

### مقاله های پژوهشی

- ۵۸۰ ..... بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون .....  
احمد پراقی، عادلہ السادات طلایی زواره، مرجان منصوریان، نسترن ایزدی مود
- ۵۸۹ ..... *Cryptosporidium* در تشخیص عفونت *Dot Blot* در تشخیص عفونت .....  
فرزاد صالحی، رسول جعفری، سیده مریم شرفی، حسینعلی یوسفی، نادر پسته چیان، حسین یوسفی دارانی
- ۵۹۴ ..... مقایسه کیفیت دو نوع از محلول های تغذیه ای روده ای ( تجاری و غیر تجاری) و بررسی توانایی آن ها در تأمین نیازهای تغذیه ای بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه .....  
ناهید رضائی جلفایی، محمد حسین روحانی، مریم میرلوحی، مینا باباشاهی، سعید عباسی، پیمان ادیبی، احمد اسماعیل زاده، لیلا آزادبخت
- ۶۰۵ ..... بررسی پلی مورفسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پروستات .....  
زهره صدری، منوچهر توسلی، سیمین همتی، فروزان صفری

### مقاله مروری

- ۶۱۲ ..... التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول ها و عوامل التهابی .....  
علی رستمی، مجید خزاعی

### Original Articles

- Naltrexone in Unintentional Methadone Poisoning* ..... 588  
Ahmad Yaraghi, Adeleh Sadat Talaei-Zavareh, Marjan Mansourian, Nastaran Eizadi-Mood
- Sensitivity and Specificity of Dot Blot Method for Diagnosis of Cryptosporidium Infection* ..... 593  
Farzad Salehi, Rasool Jafari, Seyedeh Maryam Sharafi, Hoseinali Yousefi, Nader Pestehchian, Hosein Yousefi-Darani
- Evaluation of Nutritional Status in Patients Fed Enteral Nutrition Solutions (Commercial and Non-Commercial) and Comparison of Nutrient Contents in These Solutions* ..... 604  
Nahid Ramezani-Jolfaei, Mohammad Hossein Rouhani, Maryam Mirlohi, Mina Babashahi, Saied Abbasi, Peyman Adibi, Ahmad Esmailzadeh, Leila Azadbakht
- The Study of TAAAA Repeat Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Prostate Cancer* ..... 611  
Zahra Sadri, Manoochehr Tavassoli, Simin Hemati, Forouzan Safari

### Review Article

- Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators* ..... 622  
Ali Rostami, Majid Khazaei



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۸۴)، هفتم چهارم تیرماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

---

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	
وب سایت مجله: <a href="http://www.journals.mui.ac.ir/jims">http://www.journals.mui.ac.ir/jims</a>	
	دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲
	تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵
	http://farapub.com
	Email: farapublications@gmail.com
	انتشارات فرزاتگان راداندیش
	امور نشر:

---

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، 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. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۵۸۰..... بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون.....  
احمد یراقی، عادل‌السادات طلائی زواره، مرجان منصوریان، نسترن ایزدی‌مود
- ۵۸۹..... **Cryptosporidium** در تشخیص عفونت **Dot Blot** روش تشخیصی و ویژگی حساسیت و ویژگی روش تشخیصی  
فرزاد صالحی، رسول جعفری، سیده مریم شرفی، حسینعلی یوسفی، نادر پسته‌چیان، حسین یوسفی دارانی
- مقایسه کیفیت دو نوع از محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای ( تجاری و غیر تجاری) و بررسی توانایی آن‌ها در تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه.....  
ناهید رضانی جلفایی، محمد حسین روحانی، مریم میرلوحی، مینا باباشاهی، سعید عباسی، پیمان ادیبی، احمد اسماعیل‌زاده، لیلا آزادبخت
- ۶۰۵..... بررسی پلی مورفیسم تکرار **TAAAA** در ژن **p53** و ارتباط آن با سرطان پروستات.....  
زهرا صدری، منوچهر توسلی، سیمین همتی، فروزان صفری

### مقاله مروری

- ۶۱۲..... التهاب و آنژیوزنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی.....  
علی رستمی، مجید خزاعی

## بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون

احمد یراقی<sup>۱</sup>، عادل‌السادات طلایی زواره<sup>۲</sup>، مرجان منصوریان<sup>۳</sup>، نسترن ایزدی‌مود<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** امروزه، مسمومیت با متادون نه فقط در کسانی که قصد ترک مواد مخدر را دارند؛ بلکه حتی در کسانی که این دارو را به صورت اتفاقی و ناخواسته مصرف می‌کنند، رو به افزایش است. همچنین، عوارض و مرگ و میر ناشی از مسمومیت نیز افزایش یافته است. در درمان مسمومیت با متادون، نالوکسان به صورت تزریقی استفاده می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر نالتروکسان (آنتی‌دوت به صورت خوراکی) در مسمومیت غیر عمدی با متادون بود.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بود که بر روی ۶۴ بیمار مسموم غیر عمدی با متادون (در دو گروه مورد و شاهد) که دارای علائم بالینی مسمومیت بودند و به بخش مسمومین بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان از مهرماه سال ۱۳۹۲ تا مهر ماه ۱۳۹۳ مراجعه کرده بودند، انجام شد. پس از انجام اقدامات اولیه، هر دو گروه به دلیل کاهش سطح هوشیاری با یا بدون دپرسیون تنفسی، نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند تا هوشیاری به صورت کامل برگشت کرد. افراد گروه مورد، به محض بازگشت هوشیاری و توانایی بلع، یک عدد کپسول نالتروکسان ۲۵ میلی‌گرم دریافت کردند. علائم حیاتی و سطح هوشیاری در هر دو گروه مورد مطالعه از بدو ورود تا زمان ترخیص مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه‌ی متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون‌های t، ANOVA،  $\chi^2$  و Mann-Whitney استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن افراد در گروه مورد برابر با  $9/21 \pm 29/58$  سال و در گروه شاهد برابر با  $9/25 \pm 30/33$  سال بود. سطح هوشیاری بدو ورود در گروه مورد شامل  $53/5$  درصد گیج،  $37/2$  درصد لتارژیک،  $7/0$  درصد کنفیوژن و  $2/3$  درصد (۱ نفر) کما بود. سطح هوشیاری بدو ورود در گروه شاهد شامل  $42/9$  درصد گیج،  $52/4$  درصد لتارژیک و  $4/8$  درصد استیوپور (Stupor) بودند. تعداد ضربان قلب در بدو ورود در گروه مورد  $8/35 \pm 77/13$  و در گروه شاهد  $11/69 \pm 83/90$  بود. تعداد ضربان قلب چهار ساعت پس از دریافت دارو در گروه مورد  $5/93 \pm 81/37$  و در گروه شاهد برابر با  $4/92 \pm 86/71$  بود ( $P = 0/032$ ). با حذف زمان به عنوان عامل مخدوشگر، تعداد تنفس بین دو گروه معنی‌دار شد؛ به گونه‌ای که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه مورد  $2/87 \pm 15/46$  و در گروه شاهد  $2/59 \pm 15/71$  بود و چهار ساعت پس از دریافت نالتروکسان در گروه مورد برابر با  $1/10 \pm 17/66$  و در گروه شاهد برابر با  $1/98 \pm 17/42$  بود. تعداد تنفس در گروه شاهد کمتر از گروه مورد بود؛ با توجه به این نکته که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه شاهد بالاتر بود ( $P = 0/005$ ). تمامی بیماران در دو گروه، بهبودی کامل بدون عارضه داشتند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت‌کننده‌ی نالتروکسان، کمتر دچار دپرسیون تنفسی و تاکی‌کاردی می‌شوند که از جمله خطرناک‌ترین عوارض ناشی از مسمومیت با متادون می‌باشند.

**واژگان کلیدی:** نالتروکسان، نالوکسان، متادون، مصرف بیش از حد، مسمومیت

**ارجاع:** یراقی احمد، طلایی زواره عادل‌السادات، منصوریان مرجان، ایزدی‌مود نسترن. بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۵۸۸-۵۸۰

## مقدمه

درمان نگهدارنده در افراد وابسته به اپیوئید در ترک اعتیاد به روش MMT (Maintenance methadone therapy) استفاده می‌شود (۱-۳). موارد مصرف دیگر متادون در دردهای شدید و مزمن و سرفه‌ی مقاوم به درمان در سرطان‌های پیشرفته‌ی ریه می‌باشد (۳). به

متادون از مشتقات دی‌فنیل‌هپتان و آگونیسست گیرنده‌های  $\mu$  مواد مخدر می‌باشد. متادون، جهت جلوگیری از علائم محرومیت از مواد مخدر در سم‌زدایی کوتاه مدت، سم‌زدایی طولانی مدت و به عنوان

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

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

۳- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: izadi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: نسترن ایزدی‌مود

طور هم‌زمان متادون و هروئین مصرف می‌کردند، در معرض افزایش خطر رابدومیولیز و ایسکمی مغزی قرار داشته‌اند (۱۳).

متادون، از طریق یک سری مکانیسم‌های اصلی سبب مرگ می‌شود که شامل دپرسیون تنفسی، پنومونی آسپیراسیون، ادم ریوی و مشکلات قلبی می‌باشد (۱۴). در مطالعه‌ای که در نروژ انجام شد، ۸۵ درصد مرگ و میر افرادی که پس از مصرف متادون فوت کرده بودند، ناشی از متادون گزارش شد که اغلب همراه با داروهای دیگر مصرف شده بود (۱۵).

نالوکسان و نالتروکسان، آنتاگونیست‌های مواد مخدر می‌باشند. نالوکسان، با شروع اثر سریع در درمان اورژانسی مسمومیت با مواد مخدر مورد استفاده قرار می‌گیرد. Sullivan و Coffin، در مطالعه‌ای استفاده از نالوکسان را جهت کاهش مرگ و میر ناشی از مسمومیت در مصرف کنندگان هروئین مقرون به صرفه اعلام می‌کند (۱۶). همچنین، نالتروکسان که یک آنتاگونیست اویپوئیدی است، جهت سم‌زدایی و ترک در معتادان به اویپوئیدها استفاده می‌شود (۱۷-۱۹). ترکیبات آهسته رهش نالتروکسان، در برنامه‌ی ترک معتادان بسیار مؤثر بوده است و در پیش‌گیری از عود و ادامه‌ی ترک توصیه می‌شود (۲۰-۲۱).

در موارد ساپرس (سرکوب) تنفسی، از نالوکسان آنتاگونیست مخدرها (با شروع اثر ۳-۱ دقیقه و نیمه عمر سری متوسط ۸۱-۳۰ دقیقه) استفاده می‌شود (۲۲). نالتروکسان، یک آنتاگونیست اویپوئیدی با پیک اثر ۱ ساعت بعد (شروع اثر دیرتر نسبت به نالوکسان) اما طول اثر بیشتر (نیمه عمر سری ۴ ساعت) می‌باشد (۲۳). از این رو، نالتروکسان در موارد اورژانسی و دپرسیون تنفسی در مسمومیت با مواد مخدر انتخاب اول درمانی نیست، اما به دلیل طول اثر طولانی به عنوان داروی نگهدارنده ممکن است مفید باشد. در مطالعه‌ی پایلوت انجام شده، مشخص شد تنفس در بیمارانی که با مسمومیت غیر عمدی با متادون با کاهش سطح هوشیاری با یا بدون دپرسیون تنفسی مراجعه می‌نمایند، پس از دریافت نالوکسان بهبود یافته و هوشیاری بیمار بهتر شده است.

یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور مورد-شاهدی در خصوص بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت با متادون انجام گرفت که در معیار ورود، روش مطالعه و مداخله با مطالعه‌ی حاضر تفاوت‌هایی دارد.

از آن جایی که مداخله‌ی بالینی در خصوص مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر نالتروکسان به عنوان داروی نگه دارنده در پایداری علائم حیاتی، وضعیت تنفسی و تغییرات سطح هوشیاری بیمارانی در بیمارانی با مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام شد.

طور معمول، شرکت‌های داروسازی به منظور MMT، متادون را به صورت محلولی با طعم میوه می‌سازند. طعم خوب متادون موجب جذابیت آن برای کودکان می‌شود (۴).

امروزه، متادون بسیار مورد سوء استفاده قرار می‌گیرد؛ به طوری که روزانه حداقل چند بیمار مسموم با متادون (معتادان در حال ترک به روش MMT) به روش غیر عمدی به دلیل عدم آگاهی از فارماکوکینتیک این دارو اقدام به مصرف خودسرانه‌ی آن بیشتر از حد توصیه شده توسط پزشک می‌نمایند در حالی که اثر ضد دردی این دارو کوتاه و ۶-۴ ساعت و نیمه عمر دفعی آن بین ۴۸-۲۴ ساعت است. از طرفی، به دلیل در دسترس بودن متادون در خانواده‌ها، به صورت غیر عمدی توسط بچه‌ها و یا سایر اعضای خانواده نیز مصرف می‌شود و باعث بروز عوارض می‌شود؛ به طوری که روزانه تعداد زیادی از بیماران مسموم با متادون به صورت غیر عمدی به بخش مسمومین مراجعه می‌کنند.

به تازگی، مصرف متادون نه تنها در کسانی که مواد مخدر را ترک می‌کنند و باید درمان نگهدارنده را انجام دهند؛ بلکه حتی در کسانی که دارو را به صورت اتفاقی مصرف می‌کنند و همچنین، معتادان رو به افزایش است (۷-۵). مسمومیت با مواد مخدر، می‌تواند به طور اتفاقی (ناشی از مصرف بیش از حد در اثر سوء مصرف یا به طور اتفاقی توسط اطفال یا افراد مسن)، یا این که به طور عمدی و به منظور خودکشی یا دیگرکشی واقع شود (۸-۷).

متادون، یک آگونیست گیرنده‌های اویپوئیدی می‌باشد که اثرات متعددی بر روی سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا Central nervous system و عضلات صاف دارد. مسمومیت با متادون، تأثیرات تهدید کننده‌ی حیات دارد. تریاد کلاسیک علائم این مسمومیت شامل دپرسیون تنفسی و سیستم عصبی مرکزی و مردمک‌های میوتیک است که به دلیل اثرات طولانی مدت مسمومیت با متادون ممکن است چندین روز ادامه داشته باشد. مسمومیت با متادون، امکان دارد موجب کمای با تأخیر شود که به تزریق نالوکسان نیاز دارد (۹). به طور کلی، آثار سوء مصرف اویپوئیدها شامل هیپوونتیلاسیون، کاهش عملکرد ذهن، هیپوکسی و به ندرت ادم ریوی می‌باشد (۱۰). علائم CNS depression در اثر مسمومیت با متادون از خواب‌آلودگی تا کما متغیر است. دپرسیون تنفسی نماد مسمومیت جدی با متادون است و در ۵۰ درصد بیماران با دپرسیون سیستم عصبی مرکزی دیده می‌شود (۱۱). مسمومیت با متادون، می‌تواند به طور نادر علائم دیگری نیز داشته باشد؛ برای مثال، Christenson و Marjala، از دست دادن ناگهانی حس شنوایی در دو بیمار مسموم با متادون را گزارش داده است که البته طی ۲۴ ساعت به طور کامل شنوایی این دو بیمار بهبود یافته است (۱۲). همچنین، افرادی که به

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی آینده‌نگر بود. جامعه‌ی مورد مطالعه، کلیه‌ی بیماران مسموم با متادون را که به بخش مسمومین بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان از مهرماه سال ۱۳۹۲ تا مهرماه سال ۱۳۹۳ مراجعه کرده بودند، شامل می‌شد. جهت مقایسه‌ی میانگین صفت مورد نظر در دو گروه مورد مقایسه و با فرض برابری واریانس‌ها در دو گروه که بر اساس مقالات منتشر شده برابر مقدار یک اختیار گردید، در سطح خطای ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با اختیار میزان اندازه‌ی اثر (d) ۰/۷ در هر گروه، حجم نمونه‌ای معادل ۴۰ نفر بر اساس فرمول مربوط در نظر گرفته شد؛ یعنی در مجموع ۸۰ نمونه وارد مطالعه شدند.

معیار ورود شامل بیماران ۶۰-۱۸ سال مسموم غیر عمدی با متادون بود که با کاهش سطح هوشیاری یا با بدون دپرسیون تنفسی مراجعه کرده، سابقه‌ی اعتیاد نداشتند و تحت درمان MMT نبودند. بیمارانی که به دنبال دریافت نالوکسان دچار علائم محرومیت از مواد مخدر (Withdrawal) شدند، از مطالعه خارج گردیدند.

بیماران با مسمومیت توأم متادون و سایر داروهای آرام‌بخش هیپنوتیک، بیمارانی که با رضایت شخصی ترخیص می‌شدند، بیمارانی که پس از دریافت نالوکسان بار دیگر دچار دپرسیون تنفسی، آپنه و یا علائم Withdrawal شده بودند و یا نیاز به نالوکسان داشتند، از مطالعه خارج شدند.

کلیه‌ی بیماران مسموم غیر عمدی با متادون که دارای علائم بالینی مسمومیت از قبیل کاهش سطح هوشیاری و مردمک میوتیک (Pin point)، یا با بدون دپرسیون تنفسی (تنفس کمتر از ۱۲) و یا آپنه بودند، پس از انجام اقدامات حمایتی اولیه تحت درمان لازم توسط پزشک مربوط قرار گرفتند. در بدو ورود، تعداد تنفس، سطح هوشیاری و اشباع اکسیژن خون شریانی بیماران اندازه‌گیری شد. بیماران در دو گروه قرار گرفتند و به پالس‌اکسی‌متری متصل شدند. گروه اول (مورد) به دلیل کاهش سطح هوشیاری یا با بدون دپرسیون تنفسی نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند و به محض بازگشت هوشیاری و توانایی بلع، یک عدد کپسول نالوکسان ۲۵ میلی‌گرم (داروسازی ایران دارو) حل شده در یک لیوان آب‌میوه به طور خوراکی و آهسته دریافت کردند. نیم ساعت بعد، کپسول ۲۵ میلی‌گرمی دوم را نیز دریافت نمودند.

گروه دوم (شاهد)، به دلیل کاهش سطح هوشیاری یا با بدون دپرسیون تنفسی، نالوکسان ۰/۴ میلی‌گرم وریدی دریافت کردند و پس از هوشیاری، تحت نظر قرار گرفتند. هر دو گروه پس از تجویز نالوکسان و بازگشت سطح هوشیاری، جهت بررسی برگشت علائم، تحت نظر قرار گرفتند. تمامی بیماران، تحت پالس‌اکسی‌متری بودند و

اکسیژن با ماسک ۱۰-۵ لیتر در دقیقه دریافت می‌کردند. زمان بازگشت هوشیاری و بیدار شدن پس از دریافت نالوکسان و زمان بازگشت علائم مسمومیت (کاهش سطح هوشیاری) و دپرسیون تنفسی ثبت می‌گردید. در صورتی که بیماران در هر دو گروه، دوباره دچار دپرسیون تنفسی، آپنه و هر گونه علائم Withdrawal می‌شدند یا نیاز به نالوکسان پیدا می‌کردند، از مطالعه خارج می‌شدند و توسط پزشک معالج نالوکسان دریافت می‌نمودند.

کلیه‌ی اطلاعات بیماران شامل عوامل دموگرافیک، علائم بالینی، علائم حیاتی و تغییرات آن‌ها در طی ساعات بستری، ثبت گردید و در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد.

آنالیزهای آماری در دو بخش توصیفی و تحلیلی ارائه گردید. در بخش توصیفی، میانگین و انحراف معیار مدت زمان بازگشت علائم مسمومیت با متادون، به عنوان متغیر اصلی در گروه‌های مختلف ارائه گردید و تمامی خواص دموگرافیک و بالینی بیماران نیز بر اساس معیارهای توصیفی گزارش شد. در بخش تحلیلی، بنا بر برقراری پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون‌های متناسب پارامتری و ناپارامتری استفاده شد.

برای آنالیز یافته‌های کیفی از آزمون  $\chi^2$  و برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون Independent t استفاده شد. جهت بررسی تفاوت بین گروه‌های مورد مطالعه بر اساس رویکردهای مطالعه، با در نظر گرفتن روند زمانی تغییر متغیرها در دو گروه، از آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری استفاده گردید. در صورت برقرار نبودن مفروضات اولیه همانند طبیعی بودن از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. تمامی آزمون‌ها در سطح خطای ۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

## یافته‌ها

از بین ۸۰ نفر بیمار که وارد مطالعه شدند، ۱۶ نفر به دلیل برخورداری از معیارهای خروج بررسی نشدند. از میان ۶۴ نفر باقی‌مانده، تعداد ۳۰ نفر (۴۶/۹ درصد) مرد و ۳۴ نفر (۵۳/۱ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد در گروه دریافت‌کننده‌ی نالوکسان برابر با  $29/58 \pm 9/21$  سال و در گروه بدون دریافت نالوکسان، برابر با  $30/33 \pm 9/25$  سال بود ( $P = 0/761$ ).

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر در خصوص بررسی متغیرهای دموگرافیک و متغیرهای کیفی بین دو گروه، نشان داد که تنها جنسیت و نوع مصرف متادون بین دو گروه معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که فراوانی زنان در گروه مورد ۷۹/۴ درصد و در گروه شاهد ۲۰/۶ درصد بود (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی متغیرهای دموگرافیک و مورد مطالعه در بیماران دو گروه

متغیر	گروه	مورد	شاهد	مقدار P
جنسیت	مرد	۱۶ (۵۳/۳)	۱۴ (۴۶/۷)	۰/۰۳۵
	زن	۲۷ (۷۹/۴)	۷ (۲۰/۶)	
انجام شستشوی معده	دارد	۳۰ (۶۹/۸)	۱۳ (۳۰/۲)	۰/۵۷۸
	ندارد	۱۳ (۶۱/۹)	۸ (۳۸/۱)	
تجویز شارکول	دارد	۳۰ (۶۹/۸)	۱۳ (۳۰/۲)	۰/۵۷۸
	ندارد	۱۳ (۶۱/۹)	۸ (۳۸/۱)	
سابقه‌ی خودکشی	دارد	۳ (۶۰/۰)	۲ (۴۰/۰)	> ۰/۹۹۹
	ندارد	۴۰ (۶۷/۸)	۱۹ (۳۲/۲)	
سابقه‌ی مشکلات روانی	دارد	۲ (۱۰۰)	۰ (۰)	۰/۵۵۲
	ندارد	۴۱ (۶۶/۱)	۲۱ (۳۳/۹)	
سطح هوشیاری بدو ورود	گیج	۲۳ (۷۱/۹)	۹ (۲۸/۱)	۰/۲۵۱
	لنارژیک (خواب‌آلود)	۱۶ (۵۹/۳)	۱۱ (۴۰/۷)	
	کانفیوژن (عدم آگاهی و Orientation)	۳ (۱۰۰)	۰ (۰)	
	استیوپور (Stupor)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	
	کما	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	
شکل متادون	شربت	۳۶ (۶۹/۲)	۱۶ (۳۰/۸)	۰/۵۰۷
	قرص	۷ (۵۸/۳)	۵ (۴۱/۷)	
مردمک	میوز	۲۲ (۶۶/۷)	۱۱ (۳۳/۳)	> ۰/۹۹۹
	طبیعی	۲۱ (۶۷/۷)	۱۰ (۳۲/۳)	

و تاکی‌کاردی شده بودند.

با انجام آنالیز Repeated measures ANOVA. تنها متغیر ضربان قلب میان دو گروه معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۰۱$ ). با حذف عوامل مخدوشگر از جمله سن و جنس، مشخص شد که متغیرهایی نظیر درجه‌ی حرارت، تعداد تنفس و فشار خون سیستول و دیاستول از لحاظ آماری باز هم تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما تعداد ضربان قلب بین دو گروه معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد، بالاتر از گروه مورد بود ( $P = ۰/۰۰۲$ ).

با حذف زمان به عنوان عامل مخدوشگر، مشخص شد که تمام متغیرهای مورد نظر مانند درجه‌ی حرارت، تعداد ضربان قلب و فشار خون سیستول و دیاستول از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نداشته اما تعداد تنفس بین دو گروه معنی‌دار شد؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد کمتر از گروه مورد بود. با توجه به این نکته که در بدو ورود تعداد تنفس در گروه شاهد بالاتر بود ( $P = ۰/۰۰۵$ ). متغیرهای مورد بررسی در بدو ورود و ساعات بعد در جدول‌های ۱ و ۲ آمده است. تمامی بیماران در دو گروه بهبودی کامل بدون عارضه داشتند و نیاز به بستری در Intensive care unit (ICU) پیدا نکردند.

در زمینه‌ی بررسی متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود بیماران، مشخص شد که فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب میان دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت؛ به گونه‌ای که فشار خون سیستولیک در بیماران گروه مورد برابر با ۱۰۹/۴۱ میلی‌متر جیوه در گروه شاهد برابر با ۱۱۶/۵۷ میلی‌متر جیوه بود ( $P = ۰/۰۲۸$ ). همچنین، تعداد ضربان قلب در گروه مورد برابر با ۷۷/۱۳ و در گروه شاهد برابر با ۸۳/۹ بود ( $P = ۰/۰۱۰$ ).

در بررسی متغیرهای همودینامیک در بیماران هر دو گروه در طی ساعات اولیه پس از دریافت دارو مشخص شد که تنها متغیری که میان دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار شد، تعداد ضربان قلب چهار ساعت پس از دریافت دارو بود؛ به گونه‌ای که در گروه مورد برابر با ۸۱/۳۷ و در گروه شاهد برابر با ۸۶/۷۱ بود ( $P = ۰/۰۳۲$ ) (جدول ۲).

مقایسه‌ی میانگین  $\pm$  انحراف معیار علائم حیاتی بیماران در طی ساعات بین دو گروه و در هر گروه در طی زمان‌های مختلف در جدول‌های ۳ و ۴ آمده است. بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت‌کننده‌ی نالتروکسان (گروه مورد) کمتر دچار دپرسیون تنفسی

جدول ۲. متغیرهای کمی و علائم حیاتی در بدو ورود در بیماران دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار	مقدار P بین گروهی
مدت بستری (ساعت)	نالتروکسان	۴۳	$14/13 \pm 7/23$	۰/۳۵۲
	شاهد	۲۱	$21/80 \pm 17/57$	
سن (سال)	نالتروکسان	۴۳	$29/58 \pm 9/21$	۰/۷۶۱
	شاهد	۲۱	$30/33 \pm 9/25$	
درجه‌ی حرارت بدو ورود (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۴۳	$36/85 \pm 0/27$	۰/۱۳۷
	شاهد	۲۱	$36/95 \pm 0/15$	
تعداد نبض بدو ورود (در دقیقه)	نالتروکسان	۴۳	$77/13 \pm 8/35$	۰/۰۱۰
	شاهد	۲۱	$83/90 \pm 11/69$	
تعداد تنفس بدو ورود (در دقیقه)	نالتروکسان	۴۳	$15/46 \pm 2/87$	۰/۷۲۹
	شاهد	۲۱	$15/71 \pm 2/59$	
فشار خون سیستول بدو ورود (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۴۳	$109/41 \pm 10/07$	۰/۰۲۸
	شاهد	۲۱	$116/57 \pm 12/46$	
فشار خون دیاستول بدو ورود (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۳۷	$71/45 \pm 7/20$	۰/۷۷۶
	شاهد	۲۰	$72/05 \pm 7/54$	
اشباع اکسیژن بدو ورود (درصد)	نالتروکسان	۴۲	$90/33 \pm 17/21$	۰/۲۸۷
	شاهد	۲۱	$93/47 \pm 5/60$	
مدت زمان برگشت کامل سطح هوشیاری (دقیقه)	نالتروکسان	۴۲	$192/14 \pm 159/28$	۰/۰۸۳
	شاهد	۱۹	$263/68 \pm 218/99$	
مدت زمان برگشت مجدد کاهش سطح هوشیاری (دقیقه)	نالتروکسان	۴۲	$64/80 \pm 10/00$	۰/۳۲۳
	شاهد	۱۹	-	

کلاسیک علائم این مسمومیت، شامل دپرسیون تنفسی و سیستم عصبی مرکزی و میوز مردمک‌ها می‌باشد که به دلیل اثرات طولانی مدت مسمومیت با متادون، ممکن است چندین روز ادامه داشته باشد. مسمومیت با متادون، امکان دارد موجب کمای با تأخیر شود که به تزریق نالوکسان نیاز دارد (۹). دپرسیون تنفسی، از جمله مهم‌ترین عوارض این دارو است و برادی‌پنه، مهم‌ترین عامل پیش‌گویی کننده برای این عارضه می‌باشد (۲۶). زمانی که برای بیماران مسموم با این ماده‌ی مخدر، دپرسیون تنفسی احتمال داده شود، تمرکز تیم پزشکی برای این بیماران، بر روی راه‌های هوایی می‌باشد که برادی‌پنه و افزایش Partial pressure of carbon dioxide (PCO<sub>2</sub>) در Arterial blood gas (ABG) از جمله عوامل مهم و قابل اعتماد برای نشان دادن هایپوونتیلاسیون در بیماران است.

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت غیر عمدی با متادون انجام گرفت. از میان ۶۴ نفر از مراجعین مرکز آموزشی-درمانی نور و حضرت علی اصغر (ع) اصفهان که وارد این مطالعه شدند، تعداد ۳۰ نفر (۴۶/۹ درصد) مرد و ۳۴ نفر (۵۳/۱ درصد) زن بودند. میانگین سن افراد در گروه مورد  $29/58 \pm 9/21$  سال و در گروه شاهد  $30/33 \pm 9/25$  سال بود.

## بحث

متادون، اپیوئیدی سنتتیک و طولانی اثر است که برای درمان اعتیاد و دردهای مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد. بررسی داده‌های دپارتمان الزام حقوق در فلوریدا نشان می‌دهد مرگ و میر ناشی از متادون در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۱ رو به افزایش بوده است (۲۴). درمان جایگزینی با متادون در ایران در سال ۱۳۸۲ شروع شد و به تدریج گسترش یافت؛ به طوری که امروزه بیش از ۱۵۰۰ مرکز MMT در کشور فعال است. به دنبال رواج این روش درمانی، متادون به صورت غیر ایمن وارد خانواده‌ها شد و در معرض سوء استفاده و در معرض تماس اتفاقی کودکان قرار گرفت و موارد مسمومیت و مرگ و میر ناشی از آن افزایش یافت. افزایش مصرف متادون از یک سو و عدم انجام اقدامات لازم برای پیش‌گیری از مسمومیت با این ماده‌ی خطرناک در جامعه، از سویی دیگر باعث شده است که این مسمومیت به تهدیدی جدی برای خانواده‌ها به خصوص کودکان تبدیل گردد (۲۵).

متادون، یک آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشد که اثرات متعددی بر روی سیستم عصبی مرکزی و عضلات صاف دارد. عملکرد متادون، از نظر کیفیت و کمیت، شبیه مورفین است. مسمومیت با متادون، تأثیرات تهدید کننده‌ی حیات دارد. تریاد

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین (خطای استاندارد) علائم حیاتی بیماران در طی ساعات بین دو گروه

متغیر	گروه	ساعت اول	مقدار P بین گروهی	ساعت دوم	مقدار P بین گروهی	ساعت سوم	مقدار P بین گروهی	ساعت چهارم	مقدار P بین گروهی
تعداد نبض (در دقیقه)	نالتروکسان	۸۰/۶۰ ± ۱۱/۱۶	۰/۱۰۷	۷۸/۹۷ ± ۶/۶۲	۰/۰۵۶	۸۰/۹۳ ± ۸/۹۲	۰/۴۰۵	۸۱/۳۷ ± ۵/۹۳	۰/۰۳۶
	شاهد	۸۵/۷۷ ± ۱۱/۴۷		۸۳/۰۵ ± ۸/۴۸		۸۳/۷۰ ± ۹/۶۲		۸۶/۷۱ ± ۴/۹۲	
تعداد تنفس (در دقیقه)	نالتروکسان	۱۷/۳۷ ± ۱/۳۶	۰/۵۸۶	۱۷/۵۵ ± ۱/۲۵	۰/۸۵۳	۱۷/۹۰ ± ۱/۷۷	۰/۱۴۳	۱۷/۶۶ ± ۱/۱۰	۰/۶۷۳
	شاهد	۱۷/۶۱ ± ۱/۹۴		۱۷/۴۷ ± ۱/۹۰		۱۷/۰۰ ± ۱/۳۳		۱۷/۴۲ ± ۱/۹۸	
درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۳۶/۸۴ ± ۰/۱۷	۰/۴۶۶	۳۶/۹۱	۰/۱۱۵	۳۶/۹۲	۰/۹۹۵	۳۶/۸۹	۰/۳۹۵
	شاهد	۳۶/۸۸ ± ۰/۱۵		۳۶/۷۹		۳۶/۹۲		۳۶/۸۲	
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۱۰۹/۷۰ ± ۱۱/۳۲	۰/۷۵۵	۱۱۳/۱۸ ± ۱۸/۷۲	۰/۱۵۰	۱۰۹/۹۱ ± ۱۱/۹۶	۰/۶۶۸	۱۰۴/۰۰ ± ۲۱/۷۸	۰/۸۸۵
	شاهد	۱۱۰/۶۷ ± ۱۰/۲۰		۱۰۵/۸۸ ± ۱۰/۷۱		۱۰۸/۰۰ ± ۱۰/۷۷		۱۰۵/۳۳ ± ۸/۲۸	
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۶۸/۴۲ ± ۱۰/۶۵	۰/۷۸۱	۷۳/۲۱ ± ۱۶/۵۵	۰/۵۵۷	۶۹/۰۰ ± ۹/۶۳	۰/۳۹۳	۶۴/۰۵ ± ۱۰/۹۲	۰/۵۸۴
	شاهد	۶۷/۵۰ ± ۶/۲۱		۶۹/۵۰ ± ۹/۰۵		۷۴/۰۰ ± ۵/۲۹		۶۸/۰۰ ± ۲۰/۴۶	

جدول ۴. میانگین ± خطای استاندارد علائم حیاتی بیماران گروه‌های مورد و شاهد در طی ساعات اولیه‌ی بستری

متغیر	گروه	بدو ورود	ساعت اول	ساعت دوم	ساعت سوم	ساعت چهارم	مقدار P درون گروهی
تعداد نبض (در دقیقه)	نالتروکسان	۷۷/۱۳ ± ۸/۳۵	۸۰/۶۰ ± ۱۱/۱۶	۷۸/۹۷ ± ۶/۶۲	۸۰/۹۳ ± ۸/۹۲	۸۱/۳۷ ± ۵/۹۳	۰/۵۷۰
	شاهد	۸۳/۹۰ ± ۱۱/۶۹	۸۵/۷۷ ± ۱۱/۴۷	۸۳/۰۵ ± ۸/۴۸	۸۳/۷۰ ± ۹/۶۲	۸۶/۷۱ ± ۴/۹۲	۰/۶۳۰
تعداد تنفس (در دقیقه)	نالتروکسان	۱۵/۴۶ ± ۲/۸۷	۱۷/۳۷ ± ۱/۳۶	۱۷/۵۵ ± ۱/۲۵	۱۷/۹۰ ± ۱/۷۷	۱۷/۶۶ ± ۱/۱۰	۰/۹۶۰
	شاهد	۱۵/۷۱ ± ۲/۸۷	۱۷/۶۱ ± ۱/۹۴	۱۷/۴۷ ± ۱/۹۰	۱۷/۰۰ ± ۱/۳۳	۱۷/۴۲ ± ۱/۹۸	۰/۰۳۶
درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	نالتروکسان	۳۶/۸۵ ± ۰/۲۷	۳۶/۸۴ ± ۰/۱۷	۳۶/۹۱ ± ۰/۲۱	۳۶/۹۲ ± ۰/۱۵	۳۶/۸۹ ± ۰/۱۷	۰/۹۰۰
	شاهد	۳۶/۹۵ ± ۰/۱۵	۳۶/۸۸ ± ۰/۱۵	۳۶/۷۹ ± ۰/۳۴	۳۶/۹۲ ± ۰/۱۳	۳۶/۸۲ ± ۰/۲۰	۰/۵۳۰
فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۱۰۹/۴۱ ± ۱۰/۰۷	۱۰۹/۶۹ ± ۱۱/۳۲	۱۱۳/۱۷ ± ۱۸/۷۲	۱۰۹/۹۰ ± ۱۱/۹۶	۱۰۴/۰۰ ± ۲۱/۷۸	۰/۸۳۰
	شاهد	۱۱۶/۵۷ ± ۱۲/۴۶	۱۱۰/۶۶ ± ۱۰/۲۰	۱۰۵/۸۷ ± ۱۰/۷۱	۱۰۸/۰۰ ± ۱۰/۷۷	۱۰۵/۳۳ ± ۸/۲۸	۰/۹۶۰
فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	نالتروکسان	۷۱/۴۵ ± ۷/۲۰	۶۸/۴۱ ± ۱۰/۶۵	۷۳/۲۱ ± ۱۶/۵۵	۶۹/۰۰ ± ۹/۶۳	۶۴/۰۵ ± ۱۰/۹۲	۰/۲۹۰
	شاهد	۷۲/۰۵ ± ۷/۵۴	۶۷/۵۰ ± ۶/۲۱	۶۹/۵۰ ± ۹/۰۵	۷۴/۰۰ ± ۵/۲۹	۶۸/۰۰ ± ۲۰/۴۶	۰/۹۹۰

تفاوت مطالعه‌های پیش‌گفته و مطالعه‌ی حاضر در روش اجرا و معیار خروج می‌باشد.

نالوکسان، درمان انتخابی برای دپرسیون تنفسی ایجاد شده‌ی ناشی از مواد مخدر می‌باشد (۳۰) که به علت طولانی اثر بودن مسمومیت با متادون، دزهای بالای نالوکسان به همراه تکرار آن حتی پس از بهبود دپرسیون تنفسی در بیماران مسموم لازم است (۳۱-۳۴). از این رو، نالتروکسان به عنوان درمان برتر در اختیار قرار دارد که در مطالعه‌ی حاضر نیز دریافت تنها یک دز برای بیماران کافی بود. برخی از مقالات چاپ شده اعتقاد بر این دارند که بیماران دچار مسمومیت با متادون، باید ۸ ساعت تحت نظر باشند و پس از سپری شدن این زمان در صورتی که ۶ ساعت از دریافت نالوکسان گذشته باشد و شواهدی از دپرسیون تنفسی و هوشیاری وجود نداشته باشد، ترخیص گردند.

در مطالعه‌ای با موضوع مشابه، بر خلاف مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری در مدت زمان بستری میان بیماران گروه مورد و گروه شاهد یافت شد (۲۷) و این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی معنی‌داری در مدت زمان بستری میان دو گروه یافت نشد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو با نظریه‌ی Howland و Nelson می‌باشد؛ آنان بیان کردند که مسمومیت با متادون و یا هر ماده‌ی آگونیست اپیوئید  $\mu$  طولانی اثر، می‌تواند به وسیله‌ی تجویز نالتروکسان کنترل شود (۳۵).

در پایان، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بیماران دچار مسمومیت با متادون و دریافت کننده‌ی نالتروکسان، کمتر دچار دپرسیون تنفسی و تاکی‌کاردی می‌شوند که از جمله خطرناک‌ترین عوارض ناشی از مسمومیت با متادون می‌باشند.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۲۲۸۹ بوده و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور مورد-شاهدی در خصوص بررسی اثر نالتروکسان در مسمومیت با متادون توسط آقابیک‌لویی و همکاران انجام گرفت؛ به این صورت که تعداد ۵۴ نفر از بالغین (بالای ۱۴ سال) غیر معتاد به اپیوئید که با مسمومیت حاد با متادون به بیمارستان لقمان حکیم تهران مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. معیار ورود بیماران و مقدار دز اولیه‌ی نالتروکسان در این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر تفاوت داشت. در مطالعه‌ی تهران، بیماران کیسول ۵۰ میلی‌گرمی نالتروکسان دریافت کردند. ۱۳ نفر از تعداد کل ۵۴ نفر مورد مطالعه‌ی آن‌ها نیاز به تزریق مداوم نالوکسان داشتند که ۱۲ بیمار در گروه شاهد بودند و تنها یک بیمار در گروه مورد، نیازمند تجویز دز بلوس ویریدی ۰/۴ میلی‌گرم نالوکسان شد (۲۷).

در مطالعه‌ی Camarasa و همکاران مشاهده شد که نالتروکسان، سبب بهبود زودرس بیماران می‌شود؛ به گونه‌ای که در پایان روز دوم، تمام بیماران بهبود کامل داشتند و این در حالی است که متادون، دارویی طولانی اثر است و مسمومیت آن با استفاده از درمان‌هایی که هم اکنون انجام می‌شود، تا یک هفته طول می‌کشد (۲۸).

Sullivan و Urban مطالعه‌ی Chart-review ۱۲ ماهه‌ای بر روی ۵ بیمار بستری (۳ مرد و ۲ زن) وابسته به متادون در یک مرکز اعتیاد در بیمارستان دانشگاهی در Morgantown, West Virginia انجام دادند. این بیماران، مصرف روزانه‌ی ۱۳۰-۷۰ میلی‌گرم متادون داشتند. ابتدا قرص کلونیدین ۰/۲ میلی‌گرم به بیماران داده شد و پس از آموزش علائم Withdrawal به آن‌ها، دز شروع ۲۵ میلی‌گرمی نالتروکسان برای آن‌ها تجویز گردید. سپس، دز ۶-۴ میلی‌گرمی نالوکسان-بوپره نورفین داده شد. علائم Withdrawal (شروع به صورت تهوع، استفراغ، اسهال، رینوره، درد عضلانی، بی‌قراری و کرامپ‌های شکمی) به طور متوسط ۴۵ دقیقه بعد از مصرف نالتروکسان رخ داد. در ۲۴ ساعت اول درمان نالوکسان-بوپره نورفین، دز نگهدارنده برای بدون علامت بودن بیمار به دست آمد. سپس، این دز به تدریج بر اساس علائم بالینی هر بیمار کاهش یافت و در نهایت قطع گردید. نتایج این مطالعه، کاهش دز متادون ۳-۵ میلی‌گرم در هفته را تأیید کرد و ممکن است تحریک علائم Withdrawal با نالتروکسان و سپس دریافت نالوکسان-بوپره نورفین مؤثر و مفید باشد که نیازمند انجام کارآزمایی بالینی کنترل شده می‌باشد (۲۹).

### References

1. Layson-Wolf C, Goode JV, Small RE. Clinical use of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16(1): 29-59.
2. Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Sharifian Z, Feizi A, Hedayati M, Sabzghabae AM. Clinical presentation and the outcome of therapy in a cohort of patients with methadone toxicity in Iran. *Mater Sociomed* 2015; 27(4): 276-9.
3. Taheri F, Yaraghi A, Sabzghabae AM, Moudi M, Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, et al. Methadone toxicity in a poisoning referral center. *J Res Pharm Pract* 2013; 2(3): 130-4.
4. Roland EH, Lockitch G, Dunn HG, Peacock D, Pirie GE. Methadone poisoning due to accidental



- contamination of prescribed medication. *Can Med Assoc J* 1984; 131(11): 1357-8.
5. Peles E, Schreiber S, Adelson M. 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend* 2010; 107(2-3): 141-8.
  6. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94(1-3): 151-7.
  7. Goldman AL, Enquist RW. Methadone pulmonary edema. *Chest* 1973; 63(2): 275-6.
  8. Schwartz M. Opiates and Narcotics. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. *Clinical Management Of Poisoning And Drug Overdose*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998. p. 505-19.
  9. LoVecchio F, Pizon A, Riley B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med* 2007; 25(1): 57-9.
  10. Daugherty LE. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for methadone-induced pulmonary edema. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27(7): 633-4.
  11. Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4): 457-70.
  12. Christenson BJ, Marjala AR. Two cases of sudden sensorineural hearing loss after methadone overdose. *Ann Pharmacother* 2010; 44(1): 207-10.
  13. Hsu WY, Chiu NY, Liao YC. Rhabdomyolysis and brain ischemic stroke in a heroin-dependent male under methadone maintenance therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120(1): 76-9.
  14. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19(8): 565-76.
  15. Bernard JP, Havnes I, Slordal L, Waal H, Morland J, Khiabani HZ. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int* 2013; 224(1-3): 111-6.
  16. Coffin PO, Sullivan SD. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann Intern Med* 2013; 158(1): 1-9.
  17. Reece AS. Favorable mortality profile of naltrexone implants for opiate addiction. *J Addict Dis* 2010; 29(1): 30-50.
  18. Kjome KL, Moeller FG. Long-acting injectable naltrexone for the management of patients with opioid dependence. *Subst Abuse* 2011; 5: 1-9.
  19. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet* 2011; 377(9776): 1506-13.
  20. Mannelli P, Patkar AA, Peindl K, Gorelick DA, Wu LT, Gottheil E. Very low dose naltrexone addition in opioid detoxification: a randomized, controlled trial. *Addict Biol* 2009; 14(2): 204-13.
  21. Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(11): 1727-40.
  22. Straus MM, Ghitza UE, Tai B. Preventing deaths from rising opioid overdose in the US - the promise of naloxone antidote in community-based naloxone take-home programs. *Subst Abuse Rehabil* 2013; 2013(4).
  23. Crabtree BL. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clin Pharm* 1984; 3(3): 273-80.
  24. Graham NA, Merlo LJ, Goldberger BA, Gold MS. Methadone- and heroin-related deaths in Florida. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34(3): 347-53.
  25. Gibson JC, Vulliamy A. Accidental methadone poisoning in children: a call for Canadian research action. *Child Abuse Negl* 2010; 34(8): 553-4.
  26. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1991; 20(3): 246-52.
  27. Aghabiklooei A, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Shadnia S, Mashayekhian M, Rahimi M, et al. Effectiveness of naltrexone in the prevention of delayed respiratory arrest in opioid-naive methadone-intoxicated patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 903172.
  28. Camarasa X, Khazaal Y, Besson J, Zullino DF. Naltrexone-assisted rapid methadone discontinuation: a pilot study. *Eur Addict Res* 2007; 13(1): 20-4.
  29. Urban V, Sullivan R. Buprenorphine rescue from naltrexone-induced opioid withdrawal during relatively rapid detoxification from high-dose methadone: a novel approach. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5(4): 56-8.
  30. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med* 1986; 15(5): 566-70.
  31. Osterwalder JJ. Naloxone--for intoxications with intravenous heroin and heroin mixtures--harmless or hazardous? A prospective clinical study. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(4): 409-16.
  32. Dowling J, Isbister GK, Kirkpatrick CM, Naidoo D, Graudins A. Population pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and intranasal naloxone in human volunteers. *Ther Drug Monit* 2008; 30(4): 490-6.
  33. Gill JR, Graham SM. Ten years of "body packers" in New York City: 50 deaths. *J Forensic Sci* 2002; 47(4): 843-6.
  34. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Body packing--the internal concealment of illicit drugs. *N Engl J Med* 2003; 349(26): 2519-26.
  35. Howland MA, Nelson L. Opioid antagonists. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 579-85.

## Naltrexone in Unintentional Methadone Poisoning

Ahmad Yaraghi<sup>1</sup>, Adeleh Sadat Talaei-Zavareh<sup>2</sup>, Marjan Mansourian<sup>3</sup>, Nastaran Eizadi-Mood<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Methadone toxicity is rising not only in those who are under maintenance methadone therapy (MMT) treatment but also in those who face accidentally to drugs, which result in increased morbidity and mortality. Naloxone is used for the treatment of methadone poisoning. The aim of this study was to evaluate the effect of oral naltrexone on treatment of unintentional methadone poisoning.

**Methods:** The study was a prospective clinical trial, included 64 patients with clinical signs of methadone intoxication who were referred to Noor and Ali-Asghar Hospital Poison Center between October 2013 and October 2014 in Isfahan, Iran. Patients were randomly divided into two groups: case and control. Both groups received naloxone 0.4 mg IV due to loss of consciousness with or without respiratory depression however the case group also received naltrexone 25 mg capsule after awaking. The vital signs in both groups were studied during hospitalization. The variables were compared using t test, ANOVA, chi-square and Mann-Whitney tests.

**Findings:** The mean  $\pm$  SD age of patients in the group receiving naltrexone was  $29.58 \pm 9.21$  years and in control group was  $30.33 \pm 9.25$  years. Heart rate four hours after taking naloxone in the group receiving naltrexone and control group was  $81.37 \pm 5.93$  and  $86.71 \pm 4.92$ , respectively ( $P = 0.032$ ). By eliminating time as confounding factor, respiratory rate was significantly different between the two groups, that in the control group was lower than case ( $P = 0.005$ ). All patients survived without complications.

**Conclusion:** This study showed that patients receiving naltrexone due to methadone poisoning had less respiratory depression and tachycardia.

**Keywords:** Naltrexone, Naloxone, Methadone, Overdose, Toxicity, Poisoning

**Citation:** Yaraghi A, Talaei-Zavareh AS, Mansourian M, Eizadi-Mood N. **Naltrexone in Unintentional Methadone Poisoning.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 580-8.

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

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

3- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Isfahan n University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Clinical Toxicology, School of Medicine, Isfahan n University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Nastaran Eizadi-Mood, Email: izadi@med.mui.ac.ir

## بررسی حساسیت و ویژگی روش تشخیصی Dot blot در تشخیص عفونت Cryptosporidium

فرزاد صالحی<sup>۱</sup>، رسول جعفری<sup>۲</sup>، سیده مریم شرفی<sup>۳</sup>، حسینعلی یوسفی<sup>۴</sup>، نادر پسته‌چیان<sup>۵</sup>، حسین یوسفی دارانی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** Cryptosporidiosis یکی از علل مهم اسهال در انسان و حیوانات می‌باشد. تشخیص این بیماری، بر پایه‌ی استفاده از روش‌های میکروسکوپی با حساسیت پایین است. هدف از انجام این مطالعه، استفاده از روش Dot blot جهت شناسایی انگل بود.

**روش‌ها:** ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع از گوساله‌های شیرخوار جمع‌آوری شد و با استفاده از روش فرمالین اتر، روی آن‌ها تغلیظ انجام گرفت. سپس، نمونه‌ها به روش Ziehl-Neelsen اصلاح شده، رنگ‌آمیزی شدند و در نهایت، کل نمونه‌ها به روش Dot blot مورد آزمایش قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** اوووسیست گونه‌های Cryptosporidium، در ۴۰ (۳۰/۵ درصد) نمونه از ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع با استفاده از روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen تشخیص داده شدند، اما ۴۹ (۳۷/۴ درصد) نمونه از نمونه‌ها با استفاده از روش Dot blot از نظر آنتی‌ژن Cryptosporidium مثبت بود حساسیت روش Dot blot حدود ۸۷ درصد و ویژگی آن حدود ۸۶ درصد برآورد گردید.

**نتیجه‌گیری:** روش Dot blot، عملکردی به نسبت مناسب در تشخیص آلودگی Cryptosporidium دارد.

**واژگان کلیدی:** Cryptosporidium، Ziehl-Neelsen، Dot blot، تشخیص آنتی‌ژن، حساسیت، ویژگی

**ارجاع:** صالحی فرزاد، جعفری رسول، شرفی سیده مریم، یوسفی حسینعلی، پسته‌چیان نادر، یوسفی دارانی حسین. **بررسی حساسیت و ویژگی روش تشخیصی**

**Dot blot در تشخیص عفونت Cryptosporidium.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۵۸۹-۵۹۳

### مقدمه

Cryptosporidium، یک انگل کوسیدبانی و عامل اسهال در انسان و حیوانات است. اسهال، به طور عمده خود محدود شونده است و طی روزها و هفته‌ها بهبود می‌یابد، اما در افراد با نقص ایمنی، بیماری شدید و تهدید کننده‌ی زندگی است. شیوع عفونت با این انگل در سراسر جهان گزارش شده است (۴-۱). درمان این بیماری چالش برانگیز است و داروهای مورد استفاده تا حدی بار عفونت را کاهش می‌دهند (۵). تشخیص انگل به طور معمول بر پایه‌ی روش‌های میکروسکوپی مانند روش‌های رنگ‌آمیزی و روش فلورسنت است. روش‌های مولکولار و تشخیص آنتی‌ژن در مطالعات اپیدمیولوژیک

استفاده می‌شود. در این میان، روش‌های میکروسکوپی مهم هستند؛ چرا که مقرون به صرفه هستند و به طور گسترده برای مقاصد تشخیصی استفاده می‌شوند، اما حساسیت آن‌ها پایین است (۶، ۱). در روش رنگ‌آمیزی با Ziehl-Neelsen ممکن است برخی از افراد آلوده، منفی گزارش شوند، اما روش‌های فلورسنت و روش‌های تشخیص آنتی‌ژن، حساسیت بالاتری دارند (۷-۶، ۱).

در حال حاضر، روش‌های تشخیصی با دقت بالاتر مانند ایمونوکروماتوگرافی، در دسترس است که حساسیت آن‌ها ۷۰-۱۰۰ درصد گزارش شده است (۱). روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) جهت تشخیص

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- مربی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشیار، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

پلی پروپیلنی روی هم اضافه شدند. سپس ۵ میلی‌لیتر از نمونه‌ی مدفوع دارای دی‌کرومات پتاسیم در بالا به آن‌ها اضافه شد. لوله‌ها با شتاب ۱۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از آن، مرز بالایی و میانی و پایین‌تر از لایه‌های سوکروز توسط سرنگ جدا شدند. مرزهای جدا شده برای بار دوم همانند مرتبه‌ی اول آزمایش شدند و برای حضور اووسیست مورد بررسی قرار گرفتند. سپس، اووسیست‌های تخلیص شده در دی‌کرومات پتاسیم ۲/۵ درصد نگهداری شدند.

تهیه‌ی آنتی‌بادی ضد انگل: اووسیست‌های خالص شده با سرم فیزیولوژی استریل شسته شد و پس از سونیکه شدن، به عنوان آنتی‌ژن خام در سلین در فریزر نگهداری شدند. به منظور بالا بردن آنتی‌سرم ضد انگل، آنتی‌ژن خام با حجم برابر از ادجوانت مخلوط گردید و به یک خرگوش به صورت زیر جلدی تزریق شد. چهار آنتی‌ژن یادآور هر دو هفته یکبار به حیوان تزریق شدند. ادجوانت فروند کامل برای تزریق اول و ادجوانت ناقص برای یادآور مورد استفاده قرار گرفت. یک هفته پس از یادآور چهارم، نمونه‌ی خون از خرگوش گرفته شد و سرم از نظر آنتی‌بادی ضد انگل به روش ELISA، مورد بررسی قرار گرفت (۱۰). پس از اطمینان از ایجاد آنتی‌بادی، آخرین یادآور هم به خرگوش تزریق شد. پس از یک هفته، از خرگوش خون‌گیری صورت گرفت و سرم آن در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

به منظور شناسایی آنتی‌ژن مدفوع به روش Dot blot، یک قطره از آنتی‌ژن یا مدفوع مایع بر روی کاغذ نیترو سلولز (Biorad) قرار داده شد. بعد از ۳۰ دقیقه، بلات به طور کامل با بافر Phosphate buffered saline (PBS) حاوی توئین بیست شستشو داده شد. سپس، از آنتی‌بادی ضد انگل ایجاد شده در خرگوش، روی آنتی‌ژن اضافه شد و برای مدت یک ساعت در حالت حرکت (روی شیکر) باقی ماند. آن گاه، بلات با بافر شستشو داده شد. پس از آن، آنتی‌بادی ثانویه، IgG Immunoglobulin G (ضد خرگوش، اضافه شد و به مدت یک ساعت در حال حرکت (روی Shaker) باقی ماند. باز هم بلات با بافر شسته شد و در نهایت سوپسترای مناسب اضافه گردید. ظهور نقطه‌ی بنفش روی نمونه‌ها با آنتی‌ژن به عنوان نتیجه‌ی مثبت در نظر گرفته شد. در روش Dot blot برای شاهد مثبت و منفی به جای نمونه‌ی مدفوع به ترتیب از آنتی‌ژن Cryptosporidium و سرم فیزیولوژی استفاده شد.

محاسبه‌ی حساسیت و ویژگی Dot blot: روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen به عنوان استاندارد طلایی در نظر گرفته شد و از فرمول زیر برای محاسبه‌ی حساسیت و ویژگی روش Dot blot استفاده شد. حساسیت عبارت از موارد مثبت حقیقی بخش بر موارد منفی کاذب به اضافه‌ی مثبت حقیقی و ویژگی، عبارت از موارد منفی

عفونت که دقت آن قابل قبول گزارش شده است. بر اساس متون منتشر شده، روش ELISA حساسیت و اختصاصیت بالاتری در مقایسه با روش‌های میکروسکوپی معمول دارند، اما هزینه‌ی این روش‌ها بیشتر از روش‌های میکروسکوپی است (۶-۷).

در مجموع، در تشخیص آلودگی Cryptosporidium، انجام روش‌های میکروسکوپی، ضمن حساسیت پایین، به افراد ماهری نیز نیاز دارد. در مقابل، روش‌های مولکولی دارای حساسیت مناسب است، اما انجام آن وقت‌گیر و پرهزینه است. از این رو، دستیابی به روشی ساده و با حساسیت بالا برای تشخیص این آلودگی از اهمیت زیادی برخوردار است. روش Dot blot، یک روش ساده‌ی ایمونولوژیک است که می‌تواند در مناطق روستایی بدون تجهیزات خاص قابل انجام باشد. تا کنون، از روش Dot blot جهت تشخیص و شناسایی عفونت Cryptosporidium استفاده نشده است. هدف از انجام این مطالعه، تشخیص آنتی‌ژن مدفوعی با استفاده از روش Dot blot جهت تشخیص آلودگی Cryptosporidium و تعیین حساسیت و ویژگی آن در مقایسه با روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen می‌باشد.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی توصیفی، ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع از گوساله‌های شیرخوار از ۵ گاوداری در حومه‌ی شهر اصفهان در طول بهار و تابستان ۱۳۹۳، به طور مستقیم از رکتوم جمع‌آوری و به آزمایشگاه انگل‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده، در اسرع وقت به دو بخش تقسیم شدند. یک بخش جهت فرمالین اتر و رنگ‌آمیزی مورد استفاده قرار گرفت و بخش دوم، جهت انجام روش Dot blot بدون هیچ ماده‌ی نگه‌دارنده در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد فریز شد.

روش رنگ‌آمیزی: از مواد تغلیظ شده‌ی حاصل از روش فرمالین اتر، گسترش نازک میکروسکوپی تهیه شد. پس از تثبیت با متانول مطلق، با استفاده از روش Ziehl-Neelsen رنگ‌آمیزی انجام شد (۸). در روش Ziehl-Neelsen، اووسیست‌ها به صورت اشیای کروی، مایل به قرمز مشاهده شدند. این اووسیست‌ها، حدود ۵ میکرون قطر دارند (۸).

### روش Dot blot

آماده‌سازی اووسیست‌ها: برخی از نمونه‌های به شدت آلوده، برای تخلیص اووسیست‌ها انتخاب شدند. برای تخلیص، از روش گردایان سوکروز ناپیوسته استفاده شد. برای این هدف، محلول سوکروز در دو رقت با وزن مخصوص ۱/۱۰۳ و ۱/۰۶۴ آماده شد (۹). دو محلول سوکروز با وزن مخصوص مختلف لایه‌لایه در لوله‌ی سانتریفیوژ

### بحث

Cryptosporidium، یکی از علل اسهال در انسان و حیوانات در سراسر جهان است که با خوردن اوووسیست‌های رها شده در مدفوع، از افراد و یا حیوانات آلوده ایجاد می‌شود. انتقال آن از انسان به انسان، حیوان به انسان و حیوان به حیوان است و از طریق خوردن غذا، آب آلوده و تماس با سطوح آلوده صورت می‌گیرد. به دلیل این که اسهال یک بیماری خود محدود شونده است، گاهی تشخیص داده نمی‌شود (۱۱). این تک‌یاخته، دارای مقاومت بالایی محیطی نسبت به مواد شیمیایی خطرناک است و تکثیر آن در آزمایشگاه مشکل است. این خصوصیات، مطالعه‌ی آن را از بین ارگانسیم‌ها محدود می‌سازد (۱۱).

هیچ درمان شیمیایی مؤثری برای درمان اسهال در افراد بالغ و حیوانات وجود ندارد (۱۱). شیوع عفونت Cryptosporidium در گوساله‌ها نسبت به انسان بالاتر است (۱۲). بنا بر این، تهیه‌ی نمونه از دام‌ها برای ارزیابی روش‌های تشخیصی جدید آسان خواهد بود. در مطالعه‌ی حاضر، نمونه‌ی مدفوع از گوساله‌های شیرخوار گاوداری‌های حومه‌ی شهرستان اصفهان جمع‌آوری شد. برای تشخیص آنتی‌ژن Cryptosporidium، از روش Dot blot در کنار روش Ziehl-Neelsen استفاده گردید و به طور کلی، این روش دارای کارایی مناسب تشخیص داده شد. با استفاده از روش میکروسکوپی میزان عفونت (۳۰/۵ درصد) برآورد گردید، اما روش Dot blot، میزان عفونت را کمی بالاتر (۳۷/۴ درصد) نشان داد. با توجه به روش میکروسکوپی به عنوان استاندارد طلایی حساسیت ۸۷ درصد و ویژگی ۸۶ درصد برای روش Dot blot برآورد گردید. از مهم‌ترین مشکلات روش رنگ‌آمیزی سنتی نیاز به تکنسین با تجربه و رنگ‌آمیزی خوب است، اما این روش، به تجهیزات پیچیده نیاز ندارد و مقرون به صرفه است. نشان داده شده است که روش آنزیم ایمنو اسی (EIA یا Enzyme immunoassay) حساسیت بیشتری در مقایسه با روش‌های انگل‌شناسی دارد (۸).

در یک مطالعه، Rosenblatt و Sloan حساسیت ۹۳ درصد و ویژگی ۹۹ درصد را برای تشخیص عفونت در انسان با روش ELISA گزارش نمودند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، از روش EIA با پایه‌ی Dot blot استفاده شد که روشی آسان برای انجام و کم هزینه‌تر از ELISA است و تجهیزات مورد استفاده در آن، وسایل بسیار معمول است که در هر آزمایشگاه تشخیصی وجود دارد.

Khurana و همکاران، از روش‌های رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen و اورامین فنل، ELISA و Polymerase chain reaction (PCR) برای تشخیص عفونت در انسان استفاده کردند. در این مطالعه، حساسیت و ویژگی روش ELISA به ترتیب ۹۵/۳۵ درصد و

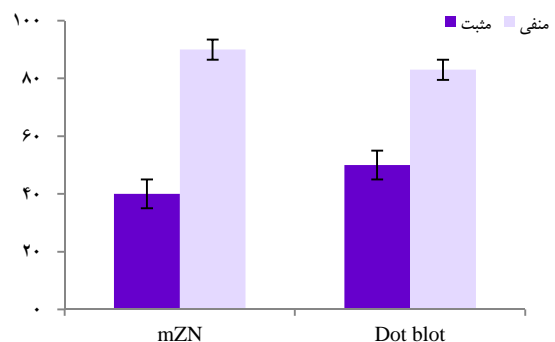
حقیقی بخش بر موارد منفی حقیقی به اضافه‌ی موارد مثبت کاذب می‌باشد.

واکوی داده‌ها: داده‌های مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶.۲ (version 16.2, SPSS Inc., Chicago, IL) از طریق آزمون Mc-Nemar انجام شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع از گوساله‌های شیرخوار از نظر وجود اوووسیست Cryptosporidium مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله‌ی دوم، از روش تشخیص ایمنی Dot blot برای تشخیص عفونت Cryptosporidium در نمونه‌ی مدفوع استفاده شد. در نهایت هم حساسیت و ویژگی روش Dot blot محاسبه گردید.

اوووسیست گونه‌های Cryptosporidium، در ۴۰ نمونه از ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع با استفاده از روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen تشخیص داده شدند، اما ۴۹ نمونه از نمونه‌ها با استفاده از روش Dot blot از نظر آنتی‌ژن Cryptosporidium مثبت بود (شکل ۱). بنا بر این، ۳۰/۵ درصد نمونه‌ها به روش Ziehl-Neelsen و ۳۷/۴ درصد آن‌ها به روش Dot blot از نظر آلودگی Cryptosporidium مثبت بودند. با استفاده از آزمون Mc-Nemar تفاوت معنی‌داری بین نتایج حاصل از دو روش استفاده شده مشاهده نشد؛ به گونه‌ای که در ۱۳۱ گوساله‌ی شیرخوار، آلودگی با Cryptosporidium با استفاده از روش Ziehl-Neelsen در ۴۰ مورد مثبت و در ۹۱ مورد منفی بود و در روش Dot blot ۴۹ مورد مثبت و ۸۲ مورد منفی بود. در مجموع، ۶ مورد منفی کاذب و ۱۵ مورد مثبت کاذب به دست آمد. حساسیت و ویژگی روش Dot blot با روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen به عنوان استاندارد طلایی، به ترتیب ۸۷ درصد و ۸۶ درصد برآورد گردید.



شکل ۱. تعداد موارد مثبت و منفی آلودگی Cryptosporidium در ۱۳۱ نمونه‌ی مدفوع گوساله‌های شهر اصفهان به دو روش رنگ‌آمیزی Ziehl-Neelsen (mZN) و Dot blot در سال ۱۳۹۳

نتیجه‌گیری نهایی این که عملکرد روش Dot blot، به نسبت برابر روش رنگ آمیزی Ziehl-Neelsen است و با بهبود بیشتر این روش، می‌توان از آن برای اهداف تشخیصی استفاده نمود.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد فرزاد صالحی مصوب شورای پژوهشی با شناسه‌ی ۳۹۳۳۷۰ می‌باشد که هزینه‌ی اجرای آن، توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردیده است.

۱۰۰ درصد گزارش گردید (۱۴). در نتایج مطالعه‌ی حاضر، اختلاف معنی‌داری بین دو روش میکروسکوپی و Dot blot مشاهده نگردید. با این حال، حساسیت و ویژگی روش Dot blot برای تشخیص انگل در گوساله‌ی مناسب برآورد گردید. در نهایت، مطالعات بیشتر در مورد روش تشخیصی Dot blot در مقایسه با استانداردهای طلایی با حساسیت و ویژگی بالاتر مانند روش PCR به منظور تعیین حساسیت دقیق مورد نیاز است و لازم است کار بیشتری برای بهبود آزمون Dot blot به عنوان روش تشخیصی برای شناسایی عفونت *Cryptosporidium* در نمونه‌های انسانی صورت پذیرد.

### References

1. Checkley W, White AC, Jr., Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, et al. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(1): 85-94.
2. Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al. A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *N Engl J Med* 1994; 331(3): 161-7.
3. Ryan U, Hijjawi N. New developments in *Cryptosporidium* research. *Int J Parasitol* 2015; 45(6): 367-73.
4. Willocks L, Crampin A, Milne L, Seng C, Susman M, Gair R, et al. A large outbreak of cryptosporidiosis associated with a public water supply from a deep chalk borehole. *Outbreak Investigation Team. Commun Dis Public Health* 1998; 1(4): 239-43.
5. Abd-Ella OH. Diagnosis and treatment of cryptosporidiosis: an update review. *J Egypt Soc Parasitol* 2014; 44(2): 455-66.
6. Jafari R, Maghsood AH, Safari M, Latifi M, Fallah M. Comparison of fecal antigen detection using enzyme linked immunosorbent assay with the auramine phenol staining method for diagnosis of human cryptosporidiosis. *Jundishapur J Microbiol* 2015; 8(2): e16470.
7. Calderaro A, Montecchini S, Gorrini C, Dettori G, Chezzi C. Similar diagnostic performances of antigen detection and nucleic acid detection of *Cryptosporidium* spp. in a low-prevalence setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70(1): 72-7.
8. Fayer R, Xiao L. *Cryptosporidium and cryptosporidiosis*. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.
9. Arrowood MJ, Sterling CR. Isolation of *Cryptosporidium* oocysts and sporozoites using discontinuous sucrose and isopycnic Percoll gradients. *J Parasitol* 1987; 73(2): 314-9.
10. Darani HY, Doenhoff MJ. Anomalous immunogenic properties of serine proteases. *Scand J Immunol* 2009; 70(4): 384-8.
11. Ramirez NE, Ward LA, Sreevatsan S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect* 2004; 6(8): 773-85.
12. Jafari R, Maghsood AH, Fallah M. Prevalence of *Cryptosporidium* infection among livestock and humans in contact with livestock in Hamadan district, Iran, 2012. *J Res Health Sci* 2013; 13(1): 86-9.
13. Rosenblatt JE, Sloan LM. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Cryptosporidium* spp. in stool specimens. *J Clin Microbiol* 1993; 31(6): 1468-71.
14. Khurana S, Sharma P, Sharma A, Malla N. Evaluation of Ziehl-Neelsen staining, auramine phenol staining, antigen detection enzyme linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction, for the diagnosis of intestinal cryptosporidiosis. *Trop Parasitol* 2012; 2(1): 20-3.

## Sensitivity and Specificity of Dot Blot Method for Diagnosis of Cryptosporidium Infection

Farzad Salehi<sup>1</sup>, Rasool Jafari<sup>2</sup>, Seyedeh Maryam Sharafi<sup>3</sup>, Hoseinali Yousefi<sup>4</sup>,  
Nader Pestehchian<sup>5</sup>, Hosein Yousefi-Darani<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Diagnosis of cryptosporidiosis is based on the use of the routine microscopic methods, but these methods possess poor sensitivity and also need an expert technician. The aim of the present study was to determine sensitivity and specificity of dot blot method for diagnosis of bovine cryptosporidiosis.

**Methods:** In this study 131 fecal samples were collected from suckling calves during summer 2014. The collected samples were concentrated using formalin ether method. The samples were then examined by modified-Ziehl-Neelsen (mZN) and finally all samples were examined by dot blot methods.

**Findings:** Oocysts of *Cryptosporidium* spp. were found in 40 (30.5%) out of 131 fecal samples using mZN staining method but 49 (37.4%) of the samples were positive for *Cryptosporidium* antigen using dot blot method. No significant differences were observed among the results of the two methods and the sensitivity and specificity of dot blot calculated as 87% and 86%, respectively.

**Conclusion:** Based on the results of the present study, dot blot method showed rather equal performance as modified-Ziehl-Neelsen method.

**Keywords:** *Cryptosporidium*, Modified-Ziehl-Neelsen, Dot blot, Antigen detection, Sensitivity, Specificity

**Citation:** Salehi F, Jafari R, Sharafi SM, Yousefi H, Pestehchian N, Yousefi-Darani H. **Sensitivity and Specificity of Dot Blot Method for Diagnosis of Cryptosporidium Infection.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 589-93.

1- MSc Student, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine AND Student Research Committee Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- PhD Student, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Instructor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Associate Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Ira

**Corresponding Author:** Hosein Yousefi-Darani, Email: yousofidarani@gmail.com

## مقایسه‌ی کیفیت دو نوع از محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای (تجاری و غیر تجاری) و بررسی توانایی آن‌ها در تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

ناهد رضائی جلفایی<sup>۱</sup>، محمد حسین روحانی<sup>۲</sup>، مریم میرلوحی<sup>۳</sup>، مینا باباشاهی<sup>۴</sup>، سعید عباسی<sup>۵</sup>، پیمان ادیبی<sup>۶</sup>، احمد اسماعیل‌زاده<sup>۷</sup>، لیلا آزادبخت<sup>۸</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** سوء تغذیه، یکی از مشکلات عمده در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه است. انتخاب محلول تغذیه‌ای مناسب به منظور فراهم ساختن انرژی و مواد مغذی مورد نیاز آن‌ها، بسیار حایز اهمیت است. مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی کیفیت دو نوع از محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای (دستی و تجاری) و بررسی توانایی آن‌ها در تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، به انجام رسید.

**روش‌ها:** این مطالعه، بر روی ۱۵۰ بیمار تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ دستی و ۱۲۰ بیمار تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ تجاری انجام گرفت. مواد مغذی نمونه‌های محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری، بر اساس گزارش آزمایشگاه مشخص شد. اطلاعات کیفی شامل سن، جنس و علت بستری از پرونده‌ی بیماران ثبت گردید. همچنین، مقادیر مربوط به قد، وزن، دور بازو، نمره‌ی شاخص (APACHE II) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II، نیازها و دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران اندازه‌گیری شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت.

**یافته‌ها:** مقادیر تمامی مواد مغذی در محلول‌های گاوآذ تجاری بیشتر بود. هر چند این تفاوت در مورد انرژی، پروتئین، کربوهیدرات، فسفر و کلسیم معنی‌دار نبود. دریافت‌های تغذیه‌ای (انرژی، درشت مغذی و ریز مغذی) در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ تجاری بیشتر بود ( $P < 0/001$ ). انرژی، کربوهیدرات و چربی مورد نیاز در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ تجاری تأمین شد، اما پروتئین دریافتی کمتر از مقدار مورد نیاز آن‌ها بود. در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ دستی، فقط چربی مورد نیاز و دریافتی تفاوت معنی‌داری نداشت، اما بقیه‌ی مقادیر دریافتی کمتر از مقادیر مورد نیاز بیماران بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** محتویات انرژی و مواد مغذی در محلول‌های گاوآذ تجاری، بیشتر از محلول‌های گاوآذ دستی است و بهتر می‌تواند نیازهای تغذیه‌ای بیماران را تأمین کند.

**واژگان کلیدی:** سوء تغذیه، محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای، وضعیت تغذیه، بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

**ارجاع:** رضائی جلفایی ناهید، روحانی محمد حسین، میرلوحی مریم، باباشاهی مینا، عباسی سعید، ادیبی پیمان، اسماعیل‌زاده احمد، آزادبخت لیلا. **مقایسه‌ی کیفیت دو نوع از محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای (تجاری و غیر تجاری) و بررسی توانایی آن‌ها در تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۵۹۴-۶۰۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه صنایع غذایی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه صنایع غذایی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

۷- استاد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۸- استاد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: لیلا آزادبخت



## مقدمه

بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit)، یک بخش تخصصی از بیمارستان است که بیماران با شرایط بحرانی در آن بستری می‌شوند و تحت مراقبت‌های منظم و دقیقی قرار می‌گیرند (۱). اغلب بیماران بستری در ICU به علت وضعیت حاد و عدم هوشیاری قادر به تغذیه از راه دهان نیستند و بنا بر این، حمایت تغذیه‌ای از ارکان اصلی مراقبت در این بخش محسوب می‌شود و نقش مهمی در روند بهبودی این بیماران دارد (۲). متأسفانه، عدم توجه کافی به این حوزه‌ی مهم، باعث بروز و پیشرفت سوء تغذیه می‌شود و به عنوان یک معضل شایع در بین این بیماران از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است (۳-۴).

این مسأله، باعث بروز عوارضی همچون تشدید و خامت بیماری، اختلال در سیستم ایمنی، میزان بالای عفونت، تأخیر در بهبود زخم‌ها، افزایش زمان وابستگی به ونتیلاتور و ... می‌گردد (۵-۷). در نهایت، طول مدت بستری افزایش می‌یابد و به دنبال آن، باعث افزایش هزینه‌های مراقبت از بیماران می‌شود (۸-۹).

بر طبق مطالعات انجام شده، حدود ۷۰-۱۵ درصد بیماران هنگام پذیرش در بیمارستان از نظر تغذیه در وضعیت مطلوبی نیستند. شیوع سوء تغذیه برای بیماران بستری در ICU، حدود ۴۳ درصد برآورد شده است (۱۰-۱۱). از سوی دیگر، حمایت ناکافی تغذیه‌ای در این بیماران، باعث پیشرفت سوء تغذیه در طول مدت بستری نیز خواهد شد (۱۲-۱۳)؛ چرا که استرس شدید ناشی از بیماری، منجر به افزایش سوخت و ساز بدن و به دنبال آن، افزایش گلیکولیز، لیپولیز و پروتئینولیز و در نتیجه افزایش نیاز به مواد مغذی در این بیماران می‌گردد (۱۴).

همچنین، آزادسازی هورمون‌های مرتبط با استرس (نوراپی نفرین، اپی نفرین و کورتیزول) منجر به از دست رفتن توده‌ی ماهیچه‌ای و در نهایت، سرکوب سیستم ایمنی در آن‌ها خواهد شد و اگر حمایت تغذیه‌ای کافی و مناسبی صورت نگیرد، این روند تسریع می‌شود (۱۵). همچنین، در صورت مناسب نبودن حمایت تغذیه‌ای و کاهش سطوح ریز مغذی‌ها، عوارض مختلفی از جمله دردهای عضلانی، آریتمی و در نهایت ایست قلبی می‌تواند در این بیماران بروز کند (۱۶). از این رو، با توجه به شرایط خاص بیماران بستری در ICU، ارزیابی وضعیت تغذیه و بهینه ساختن دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران بسیار حایز اهمیت است و می‌تواند به کاهش ناتوانی و میزان مرگ و میر در آن‌ها کمک نماید (۱۷-۱۸).

مطالعات متعددی در زمینه‌ی بررسی وضعیت تغذیه‌ی بیماران تحت تغذیه‌ی روده‌ای صورت گرفته است. در اغلب این مطالعات، مشاهده شده است که دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران مطابق با نیازشان نبوده است و

در نهایت، با پیشرفت سوء تغذیه و عوارض ناشی از آن، منجر به افزایش طول مدت بستری در این بیماران شده است (۲۱-۱۹).

تغذیه‌ی روده‌ای، روشی برای تغذیه کردن بیماران بستری در ICU است که مخلوط غذایی به صورت محلول از خلال یک لوله یا کاتتر به داخل مجرای گوارشی تجویز و اغلب تغذیه‌ی لوله‌ای نیز نامیده می‌شود (۲۲).

برای تغذیه‌ی روده‌ای، دو نوع محلول به صورت محلول گاوآژ تجاری (فرمولا) و محلول گاوآژ غیر تجاری (دستی) مورد استفاده قرار می‌گیرد. محلول‌های گاوآژ تجاری، دارای ترکیب مشخص هستند و بیشتر از ۲۰ سال است که در بسیاری از بیمارستان‌های دنیا استفاده می‌شوند (۲۳). محلول‌های گاوآژ دستی، یک مخلوط غذایی شامل تخم مرغ، شیر یا ماست، مرغ، لعاب برنج، میوه‌جات، سبزیجات و گاهی اوقات مغزیجات پخته شده است که به صورت دستی در آشپزخانه‌ی بیمارستان تهیه می‌شود (۲۴).

در کشور ما، به علت هزینه‌های زیادی که تهیه‌ی محلول‌های گاوآژ تجاری به دنبال دارد، این نوع محلول‌ها به ندرت استفاده می‌شوند و اغلب محلول‌های ساخته شده در آشپزخانه‌ی بیمارستان مورد استفاده قرار می‌گیرند. با وجود مزایایی که برای محلول‌های گاوآژ دستی متصور هستند، همچون ارزان بودن و استفاده از مواد طبیعی، نگرانی‌های مختلفی در مورد این گونه محلول‌ها وجود دارد. نتایج مطالعاتی که کیفیت میکروبی محلول‌های گاوآژ دستی را مورد بررسی قرار داده‌اند، حاکی از وجود آلودگی میکروبی بسیار بیشتر از حد استاندارد در آن‌ها بوده است که باعث ایجاد و پیشرفت انواع عفونت‌های بیمارستانی و در نهایت، افزایش میزان مرگ و میر خواهد شد (۲۵-۲۷). این در حالی است که محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای تجاری، به صورت استریل ساخته می‌شوند و در صورتی که به نحو صحیح مصرف شوند، این نگرانی در مورد آن‌ها وجود ندارد (۲۸).

از سوی دیگر، در مورد محتویات انرژی و مواد مغذی محلول‌های گاوآژ دستی و توانایی آن برای تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران نیز نگرانی‌های فراوانی وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی کیفیت دو نوع از محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای (دستی و تجاری) و توانایی آن‌ها در تأمین نیازهای تغذیه‌ای (انرژی، درشت مغذی‌ها و برخی ریز مغذی‌ها) بیماران به انجام رسیده است تا دید روشن‌تری برای اتخاذ بهترین نوع تغذیه به منظور فراهم شدن نیازهای تغذیه‌ای بیماران بستری در ICU و جلوگیری از بروز و پیشرفت سوء تغذیه و در نتیجه، بهبودی سریع‌تر این بیماران فراهم شود.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی به روش مقطعی بر روی ۲۷۰ بیمار

نمره‌ی حاصل برای طبقه‌بندی کردن بیماران از لحاظ شدت بیماری مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای: به صورت تصادفی، ۵ نمونه‌ی محلول گاوآژ دستی و ۲ نمونه‌ی محلول گاوآژ تجاری از بیمارستان‌هایی که بیماران آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند، جمع‌آوری شد و از لحاظ درشت مغذی‌ها و برخی ریز مغذی‌ها در آزمایشگاه مواد غذایی دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد آنالیز قرار گرفت. در نهایت، میانگین هر یک از مقادیر برای محلول‌های گاوآژ دستی و تجاری مورد مقایسه قرار گرفت.

اندازه‌گیری پروتئین به روش Kjeldahl با استفاده از دستگاه KJtec، اندازه‌گیری کربوهیدرات به روش احیای مس و اندازه‌گیری چربی با استفاده از روش Folch صورت گرفت و بر اساس گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر (سی‌سی) گزارش شد. میزان انرژی آن‌ها نیز با احتساب ۴،۴ و ۹ کیلوکالری به ترتیب به ازای گرم کربوهیدرات، پروتئین و چربی محاسبه و در مجموع در ۱۰۰ میلی‌لیتر گزارش شد.

همچنین، مقادیر برخی از ریز مغذی‌ها شامل ویتامین ث، فسفر، کلسیم، منیزیم، روی، مس، سدیم و پتاسیم اندازه‌گیری و بر اساس میلی‌گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر نمونه گزارش شد. فسفر به روش رنگ‌سنجی با وانادات، کلسیم به روش تیتراسیون با پرمنگنات و ویتامین ث به روش تیتراسنجی اندازه‌گیری گردید. منیزیم، روی و مس با روش طیف‌سنجی و سدیم و پتاسیم نیز با روش Flame photometry اندازه‌گیری شدند.

محاسبه‌ی انرژی و درشت مغذی‌های مورد نیاز بیماران: انرژی مورد نیاز از طریق فرمول روزانه ۲۵-۳۰ کیلوکالری بر کیلوگرم و پروتئین مورد نیاز از طریق فرمول روزانه ۲/۰-۱/۲ گرم بر کیلوگرم محاسبه شد (۱۶). بقیه‌ی کالری مورد نیاز روزانه‌ی بیمار بین کربوهیدرات و چربی تقسیم شد که به طور معمول کربوهیدرات بین ۴۸-۵۵ درصد و چربی بین ۲۳-۳۰ درصد برآورد شد.

محاسبه‌ی انرژی و درشت مغذی‌های دریافتی بیماران: میزان و نوع گاوآژ دریافتی بیماران در هر روز از برگه‌ی علائم حیاتی یادداشت شد. این مقادیر، جمع بسته شد و کل گاوآژ دریافتی بیمار در طول مدت بستری محاسبه گردید. سپس، با استفاده از نتایج آنالیز شیمیایی همان نوع گاوآژی که بیمار دریافت کرده بود، مقادیر انرژی، پروتئین، کربوهیدرات و چربی دریافتی بیمار در کل مدت بستری به دست آمد. آن گاه، با تقسیم بر تعداد روزهای بستری، به طور متوسط در طول یک شبانه‌روز محاسبه شد. در نهایت، میانگین مقادیر انرژی و درشت مغذی‌های مورد نیاز و دریافتی بیماران بین دو گروه تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ دستی و تجاری مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، نیازها و دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران در هر گروه به طور

بستری در ICU در تعدادی از بیمارستان‌های شهر اصفهان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ انجام گرفت. بیماران در دو گروه، یکی شامل ۱۵۰ بیمار تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ دستی و دیگری شامل ۱۲۰ بیمار تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ تجاری قرار گرفتند.

معیارهای ورود بیماران به مطالعه، شامل افراد بالغ با سن بالای ۱۸ سال، دریافت کننده‌ی تغذیه‌ی روده‌ای با مدت بستری  $\leq 3$  روز بودند که فرم رضایت‌نامه‌ی آنان توسط یکی از بستگان آن‌ها امضا شده بود. معیارهای خروج از مطالعه، شامل فوت و ترخیص قبل از ۳ روز، افرادی که تغذیه‌ی روده‌ای برای آن‌ها تا ۴۸ ساعت بعد از پذیرش در ICU شروع نشده بود، بیماران دریافت کننده‌ی تغذیه‌ی دهانی و یا تغذیه‌ی وریدی، بیماران مبتلا به دیابت، مشکلات کبدی، کلیوی و سوختگی (به دلیل اختصاصی بودن نوع محلول تغذیه‌ای) و بیماران دچار مرگ مغزی بودند.

ثبت اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران: اطلاعاتی همچون علت بستری، سن و جنس از پرونده‌ی هر بیمار ثبت شد و اطلاعات مربوط به مقادیر قد، وزن، دور بازو، نمایه‌ی توده‌ی بدنی و نمره‌ی شاخص Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) برای هر بیمار اندازه‌گیری و محاسبه شد. قد با استفاده از متر غیر قابل ارتجاع در واحد سانتی‌متر به صورت خوابیده اندازه‌گیری شد. برای این منظور، بیمار به پهلو چپ می‌خوابید؛ به طوری که اندام‌های تحتانی، تنه، شانه‌ها و سر در یک راستا باشند. سپس، بالاترین قسمت سر و انتهای پاشنه‌ها روی تشک علامت‌گذاری و اندازه‌گیری شد. در صورتی که قرار دادن بیمار در این وضعیت مقدور نبود، از شاخص جایگزین طول اولنا (Ulna) استفاده شد.

وزن بیماران از طریق ترازوهای هر تخت اندازه‌گیری شد و در صورتی که تخت‌ها فاقد ترازو بودند، وزن ایده‌آل بیماران با استفاده از شاخص توده‌ی بدنی ایده‌آل (نقطه‌ی ۲۳) و قد آن‌ها محاسبه شد. برای اندازه‌گیری دور بازو، محیط دور بازو (ماهیچه‌ی سه سر) با استفاده از متر غیر قابل ارتجاع در واحد سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index)، طبق فرمول وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه گردید. نمره‌ی شاخص APACHE II، یک شاخص شناخته شده‌ی شدت بیماری در بالغین بستری در بیمارستان است و شامل سه قسمت اصلی امتیاز بر اساس متغیرهای فیزیولوژیک حاد و مقیاس کمای Glasgow (Glasgow coma scale یا GCS)، امتیاز بر اساس گروه‌بندی سن بیمار و امتیاز بر اساس ارزیابی بیماری‌های مزمن یا نارسایی‌های یک یا چند اندام در بیمار می‌باشد (۲۹). در نهایت، کل امتیازهای به دست آمده از این سه قسمت، با هم جمع زده شد و

جداگانه مقایسه گردید.

مقایسه‌ی ریز مغذی‌های دریافتی با مقادیر مورد نیاز: برای این منظور، نسبت کفایت مواد مغذی (NAR یا Nutrient adequacy ratio) و میانگین کفایت مواد مغذی (MAR یا Mean adequacy ratio) برای هر بیمار محاسبه شد و بین بیماران در دو گروه تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ دستی و تجاری مورد مقایسه قرار گرفت.

با توجه به مقدار محلول گاوآژی که بیمار به طور متوسط در یک شبانه‌روز دریافت کرده بود، مقدار دریافت روزانه‌ی هر یک از این ریز مغذی‌ها محاسبه گردید. سپس، مقادیر به دست آمده برای ریز مغذی‌های ویتامین ث، فسفر، کلسیم، منیزیم، روی و مس بر میزان دریافت توصیه شده‌ی روزانه برای هر کدام از آن‌ها تقسیم و به صورت NAR گزارش شد. در نهایت، MAR با جمع تمامی این نسبت‌ها و تقسیم بر تعداد موارد آن‌ها محاسبه شد (۳۰). دریافت‌های روزانه‌ی سدیم و پتاسیم نیز بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های به دست آمده، در دو سطح توصیفی و تحلیلی مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. طبیعی بودن توزیع تمامی متغیرها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov و Histogram مورد ارزیابی قرار گرفت و در صورت طبیعی نبودن توزیع متغیرها، از مقادیر تغییر یافته‌ی لگاریتمی آن‌ها در تجزیه و تحلیل‌های آماری استفاده شد. همچنین، به علت طبیعی نشدن توزیع

برخی متغیرها، از آزمون‌های غیر پارامتری برای آن‌ها استفاده شد. اطلاعات مربوط به مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران با استفاده از آزمون  $\chi^2$  برای متغیرهای کیفی و آزمون Mann-Whitney برای متغیرهای کمی مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین و انحراف معیار مقادیر به دست آمده از آنالیز شیمیایی محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای با استفاده از آزمون Independent t و برای یکی از متغیرها با استفاده از آزمون Mann-Whitney مقایسه شدند. برای مقایسه‌ی تغییرات بین گروهی نیازها و دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران، به ترتیب از آزمون‌های Mann-Whitney و ANCOVA با تعدیل عوامل مخدوشگر استفاده شد و مقایسه‌ی تغییرات درون گروهی این مقادیر نیز با استفاده از آزمون Wilcoxon انجام گرفت. همچنین، نسبت کفایت ریز مغذی‌ها، با استفاده از آزمون ANCOVA با تعدیل عوامل مخدوشگر بین دو گروه مقایسه شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

در جدول ۱، مشخصات دموگرافیک و بالینی ۱۵۰ بیمار دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ دستی و ۱۲۰ بیمار دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ تجاری آمده است. میانگین سنی بیماران در گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ دستی  $20/19 \pm 55/46$  سال و در گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ تجاری  $20/35 \pm 53/13$  سال بود ( $P = 0/290$ ).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ دستی و تجاری

متغیر	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ دستی (n = 150)	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ تجاری (n = 120)	مقدار P <sup>۱</sup>
سن (سال)	$55/46 \pm 20/19^2$	$53/13 \pm 20/35$	0/290
جنس (مرد/زن)	93/57	79/41	0/510
وزن (کیلوگرم)	$69/04 \pm 11/56$	$67/90 \pm 10/72$	0/450
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	$24/56 \pm 3/55$	$24/06 \pm 3/21$	0/070
دور بازو (سانتی‌متر)	$28/82 \pm 3/89$	$28/44 \pm 4/08$	0/380
نمره‌ی APACHE II	$15/33 \pm 8/06$	$16/04 \pm 7/99$	0/490
نوع بیماری تعداد (درصد)			
تروما	26 (17/3)	27 (22/5)	0/280
سیستم عصبی	34 (22/7)	28 (23/3)	0/890
سیستم تنفسی	17 (11/3)	10 (8/3)	0/410
سرطان	38 (25/3)	32 (26/7)	0/800
جراحی	29 (19/3)	19 (15/8)	0/450
سپسیس	4 (2/7)	3 (2/5)	0/930
سایر	2 (1/3)	1 (0/8)	0/690

۱- مقدار P برای متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  و برای متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Mann-Whitney محاسبه و  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است؛ ۲- داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و یا فراوانی (درصد) گزارش شده است.

جدول ۲. میزان انرژی، درشت مغذی‌ها و برخی ریز مغذی‌ها در ۱۰۰ میلی‌لیتر از محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری

متغیر	محلول‌های گاوآذ دستی (n = ۵)	محدوده	محلول‌های گاوآذ تجاری (n = ۲)	محدوده	مقدار P
انرژی (کیلوکالری)	۹۶/۸۶ ± ۲۴/۰۳ <sup>۲</sup>	۶۸/۵۲-۱۳۰/۸۹	۱۱۲/۳۶ ± ۹/۳۶	۱۰۵/۷۴-۱۱۸/۹۸	۰/۴۳۰
پروتئین (گرم)	۳/۴۹ ± ۱/۲۰	۲/۲۴-۴/۶۹	۴/۱۱ ± ۱/۸۹	۲/۷۸-۵/۴۶	۰/۶۱۰
پروتئین (درصد انرژی)	۰/۱۴ ± ۰/۰۵	۰/۰۷-۰/۲۱	۰/۱۴ ± ۰/۰۵	۰/۱۱-۰/۱۸	۰/۹۰۰
کربوهیدرات (گرم)	۱۲/۷۲ ± ۴/۹۹	۸/۶۸-۲۰/۹۷	۱۳/۷۵ ± ۰/۲۰	۱۳/۶۱-۱۳/۹۰	۰/۷۹۰
کربوهیدرات (درصد انرژی)	۰/۵۲ ± ۰/۱۴	۰/۴۰-۰/۷۰	۰/۴۹ ± ۰/۰۳	۰/۴۷-۰/۵۱	۰/۶۴۰
چربی (گرم)	۳/۵۵ ± ۱/۲۹	۱/۲۶-۴/۳۴	۴/۵۴ ± ۰/۱۰	۴/۴۷-۴/۶۲	۰/۰۵۰
چربی (درصد انرژی)	۰/۳۲ ± ۰/۱۰	۰/۱۷-۰/۴۳	۰/۳۶ ± ۰/۰۲	۰/۳۵-۰/۳۸	۰/۶۴۰
ویتامین ث (میلی‌گرم)	۵/۰۰ ± ۱/۸۸	۳/۰۴-۷/۳۳	۱۱/۴۴ ± ۱/۷۹	۱۰/۱۸-۱۲/۷۱	< ۰/۰۱۰
فسفر (میلی‌گرم)	۵۹/۸۱ ± ۲۲/۲۳	۳۲/۱۴-۹۳/۹۰	۶۸/۴۰ ± ۲۱/۳۱	۵۳/۳۳-۸۳/۴۸	۰/۶۶۰
کلسیم (میلی‌گرم)	۸۲/۵۵ ± ۲۵/۴۴	۵۶/۲۵-۱۱۹/۵۴	۹۲/۴۰ ± ۱۲/۴۲	۸۳/۶۲-۱۰۱/۱۹	۰/۶۳۰
منیزیم (میلی‌گرم)	۱۱/۳۱ ± ۳/۸۷	۷/۴۶-۱۶/۱۹	۲۶/۷۵ ± ۶/۱۴	۲۲/۴۰-۳۱/۱۰	< ۰/۰۱۰
روی (میلی‌گرم)	۰/۶۱ ± ۰/۲۱	۰/۲۷-۰/۸۳	۱/۲۷ ± ۰/۲۴	۱/۱۰-۱/۴۵	۰/۰۱۰
مس (میلی‌گرم)	۰/۰۲ ± ۰/۰۳	۰/۰۰-۰/۰۸	۰/۱۴ ± ۰/۰۶	۰/۱۰-۰/۱۹	۰/۰۱۰
سدیم (میلی‌گرم)	۴/۹۵ ± ۱/۱۲	۳۲/۸۳-۶۶/۴۲	۸/۱۶ ± ۱/۰۵	۱۱۶/۵۳-۱۴۰/۹۰	< ۰/۰۱۰
پتاسیم (میلی‌گرم)	۶/۱۷ ± ۱/۱۶	۵۰/۱۶-۱۲۶/۹۰	۸/۳۳ ± ۱/۰۳	۱۲۶/۱۹-۱۴۰/۴۹	۰/۰۵۰

۱- مقدار P با استفاده از آزمون Independent t محاسبه شده است؛ به جز برای چربی که با استفاده از آزمون Mann-Whitney محاسبه و  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است؛ ۲- داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای سدیم و پتاسیم به صورت میانگین هندسی  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است.

علاوه بر آن، مشاهده شد که گستره‌ی تغییرات انرژی و مواد مغذی اندازه‌گیری شده در محلول‌های گاوآذ دستی، بیشتر از محلول‌های گاوآذ تجاری بود. مقادیر استاندارد در محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای برای انرژی ۱/۰-۱/۲ کیلوکالری در میلی‌لیتر و برای پروتئین ۱۶-۳۲ درصد پیش‌بینی شده است (۱۶). میانگین انرژی محاسبه شده در محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری، به ترتیب ۰/۹۶ و ۱/۱۲ کیلوکالری در میلی‌لیتر بوده است که این میزان، برای محلول‌های گاوآذ دستی در محدوده‌ی استاندارد قرار ندارد. همچنین، میانگین درصد پروتئین در هر دو نوع محلول، ۱۴ درصد گزارش شده است که کمتر از استاندارد پیش‌بینی شده است.

اطلاعات جدول ۳ در مورد مقایسه‌ی انرژی و درشت مغذی‌های مورد نیاز و دریافتی بیماران بین دو گروه دریافت‌کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری نشان داد که میزان نیازهای تغذیه‌ای بیماران بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما تمامی مقادیر مربوط به دریافت‌های تغذیه‌ای در گروه تغذیه‌شده با محلول‌های گاوآذ تجاری، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ). مقایسه‌های درون‌گروهی نیز حاکی از این بود که میانگین انرژی و کربوهیدرات دریافتی (به ترتیب ۱۴۵۰ کیلوکالری در روز و ۱۸۱/۳ گرم در روز) در بیماران تغذیه‌شده با محلول‌های گاوآذ

همچنین، توزیع جنسیت، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و دور بازو، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشت. در هر دو گروه، تعداد مردان بیشتر از زنان بود. نمره‌ی شاخص APACHE II برای بیماران تغذیه‌شده با محلول‌های گاوآذ تجاری، بیشتر از بیماران تغذیه‌شده با محلول‌های گاوآذ دستی بود، اما این تفاوت قابل ملاحظه نبود ( $P = ۰/۴۹۰$ ). همچنین، اختلاف معنی‌داری در فراوانی بیماران بین دو گروه بر اساس تشخیص نوع بیماری مشاهده نشد.

بر اساس نتایج آنالیز شیمیایی، ۱۰۰ میلی‌لیتر از محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری که در جدول ۲ آمده است، میزان انرژی ( $P = ۰/۴۳۰$ )، پروتئین ( $P = ۰/۶۱۰$ ) و کربوهیدرات ( $P = ۰/۷۹۰$ ) در این دو نوع محلول تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین چربی در محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری، به ترتیب ۳/۵۵ و ۴/۵۴ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر بود که این تفاوت، به طور حاشیه‌ای معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۵۰$ ). هر چند، مقدار چربی بر اساس درصد انرژی بین دو نوع محلول اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۶۴۰$ ). تمامی مقادیر مربوط به ریز مغذی‌ها نیز در محلول‌های گاوآذ تجاری، به طور معنی‌داری بیشتر از محلول‌های گاوآذ دستی بود؛ به جز در مورد فسفر ( $P = ۰/۶۶۰$ ) و کلسیم ( $P = ۰/۶۳۰$ ) که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد و در مورد پتاسیم نیز این تفاوت به طور حاشیه‌ای معنی‌دار بود ( $P = ۰/۰۵۰$ ).

جدول ۳. میزان انرژی و درشت مغذی‌های مورد نیاز و دریافتی بیماران در دو گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری

متغیر	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ تجاری	مقدار P
انرژی مورد نیاز (کیلوکالری/روز)	1855/20 ± 246/08 <sup>۱</sup>	1839/50 ± 221/40	0/740 <sup>۲</sup>
انرژی دریافتی (کیلوکالری/روز)	1450/00 ± 510/25	1895/00 ± 510/31	< 0/001 <sup>۳</sup>
مقدار P <sup>۴</sup>	< 0/001	0/080	
پروتئین مورد نیاز (گرم/روز)	107/94 ± 14/40	107/03 ± 12/88	0/760
پروتئین دریافتی (گرم/روز)	59/62 ± 26/66	80/15 ± 26/66	< 0/001
مقدار P	< 0/001	< 0/001	
کربوهیدرات مورد نیاز (گرم/روز)	236/13 ± 31/16	234/54 ± 28/22	0/810
کربوهیدرات دریافتی (گرم/روز)	181/3 ± 73/82	240/4 ± 73/83	< 0/001
مقدار P	< 0/001	0/110	
چربی مورد نیاز (گرم/روز)	53/77 ± 7/22	53/14 ± 6/39	0/610
چربی دریافتی (گرم/روز)	55/89 ± 25/21	71/12 ± 25/21	< 0/001
مقدار P	0/460	< 0/001	

۱- همگی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است؛ ۲- مقدار P نشان دهنده‌ی تغییرات بین گروهی است که با استفاده از آزمون Mann-Whitney محاسبه شده است؛ ۳- مقدار P نشان دهنده‌ی تغییرات بین گروهی است که با استفاده از آزمون ANCOVA (تعدیل شده برای مقدار گاوآذ دریافتی) محاسبه شده است؛ ۴- مقدار P نشان دهنده‌ی تغییرات درون گروهی است که با استفاده از آزمون Wilcoxon محاسبه و  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

تجاری،  $71/12 \pm 25/21$  گرم در روز بود که به طور معنی‌داری بیشتر از چربی مورد نیاز آن‌ها به میزان  $53/14 \pm 6/39$  گرم در روز بود ( $P < 0/001$ )، اما در گروه تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ دستی، تفاوتی بین این دو مقدار وجود نداشت ( $P = 0/460$ ).

تجزیه و تحلیل‌های انجام شده بر روی ریز مغذی‌های دریافتی بیماران نیز نشان داد که در گروه تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ تجاری، مقادیر NAR تمامی ریز مغذی‌های بررسی شده و همچنین مقدار MAR، به طور معنی‌داری بیشتر از مقادیر مربوط به بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ دستی بود ( $P < 0/001$ ) (جدول ۴).

دستی، به طور معنی‌داری کمتر از میانگین انرژی و کربوهیدرات مورد نیاز  $1855/20$  کیلوکالری در روز و  $236/13$  گرم در روز آن‌ها بوده است ( $P < 0/001$ )، اما در گروه تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ تجاری، اختلاف معنی‌داری بین این مقادیر وجود نداشته است ( $P = 0/080$  برای انرژی و  $P = 0/110$  برای کربوهیدرات).

همچنین، نتایج مربوط به مقادیر پروتئین نشان داد که در هر دو گروه، پروتئین دریافتی بیماران به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از پروتئین مورد نیازشان بوده است ( $P < 0/001$ ). به علاوه، مشاهده شد که چربی دریافتی در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآذ

جدول ۴. نسبت کفایت (NAR یا Nutrient adequacy ratio) و میانگین کفایت (MAR یا Mean adequacy ratio) برخی از

ریز مغذی‌های دریافتی بیماران در دو گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری

متغیر	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ تجاری	مقدار P <sup>۱</sup>
NAR			
ویتامین ث	1/04 ± 0/58 <sup>۱</sup>	2/41 ± 0/59	< 0/001
فسفر	1/37 ± 6/49	1/75 ± 6/46	< 0/001
کلسیم	1/28 ± 0/55	1/55 ± 0/54	< 0/001
منیزیم	0/43 ± 0/33	1/26 ± 0/33	< 0/001
روی	0/97 ± 0/61	2/31 ± 0/61	< 0/001
مس	0/21 ± 0/82	2/72 ± 0/82	< 0/001
MAR	0/88 ± 0/44	2/00 ± 0/43	< 0/001

NAR: Nutrient adequacy ratio; MAR: Mean adequacy ratio

۱- مقدار P توسط آزمون ANCOVA (تعدیل شده برای مقدار گاوآذ دریافتی) محاسبه و  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است؛ ۲- همگی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

جدول ۵. میزان دریافت روزانه‌ی سدیم و پتاسیم بیماران در دو گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری

متغیر	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی	گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ تجاری	مقدار P
سدیم (میلی‌گرم/روز)	۶۴۲/۹۰ ± ۵۰۹/۸۴ <sup>۲</sup>	۲۲۸۸/۰۰ ± ۵۰۹/۸۹	< ۰/۰۰۱
پتاسیم (میلی‌گرم/روز)	۱۰۷۸/۰۰ ± ۶۴۱/۴۸	۲۳۶۳/۰۰ ± ۶۴۱/۵۵	< ۰/۰۰۱

۱- مقدار P توسط آزمون ANCOVA (تعدیل شده برای مقدار گاوآذ دریافتی) محاسبه و  $P < ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است؛ ۲- همه‌ی داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

در گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ دستی، مقادیر NAR گزارش شده برای منیزیم (۰/۴۳)، روی (۰/۹۷)، مس (۰/۲۱) و همچنین، مقدار MAR (۰/۸۸) کمتر از یک بود، اما در گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآذ تجاری، همه‌ی مقادیر بیشتر از یک می‌باشد. همچنین، مقایسه‌ی دریافت‌های سدیم و پتاسیم در جدول ۵، بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه می‌باشد ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

### بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که محلول‌های گاوآذ تجاری در مقایسه با محلول‌های گاوآذ دستی، حاوی انرژی و مواد مغذی بیشتری هستند و بهتر می‌توانند نیازهای تغذیه‌ای بیماران را برآورده سازند. بر اساس اطلاعات پژوهشگران، مطالعه‌ی حاضر اولین بررسی انجام شده بر روی انواع محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای (دستی و تجاری) است که با بررسی کیفیت این محلول‌ها و توانایی هر کدام در تأمین نیازهای تغذیه‌ای بیماران، می‌تواند به انتخاب محلول تغذیه‌ی روده‌ای مناسب برای بیماران بستری در ICU کمک کند.

هر چند نتایج حاصل از آنالیز شیمیایی محلول‌های گاوآذ دستی و تجاری نشان داد که میانگین محتوای انرژی و درشت مغذی‌ها تفاوت قابل ملاحظه‌ای در دو نوع محلول نداشته است، اما ذکر این نکته اهمیت دارد که گستره‌ی تغییرات این مقادیر در محلول‌های گاوآذ دستی، بسیار بیشتر از محلول‌های گاوآذ تجاری بوده است. در واقع، هیچ کدام از محلول‌های گاوآذ دستی، دارای ترکیب متوازی از درشت مغذی‌ها نبودند و در هر کدام از نمونه‌ها، مقدار مربوط به یک نوع درشت مغذی بسیار بیشتر و بقیه کمتر از حد مطلوب یا به صورت برعکس بوده است.

بر خلاف محلول‌های گاوآذ دستی، ترکیب درشت مغذی‌ها در محلول‌های گاوآذ تجاری، متناسب با یکدیگر بودند و تغییرات وسیعی نداشتند. همین امر، موجب شده است که انرژی محاسبه شده برای این محلول‌ها نزدیک به هم و در محدوده‌ی استاندارد باشد، در حالی که انرژی محلول‌های گاوآذ دستی شامل طیفی از مقادیر کمتر و بیشتر از محدوده‌ی استاندارد بوده و در نهایت، میانگین آن‌ها نیز کمتر

از محدوده‌ی استاندارد پیش‌بینی شده بوده است. در واقع، این تغییرات گسترده، باعث شده است تا میانگین مقادیر انرژی و درشت مغذی‌ها در محلول‌های گاوآذ دستی به میانگین این مقادیر در محلول‌های گاوآذ تجاری نزدیک شود. مقادیر مربوط به ریز مغذی‌ها نیز در محلول‌های گاوآذ دستی محدوده‌ی گسترده‌تر و به طور کلی میانگین کمتری نسبت به مقادیر ریز مغذی‌ها در محلول‌های گاوآذ تجاری داشته است.

یک مطالعه در کشور عربستان نیز با آنالیز و مقایسه‌ی محتویات ۱۸ نمونه از محلول‌های گاوآذ دستی و ۳ نمونه از محلول‌های گاوآذ تجاری، نتایج مشابهی گزارش داد؛ مبنی بر این که محدوده‌ی تغییرات محتویات انرژی و مواد مغذی در محلول‌های گاوآذ دستی، بسیار بیشتر و میانگین این مقادیر در اغلب موارد کمتر از محلول‌های گاوآذ تجاری بوده است (۲۳). همچنین، در این زمینه دو مطالعه در کشور به انجام رسیده است که تنها درشت مغذی‌های چندین نمونه از محلول‌های گاوآذ دستی را آنالیز کرده‌اند و نتایج آن‌ها حاکی از نامناسب بودن محتوای تغذیه‌ای این محلول‌ها بوده است (۳۱، ۲۷).

فرمولاسیون استاندارد مشخصی برای تهیه‌ی محلول‌های گاوآذ دستی وجود ندارد و بیمارستان‌ها به صورت سلیقه‌ای از مواد غذایی مختلف برای تهیه‌ی این محلول‌ها استفاده می‌کنند (۳۲). به علاوه، تفاوت در وارته، روش‌های فراوری، شرایط نگهداری و نحوه‌ی پخت مواد غذایی در هر بیمارستان، می‌تواند از دیگر علل تفاوت زیاد محتویات مواد مغذی در محلول‌های گاوآذ دستی باشد (۲۴). یکی از خصوصیات فیزیکی مهم محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای، ویسکوزیته (کشسانی) است و در صورتی که ویسکوزیته مناسب نباشد، باعث عبور نکردن محلول و در نهایت، انسداد لوله خواهد شد (۳۳).

در تهیه‌ی محلول‌های گاوآذ دستی، کنترل بر روی ویسکوزیته وجود ندارد و بررسی‌ها نشان داده است که ویسکوزیته‌ی این محلول‌ها بسیار بیشتر از محلول‌های گاوآذ تجاری است و این مسئله، منجر به انسداد لوله یا عدم تحمل دستگاه گوارش بیمار خواهد شد (۳۴، ۲۳). افزودن بیشتر آب به محلول‌ها برای حل این مشکل، می‌تواند از علل کم بودن محتویات مواد مغذی در محلول‌های گاوآذ دستی باشد.

شمار اندکی از بیمارانی که تنها با محلول‌های گاوآژ دستی تغذیه شدند، نشان داده است که نیازهای تغذیه‌ای بیماران تأمین نشده است و بیماران به اهداف تغذیه‌ای مورد نظر خود دست نیافته‌اند (۳۹-۴۰، ۳۱). همچنین، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار بستری در ICU، مشاهده شد که در بیماران تغذیه شده با محلول گاوآژ تجاری، شاخص ماستریخت (Maastricht index) که نشان دهنده‌ی وضعیت تغذیه است، مناسب‌تر از بیماران تغذیه شده با محلول گاوآژ دستی بوده است (۴۱).

بیماران بستری در ICU، از نظر نوع تشخیص و مرحله‌ی بیماری، در گروه‌های ناهمگنی قرار دارند و همین امر، باعث بروز تفاوت‌هایی در نیازهای تغذیه‌ای آن‌ها خواهد شد که در نظر نگرفتن این تفاوت‌ها، یکی از محدودیت‌های این مطالعه به شمار می‌آید. همچنین، تعداد نمونه‌های آنالیز شده‌ی محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای کم بود و بار میکروبی آن‌ها نیز مورد بررسی قرار نگرفت.

مطالعه‌ی حاضر، دارای چندین نقطه‌ی قوت است. بر خلاف مطالعات قبلی که به علت مشخص نبودن ترکیب محلول گاوآژ برآورد دقیقی از دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران صورت نگرفته است، در این مطالعه با آنالیز محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای و به دست آوردن ترکیب مواد مغذی آن‌ها، دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران به طور دقیقی محاسبه شد. همچنین، در این مطالعه علاوه بر انرژی و درشت مغذی‌ها، با محاسبه‌ی NAR مقایسه‌ی مناسبی بین مقادیر دریافتی و مورد نیاز برخی از ریز مغذی‌های مهم برای بیماران بستری در ICU صورت گرفت.

به طور کلی، این مطالعه مقایسه‌ی به نسبت کاملی بین انواع محلول‌های تغذیه‌ی روده‌ای انجام داده است؛ به نحوی که هم خود محلول‌ها و هم نیازها و دریافت‌های تغذیه‌ای بیماران تغذیه شده با این محلول‌ها را به طور جداگانه مورد بررسی قرار داده است. همچنین، تعداد بیماران بررسی شده در هر گروه کافی و مناسب بوده است.

در پایان چنین نتیجه‌گیری می‌شود که به علت شرایط هیپرمتابولیک اکثر بیماران بستری در ICU، عدم توجه به نیازهای تغذیه‌ای آن‌ها باعث بروز و پیشرفت سوء تغذیه می‌شود و عوارض نامطلوبی در بیماران به وجود می‌آورد. از این رو، انتخاب و به کارگیری محلول تغذیه‌ای مناسب و مطابق با نیاز بیمارانی که تحت تغذیه‌ی روده‌ای قرار می‌گیرند، بسیار حایز اهمیت است و می‌تواند در تسریع روند بهبودی بیماران نقش به‌سزایی داشته باشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که محلول‌های گاوآژ تجاری، حاوی انرژی و مواد مغذی بیشتری در مقایسه با محلول‌های گاوآژ دستی هستند و همین امر، موجب شده است تا بهتر بتوانند نیازهای تغذیه‌ای بیماران را برآورده سازند؛ در حالی که محلول‌های گاوآژ دستی، قادر به تأمین اغلب نیازهای تغذیه‌ای بیماران نبوده است. با این حال، همچنان در مورد دریافت پروتئینی

از سوی دیگر، یافته‌های مربوط به وضعیت تغذیه‌ی بیماران نشان داد که به طور کلی دریافت‌های انرژی و درشت مغذی‌ها در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ تجاری، به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ دستی بوده است. با این حال، هر چند دریافت پروتئین در این بیماران بیشتر از گروه دیگر بوده است، اما همچنان نیازهای پروتئینی برآورده نشده است. با اجرای آنالیزهای بیشتر بر روی داده‌ها مشخص شد که اغلب بیماران تغذیه شده با محلول گاوآژ تجاری استاندارد، موفق به دریافت پروتئین مورد نیاز خود نشده‌اند، اما در بیمارانی که برای آن‌ها محلول گاوآژ تجاری پر پروتئین تجویز شده است، میزان پروتئین دریافتی در محدوده‌ی پروتئین مورد نیاز آن‌ها بوده است. به طور کلی، یافته‌ها حاکی از این بوده است که در گروه دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ تجاری، انرژی، کربوهیدرات و چربی مورد نیاز بیماران تأمین شده است، اما بیماران دریافت کننده‌ی محلول‌های گاوآژ دستی نتوانسته‌اند نیازهای تغذیه‌ای خود را جز برای چربی به دست آورند.

از سوی دیگر، مقایسه‌ی NAR ریز مغذی‌ها نیز حاکی از بیشتر بودن این مقادیر در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ تجاری است. مقادیر NAR تمامی ریز مغذی‌ها در محلول‌های گاوآژ تجاری، بیشتر از یک بوده است که نشان دهنده‌ی عدم تأمین نیاز بیماران به این ریز مغذی‌ها می‌باشد. در حالی که محلول‌های گاوآژ دستی، قادر به تأمین منیزیم، روی و مس مورد نیاز بیماران نبوده‌اند. همچنین، دریافت سدیم و پتاسیم در بیماران این گروه، به طور معنی‌داری کمتر از بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ تجاری بوده است.

از آن جایی که نتایج حاصل از آنالیز شیمیایی محلول‌ها نیز نشان داده است که میزان تمامی ریز مغذی‌ها در محلول‌های گاوآژ تجاری بیشتر از محلول‌های گاوآژ دستی است، بنا بر این مقادیر بیشتر NAR در بیماران تغذیه شده با محلول‌های گاوآژ تجاری، منطقی به نظر می‌رسد. اختلالات الکترولیتی در بیماران بستری در ICU، باعث بروز عوارض متعدد و در نهایت افزایش میزان مرگ و میر در آن‌ها خواهد شد؛ چرا که ریز مغذی‌ها، نقش مهمی در بسیاری از عملکردهای متابولیک و هموستاتیک دارند (۳۵). به عنوان مثال، منیزیم یکی از مهم‌ترین الکترولیت‌ها می‌باشد و در مطالعات متعددی، ارتباط هیپومنیزیمی با افزایش طول مدت بستری و میزان مرگ و میر در بیماران بستری در ICU نشان داده شده است (۳۸-۳۶). از این رو، نگرانی زیادی در مورد استفاده از محلول‌های گاوآژ دستی که تنها قادر به تأمین حدود ۴۳ درصد از نیاز بیماران به منیزیم هستند، وجود خواهد داشت.

مطالعات محدودی در کشور ما به بررسی وضعیت تغذیه‌ی بیماران بستری در ICU پرداخته است. نتایج این مطالعات، بر روی

نویسندگان مطالعه‌ی حاضر، هیچ گونه نفع یا تضاد مالی نداشته‌اند. بدین وسیله، از همکاری کلیه‌ی پرسنل واحد تغذیه و بخش مراقبت‌های ویژه در تمام بیمارستان‌های مورد مطالعه سپاسگزاری می‌گردد. از تمامی بستگان و همراهان بیماران شرکت کننده در مطالعه نیز قدردانی به عمل می‌آید.

بیماران از محلول گاوآژ تجاری استاندارد، نگرانی‌هایی وجود دارد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از نتایج پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد ناهید رضائی جلفایی در رشته‌ی علوم تغذیه مصوب به شماره‌ی ۳۹۴۰۰۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. در ضمن،

### References

- Halpern NA, Pastores SM, Greenstein RJ. Critical care medicine in the United States 1985-2000: an analysis of bed numbers, use, and costs. *Crit Care Med* 2004; 32(6): 1254-9.
- Fernandez-Ortega JF, Herrero Meseguer JI, Martinez GP. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: indications, timing and routes of nutrient delivery. *Nutr Hosp* 2011; 26(Suppl 2): 7-11.
- McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ* 1994; 308(6934): 945-8.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition* 2001; 17(7-8): 573-80.
- Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22(3): 235-9.
- Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27(5): 355-73.
- Parrish CR, McCray SF. Nutrition support for the mechanically ventilated patient. *Crit Care Nurse* 2003; 23(1): 77-80.
- McVay-Smith C. Nutrition assessment. *Nutrition* 2001; 17(9): 785-6.
- Kubrak C, Jensen L. Malnutrition in acute care patients: a narrative review. *Int J Nurs Stud* 2007; 44(6): 1036-54.
- Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004; 125(4): 1446-57.
- Neelemaat F, Kruijenga HM, de Vet HC, Seidell JC, Butterman M, van Bokhorst-de van der Schueren MA. Screening malnutrition in hospital outpatients. Can the SNAQ malnutrition screening tool also be applied to this population? *Clin Nutr* 2008; 27(3): 439-46.
- Arabi YM, Haddad SH, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Sakkijha M, et al. Permissive underfeeding versus target enteral feeding in adult critically ill patients (PermiT Trial): a study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13: 191.
- Payne-James J, Grimble G, Silk D. Artificial nutrition support: in clinical practice. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK: Greenwich Medical Media; 2001. p. 325-9.
- Peterson S, Chen Y. Systemic approach to parenteral nutrition in the ICU. *Curr Drug Saf* 2010; 5(1): 33-40.
- Militsa B. Nutrition in neurologic and neurosurgical critical care. *Neurol India* 2001; 49(Suppl 1): S75-S79.
- Mahan LK, Raymond JL, Escott-Stump S. Krause's food and the nutrition care process. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
- Prins A. Nutritional assessment of the critically ill patient. *South Afr J Clin Nutr* 2010; 23(1): 11-8.
- Berger MM, Revelly JP, Cayeux MC, Gersbach P, Chiolerio RL. Malnutrition and intensive care: discussion on a difficult case. *Rev Med Suisse Romande* 2003; 123(6): 383-6. [In French].
- Drover JW, Cahill NE, Kutsogiannis J, Pagliarello G, Wischmeyer P, Wang M, et al. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better! *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34(6): 644-52.
- Hise ME, Halterman K, Gajewski BJ, Parkhurst M, Moncure M, Brown JC. Feeding practices of severely ill intensive care unit patients: an evaluation of energy sources and clinical outcomes. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(3): 458-65.
- McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999; 27(7): 1252-6.
- Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr* 2006; 25(2): 180-6.
- Mokhalalati JK, Druyan ME, Shott SB, Comer GM. Microbial, nutritional and physical quality of commercial and hospital prepared tube feedings in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2004; 25(3): 331-41.
- Sullivan MM, Sorreda-Esguerra P, Platon MB, Castro CG, Chou NR, Shott S, et al. Nutritional analysis of blenderized enteral diets in the Philippines. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(4): 385-91.
- Jalali M, Sabzghabae AM, Badri SS, Soltani HA, Maracy MR. Bacterial contamination of hospital-prepared enteral tube feeding formulas in Isfahan,



- Iran. *J Res Med Sci* 2009; 14(3): 149-56.
26. Sullivan MM, Sorreda-Esguerra P, Santos EE, Platon BG, Castro CG, Idrisalmán ER, et al. Bacterial contamination of blenderized whole food and commercial enteral tube feedings in the Philippines. *J Hosp Infect* 2001; 49(4): 268-73.
  27. Dehnadi Moghadam A, Yousefzade Chabok S, Ramezani F, Kazemnejd Leili E, Rahimi V. Evaluation of nutritional quality and microbial contamination of enteral feeding solutions in hospitalized patients referred to neurosurgical ICU of Poursina Hospital in Rasht. *Pejouhandeh* 2010; 15(5): 213-9. [In Persian].
  28. Lucia Rocha CM, Beninga MT, Ferraz AD, Maria SD. Hazard analysis and critical control point system approach in the evaluation of environmental and procedural sources of contamination of enteral feedings in three hospitals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(5): 296-303.
  29. Polderman KH, Jorna EM, Girbes AR. Inter-observer variability in APACHE II scoring: effect of strict guidelines and training. *Intensive Care Med* 2001; 27(8): 1365-9.
  30. Mahan LK, Raymond JL, Escott-Stump S. Nutrition assessment, intake: analysis of the diet. In: Mahan LK, Raymond JL, Escott-Stump S, editors. *Krause's food and the nutrition care process*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
  31. Salehifar E, Ala SH, Hosseini H. The study of hospital gavage solution and calorie and protein in take for patients needs from the special care unit at Imam Khomeini hospital, Sari, Iran during 2005-2006. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(64): 81-5. [In Persian].
  32. Razavi SM, Barkhidarian B, Razavi SMA, Rahbari A, Ranjbar R, Seyedhamzeh S. Standardization of hospital formula. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2014; 57(1): 443-9. [In Persian].
  33. Casas-Augustench P, Salas-Salvado J. Viscosity and flow-rate of three high-energy, high-fibre enteral nutrition formulas. *Nutr Hosp* 2009; 24(4): 492-7.
  34. Borghi R, Dutra AT, Airolde Vieira RI, Theodoro de ST, Waitzberg DL. ILSI task force on enteral nutrition; estimated composition and costs of blenderized diets. *Nutr Hosp* 2013; 28(6): 2033-8.
  35. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(16): 1663-82.
  36. Safavi M, Honarmand A. Admission hypomagnesemia--impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anaesthesiol* 2007; 19(3): 645-60.
  37. Escuela MP, Guerra M, Anon JM, Martinez-Vizcaino V, Zapatero MD, Garcia-Jalon A, et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31(1): 151-6.
  38. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 1082-7.
  39. Yousefzadeh S, Shabbidar S, Dehnadi Moghaddam A, Ahmadi Dafchahi M. Assessment of nutritional support in head trauma patients in neurosurgery intensive care unit. *J Gorgan Univ Med Sci* 2007; 9(3): 53-8. [In Persian].
  40. Daneshzad E, Azadbakhat L, Neamani F, Abasi S, Shirani F, Adibi P. Nutritional assessment of ICU inpatients in Alzahra Hospital. *J Health Syst Res* 2014; 10(4): 655-68. [In Persian].
  41. Abbasinazari M, Fariborz Farsad B, Alavi SM, Bakhshandeh H, Kharazmkia A, Ariaeinejad P. Comparison of Maastricht Index Between ICU Admitted Patients Receiving a Standard Enteral Feeding Product or Kitchen Made Enteral Feeding in a Teaching Hospital of Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2011; 21(81): 54-60.

## Evaluation of Nutritional Status in Patients Fed Enteral Nutrition Solutions (Commercial and Non-Commercial) and Comparison of Nutrient Contents in These Solutions

Nahid Ramezani-Jolfaie<sup>1</sup>, Mohammad Hossein Rouhani<sup>2</sup>, Maryam Mirlohi<sup>3</sup>, Mina Babashahi<sup>4</sup>, Saeid Abbasi<sup>5</sup>, Peyman Adibi<sup>6</sup>, Ahmad Esmailzadeh<sup>7</sup>, Leila Azadbakht<sup>8</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Malnutrition is a major problem in patients admitted to the intensive care unit (ICU). Choosing a proper enteral nutrition solution to provide their energy and nutrients requirements are very important. The present study aimed to compare the quality of commercial and non-commercial enteral nutrition solutions and evaluate their ability to meet nutritional needs of ICU patients.

**Methods:** This study was performed among 150 patients fed non-commercial enteral nutrition solutions and 120 patients fed commercial enteral nutrition solutions. Qualitative information such as age, sex and admission diagnosis was recorded from patient's chart. Also the data regarding height, weight, arm circumference, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score and nutritional needs and intakes were measured. Data analysis was performed by SPSS software.

**Findings:** Although all values of nutrients in commercial enteral nutrition solutions was more than non-commercial enteral nutrition solutions, these differences regarding energy, protein, carbohydrates, phosphorus and calcium were not statistically significant. Nutrients delivered (energy, macro and micronutrients) in patients fed commercial enteral nutrition solutions was higher ( $P < 0.001$ ). Energy, carbohydrate and fat required in patients fed commercial enteral nutrition solutions has been provided, but protein intake was less than the required amount. In patients fed non-commercial enteral nutrition solutions only values of fat requirement and fat intake was not significantly different, but other delivered amounts was less than the required amounts ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** The contents of energy and nutrients in the commercial enteral nutrition solutions are more than the non-commercial enteral nutrition solutions. They can better meet the nutritional needs of patients.

**Keywords:** Malnutrition, Enteral nutrition solutions, Nutritional status, Intensive care unit (ICU) patients

**Citation:** Ramezani-Jolfaie N, Rouhani MH, Mirlohi M, Babashahi M, Abbasi S, Adibi P, et al. **Evaluation of Nutritional Status in Patients Fed Enteral Nutrition Solutions (Commercial and Non-Commercial) and Comparison of Nutrient Contents in These Solutions.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 594-604.

1- MSc Student, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Candidate, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Food Security Research Center AND Department of Food Science and Technology, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Food Security Research Center AND Department of Food Science and Technology, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

7- Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

8- Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan AND Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Leila Azadbakht, Email: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

## بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پروستات

زهرا صدری<sup>۱</sup>، منوچهر توسلی<sup>۲</sup>، سیمین همتی<sup>۳</sup>، فروزان صفری<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سرطان پروستات، از لحاظ آسیب‌شناسی و تظاهرات بالینی، هتروژنیستی بالایی دارد. در پاسخ به استرس، p53 نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت سرطان دارد. بر اساس اطلاعات پژوهشگران، مطالعه‌ای در مورد ارتباط تعداد تکرارهای TAAAA واقع در اینترون یک ژن p53 و سرطان پروستات انجام نشده بود. از این رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی پلی‌مورفیسم TAAAA واقع در اینترون یک ژن p53 در بین مبتلایان به سرطان پروستات و افراد شاهد و ارتباط آن با سرطان پروستات انجام شد.

**روش‌ها:** در این پژوهش، مجموع ۳۰۶ نمونه‌ی خون شامل ۱۵۶ نمونه‌ی خون مرد مبتلا به سرطان پروستات و ۱۵۰ نمونه‌ی مرد شاهد جمع‌آوری و بررسی شد. DNA با استفاده از روش رسوب نمکی از خون استخراج شد. توالی تکراری TAAAA با روش Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر شد و طول محصولات با استفاده از ژل پلی‌آکریل‌آمید و توالی‌یابی مستقیم تعیین شد.

**یافته‌ها:** بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، ۵ آلل و ۱۲ ژنوتیپ مختلف برای پلی‌مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 مشخص شد. آلل ۸ تکرار TAAAA، شایع‌ترین آلل در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد برآورد شد. مردان هموزیگوت ۹/۹ و ۱۰/۱۰ خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پروستات داشتند. به علاوه، در این مطالعه، هیچ ارتباطی بین این ژنوتیپ با سن شروع، توارث‌پذیری و متاستاز مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری را بین پلی‌مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و خطر ابتلا به سرطان پروستات نشان داد. افراد هموزیگوت ۹/۹ و ۱۰/۱۰ خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پروستات داشتند.

**واژگان کلیدی:** سرطان پروستات، ژن p53، پلی‌مورفیسم، تکرار TAAAA

**ارجاع:** صدری زهرا، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پروستات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۶۰۵-۶۱۱

## مقدمه

سرطان پروستات، دومین سرطان رایج در بین مردان و ششمین عامل مرگ و میر در بین سرطان‌ها محسوب می‌شود (۱). خوش‌بختانه، با استفاده از روش‌های غربالگری و امکان تشخیص زود هنگام آن و همچنین، روش‌های درمانی کارآمد، نرخ مرگ و میر ناشی از این سرطان رو به کاهش است. از جمله روش‌های غربالگری این سرطان، استفاده از آنتی‌ژن ویژه پروستات (Prostate specific antigen یا PSA) است که با حساسیت بالایی افراد مبتلا به این سرطان را غربالگری می‌کند (۲).

همچنین، یکی از روش‌های تشخیص قابل اطمینان برای این سرطان، استفاده از بیوپسی است که در آن برش کوچکی از پروستات را برای دیدن با میکروسکوپ و انجام سایر آزمایش‌ها جدا می‌کنند (۳). عوامل خطر متعددی برای بروز سرطان پروستات وجود دارد که از جمله مهم‌ترین آن‌ها چاقی سن و داشتن سابقه‌ی خانوادگی است (۴).

ژن p53 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (17p13.1) قرار دارد و یک فسفوپروتئین هسته‌ای را کد می‌کند. در ابتدا، تصور می‌شد که این ژن، یک آنکوژن است؛ چرا که همراه با آنکوژن Ras،

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: منوچهر توسلی

Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

۸۵-۵۰ سال انجام شد. افراد شاهد، دارای هیچ گونه علامت ابتلا به سرطان پروستات نبودند و نتیجه‌ی آزمایش PSA آن‌ها طبیعی بوده است و در ظاهر سالم بوده‌اند.

همچنین، افراد بیمار شامل افراد Benign prostatic hyperplasia (BPH) نبودند. جهت جمع‌آوری اطلاعات بالینی و مطالعات آماری، فرم‌های پرسش‌نامه طراحی و تکثیر شد؛ به طوری که مطالبی از قبیل سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان در این فرم‌ها گنجانده شدند. همچنین، اطلاعات مربوط به درجه‌ی پیشرفت بیماری و سن، از پرونده‌ی افراد مورد بررسی، استخراج گردید. در مرحله‌ی بعد، اطلاعات بالینی و خانوادگی بیماران و همچنین، افراد گروه شاهد در جداولی خلاصه گردید.

در طی نمونه‌گیری، جهت جلوگیری از لخته شدن نمونه‌ها، به هر یک میلی‌لیتر خون، ۱۰۰ میکرولیتر محلول  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  (Ethylenediaminetetraacetic acid) (۱۰ درصد) اضافه شد و به منظور نگهداری طولانی مدت، این نمونه‌ها در دمای  $-20^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شدند.

از نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه، DNA ژنومی به روش رسوب‌دهی نمکی استخراج گردید (۱۷) و ناحیه‌ی ژنی مورد نظر توسط پرایمرهای پیش‌رو  $5'-\text{AATCCGGGAGGAGGTTGCAGTAAG}-3'$  و پیرو  $5'-\text{ACAGCTCCTTAATGGCAGGCTCTTT}-3'$  تکثیر گردید. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction) یا PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۲۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ میکرومولار  $\text{dNTPs}$ ، ۲۰۰ نانومولار از هر یک از پرایمرهای پیش‌رو و پیرو، ۲/۵ میکرولیتر از بافر  $\text{PCR} 10\times$ ، ۲ میلی‌مولار  $\text{MgCl}_2$  و دو واحد آنزیم Taq DNA polymerase (شرکت سیناژن تهران) در دستگاه ترموسایکلر شرکت اپندورف انجام شد.

پس از واسرشت شدن اولیه در دمای  $95^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ چرخه‌ی PCR در دمای  $95^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه به منظور واسرشت شدن رشته‌ها،  $56^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه جهت اتصال پرایمرها و  $72^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه جهت گسترش پرایمرها انجام شد. یک چرخه‌ی انتهایی نیز جهت تکثیر توالی‌های ناقص به مدت ۱۰ دقیقه در دمای  $72^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد در نظر گرفته شد.

محصولات حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، توسط ژل آگارز ۱ درصد تأیید و جهت بررسی پلی‌مورفیسم ژن p53 از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید ۱۰ درصد غیر واسرشت (Non-Denaturing PAGE) یا Non-Denaturing polyacrylamide gel electrophoresis استفاده گردید.

سلول‌های فیروبیلاست جوندگان را سرطانی می‌کرد (۵). تحقیقات بعدی، نشان داد که این ژن در حقیقت یک سرکوبگر تومور است (۶). اگر پروتئین p53 دارای جهش غیر فعال کننده باشد و یا پروتئین طبیعی p53 با فعال شدن MDM2 Mouse double minute 2 (MDM2) و یا آنکو پروتئین‌های ویروسی غیر فعال شود، سلول به تکثیر ادامه می‌دهد (۷). تنظیم شدید Rad51 با E2F1 و p53 در سلول‌های سرطانی در پاسخ به هیپوکسی و آسیب به DNA اتفاق می‌افتد (۸). p53 در چهار نوع مرگ سلولی شامل اتوفاژی، آپوپتوز، پیری سلول (Senescence) و نکروز (Necrosis) دخالت دارد (۹).

القای پروتئین سرکوب کننده‌ی تومور p53، بین مسیرهای سیگنال اتوفاژی و آپوپتوزی ارتباط ایجاد می‌کند و مرگ سلولی را در سلول‌های سرطان پروستات تنظیم می‌کند. p53 نقش مهمی در مرگ سلولی در پاسخ به استرس دارد (۱۰).

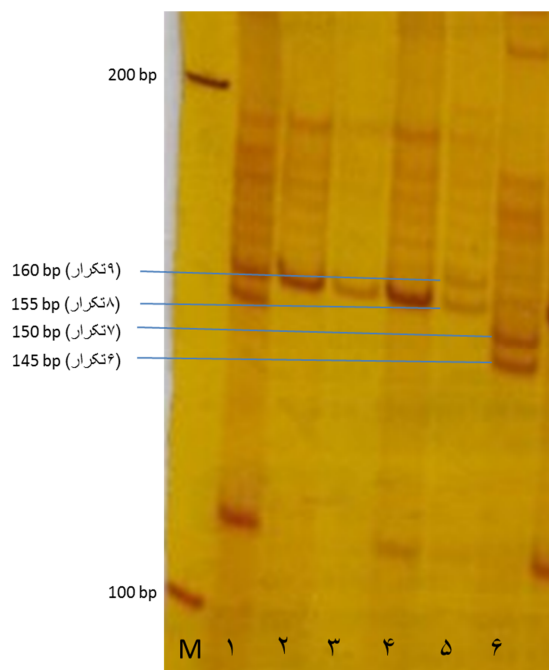
به نظر می‌رسد، بیشتر جهش‌های ژن p53 در مناطق بسیار حفاظت شده‌ی ژن رخ می‌دهند (۱۱). اغلب این جهش‌ها به صورت Missense (تغییر یک نوکلئوتید به نوکلئوتید دیگر) می‌باشند (۱۲). جهش‌های ژن p53 در تمامی آگزون‌های کد کننده‌ی آن به خصوص در آگزون‌های ۴ تا ۹ که کد کننده‌ی دامین متصل شونده به DNA می‌باشند، وجود دارند (۱۳). جهش در این آگزون‌ها حدود ۷۴ درصد می‌باشد (۱۴). غیر فعال شدن هم‌زمان Phosphatase and tensin homolog (PTEN) و p53، موجب سرطان پروستات تهاجمی می‌شود (۱۵). در سرطان‌های پروستات لوکالیزه، p53 طبیعی بیان می‌شود، اما در سرطان‌های پروستات پیشرفته، افزایش میزان جهش در ژن p53 مشاهده می‌شود (۱۶).

DNAهای ماهواره‌ای ریز (STR یا Short tandem repeat) با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده‌ها، با تغییر احتمالی ساختمان ایجاد شده می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند و یا با قرار گرفتن در اینترون‌ها، می‌توانند در سرعت جدا شدن اینترون‌ها و در نتیجه، بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. در این مطالعه، با توجه به اهمیت p53 در ایجاد سرطان، پلی‌مورفیسم TAAAA در اینترون شماره‌ی یک این ژن، بررسی و ارتباط آن با سرطان پروستات در جمعیت اصفهان مشخص شد.

### روش‌ها

از مهر ماه ۱۳۹۳ تا خرداد ماه ۱۳۹۴، نمونه‌گیری خون از ۱۵۶ مرد مبتلا به سرطان پروستات در واحد نمونه‌گیری بیمارستان حضرت سیدالشهدا (ع) شهر اصفهان و ۱۵۰ مرد سالم در آزمایشگاه‌های رسالت، خواجه نصیر و بیمارستان الزهرا (س) در سنین بین

آلل‌ها در بین افراد مورد مطالعه برای ژن p53 و نیز ارتباط این آلل‌ها با خطر ابتلا به سرطان پروستات آمده است.



شکل ۱. نمونه‌ای از تصویر ژل پلی آکریدل امید ۱۰ درصد جهت بررسی پلی مورفیسم TAAAA در اینترون یک ژن p53

در کل افراد مورد مطالعه، ۱۲ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف برای ژن p53 مشاهده شد. نتایج بررسی ژنوتیپ‌های مختلف ژن p53 نشان داد که فراوان‌ترین ژنوتیپ موجود در هر دو گروه مورد (۳۶/۵ درصد) و شاهد (۳۴/۰ درصد) متعلق به ژنوتیپ ۸/۸ است. به علاوه، ترکیب آللی ۱۰/۱۰ فقط در افراد گروه مورد و ترکیب آللی ۷/۶، ۷/۶، ۸/۶، ۹/۶ و ۱۰/۸ فقط در افراد گروه شاهد دیده شد. در جدول ۲، توزیع میزان فراوانی هر ترکیب آللی در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد برای ژن p53 آمده است.

ژل با روش نیرتات نقره رنگ‌آمیزی و نتایج با استفاده از اسکنر ثبت شد (شکل ۱). پس از مشاهده‌ی پلی مورفیسم، دو نمونه با استفاده از کیت استخراج DNA (شرکت فرمتاز) از ژل آگارز خالص‌سازی شد. سپس، جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون ارسال شد تا به عنوان نشانگر آللی مورد استفاده قرار گیرد. به کمک این نشانگرها، طول تکرار آلل‌های مورد و شاهد، تعیین و فراوانی آللی ژن p53 محاسبه گردید.

پس از آن، تجزیه و تحلیل اطلاعات آماری با استفاده از سرویس اینترنتی SISA انجام شد. در ابتدا، فراوانی ترکیبات آللی و فراوانی آلل‌های ژن مورد نظر مشخص شد و سپس ارتباط این تکرارها با بروز سرطان به کمک آزمون  $\chi^2$  و Odd ratio با استفاده از آزمون رگرسیون محاسبه شد.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف اندازه‌ی کم، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی TAAAA واقع در اینترون یک ژن p53، بررسی‌های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی آکریدل امید ۱۰ درصد انجام شد (شکل ۱).

از بین نمونه‌های مورد آزمایش، نمونه‌های هموزیگوت ۷/۷ و ۹/۹ جهت تعیین توالی انتخاب و پس از خالص‌سازی از ژل آگارز، جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون ارسال شدند تا به عنوان نشانگر آللی مورد استفاده قرار گیرند (۱۸).

در این مطالعه، ۵ آلل مختلف برای تکرار TAAAA واقع در اینترون شماره‌ی یک ژن p53 در محدوده‌ی ۶ تا ۱۰ تکرار در افراد شاهد و مبتلایان به سرطان پروستات مشاهده شد (جدول ۱). از بین این آلل‌ها، آلل ۸ تکرار TAAAA شایع‌ترین آلل ژن p53 در بین افراد گروه‌های مورد (۵۹/۹ درصد) و شاهد (۵۹/۰ درصد) برآورد شد و آلل ۶ تکرار TAAAA، دارای کمترین فراوانی در افراد گروه مورد (صفر درصد) و شاهد (۱ درصد) بود. در جدول ۱، فراوانی

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد و ارتباط این آلل‌ها با خطر ابتلا به سرطان پروستات

آلل	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	OR	۹۵ درصد CI	مقدار P
۶	۰ (۰)	۳ (۱/۰)	-	-	-
۷	۶۱ (۱۹/۵)	۶۵ (۲۱/۶)	۰/۹۰	۰/۶۱-۱/۳۲	۰/۵۹۰
۸	۱۸۷ (۵۹/۹)	۱۷۷ (۵۹/۰)	۱/۰۱	۰/۷۸-۱/۳۱	> ۰/۹۹۹
۹	۵۹ (۱۸/۹)	۵۱ (۱۷/۰)	۱/۱۱	۱/۶۷-۰/۷۴	۰/۶۰۰
۱۰	۵ (۱/۶)	۴ (۱/۳)	۱/۲۰	۰/۳۲-۴/۵۱	۰/۷۸۰

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

جدول ۲. فراوانی انواع ترکیبات آلی مشاهده شده ی ژن p53 در گروه های مورد و شاهد

ژنوتیپ	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)
۷/۶	۰ (۰)	۱ (۰/۶)
۸/۶	۰ (۰)	۱ (۰/۶)
۹/۶	۰ (۰)	۱ (۰/۶)
۷/۷	۶ (۳/۸)	۶ (۴/۰)
۸/۷	۴۰ (۲۵/۶)	۳۹ (۲۶/۰)
۹/۷	۸ (۵/۱)	۱۲ (۸/۰)
۱۰/۷	۱ (۰/۶)	۱ (۰/۶)
۸/۸	۵۷ (۳۶/۵)	۵۱ (۳۴/۰)
۹/۸	۳۳ (۲۱/۱)	۳۲ (۲۱/۳)
۱۰/۸	۰ (۰)	۳ (۲/۰)
۹/۹	۹ (۵/۷)	۳ (۰)
۱۰/۱۰	۲ (۱/۲)	۰ (۰)
کل	۱۵۶ (۱۰۰)	۱۵۰ (۱۰۰)

ژنوتیپ های ۹/۹ و ۱۰/۱۰ فراوانی متفاوتی را در بین دو گروه مورد و شاهد نشان دادند و به نظر می رسد با خطر ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط باشند. آزمون های آماری به منظور بررسی این ارتباط صورت گرفت.

سطح معنی داری  $P = ۰/۰۴۰$  و  $OR = ۳/۵۲$ ، وجود ارتباط ژنوتیپ ۹/۹ و ۱۰/۱۰ با خطر ابتلا به سرطان پروستات را نشان داد. در مرحله ی بعد، ارتباط ژنوتیپ های ۹/۹ و ۱۰/۱۰ با عوامل درجه ی پیشرفت بیماری، توارث پذیری و سن شروع بیماری بررسی شد؛ ارتباط معنی داری بین این ژنوتیپ ها و عوامل پیش گفته مشاهده نشد (جدول ۳).

### بحث

جهش های p53 به طور تقریبی در تمام آگزون های این پروتئین دیده

شده است، اما بیشتر در آگزون های ۹-۴ که ناحیه ی متصل شونده به DNA را کد می کند، دیده می شود (۱۳). دسته ای دیگر از جهش ها، جهش هایی است که سبب می شود p53 ویژگی های یک انکوژن را پیدا کند و مانند یک انکوژن در سلول عمل کند. هر دو نوع جهش پیش گفته، نقش بسیار مهمی در تومورزایی در سرطان های مختلف ایفا می کنند (۱۹).

در مطالعه ای بر روی مدل موشی، دیده شد که با ایجاد یک جهش در p53 که به صورت R279H است، عملکرد این پروتئین در این موش ها از بین می رود و سبب آغاز و پیشرفت سرطان پروستات در موش ها می شود. به عبارتی، وجود این جهش در p53 هم سبب شروع سرطان پروستات و هم باعث پیشروی سرطان به مراحل بالاتر می شود (۲۰).

همچنین، در مطالعه ی Ecke و همکاران، دیده شده است که ایجاد جهش در آگزون های ۷ و ۸ در p53 می تواند به عنوان یک عامل پیش برنده ی سرطان پروستات باشد. در افرادی با این جهش، دیده شده است که p53 سالم از دست می روند (Loss of heterozygosity) و p53 های جهش یافته به صورت غیر عادی افزایش بیان نشان می دهند (Overexpression) و همین تغییر، سبب پیشرفت سرطان می شود (۲۱).

به دلیل اهمیت بالای این پروتئین در سلول های سرطانی، تحقیقات گسترده ای برای استفاده از آن به منظور درمان سرطان انجام گرفته است و به تازگی، از وکتورهای ویروسی جهت بیان و انتقال p53 به منظور بهبود سلول های سرطانی استفاده می کنند (۲۲).

ژن های دخیل زیادی در ایجاد سرطان پروستات دخالت دارند که از آن جمله می توان به ژن های BRCA1, RCA2, HPCB1 و p53 اشاره کرد (۲۲).

در این مطالعه، ۵ آلل مختلف برای تکرار TAAAA واقع در اینترون شماره ی یک ژن p53 در محدوده ی ۶ تا ۱۰ تکرار در افراد شاهد و مبتلایان به سرطان پروستات مشاهده شد.

جدول ۳. ارتباط ژنوتیپ های ۹/۹ و ۱۰/۱۰ با عوامل درجه ی پیشرفت بیماری، توارث پذیری و سن شروع بیماری

ژنوتیپ	تعداد ژنوتیپ ها		فاصله ی اطمینان (CI)	OR	مقدار P
	سایر ژنوتیپ ها	۱۰/۱۰ + ۹/۹			
وجود متاستاز	۴۱	۴	۰/۱۹-۳/۵۶	۰/۸۲۰	۰/۸۰۰
عدم وجود متاستاز	۳۴	۴			
دارای سابقه ی خانوادگی سرطان	۲۳	۱	۰/۰۵-۴/۱۹	۰/۴۹۰	۰/۵۰۰
فاقد سابقه ی خانوادگی سرطان	۷۹	۷			
سن (< ۷۱ سال)	۵۹	۷	۰/۵۳-۶/۹۲	۱/۹۲۰	۰/۳۰۰
سن (> ۷۱ سال)	۶۵	۴			

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

ژنوتیپ‌های کوتاه سبب افزایش بیان ایزوفرم‌های کوتاه شده‌ی N انتهای می‌شوند که عملکرد مهار کنندگی بر روی p53 دارند.

نتیجه‌گیری نهایی این که با بررسی پلی‌مورفیسم تکرار TAAAA در اینترون شماره‌ی یک ژن p53، مشخص شد که افراد با ژنوتیپ‌های بلند (۹/۹ و ۱۰/۱۰) خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پروستات دارند. بنا بر این، ممکن است این تکرار آلی، بتواند به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی سرطان پروستات مورد استفاده قرار گیرد. به علاوه، در این مطالعه هیچ ارتباطی بین این ژنوتیپ‌ها با درجه‌ی پیشرفت، توارث و سن شروع بیماری مشاهده نشد؛ البته عدم وجود ارتباط معنی‌دار، می‌تواند به علت تعداد کم نمونه‌ها باشد.

### تشکر و قدردانی

در پایان، از حمایت معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان در راستای انجام این طرح، از کلیه‌ی بیماران محترم، همکاران بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان به خاطر در اختیار قرار دادن اطلاعات پزشکی و نمونه‌ی خون بیماران و خانم الهه جان‌نثاری به خاطر یاری ایشان در جمع‌آوری نمونه‌ها و کلیه‌ی افرادی که به صورت مادی و معنوی پژوهشگران را در انجام این پژوهش یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد.

ژنوتیپ‌های ۹/۹ و ۱۰/۱۰ فراوانی متفاوتی را در بین دو گروه مورد (۷ درصد) و شاهد (۲ درصد) نشان می‌دهند و به نظر می‌رسد با خطر ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط باشند.

چنانچه گفته شد، DNAهای ماهواره‌ای ریز می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند؛ از این رو، امکان آن وجود دارد که در ژنوتیپ‌های هموزیگوت ۹/۹ و ۱۰/۱۰، میزان بیان p53 کاهش پیدا می‌کند. STRهای واقع شده در اینترون‌ها، همچنین می‌توانند بر روی محصولات پیرایش متفاوت اینترون‌ها و ایجاد ایزوفرم‌های مختلف تأثیر بگذارند (۲۵-۲۳). برخی از ایزوفرم‌های p53 فاقد N انتهایی فعال کننده‌ی رونویسی می‌باشند؛ بنا بر این، امکان آن وجود دارد که ژنوتیپ‌های هموزیگوت ۹/۹ و ۱۰/۱۰ p53 در تولید بیشتر این ایزوفرم‌های مهار کننده نقش داشته باشند.

نجفی درجه و همکاران، همچنین ارتباط این توالی تکراری در ژن p53 را با سرطان پستان بررسی کردند، اما نتایج متفاوتی به دست آوردند (۱۸). آن‌ها ارتباطی بین تکرارهای بلند ۹/۹ و ۱۰/۱۰ با سرطان پستان مشاهده نکردند؛ بلکه بر عکس، نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که ژنوتیپ‌های کوتاه ۷/۶، ۸/۶ و ۷/۷، سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شود ( $P = 0.009$ ,  $OR = 4.074$ ).

این امکان وجود دارد که پروتئین‌های ارتباطی در سلول‌های پستان و پروستات متفاوت باشند. برای مثال، در سلول‌های پستان،

### References

- Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(4): 329-38.
- Djulfbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffis TL, Vieweg J, Djulfbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4543.
- Yaghi MD, Kehinde EO. Oral antibiotics in transrectal prostate biopsy and its efficacy to reduce infectious complications: Systematic review. *Urol Ann* 2015; 7(4): 417-27.
- Beuzebec P, Soulie M, Richaud P, Salomon L, Staerman F, Peyromaure M, et al. Fusion genes and prostate cancer. From discovery to prognosis and therapeutic perspectives. *Prog Urol* 2009; 19(11): 819-24. [In French].
- Eliyahu D, Raz A, Gruss P, Givol D, Oren M. Participation of p53 cellular tumour antigen in transformation of normal embryonic cells. *Nature* 1984; 312(5995): 646-9.
- Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990; 4(1): 1-8.
- Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358(6381): 80-3.
- Wu M, Wang X, McGregor N, Pienta KJ, Zhang J. Dynamic regulation of Rad51 by E2F1 and p53 in prostate cancer cells upon drug-induced DNA damage under hypoxia. *Mol Pharmacol* 2014; 85(6): 866-76.
- Baumann K. Cell death: multitasking p53 promotes necrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(8): 480-1.
- Ringer L, Sirajuddin P, Tricoli L, Waye S, Choudhry MU, Parasido E, et al. The induction of the p53 tumor suppressor protein bridges the apoptotic and autophagic signaling pathways to regulate cell death in prostate cancer cells. *Oncotarget* 2014; 5(21): 10678-91.
- Soussi T, Caron de FC, May P. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. *Oncogene* 1990; 5(7): 945-52.
- Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res* 2000; 77: 81-137.
- Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 1994; 265(5170): 346-55.
- Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the

- IARC TP53 database. Hum Mutat 2007; 28(6): 622-9.
15. Uemura H, Kura Y, Ando N, Fukushima E, Hatanaka Y, Yamamoto Y, et al. Functional evaluation of synchronous inactivation of PTEN and P53 in a murine model of prostate cancer. Cancer Res 2014; 74(19 Supplement): 84.
  16. Dean JL, Jones JK, Goodwin JF, Knudsen KE. Determining the impact of CRPC-specific p53 mutation on therapeutic response and prostate tumor progression. Cancer Res 2015; 75(15 Supplement): 1217.
  17. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.
  18. Najafi-Dorche S, Tavassoli M, Hemati S, Safari F. The study of TAAAA polymorphism in p53 gene and its association with breast cancer. J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 134-43. [In Persian].
  19. Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010; 2(2): a001107.
  20. Vinall RL, Chen JQ, Hubbard NE, Sulaimon SS, Shen MM, Devere White RW, et al. Initiation of prostate cancer in mice by Tp53R270H: evidence for an alternative molecular progression. Dis Model Mech 2012; 5(6): 914-20.
  21. Ecke TH, Schlechte HH, Schiemenz K, Sachs MD, Lenk SV, Rudolph BD, et al. TP53 gene mutations in prostate cancer progression. Anticancer Res 2010; 30(5): 1579-86.
  22. Goldstein AS, Huang J, Guo C, Garraway IP, Witte ON. Identification of a cell of origin for human prostate cancer. Science 2010; 329(5991): 568-71.
  23. Gemayel R, Cho J, Boeynaems S, Verstrepen KJ. Beyond junk-variable tandem repeats as facilitators of rapid evolution of regulatory and coding sequences. Genes (Basel) 2012; 3(3): 461-80.
  24. Hui J, Reither G, Bindereif A. Novel functional role of CA repeats and hnRNP L in RNA stability. RNA 2003; 9(8): 931-6.
  25. Hui J, Stangl K, Lane WS, Bindereif A. HnRNP L stimulates splicing of the eNOS gene by binding to variable-length CA repeats. Nat Struct Biol 2003; 10(1): 33-7.



## The Study of TAAAA Repeat Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Prostate Cancer

Zahra Sadri<sup>1</sup>, Manoochehr Tavassoli<sup>2</sup>, Simin Hemati<sup>3</sup>, Forouzan Safari<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Prostate cancer has a high degree of heterogeneity in pathology and clinical appearance. In response to stress, P53 plays an important role in preventing cancer development. To our knowledge, this is the first report about polymorphic TAAAA repeat of the P53 gene and its relation to prostate cancer risk. The purpose of this study was to investigate polymorphism of TAAAA in the first intron of p53 gene among prostate cancer patients and healthy individuals and its relation to risk of prostate cancer.

**Methods:** A total of 306 peripheral blood samples consisting of 156 from patients with prostate cancer and 150 from healthy control individuals were included in the study. DNA was extracted from blood using salting-out method. TAAAA repeat sequences were amplified by PCR technique and the length of products was determined by polyacrylamide gel and direct sequencing.

**Findings:** Based on our results, 5 alleles and 12 different genotypes for P53 TAAAA repeat polymorphism were observed. The most common allele in both patients and controls was the allele 8/8. Men who carry 9/9 or 10/10 genotypes of p53 gene are at significantly higher risk of prostate cancer. The allelic length of p53 polymorphisms had no significant effect on age of onset, inheritance as well as metastasis.

**Conclusion:** Our study showed a strong association between the TAAAA repeat polymorphism in P53 gene and risk of prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer, p53 gene, Polymorphism, TAAAA repeat

**Citation:** Sadri Z, Tavassoli M, Hemati S, Safari F. **The Study of TAAAA Repeat Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Prostate Cancer.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 605-11.

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

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

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

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

**Corresponding Author:** Manoochehr Tavassoli, Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

## التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی

علی رستمی<sup>۱</sup>، مجید خزاعی<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

التهاب نه تنها جزئی از دفاع بدن در برابر عفونت است؛ بلکه نقش کلیدی در مکانیسم ترمیم بافتی دارد. سیتوکین‌ها و عوامل رشد آزاد شده در محل التهاب، برای ترمیم بافت ضروری هستند و مهم‌ترین عامل رگ‌زایی، عامل رشد اندوتلیال عروق (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) است. فرایند آنژیوژنز یا رگ‌زایی، نه تنها سلول‌های اندوتلیال را درگیر می‌کند، بلکه سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های التهابی را نیز درگیر می‌کند. کمبود اکسیژن یا هیپوکسی، مهم‌ترین محرک ایجاد این فرایندها می‌باشد که سبب تجمع ماکروفاژها و سلول‌های ایمنی می‌گردد و هم‌زمان، به عنوان اصلی‌ترین عامل محرک رگ‌زایی نیز مطرح شده است. تعدادی از عواملی که در ایجاد التهاب نقش دارند، به طور مستقیم یا غیر مستقیم بر رگ‌زایی نیز مؤثرند و از سوی دیگر، تعدادی از عوامل التهابی، اثرات رگ‌زایی و تعدادی دیگر اثرات ضد رگ‌زایی دارند. بنا بر این، به نظر می‌رسد ارتباط نزدیکی بین دو پدیده‌ی التهاب و رگ‌زایی وجود داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین پدیده التهاب و رگ‌زایی و نقش سلول‌ها و واسطه‌های التهابی در فرایند رگ‌زایی می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** التهاب، آنژیوژنز، سلول‌های التهابی

**ارجاع:** رستمی علی، خزاعی مجید. التهاب و آنژیوژنز: نقش سلول‌ها و عوامل التهابی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۴): ۶۲۲-۶۱۲

#### مقدمه

#### التهاب

التهاب، یک فرایند پیچیده است که در آن، سلول‌ها و عوامل مختلف با یک شیوه‌ی خاص، بافت‌ها را در برابر آسیب‌های مختلف محافظت می‌کند. در حقیقت، التهاب برآیند کنترل شده بین عوامل التهابی و ضد التهابی است که در طی آن فعالیت، تکثیر و کموتاکسی سلول‌ها تنظیم می‌شود (۱-۴)، اما در شرایطی که التهاب از شرایط فیزیولوژیک و از کنترل خارج شود، التهاب مزمن ایجاد خواهد شد که این شرایط، در برخی بیماری‌ها مثل اختلالات وابسته به سندرم متابولیک (چاقی، دیابت و پرفشاری خون)، آرتريت روماتوئید، پسوریازیس، استئوآرتريت و سرطان مشاهده می‌شود. دو نمونه‌ی شاخص از بیماری‌های با التهاب مزمن که می‌تواند ارتباط بین التهاب و رگ‌زایی را نشان دهد، آرتريت روماتوئید و بیماری پسوریازیس است. در هر دوی این بیماری‌ها، بافت دچار تکثیر دارای تعداد زیادی سلول التهابی، عروق ایجاد شده در اثر رگ‌زایی و تعدادی واسطه‌ی التهابی است. همچنین، ناحیه‌ای در بافت‌های آسیب دیده وجود دارد که دچار کمبود اکسیژن نسبی است که با رشد عروقی همراه می‌باشد (۵).

در فرایند التهاب، مجموعه‌ای از سلول‌ها و عوامل شیمیایی نقش دارند. در بین سلول‌ها، لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها) و ماست سل‌ها با آزاد کردن عوامل شیمیایی مختلف مثل هیستامین، پروتازها و سایر ایکوزانوئیدها نقش مهمی در ایجاد التهاب دارند. این مواد، نقش زیادی در ایجاد علائم التهاب مثل قرمزی، افزایش نفوذ پذیری مویرگی و نیز فراخوانی لکوسیت‌ها دارند. تعداد زیادی از عوامل التهابی مثل اینترلوکین‌ها، عامل نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$  یا Tumor necrosis factor- $\alpha$ ) و اینترفرون‌ها توسط سلول‌های التهابی موجود در محل ایجاد التهاب تولید می‌شوند. از آن جایی که در التهاب، مهاجرت و خروج سلول‌های ایمنی از لابه‌لای سلول‌های اندوتلیال وجود دارد، نقش سلول‌های اندوتلیال در این فرایند مشخص می‌گردد و یکی از وقایع رخ داده، افزایش تعداد عروق یا نئوواسکولاریزاسیون است که به نوعی ارتباط بین پدیده‌ی التهاب و آنژیوژنز را نشان می‌دهد. ارتباط بین بیماری‌های التهابی مزمن با پدیده‌ی رگ‌زایی در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است (۵).

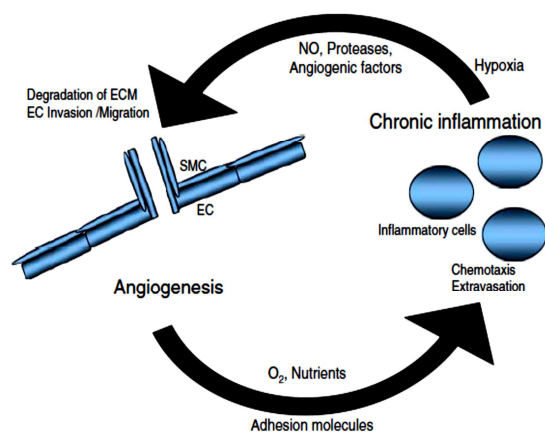
#### آنژیوژنز یا رگ‌زایی

آنژیوژنز عبارت از ایجاد عروق جدید از عروقی است که از قبل

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

۲- استاد، مرکز تحقیقات التهاب نورونیک و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

است و بسیار شبیه تعادلی است که بین عوامل التهابی و ضد التهابی وجود دارد. تعدادی از عوامل التهابی نظیر اینترلوکین-۱، اثرات آنژیوژنیک دارند و تعدادی دیگر نیز مانند اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما، ممکن است اثرات آنتی آنژیوژنیک داشته باشند (۱۹). ایجاد عروق جدید با در اختیار گذاشتن رادیکال های اکسیژن در کنار مواد غذایی لازم برای بافت آسیب دیده، سبب پایداری التهاب در موضع می گردد. شکل ۱، ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز را نشان می دهد. همان طور که در شکل مشخص شده است، سلول های التهابی، عوامل رشد و سایتوکین هایی آزاد می کنند که با تخریب ماتریکس خارج سلولی، سبب ایجاد و تسریع فرایند آنژیوژنز می شوند که این خود می تواند ضمن تأمین مواد غذایی، به پیشرفت التهاب کمک نماید.



شکل ۱. ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز (۵)

نیتریک اکساید، پروتازها و عوامل آنژیوژنیک از بافت دچار التهاب مزمن آزاد می شوند. آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید، سه ایزوفرم دارد که یکی از آن ها نوع القایی آن یا iNOS (Inducible nitric oxide synthase) است که توسط سلول های التهابی القا می گردد (۲۱-۲۲). نیتریک اکساید، اثرات متعددی بر عروق دارد که از آن جمله می توان به نقش اتساع عروقی و آنژیوژنیک آن اشاره کرد (۲۲-۲۶) که هر دوی این اثرات، برای حضور بیشتر سلول های ایمنی در بافت ملتهب نقش زیادی دارد. از طرف دیگر، عوامل رشد، سایتوکین ها و عوامل شیمیایی مختلفی نیز در طی التهاب آزاد می شوند که نقش زیادی در کموتاکسی و جذب بیشتر سلول های التهابی دارند. از جمله ی این مواد، ملکول های چسبنده (Adhesion molecules) هستند که سبب اتصال سلول های ایمنی به اندوتلیوم می شوند (۲۷). از این ملکول های چسبنده، می توان به E-selectin، ICAM-1 و VCAM-1 (Intracellular and vascular cellular adhesion molecule) و

وجود داشته اند. آنژیوژنز، در شرایط فیزیولوژیک در طی دوره ی قاعدگی و ترمیم زخم قابل مشاهده است و در شرایط پاتولوژیک نظیر سرطان ها یا بیماری های مزمن التهابی مثل آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، استئوآرتریت وجود دارد (۶). مهم ترین محرک ایجاد آنژیوژنز، کمبود اکسیژن بافتی است که با افزایش بیان عامل رونیوسی هسته ای - همراه است (۷-۸).

مراحل مختلف آنژیوژنز کمبود اکسیژن عبارت از فعال شدن و تشکیل فنوتیپ آنژیوژنیک سلول های اندوتلیال، تغییر در ماتریکس خارج سلولی و تخریب غشای پایه، تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال، تشکیل عروق اولیه و تکامل عروق تازه تشکیل شده می باشند. تخریب ماتریکس خارج سلولی توسط پروتازها صورت می گیرد که منجر به از بین رفتن غشای پایه می گردد. این فرایندها تحت کنترل عوامل پرو آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک صورت می گیرد. هماهنگی بین عوامل محرک و مهار کننده ی آنژیوژنز، برای ایجاد این پدیده به شکل فیزیولوژیک ضروری است؛ در غیر این صورت، آنژیوژنز می تواند به عنوان یک فرایند پاتولوژیک در ایجاد عوارض در برخی بیماری ها عمل نماید که از آن جمله می توان به عوارض قلبی - عروقی در بیماری هایی مثل دیابت و چاقی اشاره کرد (۹-۱۰). یکی دیگر از نمونه های عوارض تداوم آنژیوژنز به صورت طولانی مدت، ایجاد و پیشرفت پدیده ی التهاب است که اهمیت شایانی در بیماری های التهابی مزمن و سرطان ها دارد (۱۱-۱۳).

### ارتباط بین التهاب مزمن و آنژیوژنز

افزایش و تشکیل عروق جدید، یکی از مشخصات التهاب مزمن است. عروق جدید تشکیل شده، اکسیژن و مواد غذایی را تأمین می کنند و لکوسیت ها را نیز به محل آسیب می آورند تا در ترمیم بافت کمک نمایند. هم زمان، لکوسیت های فعال شده، سایتوکین های التهابی و آنزیم های پروتئولیتیک را آزاد می کنند که موجب آسیب بافتی می گردد که این خود نیز سبب آنژیوژنز بیشتر و پایداری بیشتر التهاب می گردد.

التهاب و آنژیوژنز، دو فرایند هستند که ارتباط بسیار نزدیکی با یکدیگر دارند. هیپوکسی عروق جدید یا کمبود اکسیژن، مهم ترین محرک ایجاد این فرایندها می باشد که سبب تجمع ماکروفاژها و سلول های ایمنی می گردد (۱۶-۱۴) و هم زمان، به عنوان مهم ترین عامل محرک آنژیوژنز نیز می باشد (۱۷). از سوی دیگر، نشان داده شده است که تعدادی از عواملی که در ایجاد التهاب نقش دارند، به طور مستقیم یا غیر مستقیم در آنژیوژنز نیز نقش دارند (۱، ۱۸-۲۰). آنژیوژنز، یک فرایند تعادلی بین عوامل محرک و مهار کننده ی آن

ایتروکین-۶ و ایتروکین-۸ را ترشح نمایند (۳۳). این سیتوکین‌ها، موجب اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروق و شروع فرایند ترمیم می‌شوند. در هنگام آسیب و زخم پوستی، منوسیت‌ها با هدایت تعدادی از واسطه‌های التهابی و عوامل شیمیایی به محل آسیب مهاجرت می‌کنند و به ماکروفاژهای بالغ یا سلول‌های دندریتیک تمایز می‌یابند. ماکروفاژهای فعال شده، عوامل التهابی و یک سری عوامل رشد مانند FGF-2 یا PDGF را ترشح می‌کنند که به ترمیم زخم کمک می‌نمایند. همچنین، با ایجاد تغییراتی که در محیط آسیب در سلول‌هایی مثل اندوتلیوم، اپی‌تلیوم یا مزانشیما ایجاد می‌کنند، شرایط را برای ترمیم بافت و آنژیوژنز فراهم می‌کنند.

از سوی دیگر، فعال شدن سلول‌های التهابی در نهایت سبب تغییر در بیان گیرنده‌هایی مثل TGF- $\beta$  می‌شود که برای توقف فرایند التهاب ضروری است و بدین شکل، فرایند التهاب، یک فرایند خود محدود شونده است، اما در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها، فرایند التهاب خود به خود محدود نمی‌شود.

سلول‌های تومور قادرند هم سیتوکین‌های التهابی و هم عوامل مختلف آنژیوژنیک را ترشح نمایند. هدف ترشح تمامی این عوامل، ایجاد عروق جدید و تأمین نیازهای بافتی است (۱۲). ماکروفاژهایی که در بافت تومور وجود دارند (Tumor-associated macrophage)، اگر چه سبب از بین رفتن سلول‌های توموری می‌شوند، اما با ترشح تعداد زیادی سیتوکین آنژیوژنیک مثل VEGF به رشد تومور کمک می‌کنند (۱۹). ارتباط بین التهاب مزمن و رشد تومور در بیماری‌های التهابی روده مثل بیماری کرون قابل مشاهده است؛ به طوری که این بیماری با افزایش احتمال ابتلا به سرطان روده همراه است. همچنین، از سال‌ها قبل ارتباط بین تعدادی از بیماری‌های التهابی با برخی سرطان‌ها نظیر سرطان کبد در افراد مبتلا به هپاتیت C یا ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری در معده و سرطان معده شناخته شده است. Naldini و Carraro در مقاله‌ی مروری خود ارتباط بین عوامل التهابی و ضد التهابی را با فرایند آنژیوژنز مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۹).

### نقش HIFها در التهاب

اگر چه التهاب در حد متعادل می‌تواند به از بین بردن عوامل میکروبی و ترمیم بافتی کمک نماید، اما پاسخ‌های التهابی غیر طبیعی می‌توانند منجر به تخریب بافتی، آسیب عروقی و حتی نارسایی عملکرد بافت شوند. کمبود اکسیژن یا هیپوکسی بافتی، در اغلب بافت‌های ملتهب وجود دارد و یک محرک قوی در ایجاد آنژیوژنز است. در حین کمبود اکسیژن، بیان ژن VEGF افزایش می‌یابد و علاوه بر تأمین اکسیژن، سبب افزایش نفوذ پذیری عروق و رسوب فیبرین می‌شود که خود نیز سبب تولید فیبرین و عوامل آنژیوژنیک مثل کینین می‌شوند (۱۶-۱۵).

ایتگرین‌ها اشاره داشت. E-selectin، ملکول چسبنده‌ای است که در سطح سلول‌های اندوتلیال عروق آنژیوژنیک به میزان زیادی القا می‌گردد و نقش مهمی در خروج سلول‌های ایمنی از لایه‌لای سلول‌های اندوتلیال دارد (۲۸). ایتگرین‌ها، از دو زنجیره‌ی آلفا و بتا تشکیل شده‌اند و در اتصال سلول‌های ایمنی به سلول‌های اندوتلیال نقش دارند و همانند E-selectin به میزان زیادی در اندوتلیوم فعال شده در طی التهاب القا می‌گردند (۲۸).

تعدادی از واسطه‌های التهابی آزاد شده از سلول‌های التهابی می‌توانند به سلول‌های اندوتلیال بچسبند و آن‌ها را وادار به ترشح عوامل آنژیوژنیک کنند و از سوی دیگر، تعدادی از عوامل التهابی مثل TNF- $\alpha$  که توسط سلول‌های ایمنی تولید و آزاد می‌شوند، نقش آنژیوژنیک دارند و با تعدادی از عوامل نظیر عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF یا Vascular endothelial growth factor)، عامل رشد فیبروبلاستی بازی (bFGF یا Basic fibroblastic growth factor)، عامل رشد هپاتوسیتی (HGF یا Hepatocyte growth factor) و عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF یا Platelet-driven growth factor) می‌توانند به طور مستقیم عوامل آنژیوژنیک آزاد نمایند. کمبود اکسیژن، یکی از مشخصات التهاب است که سبب القای عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن (HIF یا Hypoxia-inducible factor) می‌شود که خود این عامل نیز سبب القای عوامل آنژیوژنیک به خصوص VEGF و آنژیوپوئین-۲ (Angiopoietin-2) می‌شود (۲۹، ۱۷، ۱۵).

فعال شدن عوامل پیش التهابی، سبب فعال شدن عامل رونویسی NFkB (Nuclear factor kappa-B) می‌شود. NFkB، ملکولی است که نقش زیادی در رشد، مهاجرت و بقای سلول‌ها دارد و اثرات مختلفی بر ماتریکس متالوپروتئینازها و ملکول‌های چسبنده دارد (۳۰، ۲-۳). این عوامل بر هر دو فرایند آنژیوژنز و التهاب نقش دارند (۳۱). یک ارتباط دو طرفه بین NFkB و آنژیوپوئین-۲ وجود دارد؛ به طوری که مشاهده شده است که آنژیوپوئین-۲ علاوه بر اثرات آنژیوژنیک، می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ NFkB، تعدادی از مسیرهای التهابی را القا نماید که در فراخوانی لکوسیت‌ها و انفیلتراسیون آن‌ها نقش دارد (۳۲-۳۱).

فرایند آنژیوژنز به جز این که سلول‌های اندوتلیال را درگیر می‌کند، سایر سلول‌ها از جمله سلول‌های التهابی را نیز درگیر می‌نماید. سلول‌هایی مثل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها با اثر بر عوامل رشد به خصوص VEGF در فرایند آنژیوژنز نقش دارند. این سلول‌ها، قادرند عوامل مختلف پروآنژیوژنیک نظیر VEGF، bFGF، TGF- $\beta$ ، PDGF، TNF- $\alpha$ ، Insulin-like growth factor-1، MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1)، IGF-1،

ایمن گیرنده‌ها، از طریق آنژیوژنز ناشی از التهاب (Inflammation-induced angiogenesis) در این فرایند نقش دارند (۴۱-۴۰).

ماکروفاژهای فعال شده توسط لیپوپلی ساکارید و از طریق گیرنده‌های TLR، به عنوان یک منبع مهم ترشح عوامل پروآنژیوژنیک محسوب می‌شوند. ماکروفاژها دو فنوتیپ M1 و M2 دارند. فعال شدن فنوتیپ M1 ماکروفاژها سبب تولید سیتوکین‌های التهابی مثل اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۲، اینترلوکین-۸ و اینترفرون- $\gamma$  می‌شود (۴۲). در حالی که فعال شدن ماکروفاژهای فنوتیپ M2 از طریق تولید VEGF در ایجاد پدیده‌ی آنژیوژنز، ترمیم زخم و فیبروز نقش دارند (۴۳). همچنین، اندوتوکسین‌ها مثل لیپوپلی ساکارید و سیتوکین‌هایی مثل اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱ نقش زیادی در ترشح و تولید بیشتر VEGF دارند (۴۰).

### التهاب و آنژیوژنز در تومور

در سال ۱۹۷۱ Folkman پیشنهاد نمود که رشد تومور به رشد عروق آن وابسته است و مهار آنژیوژنز می‌تواند به عنوان درمان در سرطان‌ها به کار رود (۴۴). در یک بافت تومورال، علاوه بر سلول‌های توموری، سلول‌های استرومال و تعدادی سلول التهابی وجود دارد. مطالعات مختلف، نقش هر کدام از این سلول‌ها مثل سلول اندوتلیال، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها را در پیشرفت و تسریع رشد تومور مورد بررسی قرار داده‌اند (۲۰).

امروزه مشخص شده است که التهاب، نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان دارد. به نقل از Landskron و همکاران، نقش التهاب در رشد سرطان اولین بار توسط Rudolf Virchow در سال ۱۸۶۳ مطرح گردید؛ او اعتقاد داشت که سرطان از نقاطی که در آن التهاب وجود دارد، ایجاد می‌شود (انفیلتراسیون لنفورتیکولار). در دهه‌های گذشته، شواهد زیادی به دست آمد که نشان می‌دهد انواع مختلف سرطان توسط عفونت و در بیماری‌های مزمن التهابی ایجاد می‌شود مثل سرطان کولورکتال در بیماری کرون یا سرطان مری در محل ازوفازیت مزمن ناشی از رفلاکس (۴۵).

التهاب اگر چه یک پاسخ مفید در آسیب‌های بافتی است، اما اگر به صورت تنظیم نشده باشد، می‌تواند در بافت‌ها موجب ایجاد سلول‌های بدخیم شود. پاسخ التهابی، مسیرهای سیگنالی و ملکول‌های هدف مشترکی با فرایند سرطان دارد؛ مرگ سلولی، افزایش تکثیر سلولی و آنژیوژنز از این جمله‌اند. ضمن این که مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) با کاهش شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها همراه است (۴۶-۴۷).

مهم‌ترین عاملی که می‌تواند بین التهاب و کمبود اکسیژن ارتباط برقرار نماید، عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن یا HIF است. انواع HIF ۱، ۲ و ۳، این عوامل، پروتئین‌هایی هتروداایمر هستند که دارای دو زیر واحد آلفا و بتا می‌باشند. زیر واحد آلفا در اثر کمبود اکسیژن القا می‌شود. این عوامل، برای ایجاد آنژیوژنز بسیار ضروری هستند؛ به طوری که فقدان آن‌ها در دوران جنینی منجر به مرگ جنین در اثر اختلالات قلبی-عروقی می‌شود (۳۴). HIFها توسط سیتوکین‌های التهابی، عوامل رشد و فرآورده‌های تولیدی باکتری‌ها حتی در شرایط با اکسیژن طبیعی نیز تولید می‌شوند؛ هر چند که مکانیسم‌های آن هنوز به خوبی شناخته نشده است (۱۵). سیتوکین‌های التهابی مثل TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  می‌توانند سبب افزایش HIF-1 آلفا شوند (۳۵). هر دوی این سیتوکین‌ها از طریق تحریک مسیر سیگنالی NFkB باعث تحریک HIF-1 آلفا می‌شوند. فرآورده‌های باکتریایی مثل لیپوپلی ساکارید نیز می‌توانند سبب تحریک فعالیت HIF-1 آلفا شود که این اثر نیز با از طریق مسیر NFkB و یا تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۳۶). HIF در التهاب تومور نیز می‌تواند نقش زیادی داشته باشد (۱۶).

### نقش گیرنده‌های Toll-like (TLRs) در آنژیوژنز

اگر چه ارتباط بین التهاب و آنژیوژنز به خصوص در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن مطرح شده است، اما تاکنون نقش Toll-like receptors (TLRs) در این فرایند ناشناخته باقی مانده است. باکتری‌ها و اجزای دیواره‌ی سلولی آن‌ها می‌توانند توسط سلول‌های ایمنی بدن شناسایی شوند و سیستم ایمنی ذاتی را از طریق گیرنده‌های آنتی‌ژن باکتریایی فعال نمایند. یکی از این گیرنده‌ها، گیرنده‌ی لیپوپلی ساکارید یا CD14 است که به طور قطعی می‌تواند در جلوگیری یا افزایش ورود باکتری‌ها به بافت‌های میزبان مؤثر باشد (۳۷). گیرنده‌های TLRs که نقش مهمی در سیستم ایمنی دارند، می‌توانند لیپوپلی ساکارید را در سیستم گردش خون تشخیص دهند (۳۸).

مطالعات نشان داده است که آگونیست‌های TLR در محیط‌های *In vitro* قادر به افزایش بیان و ترشح عوامل آنژیوژنیک از انواع مختلف سلولی هستند و اغلب این مطالعات بر روی ارتباط لیپوپلی ساکارید و VEGF متمرکز شده‌اند و تعداد مطالعات *In vivo* در شرایط فیزیولوژیک یا مدل‌های پاتوفیزیولوژیک بسیار محدود است (۳۹-۴۰). این گیرنده‌ها، نقش بسیار زیادی در بیماری‌هایی که با آنژیوژنز همراه هستند، مانند بیماری‌های خود ایمن (مثل پسروریازیس)، رتینوپاتی دیابتی، ترومبوز و بیماری‌های التهابی مثل آرتریت، آترواسکلروز و سرطان دارند (۴۰) و پیشنهاد شده است که

اندوتلیال نیز عواملی ترشح می‌کنند که سبب کموتاکسی و افزایش اثرات آنژیوژنیک منوسیتها/ماکروفاژها می‌گردند و بدین ترتیب، یک چرخه‌ی بازخورد مثبت ایجاد می‌کنند.

۲- ماکروفاژها به دلیل داشتن مقدار زیادی آنزیم‌های پروتئولیتیک مثل متالوپروتینازها، قادرند ماتریکس خارج سلولی را تخریب کنند و بدین ترتیب، نفوذ پذیری اندوتلیال را افزایش می‌دهند و به مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و ایجاد عروق جدید کمک می‌کنند (۵۵، ۵۰).

۳- منوسیت‌ها/ماکروفاژها از نظر نشانگرهای سطح سلولی شباهت زیادی با سلول‌های اندوتلیال دارند؛ به طوری که در شرایط آنژیوژنیک، پیش‌سازهای منوسیت‌ها/ماکروفاژها می‌توانند به سلول‌هایی شبیه سلول اندوتلیال تمایز یابند (۵۶). ماکروفاژها، همچنین عواملی ترشح می‌کنند که می‌توانند سایر سلول‌ها مثل سلول‌های اندوتلیال یا فیبروبلاست را به تولید عوامل آنژیوژنیک مثل VEGF تحریک نمایند (۵۷).

#### نوتروفیل‌ها

نوتروفیل‌ها منبع اصلی تولید VEGF هستند (۵۹-۵۸، ۲۰) که نقش زیادی در فرایند آنژیوژنز دارد. در بیماری آندومتريوز، افزایش تولید VEGF توسط نوتروفیل‌ها، یکی از مهم‌ترین علل افزایش آنژیوژنز در این بیماری است (۶۰). اثبات شده است که حذف CD18 از نوتروفیل‌ها سبب کاهش بهبود زخم در مدل حیوانی به دلیل کاهش آنژیوژنز می‌شود (۶۱). مشخص شده است که نوتروفیل‌ها به همراه سلول‌های دندریتیک، تولید VEGF و سایر عوامل آنژیوژنیک مثل HGF و FGF2 را تحریک می‌کنند (۵۹).

آنژیوژنز وابسته به نوتروفیل‌ها، نقش مهمی در رشد و پیشرفت تومور نیز دارد. ضمن این که نوتروفیل‌ها نقش واسطه‌ای مهمی نیز در ایجاد آنژیوژنز القا شده توسط ایترلوکین-۸ دارند. به همین دلیل، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به عنوان هدف اصلی درمان‌های آنتی‌آنژیوژنزی ضد سرطان محسوب می‌شوند؛ به طوری که بسیاری از ترکیباتی که در محیط‌های *In vivo* و *In vitro* جهت مهار التهاب و آنژیوژنز مورد استفاده قرار می‌گیرند، به طور مؤثری بر نوتروفیل‌ها اثر می‌گذارند (۴۸-۵۰).

#### سلول‌های کشته‌ی طبیعی (Natural killer cells)

سطح بالای VEGF در بافت تومور، می‌تواند سبب فراخوانی لکوسیت‌ها و سلول‌های کشته‌ی طبیعی (NK یا Natural killer) در عروق تومور شود (۲۰). VEGF می‌تواند سبب القای ملکول‌های اتصالی ICAM-1 و VCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال و فراخوانی بیشتر سلول‌های NK گردد (۶۳-۶۲). در مقابل، این سلول‌ها ممکن است به عنوان یک عامل آنتی‌آنژیوژنیک نیز مطرح باشند؛ به طوری که

آنژیوژنز نیز در رشد تومور بسیار ضروری است؛ چرا که شبکه‌ی عروقی جدید با نفوذ پذیری خود در تأمین اکسیژن و مواد غذایی به سلول‌های تومورال نقش دارد. تعداد زیادی عامل رشد مانند VEGF از سلول‌های تومور ترشح می‌شوند. از سوی دیگر، ماکروفاژهای موجود در تومور که از آن‌ها به عنوان Tumor-associated macrophage یا TAM نام برده می‌شود، VEGF را به میزان زیادی بیان می‌کنند و به طور مستقیم با آنژیوژنز در ارتباط هستند (۴۸).

#### نقش سلول‌های التهابی در آنژیوژنز

##### ماکروفاژها

ماکروفاژها در محیط‌های مختلف و یا بر اساس عوامل تحریکی مختلف، فنوتیپ‌های متفاوتی دارند (۲۰). فنوتیپ M2 آن، در بازسازی بافتی و آنژیوژنز نقش دارد و همین فنوتیپ است که در تومورها به عنوان فنوتیپ غالب مشاهده می‌گردد و همان‌طور که اشاره شد، به عنوان ماکروفاژهای مرتبط با تومور یا TAM نامیده می‌شوند (۴۳). ماکروفاژها قادرند تعداد زیادی عامل رشد از جمله VEGF را ترشح کنند که به پروتئولیز ماتریکس خارج سلولی کمک می‌کند و در نتیجه، سبب تقویت پدیده‌ی آنژیوژنز می‌شود (۴۹).

چنانچه ماکروفاژها در معرض کمبود اکسیژن قرار گیرند، مثل شرایطی که در تومور وجود دارد، بیان ژن بسیاری از عوامل رشد مانند VEGF، Placenta growth factor (PlGF)، FGF2، HGF، PDGF و آنژیوپوتین (Angiopoietin) افزایش می‌یابد (۱۴). ماکروفاژها در شرایط کمبود اکسیژن انواع ماتریکس پروتازها نظیر MMP9 و MMP12 (Matrix metaloproteinase) را ترشح می‌کنند (۵۰). اثر VEGF بر سلول‌های التهابی مثل منوسیت‌ها/ماکروفاژها از طریق گیرنده‌ی VEGFR-1 صورت می‌گیرد (۵۱) و از سوی دیگر، نشان داده شده است که ماکروفاژها نیز می‌توانند ژن VEGFR-1 (flt-1) را بیان نمایند (۵۲) و در پاسخ به لیگاند‌های VEGFR-1، فعالیت بیولوژیکی ماکروفاژها تغییر می‌کند (۵۳). مطالعات در مدل بررسی آنژیوژنز حلقه‌ی آنورت، نشان می‌دهد که در پاسخ به VEGF و آنژیوپوتین-۱، ماکروفاژها فعال می‌شوند و سیتوکین‌های التهابی نیز القا می‌شوند (۵۴).

منوسیت‌ها/ماکروفاژها از طریق ۳ مکانیسم می‌توانند آنژیوژنز را تحریک نمایند:

۱- ترشح بسیاری از عوامل آنژیوژنیک مثل VEGF، عوامل شیمیایی یا کموکاین، ایترلوکین-۸، TGF، بتا، PDGF و TNF آلفا (۵۵). بسیاری از این عوامل از طریق تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کنند. ارتباط بین سلول‌های اندوتلیال و منوسیت‌ها/ماکروفاژها یک ارتباط دو طرفه است؛ چرا که سلول‌های

ملانوما، اندازه‌ی تومور را افزایش داده است (۷۳). اینترلوکین-۱ بتا، یک مهار کننده‌ی ترشح اسید معده است و مشخص شده است که در بیماری‌هایی که با التهاب مزمن همراه هستند، مثل گاستریت که با کاهش ترشح اسید و در نتیجه عفونت با هلیکوباکتر پیلوری ایجاد می‌شود، شانس ابتلا به سرطان معده افزایش می‌یابد (۱۹).

همچنین، اینترلوکین-۱ بتا در تسریع رشد در تومورهای مثل لوسمی‌ها و سرطان معده نقش دارد. اینترلوکین-۱، سبب تکثیر سلول‌های اندوتلیال، افزایش بیان ملکول‌های اتصال و تولید سیتوکین‌هایی می‌شود که در کنترل آنژیوژنز نقش دارند (۷۲). در مطالعات *In vivo* نیز اثرات آنژیوژنیک اینترلوکین-۱ بتا نشان داده شده است (۷۴-۷۵). اینترلوکین-۱ آلفا نیز آنژیوژنز را تحریک می‌کند و سبب افزایش بیان VEGF از طریق مسیر VEGFR-2 می‌شود (۷۶).

همان‌طور که اشاره شد، یکی از مکانیسم‌هایی که مطرح کننده‌ی ارتباط بین التهاب و رشد تومور می‌باشد، عامل القا شونده توسط کمبود اکسیژن یا HIF-1 $\alpha$  است. نشان داده شده است که اینترلوکین-۱، سبب افزایش بیان این عامل در برخی سرطان‌ها مثل سرطان ریه می‌شود (۱۹).

TNF- $\alpha$  نه تنها توسط سلول‌های ماکروفاژ ترشح می‌شود، بلکه توسط سلول‌های استرومال و سلول‌های سرطانی نیز ترشح می‌گردد. در فرایند التهاب و آنژیوژنز، TNF- $\alpha$  به عنوان یک عامل آنژیوژنیک شناخته می‌شود؛ به طوری که در فرایندهای فیزیولوژیک مثل ترمیم زخم، با افزایش آنژیوژنز به ترمیم زخم کمک می‌کند و در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها، سبب رشد تومور می‌شود (۱۹). TNF- $\alpha$  از طریق افزایش بیان VEGF-A و FGF-2، سبب القای آنژیوژنز می‌شود (۷۷). برخی مطالعات مطرح کرده‌اند که TNF- $\alpha$  نقش دوگانه‌ای بر آنژیوژنز دارد. از یک سو، TNF- $\alpha$  با دز بالا سبب مهار آنژیوژنز در مدل دیسک در موش‌ها می‌شود؛ در حالی که با دز کم، سبب تسریع واسکولاریزاسیون آن ناحیه می‌گردد (۷۸).

دز کم TNF- $\alpha$ ، سبب افزایش آنژیوژنز و رشد تومور در حیوان آزمایشگاهی می‌شود و سبب ایجاد سلول‌های میلوئیدی می‌شود که خصوصیت پروآنژیوژنیک دارند (۷۹). تومورهایی که از سلول‌های فاقد TNF- $\alpha$  منشأ می‌گیرند، در مقایسه با سلول‌های توموری معمولی، رگ‌زایی و قدرت مهاجمی کمتری دارند (۸۰).

از جمله سیتوکین‌های با اثرات آنتی آنژیوژنیک، اینترلوکین-۱۲ و اینترفرون گاما هستند. اینترلوکین-۱۲ با اثرات آنتی آنژیوژنیک، سبب تحلیل رشد تومور می‌شود. این اثر، می‌تواند به صورت مستقیم و یا از طریق اینترفرون گاما باشد (۸۱). اینترلوکین-۱۲، در محیط *In vitro* سبب مهار تولید VEGF می‌شود و همراه با سایر داروهای آنتی آنژیوژنیک می‌تواند سبب مهار رشد تومور، نئوواسکولاریزاسیون

با تولید اینترفرون گاما، می‌تواند در فعالیت آنتی آنژیوژنیک القا شده توسط اینترلوکین-۱۲ نقش داشته باشد (۶۴)، اما در بافت‌هایی مثل بافت رحم، مشاهده شده است که این سلول‌ها، سبب افزایش آنژیوژنز می‌شوند که این افزایش البته تحت کنترل دو عامل تحریک کننده و مهار کننده آنژیوژنز یعنی اینترلوکین-۱۸ و اینترلوکین-۱۲ است (۶۵).

### سلول‌های دندریتیک

این سلول‌ها، اغلب به عنوان یک سلول عرضه کننده‌ی آنتی ژن (*Antigen presenting cells*) شناخته شده‌اند، اما مطالعات نشان داده است که در فرایند آنژیوژنز نیز نقش دارند (۲۰). این سلول‌ها، ممکن است با تولید و ترشح عوامل پروآنژیوژنیک و یا تمایز آن‌ها به سلول‌های شبه اندوتلیال، سبب تسریع آنژیوژنز یا واسکولوژنز شوند. به عنوان مثال، اثبات شده است که سلول‌های دندریتیک فعال شده در حضور عوامل آنتی آنژیوژنیک مثل اینترلوکین-۱۰، می‌توانند تولید VEGF نمایند (۶۶).

### ماست سل‌ها

سلول‌های ماست سل موجود در تومور، نقش مهمی در ایجاد آنژیوژنز دارند (۶۷). مطالعات در مدل‌های آدنوکارسینوم سرطان و کارسینوم اپیدرموئید نشان داده است که سلول‌های ماست سل در رشد و مهاجم سرطان نقش دارد (۶۸). بیشتر سرطان‌های کولون، از پولیپ‌ها منشأ می‌گیرند و مشاهده شده است که ماست سل‌ها به تعداد زیادی در پولیپ‌ها وجود دارند و از بین بردن ماست سل‌ها سبب فروکش کردن پولیپ‌ها می‌شود (۶۹). ماست سل‌ها می‌توانند عوامل آنژیوژنیک مثل آنژیوپوئین-۱ شوند که نقش مهمی در عروق جدید تومور دارد (۷۰).

### نقش عوامل التهابی در آنژیوژنز

تعدادی از عوامل التهابی، آنژیوژنز را به صورت غیر مستقیم و اغلب در محیط *In vivo* تحریک می‌کنند. در حالی که تعدادی دیگر به صورت مستقیم و در محیط *In vitro* سبب تکثیر و مهاجرت سلول و تمایز سلول‌ها می‌شوند (۷۱، ۱۹). از جمله شناخته شده‌ترین سیتوکین‌های التهابی که نقش آنژیوژنیک آن‌ها نیز شناخته شده است، اینترلوکین-۱ و TNF- $\alpha$  می‌باشند.

سه ملکول اینترلوکین-۱ آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و آنیگونیست گیرنده‌ی اینترلوکین-۱ (IL-1Ra) با اینترلوکین-۱ ارتباط دارند. اینترلوکین-۱، اغلب توسط منوسیت‌های فعال شده و ماکروفاژها ترشح می‌شود. اثرات اینترلوکین-۱ بتا بر آنژیوژنز در مطالعات مختلف متناقض است. از یک سو، نشان داده شده است که این سیتوکین، اثرات کشندگی سلولی و تحلیل توموری در محیط *In vitro* دارد (۷۲) و از سوی دیگر، تجویز آن به موش‌های مبتلا به

و رشد سلول‌های اندوتلیال گردد (۸۲، ۱۹).

اینترفرون گاما، اثرات آنتی آنژیوژنیک در شرایط فیزیولوژیک مثل ترمیم زخم و یا در شرایط پاتولوژیک مثل تومورها را به همراه دارد؛ به طوری که این اثرات در تومورهای مغز یا دستگاه گوارش نشان داده شده است (۱۹). اعتقاد بر این است که اینترفرون گاما، اثرات آنتی آنژیوژنیک اینترلوکین-۱۲ را واسطه‌گری می‌کند (۸۳).

اینترلوکین-۸ که در تومورها، بافت استرومال و سلول‌های اندوتلیال القا می‌شود، نقش زیادی در رشد تومور، آنژیوژنز و متاستاز دارد. این سیتوکین، سبب فسفریلاسیون گیرنده‌ی نوع دوی VEGF (VEGFR-2) در سلول‌های اندوتلیال می‌شود و نفوذ پذیری سد اندوتلیالی را تنظیم می‌کند و از سوی دیگر، سبب القا و افزایش فعالیت HIF-1 $\alpha$  در سلول‌های سرطان پروستات می‌شود (۸۴-۸۵).

اینترلوکین-۶ نیز یک عامل آنژیوژنیک است که از سلول‌های تومور آزاد می‌شود و سطوح بالای آن با میزان VEGF در سرطان‌های کولون و معده همراه است (۸۶). اینترلوکین-۶، سبب القای بیان VEGF به صورت وابسته به دز در سلول‌های سرطان معده می‌شود (۸۷). همچنین، می‌تواند از طریق مسیر STAT3 سبب تسریع

آنژیوژنز در سرطان سرویکس رحم می‌شود (۸۸).

TGF- $\beta$  یک عامل دیگر آنژیوژنیک است که سطوح بالای آن با میزان آنژیوژنز در سرطان پروستات ارتباط مستقیمی دارد (۸۹). همچنین، سطوح TGF- $\beta$  با میزان بیان VEGF در سرطان معده ارتباط مستقیم دارد (۹۰). نشان داده شده است که موش‌های فاقد ژن TGF- $\beta$  اختلالات واضحی در آنژیوژنز را نشان می‌دهند (۹۱).

### نتیجه‌گیری

آنژیوژنز، یک فرایند پیچیده است که در آن تعداد زیادی از انواع مختلف سلول‌ها و واسطه‌ها دخالت دارند. سلول‌های التهابی به خصوص ماکروفاژها، منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T می‌توانند با ترشح یک سری از سیتوکین‌های التهابی و ضد التهابی در فرایند آنژیوژنز نقش داشته باشند و بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال، میزان بقا، آپوپتوز یا مرگ سلولی و مهاجرت آن‌ها اثرگذار باشند. شناخت هر چه بیشتر ارتباط بین عوامل التهابی و آنژیوژنیک/آنتی آنژیوژنیک، می‌تواند به فهم بهتر پاتوفیزیولوژی بیماری‌های التهابی مزمن و تومورها کمک شایانی نماید و چه بسا در فرایند درمان آن‌ها اثرگذار باشد.

### References

- Benelli R, Lorusso G, Albin A, Noonan DM. Cytokines and chemokines as regulators of angiogenesis in health and disease. *Curr Pharm Des* 2006; 12(24): 3101-15.
- Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res* 2004; 95(9): 858-66.
- Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 610-21.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917): 853-9.
- Costa C, Incio J, Soares R. Angiogenesis and chronic inflammation: cause or consequence? *Angiogenesis* 2007; 10(3): 149-66.
- Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation. *Pharmacol Rev* 2000; 52(2): 237-68.
- Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000; 6(4): 389-95.
- Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9(6): 653-60.
- Khazaei M, Fallahzadeh AR, Sharifi MR, Afsharmoghaddam N, Javanmard SH, Salehi E. Effects of diabetes on myocardial capillary density and serum angiogenesis biomarkers in male rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(8): 1419-24.
- Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407(6801): 249-57.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438(7070): 932-6.
- Tahergorabi Z, Khazaei M. A review on angiogenesis and its assays. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(6): 1110-26.
- Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation. *J Immunol* 2005; 175(10): 6257-63.
- Imtiyaz HZ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors as essential regulators of inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010; 345: 105-20.
- Mamlouk S, Wielockx B. Hypoxia-inducible factors as key regulators of tumor inflammation. *Int J Cancer* 2013; 132(12): 2721-9.
- Paul SA, Simons JW, Mabejesh NJ. HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2004; 200(1): 20-30.
- Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Chemokines as mediators of neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(11): 1928-36.
- Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4(1): 3-8.
- Noonan DM, de Lerna BA, Vannini N, Mortara L, Albin A. Inflammation, inflammatory cells and angiogenesis: decisions and indecisions. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27(1): 31-40.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33(7): 829-837.



22. Lei J, Vodovotz Y, Tzeng E, Billiar TR. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide* 2013; 35: 175-85.
23. Khazaei M, Moien-Afshari F, Laher I. Vascular endothelial function in health and diseases. *Pathophysiology* 2008; 15(1): 49-67.
24. Amjadi F, Javanmard SH, Zarkesh-Esfahani H, Khazaei M, Narimani M. Leptin promotes melanoma tumor growth in mice related to increasing circulating endothelial progenitor cells numbers and plasma NO production. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 21.
25. Nematollahi S, Nematbakhsh M, Haghjooyjavanmard S, Khazaei M, Salehi M. Inducible nitric oxide synthase modulates angiogenesis in ischemic hindlimb of rat. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(2): 125-9.
26. Elmi S, Sallam NA, Rahman MM, Teng X, Hunter AL, Moien-Afshari F, et al. Sulfaphenazole treatment restores endothelium-dependent vasodilation in diabetic mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 48(1): 1-8.
27. Scott DW, Patel RP. Endothelial heterogeneity and adhesion molecules N-glycosylation: implications in leukocyte trafficking in inflammation. *Glycobiology* 2013; 23(6): 622-33.
28. Ley K. Pathways and bottlenecks in the web of inflammatory adhesion molecules and chemoattractants. *Immunol Res* 2001; 24(1): 87-95.
29. Nematbakhsh M, Ghadesi M, Hosseinbalam M, Khazaei M, Gharagozloo M, Dashti G, et al. Oestrogen promotes coronary angiogenesis even under normoxic conditions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(3): 273-7.
30. Karin M, Lin A. NF-kappaB at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 2002; 3(3): 221-7.
31. Pacifico F, Leonardi A. NF-kappaB in solid tumors. *Biochem Pharmacol* 2006; 72(9): 1142-52.
32. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol* 2006; 27(12): 552-8.
33. Frantz S, Vincent KA, Feron O, Kelly RA. Innate immunity and angiogenesis. *Circ Res* 2005; 96(1): 15-26.
34. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2014; 9(2): 142-60.
35. Jung Y, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Liu ZG, Neckers L. Hypoxia-inducible factor induction by tumour necrosis factor in normoxic cells requires receptor-interacting protein-dependent nuclear factor kappa B activation. *Biochem J* 2003; 370(Pt 3): 1011-7.
36. Fang HY, Hughes R, Murdoch C, Coffelt SB, Biswas SK, Harris AL, et al. Hypoxia-inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia. *Blood* 2009; 114(4): 844-59.
37. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013; 34(1): 39-58.
38. Backhed F, Normark S, Schweda EK, Oscarson S, Richter-Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect* 2003; 5(12): 1057-63.
39. Grote K, Schutt H, Schieffer B. Toll-like receptors in angiogenesis. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 981-91.
40. Murad S. Toll-like receptor 4 in inflammation and angiogenesis: a double-edged sword. *Front Immunol* 2014; 5: 313.
41. Satoh M, Ishikawa Y, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Role of Toll like receptor signaling pathway in ischemic coronary artery disease. *Front Biosci* 2008; 13: 6708-15.
42. Pinhal-Enfield G, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ, et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A(2A) receptors. *Am J Pathol* 2003; 163(2): 711-21.
43. Wu WK, Llewellyn OP, Bates DO, Nicholson LB, Dick AD. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiology* 2010; 215(9-10): 796-803.
44. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21): 1182-6.
45. Landskron G, de la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014; 2014: 149185.
46. Yan L, Anderson GM, DeWitte M, Nakada MT. Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42(6): 793-802.
47. Khazaei M, Saeidi H, Shabanikia N, Kalantari E, Tahergerabi Z. Changes of serum inflammatory markers after gamma-secretase inhibitor administration mice. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(233): 486-92. [In Persian].
48. Kim OH, Kang GH, Noh H, Cha JY, Lee HJ, Yoon JH, et al. Proangiogenic TIE2(+)/CD31 (+) macrophages are the predominant population of tumor-associated macrophages infiltrating metastatic lymph nodes. *Mol Cells* 2013; 36(5): 432-8.
49. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *EXS* 2005; (94): 209-31.
50. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 161-74.
51. Clauss M, Pipp F, Issbrucker K, Weich H, Heil M, Schaper W. Dissection of monocyte and endothelial activities by using VEGF-receptor specific ligands. *Adv Exp Med Biol* 2003; 522: 75-82.
52. Sawano A, Iwai S, Sakurai Y, Ito M, Shitara K, Nakahata T, et al. Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. *Blood* 2001; 97(3): 785-91.
53. Barleon B, Sozzani S, Zhou D, Weich HA, Mantovani A, Marme D. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood* 1996; 87(8): 3336-43.
54. Aplin AC, Gelati M, Fogel E, Carnevale E, Nicosia RF. Angiopoietin-1 and vascular endothelial growth factor induce expression of inflammatory cytokines before angiogenesis. *Physiol Genomics* 2006; 27(1): 20-8.

55. Moldovan L, Moldovan NI. Role of monocytes and macrophages in angiogenesis. *EXS* 2005; (94): 127-46.
56. Anghelina M, Moldovan L, Zabuawala T, Ostrowski MC, Moldovan NI. A subpopulation of peritoneal macrophages form capillarylike lumens and branching patterns in vitro. *J Cell Mol Med* 2006; 10(3): 708-15.
57. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(1): 7-16.
58. Heryanto B, Girling JE, Rogers PA. Intravascular neutrophils partially mediate the endometrial endothelial cell proliferative response to oestrogen in ovariectomised mice. *Reproduction* 2004; 127(5): 613-20.
59. Benelli R, Albini A, Noonan D. Neutrophils and angiogenesis: potential initiators of the angiogenic cascade. *Chem Immunol Allergy* 2003; 83: 167-81.
60. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim KH, Choi YM, et al. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod* 2006; 21(7): 1846-55.
61. Schrufer R, Sulyok S, Schymeinsky J, Peters T, Scharffetter-Kochanek K, Walzog B. The proangiogenic capacity of polymorphonuclear neutrophils delineated by microarray technique and by measurement of neovascularization in wounded skin of CD18-deficient mice. *J Vasc Res* 2006; 43(1): 1-11.
62. Melder RJ, Koenig GC, Munn LL, Jain RK. Adhesion of activated natural killer cells to tumor necrosis factor-alpha-treated endothelium under physiological flow conditions. *Nat Immunol* 1996; 15(2-3): 154-63.
63. Jain RK, Koenig GC, Dellian M, Fukumura D, Munn LL, Melder RJ. Leukocyte-endothelial adhesion and angiogenesis in tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15(2): 195-204.
64. Yao L, Sgadari C, Furuke K, Bloom ET, Teruya-Feldstein J, Tosato G. Contribution of natural killer cells to inhibition of angiogenesis by interleukin-12. *Blood* 1999; 93(5): 1612-21.
65. Chaouat G, Ledee-Bataille N, Dubanchet S. Immune cells in uteroplacental tissues throughout pregnancy: a brief review. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(2): 256-66.
66. Riboldi E, Musso T, Moroni E, Urbinati C, Bernasconi S, Rusnati M, et al. Cutting edge: proangiogenic properties of alternatively activated dendritic cells. *J Immunol* 2005; 175(5): 2788-92.
67. Ribatti D, Crivellato E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(1): 2-8.
68. Flynn EA, Schwartz JL, Shklar G. Sequential mast cell infiltration and degranulation during experimental carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(2): 115-22.
69. Gounaris E, Erdman SE, Restaino C, Gurish MF, Friend DS, Gounari F, et al. Mast cells are an essential hematopoietic component for polyp development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(50): 19977-82.
70. Nakayama T, Yao L, Tosato G. Mast cell-derived angiopoietin-1 plays a critical role in the growth of plasma cell tumors. *J Clin Invest* 2004; 114(9): 1317-25.
71. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997; 11(6): 457-65.
72. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87(6): 2095-147.
73. Weinreich DM, Elaraj DM, Puhlmann M, Hewitt SM, Carroll NM, Feldman ED, et al. Effect of interleukin 1 receptor antagonist gene transduction on human melanoma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 2003; 63(18): 5957-61.
74. Apte RN, Voronov E. Interleukin-1--a major pleiotropic cytokine in tumor-host interactions. *Semin Cancer Biol* 2002; 12(4): 277-90.
75. Bar D, Apte RN, Voronov E, Dinarello CA, Cohen S. A continuous delivery system of IL-1 receptor antagonist reduces angiogenesis and inhibits tumor development. *FASEB J* 2004; 18(1): 161-3.
76. Salven P, Hattori K, Heissig B, Rafii S. Interleukin-1alpha promotes angiogenesis in vivo via VEGFR-2 pathway by inducing inflammatory cell VEGF synthesis and secretion. *FASEB J* 2002; 16(11): 1471-3.
77. Fisher DT, Appenheimer MM, Evans SS. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin Immunol* 2014; 26(1): 38-47.
78. Fajardo LF, Kwan HH, Kowalski J, Prionas SD, Allison AC. Dual role of tumor necrosis factor-alpha in angiogenesis. *Am J Pathol* 1992; 140(3): 539-44.
79. Li B, Vincent A, Cates J, Brantley-Sieders DM, Polk DB, Young PP. Low levels of tumor necrosis factor alpha increase tumor growth by inducing an endothelial phenotype of monocytes recruited to the tumor site. *Cancer Res* 2009; 69(1): 338-48.
80. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(2): 585-92.
81. Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13(2): 155-68.
82. Yao L, Pike SE, Setsuda J, Parekh J, Gupta G, Raffeld M, et al. Effective targeting of tumor vasculature by the angiogenesis inhibitors vasostatin and interleukin-12. *Blood* 2000; 96(5): 1900-5.
83. Sgadari C, Angiolillo AL, Tosato G. Inhibition of angiogenesis by interleukin-12 is mediated by the interferon-inducible protein 10. *Blood* 1996; 87(9): 3877-82.
84. Seaton A, Scullin P, Maxwell PJ, Wilson C, Pettigrew J, Gallagher R, et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation. *Carcinogenesis* 2008; 29(6): 1148-56.
85. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21): 6735-41.
86. Eldesoky A, Shouma A, Mosaad Y, Elhawary A. Clinical relevance of serum vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in patients with

- colorectal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17(3): 170-3.
87. Huang SP, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin MT, Kuo ML, et al. Interleukin-6 increases vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci* 2004; 11(4): 517-27.
88. Wei LH, Kuo ML, Chen CA, Chou CH, Lai KB, Lee CN, et al. Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene* 2003; 22(10): 1517-27.
89. Wikstrom P, Stattin P, Franck-Lissbrant I, Damber JE, Bergh A. Transforming growth factor beta1 is associated with angiogenesis, metastasis, and poor clinical outcome in prostate cancer. *Prostate* 1998; 37(1): 19-29.
90. Saito H, Tsujitani S, Oka S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, et al. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 86(8): 1455-62.
91. Dickson MC, Martin JS, Cousins FM, Kulkarni AB, Karlsson S, Akhurst RJ. Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-beta 1 knock out mice. *Development* 1995; 121(6): 1845-54.

## Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators

Ali Rostami<sup>1</sup>, Majid Khazaei<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

Inflammation is not only a protective mechanism during tissue injury, but also has a key role in tissue repair. Cytokines and growth factors which are released during inflammation are critical for tissue repair and one of the well-known angiogenic factors is vascular endothelial growth factor. Angiogenesis involves endothelial cells as well as inflammatory cells which release several angiogenic factors. Hypoxia is the most important stimulator for inflammation and angiogenesis. Some of the inflammatory mediators are directly and/or indirectly alter angiogenesis and on the other hand, some of angiogenic factors have inflammatory effects. Therefore, it seems that there is a close relationship between angiogenesis and inflammation. This review evaluated the relationship between inflammation and angiogenesis and the role of inflammatory cells and mediators in angiogenesis process.

**Keywords:** Inflammation, Angiogenesis, Inflammatory cells

**Citation:** Rostami A, Khazaei M. **Inflammation and Angiogenesis: Role of Inflammatory Cells and Mediators.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(384): 612-22.

1- Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

2- Professor, Neurogenic Inflammation Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

**Corresponding Author:** Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.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 Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 384, 4<sup>th</sup> Week July 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: [publications@mui.ac.ir](mailto: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](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: [farapublications@gmail.com](mailto: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](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

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

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