دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018

سال سی و پنجم/شماره ۴۶۴/ هفته چهارم اسفند ۱۳۹۶

هفته‌نامه

شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴x

مقاله‌های پژوهشی

ارزیابی اثر سولامارژین از ترکیبات اصلی تاجریزی سیاه در مهار رگ‌زایی ۱۹۵۶
سودابه اکبری، فاطمه کلالی‌نیا

ارزیابی افسردگی، اضطراب و استرس در داوطلبان اهدای کلیه غیر فامیل ۱۹۶۲
محمدرضا شعربافچی، فاطمه رجبی، علیرضا حق‌شناس، نرگس معتمدی، سیده زینب موسوی

بررسی میزان تغییر پلاکت و عوامل مؤثر بر آن پس از تزریق پلاکتی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ۱۹۶۹
بابک علی کیایی، سحر دشتی

شیوع عوارض و بیماری‌های دوران نارسی در بین هزار نوزاد نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان ... ۱۹۷۴
امیرمحمد آرمانیان، بهزاد برکتین، فاطمه سهرابی، نیما صالحی‌مهر

مقاله مروری

نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن ۱۹۸۰
مریم شهیدی، سید محمود هاشمی، داور امانی، کاوه بقایی

Original Articles

Evaluation of the Effects of Solamargine Extracted from Solanum Nigrum as an Angiogenesis Inhibitor ... 1961
Sodabeh Akbari, Fatemeh Kalalinia

Evaluation of Depression, Anxiety, and Stress among Unrelated Kidney Donors 1968
Mohammad Reza Sharbafchi, Fatemeh Rajabi, Alireza Haghshenas, Narges Motamedi, Seyedeh Zeinab Mousavi

Evaluation of Changes in Platelet Level and Influenced Factors in Patients with Thrombocytopenia 1973
Babak Alikiaii, Sahar Dashti

The Prevalence of Complications of Prematurity among 1000 Newborns with Weight of Less than 1500 Grams in University Hospitals in Isfahan City, Iran 1979
Amir-mohammad Armanian, Behzad Barekatain, Fatemeh Sohrabi, Nima Salehimehr

Review Article

The Role of Tolerogenic Dendritic Cell Therapy in Autoimmune Diseases 1992
Maryam Shahidi, Seyed Mahmoud Hashemi, Davar Amani, Kaveh Baghaei

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۶۴)، هفته چهارم اسفندماه ۱۳۹۶

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزانگان راداندیش)

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۳۲۲۲۴۳۳۵-۰۳۱

دورنگار: ۳۲۲۲۴۳۸۲-۰۳۱

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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 پرتودرمانی، 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، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کلیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، 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 وآلرژی 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 ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، 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 زیست شناسی 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 حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب 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 عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس 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 جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	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 عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، امریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
هفته نامه

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته‌نامه، 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 منحصرا 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، حتما 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 امکان‌پذیر نمی‌باشد.

- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار 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 تائیدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

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

- دست نوشته‌های 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 می یابد.

- **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 مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

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

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

د- نامه به سر دبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به‌صورت 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 ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ 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 ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست نوشته 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 به‌همراه مقاله ارسال شود: http://www.irct.ir

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

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

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

- دست نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته (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 مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته 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 مستقیما 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 منبع 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 دست نوشته، 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 دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.جدول ها 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 ۱۰و قلم متغیرهای هر ستونB Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلمTime 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.

تبصره۱– 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 صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

– تبصره۱– ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

– اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارت های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارت‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها 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.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

- هزینه انتشار:

محاسبه هزینه‌های دریافتی براساس جدول زیر می‌باشد:

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۲۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰

نکته: هر تصویر و نمودار معادل ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌گردد.

*** هزینه‌های ستون سوم صرفاً برای مقالاتی که هم نویسنده اول و هم نویسنده مسؤول هر دو وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IUMS) باشند، مشمول ۵۰٪ تخفیف خواهد بود.**

- ۵۰ درصد کل هزینه در ابتدا و بعد از دریافت ایمیل شروع فرآیند به عنوان (Processing fee) به منظور شروع داوری دریافت می‌گردد. این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود. 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 فقط جهت فرآیند داوری می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌نماید. ۵۰ درصد هزینه باقیمانده در صورت پذیرش نهایی مقاله به عنوان Acceptance fee دریافت خواهد شد.

- نویسنده مسؤول می بایست وجه مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت بنام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای پرداخت از طریق بانک‌های ملت و شماره شبا ۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ به شماره شناسه ۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲ برای پرداخت از طریق سایر بانک‌ها واریز نماید. سپس اسکن فیش واریزی را فقط از طریق سایت به دفتر مجله ارسال نماید.

نکته: درج نام نویسنده مسؤول، شماره مقاله و عنوان هزینه پرداختی (هزینه فرایند داوری یا هزینه پذیرش نهایی) در اسکن فیش پرداختی الزامی است.

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی مقاله تا تصمیم گیری نهایی به ۲۵-۲۰ روز تقلیل خواهد یافت. در این حالت کل هزینه به اضافه ۴۰ درصد هزینه "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند داوری اخذ خواهد شد.

حق نسخه‌برداری (Copyright): تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

- فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

ارزیابی اثر سولامارژین از ترکیبات اصلی تاجریزی سیاه در مهار رگ‌زایی ۱۹۵۶

سودابه اکبری، فاطمه کلالی‌نیا

ارزیابی افسردگی، اضطراب و استرس در داوطلبان اهدای کلیه غیر فامیل ۱۹۶۲

محمدرضا شعربافچی، فاطمه رجبی، علیرضا حق‌شناس، نرگس معتمدی، سیده زینب موسوی

بررسی میزان تغییر پلاکت و عوامل مؤثر بر آن پس از تزریق پلاکتی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی ۱۹۶۹

بابک علی کیایی، سحر دشتی

شیوع عوارض و بیماری‌های دوران نارسی در بین هزار نوزاد نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان ۱۹۷۴

امیرمحمد آرمانیان، بهزاد برکتین، فاطمه سهرابی، نیما صالحی‌مهر

مقاله مروری

نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن ۱۹۸۰

مریم شهیدی، سید محمود هاشمی، داور امانی، کاوه بقایی

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9091 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۴

ارزیابی اثر سولامارژین از ترکیبات اصلی تاجریزی سیاه در مهار رگ‌زایی

سودابه اکبری[۱]، فاطمه کلالی‌نیا[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سولامارژین یکی از گلیکوآلکالوئیدهای استروئیدی اصلی موجود در تاجریزی سیاه (سولانیوم نیگروم) است که اثرات ضد سرطانی آن به طور گسترده‌ای در رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی نشان داده شده است. از آن جایی که یکی از عوامل مهم در رشد و متاستاز تومور، عامل رگ‌زایی (آنژیوژنز) است، در این مطالعه تلاش شد تا اثرات سولامارژین در مهار رگ‌زایی مورد بررسی قرار گیرد.

روش‌ها: جهت بررسی اثرات مهاری بر رگ‌زایی در مطالعه‌ی In vivo از مدل غشای کوریوآلانتوئیک جنین جوجه که یک مدل حیوانی شناخته شده برای این امر است، استفاده شد. در هر بار مطالعه، تخم مرغ‌های نطفه‌دار نژاد Ross به طور تصادفی در ۵ گروه شاهد، شاهد آزمایشگاهی و تیمار با سه غلظت مختلف سولامارژین (۵، ۱۰ و ۲۰ میکرومولار) تیمار می‌شدند. در انتهای هر دوره‌ی تیمار، از تمام نمونه‌ها به کمک فوتواستریومیکروسکوپ تحقیقاتی، عکس تهیه شد و تعداد و طول انشعابات عروقی روی پرده‌ی کوریوآلانتوئیک اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: سولامارژین به شکل مؤثر و وابسته به غلظت، می‌تواند طول و تعداد انشعابات عروقی را کاهش دهد؛ به طوری که بیشترین مهار در غلظت ۲۰ میکرومولار سولامارژین با تعداد ۱/۸۰ ± ۵/۳۱ و طول ۷/۳۱ ± ۶۰/۸۸ میکرومتر در مقایسه با گروه شاهد با تعداد ۲/۶۷ ± ۲۳/۸۸ و طول ۸/۸۷ ± ۱۱۹/۳۹ میکرومتر مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: سولامارژین دارای اثر مهاری قابل توجه بر رگ‌زایی می‌باشد.

واژگان کلیدی: رگ‌زایی، پرده‌ی کوریوآلانتوئیک، سولانیوم نیگروم، سولامارژین

ارجاع: اکبری سودابه، کلالی‌نیا فاطمه. **ارزیابی اثر سولامارژین از ترکیبات اصلی تاجریزی سیاه در مهار رگ‌زایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۶۱-۱۹۵۶

مقدمه

یکی از عوامل مهم در رشد تومور، عامل رگ‌زایی یا آنژیونز (Angiogenesis) است. ساخت رگ‌های جدید، موجب انتقال مواد غذایی و اکسیژن به سلول‌های تومور و ترشح عوامل رشد سلولی (نظیر عامل رشد سلولی شبه انسولینی) از سلول‌های آندوتلیال و جوانه‌های عروقی می‌شود. با وجود تمام جهش‌ها و تغییرات ژنی، چنانچه خون‌رسانی به سلول‌های تومور کافی نباشد، نمی‌توانند بیشتر از ۲-۱ میلی‌متر رشد نمایند. از سوی دیگر، سلول‌های تومور بدون دسترسی به عروق خونی نمی‌توانند متاستاز نمایند (۱). رگ‌زایی، یک فرایند پیچیده و بسیار تنظیم شده است که توسط عوامل مختلفی القا یا مهار می‌شود. مهم‌ترین مولکول‌های فعال کننده‌ی رگ‌زایی، عبارت از عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) و عامل پایه‌ای رشد فیبروبلاستی (basic fibroblast growth factor یا bFGF) می‌باشند.

این عوامل از سلول‌های توموری به محیط بیرون ترشح می‌شوند و آبشارهای مولکولی را فعال می‌کنند که در نهایت منجر به رشد سلول‌های اندوتلیالی می‌شود. همچنین، سلول‌های اندوتلیال فعال شده، مولکول‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix metalloproteinases یا MMPs) را تولید می‌کنند که زمینه‌ساز مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی هستند. در نهایت، تقسیم سلولی و مهاجرت سلول‌های اندوتلیالی منجر به شکل‌گیری عروق جدید خواهد شد (۲). تاکنون مهار کنندگان مختلفی برای رگ‌زایی از منابع متفاوت کشف شده‌اند. منشأ برخی همانند آنژیواستاتین، اندوستاتین و توماستاتین که اجزایی از پروتئین‌های کلاژن یا پلاسمینوژن هستند، بدن انسان می‌باشد (۳). منشأ برخی دیگر از مهار

۱- گروه علوم زیستی، مؤسسه‌ی آموزش عالی غیر دولتی- غیر انتفاعی ربع رشید تبریز، تبریز، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، پژوهشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: فاطمه کلالی‌نیا
Email: kalaliniaf@mums.ac.ir

کننده‌های رگزایی، گیاهانی همانند چای سبز و دانه‌ی سویا و یا منشأهایی نظیر قارچ‌ها، بافت‌های کوسه و زهرمار می‌باشند (۴). هر چند ترکیبات به طور کامل مصنوعی نیز برای این هدف ساخته شده‌اند. از این رو، در حال حاضر، سعی در کنترل رشد عروقی با استفاده از عوامل ممانعت کننده، یکی از امیدهای درمان سرطان را تشکیل می‌دهد (۵).

سولانیوم نیگروم (Solanum nigrum Linn.) که اغلب با نام تاجریزی سیاه شناخته می‌شود، علف هرز دولپه‌ای از راسته‌ی Solanales، خانواده‌ی Solanaceae و جنس Solanum می‌باشد که در بیشتر مناطق ایران، به صورت گیاه وحشی رشد می‌کند. کاربردهای متنوع و زیادی برای تاجریزی سیاه در طب سنتی مناطق مختلف جهان وجود دارد (۶). یکی از اثرات سولانیوم نیگروم که بسیار مورد توجه محققان قرار گرفته است، اثرات ضد سرطانی آن است. مکانیسم‌های مختلفی نیز برای این اثر ضد سرطانی سولانیوم نیگروم پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به توانایی تداخل با ساختمان و عملکرد غشای سلول‌های سرطانی، اختلال در سنتز DNA و RNA، تغییر توزیع سلول‌ها در چرخه‌ی سلولی و هدایت آن‌ها به سمت آپوپتوز اشاره کرد (۷).

سولامارژین (Solamargine)، با فرمول C45H73NO15 و وزن مولکولی ۸۶۸/۰۶ گرم/مول، یکی از گلیکوآلکالوئیدهای استروئیدی اصلی موجود در سولانیوم نیگروم می‌باشد (۸). اثرات ضد سرطانی سولامارژین، به طور گسترده‌ای در رده‌های مختلف سلولی مانند سلول‌های لوکمی، سرطان پوست، سرطان پستان، سرطان ریه، سرطان استخوان و سرطان ریه نشان داده شده است (۱۷-۹).

در مطالعات مختلفی مکانیسم سمیت سلولی سولامارژین ایجاد مرگ سلولی از طریق ایجاد آسیب در غشای سلولی و پارگی سلول و نیز افزایش بیان پروتئین‌های دخیل در مسیر داخل سلولی آپوپتوز (مسیر مرگ سلولی لیزوزومی- میتوکندریایی) بیان شده است (۹، ۱۰، ۱۵). دیده شده است که تجویز همزمان سولامارژین با سایر داروهای ضد سرطان، می‌تواند باعث افزایش اثربخشی آن داروها شود. مجاورت سلول‌های سرطان پستان و سلول‌های سرطان ریه با سیس‌پلاتین و سولامارژین به طور هم‌زمان، باعث کاهش بیان پروتئین‌های مهار کننده‌ی آپوپتوز و افزایش بیان پروتئین‌های القا کننده‌ی آپوپتوز می‌شود و از این رو، به نظر می‌رسد که تجویز سولامارژین همراه با سیس‌پلاتین بتواند درمان مؤثرتری برای سرطان‌های پستان و ریه‌ی مقاوم به سیس‌پلاتین باشد (۱۸، ۱۴).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که سولامارژین می‌تواند در کاهش مقاومت به داروهای ضد سرطان نقش داشته باشد (۱۹). بنابراین، با توجه به آن چه تاکنون مطرح شد، سولامارژین می‌تواند به عنوان یک ترکیب ضد سرطان به تنهایی یا همراه با سایر داروهای ضد سرطان به کار گرفته شود. بر اساس بررسی‌های انجام شده توسط پژوهشگران، هیچ مطالعه‌ای جهت بررسی اثر سولامارژین بر روی آنژیوزنز انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات سولامارژین در میزان مهار آنژیوژنز انجام شد.

روش‌ها

مواد: تخم مرغ‌های لقاح یافته از شرکت توس تلقیح (مشهد، ایران) تهیه شدند. Dimethyl sulfoxide (DMSO) از شرکت Merck و نمک‌های مورد نیاز برای تهیه‌ی بافر Phosphate buffered saline (PBS) از شرکت Sigma آلمان خریداری شدند. سولامارژین از شرکت eBioChem Escrow کشور چین خریداری شد. مقدار یک میلی‌گرم سولامارژین در DMSO حل شد و با PBS رقیق شد تا محلول استوک با غلظت ۸۷ میکرومولار تهیه گردد. پس از استریل کردن محلول سولامارژین با استفاده از فیلترهای سرنگی، محلول حاصل تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. غلظت‌های مختلف سولامارژین مورد استفاده در آزمایش (۲۰-۰ میکرومولار) به صورت تازه در روز تلقیح تهیه شد.

انجام آزمایش در مدل پرده‌ی کوریوآلانتوئیک جوجه (CAM یا Chorioallantoic membran): در این پژوهش، جهت بررسی اثر سولامارژین بر رگزایی، از مدل پرده‌ی کوریوآلانتوئیک جنین جوجه استفاده شد. بدین منظور، تخم مرغ‌های لقاح یافته‌ی یک روزه با اتانول ۷۰ درصد تمیز شدند و در شرایط ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد با رطوبت ۷۰ درصد انکوبه شدند. تا روز هشتم، روزی یک مرتبه تخم مرغ‌ها به صورت دستی چرخانده شد و میزان دما، رطوبت و آب دستگاه کنترل شد. در روز هشتم انکوباسیون، ابتدا سوراخی در جداره‌ی تخم مرغ (قسمت کیسه‌ی هوا) ایجاد شد تا هوای داخل تخم مرغ خالی شود و سفیده‌ی کمی پایین بیاید. سپس، پنجره‌ای حدود ۲-۱/۵ سانتی‌متر روی پوسته‌ی تخم مرغ ایجاد شد تا قسمتی از CAM که حاوی ورید اصلی است، نمایان شود.

تخم مرغ‌هایی که حاوی نطفه‌ی زنده بودند و در آن‌ها شبکه‌ی عروقی تشکیل شده و نطفه‌ی ضربان‌دار قابل مشاهده بود، به صورت تصادفی در ۵ گروه شاهد، شاهد آزمایشگاهی و ۳ گروه تیمار با سولامارژین (با غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میکرومولار) دسته‌بندی شدند. سپس، از هر غلظت سولامارژین به مقدار ۱۰۰ میکرولیتر به کمک سرنگ انسولینی به آرامی بین دو رگ بزرگ‌تر تزریق شد. در گروه شاهد، هیچ تلقیحی انجام نشد و به تخم مرغ‌های گروه شاهد آزمایشگاهی به مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از بافر PBS تلقیح شد. محل پنجره به کمک پارافیلم پوشانده شد و با اتانول ۷۰ درصد استریل شد. تخم مرغ‌ها به دستگاه انکوباتور (بهداد، ایران) در شرایط ۳۷ درجه‌ی

سانتی‌گراد با رطوبت ۷۰ درصد منتقل شدند. در روز دوازدهم، پوشش تمام نمونه‌های مورد مطالعه برداشته شد و از میزان رگزایی در CAM زیر میکروسکوپ استریو (luxeo 4D، آمریکا) با درشت‌نمایی ۴۰ عکس‌برداری شد (۲۰).

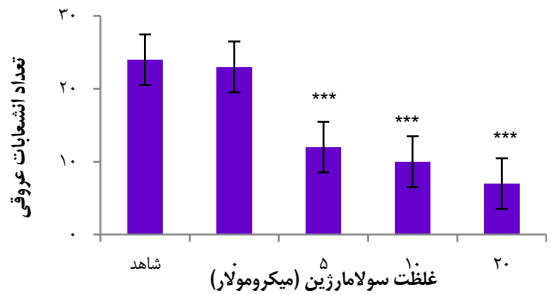
شمارش و اندازه‌گیری طول عروق: تصاویر توسط نرم‌افزار Image J نسخه‌ی ۸ مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی عبارت از تعداد و طول انشعابات عروقی بود که در سطح مقطع یکسان (۴ مربع به ابعاد ۳ سانتی‌متر مربع در ۴ ناحیه‌ی مختلف در روی تصویر) برای تمام نمونه‌ها اندازه‌گیری شد. با توجه به این که پرده‌ی کوریوآلانتوئیک یک ساختار آناتومیکی قرص مانند و پهن با ضخامت ۴۰۰ میکرومتر است، تمام عروق خونی موجود در مربع‌های ذکر شده، قابل شمارش بود و در اندازه‌گیری منظور گردید (۲۱). به جهت جلوگیری از خطا در تمام مربع‌ها ۳ بار اندازه‌گیری تکرار شد.

واکاوی داده‌ها: همه‌ی آزمایش‌ها حداقل سه بار تکرار شدند. برای تحلیل داده‌ها از آزمون One way ANOVA به همراه آزمون تکمیلی Tukey استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه گردید و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

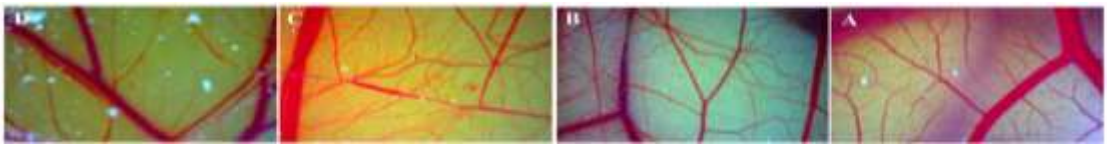
نتایج حاصل از عکس‌برداری با فوتواستریو میکروسکوپ: در روز دوازدهم انکوباسیون، از همه‌ی نمونه‌ها با استفاده از فوتواستریو میکروسکوپ تحقیقاتی، عکس‌هایی با درشت‌نمایی ۴۰ از محدوده‌ی تزریق سولامارژین تهیه شد. نتایج نمونه‌ی شاهد که هیچ تیماری را دریافت نکرده بود، نشان داد شرایط انکوباسیون برای رشد و نمو جنین جوجه و نیز گسترش شبکه‌ی عروقی CAM مناسب بوده است. نتایج حاصل از تصویربرداری با استریو میکروسکوپ از پرده‌ی کوریوآلانتوئیک نشان داد که محلول سولامارژین در غلظت‌های مورد استفاده، بیشتر انشعابات فرعی را تحت تأثیر قرار داد و موجب کاهش محسوس انشعابات عروقی در محل تیمار شد (شکل ۱، A–D).

نتایج حاصل از شمارش تعداد انشعابات عروقی: تعداد انشعابات عروقی در یک سطح مقطع به شکل مربع با طول و عرض ۳ × ۳ سانتی‌متر مربع شمارش و اندازه‌گیری شد. در مقایسه‌ی میانگین تعداد انشعابات عروقی بین نمونه‌های گروه شاهد (۲/۶۷ ± ۲۳/۸۸) و شاهد آزمایشگاهی (۲/۹۷ ± ۲۳/۱۹) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. تیمار با سولامارژین باعث کاهش معنی‌داری در تعداد انشعابات عروقی در مقایسه‌ی میانگین تعداد انشعابات عروقی بین نمونه‌های گروه شاهد (۲/۶۷ ± ۲۳/۸۸) شد. این اثر، به صورت وابسته به غلظت بود؛ به گونه‌ای که سولامارژین با غلظت ۲۰ میکرومولار (۱/۸۰ ± ۵/۳۱) کاهش بیشتری در تعداد انشعابات عروقی در مقایسه با نمونه‌های تیمار شده با سولامارژین با غلظت ۵ میکرومولار (۱/۹۹ ± ۱۳/۲۵) و تیمار شده با سولامارژین با غلظت ۱۰ میکرومولار (۲/۰۱ ± ۱۰/۰۰) ایجاد کرده بود (شکل ۲).



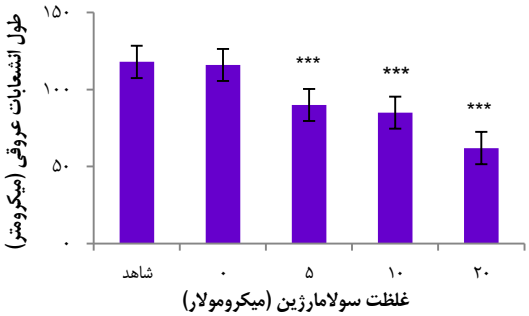
شکل ۲. نمودار مقایسه‌ی میانگین تعداد انشعابات عروقی در نمونه‌های مختلف. تعداد انشعابات عروقی در یک سطح مقطع به شکل مربع با طول و عرض ۳ × ۳ سانتی‌متر مربع با استفاده از نرم‌افزار Image J محاسبه شد. نتایج میانگین داده‌های کمی حاصل از حداقل چهار نمونه‌ی مجزا و شمارش در چهار منطقه از هر عکس است. سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۰۱$ نسبت به نمونه‌ی کنترل با * نشان داده شده است.**

نتایج حاصل از شمارش طول انشعابات عروقی: طول انشعابات عروقی در یک سطح مقطع به شکل مربع با طول و عرض ۳ × ۳ سانتی‌متر مربع شمارش و اندازه‌گیری شدند. میانگین طول انشعابات عروقی بین نمونه‌های گروه شاهد (۸/۸۷ ± ۱۱۹/۳۹ میکرومتر) و شاهد آزمایشگاهی (۱۲/۰۱ ± ۱۱۷/۵۸ میکرومتر) اختلاف معنی‌داری نداشتند. نتایج مقایسه‌ی میانگین طول انشعابات عروقی بین نمونه‌های گروه شاهد (۸/۸۷ ± ۱۱۹/۳۹ میکرومتر) با نمونه‌ی تیمار شده با سولامارژین



شکل ۱. تصویر استریو میکروسکوپ پرده‌ی کوریوآلانتوئیک A: نمونه‌ی شاهد آزمایشگاهی (تیمار با PBS)، B: نمونه‌ی تیمار شده با سولامارژین با غلظت ۵ میکرومولار، C: نمونه‌ی تیمار شده با سولامارژین با غلظت ۱۰ میکرومولار، D: نمونه‌ی تیمار شده با سولامارژین با غلظت ۲۰ میکرومولار در روز دوازدهم انکوباسیون

با غلظت‌های ۵ (۱۵/۳۶ ± ۹۴/۸۳ میکرومتر)، ۱۰ (۱۴/۹۸ ± ۸۸/۴۲ میکرومتر) و ۲۰ (۷/۳۱ ± ۶۰/۸۸ میکرومتر) میکرومولار، نشان دهنده‌ی کاهش قابل توجه و وابسته به غلظت طول انشعابات عروقی در اثر تیمار با سولامارژین بود (شکل ۳).



شکل ۲. نمودار مقایسه‌ی میانگین طول انشعابات عروقی در نمونه‌های مختلف. طول انشعابات عروقی در یک سطح مقطع به شکل مربع با طول و عرض ۳ × ۳ سانتی‌متر مربع با استفاده از نرم‌افزار Image J محاسبه شد. نتایج میانگین داده‌های کمی حاصل از حداقل چهار نمونه‌ی مجزا و شمارش در چهار منطقه از هر عکس است. سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۰۱$ نسبت به نمونه‌ی کنترل با * نشان داده شده است.**

بحث

یکی از عوامل اصلی در رشد و پیشرفت تومور، رگ‌زایی است که در تغذیه‌ی سلول‌های تومور و ایجاد راهی جهت متاستاز مورد نیاز می‌باشد. از این رو، به نظر می‌رسد کنترل رشد عروقی با استفاده از عوامل ممانعت کننده، بتواند راه امیدبخشی برای درمان سرطان باشد (۲۲). در این راستا، استفاده از ترکیباتی که دارای خواص ضد سرطانی باشند و به طور همزمان رگ‌زایی را نیز مهار کنند، مورد توجه قرار گرفته است.

Xu و همکاران، به بررسی اثر عصاره‌ی سولانیوم نیگروم بر روی آنژیوژنز به کمک مدل غشایی کوریوآلانتوئیک جوجه (CAM) پرداختند. آن‌ها جنین جوجه را با غلظت‌های مختلف عصاره‌ی آبی سولانیوم نیگروم مجاور کردند. آنالیز پاتولوژیکی نمونه‌ها، نشان داد که میزان آنژیوژنز در نمونه‌هایی که با عصاره‌ی سولانیوم نیگروم مجاور شده‌اند، به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از نمونه‌های کنترل بوده است. علاوه بر آن، تخریب ساختار سرخرگ‌های بزرگ نیز در آن‌ها دیده می‌شد. این نتایج پیشنهاد می‌کرد که سولانیوم نیگروم می‌تواند مهار کننده‌ی آنژیوژنز باشد (۲۳)، اما در آن‌ها بررسی نکردند که اثرات مهار رگ‌زایی مشاهده شده توسط کدام یک از ترکیبات موجود در این عصاره ایجاد شده است. سولامارژین، یکی از گلیکوآلکالوئیدهای استروئیدی اصلی موجود در سولانیوم نیگروم می‌باشد (۸) که اثرات ضد سرطانی آن به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است (۱۷-۱۳، ۱۱، ۹).

به دنبال مطالعه‌ی Xu و همکاران (۲۳) و از آن جایی بر اساس بررسی‌های پژوهشگران، هیچ مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی اثر سولامارژین در مهار رگ‌زایی صورت نگرفته بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر سولامارژین در مهار رگ‌زایی در غشای کوریوآلانتوئیک جنین جوجه انجام شد. نتایج این مطالعه، نشان داد که تیمار با سولامارژین نسبت به شاهد و شاهد آزمایشگاهی، کاهش معنی‌داری در میزان میانگین تعداد و طول انشعابات عروقی به صورت وابسته به دز ایجاد می‌کند.

ماتریکس متالوپروتئینازها، خانواده‌ی بزرگی از پروتئازهای اصلی آنزیم‌های دخیل در بازآرایی ماتریکس خارج سلولی و واکنش‌های سلول- سلول و سلول- ماتریکس شناخته شده‌اند. رگ‌زایی پدیده‌ای است که در آن، عروق خونی جدید از عروق موجود قبلی تولید می‌شوند که لازمه‌ی آن تجزیه‌ی دیواره‌ی عروق خونی موجود و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی به منظور اجازه به سلول‌های اندوتلیال به مهاجرت به بافت‌های اطراف است. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که MMPs به خصوص MMP-2 و MMP-9 به طور مستقیم و غیر مستقیم اثرات مثبتی بر رگ‌زایی دارند (۲۴). در مطالعه‌ی قبلی این گروه، اثرات سولامارژین بر مهار تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی و همچنین، مهار بیان و فعالیت‌های آنزیم‌های ژلاتیناز (پروتئین‌های MMP-2 و MMP-9) که در فرایند متاستاز سلول‌های سرطانی بسیار پر اهمیت هستند، به اثبات رسید (۲۵). بر این اساس، به نظر می‌رسد بخشی از اثرات مهاری سولامارژین بر رگ‌زایی در مدل CAM به علت مهار MMP-2 و MMP-9 اتفاق افتاده باشد.

نتیجه‌گیری کلی این که سولامارژین به طور بسیار مؤثری می‌تواند رشد عروق را مهار کند. نتایج این تحقیق، در ادامه‌ی تحقیقات انجام شده راجع به اثرات مهار رشد سلول‌های توموری توسط سولامارژین، با مشخص شدن امکان مهار آنژیوژنز با غلظت‌های بسیار کم سولامارژین در این تحقیق، پیش‌بینی می‌شود سولامارژین به زودی به عنوان یک داروی مؤثر ضد سرطان مطرح شود و مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، به خاطر حمایت مالی در اجرای این مطالعه (گرانت شماره‌ی ۹۳۱۰۴۹) تشکر می‌کنند. نتایج این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی کارشناسی ارشد بیوشیمی بوده است.

References

1. Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. Breast Cancer Res 2008; 10(Suppl 1): S2.
2. Samant RS, Shevde LA. Recent advances in anti-angiogenic therapy of cancer. Oncotarget 2011; 2(3): 122-34.
3. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. Cancer Res 2005; 65(10): 3967-79.
4. Madhusudan S, Harris AL. Drug inhibition of angiogenesis. Curr Opin Pharmacol 2002; 2(4): 403-14.
5. Yance DR, Jr., Sagar SM. Targeting angiogenesis with integrative cancer therapies. Integr Cancer Ther 2006; 5(1): 9-29.
6. Atanu FO, Ebiloma UG, Ajayi EI. A review of the pharmacological aspects of Solanum nigrum Linn. Biotechnology and Molecular Biology Revie 2011; 6(1): 001-7.
7. An L, Tang JT, Liu XM, Gao NN. Review about mechanisms of anti-cancer of Solanum nigrum. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2006; 31(15): 1225-6, 1260. [In Chineses].
8. Tang Z, Zhang Y, Li N, Xu L, Zhao B, Xiao W, et al. Extraction, purification technology and antineoplastic effects of solamargine. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2011; 36(16): 2192-5. [In Chineses].
9. Sun L, Zhao Y, Yuan H, Li X, Cheng A, Lou H. Solamargine, a steroidal alkaloid glycoside, induces oncosis in human K562 leukemia and squamous cell carcinoma KB cells. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67(4): 813-21.
10. Sun L, Zhao Y, Li X, Yuan H, Cheng A, Lou H. A lysosomal-mitochondrial death pathway is induced by solamargine in human K562 leukemia cells. Toxicol In Vitro 2010; 24(6): 1504-11.
11. Shiu LY, Liang CH, Chang LC, Sheu HM, Tsai EM, Kuo KW. Solamargine induces apoptosis and enhances susceptibility to trastuzumab and epirubicin in breast cancer cells with low or high expression levels of HER2/neu. Biosci Rep 2009; 29(1): 35-45.
12. Shiu LY, Liang CH, Huang YS, Sheu HM, Kuo KW. Downregulation of HER2/neu receptor by solamargine enhances anticancer drug-mediated cytotoxicity in breast cancer cells with high-expressing HER2/neu. Cell Biology and Toxicology 2008; 24(1): 1-10.
13. Liang CH, Shiu LY, Chang LC, Sheu HM, Tsai EM, Kuo KW. Solamargine Enhances HER2 Expression and Increases the Susceptibility of Human Lung Cancer H661 and H69 Cells to Trastuzumab and Epirubicin. Chem Res Toxicol 2008; 21(2): 393-9.
14. Liang CH, Liu LF, Shiu LY, Huang YS, Chang LC, Kuo KW. Action of solamargine on TNFs and cisplatin-resistant human lung cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2004; 322(3): 751-8.
15. Li X, Zhao Y, Wu WK, Liu S, Cui M, Lou H. Solamargine induces apoptosis associated with p53 transcription-dependent and transcription-independent pathways in human osteosarcoma U2OS cells. Life Sci 2011; 88(7-8): 314-21.
16. Kuo KW, Hsu SH, Li YP, Lin WL, Liu LF, Chang LC, et al. Anticancer activity evaluation of the solanum glycoalkaloid solamargine. Triggering apoptosis in human hepatoma cells. Biochem Pharmacol 2000; 60(12): 1865-73.
17. Ding X, Zhu FS, Li M, Gao SG. Induction of apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells by solamargine from Solanum nigrum L. J Ethnopharmacol 2012; 139(2): 599-604.
18. Shiu LY, Chang LC, Liang CH, Huang YS, Sheu HM, Kuo KW. Solamargine induces apoptosis and sensitizes breast cancer cells to cisplatin. Food Chem Toxicol 2007; 45(11): 2155-64.
19. Li X, Zhao Y, Ji M, Liu SS, Cui M, Lou HX. Induction of actin disruption and downregulation of P-glycoprotein expression by solamargine in multidrug-resistant K562/A02 cells. Chin Med J (Engl) 2011; 124(13): 2038-44.
20. Sadeghnia HR, Ghorbani Hesari T, Mortazavian SM, Mousavi SH, Tayarani-Najaran Z, Ghorbani A. Viola tricolor induces apoptosis in cancer cells and exhibits antiangiogenic activity on chicken chorioallantoic membrane. Biomed Res Int 2014; 2014: 625792.
21. Ruggiero M, Bottaro DP, Liguri G, Gulisano M, Peruzzi B, Pacini S. 0.2 T magnetic field inhibits angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. Bioelectromagnetics 2004; 25(5): 390-6.
22. Harris AL. Angiogenesis as a new target for cancer control. EJC Suppl 2003; 1(2): 1-12.
23. Xu Y, Pan RL, Chang Q, Qin M, Liu Y, Tang JT. Experimental study of Solanum nigrum on inhibiting angiogenesis in chick chorioallantoic membrane. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2008; 33(5): 549-52. [In Chineses].
24. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. J Cell Mol Med 2005; 9(2): 267-85.
25. Sani IK, Marashi SH, Kalalinia F. Solamargine inhibits migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 expression and activity. Toxicol In Vitro 2015; 29(5): 893-900.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9091 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018

Received: 29.10.2019

Accepted: 13.02.2018

Evaluation of the Effects of Solamargine Extracted from Solanum Nigrum as an Angiogenesis Inhibitor

Sodabeh Akbari[1], Fatemeh Kalalinia[2]

Original Article

Abstract

Background: Solamargine is one of asteroid-glycoalkaloids existing in Solanum nigrum Linn. Different studies have shown the cytotoxic effects of solamargine on the wide various cancer cell types. Angiogenesis is the factor that helps invasion and metastasis of tumors. Therefore, inhibition of angiogenesis is the target of many clinical treatments. In this study, we evaluated the effects of solamargine on inhibition of angiogenesis.

Methods: The effects of solamargine on the angiogenesis was assessed using chicken chorioallantoic membrane (CAM) model that is a known method for studying angiogenesis in vivo. So, Ross fertilized eggs were divided into five groups including control, sham exposed [treated by phosphate buffered saline (PBS)], and treated with various concentrations of solamargine (5, 10, and 20 µM). At the end of each experiment, chicken chorioallantoic membranes were photographed by research photostereomicroscope, and the number and length of vessels were measured.

Findings: Solmargine could significantly decrease the number and length of vessels in a dose-dependent manner. As, the most inhibitory was seen by solmargine 20 µM (number: 5.31 ± 1.80, length: 60.88 ± 7.31 µm) in compare with control group (number: 23.88 ± 2.67, length: 119.39 ± 8.87 µm).

Conclusion: The results proposed that solmrgine has significant inhibitory effects on the angiogenesis.

Keywords: Angiogenesis, Chorioallantoic membrane, Solanum nigrum, Solamargine

Citation: Akbari S, Kalalinia F. **Evaluation of the Effects of Solamargine Extracted from Solanum Nigrum as an Angiogenesis Inhibitor.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1956-61.

1- Department of Biochemistry, School of Biology Science, Higher Education Institute of Rab-Rashid, Tabriz, Iran
2- Associate Professor, Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Sodabeh Akbari, Email: kalaliniaf@mums.ac.ir

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9109 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۱۶

ارزیابی افسردگی، اضطراب و استرس در داوطلبان اهدای کلیه غیر فامیل

محمدرضا شعربافچی[۱]، فاطمه رجبی[۱]، علیرضا حق‌شناس[۲]، نرگس معتمدی[۳]، سیده زینب موسوی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پیوند کلیه، قطعی‌ترین روش درمان بیماران مبتلا به مرحله‌ی آخر بیماری کلیوی می‌باشد. پیوند از فرد زنده نتایج مطلوب‌تری دارد و میزان رد پیوند حاد، کمتراز پیوند از افراد دچار مرگ مغزی می‌باشد. ایران تنها کشوری است که فروش کلیه به صورت قانونی در آن انجام می‌گیرد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی میزان افسردگی، اضطراب و استرس در افراد فروشنده‌ی کلیه با جمعیت طبیعی انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی که در سال ۱۳۹۵ در مراکز درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت، ۸۵ اهدا کننده‌ی کلیه به عنوان گروه مورد به صورت سرشماری وارد مطالعه شدند و تعداد ۸۴ نفر افراد جمعیت عمومی (گروه شاهد) همگن از نظر سن و تحصیلات، به عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. پرسش‌نامه‌ی Depression, anxiety and stress scale (DASS) توسط دو گروه پاسخ داده شد و اطلاعات دموگرافیک ثبت گردید. آنالیز داده‌ها از طریق آنالیز توصیفی و آنالیز تحلیلی با استفاده از آزمون‌های آماری t، χ^2 و نرم‌افزار SPSS انجام شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: گروه مورد و گروه شاهد از نظر سن ($P = ۰/۱۳۳$)، وضعیت تأهل ($P = ۰/۱۰۵$)، تعداد فرزند ($P = ۰/۰۹۱$) و سطح تحصیلات ($P = ۰/۲۶۴$) تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما افراد دو گروه از نظر درآمد ($P < ۰/۰۰۱$) و شغل ($P < ۰/۰۰۱$) متفاوت بودند. همچنین، افراد دو گروه از نظر افسردگی ($P = ۰/۱۸۲$) و استرس ($P = ۰/۲۷۶$) تفاوت معنی‌داری نداشتند، اما اضطراب در گروه مورد بالاتر بود ($P = ۰/۰۱۰$).

نتیجه‌گیری: سطح درآمد و نوع شغل، از عوامل تأثیرگذار بر تصمیم‌گیری جهت فروش کلیه در میان داوطلبان فروش کلیه است. میزان اضطراب در مورد، به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، اهدای کلیه، افسردگی، اضطراب، استرس

ارجاع: شعربافچی محمدرضا، رجبی فاطمه، حق‌شناس علیرضا، معتمدی نرگس، موسوی سیده زینب. **ارزیابی افسردگی، اضطراب و استرس در داوطلبان اهدای کلیه غیر فامیل.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۶۸-۱۹۶۲

مقدمه

پیوند کلیه، بهترین و قطعی‌ترین روش درمان بیماران مبتلا به مرحله‌ی آخر بیماری کلیوی (End stage renal disease یا ESRD) و نیازمند دیالیز می‌باشد که در ایران دیابت شیرین و پر فشاری خون، بیشترین علت زمینه‌ای ایجاد این بیماری است (۲-۱). با توجه به هزینه‌های زیاد دیالیز و آمار بروز سالیانه‌ی ۳۱۷ در میلیون نفر بیمار مبتلا به ESRD، پیوند کلیه می‌تواند به طور محسوسی هزینه‌های مراقبتی را برای جامعه و دولت کاهش دهد (۳، ۱).

کلیه‌ی پیوندی از سه منبع شامل افراد دچار مرگ مغزی (Brain death donors یا BDD)، دهندگان وابسته (Living related donors یا LRD) و دهندگان غیر وابسته (Living unrelated donors یا LURD) تهیه می‌شود. پیوند از فرد زنده، نتایج مطلوب‌تری دارد و میزان رد پیوند حاد و عوارض آن کمتر از پیوند از افراد دچار مرگ مغزی می‌باشد (۴).

پیوند کلیه به صورت LURD در بسیاری از کشورها انجام می‌شود، اما ایران تنها کشوری است که دولت ساز و کار و قوانین مدونی برای پیوند از افراد غیر وابسته وضع کرده است (۶-۵). در ایران، حدود ۷۰ درصد پیوندها از دهندگان غیر وابسته انجام می‌شود (۷).

۱- استادیار، مرکز تحقیقات روان‌تنی و گروه روان‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و پزشک خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- روان‌شناس بالینی، مرکز تحقیقات روان‌تنی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا حق‌شناس
Email: arhv@ymail.com

مطالعات متعددی جهت بررسی علت اهدا یا فروش کلیه در افرادی که خود را در معرض پیوند غیر وابسته قرار می‌دهند، انجام گرفته است. اغلب این مطالعات، حاکی از مشکلات اقتصادی در میان این افراد بوده است. بیشتر بیماران اهدا کننده‌ی این گروه، از افراد با سطح فرهنگی- اقتصادی پایین بوده‌اند. در واقع، دیده شد که سطح تحصیلات و وضعیت اقتصادی در تصمیم برای فروش کلیه مؤثر بوده است (۹-۸، ۱).

در یک مطالعه، عوارض پزشکی زیادی برای دهندگان کلیه نسبت به گروه شاهد نظیر کاهش وزن، افزایش فشار خون و افزایش کراتینین بیان شده است؛ همچنین، فروشندگان کلیه، بعد از پیوند از چیزی که به دست آورده‌اند، در مقابل آن چه که از دست داده‌اند، راضی نیستند و مشکلات اقتصادی آن‌ها برطرف نشده است (۱۰).

پیوند کلیه، عوارض پزشکی و روان‌شناختی چه برای دهنده و چه برای گیرنده به همراه دارد. اگر چه بعضی مطالعات بین‌المللی، تفاوت معنی‌داری در عوارض ناشی از پیوند بین گیرنده و دهنده‌ی کلیه با جامعه‌ی عادی پیدا نکردند (۱۲-۱۱). بر اساس یک مطالعه، کیفیت زندگی گروه LURD در ایران پس از پیوند، کمتر از گروه LRD می‌باشد (۵).

از آن جایی که فروش کلیه به این شکل فقط در ایران انجام می‌شود و از طرفی، پی‌گیری ضعیف دهندگان و گیرندگان در ایران، متأسفانه اطلاعات کمی راجع به کیفیت زندگی و سلامت روانی اهدا کنندگان غیر وابسته قبل و بعد از پیوند در دسترس است (۱۳).

مطالعات نشان داده است که وضعیت روان‌شناختی و نوع مکانیسم‌های تطابقی افراد در توانایی آن‌ها برای حل مشکلات زندگی تأثیرگذار است و افراد با سطح استرس بالا، نوع شخصیت و مکانیسم‌های تطابقی متفاوتی از سایر افراد دارند (۱۵-۱۴)، اما مطالعات در این زمینه بر روی دهندگان پیوند ناکافی است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی علایم افسردگی، اضطراب و استرس در داوطلبان دهنده‌ی غیر فامیل پیوند (LURD) در مقایسه با جمعیت عمومی انجام شد.

روش‌ها

طراحی مطالعه و جامعه‌ی آماری: مطالعه‌ی حاضر، از نوع مورد-شاهدی بود که در سال ۱۳۹۵ در مرکز نور و حضرت علی اصغر (ع) و درمانگاه بیماری‌های روان‌تنی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. این مطالعه، بر اساس بیانیه‌ی Helsinki در زمینه‌ی تحقیقات زیست‌پزشکی بر روی انسان‌ها طراحی شد و توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت. نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی و آسان انجام شد.

حجم نمونه با توجه به تعداد تخمینی پیوند کلیه از دهنده‌ی زنده‌ی غیر فامیل و مطالعات قبلی بر اساس محاسبه‌ی انحراف معیار بر اساس بازه‌ی نمرات پرسش‌نامه‌ی مورد استفاده با Alpha (۵ درصد)، به تعداد ۸۰ نفر برآورد شد.

معیارهای ورود عبارت از سن ۶۵-۱۸ سال، تصمیم به اهدای کلیه به گیرنده‌ی غیر فامیل و داشتن حداقل سواد خواندن و نوشتن بودند. افرادی که تمایلی به شرکت در مطالعه نداشتند، از مطالعه حذف شدند. به افراد اطمینان داده می‌شد که اطلاعات فقط در جهت اهداف پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرد و محرمانه خواهد ماند. محققین خود را متعهد می‌دانستند کلیه‌ی کدهای اخلاق در پژوهش مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی را رعایت کنند.

گروه شاهد به صورت تصادفی از میان کارمندان بیمارستان‌های دولتی شهر اصفهان که از نظر محدوده‌ی سنی، سطح تحصیلات و سطح اجتماعی با داوطلبان اهدای پیوند همگن بودند، انتخاب شدند.

ابزار سنجش: در مرحله‌ی بعد، فرم کوتاه ۲۱ موردی پرسش‌نامه‌ی Depression, anxiety and stress cale (DASS)، مورد استفاده قرار گرفت. پرسش‌نامه‌ی DASS شامل سه مقیاس طراحی شده برای اندازه‌گیری حالات هیجانی منفی در افسردگی، اضطراب و استرس در اختیار دو گروه قرار گرفت. هر مقیاس این پرسش‌نامه شامل ۱۴ مورد بود که به ۵-۲ مورد با محتوای مشابه تقسیم می‌شد. قیاس افسردگی Dysphoria، ناامیدی، بی‌ارزش بودن زندگی، بی‌میلی، کاهش علاقه، فقدان لذت و سکون را ارزیابی می‌کند. مقیاس اضطراب شامل برانگیختگی اتونوم، اثرات ماهیچه‌های عضلانی، اضطراب موقعیتی و تجربه‌ی ذهنی اضطراب می‌شود. مقیاس استرس به سطوح برانگیختگی غیر اختصاصی مزمن حساس است. این مقیاس، شامل آرامش یافتن مشکل، برانگیختگی عصبی، به راحتی ناراحت یا آشفته شدن، به راحتی تحریک‌پذیر یا بی‌قرار شدن و کم صبر بودن می‌شود. سؤالات در قالب ۴ گزینه که به ترتیب نشان دهنده‌ی افزایش میزان مواجهه و تجربه‌ی مورد سؤال در یک هفته‌ی گذشته می‌باشد، طراحی شده است. نمره‌ی افسردگی، اضطراب و استرس بر اساس مجموع نمرات سؤالات در هر قسمت محاسبه می‌شود (۱۶).

فرم کوتاه ۲۱ موردی این پرسش‌نامه، شامل ۷ مورد در هر زمینه می‌شود و نمرات در هر قسمت با ضریب ۲ محاسبه می‌گردد. این پرسش‌نامه، از پایایی درونی بالایی (α = ۰/۹۳) برخوردار است که برای مقیاس‌های افسردگی (α = ۰/۸۸)، اضطراب (α = ۰/۸۲) و استرس (α = ۰/۹۰) کارامد بوده است. فرم ۲۱ سؤالی این پرسش‌نامه توسط صاحبی و همکاران به زبان فارسی ترجمه و اعتبارسنجی شده است. پایایی نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه برای مقیاس افسردگی (α = ۰/۷۷)، اضطراب (α = ۰/۷۹) و استرس (α = ۰/۷۸) نیز تأیید

شده است (۱۷).

همچنین، اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، تأهل، تحصیلات، انگیزه‌ی اهدای عضو پیوندی و میزان درآمد ماهانه بود.

روش اجرا: پس از انتخاب افراد واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود و خروج، توضیحات کافی در خصوص اهداف طرح به افراد داده شد و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه برای شرکت در مطالعه اخذ شد. اطلاعات دموگرافیک و سوابق فردی پرسیده و در چک لیست ویژه‌ی طرح ثبت شد. سپس، پرسش‌نامه‌ی DASS به افراد تحویل شد و در مورد نحوه‌ی تکمیل آن آموزش داده شد و در صورت وجود سؤال، مسؤول مطالعه به افراد مورد مطالعه و شاهد پاسخگو بود. گروه شاهد نیز به صورت تصادفی از میان کارمندان بیمارستان‌های دولتی شهر اصفهان که از نظر محدوده‌ی سنی، سطح تحصیلات و سطح اجتماعی با داوطلبان اهدای پیوند همگن بودند، انتخاب شدند.

تجزیه و تحلیل اطلاعات: اطلاعات به دست آمده پس از کدگذاری در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد شد و از آمار توصیفی و محاسبه‌ی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. برخی از اطلاعات دموگرافیک به صورت کمی (مانند سن) و تعدادی به صورت کیفی (مانند جنس) گزارش شد. آنالیز داده‌ها از طریق آنالیز توصیفی و آنالیز تحلیلی با استفاده از آزمون‌های آماری t، χ^2 انجام شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای کنترل مخدوشگرها از آزمون ANCOVA استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۸۵ فرد دهنده‌ی کلیه (گروه مورد) با میانگین سنی ۲۴/۶۴ سال و ۸۴ نفر شاهد با میانگین سنی ۳۴/۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به این که تمامی افراد مورد بررسی مرد بودند، جمعیت گروه شاهد نیز از میان مردان مورد بررسی قرار گرفت. در میان اهدا کنندگان کلیه، ۱۸ نفر مجرد و سایرین متأهل بودند. در گروه شاهد، ۱۰ نفر مجرد و ۷۴ نفر متأهل بودند. در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد، صاحبان مشاغل آزاد به شکل معنی‌داری بیشتر از کارمندان بودند ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، در گروه مورد به طور معنی‌داری افراد با درآمد ماهانه کمتر از ۸۵۰ هزار تومان بیشتر بودند ($P < ۰/۰۰۱$). در سایر موارد شامل سن، وضعیت تأهل، تعداد فرزند و تحصیلات دو گروه، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. اطلاعات دموگرافیک دو گروه در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک گروه‌های مورد و شاهد

متغیر		گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
سن (سال)	۱۸–۲۵	۸ (۹/۵)	۳ (۳/۶)	۰/۱۳۳
	۲۶–۳۵	۶۱ (۷۲/۶)	۵۸ (۶۹/۰)	
	۳۶–۶۰	۱۵ (۱۷/۹)	۲۳ (۲۷/۴)	
وضعیت تأهل	مجرد	۱۸ (۲۱/۲)	۱۰ (۱۱/۹)	۰/۱۰۵
	متأهل	۶۷ (۷۸/۸)	۷۴ (۸۸/۱)	
تعداد فرزند	۰	۳۴ (۴۰/۰)	۲۷ (۳۲/۱)	۰/۰۹۱
	۱	۳۰ (۳۵/۳)	۲۱ (۲۵/۱)	
	۲	۱۶ (۱۸/۸)	۲۹ (۳۴/۵)	
	۳≤	۵ (۵/۹)	۷ (۸/۳)	
شغل	بی‌کار	۵ (۵/۹)	۱ (۱/۲)	<۰/۰۰۱
	آزاد	۷۶ (۸۹/۴)	۱۵ (۱۷/۸)	
	کارمند	۴ (۴/۷)	۶۸ (۸۱/۰)	
درآمد ماهانه	<۸۵۰۰۰۰ تومان	۴۶ (۵۴/۱)	۹ (۱۰/۸)	<۰/۰۰۱
	۸۵۰۰۰۰–۱۷۰۰۰۰۰ تومان	۳۸ (۴۴/۸)	۷۴ (۸۸/۰)	
	≤۱۷۰۰۰۰۰ تومان	۱ (۱/۱)	۱ (۱/۲)	
تحصیلات	خواندن و نوشتن	۱۲ (۱۴/۱)	۶ (۷/۱)	۰/۲۶۴
	سیکل	۴۲ (۴۹/۴)	۵۰ (۵۹/۵)	
	دیپلم	۲۶ (۳۰/۶)	۲۶ (۳۱/۰)	
	لیسانس و بالاتر	۵ (۵/۹)	۲ (۲/۴)	

جدول ۲. اطلاعات پرسش‌نامه‌ی Depression, anxiety and stress scale (DASS) در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
افسردگی	۱۲/۴۵ ± ۱/۳۲	۱۰/۵۰ ± ۰/۶۰	۰/۱۸۲
اضطراب	۱۷/۸۷ ± ۱/۸۷	۱۱/۸۸ ± ۰/۶۹	۰/۰۱۰
استرس	۱۱/۷۱ ± ۱/۰۹	۱۰/۳۳ ± ۰/۷۳	۰/۲۷۶

گروه مورد از نظر میزان افسردگی (P = ۰/۱۸۲) و استرس (P = ۰/۲۷۶) تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشتند، اما اضطراب در گروه مورد به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود (P = ۰/۰۱۰). اثر درآمد و شغل با استفاده از آزمون ANCOVA کنترل شد و نتایج همچنان نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار اضطراب بین دو گروه بود (جدول ۲).

بحث

مطالعات متعددی در رابطه با وضعیت روان‌شناختی فعالیت بدنی و کیفیت زندگی در میان افراد اهدا کننده‌ی کلیه و گیرندگان کلیه صورت گرفته است. همچنین، تعداد مطالعات در رابطه با وضعیت روان‌شناختی پس از نفرکتومی در LURD گسترده است. با این وجود، مطالعات در رابطه با علت فروش کلیه و بررسی شرایط روانی- اجتماعی افراد که منجر به تصمیم جهت فروش کلیه می‌گردد، محدود می‌باشند. از دلایل محدودیت در تعداد مطالعات موجود، شرایط فروش کلیه است که با این ساز و کار تنها در کشور ایران صورت می‌پذیرد (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی و مقایسه‌ی وضعیت روانی- اجتماعی در میان افراد فروشنده‌ی کلیه و جمعیت همگن از افراد معمول جامعه پرداخته شد.

در مطالعه‌ی حاضر، فروشنده‌های کلیه از نظر سن تفاوت معنی‌داری با افراد شاهد نداشتند. اگر چه به صورت میانگین جمعیت، گروه شاهد ۱۰ سال مسن‌تر از گروه مورد بررسی بودند، اما در مجموع گروه‌های سنی تفاوت معنی‌داری یافت نشد. از طرف دیگر، وضعیت تأهل دو گروه متفاوت نبود و در هر دو گروه بیشتر افراد شرکت کننده متأهل بودند. دو گروه مورد و شاهد از لحاظ تعداد فرزندان و تحصیلات نیز تفاوت معنی‌داری نداشتند؛ اگر چه در مجموع درصد افراد با تحصیلات مقطع راهنمایی و پایین‌تر در میان گروه مورد بالاتر بود. نکته‌ی قابل توجه بعدی، تفاوت معنی‌دار دو گروه از لحاظ شغل و درآمد می‌باشد. آن چه در گروه مورد به وضوح بیشتر یافت می‌شد، درآمد پایین افراد است. از طرف دیگر، با وجود این که بیشتر افراد هر دو گروه شاغل بودند و تعداد افراد بی‌کار در دو گروه زیاد نبود، اما در گروه مورد بیشتر افراد شغل آزاد داشتند؛ در حالی که در گروه شاهد، اغلب کارمند بودند. شاید این فرضیه که درآمد ثابت کارمندی منجر به کاهش اقدام افراد جهت فروش کلیه می‌گردد، منطقی باشد.

در مطالعه‌ی قهرمانی و همکاران، مشابه مطالعه‌ی حاضر، بیشتر افراد مرد بودند. همچنین، ۸۰ درصد افرادی که برای فروش کلیه اقدام کردند، متأهل بودند و ۸۴ درصد ایشان درآمد پایینی داشتند (۸). قدس، در مطالعه‌ی دیگری، نتایج مشابهی را گزارش نمود (۱۸) و در مطالعه‌ی ملکوتیان و همکاران، ۸۱ درصد افراد، درآمد پایینی داشتند (۱).

Zhao و همکاران در مطالعه‌ی خود در کشور چین، بیش از ۹۶ درصد افراد دهنده‌ی کلیه را متأهل گزارش کردند. مشابه با مطالعه‌ی حاضر، بیشتر دهندگان کلیه در مطالعه‌ی آن‌ها، سواد دانشگاهی نداشتند، اما نکته‌ی قابل توجه در گروه مورد بررسی مطالعه‌ی چین، برابری افراد فقیر و افراد با درآمد متوسط بوده است (۱۹).

تعداد مطالعات در رابطه با دلایل روان‌شناختی افراد اقدام کننده به فروش کلیه پیش از این اقدام بسیار معدود است. این در حالی است که در کشور آمریکا، بر اساس راهنماهای طراحی شده، دهندگان قبل از پیوند تحت مشاوره‌ی روان‌پزشکی قرار می‌گیرند تا از اهدای عضو تنها به لحاظ مشکلات و فشار مالی و آثار و تبعات آن در زندگی فرد دهنده‌ی عضو، پیش‌گیری شود (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر، افراد گروه‌های مورد و شاهد با استفاده از پرسش‌نامه‌ی DASS مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که افراد فروشنده‌ی کلیه از نظر امتیاز افسردگی و نیز استرس تفاوت معنی‌داری با افراد گروه شاهد نداشتند، اما امتیاز اضطراب در گروه فروشنده‌ی کلیه به صورت معنی‌داری بالاتر بود. این اضطراب، می‌تواند ناشی از وضعیت اقتصادی ضعیف و یا شرایط ناپایدار شغلی و یا ناشی از تصمیم برای اهدای عضو باشد که اقدامی تهاجمی و برگشت ناپذیر است. با این حال، تأثیر وجود اضطراب بر اخذ چنین تصمیمی، جای سؤال دارد و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه است؛ چرا که اضطراب می‌تواند نقش بازدارنده نیز برای اخذ تصمیمات پرخطر این چنینی داشته باشد.

مطالعات بسیار زیادی شرایط افراد دهنده‌ی کلیه را پیش از عمل و بعد از آن مقایسه نموده‌اند. نقوی و همکاران، در مطالعه‌ی خود بیان داشته‌اند که درد و نگرانی در مورد ادامه‌ی زندگی با یک کلیه، تأثیر روان‌تنی منفی قابل توجهی در میان فروشندگان کلیه داشته است

(۲۱). در مطالعه‌ی دیگری عوارض روان‌شناختی زیادی برای دهندگان عضو نسبت به گروه شاهد بیان شده و فروشندگان بعد از پیوند از چیزی که به دست آورده‌اند در مقابل آنچه که داده‌اند، راضی نیستند و مشکلات اقتصادی آن‌ها برطرف نشده است (۱۰).

مطالعه‌ی Tanriverdi و همکاران، نشان داد که میزان افسردگی در گروه مورد و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد. این یافته‌ها با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. این در حالی است که میزان افسردگی به صورت معنی‌داری در افراد دریافت کننده‌ی پیوند نسبت به گروه شاهد و نیز گروه فروشنده‌ی کلیه بیشتر گزارش گردید. در ادامه، بیان داشتند که میزان اضطراب در دهندگان کلیه در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری ندارد. این یافته، با نتایج مطالعه‌ی حاضر در تضاد است. همچنین، گروه دریافت کننده‌ی کلیه، اضطراب بیشتری در قیاس با دو گروه شاهد و دهنده داشتند (۲۲).

Frade و همکاران، در مطالعه‌ی خود به مقایسه‌ی فعالیت فیزیکی، فعالیت روزمره، سلامت روان، اضطراب و افسردگی افراد فروشنده‌ی کلیه پیش و پس از عمل جراحی پرداخته‌اند. در این مطالعه، افسردگی و اضطراب به شکل معنی‌داری پس از جراحی کاهش یافته بود. به علاوه، میزان این اختلالات روان‌شناختی، با گذر زمان کاهش چشم‌گیری داشت (۲۳).

Wiedebusch و همکاران، در مطالعه‌ای در کشور آلمان به بررسی وضعیت روان‌پزشکی اهداکنندگان کلیه پس از اهدای کلیه و نه پیش از آن پرداخته‌اند. در مطالعه آنان، توانایی کنار آمدن با اهدای عضو و نه فروش عضو و نیز سلامت ذهنی اهدا کنندگان پس از عمل جراحی تا ۹۰ درصد گزارش گردید؛ تا حدی که افراد اهدا کننده، تا ۹۶ درصد اعلام داشتند که بار دیگر نیز حاضر به انجام چنین کاری هستند. این نکته نیز قابل ذکر است که علایم اضطراب و افسردگی در اهدا کنندگان هنگام بستری و پیش از انجام عمل جراحی بالاتر از حد انتظار بود. این نتیجه‌ی متناقض را می‌توان با ارایه‌ی دو فرضیه بررسی کرد. از طرفی، این مسأله که اهدا کنندگان کلیه پیش از عمل ارزیابی می‌گردند که دهندگان عضو، به علت مسایل مالی و از روی اضطرار مالی اقدام به اهدای عضو نکرده باشند و از طرف دیگر، پی‌گیری و مشاوره‌های روان‌شناختی پس از عمل به بیماران کمک می‌کند که بهتر با مسأله‌ی اهدای عضو کنار بیایند. این فرضیه از آن جایی است که بیماران پیش از عمل، استرس و افسردگی بالایی دارند؛ در حالی که پس از آن، تا ۹۰ درصد حاضر به تکرار این عمل هستند (۲۴).

در مطالعه‌ی Chapman و Cox در انگلستان، وضعیت افسردگی، درد و استرس در میان سه گروه بیمار شامل افرادی که به هر دلیل تحت جراحی لاپاراتومی قرار گرفتند، اهدا کنندگان کلیه و نیز گیرندگان کلیه بررسی شد. در این مطالعه، هر سه گروه سطح بالایی از درد، افسردگی و استرس را پیش از عمل جراحی داشتند که در فاصله‌ی ۲۴ ساعت پس از جراحی به صورت چشم‌گیری کاهش یافت، اما بار دیگر ۴۸ ساعت بعد افزایش یافت. یافته‌های این مطالعه، نشان داد که استرس و افسردگی در میان دو گروه دریافت کننده و اهدا کننده، بالاتر از گروه سوم بود و مهم‌تر این که افسردگی و استرس در گروه اهدا کننده، بالاتر از گیرندگان بود (۲۵).

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی کیفیت زندگی این افراد پس از فروش کلیه با قبل از آن بررسی و مقایسه شود و همچنین، بهینه‌سازی زندگی آن‌ها با جلسات مشاوره‌ی روان‌شناختی پیش از فروش کلیه جهت بررسی توانایی تطابقی و اختلالات روان‌شناختی این افراد و مهم تر از آن پس از عمل جراحی مورد مطالعه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری نهایی این که سطح درآمد و نوع شغل و در واقع، ثبات اقتصادی از عوامل تأثیرگذار بر تصمیم‌گیری جهت فروش کلیه می‌باشند. علاوه بر آن، بر خلاف میزان افسردگی و استرس، میزان اضطراب در افراد فروشنده‌ی کلیه به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه و همچنین، از همکاری انجمن حمایت از بیماران کلیوی شهر اصفهان و خیریه‌ی حضرت ابوالفضل (ع) تشکر می‌نمایند. مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۵۲۳۷ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت مالی مرکز تحقیقات روان‌تنی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

1. Malakoutian T, Hakemi MS, Nassiri AA, Rambod M, Haghighi AN, Broumand B, et al. Socioeconomic status of Iranian living unrelated kidney donors: A multicenter study. Transplant Proc 2007; 39(4): 824-5.
2. Ghods AJ, Savaj S. Iranian model of paid and regulated living-unrelated kidney donation. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(6): 1136-45.
3. Mahdavi-Mazdeh M. The Iranian model of living renal transplantation. Kidney Int 2012; 82(6): 627-34.
4. Dew MA, Jacobs CL, Jowsey SG, Hanto R, Miller C, Delmonico FL. Guidelines for the psychosocial evaluation of living unrelated kidney donors in the United States. Am J Transplant 2007; 7(5): 1047-54.
5. Einollahi B, Taheri S. Renal transplantation practice

in Iran and the Middle East: Report from Iran and a review of the literature. Ann Transplant 2008; 13(1): 5-14.
6. Virzi A, Signorelli MS, Veroux M, Giammarresi G, Maugeri S, Nicoletti A, et al. Depression and quality of life in living related renal transplantation. Transplant Proc 2007; 39(6): 1791-3.
7. Einollahi B. Iranian experience with the non-related renal transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl 2004; 15(4): 421-8.
8. Ghahramani N, Rizvi SA, Padilla B. Paid donation: A global view. Adv Chronic Kidney Dis 2012; 19(4): 262-8.
9. Timmerman L, Laging M, Westerhof GJ, Timman R, Zuidema WC, Beck DK, et al. Mental health among living kidney donors: a prospective comparison with matched controls from the general population. Am J Transplant 2015; 15(2): 508-17.
10. Naqvi SA, Rizvi SA, Zafar MN, Ahmed E, Ali B, Mehmood K, et al. Health status and renal function evaluation of kidney vendors: A report from Pakistan. Am J Transplant 2008; 8(7): 1444-50.
11. Pascazio L, Nardone IB, Clarici A, Enzmann G, Grignetti M, Panzetta GO, et al. Anxiety, depression and emotional profile in renal transplant recipients and healthy subjects: A comparative study. Transplant Proc 2010; 42(9): 3586-90.
12. Lopes A, Frade IC, Teixeira L, Almeida M, Dias L, Henriques AC. Quality of life assessment in a living donor kidney transplantation program: evaluation of recipients and donors. Transplant Proc 2013; 45(3): 1106-9.
13. Noorbala MH, Rafati-Shaldehi H, Azizabadi-Farahani M, Assari S. Renal transplantation in Iran over the past two decades: A trend analysis. Transplant Proc 2007; 39(4): 923-6.
14. Panchu P, Ali S, Thomas T. The interrelationship of personality with stress in medical students. Int J Clin Exp Physiol 2016; 3(3): 134-9.
15. Sharif F, Parsnia A, Mani A, Vosoghi M, Setoodeh G. Comparison of personality traits, coping styles, and psychiatric disorders in adult suicidal and non-suicidal individuals. Int J Community Based Nurs Midwifery 2014; 2(3): 148-56.
16. Brown TA, Chorpita BF, Korotitsch W, Barlow DH. Psychometric properties of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) in clinical samples. Behav Res Ther 1997; 35(1): 79-89.
17. Sahebi A, Asghari MJ, Salari RS. Validation of Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) for an Iranian population. Developmental Pscychology 2005; 1(4): 36-54. [In Persian].
18. Ghods AJ. Changing ethics in renal transplantation: presentation of Iran model. Transplant Proc 2004; 36(1): 11-3.
19. Zhao WY, Zeng L, Zhu YH, Wang LM, Zhou MS, Han S, et al. Psychosocial evaluation of Chinese living related kidney donors. Clin Transplant 2010; 24(6): 766-71.
20. Fallahzadeh MK, Jafari L, Roozbeh J, Singh N, Shokouh-Amiri H, Behzadi S, et al. Comparison of health status and quality of life of related versus paid unrelated living kidney donors. Am J Transplant 2013; 13(12): 3210-4.
21. Naqvi SA, Ali B, Mazhar F, Zafar MN, Rizvi SA. A socioeconomic survey of kidney vendors in Pakistan. Transpl Int 2007; 20(11): 934-9.
22. Tanriverdi N, Ozcurumez G, Colak T, Duru C, Emiroglu R, Zileli L, et al. Quality of life and mood in renal transplantation recipients, donors, and controls: preliminary report. Transplant Proc 2004; 36(1): 117-9.
23. Frade IC, Fonseca I, Dias L, Henriques AC, Martins LS, Santos J, et al. Impact assessment in living kidney donation: psychosocial aspects in the donor. Transplant Proc 2008; 40(3): 677-81.
24. Wiedebusch S, Reiermann S, Steinke C, Muthny FA, Pavenstaedt HJ, Schoene-Seifert B, et al. Quality of life, coping, and mental health status after living kidney donation. Transplant Proc 2009; 41(5): 1483-8.
25. Chapman CR, Cox GB. Anxiety, pain, and depression surrounding elective surgery: a multivariate comparison of abdominal surgery patients with kidney donors and recipients. J Psychosom Res 1977; 21(1): 7-15.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9109 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Received: 02.11.2017

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018 Accepted: 07.12.2017

Evaluation of Depression, Anxiety, and Stress among Unrelated Kidney Donors

Mohammad Reza Sharbafchi[1], Fatemeh Rajabi[1], Alireza Haghshenas[2], Narges Motamedi[3], Seyedeh Zeinab Mousavi[4]

Original Article

Abstract

Background: Kidney transplantation is the most absolute approach for treatment of end-stage renal disease. Transplantation from a living donor has better outcomes and less rate of acute rejection in comparison to brain-death donors. Iran is the only country in which kidney vending is legal. In this study, we have aimed to assess depression, anxiety, and stress in kidney vendors and compare with control group.

Methods: This case-control study was conducted in centers affiliated to Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, during 2016-2017. 85 living donors were included as cases, and 84 age- and education-matched persons as controls. The questionnaire of Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) was filled by both groups and demographics were recorded. Data were analyzed through using Student t and chi-square tests via SPSS software.

Findings: Kidney donors and controls were not different in terms of age (P = 0.133), marital status (P = 0.105), number of kids (P = 0.091), and level of education (P = 0.264), but members of two groups were different in terms of income and occupation (P < 0.001 for both). In addition, members of two groups were not different in terms of depression (P = 0.182) and stress (P = 0.276), but kidney donors had higher score of anxiety (P = 0.010).

Conclusion: Income level and type of occupation were effective factors on decision making of kidney vending in kidney vendors. Anxiety level was significantly higher in kidney vendors in comparison to control group in this study. It is recommended to find sources etiology in further studies.

Keywords: Kidney transplantation, Kidney donation, Depression, Anxiety, Stress

Citation: Sharbafchi MR, Rajabi F, Haghshenas A, Motamedi N, Mousavi SZ. **Evaluation of Depression, Anxiety, and Stress among Unrelated Kidney Donors.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1962-8.

1- Assistant Professor, Psychosomatic Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Preventive and Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Clinical Psychologist, Psychosomatic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Alireza Haghshenas, Email: arhv@ymail.com

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9166 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۱۶

بررسی میزان تغییر پلاکت و عوامل مؤثر بر آن پس از تزریق پلاکتی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی

بابک علی کیایی[۱]، سحر دشتی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هموستاز روند همودینامیکی است که پلاکت و جدار عروق در آن نقش اصلی را ایفا می‌کند. درمان با تزریق پلاکت، یک مراقبت استاندارد برای بیماران ترومبوسیتوپنیک محسوب می‌شود. در طی سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در زمینه‌ی شواهد بالینی تزریق پلاکتی وجود داشته است. با این وجود، مطالعات پیرامون میزان کارآمدی تزریق پلاکت در بیماران، بسیار محدود است. مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان تغییر پلاکت و عوامل مؤثر بر آن پس از تزریق پلاکتی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به ترمبوسیتوپنی که طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان تحت تزریق پلاکتی قرار گرفتند، انجام شد. سطح پلاکت خون بیماران قبل و بعد از عمل اندازه‌گیری و عوامل تأثیرگذار بر تغییر آن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین تعداد پلاکت خون بعد از تزریق پلاکت به طور معنی‌داری بیشتر از میانگین آن قبل از تزریق پلاکت است ($P = ۰/۰۰۱$). عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون داشتند ($P < ۰/۰۵۰$). عامل خون‌ریزی، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشت ($P > ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه‌ی کنونی و تأثیر عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین در تغییر تعداد پلاکت خون پس از تزریق، تصمیم‌گیری در مورد تزریق پلاکت بسیار وابسته به عوامل متعددی است و باید بر اساس شرایط بیمار باشد.

واژگان کلیدی: پلاکت خون، ترومبوسیتوپنی، تزریق پلاکتی

ارجاع: علی کیایی بابک، دشتی سحر. **بررسی میزان تغییر پلاکت و عوامل مؤثر بر آن پس از تزریق پلاکتی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۷۳-۱۹۶۹

مقدمه

پلاکت در ایجاد و حفظ روند همودینامیکی هموستاز نقش مهمی را ایفا می‌کند. فراورده های پلاکتی، از اواخر دهه ی ۱۹۶۰ به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفت. سالانه در جهان حدود ۱۰ میلیون تزریق پلاکتی انجام می‌شود (۱). تعداد طبیعی پلاکت ۴۰۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ عدد در میکرولیتر است. میزان کمتر از این مقدار، به عنوان ترومبوسیتوپنی در نظر گرفته می‌شود. مقدار توصیه شده‌ی پلاکت در فرد نیازمند تزریق پلاکت، یک واحد به ازای هر ۱۰ کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. انتظار می‌رود هر واحد پلاکت، مقدار پلاکت را در فرد دریافت کننده، ۱۰-۵ هزار واحد در میکرولیتر افزایش دهد (۲).

در طی سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در زمینه‌ی شناخت ساختار پلاکت و شواهد بالینی تزریق پلاکتی و دز مناسب تزریق و همچنین، عوارض تزریق در بیماران وجود داشته است. با این وجود، نتایج تحقیقات در زمینه‌ی این که چگونه محصولات پلاکتی و انتقال آن‌ها در بیماران می‌تواند بهینه باشد، متعارض است (۳). از آن جایی که این فرایند هزینه‌بر است و برای بیمار مخاطراتی در پی دارد، لازم است تصمیم‌گیری در مورد اندیکاسیون تزریق آن محتاطانه صورت گیرد (۶-۴). مطالعاتی که تا کنون پیرامون میزان کارآمدی تزریق پلاکت در بیماران انجام شده است، بسیار محدود است.

از عوامل تأثیرگذار بر کاهش سطح پلاکتی بعد از تزریق خون، می‌توان تعداد حداقل دو حاملگی، جنس مذکر، اسپلنومگالی، خونریزی، تب، عفونت، انعقاد منتشر داخل عروقی، عدم سازگاری ABO، قد و وزن بالا، تعداد بالای تزریق های پلاکتی قبلی، دریافت هپارین و آمفوتریسین را نام برد. از عوامل پلاکتی که با پاسخ کاهش

۱- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سحر دشتی
Email: sahardashti70@yahoo.com

یافته به تزریق خون همراه هستند، می‌توان به مواجهه با تابش اشعه‌ی ماورای بنفش و رادیاسیون گاما اشاره نمود (۷). برخی مطالعات، کاهش پیش رونده در میزان افزایش بعد از تزریق پلاکت را طی ۱، ۱۸ و ۲۴ ساعت گزارش کرده‌اند (۸).

مطالعاتی که تا کنون انجام شده است، بیشتر به بررسی علل تأثیرگذار بر میزان افزایش پلاکتی پرداخته است. مطالعات پیرامون میزان افزایش سطح پلاکت در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی پس از تزریق بسیار محدود می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین افزایش سطح پلاکت به دنبال تزریق پلاکت در بیماران بستری در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان به انجام رسیده است.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی گذشته‌نگر در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان انجام گرفت. ۴۱ پرونده مورد بررسی قرار گرفت که ۳۵ عدد از آن‌ها واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند. در این مطالعه، ۳۵ بیمار بستری مبتلا به ترومبوسیتوپنی که تحت تزریق پلاکت قرار گرفتند، سن بالای سال داشتند و بین سال‌های ۹۴-۱۳۹۲ بستری بوده‌اند، وارد مطالعه شدند. در مطالعه‌ی حاضر، تعداد پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در میکرولیتر به عنوان ترومبوسیتوپنی در نظر گرفته شد. پرونده‌ی بیمار به صورت کامل مرور شده و بر اساس سوابق قبلی ثبت شده در پرونده با توجه به شرح حال کارورز و دستیار و مدارک ضمیمه شده ی پرونده ی بیمار (که با توجه به بستری بودن بیمار به صورت کامل ثبت شده است)، مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح پلاکت خون بیماران ۱ ساعت قبل از تزریق پلاکت و ۲۴ ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شد. میزان افزایش سطح پلاکت در بیماران بر حسب متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران تعیین و مقایسه شد.

داده های مطالعه بعد از جمع آوری و رفع نقص، وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری χ^2، t و Paired t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۳۵ بیمار شامل ۱۹ زن (۵۴ درصد) و ۱۶ مرد (۴۶ درصد) وارد مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۷/۸ ± ۳۱/۳ سال بود (جدول ۱). ۱۲ بیمار (۳۴ درصد) سابقه‌ی تزریق قبلی پلاکت داشتند. میانگین تعداد دفعات تزریق پلاکت در بیماران ۱ ± ۳ بار بود. میانگین تعداد واحد دریافت پلاکت قبلی در بیمارانی که در گذشته تحت تزریق پلاکت قرار گرفته بودند، ۳/۴ ± ۱۴/۱ بود.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران (n = ۳۵)

متغیر	مقدار
سن (سال)	۷/۸ ± ۳۱/۳
جنس(زن/مرد)	۱۶/۱۹
قد (سانتی‌متر)	۹/۸ ± ۱۶۸/۶
وزن (کیلوگرم)	۶/۷ ± ۶۸/۱
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۷/۲ ± ۲۴/۰

عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین، تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون داشتند ($P < ۰/۰۵۰$)، اما عامل خونریزی تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این مورد نداشت (جدول ۲).

میانگین تعداد پلاکت ۱ ساعت قبل از تزریق در بیماران ۷۲۵۰ ± ۴۸۳۰۰ عدد در میکرولیتر و میانگین تعداد پلاکت

جدول ۳. تأثیر عوامل مختلف بر میانگین تعداد پلاکت‌های خون قبل و بعد از تزریق

متغیر		تعداد (درصد)	میانگین تفاضل ± انحراف معیار قبل و بعد از تزریق	افزایش تعداد پلاکت به ازای دریافت هر واحد	مقدار P
جنسیت	مرد	۱۶ (۴۶)	۵۱۰۰ ± ۷۹۲۵۰	۱۴۷۰	۰/۰۳۱
	زن	۱۹ (۵۴)	۹۶۹۰ ± ۴۳۷۶۰	۴۵۸۰	
خونریزی	بله	۱۴ (۴۰)	۷۶۹۰ ± ۲۰۶۵۰	۳۱۵۰	۰/۷۶۱
	خیر	۲۱ (۶۰)	۶۹۸۰ ± ۱۹۹۸۰	۳۲۸۰	
اسپلنومگالی	بله	۱۳ (۳۷)	۶۵۸۰ ± ۷۸۶۵۰	۴۸۰۱	۰/۰۴۵
	خیر	۲۲ (۶۳)	۷۶۲۰ ± ۷۰۵۷۰	۴۶۷۰	
تب	بله	۱۸ (۵۱)	۵۷۸۰ ± ۶۵۲۱۰	۲۷۰۰	۰/۰۳۸
	خیر	۱۷ (۴۹)	۶۱۸۰ ± ۷۵۳۹۰	۵۱۶۰	
هپارین	بله	۱۵ (۴۳)	۹۱۵۰ ± ۴۶۷۹۰	۶۵۰	۰/۰۰۱
	خیر	۲۰ (۵۷)	۷۱۷۰ ± ۷۳۶۹۰	۴۵۶۰	

۲۴ ساعت پس از دریافت پلاکت، ۸۱۴۰ ± ۶۲۳۷۰ عدد در میکرولیتر بود (P = ۰/۰۰۱). میانگین تعداد پلاکت در دو جنس زن و مرد قبل از تزریق تفاوت معنی‌داری نداشت (P = ۰/۰۰۱).

به ازای هر واحد پلاکت تزریق شده، ۳۳۶۵ عدد پلاکت در میکرولیتر به سطح پلاکت خون افزوده شد. ۲۳ بیمار دچار عوارض به علت تزریق شدند که شایع‌ترین عوارض به ترتیب، تب و لرز با ۱۸ مورد، راش پوستی با ۲ مورد و تنگی نفس، تپش قلب و خارش هر کدام با ۱ مورد بود.

بحث

در طی سال‌های اخیر، از میان فراورده‌های خونی تزریق Fresh frozen plasma (FFP) کاهش و تزریق پلاکت افزایش داشته است. در این مطالعه، عوامل تأثیرگذار در میزان افزایش پلاکت در بیمارانی که تحت تزریق پلاکتی قرار گرفته بودند، بررسی گردید. بر اساس یافته‌های این پژوهش، عوامل جنسیت، اسپلنومگالی، تب و هپارین تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون بعد از تزریق داشتند، اما عامل خونریزی تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این رابطه نداشت.

در مطالعه‌ی Bishop و همکاران، اسپلنومگالی و دارودرمانی بر میزان اثربخشی تزریق پلاکت تأثیر داشتند که با یافته‌های این پژوهش در یک راستا می‌باشد (۹).

در مطالعه‌ی پیرزاده و همکاران بر روی بیماران بستری در بخش هماتولوژی بیمارستان امام خمینی اردبیل که نیازمند تزریق پلاکت بودند، سطح پلاکت پیش از تزریق و ۱ و ۲۴ ساعت بعد از تزریق پلاکت اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند که ۸۰ بیمار (۵۳/۳ درصد) مذکر و ۷۰ بیمار (۴۶/۷ درصد) مؤنث بودند. میانگین سنی این بیماران، ۳۷/۶۶ سال بود. ۱۴۶ بیمار (۹۷/۳ درصد) سابقه‌ی قبلی تزریق پلاکت داشتند. میانگین تعداد دفعات تزریق پلاکت در میان بیماران ۱۲/۰۵ بار و میانگین تعداد واحد پلاکت دریافتی قبلی ۶۳/۶۵ واحد بود. ۱۴۵ بیمار (۹۶/۷ درصد) سابقه‌ی قبلی دریافت خون داشتند. با میانگین تعداد واحد خون دریافتی ۸/۹۳ واحد، ۱۲۳ بیمار (۸۲ درصد) سابقه‌ی قبلی شیمی‌درمانی داشتند، ۱۳۹ بیمار دارای بیماری زمینه‌ای بودند که Acute myeloid leukemia (AML) با ۷۶ مورد شایع‌ترین بود. ۲۶ بیمار (۱۷/۳ درصد) دارای اسپلنومگالی بودند. میانگین شمارش پلاکتی قبل از تزریق پلاکت ۱۱۸۰۰عدد در میکرولیتر، میانگین تعداد پلاکت بیماران پس از یک ساعت از دریافت پلاکت ۱۹۸۵۲ عدد در میکرولیتر و میانگین تعداد پلاکت بیماران پس از ۲۴ ساعت از دریافت پلاکت ۱۵۱۰۰عدد در میکرولیتر بود. میانگین افزایش پلاکت به ازای هر یک واحد پلاکت در ساعت اول ۱۲۰۰ عدد در میکرولیتر و افزایش پس از ۲۴ ساعت ۵۲۰ عدد در میکرولیتر محاسبه گردید. ۲۶ بیمار دچار عوارض حین تزریق شدند که شایع‌ترین عارضه، تب و لرز بود. واکاوی داده‌ها نشان داد که تنها میان میزان دریافت قبلی پلاکت بیماران با میزان تغییرات پلاکت بیماران در ساعت ۲۴ رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت (P < ۰/۰۰۱) وجود داشت (۱۰).

اگر چه در مطالعه‌ی پیرزاده و همکاران، دو روش تزریق سریع و آهسته مورد مقایسه قرار گرفته‌اند، اما در هر دو روش، افزایش تعداد پلاکت دیده شده است که با داده‌های این مطالعه هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی دیگری که توسط Arnold و همکاران انجام شد، ۲۶۱ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۱۸ نفر (۴۵/۲ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی بودند. سطح پلاکت در ۲۷ نفر، کمتر از ۵۰۰۰۰ و در ۳۷ نفر بین ۹۹۰۰۰-۵۵۰۰۰ بود و در ۵۹ نفر بین ۱۴۹۰۰۰-۱۰۰۰۰۰ بود. ۲۳ درصد از بیماران تحت تزریق پلاکت قرار گرفتند که سطح پلاکت در عرض ۴ ساعت به طور متوسط به میزان ۱۴۰۰۰ افزایش پیدا کرد. سطح پلاکت خون در ۱۳ بیمار (۴۸/۱ درصد) افزایش پیدا نکرد؛ در حالی که این بیماران، فاقد عوامل خطر زمینه‌ای عدم افزایش پلاکت بودند (۱۱). در مطالعه‌ی Arnold و همکاران، نتایجی مشابه با نتایج مطالعه‌ی حاضر به دست آمد. البته در تعدادی از بیماران بدون داشتن علل زمینه‌ای که مانع افزایش پلاکت می‌شد، تعداد پلاکت‌ها افزایش نداشت.

بیمارانی که نیاز مکرر به تزریق پلاکت دارند، به طور معمول دارای مشکلات پزشکی نظیر Disseminated intravascular coagulation (DIC)، خونریزی و عفونت‌های کنترل نشده هستند. به علاوه، این بیماران گاهی داروهای متعددی نیز استفاده می‌کنند. کلیه‌ی این عوامل می‌تواند بر میزان اثربخشی تزریق پلاکت مؤثر باشد. در توصیه‌هایی که انجمن انتقال خون امریکا با توجه به شواهد موجود منتشر کرده است، توصیه‌ی واضحی در حمایت و یا بر ضد انتقال پلاکت در بیمارانی که خونریزی عمده ندارند، نشده است (۱۲).

مطالعات قبلی در مورد میزان و اندیکاسیون و پیامد استفاده از این فراورده‌ها، نتایج بسیار متنوعی دارد (۱۶-۱۳). در برخی از مطالعات، عدم تزریق پلاکت در بیماران با پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰ که خونریزی واضح ندارند، توصیه شده است(۱۷).

ماهیت گذشته‌نگر این مطالعه، مانع آن شد تا به بررسی و تعدیل بیماری‌های زمینه‌ای و همچنین، آثار درازمدت پس از تزریق پلاکتی بپردازیم. به علاوه، ترومبوسیتوپنی در بیماران مطالعه‌ی حاضر علل گوناگونی داشت که تعمیم نتایج مطالعه را به موارد خاص دشوار می‌کند. با توجه به ماهیت گذشته‌نگر مطالعه، امکان بررسی‌های تشخیصی بیشتر و تشخیص جدید بیماری‌های زمینه‌ای فراهم نبوده است.

نتیجه‌گیری نهایی این که این پژوهش، عوامل جنسیت،

اسپلنومگالی، تب و هپارین تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون بعد از تزریق داشتند، اما عامل خونریزی، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در این رابطه ندارد. با توجه به این که تصمیم‌گیری در مورد تزریق پلاکت بسیار وابسته به عوامل متعددی در هر بیمار و مقتضی با شرایط وی می‌باشد، مطالعات آینده‌نگر با شرایط همسان بیشتر از نظر نوع بیماری و علل ترومبوسیتوپنی و با حجم نمونه‌ی کافی و در گروه‌های اختصاصی با بیماری‌های مختلف برای نتیجه‌گیری بهتر توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۵۳۶۴ مصوب معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و با حمایت مالی این معاونت به انجام رسید. بدین وسیله مراتب قدردانی و سپاس خود را از حسن همکاری خدمات خالصانه و زحمات بی‌شائبه‌ی همه‌ی دست اندر کاران به ویژه سردبیر مجله‌ی دانشکده‌ی پزشکی و عوامل این مجله‌ی وزین اعلام می‌دارد.

References

1. Lozano M, Cid J. Platelet concentrates: Balancing between efficacy and safety? Presse Med 2016; 45(7-8 Pt 2): e289-e298.
2. Foster JC, Sappenfield JW, Smith RS, Kiley SP. Initiation and termination of massive transfusion protocols: current strategies and future prospects. Anesth Analg 2017; 125(6): 2045-55.
3. Webert KE, Alam AQ, Charge SB, Sheffield WP. Platelet utilization: A Canadian Blood Services research and development symposium. Transfus Med Rev 2014; 28(2): 84-97.
4. Katus MC, Szczepiorkowski ZM, Dumont LJ, Dunbar NM. Safety of platelet transfusion: past, present and future. Vox Sang 2014; 107(2): 103-13.
5. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. Ann Thorac Surg 2006; 81(5): 1650-7.
6. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27(4): 592-8.
7. Cimo PL, Moake JL, Weinger RS, Ben-Menachem YB, Khalil KG. Heparin-induced thrombocytopenia: Association with a platelet aggregating factor and arterial thromboses. Am J Hematol 1979; 6(2): 125-33.
8. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. Vox Sang 1994; 66(3): 200-5.
9. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T, Holdsworth R, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. Blood 1988; 71(2): 383-7.
10. Pirzadeh A, Forouzanfar M, Asdaghi Z. Assessment of therapeutic platelet transfusion effectiveness in thrombocytopenic hospitalized patients in hematology unit of Emam Khomeini Hospital, Ardabil [MD Thesis]. Ardabil: Ardabil University of Medical Sciences; 2012. [In Persian].
11. Arnold DM, Crowther MA, Cook RJ, Sigouin C, Heddle NM, Molnar L, et al. Utilization of platelet transfusions in the intensive care unit: Indications, transfusion triggers, and platelet count responses. Transfusion 2006; 46(8): 1286-91.
12. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew MJ, Eder A, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. Transfusion 2010; 50(6): 1227-39.
13. Martin RC, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP. The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? J Am Coll Surg 2003; 196(3): 402-9.
14. Yamazaki S, Takayama T, Kimura Y, Moriguchi M, Higaki T, Nakayama H, et al. Transfusion criteria for fresh frozen plasma in liver resection: a 3 + 3 cohort expansion study. Arch Surg 2011; 146(11): 1293-9.
15. Ejaz A, Frank SM, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Defining transfusion triggers and utilization of fresh frozen plasma and platelets among patients undergoing hepatopancreaticobiliary and colorectal surgery. Ann Surg 2015; 262(6): 1079-85.
16. Alikiaii B, Hashemi ST, Manteghi F. Evaluation of platelet elevation after injection in patients over 40 years of age admitted hospital; a retrospective study. J Isfahan Med Sch 2007; 35(451): 1438-43. [In Persian].
17. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol 2004; 126(1): 11-28.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9166 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Received: 10.11.2017

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018 Accepted: 07.12.2017

Evaluation of Changes in Platelet Level and Influenced Factors in Patients with Thrombocytopenia

Babak Alikiaii[1], Sahar Dashti[2]

Original Article

Abstract

Background: Hemostasis is a hemodynamic process in which the platelet play a major role. Platelet transfusion is one of the effective treatments in patients with thrombocytopenia, which has been increased during the recent decades. There is limited data regard the factors that influence the amount of increase in platelet levels in patients with thrombocytopenia who undergo platelet transfusion.

Methods: 35 patients with thrombocytopenia who underwent platelet transfusion in Alzahra hospital, Isfahan, Iran, between the years 2012 and 2014 were enrolled. Platelet levels were measured 1 hour before and 24 hour after platelet transfusion. Changes in platelet levels were evaluated considering demographic and clinical characteristics of patients.

Findings: The average platelet count after platelet transfusion was significantly higher than before it ($P = 0.001$). Gender, splenomegaly, fever, and receiving heparin had significant effect on the change in platelet count ($P < 0.050$ for all) whereas bleeding had no significant effect ($P \geq 0.050$).

Conclusion: Variable factors could influence the efficacy of platelet transfusion in patients with thrombocytopenia. Future prospective studies with enough sample sizes are needed in order to warrantee the results.

Keywords: Blood platelets, Thrombocytopenia, Platelet transfusion

Citation: Alikiaii B, Dashti S. **Evaluation of Changes in Platelet Level and Influenced Factors in Patients with Thrombocytopenia.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1969-73.

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medicine Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medicine Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Sahar Dashti, Email: sahardashti70@yahoo.com

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9473 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۴

شیوع عوارض و بیماری‌های دوران نارسی در بین هزار نوزاد نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان

امیرمحمد آرمانیان[۱]، بهزاد برکتین[۲]، فاطمه سهرابی[۳]، نیما صالحی‌مهر[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه جهت تعیین فراوانی نسبی تعدادی از مهم‌ترین عوارض نارسی و مشکلات شایع این نوزادان در بین یک جمعیت حدود ۱۰۰۰ نفره از نوزادان نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم اصفهانی و اطلاع رسانی نتایج آن جهت تصمیمات بعدی انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر یک پژوهش مقطعی- توصیفی می‌باشد که در بین سال‌های ۹۵-۱۳۹۰ در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان به انجام رسید. متغیرهای دموگرافیک ۱۰۰۰ نفر از نوزاد با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم نظیر سن حاملگی هنگام تولد، وزن هنگام تولد و جنسیت نوزاد و همچنین عوارض نارسی مانند Respiratory distress syndrome (RDS)، Intraventricular hemorrhage (IVH)، Necrotizing enterocolitis (NEC)، Patent ductus arteriosus (PDA)، Chronic lung disease (CLD) و سپسیس نوزادی بررسی و ثبت گردید و مورد واکاوی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سن حاملگی هنگام تولد برابر ۲/۲۶ ± ۳۰/۱۹ هفته و میانگین وزن هنگام تولد در جمعیت تحت مطالعه، ۲۱۷/۷۷ ± ۱۲۲۳/۹۶ گرم بود. از میان ۱۰۰۰ نوزاد بررسی شده، ۷۹۸ نفر (۷۹/۶۹ درصد) مبتلا به RDS بودند که از بیشترین شیوع فراوانی نیز برخوردار بود. تعداد نوزادانی که به CLD مبتلا شدند، برابر ۸۰ نفر (۸/۰۱ درصد) بود که کمترین شیوع را داشت. همچنین، شیوع PDA، IVH، NEC و سپسیس به ترتیب ۱۴/۱، ۱۲/۶، ۸/۵ و ۲۰/۶ بود.

نتیجه‌گیری: با وجود این که بیشتر نوزادان نارس زنده در این مطالعه می‌ماندند و میزان مرگ این نوزادان بسیار کاهش یافته بود، تمامی تلاش‌ها بایستی در جهت مدیریت صحیح بیماری‌های دوران نارسی به ویژه مدیریت تنفسی نوزادان که از بیشترین فراوانی در بین نوزادان مورد مطالعه برخوردار بود، معطوف گردد. همچنین، کاهش هر چه بیشتر بیماری‌هایی که پیش‌آگهی‌های آینده را بدتر می‌کنند، نظیر IVH ، باید بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: نوزاد، نارس، بیماری

ارجاع: آرمانیان امیرمحمد، برکتین بهزاد، سهرابی فاطمه، صالحی‌مهر نیما. **شیوع عوارض و بیماری‌های دوران نارسی در بین هزار نوزاد نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم در بیمارستان‌های دانشگاهی شهر اصفهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۷۹-۱۹۷۴

مقدمه

سالانه در کشورهای مختلف نوزادان نارس زیادی متولد می‌شوند؛ به طوری که در هر سال، نزدیک ۱۵ میلیون نوزاد نارس در سراسر دنیا متولد می‌شوند و این تعداد رو به افزایش است (۱). این روزها، با وجود پیشرفت‌های زیادی که در حوزه‌ی علوم پزشکی و فن‌آوری‌های مرتبط حاصل شده است، مبحث تولد نوزادان نارس یکی از مسایل جدی و مهم مجامع علمی بشری است (۲).

امروزه، با توجه به پیشرفت‌های انجام شده، می‌توان کمک بیشتری به زنده نگهداشتن نوزادان نارس داشت (۳) و نتیجه‌ی این امر، مواجهه‌ی بیشتر با مشکلات ناشی از نارسی در نوزادان نارس می‌باشد (۴). از طرفی، با بهبود هر چه بیشتر عملکردهای مراقبتی از نوزادان بسیار نارس می‌توان تأثیر بهتری در مدیریت عوارض ناشی از نارسی این دسته از نوزادان و پیش‌آگهی تکاملی نهایی آنان داشت (۵).

۱- دانشیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- گروه روان‌شناسی، مؤسسه‌ی آموزش عالی المهدی (عج) مهر اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: بهزاد برکتین
Email: b_barekatain@med.mui.ac.ir

نوزادان نارس با عوارض نارسی متعددی نظیر بیماری‌های سندرم زجر تنفسی (Respiratory distress syndrome یا RDS)، بیماری مزمن ریه (Chronic lung disease یا CLD)، کولیت نکروزان روده‌ای (Necrotizing enterocolitis یا NEC)، باز ماندن مجرای شریانی (Patent ductus arteriosus یا PDA) و خونریزی داخل بطنی مغز (Intraventricular hemorrhage یا IVH) مواجه هستند. این مشکلات حتی می‌توانند وخیم و کشنده باشند و منجر به مرگ و میر این دسته از نوزادان نیز بشوند (۶). در مطالعات قبلی، از پره‌ماچوریتی (Prematurity) به عنوان اصلی‌ترین عامل مستعد کننده‌ی ابتلای نوزادان به بیماری‌هایی نظیر سندرم زجر تنفسی، بیماری مزمن ریوی و کولیت نکروزان روده‌ای می‌باشد و با افزایش پره‌ماچوریتی شیوع این مشکلات نیز بیشتر می‌شود (۸-۷).

با شروع قرن جدید، یک بهبود تدریجی در وضعیت بیماری و مرگ و میر نوزادان نارس مشاهده می‌شد (۹)، اما به تدریج گزارش‌های متناقضی از جوامع مختلف به چاپ رسید؛ به طوری که بعضی روند پیشرفت و بهبود در پیش‌آگهی‌های (Neonatal outcomes) نوزادی و بعضی جوامع، روند نزولی در این پیش‌آگهی‌ها را گزارش کردند (۱۵-۱۰).

به همین دلیل، به نظر می‌رسد هر جامعه باید وضعیت بروز عوارض نارسی و شیوع مشکلات شایع در این دسته از نوزادان را در سطح شهر و منطقه‌ی خود بررسی و ارزیابی کند تا در جهت بهبود شرایط نگهداری از نوزادان نارس و حتی رفع علل قابل حل عوارض دوران نارسی اقدام نماید.

بدین منظور، پژوهشگران بر آن شدند تا فراوانی نسبی تعدادی از مهم‌ترین عوارض و مشکلات شایع و میزان مرگ و میر در یک جمعیت حدود ۱۰۰۰ هزار نفره از نوزادان نارس کمتر از ۱۵۰۰ گرم در جامعه‌ی شهری اصفهان را بررسی نمایند تا بتوان از یافته‌های این مطالعه، برای تصمیمات آتی استفاده نمود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک پژوهش مقطعی- توصیفی بود که در بین سال‌های ۹۵-۱۳۹۰ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی تحت مطالعه‌ی این پژوهش، ۱۰۰۰ نفر از نوزادان تازه متولد شده و یا ارجاع داده شده به این بیمارستان ها با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم بودند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل نارسی نوزادان، وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، در دسترس بودن پرونده‌ی بیمار و همچنین، امکان تماس با خانواده جهت رفع نواقص بودند. همچنین، وجود آنومالی‌های ماژور مادرزادی وآسفیکسی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

نمونه‌گیری به صورت در دسترس بود و نمونه‌ها از هر دو بیمارستان تا تکمیل تعداد نمونه‌ها جمع‌آوری شد.

در این مطالعه، پس از هماهنگی با مسؤولین مربوط، پرونده‌ی حدود ۱۰۰۰ نوزاد نارس با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم بستری شده در بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی ارزیابی گردید و پس از احراز شرایط ورود به مطالعه، ابتدا متغیرهای دموگرافیک نظیر سن حاملگی هنگام تولد، وزن هنگام تولد و جنسیت نوزاد و همچنین، عوارض پره‌ماچوریتی نظیر RDS، IVH، NEC، PDA،CLD و سپسیس نوزادی بررسی گردید.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، تمامی داده‌ها وارد صفحه‌ی نرم‌افزاری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید و توسط شاخص‌های آماری درصد، میانگین و انحراف معیار نتایج فراوانی هر کدام از متغیرهای تحت مطالعه ارایه گردید.

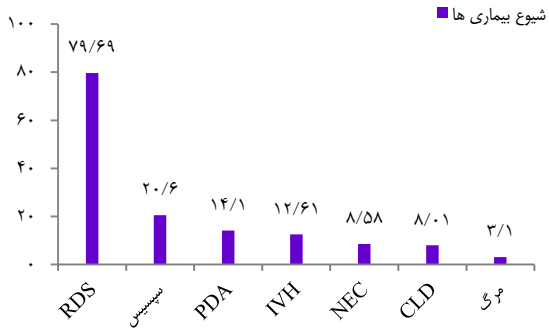
یافته‌ها

در مجموع، از بین حدود ۱۳۰۰ نوزاد که برای ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند، با اعمال معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۱۰۰۰ نوزاد تازه متولد شده با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن حاملگی (Gestational age یا GA) برابر ۲/۲۶ ± ۳۰/۱۹ هفته بود. همچنین، میانگین وزن هنگام تولد در جمعیت تحت مطالعه ۲۱۷/۷۷ ± ۱۲۲۳/۹۶ گرم بود. توزیع فراوانی جنسیت در این مطالعه، برابر ۵۰۶ نوزاد دختر (۵۰/۶ درصد) و ۴۹۴ نوزاد پسر (۴۹/۴ درصد) بود.

از میان ۱۰۰۰ نوزاد بررسی شده، ۷۹۸ نفر (۷۹/۸ درصد) مبتلا به RDS بودند که از بیشترین شیوع فراوانی نیز برخوردار بود. همچنین، تعداد نوزادانی که به CLD مبتلا شدند، برابر ۸۰ نفر (۸/۰ درصد) بود که کمترین شیوع فراوانی را داشت. در این میان، به ترتیب ۲۰۶ نفر (۲۰/۶ درصد) مبتلا به سپسیس، ۱۴۱ نفر (۱۴/۱ درصد) مبتلا به PDA، ۱۲۶ نفر (۱۲/۶ درصد) مبتلا به IVH و ۸۶ نفر (۸/۶ درصد) مبتلا به NEC بودند. شیوع مرگ و میر در میان نوزادان ۳۱ در ۱۰۰۰ نفر (۳/۱ درصد) بود (شکل ۱).

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی و تعیین شیوع عوارض و بیماری‌های دوران نارسی در میان نوزادان نارس متولد شده با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم بود. اصلی‌ترین یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر، وجود سندرم زجر تنفسی به عنوان شایع‌ترین بیماری و بیماری مزمن ریوی به عنوان بیماری با کمترین شیوع در میان نوزادان نارس بود.



شکل ۱. شیوع نسبی عوارض نارسی در بین ۱۰۰۰ نوزاد مورد مطالعه

RDS: Respiratory distress syndrome; PDA: Patent ductus arteriosus; IVH: Intraventricular haemorrhage; NEC: Necrotizing enterocolitis; CLD: Chronic lung disease

از ۱۰۰۰ نوزاد نارس با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم که در این مطالعه بررسی شدند، حدود ۸۰ درصد بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی بودند که شایع‌ترین بیماری در نوزادان نارس بود. نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، در هم‌خوانی با مطالعات آرمانیان و همکاران (۱۷-۱۶) می‌باشد. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، دیده شد که از میان ۴۹۵ نوزاد نارس، ۳۷۵ نفر (حدود ۷۵/۵۰ درصد) مبتلا به RDS می‌باشند.

این یافته در مطالعه‌ی بیگی و همکاران نیز تکرار شده است. این مطالعه در شهر تهران و با موضوع بررسی شیوع زایمان‌های خیلی زودرس و عواقب نوزادی آن انجام شده است. در مطالعه‌ی آنان، نشان داده شد که ۹۳/۶۷ درصد از نوزادان نارس مبتلا به سندرم زجر تنفسی شدند که شیوع بالاتری نسبت به نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر دارد. دلیل این اختلاف، می‌تواند مربوط به حجم نمونه‌ی پایین و جامعه‌ی آماری وسیع‌تر این مطالعه باشد؛ چرا که تنها ۵۰/۰۰ درصد از نوزادان آن مطالعه، وزن بین ۱۵۰۰-۱۰۰۰ گرم داشتند (۱۸).

پس از RDS، در پژوهش حاضر سپسیس نوزادی با شیوع ۲۰/۶۰ درصد بیشترین شیوع در میان نوزادان را داشت. شیوع سپسیس در جوامع مختلف، متفاوت گزارش شده است (۲۰-۱۹، ۱۶). Stoll و همکاران (۱۹) بیان نمودند که شیوع سپسیس دیررس در نوزادان نارس برابر ۲۱/۰۰ درصد می‌باشد. Sobaih و Al-Mandeel (۲۰) نیز در مطالعه‌ی خود در عربستان نشان دادند که شیوع سپسیس زودرس در نوزادان با وزن ۱۵۰۰-۵۰۰ گرم برابر ۱۰/۹۰ درصد و شیوع سپسیس دیررس ۳۷/۱۰ درصد می‌باشد. علت شیوع بالاتر این بیماری در عربستان، می‌تواند به تفاوت‌های سطح بهداشتی در دو کشور تحت مطالعه بازگردد، اگر چه این بیماری در هر دو کشور از شیوع به نسبت بالایی برخوردار است.

شیوع PDA در مطالعه‌ی حاضر، ۱۴/۱۰ درصد بود. در مطالعه‌ی آرمانیان و همکاران (۱۶) برابر ۶/۸ درصد گزارش شده است. شیوع PDA به شکل معکوس با وزن هنگام تولد و سن حاملگی تولد در ارتباط می‌باشد؛ به طوری که دیده شده است که حدود ۳۰ درصد نوزادان متولد شده با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم و در ۴۰ درصد نوزادان متولد شده با وزن ۱۰۰۰-۷۵۰ گرم شیوع دارد. این عدد با کاهش وزن هنگام تولد به کمتر از ۷۵۰ گرم به بیش از ۵۰ درصد می‌رسد (۲۱). در بعضی مطالعات، شیوع PDA در بین نوزادان نارس با وزن ۱۵۰۰-۵۰۰ گرم ۳۱ درصد (۲۲) گزارش شده است.

شیوع IVH در پژوهش حاضر ۱۲/۶۱ درصد به دست آمد. شیوع این عارضه در مطالعه‌ی آرمانیان و همکاران (۱۶) برابر ۶/۱۰ درصد بود. اگر چه در مطالعه‌ی Ahn و همکاران (۲۳) شیوع این بیماری در کشور کره را بسیار بالا و در حدود ۴۲/۲۰ درصد گزارش گردید که بسیار بیشتر از نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

از سوی دیگر، شیوع خونریزی بطنی در مطالعه‌ی سماعی (۲۴) در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) در تهران در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم برابر ۴۱ درصد و در نوزادان با وزن بیشتر از ۱۵۰۰ گرم برابر ۲۲ درصد گزارش گردید. از مقایسه‌ی نتایج پیش‌گفته، می‌توان نتیجه گرفت که یا تفاوت در معیارهای تشخیصی و یا حتی دقت در تشخیص، می‌تواند باعث وجود این اختلاف باشد و یا شاید شیوع این بیماری در طی سال‌های گذشته در ایران با بهبود کیفیت خدمات بهداشتی رو به کاهش گذاشته است.

شیوع بیماری‌های کولیت نکروزان روده‌ای (۸/۵۸ درصد) و بیماری مزمن ریوی (۸/۰۱ درصد)، از کمترین شیوع در میان جمعیت مطالعه‌ی حاضر برخوردار بودند. در مطالعه‌ی آرمانیان و همکاران، شیوع این دو بیماری به ترتیب ۷ و ۳/۴ درصد گزارش گردید (۱۶) که نزدیک به نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. در بعضی مطالعات دیگر، شیوع این بیماری در میان نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم در حدود ۵ درصد و در نوزادان با وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم برابر ۱۰ درصد گزارش شده است (۲۵). همانند سایر بیماری‌های پیش‌گفته، شیوع این بیماری ارتباط معکوسی با سن و وزن هنگام تولد نوزاد دارد و به طور تقریبی می‌توان گفت که این بیماری در نوزادان رسیده دیده نمی‌شود (۲۶).

در نهایت، میزان مرگ و میر در این پژوهش برابر ۳/۱ درصد بیان شد که با یافته‌های مطالعه‌ی افجه‌ای و همکاران در تهران که این میزان را ۷/۲ درصد گزارش نمودند (۲۷)، هم‌خوانی دارد. اگر چه شیوع مرگ و میر در مطالعه‌ی افجه و همکاران (۲۷) بیشتر از پژوهش حاضر می‌باشد، اما می‌توان این تفاوت را این گونه تفسیر نمود که در مطالعه‌ی پیش‌گفته، بیماران برای ۳ سال تحت پی‌گیری قرار گرفتند، اما در مطالعه‌ی حاضر بیماران تنها در یک بازه‌ی زمانی کوتاه بررسی شدند و پیش‌بینی می‌شود با افزایش مدت زمان پی‌گیری، این عدد نیز افزایش پیدا کند.

نتیجه‌گیری نهایی این که با پیشرفت‌های چشم‌گیر در حوزه‌ی علوم نوزادان، بیشتر نوزادان نارس زنده می‌مانند و میزان مرگ این نوزادان حتی در موارد کمتر از ۱۵۰۰ گرم بسیار کم (حدود ۳ درصد در مطالعه‌ی حاضر) می‌باشد. از این رو، تمامی تلاش‌ها در جهت مدیریت صحیح بیماری‌های دوران نارسی به ویژه مدیریت تنفسی آنان (با توجه به شیوع بسیار بالای بیماری RDS) می‌باشد. همچنین، لازم است در زمینه‌ی کاهش هر چه بیشتر بیماری‌هایی که پیش‌آگهی‌های آینده را بدتر می‌کنند (نظیر بیماری IVH)، اقدامات لازم صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۵۶۴۱ و کد اخلاق IR.MUI.REC.1395.3.641 در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی به تصویب رسیده و با حمایت و پشتیبانی این معاونت انجام شده است. نویسندگان مقاله از زحمات تمامی عزیزانی که در نوشتن این مقاله سهیم بودند، نهایت تشکر و قدردانی را ابراز می‌نمایند.

References

1. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. Science 2014; 345(6198): 760-5.
2. Seki K, Iwasaki S, An H, Horiguchi H, Mori M, Nishimaki S, et al. Early discharge from a neonatal intensive care unit and rates of readmission. Pediatr Int 2011; 53(1): 7-12.
3. Pineda RG, Neil J, Dierker D, Smyser CD, Wallendorf M, Kidokoro H, et al. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. J Pediatr 2014; 164(1): 52-60.
4. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: Relationship to outcomes of more-mature infants. Pediatrics 2012; 129(6): e1508-e1516.
5. Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightbody L, Kosta S, et al. NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. J Perinatol 2012; 32(10): 797-803.
6. Moore TA, Berger AM, Wilson ME. A new way of thinking about complications of prematurity. Biol Res Nurs 2014; 16(1): 72-82.
7. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The Effect of Neutral Oligosaccharides on Reducing the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm infants: A Randomized Clinical Trial. Int J Prev Med 2014; 5(11): 1387-95.
8. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: A review. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(2): 325-33.
9. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. Pediatrics 2012; 130(4): e957-e965.
10. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. Pediatrics 2004; 113(5): 1223-9.
11. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996-1997 and 1999-2000. Pediatrics 2007; 119(1): 29-36.
12. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics 2002; 110(1 Pt 1): 143-51.
13. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I, Aotani H, Kabe K, Itani Y, et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics 2006; 118(4): e1130-e1138.
14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2010; 126(3): 443-56.
15. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, et al. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? J Perinatol 2012; 32(2): 132-8.
16. Armanian AM, Mohammadzadeh M, Soleimani R, Salehimehr N, Hasanzadeh A. The duration of hospitalization and readmission rate of low birth weight infants in a tertiary referral hospital in Isfahan, Iran. Iran J Neonatal 2015; 6(3): 17-21.
17. Armanian A, Mohammadizadeh M, Soleimani R. The rehospitalization rates of low-birth-weight infants in Isfahan Shahid Beheshti Hospital, Iran. J Isfahan Med Sch 2015; 33(351): 1547-54. [In Persian].
18. Beigi A, Taheri N, Norouzi H R. The prevalence of very preterm deliveries, risk factors, and neonatal complications in Arash women hospital: A brief report. Tehran Univ Med J. 2013; 71(3): 194-8. [In Persian].
19. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2002; 110(2 Pt 1): 285-91.
20. Sobaih B H, Al-Mandeel H. Early and late onset neonatal sepsis in very low birth weight infants in a tertiary center in Saudi Arabia. J Neonatal Biol 2014; 3:159.
21. Kozik D, Ivy D, Ibrahim J, Wise-Faberowski L, Goldberg S, Darst J, et al. Patent ductus arteriosus. In: Munoz R, Morell V, Cruz E, Vetterly C, editors. Critical care of children with heart disease: Basic medical and surgical concepts. London, UK: Springer London; 2010. p. 145-57.

22. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39(12): 1890-900.
23. Ahn SY, Shim SY, Sung IK. Intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus among very-low-birth-weight infants in Korea. J Korean Med Sci 2015; 30(Suppl 1): S52-S58.
24. Samaei H. The incidence and grading of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature babies. Razi J Med Sci 1999; 5(1):18-23. [In Persian].
25. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. ISRN Gastroenterol 2012; 2012: 562594.
26. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux JF. Fecal microbial community in preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41(4): 386-92.
27. Afjeh SA, Sabzehei MK, Fallahi M, Esmaili F. Outcome of very low birth weight infants over 3 years report from an Iranian center. Iran J Pediatr 2013; 23(5): 579-87.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.9473 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Received: 14.01.2018

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018 Accepted: 05.03.2018

The Prevalence of Complications of Prematurity among 1000 Newborns with Weight of Less than 1500 Grams in University Hospitals in Isfahan City, Iran

Amir-Mohammad Armanian[1], Behzad Barekatain[2], Fatemeh Sohrabi[3], Nima Salehimehr[4]

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to identify the relative frequency of some of the most important complications of prematurity in a population of about 1,000 of premature newborns in Isfahan City, Iran, in order to use it for further decisions.

Methods: This cross-sectional study was done between the years 2012 and 2017 in university hospitals in Isfahan City. Information of 1000 premature infants with weight of less than 1500 grams were collected and demographic variables such as gestational age at birth, birth weight, and infant's gender, as well as prematurity complications such as respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA), chronic lung disease (CLD), and neonatal sepsis were recorded and analyzed.

Findings: The mean gestational age at birth was 30.19 ± 2.26 weeks. The mean birth weight in the study population was 1223.96 ± 227.77 grams. 798 newborns (79.8%) had respiratory distress syndrome which also had the most prevalence frequency. Furthermore, the number of newborns who had chronic lung disease was 80 (8.0%), with the lowest prevalence. Patent ductus arteriosus, intraventricular hemorrhage, and necrotizing enterocolitis was seen in 14.1, 12.6, 8.5, and 20.6 percent of newborns, respectively.

Conclusion: We demonstrated that alongside the low death rates in this study, managing disorders related to prematurity period should be considered more, especially caring for respiratory management should be considered remarkably since respiratory distress syndrome stands as the most prevalent disease among premature newborns. Efforts also should be made to reduce the number of diseases such as intraventricular hemorrhage that worsen the prognosis.

Keywords: Infant, Premature, Diseases

Citation: Armanian AM, Barekatain B, Sohrabi F, Salehimehr N. **The Prevalence of Complications of Prematurity among 1000 Newborns with Weight of Less than 1500 Grams in University Hospitals in Isfahan City, Iran.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1974-9.

1- Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Student of Medicine, Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Department of Psychology, Isfahan Almahdi Mehr Higher Education Institute, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Behzad Barekatain, Email: b_barekatain@med.mui.ac.ir

DOI: 10.22122/jims.v35i464.8867 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ٤٦٤/هفته‌ی چهارم اسفند ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۲۶

نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن

مریم شهیدی[۱]، سید محمود هاشمی[۲]، داور امانی[۳]، کاوه بقایی[۴]

مقاله مروری

چکیده

سلول دندریتیک، سلول ویژه‌ی عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن می‌باشد که نقش مهمی در فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی و القای تحمل دارد. این سلول‌ها، دارای دو زیر گروه اصلی سلول‌های دندریتیک معمولی و سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید می‌باشند. بیماری‌های خودایمن به علت شکست تحمل پاسخ‌های ایمنی بدن رخ می‌دهد. دیدگاه‌های درمانی متداول جهت درمان بیماری‌های خودایمن بر مبنای عوامل و داروهای غیر اختصاصی استوار است. مصرف این عوامل، اغلب اثرات جانبی شدیدی به دنبال دارد. فهم بهتر از فنوتیپ و عملکرد سلول‌های دندریتیک، موجب ایجاد شیوه‌های متعدد برای ساخت سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا (tolerogenic dendritic cells یا tolDCs) در محیط آزمایشگاهی شد. سلول دندریتیک تحمل‌زا، نقش مهمی در حفظ تحمل ایمنی از طریق ایجاد آنرژی، القای جمعیت لنفوسیت‌های T تنظیمی و یا حذف سلول‌های T اتوراکتیو دارد. مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی، موجب استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن شد. در این مقاله، عوامل و مکانسیم‌های مختلف تولید کننده‌ی سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا، کاربرد آن‌ها در القای تحمل و سرکوب پاسخ‌های خودایمن در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی را شرح داده می‌شود. در انتها، در مورد نکات مهم پیش رو در استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های خودایمن بحث خواهد شد.

واژگان کلیدی: سلول‌های دندریتیک، بیماری‌های خودایمن، مدل‌های حیوانی، کارآزمایی بالینی

ارجاع: شهیدی مریم، هاشمی سید محمود، امانی داور، بقایی کاوه. **نقش سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در درمان بیماری‌های خودایمن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۶۴): ۱۹۹۲-۱۹۸۰

پاتوژنز بیماری‌های خودایمن

بیماری‌های خودایمن، بسیار پیچیده هستند و از عوامل ژنتیکی، محیطی و عوامل ناشناخته منشأ می‌گیرند. ژن‌های موجود در لوکوس Major histocompatibility complex (MHC)، ژن‌هایی با خطر بالا برای ابتلا به بیماری‌های خودایمن می‌باشند (۱). اختلال در فرایند اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و بیان Non-coding RNAها با پاتوژنز بیماری‌های خودایمن مرتبط است (۲).

تعدادی از بیماری‌های خودایمن به دنبال آلودگی با یک عامل عفونی دارای پروتئین‌هایی مشابه با پروتئین‌های میزبان ایجاد می‌شوند. بنابراین، آنتی‌بادی تولید شده در برابر عامل عفونی ممکن است با پروتئین‌های خودی واکنش دهد و به عنوان اتوآنتی‌بادی موجب تحریک و ایجاد بیماری خودایمن گردد. همچنین، سیستم ایمنی نسبت به پروتئین‌های طبیعی و خودی بدن تحمل دارد که در صورت تغییر این پروتئین‌ها (مانند جهش، تغییرات پس از ترجمه یا تغییر در بیان) و پاسخ‌های خودایمن تحریک می‌شوند. تغییر در بیان پروتئین‌های تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی نظیر Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) و Forkhead box P3 (FOXP3) نیز از علل ابتلا به بیماری‌های خودایمن می‌باشد (۳).

درمان‌های متداول بیماری‌های خودایمن

درمان‌های زیستی مانند آنتی‌بادی ضد CD40L یا آنتی‌بادی‌های مهار کننده‌ی فعالیت سلول T مانند Anti-interleukin (Anti-IL)-2R و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد،گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش، پژوهشکده‌ی بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: سید محمود هاشمی
Email: smmhashemi@sbmu.ac.ir

α Anti-tumor necrosis factor (AntiTNF-α)، از جمله درمان‌های رایج این بیماری‌ها هستند (۴). ژن‌درمانی، ژن معیوب در بافت‌هایی را که در خودایمنی مورد تهاجم قرارگرفتند، هدف قرار می‌دهد و در نتیجه، می‌تواند با فرایند پاتوژنز بیماری مقابله کند و عملکرد بافت را بهبود ببخشد (۵). روش درمانی دیگر، استفاده از داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی مانند کورتیکو استروئیدها، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و ... می‌باشد که سبب مهار سیستم ایمنی بدن می‌شوند (۴). پیوند سلول‌های بنیادی می‌تواند یک روش درمانی مؤثر برای بیماری‌های خودایمن باشد. مطالعه در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که انتقال سلول‌های بنیادی خونی (هماتوپوئتیک استم‌سل)، می‌تواند روند پیشرفت بیماری‌های خودایمن را معکوس کند (۶).

لنفوسیت T تنظیمی ($TCD4^+$ Treg) مسؤول مقابله با بیماری‌های خودایمن و التهابی می‌باشد. محققان نشان دادند که سلول‌های $CD4^+$ Treg جوان و پیر به طور یکسان در القای مهار تکثیر سلول‌های T در In vitro و کنترل علایم بالینی و پاتولوژیکی کولیت خودایمن مؤثر هستند (۷).

سلول بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal stem cell یا MSC)، توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را دارند. همچنین، موجب تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌شوند. این سلول‌ها، وظایف خود را از طریق مدیاتورهای محلول و یا ارتباط سلول به سلول انجام می‌دهند (۸). در تعداد زیادی از مطالعات، اثرات درمانی MSCهای جدا شده از چربی بر روی مدل‌های حیوانی (Experimental autoimmune encephalomyelitis یا EAE) و دیابت ارزیابی شده است. کاهش ترشح سیتوکاین‌های التهابی، افزایش جمعیت سلول‌های Treg و کاهش شدت بیماری، از جمله اثرات مفید استفاده از این سلول‌ها در درمان مدل‌های حیوانی مبتلا به EAE بوده‌است (۱۰-۹). استفاده از این سلول‌ها در مدل‌های موشی مبتلا به دیابت، موجب بهبود وزن، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی و افزایش تعداد و توانایی سلول‌های پانکراس جهت ترشح انسولین می‌شود (۱۲-۱۱). به تازگی، مشخص شده است که در طی عفونت لیشمانیا، MSCها موجب القای فنوتیپ ضد التهابی در ماکروفاژهای حاضر در محل و در نتیجه، القای سلول‌های تنظیم کننده‌ی ایمنی و پاک‌سازی سلول‌های آپوپتوز شده می‌گردند (۱۳).

سلول دندریتیک پلاسموسایتوئید (Plasmacytoid dendritic cell یا PDC) در مسیر ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد. در مطالعه‌ای با تزریق سلول‌های دندریتیک پلاسموسایتوئید بیان کننده‌ی پپتید میلین، لنفوسیت‌های T دخیل در پاتوژنز بیماری مهار شده‌اند (۱۴).

سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا (tolerogenic dendritic cells یا tolDCs)، به علت ویژگی‌های تعدیل کننده‌ی ایمنی به عنوان کاندیدای درمانی در پژوهش‌ها مطرح شده‌اند که در بخش‌های بعدی مقاله، به تفصیل شرح داده می‌شوند.

زیر گروه‌های سلول دندریتیک

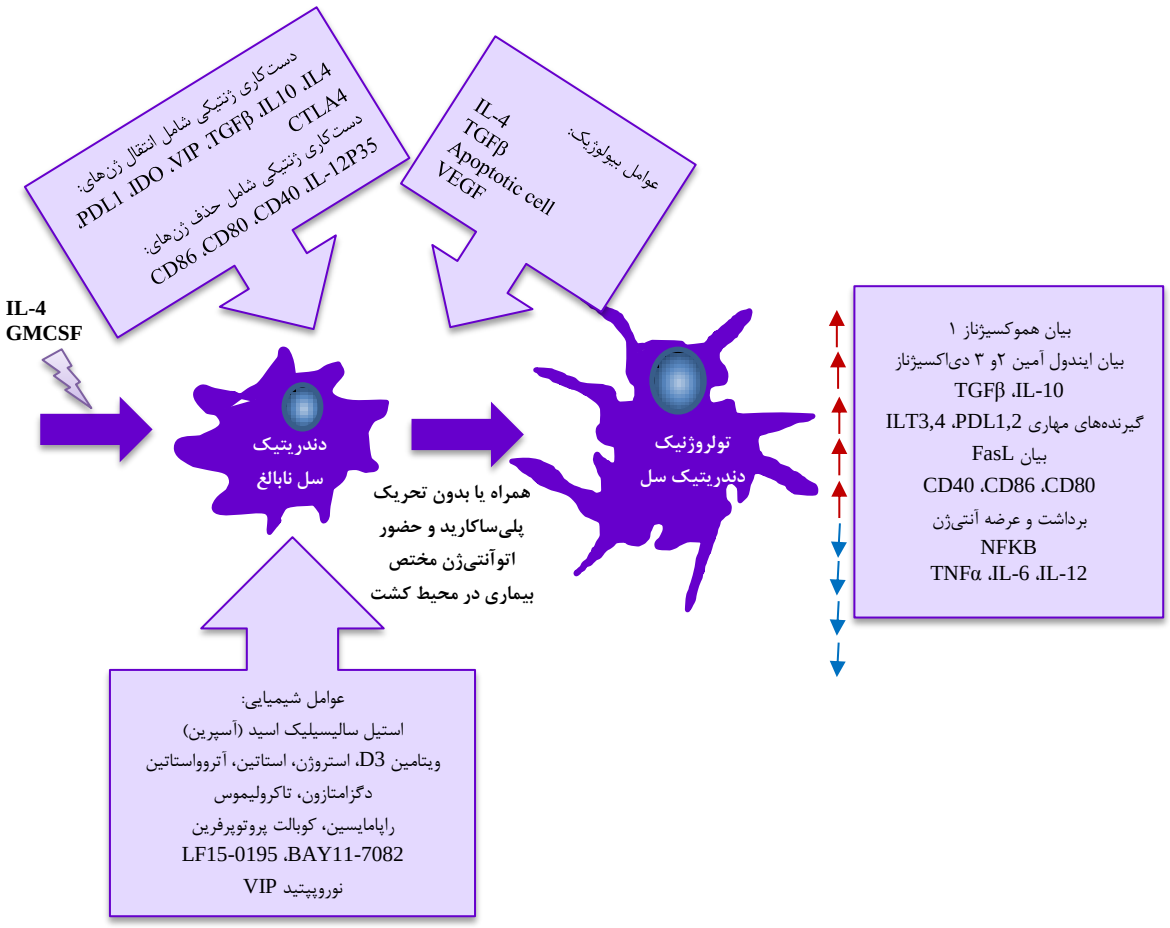
سلول دندریتیک پلاسموسایتوئید: این سلول تولید کننده‌ی اصلی اینترفرون نوع یک می‌باشد که نقش مهمی در دفاع ضد ویروسی دارد. PDCها، ۰/۸-۰/۲ درصد سلول‌های تک هسته‌ای در گردش خون را شامل می‌شوند و دارای منشأ مشترک با سلول‌های دندریتیکی معمولی هستند (۱۵). این سلول، در انسان دارای نشانگرهای سطحی B220، BST2، CD303 و CD304 می‌باشد و مولکول‌های Pathogen-associated molecular patterns (PAMP) و Damage-associated molecular patterns (DAMP) را توسط toll-like receptor 7 (TLR7) و TLR9 شناسایی می‌کند (۱۶).

سلول دندریتیک معمولی (Conventional dendritic cell): این سلول زیر گروه کوچکی از سلول‌های هماتوپوئتیک است که در بافت‌های لنفاوی و غیر لنفاوی حضور دارد. این سلول، به دلیل توانایی بالا جهت تحریک سلول‌های T بکر، امکان دستیابی به آنتی‌ژن‌های موجود در خون و بافت و ارایه‌ی آنتی‌ژن، اهمیت بسیاری دارد (۱۷).

سلول دندریتیک تحمل‌زا: فنوتیپ و عملکرد: در سطح این سلول، بیان مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD40، CD80، CD86، CD54، CD58، TNF receptor 1 (TNF-R1)، Immunoglobulin-like transcript 1 (ILT1) و OX40 ligand (OX-40L) کاهش می‌یابد. در این سلول‌ها، مقادیر بالایی، مهار کننده‌ی Nuclear factor kappa B (NF-Kβ)، ژن ضد آپوپتوز Inhibitors of apoptosis proteins (IAP-1)، پروتئین محلول First apoptosis signal (FAS)، آنتاگونیست گیرنده‌ی IL-1 و گیرنده‌های مهاری شبه ایمونوگلوبولین‌ها (ILT-2، ILT-3 و ILT-4) بیان می‌شود.

بیان ILT-3 و ILT-4 در سطح Antigen-presenting cells (APCs)، آن‌ها را به سلول‌های مهار کننده‌ی تکثیر سلول T، سلول‌های $TCD4^+$ را به سلول Treg و سلول‌های $TCD8^+$ را به Suppressor T تبدیل می‌کنند (۱۹-۱۸). در سطح این سلول‌ها، میزان بیان عوامل مهار کننده‌ی کمک محرک‌ها مانند Programmed death-ligand 1 (PDL1)، PDL2، B7-H3 و B7-H4 افزایش می‌یابد (۱۶).

روش‌های القای سلول دندریتیک تحمل‌زا: tolDC فرم نابالغی از سلول دندریتیک است که مطابق شکل ۱ تحت تأثیر عوامل بیولوژیک، شیمیایی و یا ژن درمانی القا می‌شود. این عوامل، مانع بلوغ DC می‌شوند.



شکل ۱. روش تولید و عوامل مؤثر در القای سلول دندریتیک تحمل‌زا در محیط کشت و ویژگی‌های سلول القا شده

IL: Interleukin; TGF-β: Transforming growth factor beta; VIP: Vasoactive intestinal peptide; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; PDL: Programmed death-ligand; CTLA: Cytotoxic T-lymphocyte antigen; VEGF: Vascular endothelial growth factor; ILT: Immunoglobulin-like transcript; FasL: First apoptosis signal ligand; CD: Cluster of differentiation; NFKB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TNFα: Tumor necrotizing factor-α; GMCSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

عوامل زیستی: IL-10 موجب مهار بلوغ سلول دندریتیک و القای سلول دندریتیک تحمل‌زا می‌گردد. سلول القا شده، موجب ایجاد آنرژی، مهار تکثیر سلول‌های T و تولید سیتوکاین‌های التهابی می‌شود (۲۰).

به هنگام قرار گرفتن سلول دندریتیک در معرض Transforming growth factor beta (TGF-β)، بیان CD80، CD86 و IL-12 در آن‌ها مهار می‌گردد. سلول القا شده در حفظ پیوند و بهبود بیماری خودایمن نقش دارد (۲۱).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) از طریق مهار فعالیت NF-KB در سلول‌های پیش‌ساز هماتوپوئتیک، سبب مهار بلوغ DC می‌شود (۲۲). در سال ۲۰۱۳، پژوهشگران نشان دادند که به دنبال تزریق سلول‌های دندریتیکی (که تحت تأثیر سلول‌های آپاپتوتیک قرار گرفته بودند) به موش‌های مدل EAE، تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند IL-17A و IL-17F توسط T helper 17 (Th17) کاهش می‌یابد و پیشرفت EAE مهار می‌شود (۲۳).

دست‌کاری ژنتیکی: دست‌کاری ژنتیکی به دو صورت انجام می‌شود (۲۴). در شکل اول، می‌توان ژن‌های مورد نظر مانند IL-4، IL-10، TGF-β، CTLA-4 (CD152) و PDL-1 را از طریق وکتورهای ویروسی و یا غیر ویروسی مانند الکتروپوریشن و لیپوزوم به DC انتقال داد (۲۵).

در شکل دوم، ژن‌هایی که در فعال شدن DC دخیل هستند، نظیر IL-12P35، CD40 و یا CD86 را حذف می‌کنند. این عمل با کمک گرفتن از Anti-sense oligodeoxynucleotides (ODNs) و یا Small interfering RNA (siRNA) انجام می‌شود (۲۶).

عوامل شیمیایی: عوامل ضد التهابی مانند آسپیرین (استیل سالیسیلیک اسید)، سبب مهار بیان CD40، CD80، CD86 و MHCII بر روی DC و کاهش انتقال NF-KB به هسته می‌شوند (۲۷).

سلول DC که تحت تأثیر Vitamin D3 (VitD3) قرار می‌گیرد، به بلوغ تحت تأثیر کمک محرک (فیبروبلاست‌های بیان کننده‌ی

CD40L) مقاوم می‌شود و موجب القای Treg تولید کننده‌ی IL-10 و مهار تکثیر سلول‌های T اجرایی می‌شود (۲۸).

دگزامتازون (Dex) که عملکردی شبیه VitD3 دارد، مسیر NF-KB را تنظیم می‌کند و در تنظیم سیتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها و سلول‌های ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن نقش دارد (۲۹). دگزامتازون موجب کاهش بیان مولکول‌های کمک تحریکی، افزایش ترشح IL-10، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی مانند TNFα، IL-12 و IL-6، القای سلول‌های Treg1 و آنرژی در سلول‌های T اتوراکتیو (Autoreactive T cells) می‌شود (۳۰، ۲۸).

راپامایسین، موجب افزایش بیان مولکول‌های کمک تحریکی و مهاری، افزایش بیان C-C motif chemokine receptor 7 (CCR7) و کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی می‌شود. سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط راپامایسین، موجب القای سلول Treg $FOXP3^+$ و آنرژی در سلول T اتوراکتیو می‌گردد (۳۱). کوبالت پروتوپورفرین (Cobalt protoporphyrin یا COPP)، سبب مهار بلوغ DC می‌شود و بیان هموکسیژناز ۱ را افزایش می‌دهد (۳۲). BAY11-7082، سبب مهار سیگنالینگ NF-KB می‌شود. در نتیجه،tolDC تولید شده، CD40 کمتری بیان می‌کند، دارای ظرفیت تحریک کمی برای سلول T است و قابلیت القای سلول Treg را دارد (۳۳).

داکسی اسپرگوالین آنتی‌بیوتیک (Deoxyspergualin antibiotic)، دارای فعالیت ضد توموری و مهار کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشد. LF15-0195 آنالوگ شیمیایی سنتز شده از ترکیب داکسی اسپرگوالین است که توانایی زیادی در سرکوب سیستم ایمنی دارد. قسمتی از این توانایی، به علت فعال شدن کاسپاز ۸ و ۱۰ در سلول‌های T فعال شده می‌باشد (۳۵-۳۴).

اگر DC، در حین تمایز در معرض نوروپپتید وازواکتیو روده‌ای (Vasoactive intestinal peptide یا VIP) قرارگیرد، سلول تولید شده، توان القای سلول $TCD4^+$ آنرژیک تولید کننده‌ی IL-10، TGF-β و سلول $CD8^+CD28^-$ Treg را خواهد داشت (۳۶).

پاتوژن‌های القا کننده‌ی tolDC: پاتوژن‌هایی مانند Candida albicans، Vibrio cholerae و Bordetella pertussis، سبب ایجاد تحمل در DC و القای سلول Treg می‌شوند. مبنای مولکولی ایجاد تحمل توسط این پاتوژن‌ها، القا و افزایش $FOXP3^+$Treg است (۳۹-۳۷).

استفاده از سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا در مدل‌های حیوانی بیماری‌های خودایمن و کارآزمایی‌های بالینی

دیابت نوع ۱ (Type 1 diabetes): در سال ۲۰۱۲، اولین کارآزمایی بالینی و استفاده از سلول دندریتیک تحمل‌زا بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ انجام شد. tolDC در حضور IL-4/Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (IL-4/GM-CSF) و Anti-sense oligonucleotide ضد مولکول‌های کمک محرک CD40، CD80 و CD86 از مونوسیت بیماران تولید شد. درمان با این سلول‌ها، موجب افزایش اتوآنتی‌بادی‌ها نگردید. با وجود افزایش سطح سرمی IL-10 و IL-4، بیمار توانایی خود برای مقابله با پپتیدهای ویروسی و یا سلول‌های آلوژنیک را از دست نداد و این امر، نشان دهنده‌ی این بود که درمان با سلول دندریتیک تحمل‌زا، سبب مهار سیستمیک سیستم ایمنی نمی‌شود. در بررسی این بیماران بعد از یک سال، هیچ گونه عوارض جانبی مشاهده نشد (۴۰). مطالعه بر روی دیابت غیر چاقی (موش‌های Non-obese diabetic یا NOD) نشان داد که سلول‌های دندریتیک تحمل‌زای ایجاد شده توسط IL-10 یا اجسام آپوپتوتیک، از شروع بیماری دیابت نوع ۱ از طریق القای بی‌پاسخی در سلول T و تولید Treg جلوگیری می‌کنند (۴۲-۴۱).

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA): در مرحله‌ی یک کارآزمایی بالینی، tolDC توسط BAY11-7082، ایجاد گردید. بر روی سلول‌های tolDC تولیدشده، پپتید سیترولین قرار دادند وآن را Rheumavax نامیدند. در این روش tolDC، بیان پایینی از CD40 داشت و از لحاظ فنوتیپی، به دلیل حضور پپتید آنتی‌ژنی در سطح خود، از tolDC تولید شده در کارآزمایی بالینی دیابت نوع ۱ متفاوت بود (۴۳).

مطالعه‌ی دیگری در مرحله‌ی یک کارآزمایی بالینی انجام شده است. در این مطالعه، به منظور تولید tolDC، مونوسیت‌های $CD14^+$ خون بیمار را در معرض IL-4، GM-CSF و بعد دگزامتازون و ویتامین D3 همراه با آگونیست TLR4 و مایع سینوویال فرد قرار دادند. سلول تولید شده در این روش، دارای ویژگی‌هایی از قبیل بیان بالای MHCII (مشابه DC بالغ)، بیان متوسطی از مولکول‌های کمک تحریکی CD80 و CD86، بیان پایین CD40 و CD83، تولید بالای سیتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و TGF-β و سطح غیر قابل تشخیصی از IL-23، IL-12 و TNF بود. با وجود این که tolDC مانند DC بالغ توانایی پردازش و عرضه‌ی آنتی‌ژن دارد، اما به علت سطح پایین مولکول‌های کمک تحریکی و کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی، ظرفیت پایینی برای تحریک سلول T دارد و سبب القای آنرژی در این سلول و تولید سیتوکاین‌های ضد التهابی می‌شود (۴۴).

در پژوهش دیگری با استفاده از دست‌کاری ژنتیکی، Small hairpain RNA ویژه‌ی زیر واحد ۳۵ کیلودالتونی سیتوکاین IL-12 را به دندریتیک سل جدا شده از مغز استخوان موش‌های نژاد

DBA/1 (این نژاد به عنوان مدلی برای آرتریت روماتوئید به‌کار برده می‌شود. ایمونیزاسیون با کلاژن نوع ۲، موجب پیشرفت وسیع Polyarthritis با واسطه‌ی پاسخ‌های ایمنی می‌گردد.) انتقال دادند و از سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده، جهت درمان مدل‌های موشی collagen-induced arthritis (CIA) استفاده کردند. در این موش‌ها، به دنبال درمان، علایم بالینی بیماری کاهش یافت و پیشرفت بیماری مهار شد. همچنین، تکثیر سلول T و ارتشاح سلول‌های التهابی به مفصل کاهش یافت (۴۵). درمان مدل CIA با سلول دندریتیک تحمل‌زای القا شده توسط VitD3/Dex، موجب کاهش شدت بیماری و افزایش تعداد سلول‌های Tr1 تولید کننده‌ی IL-10 شد؛ در حالی که تعداد سلول‌های Th17 پاتوژنیک کاهش نشان می‌داد (۴۶).

پژوهش‌های مختلفی بر روی مدل‌های موشی آرتریت روماتوئید (CIA) انجام شده‌است. مطابق جدول‌های ۱ و ۲، برای درمان و کاهش شدت بیماری در این موش‌ها، از سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی شامل VitD3، VIP، IL-10، TNFα، LF15-0195، BAY11-7082، تحریک کوتاه مدت با LPS و تحریک با DNA استفاده شده است. همچنین، بدین منظور، از روش دست‌کاری ژنتیکی مانند انتقال ژن IL-4، CTLA-4، TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)، 2,3-dioxygenase (IDO) Indoleamine و IL-12 short hairpin RNA (IL-12 shRNA) به سلول دندریتیک نیز استفاده کرده‌اند.

Myasthenia gravis: در سال ۲۰۱۳ در مدل موشی Experimental autoimmune myasthenia gravis) Myasthenia gravis یا EAMG)، سلول DC استخراج شده از طحال (SPDC) را در معرض آتورواستاتین قرار دادند و آن را به tolDC تبدیل کردند. با تجویز درون صفاقی tolDC، علایم بیماری در موش بهبود یافت که این بهبود، به علت توانایی DC در تنظیم فعالیت سلول B و T بود. سلول دندریتیک تحمل‌زای تجویز شده به موش، موجب افزایش تعداد سلول‌های Treg و مهار تکثیر لنفوسیت‌ها گردید. همچنین، tolDC سبب تغییر پروفایل سیتوکاینی از Th1/Th17 به Th2 گردید. پس از تزریق tolDC، سطح سرمی Immunoglobulin G (IgG) ضد پپتیدی R97-116 (منطقه‌ی R97-116 از زیر واحد α استیل‌کولین) کاهش یافت (۴۷). این تیم تحقیقاتی در سال ۲۰۱۵، این آزمایش را بار دیگر انجام دادند. آن‌ها این بار، از DC جدا شده از مغز استخوان (Bone marrow DC یا BMDC) به جای DC جدا شده از طحال استفاده کردند. نتایج نشان داد که BMDC بسیار کاراتر از SPDC است. سلول‌های BMDC که در معرض استاتین قرار گرفته بودند، بالغ نشده و به tolDC تبدیل شدند. درمان با این سلول‌ها، علاوه بر تأیید نتایج تحقیق سال ۲۰۱۳، نتایج دیگری نیز در جهت تنظیم پاسخ ایمنی هومورال مانند کاهش میزان آنتی‌بادی و میل ترکیبی آن، مهار پاسخ مراکز زایا، کاهش تعداد سلول‌های Follicular helper T (TFH)، کاهش ترشح IL-21 و افزایش فعالیت Breg را در پی داشت (۴۸).

Multiple sclerosis (MS): در سال ۲۰۱۲، مونوسیت‌های خون بیماران مبتلا به MS و افراد سالم را در معرض IL-4 و GM-CSF و سپس، به مدت ۴۸ ساعت در معرض مخلوط سیتوکاین‌های التهابی (TNFα، PGE2 و IL-1β) به منظور القای بلوغ، قرار دادند.

VitD3 در روزهای صفر و چهارم، به محیط کشت اضافه شده بود و به این ترتیب، tolDC تولید شد. میزان بیان مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD40، CD80 و CD86 در سطح tolDC کاهش یافت، میزان تولید IL-12 پایین و در عوض، ترشح IL-10 از این سلول‌ها افزایش نشان داد. آن گاه، پپتید 139-154 Proteolipid protein (PLP-139-154) را در سطح tolDC قرار دادند و سلول‌های T اختصاصی پپتیدهای میلین افراد بیمار را به مدت ۶ روز در معرض این tolDC قرار دادند. نتایج نمایانگر این بود که سلول‌های T افراد بیمار، تحریک و تکثیر کمتری را نشان می‌دهند و همچنین، میزان کمتری از سیتوکاین‌های التهابی را ترشح می‌کنند (۴۹).

در تحقیق دیگری که بر روی مدل موشی EAE انجام شد، tolDCهای تولیدی توسط VitD3 سبب افزایش القای CD4+ Treg، CD25+ و FOXP3+ در غده‌ی لنفاوی و کاهش شدت بیماری در موش شد (۵۰).

در مطالعه‌ی دیگری بر روی مدل موشی EAE، محققان پلاسمید بیان کننده‌ی IL-10 را با کمک الکتروپوریشن (Electroporation) به DC جدا شده از مغز استخوان وارد کردند. سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده را به شکل داخل وریدی به موش تزریق نمودند. به دنبال این کار، اعمال بیولوژیک سلول تغییر کرد، سطح MHCII و مولکول‌های کمک تحریکی کاهش یافت و سلول‌های Treg در طحال و غده‌ی لنفاوی افزایش یافتند (۵۱).

مطابق جدول‌های ۱ و ۲، از تیمار سلول دندریتیک با مهار کننده‌های سیستم ایمنی مانند TNFα، استروژن، Interferon gamma (IFNγ) و یا از دست‌کاری ژنتیکی مانند انتقال ژن TRAIL و VIP برای تولید سلول دندریتیک تحمل‌زا به منظور درمان و پیش‌گیری در مدل‌های موشی EAE استفاده شده‌است.

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease):

جهت مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی مبتلا به IBD، اثر درمانی tolDC بر روی موش‌های مبتلا به کولیت بررسی شده است.

جدول ۱. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا توسط تیمار با عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
van Duivenvoorde و همکاران (۵۳-۵۲)	TNF-α	CIA	DBA/1J BALB/CBY	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ تأخیر شروع بیماری و کاهش علایم بالینی
Lim و همکاران (۵۴)		CIA	DBA/1	کلاژن نوع دو	زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای $FOXP3^+$ Treg/ تولید سیتوکاین‌های Th2 مانند IL-13 و IL-5
Menges و همکاران (۵۵)		EAE	C57BL/6	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	القای Treg تولید کننده‌ی IL-10، محافظت در برابر شروع بیماری
van Duivenvoorde و همکاران (۵۲)	IL-10	CIA	DBA/1J BALB/CBYJico	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ تأخیر شروع بیماری و کاهش علایم بالینی
Pedersen و همکاران (۵۶)		IBD	BALB/c SCID	انتروباکتریال استخراج شده	داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	افزایش ساخت سیتوکاین‌های ضد التهابی/ مهار پیشرفت کولیت در موش SCID
Tai و همکاران (۴۲)		مدل دیابت نوع ۱	NOD SJL BALB/c		داخل صفاقی، داخل وریدی	قبل از القای بیماری	جلوگیری از پیشرفت بیماری و کاهش انسولین در مدل‌های موشی، افزایش سلول‌های +T CD4، +CD25، +FOXP3، مهار تکثیر سلول‌های T دیابتوژنیک
Delgado و Gonzalez-Rey (۵۷)	پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP)	IBD	BALB/c		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش تولید سیتوکاین التهابی/ افزایش بیان سیتوکاین ضد التهابی/ شیفت به سمت Th2/ القای Treg
Stoop و همکاران (۴۶)	دگزامتازون- ویتامین D3	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	القای سلول T تولید کننده‌ی IL-10/ مهار Th 17/ کاهش شدت و پیشرفت بیماری
Zhou و همکاران (۲۳)	آپاپتوتیک سل	EAE	C57 BL/6J	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	جلوگیری از پیشرفت EAE، مهار تولید سیتوکاین‌های التهابی توسط $TCD4^+$
Marin-Gallen و همکاران (۴۱)		مدل دیابت نوع ۱	NOD ،NOD transgenic mice		داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	کاهش بیان مولکول‌های کمک محرک و تولید سیتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNFα، کاهش وقوع بیماری
Farias و همکاران (۵۰)	ویتامین D3	EAE	Lewis rat		دهانی، داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	افزایش Treg در غده‌ی لنفاوی Rat، کاهش سلول T اتوراکتیو در سیستم اعصاب مرکزی، تولید IL-10 و TGFβ
Mansilla و همکاران (۵۸)		EAE	C57BL/6J	میلوالیگو دندروسیت از اسید آمینه‌ی ۴۰ تا ۵۵	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش شدت علایم بالینی بیماری، القای Treg
Li و همکاران (۴۷)	آتوراستاتین	EAMG	Lewis rat		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	افزایش سلول‌های Treg، مهار تکثیر لنفوسیت‌ها، تغییر پروفایل سیتوکاینی از Th1/Th17 به Th2، کاهش سطح آنتی‌بادی IgG
Li و همکاران (۴۸)	استاتین	EAMG	Lewis rat		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	کاهش میزان آنتی‌بادی و میل ترکیبی مهار پاسخ مراکز زایا، کاهش THF و IL-21، افزایش فعالیت Breg

جدول ۱. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا توسط تیمار با عوامل مهار کننده‌ی سیستم ایمنی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی (ادامه)

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
Papenfuss و همکاران (۵۹)	استروژن	EAE	C57BL/6	میلوالیگو دندروسیت	داخل وریدی	قبل از القای بیماری	کاهش تولید سیتوکاین التهابی/ افزایش بیان سیتوکاین ضد التهابی/ تغییر به سمت Th2/ محافظت در برابر شروع بیماری
Xiao و همکاران (۶۰)	IFN-γ	EAE	Lewis rat، موش B6 موش J/SJL		زیر پوستی	قبل از القای بیماری	القای IDO/ کاهش انفیلتراسیون ماکروفاژ و سلول T به طناب نخاعی
Marin-Gallen و همکاران (۴۱)	LF15-0195	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از ایمونیزاسیون	مهار پاسخ سلول T اختصاصی کلاژن نوع دو/ مهار آنتی‌بادی ضد کلاژن نوع دو/ کاهش مولکول‌های کمک محرک/ ظرفیت پایین تحریک در واکنش MLR
Martin و همکاران (۳۳)	BAY11-7082	AIA	C57BL/6	آلبومین سرم گاوی متیله (mBSA)	زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای سلول Treg تولید کننده‌ی IL-10، مهار واکنش DTH و تغییر به سمت تولید IgA و IgG1
Salazar و همکاران (۶۱)	تحریک با لیپوپلی‌ساکارید	CIA	C57BL/6 DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	مهار ساخت IFN-γ
Jaen و همکاران (۶۲)	DNA (Naked plasmid)	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای FOXP3 Treg، کاهش بیان مولکول‌های کمک محرک و MHCII در سطح سلول دندریتیک، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی
Kalergis و همکاران (۶۳)	Andrographolide یا Rosiglitazone	مدل موشی لوپوس	C57BL/6		داخل صفاقی	قبل از القای بیماری	کاهش ابتلا به لوپوس، از ایجاد علائم مانند آسیب به کلیه جلوگیری می کند
Kang و همکاران (۶۴)	Low-dose peptide $H4_{71-94}$	مدل موشی لوپوس	موش نیوزلندی SWR mice		زیر پوستی	بعد از القای بیماری	القای Treg تولید کننده‌ی TGFβ، سرکوب التهاب کلیه، کاهش سیتوکاین‌های التهابی

TNFα: Tumor necrosis factor alpha; CIA: Collagen-induced arthritis; EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis; FOXP3: Forkhead box P3; Th: T helper; IL: Interleukin; IBD: Inflammatory bowel disease; VIP: Vasoactive intestinal peptide; CD: Cluster of Differentiation; SCID: severe combined immunodeficient; TGFβ: Transforming growth factor beta; IgG: Immunoglobulin G; EMGA: Experimental autoimmune myasthenia gravis; THF: Tetrahydrofuran; IFNY: Interferon-gamma; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; MLR: Mixed lymphocyte reaction; DTH: Delayed hypersensitivity reactions; IgA: Immunoglobulin A; MHC II: Major histocompatibility complex II; NOD: Non-obese diabetic

جدول ۲. القای سلول دندریتیک تحمل‌زا به روش دست‌کاری ژنتیکی و استفاده از آن در مدل‌های حیوانی

رفرنس	عوامل	مدل موشی	نژاد موش و Rat	اتوآنتی‌ژن	مسیر تجویز	زمان تجویز	مکانیسم عمل
Stoop و همکاران (۴۶)	IL-12 shRNA	CIA	BALB/c DBA/1	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	درمانی/ قبل از القای بیماری	مهار انفیلتراسیون سلول التهابی به مفصل/ مهار پیشرفت CIA/ تغییر به سمت Th2
Matsuda و همکاران (۵۱)	IL-10	EAE	C57BL/6 Transgenic C57BL/6		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	القای FOXP3 Treg/ کاهش بیان MHC و مولکول‌های کمک محرک در سطح/ مهار ازدیاد حساسیت تأخیری
Cai و همکاران (۶۵)	TGF-β	IBD	C57BL/6		داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای Treg/ به تأخیر افتادن پیشرفت IBD
Morita و همکاران (۶۶)	IL-4	CIA	DBA/1		زیر پوستی، داخل وریدی، داخل صفاقی	بعد از ایمونیزاسیون	مهار عملکرد Th1/ تغییر به سمت Th2/ کاهش شدت بیماری
Bianco و همکاران (۶۷)	CTLA-4	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	فعال شدن Treg/ کاهش شدت آرتریت ایجاد شده در موش
Bianco و همکاران (۶۷)	IDO	CIA	C57BL/6 DBA/1		داخل وریدی	بعد از القای بیماری	فعال کردن Treg/ افزایش بیان IDO و کاهش التهاب
Toscano و همکاران (۶۸)	VIP	EAE	C57BL/6 BALB/c J/SJL	پروتئین پروتئولیپید (PLP)	داخل وریدی	بعد از القای بیماری	کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی و افزایش القای IL-10/ فقدان مولکول‌های کمک محرک/ تحریک ضعیف T آلوژنیک
Liu و همکاران (۶۹)	TRAIL	CIA	DBA/1J	کلاژن نوع دو	داخل صفاقی	بعد از القای بیماری	القای آپوپتوز T اتوراکتیو و تخلیه‌ی این سلول‌ها/ کاهش تکثیر سلول T و القای IFN-γ

TNFα: Tumor necrosis factor alpha; ShRNA: Small hairpin RNA; CIA: Collagen-induced arthritis; EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis; FOXP3: Forkhead box P3; Th: T helper; IL: Interleukin; IBD: Inflammatory bowel disease; VIP: Vasoactive intestinal peptide; PLP: Myelin proteolipid protein; IFNY: Interferon-gamma; MHC: Major histocompatibility complex; IDO: Indoleamine 2,3 dioxygenase; TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

در این بررسی، tolDC توسط VIP تولید شد. موش‌ها به شکل داخل وریدی تحت درمان با دز ۱۰۶–۱۰^{5} از tolDC قرار گرفتند. این روش درمانی، موجب افزایش بقا، بازیابی وزن از دست رفته، بهبودی نشانه‌های التهابی، کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی نظیر IL-6 و IL-12 و القای Treg تولید کننده‌ی IL-10 گردید (۵۷).

در پژوهش دیگر، نشان دادند که تزریق داخل صفاقی ۳۰۰ هزار تا یک میلیون سلول دندریتیک تحمل‌زای تولید شده توسط IL-10 به مدل موشی IBD، موجب جلوگیری از کاهش وزن و بهبود نشانه‌های التهابی در دیواره‌ی روده‌ی موش می‌شود. همچنین، سطح سرمی IL-10 در این موش‌ها به شدت افزایش می‌یابد (۵۶).

در مطالعه‌ای متفاوت، با انتقال ژن TGFβ1 به DC نابالغ، سلول دندریتیک تحمل‌زا تولید کردند. تزریق داخل صفاقی دو میلیون سلول به موش‌های مدل IBD، موجب جلوگیری از کاهش وزن، خونریزی روده و پیشرفت بیماری شد. همچنین، مشاهده گردید که تعداد سلول‌های Treg در غدد لنفاوی مزانتریک افزایش یافت و مهاجرت tolDC به محل التهاب موجب افزایش سطح TGFβ در کولون شد (۶۵).

لوپوس اریتروماتوز سیستمیک (Systemic lupus erythematosus): در یک مطالعه دانشمندان، سلول‌های دندریتیک تحمل‌زایی تولید کردند که بر روی آن‌ها پپتیدهای هیستونی عرضه می‌شد. به دنبال تزریق این سلول‌ها به موش مستعد لوپوس، علایم و نشانه‌های بیماری، سطح Antinuclear antibody و تولید IL-17 توسط سلول T کاهش و میزان تولید TGF-β و فعالیت Treg افزایش نشان داد. این نتایج، مشخص‌کرد که استفاده از tolDCهای ارایه کننده‌ی آنتی‌ژن‌های خودی، سبب بازیابی تحمل سیستم ایمنی می‌شود (۶۴).

فقدان معرفی آنتی‌ژن خودی مناسب، مهم‌ترین مانع در استفاده از tolDC برای درمان تمامی بیماری‌های خود ایمن نظیر لوپوس می‌باشد. محققان، از طریق حذف ژنتیکی FCγRII در موش، مدل SLE ایجاد کردند. سپس، DC جداشده از موش را در معرض مهار کننده‌های NF-KB مانند Andrographolide و Rosiglitazone قرار دادند و آن‌ها را به سلول دندریتیک تحمل‌زا تبدیل کردند. پس از تزریق سلول‌های تحمل‌زا به موش، شدت بیماری و رسوب کمپلکس ایمنی در گلومرول کلیه کاهش یافت و از ایجاد التهاب درکلیه و دفع پروتئین از ادرار جلوگیری شد. همچنین، سطح اتوآنتی‌بادی در گردش به شکل چشم‌گیری کاهش یافت (۶۳) (جدول‌های ۳–۱).

نتیجه‌گیری

سلول دندریتیک، پل ارتباطی مهم بین ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشد. به دنبال درک بهتر مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌های خودایمن، امروزه بهبود روش‌های درمان این بیماری‌ها از اهداف بزرگ پیش رو می‌باشد. اثرات تنظیمی سلول‌های دندریتیک تحمل‌زا نظیر القای آنرژی در سلول T، مهار پاسخ سلول B و القای سلول Treg، موجب حفظ تحمل محیطی و توسعه‌ی کاربرد این سلول‌ها در مداخلات بالینی گردیده است. اثرات درمانی tolDCs بر روی مدل‌های حیوانی مبتلا به بیماری‌های خودایمن ثابت شده است. مطالعات مقدماتی بر روی ایمن بودن تجویز این سلول‌ها، نتایج امیدبخشی را به دنبال داشته است که منجر به انجام کارآزمایی‌های بالینی در مراحل یک و دو گردیده است.

از جمله مواردی که در درمان با tolDC باید در نظر گرفته شود عبارتند از:

۱) انتخاب صحیح شیوه‌نامه‌ی تولید tolDC: سلول دندریتیک تحمل‌زای تولیدی باید به طور کامل پایدار باشد و زمانی که در بدن در معرض واسطه‌های التهابی قرار می‌گیرد، نبایست به شکل ایمونوژنیک خود برگردد. نکته‌ی قابل توجه این است که در داخل بدن، مکانیسم عمل tolDC وابسته به نحوه‌ی تولید این سلول است؛ برای مثال، First apoptosis signal ligand (FasL)-transduced DC باعث تخلیه‌ی سلول T اتوراکتیو و IDO or CTLA4 Ig-transduced DC سبب القای Treg می‌شود.

۲) زمان تجویز: در بیماران پیوندی، تجویز سلول دندریتیک تحمل‌زا قبل از پیوند انجام می‌شود. در بیماری‌های خودایمن، این مورد اهمیت ندارد و tolDC برای بیماری که دچار خودایمنی پیشرفته شده است نیز تجویز می‌شود، اما شانس موفقیت درمان در بیمارانی که در مراحل اولیه‌ی پیشرفت بیماری هستند، بیشتر است.

۳) نحوه‌ی بررسی کارایی روش: هدف استفاده از tolDC، القای تحمل است و این فرایند، ممکن است زمان‌بر باشد و به سرعت

جدول ۳. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده بر روی بیماری‌های خودایمن با استفاده از سلول دندریتیک تحمل‌زا

بیماری	مداخله از طریق	فاز	National Clinical Trial
دیابت نوع ۱	سلول دندریتیک تنظیم کننده‌ی سیستم ایمنی	فاز ۲	NCT02354911
دیابت نوع ۱	سلول دندریتیک سرکوب کننده‌ی دیابت	فاز ۱	NCT00445913
آرتریت روماتوئید	سلول دندریتیک تحمل‌زا	فاز ۱	NCT01352858
Multiple sclerosis	سلول دندریتیک تحمل‌زا	فاز ۱	NCT02618902
Multiple sclerosis neuromielitis óptica	سلول دندریتیک تحمل‌زای عرضه کننده‌ی پپتید میلین	فاز ۱	NCT02283671

موجب کاهش التهاب و یا سایر نشانه‌های بیماری نشود. بنابراین، انتخاب زمان پایان آزمایش باید به دقت بررسی شود (۴۴).

۴) انتخاب نوع اتوآنتی‌ژن جهت عرضه بر روی سلول دندریتیک تحمل‌زا: در بیماری‌هایی مانند RA و یا Atherosclerosis خیل عظیمی از اتوآنتی‌ژن‌ها وجود دارد. بنابراین، بررسی کامل بافت التهابی، جهت انتخاب اتوآنتی‌ژن مؤثر همراه با بیماری ضروری است (۷۰).

۵) مسیر، دز و تعداد تکرارهای مناسب تزریق:

✓ دز: Lim و همکاران، نشان دادند که با تزریق دز پایینی (۲۰۰ هزار سلول) از DC نیمه بالغ در مدل CIA، فعالیت ضد آرتریت عالی مشاهده می‌شود، اما با افزایش دز (۲ میلیون سلول)، نشانه‌های بیماری تشدید می‌گردد. بنابراین، لازم است یک دز مناسب برای درمان هر بیماری مشخص‌گردد (۵۹). لازم به ذکر است بر خلاف سلول دندریتیک بالغ، سلول‌های نابالغ بیان پایینی از مولکول‌های کمک تحریکی مانند CD80، CD86 و CD40 را نشان می‌دهند و توانایی تولید سیتوکاین‌های Th2 را دارند.

✓ مسیر: Morita و همکاران، tolDC تولید شده را به هر سه روش پوستی، داخل وریدی و داخل صفاقی به موش مدل CIA تزریق کردند. اگر چه مهار شروع بیماری وکاهش شدت CIA در همه‌ی موش‌ها مشاهده‌شد، اما در موش‌هایی که تزریق داخل صفاقی داشتند، بهترین پاسخ به درمان مشاهده گردید (۶۶).

✓ تکرار: درمان با tolDC، موجب ایجاد تحمل به شکل دایمی و یا برای چندین سال می‌شود؛ به این منظور، تزریقات متوالی به بیمار لازم است. تعداد تجویز و فاصله‌ی بین تجویزها باید به دقت بررسی و سپس، درمان آغاز شود (۷۰).

با توجه به موارد بالا، به نظر می‌رسد که مطالعات بیشتری در شرایط In vitro بر روی شیوه‌نامه‌های مختلف، مسیر، زمان و دفعات تجویزها مورد نیاز است تا نکات مبهم و مشکلات این روش درمانی برطرف گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بدون هیچ‌گونه حمایت مالی و با هزینه‌ی نویسندگان انجام شده است.

References

1. Seldin MF. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. J Autoimmun 2015; 64: 1-12.
2. Zhang Z, Zhang R. Epigenetics in autoimmune diseases: Pathogenesis and prospects for therapy. Autoimmun Rev 2015; 14(10): 854-63.
3. Atassi MZ, Casali P. Molecular mechanisms of autoimmunity. Autoimmunity 2008; 41(2): 123-32.
4. Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. Cytokine 2015; 75(2): 249-55.
5. Furlan R, Butti E, Pluchino S, Martino G. Gene therapy for autoimmune diseases. Curr Opin Mol Ther 2004; 6(5): 525-36.
6. Sykes M, Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation. Nature 2005; 435(7042): 620-7.
7. Sun L, Hurez VJ, Thibodeaux SR, Kious MJ, Liu A, Lin P, et al. Aged regulatory T cells protect from autoimmune inflammation despite reduced STAT3 activation and decreased constraint of IL-17 producing T cells. Aging Cell 2012; 11(3): 509-19.
8. Hashemi SM, Hassan ZM, Pourfathollah AA, Soudi S, Shafiee A, Soleimani M. Comparative immunomodulatory properties of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned media from BALB/c, C57BL/6, and DBA mouse strains. J Cell Biochem 2013; 114(4): 955-65.
9. Yousefi F, Ebtekar M, Soleimani M, Soudi S, Hashemi SM. Comparison of in vivo immunomodulatory effects of intravenous and intraperitoneal administration of adipose-tissue mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Int Immunopharmacol 2013; 17(3): 608-16.
10. Yousefi F, Ebtekar M, Soudi S, Soleimani M, Hashemi SM. In vivo immunomodulatory effects of adipose-derived mesenchymal stem cells conditioned medium in experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunol Lett 2016; 172: 94-105.
11. Rahavi H, Hashemi SM, Soleimani M, Mohammadi J, Tajik N. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exert in vitro immunomodulatory and beta cell protective functions in streptozotocin-induced diabetic mice model. J Diabetes Res 2015; 2015: 878535.
12. Dinarvand P, Hashemi SM, Soleimani M. Effect of transplantation of mesenchymal stem cells induced into early hepatic cells in streptozotocin-induced diabetic mice. Biol Pharm Bull 2010; 33(7): 1212-7.
13. Khosrowpour Z, Hashemi SM, Mohammadi-Yeganeh S, Soudi S. Pretreatment of Mesenchymal Stem Cells With Leishmania major Soluble Antigens Induce Anti-Inflammatory Properties in Mouse Peritoneal Macrophages. J Cell Biochem 2017; 118(9): 2764-79.
14. Duraes FV, Lippens C, Steinbach K, Dubrot J, Brighouse D, Bendriss-Vermare N, et al. pDC therapy induces recovery from EAE by recruiting endogenous pDC to sites of CNS inflammation. J Autoimmun 2016; 67: 8-18.
15. Maazi H, Lam J, Lombardi V, Akbari O. Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma. Allergy 2013; 68(6): 695-701.
16. Mackern-Oberti JP, Llanos C, Vega F, Salazar-Onfray F, Riedel CA, Bueno SM, et al. Role of dendritic cells in the initiation, progress and modulation of systemic autoimmune diseases.

Autoimmun Rev 2015; 14(2): 127-39.
17. Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. Annu Rev Immunol 2013; 31: 563-604.
18. Suciu-Foca N, Manavalan JS, Scotto L, Kim-Schulze S, Galluzzo S, Naiyer AJ, et al. Molecular characterization of allospecific T suppressor and tolerogenic dendritic cells: review. Int Immunopharmacol 2005; 5(1): 7-11.
19. Manavalan JS, Rossi PC, Vlad G, Piazza F, Yarilina A, Cortesini R, et al. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. Transpl Immunol 2003; 11(3-4): 245-58.
20. Kubsch S, Graulich E, Knop J, Steinbrink K. Suppressor activity of anergic T cells induced by IL-10-treated human dendritic cells: association with IL-2- and CTLA-4-dependent G1 arrest of the cell cycle regulated by p27Kip1. Eur J Immunol 2003; 33(7): 1988-97.
21. Thomas DC, Wong FS, Zaccone P, Green EA, Wallberg M. Protection of islet grafts through transforming growth factor-beta-induced tolerogenic dendritic cells. Diabetes 2013; 62(9): 3132-42.
22. Oyama T, Ran S, Ishida T, Nadaf S, Kerr L, Carbone DP, et al. Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-kappa B activation in hemopoietic progenitor cells. J Immunol 1998; 160(3): 1224-32.
23. Zhou F, Lauretti E, di MA, Ciric B, Gonnella P, Zhang GX, et al. Intravenous transfer of apoptotic cell-treated dendritic cells leads to immune tolerance by blocking Th17 cell activity. Immunobiology 2013; 218(8): 1069-76.
24. Raich-Regue D, Glancy M, Thomson AW. Regulatory dendritic cell therapy: from rodents to clinical application. Immunol Lett 2014; 161(2): 216-21.
25. Humbert JM, Halary F. Viral and non-viral methods to genetically modify dendritic cells. Curr Gene Ther 2012; 12(2): 127-36.
26. Fjose A, Ellingsen S, Wargelius A, Seo HC. RNA interference: mechanisms and applications. Biotechnol Annu Rev 2001; 7: 31-57.
27. Javeed A, Zhang B, Qu Y, Zhang A, Sun C, Zhang L, et al. The significantly enhanced frequency of functional CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells in therapeutic dose aspirin-treated mice. Transpl Immunol 2009; 20(4): 253-60.
28. Unger WW, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. Eur J Immunol 2009; 39(11): 3147-59.
29. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(3): 522-43.
30. Bosma BM, Metselaar HJ, Nagtzaam NM, de HR, Mancham S, van der Laan LJ, et al. Dexamethasone transforms lipopolysaccharide-stimulated human blood myeloid dendritic cells into myeloid dendritic cells that prime interleukin-10 production in T cells. Immunology 2008; 125(1): 91-100.
31. Fedoric B, Krishnan R. Rapamycin downregulates the inhibitory receptors ILT2, ILT3, ILT4 on human dendritic cells and yet induces T cell hyporesponsiveness independent of FoxP3 induction. Immunol Lett 2008; 120(1-2): 49-56.
32. Chauveau C, Remy S, Royer PJ, Hill M, Tanguy-Royer S, Hubert FX, et al. Heme oxygenase-1 expression inhibits dendritic cell maturation and proinflammatory function but conserves IL-10 expression. Blood 2005; 106(5): 1694-702.
33. Martin E, Capini C, Duggan E, Lutzky VP, Stumbles P, Pettit AR, et al. Antigen-specific suppression of established arthritis in mice by dendritic cells deficient in NF-kappaB. Arthritis Rheum 2007; 56(7): 2255-66.
34. Popov I, Li M, Zheng X, San H, Zhang X, Ichim TE, et al. Preventing autoimmune arthritis using antigen-specific immature dendritic cells: a novel tolerogenic vaccine. Arthritis Res Ther 2006; 8(5): R141.
35. Ducoroy P, Micheau O, Perruche S, Dubrez-Daloz L, de FD, Dutartre P, et al. LF 15-0195 immunosuppressive agent enhances activation-induced T-cell death by facilitating caspase-8 and caspase-10 activation at the DISC level. Blood 2003; 101(1): 194-201.
36. Gonzalez-Rey E, Chorny A, Fernandez-Martin A, Ganea D, Delgado M. Vasoactive intestinal peptide generates human tolerogenic dendritic cells that induce CD4 and CD8 regulatory T cells. Blood 2006; 107(9): 3632-8.
37. Bonifazi P, Zelante T, D'Angelo C, De LA, Moretti S, Bozza S, et al. Balancing inflammation and tolerance in vivo through dendritic cells by the commensal Candida albicans. Mucosal Immunol 2009; 2(4): 362-74.
38. D'Ambrosio A, Colucci M, Pugliese O, Quintieri F, Boirivant M. Cholera toxin B subunit promotes the induction of regulatory T cells by preventing human dendritic cell maturation. J Leukoc Biol 2008; 84(3): 661-8.
39. McGuirk P, McCann C, Mills KH. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by Bordetella pertussis. J Exp Med 2002; 195(2): 221-31.
40. Giannoukakis N, Phillips B, Finegold D, Harnaha J, Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2011; 34(9): 2026-32.
41. Marin-Gallen S, Clemente-Casares X, Planas R, Pujol-Autonell I, Carrascal J, Carrillo J, et al. Dendritic cells pulsed with antigen-specific apoptotic bodies prevent experimental type 1 diabetes. Clin Exp Immunol 2010; 160(2): 207-14.
42. Tai N, Yasuda H, Xiang Y, Zhang L, Rodriguez-Pinto D, Yokono K, et al. IL-10-conditioned dendritic cells prevent autoimmune diabetes in NOD and humanized HLA-DQ8/RIP-B7.1 mice. Clin Immunol 2011; 139(3): 336-49.
43. ACR Meeting. Arthritis & Rheumatism 2011; 63(S10): 1.
44. Hilkens CM, Isaacs JD. Tolerogenic dendritic cell therapy for rheumatoid arthritis: where are we now? Clin Exp Immunol 2013; 172(2): 148-57.
45. Li R, Zheng X, Popov I, Zhang X, Wang H, Suzuki M,

et al. Gene silencing of IL-12 in dendritic cells inhibits autoimmune arthritis. J Transl Med 2012; 10: 19.
46. Stoop JN, Harry RA, von DA, Isaacs JD, Robinson JH, Hilkens CM. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses. Arthritis Rheum 2010; 62(12): 3656-65.
47. Li XL, Liu Y, Cao LL, Li H, Yue LT, Wang S, et al. Atorvastatin-modified dendritic cells in vitro ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by up-regulated Treg cells and shifted Th1/Th17 to Th2 cytokines. Mol Cell Neurosci 2013; 56: 85-95.
48. Li H, Wang CC, Zhang M, Li XL, Zhang P, Yue LT, et al. Statin-modified dendritic cells regulate humoral immunity in experimental autoimmune myasthenia gravis. Mol Cell Neurosci 2015; 68: 284-92.
49. Raiotach-Regue D, Grau-Lopez L, Naranjo-Gomez M, Ramo-Tello C, Pujol-Borrell R, Martinez-Caceres E, et al. Stable antigen-specific T-cell hyporesponsiveness induced by tolerogenic dendritic cells from multiple sclerosis patients. Eur J Immunol 2012; 42(3): 771-82.
50. Farias AS, Spagnol GS, Bordeaux-Rego P, Oliveira CO, Fontana AG, de Paula RF, et al. Vitamin D3 induces IDO+ tolerogenic DCs and enhances Treg, reducing the severity of EAE. CNS Neurosci Ther 2013; 19(4): 269-77.
51. Matsuda R, Kezuka T, Nishiyama C, Usui Y, Matsunaga Y, Okunuki Y, et al. Interleukin-10 gene-transfected mature dendritic cells suppress murine experimental autoimmune optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53(11): 7235-45.
52. van Duivenvoorde LM, Han WG, Bakker AM, Louis-Plence P, Charbonnier LM, Apparailly F, et al. Immunomodulatory dendritic cells inhibit Th1 responses and arthritis via different mechanisms. J Immunol 2007; 179(3): 1506-15.
53. van Duivenvoorde LM, Louis-Plence P, Apparailly F, van der Voort EI, Huizinga TW, Jorgensen C, et al. Antigen-specific immunomodulation of collagen-induced arthritis with tumor necrosis factor-stimulated dendritic cells. Arthritis Rheum 2004; 50(10): 3354-64.
54. Lim DS, Kang MS, Jeong JA, Bae YS. Semi-mature DC are immunogenic and not tolerogenic when inoculated at a high dose in collagen-induced arthritis mice. Eur J Immunol 2009; 39(5): 1334-43.
55. Menges M, Rossner S, Voigtlander C, Schindler H, Kukutsch NA, Bogdan C, et al. Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. J Exp Med 2002; 195(1): 15-21.
56. Pedersen AE, Gad M, Kristensen NN, Haase C, Nielsen CH, Claesson MH. Tolerogenic dendritic cells pulsed with enterobacterial extract suppress development of colitis in the severe combined immunodeficiency transfer model. Immunology 2007; 121(4): 526-32.
57. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Therapeutic treatment of experimental colitis with regulatory dendritic cells generated with vasoactive intestinal peptide. Gastroenterology 2006; 131(6): 1799-811.
58. Mansilla MJ, Selles-Moreno C, Fabregas-Puig S, Amoedo J, Navarro-Barriuso J, Teniente-Serra A, et al. Beneficial effect of tolerogenic dendritic cells pulsed with MOG autoantigen in experimental autoimmune encephalomyelitis. CNS Neurosci Ther 2015; 21(3): 222-30.
59. Papenfuss TL, Powell ND, McClain MA, Bedarf A, Singh A, Gienapp IE, et al. Estriol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. J Immunol 2011; 186(6): 3346-55.
60. Xiao BG, Wu XC, Yang JS, Xu LY, Liu X, Huang YM, et al. Therapeutic potential of IFN-gamma-modified dendritic cells in acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis. Int Immunol 2004; 16(1): 13-22.
61. Salazar L, Aravena O, Abello P, Escobar A, Contreras-Levicoy J, Rojas-Colonelli N, et al. Modulation of established murine collagen-induced arthritis by a single inoculation of short-term lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1235-41.
62. Jaen O, Rulle S, Bessis N, Zago A, Boissier MC, Falgarone G. Dendritic cells modulated by innate immunity improve collagen-induced arthritis and induce regulatory T cells in vivo. Immunology 2009; 126(1): 35-44.
63. Kalergis AM, Iruretagoyena MI, Barrientos MJ, Gonzalez PA, Herrada AA, Leiva ED, et al. Modulation of nuclear factor-kappaB activity can influence the susceptibility to systemic lupus erythematosus. Immunology 2009; 128(1 Suppl): e306-e314.
64. Kang HK, Liu M, Datta SK. Low-dose peptide tolerance therapy of lupus generates plasmacytoid dendritic cells that cause expansion of autoantigen-specific regulatory T cells and contraction of inflammatory Th17 cells. J Immunol 2007; 178(12): 7849-58.
65. Cai Z, Zhang W, Li M, Yue Y, Yang F, Yu L, et al. TGF-beta1 gene-modified, immature dendritic cells delay the development of inflammatory bowel disease by inducing CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells. Cell Mol Immunol 2010; 7(1): 35-43.
66. Morita Y, Yang J, Gupta R, Shimizu K, Shelden EA, Endres J, et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-4 inhibit murine collagen-induced arthritis. J Clin Invest 2001; 107(10): 1275-84.
67. Bianco NR, Kim SH, Ruffner MA, Robbins PD. Therapeutic effect of exosomes from indoleamine 2,3-dioxygenase-positive dendritic cells in collagen-induced arthritis and delayed-type hypersensitivity disease models. Arthritis Rheum 2009; 60(2): 380-9.
68. Toscano MG, Delgado M, Kong W, Martin F, Skarica M, Ganea D. Dendritic cells transduced with lentiviral vectors expressing VIP differentiate into VIP-secreting tolerogenic-like DCs. Mol Ther 2010; 18(5): 1035-45.
69. Liu Z, Xu X, Hsu HC, Tousson A, Yang PA, Wu Q, et al. CII-DC-AdTRAIL cell gene therapy inhibits infiltration of CII-reactive T cells and CII-induced arthritis. J Clin Invest 2003; 112(9): 1332-41.
70. Van Brussel I, Lee WP, Rombouts M, Nuyts AH, Heylen M, De Winter BY, et al. Tolerogenic dendritic cell vaccines to treat autoimmune diseases: can the unattainable dream turn into reality? Autoimmun Rev 2014; 13(2): 138-50.

DOI: 10.22122/jims.v35i464.8867 Published by Vesnu Publications

Journal of Isfahan Medical School Received: 25.09.2017

Vol. 35, No. 464, 4th Week, March 2018 Accepted: 16.01.2018

The Role of Tolerogenic Dendritic Cell Therapy in Autoimmune Diseases

Maryam Shahidi[1], Seyed Mahmoud Hashemi[2], Davar Amani[3], Kaveh Baghaei[4]

Review Article

Abstract

Dendritic cells (DCs) are special antigen-presenting cells that are important for activation of immune response and tolerance. Dendritic cells have been divided in two subtypes of conventional and plasmacytoid dendritic cells. Autoimmune diseases are characterized by break down in immune tolerance. Current therapeutic approaches for treatment of autoimmune diseases are based on nonspecific agents. These agents often cause serious side effects. By advances in understanding phenotype and function of dendritic cells, several protocols have been described for in-vitro generation of tolerogenic dendritic cells (tolDCs). Tolerogenic dendritic cells play an important role in maintenance of immunological tolerance via anergy, generation of regulatory T lymphocyte population, or deletion of autoreactive T cells. Important insight gain from in-vitro studies and animal models have led to the development of clinical use of tolerogenic dendritic cells for treating autoimmune diseases. In this review, we describe the different agents and mechanisms for generating tolerogenic dendritic cells, and applying them for induction of specific tolerance and suppressing autoimmune response in animal models and clinical trials. At the end of this review, we discuss the challenge faced in further developing of tolerogenic dendritic cell therapy in autoimmunity.

Keywords: Dendritic cells, Autoimmune diseases, Experimental animal models, Clinical trial

Citation: Shahidi M, Hashemi SM, Amani D, Baghaei K. **The Role of Tolerogenic Dendritic Cell Therapy in Autoimmune Diseases.** J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1980-92.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Department of Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Assistant Professor, Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Seyed Mahmoud Hashemi, Email: smmhashemi@sbmu.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatain@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmaeilzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmju@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud_soheilian@yahoo.com

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 464, 4th Week March 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:
Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://jims.mui.ac.ir
Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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