



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۱۹)، هفتم سوم فروردین ماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

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

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 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

- ۸۷..... بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تکرارهای دوتایی CA در اینترون شماره ۲ ژن SRC و خطر ابتلا به سرطان پستان
غزاله حافظی، منوچهر توسلی، سیمین همتی، فروزان صفری
- ۹۳..... بررسی میزان بروز آسفیکسی هنگام تولد و ارتباط آن با نوع زایمان در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲.....
شیرین محمدپور، علیرضا صادق‌نیا
- ۹۸..... ارزیابی و به کارگیری مدل‌های مختلف طبقه‌بندی به منظور استخراج ژن‌های شاخص مرتبط با عود سرطان سینه از داده‌های میکروآرایه.....
محمدرضا صحتی، مینا کاید
- ۱۰۴..... تأثیر افزودن دزهای متفاوت اینتراتکال سولفات منیزیم به بویوآکائین در اعمال جراحی لامینکتومی تحت بیهوشی نخاعی.....
ریحانک طلاکوب، زهرا سامانی
- ۱۱۱..... تغییرات سطح لپتین پلاسما در پاسخ به تمرینات هوازی و مصرف اریستات در مردان.....
اباذر تیموری، فرهاد رحمانی‌نیا، بهمن میرزایی، رامین تاج‌بخش
- بررسی ارتباط بین سطح سرمی (High-Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) و ابتلا به پریتونیت در بیماران دیالیز
صفاقی.....
مژگان مرتضوی، مرضیه نجفی، راضیه نجفی، شیوا صیرفیان، شیرین کریمی، سید محسن حسینی
- ۱۲۴..... بررسی تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity در بیماران مبتلا به همی‌پلژی پس از سکته‌ی مغزی.....
مهدی افشار صفوی، مهدی دادگو، جواد صراف‌زاده

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تکرارهای دوتایی CA در اینترون شماره ۲ ژن src و خطر ابتلا به سرطان پستان

غزاله حافظی^۱، منوچهر توسلی^۲، سیمین همتی^۳، فروزان صفری^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین عامل بدخیمی‌های مربوط به زنان و نخستین عامل مرگ زنان در دنیا می‌باشد. تنظیم بیان پروتئین‌های خانواده‌ی src در بسیاری از سرطان‌ها با اختلال مواجه می‌شود. توالی‌های تکراری در اینترون‌ها می‌توانند بر روی بیان ژن، پیرایش متفاوت اینترون‌ها و یا ساختار محصول نهایی اثر بگذارند. این پژوهش، با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تکرارهای CA در اینترون ۲ ژن src با خطر ابتلا به سرطان پستان انجام شد.

روش‌ها: از ۱۱۹ خانم مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۵ خانم سالم در اصفهان، خون محیطی گرفته و استخراج DNA به روش غیر آنزیمی (Salting out) انجام شد. توالی مورد نظر از طریق Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر و تعداد تکرارهای CA در هر نمونه، توسط الکتروفورز ژل پلی‌آکریلامید و تعیین توالی مشخص گردید.

یافته‌ها: میانگین تکرار الی CA در ژن src در جمعیت مورد مطالعه ۲۷-۱۴ بود. ال شایع در هر دو گروه، ۲۱ تکرار داشت. فراوانی ال ۲۲ در میان افراد بیمار بسیار بیشتر بود. ۲۶ ژنوتیپ مشاهده شد و شایع‌ترین ژنوتیپ در میان افراد هر دو گروه، ۲۱/۲۱ بود. فراوانی ژنوتیپ ۲۲/۲۲ در بیماران به طور معنی‌داری از افراد سالم بیشتر بود. محاسبات آماری با استفاده از χ^2 و نسبت افزایشده (OR یا Odd ratio) نشان داد که افراد دارای ال ۲۲ بیشتر در معرض خطر سرطان پستان قرار دارند و زنان دارای ژنوتیپ ۲۲/۲۲ دارای بیشترین احتمال ابتلا می‌باشند.

نتیجه‌گیری: بین ال ۲۲ و بروز سرطان پستان رابطه‌ی مستقیمی وجود داشت. نتایج این پژوهش می‌تواند در تشخیص افراد مستعد ابتلا به این سرطان سودمند باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، پلی‌مورفیسم ژنتیک، ژن src، توالی تکراری آمینواسید

ارجاع: حافظی غزاله، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تکرارهای دوتایی CA در اینترون شماره ۲ ژن

src و خطر ابتلا به سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۸۷-۹۲

به عنوان یک پروتئو انکوژن عمل می‌نماید و محصول آن در بسیاری از فرایندهای سلولی نقش دارد؛ از این رو، تعجبی ندارد که نقص در مسیرهای انتقال پیام آن در ظهور تومورهای متعدد دخیل باشد (۳).

ساختار پروتئین src، یک توالی ۱۴ کربنه‌ی مرستیل در انتهای آمین پروتئین وجود دارد و پس از آن، دمین‌های SH (src Homology) قرار دارند که شامل یک دمین SH4، یک دمین SH3 و یک دمین SH2 می‌شوند. به علاوه، یک دمین تیروزین کیناز و یک دمین تنظیمی در انتهای کربوکسیل پروتئین وجود دارد. مرستیل‌سیون انتهای آمینی، برای اتصال به غشا اهمیت دارد و در

مقدمه

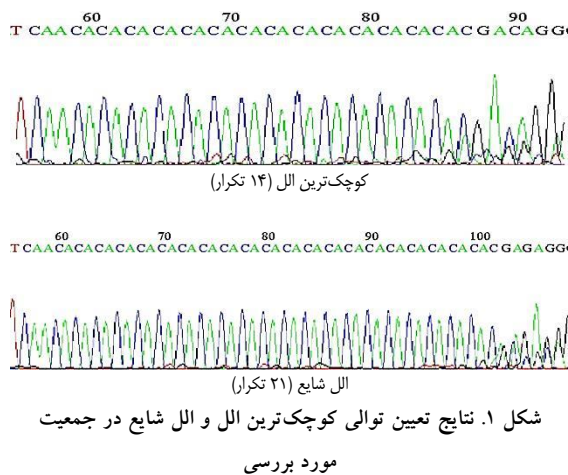
امروزه، سرطان پستان شایع‌ترین عامل بدخیمی‌های زنان و نخستین عامل مرگ زنان در دنیا می‌باشد. گیرنده‌های استروژن فرایندهای بسیاری از جمله رشد سلولی را در سلول‌های پستان کنترل می‌کنند. در این رشد سلولی، تیروزین کیناز غیر گیرنده‌ای src نقش به‌سزایی دارد (۱). نرخ ابتلا به سرطان پستان در حال افزایش است (۲). پروتئین‌های خانواده‌ی src (Sarcom) تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای هستند که تحت عنوان src family kinases (SFKs) شناخته می‌شوند و تنظیم بیان آن‌ها در بسیاری از سرطان‌ها، با اختلال مواجه می‌شود. ژن C-src در سلول‌های بافت طبیعی پستان

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

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

حجم نهایی ۲۵ ماکرو، حاوی ۱۰۰-۵۰ ماکروگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ ماکرومولار Deoxynucleotide triphosphate (dNTP)، ۱۰۰ نانومولار از ترکیب پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۱ میلی‌مولار $MgCl_2$ ، ۲/۵ ماکرولیتر از بافر PCR 10X و ۲ واحد از آنزیم Taq پلیمرز، در دستگاه ترموسایکلر خریداری شده از شرکت TAKARA انجام پذیرفت. تمام مواد به کار رفته برای PCR از شرکت سیناژن تهیه گردید. برنامه‌ی PCR شامل یک واسرشتی اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس، ۲۰ ثانیه در همان دما برای واسرشت شدن دو رشته‌ی DNA، ۲۰ ثانیه در دمای ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها و ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای گسترش پرایمرها در ۲۲ چرخه اجرا شد. به منظور بررسی تنوع تکرارها، فرآورده‌های PCR روی ژل پلی‌آکرلامید ۱۰ درصد برده شد و کوچک‌ترین ال با همراه ال شایع جهت تعیین توالی به شرکت سیناژن ارسال گردید تا به عنوان نشانگر جهت تعیین توالی دقیق سایر نمونه‌ها مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۱).



یافته‌ها

پراکندگی تکرار الی CA در ژن Src در جمعیت مورد مطالعه بین ۱۴-۲۷ بود. ال شایع که بیشترین فراوانی را در میان افراد بیمار (۵۶/۲ درصد) و سالم (۵۹/۶ درصد) داشت، ال ۲۱ بود. در مقایسه با افراد شاهد، فرکانس ال‌های ۲۲ تکرار در افراد بیمار بیشتر بود. محاسبات آماری با کمک آزمون χ^2 و Odd ratio (OR) نشان داد که این افراد به طور معنی‌داری در معرض خطر افزایش یافته‌ی سرطان پستان قرار دارند ($OR = 1/8$ و $P = 0/03$) (جدول ۱). در جدول ۲، توزیع فراوانی ترکیبات مختلف الی در بین افراد بیمار و سالم آمده است.

انکوژنیک شدن موتانت‌های src نقش مهمی دارد. دمین‌های SH1-4 در خود تنظیمی کیناز src و برهم‌کنش با اجزای مختلف سلول به منظور ایجاد مجموعه‌های انتقال پیام شرکت دارند. بیماران مبتلا به سرطان پستان که دارای بیان بالای src می‌باشند، به طور میانگین طول عمری حدود ۴/۵ سال دارند. در حالی که متوسط طول عمر بیماران دیگر که بیان src در آن‌ها پایین‌تر است، ۱۱/۵ سال می‌باشد (۴).

مسیر انتقال پیام وابسته به src از طریق فسفریلاسیون پروتئین src در ser17 و tyr416 به دنبال فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) یا Protein kinase A (Protein kinase A)، در تغییر شکل سلول‌های غدد پستانی نقش دارد (۵). سرکوب src قابلیت رشد مستقل از بستر سلول‌ها را کاهش می‌دهد (۶). ریزماهورها (Microsatellites)، نشانگرهای مهمی برای تشخیص بیماری‌ها هستند (۷).

با توجه به این که پژوهشی در رابطه با بررسی نقش توالی‌های تکراری در ژن src و بروز سرطان پستان صورت نگرفته بود، این پژوهش با هدف بررسی این ارتباط انجام شد. پژوهش حاضر با استفاده از پایگاه اینترنتی Dfam، در توالی ژن src، در اینترون شماره ۲، توالی تکراری از دی‌نوکلئوتیدی CA مشاهده گردید. از این رو، با بررسی تعداد تکرارهای دی‌نوکلئوتید CA در اینترون ۲ ژن src، در افراد سالم و بیمار مبتلا به سرطان پستان، احتمال ارتباط این تکرار با سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این پژوهش می‌تواند در شناسایی سریع‌تر و آسان‌تر افراد مستعد ابتلا به سرطان پستان یاری نماید.

روش‌ها

این پژوهش به صورت مورد-شاهدی و تحت تأیید رسمی کمیته‌ی اخلاق دانشگاه اصفهان صورت پذیرفت. نمونه‌گیری خون از ۱۱۹ زن مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۵ زن سالم بین سنین ۲۹-۷۴ سال در واحد نمونه‌گیری بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان انجام شد. نمونه‌گیری از افراد شرکت کننده در این پژوهش با رضایت کامل و به صورت کتبی از افراد صورت گرفت.

DNA ژنومی از نمونه‌ی خون افراد به روش رسوب نمکی (Salting out) استخراج شد و ناحیه‌ی در برگرفته‌ی توالی تکراری CA در اینترون ۲ ژن src با استفاده از پرایمر پیشروی 5'-CAGAGAACAGAAGCTCAGAGAAG-3' و پرایمر پیروی 5'-GAGACCTGGGTGTGAGAGA-3' در واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR یا Polymerase chain reaction) تکثیر گردید.

طراحی پرایمرها با استفاده از سایت اینترنتی Integrated DNA technologies (IDT) صورت گرفت. PCR در

جدول ۱. فراوانی‌های ال‌های مختلف تکرار CA در جمعیت مورد بررسی و بررسی ارتباط ال ۲۲ تکرار ژن src با خطر ابتلا به سرطان پستان

تعداد تکرار	فراوانی ال‌های در افراد شاهد (درصد)	فراوانی ال‌های در بیماران (درصد)	فراوانی ال‌های در کل افراد مورد بررسی (درصد)
۱۴	۱ (۰/۳)	۰ (۰)	۱ (۰/۱)
۱۵	۲ (۰/۶)	۳ (۱/۳)	۵ (۰/۹)
۱۶	۴ (۱/۳)	۳ (۱/۳)	۷ (۱/۳)
۱۷	۳ (۱/۰)	۲ (۰/۸)	۵ (۰/۹)
۱۸	۶ (۲/۰)	۵ (۲/۱)	۱۱ (۲/۱)
۱۹	۲ (۰/۶)	۲ (۰/۸)	۴ (۰/۷)
۲۰	۳۷ (۱۲/۷)	۳۱ (۱۳/۵)	۶۸ (۱۳/۱)
۲۱	۱۷۳ (۵۹/۶)	۱۲۰ (۵۲/۶)	۲۹۳ (۵۶/۵)
۲۲	۲۲ (۷/۵)	۳۰ (۱۳/۱)	۵۲ (۱۰/۰)
۲۳	۱۰ (۳/۴)	۶ (۲/۶)	۱۶ (۳/۰)
۲۴	۱۰ (۳/۴)	۶ (۲/۶)	۱۶ (۳/۰)
۲۵	۸ (۲/۷)	۵ (۲/۱)	۳ (۲/۵)
۲۶	۶ (۲/۰)	۳ (۱۳/۱)	۹ (۱/۷)
۲۷	۴ (۱/۳)	۵ (۲/۱)	۹ (۱/۷)
مجموع	۲۹۰	۲۲۸	۵۱۸

آزمون OR برای ال ۲۲ تکرار			آزمون χ^2 برای ال ۲۲ تکرار		
فاصله‌ی اطمینان	OR برای ال ۲۲	نتیجه‌ی آزمون $P < \alpha$	سطح خطا (α)	مقدار P	درجه‌ی آزادی
۱/۳-۳/۲	۱/۸	تأیید ارتباط	۰/۰۵	۰/۰۳	۱
					آماره‌ی آزمون ۴/۳

OR: Odd ratio

طبق نتایج حاصل از جدول بالا، ال ۲۲ می‌تواند با بروز سرطان پستان ارتباطی منطقی داشته باشد.

کننده به مرکز درمانی سیدالشهدای (ع) اصفهان محاسبه شد و نتایج حاکی از آن بود که ال‌های ۲۲ تکرار و ژنوتیپ‌های هموزیگوت ۲۲/۲۲ می‌توانند یک عامل خطر برای ابتلا به سرطان پستان باشند. DNAهای ماهواره‌ای ریز یا STRها با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده‌ها و یا حتی خارج از توالی آن‌ها و به احتمال زیاد با تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. STRها همچنین با قرار گرفتن در اینترون‌ها و تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند در سرعت جدا شدن اینترون‌ها و در نتیجه بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. از این رو، می‌توان پیش‌بینی کرد که ال‌های ۲۲ تکرار در ژن src منجر به افزایش بیان این ژن و افزایش خطر ابتلا به سرطان می‌شوند، اما با این وجود، به منظور تأیید این امر پژوهش‌های بیشتری نیاز است. یافته‌های پژوهش حاضر، رابطه‌ی مستقیمی را بین تعداد تکرارهای CA در ژن src و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان دادند. بنابراین، امکان آن وجود دارد که از این توالی تکراری بتوان به عنوان نشانگر به منظور پیش‌آگهی سرطان پستان بهره برد.

۲۶ ترکیب ال‌ی (ژنوتیپ) مختلف برای ژن src مشاهده شد. نتایج بررسی ژنوتیپ‌های مختلف ژن src نشان داد که ترکیب ال‌ی ۲۱/۲۱ بیشترین فراوانی را در بین بیماران (۲۵/۲ درصد) و افراد شاهد (۲۸/۹ درصد) به خود اختصاص داده است. زنان دارای ژنوتیپ ۲۲/۲۲ دارای بیشترین احتمال ابتلا به سرطان پستان (حدود ۹ مرتبه بیشتر)، در مقایسه با زنان دارای سایر ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد مطالعه هستند ($OR = 9$ و $P = 0/010$) (جدول ۲).

بحث

مسیرهای انتقال پیام سلولی که src در آن‌ها فعال است، می‌توانند در پیدایش بدخیمی‌ها نقش داشته باشند (۸). بنابراین، اجزای این مسیر می‌توانند هدف مناسبی برای مطالعات مربوط به درمان سرطان باشند. تکرارهای دی‌نوکلئوتیدی به طور گسترده به عنوان نشانگرهای ژنتیک استفاده می‌شوند و برخی از توالی‌های تکراری دی‌نوکلئوتیدی، در تنظیم رونویسی نقش دارند (۹-۱۱).

در این پژوهش، پراکندگی و فراوانی ال‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف توالی تکراری CA در ژن src در جمعیت بیماران مراجعه

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد بررسی و بررسی ارتباط بین ژنوتیپ ۲۲/۲۲ و Src و ابتلا به سرطان پستان

ژنوتیپ	شاهد تعداد (درصد)	مورد تعداد (درصد)
۲۰/۱۴	۱ (۰/۶)	۰ (۰)
۲۱/۱۵	۲ (۱/۳)	۳ (۲/۵)
۲۱/۱۶	۲ (۱/۳)	۳ (۲/۵)
۲۲/۱۶	۱ (۰/۶)	۰ (۰)
۲۵/۱۶	۱ (۰/۶)	۰ (۰)
۲۲/۱۷	۱ (۰/۶)	۱ (۰/۸)
۲۴/۱۷	۱ (۰/۶)	۱ (۰/۸)
۲۶/۱۷	۱ (۰/۶)	۰
۲۱/۱۸	۶ (۴/۱)	۴ (۳/۳)
۲۳/۱۸	۰ (۰)	۱ (۰/۸)
۲۲/۱۹	۲ (۱/۳)	۲ (۱/۶)
۲۱/۲۰	۳۶ (۲۴/۸)	۳۱ (۲۶/۰)
۲۱/۲۱	۴۲ (۲۸/۹)	۳۰ (۲۵/۲)
۲۲/۲۱	۱۳ (۸/۹)	۱۵ (۱۲/۶)
۲۳/۲۱	۹ (۶/۲)	۴ (۳/۳)
۲۴/۲۱	۸ (۵/۵)	۵ (۴/۲)
۲۵/۲۱	۶ (۴/۱)	۳ (۲/۵)
۲۶/۲۱	۴ (۲/۷)	۱ (۰/۸)
۲۷/۲۱	۲ (۱/۳)	۱ (۰/۸)
۲۸/۲۱	۱ (۰/۶)	۰ (۰)
۲۲/۲۲	۱ (۰/۶)	۷ (۵/۸)
۲۵/۲۲	۱ (۰/۶)	۲ (۱/۶)
۲۶/۲۲	۱ (۰/۶)	۲ (۱/۶)
۲۷/۲۲	۱ (۰/۶)	۱ (۰/۸)
۲۷/۲۳	۱ (۰/۶)	۱ (۰/۸)
۲۷/۲۷	۰ (۰)	۱ (۰/۸)
مجموع	۱۴۵	۱۱۹
آزمون OR برای ژنوتیپ ۲۲/۲۲	آزمون χ^2 برای ژنوتیپ ۲۲/۲۲	
فاصله‌ی اطمینان (CI)	میزان OR برای ژنوتیپ ۲۲/۲۲	نتیجه‌ی آزمون
۱/۰۹-۷۴/۲	۹	$P < \alpha$
		تایید ارتباط
		سطح خطا (α)
		۰/۰۵
		سطح معنی‌داری (P)
		۰/۰۱
		درجه‌ی آزادی
		۱
		آماره‌ی آزمون
		۵/۹

OR: Odd ratio; CI: Confidence interval

طبق نتایج حاصل از جدول بالا، ژنوتیپ ۲۲/۲۲ می‌تواند با بروز سرطان پستان ارتباطی منطقی داشته باشد.

اندر کاران و کارمندان محترم مرکز پزشکی - درمانی سیدالشهدای (ع) اصفهان و سایر افرادی که به ما در اجرای این مطالعه یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد.

تشریح و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد در دانشگاه اصفهان به شماره‌ی ۲۳۲۳۹۵۴ می‌باشد. از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه اصفهان جهت انجام این پژوهش و همچنین، دست

References

1. Planas-Silva MD, Bruggeman RD, Grenko RT, Stanley SJ. Role of c-Src and focal adhesion kinase in progression and metastasis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341(1): 73-81.
2. Benson JR, Jatoti I. The global breast cancer burden.

- Future Oncol 2012; 8(6): 697-702.
3. Zhang S, Yu D. Targeting Src family kinases in anti-cancer therapies: turning promise into triumph. Trends Pharmacol Sci 2012; 33(3): 122-8.
 4. Elsberger B. Translational evidence on the role of Src kinase and activated Src kinase in invasive breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 89(3): 343-51.
 5. Beristain AG, Molyneux SD, Joshi PA, Pomroy NC, Di Grappa MA, Chang MC, et al. PKA signaling drives mammary tumorigenesis through Src. Oncogene 2015; 34(9): 1160-73.
 6. Sanchez-Bailon MP, Calcabrini A, Mayoral-Varo V, Molinari A, Wagner KU, Losada JP, et al. Cyr61 as mediator of Src signaling in triple negative breast cancer cells. Oncotarget 2015; 6(15): 13520-38.
 7. Jarne P, Lagoda PJ. Microsatellites, from molecules to populations and back. Trends Ecol Evol 1996; 11(10): 424-9.
 8. Herold CI, Chadaram V, Peterson BL, Marcom PK, Hopkins J, Kimmick GG, et al. Phase II trial of dasatinib in patients with metastatic breast cancer using real-time pharmacodynamic tissue biomarkers of Src inhibition to escalate dosing. Clin Cancer Res 2011; 17(18): 6061-70.
 9. Lian Y, Garner HR. Evidence for the regulation of alternative splicing via complementary DNA sequence repeats. Bioinformatics 2005; 21(8): 1358-64.
 10. Hegyi H, Kalmar L, Horvath T, Tompa P. Verification of alternative splicing variants based on domain integrity, truncation length and intrinsic protein disorder. Nucleic Acids Res 2011; 39(4): 1208-19.
 11. Lim HT, Zhong T, Cho IC, Seo BY, Kim JH, Lee SS, et al. Novel alternative splicing by exon skipping in KIT associated with whole-body roan in an intercrossed population of Landrace and Korean Native pigs. Anim Genet 2011; 42(4): 451-5.

The Association between CA Polymorphism in src Gene and Risk of Breast Cancer

Ghazaleh Hafezi¹, Manoochehr Tavssoli², Simin Hemmati³, Forouzan Safari¹

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is the most common malignancy in women and is the first cause of death among the women in the world. Disruption of gene expression of src family members has been observed in many cancers. Repeated sequences in introns influence gene expression, splicing or change the structure of product. In the present study, the association between CA polymorphism in intron 2 of the src gene and the risk of breast cancer was investigated.

Methods: This was a cohort study on 119 patients with breast cancer and 145 healthy people. Genomic DNAs were extracted from white blood cells. CA dinucleotide region of the src gene was amplified via polymerase chain reaction (PCR) technique and the number of CA repeats was determined using polyacrylamide gel electrophoresis.

Findings: Distribution of the CA repeats in src gene in the target population was between 14-27 repeats. The most common allele in two groups was 21. The frequency of the allele 22 in patients was significantly higher than healthy group. 26 genotypes were identified and the genotype 21/21 was the most common one among the two groups. The genotype 22/22 was more frequent in patients than in healthy group. Chi-square test and odds ratio (OR) showed that women with allele 22 were exposed more to breast cancer. Women with genotype 22/22 had a higher risk of developing breast cancer.

Conclusion: it can be concluded that the allele 22 can have a role in developing breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Genetic polymorphism, src gene, Amino acid repeat sequence

Citation: Hafezi G, Tavssoli M, Hemmati S, Safari F. **The Association between CA Polymorphism in src Gene and Risk of Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 87-92.

1- Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Manoochehr Tavssoli, Email: manoochehrt@yahoo.com

بررسی میزان بروز آسفیکسی هنگام تولد و ارتباط آن با نوع زایمان در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲

شیرین محمدپور دهکردی^۱، علیرضا صادق‌نیا^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آسفیکسی هنگام تولد، از چالش‌های پیش روی حوزه‌ی فعالان در عرصه‌ی مراقبت‌های پری‌ناتال است؛ با توجه به آمار منتشر شده از سوی World Health Organization (WHO) در سال ۲۰۰۵، برآورد می‌شود یک چهارم مرگ شیرخواران در دوره‌ی نوزادی به علت آسفیکسی هنگام تولد باشد.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر بود. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، نوزادان با سن بارداری ۳۶ هفته و بالاتر در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ مبتلا به آسفیکسی هنگام تولد بودند. ارتباط بین نوع زایمان و موارد آسفیکسی هنگام تولد، با استفاده از آزمون Regression و نرم‌افزار SPSS مورد واکاوی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۳۵۷۴ نوزادی که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ متولد شده بودند، ۶۷ نوزاد دچار آسفیکسی هنگام تولد بودند. میزان آسفیکسی هنگام تولد در بین نوزادان متولد شده در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ کمتر از ۰/۳ درصد بود که این میزان در سال ۱۳۹۴ به نزدیک ۱ درصد رسید؛ به این صورت که میزان آسفیکسی هنگام تولد در زایمان واژینال ۲ برابر بود. این در حالی است که همین میزان در زایمان سزارین در سال ۱۳۹۴ افزایش ۵ برابری نسبت به زایمان سزارین در ۱۳۹۲ داشت. با توجه به نتایج حاصل از آنالیز Regression، تنها یکی از متغیرهای مستقل مطالعه یعنی «سال»، یک ارتباط آماری قوی با آسفیکسی زمان تولد داشت ($P < 0/001$) و نوع زایمان هیچ اثر آماری معنی‌داری بر آسفیکسی هنگام تولد نوزادان نداشته است ($P = 0/993$).

نتیجه‌گیری: تفاوت واضحی بین میزان آسفیکسی هنگام تولد در ایران در سال ۱۳۹۴ و میزان جهانی آسفیکسی هنگام تولد وجود داشت. پیشنهاد می‌گردد تحقیقات وسیع‌تر و جامع‌تری در مورد عوامل خطر آسفیکسی هنگام تولد انجام شود.

واژگان کلیدی: آسفیکسی هنگام تولد، آنسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک، فلج مغزی

ارجاع: محمدپور دهکردی شیرین، صادق‌نیا علیرضا. بررسی میزان بروز آسفیکسی هنگام تولد و ارتباط آن با نوع زایمان در بیمارستان شهید بهشتی اصفهان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۹۷-۹۳

مقدمه

ناشنوایی، اتیسم، صرع، و تأخیر تکاملی گسترده در آن‌ها باشد (۸-۱). با توجه به ماهیت پاتولوژی این فرایند از نظر ساختارهای آسیب دیده در بالین، طیف متغیری از عوارض مشاهده می‌گردد (۱۰-۹). درمان‌های معطوف به آسفیکسی هنگام تولد در یک دهه‌ی گذشته، متحول دستاوردهایی شگرف شده است، اما متأسفانه با وجود رسیدن به چنین دستاوردهایی، در حال حاضر بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی، کاهش تنها ۱۱ درصدی آسیب عصبی و یا مرگ در ۱۸ ماهگی در میان بازماندگان آنسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک را نشان می‌دهد (۱۴-۱۱). با در نظر گرفتن تمامی ابعاد این حادثه‌ی شوم، بدون شک لازم است شناسایی عوامل خطر آسفیکسی هنگام تولد و مداخلات معطوف

آسفیکسی هنگام تولد، از چالش‌های پیش روی حوزه‌ی فعالان در عرصه‌ی مراقبت‌های پری‌ناتال است. با توجه به آمار منتشر شده از سوی World Health Organization (WHO) در سال ۲۰۰۵، برآورد می‌شود که از هر ۴ میلیون مرگ شیرخوار در دوره‌ی نوزادی، ۱ میلیون به علت آسفیکسی هنگام تولد باشد؛ به گونه‌ای که حتی در کشورهای توسعه یافته نیز آنسفالوپاتی ناشی از آسفیکسی در نوزادان در حدود ۲ در ۱۰۰۰ تولد زنده برآورد می‌شود که نتیجه‌ی آن می‌تواند مرگ این نوزادان در Neonatal intensive care unit (NICU)، فلج مغزی در بازماندگان این فرایند و ناتوانی‌های قابل توجهی چون نابینایی،

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

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

Email: sh_mohammadpoor@ymail.com

نویسنده‌ی مسؤول: شیرین محمدپور دهکردی

دقیقه‌ی ۵ کمتر از ۵ (۱۵)، pH شریان بند ناف کمتر از ۷/۱ (۱۵) و معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد هیدروپس جنینی (۱۵)، بیماری‌های سیانوتیک قلبی (۱۶)، اختلالات کروموزومی (۱۶)، ناهنجاری‌های مادرزادی (۱۶) و عفونت‌های مادرزادی (۱۵) بودند. برای انجام مطالعه، با دسترسی به اطلاعات بخش مدارک پزشکی بیمارستان شهید بهشتی اصفهان، اطلاعات حاصل از ۱۳۵۷۴ نوزاد که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ در این بیمارستان متولد شده بودند (به طور متوسط ۴۵۰۰ تولد در سال)، مورد بررسی قرار گرفت که از بین آن‌ها، ۶۷ نوزاد، دچار آسفیسی هنگام تولد بودند و وارد مطالعه شدند. سپس، اطلاعات آن‌ها در قالب یک چک لیست از پیش تهیه شده جمع‌آوری شد و شاخص‌های دموگرافیک و عواملی که آسفیسی هنگام تولد را تحت تأثیر قرار می‌دهد، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) آنالیز شد (۲۳). شاخص‌های در نظر گرفته شده شامل «نوع زایمان» و «سال» بودند. به منظور بررسی ارتباط بین هر شاخص و موارد آسفیسی هنگام تولد، از آزمون Regression استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج مقایسه‌ی انجام شده بین علل آسفیسی هنگام تولد، نوع زایمان و تعداد کل تولدهای سالانه در ۲ روش زایمان سزارین و واژینال به صورت کلی در جدول ۱ ارائه شده است. میزان آسفیسی هنگام تولد در بین نوزادان متولد شده در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ کمتر از ۰/۳ درصد بود که این میزان از سال ۱۳۹۲ تا سال ۱۳۹۴ به طور متوسط ۴ برابر شد و به نزدیک ۱ درصد رسید؛ به این صورت که میزان آسفیسی هنگام تولد در زایمان واژینال ۲ برابر شده و از ۰/۴۱ درصد در سال ۱۳۹۲ به ۰/۸۲ درصد در سال ۱۳۹۴ رسید. این در حالی است که همین میزان در زایمان سزارین در سال ۱۳۹۴ (۱/۰۷ درصد) افزایش ۵ برابری نسبت به زایمان سزارین در سال ۱۳۹۲ (۰/۱۸ درصد) داشت.

با آنالیز گام به گام سال‌های مورد مطالعه، اختلاف بین سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۴ یک اختلاف معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). در حالی که در فاصله‌ی بین سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P = ۰/۶۶۲$).

بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان آسفیسی هنگام تولد و ارتباط آن با سال و نوع زایمان بود. برای انجام این مطالعه، اطلاعات حاصل از ۱۳۵۷۴ نوزاد که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ متولد شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت که از بین آن‌ها، ۶۷ نوزاد دچار آسفیسی هنگام تولد بودند و وارد مطالعه شدند.

به پیش‌گیری از آن، گزینه‌ی راهبردی و محوری در هر سطحی از تسهیلات ختم بارداری در جوامع معطوف به آن‌ها باشد. هر چند که این عوامل به طور مشخص در برگیرنده‌ی شاخص‌های جنین و مادر می‌باشند، اما به طور قطعی، توانایی تسهیلات در پایش و حمایت از فرایند ختم بارداری، عامل تأثیرگذاری بر این روند خواهد بود و بدون در نظر گرفتن آن‌ها، با چالش‌های غیر قابل قبولی همراه می‌شود. مطالعات در زمینه‌ی شناخت عوامل خطر آسفیسی هنگام تولد محدود می‌باشد؛ چرا که در صورت طراحی یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، لازم است مطالعه به صورت نمونه‌گیری خوشه‌ای باشد و به طور طبیعی برای بالا بردن تأثیر مطالعه، به احتمال قوی باید حجم نمونه‌ی بزرگی را در یک بازه‌ی زمانی طولانی فراهم نمود.

محققین در این عرصه، با رویکردهایی متفاوت و با توجه به اولویت‌های خاص تسهیلات خود، مطالعات خویش را طراحی کرده و به پیش برده‌اند. با توجه به دغدغه‌های پژوهشگران در ارتباط با نگاه فعلی طرح تحول سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به فرایند ختم بارداری، مطالعه‌ی حاضر به منظور شناسایی عوامل خطر در ارتباط با آسفیسی هنگام تولد در ساختار فعلی نظام سلامت کشور طراحی گردید. این مطالعه، با تمرکز بر شاخص‌های جنینی، قبل از زایمان و حین زایمان در فرایند ختم بارداری در طول سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ انجام شد و هدف از انجام آن، یافتن ارتباط بین تعداد موارد آسفیسی هنگام تولد در مقایسه با تعداد کل تولدها در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ به منظور پاسخ به این سؤال بود که «آیا راه‌کارهای پیش گرفته شده در رابطه با ختم بارداری، اثری بر تعداد موارد آسفیسی هنگام تولد طی سال‌های مورد مطالعه داشته است یا خیر؟». همچنین، ارتباط بین نوع زایمان و موارد آسفیسی هنگام تولد با استفاده از آزمون Regression به عنوان هدف دوم مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر بود که اطلاعات آن از بخش مدارک پزشکی بیمارستان شهید بهشتی اصفهان در قالب یک چک لیست از پیش تهیه شده استخراج گردید که شامل نوزادان متولد شده در این بیمارستان با سن بارداری ۳۶ هفته و بالاتر در سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ مبتلا به آسفیسی هنگام تولد بود. نوزادان متولد شده در خارج از بیمارستان شهید بهشتی که جهت شروع یا تکمیل درمان به این مرکز ارجاع شده بودند، وارد این مطالعه نشدند؛ چرا که گازهای خونی بند ناف و مستندات قابل اعتمادی در حوالی تولد نداشتند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل سن بارداری ۳۶ هفته و یا بالاتر بر اساس Last menstrual period (LMP) (۱۵)، آپگار

جدول ۱. آسفیکسی هنگام تولد بر اساس نوع زایمان بر حسب سال تولد

جمع کل	زایمان			سال
	سزارین	واژینال		
۱۲	۵	۷	تعداد آسفیکسی	۱۳۹۲
۴۴۶۸	۲۷۷۰	۱۶۹۸	تعداد کل زایمانها	
۱۰۰	۴۱/۷۰	۸۵/۳۰	نرخ آسفیکسی بر حسب نوع زایمان (درصد)	
۰/۲۶	۰/۱۸	۰/۴۱	موارد آسفیکسی به کل تولدها (درصد)	
۱۰	۵	۵	تعداد آسفیکسی	۱۳۹۳
۴۴۹۲	۲۳۵۷	۲۱۳۵	تعداد کل زایمانها	
۱۰۰	۵۰/۰۰	۵۰/۰۰	نرخ آسفیکسی بر حسب نوع زایمان (درصد)	
۰/۲۲	۰/۲۱	۰/۲۳	موارد آسفیکسی به کل تولدها (درصد)	
۴۵	۳۰	۱۵	تعداد آسفیکسی	۱۳۹۴
۴۶۱۴	۲۷۹۷	۱۸۱۷	تعداد کل زایمانها	
۱۰۰	۶۶/۷۰	۳۳/۳۰	نرخ آسفیکسی بر حسب نوع زایمان (درصد)	
۰/۸۷	۱/۰۷	۰/۸۲	موارد آسفیکسی به کل تولدها (درصد)	
۶۷	۴۰	۲۷	تعداد آسفیکسی	جمع کل
۱۳۵۷۴	۷۹۲۴	۵۶۵۰	تعداد کل زایمانها	
۱۰۰	۵۹/۷۰	۴۰/۳۰	نرخ آسفیکسی بر حسب نوع زایمان (درصد)	
۰/۴۹	۰/۵۰	۰/۴۷	موارد آسفیکسی به کل تولدها (درصد)	

۳۵ هفته و بالاتر دچار آسفیکسی هنگام تولد که بین سالهای ۲۰۰۷-۱۹۹۲ متولد شده بودند و نوزادانی که هیچ گونه شواهدی از یک فرایند هیپوکسیک-ایسکمیک آنسفالوپاتی را نشان نداده بودند و در طول سالهای ۱۹۹۷-۱۹۹۶ متولد شده بودند، تحت مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه، با توان بالایی از نظر آماری، نشان داد که بیش از آن که عوامل قبل از زایمان بتوانند در آسفیکسی هنگام تولد مؤثر باشند، عوامل حین زایمان به صورت مستقل بر روی بروز این فرایند تأثیر می‌گذارند (۱۵).

Aslam و همکاران تحقیقی گذشته‌نگر به صورت شاهد-موردی را انجام دادند و طی مدت انجام مطالعه، نوزادان متولد شده در بیمارستان کراچی به دو دسته‌ی نوزادان درگیر در فرایند آنسفالوپاتی هیپوکسیک-ایسکمیک و نوزادان بدون هیچ گونه شواهدی از این عارضه تقسیم شدند و این دو گروه، از نظر یک سری از شاخص‌ها تحت مقایسه و آنالیز آماری قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که چگونه عدم حضور نیروی انسانی با دانش کافی در مقایسه با عوامل دیگر، می‌تواند در شکل‌گیری آسفیکسی هنگام تولد نقش اصلی را داشته باشد (۱۶).

در نهایت، بر اساس مطالعه‌ی حاضر و مقایسه‌ی آن با مطالعات جهانی، تفاوت معنی‌داری بین میزان آسفیکسی هنگام تولد در ایران در سال ۱۳۹۴ و میزان جهانی آسفیکسی هنگام تولد وجود داشت. با

با توجه به نتایج حاصل از آنالیز Regression آماری، نوع زایمان هیچ اثر معنی‌دار آماری بر آسفیکسی هنگام تولد نوزادان نداشت ($P = ۰/۹۹۳$) و در این میان، تنها یکی از متغیرهای مستقل مطالعه یعنی «سال»، به طور معنی‌داری عامل پیش‌گویی کننده‌ی قوی برای آسفیکسی زمان تولد بود ($P < ۰/۰۰۵$).

در مطالعه‌ی آینده‌نگر Lee و همکاران که به مدت ۴ سال در کشور نپال انجام شد، ختم بارداری ۲۳۶۶۲ مادر/نوزاد از نظر عوامل خطر قبل از زایمان، حین زایمان، و نوزادی، با هدف محوری تعیین شیوع مرگ و میر ناشی از آسفیکسی تحت پایش و پی‌گیری قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که علت ۳۰ درصد مرگ‌های نوزادان آسفیکسی هنگام تولد بوده و همچنین، پره‌ماچوریتی، عفونت‌های مادر و چند قلوبی ارتباط معنی‌داری با بروز آسفیکسی پری‌ناتال داشته‌اند (۱۷).

در مطالعه‌ی Martinez-Biarge و همکاران با رویکردی گذشته‌نگر و به صورت شاهد-موردی در دو بازه‌ی زمانی متفاوت، به بررسی ارتباط بین آسفیکسی هنگام تولد با عواملی که احتمال داده می‌شد در این فرایند تأثیرگذار باشند، پرداخته شد. این مطالعه به صورت مشترک در بیمارستان‌های Hammersmith لندن و La Paz مادرید و همچنین، دپارتمان نورولوژی کودکان دانشگاه کاتولیک رم انجام گرفت؛ بدین صورت که تعداد ۴۰۵ نوزاد با سن بارداری

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی در گروه کودکان است که با شماره‌ی ۳۹۵۲۷۹ در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شده است. از این‌رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

توجه به کامل و جامع نبودن بانک اطلاعاتی پرونده‌های مورد بررسی به عنوان اصلی‌ترین عامل محدودیت مطالعه‌ی حاضر، محدود بودن آن به یک مرکز و همچنین، رشد چند برابری آسفیکسی هنگام تولد در مقایسه با سال‌های قبل، پیشنهاد می‌گردد تحقیقات وسیع‌تر و جامع‌تری در مورد عوامل خطر آسفیکسی هنگام تولد انجام شود.

References

- Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005; 365(9462): 891-900.
- Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(3): F257-F261.
- Marlow N, Budge H. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(3): F193-F194.
- Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol* 2000; 5(2): 127-40.
- Al-Macki N, Miller SP, Hall N, Shevell M. The spectrum of abnormal neurologic outcomes subsequent to term intrapartum asphyxia. *Pediatr Neurol* 2009; 41(6): 399-405.
- Lei H, Peeling J. Effect of temperature on the kinetics of lactate production and clearance in a rat model of forebrain ischemia. *Biochem Cell Biol* 1998; 76(2-3): 503-9.
- Penrice J, Lorek A, Cady EB, Amess PN, Wylezinska M, Cooper CE, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain during acute hypoxia-ischemia and delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1997; 41(6): 795-802.
- Lei H, Berthet C, Hirt L, Gruetter R. Evolution of the neurochemical profile after transient focal cerebral ischemia in the mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(4): 811-9.
- Pasternak JF, Gorey MT. The syndrome of acute near-total intrauterine asphyxia in the term infant. *Pediatr Neurol* 1998; 18(5): 391-8.
- Alvarez-Diaz A, Hilario E, de Cerio FG, Soler A, Alvarez-Diaz FJ. Hypoxic-ischemic injury in the immature brain--key vascular and cellular players. *Neonatology* 2007; 92(4): 227-35.
- O'Brien FE, Iwata O, Thornton JS, De Vita E, Sellwood MW, Iwata S, et al. Delayed whole-body cooling to 33 or 35 degrees C and the development of impaired energy generation consequential to transient cerebral hypoxia-ischemia in the newborn piglet. *Pediatrics* 2006; 117(5): 1549-59.
- Liu Y, Barks JD, Xu G, Silverstein FS. Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004; 35(6): 1460-5.
- Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD, et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol* 2005; 58(2): 182-93.
- Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res* 2006; 59(5): 684-9.
- Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and intrapartum factors preceding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2013; 132(4): e952-e959.
- Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MWA, et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital J Pediatr* 2014.
- Lee AC, Mullany LC, Tielsch JM, Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, et al. Risk factors for neonatal mortality due to birth asphyxia in southern Nepal: a prospective, community-based cohort study. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1381-e1390.

The Rate of Birth Asphyxia and its Relationship with Delivery Mode at Shahid Beheshti Hospital, Isfahan City, Iran, during 2013-2015

Shirin Mohammadpoor¹, Alireza Sadeghnia²

Original Article

Abstract

Background: Birth asphyxia is still considered as one of the biggest challenges faced by perinatal care experts. According to the statistics published by World Health Organization (WHO) in 2005, it is estimated that one fourth of infant mortality cases occurs due to birth asphyxia.

Methods: This cross-sectional retrospective clinical trial study was done on newborn population with gestational ages of 36 weeks or higher, including those afflicted with birth asphyxia, during the years 2013-2015. The relationship between the mode of delivery and the cases of birth asphyxia were investigated using logistic regression test via SPSS software.

Findings: Of 13574 newborns, 67 newborns were afflicted with birth asphyxia between the years 2013 to 2015. The rates of birth asphyxia among the newborns in years 2013 and 2014 were less than 0.3%; but, this rate had reached almost 1% in 2015. Meanwhile, the birth asphyxia rate among the vaginal deliveries had doubled in 2015; while the same rate among section deliveries had risen to 5 times more than that of 2013. Logistic regression analysis showed that only one of the independent variables, "year", made a unique statistically significant contribution to the model ($P < 0.001$). The delivery mode did not have any statistically significant influence on the newborns' affliction with birth asphyxia ($P = 0.993$).

Conclusion: There was an obvious difference between the prevalence of birth asphyxia in our study and WHO rates. More studies with larger sample sizes in different centers and cities are recommended.

Keywords: Birth asphyxia, Hypoxic-ischemic encephalopathy, Cerebral palsy

Citation: Mohammadpoor S, Sadeghnia A. The Rate of Birth Asphyxia and its Relationship with Delivery Mode at Shahid Beheshti Hospital, Isfahan City, Iran, during 2013-2015. J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 93-7.

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

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

Corresponding Author: Shirin Mohammadpoor, Email: sh_mohammadpoor@ymail.com

ارزیابی و به کارگیری مدل‌های مختلف طبقه‌بندی به منظور استخراج ژن‌های شاخص مرتبط با عود سرطان سینه از داده‌های میکروآرایه

محمدرضا صحتی^۱، مینا کاید^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در این پژوهش، سعی شد تا با به کارگیری مؤثر الگوریتم‌های محاسباتی و مدل‌های ریاضی، اعتبار ژن‌های شاخص مستخرج از داده‌های میکروآرایه و تفسیرپذیری آن‌ها در مطالعات زیستی بهبود یابد.

روش‌ها: ابتدا، بهترین مدل طبقه‌بند با هدف دستیابی به بیشترین صحت پیش‌بینی عود سرطان سینه در داده‌های بیان ژن میکروآرایه انتخاب شد. بدین منظور، از داده‌های بیان ۵۰ ژن شاخص مربوط به تومور سینه در ۱۲۷۱ بیمار مبتلا به سرطان (۳۷۹ نفر با عود سرطان و ۸۹۲ نفر بدون عود) استفاده شد و با مقایسه‌ی عملکرد چند طبقه‌بند مطرح بر روی این ژن‌ها، یک سیستم پیش‌بین مناسب برای عود به دست آمد. در این راستا، ابتدا به منظور افزایش صحت از طریق کاهش بعد و انتخاب مناسب‌ترین ژن‌ها (ویژگی‌ها) روش‌های (CFS) Correlation-based feature selection، (PCA) Principal component analysis، (ICA) Independent component analysis، الگوریتم ژنتیک (GA یا Genetic algorithm) و همچنین، روش انتخاب تصادفی چند ویژگی در ترکیب با انواع مدل‌های طبقه‌بند مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در مجموع، ۵ ژن شاخص از ترکیب روش الگوریتم ژنتیک، روش (TSS) Top scoring set و انتخاب تصادفی ژن‌ها انتخاب شدند که در اغلب طبقه‌بندها، بهترین نتایج را داشتند. ۵ ژن شاخص نهایی شامل TRIP13، KIF20A، NEK2، RACGAP1 و TYMS، به صورت معنی‌داری در ساختمان Microtubule و Spindle شرکت داشتند و فرایند زیستی اتصال میکروتوبول‌های Spindle به Kinetochores را تنظیم می‌کردند.

نتیجه‌گیری: با استفاده از مدل‌های ترکیبی، علاوه بر اجتناب از بروز خطای انطباق بیش از حد مدل بر داده‌های آموزش، می‌توان به صحت مناسب با ژن‌های شاخصی که از نظر زیست‌شناسی معنی‌دار و تفسیرپذیر باشند، دست پیدا کرد.

واژگان کلیدی: الگوریتم، بیومارکرها، سرطان سینه، طبقه‌بندی، پروفایل بیان ژن

ارجاع: صحتی محمدرضا، کاید مینا. ارزیابی و به کارگیری مدل‌های مختلف طبقه‌بندی به منظور استخراج ژن‌های شاخص مرتبط با عود سرطان سینه از داده‌های میکروآرایه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۹۸-۱۰۳

مقدمه

بازگشت سرطان، یک رویداد مرگ‌بار است که با استفاده از درمان‌های کمکی نظیر درمان‌های هورمونی یا پرتودرمانی می‌توان خطر وقوع آن را تا حد زیادی کاهش داد. پایین بودن صحت پیش‌بینی عود سرطان سینه توسط شاخص‌های بالینی و بافت‌شناسی موجب شده است تا در سال‌های اخیر، محققان به دنبال کشف شاخص‌های پیش‌بینی از داده‌های میکروآرایه، مربوط به بیان ژن‌ها در تومورهای سرطان سینه باشند. با کمک صحت بالاتر این شاخص‌ها،

می‌توان هزینه‌ی گزاف شیمی‌درمانی‌های مکرر و غیر ضروری را برای بسیاری از بیمارانی که تحت عمل جراحی اولیه‌ی برداشتن تومور سرطانی قرار گرفته‌اند، کاهش داد و همچنین، از مرگ و میر ناشی از عدم استفاده از درمان‌های کمکی تا حد زیادی جلوگیری کرد. میکروآرایه‌ها با اندازه‌گیری هم‌زمان بیان تعداد زیادی از ژن‌ها گستره‌ی وسیعی از اطلاعات در سطح مولکولی و سلولی را در اختیار ما قرار می‌دهند. van de Vijver و همکاران، داده‌های میکروآرایه‌ی مربوط به ۱۱۷ بیمار جوان مبتلا به سرطان سینه را که در گره‌های

۱- استادیار، گروه بیوالکترونیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه مهندسی الکترونیک، مؤسسه‌ی علوم و فن‌آوری سپاهان، اصفهان، ایران

Email: mr.sehhati@amt.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: محمدرضا صحتی

لنفای آن‌ها سلول سرطانی مشاهده نشده بود، مورد تحلیل و بررسی قرار دادند (۱). بر اساس نتایج این مطالعه، یک وسیله‌ی سنجش تجاری به نام ماماپرینت برای پیش‌بینی عود سرطان سینه با استفاده از ۷۰ ژن شاخص، تولید گردید و مورد استفاده قرار گرفت. Wang و همکاران، داده‌های میکروآرایه‌ی مربوط به ۲۸۶ بیمار دیگر را به همین منظور بررسی کردند (۲). در این مطالعه نیز ۷۶ ژن شاخص استخراج و معرفی شدند که تنها ۳ ژن مشترک با مطالعه‌ی قبلی در آن‌ها وجود داشت؛ در حالی که صحت پیش‌بینی در هر دوی آن‌ها بر روی داده‌ی اختصاصی مطالعه‌ی خودشان به طور تقریبی یکسان بود. به طور کلی، ژن‌های شاخص معرفی شده در مطالعات مختلف هم‌پوشانی اندکی دارند و مداخله‌ی همه‌ی آن‌ها در سرطان توجیه پذیر نیست. یک علت ناسازگاری بین مجموعه‌ی ژن‌های شاخص معرفی شده برای عود سرطان سینه در مطالعات مختلف، می‌تواند در نظر نگرفتن تعامل هم‌زمان ژن‌ها در بسیاری از مدل‌های پیش‌بین باشد. از طرف دیگر، نويز موجود در داده‌های میکروآرایه، نتایج هر مطالعه را به سمت انطباق با مدل‌های مورد استفاده سوق می‌دهد. همچنین، تنوع نمونه‌های مورد استفاده در مطالعات مختلف از نظر مشخصات بیمار مانند سن و همچنین، تنوع نمونه‌ها از نظر وضعیت بافت‌شناسی و هورمونی تومورها، استفاده از الگوریتم‌های متفاوت به منظور پیش‌پردازش و طبیعی‌سازی داده‌ها، استفاده از روش‌های مختلف استخراج ویژگی و نیز استفاده از الگوریتم‌های مختلف طبقه‌بندی برای ساخت مدل پیش‌بینی عود سرطان سینه را می‌توان از عوامل مؤثر در ناسازگاری نتایج مطالعات مختلف دانست (۳-۴). از سوی دیگر، چون ژن‌ها و محصولات آن‌ها در یک لحظه به طور هم‌زمان در رویدادهای مختلف زیستی سلول شرکت دارند، نمی‌توان تأثیر آن‌ها را به طور مستقل بر روی یک رویداد خاص بررسی کرد (۴).

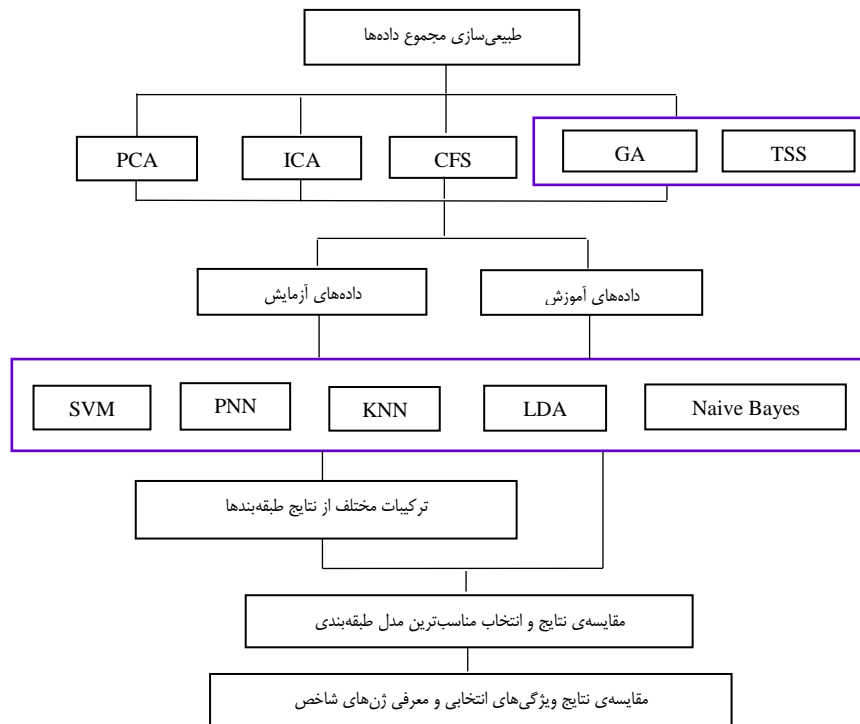
Li و همکاران، روش جدیدی را بر روی داده‌های میکروآرایه‌ی موجود از سرطان سینه معرفی کردند که با استفاده از آن، بتوانند گروه کم خطر را با صحت بالایی در زیر گروه‌های خاص از بیماران پیش‌بینی کنند (۵). Zhao و همکاران، بیان کردند که شاخص‌های گزارش شده برای سرطان سینه جنبه‌های متفاوت زیستی این بیماری را نشان می‌دهد (۶). نتایج نشان داد که با جمع قدرت پیش‌بینی چندین شاخص مختلف، می‌توان صحت پیش‌بینی را در طیف گسترده‌ای از نمونه‌های ناهمگن افزایش داد. صحتی و همکاران، هفت مجموعه‌ی داده‌ی میکروآرایه، شامل ۱۵۳۸ نمونه‌ی تومور سرطان سینه را از نظر شاخص پایداری و صحت طبقه‌بندی مورد بررسی قرار دادند (۳). در نهایت، ۵۰ ژن شاخص معرفی شدند که با تکیه بر پایداری این مجموعه و همچنین، انطباق آن‌ها با ژن‌های شناخته شده‌ی دخیل در سرطان، می‌توان آن‌ها را به عنوان

روش‌ها

روند پردازش داده‌ها: در اغلب کاربردهای یادگیری ماشین به منظور افزایش کارایی مدل، از روش‌های استخراج ویژگی (Feature extraction) مانند روش آنالیز مؤلفه‌های اصلی (PCA یا Principal component analysis) برای کاهش بعد استفاده می‌شود (۵). در بسیاری کاربردها نیز با روش‌های انتخاب ویژگی (Feature selection) اقدام به حذف ویژگی‌هایی می‌شود که دارای اطلاعات مفید نیستند و برای مدل طبقه‌بند گمراه‌کننده می‌باشند. در این مطالعه، در جهت کاهش بعد و انتخاب مناسب‌ترین ژن‌ها (ویژگی‌ها) چند روش متداول انتخاب ویژگی و همچنین، مدل‌های کارآمد طبقه‌بندی به صورت موازی و هم‌زمان مورد استفاده و ارزیابی قرار گرفتند (شکل ۱). بدین منظور، ویژگی‌های انتخاب شده از هر روش با استفاده از مدل‌های طبقه‌بند مختلف برای محاسبه‌ی صحت پیش‌بینی عود سرطان به کار گرفته شدند.

در ادامه، برای به دست آوردن حداقل تعداد ژن‌ها، از ترکیب روش الگوریتم ژنتیک و همچنین، روش Top scoring set (TSS) استفاده شد (۷-۸). در روش TSS، هدف یافتن دو ژن شاخص است؛ به گونه‌ای که در صورت بیشتر بودن مقدار بیان یکی نسبت به دیگری، بتوان در مورد امکان عود نمونه‌ی سرطانی اظهار نظر کرد. در این بررسی، تمام ترکیبات دوتایی از مجموعه‌ی ۵۰ ژن شاخص منتخب از مطالعه‌ی قبلی، به روش TSS بررسی شد. در نتیجه‌ی این بررسی، چند مجموعه‌ی دوتایی با نتایج نزدیک به هم مشاهده شدند و در نتایج روش الگوریتم ژنتیک نیز این ژن‌ها موجود بودند. همچنین، در ادامه، ترکیبات سه‌تایی و چهارتایی مجموعه‌ی دوتایی‌های پیدا شده در مرحله‌ی اول مورد بررسی قرار گرفتند.

استفاده از الگوریتم ژنتیک برای انتخاب بهترین مدل: الگوریتم ژنتیک که از فرایند تکامل ژنتیکی الگوبرداری شده است، ترکیبات تصادفی ویژگی‌ها در هر نسل توسط تابع هدف مناسب مورد ارزیابی قرار می‌گیرند و بهترین کاندیداها به نسل بعدی منتقل می‌شوند.



شکل ۱. مراحل پردازش داده‌ها به منظور انتخاب بهترین مدل و تعیین کمترین تعداد از ژن‌های شاخص

PCA: Principal component analysis; ICA: Independent component analysis; CFS: Correlation-based feature selection; GA: Genetic algorithm; TSS: Top scoring set; SVM: Support vector machines; PNN: Probabilistic neural network; KNN: K-nearest neighbor; LDA: Linear discriminant analysis

در کاربرد LDA نیز از دو حالت خطی و هسته‌ی مرتبه‌ی دوم استفاده شد.

در تشخیص عود سرطان با یک مسأله‌ی طبقه‌بندی مشتمل بر دو دسته روبه‌رو هستیم؛ دسته‌ی پرخطر شامل بیمارانی است که رویداد عود سرطان در آن‌ها در محدوده‌ی زمانی کمتر از پنج سال رخ داده است و دسته‌ی کم خطر شامل بیمارانی است که در پنج سال اول، هیچ علامتی از بازگشت سرطان در آن‌ها مشاهده نشده است. با توجه به این که نتیجه‌ی عملکرد نهایی یک طبقه‌بند را به روش‌های متفاوتی می‌توان بیان کرد، برای ارزیابی دستاوردهای این پژوهش از تعاریف زیر استفاده شد:

TP: تعداد نمونه‌هایی که به درستی پرخطر (بازگشت پذیر) تشخیص داده شده‌اند.

TN: تعداد نمونه‌هایی که به درستی کم خطر (بدون بازگشت) تشخیص داده شده‌اند.

FN: تعداد نمونه‌هایی که به اشتباه پرخطر تشخیص داده شده‌اند.

FP: تعداد نمونه‌هایی که به اشتباه کم خطر تشخیص داده شده‌اند.

صحت عبارت از تعداد نمونه‌های درست طبقه‌بندی شده نسبت به تعداد کل نمونه‌ها است.

پس از تولید چندین نسل متوالی، انتظار می‌رود بهترین ترکیب از ویژگی‌ها به آخرین نسل انتقال یافته باشد (۸). به منظور کاربرد الگوریتم مطالعه (۸) متناسب با شرایط مطالعه‌ی حاضر تعداد متغیرها به ۵۰ ویژگی تغییر داده شد که برابر با تعداد کل ژن‌ها بود و در قسمت تابع هدف، هر بار طبقه‌بندهای مختلف جایگزین گردید. طی نسل‌های مختلف، با توجه به نوع طبقه‌بند، مجموعه‌ی ژن‌های متفاوتی به دست آمد که برخی از اعضای این مجموعه‌ها، در اغلب نسل‌ها تکراری بودند و به عنوان ژن‌های پایدار در نظر گرفته شدند. در این مطالعه، همچنین نتایج کاربرد روش پیشنهادی با سایر روش‌های انتخاب ویژگی مطرح در زمینه‌ی انتخاب ژن مقایسه شد.

در این پژوهش، بدون پرداختن به ساخت یک الگوریتم جدید طبقه‌بندی، تنها بر روی انتخاب یک مدل مناسب طبقه‌بند یا ترکیبی از نتایج طبقه‌بندهای مختلف تمرکز شد. در این راستا، طبقه‌بندهای ماشین بردار پشتیبان (Support vector machine) در حالت‌های مختلف خطی (Linear) و غیر خطی (Radial basis function یا RBF) با پارامترهای مختلف (۹)، K-nearest neighbor (KNN)، Naive Bayes، Probabilistic neural network (PNN) و Linear discriminant analysis (LDA) به کار برده شد (۱۰-۱۱).

جدول ۱. نتایج پیش‌بینی عود سرطان سینه بر روی ۷ مجموعه‌ی داده‌ی مستقل با به کارگیری الگوریتم‌های مختلف طبقه‌بندی

طبقه‌بندی کننده	میانگین \pm انحراف معیار	ویژگی (درصد)	حساسیت (درصد)	بیشترین صحت پیش‌بینی (درصد)
KNN	61.0 \pm 3.5	78	80	75
SVM (linear)	66.0 \pm 3.4	74	86	76
SVM (rbf)	65.0 \pm 3.2	79	83	78.5
PNN	64.0 \pm 3.1	75	80	78
LDA (QDA)	68.0 \pm 3.3	76	90	80.5
Naive bayes	62.0 \pm 3.3	70	86	77

SVM: Support vector machines; RBF: Radial basis function; PNN: Probabilistic neural network; KNN: K-nearest neighbor; LDA: Linear discriminant analysis

و ۲۰ نمونه‌ی کم‌خطر و ۲۰ نمونه‌ی پرخطر به عنوان داده‌های آزمایش انتخاب شدند؛ به صورتی که داده‌های آموزش و آزمایش با هم هم‌پوشانی نداشتند و هر بار به صورت تصادفی انتخاب می‌شدند. انتخاب تصادفی مجموعه‌ی داده‌ها تا صد مرتبه تکرار شده و نتایج نهایی این ارزیابی متقاطع برای انواع مدل‌های طبقه‌بند در جدول ۱ گزارش شده است.

بحث

در ساخت مدل‌های پیش‌بین، رسیدن به بیشترین صحت پیش‌بینی به عنوان هدف اصلی پی‌گیری می‌شود. در این راستا، استفاده از مدل مناسب به منظور طبقه‌بندی و همچنین، انتخاب بهترین ویژگی‌ها به عنوان ورودی مدل دو جنبه‌ی اصلی موضوع به شمار می‌روند. در این پژوهش با استفاده از الگوریتم ژنتیک انواع مدل‌های طبقه‌بند در ترکیب با چند روش کاهش بعد بمنظور دستیابی به بهترین مدل ممکن برای پیش‌بینی عود سرطان سینه با استفاده از داده‌های میکروآرایه مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این ارزیابی نشان می‌دهد که طبقه‌بندهای مختلف از جمله ماشین بردار پشتیبان، LDA و PNN که از طبقه‌بندی کننده‌های پرکاربرد در حوزه‌ی بیوانفورماتیک به شمار می‌روند، پس از انتخاب ژن‌های مؤثر، تفاوت قابل توجهی ندارند. این موضوع در نگرش جدید به شناسایی الگو نیز مطرح شده است که مطابق آن، استفاده از مدل‌ها و الگوهای رفتاری پیچیده برای پیش‌پردازش و طبقه‌بندی داده‌ها همیشه کارآمد نیست (۸).

با این حال، مدل LDA (Pseudo quadratic) صحت بالاتری (۸۰ درصد) نسبت به سایر مدل‌ها داشته است. از طرف دیگر، مطابق با نتایج به دست آمده اهمیت پیدا کردن ویژگی‌های مناسب هم از نظر دستیابی به صحت پیش‌بینی مطلوب و هم از نظر تفسیرپذیری زیستی ژن‌های شاخص، نقش مهم‌تری نسبت به انتخاب نوع طبقه‌بند دارد. به عبارت دیگر، صحت نهایی مدل به ژن‌های شاخص انتخاب شده در مرحله‌ی کاهش بعد، وابستگی بیشتری دارد.

حساسیت، عبارت از نسبت تعداد نمونه‌هایی که به درستی پرخطر تشخیص داده شده‌اند، به کل نمونه‌های پرخطر است. ویژگی، نسبت تعداد نمونه‌هایی که به درستی کم‌خطر تشخیص داده شده‌اند، به کل نمونه‌های کم‌خطر است.

$$\text{Accuracy} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{FP} + \text{TN} + \text{FN})$$

$$\text{Sensitivity} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{Specificity} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$$

یافته‌ها

با مقایسه‌ی نتایج روش TSS و ژن‌های به دست آمده در الگوریتم ژنتیک به ازای تمام طبقه‌بندها مشاهده شد که ژن‌های دارای نتایج بهتر در روش TSS در مجموعه‌ی به دست آمده توسط الگوریتم ژنتیک نیز وجود دارد. همچنین، در ارزیابی جداگانه‌ی هر یک از ۷ مجموعه‌ی داده، با کاربرد الگوریتم ژنتیک با استفاده از یک الگوریتم طبقه‌بند خاص، نتایج مشابهی به دست آمد. با مقایسه‌ی نتایج اعمال الگوریتم‌های طبقه‌بندی بر روی مجموعه‌های مختلف در تعداد متفاوت از دو تایی تا ده تایی حاصل از ترکیب ژن‌های معرفی شده در روش الگوریتم ژنتیک و روش TSS و انتخاب تصادفی ژن‌ها، در نهایت مجموعه‌ی پنج‌تایی شامل ژن‌های شاخص دارای بهترین نتیجه بود.

پنج ژن شاخص نهایی عبارت از NEK2، KIF20A، TRIP13، RACGAP1 و TYMS بودند که به صورت معنی‌داری در ساختمان Microtubule و Spindle شرکت داشتند و فرایند زیستی اتصال میکروتوبول‌های Spindle به Kinetochores را تنظیم می‌کردند. روند انتخاب ویژگی توسط الگوریتم ژنتیک برای طبقه‌بندهای مختلف هر بار نتایج متفاوتی نشان داد، اما در هر یک از ۷ مجموعه‌ی داده‌ها به طور مستقل، برای هر طبقه‌بند نتایج یکسان است.

در مرحله‌ی ارزیابی، تمام نمونه‌های مربوط به مجموعه‌ی داده‌های مختلف با هم ترکیب شدند و از مجموعه‌ی حاصل، هر بار ۷۰ نمونه‌ی کم‌خطر و ۷۰ نمونه‌ی پرخطر به عنوان داده‌های آموزش

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد که با تأمین اعتبار

توسط مؤسسه‌ی علوم و فناوری سپاهان اصفهان انجام شد، استخراج شده است.

References

1. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 1999-2009.
2. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 671-9.
3. Sehhati M, Mehridehnavi A, Rabbani H, Pourhossein M. Stable gene signature selection for prediction of breast cancer recurrence using joint mutual information. *IEEE /ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2015; 12(6): 1440-8.
4. Mehridehnavi A, Zand H, Sehhati M. Dimensionality reduction on topological features of the gene network constructed from microarray data for prediction of breast cancer recurrence. *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(359): 1973-85. [In Persian].
5. Li J, Lenferink AE, Deng Y, Collins C, Cui Q, Purisima EO, et al. Identification of high-quality cancer prognostic markers and metastasis network modules. *Nat Commun* 2010; 1: 34.
6. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Naume B, Langerod A, Frigessi A, et al. Combining gene signatures improves prediction of breast cancer survival. *PLoS One* 2011; 6(3): e17845.
7. Kriti, Virmani J, Dey N, Kumar V. PCA-PNN and PCA-SVM based CAD systems for breast density classification. In: Hassanien AE, Grosan C, Fahmy Tolba M, editors. *Applications of intelligent optimization in biology and medicine: Current trends and open problems*. New York, NY: Springer; 2016. p. 159-80.
8. Yang S, Naiman DQ. Multiclass cancer classification based on gene expression comparison. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2014; 13(4): 477-96.
9. Babatunde O H, Armstrong L, Leng J, Diepeveen D. A genetic algorithm-based feature selection. *International Journal of Electronics Communication and Computer Engineering* 2014; 5(4): 899-905.
10. Reddy SVG, Thammi Reddy K, Valli Kumari V, Varma Kamadi VSPR. An SVM based approach to breast cancer classification using RBF and Polynomial kernel functions with varying arguments. *International Journal of Computer Science and Information Technologies* 2014; 5(4): 5901-4.
11. Amini Z, Mehridehnavi A. Comparison of different classifiers for prediction of breast cancer metastasis in microarray analysis. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(292): 1028-35. [In Persian].

Evaluation of Different Classification Models to Extract Gene Signatures for Breast Cancer Recurrence Using Microarray Data

Mohammadreza Sehhati¹, Mina Kayed²

Original Article

Abstract

Background: In this study, we aimed to improve the reliability and biological interpretability of gene signatures selected from microarrays by efficient usage of computational models and mathematical algorithms.

Methods: At the first step, a good model with high accuracy was chosen to predict cancer recurrence in microarray gene expression data on breast tumors. In this regard, microarray gene expression data of breast tumor in 1271 cancer patients (379 with recurrence and 892 people without recurrence) were utilized to construct an appropriate predictive model for recurrence by comparing the performance of multiple classifiers. In the pre-processing stage, different methods like correlation-based feature selection (CFS), principal component analysis (PCA), independent component analysis (ICA), and genetic algorithm as well as a random selection method were used to reduce the dimensions and choose the most appropriate genes (features).

Findings: A total of five gene signatures were selected by combining genetic algorithm, top scoring set (TSS), and random selection method, which showed the best results in most classification models. The final indicator genes were TRIP13, KIF20A, NEK2, RACGAP1 and TYMS, which had significant contribution in the structure of microtubules and spindle and also regulated the attachment of spindle microtubules to kinetochore.

Conclusion: By using hybrid models, we can avoid overfitting in training and achieve acceptable accuracy with biologically interpretable genes.

Keywords: Algorithms, Biomarkers, Breast cancer, Classification, Gene expression profiling

Citation: Sehhati M, Kayed M. Evaluation of Different Classification Models to Extract Gene Signatures for Breast Cancer Recurrence Using Microarray Data. J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 98-103.

1- Assistant Professor, Department of Bioelectric and Biomedical Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Electrical Engineering, Sepahan Institute of Higher Education, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammadreza Sehhati, Email: mr.sehhati@amt.mui.ac.ir

تأثیر افزودن دزهای متفاوت اینترتاکال سولفات منیزیم به بویپواکائین

در اعمال جراحی لامینکتومی تحت بیهوشی نخاعی

ریحانک طلاکوب^۱، زهرا سامانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیهوشی نخاعی در اعمال لامینکتومی به علت عوارض کمتر و رضایتمندی بیمار و جراح کاربرد گسترده‌ای دارد. در بیهوشی نخاعی، طول مدت و کیفیت بلوک جهت کاهش درد بعد از عمل از اهمیت بالایی برخوردار است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر افزودن دو دز متفاوت سولفات منیزیم به بویپواکائین در بیهوشی نخاعی بر خصوصیات بلوک حسی و حرکتی و درد بعد از عمل لامینکتومی بود.

روش‌ها: طی یک کارآزمایی بالینی، ۱۲۰ بیمار کاندیدای عمل لامینکتومی انتخابی تحت بیهوشی نخاعی با بویپواکائین، به طور تصادفی در سه گروه دریافت کننده‌ی ۵۰ میلی گرم سولفات منیزیم (M50)، ۱۰۰ میلی گرم سولفات منیزیم (M100) و نرمال سالین (شاهد) قرار گرفتند. در هر سه گروه، زمان شروع و طول مدت بلوک حسی و حرکتی، بالاترین سطح بلوک، اولین زمان درخواست داروی مخدر و کل دز آن جمع‌آوری و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین زمان شروع بلوک حسی در گروه M50 ($4/0 \pm 16/9$ دقیقه) و M100 ($2/40 \pm 18/50$ دقیقه) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد ($3/57 \pm 12/6$ دقیقه) بود. طول مدت بلوک حسی در سه گروه شاهد، M50 و M100 به ترتیب $12/79 \pm 89/80$ ، $12/00 \pm 116/50$ و $119/00 \pm 18/50$ دقیقه بود که در گروه‌های M50 و M100 به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. میانگین زمان شروع بلوک حرکتی در گروه‌های M50 ($4/20 \pm 11/80$ دقیقه) و M100 ($3/80 \pm 12/60$ دقیقه) در مقایسه با گروه شاهد ($3/33 \pm 9/40$ دقیقه) به طور معنی‌داری بیشتر بود. شدت درد در گروه‌های M50 و M100 کمتر بود. میانگین اولین زمان دریافت مخدر و کل دز آن در گروه M100 به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بود ($P < 0/05$ برای همه‌ی موارد).

نتیجه‌گیری: افزودن اینترتاکال ۱۰۰ میلی گرم سولفات منیزیم در بیهوشی نخاعی نسبت به دز کمتر آن (۵۰ میلی گرم) باعث اثرات مطلوب بیشتری مانند کاهش شدت درد، کاهش دز مخدر مصرفی و طولانی شدن اولین زمان دریافت مخدر بدون افزایش عوارض جانبی گردید.

واژگان کلیدی: سولفات منیزیم، بیهوشی نخاعی، بلوک عصبی

ارجاع: طلاکوب ریحانک، سامانی زهرا. تأثیر افزودن دزهای متفاوت اینترتاکال سولفات منیزیم به بویپواکائین در اعمال جراحی لامینکتومی

تحت بیهوشی نخاعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۱۱۰-۱۰۴

شایع آن سمیت قلبی است که در دزهای بالا ایجاد می‌شود. امروزه، داروهای زیادی به بویپواکائین اضافه می‌شود تا بیشترین دز و در نتیجه سمیت آن کاهش و بی‌دردی آن افزایش یابد (۳-۲). در این زمینه، داروهای مختلفی نظیر مخدرها، نئوستیگمین، کلونیدین و ... معرفی شده‌اند که تا حدودی این خواسته‌ها را تأمین می‌کنند، اما عوارض خاص خود را دارا می‌باشند. به عنوان مثال، نئوستیگمین باعث برادی‌کاردی و ارست قلبی حین جراحی و تهوع و استفراغ بعد از عمل می‌شود. همچنین، داروهای مخدر باعث تهوع، استفراغ، خارش، احتباس ادراری و سرکوب (Depression) مرکز

مقدمه

لامینکتومی، یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی کم‌ریسک است که امروزه به علت عوارض کمتر پس از عمل و تحمل بهتر بیهوشی منطقه‌ای در افراد مسن و رضایتمندی بیمار و جراح بیشتر تحت بیهوشی نخاعی انجام می‌شود (۲-۱). در اعمال جراحی تحت بیهوشی نخاعی، طول و کیفیت بلوک حسی و حرکتی و همچنین، ماندگاری بلوک برای کاهش درد پس از عمل نقش تعیین کننده‌ای در رضایتمندی بیماران و تسریع عملکرد آنان دارد. بویپواکائین از طولانی‌ترین اثرترین داروهای است که در بیهوشی نخاعی استفاده می‌شود؛ اگر چه یکی از عوارض

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

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

دریافت رینگرلاکتات به میزان ۱۰ سی سی به ازای کیلوگرم وزن قبل از بلوک آماده عمل شدند. به همه بیماران، قبل از شروع کار آموزش جهت ارزیابی شدت درد از طریق Visual analog scale (VAS) داده شد. مانیتورینگ حین عمل شامل پالس اکسی متری، کنترل فشار خون اتوماتیک و لید الکتروکاردیوگرام بود.

بیماران به کمک جدول اعداد تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه M50، ۱۵ میلی گرم بویپواکائین ۰/۵ درصد + ۵۰ میلی گرم سولفات منیزیم؛ گروه M100، ۱۵ میلی گرم بویپواکائین ۰/۵ درصد + ۱۰۰ میلی گرم سولفات منیزیم و گروه شاهد، ۱۵ میلی گرم بویپواکائین ۰/۵ درصد + نرمال سالین دریافت کردند. سولفات منیزیم و نرمال سالین در حجم های مساوی به بویپواکائین افزوده شد. محلول قابل تزریق توسط استاد راهنما یا فردی که توسط استاد راهنما معرفی شد، آماده و توسط دستیار بیهوشی که نسبت به نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشت، تجویز گردید. محلول های تزریقی از قبل آماده شده، با کد مربوط علامت گذاری شدند و افراد تزریق کننده و پی گیری کننده، از ماهیت محلول های تزریقی آگاه نبودند.

هر یک از افراد مورد مطالعه، با ورود به مطالعه به صورت تصادفی یکی از داروهای با کد مشخص را به صورت اینترتکال دریافت کردند. بیهوشی نخاعی در وضعیت نشسته انجام گرفت. یک نیدل شماره ۲۳ و نوع Quincke در فضای L3-L4 یا L4-L5 در خط وسط به کار گرفته شد؛ به نحوی که Orifice به سمت بالا قرار گرفت. سپس، Cerebrospinal fluid (CSF) آسپیره شده و محلول آماده شده، ظرف ۱۵-۱۰ ثانیه تزریق شد. آن گاه، نیدل خارج می شد و بیمار بلافاصله در وضعیت Left lateral قرار می گرفت. سر بیمار ۲۰-۱۵ درجه بالاتر از سطح افق قرار داده می شد و هیچ گونه داروی ضد دردی به بیمار تزریق نمی شد تا از افت فشار خون جلوگیری شود.

علائم حیاتی در زمان پایه (قبل از انجام بیهوشی نخاعی) و بلافاصله بعد از آن و سپس، در زمان های ۵، ۱۰ و ۱۵ دقیقه و بعد از آن، هر ۱۵ دقیقه تا پایان ریکاوری و همچنین، VAS در بدو ورود به اتاق ریکاوری و سپس در ساعت های ۱، ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل جراحی اندازه گیری و ثبت شدند.

زمان شروع بلوک حسی بعد از تزریق اینترتکال در هنگام رسیدن بلوک در سطح درماتوم T8 تعریف شد و بازگشت حس زیر سطح درماتوم T10 تعریف شد. این ارزیابی، هر ۵ دقیقه تا ۲۵ دقیقه بعد از تزریق با استفاده از آزمایش Pin prick انجام شد. همچنین، طول مدت بی دردی بیمار مدت زمان بین شروع بلوک تا اولین زمان شکایت بیمار از درد و اولین زمان نیاز به داروی مخدر وریدی تعریف شد.

تنفسی می شوند. کلونیدین نیز می تواند پرفشاری خون و برادی کاردی ایجاد کند (۴-۵).

منیزیم، نقش های فیزیولوژیک مختلفی نظیر انتقال یون ها از طریق غشا، کنترل کانال های کلسیم، تحریک قلبی، تنظیم تون عروق، فعالیت نورون ها، آزادسازی نوروترانسمیترها و ... را در بدن ایفا می کند (۶). سولفات منیزیم، یک آنتاگونیست گیرنده های N-Methyl-D-aspartate (NMDA) است که حساسیت به درد را به وسیله بلوک گیرنده های NMDA در شاخ خلفی نخاع از بین می برد (۲). مطالعات حیوانی و انسانی بسیاری بی خطر بودن و مؤثر بودن افزودن سولفات منیزیم را در بیهوشی های اینترتکال، اپیدورال، کودال و بلوک شبکه ی براکیال تأیید کرده اند. دز بهینه ی اینترتکال سولفات منیزیم در انسان هنوز مشخص نشده است، اما دزهای بین ۱۰۰-۵۰ میلی گرم در برخی مطالعات استفاده شده اند که هیچ گونه نوروتوکسیسیته ی و عارضه ی جانبی نداشته اند (۲) و بی خطر بودن آن با آزمایش های هیستوپاتولوژیک و مطالعات تجربی اثبات شده است (۷).

با توجه به عدم مقایسه ی تأثیر افزودن دزهای متفاوت اینترتکال سولفات منیزیم به بویپواکائین در اعمال لامینکتومی تحت بیهوشی نخاعی، مطالعه ی حاضر با هدف بررسی تأثیر دزهای مختلف سولفات منیزیم اضافه شده به بویپواکائین بر کیفیت بلوک حسی و حرکتی و نیز میزان بی دردی پس از عمل انجام شد.

روش ها

طی یک مطالعه ی کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی شده، بعد از اخذ رضایت از بیماران و تأیید کمیته ی اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۲۰ بیمار با ASA (American Society of Anesthesiologists) درجات I و II و سنین بین ۶۴-۱۹ سال که کاندیدای عمل جراحی لامینکتومی انتخابی تحت بیهوشی نخاعی بودند، وارد مطالعه شدند. این مطالعه در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام شد.

هر نوع ممنوعیت برای بیهوشی نخاعی، شرح حال مصرف طولانی مدت مواد یا داروهای مخدر و NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)، ابتلا به بیماری های مزمن، وجود بیماری هپاتورنال (Hepatorenal syndrome)، نیاز به تغییر بیهوشی حین عمل (به علت طولانی شدن عمل یا شکست بلوک)، اختلال همودینامیک بیش از ۳۰ درصد و High spinal و یا Total spinal شدن بیمار حین عمل، معیارهای خروج از مطالعه بودند.

کلیه ی بیماران پس از ۸ ساعت NPO (Nothing by mouth) و مایع درمانی طبق قوانین ۱، ۲ و ۴ از مایع یک سوم- دو سوم و سپس،

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران

متغیر	گروه			
	مقدار P	شاهد (n = ۴۰)	M100 (n = ۴۰)	M50 (n = ۴۰)
سن (سال)	۰/۵۸۸	۳۸/۹۲ ± ۱۰/۲۵	۳۶/۴۰ ± ۱۴/۶۰	۳۷/۲۰ ± ۷/۴۰
قد (سانتی‌متر)	۰/۱۹۲	۱۶۶/۳۲ ± ۹/۱۸	۱۶۳/۳۰ ± ۶/۱۰	۱۶۴/۴۰ ± ۶/۸۰
وزن (کیلوگرم)	۰/۴۰۹	۷۱/۳۲ ± ۱۱/۱۸	۷۳/۴۰ ± ۸/۴۰	۷۴/۲۰ ± ۹/۲۰
جنسیت (مرد/زن)	۰/۶۲۴	۲۴/۱۶	۲۸/۱۲	۲۵/۱۵

داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار یا تعداد بیماران می‌باشد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۲۰ بیمار تحت عمل جراحی لامینکتومی در سه گروه ۴۰ نفری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک بیماران (سن، قد، وزن و جنسیت) بین گروه‌ها تفاوتی نداشت (جدول ۱). همچنین، فشار خون، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن شریانی بین گروه‌ها از نظر آماری متفاوت نبود.

بر اساس جدول ۲، میانگین زمان شروع بلوک حسی و نیز دوره‌ی بلوک حسی نیز در دو گروه M50 و M100 به نحوی معنی‌دار بیشتر از گروه شاهد بود ($P < 0/001$ برای هر دو). اگر چه دوره‌ی بلوک حسی در گروه M100 بیشتر از M50 بود، اما این اختلاف به سطح معنی‌داری نمی‌رسید ($P = 0/237$). بین گروه‌ها از نظر بالاترین سطح بلوک حسی و فراوانی آن تفاوتی وجود نداشت ($P = 0/945$). میانگین زمان شروع بلوک حرکتی در گروه‌های M50 و M100 به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = 0/001$). اگر چه میانگین زمان شروع بلوک حرکتی در گروه M100 بیشتر از M50 بود، اما این اختلاف معنی‌داری نبود ($P = 0/180$). میانگین طول مدت بلوک حرکتی نیز بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/270$). میانگین اولین زمان دریافت مخدر به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه‌های M50 و M100 بیشتر از گروه شاهد و در گروه M100 بیشتر از گروه M50 بود ($P < 0/001$ برای هر دو). میانگین مخدر دریافتی در سه گروه M50، M100 و شاهد نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). میانگین زمان ترخیص از ریکاوری نیز در گروه M100 طولانی‌تر بود. همچنین، میانگین دز افدرین مصرفی در سه گروه تفاوت قابل قبولی نداشت ($P = 0/699$) و هیچ یک از گروه‌ها آتروپین دریافت نکردند.

در سه گروه M50، M100 و N به ترتیب فراوانی تهوع و استفراغ ۶، ۶ و ۸ مورد، افت فشار خون ۶، ۹ و ۷ مورد و خارش ۱، ۰ و ۲ مورد بود. برادری‌کاردی در هیچ یک از گروه‌ها دیده نشد. بر اساس آزمون χ^2 ، فراوانی این عوارض در سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. سطح هوشیاری هنگام ترخیص از ریکاوری در گروه‌ها یکسان بود و هیچ یک از بیماران دچار افت سطح هوشیاری نشدند.

بلوک حرکتی با استفاده از Modified Bromage score (MBS) بین ۳-۰ شامل صفر: هیچ بلوک حرکتی (No motor block)، ۱: عدم توانایی خم کردن لگن، ۲: عدم توانایی خم کردن زانو، ۳: عدم توانایی خم کردن مچ پا ارزیابی شد. زمان شروع بلوک حرکتی به معنای عدم توانایی حرکت اندام تحتانی به خصوص عدم توانایی خم کردن مچ پا تعریف شد. همچنین، MBS معادل صفر، بازگشت کامل از بلوک حرکتی در نظر گرفته شد.

در صورت افت فشار خون (30% درصد مقدار پایه $MAP <$ یا Mean arterial pressure) افدرین وریدی به میزان ۵ میلی‌گرم به صورت Incremental تجویز و در صورت مشاهده‌ی برادری‌کاردی ($HR < 50$) یا آتروپین به میزان ۰/۰۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق گردید و در صورت نیاز، تکرار می‌شد تا حدی که از بیشترین دز ۳ میلی‌گرم ($0/4$ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیشتر نشود. در ریکاوری و پس از آن، اگر VAS بیشتر از ۳ می‌شد، پتیدین به میزان ۵۰-۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای بهبود درد تجویز می‌گردید. اولین زمان دریافت مخدر و همچنین، میزان کل داروهای مصرفی (مخدر، افدرین و آتروپین) و کلیه‌ی عوارض ناشی از انجام بیهوشی نخاعی و داروهای دریافتی (شامل افت فشار خون، برادری‌کاردی، خارش و تهوع و استفراغ) اندازه‌گیری، ثبت و مورد مقایسه قرار گرفت. پس از خروج از ریکاوری تا ۲۴ ساعت پس از عمل، عوارض حسی و حرکتی نیز ارزیابی و ثبت شدند.

جهت توصیف داده‌ها، از شاخص‌های توصیف عددی شامل میانگین ± انحراف معیار با نسبت و حدود اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل و مقایسه‌ی پیامدهای کمی (متغیر وابسته)، از آزمون One-way repeated measures ANOVA و آزمون t جهت مقایسه‌ی بین دو گروه و برای متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شد. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در تمام تجزیه و تحلیل‌ها در نظر گرفته شد.

جدول ۲. مشخصات بلوک نخاعی، زمان و مقدار داروهای دریافتی

مقدار P	گروه			متغیر
	شاهد (n = ۴۰)	M100 (n = ۴۰)	M50 (n = ۴۰)	
< ۰/۰۰۱	۱۲/۶۰ ± ۳/۵۷	۱۸/۵۰ ± ۲/۴۰	۱۶/۹۰ ± ۴/۰۰	زمان شروع بلوک حسی (دقیقه)
< ۰/۰۰۱	۸۹/۸۰ ± ۱۲/۷۹	۱۱۹ ± ۱۸/۵	۱۱۶/۵ ± ۱۲	طول مدت بلوک حسی (دقیقه)
۰/۹۴۵	(T5) ۸/۴۰	(T5) ۷/۴۰	(T5) ۷/۴۰	فراوانی بالاترین سطح بلوک حسی
۰/۰۰۱	۹/۴۰ ± ۳/۳۳	۱۲/۶۰ ± ۳/۸۰	۱۱/۸۰ ± ۴/۲۰	زمان شروع بلوک حرکتی (دقیقه)
۰/۲۷۷	۲۰۷/۴۰ ± ۲۷/۵۸	۲۱۵/۵ ± ۲۱	۲۱۲/۹۰ ± ۱۹/۵۰	طول مدت بلوک حرکتی (دقیقه)
< ۰/۰۰۱	۲۷۰/۰۰ ± ۴۹/۸۶	۳۸۶/۲ ± ۳۰	۳۴۶/۴۲ ± ۲۳/۳۱	اولین زمان دریافت مخدر (دقیقه)
< ۰/۰۰۱	۴۴/۸۰ ± ۲۶/۸۷	۱۴/۲۰ ± ۱۲/۰۰	۳۵/۰۰ ± ۲۰/۶۰	میانگین مخدر دریافتی تا ۲۴ ساعت بعد از عمل (میلی گرم)
< ۰/۰۰۱	۹۹/۸۰ ± ۱۸/۲۳	۱۲۳/۰۰ ± ۱۵/۲۰	۱۱۰/۰۰ ± ۲۲/۴۰	میانگین زمان ترخیص از ریکاوری (دقیقه)
۰/۶۹۹	۱/۸۷ ± ۰/۷۵	۱/۹۸ ± ۰/۸۷	۲/۱۸ ± ۱/۱۲	میانگین افدرین دریافتی (میلی گرم)
-	.	.	.	میانگین آتروپین دریافتی (میلی گرم)

داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار یا فراوانی می‌باشد.

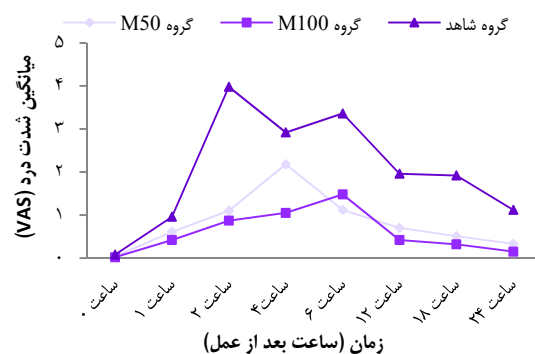
گروه‌های M50 و M100 کاهش و اولین زمان دریافت مخدر بعد از عمل در این گروه‌ها افزایش یافت. زمان شروع بلوک حسی و حرکتی در گروه‌های M50 و M100 بیشتر از گروه شاهد بود. این یافته، با یافته‌های مطالعه‌ی Ozalevli و همکاران مشابه بود. در مطالعه‌ی آنها، افزودن ۵۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم به ترکیب بویپوآکائین و فتانیل، باعث تأخیر در شروع بلوک حسی و حرکتی شد و مدت بی‌دردی را طولانی کرد، اما تأثیری در طول مدت بلوک حرکتی نداشت (۷).

در مطالعه‌ی جبل‌عاملی و پاکزادمقدم در جراحی سزارین انتخابی، سه دز مختلف ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم از سولفات منیزیم به بویپوآکائین اضافه شد که باعث تأخیر در شروع بلوک حسی و حرکتی و طولانی شدن مدت بلوک حسی و حرکتی بدون عارضه‌ی جانبی گردید و در نهایت، بیان شد که دز ۷۵ میلی‌گرم این دارو کافی و مناسب می‌باشد؛ چرا که ضمن ایجاد بیهوشی مناسب و مؤثر، عارضه‌ی ایجاد نکرد (۸).

Ammar و Mahmoud نشان دادند که افزودن ۱۵۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم به بویپوآکائین (به صورت اپیدورال)، سبب افزایش چشمگیر دوره‌ی بلوک حسی و بی‌دردی شد و نیاز کمتری به مورفین بعد از عمل وجود داشت (۶). در مطالعه‌ی خلیلی و همکاران بر روی بیماران تحت جراحی اندام تحتانی، افزودن ۱۰۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم به ۱۵ میلی‌گرم بویپوآکائین بدون استفاده از اویپوئید دیگر، باعث تأخیر در شروع بلوک حسی، طولانی شدن مدت بلوک و کاهش نیاز به داروی مخدر بعد از عمل شد (۹).

بنی‌هاشم و همکاران، به بررسی تأثیر افزودن سولفات منیزیم (۵۰ میلی‌گرم) به بویپوآکائین در سزارین پرداختند و به این نتیجه

میانگین شدت درد بیماران که بر اساس مقیاس درد دیداری (VAS) اندازه‌گیری شد، در زمان‌های ۲، ۴، ۶، ۱۲، ۱۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل در هر دو گروه M50 و M100 به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$) (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین شدت درد بعد از عمل

VAS: Visual analog scale

بحث

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی، سه گروه ۴۰ نفره از بیماران تحت لامینکتومی انتخابی با بیهوشی نخاعی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. بر اساس یافته‌های اولیه، سه گروه مورد مطالعه از نظر معیارهای دموگرافیک یکسان بودند. مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که افزودن دو دز مختلف ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی سولفات منیزیم به بویپوآکائین (۱۵ میلی‌گرم) باعث تأخیر در شروع بلوک حسی و حرکتی و افزایش مدت بلوک حسی بدون ایجاد عارضه‌ی جانبی می‌شود. به علاوه، شدت درد و نیاز به مخدر بعد از عمل در

بلوک کننده‌ی کانال کلسیم می‌تواند ناشی از افزایش آستانه‌ی درد به دلیل تداخل با ورود کلسیم به درون سلون باشد (۱۳).

مطالعات حیوانی و انسانی بسیاری، بی‌خطر بودن و مؤثر بودن افزودن سولفات منیزیم را در بیهوشی‌های اینترتکال، اپیدورال، کودال و بلوک شبکه‌ی براکیال تأیید کرده‌اند (۲). دز بیهوشی اینترتکال سولفات منیزیم در انسان هنوز مشخص نشده است، اما دزهای بین ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم در برخی مطالعات استفاده شده است که هیچ‌گونه نوروکسیسمیتی و عارضه‌ی جانبی نداشته است (۲) و بی‌خطر بودن آن از طریق آزمایش‌های هیستوپاتولوژیک و مطالعات تجربی اثبات شده است (۷).

دز سولفات منیزیم استفاده شده در مطالعه‌ی حاضر، بر اساس مطالعه‌ی Buvanendran و همکاران بود که ۵۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم را در ترکیب با فنتانیل و بویپوکائین در زایمان بی‌درد به کار بردند (۱۶). مقادیر بیشتر سولفات منیزیم توسط Lejuste استفاده شد. وی ۱۰۰۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم را به صورت اینترتکال به کار برد که در پی‌گیری طولانی مدت عارضه‌ی عصبی ایجاد نکرد (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر و یافته‌های بالینی، دز ۱۰۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم، اثرات مطلوب‌تری نسبت به دز ۵۰ میلی‌گرم داشته است. همچنین، در مطالعه‌ی حاضر، دز بالاتر (۱۰۰ میلی‌گرم) سولفات منیزیم باعث افزایش عوارض جانبی (افت فشار خون، برادی‌کاردی، تهوع و استفراغ و خارش) نشد.

نتیجه‌گیری نهایی این‌که افزودن دو دز متفاوت (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم) سولفات منیزیم به بویپوکائین در بیهوشی نخاعی، سبب تأخیر در شروع بلوک حسی و حرکتی و افزایش طول مدت بلوک حسی می‌شود. همچنین، شدت درد و نیاز به مخدر بعد از عمل به دنبال افزودن سولفات منیزیم کاهش می‌یابد و اولین زمان درخواست مخدر توسط بیماران طولانی‌تر می‌گردد. در گروه دریافت کننده‌ی ۱۰۰ میلی‌گرم منیزیم نسبت به گروه دریافت کننده‌ی ۵۰ میلی‌گرم منیزیم، شروع بلوک حسی با تأخیر بیشتری همراه بود. اولین زمان درخواست مخدر طولانی‌تر و میانگین مخدر دریافتی تا ۲۴ ساعت بعد از عمل کمتر بود. به نظر می‌رسد دز ۱۰۰ میلی‌گرم سولفات منیزیم، اثرات مطلوب‌تری نسبت به دز پایین‌تر بدون افزایش عوارض جانبی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۴۲۷۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این‌رو، نویسندگان از حمایت‌های این معاونت سپاسگزار می‌نمایند.

رسیدند که منیزیم، باعث تأخیر در شروع بلوک حسی شد، اما تأخیری بر مدت بلوک حرکتی نداشت که از این نظر با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی داشت (۱۰).

Dayioglu و همکاران، به بررسی تأثیر افزودن سولفات منیزیم (۵۰ میلی‌گرم) با فنتانیل و بویپوکائین در آتروسکوپی زانو پرداختند و مشاهده کردند که در گروه مورد، طول مدت بلوک حسی طولانی‌تر بود؛ در حالی که از نظر مدت بلوک حرکتی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. اولین زمان دریافت مخدر در گروه مورد طولانی‌تر بود (۱۱).

هر چند در مطالعات قبلی دلیل ایجاد تأخیر در شروع بلوک حسی و حرکتی با استفاده از سولفات منیزیم هنوز به درستی مشخص نشده است، اما شاید بتوان علت ایجاد این تأخیر را به نوع محلول سولفات منیزیم و pH متفاوت آن نسبت داد (۷). البته، در این زمینه مطالعه و بررسی بیشتری نیاز است.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که افزودن سولفات منیزیم باعث افزایش طول دوره‌ی بلوک حسی می‌شود که با یافته‌های مطالعات قبلی (۸-۹، ۶) هم‌خوانی دارد؛ البته در یک مطالعه گزارش شده است که طول مدت بلوک حرکتی نیز با استفاده از سولفات منیزیم افزایش یافته است (۸).

مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که منیزیم سبب کاهش شدت درد و کاهش دریافت مخدر بعد از عمل می‌شود. اولین زمان دریافت مخدر در گروه‌های M50 و M100 بیشتر از گروه شاهد بود و به طور معنی‌داری در گروه M100 بیشتر از گروه M50 بود که مطالعات قبلی نیز یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در این زمینه را مورد تأیید قرار می‌دهند (۸، ۹-۱۱، ۶). مکانیسم اثر بی‌دردی منیزیم هنوز به طور کامل مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد تداخل با کانال‌های کلسیم و گیرنده‌های NMDA در این زمینه نقش مهمی داشته باشد. منیزیم، یک بلوک کننده‌ی فیزیولوژیک کانال‌های کلسیم و یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA است (۱۲).

تحریکات دردناک، موجب آزادسازی نوروترانسمیترهای آسپاراتات و گلوتامات می‌شود که این مواد به گیرنده‌های آمینواسیدی NMDA متصل می‌شوند و موجب ورود یون‌های کلسیم و سدیم به درون سلول و خروج پتاسیم از سلول و ایجاد حساسیت‌زایی مرکزی (Central sensitization) می‌گردند (۱۳-۱۴) و تحریکات دردناک در مغز احساس خواهد شد. مهار کننده‌ی اختصاصی NMDA برای درمان درد وجود ندارد، اما در انسان ثابت شده است که مواد مختلفی مانند کتامین و منیزیم دارای خاصیت بلوک گیرنده‌ی NMDA هستند (۱۵).

از سوی دیگر، ورود کلسیم به داخل سلول، سبب آزادسازی نوروترانسمیترها و سایر مواد دردزا و التهاب‌زا می‌شود و اثر بی‌دردی

References

1. Attari MA, Mirhosseini SA, Honarmand A, Safavi MR. Spinal anesthesia versus general anesthesia for elective lumbar spine surgery: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2011; 16(4): 524-9.
2. Okojie N, Ekwere I, Imarengiaye C. Augmented bupivacaine spinal anaesthesia in postoperative analgesia. *J West Afr Coll Surg* 2012; 2(3): 24-41.
3. Saeidi M, Aghadavoudi O, Sadeghi MM, Mansouri M. The efficacy of preventive parasternal single injection of bupivacaine on intubation time, blood gas parameters, narcotic requirement, and pain relief after open heart surgery: A randomized clinical trial study. *J Res Med Sci* 2011; 16(4): 477-83.
4. Thakur A, Bhardwaj M, Kaur K, Dureja J, Hooda S, Taxak S. Intrathecal clonidine as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine in patients undergoing inguinal herniorrhaphy: A randomized double-blinded study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29(1): 66-70.
5. Agarwal D, Chopra M, Mohta M, Sethi AK. Clonidine as an adjuvant to hyperbaric bupivacaine for spinal anesthesia in elderly patients undergoing lower limb orthopedic surgeries. *Saudi J Anaesth* 2014; 8(2): 209-14.
6. Ammar AS, Mahmoud KM. Does the addition of magnesium to bupivacaine improve postoperative analgesia of ultrasound-guided thoracic paravertebral block in patients undergoing thoracic surgery? *J Anesth* 2014; 28(1): 58-63.
7. Ozalevli M, Cetin TO, Unlugenc H, Guler T, Isik G. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(10): 1514-9.
8. Jabalameli M, Pakzadmoghadam SH. Adding different doses of intrathecal magnesium sulfate for spinal anesthesia in the cesarean section: A prospective double blind randomized trial. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 7.
9. Khalili G, Janghorbani M, Sajedi P, Ahmadi G. Effects of adjunct intrathecal magnesium sulfate to bupivacaine for spinal anesthesia: a randomized, double-blind trial in patients undergoing lower extremity surgery. *J Anesth* 2011; 25(6): 892-7.
10. Banihashem N, Hasannasab B, Esmaeili A, Hasannasab B. Addition of Intrathecal Magnesium Sulfate to Bupivacaine for Spinal Anesthesia in Cesarean Section. *Anesth Pain Med* 2015; 5(3): e22798.
11. Dayioglu H, Baykara ZN, Salbes A, Solak M, Toker K. Effects of adding magnesium to bupivacaine and fentanyl for spinal anesthesia in knee arthroscopy. *J Anesth* 2009; 23(1): 19-25.
12. James MF. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesth Analg* 1992; 74(1): 129-36.
13. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44(3): 293-9.
14. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77(2): 362-79.
15. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, Hoenemann CW, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 2001; 92(5): 1173-81.
16. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95(3): 661-6, table.
17. Lejoste MJ. Inadvertant intrathecal administration of magnesium sulfate. *S Afr Med J* 1985; 68(6): 367-8.

Effects of Adding Two Different Doses of Intrathecal Magnesium Sulfate to Bupivacaine in Laminectomy Surgeries under Spinal Anesthesia

Reihanak Talakoub¹, Zahra Samani²

Original Article

Abstract

Background: Spinal anesthesia is a popular anesthetic technique in laminectomy due to less complication and more satisfaction of patients and surgeons. In this technique, duration and quality of block is important to control postoperative pain. The aim of this study was to evaluate the effect of adding two different doses of magnesium sulfate to bupivacaine on block characteristics and postoperative pain in laminectomy under spinal anesthesia.

Methods: In a prospective clinical trial study, 120 candidates of elective laminectomy under spinal anesthesia with bupivacaine were randomly divided to three groups of receiving 50 mg magnesium sulfate (M50), 100 mg magnesium sulfate (M100) and normal saline (N). The onset and duration of sensory and motor block, maximum level of block, time of analgesic requirement and its dose were measured and recorded.

Findings: The mean onset time of sensory block in M50 (16.9 ± 4.0 minutes) and M100 (18.5 ± 2.4 minutes) were significantly more than control group (12.6 ± 3.57 minutes). The duration of sensory block was 89.80 ± 12.79 , 116.50 ± 12.00 , and 119.00 ± 18.50 minutes in control, M50, and M100 groups, respectively, with significant difference. Mean onset time of motor block in both M50 (11.80 ± 4.20 minutes) and M100 (12.6 ± 3.80 minutes) groups and were significantly more than control group (9.40 ± 3.33 minutes). The pain intensity was significantly more in control group. The mean time of first analgesic requirement and its total dose were significantly lower in M100 than other groups ($P < 0.050$ for all).

Conclusion: Adding 100 mg intrathecal magnesium sulfate in comparison with 50 mg provides more acceptance effects such as less sensation of pain, less analgesic consumption and prolonged first time of analgesic requirement with no significant side effect.

Keywords: Magnesium sulfate, Spinal anesthesia, Nerve block

Citation: Talakoub R, Samani Z. Effects of Adding Two Different Doses of Intrathecal Magnesium Sulfate to Bupivacaine in Laminectomy Surgeries under Spinal Anesthesia. J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 104-10.

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

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

Corresponding Author: Zahra Samani, Email: zs_med55@yahoo.com

تغییرات سطح لپتین پلازما در پاسخ به تمرینات هوازی و مصرف اریستات در مردان

اباذر تیموری^۱، فرهاد رحمانی‌نیا^۲، بهمن میرزایی^۳، رامین تاج‌بخش^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: چاقی، عارضه‌ی پیچیده‌ای است که با تجمع بیش از حد بافت چربی نمود پیدا می‌کند و لپتین، یک هورمون مترشح از بافت چربی است که در تنظیم متابولیسم سلولی و تعادل انرژی نقش مهمی دارد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تغییرات سطح لپتین پلازما در پاسخ به تمرینات هوازی و مصرف اریستات در مردان چاق بود.

روش‌ها: ۴۸ آزمودنی مرد چاق (با میانگین سنی $21/14 \pm 21/56$ سال و شاخص توده‌ی بدنی $33/90 \pm 3/21$ کیلوگرم بر مترمربع) به طور تصادفی در چهار گروه ۱۲ نفری تمرین هوازی، مصرف کننده‌ی اریستات، تمرین هوازی + مصرف اریستات و شاهد قرار گرفتند. آزمودنی‌های مصرف کننده‌ی اریستات، روزانه سه کپسول ۱۲۰ میلی‌گرمی اریستات دریافت نمودند و گروه‌های تمرین هوازی، برنامه‌ی تمرین را به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه اجرا نمودند. برنامه‌ی تمرین، شامل دویدن با شدت کار ۶۰-۵۵ درصد ضربان قلب هدف به مدت ۲۵ دقیقه بود که به ۷۵ درصد ضربان قلب هدف و مدت ۴۵ دقیقه در هفته‌ی هشتم رسید. قبل و بعد از مداخله، سطوح لپتین پلازما در ساعات ۸-۹ صبح به صورت ناشتا و به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در هر سه گروه آزمایشی تمرین هوازی، اریستات، و تمرین هوازی + اریستات، کاهش معنی‌داری در سطح پلاسمایی لپتین نسبت به گروه شاهد و نیز نسبت به پیش از مداخله مشاهده شد ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، تمرینات هوازی می‌تواند سطح لپتین را در افراد چاق کاهش دهد. بنابراین، برخورداری از سطوح منظم تمرینات هوازی، بدون استفاده از داروهای شیمیایی کاهنده‌ی وزن، می‌تواند راه‌کار مناسبی برای تغییرات مطلوب در سطح لپتین پلازما باشد.

واژگان کلیدی: لپتین، فعالیت بدنی، چاقی، کاهش وزن، داروهای ضد چاقی

ارجاع: تیموری اباذر، رحمانی‌نیا فرهاد، میرزایی بهمن، تاج‌بخش رامین. تغییرات سطح لپتین پلازما در پاسخ به تمرینات هوازی و مصرف اریستات

در مردان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۱۱۸-۱۱۱

مقدمه

امروزه، چاقی و اضافه وزن، بزرگ‌ترین معضل سلامتی محسوب می‌شود و با دیابت، فشار خون بالا و بیماری‌های شریان کرونر قلبی مرتبط است (۱). ذخیره‌سازی و استفاده از بافت چربی، توسط شبکه‌ی مدارات پیچیده‌ی عصبی کنترل می‌شود و همچنین، بسیاری از هورمون‌ها زیربنای تنظیم فیزیولوژیک هموستاز وزن بدن هستند (۲). هورمون لپتین، یکی از اجزای این سیستم است. ترشح لپتین، از بافت چربی بدن صورت می‌گیرد و به طور میانگین با اندازه‌ی بافت چربی مرتبط است و غلظت سرمی آن، پیام‌رسان مهم محیطی در

تنظیم دریافت غذا و مصرف انرژی است (۳).

لپتین، از طریق کاهش دریافت غذا و تحریک مصرف انرژی بر سیستم عصبی مرکزی به ویژه هیپوتالاموس تأثیر می‌گذارد و سبب افزایش اکسیداسیون چربی و کاهش ذخایر تری‌گلیسیرید در عضله‌ی اسکلتی می‌شود. مقدار ذخیره‌ی چربی بدن، میزان لپتین را تنظیم می‌کند و هر چه تعداد سلول‌های چربی فرد بیشتر باشد، میزان لپتین در خون او بیشتر است (۴). در واقع، لپتین پس از تولید در بافت چربی، وارد جریان خون می‌شود و توسط ناقل‌هایی که در سد خونی- مغزی وجود دارند، به دستگاه عصبی مرکزی وارد و با مهار

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۳- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: اباذر تیموری

معنی داری بر کاهش سطوح گلوکز ناشتا، کاهش وزن، ترکیب بدن و سطوح لیپوپروتئین‌های کم‌چگال نسبت به گروه دارونما داشته است (۱۱). با وجود آثار مثبت مصرف داروی اریستات در کاهش وزن و بهبود عوامل خطرزای قلبی - عروقی (۱۲)، به نظر می‌رسد که این دارو موجب بروز عوارض خفیف تا متوسط گوارشی نظیر مدفوع چرب (Fatty stools)، اسهال و درد شکم می‌شود و در موارد نادری عوارض کبدی جدی نظیر هپاتیک کلستاتیک و ابتلا به کولیت نیز گزارش شده است (۱۳).

با توجه به عوارض منفی احتمالی داروی اریستات و همچنین، اهمیت تنظیم لپتین به عنوان شاخص مهمی در تنظیم دریافت و مصرف انرژی و اهمیت کاربرد مداخلات مناسب با وجود عوارض دارویی داروهای ضد چاقی اخیر و با وجود پذیرفته شدن نقش فعالیت بدنی در پیش‌گیری از کسب وزن اضافی، نتایج مثبت حاصل از تجویز برنامه‌های رژیم، چشمگیر نبوده است. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تفاوت تأثیر انجام تمرین هوازی و مصرف اریستات بر سطوح لپتین مردان جوان چاق بود.

روش‌ها

روش تحقیق حاضر از نوع نیمه‌تجربی بود. جامعه‌ی آماری تمامی مردان چاق و دارای اضافه وزن شهر کرج با شاخص توده‌ی بدنی بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع بودند که به جز فعالیت جسمانی روزمره، فعالیت ورزشی دیگری نداشتند. پس از درج اطلاعات در سطح شهر، از افرادی که مایل به شرکت در طرح تحقیقی کاهش وزن بودند، ثبت نام به عمل آمد. پس از توضیح هدف تحقیق و روش کار، ۴۸ نفر از افراد چاق به صورت داوطلبانه انتخاب شدند. از همه‌ی آزمودنی‌ها برای شرکت در پژوهش رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد. یک هفته قبل از شروع برنامه‌ی تمرینات، آزمودنی‌ها به منظور تأیید سلامت عمومی، سلامت قلبی - تنفسی، کنترل عدم مصرف دارو، نداشتن بیماری‌های خاص، عدم مشکل حرکتی و عدم استعمال سیگار از طریق پرسشنامه و پزشک معتمد بررسی شدند و سپس، آزمودنی‌ها به طور تصادفی در چهار گروه ۱۲ نفری تمرین هوازی، مصرف کننده‌ی اریستات، تمرین هوازی + مصرف اریستات و شاهد قرار گرفتند.

قبل از انجام مداخلات، به منظور همگن‌سازی، هر چهار گروه بر اساس سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و توان هوازی (آزمون Bruce) همگن شدند. دو روز قبل و بعد از اجرای برنامه‌ی تمرینی و دارویی، مقادیر لپتین در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد.

برنامه‌ی تمرین: گروه‌های تمرین هوازی + اریستات و تمرین هوازی، برنامه‌ی تمرین هوازی را به مدت هشت هفته اجرا نمودند.

ستز نورویپتیدهایی نظیر نورویپتید Y (عامل افزایش اشتها) سبب کاهش اشتها می‌شود (۵). لپتین، با تحریک دستگاه عصبی سمپاتیک موجب افزایش اکسیداسیون چربی و گرمایی می‌گردد و از این طریق، به کاهش حجم بافت چربی و مهار تولید لپتین منجر می‌شود که این ساز و کار در افراد چاق مختل می‌شود.

به عبارت دیگر، دستگاه عصبی مرکزی به مقدار لپتین سرمی که شاخصی از میزان بافت چربی است، پاسخ مناسبی نمی‌دهد و افراد چاق، مقدار لپتین در گردش خون بالایی دارند (۴). مطالعات آزمایشگاهی فراوانی به منظور درک بهتر نقش لپتین در ارتباط با تأثیر آن بر میزان دریافت و مصرف انرژی در حال انجام است که از جمله‌ی این پژوهش‌ها، می‌توان به مطالعه‌ی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر میزان لپتین اشاره نمود (۵).

فعالیت بدنی، متغیرترین بخش از مصرف انرژی را در انسان شامل می‌شود و اثبات شده است که میزان انرژی دریافتی بیان ژنی لپتین را به طور مثبت یا منفی تنظیم می‌کند. از این رو، ممکن است تغییر در مصرف انرژی از طریق تمرین یا هر عامل دیگری بر سطح لپتین تأثیر بگذارد (۶). نتایج مطالعات ورزش طولانی مدت و تعادل انرژی، حاکی از کاهش سطح لپتین در فعالیت‌های استقامتی می‌باشد (۶)، اما از آن جایی که بسیاری از افراد چاق به خاطر محدودیت‌های ارتوپدی و قلبی - ریوی قادر به شرکت در فعالیت‌های هوازی نیستند، از رویکرد جدیدی که مصرف داروهای ضد چاقی است، استفاده می‌کنند و در همین زمینه، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که داروهای ضد چاقی ممکن است شیوه‌ی درمانی مناسبی در این زمینه باشد (۷).

داروی اریستات (Orlistate) مهار کننده‌ی آنزیم لیپاز روده که تأییدیه‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration) را برخوردار است، از سال ۱۹۹۸ و به شکل کپسول‌های خوراکی ۱۲۰ میلی‌گرمی تولید و برای افراد دارای شاخص توده‌ی بدنی بالای ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع تجویز می‌شود (۷). محل اثر اریستات، روده است و جذب گوارشی آن به جریان خون ناچیز است (۸).

Hollander و همکاران، به بررسی اثرات مصرف اریستات بر درمان بیماران مبتلا به دیابت پرداختند و پس از یک سال مصرف منظم، اعلام نمودند که درمان با اریستات، منجر به تغییرات مطلوب در پارامترهای لیپیدی بیماران می‌شود (۹). Rossner و همکاران، گزارش کردند که پس از دو سال مصرف اریستات در افراد چاق دارای اضافه وزن، پروفایل لیپیدی، وزن بدن، فشار خون، کیفیت زندگی و شاخص‌های گلیسمیک به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد دچار تغییرات مثبت معنی‌داری شده است (۱۰). همچنین، نتایج تحقیق Krempf و همکاران نشان داد که ۱۸ ماه مصرف اریستات، اثر

استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا مواد غذایی مصرف شده به گرم تبدیل و سپس، با استفاده از نرم‌افزار *Dorosty food processor* (NIII, FP2) اطلاعات مربوط به رژیم غذایی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و میزان درشت مغذی‌ها تعیین شد. در طول دوره‌ی تمرین، به منظور یکسان‌سازی رژیم غذایی، راهنمایی آزمودنی‌ها برای استفاده از رژیم غذایی جایگزین شده صورت گرفت.

در ادامه، نیاز انرژی سوخت و ساخت پایه بر اساس سن، جنس و وزن، طبق فرمول *Harris* و *Benedict* محاسبه و پس از تطبیق عامل فعالیت، کل انرژی مورد نیاز روزانه به دست آمد، اما برای کنترل بیشتر تغذیه، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا فرم سه روزه پرسش‌نامه‌ی یادآمد خود را پیش از خون‌گیری نزد خود نگه دارند و تا سه روز مانده به زمان خون‌گیری، همان رژیم غذایی اولیه را داشته باشند. در نهایت، مقادیر دریافتی روزانه با تعیین مقادیر کالری دریافتی مشخص شد. میزان کالری دریافتی آزمودنی‌ها تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

روش‌های آماری: از آمار توصیفی برای محاسبه‌ی شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و ترسیم جداول، از آزمون *Kolmogorov-Smirnov* جهت تعیین توزیع طبیعی داده‌ها، برای مقایسه‌ی نتایج قبل و بعد از مصرف مکمل در هر گروه از آزمون *t* همبسته و برای مقایسه‌ی نتایج گروه‌ها با یکدیگر از آزمون *One-way ANOVA* و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها، از آزمون *Tukey* استفاده شد. کلیه‌ی عملیات آماری توسط نرم‌افزار *SPSS* نسخه ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین شاخص‌های اندازه‌گیری شده در مرحله‌ی پیش‌آزمون در جدول ۱ آمده است. نتایج نشان داد قبل از شروع مداخله، هر چهار گروه در متغیرهای فیزیولوژیک و بیوشیمیایی تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند و همگن بودند. همچنین، نتایج تجزیه و تحلیل رژیم غذایی آزمودنی‌ها در جدول ۲ آمده است. در طول مطالعه، تغییر معنی‌داری در سطح انرژی دریافتی و درصد ترکیب غذایی (حدود ۵۷ درصد کربوهیدرات، ۱۸ درصد پروتئین و ۲۵ درصد چربی) آزمودنی‌ها وجود نداشت.

نتایج آزمون *t* همبسته در شکل ۱ آمده است. نتایج آزمون نشان داد هشت هفته تمرین هوازی، باعث کاهش معنی‌دار مقادیر لپتین در گروه تمرین هوازی ($P = 0/001$) نسبت به پیش‌آزمون شده است.

برنامه‌ی تمرین هوازی شامل هشت هفته و هر هفته سه جلسه و در ساعت ۱۷-۱۹ بعد از ظهر روزهای زوج بود. برنامه‌ی تمرین شامل ۲۰ دقیقه گرم کردن با انواع دو، حرکات کششی و نرمشی و سپس، دویدن با شدت کار ۶۰-۵۵ درصد ضربان قلب هدف (روش *Karvonen*) به مدت ۲۵ دقیقه و بر روی تردمیل در هفته‌ی اول بود که به ۷۵ درصد ضربان قلب هدف به مدت ۴۵ دقیقه در هفته‌ی هشتم رسید (۱۴).

نحوه‌ی مصرف داروی اریستات: گروه اریستات و گروه تمرین هوازی + اریستات، به مدت هشت هفته روزانه سه عدد کپسول ۱۲۰ میلی‌گرمی اریستات ساخت شرکت ابوریحان دریافت نمودند. آزمودنی‌ها بر اساس پیشینه‌ی تحقیق، بعد از هر وعده‌ی غذایی صبحانه، ناهار و شام، یک کپسول استفاده نمودند (۱۴-۱۲).

اندازه‌گیری لپتین: جهت اندازه‌گیری سطح لپتین پلازما، خون‌گیری در ساعات ۸-۹ صبح پس از ۱۲ ساعت وضعیت ناشتا توسط متخصص آزمایشگاه به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی قدامی آزمودنی‌ها به عمل آمد. سطح لپتین پلازما با استفاده از کیت تخصصی شرکت *Cell Biolabs* آلمان و با درجه‌ی حساسیت ۰/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و روش *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) از نوع ساندویچی رقابتی توسط دستگاه *ELECSYS* ساخت کشور سوئیس اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}): برای سنجش حداکثر اکسیژن مصرفی از آزمون *Bruce* استفاده شد که با فشار کاری پایین و بر روی نوارگردان آغاز و به تدریج بر فشار کار افزوده شد تا زمانی که آزمودنی‌ها از ادامه‌ی کار به علت خستگی بیش از حد انصراف دادند. آزمون *Bruce* در شش مرحله‌ی سه دقیقه‌ای اجرا شد که در هر مرحله، سرعت و درصد شیب نوار گردان تغییر می‌نمود. اولین مرحله، با سرعت ۲/۷ کیلومتر در ساعت و شیب ۱۰ درصد آغاز و در هر مرحله ۲ درصد به شیب اضافه شد و سرعت نیز از ۲/۷ کیلومتر در ساعت در مرحله‌ی اول به ۵/۵ کیلومتر در ساعت در مرحله‌ی پنجم رسید. در انتها، بر اساس زمان طی شده در آزمون و با توجه به جدول مربوط به آزمون، حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها تعیین شد (۱۵).

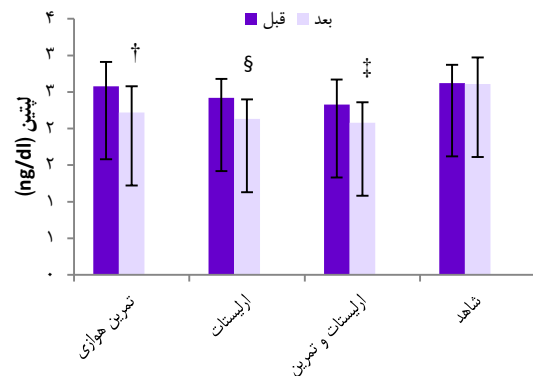
کالری دریافتی: جهت همسان‌سازی کالری دریافتی در آزمودنی‌ها، داده‌های مربوط به میزان کالری دریافتی با استفاده از دو پرسش‌نامه یادآمد خوراک و پرسش‌نامه‌ی یادداشت خوراک ۲۴ ساعته در سه روز (دو روز ابتدای هفته و یک روز پایان هفته) و همچنین، در سه نوبت (هفته‌ی اول، هفته‌ی چهارم و هفته‌ی هشتم) ثبت و جمع‌آوری شد (۱۶). برای تخمین صحیح میزان غذای مصرفی، از مدل‌های غذایی، فنجان‌های اندازه‌گیری، قاشق‌ها و سایر وسایل

جدول ۱. ویژگی‌های فیزیولوژیک گروه‌های پژوهش (میانگین \pm انحراف معیار)

گروه‌ها	تعداد آزمودنی	سن (سال)	قد (cm)	وزن (kg)	BMI (kg/m^2)	VO_2max ($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}^{-1}$)
تمرین هوازی	۹ نفر	۲۱/۴ \pm ۳/۶	۱۷۴/۳ \pm ۱۱/۰	۱۰۳/۳ \pm ۸/۵	۳۳/۴ \pm ۶/۴	۳۷/۴ \pm ۶/۴
مصرف اریستات	۱۱ نفر	۲۲/۳ \pm ۴/۱	۱۷۲/۷ \pm ۷/۰	۹۹/۵ \pm ۸/۶	۳۴/۱ \pm ۵/۳	۳۵/۱ \pm ۵/۳
اریستات و تمرین هوازی	۱۰ نفر	۲۱/۱ \pm ۳/۳	۱۷۳/۳ \pm ۸/۰	۱۰۴/۳ \pm ۶/۷	۳۳/۳ \pm ۴/۵	۳۴/۳ \pm ۴/۵
شاهد	۱۲ نفر	۲۲/۷ \pm ۳/۳	۱۷۶/۳ \pm ۹/۰	۱۰۶/۸ \pm ۸/۶	۳۵/۹ \pm ۴/۹	۳۶/۹ \pm ۴/۹

BMI: Body mass index; VO_2max : Maximum volume of oxygen

شد. نتایج این آزمون نشان داد که در حالت پایه، تفاوت معنی‌داری در سطح پلاسمایی لپتین در بین گروه‌های تحقیق وجود ندارد، اما در مرحله‌ی پس‌آزمون این تفاوت معنی‌دار بود و یافته‌ها حاکی از کاهش معنی‌داری در مقایسه میانگین سطح پلاسمایی لپتین در بین گروه‌های تحقیق بود. از این رو، برای تعیین تفاوت بین گروه‌های پژوهش در متغیر لپتین از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. یافته‌های آزمون تعقیبی Tukey در شکل ۲ نشان می‌دهد که بین پس‌آزمون گروه تمرین هوازی و گروه مصرف اریستات تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P = 0/192$).

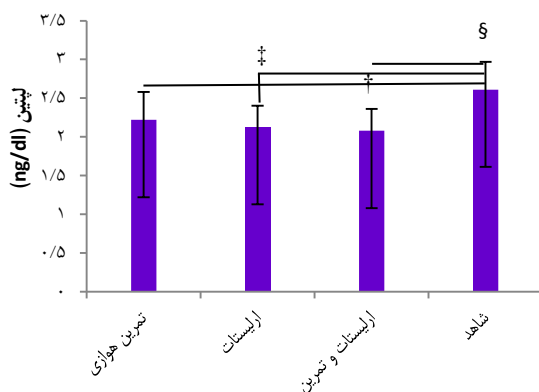


شکل ۱. نتایج آزمون t همبسته در متغیر لپتین در هر چهار گروه پژوهش

† تفاوت معنی‌دار مقادیر لپتین در گروه اریستات و تمرین نسبت به پیش‌آزمون ($P = 0/001$)

§ تفاوت معنی‌دار مقادیر لپتین در گروه اریستات نسبت به پیش‌آزمون ($P = 0/003$)

‡ تفاوت معنی‌دار مقادیر لپتین در گروه تمرین هوازی نسبت به پیش‌آزمون ($P = 0/001$)



شکل ۲. نتایج آزمون تعقیبی Tukey در متغیر لپتین و مقایسه‌ی نتایج

پس‌آزمون در بین گروه‌ها

† تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین هوازی با گروه شاهد ($P = 0/002$)

‡ تفاوت معنی‌دار بین گروه اریستات با گروه شاهد ($P = 0/001$)

§ تفاوت معنی‌دار بین گروه اریستات و تمرین با گروه شاهد ($P = 0/003$)

همچنین، نشان داده شد که هشت هفته مصرف داروی اریستات در گروه مصرف‌کننده اریستات، باعث کاهش معنی‌دار مقادیر لپتین ($P = 0/003$) نسبت به پیش‌آزمون شد. علاوه بر این، نشان داده شد که وقتی هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف اریستات بود، سبب کاهش معنی‌دار لپتین ($P = 0/001$) در گروه تمرین هوازی + اریستات شد که این تغییرات در گروه شاهد معنی‌دار نبود.

به منظور بررسی تغییرات سطح لپتین پلازما در چهار گروه، به دلیل پیوسته بودن متغیرها از آزمون One-way ANOVA استفاده

جدول ۲. نتایج تجزیه و تحلیل رژیم غذایی آزمودنی‌ها

متغیرها	شنبه	یکشنبه	جمعه	مقدار P
کالری دریافتی (کیلوکالری)	۲۹۵۶/۴۹ \pm ۱۵۵/۰۰	۲۹۱۰/۴۹ \pm ۱۵۵/۰۰	۲۹۷۶/۴۹ \pm ۱۵۵/۰۰	۰/۳۴۰
کربوهیدرات (درصد)	۵۷/۳۰ \pm ۵/۲۶	۵۶/۳۵ \pm ۵/۲۶	۵۸/۲۵ \pm ۵/۲۶	۰/۶۵۰
چربی (درصد)	۲۴/۱۴ \pm ۳/۳۴	۲۵/۲۴ \pm ۳/۳۴	۲۶/۱۷ \pm ۳/۳۴	۰/۷۱۰
پروتئین (درصد)	۱۸/۵۶ \pm ۱/۲۷	۱۹/۴۱ \pm ۱/۲۷	۱۸/۵۸ \pm ۱/۲۷	۰/۷۵۰

همچنین، مهار کنندگانها (تستوسترون) ممکن است تأثیر تمرین بر غلظت‌های لپتین را توجیه نماید (۲۳). تولید کمتر لپتین توسط بافت چربی، ممکن است در پاتوفیزیولوژی چاقی نقش مهمی داشته باشد (۲۴)، اما این نکته را نیز نشان می‌دهد که احتمال می‌رود حساسیت بافت چربی به لپتین افزایش یافته باشد (۲۳). در مطالعه‌ی حاضر، کاهش وزن مشاهده شده با مصرف اریستات بیش از کاهش وزن از طریق ورزش بود و این مسأله، کاهش بیشتر لپتین را با مصرف اریستات و رژیم کم کالری توجیه می‌نماید که با یافته‌های Christiansen و همکاران (۲۵) و نیز Palacios-Martinez و همکاران (۲۳) مطابقت دارد.

میزان هورمون لپتین، تحت تأثیر عواملی نظیر گلوکو کورتیکوئیدها، کاتکولامین‌ها، انسولین و برخی سیتوکاین‌ها نظیر Tumor necrosis factor- α (TNF- α) و Interleukin-1 (IL-1)، آندروژن‌ها و هورمون‌های تیروئیدی قرار دارد (۲۲). همچنین، از آن جایی که این هورمون از بافت چربی ترشح می‌شود، می‌تواند با اتصال به گیرنده‌هایش در مغز سبب فعال شدن نوروپپتید Y (NPY) یا Neuropeptide Y (NPY) شود و بدین ترتیب، اثرات متابولیسمی نظیر کاهش در ترشح NPY، مصرف غذا، وزن بدن، درصد چربی، اشتها و افزایش تون سمپاتیک و انرژی مصرفی را به همراه آورد (۲۶).

مشخص شده است که این هورمون، تأثیراتی بر متابولیسم اسیدهای چرب آزاد عضلات اسکلتی دارد و سبب افزایش ظرفیت اکسیداسیون چربی و در نتیجه، کاهش ذخایر تری‌گلیسیرید بافت عضلانی می‌شود (۲۷). نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد هشت هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی‌داری در سطح لپتین مردان جوان چاق شد. با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد، کاهش مقدار لپتین پلاسما و درصد چربی بعد از یک دوره تمرین با افزایش تستوسترون همراه است. گزارش شده است این ساز و کار، موجب تأثیر تستوسترون بر تجزیه‌ی چربی و افزایش تعداد گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، آدنیلات سیکلاز، پروتئین کیناز A و لیپاز می‌شود (۲۸).

از طرفی، تمرین از طریق تغییر برخی هورمون‌ها نظیر لپتین و کورتیزول، در تنظیم وزن بدن نقش اساسی ایفا می‌کند و مقادیر لپتین خون با مقدار بافت چربی نسبت مستقیمی دارد و همبستگی آن با توده‌ی چربی کل بدن نسبت به وزن بدن بیشتر است (۲۸). علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت بدنی، سطح لپتین را نه فقط به سبب کاهش توده‌ی چربی، بلکه همچنین از طریق افزایش حساسیت لپتین کاهش می‌دهد.

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) در بافت

چربی و کبد به وسیله‌ی آنزیم آدنیلات سیکلاز تولید می‌شود. این

همچنین، تفاوتی بین گروه تمرین + اریستات و گروه تمرین هوازی در میزان لپتین مشاهده نشد ($P = 0/278$). از طرفی، تفاوت بین دو گروه تمرین + اریستات و مصرف اریستات به تنهایی نیز معنی‌دار نبود ($P = 0/19$), اما تفاوت بین گروه تمرین هوازی با گروه شاهد ($P = 0/02$), گروه مصرف کننده‌ی اریستات با گروه شاهد ($P = 0/01$) و همچنین، تفاوت بین گروه تمرین هوازی + اریستات با گروه شاهد ($P = 0/03$) معنی‌دار بود. نتیجه این که هر سه روش تمرین هوازی، مصرف اریستات و تمرین هوازی + اریستات، باعث کاهش معنی‌داری در متغیر لپتین پلاسمایی شدند.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین هوازی، هشت هفته مصرف اریستات و هشت هفته تمرین هوازی + اریستات، سبب کاهش معنی‌دار هورمون لپتین شده است. همچنین، نتایج حاکی از عدم تغییر این متغیر در گروه شاهد می‌باشد. این یافته‌ها، با نتایج مطالعات Ozelik و همکاران (۱۷)، Gueugnon و همکاران (۱۸) و de Winter و همکاران (۱۹) هم‌خوانی دارد. از تحقیق حاضر، چنین می‌توان نتیجه گرفت که هر سه روش مورد استفاده به کاهش غلظت لپتین سرمی در مردان چاق غیر فعال می‌انجامد و با توجه به کاهش وزن در هر سه گروه تمرین هوازی، مصرف اریستات و تمرین هوازی + اریستات، کاهش در میزان لپتین را توجیه می‌کند.

از سوی دیگر، در پژوهش Mager و همکاران (۲۰) هفت روز تمرین هوازی با شدت ۷۵ درصد VO_{2max} بر غلظت لپتین افراد سالم، هیچ تغییری ایجاد نکرد. در پژوهش کلیشادی و همکاران (۲۱)، تغییری در توده‌ی چربی با غلظت لپتین پس از طی نه هفته برنامه‌ی تمرینی در زنان چاق مشاهده نشد. در مطالعه‌ی حاضر، سطوح لپتین سرم با مصرف داروی اریستات کاهش معنی‌داری یافت. نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعات Hollander و همکاران (۹)، Bougoulia و همکاران (۱۵) و Krempf و همکاران (۱۱) همسو و با یافته‌های مطالعه‌ی Sharma و Golay (۲۲) ناهمسو می‌باشد. این محققان، دلایل احتمالی عدم تغییر غلظت لپتین سرمی را کوتاه بودن برنامه‌ی تمرینی، شدت‌های گوناگون برنامه‌ها و وضعیت‌های مختلف غذایی در حین تمرین اعلام کردند.

Golay و Sharma اثر هشت هفته تمرین هوازی (سه جلسه در هفته با شدت ۷۰-۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه) را بر ۳۱ مرد جوان غیر فعال دانشگاهی بررسی کرد. با وجود کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن، تغییری در لپتین سرمی مشاهده نکردند (۲۲). این موضوع نشان می‌دهد که ساز و کارهای دیگری غیر از مقدار مطلق توده‌ی چربی بدن نظیر محرک‌های لپتین (کورتیزول و انسولین) و

کاهش وزن هستند، اما اثر این تمرین‌ها بر پپتید لپتین که نقش مهمی در متابولیسم انرژی دارند، به طور کامل بررسی نشده است. با توجه به ناهم‌سویی یافته‌ها در زمینه‌ی اثر تمرین‌های ورزشی بر لپتین، هنوز نمی‌توان در این خصوص به روشنی سخن گفت. بنابراین، بر پایه‌ی آن چه درباره‌ی لپتین و تمرین در خصوص تعادل انرژی گفته شد و با توجه به نقش کلیدی و مهم این پپتید در چاقی، هموستاز و تنظیم وزن، ضروری است تا تأثیر تمرین به عنوان عاملی مهم و اثرگذار بر تعادل انرژی بررسی شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که پدیده‌ی چاقی، مسأله مهمی است که با انجام اقدامات پیش‌گیرانه در مورد آن، از جمله انجام فعالیت بدنی و رژیم غذایی مناسب، می‌توان گام‌های ارزشمندی در ارتقای سطح بهداشت جامعه برداشت. در همین زمینه، شناخت عوامل مرتبط با بروز چاقی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. اگر چه در سال‌های اخیر، پاسخ بسیاری از پرسش‌ها در مورد چاقی با تحقیق در مورد لپتین پاسخ داده شده است؛ اما هنوز نیاز به انجام مطالعات وسیع‌تر در زمینه‌ی لپتین ضروری به نظر می‌رسد. از مجموع گزارش‌های موجود، چنین استنباط می‌شود که بر خورداری از سطوح منظم، شدت لازم و مدت کافی تمرینات بدنی همراه با مداخله‌ی رژیم غذایی طولانی مدت، منجر به تغییرات مطلوب در سطح لپتین پلاسما و کاهش بروز چاقی و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد. هر چند که نشان داده شد استفاده از داروی اریستات با وجود عوارض جانبی، داروی مؤثری در کاهش وزن برای افرادی که توانایی انجام فعالیت‌های جسمانی را ندارند، می‌باشد.

تشریح و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌هایی که در این پژوهش شرکت نمودند و همچنین، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی البرز که در به ثمر نشستن این طرح پژوهشی کمال همکاری را با محققین داشتند، سپاسگزار می‌گردم. پژوهش حاضر پس از طرح و معرفی در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی البرز و اخذ مجوز پزشکی مبنی بر بی‌خطر بودن برنامه‌ی تمرینی و دارویی برای آزمودنی‌ها به شماره‌ی ۱۳۹۰/۴۰ انجام گرفت.

آنزیم، بر روی Adenosine triphosphate (ATP) عمل می‌کند و cAMP و پیروفسفات را تولید می‌نماید و cAMP فسفوریلاز را فعال می‌کند که فرایند گلیکوژنولیز و از طرف دیگر، در روند لیپولیز، آنزیم لیپاز را فعال می‌کند که شاید کاهش سطح لپتین در این تحقیق، به این موضوع مرتبط می‌باشد (۲۹).

از طرفی، یکی دیگر از ساز و کارهایی که کاهش سطح لپتین به آن استناد می‌شود، افزایش عملکرد انتقال دهنده‌ی گلوکز (GLUT یا Glucose transporter) در فعالیت هوازی است که موجب ورود گلوکز به داخل سلول‌های چربی از طریق GLUT می‌شود (۲۹). سپس، گلوکز به عنوان سیگنال داخل سلولی عمل می‌کند و تحریک ترشح لپتین از سلول‌های چربی را سبب می‌شود. در تأیید یافته‌های حاضر، این مشاهدات نشان می‌دهد که لپتین مانع از افزایش وزن می‌شود و افزایش حساسیت لپتین در مقابله با چاقی مؤثر است. همچنین، تغییرات سطح لپتین با شاخص توده‌ی بدنی رابطه دارد.

گزارش شده است که فعالیت بدنی ممکن است بیان Messenger RNA (mRNA) لپتین را نیز کاهش دهد (۲۴). مطالعات نشان داده‌اند که سه عامل مقاومت به انسولین، وزن بدن و تعادل منفی انرژی در تنظیم مقدار لپتین با همدیگر ارتباط متقابلی دارند. همچنین، ارتباط نزدیکی بین لپتین پلاسما با شاخص توده‌ی بدنی و غلظت انسولین وجود دارد. به نظر می‌رسد مجموعه‌ی این عوامل، توجه کننده‌ی کاهش سطح لپتین در اثر تمرین و مصرف اریستات باشد. همچنین، گزارش شده است که تمرین با ایجاد تغییرهای متابولیک و از طریق بر هم زدن شارژ انرژی سلول، تقاضای سلول را در راستای تأمین انرژی مورد نظر برای ادامه‌ی حیات افزایش می‌دهد (۳۰).

در واقع، تمرین هوازی و مصرف اریستات، ممکن است موجب تعادل منفی انرژی و به دنبال آن، تغییر در سطح پلاسمایی لپتین شوند. همچنین، برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که کاهش وزن ناشی از تمرین و مصرف اریستات و به دنبال آن کاهش شاخص توده‌ی بدنی می‌تواند سطح پلاسمایی لپتین را کاهش دهد (۳۰).

به طور کلی، به نظر می‌رسد با وجود شواهدی مبنی بر این که فعالیت‌های هوازی بخش بسیار مهمی از تمرین‌های ورزشی برای

References

- Gippini A, Mato A, Peino R, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. Implications for relationship between body mass index and serum leptin. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(11): 824-8.
- Ordóñez FJ, Fornieles-González G, Camacho A, Rosety MA, Rosety I, Diaz AJ, et al. Anti-inflammatory effect of exercise, via reduced leptin levels, in obese women with Down syndrome. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2013; 23(3): 239-44.
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-

- related health problems? *Curr Drug Targets* 2010; 11(1): 122-35.
4. Dyson PA. The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(11): 941-6.
 5. Carrasco NF, Manrique M, de la Maza MP, Moreno M, Albala C, Garcia J, et al. Statement about the medical and surgical treatment of overweight and obesity. *Rev Med Chil* 2009; 137(7): 972-81. [In Spanish].
 6. Elmahgoub SS, Calders P, Lambers S, Stegen SM, Van LC, Cambier DC. The effect of combined exercise training in adolescents who are overweight or obese with intellectual disability: the role of training frequency. *J Strength Cond Res* 2011; 25(8): 2274-82.
 7. Shalaby HMA, Tawfek NS, Abo-El Hussein BK, El-Ghany MSEMA. The assessment of some biochemical and immunological effects by amphetamine and orlistat on obesity in rats. *Food and Public Health* 2014; 4(4): 185-92.
 8. Dolenc A, Govedarica B, Dreu R, Kocbek P, Srcic S, Kristl J. Nanosized particles of orlistat with enhanced in vitro dissolution rate and lipase inhibition. *Int J Pharm* 2010; 396(1-2): 149-55.
 9. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1288-94.
 10. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res* 2000; 8(1): 49-61.
 11. Krempf M, Louvet JP, Allanic H, Miloradovich T, Joubert JM, Attali JR. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(5): 591-7.
 12. Zhi J, Mulligan TE, Hauptman JB. Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(1): 41-6.
 13. Kang JG, Park CY. Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012; 36(1): 13-25.
 14. Rump P, Verstappen F, Gerver WJ, Hornstra G. Body composition and cardiorespiratory fitness indicators in prepubescent boys and girls. *Int J Sports Med* 2002; 23(1): 50-4.
 15. Bougoulia M, Triantos A, Koliakos G. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones (Athens)* 2006; 5(4): 259-69.
 16. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Hubbard VS, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002; 10(7): 642-50.
 17. Ozcelik O, Dogan H, Celik H, Ayar A, Serhatlioglu S, Kelestimur H. Effects of different weight loss protocols on serum leptin levels in obese females. *Physiol Res* 2005; 54(3): 271-7.
 18. Gueugnon C, Mougín F, Nguyen NU, Bouhaddi M, Nicolet-Guenat M, Dumoulin G. Ghrelin and PYY levels in adolescents with severe obesity: effects of weight loss induced by long-term exercise training and modified food habits. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(5): 1797-805.
 19. de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Evenhuis HM, Echteld MA. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2012; 33(2): 398-405.
 20. Mager U, Kolehmainen M, de Mello VD, Schwab U, Laaksonen DE, Rauramaa R, et al. Expression of ghrelin gene in peripheral blood mononuclear cells and plasma ghrelin concentrations in patients with metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(4): 499-510.
 21. Kelishadi R, Hashemipour M, Mohammadifard N, Alikhassy H, Adeli K. Short- and long-term relationships of serum ghrelin with changes in body composition and the metabolic syndrome in prepubescent obese children following two different weight loss programmes. *Clinical Endocrinology* 2008; 69(5): 721-9.
 22. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1873-8.
 23. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(4): E824-E831.
 24. Tenenbaum A, Chavkin M, Wexler ID, Korem M, Merrick J. Morbidity and hospitalizations of adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2012; 33(2): 435-41.
 25. Palacios-Martinez D, Garcia-Alvarez JC, Montero-Santamaria N, Villar-Ruiz OP, Ruiz-Garcia A, Diaz-Alonso RA. Macrocytic anemia and thrombocytopenia induced by orlistat. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(4): e6721.
 26. Verma SK, Vaish AK. Effect of Orlistat on blood pressure in overweight/obese hypertensive patients. *OSR Journal of Dental and Medical Sciences* 2014; 13(8): 67-70.
 27. Thamer SJ. The effect of orlistat and metformin treatment on body weight, liver steatosis, leptin and insulin sensitivity in obese rats fed high fat diet. *J Am Sci* 2014; 10(4): 107-14.
 28. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf* 2008; 31(1): 53-65.
 29. Ahmad FA, Mahmud S. Acute pancreatitis following orlistat therapy: report of two cases. *JOP* 2010; 11(1): 61-3.
 30. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermmann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2): 240-5.

Changes in Plasma Leptin Levels in Men in Response to Aerobic Training, and Using Orlistat

Abazar Teimoori¹, Farhad Rahmaninia², Bahman Mirzaie², Ramin Tajbakhsh³

Original Article

Abstract

Background: Obesity is a complex disorder with excessive accumulation of adipose tissue; the tissue that exudes leptin, a hormone which plays an important role in the regulation of cellular metabolism and energy balance. The purpose of this study was to determine the changes in plasma leptin levels in response to aerobic training, and using orlistat in men.

Methods: Forty-eight obese males with a mean age of 21.56 ± 2.14 years and a mean body mass index (BMI) of 33.90 ± 3.21 kg/m² participated in this study. The subjects were divided into four equal groups (n = 12) of orlistat, exercise, and orlistat-plus-exercise-induced weight loss, and control. Subjects of orlistat and orlistat plus exercise groups received 120 mg orlistat capsules three times daily after each meal for eight weeks. Aerobic training program consisted of running for 55 to 60 percent of target heart rate for 25 minutes on a treadmill in first week, and then, 75 percent of target heart rate for 45 minutes for the seven week. The levels of plasma leptin were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method before and after intervention.

Findings: All three experimental groups showed significant decreases in plasma levels of leptin compared to control group and before intervention (P = 0.001).

Conclusion: The results show that aerobic exercise can reduce plasma leptin levels in obese people. The results show that regular aerobic exercise without the use of chemical drugs lead to weight loss with desirable changes in serum leptin levels.

Keywords: Leptin, Exercise, Obesity, Weight loss, Anti-obesity drugs

Citation: Teimoori A, Rahmaninia F, Mirzaie B, Tajbakhsh R. **Changes in Plasma Leptin Levels in Men in Response to Aerobic Training and Using Orlistat.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 111-8.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Guilan University, Rasht, Iran

2- Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Guilan University, Rasht, Iran

3- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Corresponding Author: Abazar Teimoori, Email: mortezateimoori2005@gmail.com

بررسی ارتباط بین سطح سرمی (Hs-CRP) High-Sensitivity C-Reactive Protein و ابتلا به پرتونیت در بیماران دیالیز صفاقی

مژگان مرتضوی^۱، مرضیه نجفی^۲، راضیه نجفی^۳، شیوا صیرافیان^۱، شیرین کریمی^۴، سیدمحسن حسینی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: C-reactive protein (CRP) یکی از عوامل پیش‌بینی کننده‌ی ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و میزان مرگ و میر در بیماری‌های قلبی - عروقی در جمعیت عادی و بیماران تحت همودیالیز است. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی سطح سرمی (Hs-CRP) High-sensitivity CRP و آلبومین در بیماران دیالیز صفاقی و ارتباط آن با پرتونیت بود.

روش‌ها: این مطالعه در سال ۱۳۹۴ و بر روی ۱۱۳ بیمار تحت دیالیز صفاقی مرکز الزهرای (س) اصفهان شروع شد. سطح آلبومین و Hs-CRP سرم در تمام بیماران در شروع مطالعه و نیز ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه اندازه‌گیری گردید و سپس، بیماران به مدت یک سال از نظر ابتلا به پرتونیت در هر بار ویزیت ارزیابی شدند. پایان مطالعه، دو گروه بیماران مبتلا و غیر مبتلا به پرتونیت با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: از ۱۱۳ بیمار، ۲۴ نفر به دلیل مرگ و پیوند کلیه از مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۸۹ بیمار در آنالیز نهایی شرکت کردند که ۲۶ نفر از آن‌ها به پرتونیت مبتلا شدند. میانگین سطح Hs-CRP در بیماران مبتلا به پرتونیت در شروع و نیز ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه، به ترتیب ۴/۸۳، ۵/۷۹ و ۷/۴۲ میلی‌گرم بر لیتر و در بیماران غیر پرتونیت به ترتیب ۴/۴۷، ۳/۱۹ و ۲/۶۹ میلی‌گرم بر لیتر بود. میانگین سطح آلبومین در بیماران مبتلا به پرتونیت در شروع ۳۸ میلی‌گرم بر لیتر بود؛ در حالی که ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه، به ترتیب ۳/۲۹ و ۳/۴۰ میلی‌گرم بر لیتر بود و در بیماران غیر مبتلا به پرتونیت در شروع، ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه به ترتیب ۳/۵۶ و ۴/۰۵ و ۳/۵۱ میلی‌گرم بر لیتر بود.

نتیجه‌گیری: در نهایت، داده‌های مطالعه‌ی حاضر بیانگر ارتباط بین افزایش سطح Hs-CRP و افزایش ابتلا به پرتونیت در بیماران Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) بود. سطح سرمی آلبومین ارتباط معکوسی با پرتونیت داشت، اما این ارتباط معنی‌دار نبود.

واژگان کلیدی: دیالیز صفاقی، آلبومین، پرتونیت، C-reactive protein

ارجاع: مرتضوی مژگان، نجفی مرضیه، نجفی راضیه، صیرافیان شیوا، کریمی شیرین، حسینی سیدمحسن. **بررسی ارتباط بین سطح سرمی (Hs-CRP) High-Sensitivity C-Reactive Protein و ابتلا به پرتونیت در بیماران دیالیز صفاقی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛

۳۵ (۴۱۹): ۱۲۳-۱۱۹

مقدمه

C-reactive protein (CRP)، یکی از عوامل پیش‌بینی کننده‌ی ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و میزان مرگ و میر در بیماری‌های قلبی - عروقی هم در جمعیت عادی و هم در بیماران تحت همودیالیز است (۱-۲).

تعداد زیادی از مطالعات نشان داده است که تغییرات سطح اوره، عامل التهاب مزمن است. پرتونیت، یک عفونت جدی و یک عارضه‌ی مهم در بیماران تحت دیالیز صفاقی است که باعث افزایش خطر مرگ و میر در این بیماران می‌شود (۳-۴). پرتونیت، مهم‌ترین عارضه‌ی دیالیز صفاقی گردشی پیوسته

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- پزشک عمومی، مرکز بهداشت شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- پرستار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۱- بیمار علائمی مثل درد شکم، تب، اسهال و کدر شدن مایع پریتون داشته باشد.

۲- گلبول‌های سفید خون (WBC یا White blood cell) در مایع پریتون بیشتر از ۱۰۰ باشد و بیش از ۵۰ درصد آن را Polymorphonuclear (PMN) تشکیل دهد.

۳- کشت مایع پریتون مثبت باشد.
در پایان مطالعه، ۲۶ بیمار به پریتونیت مبتلا شدند. در نهایت دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به پریتونیت مورد مقایسه قرار گرفتند. سطح Hs-CRP در آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س) (با استفاده از کیت Hs-CRP پارس و دستگاه هیتاچی ۹۱۲ و ۷۱۷ آلمان) اندازه‌گیری شد. سطح آلبومین به روش Bromocresol green اندازه‌گیری شد. از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های t و ANOVA برای واکاوی داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۱۳ بیمار وارد مطالعه شدند. ۲۴ نفر از آن‌ها به دلیل مرگ و پیوند کلیه از مطالعه خارج شدند و در نهایت، ۸۹ بیمار در آنالیز نهایی شرکت کردند. از این ۸۹ بیمار، ۲۶ نفر به پریتونیت مبتلا شدند.

در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین سطح Hs-CRP و پریونیت در بیماران دیالیز صفاتی وجود داشت. با افزایش سطح Hs-CRP احتمال ابتلا به پریونیت نیز افزایش می‌یافت. مقدار Hs-CRP ۶ ($P = ۰/۰۴۰$) و ۱۲ ($P = ۰/۰۰۱$) ماه بعد از شروع مطالعه، به شکل معنی‌داری در بیماران دیالیز صفاتی مبتلا به پریونیت بیشتر از بیماران غیر مبتلا به پریونیت بود؛ در حالی که تفاوت معنی‌داری در ابتدای مطالعه وجود نداشت ($P = ۰/۰۵۰$). آنالیزهای آماری نشان داد که در بیماران وارد شده به مطالعه، سطح آلبومین سرم در شروع مطالعه بین دو گروه بیمار مبتلا و غیر مبتلا به پریونیت، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P = ۰/۲۵۰$). با این حال، ۶ ماه بعد از شروع مطالعه بین سطح آلبومین سرم و ابتلا به پریونیت، ارتباط معکوس وجود داشت ($P = ۰/۰۶۰$) (جدول ۱، شکل‌های ۱ و ۲).

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که افزایش سطح Hs-CRP سرم با ابتلا به پریونیت رابطه‌ی مستقیم و با سطح آلبومین سرم ارتباط معکوس دارد. احتمال ابتلا به پریونیت در بیمارانی که سطح Hs-CRP سرمی بالاتری دارند، در مقایسه با بیماران غیر مبتلا به پریونیت بیشتر بود. در بیماران تحت دیالیز، CRP یکی از بهترین عوامل التهابی برای پیش‌بینی بروز بیماری و مرگ و میر است (۱۱-۱۲).

(Continuous ambulatory peritoneal dialysis یا CAPD) است (۵). حدود ۱۸ درصد از عفونت‌های مرتبط با مرگ و میر در بیماران دیالیز صفاقی، ناشی از پریونیت است. هر چند کمتر از ۴ درصد از اپیزودهای پریونیت منجر به مرگ می‌شود، اما همچنان پریونیت یکی از عوامل سهیم در مرگ و میرهای ۱۶ درصد از بیماران دیالیز صفاقی است. به علاوه، پریونیت شدید و طول کشیده، می‌تواند منجر به آسیب غشای پریتون شود که یکی از علل شایع شکست تکنیک در بیماران دیالیز صفاقی است (۶).

برآورد شده است که به ازای هر ۰/۵ درصد افزایش در بروز پریونیت در سال، احتمال مرگ و میر ۴ درصد افزایش یافته (۷) و ۱۸ درصد از اپیزودهای پریونیت منجر به خارج کردن کاتتر دیالیز صفاقی و ۳/۵ درصد منجر به مرگ شده است (۸-۹). تشخیص و درمان مؤثر پریونیت وابسته به ارزیابی بالینی صحیح بیمار و ارتباط بین ارزیابی‌های آزمایشگاهی بین پارامترهای مختلف است (۵).

دیالیز صفاقی مرتبط با پریونیت، عفونت محل خروج کاتتر و سایر عفونت‌ها علت التهاب مزمن هستند. افزایش سطح CRP که یکی از نشانگرهای سوء تغذیه، التهاب و آترواسکلروز (Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) است، یکی از عوامل خطر بروز بیماری و مرگ و میر ناشی از آن در جمعیت عمومی است (۴) و در بیماران دیالیز صفاقی، تشخیص زودهنگام پریونیت، می‌تواند با ارزیابی سطح CRP، پروتئین مرحله‌ی حاد، صورت گیرد که افزایش مقدار آن وابسته به شدت عفونت میکروبی است.

آزمایش High-sensitivity CRP (Hs-CRP) بسیار حساس‌تر از آزمایش‌های معمول CRP است و می‌تواند مقادیر خیلی دقیقی CRP را اندازه‌گیری کند (۱۰). هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی سطح سرمی Hs-CRP و آلبومین در بیماران دیالیز صفاقی و ارتباط آن با ابتلا به پریونیت بود.

روش‌ها

این تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی تحقیقاتی ۲۹۳۳۳۲ ثبت گردید. جمعیت نمونه، ۱۱۳ بیمار تحت دیالیز صفاقی مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) این دانشگاه بودند. سطح آلبومین و Hs-CRP سرم در تمام بیماران در شروع مطالعه، ۶ و ۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه اندازه‌گیری شد و سپس، بیماران به مدت یک سال، از نظر ابتلا به پریونیت در هر بار ویزیت ارزیابی شدند. بیمارانی که مایع صفاقی کدر داشتند و شک به پریونیت در آن‌ها قوی بود، در صورت داشتن حداقل ۲ معیار از ۳ معیار زیر با تشخیص پریونیت تحت درمان قرار می‌گرفتند:

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین High-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) و آلبومین در بیماران تحت مطالعه

نشانه	گروه	شروع		۶ ماه بعد از شروع مطالعه		۱۲ ماه بعد از شروع مطالعه	
		میانگین	مقدار P	میانگین	مقدار P	میانگین	مقدار P
Hs-CRP (mg/l)	پری‌تونیّت (n = ۲۶)	۴/۸۳		۵/۷۹		۷/۴۲	
	غیر پری‌تونیّت (n = ۶۳)	۴/۴۷	۰/۹۵۰	۳/۱۹	۰/۰۴۰	۲/۶۹	۰/۰۰۱
آلبومین (mg/l)	پری‌تونیّت (n = ۲۶)	۳/۳۸		۳/۲۹		۳/۴۰	
	غیر پری‌تونیّت (n = ۶۳)	۳/۵۶	۰/۲۵۰	۴/۰۵	۰/۰۶۰	۳/۵۱	۰/۴۳۰

Hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

شناخته شده و پیش‌گویی کننده‌ی مهمی در بیماران تحت دیالیز است (۱۷).

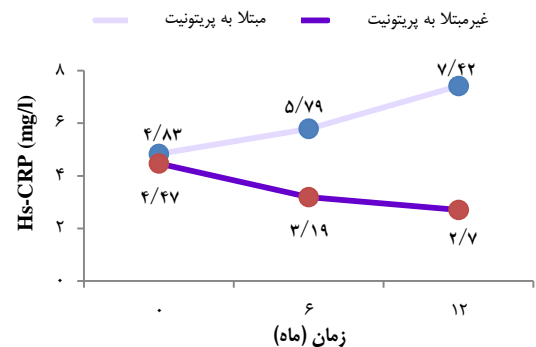
در مطالعات دیگر نشان داده شد که با افزایش سطح CRP سرم، احتمال ابتلا به پری‌تونیّت نیز افزایش می‌یابد (۱۹-۱۷، ۴) که این نتایج مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود.

Yeun و Kaysen در چند مطالعه‌ی مقطعی شواهدی ارائه دادند که نشان می‌داد بین التهاب و سطح آلبومین سرم ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۲).

Danielski و همکاران، در مطالعه‌ی نشان دادند که افزایش نشانگرهای زیستی استرس اکسیداتیو و التهابی در بیماران هیپو آلبومینمیک بسیار بیشتر از بیماران تحت دیالیز با سطح آلبومین طبیعی است. هیپوآلبومینمی، التهاب مرحله‌ی حاد و استرس اکسیداتیو، اثر احتمالی سینرژستی در افزایش خطر بروز ناخوشی و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران تحت همودیالیز دارند. حتی شواهد اندکی نیز دال بر ارتباط بین استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدان با سطح آلبومین سرم در بیماران دیالیز صفاتی وجود دارد (۲۰). بر عکس، Kim و همکاران، نشان دادند که استرس اکسیداتیو در بیماران دیالیز صفاتی هیپوآلبومینمیک کاهش می‌یابد (۲۱).

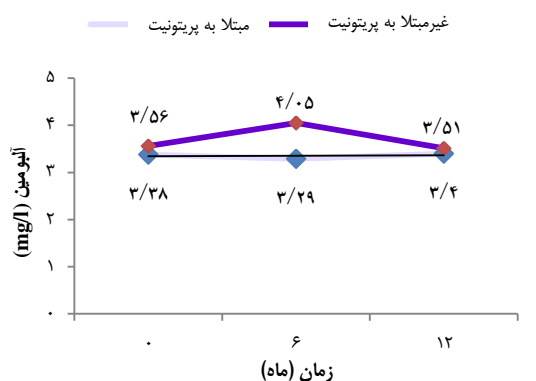
در تحقیق Su و همکاران، سطح آلبومین سرم ارتباط معکوسی با سطح Hs-CRP در بیماران دیالیز صفاتی داشت (۲۲). اما در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین آلبومین و پری‌تونیّت یافت نشد. نتایج تحقیقات Lam و همکاران نشان داد که افزایش سطح Hs-CRP با کاهش سطح آلبومین سرم ارتباط دارد. CRP پرکاربردترین نشانگر بالینی در بین نشانگرهای پیش‌التهابی برای مایتورینگ Micro-inflammation در بیماران مبتلا به پری‌تونیّت است (۲۳).

در نهایت، یافته‌های این مطالعه، بیانگر ارتباط بین افزایش سطح Hs-CRP و افزایش ابتلا به پری‌تونیّت در بیماران CAPD بود. سطح سرمی آلبومین ارتباط معکوسی با Hs-CRP داشت، اما این ارتباط معنی‌دار نبود. مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی نیز روبه‌رو بود؛ چرا که در این مطالعه، تنها داده‌های مربوط به یک مرکز آنالیز گردید. همچنین، تعداد موارد ابتلا به پری‌تونیّت نیز اندک بود. پیشنهاد می‌شود تحقیقات



شکل ۱. تغییرات سطح High-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به پری‌تونیّت

در مطالعات Schindler و همکاران (۱۳)، Yeun و همکاران (۱۴)، Wanner و همکاران (۱۵) و نیز Galle (۱۶) مشاهده شد که افزایش CRP در بیماران تحت دیالیز به دنبال دیالیز (۱۳)، التهاب عروق به دنبال آترواسکروزیس (۱۵-۱۴) و استرس اکسیداتیو که توسط اورمی ایجاد می‌شود (۱۶)، نشان دهنده‌ی شدت التهاب به وجود آمده است.



شکل ۲. تغییرات سطح آلبومین در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به پری‌تونیّت

در مطالعه‌ی Herzig و همکاران، در حدود ۵۸ درصد از بیماران مبتلا به پری‌تونیّت، سطح CRP بالا بود. سطح سرمی CRP نشانگر

بیشتر با جامعه‌ی آماری بزرگ‌تر و در زمان طولانی‌تری انجام گیرند.

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۲۹۳۳۳۲ است. نویسندگان این مقاله از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر حمایت مالی از اجرای مطالعه، قدردانی می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق، بخشی از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی

References

- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973-9.
- Yeun JY, Kaysen GA. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(6): 923-7.
- Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH, Lee HY, et al. Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998; 18(4): 387-94.
- Fernández-Reyes MJ, Hevia C, Bajo MA, Peso GD, Costero O, Diez JJ, et al. A Comparative Study of C-Reactive Protein Plasma Levels in Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Hemodialysis International* 2001; 5(1): 55-8.
- Gould IM, Casewell MW. The laboratory diagnosis of peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of Hospital Infection* 1986; 7(2): 155-60.
- Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30(4): 393-423.
- Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B. Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(10): 2176-82.
- Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int Suppl* 2006; (103): S55-62.
- Kendrick J, Teitelbaum I. Strategies for improving long-term survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1123-31.
- Liu SH, Li YJ, Wu HH, Lee CC, Lin CY, Weng CH, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014; 9(3): e93063.
- Lacson E Jr, Levin NW. C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(6): 438-48.
- Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2): 627-36.
- Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol* 2000; 53(6): 452-9.
- Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469-76.
- Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, Metzger T. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61(Suppl 80): S99-S102.
- Galle J. Oxidative stress in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(11): 2135-7.
- Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, et al. Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(4): 814-21.
- Avram MM, Fein PA, Paluch MM, Schloth T, Chattopadhyay J. Association between C-reactive protein and clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 154-8.
- Ramanathan K, Padmanabhan G, Vijayaraghavan B. Evaluation of continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid C-reactive protein in patients with peritonitis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27(3): 467-72.
- Danielski M, Ikizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupim L, Morrow J, et al. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 286-94.
- Kim SB, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS. Reduced oxidative stress in hypoalbuminemic CAPD patients. *Perit Dial Int* 2000; 20(3): 290-4.
- Su YJ, Liao SC, Cheng BC, Hwang JC, Chen JB. Increasing high-sensitive C-reactive protein level predicts peritonitis risk in chronic peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 185.
- Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL, et al. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(5): 1445-50.

The Relationship of High-Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) Serum Level and Peritonitis in Patients on Peritoneal Dialysis

Mojgan Mortazavi¹, Marziyeh Najafi², Raziye Najafi³, Shiva Seirafian¹, Shirin Karimi⁴,
Sayed Mohsen Hosseini⁵

Original Article

Abstract

Background: C-reactive protein (CRP) is a predictor of cardiovascular diseases in both normal people and patients on hemodialysis. This study aimed to assess the relationship of high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) serum level and peritonitis in patients on peritoneal dialysis.

Methods: 113 patients on peritoneal dialysis in Isfahan city, Iran, participated in our study in 2015. Serum albumin and Hs-CRP levels were measured in each patient at three times (baseline, and 6 and 12 month after that) and the patients were followed up for 1 year. All the patients were evaluated for peritonitis in every visit. At the end of the study, two groups of patients on peritoneal dialysis with and without peritonitis were compared.

Findings: Among 113 patients, 24 were excluded from the study because of death or kidney transplantation and 89 patients were included in final analysis. The mean Hs-CRP levels in patients with peritonitis were 4.83, 5.79, and 7.42 mg/l at baseline, and 6 and 12 month after it, respectively; these levels were 4.47, 3.19, and 2.69 mg/l in patients without peritonitis, respectively. In addition, the mean albumin levels in patient with peritonitis were 3.38, 3.29 and 3.40 mg/l at baseline, and 6 and 12 month after it, respectively; these values were 3.56, 4.05, and 3.51 mg/l in patients without peritonitis, respectively.

Conclusion: Results showed that with increase in Hs-CRP level, the risk of peritonitis increased. Besides, the albumin level decreased among patients with peritonitis in comparison with patients without peritonitis; there was no significant correlation between albumin level and peritonitis.

Keywords: Peritoneal dialysis, Albumins, Peritonitis, C-reactive protein

Citation: Mortazavi M, Najafi M, Najafi R, Seirafian S, Karimi S, Hosseini SM. **The Relationship of High-Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) Serum Level and Peritonitis in Patients on Peritoneal Dialysis.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 119-23.

1- Associate Professor, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- General Practitioner, Shahrekord Health Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

4- Nurse, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Marziyeh Najafi, Email: marziyehnajafi@gmail.com

بررسی تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity

در بیماران مبتلا به همی‌پلژی پس از سکته مغزی

مهدی افشار صفوی^۱، مهدی دادگو^۲، جواد صراف‌زاده^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Spasticity یکی از آسیب‌هایی است که موجب ناتوانی بیشتر بیماران دچار سکته و به وجود آمدن مشکلات ثانویه برای آن‌ها می‌شود. امروزه، برای کاهش Spasticity از روش‌های مختلفی نظیر داروها، تمرین‌درمانی، گرما، ماساژ و جریان‌های الکتریکی استفاده می‌شود. یکی از این روش‌ها، استفاده از جریان‌های الکتریکی در سطح حسی است. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity عضلات پلنتار فلکسور بیماران همی‌پلژی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۱۰ بیمار به مدت ۱۰ جلسه درمان دریافت کردند. طراحی درمان به صورت ۳۰ دقیقه اعمال جریان الکتریکی و ۳۰ دقیقه تمرین‌درمانی نظیر انجام تکنیک‌های تسهیل حس عمقی جهت بهبود شروع حرکت و کنترل حرکت بود. میزان Spasticity در این بیماران، قبل و بعد از اعمال جریان در هر ۱۰ جلسه‌ی درمانی به طور دقیق ثبت گردید. Spasticity، با استفاده از مقیاس Ashworth تغییر یافته، اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: اعمال جریان، موجب کاهش Spasticity در ۲ بیمار زن (درجه‌ی ۲) و ۱ بیمار مرد (درجه‌ی ۱+) شد. جریان بر روی ۷ بیمار هیچ گونه تأثیری نداشت. جریان الکتریکی در سطح حسی بر درجات ۱ و ۳ تأثیری نداشت و بر درجات ۱+ و ۲ تأثیرگذار بود. در این میان، جریان بر روی بیمارانی تأثیر داشت که از لحاظ ادراکی و شناختی از سطح خوبی برخوردار بودند و تمریناتی را که به آن‌ها آموزش داده شد، انجام دادند.

نتیجه‌گیری: اعمال جریان الکتریکی در سطح حسی تنها بر روی درجات میانی و آن هم به صورت موقتی در جلسات میانی تأثیرگذار است. جلسه‌ی بعد، اثری از کاهش Spasticity وجود ندارد و میزان تأثیرگذاری جریان در هر جلسه کم می‌شود و در نهایت، جریان فاقد اثر می‌شود. این جریان، توانایی حذف کامل Spasticity را ندارد و بر روی درجات بالا مؤثر نیست.

واژگان کلیدی: Spasticity، مقیاس Ashworth تغییر یافته، سکته، تحریک در سطح حسی

ارجاع: افشار صفوی مهدی، دادگو مهدی، صراف‌زاده جواد. بررسی تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity در بیماران مبتلا به

همی‌پلژی پس از سکته مغزی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱۹): ۱۲۷-۱۲۴

مقدمه

سکته مغزی (Stroke)، یک سندرم بالینی با پایداری بیش از ۲۴ ساعت است که با علائمی نظیر کاهش سطح هوشیاری و از دست رفتن عملکرد اعضای بدن مانند بینایی و حرکت اندام‌ها همراه است و می‌تواند به بروز حالت کما و یا حتی مرگ منجر شود (۱). یکی از مهم‌ترین علائم مثبتی که در سطح آسیب تعریف می‌شود، Spasticity است. Spasticity، اختلال حرکتی است که در پی تشدید رفلکس کششی به وجود می‌آید و موجب افزایش وابسته به سرعت رفلکس Tonic stretch و پرش تاندونی تشدید یافته

(Exaggerated tendon jerk) می‌شود (۲).

در حال حاضر، برای کاهش Spasticity از چند روش استفاده می‌شود. مصرف دارو که جزء درمان‌های اصلی به حساب می‌آید و درمان‌هایی مانند تمرین‌درمانی، گرما، ماساژ و جریان‌های الکتریکی که درمان‌های مکمل هستند. در این بین، یکی از روش‌های مؤثر، استفاده از جریان‌های الکتریکی در سطح حسی است (۳). این جریان، بر روی عضله‌ی آگونیست (Agonist) یا همان عضله‌ی هایپرتون قرار می‌گیرد. بر اساس مطالعاتی که صورت گرفته است، این جریان با کاهش شدت موج M، کاهش شدت و به تأخیر افتادن رفلکس H، افزایش نسبت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیوتراپی، دانشکده‌ی علوم توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیوتراپی، دانشکده‌ی علوم توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه فیزیوتراپی، دانشکده‌ی علوم توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

در جلسات ابتدایی، بدن نسبت به اعمال جریان از خود مقاومت نشان می‌داد و سپس، کم‌کم این مقاومت شکسته می‌شد و مجدد در جلسات انتهایی به واسطه تطابقی که صورت گرفته بود، جریان تأثیر خود را از دست می‌داد. الکتروتراپی هر بیمار، بدین صورت بود که بیمار به صورت طاق باز بر روی تخت دراز کشید و الکترودها بر روی دو طرف پوست ناحیه‌ی یک سوم فوقانی عضله‌ی گاستروکنمیوس قرار گرفت و جریان با فرکانس ۱۰۰ هرتز و پهنای پالس ۰/۱ هزارم ثانیه و در سطح آستانه‌ی حسی اعمال گردید. از این رو، در هنگام زیاد کردن جریان، از بیمار خواسته شد که حس شدت جریان را گزارش کند.

تمرین درمانی، حرکاتی برای جلوگیری از کوتاه شدن عضلات پلستار فلکسور مانند ایستادن و وزن‌اندازی روی پای مبتلا و انجام تکنیک‌های تسهیل حس عمقی (Proprioceptive neuromuscular facilitation) یا PNF مانند Rhythmic initiation جهت بهبود شروع حرکت، نرم شدن حرکت و به دست آوردن کنترل حرکات کل اندام تحتانی را شامل می‌شد. بیماران در هر جلسه، ارزیابی شدند و میزان Spasticity در عضلات مبتلا قبل و بعد از اعمال جریان، اندازه‌گیری و ثبت شد. تعیین درجه‌ی Spasticity بر اساس MAS صورت گرفت. برای اندازه‌گیری Spasticity، بیمار در وضعیت تاق‌باز (Supine) دراز کشیده و یک بالش زیر زانوی وی قرار داده شد و در طی مدت یک ثانیه، کیفیت و میزان مقاومت نسبت به حرکت Passive dorsiflexion سنجیده شد. زمان شروع درمان و ثبت میزان Spasticity در همه‌ی بیماران در هنگام صبح بود و سعی شد بیمار از لحاظ روحی آرام باشد تا وضعیت روحی فرد تأثیری بر میزان Spasticity نداشته باشد. بدین منظور، در همه‌ی بیماران، درمان ۱۰ دقیقه پس از مراجعه‌ی بیمار شروع شد تا ضربان قلب و دیگر حالات روحی فرد در حالت طبیعی قرار گیرد.

اطلاعات به گونه‌ای ثبت شد که اطلاعات قبلی موجب سوگیری نشوند؛ بدین صورت که میزان Spasticity در هر نوبت اندازه‌گیری و بر روی برگه‌ی کوچکی نوشته شد و داخل پاکتی که مربوط به هر بیمار بود، قرار گرفت. با انجام این کار، درمانگر از میزان Spasticity در جلسات قبل بی‌اطلاع بود و تنها بر اساس مشاهده‌ی خود، درجه‌ی Spasticity را ثبت می‌نمود.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰ بیمار (۶ مرد و ۴ زن) به مدت دو هفته و در هر هفته پنج جلسه تحت ارزیابی و درمان قرار گرفتند. از این میان، ۳ مرد با درجه‌ی +۱، ۲ مرد با درجه‌ی ۲، ۱ مرد با درجه‌ی ۳، ۲ زن با درجه‌ی ۲، ۱ زن با درجه‌ی ۱ و ۱ زن با درجه‌ی ۳ بودند. اعمال جریان موجب کاهش Spasticity در ۳ بیمار شامل ۲ زن (درجه‌ی ۲) و ۱ مرد (درجه‌ی +۱) شد. جریان در جلسات میانی موجب کاهش Spasticity

حداکثر شدت H به M، افزایش H slope و افزایش نسبت H slope به M slope موجب کاهش Spasticity می‌شود (۴). با توجه به اهمیت Spasticity در اندام تحتانی و نقش آن در برهم زدن تعادل بیمار و ایجاد اختلال در راه رفتن، تمرکز این مطالعه، بر اندام تحتانی و به طور اختصاصی تر، بر گروه عضلات پلستار فلکسور بود.

در بسیاری از مطالعاتی که صورت گرفته است، میزان Spasticity با استفاده از (MAS) Modified Ashworth scale اندازه‌گیری شده است. از طرفی، مطالعاتی نیز به صورت اختصاصی برای تعیین میزان روایی (Validity) و پایایی (Reliability) این آزمون به صورت Inter-rater و Intra-rater انجام شده‌اند و صحت آن را تأیید کرده‌اند. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، Spasticity با استفاده از MAS اندازه‌گیری شد (۵). آن چه که از بررسی مطالعات گذشته به دست می‌آید، بدین صورت است که استفاده از این جریان، موجب کاهش Spasticity در برخی از بیماران شده است.

Kam Kwan و Ping ho در مطالعه‌ی تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity را ارزیابی نمودند (۶). Aydin و همکاران، در مطالعه‌ی تأثیر این جریان بر Spasticity را در مقایسه با تأثیر باکولون مورد بررسی قرار دادند (۷). Ng و Hui-Chan در مطالعه‌ی تأثیر این جریان بر بهبود عملکرد بیماران را ارزیابی نمودند (۸). Cho و همکاران، تأثیر این جریان بر Spasticity در بیماران مزمن (۹) و Park و همکاران، تأثیر این جریان بر تعادل و راه رفتن بیماران (۱۰) را مورد مطالعه قرار دادند. Karakoyun نیز تأثیر این جریان بر پارامترهای بالینی و فیزیولوژیک را مورد بررسی قرار داد (۱۱). با توجه به اهمیت موضوع و بر اساس مطالعات انجام شده، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان تأثیر سریع جریان الکتریکی در سطح حسی بر Spasticity انجام شد.

روش‌ها

بیمارانی که به کلینیک نورولوژی دانشکده‌ی علوم توان‌بخشی دانشگاه علوم پزشکی ایران مراجعه نمودند، معاینه شدند و تمام اطلاعات مورد نیاز در پرونده‌ای که به هر بیمار اختصاص یافته بود، ثبت گردید. اطلاعاتی نظیر سن، وزن، قد، جنسیت و همچنین، بیماری‌های داخلی مانند دیابت، فشار خون بالا، مدت زمانی که از سکته‌ی بیمار گذشته بود، نوع سکته و درجه‌ی Spasticity ثبت شد (۱۲).

بیماران به مدت ۱۰ جلسه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران، با دریافت جریان Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) به مدت ۳۰ دقیقه و نیز ۳۰ دقیقه تمرین، تحت درمان قرار گرفتند. لازم به ذکر است که از جریان TENS به عنوان تحریک الکتریکی در سطح حسی در این مطالعه استفاده گردید.

بررسی قرار داد که اعمال جریان الکتریکی در سطح حسی، تنها بر روی درجات میانی و آن هم به صورت موقتی تأثیرگذار بوده و تأثیر آن کوتاه مدت بوده است؛ به گونه‌ای که در جلسه‌ی بعد، اثری از کاهش Spasticity مشاهده نشده است و سپس، از میزان تأثیرگذاری آن کاسته شده تا جایی که فاقد اثر شده است. این جریان، توانایی حذف کامل Spasticity را ندارد و بر روی درجات بالا مؤثر نیست. با توجه به این که بیماران تحت تمرین درمانی نیز قرار گرفتند، نکته‌ی جالب توجه این است که جریان بر روی بیمارانی مؤثر بود که از لحاظ ادراکی و شناختی از سطح خوبی برخوردار بودند و در اجرای تمرینات آموزش داده شده، با درمانگر همکاری لازم را داشتند. از اطلاعات به دست آمده این گونه برداشت می‌شود که اعمال جریان به تنهایی نمی‌تواند موجب کاهش Spasticity شود؛ بلکه همراه شدن آن با تمرین درمانی می‌تواند مؤثر واقع گردد. پیشنهاد می‌شود، روش‌های دیگری نظیر استفاده از گرما، ماساژ، کشش طولانی مدت و ... به صورت دقیق مورد مطالعه قرار گیرد تا میزان تأثیر آن‌ها نیز مشخص شود.

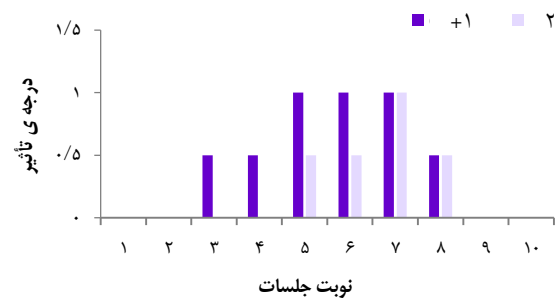
تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد بود که به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران رسید و در دانشکده‌ی علوم توان‌بخشی این دانشگاه انجام شد. تمام حقوق مادی و معنوی آن متعلق به این دانشگاه می‌باشد.

References

1. Umphred DA. Neurological rehabilitation. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2006. p. 1257.
2. O'Sullivan SB, Schmitz TJ, Fulk G. Physical rehabilitation. 6th ed. Philadelphia, PA: F. A. Davis; 2014. p. 1505.
3. Chen D, Yan T, Li G, Li F, Liang Q. Functional electrical stimulation based on a working pattern influences function of lower extremity in subjects with early stroke and effects on diffusion tensor imaging: a randomized controlled trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94(37): 2886-92. [In Chinese].
4. Goulet C, Arsenault AB, Bourbonnais D, Laramee MT, Lepage Y. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on H-reflex and spinal spasticity. *Scand J Rehabil Med* 1996; 28(3): 169-76.
5. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the Tone Assessment Scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(9): 1013-6.
6. Ping Ho CB, Kam Kwan CB. Immediate effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on spasticity in patients with spinal cord injury. *Clin Rehabil* 2010; 24(3): 202-10.
7. Aydin G, Tomruk S, Keles I, Demir SO, Orkun S.

گردید. تأثیر جریان به صورت موقتی و آن هم تنها به اندازه‌ی یک درجه بود و سپس، تأثیر آن محو شد. جریان بر روی ۷ بیمار هیچ گونه تأثیری نداشت. همچنین، اعمال جریان الکتریکی بر درجات ۱ و ۳ Spasticity، تأثیری نداشت. به بیان دیگر، جریان تنها بر درجات +۱ و ۲ و آن هم بر روی بیمارانی تأثیر داشت که از لحاظ ادراکی و شناختی از سطح خوبی برخوردار بودند و تمریناتی را که به آن‌ها آموزش داده شد، انجام دادند. میزان تأثیرپذیری درجات +۱ و ۲ نیز با هم متفاوت بود که این تفاوت در شکل ۱ مشخص شده است.



شکل ۱. بررسی میزان تأثیرپذیری درجات +۱ و ۲ در طی ۱۰ جلسه‌ی درمانی

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده، می‌توان این گونه این موضوع را مورد

8. Ng SS, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical nerve stimulation combined with task-related training improves lower limb functions in subjects with chronic stroke. *Stroke* 2007; 38(11): 2953-9.
9. Cho HY, In TS, Cho KH, Song CH. A single trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves spasticity and balance in patients with chronic stroke. *Tohoku J Exp Med* 2013; 229(3): 187-93.
10. Park J, Seo D, Choi W, Lee S. The effects of exercise with TENS on spasticity, balance, and gait in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1890-6.
11. Karakoyun A, Boyraz I, Gunduz R, Karamercan A, Ozgirgin N. Electrophysiological and clinical evaluation of the effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on the spasticity in the hemiplegic stroke patients. *J Phys Ther Sci* 2015; 27(11): 3407-11.
12. Vodovnik L, Bowman BR, Hufford P. Effects of electrical stimulation on spinal spasticity. *Scand J Rehabil Med* 1984; 16(1): 29-34.

Immediate Effect of Sensory Level Stimulation on Spasticity in Patients with Post-stroke Hemiplegia

Mahdi Afshar-Safavi¹, Mehdi Dadgoo², Javad Sarrafzadeh³

Original Article

Abstract

Background: Spasticity is one of the impairments in patients with stroke which cause more disability and secondary problems. Now, there are some ways to reduce spasticity such as drugs, exercise, heat, massage, and sensory level electrical stimulation. This study assessed the immediate effect of sensory level stimulation on spasticity in plantar flexor muscles in patients with post-stroke hemiplegia.

Methods: In this study, 10 patients received 10 sessions of treatment. Protocol was 30 minutes electrical stimulation and 30 minutes proprioceptive neuromuscular facilitation techniques to improve initiation and controlling of movement. Level of the spasticity was measured carefully before and after the stimulation using Modified Ashworth scale.

Findings: Electrical stimulation reduced the spasticity in two women and one man. Stimulation had not effect on seven patients. Electrical stimulation had not effect on grades one and three spasticity; it had effect on grades one-plus and two but not in all of the patients. The stimulation had effect on patients with good cognition who did their exercises carefully.

Conclusion: Sensory level electrical stimulation has temporary effect only on middle-grade spasticity in middle exercise sessions. There is not any effect in next session and efficacy of stimulation reduces and stops. This electrical stimulation cannot disappear the spasticity and does not have any effect on high-grade spasticity.

Keywords: Spasticity, Modified Ashworth scale, Stroke, Sensory level stimulation

Citation: Afshar-Safavi M, Dadgoo M, Sarrafzadeh J. **Immediate Effect of Sensory Level Stimulation on Spasticity in Patients with Post-stroke Hemiplegia.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(419): 124-7.

1- MSc Student, Department of Physiotherapy, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physiotherapy, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department of Physiotherapy, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mehdi Dadgoo, Email: dadgoo.m@iums.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 419, 3rd Week April 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://www.journals.mui.ac.ir/jims>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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