌ی معده..... ۶۲۲
عباس مریدنیا، مجید خیراللهی، محمدمین طباطبایی‌فر، مهرداد زینلیان
- بررسی میزان بیان **BCL6** در لنفوسیت‌های **CD38+ B** خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی شایع متغیر (**CVID**) ۶۲۹
فائزه عباسی راد، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی، نفیسه اسمعیل، شکراله فرخی، رویا شرکت، رضا یزدانی، ساناز افشار قاسملو
- بررسی اپیدمیولوژیک کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد در طی دوره‌ی ۵ ساله پس از اجرای راهنمای بالینی جدید انجمن کودکان آمریکا..... ۶۳۵
حمید محمدجعفری، عباس علی‌پور، فرشته سعیدی

مقایسه‌ی ناپایداری DNA ژنومی در آدنوما و آدنوکارسینوما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به روش Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction

اردشیر طالبی^۱، صمصام دانش بختیار^۲، محبوبه مشکوه^۳، مرضیه مشکوه^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تجمع تغییرات ژنتیکی دلیل اصلی پیشرفت بدخیمی در سرطان روده‌ی بزرگ است و مشخص شده است که ناپایداری ژنومی گام لازم برای ایجاد جهش‌های متعدد و ضروری در بروز بدخیمی می‌باشد.

روش‌ها: از تکنیک Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction (RAPD-PCR) برای بررسی و مقایسه‌ی ناپایداری ژنومی در سرطان روده‌ی بزرگ و پیشرفت آن استفاده شد که در آن پروفایل ژنومی بافت آدنوما (پولیپ) و آدنوکارسینوما (سرطان روده‌ی بزرگ) مربوط به ۱۷ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ با اپیتلیوم طبیعی روده‌ی بزرگ همان بیماران مقایسه گردید.

یافته‌ها: بر اساس تفکیک و مشاهده‌ی محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد، حضور باندی با طول تقریبی ۳۷۰ جفت باز بین بافت‌های طبیعی (مشاهده شده در ۱۱/۸ درصد نمونه‌ها)، آدنوما (مشاهده شده در ۷۶/۵ درصد نمونه‌ها) و آدنوکارسینوما (مشاهده شده در ۸۸/۲ درصد نمونه‌ها) پلی‌مورف بود. حضور باند پیش‌گفته با توموری شدن بافت طبیعی همراهی معنی‌داری داشت ($P = ۰/۰۰۰۴$ و $OR = ۲۴/۳۸$ یا $OR = ۲۴/۳۸$ و $P < ۰/۰۰۰۱$ و $OR = ۵۶/۲۵$ برای آدنوکارسینوما). همچنین، آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که فرکانس حضور این باند بین آدنوما و آدنوکارسینوما تفاوت معنی‌داری ندارد ($P = ۰/۶۶۰۰$).

نتیجه‌گیری: بررسی بیشتر قطعه‌ی ۳۷۰ جفت بازی در سطح توالی، می‌تواند پیشنهاد مناسبی برای یافتن عملکرد این تغییر ژنتیک باشد.

واژگان کلیدی: سرطان روده‌ی بزرگ، آدنوما، آدنوکارسینوما، Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction، ناپایداری ژنومی

ارجاع: طالبی اردشیر، دانش بختیار صمصام، مشکوه محبوبه، مشکوه مرضیه. مقایسه‌ی ناپایداری DNA ژنومی در آدنوما و آدنوکارسینوما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال به روش Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۲): ۶۱۴-۶۰۹

مقدمه

سرطان روده‌ی بزرگ (Colorectal cancer یا CRC) در آمریکا سومین سرطان شایع مردان و زنان است که با وجود کاهش میزان بروز مرگ در اثر این سرطان به دلیل بهبود در غربالگری، تشخیص زودهنگام و معرفی روش‌های درمانی جدید هنوز هم به عنوان یکی از مشکلات سلامت در بسیاری از کشورها مطرح است (۱). طبق گزارش‌های Iranian national cancer registry report در ایران بروز CRC طی ۲۵ سال اخیر رو به رشد بوده است (تشخیص سالانه‌ی ۵۱۰۰۰ نفر) و همچنین، با مرگ ۳۵۰۰۰ نفر در سال، این سرطان سومین عامل مرگ و

میر بعد از حمله‌ی قلبی و تصادف است (۲).

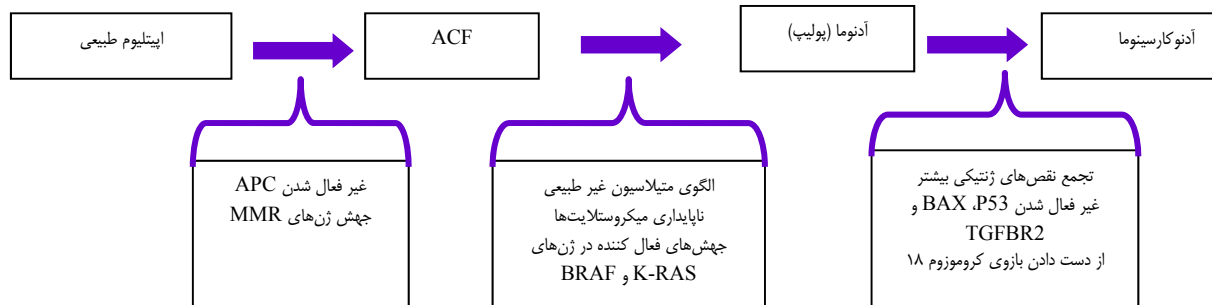
CRC، یک مدل شناخته شده برای درک وقایع ژنتیکی زمینه‌ساز توسعه‌ی بدخیمی است که تجمع تغییرات ژنتیکی شامل فعال شدن پروتوآنکوژن‌ها، غیر فعال شدن ژن سرکوبگر تومور، بی‌ثباتی کروموزومی و بی‌ثباتی میکروستلایت‌ها، باعث ایجاد پیشرفت گام به گام ضایعات در مخاط کلون می‌شود (۳-۵). از دست دادن و یا غیر فعال شدن ژن سرکوبگر تومور (Adenomatous polyposis coli یا APC) در ۸۰ درصد موارد و فعال‌سازی K-RAS (پروتو آنکوژن) در ۵۰ درصد موارد، شایع‌ترین تغییرات ژنتیکی در CRC هستند (۶).

۱- دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی علوم، مؤسسه‌ی آموزش عالی نور دانش، میمه، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: اردشیر طالبی



شکل ۱. تجمع نقص‌های ژنتیکی در بدخیم شدن تدریجی و ایجاد آدنوکارسینوما

ACF: Aberrant crypt foci; APC: Adenomatous polyposis coli; MMR: Mismatch repair; BAX: Bcl-2-associated X; TGFBR2: Transforming growth factor, beta receptor II

آدنوکارسینوما با بافت طبیعی روده‌ی بزرگ در بیماران مبتلا به CRC بود که به این منظور، پروفایل ژنومی بافت آدنوما (پولیپ) و آدنوکارسینوما (سرطان روده‌ی بزرگ) مربوط به ۱۷ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ با پروفایل اپیتلیال طبیعی روده‌ی بزرگ همان بیماران با استفاده از تکنیک RAPD-PCR مقایسه گردید.

روش‌ها

نمونه‌های بافتی و استخراج DNA در این مطالعه، ۱۷ بیمار مبتلا به CRC شرکت داشتند که از هر فرد بیمار، ۳ بلوک پارافینه شامل نمونه‌ی سالم، آدنوما، و آدنوکارسینوما برای استخراج DNA ژنومی مورد استفاده قرار گرفت. تمامی نمونه‌ها از عمل باز برداشت روده‌ی بزرگ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان جمع‌آوری شد. از هر بلوک، برش‌هایی با ضخامت ۱۰ میکرون با استفاده از تیغه‌ی استریل تهیه و در لوله‌های اپندورف ذخیره شدند. برای استخراج DNA از نمونه‌های جمع‌آوری شده، کیت Exgene cell SV mini (GeneAll, Korea) استفاده شد. نمونه‌های DNA استخراج شده، در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

Random amplified polymorphic DNA (RAPD-PCR)

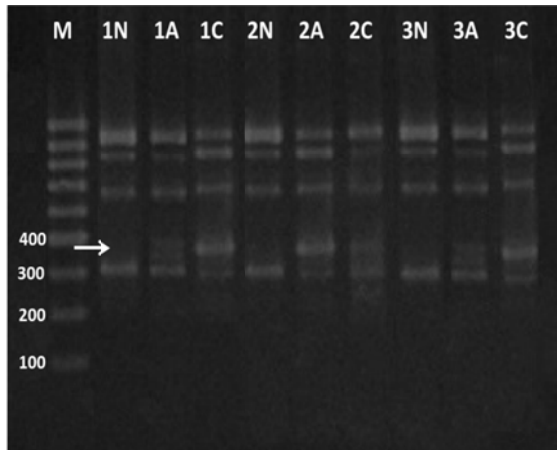
بخش‌های تصادفی از DNA ژنومی توسط پرایمر ۱۰ نوکلئوتیدی، دارای توالی 5'-AAGAGCCCGT-3' با ۶۰ درصد GC، برای تشخیص تغییرات ژنتیکی با استفاده از تکنیک RAPD-PCR تکثیر یافتند. لازم به ذکر است، بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده، پرایمر مورد استفاده در این مطالعه، تنها در یک مطالعه برای تشخیص تغییرات ژنتیکی در نمونه‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۵) و پیش‌تر، برای تعیین سویه‌ی باکتری و نیز تعیین ناپایداری ژنتیکی در سایر پستانداران مورد استفاده بوده است (۱۶-۱۷، ۶). PCR در حجم نهایی ۳۰ میکرولیتر شامل ۵۰ پیکومول پرایمر، ۰/۵ میکروگرم DNA ژنومی استخراج شده، ۲/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$ ، ۱۰۰ میکرومولار Deoxynucleotide triphosphates (dNTP)،

مرحل پاتولوژیک ایجاد سرطان روده‌ی بزرگ شامل تبدیل تدریجی اپیتلیوم سالم به Aberrant crypt foci (ACF) و سپس، آدنوما (پولیپ یا تومور خوش‌خیم) و در آخر آدنوکارسینوما (CRC) و یا تومور بدخیم سرطانی) و نیز تغییرات ژنتیکی شایع در شکل ۱ به صورت خلاصه و شماتیک به تصویر کشیده شده است (۹-۷).

نقص در Mismatch repair (MMR)، باعث بی‌ثباتی میکروستاتیت‌ها می‌شود که مشخصه‌ی اصلی سرطان روده‌ی بزرگ ارثی و حدود ۱۵ درصد از موارد سرطان روده‌ی بزرگ تک‌گیر است. با این حال، به طور تقریبی همه‌ی موارد سرطان روده‌ی بزرگ، بر اثر ناپایداری ژنومی دارای ناهنجاری‌های کروموزومی متعدد و فرکانس بالا از فقدان هتروزیگوسیتی (Loss of heterozygosity یا LOH) هستند (۱۱-۱۰، ۵). باید به این نکته توجه داشت که نرخ ایجاد جهش‌های خود به خودی با تعداد جهش‌های گزارش شده در سلول‌های سرطانی انسان، یکسان نیست و ناپایداری ژنومی پیش‌شرط ضروری برای ایجاد و تجمع جهش‌های متعدد در سرطان است (۶).

تکنیک Random amplified polymorphic DNA (RAPD-PCR) polymerase chain reaction روشی برای طبقه‌بندی گونه‌ها، تعیین سویه‌ی میکروارگانیسم‌ها، تشخیص بازآرایی (Rearrangement)، جای‌گیری (Insertion)، حذف (Deletion) در توالی DNA و پلوئیدی در سلول است که توسط پرایمرهای کوتاه با توالی تصادفی و پلیمریزاسیون تصادفی DNA انجام و در نهایت، به کمک الگوی متفاوت باندهی شامل تغییر اندازه‌ی باند، کاهش تعداد باند و افزایش تعداد باند در ژل الکتروفورز تفسیر می‌شود و می‌تواند نمایانگر بازآرایی، جای‌گیری، و حذف در کروموزوم‌ها باشد (۱۲-۱۳). در واقع، روش RAPD-PCR، با فراهم کردن پروفایل ژنومی (بدون نیاز به اطلاع داشتن از توالی) و مقایسه‌ی آن با الگوهای به دست آمده از نمونه‌ی طبیعی، تغییرات ژنتیکی را در سرطان روده تشخیص می‌دهد (۱۴، ۵).

هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تغییرات ژنتیکی آدنوما و



شکل ۲. مقایسه‌ی پروفایل ژنومی به دست آمده از تکنیک

Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction (RAPD-PCR) و پرایمر استفاده شده در این

مطالعه نشان داد که باند ۳۷۰ جفت بازی، می‌تواند به عنوان نشانگر تشخیصی برای بافت‌های آدنوما و آدنوکارسینوما عمل کند (شماره‌ی بالای چاهک‌ها نمایانگر شماره‌ی بیمار، N نمایانگر بافت طبیعی، A نمایانگر آدنوما و C نمایانگر آدنوکارسینوما می‌باشد).

تمامی ۵۱ نمونه‌ی طبیعی، آدنوما و آدنوکارسینوما با موفقیت تکثیر شدند و آنالیز پروفایل به دست آمده از روش RAPD-PCR نشان داد که باندی به طول تقریبی ۳۷۰ جفت بازی، می‌تواند نشانگر مناسبی برای تفکیک تومورهای آدنوما و آدنوکارسینوما از بافت طبیعی باشد (جدول ۱). به طور کلی، از ۱۷ نمونه‌ی طبیعی بررسی شده، تنها در ۲ نمونه‌ی دارای باند ۳۷۰ جفت بازی (۱۱/۸ درصد)، مشاهده شد و نیز در بافت آدنوما و آدنوکارسینوما، فراوانی مشاهده‌ی این باند به ترتیب ۷۶/۵ و ۸۸/۲ درصد بود. لازم به ذکر است که تنها ۶ نمونه، دارای پروفایل متفاوتی برای آدنوما و آدنوکارسینوما بوده‌اند که در جدول ۱ مشخص شده‌اند. همچنین، آنالیز آماری حاکی از وجود ارتباط باند ۳۷۰ جفت بازی با آدنوما ($P = ۰/۰۰۰۴$) و آدنوکارسینوما ($P < ۰/۰۰۰۱$) در مقایسه با بافت طبیعی بوده است. همان‌طور که در جدول ۲ مشخص است، این باند نمی‌تواند به صورت معنی‌داری بین تومور خوش‌خیم (آدنوما) و بدخیم (آدنوکارسینوما) افتراقی قایل شود (ویژگی ۰/۸۸، حساسیت ۰/۲۴ و $P = ۰/۶۶۰۰$).

بحث

مزایای استفاده از تکنیک RAPD-PCR برای تشخیص ناپایداری ژنومی این است که به مقدار کمی از DNA برای تولید اثر انگشت ژنوم نیاز دارد و همچنین، می‌تواند تغییرات متعددی را بدون داشتن دانش قبلی از توالی DNA تشخیص دهد (۵).

۱ واحد آنزیم Taq polymerase و IX بافر PCR در دستگاه ترموسایکلر (BioRad, USA) به مدت ۱۰ چرخه‌ی اولیه با سخت‌گیری کم (۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۴۰ ثانیه در ۳۶ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد) و سپس، ۳۰ چرخه با سخت‌گیری بالا (۶۰ ثانیه در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۶۰ ثانیه در ۵۰ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۶۰ ثانیه در ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد) و در نهایت، ۵ دقیقه در دمای ۱۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام پذیرفت. ۵ میکرولیتر از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد توسط دستگاه الکتروفورز (Cleaver Scientific Multisub, UK) با ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۹۰ دقیقه تفکیک و با رنگ‌آمیزی RedSafe قابل مشاهده شد. پروفایل به دست آمده از تکنیک RAPD-PCR، برای نمونه‌های آدنوما و آدنوکارسینوما با پروفایل به دست آمده از نمونه‌های طبیعی اپیتلیال روده‌ی بزرگ همان بیمار، مقایسه شد و موارد دارای باند اضافه شده و یا حذف شده، به عنوان نمونه‌هایی با ژنوم ناپایدار در نظر گرفته شدند (جدول ۱ و شکل ۲).

جدول ۱. حضور و عدم حضور باند ۳۷۰ جفت بازی در نمونه‌های

تنوپلاستیک (آدنوما و آدنوکارسینوما) و سالم بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ

تعداد بیماران	طبیعی	آدنوما (پولیپ)	آدنوکارسینوما	جمع (درصد)
۲	+	+	+	۱۱/۸
۹	-	+	+	۵۳/۰
۴	-	-	+	۲۳/۴
۲	-	+	-	۱۱/۸

آنالیز آماری: بررسی همراهی بین فرکانس حضور باند ۳۷۰ جفت بازی در آدنوما و یا آدنوکارسینوما با استفاده از آزمون Fisher's exact و محاسبه‌ی Odds ratio انجام گرفت. همچنین، عوامل حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity)، ارزش اخباری مثبت (Positive predictive value) و ارزش اخباری منفی (Negative predictive value) برای بررسی بیشتر و دقیق‌تر محاسبه شدند (جدول ۲). لازم به ذکر است که تمامی آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد.

یافته‌ها

انجام تکنیک RAPD-PCR با استفاده از پرایمر معرفی شده بر روی نمونه‌های آرشویی طبیعی، آدنوما و آدنوکارسینوما مربوط به ۱۷ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ، اثر انگشت DNA ژنومی هر نمونه با تشکیل باندهایی با طول تقریبی بین ۳۰۰-۹۰۰ جفت بازی را فراهم ساخت.

جدول ۲. آنالیز آماری مقایسه‌ی نمونه‌ها برای حضور باند ۳۷۰ جفت بازی

مقایسه‌ی دو گروه برای حضور باند ۳۷۰ جفت بازی	مقدار P	نسبت شانس (%۹۵ CI)	حساسیت (%۹۵ CI)	اختصاصیت (%۹۵ CI)	ارزش اخباری مثبت (%۹۵ CI)	ارزش اخباری منفی (%۹۵ CI)
آدنوما در مقایسه با طبیعی	۰/۰۰۰۴	۲۴/۳۸ (۳/۸۲-۱۵۵/۵)	۰/۸۸ (۰/۶۴-۰/۹۹)	۰/۷۶ (۰/۵۰-۰/۹۳)	۰/۷۹ (۰/۵۴-۰/۹۴)	۰/۸۷ (۰/۶۰-۰/۹۸)
آدنوکارسینوما در مقایسه با طبیعی	< ۰/۰۰۰۱	۵۶/۲۵ (۶/۹۸-۴۵۳/۴۰)	۰/۸۸ (۰/۶۴-۰/۹۹)	۰/۸۸ (۰/۶۴-۰/۹۹)	۰/۸۸ (۰/۹۹-۰/۶۴)	۰/۸۸ (۰/۶۴-۰/۹۹)
آدنوکارسینوما در مقایسه با آدنوما	۰/۶۶۰۰	۲/۳۱ (۰/۳۶-۱۴/۷۲)	۰/۲۴ (۰/۰۷-۰/۵۰)	۰/۸۸ (۰/۶۴-۰/۹۹)	۰/۶۷ (۰/۲۲-۰/۹۶)	۰/۵۴ (۰/۳۴-۰/۷۲)

مشاهده در گروهی با تعداد نمونه‌ی بیشتر پیشنهاد مناسبی به نظر می‌رسد. تشابه فرکانس حضور باند ۳۷۰ جفت بازی در آدنوما و آدنوکارسینوما، پیشنهاد می‌کند که تغییرات ژنتیکی ایجاد شده در آدنوما تا سرطانی شدن تومور خوش خیم در سلول باقی می‌ماند و همچنین، افزایش فرکانس حضور در بافت سرطانی، از فرضیه‌ی تجمع نقص‌های ژنتیکی در پیشرفت سرطان روده‌ی بزرگ حمایت می‌نماید. متأسفانه، تفاوت پروفایل مشاهده شده در تومورها با روش RAPD-PCR را نمی‌توان به طور قطع به حذف ژن‌های سرکوبگر تومور و یا به جهش‌های فعال‌کننده‌ی آنکوژن‌ها نسبت داد. کلون کردن و آنالیز توالی قطعات پلی‌مورف به دست آمده از روش RAPD-PCR، می‌تواند توالی حذف شده و یا اضافه شده در DNA ژنومی را تشخیص دهد و پیامد آن را در بافت توموری معین سازد (۱۸). بنابراین، تعیین توالی باند ۳۷۰ جفت بازی برای درک عملکرد نهایی از حضور این باند، بسیار ضروری به نظر می‌رسد. علاوه بر الگوی متفاوت در اضافه شدن باند ۳۷۰ جفت بازی، شدت باندهای به دست آمده (با طول بین ۹۰۰-۳۰۰ جفت بازی) نیز در بعضی از نمونه‌ها متغیر است که نمی‌توان این مشاهده را با قطعیت تفسیر نمود و همچنین، نمی‌توان آن را به ناپایداری ژنومی نسبت داد (شکل ۲).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر ابوالقاسم اسماعیلی مدیر گروه زیست‌شناسی دانشکده‌ی علوم دانشگاه اصفهان جهت راهنمایی در انجام تکنیک RAPD-PCR تشکر و قدردانی می‌شود. مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

انجام PCR برای این تکنیک در دو مرحله با شرایط سخت‌گیری کم (اتصال تعداد زیاد پرایمرها در سراسر ژنوم) و زیاد (تکنیک قطعات منطبق با پرایمر) انجام می‌پذیرد (۱۸، ۵). مطالعات زیادی ناپایداری ژنومی در سرطان روده‌ی بزرگ را توسط روش RAPD-PCR بررسی کرده‌اند (۱۰، ۶-۵). Luo و همکاران، تغییر اثر انگشت ژنوم را در ۲۳/۳ درصد از موارد ACF و ۹۵/۷ درصد از موارد آدنوکارسینوما مشاهده نمودند (۵). Luceiri و همکاران، ناپایداری میکروستلاستی را برای آدنوما و آدنوکارسینوما به ترتیب ۱۸/۲ و ۲۵/۰ درصد گزارش کردند (۶).

در این مطالعه، برای اولین بار پرایمر ۱۰ نوکلئوتیدی و دارای توالی 5'-AAGAGCCCGT-3' برای آنالیز ناپایداری ژنومی در سرطان روده‌ی بزرگ انسانی مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه، پروفایل به دست آمده از روش RAPD-PCR نشان داد که حضور و یا حذف باند ۳۷۰ جفت بازی در نمونه‌ها پلی‌مورف می‌باشد و حضور آن با توموری شدن بافت طبیعی همراهی معنی‌داری دارد ($P = 0/0004$, $OR = 24/38$) برای آدنوما و ($P < 0/0001$, $OR = 56/25$) برای آدنوکارسینوما. همچنین، با توجه به جدول ۲، پرایمر استفاده شده در این مطالعه، می‌تواند برای تفکیک بافت توموری شامل آدنوما و آدنوکارسینوما از بافت طبیعی با حساسیت و ویژگی بالایی عمل نماید. استفاده از این پرایمر، باعث ایجاد باند ۳۷۰ جفت بازی در ۷۶/۵ درصد موارد آدنوما و ۸۸/۲ درصد موارد آدنوکارسینوما می‌شود که می‌توان آن را به ناپایداری ژنومی گسترده در بافت‌های توموری نسبت داد. ایجاد باند ۳۷۰ جفت بازی در ۱۱/۸ درصد از نمونه‌های طبیعی، بسیار قابل بحث است و بررسی این

References

- Vilar E, Taberero J. Molecular dissection of microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Discov* 2013; 3(5): 502-11.
- Dolatkhah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi K, I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: Molecular epidemiology and screening strategies. *J Cancer Epidemiol* 2015; 2015: 643020.
- Luo L, Chen WD, Pretlow TP. CpG island methylation in aberrant crypt foci and cancers from the same patients. *Int J Cancer* 2005; 115(5): 747-51.
- Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential

- application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* 2015; 60(3): 762-72.
5. Luo L, Li B, Pretlow TP. DNA alterations in human aberrant crypt foci and colon cancers by random primed polymerase chain reaction. *Cancer Res* 2003; 63(19): 6166-9.
 6. Luceri C, De Filippo C, Caderni G, Gambacciani L, Salvadori M, Giannini A, et al. Detection of somatic DNA alterations in azoxymethane-induced F344 rat colon tumors by random amplified polymorphic DNA analysis. *Carcinogenesis* 2000; 21(9): 1753-6.
 7. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2449-60.
 8. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342(26): 1960-8.
 9. Munteanu I, Mastalier B. Genetics of colorectal cancer. *J Med Life* 2014; 7(4): 507-11.
 10. Shih IM, Zhou W, Goodman SN, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 2001; 61(3): 818-22.
 11. Kloor M, Staffa L, Ahadova A, von Knebel DM. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 23-31.
 12. Ong TM, Song B, Qian HW, Wu ZL, Whong WZ. Detection of genomic instability in lung cancer tissues by random amplified polymorphic DNA analysis. *Carcinogenesis* 1998; 19(1): 233-5.
 13. Atienzar FA, Jha AN. The random amplified polymorphic DNA (RAPD) assay and related techniques applied to genotoxicity and carcinogenesis studies: a critical review. *Mutat Res* 2006; 613(2-3): 76-102.
 14. Williams JG, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA, Tingey SV. DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucleic Acids Res* 1990; 18(22): 6531-5.
 15. Gupta N, Raman G, Banerjee G. Cloning and identification of two unique genes involved in UV induced apoptosis on human keratinocyte (HaCaT) cell line. *Toxicol Mech Methods* 2004; 14(6): 355-9.
 16. Chansiripornchai N, Ramasoota P, Sasipreeyajan J, Svenson SB. Differentiation of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) strains by random amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis. *Vet Microbiol* 2001; 80(1): 75-83.
 17. Ben MK, Fendri C, Battikh H, Garnier M, Zribi M, Jlizi A, et al. Multiple and mixed *Helicobacter pylori* infections: Comparison of two epidemiological situations in Tunisia and France. *Infect Genet Evol* 2016; 37: 43-8.
 18. Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A, Perucho M. Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(21): 10065-9.

Comparison of DNA Instability in Adenoma and Adenocarcinoma in Patients with Colorectal Cancer, Using Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction (RAPD-PCR)

Ardeshir Talebi¹, Samsam Daneshbakhtyiar², Mahboobeh Meshkat³, Marzieh Meshkat³

Original Article

Abstract

Background: Colorectal cancer is the consequence of gathering numerous genetic alterations and it has been suggested that genomic instability is indispensable for the generation of multiple mutations underlying the development of cancer.

Methods: Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction (RAPD-PCR) method was utilized to find genomic alterations in adenomas and adenocarcinomas compared with normal epithelial tissue obtained from 17 patients with colorectal cancer.

Findings: Separated PCR products by 2% agarose determined approximate 370 base pairs band as a polymorphic fingerprint for normal (11.8%), adenoma (76.5%), and adenocarcinoma (88.2%) tissues. Polymorphic band could significantly discriminate adenomas [Odds ratio (OR) = 24.38, P = 0.0004] and adenocarcinomas (OR = 56.25, P < 0.0001) from normal tissues. Furthermore, the 370 base pairs band could not distinguish adenomas from adenocarcinomas (P = 0.6600).

Conclusion: Further investigations can be aimed for sequencing and disclosing functional outcome of gaining 370 base pairs band.

Keywords: Colorectal cancer, Adenoma, Adenocarcinoma, Random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction, Genomic instability

Citation: Talebi A, Daneshbakhtyiar S, Meshkat M, Meshkat M. Comparison of DNA Instability in Adenoma and Adenocarcinoma in Patients with Colorectal Cancer, Using Random Amplified Polymorphic DNA Polymerase Chain Reaction (RAPD-PCR). J Isfahan Med Sch 2017; 35(432): 609-14.

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

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

3- Department of Cellular and Molecular Biology, School of Sciences, Nourdanesh Institute of Higher Education, Meymeh, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ardeshir Talebi, Email: talebi@med.mui.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت‌کننده‌ی پنتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته‌ی اول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

بابک علی‌کیایی^۱، پرویز کاشفی^۲، سعید عباسی^۱، الهه عسکری برزانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای مهارکننده‌ی پمپ پروتون (Proton-pump inhibitors یا PPI) در بیماران بستری در بیمارستان، با اختلال سطح سرمی منیزیم همراه است که منجر به بروز اختلالات الکترولیتی در آنان می‌شود. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت‌کننده‌ی پنتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته‌ی اول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه ۲۵ نفره توزیع شدند. گروه‌ها به ترتیب تحت درمان پیشگیری با رانیتیدین و پنتوپرازول قرار گرفتند و سطح سرمی منیزیم آن‌ها در دو هفته‌ی اول بستری، هر دو روز یک‌بار بررسی گردید و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: سطح منیزیم سرم در روز دوم در دو گروه رانیتیدین و پنتوپرازول به ترتیب $0/11 \pm 0/13$ و $0/13 \pm 0/13$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P = 0/017$). همچنین، سطح سرمی منیزیم تا روز دهم در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت و در مجموع، روند این تغییرات در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: مصرف رانیتیدین به جای پنتوپرازول با کاهش کمتر سطح سرمی منیزیم در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه همراه می‌باشد، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر از جمله تعداد اندک نمونه‌ها و کوتاه بودن زمان اندازه‌گیری منیزیم، توصیه می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

واژگان کلیدی: منیزیم، پنتوپرازول، رانیتیدین، بخش مراقبت‌های ویژه

ارجاع: علی‌کیایی بابک، کاشفی پرویز، عباسی سعید، عسکری برزانی الهه. بررسی مقایسه‌ای سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت‌کننده‌ی پنتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته‌ی اول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۲): ۶۱۵-۶۲۱

مقدمه

الکترولیت‌ها در بسیاری از عملکردهای هموستازی و متابولیسمی دخیل هستند. اختلالات الکترولیتی در بیماران بزرگسال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شایع است و عوارض و مرگ و میر زیادی را به همراه دارد (۱). در این بین، کاهش منیزیم یک مشکل بالینی شایع در بخش مراقبت‌های ویژه محسوب می‌شود (۲) که به خصوص در بیماران بدحال و به دنبال اعمال جراحی مشاهده می‌گردد (۳). منیزیم، چهارمین کاتیون شایع در بدن و دومین کاتیون داخل سلولی می‌باشد و ثابت شده است که در تعداد زیادی از واکنش‌های متابولیک سلولی

شامل سنتز DNA و پروتئین، انتقال عصبی و اتصال به گیرنده‌های هورمونی به عنوان الکترولیت اصلی نقش دارد. همچنین، جزیی از Guanosine triphosphate (GTPase) و کوفاکتور برای پمپ سدیم مثبت، پتاسیم مثبت، آدنوزین تری‌فسفات (Adenosine triphosphate یا ATP)، آدنیلات سیکلاز و فسفر فروکتوکیناز می‌باشد و نیز برای ترشح هورمون پاراتیروئید ضروری است (۴). برخی از مطالعات نتیجه گرفته‌اند که منیزیم در کنترل همودینامیک بیماران در حین و بعد از عمل جراحی نقش قابل توجهی دارد (۵).

منیزیم در بسیاری از غذاها وجود دارد و کمبود آن در افراد سالم

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

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

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

سوی دیگر، کمبود منیزیم می‌تواند در پیامد بیماران تأثیر داشته باشد و تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت‌کننده پنتوپرازول و رانیتیدین در طول هفته‌ی اول در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور بود که طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مطالعه شامل بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان بود.

معیارهای ورود به مطالعه، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س)، امکان دسترسی به اطلاعات بیمار در طی مدت بستری و موافقت همراه بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. همچنین، ترخیص با رضایت شخصی قبل از اتمام مطالعه و فوت بیمار به علتی به غیر از خونریزی گوارشی فوقانی در طول بستری بعد از عمل، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع کمبود منیزیم در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه که به میزان ۰/۵ در نظر گرفته شد و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که ۰/۴ در نظر گرفته شد، ۲۴ بیمار در هر گروه برآورد گردید. نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان و در دسترس بود و طی آن تمام بیماران از زمان ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، وارد مطالعه شدند.

روش کار بدین صورت بود که بعد از تصویب پروپوزال و انجام هماهنگی‌های لازم، با مراجعه‌ی پژوهشگر به بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س)، بیماران این بخش در بدو ورود از نظر احراز شرایط ورود به مطالعه بررسی شدند و در ابتدا اطلاعات آن‌ها مانند سن، جنسیت، ابتلا به بیماری دیابت، پرفشاری خون، اختلال عملکرد کلیه (کراتینین بیشتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، داروهای مصرفی، سابقه‌ی ابتلا به زخم پپتیک، سابقه‌ی کمبود منیزیم و سابقه‌ی خونریزی گوارشی قبلی در فرم جمع‌آوری اطلاعات هر بیمار ثبت گردید. در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه، بیماران از نظر نمره‌بندی Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) مورد بررسی قرار گرفتند و سطح سرمی منیزیم، سدیم، پتاسیم، کلسیم و pH بیماران از آزمایشگاه درخواست گردید و پس از حصول نتیجه به عنوان مقادیر پایه، در فرم بیمار ثبت شد.

به تنهایی نادر است، اما در بیماران بستری در بیمارستان، کمبود منیزیم شایع می‌باشد؛ به طوری که این کمبود در بیش از ۲۰ درصد بیماران بخش داخلی و ۶۵ درصد بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه گزارش شده است و شایع‌ترین آنومالی الکترولیتی تشخیص داده نشده در طب داخلی به شمار می‌رود؛ به گونه‌ای که سطح سرمی منیزیم، یکی از معیارهای سوء تغذیه معرفی شده است (۶). غلظت طبیعی منیزیم ۲/۳-۱/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد (۷). همچنین، گزارش شده است که هر وضعیتی که تنظیم‌کننده‌های منیزیم بدن یعنی سیستم گوارشی یا ادراری را مختل کند، می‌تواند باعث کاهش میزان منیزیم سرم شود و بر این اساس، بیماران در سه گروه «دریافت‌کننده‌ی ناچیز منیزیم از طریق دستگاه گوارش، دفع بیش از حد منیزیم از طریق دستگاه گوارش و دفع بیش از حد منیزیم از طریق دستگاه ادراری» قرار می‌گیرند (۷).

بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به طور معمول تحت درمان با داروهای ضد ترومبوز مانند Acetylsalicylic acid (ASA) و آنتی‌کوآگولان‌ها قرار می‌گیرند که می‌تواند منجر به آسیب مخاط معده و بروز زخم پپتیک بدون علامت در این بیماران شود (۸-۹). همچنین، استرس‌های فیزیولوژیک و سایکولوژیک جدی مانند CPB) Cardiopulmonary bypass) و بیهوشی طولانی مدت، استراحت در بستر، درد محل جراحی و... می‌تواند منجر به عوارض گوارشی از جمله زخم ناشی از استرس در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شود (۱۰). بنابراین، لازم است تا pH معده‌ی بیماران تحت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه برای به حداقل رساندن خطر گاستریت ناشی از استرس، بالا نگهداشته شود و مهارکننده‌های پمپ پروتون (Proton-pump inhibitors یا PPI) و آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی $H_2(H_2RA)$ ، داروهای مؤثری در این زمینه تلقی می‌شوند (۸، ۱۱-۱۳).

H_2RA ها ترشح اسید تحریک شده توسط هیستامین، گاسترین و عوامل مقلد کولین را کاهش می‌دهند و بدین ترتیب ۷۰ درصد از کل ترشح ۲۴ ساعت اسید را مهار می‌کنند (۱۴)، اما این داروها با وجود تأثیر مثبت در پیشگیری از اختلالات گوارشی، با بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف طولانی مدت همراه هستند که از جمله این عوارض می‌توان به تأثیر پنتوپرازول بر کاهش سطح سرمی منیزیم اشاره نمود (۱۵). بنابراین، با توجه به اهمیت کنترل سطح سرمی منیزیم و پیشگیری از عوارض ناشی از کمبود آن به خصوص ضعف عضلانی که باعث افزایش طول مدت اتصال به ونتیلاتور در نتیجه افزایش طول مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود و مطالعات انجام شده بر روی پنتوپرازول که کاهش منیزیم را تأیید نموده و این که تاکنون مطالعه‌ای در مورد زمان کاهش صورت نگرفته است و از

و $3/1 \pm 9/4$ روز بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/370$). میانگین مدت زمان اتصال به ونتیلاتور نیز در دو گروه دریافت کننده رانیتیدین و پنتوپرازول به ترتیب $2/8 \pm 8/2$ و $2/1 \pm 8/1$ روز بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/900$).

میانگین سطح منیزیم، سدیم، پتاسیم، کلسیم، pH و Base excess (BE) از روز اول تا چهاردهم در دو گروه در جدول ۱ ارایه شده است. بر اساس یافته‌های به دست آمده، سطح منیزیم سرم در روز دوم تا دهم بین دو گروه دریافت کننده رانیتیدین و پنتوپرازول اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که در روز دوم، سطح منیزیم گروه پنتوپرازول بالاتر بود، اما در روزهای چهارم تا دهم بستری، سطح منیزیم در گروه پنتوپرازول پایین‌تر بود. از طرف دیگر، مطابق نتایج آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات سطح منیزیم در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). طی ۷ روز اول بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه، تفاوت معنی‌داری در تغییرات سطح سدیم، پتاسیم، کلسیم، pH و BE در دو گروه مشاهده نشد. لازم به ذکر است که در طی مدت مطالعه، سطح سرمی منیزیم در ۹ بیمار به پایین‌تر از سطح طبیعی رسید که ۴ نفر (۱۶ درصد) آن‌ها از گروه رانیتیدین و ۵ نفر (۲۰ درصد) از گروه پنتوپرازول بودند و تفاوت میان دو گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/710$) که این افراد تحت درمان با منیزیم قرار گرفتند و مقادیر مربوط به ۹ بیمار که مکمل دریافت نمودند، در تحلیل داده‌ها لحاظ نشد.

بررسی اختلالات الکترولیتی در بیماران مورد بررسی نشان داد که در طی مدت مطالعه، ۶ نفر دچار کمبود پتاسیم شدند که ۳ نفر از گروه رانیتیدین و ۳ نفر از گروه پنتوپرازول بودند. همچنین، ۹ نفر دچار کمبود سدیم شدند که ۴ نفر از گروه رانیتیدین و ۵ نفر از گروه پنتوپرازول بودند. موارد بروز کمبود کلسیم نیز در ۷ نفر مشاهده شد که ۳ مورد در گروه رانیتیدین و ۴ مورد در گروه پنتوپرازول قرار داشتند. ۹ نفر نیز در طی مدت مطالعه دچار کمبود منیزیم شدند که ۴ نفر مربوط به گروه رانیتیدین و ۵ نفر مربوط به گروه پنتوپرازول بودند. بر اساس نتایج آزمون Fisher exact، بروز اختلالات ذکر شده در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/990$). درصد فراوانی بروز اختلالات الکترولیتی در دو گروه در شکل ۱ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که هیچ بیماری در طی انجام مطالعه دچار تشنج نشد.

بحث

بروز اختلالات الکترولیتی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه پدیده‌ی شایعی است که مصرف داروهای PPI می‌تواند در درمان آن نقش مهمی داشته باشد.

بیماران به منظور پیشگیری از بروز اختلالات گوارشی، به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه ۲۵ نفره قرار گرفتند. گروه اول تحت درمان با پنتوپرازول ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۲ هفته به صورت خوراکی و بیماران گروه دوم تحت درمان با رانیتیدین ۵ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۲ هفته به صورت خوراکی قرار گرفتند و در طول هفته‌ی اول و دوم بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، سطح سرمی منیزیم بیماران هر ۲ روز یک‌بار به مدت دو هفته بررسی و در پروفایل هر بیمار ثبت گردید.

روش کورسازی در مطالعه بدین صورت بود که نوع داروی مورد استفاده توسط مجری طرح تجویز شد و بررسی سطح سرمی منیزیم و معاینه‌ی بالینی توسط یک نفر دیگر از متخصصان بخش مذکور که در جریان روند مطالعه نبود، انجام گرفت.

در طول هفته‌ی اول و دوم بستری، بروز عوارض گوارشی، اختلالات الکترولیتی و بروز کمبود سدیم، پتاسیم، کلسیم، آلکالوز و اسیدوز و عاقبت درمانی بیماران در دو گروه تعیین گردید و مورد مقایسه قرار گرفت.

داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های t و Repeated measures ANOVA در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر ۵۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) در دو گروه دریافت کننده پنتوپرازول و رانیتیدین مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن دو گروه به ترتیب $50/6 \pm 16/3$ و $52/6 \pm 14/6$ سال بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/660$). در دو گروه دریافت کننده پنتوپرازول و رانیتیدین به ترتیب ۱۴ و ۱۵ نفر مرد (۵۶ و ۶۰ درصد) و بقیه‌ی بیماران زن بودند و توزیع جنسیت نیز در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/770$).

در دو گروه دریافت کننده رانیتیدین و پنتوپرازول به ترتیب ۵ و ۳ نفر به علت بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD یا Chronic obstructive pulmonary disease)، ۸ و ۶ نفر به علت تروما، ۳ و ۴ نفر به علت سکنه‌ی مغزی، ۳ و ۲ نفر به علت نارسایی قلبی، ۳ و ۶ نفر به علت جراحی و ۲ و ۴ نفر به علل دیگر در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند و علت بستری نیز در دو گروه متفاوت نبود ($P = 0/820$).

میانگین مدت زمان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در دو گروه دریافت کننده رانیتیدین و پنتوپرازول به ترتیب $3/2 \pm 10/2$

جدول ۱. میانگین سطح منیزیم، سدیم، کلسیم، پتاسیم، pH و Base excess (BE) در دو گروه

*P	روز							گروه	متغیر
	چهاردهم	دوازدهم	دهم	هشتم	ششم	چهارم	دوم		
< ۰/۰۰۱	۲/۱۰ ± ۰/۲۶	۱/۸۶ ± ۰/۲۶	۲/۰۱ ± ۰/۲۸	۱/۹۷ ± ۰/۱۹	۱/۸۵ ± ۰/۱۷	۱/۹۲ ± ۰/۱۳	۱/۹۰ ± ۰/۱۱	رانیتیدین	منیزیم (میلی گرم بر دسی لیتر)
	۲/۰۴ ± ۰/۲۵	۱/۷۳ ± ۰/۳۵	۱/۷۶ ± ۰/۳۴	۱/۷۸ ± ۰/۳۵	۱/۶۵ ± ۰/۱۱	۱/۶۷ ± ۰/۱۰	۱/۹۸ ± ۰/۱۳	پنتوپرازول	
	۰/۴۴۰	۰/۱۵۰	۰/۰۰۶	۰/۰۱۷	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۷	**P	
۰/۵۷۰	۱۳۵/۱ ± ۵/۴	۱۳۵/۶ ± ۳/۴	۱۳۵/۶ ± ۳/۴	۱۳۴/۶ ± ۴/۰	۱۳۳/۵ ± ۶/۱	۱۳۴/۹ ± ۶/۳	۱۳۵/۶ ± ۲/۴	رانیتیدین	سدیم (میلی اکی‌والان بر دسی لیتر)
	۱۳۵/۴ ± ۲/۲	۱۳۷/۳ ± ۶/۴	۱۳۷/۳ ± ۶/۴	۱۳۴/۸ ± ۲/۷	۱۳۱/۰ ± ۳/۸	۱۳۵/۶ ± ۵/۷	۱۳۶/۲ ± ۴/۲	پنتوپرازول	
	۰/۸۱۰	۰/۲۷۰	۰/۲۷۰	۰/۹۰۰	۰/۰۸۰	۰/۶۸۰	۰/۵۵۰	**P	
۰/۸۴۰	۳/۴۹ ± ۰/۸۴	۳/۵۶ ± ۰/۷۵	۳/۷۰ ± ۱/۱۰	۳/۶۰ ± ۰/۸۸	۳/۶۴ ± ۱/۲۴	۳/۸۱ ± ۰/۶۴	۳/۲۹ ± ۰/۷۱	رانیتیدین	پتاسیم (میلی اکی‌والان بر دسی لیتر)
	۳/۳۲ ± ۰/۹۳	۳/۷۴ ± ۱/۱۰	۳/۸۹ ± ۱/۰۰	۳/۵۰ ± ۱/۰۶	۳/۸۴ ± ۱/۱۶	۳/۸۳ ± ۰/۵۹	۳/۲۱ ± ۰/۸۵	پنتوپرازول	
	۰/۵۰۰	۰/۵۰۰	۰/۵۲۰	۰/۷۲۰	۰/۵۶۰	۰/۸۹۰	۰/۷۲۰	**P	
۰/۳۷۰	۸/۶۰ ± ۱/۴۱	۸/۵۵ ± ۱/۴۴	۸/۱۵ ± ۱/۳۲	۸/۴۸ ± ۱/۴۵	۸/۵۴ ± ۱/۳۹	۸/۹۰ ± ۱/۷۲	۸/۳۵ ± ۱/۳۹	رانیتیدین	کلسیم (میلی گرم بر دسی لیتر)
	۸/۵۷ ± ۱/۲۰	۸/۴۵ ± ۰/۸۵	۸/۶۸ ± ۱/۰۰	۸/۶۰ ± ۱/۰۹	۸/۴۱ ± ۱/۱۲	۹/۲۰ ± ۱/۳۴	۸/۶۴ ± ۱/۳۴	پنتوپرازول	
	۰/۹۳۰	۰/۷۷۰	۰/۱۲۰	۰/۷۴۰	۰/۷۲۰	۰/۵۰۰	۰/۴۵۰	**P	
۰/۵۸۰	۷/۴۹ ± ۰/۰۷	۷/۴۷ ± ۰/۰۸	۷/۱۸ ± ۱/۴۰	۷/۴۵ ± ۰/۰۷	۷/۴۵ ± ۰/۰۹	۷/۴۴ ± ۰/۰۸	۷/۴۳ ± ۰/۰۷	رانیتیدین	pH
	۷/۴۷ ± ۰/۰۶	۷/۴۵ ± ۰/۰۹	۷/۴۶ ± ۰/۰۸	۷/۴۶ ± ۰/۰۷	۷/۴۳ ± ۰/۰۷	۷/۴۱ ± ۰/۰۹	۷/۴۲ ± ۰/۱۱	پنتوپرازول	
	۰/۲۵۰	۰/۴۴۰	۰/۳۳۰	۰/۷۳۰	۰/۲۹۰	۰/۲۳۰	۰/۵۰۰	**P	
۰/۷۳۰	۵/۲۳ ± ۱/۵۲	۳/۴۴ ± ۱/۳۲	۳/۴۳ ± ۱/۳۶	۳/۱۰ ± ۱/۳۵	۲/۲۲ ± ۱/۱۵	۴/۷۴ ± ۱/۱۵	۴/۸۴ ± ۱/۱۳	رانیتیدین	BE
	۱/۲۲ ± ۱/۲۱	۳/۲۰ ± ۱/۱۴	۳/۹۸ ± ۱/۶۰	۳/۱۴ ± ۱/۶۲	۴/۳۴ ± ۱/۰۱	۳/۶۹ ± ۱/۰۰	۴/۱۴ ± ۰/۹۵	پنتوپرازول	
	۰/۰۶۰	۰/۹۰۰	۰/۷۹۰	۰/۹۹۰	۰/۱۷۰	۰/۵۰۰	۰/۶۴۰	**P	

روند تغییرات دو گروه بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA. ** سطح معنی دار تفاوت بین دو گروه در هر مقطع زمانی مطابق آزمون t

BE: Base excess

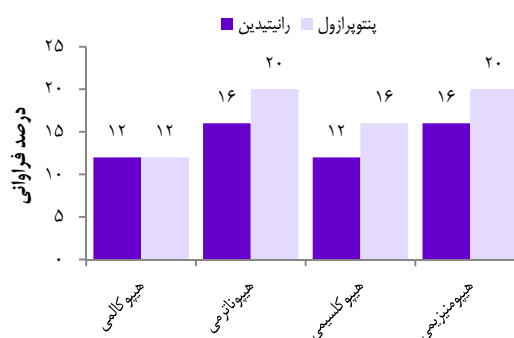
۷۰ بیمار بدحال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، به این نتیجه رسیدند که ۵۰ نفرشان سطح طبیعی منیزیم، ۱۷ نفر دچار کمبود منیزیم و ۳ بیمار دچار افزایش منیزیم شدند. در مطالعه‌ی آن‌ها بین نمره‌بندی APACHE-II و سطح سرمی منیزیم رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت (۱۸).

بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به علت بی‌حرکی، استرس اکسیداتیو، مصرف داروهای ضد انعقاد و... در معرض خطر اختلالات گوارشی قرار دارند که برای پیشگیری از این عارضه، برای آن‌ها داروهای گوارشی به ویژه داروهای PPI مانند پنتوپرازول تجویز می‌گردد. از طرف دیگر، مصرف پنتوپرازول با بروز کمبود برخی عناصر از جمله منیزیم همراه است و کمبود منیزیم نیز عامل مؤثری در بروز اختلالات الکترولیتی در این بیماران می‌باشد. از سوی دیگر، نتایج برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح سرمی منیزیم و کمبود آن می‌تواند در پیش‌آگهی بیماران تأثیرگذار باشد؛ به طوری که در مطالعه‌ی ولی‌زاده حسنلویی و همکاران، مدت زمان اقامت در بخش مراقبت‌های ویژه و طول مدت اتصال به ونتیلاتور، با سطح سرمی منیزیم ارتباط معنی‌دار و معکوسی را نشان داد، اما میزان مرگ و میر با سطح سرمی منیزیم رابطه‌ی معنی‌داری نداشت (۱۸).

نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن بود که مصرف رانیتیدین به جای پنتوپرازول، با کاهش کمتر سطح سرمی منیزیم در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه همراه می‌باشد، اما با توجه به محدودیت‌های تحقیق از جمله تعداد اندک نمونه‌ها و کوتاه بودن زمان اندازه‌گیری منیزیم، توصیه می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری حرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۴۲۲۱ مصوب حوزه‌ی معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت‌های این مرکز انجام گردید. بدین وسیله نویسندگان از تمام افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.



شکل ۱. درصد فراوانی بروز اختلالات الکترولیتی در دو گروه

بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی سطح سرمی منیزیم در دو گروه دریافت‌کننده پنتوپرازول و رانیتیدین در طول دو هفته‌ی اول بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد.

دو گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک و پایه از جمله توزیع سن و جنسیت، علت بستری، مدت بستری و مدت اتصال به ونتیلاتور اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ای از این عوامل بر روی عوامل الکترولیتی مشاهده نشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دریافت‌کننده پنتوپرازول از روز چهارم تا دهم بستری سطح منیزیم پایین‌تری داشتند؛ در حالی که سطح منیزیم در روز دوم بستری در این گروه بالاتر بود که یکی از علل احتمالی این تغییرات می‌تواند نوع داروی مصرف‌شده در بیماران باشد. نتایج تحقیق El-Charabaty و همکاران نشان داد که مصرف طولانی مدت داروهای PPI تأثیر معنی‌داری در کاهش سطح سرمی منیزیم دارد و شیوع کمبود منیزیم در بیماران که به مدت طولانی پنتوپرازول مصرف کرده‌اند، به طور معنی‌داری بالاتر بود (۱۶). در مطالعه‌ی Zafar و همکاران، ۲۳۷ بیمار مصرف‌کننده‌ی داروهای PPI و ۱۶۷ بیماری که PPI مصرف نمی‌کردند، از نظر سطح سرمی منیزیم مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج نشان داد که شیوع کمبود منیزیم در دو گروه با و بدون مصرف PPI به ترتیب ۵۱/۲ و ۳۹/۶ درصد می‌باشد و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد (۱۷). حسنلویی ولی‌زاده و حسینی با بررسی

References

- Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(16): 1663-82.
- Satish R, Gokulnath G. Serum magnesium in recovering acute renal failure. *Indian J Nephrol* 2008; 18(3): 101-4.
- Deheinzeln D, Negri EM, Tucci MR, Salem MZ, da Cruz VM, Oliveira RM, et al. Hypomagnesemia in critically ill cancer patients: a prospective study of predictive factors. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(12): 1443-8.
- Novello NP, Blumstein HA. Hypomagnesemia [Online]. [cited 2007]; Available from: URL:

- <http://misc.medscape.com/pi/iphone/medscapeapp/html/A767546-business.html>
5. Rahimi M, Montazeri K, Kamali L, Moradi M, Naghibi Kh. Comparing the effects of magnesium sulfate and nitroglycerin on the control of hypertension during and after cataract surgery under local anesthesia and intravenous sedation. *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(361): 2076-83. [In Persian].
 6. Liu D, Steele D. Fluid, electrolytes, acid base. In: Bigatello L, Allain RM, Haspel KL, Hellman J, Hess DR, editors. *Critical care handbook of the massachusetts general hospital*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 126-54.
 7. Andreoli TE, Carpenter CJ, Griggs RC. *Cecil essentials of medicine*. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007. p. 417-8.
 8. Katzung BG, Trevor AJ, Kruidering-Hall M. *Katzung and Trevor's pharmacology: examination and board review*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008. p. 1067-75.
 9. Taylor PC, Loop FD, Hermann RE. Management of acute stress ulcer after cardiac surgery. *Ann Surg* 1973; 178(1): 1-5.
 10. 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.
 11. Vincent JL, Patrick EA, Frederick K, Fink MM. *Textbook of critical care*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011. p. 86-91.
 12. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller's anesthesia*. 7th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2011. p. 218.
 13. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2009. p. 333.
 14. 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.
 15. Toh JW, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015; 3(3): 243-53.
 16. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, et al. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. *Int J Gen Med* 2013; 6: 515-8.
 17. Zafar MS, Wani JI, Karim R, Mir MM, Koul PA. Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. *Int J Appl Basic Med Res* 2014; 4(1): 34-7.
 18. Valizadeh Hassanlouei MA, Hassani E, Rahimi Rad MH, Adeli SH, Karimi Sakhvidi N, Boudag H. Evaluation of serum magnesium and the effect on prognosis in patients admitted to intensive care unit. *J Urmia Univ Med Sci* 2013; 24(1): 30-7. [In Persian].

Comparison of Serum Level of Magnesium in Patients Received Pantoprazole or Ranitidine in Intensive Care Unit

Babak Alikiaii¹, Parviz Kashefi², Saeed Abbasi¹, Elahe Askari-Barzani³

Original Article

Abstract

Background: Some of studies showed that using proton-pump inhibitors (PPIs) in hospitalized patients is one of the causes of decreased serum magnesium level that leads to electrolytic imbalance. This study aimed to compare serum level of magnesium in patients who received pantoprazole or ranitidine in intensive care unit.

Methods: In a clinical trial study, 50 patients hospitalized in intensive care units of Alzahra hospital, Isfahan, Iran, were randomly divided in to two groups of 25. Patients were treated with pantoprazole and ranitidine in first and second groups, respectively. Serum level of magnesium was measured during two weeks after entrance to intensive care units and compared between the groups.

Findings: Mean serum level of magnesium in the two groups of pantoprazole and ranitidine in second day of hospitalization was 1.90 ± 0.11 and 1.98 ± 0.13 mg/dl, respectively and there was statistically difference between the two groups ($P = 0.017$). Serum level of magnesium until the 10th day of hospitalization was significantly different between the two groups. In addition, the trend of serum level of magnesium was different between the two groups ($P < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that consumption of ranitidine led to less decrease of serum level of magnesium among patients hospitalized in internal care units. But, considering our limitations as the amount of cases, more studies on using ranitidine are recommended.

Keywords: Magnesium, Pantoprazole, Ranitidine, Intensive care unit

Citation: Alikiaii B, Kashefi P, Abbasi S, Askari-Barzani E. Comparison of Serum Level of Magnesium in Patients Received Pantoprazole or Ranitidine in Intensive Care Unit. J Isfahan Med Sch 2017; 35(432): 615-21.

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

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

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

Corresponding Author: Saeed Abbasi, Email: s_abbasi@med.mui.ac.ir

مقایسه‌ی جهش ژن CDH1 در بیماران مبتلا به سرطان ارثی منتشره‌ی معده با سرطان اسپورادیک منتشره‌ی معده

عباس مریدنیا^۱، مجید خیراللهی^۲، محمدامین طباطبایی‌فر^۳، مهرداد زینلیان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان معده، چهارمین سرطان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در جهان می‌باشد. جهش ژن CDH1، شایع‌ترین علت سرطان ارثی منتشره‌ی معده (Hereditary diffuse gastric cancer یا HDGC) و اسپورادیک منتشره‌ی معده (Sporadic diffuse gastric cancer یا SDGC) می‌باشد. ژن CDH1 کدکننده‌ی E-cadherin می‌باشد. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی تغییرات نوکلئوتیدی و تغییرات تعداد کپی ژن CDH1 در بیماران مبتلا به HDGC و SDGC انجام شد.

روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، ۴۵ بیمار شامل ۱۷ مورد HDGC و ۲۸ مورد SDGC بر اساس معیارهای هیستوپاتولوژیک و سابقه‌ی خانوادگی انتخاب گردیدند. استخراج DNA از خون محیطی و بافت پارانینه انجام گرفت. تمام ۱۶ اگزون ژن CDH1 با استفاده از روش Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر شدند. روش Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) بر روی نمونه‌هایی که نتیجه‌ی توالی‌یابی آن‌ها تغییر پاتوژنیک را نشان نداده بودند، برای شناسایی حذف و اضافه‌ها انجام گردید.

یافته‌ها: جانشینی هم‌معنی L116L و A692A در هر دو نوع ارثی و اسپورادیک بیماری سرطان منتشره‌ی معده وجود دارد و جهش غیر هم‌معنی D777E و حذف‌های c.1177delA و c.889delA فقط در بیماران مبتلا به HDGC وجود دارند. نتایج MLPA در بیماران HDGC یک مورد حذف شدگی در اگزون ۱ ژن CDH1 و در بیماران SDGC یک مورد مضاعف شدگی در اگزون ۹ و یک مورد حذف شدگی در اگزون ۲ نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان دهنده‌ی وجود جهش‌های مختلف در ژن CDH1 در بیماران مبتلا به HDGC و SDGC می‌باشد که بر اهمیت بررسی جهش‌های ژن CDH1 و به ویژه جهش‌های یافت شده در مطالعه‌ی حاضر در تشخیص بیماری DGC تأکید می‌کند.

واژگان کلیدی: CDH1، سرطان منتشره‌ی معده، ایران

ارجاع: مریدنیا عباس، خیراللهی مجید، طباطبایی‌فر محمدامین، زینلیان مهرداد. مقایسه‌ی جهش ژن CDH1 در بیماران مبتلا به سرطان ارثی

منتشره‌ی معده با سرطان اسپورادیک منتشره‌ی معده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۲): ۶۲۸-۶۲۲

شیوع ۷ درصد می‌باشد (۲). بیشترین موارد سرطان معده، اسپورادیک هستند و تجمع خانوادگی، حدود ۱۰ درصد از موارد را تشکیل می‌دهد (۳) و الگوی ارثی در ۳-۱ درصد موارد دیده می‌شود (۴). بر اساس طبقه‌بندی هیستوپاتولوژیکی Lauren، سرطان معده به دو نوع روده‌ای (Intestinal) و منتشره (Diffuse) تقسیم‌بندی می‌شود (۵). سرطان ارثی منتشره‌ی معده (Hereditary diffuse gastric cancer یا HDGC)، یک فرم

مقدمه

سرطان معده، چهارمین سرطان شایع در جهان با ۹۵۲۰۰۰ مورد جدید و ۷۲۳۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۱۲ و دومین علت مرگ در بین همه‌ی سرطان‌ها می‌باشد. سرطان معده، یازدهمین علت از همه‌ی مرگ‌ها و ۱/۸ درصد مرگ‌ها را تا سال ۲۰۳۰ به خود اختصاص می‌دهد (۱). در ایران، سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان و دومین سرطان در مردان با شیوع ۱۴ درصد و چهارمین سرطان در زنان با

- ۱- گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- استادیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: مجید خیراللهی

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

ژن‌های کاندیدا در DGC به کار رود. تا زمان انجام مطالعه، هیچ جهش Hotspot شناخته شده‌ای در ژن CDH1 گزارش نشده بود. بر اساس پایگاه اطلاعاتی Human gene mutation database (HGMD)، ۱۲۱ جهش برای ژن CDH1 گزارش شده است. در این مطالعه، چندین واریانت جدید و حذف و اضافه در این ژن در بیماران مبتلا به HDGC و SDGC گزارش گردید.

روش‌ها

بیماران و نمونه‌گیری: در این مطالعه، ۴۵ بیمار بر اساس معیارهای هیستوپاتولوژیک و سابقه‌ی خانوادگی انتخاب شدند که ۱۷ مورد آن‌ها مبتلا به HDGC و ۲۸ مورد مبتلا به SDGC بودند. بیماران شامل افراد مبتلای مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان و مرکز خیریه‌ی حمایت از سرطان آلا در اصفهان طی سال‌های ۹۴-۱۳۸۸ بودند. استخراج DNA از خون محیطی با استفاده از کیت مربوط (GeNet Bio, Korea) صورت گرفت. از بافت‌های پارافینه‌ی برش‌های ۵-۱۰ میکرونی تهیه گردید و سپس، استخراج با استفاده از روش فنل کلروفرم انجام شد. تمام ۱۶ آگزون ژن CDH1 با استفاده از روش PCR (Polymerase change reaction) تکثیر شدند. روش MLPA بر روی نمونه‌هایی که نتیجه‌ی توالی‌یابی آن‌ها هیچ تغییر پاتوژنیکی را نشان نداده بودند، برای شناسایی حذف و اضافه‌های بزرگ انجام گردید.

توالی‌یابی: DNAهای به دست آمده از همه‌ی بیماران، برای توالی‌یابی مورد استفاده قرار گرفتند. DNAها با استفاده از روش PCR تکثیر شدند. تمام ۱۶ آگزون ژن CDH1 به وسیله‌ی پرایمرهای اختصاصی طراحی شده، تکثیر شدند (جدول ۱). همه‌ی محصولات PCR با استفاده از دستگاه توالی‌یابی ABI 3130XL (Applied Biosystems/Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) مورد توالی‌یابی قرار گرفتند. توالی‌های به دست آمده، با استفاده از نرم‌افزار Chromas بررسی شدند.

بررسی پاتوژنسی واریانت‌ها به صورت In silico تأثیر واریانت‌های غیر هم‌معنی بر عملکرد پروتئین، با استفاده از نرم‌افزارهای Mutation taster, I-Mutant, SIFT, Polyphen2, Mutation assessor, PROVEAN, ConSurf, و PhD-SNP انجام گردید.

بررسی حذف و اضافه‌ها به روش MLPA نمونه‌هایی که در توالی‌یابی هیچ جهش نقطه‌ای پاتوژنیکی از خود نشان ندادند، برای بررسی حذف و اضافه‌ها با استفاده از کیت مربوط به نام SALSALSA P083-C2 CDH1 MLPA kit (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

توزومال غالب از سرطان معده‌ی منتشره (Diffuse gastric cancer یا DGC) با حالت تهاجمی بالا، پیش‌آگهی ضعیف و نفوذ بالا می‌باشد که باعث ضخیم شدن دیواره‌ی معده (Linitis plastica) بدون تشکیل یک توده‌ی مشخص می‌شود. سلول‌های حلقه‌انگشتی مانند (Signet ring cell carcinoma یا SRCC)، شایع‌ترین فرم هیستوپاتولوژیکی سرطان معده‌ی منتشره می‌باشند. جهش ژن CDH1، شایع‌ترین علت ایجاد کننده‌ی HDGC و SDGC است (۶). میزان جهش‌های ژن CDH1 نسبت معکوسی با زمینه‌ی بروز سرطان معده دارد. بنابراین، در کشورهایی با بروز پایین سرطان معده، مانند آمریکای شمالی، انگلیس و کانادا، میزان جهش ۵۱/۶ درصد و در کشورهایی با بروز متوسط مانند آلمان ۲۵ درصد و در مقابل، در کشورهایی با بروز بالا مانند ایتالیا و پرتغال ۲۲/۲ درصد می‌باشد (۷). جهش‌های ژرم‌لاین تا کنون در ژن‌های کاندیدای CTNNA1, BRCA2, STK11, SDHB, PRSS1, ATM, MSR1, PALB2 در بیماران مبتلا به HDGC گزارش شده است (۸). علاوه بر این، چندین جهش سوماتیک در ژن‌های ARID1A, MED1, MCTP22 نیز گزارش شده است (۹). بیش از ۸۰ درصد حاملین جهش ژن CDH1 در هر دو جنس، در خطر ابتلا به سرطان معده تا سن ۸۰ سالگی می‌باشند. علاوه بر این، خطر ۶۰ درصد برای ابتلا به سرطان پستان لوبولار (Lobular breast cancer یا LBC) در زنان حامل جهش CDH1 وجود دارد (۱۰).

ژن CDH1 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۶ قرار دارد و حاوی ۱۶ آگزون می‌باشد که برای پروتئین E-cadherin کد می‌کند (۱۱). E-cadherin یک گلیکوپروتئین است که دارای سه دامین خارج سلولی، غشاگذر و سیتوپلاسمی می‌باشد که نقش مهمی را در اتصال سلولی و سرکوب تومور ایفا می‌کند (۱۲). نقص در E-cadherin می‌تواند منجر به تهاجم تومور و گسترش سرطان گردد که در سلول‌های سرطان معده‌ی دارای جهش در ژن CDH1 دیده شده است (۱۳). هیپرمیتلاسیون پروموتور ژن CDH1، شایع‌ترین مکانیسم غیر فعال شدن به عنوان ضربه‌ی دوم در DGC می‌باشد. همچنین، جهش‌های جابه‌جایی ثانویه یا حذف و مضاعف شدگی‌ها با فراوانی کمتر دیده شده‌اند (۷).

اغلب جهش‌های ژرم‌لاین که تاکنون شناخته شده‌اند، جانیشینی‌های تک نوکلئوتیدی هستند که منجر به تغییرات غیر هم‌معنی یا حذف و اضافه‌های ایجاد کننده‌ی جهش‌های تغییر چهارچوب می‌شوند (۱۴). حدود ۵ درصد از موارد خانوادگی سرطان معده‌ی منتشره، به دلیل حذف‌های بزرگ می‌باشد (۱۵). بنابراین، تکنیک‌هایی مانند (MLPA) Multiplex ligation-dependent probe amplification و (Array CGH) Array comparative genomic hybridization، می‌تواند برای شناسایی حذف و اضافه‌ها در ژن CDH1 و یا دیگر

گرفت. حذف و اضافه‌ها به صورت Probe ratio (PR) نشان داده شدند. PR کمتر از ۰/۷ نشان دهنده‌ی حذف و PR بزرگ‌تر از ۱/۳، نشان دهنده‌ی مضاعف شدگی می‌باشد.

یافته‌ها

ویژگی‌های پاتولوژیکی و بالینی بیماران: میانگین سنی هنگام تشخیص در بیماران مبتلا به HDGC ۴۵/۵ و در بیماران SDGC ۵۴/۵ سال بود. موارد HDGC شامل ۷ مرد و ۱۰ زن و موارد SDGC شامل ۲۰ مرد و ۸ زن بودند. ۱۷/۶ درصد نمونه‌های HDGC در مراحل I و II و ۸۲/۴ درصد در مراحل III و IV بودند. در نمونه‌های SDGC ۲۱/۴ درصد موارد در مراحل I و II و ۶۷/۹ درصد موارد در مراحل III و IV بودند که در ۱۰/۷ درصد آن‌ها، مراحل بیماری نامشخص بود (جدول ۲).

توالی‌یابی: محصولات PCR تکثیر شده در بیماران HDGC، ۷ واریانت و در SDGC، ۳ واریانت اگزونی از خود نشان دادند. واریانت‌های شناسایی شده در HDGC شامل c.348G>A، (L116L)، c.181A>G (T61A)، c.2076T>C (A692A)، c.2292C>T (D764D)، c.2331C>G (D777E)، c.889delA و c.1177delA و در بیماران SDGC شامل c.348G>A (L116L)، c.2076T>C (A692A) و c.2253C>T (N751N) بودند. مقایسه‌ی تغییرات اگزونی در بیماران مبتلا به HDGC و SDGC نشان داد که جانشینی هم‌معنی L116L و A692A در هر دو نوع HDGC و SDGC بیماری سرطان معده‌ی منتشره وجود دارد (جدول ۳).

پاتوژنتیسی واریانت‌ها: با استفاده از نرم‌افزارهای Polyphen2، Mutation taster، Mutation assessor، SIFT، ConSurf، PROVEAN و PhD-SNP، پیش‌بینی شد که جابه‌جایی آمینواسید ۷۷۷ که باعث تبدیل آسپارتیک اسید به گلوتامیک اسید (p.777D>E) در موقعیت c.2331C>G می‌شود، می‌تواند تأثیر پاتوژنتیکی بر عملکرد پروتئین E-cadherin داشته باشد.

جدول ۱. پرایمرهای ژنهای CDH1 و CTNNA1

CDH1 F1	GTGAACCCTCAGCCAATCAG
CDH1 R1	GACGACGGGAGAGGAAGG
CDH1 F2	GGTTTCGGTGAGCAGGAG
CDH1 R2	AAGGGGTGTCGTTTGAGC
CDH1 F3	TGGAGAAGGAATGCTCTTGT
CDH1 R3	GCTGAGAAACCTGGATTAGA
CDH1 F4	GTCTGGCTAGGTTGGACTG
CDH1 R4	TCCCTTCTCTCCTTGGTAC
CDH1 F5	CTGGTTCAGGTAGAGAAAGAAGT
CDH1 R5	AAGCTCCTCATGTGTTCCAGAG
CDH1 F6	GCTCAAGTCACCCTCACT
CDH1 R6	GCATATAACACAACAATGGCT
CDH1 F7	TCATCTCCTTGAACCTTTCCA
CDH1 R7	CTTAGACCATCACTGTATTAAGT
CDH1 F8	GGTTCGGTGCCTAGAAGAC
CDH1 R8	ACTTCGCCCATGAGCAGT
CDH1 F9	AATGACACATCTCTTTGCTCTG
CDH1 R9	CACTACAATCTGGGAAAGTCAC
CDH1 F10	TGAGCAGATTTGAGAAGCCA
CDH1 R10	GAACAGGTGAAAGGAGCACAG
CDH1 F11	CATGTTGTTTGTGGTCTCT
CDH1 R11	CCTGACTTTACCACTACACATCT
CDH1 F12	TGGTCTGGTGGAAAGGCAAT
CDH1 R12	TTGAAAGGTGGGGATCTGG
CDH1 F13	GCTCTGCTCTCTTCACTCG
CDH1 R13	AGTCTCTTTCCACATCAGC
CDH1 F14	TCTCAACACTTGCTCTGTCTC
CDH1 R14	CTGTTTCAAATGCCTACCTC
CDH1 F15	AGATCATAACAGTTGGCAGTGAA
CDH1 R15	CAGGCAAGCTGAAAACATAGT
CDH1 F16	GTGTGCCCTTCCTTTCACTA
CDH1 R16	CATCACCACCATGTAAGAGTG
CTNNA1 F2	GCTTTCCTGATGCAAAAAGTCC
CTNNA1 R2	GCAGCAGCGTTCTCAAGG

این روش، طبق دستورالعمل کارخانه‌ی سازنده‌ی کیت انجام

جدول ۲. مقایسه‌ی معیارهای اپیدمیولوژیکی و پاتولوژیکی در بیماران مبتلا به Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) و

(SDGC) Sporadic diffuse gastric cancer

	جنس		میانگین سن (سال)	متوسط سن در مردان (سال)	متوسط سن در زنان (سال)	مراحل			هیستوپاتولوژی
	مرد	زن				I, II	III, IV	SRCC	
HDGC	۷	۱۰	۴۵/۵	۴۹/۶	۴۲/۴	٪۱۸	٪۸۲	٪۷۶/۵	٪۲۳/۵
SDGC	۲۰	۸	۵۴/۵	۵۲/۸۵	۵۸/۷۵	٪۲۱/۴	٪۶۷/۹	٪۷۵	٪۲۵

HDGC: Hereditary diffuse gastric cancer; SDGC: Sporadic diffuse gastric cancer; SRCC: Signet ring cell carcinoma

همچنین، ۵ مورد از مبتلایان در مراحل I و II و ۱۵ مورد از ۲۱ فرد مبتلا، در مراحل III و IV بودند (۲۰). تا زمان اجرای مطالعه، تنها یک مطالعه جهش‌های ژن CDH1 را در یک خانواده‌ی ایرانی مبتلا به HDGC بررسی کرده است که جهش خاتمه‌ی کدون G 758 stop در این مطالعه گزارش شد (۲۱).

در این مطالعه، چندین جانشینی تک آمینواسیدی و حذف و اضافه‌های بزرگ پیدا شد که در بیماران HDGC در آگزون‌های ۱، ۳، ۷، ۹، ۱۳، ۱۴ و ۱۵ و در بیماران SDGC در آگزون‌های ۳، ۱۳ و ۱۴ قرار داشتند. با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک، پیش‌بینی شد که جانشینی $p.777D>E$ واقع در آگزون ۱۵، تأثیر منفی بر عملکرد پروتئین E-cadherin می‌گذارد. آگزون ۱ کد کننده‌ی دامین سیگنال پپتید و آگزون ۳ کد کننده‌ی قسمت پروپیتید پروتئین E-cadherin می‌باشد. دامین سیگنال پپتید، برای ورود پروتئین به شبکه‌ی اندوپلاسمیک ضروری است. آگزون‌های ۳، ۹ و ۱۳ ژن CDH1، کد کننده‌ی دامین خارج سلولی E-cadherin می‌باشند که این دامین، برای اتصال سلولی و جلوگیری از تهاجم تومور لازم می‌باشد. آگزون‌های ۱۴ و ۱۵ این ژن، کد کننده‌ی دامین سیتوپلاسمیک E-cadherin می‌باشند. دامین سیتوپلاسمیک، به بتاکتین متصل می‌شود و نقش مهمی در خاموش کردن این انکوژن دارد (۲۱). حدود ۵ درصد جهش‌های ژن CDH1 به صورت حذف‌های بزرگ می‌باشند (۱۵). در مطالعه‌ی حاضر، یک حذف بزرگ در ژن CDH1 در مبتلایان به HDGC و یک حذف و یک مضاعف شدگی در مبتلایان SDGC یافت شد. Yamada و همکاران، چندین حذف بزرگ در آگزون‌های ۱، ۲، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ ژن CDH1 را گزارش کردند (۱۵). در مطالعات دیگری حذف‌های بزرگ در آگزون‌های ۷، ۸ و ۱۱ ژن CDH1 گزارش گردید (۲۲). ناقلین بدون علامت جهش ژرم‌لاین ژن CDH1 در خطر بالایی برای ابتلا به سرطان معده می‌باشند. حاملین جهش‌های ژن CDH1 همچنین در خطر ابتلا به سرطان LBC می‌باشند (۸). از طرفی، هیچ روش غربالگری قابل اعتمادی برای تشخیص ناقلین جهش وجود ندارد. بنابراین، برداشت کامل معده به صورت پروفیلاکتیک برای حاملین جهش ژن CDH1 توصیه می‌گردد. بر اساس نتایج این مطالعه، میانگین سنی در بیماران مبتلا به HDGC، ۴۵/۵ سال بود. در ۱۱ بیمار از ۱۷ مورد (۶۴/۷ درصد)، جهش در ژن CDH1 یافت شد و در ۶ نمونه‌ی دیگر، هیچ جهشی دیده نشد و اغلب مبتلایان در مراحل پیشرفته‌ی بیماری قرار داشتند. میانگین سنی در بیماران مبتلا به SDGC، ۵۴/۵ سال بود و در ۴ بیمار از ۲۸ مورد (۱۴/۲ درصد)، جهش در ژن CDH1 وجود داشت و در ۲۴ نمونه‌ی دیگر، هیچ جهشی دیده نشد و اغلب مبتلایان در مراحل پیشرفته‌ی بیماری قرار داشتند. مقایسه‌ی تغییرات آگزونی در بیماران

جدول ۳. مقایسه تغییرات آگزونی در بیماران مبتلا به Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) و Sporadic diffuse gastric cancer (SDGC)

نوع تغییر ایجاد شده	نوع سرطان معده	
	HDGC	SDGC
Amino acid substitution	L116L	L116L
	T61A	N751N
	A692A	A692A
	D764D	—
	D777E	—
Deletion	c.889delA	—
	c.1177delA	—

HDGC: Hereditary diffuse gastric cancer; SDGC: Sporadic diffuse gastric cancer

نتایج MLPA در مرحله‌ی بعد، نمونه‌هایی که در ژن CDH1 و CTNNA1 آن‌ها هیچ واریانت پاتوژنیک دیده نشده بود، برای بررسی حذف و مضاعف شدگی با روش MLPA، مورد بررسی قرار گرفتند. در بیماران HDGC، یک مورد حذف شدگی در آگزون ۱ ژن CDH1 دو بیمار مختلف یافت شد و در بیماران SDGC یک مورد مضاعف شدگی در آگزون ۹ و یک مورد حذف شدگی در آگزون ۲ ژن CDH1 در دو بیمار مختلف یافت شد (جدول ۳).

بحث

بیشتر موارد سرطان معده، از نوع اسپورادیک می‌باشند و تنها در ۱۰ درصد موارد تجمع خانوادگی دیده می‌شود. بنابراین، موارد ارثی سرطان معده‌ی منتشره، تعداد کمی از موارد را تشکیل می‌دهد (۳). بر اساس معیارهای تشخیصی سرطان معده توسط International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) حدود ۵۰-۱۵ درصد افراد مبتلا به HDGC جهش ژرم‌لاین در ژن CDH1 دارند (۱۶). میزان جهش‌های ژن CDH1 در مبتلایان به DGC تا سال ۲۰۱۰، ۲۵-۵۰ درصد گزارش شده بود (۱۴)، اما با استفاده از معیارهای تشخیصی اصلاح شده، این میزان به حدود ۱۸-۱۰ درصد در کشورهای با بروز پایین سرطان معده کاهش پیدا کرده است (۱۶). در مطالعه‌ی حاضر، چندین جهش ژرم‌لاین و سوماتیک در بیماران HDGC و SDGC گزارش گردید. بعضی از این واریانت‌ها در مطالعات گذشته گزارش شده بودند که شامل (A692A) $c.2076T>C$ (۱۷)، (D764D) $c.2292C>T$ (۱۸) و (A) $c.2439+52G>A$ (۱۹) می‌باشند. دیگر تغییرات یافته شده در این مطالعه، جدید می‌باشند.

Corso و همکاران، جهش‌هایی در دو بیمار ایتالیایی مبتلا به DGC گزارش کردند که یکی از این جهش‌ها به صورت غیر هم‌معنی (p.Arg224Cys) و دیگری جانشینی $C>A$ در موقعیت ۶۳- بود.

تشخیص بیماری DGC در افراد مشکوک به HDGC و SDGC و اهمیت مشاوره‌ی ژنتیک در آن‌ها تأکید می‌کند. همچنین، یافته‌های این مطالعه، بر پیشرفت در آزمایش‌های مولکولی و ژنتیکی به روش‌های PCR، MLPA و روش‌های با قدرت توالی‌یابی بالا مانند Whole genome sequencing و (HES) Whole exome sequencing (HGS) در تشخیص اولیه برای جلوگیری از اثرات بالقوه‌کننده‌ی سرطان معده‌ی منتشره در افراد با خطر بالا تأکید می‌کند.

تشریح و قدردانی

این مقاله، برگرفته از طرح تصویب شده در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی طرح ۳۹۴۴۷۹ می‌باشد. بدین وسیله، از این دانشگاه جهت تأمین هزینه‌ی اجرای این مطالعه قدردانی می‌گردد.

مبتلا به HDGC و SDGC نشان داد که جانشینی هم‌معنی L116L و A692A در هر دو نوع ارثی و اسپورادیک بیماری سرطان منتشره‌ی معده وجود دارد و جهش غیر هم‌معنی D777E و حذف‌های c.1177delA و c.889delA تنها در بیماران مبتلا به HDGC وجود دارند (جدول ۳).

نتایج MLPA در بیماران HDGC یک مورد حذف شدگی در اگزون ۱ ژن CDH1 در دو بیمار مختلف و در بیماران SDGC یک مورد مضاعف شدگی در اگزون ۹ و یک مورد حذف شدگی در اگزون ۲ ژن CDH1 در دو بیمار مختلف نشان داد. این نتایج، نشان دهنده‌ی وجود جهش‌های مختلف در ژن CDH1 در بیماران مبتلا به HDGC و SDGC می‌باشد که بر اهمیت کلیدی بررسی جهش‌های ژن CDH1 و به ویژه جهش‌های یافت شده در مطالعه‌ی حاضر در

References

- Mehrabani D, Hosseini SV, Rezaianzadeh A, Amini M, Mehrabani G, Tarrahi MJ. Prevalence of stomach cancer in Shiraz, Southern Iran. *J Res Med Sci* 2013; 18(4): 335-7.
- Almasi Z, Rafiemanesh H, Salehiniya H. Epidemiology characteristics and trends of incidence and morphology of stomach cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(7): 2757-61.
- Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(7): 765-70.
- Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(1): 15-8.
- Donner I, Kiviluoto T, Ristimaki A, Aaltonen LA, Vahteristo P. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. *Fam Cancer* 2015; 14(2): 241-6.
- Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): A new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012; 61(5): 774-9.
- Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer - pathophysiology and clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28(6): 1055-68.
- Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1(1): 23-32.
- Majewski IJ, Kluij I, Cats A, Scerri TS, de JD, Kluijn RJ, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229(4): 621-9.
- Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40(1): 77-94.
- Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA, et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8(4): 607-10.
- Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14(3): 249-55.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392(6674): 402-5.
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De LA, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297(21): 2360-72.
- Yamada M, Fukagawa T, Nakajima T, Asada K, Sekine S, Yamashita S, et al. Hereditary diffuse gastric cancer in a Japanese family with a large deletion involving CDH1. *Gastric Cancer* 2014; 17(4): 750-6.
- van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52(6): 361-74.
- Chu CM, Chen CJ, Chan DC, Wu HS, Liu YC, Shen CY, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 80.
- Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, Huntsman D, Suriano G, Machado JC, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred.

- Hum Mutat 2002; 19(5): 510-7.
19. Jacobs G, Hellmig S, Huse K, Titz A, Franke A, Kwiatkowski R, et al. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of the CDH1 gene are a risk factor for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2011; 96(7): 987-95.
 20. Corso G, Pedrazzani C, Pinheiro H, Fernandes E, Marrelli D, Rinnovati A, et al. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(4): 631-9.
 21. Ghaffari SR, Rafati M, Sabokbar T, Dastan J. A novel truncating mutation in the E-cadherin gene in the first Iranian family with hereditary diffuse gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(6): 559-62.
 22. Sugimoto S, Yamada H, Takahashi M, Morohoshi Y, Yamaguchi N, Tsunoda Y, et al. Early-onset diffuse gastric cancer associated with a de novo large genomic deletion of CDH1 gene. *Gastric Cancer* 2014; 17(4): 745-9.

Comparative Study on Mutations in CDH1 Gene in Iranian Patients with Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) and Sporadic Diffuse Gastric Cancer (SDGC)

Abbas Moridnia¹, Majid Kheirollahi², Mohammad Amin Tabatabaeifar³, Mehrdad Zeinalian⁴

Original Article

Abstract

Background: Gastric cancer (GC) is the fourth common cancer worldwide and the second cause of mortality among all cancers. Mutations in the CDH1 gene are the most common cause of hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) and sporadic diffuse gastric cancer (SDGC). CDH1 gene encode for E-cadherin protein. We compared the nucleotide alterations and copy number variations in CDH1 gene between Iranian patients with HDGC and SDGC.

Methods: We evaluated 45 patients including 17 cases with HDGC and 28 cases with SDGC identified according to the histopathological criteria and familial history. DNA extraction was obtained from peripheral blood and formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues. The DNA sequencing was completed using polymerase chain reaction (PCR) amplification of 16 exons of the CDH1 gene. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method was accomplished on samples with no pathogenic variants in sequencing.

Findings: Synonymous substitution of L116L and A692A was detected in patients with HDGC and SDGC; but non-synonymous substitution of D777E, c.889delA, and c.1177delA deletions only detected in patients with HDGC. MLPA results revealed one deletion in exon 1 of CDH1 gene in patients with HDGC and one deletion in exon 2, and one duplication in exon 9 of CDH1 gene in patients with SDGC.

Conclusion: According to the results, different variants in CDH1 gene was presented in patients with HDGC and SDGC that emphasis the survey of CDH1 variants and especially detected variants in this study in the diagnosis of diffuse gastric cancer disease.

Keywords: CDH1, Diffuse gastric cancer, Iran

Citation: Moridnia A, Kheirollahi M, Tabatabaeifar MA, Zeinalian M. **Comparative Study on Mutations in CDH1 Gene in Iranian Patients with Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) and Sporadic Diffuse Gastric Cancer (SDGC).** J Isfahan Med Sch 2017; 35(432): 622-8.

1- Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- Assistant Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Majid Kheirollahi, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

بررسی میزان بیان BCL6 در لنفوسیت‌های CD38+ B خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی شایع متغیر (CVID)

فائزه عباسی راد^۱، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی^۲، نفیسه اسمعیل^۲، شکراله فرخی^۳، رویا شرکت^۴،
رضا یزدانی^۵، ساناز افشار قاسملو^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نقص ایمنی شایع متغیر (Common variable immunodeficiency یا CVID)، فراوان‌ترین نارسایی ایمنی اولیه از نظر علائم بالینی و مجموعه‌ای ناهمگون از ناهنجاری‌های ایمونولوژیک می‌باشد که اغلب با ویژگی‌هایی مانند کاهش سطح سرمی آنتی‌بادی و نارسایی در پاسخ آنتی‌بادی در برابر عفونت یا واکنس همراه است. این سندرم به صورت اختلال در بلوغ سلول‌های B، جهش سوماتیک، کاهش تعداد سلول‌های B خاطره‌ای گردش خون و کمبود یا فقدان پلاسماسل بروز می‌کند. مولکول B-cell Lymphoma 6 (BCL6)، فاکتور رونویسی مهمی برای تکامل و تکثیر سلول B می‌باشد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی بیان BCL6 لنفوسیت‌های CD38+ B خون محیطی بیماران مبتلا به CVID بود.

روش‌ها: سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (Peripheral blood mononuclear cell یا PBMC) از خون ۱۴ فرد سالم و ۱۴ بیمار مبتلا به CVID پیش از درمان با Intravenous immunoglobulin (IVIG)، با استفاده از شیب چگالی Ficoll جدا شد. سپس سلول‌های CD19+ B با روش ایمونومگنت خالص گردید و بیان BCL6 لنفوسیت‌های CD38+ B با کمک روش فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیان BCL6 لنفوسیت‌های CD38+ B در بیماران و افراد سالم به ترتیب ۱/۵۸ و ۰/۵۸ درصد بود که این تفاوت طبق تجزیه و تحلیل آماری، معنی‌دار نبود ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از عدم وجود تفاوت معنی‌دار در میانگین بیان BCL6 لنفوسیت‌های CD38+ B افراد بیمار نسبت به افراد سالم بود، هرچند میانگین بیان BCL6 این لنفوسیت‌ها در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم مشاهده گردید.

واژگان کلیدی: لنفوسیت B، پلاسماسل، PBMC، BCL6، لنفوسیت‌های CD38+ B

ارجاع: عباسی راد فائزه، گنجعلی‌خانی حاکمی مزدک، اسمعیل نفیسه، فرخی شکراله، شرکت رویا، یزدانی رضا، افشار قاسملو ساناز. **بررسی میزان بیان BCL6 در لنفوسیت‌های CD38+ B خون محیطی بیماران مبتلا به نقص ایمنی شایع متغیر (CVID).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۲):

۶۲۹-۶۳۴

و از نظر فراوانی، دومین نقص ایمنی اولیه‌ی شایع می‌باشد (۲). شیوع بیماری CVID در مردان و زنان یکسان است و فراوانی افراد مبتلا به آن در جمعیت‌های مختلف در محدوده‌ی یک در ۱۰ هزار نفر تا یک در ۵۰ هزار نفر گزارش شده است (۱). تشخیص بیماری CVID بر اساس ناتوانی در تولید آنتی‌بادی اختصاصی بعد از برخورد با آنتی‌ژن،

مقدمه

بیماری نقص ایمنی شایع متغیر (CVID یا Common variable immunodeficiency)، از جمله بیماری‌های نارسایی ایمنی اولیه محسوب می‌شود که اغلب کودکان با سن ۵ سال و یا افرادی را که در دهه‌ی دوم و سوم زندگی هستند، درگیر می‌کند (۱)

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی و آلرژی و مرکز تحقیقات پزشکی منطقه‌ی خلیج فارس، مؤسسه تحقیقاتی بیومدیkal خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اولیه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

به پلاسما ساسل شود. نقص در بیان برخی از اعضای اصلی تبدیل سلول B به پلاسما ساسل مانند BCL6 و BLIMP-1 می تواند عامل بعضی از تغییرات فنوتیپی در بیماران مبتلا به COVID باشد (۲).

BCL6 فاکتور رونویسی مهمی برای تکامل و تکثیر سلول B می باشد و در مطالعات اخیر به عنوان یک عامل انکوژن در لنفوم سلول B انسانی شناخته شده است (۱۳). این فاکتور یک Zinc finger protein و در واقع، یک فاکتور هسته ای سرکوبگر است که mRNA آن در بیشتر بافت ها یافت می شود، اما بیان آن در سطح پروتئینی به لنفوسیت ها محدود شده است و بیشترین بیان آن در سنترو بلاست و سنتروسیت مرکز زایا (Germinal center) مشاهده می گردد و در صورت وجود نقص در BCL6، مرکز زایایی وجود نخواهد داشت (۲). با کاهش پروتئین هایی مانند BCL6 و PAX5، سلول های خاطره می توانند به پلاسما ساسل تمایز یابند. مشاهده شده است که این مولکول ها در سلول های B خاطره وجود ندارد (۱۴) و برای این کاهش، فعال شدن مسیر Mitogen-activated protein kinase (MAPK) به دنبال پیام دهی قوی B cell receptor (BCR) ضروری می باشد که به دنبال آن BCL6 فسفریله و هدفی برای یوبی کوئیتینه شدن (Ubiquitination) می شود. در نتیجه ای این کاهش و تخریب BCL6، خروج سلول B از مرکز زایا آغاز می گردد و به دنبال آن مراحل تمایز به سمت پلاسما ساسل و ایجاد سلول های خاطره پیش می رود (۱۴، ۷). همچنین، استیله شدن BCL6 در مرکز زایا موجب غیر فعال کردن آن در این ناحیه می شود (۷).

تلاش های متعددی جهت شناسایی عوامل برانگیزاننده ای این بیماری صورت گرفته است، اما درمان کارآمدی برای آن وجود ندارد. از طرف دیگر، پیشرفت های جالب توجه در زمینه ی روش های درمانی مولکولی (ژن درمانی) در سال های اخیر، افق های تازه ای را برای شناسایی ژن ها و پروتئین های مؤثر در ایجاد بیماری و استفاده از آن ها برای درمان بیماری هایی که تاکنون درمان قطعی نداشته اند، پیش رو قرار داده است. با توجه به این که در بیماران مبتلا به COVID نقص در تکامل و تمایز سلول B به پلاسما ساسل وجود دارد و این که یکی از گزینه های احتمالی علت بروز این بیماری، نقص در مولکول های درگیر در سلول های B جهت تکثیر، بقا و تمایز سلول B به پلاسما ساسل از جمله BCL6 است؛ از این رو، بررسی این مولکول در این بیماران می تواند در شناخت علت بیماری کمک کننده باشد. شایان ذکر است که بر اساس جستجوی منابع مختلف، به نظر می رسد که تاکنون میزان بیان این فاکتور نسخه برداری در خون محیطی بیماران مبتلا به COVID بررسی نشده است. بنابراین، برای نخستین بار تصمیم گرفته شد این فاکتور در تحقیق حاضر بررسی گردد. چنانچه نقص این مولکول در ایجاد علائم بیماری مورد تأیید قرار گیرد و نقش

کاهش آشکار سطح سرمی (IgG) Immunoglobulin G، و به طور شایع Igm و در سایر عوامل ایجاد کننده ی کمبود آنتی بادی صورت می گیرد (۳). همچنین، در بعضی از بیماران نارسایی های در لنفوسیت های B، T و سلول های دندریتیک گزارش می شود (۴-۵). مکانیسم های مولکولی درگیر در این بیماری به طور کامل مشخص نیست؛ به طوری که حدود ۹۰ درصد بیماران مبتلا به COVID نقص ژنتیکی ندارند و تنها ۱۰ درصد آنان دچار نقص ژنتیکی در یکی از ژن های TACI، ICOS، CD19، CD21 و CD81 هستند. البته علل ناشناخته ی دیگری نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری دخیل باشد (۶). نشانه های اصلی بیماری COVID شامل کاهش چشمگیر میزان آنتی بادی های ذکر شده در سرم بیمار، ابتلا به بیماری های عفونی مکرر در دستگاه تنفسی و گوارشی و همچنین، افزایش وقوع گرآنولوم های التهابی، خود ایمنی ها و تومورهای گوارشی است (۲). به طور کلی، از علل مهمی که در ایجاد بیماری COVID نقش دارد، می توان به نقص در فعال شدن، تکثیر و تبدیل شدن سلول B به پلاسما ساسل اشاره نمود (۶). به تازگی مشاهده شده است که در بیماران مبتلا به COVID، رده های مختلف بلوغ سلول B نیز دچار نقص می شود و بلوغ سلول B در هر رده می تواند دچار اشکال گردد. این نقص می تواند در رده های گذرا (حد واسط)، نابالغ، بالغ، خاطره ی تعویض کلاس شده و نشده ی سلول B باشد (۷-۸). تعداد کم پلاسما ساسل و یا عدم وجود پلاسما ساسل در بیماران مبتلا به COVID مشاهده می شود (۹-۱۰). پلاسما ساسل ها از پلاسما بلاست ها و به طور کل از سلول های B خاطره تمایز می یابند. پلاسما ساسل های با نیمه ی عمر طولانی، منبع آنتی بادی های حفاظتی می باشند (۱۱). پلاسما بلاست های خون محیطی شامل Igm، CD38⁺⁺، CD27⁺⁺ و CD19⁺ هستند. لازم به ذکر است که مولکول CD38 به مقدار زیادی روی پلاسما ساسل ها و سلول های T و B فعال و به مقدار کمتر روی سلول های B گذرا بیان می شود و در فعالیت لنفوسیت ها و برقراری اتصال و متابولیسم آن ها نقش دارد (۱۲).

مطالعات گذشته وجود یک شبکه ی ژنی تنظیم کننده ی تمایز سلول B به پلاسما ساسل را نشان داده اند. از جمله گروه های تنظیم کننده، فاکتور های رونویسی هستند که در دو دسته ی آنتاگونیستی قرار می گیرند؛ دسته ی اول آن هایی که موجب پیشرفت و حفظ سلول B هستند و شامل B-cell Lymphoma 6 (BCL6)، PAX5 و BACH2 می باشند و دسته ی دوم آن هایی که پیش برنده و تسهیل کننده ی تمایز سلول B به پلاسما ساسل هستند و شامل Interferon regulatory factor 4 (IRF4)، X-box binding protein 1 (XBPI) و B-lymphocyte maturation promoting-1 (BLIMP-1) می باشند (۱۳-۱۴). به طور کلی، نقص در هر کدام از این مولکول ها می تواند باعث نارسایی در تکثیر، فعال شدن یا تمایز

شدند (مراحل کلی طبق دستورالعمل کیت انجام گرفت).
تحریک و کشت سلول های B سلول های B جدا شده در محیط کشت Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI1640) با ۱۰ درصد (FBS) Fetal bovine serum و ۱ درصد پنی سیلین کشت داده شد و جهت تحریک و افزایش بیان پروتئین مورد نظر، ۵ میکروگرم بر میلی لیتر Anti-CD40 (شرکت Sigma-Aldrich، آمریکا) و ۵ میکروگرم بر میلی لیتر Anti-IgM (شرکت BioLegend، آمریکا) به آن افزوده شد و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به همراه ۵ درصد دی اکسید کربن نگهداری گردید.

فلوسایتومتری: رنگ آمیزی لنفوسیت های B خون محیطی با استفاده از آنتی بادی های anti-CD38-PerCP (eBioscience) و anti-BCL6-FITC (Santa Cruz) انجام گرفت و جهت حذف اتصالات غیر اختصاصی، آنتی بادی های هم برده (ایزوتایپ) با آنتی بادی های فلورسنت مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، از سرم بز به منظور مسدود کردن گیرنده های غیر اختصاصی در سطح سلول های B استفاده گردید. روش فلوسایتومتری با دستگاه BD FACSCalibur صورت گرفت و داده ها در نرم افزار CellQuest تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها

تشخیص انواع شایع بیماری های نقص ایمنی مانند کمبود انتخابی IgA، COVID و بروتون، بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی صورت می گیرد. از این رو، شناسایی و بررسی مولکول های درگیر در پیشبرد این بیماری ها، به شناخت و درمان بهتر آن ها کمک می کند. بدین منظور، در مطالعه حاضر میزان بیان پروتئین BCL6 با استفاده از روش فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت. میانگین درصد BCL6 لنفوسیت های B+CD38 خون محیطی گروه های شاهد و مورد محاسبه شد. در پژوهش حاضر، ۶ زن و ۸ مرد مراجعه کننده به بخش دی کینیک مرکز آموزشی-درمانی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان به عنوان گروه مورد و ۶ زن و ۸ مرد سالم به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی گروه های مورد و شاهد به ترتیب $5/74 \pm 21/80$ و $5/34 \pm 22/60$ سال بود و دو گروه از نظر سن همخوانی داشتند. داده ها با استفاده از آزمون Mann-Whitney جهت مقایسه ی گروه های شاهد و مورد تجزیه و تحلیل گردید و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. یافته ها نشان داد که درصد متوسط سلول های B خون محیطی در گروه شاهد $0/58$ درصد و در گروه مورد $1/51$ درصد بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/05$) (شکل ۱).

آن ها در ایمونوپاتوژنز بیماری اثبات شود، در آینده می توان از نتایج به دست آمده به منظور تشخیص یا درمان بیماری استفاده نمود.

روش ها

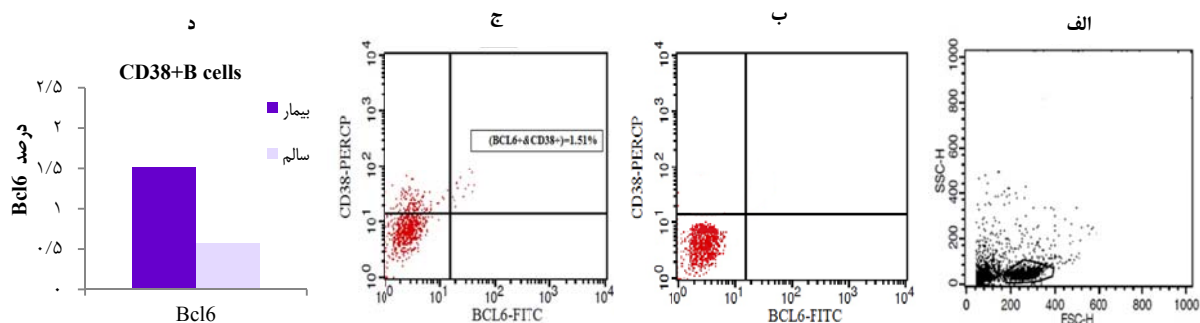
این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود و به منظور انجام آن، ۱۴ بیمار مبتلا به COVID به عنوان گروه مورد و ۱۴ فرد سالم به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص بیماری COVID توسط پزشک متخصص با توجه به معیارهای انجمن نقص ایمنی اروپا (European Society for Immunodeficiencies یا ESID) انجام گرفت و شامل کاهش محسوس در سطح IgG و کاهش مشخص در حداقل یکی از ایزوتایپ های IgM یا IgA، شروع نقص ایمنی بعد از دو سالگی، فقدان ایزوهماگلوبولینین، پاسخ ضعیف به واکسیناسیون و کنار گذاشتن افراد مبتلا به هایپوگاماگلوبولینمیا بود (۹). به دلیل این که تمام بیماران با Intravenous immunoglobulin (IVIg) تحت درمان بودند، نمونه گیری ۳-۴ هفته بعد از تزریق IVIG (قبل از تزریق نوبت بعدی) در بخش دی کینیک بیمارستان الزهراء (س) اصفهان، پس از اخذ رضایت نامی کتبی، انجام شد. پس از همسان سازی گروه های مورد و شاهد از لحاظ سن و جنسیت، ۱۴ نمونه خون نیز از افراد سالم جمع آوری گردید که هیچ کدام از افراد گروه شاهد، عفونت مکرر و همچنین، نقص ایمنی اولیه و ثانویه نداشتند.

خون گیری و جداسازی سلول های تک هسته ای خون محیطی

(Peripheral blood mononuclear cell یا PBMC): در ابتدا ۱۰ سی سی خون از افراد گروه های مورد و شاهد گرفته شد و به سرعت به ویال های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) منتقل گردید و در حداقل زمان ممکن پس از نمونه گیری، برای جداسازی PBMC مورد استفاده قرار گرفت. افراد گروه شاهد کسانی بودند که سابقه ی هیچ گونه عفونت های تنفسی یا گوارشی مکرر و بیماری های نقص ایمنی نداشتند. جهت جداسازی PBMC، از روش شیب چگالی Ficoll، $1/077$ استفاده گردید و سپس PBMC ها در بار با محلول Phosphate buffered saline (PBS) شستشو داده شد و در پایان ۱ میلی لیتر از PBS به تهنشین لوله اضافه گردید و به صورت سوسپانسیون درآمد.

ایمونومگنتیک: از این روش برای جداسازی سلول های B از

خون کامل استفاده شد. این روش جداسازی، بازده بسیار بالایی دارد و جمعیت سلول های جدا شده، دارای خلوص و دوام بالایی می باشند. ستون های ایمونومگنت آهن ربایی (شرکت Miltenyi Biotec، آلمان) با استفاده از Anti-CD19 متصل به براده های آهن، به هنگام گذر PBMC لنفوسیت های B جداسازی



شکل ۱. اندازه‌گیری میزان بروز BCL6 (B-cell Lymphoma 6) در لنفوسیت‌های CD38+ B با استفاده از روش فلوسایتومتری در سلول‌های جدا شده با ایمونومگنت

انتخاب لنفوسیت‌های B در نور پراکنده به جلو (FSC یا Forward scatter) و نور پراکنده به جانب (SSC یا Side scatter) (قسمت الف)، مشخص شدن جمعیت منفی با استفاده از ایزوتایپ کنترل (قسمت ب)، تعیین میانگین درصد لنفوسیت‌های CD38+ B بروز دهنده BCL6 با فراوانی ۱/۵۱ درصد (قسمت ج) و مقایسه‌ی میزان بروز BCL6 در جمعیت لنفوسیت‌های CD38+ B بیماران در مقایسه با افراد سالم که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$) (قسمت د).

می‌شود، فاکتور رونویسی BLIMP-1 می‌باشد که با این کار سبب مهار تمایز سلول B به سمت پلاسماسل می‌شود (۱۳). BCL6 به عنوان اولین سرکوبگر BLIMP-1 شناسایی شده است (۷). IRF8 موجب تقویت بیان BCL6 در مرکز زایا می‌شود و این در حالی است که IRF4 موجب تقویت بیان BLIMP-1 می‌گردد و مهار BCL6 را به دنبال دارد (۱۳). یافته‌های به دست آمده مبنی بر افزایش بیان پروتئین BCL6 و نقش آن در ممانعت از تکامل سلول B به سمت پلاسماسل، نیز نقش BCL6 را در تکامل سلول‌های B بیماران مبتلا به COVID نشان می‌دهد؛ چرا که کاهش تعداد پلاسماسل و در نتیجه، کاهش آنتی‌بادی‌های سرمی در این بیماران مشاهده می‌شود.

نتایج حاصل از فلوسایتومتری مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درصد پروتئین BCL6 در لنفوسیت‌های CD38+ B، در بیماران مبتلا به COVID در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت، اگرچه میزان بیان این مولکول در بیماران بیشتر از افراد سالم بود. در مطالعه‌ی Taubenheim و همکاران، میزان بیان مولکول‌های BLIMP-1 و BCL6 در غده‌ی لنفاوی بیماران مبتلا به COVID بررسی شد و نه در خون محیطی. در تحقیق آن‌ها، ۳ بیمار مبتلا به COVID در مقایسه با افراد سالم مورد بررسی قرار گرفتند و افزایش بیان پروتئین BCL6 در مراحل ابتدایی تمایز سلول B به ستروسیت در بیماران مشاهده گردید که با افزایش تکثیر سلول‌های B در این مرحله همراه بود (۲). نتایج مطالعه‌ی Taubenheim و همکاران در غده‌ی لنفاوی دال بر افزایش میزان پروتئین BCL6 (۲)، با نتایج پژوهش حاضر در بررسی این فاکتور در خون محیطی بیماران هم‌راستا بود.

پیشنهاد می‌شود جهت شناخت بهتر این پروتئین، جامعه‌ی آماری گسترده‌تری انتخاب گردد و همچنین، سایر مولکول‌های تأثیرگذار در این

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی میزان بیان BCL6 لنفوسیت‌های CD38+ B خون محیطی بیماران مبتلا به COVID و افراد سالم بود. بیماری COVID از جمله بیماری‌های نقص ایمنی اولیه است که با کاهش سطح ایمونوگلوبولین‌های سرمی و پاسخ ایمنی همورال و افزایش عفونت‌های مکرر دستگاه تنفسی و گوارشی همراه است (۲). این بیماری شایع‌ترین نقص ایمنی اولیه از نظر بروز علائم بالینی می‌باشد که دلایل بنیادی آن هنوز ناشناخته باقی مانده و مجموعه‌ای از شرایط ناهمگن است که با کمبود آنتی‌بادی اولیه (هایپوگاماگلوبولینمی) از حداقل دو ایزوتایپ ایمونوگلوبولین به همراه اختلال در مراحل مختلف بلوغ سلول B شناخته می‌شود (۳). از ویژگی‌های بیماری‌شناختی مهم بیماران COVID، کاهش تعداد لنفوسیت‌های B در مراحل مختلف بلوغ به خصوص کاهش در سلول‌های B خاطره‌ی تعویض کلاس شده و پلاسماسل‌های خون محیطی می‌باشد (۲).

با توجه به نتایج مطالعات گذشته، فقدان و یا کاهش پلاسماسل در ۹۴ درصد بیماران مبتلا به COVID مشاهده می‌شود؛ در حالی که تعداد لنفوسیت‌های CD38+ B خون محیطی در ۹۰ درصد بیماران مبتلا به COVID در محدوده‌ی طبیعی قرار دارد و این امر بیانگر نقص در تمایز نهایی سلول B به سمت پلاسماسل می‌باشد (۹، ۱۴). در جهت شناخت بهتر علل ایجاد این بیماری، بررسی فاکتورهایی مانند BCL6 ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که BCL6 نقش مهمی در مرکز زایا دارد و به ژن‌های زیادی در این ناحیه متصل می‌شود مانند مهار کننده‌های چرخه‌ی سلولی CDKN1A (رمزگذار P21) و TP53 (رمزگذار p53) که موجب سرکوب آن‌ها و به دنبال آن، تکثیر سلول B می‌شود. یکی از اهداف دیگری که توسط این فاکتور سرکوب

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۴۶۶۹، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با حمایت مالی این دانشگاه انجام گردید. بدین وسیله از تمام افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

فرایند سیگنالینگ سلول B مانند BLIMP-1 و IRF4 نیز بررسی شود. تلاش‌های متعددی جهت شناسایی عوامل برانگیزاننده‌ی این بیماری صورت گرفته است، اما درمان کارآمدی برای آن وجود ندارد. از این‌رو، شناسایی روابط متقابل بین نارسایی‌های ژنتیکی، اختلالات ایمونولوژیک و فنوتیپ بالینی، درک از پاتوژنز این بیماری را بهبود می‌بخشد.

References

- Kralovicova J, Hammarstrom L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2003; 170(5): 2765-75.
- Taubenheim N, von Hornung M, Durandy A, Warnatz K, Corcoran L, Peter HH, et al. Defined blocks in terminal plasma cell differentiation of common variable immunodeficiency patients. *J Immunol* 2005; 175(8): 5498-503.
- Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004; 76(4): 707-26.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004; 104(8): 2441-3.
- Farrant J, Spickett G, Matamoros N, Copas D, Hernandez M, North M, et al. Study of B and T cell phenotypes in blood from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Immunodeficiency* 1994; 5(2): 159-69.
- Schroeder HW, Jr., Schroeder HW 3rd, Sheikh SM. The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J Investig Med* 2004; 52(2): 90-103.
- Martins G, Calame K. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 133-69.
- Ahn S, Cunningham-Rundles C. Role of B cells in common variable immune deficiency. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5(5): 557-64.
- Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011; 111: 47-107.
- Jacquot S, Macon-Lemaire L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients. *Int Immunol* 2001; 13(7): 871-6.
- Geffroy-Luseau A, Jego G, Bataille R, Campion L, Pellat-Deceunynck C. Osteoclasts support the survival of human plasma cells in vitro. *Int Immunol* 2008; 20(6): 775-82.
- Mouillot G, Carmagnat M, Gerard L, Garnier JL, Fieschi C, Vince N, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol* 2010; 30(5): 746-55.
- Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, Corcoran LM, Hodgkin PD. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol* 2011; 23(5): 341-9.
- Kuo TC, Shaffer AL, Haddad J, Jr., Choi YS, Staudt LM, Calame K. Repression of BCL-6 is required for the formation of human memory B cells in vitro. *J Exp Med* 2007; 204(4): 819-30.

Assessment of the Expression Level of B-Cell Lymphoma 6 (BCL6) in Peripheral Blood CD38+ B Lymphocytes in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Faezeh Abbasirad¹, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi², Nafiseh Esmaeil², Shokrollah Farrokhi³, Roya Sherkat⁴, Reza Yazdani⁵, Sanaz Afshar-Ghasemlou¹

Original Article

Abstract

Background: Common variable immunodeficiency (CVID), the most common symptomatic primary immunodeficiency, is a heterogeneous set of immunological abnormalities including decreased serum levels of antibodies, and impaired antibody response to infections or vaccination. The syndrome includes impaired B-cell maturation, impaired somatic hypermutation, reduced numbers of circulating memory B cells, and absent or reduced plasma cells. B cell lymphoma 6 (BCL6) is a transcription factor which is important for the evolution and proliferation of B cells. This study aimed to investigate the expression of BCL6 in peripheral blood CD38+ B lymphocytes in patients with CVID.

Methods: Blood samples were collected from 14 patients with CVID under substitutive immunoglobulin (Ig) therapy before immunoglobulin infusion and 14 normal controls. Then, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated using Ficoll-Hypaque density centrifugation. CD19+ B lymphocytes were purified from PBMCs by positive selection using B-cell isolation kit. Flow cytometry method was employed to determine the expression of the BCL6 in CD38+ B cells.

Findings: The expression of BCL6 in CD38 +B lymphocytes was 1.51% and 0.58% in patients and healthy subjects, respectively; the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion: The results showed that there is no significant difference in the mean expression of BCL6 of the CD38+ B cells in patients with CVID, compared with control group. However, the average BCL6 expression of CD38+ B lymphocytes in patients was more than control group.

Keywords: B-lymphocytes, Plasma cells, B-Cell Lymphoma 6, CD38

Citation: Abbasirad F, Ganjalikhani-Hakemi M, Esmaeil N, Farrokhi S, Sherkat R, Yazdani R, et al. **Assessment of the Expression Level of B-Cell Lymphoma 6 (BCL6) in Peripheral Blood CD38+ B Lymphocytes in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID).** J Isfahan Med Sch 2017; 35(432): 629-34.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Immunology and Allergy, The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

4- Associate Professor, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Primary Immunodeficiency Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

بررسی اپیدمیولوژیک کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد در طی دوره‌ی ۵ ساله پس از اجرای راهنمای بالینی جدید انجمن کودکان آمریکا

حمید محمدجعفری^۱، عباس علی‌پور^۲، فرشته سعیدی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عفونت ادراری دومین عفونت شایع دوران کودکی است. اهمیت عفونت ادراری به دلیل عوارض درازمدت بیماری نظیر اسکار و نارسایی کلیه می‌باشد. از سال ۲۰۱۱ انجمن کودکان آمریکا، راهنمای بالینی جدیدی برای برخورد با این بیماران منتشر کرد. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی یافته‌های اپیدمیولوژیک و پاراکلینیک بیماران مبتلا به پیلونفریت حاد در طی دوره‌ی ۵ ساله پس از اجرای این راهنمای بالینی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر، پرونده‌ی پزشکی کلیه‌ی بیماران ۲ ماهه تا ۱۲ ساله‌ی مبتلا به پیلونفریت حاد بستری شده در بیمارستان بوعلی سینای ساری در سال‌های ۹۵-۱۳۹۰ مورد بررسی قرار گرفت. مواردی نظیر سن، جنس، جرم ایجاد کننده‌ی عفونت، میزان حساسیت دارویی، نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، پاسخ به درمان، نتایج بررسی‌های پاراکلینیک و نتایج بررسی‌های تصویربرداری و همچنین، مسایل درازمدتی مانند عفونت‌های راجعه و ایجاد اسکار مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: در مجموع ۳۶۰ بیمار با متوسط سن ۳۵/۲ ماه که ۸۱ درصد آن‌ها دختر بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. شایع‌ترین جرم کشف شده (۷۸ درصد) *Escherichia coli* بود که نسبت به سفالوسپورین نسل سوم، آمینوگلیکوزیدها و کاربامپنها حداقل ۸۲ درصد حساسیت داشت، اما مقاومت آن به کوتریموکسازول ۴۴ درصد و نسبت به نالیدیکسیک اسید ۳۸ درصد بود. ۲۶ نفر (۷/۶ درصد) بیماران سابقه‌ی سه بار یا بیشتر عفونت ادراری را داشتند که ارتباطی با جنس، سابقه‌ی ابتلا به هیدرونفروز پره‌ناتال، وجود رفلاکس و جرم ایجاد کننده‌ی عفونت ادراری نداشت، اما با سن ابتلا به عفونت ارتباط داشت. هیدرونفروز در ۲۰ درصد، اسکار در ۴۶ درصد و رفلاکس در ۴۷ درصد بیماران که برای آن‌ها اقدامات تصویربرداری انجام شده بود، وجود داشت.

نتیجه‌گیری: عفونت ادراری، همچنان به عنوان یک بیماری جدی در کودکان شناخته می‌شود. مقاومت دارویی جرم‌های ایجاد کننده‌ی آن به آمینوگلیکوزیدها قابل اغماض است، اما نسبت به سفالوسپورین‌ها در حال افزایش است و داروهایی مانند کوتریموکسازول به جهت مقاومت بالای ارگانیزم‌ها، دیگر آنتی‌بیوتیک مناسبی محسوب نمی‌شوند. درمان مناسب و جدی و پی‌گیری و بررسی زمینه‌ای برای جلوگیری از عوارض درازمدت بیماری توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: پیلونفریت، عفونت ادراری، رفلاکس و زیکواورترال، اسکار، هیدرونفروز

ارجاع: محمدجعفری حمید، علی‌پور عباس، سعیدی فرشته. بررسی اپیدمیولوژیک کودکان مبتلا به پیلونفریت حاد در طی دوره‌ی ۵ ساله پس از

اجرای راهنمای بالینی جدید انجمن کودکان آمریکا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۲): ۶۴۲-۶۳۵

مقدمه

عفونت ادراری در کودکان اصطلاحی است که برای طیف وسیعی از اختلالات بالینی از باکتریوری بدون علامت تا عفونت کلیه و سپسیس به کار می‌رود و دومین عفونت شایع دوران کودکی است. ۱-۳ درصد دختران و ۱ درصد پسران عفونت ادراری را در کودکی تجربه می‌کنند. عفونت ادراری، ۷ درصد کل عفونت‌های تب‌دار در دوران

کودکی را شامل می‌شود (۱-۳).

چنانچه عفونت، قسمت مجرای تحتانی را درگیر کند، عفونت مثانه‌ای یا سیستیت و اگر قسمت‌های فوقانی دستگاه ادراری را درگیر کند، عفونت پارانشیم کلیه یا پیلونفریت نامیده می‌شود. تفاوت عمده‌ی سیستیت و پیلونفریت در عارضه‌ی درازمدت پیلونفریت یعنی اسکار است؛ به همین دلیل، درمان پیلونفریت طولانی‌تر، شدیدتر و با

۱- استاد، مرکز تحقیقات عفونی با گرایش عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

روش‌ها

در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر که با بررسی پرونده‌های پزشکی انجام گردید، کلیه‌ی بیماران ۲ ماهه تا ۱۲ ساله‌ی بستری شده در بیمارستان بوعلی سینای ساری در بازه‌ی زمانی فروردین ماه ۱۳۹۰ تا فروردین ماه ۱۳۹۵ با تشخیص عفونت ادراری تب‌دار، مورد بررسی قرار گرفتند.

معیار ورود به مطالعه، وجود عفونت ادراری (تب با یا بدون علائم ادراری) همراه با کشت مثبت بود. کشت ادراری مثبت، بر حسب نوع نمونه‌گیری متفاوت بود. در روش کیسه‌ی ادرار و میانه‌ی ادرار، تعداد کولونی بیش از 10^5 ، در روش کاتتر تعداد کولونی بیش از 10^3 و در روش سوپراپوبیک هر تعداد کولونی، به عنوان کشت مثبت در نظر گرفته شد.

اندکس‌های اپیدمیولوژیک نظیر سن، جنس، جرم ایجاد کننده‌ی عفونت، میزان حساسیت دارویی، نوع آنتی‌بیوتیک مصرفی، پاسخ به درمان (کشت زیر درمان)، نتایج بررسی‌های پاراکلینیک (شامل Blood urea nitrogen یا BUN و کراتینین) و نتایج بررسی‌های تصویربرداری مانند سونوگرافی، DMSA و VCUG و همچنین، مسایل درازمدتی مانند عفونت‌های راجعه و ایجاد اسکار، مورد بررسی قرار گرفتند. در بیمارستان محل مطالعه، از سال ۲۰۱۱ برای همه‌ی بیمارانی که با تشخیص عفونت ادراری تب‌دار تحت درمان قرار می‌گرفتند، سونوگرافی کلیه‌ها و مجاری ادراری انجام می‌گرفت. در صورت امکان، اسکن DMSA برای همه‌ی بیماران انجام می‌شد. VCUG مختص بیمارانی بود که سونوگرافی یا اسکن کلیه‌ی آن‌ها مختل بود و یا این که عفونت ادراری غیر طبیعی یا شدید داشتند. برای مقایسه و تجزیه و تحلیل آماری داده‌های کیفی، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (SPSS Inc., Chicago, IL, version 16) استفاده شد.

یافته‌ها

در طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۰، در مجموع ۳۶۰ بیمار که با تشخیص عفونت ادراری تب‌دار در بیمارستان بوعلی سینای ساری بستری شده بودند و پس از بستری مراجعه و پی‌گیری داشتند، تحت بررسی قرار گرفتند. برخی خصوصیات دموگرافیک و زمینه‌ای این بیماران در جدول ۱ آمده است. بیمارانی که در طول بستری، تب در آن‌ها اثبات نشده بود، از مطالعه خارج شدند. متوسط سن بیماران، ۳۵/۲ ماه بود. از نظر توزیع سنی در گروه‌های مختلف، بیشترین گروه سنی درگیر را کودکان و شیرخواران کمتر از ۲۴ ماه تشکیل می‌دادند. از نظر توزیع جنسی ۶۸ نفر (۱۹ درصد) بیماران پسر و ۲۹۲ نفر (۸۱ درصد) دختر بودند. توزیع جنسی در گروه‌های سنی مختلف نیز در جدول ۲ آمده است.

بستری و دریافت داروهای تریقی انجام می‌گیرد (۴-۵، ۱). در دختران، میانگین سن اولین تشخیص در ۲-۵ سالگی است که هم‌زمان با شروع کنترل ادرار می‌باشد. در پسران، عفونت ادراری بیشتر در اولین سال زندگی روی می‌دهد و در پسران ختنه نشده، شایع‌تر است (۴، ۶). عوارض عفونت ادراری در اطفال بیشتر از بالغین است که مهم‌ترین عارضه‌ی آن آسیب پارانشیم کلیه به صورت فیروز کلیه یا تأخیر در رشد کلیوی می‌باشد (۸-۶) که این اسکار، می‌تواند در درازمدت به نارسایی مزمن کلیه، اختلال رشد و فشار خون بالا منجر شود. علاوه بر این، دخترانی که دچار عفونت ادراری و اسکار کلیه می‌شوند، در آینده در زمان حاملگی ممکن است مبتلا به فشار خون بالا، اختلال عملکرد کلیه و عفونت ادراری شوند (۹، ۲). Escherichia coli با منشأ فلور روده مسئول ایجاد ۹۰ درصد موارد عفونت اولیه و ۷۵ درصد عفونت‌های راجعه است (۱۱-۱۰، ۶، ۱).

مهم‌ترین سؤال در مورد بیمار مبتلا به عفونت ادراری، عامل خطر مستعد کننده‌ی عفونت است؛ چرا که اگر عامل زمینه‌ای مشخص و برطرف نشود، بیمار باز هم مبتلا به عفونت ادراری خواهد شد و تکرار عفونت ادراری به خصوص اگر همراه با تب باشد، خطر اسکار را بالا خواهد برد (۱۳-۱۲، ۹). بعضی از عوامل خطر ایجاد عفونت نظیر جنسیت، یبوست، بهداشت نامناسب ناحیه‌ی پرینه و ختنه نشدن، از طریق شرح حال و معاینه‌ی فیزیکی دقیق به دست می‌آیند، اما بعضی از عوامل خطر مانند سنگ کلیه، انسدادهای ادراری و رفلکس وژیکواورترال، نیاز به بررسی و انجام اقدامات تصویربرداری دارند (۱۱، ۶، ۴).

برای تشخیص ناهنجاری‌های مادرزادی و رفلکس، نیاز به انجام اقدامات تصویربرداری تهاجمی مانند سیستوگرافی (Voiding cystourethrogram یا VCUG) می‌باشد. تا قبل از سال ۲۰۱۱، سیاست عمومی بر انجام سیستوگرافی برای تمام کودکان مبتلا به عفونت ادراری تأکید داشت، اما از سال ۲۰۱۱، انجمن طب کودکان آمریکا که از مراجع اصلی طب کودکان در دنیا می‌باشد، با انتشار یک راهنمای بالینی، خواستار آن شد که در اولین حمله‌ی عفونت ادراری تب‌دار، از انجام سیستوگرافی خودداری گردد و انجام این گرافی، محدود به بیمارانی باشد که سونوگرافی یا اسکن Dimercaptosuccinic acid یا DMSA) مختل دارند یا عفونت ادراری آن‌ها مکرر بوده است (۱۴، ۲-۱).

پس از سال ۲۰۱۱ و انتشار راهنمای بالینی پیش‌گفته، مطالعات اندکی در مورد نتایج حاصل از این تغییر رویکرد وجود دارد و در بیشتر این مطالعات، نتایج اختصاصی بعد از این رویکرد مورد بررسی قرار نگرفته است. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی یافته‌های اپیدمیولوژیک و پاراکلینیک بیماران پس از سال ۲۰۱۱ و ارزیابی تأثیر اجرای این راهنمای بالینی بر بیماران انجام شد.

جدول ۱. اطلاعات اولیهی بیماران مبتلا به عفونت ادراری تب‌دار

مورد	
سن (ماه) (میانگین \pm انحراف معیار)	۳۵/۱۹ \pm ۳۳/۸۱
جنس مؤنث	۲۹۲ (۸۱/۱)
سابقه‌ی خانوادگی بیماری کلیوی	۳۴ (۹/۴)
سابقه‌ی هیدرونفروز قبل از تولد	۱۱ (۳/۱)
جرم‌های شایع ایجاد عفونت ادراری	۱۵۲ (۷۶/۸)
	Escherichia coli
	Coagulase-negative staphylococci
	Klebsiella pneumoniae
	Pseudomonas
	Proteus
	Enterobacter
آنتی‌بیوتیک مصرفی	سفالوسپورین نسل ۳
	آمینوگلیکوزید
	سایر
عفونت ادراری مکرر	۵۱ (۱۵/۰)
اسکن در مرحله‌ی حاد DMSA	طبیعی
	التهاب
اسکن در مرحله‌ی تأخیری DMSA	طبیعی
	اسکار
درصد اسکار در بین کل بیماران	۳۷ (۱۰/۳)
رفلاکس در VCUG اولیه	۹۶/۲۰۷ (۴۷/۰)
سونوگرافی غیر طبیعی در مرحله‌ی حاد	۳۴ (۲۰/۵)

DMSA: Dimercaptosuccinic acid; VCUG: Voiding cystourethrogram

جدول ۲. توزیع جنسی بیماران مبتلا به عفونت ادراری بر اساس

گروه سنی درگیر

گروه سنی	دختر	پسر	جمع کل
۲-۲۴ ماه	۱۳۳ (۷۳)	۵۰ (۲۷)	۱۸۵
۲۵-۷۲ ماه	۹۴ (۸۸)	۱۳ (۱۲)	۱۰۷
۷۳-۱۴۴ ماه	۴۷ (۹۶)	۲ (۴)	۴۹
۱۴۴ ماه >	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱
جمع کل	۲۷۵	۶۵	۳۴۰

سابقه‌ی فامیلی مشکلات کلیوی در شرح حال ۳۴ بیمار (۹ درصد) وجود داشت. ۱۱ بیمار (۳ درصد) سابقه‌ای از وجود هیدرونفروز در سونوگرافی قبل از تولد داشتند.

در کشت ادرار انجام شده، شایع‌ترین جرم کشف شده با ۱۵۲ مورد (۷۸ درصد) شیوع مربوط به *Escherichia coli* بود. جرم‌های دیگر، به ترتیب شیوع عبارت از *Klebsiella pneumoniae*، *Coagulase-negative staphylococci*

Pseudomonas، *Proteus* و *Enterobacter* بودند (جدول ۱).

مقاومت دارویی به پنج دسته آنتی‌بیوتیک شایع مصرفی یعنی سفالوسپورین نسل ۳ (سفتریاکسون، سفوتاکسیم و ...)، آمینوگلیکوزیدها (آمیکاسین و جنتامایسین)، کارباپنم (ایمی پنم و مروپنم)، سولفونامیدها (کوتریموکسازول) و نالیدیکسیک اسید بر حسب جرم‌های موجود در جدول ۳ آمده است. *Escherichia coli* نسبت به سه گروه آنتی‌بیوتیکی سفالوسپورین نسل سوم، آمینوگلیکوزیدها و کارباپنم حداقل ۸۲ درصد حساسیت داشت، اما مقاومت آن به کوتریموکسازول ۴۴ درصد و نسبت به نالیدیکسیک اسید ۳۸ درصد بود.

۲۶ نفر (۷/۶ درصد) از بیماران، سابقه‌ی سه بار یا بیشتر عفونت ادراری داشتند. تکرار عفونت ادراری، ارتباط ثابت شده‌ای با جنس، سابقه‌ی ابتلا به هیدرونفروز پره‌ناتال، وجود رفلاکس و جرم ایجاد کننده‌ی عفونت ادراری نداشت، اما با سن ابتلا به عفونت ارتباط نزدیکی داشت؛ به طوری که هر قدر سن بیمار بالاتر بود، احتمال ایجاد عفونت ادراری مکرر افزایش می‌یافت.

جدول ۳. فراوانی جرم‌های ایجاد کننده عفونت ادراری در بیماران

جرم	حساسیت دارویی به آنتی‌بیوتیک‌ها (درصد جرم‌هایی که به آن آنتی‌بیوتیک حساس بودند)				
	کارباپنم (مروپنم/ایمی‌پنم)	سفالوسپورین نسل سوم	آمینوگلیکوزید	کوتریموکسازول	نالدیکسیک اسید
Escherichia coli	۹۱	۸۲	۹۲	۵۶	۶۲
Coagulase-negative staphylococci	۲۰	۷۹	۹۳	۶۴	۶۰
Klebsiella pneumoniae	۸۶	۵۶	۶۳	۳۳	۸۹
Proteus	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	--	۱۰۰
Pseudomonas	۱۰۰	۵۰	۵۰	۵۰	۳۳
Enterobacter	۱۰۰	۵۰	۱۰۰	۵۰	۵۰

معنی دار بود ($P = ۰/۰۰۲$).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، کودکان ۲ ماهه تا ۱۶ ساله‌ای که با تشخیص تأیید شده‌ی عفونت ادراری تب‌دار بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در مطالعه‌ی حاضر، اندکس‌های اپیدمیولوژیک و دموگرافیک و نتایج اقدامات تشخیصی و درمانی بررسی شد.

با توجه به گستردگی موضوع، در سه زمینه‌ی شیوع سنی و جنسی، جرم‌های شایع و مقاومت آنتی‌بیوتیکی، شیوع ناهنجاری‌های زمینه‌ای و اسکار بحث می‌شود.

شیوع سنی و جنسی: در مطالعه‌ی حاضر، بیشترین گروه سنی درگیر را گروه سنی کمتر از دو سال و بیشتر بیماران را دخترها تشکیل می‌دادند.

Hanna-Wakim و همکاران در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر به بررسی بیماری‌هایی که به علت عفونت ادراری تب‌دار یا بدون تب در طی سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۱ در دو مرکز دانشگاهی بستری شده بودند، پرداختند. در این مطالعه، ۶۷۵ بیمار با سن متوسط ۱۶ ماه مورد مطالعه قرار گرفتند و ۷۸ درصد بیماران دختر بودند (۱۵).

در مطالعه‌ی گذشته‌نگر، Manohar و همکاران در یک بیمارستان دولتی کودکان ۱۲-۱ ساله‌ای را که با تشخیص تأیید شده‌ی عفونت ادراری بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه، ۴۷ درصد بیماران در گروه سنی ۶-۱ سال و ۵۳ درصد در گروه بالای ۶ سال بودند و ۸۳ درصد بیماران دختر بودند (۱۶).

سونوگرافی در مرحله‌ی حاد بیماری، حاکی از طبیعی بودن کلیه‌ها در ۸۰ درصد موارد بود و در ۲۰ درصد موارد، هیدرونفروز به عنوان یافته‌ی اصلی گزارش شده بود.

در مرحله‌ی حاد اسکن DMSA برای ۲۸۹ بیمار انجام شد که در ۱۳۶ بیمار (۴۷ درصد) طبیعی و در ۱۵۳ بیمار (۵۳ درصد) مختل بود. اسکن DMSA تأخیری در ۶۸ بیمار انجام گردید که نتیجه‌ی آن، وجود اسکار در ۳۱ بیمار (۴۶ درصد) بود.

برای ۲۰۷ بیمار، سیستوگرافی در مرحله‌ی حاد انجام شد که رفلاکس در ۹۷ بیمار (۴۷ درصد) وجود داشت. شیوع رفلاکس در درجات خفیف، متوسط و شدید به ترتیب ۳۶ مورد (۳۷ درصد)، ۳۹ مورد (۴۰ درصد) و ۲۲ مورد (۲۳ درصد) بود. در پی‌گیری درازمدت در بین بیمارانی که سیستوگرافی آن‌ها تکرار شده بود، مشخص گردید که در ۵۰ درصد بیماران، رفلاکس به طور کامل بهبود یافته یا به درجات خفیف رسیده بود و این موضوع، به شدت رفلاکس اولیه ارتباطی نداشته است (جدول ۴) ($P = ۰/۳۳۰$).

از نظر ارتباط با رفلاکس، اسکار در ۶۲ درصد بیماران با رفلاکس خفیف، ۵۱ درصد بیماران با رفلاکس متوسط و ۸۰ درصد بیماران با رفلاکس شدید مشاهده گردید. با این وجود، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۵۰$). از طرف دیگر، از نظر شدت اسکار، ۹ درصد اسکارها در بیماران با رفلاکس متوسط و ۶۰ درصد اسکارها در بیماران با رفلاکس شدید، از نوع اسکار شدید بودند. در حالی که هیچ‌کدام از بیمارانی که رفلاکس نداشتند یا رفلاکس آن‌ها از نوع خفیف بود، اسکار شدید نداشتند. این اختلاف از نظر آماری

جدول ۴. عواقب درجات مختلف رفلاکس و زیکواورتال در سیستوگرافی پی‌گیری

مجموع	سیستوگرافی دوم (پی‌گیری)				سیستوگرافی اول
	رفلاکس شدید	رفلاکس متوسط	رفلاکس خفیف	بدون رفلاکس	
۵	۰	۰	۲	۳	رفلاکس خفیف
۱۴	۰	۷	۲	۵	رفلاکس متوسط
۸	۲	۲	۲	۲	رفلاکس شدید
۲۷	۲	۹	۶	۱۰	مجموع

همین منوال بود (۲۰).

Moore و همکاران، طی مطالعه‌ای گذشته‌نگر، ۲۱۷ نمونه‌ی ادرار بیماران مبتلا به عفونت ادراری را مورد بررسی قرار دادند. ۹۷ درصد بیماران، عفونت با عامل گرم منفی داشتند که شایع‌ترین آن‌ها (۷۸ درصد) مربوط به *Escherichia coli* و در درجه‌ی بعدی *Pseudomonas*، *Proteus*، *Klebsiella pneumoniae* و *Acinetobacter* بودند. مقاومت دارویی، در اغلب ارگانیزم‌ها مشهود بود. میزان مقاومت *Escherichia coli* به آمپی‌سیلین ۹۶ درصد، کوآموکسی‌کلاو ۸۱ درصد، کوتریموکسازول ۸۷ درصد، سیپروفلوکساسین ۴۷ درصد، جنتامایسین ۴۹ درصد و نیتروفورانتوئین تنها ۷ درصد بود (۲۱).

Ramadan و همکاران، به مطالعه‌ی ۱۱۸ کودک مبتلا به عفونت ادراری در کودکان بستری و سرپایی بیمارستان Benha پرداختند. از نظر ارگانیزم‌ها، *Escherichia coli* با ۵۵ درصد و *Klebsiella pneumoniae* با ۲۱ درصد، شایع‌ترین علل را تشکیل می‌دادند و ۳۱ درصد نمونه‌ها توسط کیت *ESBL* Extended-spectrum beta-lactamases مثبت تشخیص داده شدند (۲۲).

Wu و همکاران، به مطالعه‌ی گذشته‌نگر بر روی بیمارانی پرداخت که در سال ۲۰۱۱ به علت تب بدون کانون مشخص به بیمارستانی در تایوان مراجعه کرده بودند. در این مطالعه، از بین ۵۴۷۰ بیمار بررسی شده، ۶۱۹ بیمار (۱۱/۳ درصد) عفونت ادراری داشتند. شایع‌ترین ارگانیزم جدا شده با ۶۸ درصد شیوع *Escherichia coli* و سپس، *Klebsiella pneumoniae* و *Proteus* بودند. از نظر مقاومت دارویی، *Escherichia coli* جدا شده در بیماران به آمپی‌سیلین و کوتریموکسازول به ترتیب ۸۳ درصد و ۴۸ درصد مقاوم بود، اما مقاومت به داروهایی مانند جنتامایسین (۱۴/۰ درصد) و سفتریاکسون (۵/۵ درصد) قابل ملاحظه نبود. برای دو ارگانیزم دیگر نیز نتایج مشابهی حاصل شد (۲۳).

Yilmaz و همکاران، ۷۳۶۵ نمونه‌ی ادرار به دست آمده در طی سال‌های ۲۰۱۴-۲۰۰۲ را در آزمایشگاه بیمارستانی در ترکیه مورد بررسی قرار دادند. ۱۳۷۳ (۱۸/۵ درصد) نمونه‌ها مثبت بود. ارگانیزم‌های رشد کرده عبارت از *Escherichia coli* (۶۸/۵ درصد)، *Proteus* (۱۳/۳ درصد)، *Staphylococcus* (۶/۲ درصد) و *Klebsiella pneumoniae* (۴/۵ درصد) بودند. از نظر میزان مقاومت دارویی، بالاترین میزان مقاومت دارویی برای *Escherichia coli* و *Proteus* به کوتریموکسازول با به ترتیب ۳۷ درصد و ۴۵ درصد مقاومت دیده شد و بالاترین میزان مقاومت برای *Klebsiella pneumoniae* به آمپی‌سیلین - سولباکتام (۳۹/۰ درصد)

طبیعی است که تفاوت گروه مورد مطالعه‌ی حاضر با این مطالعه که در آن گروه سنی پراهمیت زیر یک سال قرار نداشتند، امکان مقایسه‌ی یافته‌ها را سلب می‌نماید.

Ashraf و همکاران، تمام کودکان ۲ ماهه تا ۱۰ ساله با سابقه‌ی تب بدون کانون مشخص را بررسی و مشاهده کردند که از بین ۳۰۴ کودک مورد بررسی، ۴۰ مورد (۱۳ درصد) دچار عفونت ادراری بودند. این شیوع در گروه‌های سنی مختلف یکسان بود. در بین بیماران مبتلا به عفونت ادراری، ۴۵ درصد سن کمتر از ۲ سال داشتند. از نظر جنسی تعداد دختران مبتلا سه برابر پسران بود (۱۷).

Ismaili و همکاران در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در بیمارستانی در بروکسل، ۲۴۵ کودک مبتلا به پیلونفریت را بررسی نمودند که از این بین، ۴۳ کودک زیر ۳ ماه مورد بررسی درازمدت قرار گرفتند که ۱۸ درصد کل بیماران را شامل می‌شدند. همچنین، ۷۴ درصد از کل بیماران دختر بودند (۱۸).

Sharma و همکاران، در بیمارستانی در نپال، کودکان ۲ ماهه تا ۱۰ ساله‌ی مبتلا به عفونت ادراری تب‌دار را بررسی کردند. ۴۰ بیمار با تشخیص پیلونفریت در این مطالعه قرار گرفتند که ۶۵ درصد آن‌ها دختر بودند. از نظر گروه سنی، ۵۰ درصد بیماران در گروه سنی زیر ۵ سال قرار داشتند (۱۹).

همان‌طور که مشخص است، در مطالعه‌ی حاضر نتایج مشابهی به دست آمد؛ چرا که اکثریت قابل ملاحظه‌ی جنسی با دخترها و سن غالب در گروه سنی پایین بود.

جرم‌های شایع و مقاومت آنتی‌بیوتیکی: در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر عفونت‌ها در اثر *Escherichia coli*، *Klebsiella pneumoniae* و *Coagulase-negative staphylococci* در رده‌های بعدی قرار داشتند. از نظر حساسیت دارویی، *Escherichia coli* حساسیت قابل ملاحظه‌ای به سفالوسپورین‌های نسل سوم، آمینوگلیکوزیدها و ایمپنم داشت، اما کوتریموکسازول و نالیدیکسیک، آنتی‌بیوتیک‌های مناسبی برای آن نبودند. در بین آنتی‌بیوتیک‌ها نیز آمینوگلیکوزیدها کم‌اکان داروی مناسب برای اکثر جرم‌ها می‌باشند، اما مقاومت به سفالوسپورین‌ها در حال افزایش است.

Velez و همکاران، به بررسی ارگانیزم‌های مسؤول و میزان مقاومت دارویی در ۱۴۴ کودک مبتلا به عفونت ادراری پرداختند که شایع‌ترین جرم‌های مسؤول با ۷۳ درصد و ۸ درصد شیوع به ترتیب *Escherichia coli* و *Klebsiella pneumoniae* بودند. از نظر میزان حساسیت دارویی، *Escherichia coli* بیش از ۹۰ درصد به سفالوسپورین‌ها و آمینوگلیکوزیدها و ۵۷ و ۷۹ درصد به کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید حساس بود. در مورد *Pseudomonas*، *Klebsiella pneumoniae* و *Proteus* نیز نتایج به

Hsu و همکاران، به بررسی ۳۸۸ شیرخوار کمتر از ۲ سال مبتلا به عفونت ادراری تب دار پرداختند. ۱۳۰ بیمار سونوگرافی غیر طبیعی داشتند و به همین تعداد نیز VCUG غیر عادی داشتند. ۳۷ بیمار (۱۰ درصد) رفلاکس خفیف، ۳۶ بیمار (۹ درصد) رفلاکس متوسط و ۵۷ بیمار (۱۵ درصد) رفلاکس شدید داشتند. اسکار در ۱۱۱ بیمار (۲۹ درصد) مشاهده گردید (۲۶).

Gurevich و همکاران، تعداد ۱۵۱ شیرخوار کمتر از ۲ سال مبتلا به عفونت ادراری تب دار را تا ۱ سالگی پی گیری کردند. سونوگرافی در ۸۳ بیمار انجام شد که در ۶۸ مورد (۸۲ درصد) طبیعی بود و همه ی ۱۵ مورد باقی مانده، هیدرونفروز (خفیف تا شدید) داشتند. VCUG در ۶۶ بیمار انجام شد که ۲۱ درصد آن‌ها دچار رفلاکس به درجات مختلف بودند (۱۲).

آنچه مشخص است، در مطالعه‌ی حاضر، شیوع رفلاکس و اسکار بیشتر بود. شیوع بالاتر رفلاکس در جمعیت تحت مطالعه، به این دلیل بود که در این مطالعه، بر اساس شیوه‌نامه، تنها برای بیماران خاصی که اسکن DMSA یا سونوگرافی غیر طبیعی و یا عفونت ادراری غیر طبیعی داشتند، VCUG انجام شد. از این رو، بیمارانی که احتمال رفلاکس در آن‌ها کمتر بود، انتخاب نشدند.

نتیجه‌گیری نهایی این که عفونت ادراری همچنان به عنوان یک بیماری جدی در کودکان مطرح است. شایع ترین عامل ایجاد آن عفونت *Escherichia coli* و پس از آن، سایر باکتری‌های گرم منفی روده‌ای و *Staphylococcus saprophyticus* می‌باشد. مقاومت دارویی این جرم‌ها به آمینوگلیکوزیدها، قابل اغماض است، اما میزان مقاومت نسبت به سفالوسپورین‌ها در حال افزایش است و داروهایی مانند کوتریموکسازول به جهت مقاومت بالای ارگانیزم‌ها، دیگر آنتی‌بیوتیک مناسبی محسوب نمی‌شوند. در بررسی‌های تصویربرداری، هیدرونفروز، رفلاکس و اسکار به ترتیب در ۴۷، ۲۰ و ۱۰ درصد بیماران یافت شد. درمان مناسب و جدی و پی گیری و بررسی زمینه‌ای برای جلوگیری از عوارض درازمدت توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی به شماره‌ی ۲۶۹۸ و پایان‌نامه‌ی دانشجویی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی می‌باشد و با حمایت معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به انجام رسیده است. از این رو، از این معاونت محترم، پرسنل محترم بخش‌های تخصصی و فوق تخصصی کودکان بیمارستان بوعلی سینای ساری و همچنین، بیماران و والدینی که بدون موافقت آن‌ها انجام این طرح امکان‌پذیر نبود، سپاسگزاری می‌گردد.

بود. بیشترین مقاومت برای *Pseudomonas* به سفوتاکسیم (۸۳/۰ درصد) بود. نکته‌ی جالب، حساسیت ۱۰۰ درصدی *Pseudomonas* به آمینوگلیکوزیدها بود (۲۴).

Muntaha و همکاران، در یک مطالعه‌ی مقطعی در طی یک دوره‌ی ۶ ماهه، در بیمارستانی در هندوستان بیماران ۱۲-۱ ساله‌ی مبتلا به عفونت ادراری را بررسی کردند. در این بازه‌ی زمانی، ۱۵۵ کودک بررسی شدند که نمونه‌های حاصل، حاکی از شیوع ۷۲ درصدی *Escherichia coli*، ۱۵ درصدی *Klebsiella pneumoniae* و ۱۰ درصدی *Staphylococcus saprophyticus* بود (۲۵).

همان‌طور که مشخص است، از نظر شیوع جرم‌های ایجاد کننده‌ی عفونت ادراری در تمام مطالعات، کم‌اکان *Escherichia coli* به عنوان عامل اصلی در بیش از دو سوم موارد، عامل ایجاد عفونت است و در رده‌ی بعدی، عواملی مانند *Klebsiella pneumoniae*، *Proteus*، *Pseudomonas* و *Coagulase-negative staphylococci* به درجات مختلفی مطرح می‌باشند. این عوامل، در جوامع مختلف به درجات متفاوتی به عنوان عوامل ایجاد عفونت ادراری بعد از *Escherichia coli* مطرح هستند که البته دوم یا سوم بودن آن‌ها از نظر بالینی تفاوتی ندارد. از نظر مقاومت دارویی، به جز آمار متفاوتی که از کامبوج ارایه شده و میزان مقاومت بالایی به آمینوگلیکوزیدها را مطرح کرده است، در سایر مطالعات، همچنان، آمینوگلیکوزیدها و سفالوسپورین‌های نسل ۳ به عنوان مناسب‌ترین داروها برای درمان مطرح هستند.

شیوع ناهنجاری‌های زمینه‌ای و اسکار: Piduru و همکاران در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر در یک بیمارستان سطح ۳ در جنوب هند، کودکان زیر ۲ سال مبتلا به عفونت ادراری را بررسی کردند. در بررسی رادیولوژی، در ۲۴/۵ درصد بیماران اختلال در سونوگرافی مشاهده شد که شایع‌ترین آن‌ها ضخیم‌شدگی جدار مثانه بود. نتایج حاصل از VCUG نشان داد که ۱۵/۷ درصد بیماران دچار رفلاکس بودند که از نظر شدت، ۴۷ درصد بیماران مبتلا به درجه‌ی ۱ بودند و درجات ۲، ۳، ۴ و ۵ به ترتیب ۲۶، ۱۲، ۱۲ و ۳ درصد موارد رفلاکس را تشکیل می‌دادند (۱۴).

Ismail و همکاران، ۴۶ کودک کمتر از ۳ ماه دچار عفونت ادراری را به طور گذشته‌نگر بررسی کردند. ۲۹ بیمار (۶۷ درصد) سونوگرافی طبیعی داشتند. تنها ۹ بیمار (۲۱ درصد) دچار رفلاکس بودند که از این بین، ۶ بیمار رفلاکس خفیف و متوسط و ۳ بیمار رفلاکس شدید داشتند. بیمارانی که رفلاکس شدید داشتند، همگی سونوگرافی غیر طبیعی داشتند، اما ۵۰ درصد بیمارانی که رفلاکس خفیف و متوسط داشتند، سونوگرافی طبیعی داشتند (۱۸).

References

- Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. *Pediatrics* 2011; 128(3): 572-5.
- Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67(3): 546-58.
- Mahmoudi H, Emadmomtaz H, Karimitabar Z, Emam A H, Alikhani M Y. Prevalence of asymptomatic urinary tract infection in primary school children of Hamadan City and drug resistance of isolated microorganisms in 2014. *Pajouhan Scientific Journal* 2015; 13(3): 8-14. [In Persian].
- Swerkersson S, Jodal U, Ahren C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(2): 239-45.
- Salo J, Ikaheimo R, Tapiainen T, Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics* 2011; 128(5): 840-7.
- Bhaskar Reddy A, Sushma Sri Laxmi Y. Clinical and laboratory profile of urinary tract infection in febrile children aged 1 to 5 years. *Int J Contemp Pediatr* 2016; 3(3): 700-4.
- Asadi Manesh FF, Sharifi A, Mohammad Hosini Z, Nasrolahi H, Hosseini N, Kalantari A et al. Antibiotic resistance of urinary tract infection of children under 14 years admitted to the pediatric clinic of Imam Sajjad Hospital, 2012. *Armaghane-danesh* 2014; 19(5): 411-20. [In Persian].
- Mohammadjafari H, Alam A, Mohammadi S, Mousavi SA, Kosaryan A, Khademloo M, et al. Outcome of vesicoureteral reflux in infants: impact of prenatal diagnosis. *Iran J Pediatr* 2013; 23(4): 439-44.
- Kumar GV, George A, Viswanathakumar HM. Study of clinical profile and risk factors associated with febrile urinary tract infection in preschool children. *Int J Contemp Pediatr* 2016; 3(1): 243-6.
- Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(5): 399-405.
- Mohammadjafari H, Alam A, Kosarian M, Mousavi SA, Kosarian S. Vesicoureteral reflux in neonates with hydronephrosis; Role of imaging tools. *Iran J Pediatr* 2009; 19(4): 347-53.
- Gurevich E, Tchernin D, Schreyber R, Muller R, Leibovitz E. Follow-up after infants younger than 2 months of age with urinary tract infection in Southern Israel: Epidemiologic, microbiologic and disease recurrence characteristics. *Braz J Infect Dis* 2016; 20(1): 19-25.
- Mohammadjafari H, Barzin M, Salehifar E, Khademi KM, Aalae A, Mohammadjafari R. Etiologic and epidemiologic pattern of urolithiasis in north Iran; Review of 10-year findings. *Iran J Pediatr* 2014; 24(1): 69-74.
- Piduru P, Reddy MP, Reddy RMS, Lakshmi MV. Radiological profile of children under 2 years of age from South India with urinary tract infection. *Sri Lanka Journal of Child Health* 2016; 45(3): 169-71.
- Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 45.
- Manohar B, Naidu TJ, Sushma M, Kumar BS, Sivaramudu K, Kumar VA, et al. Clinical profile and outcome of urinary tract infections in children aged 1-12 years. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare* 2015; 2(18): 2448-56.
- Ashraf JAB, Ashraf M, Wani KA, Rashid M, Manzoor J, Shaheen L. Non-localizing fever as urinary tract infection in children. *J Ped Nephrology* 2016; 4(1): 37-40.
- Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr* 2011; 158(1): 91-4.
- Sharma A, Shrestha S, Upadhyay S, Rijal P. Clinical and bacteriological profile of urinary tract infection in children at Nepal Medical College Teaching Hospital. *Nepal Med Coll J* 2011; 13(1): 24-6.
- Velez EC, Serna-Higueta LM, Serrano AK, Ochoa-Garcia C, Rojas RL, Maria BA, et al. Resistance profile for pathogens causing urinary tract infection in a pediatric population, and antibiotic treatment response at a university hospital, 2010-2011. *Colomb Med (Cali)* 2014; 45(1): 39-44.
- Moore CE, Sona S, Poda S, Putschat H, Kumar V, Sopheary S, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens isolated from Cambodian children. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36(2): 113-7.
- Ramadan DS, Bassyoni EA, Amer MM, Emam SM. Detection of ESBL producing bacteria in cases of urinary tract infection in pediatric department at Benha University Hospital. *Egypt J Med Microbiol* 2016; 25(1): 77-84.
- Wu CT, Lee HY, Chen CL, Tuan PL, Chiu CH. High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2016; 49(2): 243-8.
- Yilmaz Y, Tekkanat TZ, Aydin E, Dulger M. Bacterial uropathogens causing urinary tract infection and their resistance patterns among children in Turkey. *Iran Red Crescent Med J* 2016; 18(6): e26610.
- Muntaha ST, Ismail M, Hassan F. Causative organisms and their sensitivity pattern of urinary tract infection in children. *Journal of Islamic International Medical College* 2016; 11(4): 145-8.
- Hsu CC, Tsai JD, Ku MS, Chen SM, Liao PF, Hung TW, et al. Antimicrobial resistance and diagnostic imaging in infants younger than 2 months old hospitalized with a first febrile urinary tract infection: A population-based comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(8): 840-5.

The Epidemiologic Assessment of Children with Acute Pyelonephritis in a 5-Years Period, Based on American Academy of Pediatrics (AAP) 2011 Guideline

Hamid Mohammadjafari¹, Abbas Alipour², Fereshteh Saeedi³

Original Article

Abstract

Background: Acute pyelonephritis (APN) is the second common significant infection in infants and children. Long-term complications of APN, scar nephropathy and hypertension, make it a serious disease at this period of life. American Academy of Pediatrics (AAP) suggested newer approach to patients with APN from 2011. We studied the epidemiologic aspect of the patients since 2011.

Methods: This retrospective study was performed by assessing the documented history of patients with APN. Patients' demographic and clinical data were recorded. Age, sex, urine culture, sensitivity status, and imaging findings were analyzed. Long-term findings such as recurrent urinary tract infection (UTI), kidney scar, and outcome of vesicoureteral reflux were assessed.

Findings: A total of 360 children with mean age of 35.2 months, (81% female) were enrolled in study. The most common organism was Escherichia coli (78%) with at least 82% sensitivity to third generation cephalosporins, aminoglycosides, and carbapenem. The resistance of Escherichia coli to co-trimoxazole and nalidixic acid was 44% and 38%, respectively. 26 patients (7.6%) suffered from recurrent UTI; and recurrence was related patient's age. Hydronephrosis, vesicoureteral reflux, and scar were respectively reported in 20%, 46%, and 47% of children imaging were performed for them.

Conclusion: APN is a serious and significant infection in children yet. The most common organism is Escherichia coli. Long-term complications confirm that strict follow up and assessment of the patients is very advisable.

Keywords: Pyelonephritis, Urinary tract infections, Vesicoureteral reflux, Scar, Hydronephrosis

Citation: Mohammadjafari H, Alipour A, Saeedi F. **The Epidemiologic Assessment of Children with Acute Pyelonephritis in a 5-Years Period, Based on American Academy of Pediatrics (AAP) 2011 Guideline.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(432): 635-42.

1- Professor, Infectious Diseases Research Center with Focus on Nosocomial Infections, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

2- Assistant Professor, Department of Epidemiology, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

3- Student of Medicine, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Corresponding Author: Hamid Mohammad-Jafari, Email: hamidmjaafari@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 432, 4th Week July 2017

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

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international 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)
- www.iranmedex.com

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

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