

مقاله های پژوهشی

- ۶۲۴ بررسی میزان اشعه ی دریافتی در بیماران دچار ترومای بستری در شهر اصفهان
 مریم مرادی، نوشین بهزادی
- ۶۳۰ بررسی تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort در مقایسه با درمان استاندارد در مدیریت حملات آسم
 الهام شهبازی دستجردی، بابک معصومی، مهرداد اسماعیلیان
- ۶۳۷ بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران
 احمدرضا زمانی، نرگس معتمدی، امیرحسین فرهادی
- ۶۴۵ اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم: یک مطالعه مقدماتی
 غزاله شیخانی، مهرداد صالحی، میترا ملایی نژاد، محمدجواد طراح، تورج شیخانی

مقاله مروری

- ۶۵۵ مروری بر انواع ایمونوتوکسین در درمان سرطان پروستات
 میلاد چیدری، منیره محسن زادگان، محمد مراد فرج اللهی

Original Articles

- Evaluation of Received Radiation Rate in Patients with Trauma Hospitalized in Isfahan City, Iran 629
 Maryam Moradi, Noushin Behzadi
- Comparison of the Effect of Clinical Practice Guide of Budesonide (Pulmicort) and Standard Method in the Management of Asthma Attack 636
 Elham Shahbazi-Dastjerdeh, Babak Masoumi, Mehrdad Esmailian
- Investigation of the Stress Level of Physician Faculty Members and Residents of Isfahan University of Medical Sciences, Iran, Regarding Breaking Bad News to Patients 644
 Ahmad Reza Zamani, Narges Motamedi, Amirhosein Farhady
- The Effectiveness of Bupropion on the Sexual Function in Women with Orgasmic Disorders: A Pilot Study 654
 Ghazaleh Sheikhani, Mehrdad Salehi, Mitra Molaeinezhad, Mohammad Javad Tarrahi, Tooraj Sheikhani

Review Article

- A Review on the Role of the Different Types of Immunotoxins in the Treatment of Prostate Cancer 666
 Milad Chizari, Monireh Mohsenzadegan, Mohammad Morad Farajollahi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۳۰)، هفتم دوم مرداد ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزادگان راندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

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

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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 کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	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 سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص 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 و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر 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، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
 - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
 - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
 - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
 - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
 - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
 - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
 - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
 - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
 - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و 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 ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
 - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
 - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
 - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
 - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
 - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس <http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
 - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط 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 روسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول

ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

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

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش ها اشاره گردند. اخذ رضایت نامه از کلیه 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 کننده ی 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، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه ها، سازمان ها، نهادها، شرکت ها و سایر منابع که انتشار یافته های مطالعه می تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۶۲۴..... بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران دچار ترومای بستری در شهر اصفهان.....
مریم مرادی، نوشین بهزادی

۶۳۰..... بررسی تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی **Pulmicort** در مقایسه با درمان استاندارد در مدیریت حملات آسم.....
الهام شهبازی دستجردی، بابک معصومی، مهرداد اسماعیلیان

۶۳۷..... بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران.....
احمدرضا زمانی، نرگس معتمدی، امیرحسین فرهادی

۶۴۵..... اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم: یک مطالعه مقدماتی.....
غزاله شیخانی، مهرداد صالحی، میترا ملایی نژاد، محمدجواد طراچی، تورج شیخانی

مقاله مروری

۶۵۵..... مروری بر انواع ایمونوتوکسین در درمان سرطان پروستات.....
میلاذ چیدری، منیره محسن‌زادگان، محمد مراد فرج‌اللهی

بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران دچار ترومای بستری در شهر اصفهان

مریم مرادی^۱، نوشین بهزادی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، یافته‌های رادیولوژی در واحد اورژانس، کمک زیادی به تشخیص قطعی بیماران دچار تروما می‌کند. از طرفی، درخواست‌های رادیولوژی برای این بیماران، بسیار زیاد است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران دچار تروما در حین ۴۸ ساعت ابتدای بستری انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۲۰۰ بیمار که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ به علت تروما به واحد اورژانس بیمارستان الزهرا (س) مراجعه کردند، از لحاظ نوع و میزان اشعه، مورد مطالعه قرار گرفتند. در مورد هر بیمار، داده‌ها شامل تعداد موارد رادیوگرافی و سی‌تی اسکن انجام شده در بازه‌ی زمانی ۴۸ ساعت اول جمع‌آوری شد. میزان اشعه‌ی ناشی از هر رادیوگرافی و سی‌تی اسکن بر اساس میلی‌سیورت (mSv) ثبت شد.

یافته‌ها: میانگین کل موارد رادیوگرافی و سی‌تی اسکن درخواستی در بیماران به ترتیب $1/93 \pm 5/96$ و $0/51 \pm 1/05$ بود. بیشترین میانگین اشعه‌ی دریافتی ناشی از رادیولوژی در بیماران در کل ستون فقرات بود و همچنین، بیشترین میانگین اشعه‌ی دریافتی ناشی از سی‌تی اسکن در بیماران ناشی از سی‌تی اسکن توراسیک و ستون فقرات بود. میانگین کل اشعه‌ی دریافتی ناشی از رادیولوژی و سی‌تی اسکن به ترتیب $0/34 \pm 0/57$ و $2/28 \pm 4/90$ میلی‌سیورت بود. همچنین، میانگین کل اشعه‌ی دریافتی در بیماران، $2/62 \pm 5/38$ میلی‌سیورت بود. میانگین اشعه‌ی دریافتی در مردان به صورت معنی‌داری بیشتر از زنان بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به عوارض زیاد انجام اقدامات تصویربرداری، می‌توان با بررسی ضرورت انجام روش‌های تشخیصی مبتنی بر اشعه، از انجام موارد غیر ضروری اجتناب نمود و از این طریق، موجبات کاهش هزینه‌ی بیمار و بیمارستان و نیز عوارض جسمانی وارد شده به بیمار و کادر درمان را فراهم کرد.

واژگان کلیدی: اشعه، تروما، رادیوگرافی، سی‌تی اسکن

ارجاع: مرادی مریم، بهزادی نوشین. بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران دچار ترومای بستری در شهر اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۰): ۶۲۹-۶۲۴

مقدمه

از مهم‌ترین روش‌های تشخیصی که در بدو ورود در بیماران دچار تروما به کار می‌رود، انواع روش‌های تصویربرداری می‌باشد که بر اساس نوع تروما و آسیب اعضای بدن و نوع تصویربرداری متفاوت است و می‌توان از گرافی ساده، سونوگرافی، MRI) Magnetic resonance imaging) و انواع اسکن‌های مختلف نام برد (۴). در میان انواع روش‌های تصویربرداری، در گرافی ساده و سی‌تی اسکن، از اشعه‌ی X استفاده می‌شود که حتی در دزهای پایین نیز با خطر ایجاد مشکلاتی نظیر ایجاد خطر بدخیمی همراه می‌باشد (۵). استفاده از تصویربرداری در بیماران دچار تروما به دلیل کمک فراوانی که به تشخیص و درمان به موقع می‌کنند، مهم و در بیشتر موارد اجتناب ناپذیر می‌باشد. از این رو، استفاده از

تروما، یکی از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران به اورژانس شمرده می‌شود و از اهمیت فراوانی برخوردار است. تروما، یکی از مهم‌ترین علل مرگ یا از کار افتادگی در افراد فعال جامعه می‌باشد (۱). تروما و مشکلات پس از آن، یکی از اصلی‌ترین عواملی است که بار اقتصادی و اجتماعی سنگینی را به جامعه و همچنین، سیستم بهداشتی تحمیل می‌کند. بنابراین، رسیدگی به موقع و درمان‌های مناسب در بیماران دچار تروما، اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد. در برخورد با بیمار دچار تروما، در وهله‌ی اول حفظ راه‌های هوایی و تثبیت علائم حیاتی بیمار اهمیت فراوانی دارد (۲) و بیماران بسته به شدت تروما و منابع مورد نیاز، به سطح‌های مختلفی تقسیم‌بندی یا به اصطلاح «تریاز» می‌شوند (۳).

۱- استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: behzadinoushin@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: نوشین بهزادی

وارد چک لیست مربوط شد و هر بیمار، تا ۴۸ ساعت تحت پی‌گیری قرار گرفت.

میزان اشعه‌ی ناشی از هر رادیوگرافی طبق مطالعات قبلی مشخص شد و بر اساس میلی‌سیورت ثبت گردید. در واقع، دز رایج در یک رادیوگرافی بر اساس منابع معتبر برآورد شد. به طور تقریبی، در هر بیمار، هر کلیشه‌ی رادیولوژی به اندازه‌ی ۰/۰۳۳ میلی‌سیورت اشعه دارد (۹-۱۱). همچنین، در هر سی‌تی اسکن، میزان اشعه‌ی دریافتی بر اساس $DLP = (CTDI_{vol}) \times (\text{length of scan, cm})$ که در آرشیو تصاویر مشخص است، معین و در نهایت، میزان اشعه‌ی دریافتی از بیماران ثبت شد. فرمول محاسبه‌ی DLP (بر اساس $mGy \times cm$) به صورت $DLP = (CTDI_{vol}) \times (\text{length of scan, cm})$ می‌باشد (۱۲). میزان آن قابل تبدیل به میلی‌سیورت می‌باشد و در این مطالعه، میزان اشعه‌ی دریافتی سی‌تی اسکن بر اساس همین واحد بیان شد. بر اساس مطالعات قبلی، ضریب K مربوط به هر سی‌تی اسکن به دست آمد و در میزان DLP آن ضرب شد (۱۳). موارد تکراری رادیولوژی و سی‌تی اسکن در بیماران مشخص گردید.

داده‌های مطالعه وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد نشان داده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۰۰ بیمار شرکت کردند که شامل ۱۰۹ مرد و ۹۱ زن بودند و میانگین سنی آنان ۳۳/۹۵ سال بود. فراوانی موارد درخواستی رادیولوژی در بیماران به این صورت بود که ۷۴ درصد قفسه‌ی سینه، ۵ درصد شکم، ۴۳ درصد لگن، ۳ درصد سر و گردن، ۱۴ درصد کل ستون فقرات و ۹۸ درصد اندام‌ها بود. فراوانی موارد درخواستی سی‌تی اسکن، ۱۹ درصد مغز، ۲/۵ درصد صورت و پاراناژال، ۱۱ درصد ستون فقرات، ۱۱ درصد توارسیک و ۶/۵ درصد شکم و لگن بود (جدول ۱).

میانگین کل موارد گرافی و سی‌تی اسکن درخواستی در بیماران به ترتیب $1/93 \pm 0/96$ و $0/51 \pm 1/05$ بود. بیشترین میانگین اشعه‌ی دریافتی ناشی از رادیولوژی در بیماران در کل ستون فقرات بود و همچنین، بیشترین میانگین اشعه‌ی دریافتی ناشی از سی‌تی اسکن در بیماران سی‌تی اسکن توارسیک و ستون فقرات بود. میانگین کل اشعه‌ی دریافتی ناشی از رادیولوژی و سی‌تی اسکن به ترتیب $0/34 \pm 0/57$ و $4/90 \pm 2/28$ میلی‌سیورت بود. همچنین، میانگین کل اشعه‌ی دریافتی در بیماران $5/38 \pm 2/62$ میلی‌سیورت بود (جدول ۲).

روش‌های تصویربرداری با زیان و آسیب بالقوه، نظیر سی‌تی اسکن و گرافی، بر اساس وجود اندیکاسیون‌ها از اهمیت بسیار ویژه‌ای برخوردار است. طبق برنامه‌ی Advanced trauma life support (ATLS)، استفاده از گرافی‌های گردن، لگن و قفسه‌ی سینه، از جمله اقدامات اولیه در بیمار دچار تروما به شمار می‌آید (۶).

مقدار دریافت اشعه در بیماران بر اساس میلی‌سیورت (mSv) سنجیده می‌شود و هر قدر میزان دریافت اشعه در بیماران بیشتر باشد، میزان خطرات دیررس نیز افزایش می‌یابد. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Cardis و همکاران (۷) نشان داده شده است که خطر نسبی بروز لوسمی به ازای هر سیورت اشعه‌ی دریافت شده، حدود ۰/۹۷ می‌باشد. نکته‌ی مهم دیگر، استفاده از این روش‌های تصویربرداری در کودکان می‌باشد که به صورت روزافزون در حال افزایش و موضوعی بسیار قابل تأمل است. به صورت کلی، آمار دقیقی از میزان دریافت اشعه توسط بیمار در بیمارستان‌های کشور وجود ندارد و با توجه به گسترش امکانات، فرض بر این است که این میزان به صورت چشم‌گیری از میزان استاندارد خود بالاتر باشد (۸).

همچنین، بر اساس تجربه‌ی کارکنان بخش رادیولوژی در یکی از مراکز بیمارستانی شهر اصفهان، این طور به نظر می‌رسد که انجام موارد تکراری و غیر ضروری رادیولوژی یا سی‌تی اسکن، بیش از حد نیاز و رو به افزایش است و با توجه به اهمیت این موضوع و تأثیر منفی که بر سلامت جامعه دارد، نظارت دقیق بر موارد به کارگیری این روش‌های تشخیصی، ضروری است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف اندازه‌گیری و بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی بیماران دچار تروما در ۴۸ ساعت ابتدای بستری در بیمارستان الزهرا (س) در شهر اصفهان انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، ۲۰۰ بیمار دچار ترومای سطح تریاژ ۲ و ۳ که به علت تروما به اورژانس بیمارستان الزهرا (س) مراجعه کردند، از لحاظ نوع و میزان اشعه‌ی دریافتی تحت مطالعه قرار گرفتند. در مورد هر بیمار، داده‌ها در بازه‌ی زمانی ۴۸ ساعت اول جمع‌آوری شد. در بیماران بستری، انواع رادیوگرافی و سی‌تی اسکن و تعداد آن‌ها مشخص و در فرم مخصوص وارد شد. معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران دچار تروما، با محدوده‌ی سنی ۸۰-۱۸ سال و رضایت جهت شرکت در مطالعه بود. همچنین، در صورتی که بیمار در طی ۴۸ ساعت اول فوت یا علایم حیاتی ناپایداری (بیماران سطح ۱ تریاژ) داشتند و نیز در صورت هر نوع محدودیت در انجام گرافی و سی‌تی اسکن، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. انتخاب بیماران به روش در دسترس انجام شد و بعد از ورود بیماران به مطالعه، اطلاعات آن‌ها

جدول ۱. متغیرهای کیفی در بیماران مورد مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
مرد	۱۰۹ (۵۴/۵)
زن	۹۱ (۴۵/۵)
موجود قفسه‌ی سینه	۵۲ (۲۶/۰)
درخواستی	۱۳۹ (۶۹/۵)
گرافی	۷ (۳/۵)
یک مرتبه	۲ (۱/۰)
سه مرتبه	۲ (۱/۰)
ندارد	۱۹۰ (۹۵/۰)
شکم	۱۰ (۵/۰)
یک مرتبه	۱۱۴ (۵۷/۰)
ندارد	۸۴ (۴۲/۰)
یک مرتبه	۲ (۱/۰)
دو مرتبه	۱۹۴ (۹۷/۰)
ندارد	۶ (۳/۰)
یک مرتبه	۱۷۲ (۸۶/۰)
ندارد	۲۸ (۱۴/۰)
یک مرتبه	۴ (۲/۰)
یک مرتبه	۱۲ (۶/۰)
دو مرتبه	۱۸۶ (۹۲/۰)
سه مرتبه و بیشتر	۱۶۲ (۸۱/۰)
ندارد	۳۶ (۱۸/۰)
یک مرتبه	۲ (۱/۰)
دو مرتبه	۱۹۵ (۹۷/۵)
ندارد	۴ (۲/۰)
یک مرتبه	۱ (۰/۵)
دو مرتبه	۱۷۸ (۸۹/۰)
ندارد	۲۲ (۱۱/۰)
یک مرتبه	۱۷۸ (۸۹/۰)
ندارد	۲۲ (۱۱/۰)
یک مرتبه	۱۸۷ (۹۳/۵)
ندارد	۱۳ (۶/۵)
یک مرتبه	

جدول ۲. متغیرهای کمی در بیماران مورد مطالعه

متغیر کمی	میانگین \pm انحراف معیار
سن (سال)	۳۳/۹۵ \pm ۱۴/۷۲
کل موارد گرافی به ازای هر بیمار	۵/۹۶ \pm ۱/۹۳
کل موارد سی تی اسکن به ازای هر بیمار	۱/۰۵ \pm ۰/۵۱
اشعه‌ی دریافتی قفسه‌ی سینه	۰/۰۷ \pm ۰/۰۵
رادیولوژی شکم	۰/۲۱۰ \pm ۰/۰۰۵
(میلی سیورت) لگن	۰/۰۵ \pm ۰/۰۴
سر و گردن و صورت	۰/۰۰۰۸ \pm ۰/۰۰۰۲
ستون فقرات	۰/۵۲ \pm ۰/۲۱
اندامها	۰/۰۰۱ \pm ۰/۰۰۴
کل	۰/۵۷ \pm ۰/۳۴
اشعه‌ی دریافتی مغز	۰/۸۵ \pm ۰/۴۰
سی تی اسکن صورت و پاراناژال	۰/۳۹ \pm ۰/۰۶
(میلی سیورت) ستون فقرات	۱/۸۸ \pm ۰/۶۶
توراکس	۲/۱۹ \pm ۰/۷۷
شکم و لگن	۱/۴۸ \pm ۰/۳۹
کل	۴/۹۰ \pm ۲/۲۸
کل اشعه‌ی دریافتی از سی تی اسکن و رادیولوژی (میلی سیورت)	۵/۳۸ \pm ۲/۶۲

بحث

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، از بین بیماران دچار تروما که در ۴۸ ساعت بستری در بیمارستان بررسی شدند، میزان موارد گرافی تکراری قفسه‌ی سینه، اندامها و سی تی اسکن مغز به نسبت وجود داشت و از طرفی، موارد تصویربرداری غیر ضروری نیز در بیماران انجام شده بود. بنابراین، به طور میانگین، بیماران در مطالعه‌ی حاضر، ۲/۶۲ میلی‌سیورت اشعه دریافت کرده بودند. از طرفی، میزان اشعه‌ی دریافتی در جنس مذکر به صورت معنی‌داری بیشتر از جنس مؤنث بود. در مطالعه‌ی You و همکاران که به بررسی میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران دچار تروما در یک حجم نمونه‌ی به نسبت بالا پرداخته بودند، ۱۱۶۷۶ نفر با میانگین سنی ۲۸ سال مراجعه کرده بودند. از طرفی، سی تی اسکن در ۷/۸ درصد بیماران درخواست شده بود. در هر ویزیت، برای بیماران دچار تروما به طور میانگین ۲/۶ میلی‌سیورت اشعه دریافت کرده بودند. همچنین، اختلاف معنی‌داری بین میزان اشعه‌ی دریافتی و مکانیسم تروما وجود داشت؛ به طوری که بیمارانی که مکانیسم تروما در آنها تصادفات و سقوط بود، میزان اشعه‌ی بیشتری دریافت کرده بودند (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز مانند مطالعه‌ی پیش‌گفته، میانگین اشعه‌ی دریافتی در بیماران ۲/۶۲ میلی‌سیورت بود. به طور کلی، میزان طبیعی اشعه‌ی دریافتی در بدن انسان در سال حدود ۲/۴ میلی‌سیورت است (۱۵).

در ۲۲ مورد (۱۱ درصد) گرافی کامل ستون فقرات و سی تی اسکن آن، در ۱۴ مورد (۷ درصد) گرافی و سی تی اسکن قفسه‌ی سینه، ۱۱ مورد نیز گرافی و سی تی اسکن لگن برای یک بیمار منفرد درخواست شده بود.

ارتباط معنی‌داری بین جنس و میزان اشعه‌ی کلی دریافتی وجود داشت؛ به طوری که میانگین آن در مردان $3/88 \pm 6/46$ و در زنان $3/11 \pm 1/11$ میلی‌سیورت بود ($P < 0/001$)، اما ارتباط معنی‌داری بین سن و میزان اشعه‌ی دریافتی وجود نداشت ($P = 0/720$).

دریافتی در بیماران دچار تروما در ۲۴ ساعت اول، ۴۰/۲ میلی‌سیورت بود (۱۹). در مطالعه‌ی دیگری نیز د دریافتی در ریه‌ها، معادل ۴۲-۹۱ میلی‌سیورت و دز دریافتی در پستان‌های بیماران زن دچار تروما، ۵۰-۸۰ میلی‌سیورت به دست آمد (۲۰). مطالعه‌ی دیگری نشان داده است که حتی روش جدید (Leucoanthocyanidin dioxygenase یا LDPX) در پرتودهی نیز تغییر معنی‌داری در میزان دز دریافتی بیماران ندارد و تنها سرعت عمل را بالا می‌برد (۲۱).

Brenner و همکاران، بیان می‌دارند فراوانی استفاده از سی‌تی اسکن در کودکان نیز مانند بالغین رو به افزایش است. آن‌ها دریافتند که هم‌زمان با افزایش دز و تعداد سی‌تی اسکن در افراد، خطر بدخیمی به طرز قابل توجهی بالا می‌رود (۲۲). در مطالعه‌ی Brenner و همکاران، بیان شده است که بین خطر بروز سرطان و دریافت اشعه با دز پایین ارتباط خطی وجود دارد، اما این مسأله به تحقیقات و مطالعات هم‌گروهی بیشتری نیاز دارد (۲۳).

بر اساس نتایج این مطالعه و سایر مطالعات، بیماران دچار ترومایی که در اورژانس بستری می‌شوند، به طور معمول میزان اشعه‌ی زیادی دریافت می‌کنند که می‌تواند به علت آن Over diagnosis باشد و از طرفی، در صورتی که بیماران به درستی و دقیق مورد بررسی قرار گیرد، میزان درخواست‌های رادیولوژی برای وی کمتر خواهد بود. بنابراین، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه، به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

در یک مطالعه‌ی دیگر که توسط Schears و همکاران بر روی کودکان دچار ترومای بستری در اورژانس پرداخته شده بود، به این نتیجه رسیدند که تکرار سی‌تی اسکن در این کودکان بین ۳۵-۴۰ درصد بود و از طرفی، عواملی که باعث افزایش میزان اشعه در این بیماران می‌شد، شامل تکرار سی‌تی اسکن، موارد ترومای غیر تصادفی و موارد عکسبرداری خارج بیمارستانی بودند (۱۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز تکرار موارد گرافی و همچنین، سی‌تی اسکن در بیماران وجود داشت.

در یک مطالعه‌ی دیگر که به بررسی میزان دریافت اشعه در بیماران دچار تروما در سطح ۱ اورژانس پرداخته شده بود، به این نتیجه رسیدند که از بین ۱۱۲۴ بیمار مراجعه کننده، ۳۹۰۰ مورد گرافی درخواست شده بود و از بین آن‌ها، ۲۵/۴ درصد موارد نکته‌ی مثبتی در گرافی داشتند. همچنین، سی‌تی اسکن در ۸۱۳ بیمار (۷۲/۱ درصد) به تعداد ۱۸۹۰ بار درخواست شده بود که در ۴۳/۴ درصد موارد، یافته‌های مثبت وجود داشت و از طرفی، در بیمارانی که همودینامیک طبیعی داشتند، میزان موارد طبیعی در یافته‌های رادیولوژیک به صورت معنی‌داری بیشتر از افرادی بود که همودینامیک ناپایدار داشتند. از طرفی، میانگین اشعه‌ی دریافتی در همه‌ی بیماران، به میزان $۸/۴ \pm ۷/۷$ میلی‌سیورت در بیماران با ترومای متعدد، ۱۴/۳ ۹/۵ میلی‌سیورت به دست آمد (۱۷). میزان اشعه‌ی دریافتی در بیماران مطالعه‌ی پیش‌گفته، بالاتر از مطالعه‌ی حاضر گزارش شده است که علت آن شاید وخامت بیشتر حال بیماران در مطالعه‌ی مورد نظر نسبت به بیماران این مطالعه باشد.

در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی، مشاهده شد که بیماران دچار تروما، دز تجمعی معادل ۲۲/۷ میلی‌سیورت دریافت کرده‌اند و در این میان، تیروئید بالاترین سهم دز دریافتی (۵۸/۵ میلی‌سیورت) را داشت (۱۸). در مطالعه‌ی Winslow و همکاران نیز مشاهده شد که میانه‌ی دز

References

- Borgman MA, Spinella PC, Holcomb JB, Blackbourne LH, Wade CE, Lefering R, et al. The effect of FFP:RBC ratio on morbidity and mortality in trauma patients based on transfusion prediction score. *Vox Sang* 2011; 101(1): 44-54.
- International Trauma Life Support (ITLS). International Trauma Life Support for emergency care providers, Global Edition. 8th ed. London, UK: Pearson; 2017.
- Jones CM, Cushman JT, Lerner EB, Fisher SG, Seplaki CL, Veazie PJ, et al. Prehospital trauma triage decision-making: a model of what happens between the 9-1-1 call and the hospital. *Prehosp Emerg Care* 2016; 20(1): 6-14.
- Miele V, Piccolo CL, Trinci M, Galluzzo M, Ianniello S, Brunese L. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. *Radiol Med* 2016; 121(5): 409-30.
- Shore RE, Moseson M, Xue X, Tse Y, Harley N, Pasternack BS. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res* 2002; 157(4): 410-8.
- Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma* 2008; 64(6): 1638-50.
- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, et al. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: Retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331(7508): 77.
- Amis ES, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB,

- Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 2007; 4(5): 272-84.
9. Wall BF, Hart D. Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. *Br J Radiol* 1997; 70(833): 437-9.
 10. Weatherburn GC, Bryan S, Davies JG. Comparison of doses for bedside examinations of the chest with conventional screen-film and computed radiography: Results of a randomized controlled trial. *Radiology* 2000; 217(3): 707-12.
 11. Parry RA, Glaze SA, Archer BR. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Typical patient radiation doses in diagnostic radiology. *Radiographics* 1999; 19(5): 1289-302.
 12. Durand DJ, Mahesh M. Understanding CT dose display. *J Am Coll Radiol* 2012; 9(9): 669-71.
 13. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: Consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(4): 881-9.
 14. You JS, Lee HJ, Chung YE, Lee HS, Kim MJ, Chung SP, et al. Diagnostic radiation exposure of injury patients in the emergency department: A cross-sectional large scaled study. *PLoS One* 2013; 8(12): e84870.
 15. United Nations. Promoting further openness and transparency in military matters - An assessment of the United Nations standardized instrument for reporting military expenditures. New York, NY: United Nations; 2010.
 16. Schears RM, Farzal Z, Farzal Z, Fischer AC. The radiation footprint on the pediatric trauma patient. *Int J Emerg Med* 2018; 11(1): 18.
 17. Giannakopoulos GF, Saltzherr TP, Beenen LF, Streekstra GJ, Reitsma JB, Bloemers FW, et al. Radiological findings and radiation exposure during trauma workup in a cohort of 1124 level 1 trauma patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(1): 159-65.
 18. Tien HC, Tremblay LN, Rizoli SB, Gelberg J, Spencer F, Caldwell C, et al. Radiation exposure from diagnostic imaging in severely injured trauma patients. *J Trauma* 2007; 62(1): 151-6.
 19. Winslow JE, Hinshaw JW, Hughes MJ, Williams RC, Bozeman WP. Quantitative assessment of diagnostic radiation doses in adult blunt trauma patients. *Ann Emerg Med* 2008; 52(2): 93-7.
 20. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298(3): 317-23.
 21. Boffard KD, Goosen J, Plani F, Degiannis E, Potgieter H. The use of low dosage X-ray (Lodox/Statscan) in major trauma: comparison between low dose X-ray and conventional x-ray techniques. *J Trauma* 2006; 60(6): 1175-81.
 22. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(2): 289-96.
 23. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(24): 13761-6.

Evaluation of Received Radiation Rate in Patients with Trauma Hospitalized in Isfahan City, Iran

Maryam Moradi¹, Noushin Behzadi²

Original Article

Abstract

Background: Nowadays, radiological findings help to diagnose emergency in patients with trauma, and the radiologic demands of these patients are very high. The aim of this study was to evaluate the amount of received radiation by patients with trauma within 48 hours of admission in the hospital.

Methods: In this cross-sectional study, 200 patients with trauma who were referred to the emergency department of Alzahra hospital in Isfahan city, Iran, during 2017-2018 were followed up by type and amount of radiation. For each patient, data including radiographs and computed tomography (CT) scans were collected during the first 48 hours. Radiation rate due to radiography and CT scan was recorded in mSv.

Findings: The mean total requested x-rays and CT scans in patients were 5.96 ± 1.93 and 1.05 ± 0.50 , respectively. The highest mean of radiation due to radiology was in total spine, and the highest mean of radiation due to CT scan was in thoracic and spine CT. The mean of total radiation due to radiology and CT scan was 0.57 ± 0.34 and 4.90 ± 2.28 mSv, respectively. The mean total radiation dose in the patients was 5.38 ± 2.62 mSv. The mean of radiation in men was significantly higher than in women ($P < 0.001$).

Conclusion: Due to the numerous side effects of inappropriate imaging procedures, necessary imaging can reduce the cost of patient and hospitalization, as well as physical complications.

Keywords: Radiation, Trauma, Radiography, Computed X ray tomography

Citation: Moradi M, Behzadi N. Evaluation of Received Radiation Rate in Patients with Trauma Hospitalized in Isfahan City, Iran. J Isfahan Med Sch 2019; 37(530): 624-9.

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

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

Corresponding Author: Noushin Behzadi, Email: behzadinoushin@gmail.com

بررسی تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort در مقایسه با درمان استاندارد در مدیریت حملات آسم

الهام شهبازی دستجردی^۱، بابک معصومی^۲، مهرداد اسماعیلیان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آسم، شایع‌ترین اختلال مزمن دستگاه تنفسی است که تاکنون روش‌های درمانی متعددی برای کنترل حملات آن ارایه شده است. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort در مقایسه با درمان استاندارد در حملات حاد آسم انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۹۰ بیمار مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان الزهرا (س) با حمله‌ی فعلی آسم به طور تصادفی در دو گروه تقسیم شدند. بیماران گروه مورد، یک نوبت ۰/۵ میلی گرم Pulmicort استنشاقی همراه با راهنمای بالینی استاندارد حمله‌ی آسم و بیماران گروه شاهد، تنها راهنمای بالینی استاندارد حمله‌ی آسم را دریافت کردند. راهنمای بالینی استاندارد، عبارت از تجویز ۵ میلی گرم استنشاق رادیکال سالبوتامول (۱۰-۴ بار اسپری) و به فاصله‌ی ۲۰ دقیقه در سه روز از طریق نوبلایزر برای یک ساعت و ۰/۵ میلی گرم ایپراتروپیوم استنشاقی در سه روز به فاصله‌ی ۲۰ دقیقه و ۵۰ میلی گرم پردنیزولون خوراکی می‌باشد. بیشینه‌ی میزان جریان بازدمی (Peak expiratory flow rate یا PEFr) و حجم بازدمی با تلاش در یک ثانیه (Forced expiratory volume in one second یا FEV1) و پارامترهای همودینامیک در دو گروه در دقایق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ تعیین و مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین PEFr در دقیقه‌ی ۲۰ در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $180/04 \pm 8/51$ و $175/17 \pm 6/25$ ($P = 0/003$)، در دقیقه‌ی ۴۰ به ترتیب $225/88 \pm 13/34$ و $219/68 \pm 13/21$ ($P < 0/001$) و در دقیقه‌ی ۶۰ به ترتیب $68/8 \pm 6/8$ و $75/44 \pm 36/64$ به دست آمد و تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد اضافه کردن داروی Pulmicort به راهنمای بالینی استاندارد در حملات حاد آسم باعث بهبود روند درمان می‌شود.

واژگان کلیدی: آسم، Pulmicort، تمرین بالینی

ارجاع: شهبازی دستجردی الهام، معصومی بابک، اسماعیلیان مهرداد. بررسی تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort در مقایسه با درمان

استاندارد در مدیریت حملات آسم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۰): ۶۳۶-۶۳۰

مقدمه

شده است که از جمله‌ی این روش‌ها، می‌توان به دز بالای آگونیست‌های B2، آنتی‌کولینرژیک‌های استنشاقی و کورتیکو استروئیدهای استنشاقی اشاره نمود (۸-۴)، اما به علت مقاومت تعدادی از بیماران (۹) و همچنین، به علت وجود پلی‌مورفیسم در ژنوتیپ گیرنده‌های B2-adrenergic (۱۴-۱۰)، این روش‌های درمانی همیشه و در همه‌ی بیماران مؤثر نیستند (۱۵).

از طرف دیگر، پلی‌مورفیسم‌های ژن پیش‌گفته، منجر به تأخیر در پاسخ به کورتیکو استروئیدها می‌شود (۱۸-۱۶). از این رو، با توجه به شیوع بالا و همچنین، فراوانی حملات شدید آسم، یافتن داروها و

آسم، یک بیماری ریوی مزمن است که به علت اختلال در کارکرد تنفسی، منجر به کاهش کیفیت زندگی، ناتوانی و مرگ می‌گردد. بر اساس گزارش‌ها، حدود ۲۶ میلیون نفر از جمعیت بزرگسالان در آمریکا مبتلا به آسم می‌باشند (۱) و از طرف دیگر، با توجه به این که حدود نیمی از بیماران مبتلا به آسم در طول یک سال، به علت حملات آسم در بیمارستان بستری می‌شوند، این بیماری به عنوان یکی از شایع‌ترین علل بستری در بیمارستان مطرح شده است (۳-۲). روش‌های درمانی مختلفی برای مدیریت حملات حاد آسم ارایه

۱- دستیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه طب اورژانس، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام شهبازی دستجردی

روش‌های مؤثرتر لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

استفاده از کورتیکو استروئید استنشاقی، به تنهایی یا با اضافه کردن به استروئید سیستمیک در درمان آسم حاد با تأثیر مستقیم دارو در مجرای هوایی و کاهش پاسخ و ادم مجاری هوایی، به طور بالقوه مؤثر است و نسبت به کورتن سیستمیک عوارض کمتری دارد. نتایج درمانی نشان می‌دهد به دلیل اثرات موضعی داروهای کورتیکو استروئید استنشاقی، بیمارانی که با این دارو درمان می‌شوند، بهبودی سریع‌تری (زیر سه ساعت) نشان می‌دهند. تجویز این دارو در ساعات اولیه به صورت دز بالا، ممکن است لازم باشد و مستندات نشان می‌دهد که درمان ترکیبی شامل کورتن سیستمیک و داروی استنشاقی، در مرحله‌ی حاد بیماری اثرات بیشتری از درمان سیستمیک به تنهایی دارد (۱۹).

دستورالعمل‌های فعلی برای درمان حملات آسم، پیشنهاد می‌کنند که گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی باید به عنوان گزینه‌ی اولیه‌ی درمانی، مورد استفاده قرار گیرند (۲۰). در حال حاضر، گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی، مهم‌ترین گروه دارویی در کنترل علائم و نشانه‌های آسم هستند و از این دسته‌ی دارویی، می‌توان به Pulmicort اشاره نمود. هر چند که در دسترس بودن، هزینه‌ی پایین و کارایی بالا، به عنوان مزیت‌های Pulmicort مطرح شده است (۲۱)، اما کارایی و ایمنی این دارو در چند کارآزمایی با نتایج متفاوتی همراه بوده است (۲۲-۲۴).

از این رو، با توجه به شیوع بالای آسم در جامعه و همچنین، شیوع بالای بستری به علت حملات آسم و عدم انجام مطالعه‌ی داخلی به منظور تعیین کارایی به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر به کارگیری راهنمای بالینی Pulmicort در مقایسه با درمان استاندارد در مدیریت حملات آسم طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که با کد ۳۹۶۳۳۳ و کد اخلاق ۳۹۵۳۱۴ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در اورژانس بیمارستان الزهراء (س) اصفهان، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلای تأیید شده به آسم (سابقه‌ی علائم آسم، خس خس سینه، سرفه و تنگی نفس) و عدم ابتلا به سایر بیماری‌های ریوی (برونشیت، برونشکتازی، پونومونی و غیره) و علائم قلبی و عدم بارداری بودند. همچنین، بیماران بسیار بد حال (نیازمند اقدامات حمایتی مانند تهویه‌ی تنفسی و یا بستری در بخش مراقبت‌های ویژه)، و بیمارانی که در پی‌گیری‌های بعدی مراجعه نکردند، از مطالعه خارج شدند.

روش کار بدین صورت بود که ۱۰۰ بیمار مبتلا به حملات آسم در واحد اورژانس بیمارستان الزهراء (س) اصفهان که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند و به روش تخصیص تصادفی (Random allocation) در دو گروه ۵۰ نفره توزیع شدند. بدین ترتیب که بیمار اول به قید قرعه به یکی از دو گروه اختصاص یافت و بیماران بعدی به ترتیب زمان ورود به مطالعه، به صورت متوالی و یک در میان در دو گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر گروه رسید. شکل ۱، روند انجام مطالعه را نشان می‌دهد.

پس از اخذ رضایت آگاهانه از بیماران واجد شرایط، قبل از شروع مداخله، بیشینه‌ی میزان جریان بازدمی (Peak expiratory flow rate یا PEFr) و حجم بازدمی با تلاش در یک ثانیه (Forced expiratory volume in one second یا FEV1) به عنوان معیارهای شدت آسم اندازه‌گیری و ثبت شد.

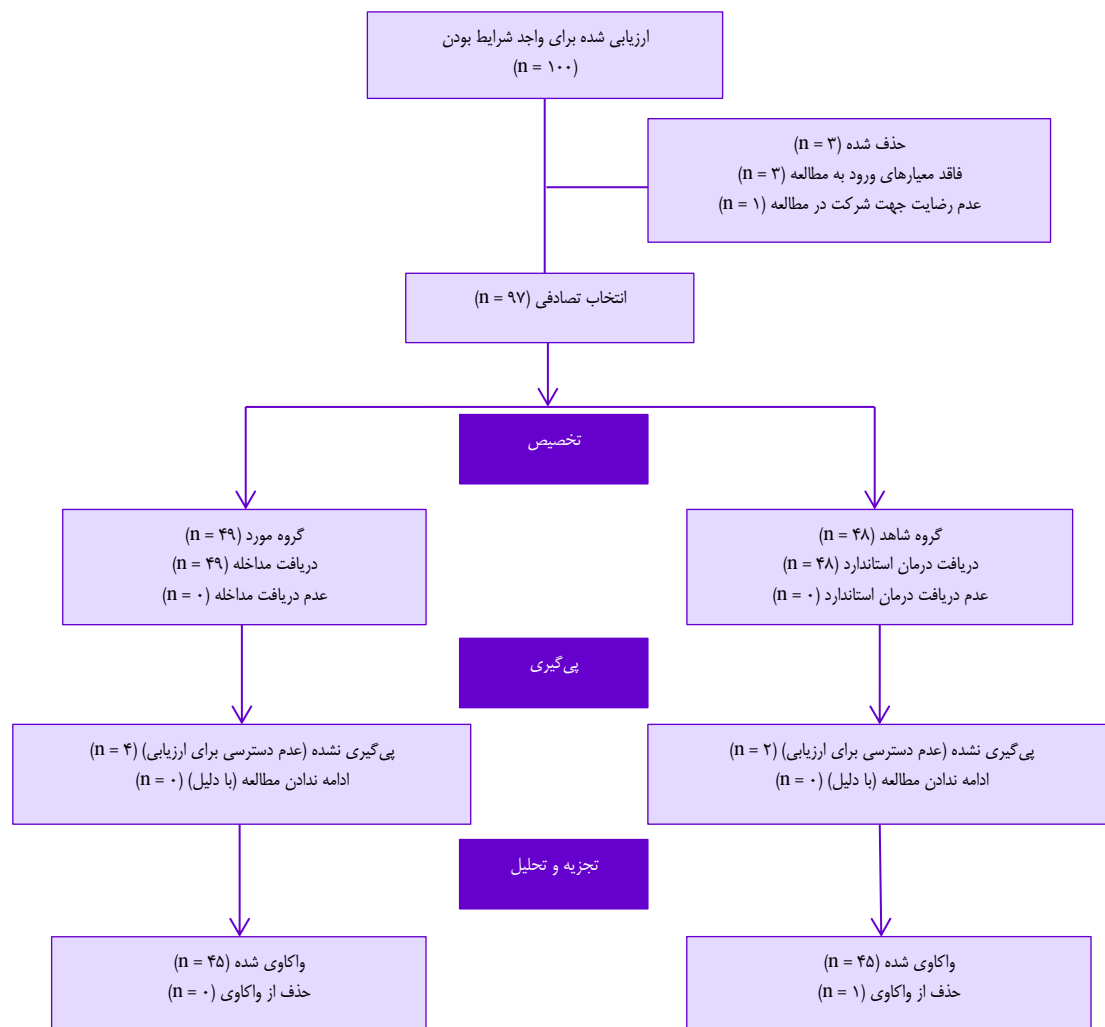
در گروه شاهد، درمان استاندارد بر اساس راهنمای بالینی درمان Global initiative for asthma (GINA) انجام شد. در این روش، درمان حملات حاد با تجویز ۵ میلی‌گرم استنشاق رادیکال سالبوتامول (۱۰-۴ بار اسپری) و به فاصله‌ی ۲۰ دقیقه در سه دز از طریق نبولایزر برای یک ساعت و ۰/۵ میلی‌گرم اپیپراتروپیوم استنشاقی در سه دز به فاصله‌ی ۲۰ دقیقه و ۵۰ میلی‌گرم پردنیزولون خوراکی همراه با اکسیژن درمانی انجام شد. در گروه دوم، علاوه بر درمان استاندارد، همراه با تجویز سالبوتامول، ۰/۵ میلی‌گرم Pulmicort استنشاقی یک نوبت نبولایز شد.

روش کورسازی در این مطالعه، به این صورت بود که بیماران از نوع روش درمان دریافت شده بی‌اطلاع بودند و همچنین، روش درمان توسط مجری طرح برای بیماران اعمال شد و ارزیابی نتیجه‌ی درمان توسط یک نفر از اعضای هیأت علمی گروه طب اورژانس که از تخصیص بیماران به گروه‌ها بی‌اطلاع بود، انجام گرفت.

در طی مدت مطالعه، تمامی بیماران تحت مراقبت‌های قلبی و پالس‌اکسی‌متری قرار گرفتند. فشار خون هر ۱۰ دقیقه یک بار اندازه‌گیری شد. PEFr و FEV1، پارامترهای همودینامیک و شدت بالینی آسم در هر دو گروه در هر ۲۰ دقیقه اندازه‌گیری و در فرم جمع‌آوری اطلاعات هر بیمار ثبت شد.

رضایتمندی بیمار و پزشک با استفاده از سؤال ۵ گزینه‌ای لیکرت به صورت کاملاً راضی، راضی، بی‌نظر، ناراضی و کاملاً ناراضی با نمرات ۵-۱ نمره‌دهی شد.

داده‌های به دست آمده، در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های χ^2 , Independent t, Paired t, Mann-Whitney, Wilcoxon و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل شد.



شکل ۱. نمودار جریان (فلوچارت) مطالعه

میانگین شاخص PEFr در دقایق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ بین دو گروه اختلاف معنی داری داشت. همچنین، بررسی های درون گروهی با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که شاخص PEFr در هر دو گروه مورد ($P < ۰/۰۰۱$) و شاهد ($P = ۰/۰۱۰$)، بهبودی معنی دار داشت، اما در بررسی بین گروهی، میزان بهبودی در گروه Pulmicort به طور معنی داری بالاتر بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، شاخص FEV1 از دقیقه ۲۰ تا ۶۰ بین دو گروه اختلاف معنی داری داشت و در بررسی های درون گروهی، تغییرات این متغیر در هر دو گروه مورد ($P < ۰/۰۰۱$) و شاهد ($P = ۰/۰۲۴$) اختلاف معنی داری داشت. در بررسی های بین گروهی، روند تغییرات FEV1 بین دو گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

میانگین مدت زمان بستری در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $۴/۶۳ \pm ۱/۴۰$ و $۹/۳۳ \pm ۵/۷۱$ ساعت بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده نشد ($P = ۰/۳۳۰$).

یافته ها

در این مطالعه، ۹۰ بیمار مبتلا به آسم در دو گروه ۴۵ نفره دریافت کننده Pulmicort همراه با درمان استاندارد و درمان استاندارد به تنهایی، مورد مطالعه قرار گرفتند. این دو گروه، از نظر توزیع سنی و جنسی و مدت بیماری تفاوت معنی داری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه		مقدار P
	مورد	شاهد	
سن (سال)	$۳۸/۴ \pm ۵/۸$	$۴۱/۲ \pm ۸/۰$	۰/۰۶۰
مدت ابتلا به آسم (سال)	$۴/۳ \pm ۱/۹$	$۴/۲ \pm ۱/۸$	۰/۷۸۰
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
جنس مرد	۲۳ (۵۱/۱)	۲۵ (۵۵/۶)	۰/۶۷۰

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار پارامترهای اسپرومتری از قبل تا دقیقه‌ی ۶۰ بعد از درمان

پارامتر	زمان	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P*
FEV1	قبل از مداخله	۱/۳۱ ± ۰/۱۱	۱/۳۴ ± ۰/۱۲	۰/۳۵۹
	دقیقه‌ی ۲۰	۱/۴۷ ± ۰/۱۳	۱/۳۴ ± ۰/۰۸	< ۰/۰۰۱
	دقیقه‌ی ۴۰	۱/۶۶ ± ۰/۱۶	۱/۶۰ ± ۰/۱۲	۰/۰۴۲
	دقیقه‌ی ۶۰	۱/۸۷ ± ۰/۱۲	۱/۷۷ ± ۰/۱۱	< ۰/۰۰۱
	مقدار P**	< ۰/۰۰۱	۰/۰۲۴	*** < ۰/۰۰۱
PEFR	قبل از مداخله	۱۵۴/۶۴ ± ۲/۹۷	۱۵۴/۸۸ ± ۳/۳۱	۰/۷۱۴
	دقیقه‌ی ۲۰	۱۸۰/۰۴ ± ۸/۵۱	۱۷۵/۱۷ ± ۶/۲۵	۰/۰۰۳
	دقیقه‌ی ۴۰	۴۲۴/۸۸ ± ۱۳/۳۴	۲۱۹/۶۸ ± ۱۳/۲۱	۰/۰۲۹
	دقیقه‌ی ۶۰	۴۲۴/۰۲ ± ۸۶/۸	۳۶۱/۶۴ ± ۷۵/۴۴	< ۰/۰۰۱
	مقدار P**	< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۰	< ۰/۰۰۱

FEV1: Forced expiratory volume in one second; PEFR: Peak expiratory flow rates

* تفاوت بین دو گروه در هر مقطع زمانی بر حسب آزمون t؛ ** تغییرات درون گروهی بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA؛ *** تغییرات بین گروهی

بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

نمی‌کند. با این وجود، آن‌ها تفاوت‌های قابل توجهی بین دو گروه در طول مدت درمان، مدت خس‌خس یا طول مدت بستری در بیمارستان پیدا نکردند (۲۵) که یافته‌های پژوهش آن‌ها، همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد، اما هر چند که دوره‌ی بستری در بیمارستان بین دو گروه تفاوتی نداشت، اما شیوه‌نامه‌ی Pulmicort با بهبود مطلوب‌تر عملکرد ریه همراه بود.

در عین حال، امامی و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که استفاده از سیمیپیکورت اثرات بهتری در کاهش علائم آسم در مقایسه با Pulmicort دارد (۲۶). همچنین، Chi و همکاران اثرات احتمالی Pulmicort در بهبود علائم آسم را بررسی و مشاهده کردند که درجات آسم و پارامترهای عملکرد ریه به طور قابل توجهی با درمان Pulmicort استنشاقی بهبود می‌یابد. علاوه بر این، آن‌ها نشان دادند که غلظت IL-4 در بازدم بیمار مبتلا به آسم (همانند شاخص التهاب مسیر هوایی در این بیماران) به تدریج با درمان استنشاقی Pulmicort کاهش می‌یابد که می‌تواند نشان دهنده‌ی اثرات فارماکولوژیک Pulmicort در درمان حمله‌ی حاد آسم باشد (۲۷).

نتیجه‌گیری نهایی این که به کارگیری راهنمای بالینی درمانی Pulmicort منجر به مدیریت و درمان مطلوب‌تر حملات آسم می‌گردد. از این رو، احتمال می‌رود Pulmicort استنشاقی، بتواند به عنوان یک داروی مکمل همراه با Short-acting beta agonist (SABA)، گلوکوکورتیکوئید و ایپراتروپیوم در بیماران دچار حملات آسم در بخش اورژانس بیمارستان مورد استفاده قرار گیرد. در عین حال، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه نظیر کمی حجم نمونه،

میزان رضایتمندی بیماران در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $1/04 \pm 3/95$ و $2/20 \pm 1/43$ بود و گروه مورد از رضایتمندی بالاتری برخوردار بودند ($P = 0/006$). همچنین، نمره‌ی رضایتمندی پزشک در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $4/06 \pm 1/00$ و $4/55 \pm 0/62$ بود ($P = 0/007$).

از نظر بروز عوارض، ۳ نفر (۶/۷ درصد) از گروه مورد و ۴ نفر (۸/۹ درصد) از گروه شاهد دچار تهوع و استفراغ شدند، اما اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/698$). ۱ نفر (۲/۲ درصد) از گروه مورد و ۳ نفر (۶/۷ درصد) از گروه شاهد، دچار هیپوکسی شدند و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/310$). با توجه به این که مطالعه در زمینه‌ی درمان حملات آسم بوده و اندازه‌گیری متغیرها در دقیق ۲۰، ۴۰ و ۶۰ انجام شده است و با توجه به خروجی‌مار از حمله، نیاز به مراجعه‌ی مجدد نبوده است.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، به کارگیری راهنمای بالینی درمانی Pulmicort همراه با درمان استاندارد، با بهبود شاخص‌های FEV1 و PEFR همراه بود. از طرف دیگر، به کارگیری راهنمای بالینی درمانی Pulmicort با بروز اختلالات همودینامیک و عوارض دارویی همراه نبود. در مطالعه‌ی Yanagida و همکاران، نتایج به دست آمده نشان داد که کارایی سوسپانسیون استنشاقی بودزوناید (۰/۵ میلی‌گرم) حداقل به اندازه‌ی متیل پردنیزولون در درمان حملات مکرر آسم برونشیتی مؤثر می‌باشد و در مقایسه با درمان استروئیدی، درمان سوسپانسیون استنشاقی بودزوناید، عملکرد آدرنوکورتیک را سرکوب

پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

با کد اخلاق ۳۹۵۳۱۴ در رشته‌ی طب اورژانس می‌باشد که در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت مالی این معاونت اجرا شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات این معاونت تقدیر و تشکر به عمل می‌آورند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی طب اورژانس

References

- American Lung Association. Epidemiology and Statistics Unit, Research and Program Services. 2012.
- National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Clinical Practice Guidelines. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2007.
- Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5): 1229-35.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: NIH; 2012.
- National Institutes of Health and National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma—update on selected topics 2002. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2002.
- National Asthma Council. Asthma Management Handbook 2002. Melbourne, Australia: National Asthma Council Australia; 2002.
- British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(Suppl 1): i1-94.
- Becker A, Lemiere C, Berube D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ* 2005; 173(6 Suppl): S3-11.
- Fischl MA, Pitchenik A, Gardner LB. An index predicting relapse and need for hospitalization in patients with acute bronchial asthma. *N Engl J Med* 1981; 305(14): 783-9.
- Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Eur Respir J* 2000; 15(3): 449-51.
- Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000; 56(4): 1054-70.
- Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7): 861-6.
- Koga T, Kamimura T, Oshita Y, Narita Y, Mukaino T, Nishimura M, et al. Determinants of bronchodilator responsiveness in patients with controlled asthma. *J Asthma* 2006; 43(1): 71-4.
- Tsai HJ, Shaikh N, Kho JY, Battle N, Naqvi M, Navarro D, et al. Beta 2-adrenergic receptor polymorphisms: pharmacogenetic response to bronchodilator among African American asthmatics. *Hum Genet* 2006; 119(5): 547-57.
- Kercsmar CM, McDowell KM. Love it or lev it: levalbuterol for severe acute asthma--for now, leave it. *J Pediatr* 2009; 155(2): 162-4.
- Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(52): 18099-104.
- Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13(13): 1353-9.
- Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BG, Klanderma BJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1285-91.
- Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
- Global Initiative for Asthma (GINA). 2016 GINA report: Global strategy for asthma management and prevention [Online]. [cited 2016]; Available from: URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
- Price DB, Gefen E, Gopalan G, Miglio C, McDonald R, Thomas V, et al. Real-life effectiveness and safety of the inhalation suspension budesonide comparator vs the originator product for the treatment of patients with asthma: a historical cohort study using a US health claims database. *Pragmat Obs Res* 2017; 8: 69-83.
- Leflein JG, Gawchik SM, Galant SP, Lyzell E, Young M, Cruz-Rivera M, et al. Safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) after up to 52 weeks of treatment in infants and young children with persistent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22(6): 359-66.
- Szeffler SJ, Lyzell E, Fitzpatrick S, Cruz-Rivera M. Safety profile of budesonide inhalation suspension in the pediatric population: worldwide experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(1): 83-90.
- Thomas V, Price D, Yau S, McDonald R, Chong C, Gefen E. Real-life effectiveness and safety of comparator budesonide inhalation suspension is noninferior to originator product for asthma patients. *Respirology* 2015; 20(Suppl S3): 20.
- Yanagida N, Tomikawa M, Shukuya A, Iguchi M,

- Ebisawa M. Budesonide inhalation suspension versus methylprednisolone for treatment of moderate bronchial asthma attacks. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): 14.
26. Emami M, Tayebi A, Gharipour M, Farzamia S, Temyarti AK. Comparing clinical efficacy of Symbicort versus Pulmicort in reducing asthma symptom and improving its control. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 86.
27. Chi CH, Liao JP, Zhao YN, Li XY, Wang GF. Effect of Inhaled Budesonide on Interleukin-4 and Interleukin-6 in Exhaled Breath Condensate of Asthmatic Patients. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(7): 819-23.

Comparison of the Effect of Clinical Practice Guide of Budesonide (Pulmicort) and Standard Method in the Management of Asthma Attack

Elham Shahbazi-Dastjerdeh¹, Babak Masoumi², Mehrdad Esmailian³

Original Article

Abstract

Background: Asthma is the most common chronic respiratory tract disorder, and so far, numerous methods for controlling asthma attacks have been presented. The aim of this study was to compare the effect of the use of the budesonide (Pulmicort) clinical guide with the current standard treatment of acute asthma attacks.

Methods: In this randomized clinical trial study, 90 patients with history or presentation of acute asthma attack were selected, and randomly divided into two groups of 45. The intervention group received 0.5 mg inhaled budesonide for one time plus standard protocol, and the control group received standard protocol only. The standard protocol consisted of 5 mg of salbutamol (4-10 puff) in 3 doses (with an interval of 20 minutes) via nebulizer, 0.5 mg of ipratropium in 3 doses (with an interval of 20 minutes) via inhalation, and 50 mg of prednisolone orally. Then, the peak expiratory flow rate (PEFR), forced expiratory volume in one second (FEV1), and hemodynamic parameters at 20th, 40th, and 60th minutes were measured and compared between the two groups.

Findings: In intervention and control groups, the mean PEFR was 180.04 ± 8.51 and 175.17 ± 6.25 liter/minute ($P = 0.003$), 225.88 ± 13.34 and 219.68 ± 13.21 liter/minute ($P = 0.029$), and 424.02 ± 86.8 and 361.64 ± 75.44 liter/minute ($P < 0.001$) at 20th, 40th, and 60th minutes, respectively.

Conclusion: It seems that budesonide (Pulmicort) protocol appears to be effective in accelerating the treatment process in acute asthma attacks.

Keywords: Asthma, Pulmicort, Clinical practice guideline

Citation: Shahbazi-Dastjerdeh E, Masoumi B, Esmailian M. Comparison Effect of Clinical Practice Guide of Budesonide (Pulmicort) and Standard Method on the Management of Asthma Attack. J Isfahan Med Sch 2019; 37(530): 630-6.

1- Resident, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Associate Professor, Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elham Shahbazi-Dastjerdeh, Email: elham.shahbazi65@gmail.com

بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران

احمدرضا زمانی^۱، نرگس معتمدی^۲، امیرحسین فرهادی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: انتقال اخبار ناگوار، یکی از مشکل‌ترین وظایف پزشکان می‌باشد که می‌تواند بسیار استرس‌زا باشد و در نتیجه، اثرات منفی بر رابطه‌ی پزشک با بیمار داشته باشد. با توجه به این که انتقال استرس طی اعلان خبر بد به بیمار می‌تواند عملکرد پزشک را مختل کند، این مطالعه با هدف بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران و شیوه‌های مقابله با استرس انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۳۳۴ عضو هیأت علمی و دستیار رشته‌های تخصصی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، شغلی و میزان استرس درک شده با استفاده از پرسش‌نامه‌ی طراحی شده جمع‌آوری گردید. همچنین، بررسی راه‌های مقابله با استرس با استفاده از پرسش‌نامه‌ی Endler و Parker صورت گرفت.

یافته‌ها: در زمان انتقال خبر بد، ۷۶ نفر (۲۲/۸ درصد) تعریق، ۶۴ نفر (۱۹/۲ درصد) لرزش دست و ۱۵۹ نفر (۴۷/۶ درصد) طپش قلب را تجربه کردند. میانگین نمره‌ی استرس درک شده در زنان ($1/05 \pm 2/96$) به طور معنی‌داری بیشتر از مردان ($1/10 \pm 2/64$) بود ($P = 0/006$). در خصوص راه‌های مقابله با استرس حین انتقال خبر بد به بیماران، ۱۰۷ نفر (۳۲/۰ درصد) از روش مسأله‌مدار، ۴۸ نفر (۱۴/۴ درصد) از روش معنی‌مدار و ۱۷۹ نفر (۵۳/۶ درصد) از روش هیجان‌مدار استفاده می‌کردند.

نتیجه‌گیری: بسیاری از پزشکان حین انتقال خبر بد به بیماران دچار استرس می‌شوند که شایع‌ترین علامت همراه آن طپش قلب می‌باشد. در خصوص روش‌های مقابله با استرس، مدیریت شرایط استرس‌زا با استفاده از روش هیجان‌مدار، متداول‌ترین روش مورد استفاده توسط پزشکان حین انتقال خبر بد به بیماران می‌باشد که با میزان کمتری از استرس نیز همراه است.

واژگان کلیدی: خبر، ارتباط، مهارت‌های اجتماعی، ارتباط پزشک و بیمار، استرس

ارجاع: زمانی احمدرضا، معتمدی نرگس، فرهادی امیرحسین. بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۰): ۶۴۴-۶۳۷

مقدمه

شنیدن خبری را دارد که عدم وقوع آن نیز ممکن است برای وی ناخوشایند در نظر گرفته شود. در کنار این موضوع، عوامل دیگری نیز در خوب و یا بد قلمداد کردن اخبار وجود دارد که شامل ارزیابی متفاوت افراد از وضعیت سلامتی خود، انتظارات و توقعات آن‌ها و همچنین، استنباط هر فرد از یک خبر خاص می‌باشد (۱، ۴).

ارایه‌ی خبر بد به بیماران و خانواده‌ی آن‌ها، یکی از اصول مهم و مرکزی ارتباط بین پزشک و بیمار در حیطه‌ی بالینی است که بسیاری از پزشکان با آن مواجه می‌شوند (۵-۷). از نظر پزشکان، ارایه‌ی خبر

اخبار بد به هر گونه اطلاعاتی که به صورت جدی بر چشم‌انداز فرد نسبت به آینده‌اش اثر سوء می‌گذارد، تعریف می‌شود، اما تصمیم‌گیری در مورد این که «آیا این خبر بد است یا نه؟»، به دیدگاه هر فرد بستگی دارد (۱-۳). در اغلب موارد، خبر بد برای تشخیص یک بیماری جدی و خطرناک یا مرگ قریب‌الوقوع مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ در حالی که خبر بد تنها در حوادث جاری و شرایط نامطلوب خلاصه نمی‌شود؛ گاهی فرد انتظار وقوع یک رخداد و یا

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

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

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

نویسنده‌ی مسؤول: امیرحسین فرهادی

مختل کند، ضرورت آموزش مهارت انتقال خبر بد و آموزش روش‌های Coping کارآمد با استرس احساس می‌شود. بر اساس بررسی‌های صورت گرفته، مطالعه‌ای در این خصوص در ایران انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خبر بد به بیماران و شیوه‌های مقابله با استرس انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی جمعیت اعضای هیأت علمی و دستیاران تخصصی رشته‌های اورژانس، چشم‌پزشکی، جراحی، زنان و زایمان، بیهوشی، کودکان و دستیاران فوق تخصصی خون و انکولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۵ صورت گرفت. برای بیشترین برآورد حجم نمونه، شیوع استرس ۵۰ درصد در نظر گرفته شد و با خطای ۵ درصد، حجم نمونه‌ی ۳۸۴ نفر برآورد شد. در این مطالعه، لیست پزشکان هیأت علمی و دستیاران تخصصی شماره‌گذاری شد و با استفاده از جدول اعداد تصادفی برای مطالعه انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل رضایت کتبی آگاهانه جهت شرکت در مطالعه، دارا بودن حداقل یک سال سابقه‌ی کار و دستیاری تخصصی سال‌های دوم، سوم و چهارم رشته‌های تخصصی و فوق تخصصی بودند.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل عدم تمایل به شرکت در مطالعه و عدم تکمیل بیش از ۲۰ درصد از سؤالات پرسش‌نامه می‌باشد. رضایت آگاهانه از تمامی افراد شرکت کننده در این پژوهش جهت ورود به مطالعه دریافت شد و مطالعه‌ی حاضر، توسط کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت.

اطلاعات افراد شرکت کننده در این مطالعه، با استفاده از چک لیست‌های طراحی شده جمع‌آوری گردید. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، رشته‌ی تخصصی و سوابق فعالیت‌های بالینی پزشکی بود. مشخصات انتقال خبر بد (Breaking bad news یا BBN) شامل تخمین فراوانی BBN در یک سال گذشته، گذراندن دوره‌ی آموزشی مهارت‌های ارتباطی، آموزش مهارت دادن خبر بد و استرس درک شده از BBN که شامل طیف لیکرت بین ۱-۵ (نمره‌ی ۱ بدون استرس و نمره‌ی ۵ به شدت استرس‌آور) بود، علائم همراه استرس شامل طپش قلب، تعریق و لرزش دست‌ها در حین و بعد از دادن خبر بد ثبت گردید.

پرسش‌نامه‌ی شیوه‌های مقابله (Coping strategy) که به منظور

بد یکی از پراسترس‌ترین وظایف در قبال بیمار است و اغلب در مواجهه با آن دچار ترس، دلهره و آشفتگی می‌شوند. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که افتراق احساسات شخصی از موقعیت بالینی، امری دشوار است (۶، ۸).

پزشکان با توجه به آگاهی قبلی آنان از اخبار بیمار، در قبال یک خبر بد قبل از بیمار و اطرافیان وی دچار اضطراب و تشویش خاطر می‌گردند که مدت‌ها ادامه می‌یابد و در این میان، عواملی نظیر انتظارات نامعقول بیمار و اطرافیان وی از پزشک و همچنین برخورد‌ها، سخنان، رفتار و واکنش‌های نابه‌جا و غیر منصفانه‌ی آنان با پزشکان و سایر کادر پزشکی نیز بر اضطراب کادر پزشکی می‌افزاید و زجر درونی آنان را دو چندان می‌نماید؛ به ویژه آن که پزشک، مسؤولیت کنترل واکنش‌های اعلام خبر بد به بیمار و اطرافیان وی همراه با مسؤولیت کاهش و مدیریت فشار روانی و عاطفی بیمار برای مواجهه با خبر بد را بر عهده دارد و بنابراین، فشار عاطفی و روانی بسیار زیادی بر پزشکان تحمیل می‌شود (۹-۱۱). عملکرد غیر مسؤولانه‌ی پرسنل بهداشتی - درمانی در انتقال خبر بد، می‌تواند ماهیت ارتباط بیمار با تیم مراقبتی را تضعیف نماید و به عدم پذیرش، عدم تطابق و اقدامات غیر منتظره‌ای از سوی بیمار، منجر شود (۱۰، ۱۲، ۱۳). به طور کلی، مقابله به فرایند مدیریت تقاضاها (اعم از بیرونی یا درونی) که دشوار و یا فراتر از منابع فرد ارزیابی شده است، اشاره دارد. مقابله، مشتمل بر تلاش‌ها، اعم از کنش‌مدار و درون روانی، به منظور اداره و کنترل تقاضاهای محیطی و درونی و تعارضات میان آن‌ها می‌شود. مقابله، دو کارکرد عمده دارد که شامل تنظیم هیجان‌ها، ناگوار و درمانده کننده و اتخاذ کنش به منظور تغییر و بهبود مسأله‌ای که باعث ناراحتی شده است، می‌شود. بر این مبنای مدیریت شرایط استرس‌زا و روش‌های مقابله با استرس، به صورت تلاش برای تغییر در واقع‌ی استرس‌زا (Problem-focused coping) و تلاش برای کنترل احساسات منفی حاصل شده از استرس (Emotion focused coping) تعریف می‌شود (۱۴-۱۶).

شکست راهبردهای پیش‌گفته در تسلط بر شرایط استرس‌زا، باعث می‌شود فرد برای تغییر درک و ارزیابی شناختی خود از موقعیت تلاش کند. این تغییرات، در راستای یافتن معنی (Meaning focused coping) در شرایط استرس‌زا می‌باشد. یافتن معنی، به صورت کلی به عنوان یک جستجوی کلی تحت شرایط منفی برای یافتن معنی (Benefit finding) و یا تلاش ارادی برای یافتن نقاط مثبت در شرایط استرس‌زا (Benefit reminding) شناخته می‌شود (۱۴-۱۶).

با توجه به این که دادن خبر بد یکی از وظایف رشته‌ی پزشکی به ویژه در رشته‌های پراسترس است که می‌تواند عملکرد پزشک را

(۳۶/۴ درصد) دستیار رشته‌های تخصصی و فوق تخصصی بودند. میانگین سابقه‌ی کار در افراد شرکت کننده، $7/95 \pm 8/81$ سال و میانگین تعداد دفعات انتقال خبر بد در طی یک سال گذشته، $52/57 \pm 29/79$ بار بود. در این مطالعه، ۷۷ نفر (۲۳/۱ درصد) از افراد شرکت کننده در مطالعه، دوره‌های مهارت‌های ارتباطی را گذرانده بودند.

در زمان انتقال خبر بد، ۷۶ نفر (۲۲/۸ درصد) تعریق، ۶۴ نفر (۱۹/۲ درصد) لرزش دست و ۱۵۹ نفر (۴۷/۶ درصد) طپش قلب را تجربه کرده بودند. بر اساس آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین دو جنس از نظر ایجاد تعریق و لرزش دست در هنگام انتقال خبر بد وجود نداشت ($P > 0/050$). با این وجود، فراوانی طپش قلب در هنگام انتقال خبر بد در زنان به طور معنی‌داری بیشتر از مردان بود ($P = 0/020$). بر اساس آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین اعضای هیأت علمی و دستیاران تخصصی از نظر فراوانی لرزش دست و طپش قلب هنگام انتقال خبر بد یافت نشد ($P > 0/050$) (جدول ۱). با این وجود، فراوانی تعریق هنگام انتقال خبر بد در دستیاران بیشتر از اعضای هیأت علمی بود ($P = 0/040$).

بر اساس آزمون χ^2 میانگین نمره‌ی استرس درک شده $1/09 \pm 2/77$ بود. میانگین نمره‌ی استرس درک شده در زنان به طور معنی‌داری بیشتر از مردان بود ($P = 0/006$). تفاوت معنی‌داری بین افرادی که دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی را گذرانده بودند و افرادی که این دوره را نگذرانده بودند، از نظر میزان استرس درک شده یافت نشد ($P = 0/120$) (جدول ۲). به طور مشابه، تفاوت معنی‌داری بین رشته‌های تخصصی مختلف از نظر میزان استرس درک شده حین انتقال خبر بد مشاهده نشد ($P = 0/290$).

در خصوص روش‌های مقابله با استرس حین انتقال خبر بد به بیماران، ۱۰۷ نفر (۳۲/۰ درصد) از روش مسأله‌مدار، ۴۸ نفر (۱۴/۴ درصد) از روش معنی‌مدار و ۱۷۹ نفر (۵۳/۶ درصد) از روش هیجان‌مدار استفاده می‌کردند. بر اساس آزمون χ^2 تفاوت معنی‌داری بین دو جنس از نظر روش مقابله با استرس حین انتقال خبر بد مشاهده گردید ($P = 0/020$) (جدول ۳). با این وجود، تفاوت معنی‌داری بین اعضای هیأت علمی و دستیاران از نظر روش‌های مقابله با استرس وجود نداشت ($P = 0/460$).

بر اساس نتایج آزمون Kruskal-Wallis، میانگین میزان استرس درک شده در افراد استفاده کننده از روش‌های مسأله‌مدار، معنی‌مدار و هیجان‌مدار، به ترتیب $1/06 \pm 3/04$ ، $1/08 \pm 2/98$ و $1/07 \pm 2/56$ بود که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0/010$). تفاوت معنی‌داری بین روش‌های مقابله با استرس از نظر سن افراد استفاده کننده از آن‌ها مشاهده نشد ($P = 0/930$).

سنجش اطلاعات افراد شرکت کننده در مورد راه‌های مقابله با استرس از پرسش‌نامه‌ی Coping inventory for stressful situations (Parker and Eandler) استفاده شد. این آزمون، دارای ۴۸ عبارت است و سه سبک مقابله‌ی اصلی یعنی مقابله‌ی مسأله‌مدار که به معنای کنترل هیجانات و برنامه‌ریزی برای حل گام به گام مسأله است (۱۶ عبارت)؛ مقابله‌ی هیجان‌مدار که در آن فرد به جای تمرکز بر خود مسأله، بر هیجانات ناشی از آن تمرکز می‌کند و به جای حل مشکل، برای کاهش دادن هیجانات منفی تلاش می‌کند (۱۶ عبارت)؛ سبک مقابله‌ی اجتنابی که در آن فرد از روبه‌رو شدن با مشکل اجتناب می‌کند (۱۶ عبارت) تقسیم می‌شود. پرسش‌نامه‌ی مقابله با شرایط پر استرس، یک ابزار خود گزارشی است و آزمودنی‌ها باید در یک طیف لیکرت ۵ درجه‌ای (از هرگز با نمره‌ی ۱ تا بسیار زیاد با نمره‌ی ۵) مشخص می‌کردند که تا چه حد از هر یک از راهبردهای ارائه شده استفاده می‌کردند. به عبارتی، شیوه‌ی رویارویی غالب فرد با توجه به نمره‌ای که در آزمون کسب می‌کند، مشخص می‌شود؛ یعنی هر کدام از رفتارها نمره‌ی بالاتری را کسب کند، آن رفتار به عنوان شیوه‌ی رویارویی فرد در نظر گرفته می‌شود. پایایی و روایی پرسش‌نامه در ایران مورد بررسی قرار گرفته و Cronbach's alpha معادل ۰/۷۵ برای آن محاسبه گردیده است (۱۷).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) صورت گرفت. با استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirnov، توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد و بر حسب آن از آزمون‌های پارامتریک و یا غیر پارامتریک برای واکاوی داده‌های کمی استفاده گردید. برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی شامل فراوانی تعریق، لرزش دست، طپش قلب و استرس درک شده، جنس، سطح علمی و گذراندن دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی بین گروه‌های مختلف، از آزمون χ^2 استفاده شد. همچنین، برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی نظیر سن و میزان استرس درک شده بین سه گروه، از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد. داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و تعداد (درصد) بیان شدند. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۳۳۴ عضو هیأت علمی و دستیار رشته‌های تخصصی و فوق تخصصی مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سن آن‌ها $37/00 \pm 8/04$ سال بود و تعداد ۱۹۱ نفر (۵۷/۲ درصد) از آن‌ها را مردان تشکیل دادند. در بین افراد شرکت کننده در این مطالعه، ۲۱۶ نفر (۶۴/۷ درصد) عضو هیأت علمی و ۱۱۵ نفر

جدول ۱. ارتباط بین علایم استرس و یافته‌های دموگرافیک

متغیرها	علایم استرس			تعریق			لرزش دست			طپش قلب		
	دارد	ندارد	P مقدار	دارد	ندارد	P مقدار	دارد	ندارد	P مقدار	دارد	ندارد	P مقدار
سن (سال)	۲۶-۴۷	۶۵ (۲۳/۲)	۰/۹۹۹ <	۲۱۵ (۷۶/۸)	۵۳ (۱۸/۹)	۰/۲۰۰	۲۲۸ (۸۱/۱)	۱۱ (۲۷/۵)	۰/۲۰۰	۱۳۳ (۴۶/۷)	۱۵۲ (۵۳/۳)	۰/۳۹۰
	۴۸-۶۸	۹ (۲۲/۵)		۳۱ (۷۷/۵)	۱۱ (۲۷/۵)		۲۹ (۷۲/۵)	۱۱ (۲۷/۵)		۲۲ (۵۵/۰)	۱۸ (۴۵/۰)	
جنس	مرد	۴۰ (۲۱/۳)	۰/۴۲۰	۱۴۸ (۷۸/۷)	۳۶ (۱۹/۱)	۰/۸۸۰	۱۵۲ (۸۰/۹)	۲۸ (۲۰/۱)	۰/۸۸۰	۸۰ (۴۱/۹)	۱۱۱ (۵۸/۱)	۰/۲۰
	زن	۳۵ (۲۵/۴)		۱۰۳ (۷۴/۶)	۲۸ (۲۰/۱)		۱۱۱ (۷۹/۹)	۲۸ (۲۰/۱)		۷۶ (۵۴/۳)	۶۴ (۴۵/۷)	
سطح علمی	عضو هیأت علمی	۵۷ (۲۶/۹)	۰/۰۴۰	۱۵۵ (۷۳/۱)	۴۲ (۱۹/۷)	۰/۸۸۰	۱۷۱ (۸۰/۳)	۲۱ (۱۸/۴)	۰/۸۸۰	۱۰۶ (۴۹/۱)	۱۱۰ (۵۰/۹)	۰/۳۵۰
	دستیار	۱۹ (۱۶/۵)		۹۶ (۸۳/۵)	۲۱ (۱۸/۴)		۹۳ (۸۱/۶)	۲۱ (۱۸/۴)		۵۰ (۴۳/۵)	۶۵ (۵۶/۵)	
سابقه‌ی کاری (سال)	۰-۱۸	۵۳ (۲۲/۸)	۰/۸۴۰	۱۷۹ (۷۷/۲)	۴۴ (۱۹/۰)	۰/۸۳۰	۱۸۸ (۸۱/۰)	۹ (۲۰/۰)	۰/۸۳۰	۱۱۰ (۴۶/۸)	۱۲۵ (۵۳/۲)	۰/۸۷۰
	۱۹-۳۶	۹ (۲۰/۰)		۳۶ (۸۰/۰)	۹ (۲۰/۰)		۳۶ (۸۰/۰)	۹ (۲۰/۰)		۲۲ (۴۸/۹)	۲۳ (۵۱/۱)	
گذراندن دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی	بله	۱۴ (۱۸/۴)	۰/۲۷۰	۶۲ (۸۱/۶)	۱۲ (۱۵/۶)	۰/۳۲۰	۶۵ (۸۴/۴)	۱۲ (۱۵/۶)	۰/۳۲۰	۲۵ (۳۲/۵)	۵۲ (۶۷/۵)	۰/۰۰۶
	خیر	۵۹ (۲۵/۳)		۱۷۴ (۷۴/۷)	۴۹ (۲۱/۰)		۱۸۴ (۷۹/۰)	۴۹ (۲۱/۰)		۱۲۰ (۵۰/۸)	۱۱۶ (۴۹/۲)	
استرس درک شده	همیشه	۱ (۳/۱)	< ۰/۰۱۰	۳۱ (۹۶/۹)	۲ (۶/۳)	< ۰/۰۱۰	۳۰ (۹۳/۸)	۲ (۶/۳)	< ۰/۰۱۰	۲ (۶/۳)	۳۰ (۹۳/۸)	< ۰/۰۱۰
	اغلب	۱۲ (۱۰/۳)		۱۰۵ (۸۹/۷)	۴ (۳/۴)		۱۱۲ (۹۶/۶)	۴ (۳/۴)		۳۷ (۳۱/۴)	۸۱ (۶۸/۶)	
	معمولا	۲۹ (۲۷/۹)		۷۵ (۷۲/۱)	۲۶ (۲۵/۰)		۷۸ (۷۵/۰)	۲۶ (۲۵/۰)		۶۱ (۵۷/۵)	۴۵ (۴۲/۵)	
	به ندرت	۱۳ (۲۸/۳)		۳۳ (۷۱/۷)	۱۴ (۲۹/۸)		۳۳ (۷۰/۲)	۱۴ (۲۹/۸)		۳۲ (۶۸/۱)	۱۵ (۳۱/۹)	
	بدون استرس	۲۱ (۷۲/۴)		۸ (۲۷/۶)	۱۸ (۶۰/۰)		۱۲ (۴۰/۰)	۱۸ (۶۰/۰)		۲۷ (۹۰/۰)	۳ (۱۰/۰)	

مقادیر به صورت تعداد (درصد) معیار آمده است.

و اعضای هیئت علمی از نظر بسیاری از علایم استرس مشاهده نشد، اما فراوانی موارد تعریق در بین دستیاران بیشتر از اعضای هیأت علمی بود. در خصوص روش‌های مقابله با استرس، روش هیجان‌مدار، شایع‌ترین روش مورد استفاده توسط دستیاران و اعضای هیأت علمی جهت مقابله با استرس بود. همچنین، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان استرس درک شده در استفاده کنندگان از روش هیجان‌مدار، به طور معنی‌داری کمتر از این میزان در استفاده کنندگان از سایر روش‌های مقابله با استرس بود.

بحث

مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی میزان استرس پزشکان عضو هیأت علمی و دستیاران دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در رابطه با انتقال خیر بد به بیماران و شیوه‌های مقابله با استرس صورت گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که طپش قلب، شایع‌ترین علامت استرس هنگام انتقال خیر بد به بیماران بود که به طور معنی‌داری در بین زنان بیشتر از مردان وجود داشت. همچنین، میزان استرس درک شده نیز در زنان بیشتر از مردان بود. از طرفی، اگر چه تفاوت معنی‌داری بین دستیاران

جدول ۲. ارتباط بین استرس درک شده و عوامل دموگرافیک

متغیرها	استرس ادراک شده					
	همیشه	اغلب	معمولا	به ندرت	بدون استرس	
سن	۲۶-۴۷ سال	۲۵ (۸۰/۶)	۱۰۴ (۹۲/۰)	۹۱ (۸۷/۵)	۴۳ (۹۱/۵)	۰/۰۳۰
	۴۸-۶۸ سال	۶ (۱۹/۴)	۹ (۸/۰)	۱۳ (۱۲/۵)	۴ (۸/۵)	۸ (۲۷/۶)
جنس	مرد	۲۵ (۷۸/۱)	۷۱ (۶۱/۲)	۵۷ (۵۳/۸)	۲۱ (۴۵/۷)	۰/۰۴۰
	زن	۷ (۲۱/۹)	۴۵ (۳۸/۸)	۴۹ (۴۶/۲)	۲۵ (۵۴/۳)	۱۴ (۴۶/۷)
سطح علمی	هیأت علمی	۱۹ (۵۹/۴)	۷۹ (۶۷/۵)	۶۶ (۶۲/۳)	۳۰ (۶۵/۴)	۰/۷۶۰
	دستیار	۱۳ (۴۰/۶)	۳۸ (۳۲/۵)	۴۰ (۳۷/۷)	۱۶ (۳۴/۸)	۸ (۲۷/۶)
سابقه‌ی کار	۰-۱۸ سال	۱۸ (۷۲/۰)	۹۵ (۸۷/۲)	۷۲ (۸۴/۷)	۳۴ (۹۱/۹)	۰/۰۶۰
	۱۹-۳۶ سال	۷ (۲۸/۰)	۱۴ (۱۲/۸)	۱۳ (۱۵/۳)	۳ (۸/۱)	۷ (۳۰/۴)
گذراندن دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی	بله	۹ (۲۹/۰)	۳۲ (۲۸/۶)	۲۲ (۲۲/۰)	۶ (۱۴/۳)	۰/۱۸۰
	خیر	۲۲ (۷۱/۰)	۸۰ (۷۱/۴)	۷۸ (۷۸/۰)	۳۶ (۸۵/۷)	۲۰ (۷۴/۱)

مقادیر به صورت تعداد (درصد) معیار آمده است.

جدول ۳. مقایسه‌ی روش‌های مقابله با استرس از نظر متغیرهای دموگرافیک و علائم استرس

مقدار P	هیجان‌مدار		معنی‌مدار		مسأله‌مدار		روش‌های مقابله با استرس	متغیر
	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار			
۰/۹۳۰	۳۶/۸۴ \pm ۷/۸۷		۳۶/۹۱ \pm ۹/۲۶		۳۷/۳۰ \pm ۸/۹۰		سن (سال)	
۰/۷۶۰	۸/۴۴ \pm ۷/۶۱		۹/۵۵ \pm ۸/۰۰		۹/۱۲ \pm ۸/۴۵		سابقه‌ی کار (سال)	
< ۰/۰۱۰	۲/۵۶ \pm ۱/۰۷		۲/۹۸ \pm ۱/۰۸		۳/۰۴ \pm ۱/۰۶		استرس درک شده	
	تعداد (درصد)		تعداد (درصد)		تعداد (درصد)			
۰/۰۲۰	۱۱۴ (۶۴/۴)		۲۲ (۴۵/۸)		۵۵ (۵۱/۹)		جنس	مرد
	۶۳ (۳۵/۶)		۲۶ (۵۴/۲)		۵۱ (۴۸/۱)			زن
۰/۴۶۰	۶۳ (۳۵/۴)		۱۳ (۲۷/۱)		۳۹ (۳۷/۱)		سطح علمی	هیأت علمی
	۱۱۵ (۶۴/۶)		۳۵ (۷۲/۹)		۶۶ (۶۲/۹)			دستیار
۰/۳۹۰	۴۲ (۲۵/۱)		۸ (۱۷/۰)		۲۷ (۲۷/۳)		گذراندن دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی	
۰/۲۷۰	۳۵ (۱۹/۸)		۱۴ (۲۹/۲)		۲۷ (۲۶/۰)		تعریق	
۰/۰۱۰	۲۴ (۱۳/۶)		۱۲ (۲۵/۰)		۲۸ (۲۶/۷)		لرزش دست	
۰/۰۰۳	۷۱ (۳۹/۷)		۲۳ (۴۷/۹)		۶۵ (۶۰/۷)		طپش قلب	

بسیاری از پزشکان مورد بررسی در مطالعه‌ی آن‌ها از روش‌های مسأله‌مدار و معنی‌مدار برای کنترل استرس استفاده می‌کردند؛ در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، بیشتر پزشکان، از روش هیجان‌مدار برای مقابله با استرس بهره می‌بردند. همچنین، نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که با افزایش میزان سابقه‌ی کاری، استفاده از روش مسأله‌مدار برای کنترل استرس افزایش می‌یابد. اگر چه ممکن است به دلیل افزایش سابقه‌ی کاری، اتکای پزشکان به تجربه‌ی کاری افزایش یابد و در نتیجه، استفاده از روش مسأله‌مدار جهت کنترل استرس اولویت یابد، اما نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین افراد استفاده‌کننده از انواع مختلف راهبردهای مقابله با استرس از نظر میزان سابقه‌ی کاری وجود ندارد. این تفاوت‌ها، می‌تواند به دلیل تفاوت در روش‌های ارزیابی میزان استرس و راهبردهای مقابله با استرس باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، از پرسش‌نامه‌ی مدون برای ارزیابی روش‌های مقابله با استرس استفاده شد؛ در حالی که در مطالعه‌ی آن‌ها این معیارها به صورت مصاحبه مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین، ممکن است تفاوت‌های مشاهده شده، به دلیل تفاوت در افراد شرکت‌کننده در مطالعه و حجم نمونه باشد؛ چراکه حجم نمونه‌ی مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با مطالعه‌ی آن‌ها بسیار بیشتر بوده است.

همچنین، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین افرادی که دوره‌ی مهارت‌های ارتباطی را گذرانده‌اند و افرادی که این دوره را نگذرانده‌اند، از نظر میزان استرس درک شده وجود ندارد. بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ی مشابهی که بر روی دستیاران بیهوشی صورت گرفت، نتایج متفاوتی به دست آمد (۱۸).

در مطالعه‌ی مشابهی که توسط Ferreira da Silveira و همکاران صورت گرفت، ۱۲۱ پزشک شاغل در بیمارستان دانشگاهی از نظر ترس در هنگام انتقال خبر بد به بیماران مورد بررسی قرار گرفتند (۱۸). بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که بیشتر پزشکان در خصوص اراییه‌ی خبر بد به بیماران مشکلی ندارند؛ اگر چه توانایی آن‌ها به رشته‌ی تخصصی و فاصله‌ی زمانی از دانش‌آموختگی آن‌ها بستگی دارد. این در حالی است که نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد ارتباط معنی‌داری بین نوع رشته‌ی تخصصی و میزان استرس در هنگام اراییه‌ی خبر بد به بیماران وجود ندارد. اگر چه در مطالعه‌ی حاضر، فاصله‌ی زمانی بین دانش‌آموختگی پزشکان تا زمان انجام مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت، اما تفاوت معنی‌داری بین میزان استرس دستیاران رشته‌های تخصصی و اعضای هیأت علمی در هنگام اراییه‌ی اخبار بد به بیماران وجود نداشت.

در مطالعه‌ی Shaw و همکاران، میزان استرس هنگام اراییه‌ی خبر بد و همچنین، روش‌های مقابله با استرس که توسط پزشکان مورد استفاده قرار می‌گیرند، بررسی شد (۱۴). بدین منظور، میزان استرس درک شده با استفاده از مقیاس لیکرت و روش مقابله با استرس با استفاده از روش مصاحبه از ۲۸ پزشک با میزان سوابق کاری متفاوت جمع‌آوری گردید. تفاوت‌هایی در میزان استرس درک شده در دو مطالعه وجود دارد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر تعداد زیادی از پزشکان به ندرت دچار استرس هنگام اراییه‌ی خبر بد می‌شدند؛ در حالی که در مطالعه‌ی آن‌ها، تعداد زیادی از پزشکان، به طور کامل دچار استرس شدند و مواردی که فاقد استرس در هنگام اراییه‌ی اخبار بد باشند، گزارش نشده است. بر خلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر،

مهارت‌های ارتباطی پزشکان بر روی میزان استرس حین انتقال خبر بد پرداخته شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود علاوه بر بررسی میزان استرس پزشکان حین انتقال خبر بد به بیماران، به طور هم‌زمان به میزان رضایتمندی و دیدگاه بیماران در خصوص خبر بد دریافت شده از پزشکان نیز پرداخته شود و ارتباط میان آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گیرد. به طور کلی، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که بسیاری از پزشکان حین انتقال خبر بد به بیماران دچار استرس می‌شوند که شایع‌ترین علامت همراه آن طپش قلب می‌باشد. در خصوص روش‌های مقابله با استرس، مدیریت شرایط استرس‌زا با استفاده از روش هیجان‌مدار، متداول‌ترین روش مورد استفاده توسط پزشکان حین انتقال خبر بد به بیماران می‌باشد. همچنین، استفاده از روش هیجان‌مدار حین انتقال خبر بد به بیماران، با میزان کمتری از استرس برای پزشکان همراه است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با کد ۳۹۵۶۰۵ می‌باشد. منابع مالی طرح حاضر توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردید. بدین وسیله از تمام اعضای محترم هیأت علمی و دستیاران تخصص و فوق تخصص که در اجرای این مطالعه با پژوهشگران همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

در این مطالعه، ۱۶ دستیار بیهوشی آموزش‌های در خصوص مهارت‌های ارتباطی مرتبط با ارابه‌ی اخبار بد دریافت کردند. میزان ادراک دستیاران از توانایی و راحتی در خصوص ارابه‌ی خبر بد قبل و بعد از دریافت آموزش در آن‌ها بررسی شد. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که میزان توانایی و راحتی دستیاران برای ارابه‌ی خبر بد به بیماران پس از دریافت آموزش‌ها بهبود یافته است. این تفاوت مشاهده شده در مطالعه‌ی آن‌ها و مطالعه‌ی حاضر، می‌تواند به دلیل عوامل مختلفی نظیر میزان فاصله‌ی زمانی بین دریافت آموزش در خصوص ارابه‌ی خبر بد و بررسی میزان کارایی آن باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی حاضر، زمان دریافت این آموزش‌ها بررسی نشده است. همچنین، این تفاوت می‌تواند به دلیل تفاوت در نوع آموزش‌های دریافتی و نیز تفاوت در میزان کارایی آن‌ها برای رشته‌های تخصصی مختلف باشد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به حجم کم نمونه‌ی مورد بررسی، عدم بررسی فاصله‌ی زمانی دانش‌آموختگی پزشکان تا شروع مطالعه، عدم بررسی میزان کارایی و تأثیر آموزش مهارت‌های ارتباطی بر روی میزان استرس و توانایی پزشکان در خصوص ارابه‌ی خبر بد به بیماران اشاره کرد.

از این رو، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده با استفاده از حجم نمونه‌ی بالاتری به بررسی میزان کارایی روش‌های مختلف آموزشی

References

1. Studer RK, Danuser B, Gomez P. Physicians' psychophysiological stress reaction in medical communication of bad news: A critical literature review. *Int J Psychophysiol* 2017; 120: 14-22.
2. Lamiani G, Leone D, Meyer EC, Vegni E. Breaking bad news: Theory and practice for healthcare professionals. In: Freda MF, Picione RDL, editors. *Healthcare and culture: Subjectivity in medical contexts*. Charlotte, NC: Information Age Publishing; 2017. p. 103-22.
3. Scheidt CE, Wunsch A, Afshar H, Goli F, Malekian A, Sharbafchi MR, et al. Breaking bad news: Different approaches in different countries of Iran and Germany- an expert panel. *Int J Body Mind Culture* 2017; 4(2): 108-14.
4. Hilkert SM, Cebulla CM, Jain SG, Pfeil SA, Benes SC, Robbins SL. Breaking bad news: A communication competency for ophthalmology training programs. *Surv Ophthalmol* 2016; 61(6): 791-8.
5. Azzopardi J, Gauci D, Parker P, Calleja N, Sloan J, Zammit R. Breaking bad news in cancer: An assessment of maltese patients' preferences. *Malta Medical School Gazette* 2017; 1(4): 36-45.
6. Dean A, Willis S. The use of protocol in breaking bad news: evidence and ethos. *Int J Palliat Nurs* 2016; 22(6): 265-71.
7. Toivonen AK, Lindblom-Ylänne S, Louhiala P, Pyorala E. Medical students' reflections on emotions concerning breaking bad news. *Patient Educ Couns* 2017; 100(10): 1903-9.
8. Warnock C, Buchanan J, Tod AM. The difficulties experienced by nurses and healthcare staff involved in the process of breaking bad news. *J Adv Nurs* 2017; 73(7): 1632-45.
9. Karimi RA, Nabi AR, Karimi RJ, Rasouli D. Attitudes toward telling the truth to cancer patients in Iran: A Review Article. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11(3): 178-84.
10. Ranjan P, Kumari A, Chakrawarty A. How can doctors improve their communication skills? *J Clin Diagn Res* 2015; 9(3): JE01-JE04.
11. Luz R, George A, Spitz E, Vieux R. Breaking bad news in prenatal medicine: A literature review. *J Reprod Infant Psychol* 2017; 35(1): 14-31.
12. Keefe-Cooperman K, Savitsky D, Koschel W, Bhat V, Cooperman J. The PEWTER Study: Breaking bad news communication skills training for counseling programs. *International Journal for the Advancement of Counselling* 2018; 40(1): 72-87.
13. Seifart C, Hofmann M, Bar T, Riera KJ, Seifart U, Rief W. Breaking bad news-what patients want and what they get: Evaluating the SPIKES protocol in Germany. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 707-11.
14. Shaw JM, Brown RF, Dunn SM. A qualitative study

- of stress and coping responses in doctors breaking bad news. *Patient Educ Couns* 2013; 91(2): 243-8.
15. Labrague LJ, McEnroe-Petite DM, De Los Santos JAA, Edet OB. Examining stress perceptions and coping strategies among Saudi nursing students: A systematic review. *Nurse Educ Today* 2018; 65: 192-200.
16. Fares J, Al TH, Saadeddin Z, El Mouhayyar C, Aridi H. Stress, burnout and coping strategies in preclinical medical students. *N Am J Med Sci* 2016; 8(2): 75-81.
17. Karam VY, Barakat H, Aouad M, Harris I, Park YS, Youssef N, et al. Effect of a simulation-based workshop on breaking bad news for anesthesiology residents: An intervention study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17(1): 77.
18. Ferreira da Silveira FJ, Botelho CC, Valadao CC. Breaking bad news: Doctors' skills in communicating with patients. *Sao Paulo Med J* 2017; 135(4): 323-31.

Investigation of the Stress Level of Physician Faculty Members and Residents of Isfahan University of Medical Sciences, Iran, Regarding Breaking Bad News to Patients

Ahmad Reza Zamani¹, Narges Motamedi², Amirhosein Farhady³

Original Article

Abstract

Background: The breaking bad news (BBN) is one of the most difficult duties of physicians, which can be very stressful and, as a result, has adverse effects on relationship between the physician and the patient. As the stress of BBN to the patient can disrupt the physician's performance, in this study, we aimed to investigate the stress of faculty members and residents of Isfahan University of Medical Sciences (IUMS), Iran, regarding the BBN to the patients and stress coping strategies.

Methods: In this cross-sectional study, 334 faculty members and residents of IUMS were investigated. Demographic and occupational data and perceived stress levels were collected using a researcher-made questionnaire. Furthermore, the investigation of stress coping strategies was performed using the Endler and Parker questionnaire.

Findings: During the BBN, 76 participants (22.8%) experienced sweating, 64 subjects (19.2%) tremor, and 159 (47.6%) faced palpitations. The mean score of perceived stress in women (2.96 ± 1.05) was significantly higher than men (2.64 ± 1.10) ($P = 0.006$). Regarding stress coping strategies during BBN to patients, 107 participants (32%) used the problem-focused coping, 48 (14.4%) used meaning-focused coping, and 179 subjects (53.6%) used the emotion-focused coping.

Conclusion: Many physicians get stress during BBN to patients, which most common associated symptom is palpitations. Regarding stress coping strategies, management of stressful situations using the emotion-focused coping is the most commonly used strategy by physicians during BBN to patients that is also associated with less stress.

Keywords: News, Communication, Social skills, Physician patient relationship, Stress

Citation: Zamani AR, Motamedi N, Farhady A. Investigation of the Stress Level of Physician Faculty Members and Residents of Isfahan University of Medical Sciences, Iran, Regarding Breaking Bad News to Patients. J Isfahan Med Sch 2019; 37(530): 637-44.

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

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

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

Corresponding Author: Amirhosein Farhady, Email: am_farhady@yahoo.com

اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم: یک مطالعه مقدماتی

غزاله شیخانی^۱، مهرداد صالحی^۲، میترا ملایی‌نژاد^۳، محمدجواد طراحی^۴، تورج شیخانی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ارگاسم در زنان، تجربه‌ی زیستی- روانی- اجتماعی است که تجربه‌ی ارتباط صمیمانه، احساس لذت و بارداری احتمالی در زنان را رقم می‌زند. مطالعات کارآزمایی بالینی اندکی در مورد اثربخشی داروها بر اختلال ارگاسم زنان انجام شده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان ایرانی مبتلا به اختلال ارگاسم انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی مقدماتی بود که بر روی ۳۲ زن با اختلال ارگاسم مراجعه کننده به درمانگاه روانی جنسی بیمارستان خورشید اصفهان انجام شد. بیماران با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه مورد و شاهد ($n = 16$ در هر گروه) تقسیم شدند. در گروه مورد، بوپروپیون با دز ۷۵ میلی‌گرم آغاز شد و به صورت هفتگی تا ۳۰۰ میلی‌گرم افزایش یافت و گروه شاهد، دارونما دریافت کردند. رضایت و عملکرد جنسی شرکت کنندگان به ترتیب با نسخه‌های فارسی پرسش‌نامه‌ی رضایت جنسی Larsson و شاخص عملکرد جنسی زنان پیش از مداخله و ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته پس از شروع مداخله در دو گروه ارزیابی شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Friedman و Mann-Whitney تحلیل شد.

یافته‌ها: بین دو گروه مورد و شاهد در زیر مقیاس میل جنسی از هفته‌ی دوم به بعد و در برانگیختگی جنسی و رطوبت واژینال، از هفته‌ی چهارم به بعد تفاوت معنی‌داری ایجاد شد. این تفاوت معنی‌دار در زیر مقیاس‌های ارگاسم، رضایت جنسی و درد در هفته‌های ششم و هشتم مشاهده شد. همچنین، بین دو گروه مورد و شاهد، در نمره‌ی کل رضایت جنسی از هفته‌ی دوم تفاوت معنی‌داری مشاهده گردید ($P < 0/010$ برای همه‌ی موارد).

نتیجه‌گیری: بوپروپیون، منجر به بهبود رضایت جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم در تمام زیر مقیاس‌های عملکرد جنسی شد. انجام مطالعات بعدی با نمونه‌های بیشتر و دوره‌های طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: بوپروپیون، عملکرد جنسی زنان، اختلال ارگاسم در زنان

ارجاع: شیخانی غزاله، صالحی مهرداد، ملایی‌نژاد میترا، طراحی محمدجواد، شیخانی تورج. اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم: یک مطالعه مقدماتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۰): ۶۴۵-۶۴۵

بین ۲۰-۵۰ درصد گزارش کرده‌اند (۳-۴). نتایج حاصل از مطالعه‌ی ملی بر روی ۱۷۴۹ زن آمریکایی نشان داد که اختلال ارگاسم، دومین علت شایع مشکلات جنسی در زنان است. در این مطالعه، ۲۴ درصد زنان عدم تجربه‌ی ارگاسم را در یک دوره‌ی زمانی یک ساله قبل از مطالعه برای مدت چند ماه یا بیشتر را گزارش کردند (۵). لازمه‌ی رسیدن به ارگاسم، سلامت بیولوژیک است و غیر از آن، عوامل روانی و فرهنگی هر دو اساس تعریف اختلال ارگاسم را

مقدمه

ارگاسم در زنان تجربه‌ی زیستی- روانی- اجتماعی (Biopsychosocial) است که باعث می‌شود یک زن ارتباط صمیمانه، احساس لذت و بارداری احتمالی را تجربه کند (۱). اختلال ارگاسم در زنان عبارت از مشکل عود کننده یا مداوم در رسیدن به ارگاسم در حین فعالیت جنسی می‌باشد (۲). اختلال ارگاسم، از مشکلات شایع در زنان است. مطالعات مختلف، شیوع این مشکل را

۱- دستیار، گروه روان پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و گروه روان پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۵- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: غزاله شیخانی

تفاوت قبل و بعد از درمان معنی دار نبود، اما در گروه بوپروپیون، تفاوت قبل و بعد از درمان معنی دار بود. قبل از درمان، تفاوت دو گروه از نظر تحریک جنسی و نعوظ معنی دار نبود، اما از نظر میل جنسی، انزال و ارگاسم معنی دار بود. بعد از درمان، تفاوت دو گروه از نظر تمایل جنسی، نعوظ و ارگاسم معنی دار بود، اما از نظر تحریک و انزال معنی دار نبود.

بیمارانی که دچار اختلالات جنسی هستند، باید به یک مرکز خدمات حرفه‌ای سلامت روان در زمینه‌ی مسایل جنسی ارجاع داده شوند. وقتی که مشکل جنسی مشخص شد، یک برنامه‌ی زمان‌بندی شده برای پی‌گیری آن مشکل باید تنظیم شود و در صورت تأهل، زوجین با هم در جلسات حضور داشته باشند (۱۵-۱۴)، اما بسیاری از بیماران زن، به دلیل شرم و خجالت از مراجعه برای درمان جنسی سر باز می‌زنند.

همچنین، از آن جایی که آموزش روش‌های ارگاسم‌پذیری و درمان اختلال ارگاسم در بسیاری از موارد نیازمند حضور و همکاری همسر در جلسات درمان جنسی متعدد است بسیاری از همسران از شرکت در این جلسات به صورت زوجی اجتناب می‌کنند و زنان دچار اختلال ارگاسم در سکوت به رنج کشیدن از مشکلمان ادامه می‌دهند. از این رو، یافتن درمان‌های دارویی مؤثر در این زمینه بسیار اهمیت دارد. تاکنون کارآزمایی‌های بالینی اندکی در مورد اثربخشی داروها بر اختلال ارگاسم زنان انجام شده و بوپروپیون از داروهایی است که به صورت محدود اثربخشی آن بر حیطه‌های مختلف عملکرد جنسی زنان مانند میل و برانگیختگی مورد بررسی قرار گرفته است، اما اثربخشی آن بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم همچنان مورد سؤال است.

از سوی دیگر، با توجه به شیوع اختلالات ارگاسم در بیماران افسرده و غیر مؤثر بودن بسیاری از داروها برای درمان این اختلال، یافتن دارویی که به صورت مؤثر بتواند اختلال ارگاسم زنان را درمان کند، بسیار مهم است و می‌تواند نقش مهمی در همکاری بیماران برای ادامه‌ی درمان داشته باشد و کیفیت زندگی آن‌ها را بهبود بخشد. اگر چه، همان‌طور که گفته شد، اثربخشی افزودن بوپروپیون بر اختلال ارگاسم زنان در مطالعات محدودی مورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۶)، اما با توجه به مطالب پیش‌گفته و اهمیت اختلال ارگاسم در زنان و با عنایت به نتایج مطالعات قبلی مبنی بر احتمال مؤثر بودن بوپروپیون بر اختلال ارگاسم در زنان، انجام مطالعه‌ای که اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنانی که به صورت اختصاصی مبتلا به اختلال ارگاسم هستند، ضروری به نظر می‌رسید. از این رو، مطالعه‌ای مقدماتی برای بررسی اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد و رضایت جنسی گروهی از زنان ایرانی مبتلا به اختلال ارگاسم انجام شد.

تشکیل می‌دهند. اگر عمل به مسایل جنسی، رفتار جنسی و به ویژه لذت بردن از مسایل جنسی در فرهنگ غالب فرد گناه تلقی شود، این مسأله به طور قابل ملاحظه‌ای در ایجاد اختلالات ارگاسم نقش خواهد داشت. اگر خانمی از این که کلیتوریس نقش محرک جنسی را بازی می‌کند و ساختاری مشابه آلت تناسلی مرد دارد بی‌اطلاع باشد و تصور کند که هر گونه احساس تهییج جنسی خلاف و گناه محسوب می‌شود و از ابراز این احساس شرمگین باشد، زمینه‌های باقی ماندن در مرحله‌ی کف‌ای و نرسیدن به ارگاسم برای او فراهم می‌شود. پس از مدتی، در صورتی که مداوایی صورت نپذیرد، زن امید خود را برای رسیدن به ارگاسم و تکمیل احساسات جنسی خود از دست می‌دهد و سپس، دچار اختلال کم میلی جنسی می‌شود (۶).

طبق مطالعات قبلی، بوپروپیون بر میل جنسی در افراد مختلف تأثیر دارد، اما مطالعات کمی در مورد تأثیر آن بر ارگاسم انجام شده است. بوپروپیون، یک آمینوکتون ضد افسردگی یونی سیکلیک است. مکانیسم اثر ضد افسردگی آن هنوز مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که با بلوک آتپیک دوپامین اثر کند. نوع هیدروکلرید آن در درمان ترک سیگار مؤثر است (۷). مطالعات گوناگون، نشان داده‌اند که بوپروپیون با اثرات مثبتی بر عملکرد جنسی زنان غیر افسرده و عارضه‌ی اختلال عملکرد جنسی دارویی کم همراه است.

در مطالعه‌ی Segraves و همکاران، مصرف بوپروپیون با افزایش دفعات فعالیت جنسی، برانگیختگی و افزایش میل جنسی در زنان مورد مطالعه همراه بوده است (۸). همچنین، مطالعه‌ی صالحی و همکاران با بررسی تأثیر بوپروپیون بر عملکرد جنسی مردان با درمان نگه دارنده‌ی متادون نیز اثرات مثبت بوپروپیون را نشان داده است (۹). در مطالعه‌ی صفری‌نژاد در زمینه‌ی درمان اختلالات جنسی زنان دریافت‌کننده‌ی داروهای مهارکننده‌ی بازجذب سروتونین با استفاده از بوپروپیون به عنوان درمان کمکی، زنان گروه مورد، بهبود نمرات کلی عملکرد جنسی و نیز حیطه‌های میل، برانگیختگی، لغزندگی و ارگاسم را نشان دادند.

مطالعات دیگری نیز اثر مثبت بوپروپیون بر اختلال عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم را نشان داده‌اند، اما محققان همچنان انجام پژوهش‌های دیگر در این زمینه را توصیه می‌کنند (۱۰-۱۱). همچنین، شیرانی و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان دادند که افزودن مداخلات درمانی جنسی به روش *Permission-limited information-specific suggestion-intensive therapy (PLISSIT)* به داروی بوپروپیون، باعث بهبود اختلال عملکرد جنسی و رضایت زناشویی مردان تحت درمان نگه‌دارنده با متادون می‌شود (۱۲).

در پژوهش پالیزوان (۱۳) در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما،

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Clinical trial) مقدماتی و دو سو کور بود. در این مطالعه، زنان غیر افسرده مبتلا به اختلال ارگاسم که جهت درمان این عارضه به درمانگاه روانی-جنسی بیمارستان خورشید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کردند، با روش نمونه‌گیری آسان (در دسترس) انتخاب و بررسی شدند تا در صورت احراز شرایط ورود و فقدان شرایط خروج از مطالعه و امضای رضایت‌نامه‌ی آگاهانه، وارد مطالعه شوند. از آن جایی که مطالعه از نظر بازه‌ی زمانی محدودیت داشت و به منظور دستیابی به بیشترین نمونه‌ی مورد نیاز با بالاترین دقت جهت محاسبه‌ی حجم نمونه، از مطالعه‌ی مقدماتی (Pilot) استفاده شد؛ بدین گونه که حداقل ۳۰ نفر از افرادی که تمامی شرایط شرکت در مطالعه را داشتند و طبق شیوه‌نامه وارد مطالعه شدند، به دو گروه ۱۵ نفره‌ی مورد و شاهد تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل موارد زیر بود: (۱) زنان ۵۰-۱۸ ساله؛ (۲) سواد خواندن و نوشتن؛ (۳) آزمایش بارداری منفی و عدم اقدام برای بارداری در طول مداخله؛ (۴) داشتن یک شریک جنسی (شوهر) که اختلال جنسی نداشته باشد (اختلال جنسی همسر با استفاده از مصاحبه‌ی بالینی رد می‌شد)؛ (۵) حداقل به مدت ۶ ماه در یک رابطه‌ی زناشویی بوده و در فکر طلاق یا جدایی نباشد و با همسرش به صورت متناوب رابطه‌ی جنسی داشته باشد؛ (۶) عدم بیماری فعال روان‌پزشکی؛ (۷) نداشتن اختلال میل و درد جنسی (دیس‌پارونی و واژینیسموس) به صورت هم‌زمان؛ (۸) عدم یائسگی (طبیعی یا جراحی)؛ (۹) نداشتن سابقه‌ی ناباروری اولیه و ثانویه؛ (۱۰) شکایت از اختلال ارگاسم (Global female orgasmic disorder) شامل وقوع ارگاسم با فراوانی (Frequency) کمتر از ۵۰ درصد از تمام موارد رابطه‌ی زناشویی، وجود اختلال برای حداقل ۶ ماه و تجربه‌ی حداقل ۳ بار ارگاسم در ۶ ماه گذشته؛ (۱۰) نداشتن اختلال اضطرابی به صورت هم‌زمان (نمره‌ی آزمون اضطرابی Beck یا Beck anxiety disorder کمتر از ۱۰)؛ (۱۱) نداشتن اختلال افسردگی به صورت هم‌زمان (نمره‌ی پرسش‌نامه‌ی افسردگی Beck یا Beck depression کمتر از ۱۰)؛ (۱۲) نداشتن اختلالات هویت جنسی و پارافیلیا؛ (۱۳) سابقه‌ی تشنج یا ضربه‌ی مغزی (Head injury)؛ (۱۴) عدم سوء مصرف مواد یا الکل در طول سال گذشته؛ (۱۵) عدم مصرف داروهای روان‌پزشکی و هر گونه ماده‌ی دارویی که بر عملکرد جنسی مؤثر است (مصرف مزمن داروهای اپیوئید، بتابلوکر، آلفا‌آدرنرژیک و داروهای سایکوتروپ)؛ (۱۶) عدم دریافت مداخله‌ی روان‌شناختی هم‌زمان.

معیارهای خروج از مطالعه، شامل عدم رضایت به ادامه‌ی شرکت

در مطالعه در هر زمان، بارداری در طول مطالعه و فوت همسر یا طلاق در طی مطالعه بودند.

بیماران پس از مصاحبه‌ی بالینی بر اساس معیارهای Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) توسط متخصص روان‌پزشک و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج برای شرکت در مطالعه انتخاب می‌شدند. در مورد درمان و عوارض احتمالی آن و اختیار بیمار جهت خروج از مطالعه در صورت تمایل، توضیحات کامل توسط مجری طرح و روان‌پزشک مسؤول به وی داده شد و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه از وی کسب گردید. سپس، بیماران بر اساس ترتیب مراجعه با روش تصادفی بلوکی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند.

دارو و دارونما با شکل و ظاهر مشابه در درمانگاه در بسته‌های A و B بسته‌بندی شد و بیماران و فرد توزیع کننده‌ی دارو، از نوع داروی مصرفی بیمار (دارو یا دارونما) اطلاعی نداشتند. بر اساس کورسازی تصادفی، بیماران در گروه‌های مورد و شاهد قرار گرفتند و داروها توسط توزیع کننده‌ی دارو به آن‌ها داده شد. داروی بوپروپیون به شکل قرص‌های ۷۵ و ۱۵۰ میلی‌گرم موجود است که در این طرح، دارو با دز روزانه ۷۵ میلی‌گرم (نصف قرص ۱۵۰ میلی‌گرمی) در روز شروع شد و در ادامه‌ی درمان، با توجه به میزان تأثیر و بهبودی علائم به صورت هفتگی دز دارو اضافه شد تا به بیشینه‌ی دز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز (دو عدد قرص ۱۵۰ میلی‌گرمی) افزایش یافت و گروه شاهد، به جای بوپروپیون، دارونما دریافت کردند.

دارو و دارونما توسط شرکت داروسازی عبیدی در اختیار پژوهش‌گر قرار گرفت.

نمره‌ی عملکرد جنسی زنان و زیر مقیاس‌های آن (میل، برانگیختگی، رطوبت واژینال، ارگاسم، درد جنسی و رضایت) به عنوان پیامد اولیه با استفاده از نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی معتبر و پایای شاخص عملکرد جنسی زنان (Female sexual function index یا FSFI) و رضایت جنسی افراد با استفاده از پرسش‌نامه‌ی رضایت جنسی Larsson قبل از مداخله، ۲، ۴، ۶ و ۸ هفته پس از مداخله در دو گروه مورد و شاهد اندازه‌گیری و ثبت و مقایسه شد. در صورت بروز هر گونه عارضه‌ی ناشی از مطالعه، بیماران به نحو مقتضی مورد درمان قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به بیماران ریزش شده ثبت و گزارش گردید و بیماران از طریق تلفنی در طول مطالعه مورد پی‌گیری قرار گرفتند.

مطالعه‌ی حاضر با کد IRCT20090801002266N9 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ثبت گردید. طرح اولیه، جهت تصویب به کمیته‌ی اخلاق مربوط در دانشگاه ارجاع شد و پس از کسب مجوزهای لازم، مطالعه انجام گردید.

ویژگی‌های افراد مورد مطالعه استفاده شد. تغییرات میانگین نمره‌ی کلی عملکرد جنسی و هر کدام از زیر مقیاس‌ها و رضایت جنسی بین دو گروه نیز به دلیل عدم برقراری پیش‌فرض‌های طبیعی بودن با استفاده از آزمون‌های آماری Mann-Whitney, Levene, Friedman تعیین و مقایسه گردید. تمام تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام گردید و در تمام تحلیل‌ها، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین \pm انحراف معیار سن شرکت کنندگان گروه مورد، $38/7 \pm 9/1$ و در گروه شاهد $37/5 \pm 8/8$ سال بود که تفاوتی از نظر آماری نشان نداد ($t = 0.193, P > 0.050$). فراوانی متغیرهای دموگرافیک و معنی‌داری مقایسه‌ی آن‌ها در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ آمده است. آزمون Levene در مورد متغیرهای دموگرافیک و نمرات عملکرد و رضایت جنسی مشارکت کنندگان پیش از شروع مداخله، نشان دهنده‌ی برابری واریانس‌ها بود و در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.050$).

لازم به ذکر است که در هر دو گروه مورد و شاهد، هیچ یک از مشارکت کنندگان از مطالعه خارج نشدند و در هیچ یک از گروه‌ها ریزش وجود نداشت.

نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که دو گروه مورد و شاهد از لحاظ متغیر شغل تفاوت معنی‌داری نداشتند.

جدول ۱. مقایسه‌ی فراوانی متغیر شغلی در دو گروه مورد و شاهد

وضعیت شغل	گروه مورد	شاهد	مقدار P
بی‌کار	۱۰ (۶۶/۷)	۱۲ (۸۰/۰)	۰/۱۶۰
شغل تمام‌وقت	۱ (۶/۷)	۳ (۲۰/۰)	
شغل نیمه‌وقت	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)	
بازنشسته	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)	

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

نتایج آزمون Mann-Whitney نشان داد که بین دو گروه مورد و شاهد در میل جنسی از هفته‌ی دوم به بعد ($P < 0.010$)، در تحریک جنسی از هفته‌ی چهارم به بعد ($P < 0.010$)، در رطوبت از هفته‌ی چهارم به بعد تفاوت معنی‌داری دیده شد ($P < 0.010$)، همچنین، بین دو گروه مورد و شاهد در ارگاسم ($P < 0.010$) و در رضایت جنسی در هفته‌های ششم و هشتم تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.010$).

مصاحبه‌ی بالینی: مصاحبه‌ی بالینی در برگیرنده‌ی سؤالاتی در مورد عملکرد جنسی مشارکت کنندگان و همچنین، سؤالی در مورد این نکته بود که «آیا افراد تاکنون ارگاسم را تجربه کرده‌اند و نحوه‌ی معمول ارگاسم آن‌ها چگونه بوده است؟». همچنین، معیارهای مربوط به اختلال ارگاسم در مشارکت کنندگان مورد بررسی قرار گرفت.

ابزارهای پژوهش

پرسش‌نامه‌ی بررسی عملکرد جنسی زنان (Female sexual function index یا FSFI): این پرسش‌نامه، توسط Rosen و همکاران (۱۷) در سال ۲۰۰۰ طراحی شده است و شامل ۱۹ سؤال جهت بررسی افراد در شش بعد میل جنسی، تحریک جنسی، لغزنده‌سازی یا رطوبت، ارگاسم، رضایت جنسی و درد می‌باشد. نمره‌دهی سؤالات بر اساس سیستم نمره‌دهی بین ۵-۰ می‌باشد و با جمع نمرات سؤال‌های هر بعد، نمره‌ی آن بعد به دست می‌آید؛ به گونه‌ای که نمره‌ی بالاتر در تمامی خرده مقیاس‌ها، نشان دهنده‌ی عملکرد جنسی مطلوب‌تر است. بنابراین، در این پرسش‌نامه، شش نمره به دست می‌آید که نماینده‌ی نمره‌ی کل و پنج زیر مقیاس عملکرد جنسی است. پرسش‌نامه، از نوع عمومی استاندارد است که اعتبار و روایی آن توسط Rosen و همکاران (۱۸) و همچنین برای نسخه‌ی فارسی، توسط محمدی و همکاران (۱۹) مورد تأیید قرار گرفته است. ضریب اعتبار کلی آزمون، با دو روش تصنیف و بازآزمایی به ترتیب 0.78 و 0.75 ، برای خرده آزمون‌ها با روش تصنیف بین 0.75 - 0.63 و با روش بازآزمایی بین 0.81 - 0.70 گزارش شد.

پرسش‌نامه‌ی رضایت جنسی Larson: این پرسش‌نامه، توسط Larson و همکاران (۲۰) در سال ۱۹۹۸ ساخته شده است که شامل ۲۵ سؤال به روش پاسخ‌دهی لیکرت می‌باشد و رضایت جنسی را به طور کلی می‌سنجد. هر سؤال دارای ۵ گزینه‌ی پاسخ‌دهی (هرگز، به ندرت، گاهی اوقات، اکثر اوقات و همیشه) می‌باشد که بین ۵-۱ امتیازدهی می‌شود. به طور کلی، نمره‌های این پرسش‌نامه بین ۱۲۵-۲۵ قرار می‌گیرد و طبقه‌بندی رضایت جنسی، شامل سطوح عدم رضایت جنسی (نمره‌ی کمتر از ۵۰)، رضایت کم (۵۰-۷۵)، رضایت متوسط (۷۶-۱۰۰) و رضایت زیاد (نمره‌ی بیش از ۱۰۰) است. روایی و پایایی نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه، در چندین مطالعه در ایران بررسی و تأیید شده است. برای مثال، در مطالعه‌ی شمس مفرحه و همکاران، ضریب پایایی 0.93 به دست آمده و همچنین، این پرسش‌نامه در سطح مقیاس از روایی قابل قبولی برخوردار بود است. در مطالعه‌ی آنان، این پرسش‌نامه، مورد هنجاریابی نیز قرار گرفته و تأیید شده است (۲۱).

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا از آمار توصیفی شامل جداول فراوانی، نمودارها و شاخص‌های توصیفی برای تبیین مهم‌ترین

جدول ۲. جدول نمرات عملکرد جنسی و زیر مقیاس‌های آن در مشارکت کنندگان گروه‌های مورد و شاهد

متغیر	گروه/آزمون					میل جنسی	عملکرد جنسی
	پیش‌آزمون	دوم	چهارم	هفتم	هشتم		
عملکرد جنسی	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۲/۱۸±۰/۹۱	۱/۸۷±۰/۹۵	۱۰۸/۰۰	-۰/۸۲	۰/۴۰		
	۳/۰۰±۰/۹۶	۲/۰۰±۰/۸۱	۵۵/۵۰ ^{oo}	-۲/۸۹	۰/۰۰۴		
تحریک جنسی	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۱/۳۱±۱/۱۹	۱/۶۲±۱/۰۲	۱۰۹/۰۰	-۰/۷۴	۰/۴۵		
	۲/۱۸±۱/۵۱	۱/۸۱±۰/۸۳	۹۸/۰۰	-۱/۱۶	۰/۲۴۰		
رطوبت	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۱/۳۷±۱/۰۲	۱/۷۵±۱/۰۶	۱۰۱/۰۰	-۱/۰۶	۰/۲۸۰		
	۲/۵۶±۰/۹۶	۲/۰۰±۰/۸۹	۹۰/۵۰	-۱/۴۹	۰/۱۳۰		
ارگاسم	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۱/۱۰±۰/۸۱	۱/۷۵±۱/۰۶	۷۰/۵۰ ^o	-۲/۲۶	۰/۰۲۴		
	۲/۲۵±۰/۸۵	۱/۹۳±۰/۸۵	۱۱۱/۰۰	-۰/۷۱	۰/۴۷۰		
رضایت جنسی	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۱/۰۰±۱/۲۶	۱/۵۶±۱/۰۳	۸۷/۵۰	-۱/۵۸	۰/۱۲۰		
	۲/۳۱±۱/۰۷	۱/۹۳±۰/۶۸	۱۰۶/۵۰	-۰/۸۸	۰/۳۷۰		
درد	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۱/۰۰±۰/۹۶	۱/۶۲±۱/۰۲	۸۴/۰۰	-۱/۷۲	۰/۰۸۰		
	۲/۲۵±۰/۷۷	۲/۰۰±۰/۶۳	۱۰۷/۰۰	-۰/۸۹	۰/۳۶۰		
رضایتمندی جنسی	مورد	شاهد	Mann-Whitney	Z	مقدار P		
	۴۲/۰۰±۶/۲۱	۳۸/۵۶±۶/۲۱	۸۴/۰۰	-۱/۶۶	۰/۰۹۰		
	۴۳/۸۱±۶/۰۶	۳۸/۷۵±۶/۱۱	۷۱/۵۰ ^o	-۲/۱۳	۰/۰۳۰		

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

شایع‌ترین عوارض بوپروپیون بی‌اشتهایی، تحریک، سردرد و یبوست (هر کدام ۴ نفر) و تهوع، استفراغ و کاهش وزن (هر کدام ۳ نفر) بود.

همچنین، بین دو گروه مورد و شاهد در نمره‌ی کل رضایت جنسی از هفته‌ی دوم تفاوت معنی‌داری دیده شد ($P < ۰/۰۱۰$).

جدول ۳. آزمون Friedman مربوط به رتبه‌بندی متغیرهای پژوهش

مؤلفه‌ها	رتبه‌بندی میانگین	χ^2	مقدار P
میل جنسی	پیش‌آزمون	۴۸/۲۳	< ۰/۰۰۱
	دوم	۲/۰۲	
	چهارم	۲/۹۲	
	ششم	۳/۱۷	
	هشتم	۳/۳۹	
تحریک جنسی	پیش‌آزمون	۵۶/۶۲	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۹۵	
	چهارم	۲/۷۸	
	ششم	۳/۱۶	
	هشتم	۳/۴۵	
رطوبت	پیش‌آزمون	۶۴/۱۷	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۸۰	
	چهارم	۲/۹۱	
	ششم	۳/۱۷	
	هشتم	۳/۵۲	
ارگاسم	پیش‌آزمون	۶۹/۰۴	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۷۳	
	چهارم	۲/۷۷	
	ششم	۳/۰۹	
	هشتم	۳/۷۲	
رضایت جنسی	پیش‌آزمون	۷۳/۹۶	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۶۳	
	چهارم	۲/۸۱	
	ششم	۳/۱۶	
	هشتم	۳/۶۶	
درد	پیش‌آزمون	۷۰/۸۹	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۷۳	
	چهارم	۲/۸۱	
	ششم	۲/۸۹	
	هشتم	۳/۷۰	
رضایت جنسی	پیش‌آزمون	۸۶/۳۵	< ۰/۰۰۱
	دوم	۱/۵۹	
	چهارم	۲/۳۴	
	ششم	۳/۱۱	
	هشتم	۳/۶۶	

نمره‌ی کلی اختلال عملکرد جنسی در دو گروه مورد و شاهد کاهش یافت، اما روند کاهشی در گروه مورد بیشتر و واضح‌تر بوده است. این یافته با نتایج پژوهش در Segraves و همکاران (۸) هم‌خوانی دارد که نشان داد که بوپروپیون با افزایش دفعات فعالیت جنسی، برانگیختگی و افزایش میل جنسی در زنان دچار اختلال جنسی و غیر

بحث

پژوهش حاضر، با هدف بررسی اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم انجام شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که قبل از مداخله، دو گروه از نظر عملکرد جنسی و مؤلفه‌های آن تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. بعد از مداخله، میانگین

چهارم نشان داده شد. این امر را می‌توان با توجه به ساز و کار عمل بوپروپیون، به ویژه تأثیر آن بر سامانه‌ی دوپامینرژیک (مانند محرک‌ها) توجیه کرد. این یافته نیز با مطالعات قبلی مانند مطالعه‌ی صدرعاملی و همکاران (۲۷) هم‌خوانی دارد. در تحقیق آنان نیز تأثیر بوپروپیون در هفته‌ی دوم تفاوت معنی‌داری با دارونما نداشت، اما در هفته‌ی چهارم بیشتر از دارونما بود. بنابراین، به نظر می‌رسد با تداوم دریافت دارو در بیماران دارای اختلال ارگاسم، می‌توان به نتایج درمانی بهتری دست یافت. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بوپروپیون از نظر عوارض جانبی به خوبی تحمل می‌شود و عوارض اندکی دارد که جدی‌ترین آن راش پوستی است که در مطالعه‌ی حاضر در یک مورد (آن هم به صورت خفیف) گزارش شده است. این یافته در مورد قابلیت تحمل بوپروپیون با نتایج مطالعه‌ی صدرعاملی و همکاران (۲۷) هم‌خوانی دارد.

بیماران مبتلا به اختلال ارگاسم، به دلایل مشکلات متعدد دارای اختلال عملکرد جنسی و عدم رضایت زناشویی در زندگی هستند. عوارض جانبی داروهای عملکرد جنسی، ممکن است در بلند مدت منجر به مشکلاتی برای این افراد شود. از این رو، یافتن درمان‌های دارویی مؤثر برای این بیماران، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان دهنده‌ی اثربخشی بوپروپیون بر عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم بود که این نتایج با ادامه‌ی درمان از هفته‌ی چهارم به بعد بهبود یافت. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که درمان در دوره‌های طولانی برای این بیماران سودمند خواهد بود.

این مطالعه محدودیت‌هایی داشت، از جمله این که دسترسی به افراد گروه‌های مورد و شاهد جهت برگزاری منظم جلسات از محدودیت‌های مهم این مطالعه بود. مورد دیگر، دانش کم برخی از شرکت‌کنندگان برای پر کردن صحیح پرسش‌نامه‌ی پژوهش بود که نیازمند توضیحات تکمیلی در این رابطه بود. همچنین، شمار کم آزمودنی‌های مطالعه و عدم وجود آزمون پی‌گیری، از محدودیت‌های این پژوهش بودند. به نظر می‌رسد با توجه به محدودیت مطالعات در این زمینه در زنان دارای اختلال ارگاسم، انجام پژوهش‌های وسیع‌تر با تعداد بیشتر شرکت‌کنندگان و انجام پی‌گیری‌های درازمدت الزامی است.

پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده با پی‌گیری‌های طولانی‌تری جهت ماندگاری نتایج مثبت مداخله انجام شود. به عنوان نتیجه‌گیری، می‌توان مزایای مداخله‌ی دارویی با بوپروپیون را در درمان اختلال عملکرد جنسی، رضایت جنسی بیماران، بهبود پیامدهای درمان، تسریع روند درمان و همکاری بیشتر بیماران دچار اختلال ارگاسم به کار برد.

افسرده همراه بوده است. همچنین، با نتایج مطالعات دیگری که اثر مثبت بوپروپیون بر اختلال عملکرد جنسی زنان مبتلا به اختلال ارگاسم را نشان داده‌اند (۲۴-۲۲).

نتایج این مطالعه، همچنین با نتایج مطالعه‌ی صالحی و همکاران هماهنگ است که در طی یک کارآزمایی بالینی دو سو کور، نشان دادند که افزودن بوپروپیون به *Methadone maintenance therapy* (MMT) نه تنها باعث بهبود اختلال عملکرد جنسی می‌شود؛ بلکه باعث همکاری بیشتر بیماران در ادامه‌ی درمان MMT نیز خواهد شد و نتایج بهتری از درمان MMT حاصل می‌گردد (۹). همچنین، این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی مشابهی که توسط تاتاری و همکاران با هدف بررسی تأثیر بوپروپیون برای درمان اختلال عملکرد جنسی متأثر از متادون نظیر اختلال نعوظ انجام شده است، هم‌خوانی دارد (۲۵). همچنین، این یافته با نتایج پژوهش پالیزوان (۱۳) مبنی بر تأثیر قابل توجه بوپروپیون ۱۵۰ میلی‌گرم در روز بر عملکرد جنسی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنیای تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک، همسو می‌باشد. مطالعه‌ای با نتایج متفاوت در زمینه‌ی تأثیر بوپروپیون بر عملکرد جنسی یافت نشد و تمامی مطالعات انجام شده، حاکی از تأثیر این دارو بر بهبود عملکرد جنسی است. با این حال، مطالعات در زمینه‌ی اثربخشی بوپروپیون در زنان دچار اختلال ارگاسم بسیار محدود است؛ اگر چه برخی از مطالعات، دریافته‌اند که بوپروپیون می‌تواند برای درمان ارگاسم تأخیری استفاده شود (۲۶). این مطالعه، یکی از نخستین مطالعاتی است که به بررسی اثربخشی بوپروپیون در زنان غیر افسرده‌ای پرداخته است که تنها دچار اختلال ارگاسم هستند و از این جهت نوآوری دارد.

در تبیین این یافته، می‌توان گفت که بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی است که بر خلاف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های باز جذب سروتونین، باعث اختلال عملکرد جنسی نمی‌شود و به نظر می‌رسد با مکانیسم دوپامینرژیک باعث افزایش میل جنسی شود و به خوبی تحمل می‌گردد. یافته‌های این پژوهش نشان داد که بوپروپیون ۷۵ میلی‌گرم روزانه، می‌تواند اختلال کارکرد جنسی بیماران را بهبود بخشد. مکانیزم عمل این دارو ناشناخته است، اما نشان داده شده است که بوپروپیون، مهارکننده‌ی باز جذب نوراپی‌نفرین و همچنین، آنتاگونیست گیرنده‌ی نیکوتینی استیل کولین است. یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی عمل آن، افزایش آندروژن‌های آدرنال (آندروسترون) و یا کاهش پرولاکتین سرم است. بنابراین، بوپروپیون همچنین، می‌تواند باعث بهبود اختلال جنسی و افزایش ظرفیت ارگاسم در افراد غیر افسرده شود. از نظر شروع اثر درمانی، تأثیر سودمند بوپروپیون از هفته‌ی

عیدی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان در این پژوهش و شرکت داروسازی

References

- Baloon R. Sexual dysfunction: Beyond the brain-body connection (Advances in psychosomatic medicine). Basel, Switzerland: Karger; 2011. vol 31, p. 35-56.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Mitchell KR, Mercer CH, Ploubidis GB, Jones KG, Datta J, Field N, et al. Sexual function in Britain: Findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 2013; 382(9907): 1817-29.
- McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and prevalence of sexual dysfunction in women and men: A consensus statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016; 13(2): 144-52.
- Meston CM, Hull E, Levin RJ, Sipski M. Disorders of orgasm in women. *J Sex Med* 2004; 1(1): 66-8.
- Ward BW, Dahlhamer JM, Galinsky AM, Joestl SS. Sexual orientation and health among U.S. adults: National Health Interview Survey, 2013. *Natl Health Stat Report* 2014; (77): 1-10.
- Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther* 2001; 27(3): 303-16.
- Salehi M, Barekatin M, Faghani F, Karimian N, Molaeinezhad M, Asadalloahi GA, et al. Bupropion efficacy on sexual dysfunction among male patients on methadone maintenance therapy: A double-blind placebo-controlled trial. *Sex Relation Ther* 2015; 30(3): 364-75.
- Christensen BS, Gronbaek M, Osler M, Pedersen BV, Graugaard C, Frisch M. Sexual dysfunctions and difficulties in Denmark: Prevalence and associated sociodemographic factors. *Arch Sex Behav* 2011; 40(1): 121-32.
- Burri A, Spector T. Recent and lifelong sexual dysfunction in a female UK population sample: Prevalence and risk factors. *J Sex Med* 2011; 8(9): 2420-30.
- Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: A double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol* 2011; 25(3): 370-8.
- Shirani K, Salehi M, Molaeinezhad M, Safaee M, Mahaki B. The efficacy of PLISSIT as adjuvant therapy with bupropion on sexual dysfunction and marital satisfaction among men patients on methadone maintenance therapy. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36(488): 814-22. [In Persian].
- Palizvan MA. The effect of bupropion on sexual function in schizophrenia patients referred to Kamrani Clinic [PhD Thesis]. Tehran, Iran: University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences; 2015. [In Persian].
- Taylor B, Davis S. The extended PLISSIT model for addressing the sexual wellbeing of individuals with an acquired disability or chronic illness. *Sex Disabil* 2007; 25(3): 135-9.
- Goonewardene SS, Young A, Persad R, Gillatt D. Prostate cancer survivorship and psychosexual care: A systematic review for a continuously evolving field. *J Cancer Clin Trials* 2016; 1(1): 104.
- Carroll KM, Weiss RD. The role of behavioral interventions in buprenorphine maintenance treatment: A review. *Am J Psychiatry* 2017; 174(8): 738-47.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000; 26(2): 191-208.
- Rosen RC, Connor MK, Miyasato G, Link C, Shifren JL, Fisher WA, et al. Sexual desire problems in women seeking healthcare: A novel study design for ascertaining prevalence of hypoactive sexual desire disorder in clinic-based samples of U.S. women. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21(5): 505-15.
- Mohammadi K, Heydari M., Faghihzadeh S. The Female Sexual Function Index (FSFI): Validation of the Iranian version. *Payesh* 2008; 7(3): 269-78. [In Persian].
- Larson JH, Anderson SM, Holman TB, Niemann BK. A longitudinal study of the effects of premarital communication, relationship stability, and self-esteem on sexual satisfaction in the first year of marriage. *J Sex Marital Ther*. 1998; 24(3): 193-206.
- Shams Mofaraheh Z, Shabsiah M, Mohebi S, Tabaraee Y. The effect of marital counseling on sexual satisfaction of couples in Shiraz city. *J Health Sys* 2010; 6(3): 417-24. [In Persian].
- Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(3): 339-42.
- Croft H, Settle E, Houser T, Batey SR, Donahue RM, Ascher JA. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21(4): 643-58.
- Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston JA. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: Sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(5): 482-8.
- Tatari F, Shakeri J, Farnia V, Heidari F, Rezaei M. Bupropion in methadone induced erectile dysfunction. *Ann Psychiatry Ment Health* 2014; 2(3): 1015.

26. Pasha H, Basirat Z, Faramarzi M, Kheirkhah F. Comparative effectiveness of antidepressant medication versus psychological intervention on depression symptoms in women with infertility and sexual dysfunction. *Int J Fertil Steril* 2018; 12(1): 6-12.
27. Sadr Ameli SMR, Karahmadi M, Azhar MM, Koleyni N, Farshidfar F. The effect of bupropion on treating of attention deficit hyperactivity disorder in 6-17 years children and adolescents in Isfahan. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(94): 170-9. [In Persian].

The Effectiveness of Bupropion on the Sexual Function in Women with Orgasmic Disorders: A Pilot Study

Ghazaleh Sheikhan¹, Mehrdad Salehi², Mitra Molaeinezhad³,
Mohammad Javad Tarrahi⁴, Tooraj Sheikhan⁵

Original Article

Abstract

Background: Women's orgasm is a biopsychosocial experience that causes a woman to experience sincere communication and pleasure, and possibly pregnancy. To date, limited studies conducted for evaluation of the efficacy of drugs on sexual function in women with anorgasmia. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the efficacy of bupropion on the sexual function of a group of Iranian women with orgasmic disorders.

Methods: This was a pilot randomized clinical trial study on 32 women with orgasm disorders, who referred to the psychosexual clinic of Khorshid hospital, Isfahan, Iran. Patients were selected by simple sampling method, and randomly divided into equal intervention and control groups. In intervention group, bupropion was started at a dose of 75 mg, and increased weekly to 300 mg; the control group received a placebo. Scores of sexual satisfaction and sexual function of participants were evaluated using the Persian version of the Larsson Sexual Satisfaction Questionnaire and the Female Sexual Function Index (FSFI) before the intervention and 2, 4, 6, and 8 weeks after the onset of intervention. The data were analyzed using Mann-Whitney U and Friedman tests.

Findings: There was a significant difference in desire subscale between the two experimental and control groups from the second week, and in mental arousal and vaginal lubrication from the fourth week of the trial. This significant difference was observed in orgasm, sexual satisfaction, and pain only at the sixth and eighth weeks, and between experimental and control groups in the total scores of sexual satisfaction from the second week ($P < 0.010$ for all).

Conclusion: Bupropion caused improvement in sexual satisfaction of women with orgasmic disorders and these changes occurred in all subscales of sexual performance. Further studies are warranted with greater sample sizes and more extended periods.

Keywords: Bupropion, Female, Orgasmic disorder, Sexual dysfunctions

Citation: Sheikhan G, Salehi M, Molaeinezhad M, Tarrahi MJ, Sheikhan T. **The Effectiveness of Bupropion on the Sexual Function in Women with Orgasmic Disorders: A Pilot Study.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(530): 645-54.

1- Resident, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Behavioral Sciences Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Behavioral Sciences Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Student of Medicine, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Ghazaleh Sheikhan, Email: gh.sheikhan1990@gmail.com

مروری بر انواع ایمونوتوکسین در درمان سرطان پروستات

میلاذ چپذیری^۱، منیره محسن‌زادگان^۲، محمدمراد فرج‌اللهی^۳

مقاله مروری

چکیده

سرطان پروستات، دومین سرطان شایع و پنجمین علت مرگ و میر سرطان در مردان است. بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته، به علت فقدان درمان مؤثر فوت می‌کنند. بنابراین، راهبردهای جدید درمانی مورد نیاز است. با توجه به بیان موضعی آنتی‌ژن‌های سرطان پروستات، این احتمال وجود دارد که اندازه‌گیری میزان آن‌ها در بافت‌های سرطانی، باعث معرفی نشانگرهای جدید برای تشخیص، پیش‌آگهی و همچنین، درمان سرطان پروستات می‌شود. بنابراین، ایمنی‌درمانی خاص علیه آن‌ها ممکن است یک روش درمان جدید برای بهبود مدیریت سرطان پروستات باشد. ایمونوتوکسین‌درمانی، روش جدیدی در درمان هدفمند سرطان است که در آن، آنتی‌بادی به توکسین کانژوگه شده است. ایمونوتوکسین‌ها، به علت ویژگی آنتی‌بادی به طور انتخابی علیه سلول هدف عمل می‌کنند و سبب کشتن سلول‌ها از طریق توکسین باکتری یا گیاهی می‌شوند. بنابراین، ایمونوتوکسین یک داروی امیدوارکننده در زمینه‌ی درمان در بیماران مبتلا به سرطان پروستات است. با توجه به اهمیت ایمونوتوکسین‌ها در درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات، هدف از انجام این مطالعه، جمع‌بندی یافته‌های مطالعات پیش‌بالینی در ارتباط با انواع ایمونوتوکسین‌های به کار رفته در این بیماری و در نهایت، پیشنهاد‌های ارائه شده برای درمان هر چه بهتر سرطان پروستات در آینده می‌باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پروستات، ایمنی‌درمانی، ایمونوتوکسین، آنتی‌بادی مونوکلونال

ارجاع: چپذیری میلاذ، محسن‌زادگان منیره، فرج‌اللهی محمدمراد. مروری بر انواع ایمونوتوکسین در درمان سرطان پروستات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۰): ۶۶۶-۶۵۵

مقدمه

به طور تخمینی، حدود ۱/۳ میلیون مورد جدید سرطان پروستات و ۳۵۹۰۰۰ مرگ و میر ناشی از آن در سراسر جهان در سال ۲۰۱۸ وجود داشته که این سرطان را در رتبه‌ی دوم به عنوان شایع‌ترین سرطان و پنجمین علت مرگ و میر سرطان در مردان در سال ۲۰۱۸ قرار داده است (۱).

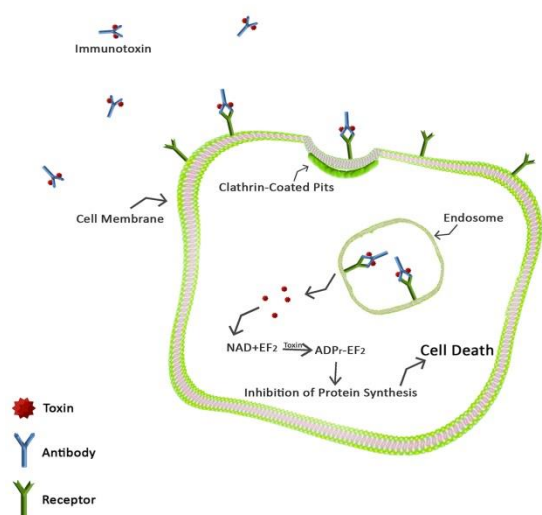
درمان سرطان پروستات در مراحل مختلف پیش‌روی بیماری، با توجه به درجه‌ی تومور و تخمین میزان امید به زندگی متفاوت است. با این حال، درمان ایده‌آل برای این بیماری هنوز یافت نشده است و اثربخشی روش‌های درمانی با توجه به پیشرفت سرطان متفاوت است (۲). درمان‌های رایج برای بیماران مبتلا به سرطان پروستات موضعی (Localized prostate cancer)، رادیکال پروستاتکتومی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و استفاده از انجماد (Cryosurgery) است (۳-۴). سرطان پروستات پیش‌رونده، به روش‌های شیمی‌درمانی و

هورمون‌درمانی یا محرومیت از آندروژن درمان می‌شود که منجر به آپوپتوز سلول‌های توموری وابسته به آندروژن می‌شود (۵)، اما با این وجود، پس از بروز پاسخ اولیه به این درمان، در تعداد زیادی از بیماران، موجب مقاومت به آندروژن می‌شود که در این حالت، سرطان پروستات وارد مرحله‌ی پیشرفته‌ی خود می‌شود که به آن سرطان پروستات مستقل از آندروژن (Androgen independent prostate cancer یا AIPC) گفته می‌شود؛ چرا که در این مرحله، پیشرفت سرطان، مستقل از آندروژن است و از این رو، هورمون‌درمانی در بیماران بی‌اثر خواهد بود. در حال حاضر، هیچ درمان مؤثری برای AIPC نیست. شیمی‌درمانی، به طور عمده اثرات تسکین‌دهنده برای بیماران مبتلا به سرطان پروستات مقاوم به هورمون است، اما در برخی موارد، اثرات بقا را نشان می‌دهد (۶). بنابراین، درمان‌های جدید و اهداف درمانی در سرطان پروستات، به ویژه برای بیماران با درجه‌ی بدخیمی بالا و در نوع پیشرفته و فراگستر شده‌ی سرطان پروستات

- ۱- گروه زیست‌فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 - ۲- استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
 - ۳- استاد، گروه زیست‌فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: محمدمراد فرج‌اللهی

Email: mfarajol@uottawa.ca

در توکسین و آنتی‌بادی، ایمونوتوکسین به دست آمده، به شدت ایمونوژن و غیر همگن بود و موجب مرگ سلول‌های طبیعی شد. به همین دلیل، در نسل دوم ایمونوتوکسین‌ها ناحیه‌ی اتصالی توکسین حذف شد که بر روی سلول‌های سالم اثر نداشته باشد. این توکسین‌های نو ترکیب، از طریق پیوند شیمیایی به آنتی‌بادی کامل متصل شدند. با وجود این که این ایمونوتوکسین‌ها به طور اختصاصی به سلول هدف متصل می‌شوند، اما برای بیماران به شدت ایمونوژن هستند. بیشتر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که در ساخت نسل‌های اول و دوم ایمونوتوکسین مورد استفاده قرار گرفتند، از منبع موشی هستند. تفاوت‌های آنتی‌ژنیک در بین آنتی‌بادی‌های انسانی و موشی شناخته شده، به خصوص در منطقه‌ی ثابت Fragment crystallizable (FC)، منجر به پاسخ ایمنی نامطلوب می‌شود (۱۴-۱۲).



شکل ۱. نحوه‌ی مکانیسم اثر ایمونوتوکسین

همان‌طور که مشاهده می‌شود، ایمونوتوکسین‌ها به کمک بخش آنتی‌بادی خود به گیرنده‌ی سلولی متصل می‌شوند و به کمک غشای پوشیده از کلاترین وارد سلول می‌شوند. شرایط اسیدی اندوزوم، موجب جدا شدن توکسین می‌شود که بیشتر توکسین‌ها از طریق **ADP-ribosylation** باعث غیرفعال‌سازی عامل تولید سازی ۲ سلول‌های یوکاریوتی می‌شوند که منجر به توقف سنتز پروتئین در سلول و مرگ سلول می‌شود.

در نسل سوم با استفاده از DNA نو ترکیب و اصول مهندسی ژنتیک، ایمونوتوکسین‌هایی ایجاد شدند که فقط حاوی عناصر لازم جهت شناسایی و کشتن سلول توموری بودند. در واقع، با خارج کردن دومین (Domain) شناسایی سلول هدف از توکسین و جایگزینی آن با قطعه‌ی Variable fragment (FV) یک آنتی‌بادی و سپس بیان آن در باکتری خاصی مانند *Escherichia coli* توانستند نسل سوم از ایمونوتوکسین‌ها را طراحی کنند که دارای اثربخشی بیشتری نسبت به

(Castration resistant prostate cancer یا CRPC) که گزینه‌های درمانی محدودی دارند، به شدت مورد نیاز است (۷). راهبردهای جدید برای درمان سرطان، مبتنی بر طراحی داروهای هستند که سلول‌های سرطانی را به طور خاص با حداقل عوارض جانبی در بافت‌های طبیعی مورد هدف قرار می‌دهند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Monoclonal antibodies یا mAbs) گروه‌های جدیدی از درمان‌های سرطان هستند که می‌توانند سلول‌های هدف را تشخیص دهند و به طور خاص به سلول هدف متصل شوند (۸). امروزه، ۲۸ نوع MAb توسط اداره‌ی غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration یا FDA) برای درمان سرطان تأیید شده است و بیش از ۱۰۰ نوع MAb در مراحل مختلف آزمایش‌های بالینی برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۹). با وجود بهره‌وری بالا از mAbs، این آنتی‌بادی‌ها به ندرت قادرند که به طور کامل سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. روش‌های مختلفی برای افزایش بهره‌وری از آنتی‌بادی استفاده شده است که در میان آن‌ها، اتصال به مواد شیمیایی و یا توکسین، نتایج امیدوار کننده‌ای داشته است (۱۰).

در مقایسه با mAbs توکسین‌ها مسمومیت بیشتری را نشان می‌دهند؛ به طوری که یک مولکول سم برای کشتن یک سلول سرطانی کافی است. از این رو، ایمونوتوکسین‌ها می‌توانند کاندیدی امیدوار کننده‌ای برای درمان سرطان پروستات در این نوع روش درمانی باشند. با توجه به اهمیت ایمونوتوکسین‌ها در درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات، هدف از انجام این مطالعه، جمع‌بندی یافته‌های مطالعات پیش بالینی در ارتباط با انواع ایمونوتوکسین‌های به کار رفته در درمان سرطان پروستات و در نهایت، پیشنهاد‌های آرایه شده برای درمان هر چه بهتر این بیماری در آینده بود.

ایمونوتوکسین‌ها

ایمونوتوکسین‌ها، از اتصال یک توکسین و یک پروتئین که می‌تواند آنتی‌بادی، بخشی از یک آنتی‌بادی و یا عامل رشد باشد، به وجود می‌آیند. ایمونوتوکسین‌ها، قدرت سمی خود را از توکسین و ویژگی خود را از آنتی‌بادی دریافت می‌کنند. ایمونوتوکسین‌ها، به کمک بخش آنتی‌بادی خود، سلول‌های هدف را شناسایی می‌کنند و به پروتئین‌های سطح سلولی متصل می‌شوند و به کمک غشای پوشیده از کلاترین، وارد سلول می‌شوند. ورود توکسین، باعث القای آپوپتوز در سلول هدف می‌گردد (شکل ۱) (۱۱-۱۰).

ایمونوتوکسین‌ها دارای چهار نسل می‌باشند: در نسل اول ایمونوتوکسین‌ها، توکسین کامل باکتری از طریق پیوند شیمیایی به آنتی‌بادی کامل متصل شد که به علت وجود سایت‌های اتصالی متعدد

اشکال مختلف PE شامل PE40، PE38 و PE25 مشتق شده است که در تولید ایمونوتوکسین استفاده می‌شوند. PE40 با حذف دومین Ia ساخته شد و PE38 از طریق حذف بخش بزرگی از دومین Ib بدون تأثیر بر روی سمیت سلولی و فعالیت مهارکننده‌ی ADP-ribosylation تهیه گردید. PE25 کوچک‌ترین نسخه‌ی PE دارای ایمنی‌زایی کم است و با حذف کل منطقه‌ی II به استثنای سایت فورین ساخته شده است (۲۴-۲۳). بیشتر پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی تولید ایمونوتوکسین‌ها در زمینه‌ی تولید انواع کوچک‌تر و ایمنی‌زایی کمتر از مولکول PE40 و PE38 بوده است.

توکسین دیفتری (DT) یک توکسین ترشحی است که توسط باکتری *Diphtheria Corynebacterium* ترشح می‌شود. این توکسین، دارای ۵۳۵ اسید آمینه است که دارای دو قطعه‌ی A و B می‌باشد. قطعه‌ی A، شامل ۱۹۳ آمینواسید اول با فعالیت کاتالیزوری، مسؤول سمیت توکسین است. قطعه‌ی B، به دو دومین تقسیم می‌شود، دومین T که از اسیدهای آمینه‌ی ۳۷۵-۲۰۲ تشکیل شده است و دومین R شامل اسیدهای آمینه‌ی ۵۳۵-۳۸۵ می‌باشد. دومین T، مسؤول انتقال به سلول‌های هدف است و دومین R به عنوان اتصال گیرنده عمل می‌کند (۲۵).

در مقایسه با سموم گیاهی، سموم باکتریایی، ADP ribose را از نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید به دیفتامید (هیستیدین اصلاح شده) انتقال می‌دهد و عامل ۲ طولی‌سازی را غیر فعال و سنتز پروتئین را مهار می‌کند (۱۹).

توکسین‌های گیاهی مانند ساپورین و گلونین دارای فعالیت N-glycosidase هستند که به ناحیه‌ی ویژه‌ی از 28srRNA متصل می‌شوند و مانع از اتصال ریبوزوم به عامل طولی‌سازی یوکاریوتی می‌شوند. ساپورین، پروتئین ضد ویروسی پاکوید و گلونین، جزء این دسته از توکسین‌ها محسوب می‌شوند (۲۰).

ریسین و سایر لکتین‌های گیاهی مانند آبرین و مدسین شامل یک زنجیره‌ی A می‌باشند که باعث آسیب رساندن به ریبوزوم‌ها و مهار سنتز پروتئین می‌شود و همچنین، یک زنجیره‌ی B (دومین اتصال) که نقش مهمی در جذب سلولی ایفا می‌کند (۲۶).

ایمونوتوکسین‌های درمانی

ایمونوتوکسین‌ها در درمان سرطان: اولین ایمونوتوکسینی که از FDA مجوز استفاده‌ی بالینی دریافت نمود، Denileukin diftotox (TM Ontak) بود. این ایمونوتوکسین، یک پروتئین کایمر است که شامل اینترلوکین ۲ و سم باکتری دیفتری فاقد دومین اتصال (DAB389) می‌باشد که جهت درمان سرطان خون از نوع Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) استفاده می‌شود. اونتاک

نسل‌های قبلی بود. استفاده از قطعات آنتی‌بادی با اندازه‌ی کوچک‌تر، به عنوان بخش هدف‌گیری با کاهش ایمنی‌زایی و افزایش نفوذ ایمونوتوکسین به تومورهای جامد مرتبط است. به همین دلیل، تا کنون حدود صد‌ها ایمونوتوکسین از نسل سوم توسعه یافته‌اند (۱۶-۱۵).

با توجه به موفقیت‌های محدودی که با توکسین‌های اصلاح شده در مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی حاصل شده است، تلاش‌ها برای جایگزینی توکسین ایمونوتوکسین با پروتئین اندوژن (Endogenous protein) منشأ انسانی صورت گرفت.

در نسل چهارم، آنتی‌بادی‌های انسانی استفاده شدند که در آن‌ها، به منظور کاهش ایمنی‌زایی توکسین، آنتی‌بادی‌های انسانی به پروتئین‌های سیتوتوکسیک داخلی با منشأ انسانی متصل شده است (۱۷).

انواع توکسین‌ها

توکسین‌های مورد استفاده در ساختارهای ایمونوتوکسین از باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان مشتق شدند و بیشتر از طریق مهار سنتز پروتئین عمل می‌کنند (۱۸). سموم باکتریایی که به طور معمول در ایمونوتوکسین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، شامل توکسین دیفتری، آگزوتوکسین A از باکتری *Pseudomonas aeruginosa* و توکسین آنتراکس می‌باشد (۱۹). از سموم گیاهی مورد استفاده در ایمونوتوکسین‌ها، می‌توان به پروتئین ریسین اشاره کرد. همچنین، از پروتئین‌های غیر فعال کننده‌ی ریبوزوم، گلونین و پروتئین‌های ضد ویروسی پاکوید (۲۰) و پروتئین‌های داخلی با منشأ انسانی نظیر گرانزیم، RNase و غیره نیز در ساخت ایمونوتوکسین‌ها استفاده می‌شود (۱۷). در بین توکسین‌های پیش‌گفته، استفاده از توکسین‌های باکتریایی در ساخت ایمونوتوکسین‌ها رایج‌تر است.

توکسین‌ها شامل چندین Domain هستند. دومین A که موجب اتصال توکسین به سطح سلول می‌شود، دومین Translocation که توکسین از طریق آن می‌تواند از غشا وارد سیتوزول شود و دومین Catalytic (دومین مرگ) که موجب مرگ سلول از طریق غیر فعال‌سازی فرایندهای حیاتی سلولی می‌شود (۲۱).

آگزوتوکسین A باکتری *Pseudomonas aeruginosa* (PE) دارای ۶۱۳ اسید آمینه است و به صورت یک پلی‌پپتید منفرد ساخته می‌شود. این آگزوتوکسین، دارای ۴ دومین می‌باشد شامل دومین Ia که در نزدیکی انتهای N و بخش اتصال دهنده به سلول است، دومین II که دارای فعالیت جابه‌جایی است، دومین III که دارای نقش کاتالیتیک است و با نقش ADP-ribosylation خود، باعث غیر فعال‌سازی عامل طولی‌سازی ۲ سلول‌های یوکاریوتی می‌شود. همچنین، یک دومین کوچک به نام IIb نیز بین ناحیه‌ی II و III وجود دارد که فاقد نقش خاصی است (۲۲).

به گیرنده‌ی ایترلوکین ۲ موجود در سطح سلول‌های سرطان خون شامل Hodgkin's disease، (ALT) Adult T-cell leukemia (HD) و CTCL متصل می‌شود و اثر خود را اعمال می‌کند (۲۷). ایمونوتوکسین DAB389EGF از طریق اتصال هر دو دومین آنزیمی و انتقال Diphtheria toxin (DT) به توالی خاصی از عامل رشد اپی‌درمال انسان (EGF یا Epidermal growth factor) به عنوان بخش هدف شکل گرفت. اثر مهارى بر سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان کننده‌ی گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor receptor یا EGFR) داشت. این ایمونوتوکسین که در مرحله‌ی پیش بالینی برای درمان سرطان مثانه قرار دارد، همچنین برای درمان انواع مختلف گلیوبلاستوما در مدل‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفته و ارتباط مستقیم بین حساسیت به DAB389EGF و تعداد گیرنده‌ی عامل رشد اپی‌درمال بر روی سطح سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوم مشاهده شده است (۲۸). با توجه به تکنولوژی DNA نوترکیب، شکل‌های مختلفی از آنتی‌بادی شامل Fab (Antigen-binding fragment)، dsFv (Disulfide-stabilized Fv antibody fragment) و scFv (Single-chain variable fragment) در تولید ایمونوتوکسین‌ها مورد استفاده قرار گرفت که در مراحل بالینی مختلفی کاربرد دارند (۲۹-۳۰).

استفاده از قطعات آنتی‌بادی تک زنجیره‌ای scFv به عنوان دومین‌های اتصال، به طور قابل توجهی بهبود عملکرد ایمونوتوکسین‌ها را در پی دارد. scFv، کوچک‌ترین قسمت اتصال آنتی‌ژن از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال mAbs شامل دومین متغیر زنجیره‌ی سنگین (Variable heavy-chain یا VH) و دومین متغیر زنجیره‌ی سبک (Variable light-chain یا VL)، با پیوند پپتید انعطاف پذیر متصل می‌شود و خصوصیات آنتی‌ژن کامل را از آنتی‌بادی مادر حفظ می‌کند. این اندازه‌ی کوچک‌تر، به scFv اجازه می‌دهد تا نفوذ بهتری در بافت‌های تومور، بهبود فارماکوکینتیک و کاهش ایمنی بدن در مقایسه با قطعات mAbs یا Fab داشته باشد. علاوه بر این، تولید ایمونوتوکسین‌های مبتنی بر scFv نوترکیب، این اجازه را می‌دهد تا اتصال مستقیم به توکسین صورت گیرد. بنابراین، بهبود پایداری مولکول در مقایسه با روش‌های اتصال شیمیایی و همچنین، ساده‌سازی فرایند تولید انجام می‌پذیرد (۳۱-۳۲).

شامل توکسین PE38 و Fv anti-CD22 است. کارآزمایی بالینی بخش I از آن در ۲۸ بیمار مبتلا به Hairy chain leukemia (HCL) در سال ۲۰۱۲ انجام شد. این ایمونوتوکسین، نشان دهنده‌ی فعالیت شدید بود؛ در حالی که سمیت وابسته به دز در بیشترین دز مصرفی مشاهده نشد. میزان پاسخ کلی ۸۶ درصد در تمام سطوح دز مشاهده شد و ۴۶ درصد از بیماران بهبودی کامل دریافت کردند (۳۳-۳۴). این ایمونوتوکسین، در سال ۲۰۱۸ برای درمان HCL مورد تأیید FDA قرار گرفت. در جدول ۱، لیستی از ایمونوتوکسین‌های مورد تأیید FDA آمده است و برخی از ایمونوتوکسین‌هایی که در سرطان‌های خونی و سرطان‌های توپور در مراحل مختلف بالینی قرار دارند، در جدول ۲ گردآوری شده‌اند (۲۱، ۱۱).

ایمونوتوکسین در درمان سرطان پروستات: سرطان پروستات، دارای ویژگی‌هایی است که به یک مدل مناسب جهت ایمنی‌درمانی تبدیل شده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان گفت که آنتی‌ژن‌های اختصاصی آن به خوبی شناخته شده‌اند که می‌تواند اهداف مناسبی را جهت استفاده از ایمونوتوکسین‌ها فراهم کند (۳۵). از آنتی‌ژن‌هایی که هدف ایمونوتوکسین‌ها قرار گرفته‌اند، می‌توان به آنتی‌ژن اختصاصی غشایی پروستات (Prostate specific-membrane antigen یا PSMA) و آنتی‌ژن سلول بنیادی پروستات (Prostate stem cell antigen یا PSCA) اشاره کرد.

آنتی‌ژن اختصاصی غشایی پروستات، یک گلیکوپروتئین غشایی نوع II با جرم اتمی ۱۰۰ کیلودالتون است که حاوی دومین گذرنده‌ی غشایی، یک بخش کوچک داخل سلولی و دامنه‌ی خارج سلولی فراوانی است. بیان PSMA مستقل از آندروژن است که همراه با پیشرفت بیماری، افزایش می‌یابد و به بالاترین سطح در CRPC می‌رسد. علاوه بر این، بیان PSMA در عروق جدید مرتبط با تومور، اما نه در عروق طبیعی، فراوان است.

علاوه بر این، رادیوایمونوکاژوگه‌ی آنتی-PSMA به عنوان ماده‌ی تصویربرداری و همچنین، برای درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. از این رو، PSMA یک هدف ایده‌آل از عوامل دارویی مبتنی بر mAb-ماکرومولکولی است (۳۶). همچنین، PSMA پس از واکنش با آنتی‌بادی، به داخل سلول وارد می‌شود که این ویژگی را می‌توان برای تحویل عوامل سیتوتوکسیک به داخل سلول به منظور هدف قرار دادن سلول‌های تومور پروستات مورد استفاده قرار داد (۳۷).

جدول ۱. ایمونوتوکسین‌های مورد تأیید (FDA) Food and Drug Administration

بیماری	هدف/ توکسین	نام تجاری	ایمونوتوکسین
Cutaneous T-cell lymphoma	IL-2R/ DT	Ontak	Denileukin diftitox
Hairy chain leukemia	CD22/ PE	Lumoxiti	moxetumomab pasudotox

جدول ۲. برخی از ایمونوتوکسین‌های مورد استفاده در سرطان‌های خونی و سرطان‌های توپر در مراحل مختلف بالینی

شناسه‌ی آزمایش	مرحله‌ی بالینی	بیماری	هدف/توکسین	ایمونوتوکسین
NCT00321555	II	HCL, ATL	CD25/ PE	LMB-2
NCT01362790	II	Mesothelioma	Mesothelin/PE	SS1P
NCT00462488NCT00272181NCT02449239	II, III	Advanced head and neck cancer, bladder cancer	EpCAM/ PE	Oportuzumabmonatox
NCT00041587	III	Glioblastoma	IL-13/ PE	Cintredekin besudotox
NCT00611208	II	Cutaneous T-cell lymphoma	CD3/ DT	A-dmDT390-bisfv
NCT00924040NCT00077493NCT00074048 NCT00024115	I, II	HCL, B-CLL, NHL, ALL	CD22/PE	BL22
NCT01061645	I	Epithelial carcinomas	EpCAM/ PE	MOC31PE
NCT00104091NCT00074334	II	Glioblastoma and Brain tumors	EGFR/ PE	TP-38

PE: Pseudomonas exotoxin A; DT: Diphtheria toxin; HCL: Hairy chain leukemia; ATL: Acute T-cell lymphoma; NHL: Non-Hodgkin lymphoma; ALL: Acute lymphocytic leukemia; EGFR: Epidermal growth factor receptor; EpCAM: Epithelial cellular adhesion molecule

Phage display از آنتی‌بادی مونوکلونال 3/F11 تولید شد) و اگر توکسین A (به وسیله‌ی لیگاسیون انتهایی C دومین توکسیک اگر توکسین A باکتری PE) بر روی رده‌ی سلولی C4-2 که از طریق ترانسفکت سلولی PSMA در آن افزایش بیان داشت، در معرض سلول قرار گرفت که D7-PE40، پایداری بالایی را در سرم نشان داد و موجب کاهش ۵۰ درصدی IC50 در سلول‌های C4-2 در غلظت ۱۴۰ پیکومولار شد. در D7-PE40 In vivo در دزهای ۲۰ میلی‌گرم به خوبی در موش‌های Severe combined immunodeficient (SCID) تحمل شد؛ در حالی که دزهای بالاتر، موجب سمیت کبدی شدید و مرگ و میر حیوانات شد. درمان ایمونوتوکسین بر روی مدل زئوگرافت تومور C4-2 در موش، باعث مهار چشم‌گیر رشد تومور شد؛ در حالی که در موش‌هایی که برای ایجاد تومور با سلول‌های DU145 (فاقد PSMA) تلقیح شده بودند، فاقد اثر بود. طبق این نتایج، با توجه به سمیت سلولی و ویژگی آن برای جلوگیری از رشد تومور پروستات در In vivo، ایمونوتوکسین D7-PE40 نشان دهنده‌ی یک گزینه‌ی امیدبخش برای ایمنی‌درمانی سرطان پروستات است (۴۰).

در مطالعه‌ی Zhang و همکاران، یک ایمونوتوکسین دو ظرفیتی تولید شده توسط فیوژن یک Diabody تک زنجیره‌ای مشتق شده از قطعه‌ی Fv از یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد PSMA با یک تکه‌ی توکسین دیفتری کوتاه (DT) حاوی دومین‌های فعالیت و انتقال (PSMA) A-dmDT390-scFvDb (PSMA) که ممکن است مناسب برای درمان هدفمند تومورهایی باشد که PSMA را بیش از حد بیان

بر همین اساس، در مطالعه‌ی Fracasso و همکاران، سه آنتی‌بادی مونوکلونال علیه PSMA (J591, PEQ226.5, PM2P079.1) به زنجیره‌ی A ریسین متصل شدند و اثر کشندگی آن‌ها در سلول LNCaP مورد ارزیابی قرار گرفت. ایمونوتوکسین‌های مختلف، بر روی سلول‌های PSMA مثبت اثراتی در محدوده‌ی ۱/۶-۹۹/۰ نانومولار نشان دادند؛ در حالی که این اثر، در سلول‌های PSMA منفی، حدود ۶۰ برابر کمتر شده بود که این نتایج، حاکی از اثربخشی این ایمونوتوکسین می‌باشد (۳۸).

در مطالعه‌ی دیگری، Wolf و همکاران، ایمونوتوکسین نوترکیبی (A5-PE40) متشکل از قطعه‌ی تک رشته‌ی آنتی‌بادی علیه PSMA (scFv) و توکسین نوترکیب اگر توکسین A باکتری Pseudomonas aeruginosa (PE40) را که فاقد دومین Ia می‌باشد، بر روی سلول بیان‌کننده‌ی PSMA مورد مطالعه قرار دادند. این ایمونوتوکسین، به صورت اختصاصی به سلول بیان‌کننده‌ی PSMA متصل شد و میزان نصف بیشترین غلظت مهارکنندگی (Half maximal inhibitory concentration یا IC50) آن به ۲۰ پیکومولار رسید؛ در حالی که سلول‌های فاقد PSMA همچنان بدون تأثیر باقی ماندند. با توجه به سمیت بالا و ویژگی (Specificity)، این ایمونوتوکسین نوترکیب، یک گزینه‌ی امیدوارکننده در زمینه‌ی درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات است (۳۹). در مطالعه‌ی پیش‌بالینی Wolf و همکاران، ایمونوتوکسین D7-PE40 متشکل از آنتی‌بادی ضد PSMA (scFv) (که از طریق

می‌کنند، مورد مطالعه قرار گرفت. به طور کلی، ایمونوتوکسین‌های دوظرفیتی حاوی دو واحد scFv، نسبت به آنتی‌بادی‌های scFv، دارای ویژگی و عملکرد بالاتری نسبت به سلول‌های هدفمند هستند. در این مطالعه، رده‌های سلولی دارای PSMA و فاقد PSMA در معرض ایمونوتوکسین (PSMA) A-dmDT390-scfbDb قرار گرفتند. جذب سلولی و سمیت انتخابی ایمونوتوکسین در کشت سلولی سلول‌های سرطانی پروستات LNCaP دارای PSMA، مثبت و در سلول‌های سرطانی پروستات PC-3 فاقد PSMA، منفی بود. تجمع سلولی (PSMA) A-dmDT390-scfbDb با افزایش زمان انکوباسیون و غلظت در سلول‌های LNCaP افزایش یافت و سلول در معرض آپوپتوز قرار گرفت که نشان از اثر درمانی و انتخابی ایمونوتوکسین مورد نظر داشت. همچنین، آن‌ها از طریق تصویربرداری نوری و MRI (Magnetic resonance imaging) از Alexa Fluor680 (PSMA) A-dmDT390-scfbDb متصل شده به PSMA است، در تومور زنگرافت با سلول LNCaP که دارای PSMA است، در موش Nude ویژگی و اثر درمانی این ایمونوتوکسین را به اثبات رساندند (۴۱).

در مطالعه‌ی دیگری، Michalska و همکاران اثرات ایمونوتوکسین نوترکیب علیه PSMA (PE40 + scFv) در ترکیب با داسیتاکسل را در *In vitro* و *In vivo* بررسی کردند. داسیتاکسل برای درمان اولیه‌ی CPRC مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این حال، اثرات درمانی آن محدود است؛ چرا که تنها حدود نیمی از بیماران به درمان پاسخ می‌دهند و عوارض جانبی شدید، به احتمال زیاد منجر به قطع درمان می‌شود. هدف از انجام مطالعه‌ی پیش‌گفته، توسعه‌ی درمان ترکیبی مبتنی بر داسیتاکسل بود. ایمونوتوکسین D7-PE40 که متشکل از PSMA(scFv) (که از طریق Phage display از آنتی‌بادی مونوکلونال 3/F11 تولید شد) و آگزوتوکسین A بود (به وسیله‌ی لیگاسیون انتهایی C دومین توکسیک آگزوتوکسین A باکتری *Pseudomonas aeruginosa*) باعث آپوپتوز و اثر منفی در بقای سلول وابسته به آندروژن (LNCaP) و سلول‌های سرطان پروستات مستقل از آندروژن (C4-2) شد. فعالیت هم‌افزایی سیتوتوکسیستی در ترکیب با داسیتاکسل با مقادیر IC50 در محدوده‌ی پیکومولار یا حتی فمتومولار مشاهده شد. در مقایسه با داسیتاکسل، ایمونوتوکسین حدود ۸۰۰-۲۰۰۰ برابر سیتوتوکسیک‌تر بود. این کارایی قابل ملاحظه، می‌تواند بر اساس شیوه‌های مختلف هر دو ماده باشد. داسیتاکسل، باعث مهار دینامیک میکروتوبول‌ها می‌شود و در پی آن، باعث توقف چرخه‌ی سلولی و در نهایت آپوپتوز می‌گردد. علاوه بر این، فعالیت آنزیمی PE40 که ADP-ribosylation دیفتامید را تنها با یک مولکول PE40 امکان پذیر می‌کند. همچنین، می‌تواند به سمیت

سلولی ایمونوتوکسین کمک کند. داسیتاکسل و PE40-D7(VLVH) سیتوتوکسیستی بیشتری در برابر LNCaP نسبت به سلول‌های C4-2 داشتند. این رده‌های سلولی، مدل‌های پذیرفته شده‌ای هستند که نشان دهنده‌ی فنوتیپ وابسته به آندروژن و غیر وابسته به آندروژن سلول‌های سرطانی پروستات می‌باشند. سلول‌های C4-2، مرحله‌ی CRPC را در بالین منعکس می‌کنند که با توجه به دستورالعمل‌های بالینی واقعی، داسیتاکسل به عنوان درمان خط دوم واقع می‌شود. سلول‌های C4-2 نسبت به سلول‌های LNCaP به دلیل افزایش بیان اعضای ضد آپوپتوتیک خانواده‌ی B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) به آپوپتوز مقاوم‌تر هستند. بنابراین، قابل تصور است که ایمونوتوکسین می‌تواند در مراحل مختلف سرطان حساس به هورمون مؤثر باشد، همان‌طور که در مطالعات بالینی پیشین برای داسیتاکسل نشان داده شده است. ایمونوتوکسین‌های بر پایه‌ی آگزوتوکسین A باکتری *Pseudomonas aeruginosa*، به واسطه‌ی القای آپوپتوز از طریق دفسفریلاسیون پروموتور مرگ از طریق Bcl-2، شناخته شده هستند. همچنین، داسیتاکسل قادر به تشخیص سلول‌های سرطانی پروستات برای آپوپتوز با فعال‌سازی p53 یا با تغییر بیان و فسفریلاسیون اعضای خانواده‌ی Bcl-2 است. بنابراین، هر دو مولکول به طور چشم‌گیری به القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات کمک می‌کنند. قابل تصور است که داسیتاکسل، می‌تواند آستانه‌ی آپوپتوز را برای ایمونوتوکسین از طریق نانتظیمی پروتئین‌های آنتی‌آپوپتیک کاهش دهد. علاوه بر این، درمان ترکیبی منجر به افزایش فعالیت ضد تومور در مدل زنگرافت موش SCID که با سلول C4-2 تلقیح شده بود، شد. در گذشته، چندین ایمونوتوکسین مبتنی بر *Pseudomonas exotoxin A* برای هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های مختلف تومور ایجاد شد و با موفقیت در آزمایش‌های پیش بالینی و بالینی استفاده شده‌اند. با توجه به برنامه‌های بالینی آینده، با جایگزین کردن D7 scFv انسانی در PE40-D7(VLVH) انتظار می‌رود ایمونوزیستی آن کاهش یابد. بنابراین، این ایمونوتوکسین یک داروی امیدوار کننده در درمان ترکیبی مبتنی بر داسیتاکسل برای بیماران CRPC به منظور بهبود کارایی درمانی و کاهش عوارض جانبی ناخواسته است (۴۲).

از آن جایی که ایمونوتوکسین‌های مبتنی بر آگزوتوکسین *Pseudomonas*، به ترتیب مهار بیان پروتئین ضد آپوپتوزی Mcl-1 را تشکیل می‌دهند، Noll و همکاران، ایمونوتوکسین PE40-D7(VL-VH) را که در ترکیب با ABT-737 تقلید کننده‌ی BH3 که به طور خاص باعث مهار Bcl-2، Bcl-X1 و Bcl-w به منظور افزایش القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات می‌شود، مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که ترکیبی از این

۷۲ ساعت تیمار با hJ591-SAZAP، درصد سلول‌های آپوپتوتیک در سلول‌های LNCaP و CWR22Rv1 به ترتیب ۶۰/۲۶ درصد و ۴۰/۷۳ درصد در مقایسه با ۴/۷۰ درصد در سلول‌های PC-3 بود. hJ591-SAZAP نیز فعالیت ضد سرطانی را در مدل زئوگرافت LNCaP داشت (۴۷).

Michalska و همکاران، با هدف کاهش ایمنی‌زایی ایمونوتوکسین، ایمونوتوکسینی علیه PSMA طراحی کردند که برای توسعه و کاربرد بالینی بالقوه در برابر سرطان پیشرفته‌ی پروستات مؤثر باشد. نسخه‌ی انسانی از D7 (scFv) موشی به نام hD7-1(VL-VH) را به دومین توکسین ۴۰ کیلودالتونی آگروتوکسین A باکتری Pseudomonas aeruginosa و دومین توکسین ۲۴ کیلودالتونی Demonize شده یا PE24mut (دومین III دومین PE24 با قرار دادن جهش‌های R427A، R458A، R463A، R467A، R490A، R505A و R538A) متصل کردند. ایمونوتوکسین‌ها به عنوان hD7-1(VL-VH)-PE40، hD7-1(VL-VH)-PE24 و hD7-1(VL-VH)-PE24mut در صورت باکتریایی بیان و توسط کروماتوگرافی تمایلی خالص شدند. اتصال و سمیت آن‌ها با استفاده از روش فلوسایتومتری و آزمایش بقای سلول مورد بررسی قرار گرفت. تمام ایمونوتوکسین‌ها در محدوده‌ی پیکومولار اتصال قوی به سلول‌های بیان‌کننده‌ی PSMA و همچنین سیتوتوکسیسیته‌ی اختصاصی داشتند که می‌تواند برای درمان هدفمند سرطان پیشرفته‌ی پروستات مناسب باشد (۴۸).

یکی دیگر از نشانگرهای سطحی پروستات که می‌تواند هدف مناسبی برای ایمونوتوکسین‌ها باشد، آنتی‌ژن سلول بنیادی پروستات (PSCA) است. این آنتی‌ژن، پروتئینی با ۱۲۳ اسیدآمینو است که در سطح سلول‌های پروستات قرار دارد. این پروتئین، به کمک گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI یا Gglycosylphosphatidylinositol) به غشای سلول متصل می‌باشد. این پروتئین که یک نشانگر زیستی به حساب می‌آید، متعلق به خانواده‌ی Thy-1/Ly-6 است و علت نام‌گذاری آن را داشتن ۳۰ درصد شباهت ساختمانی با آنتی‌ژن سلول‌های بنیادی نوع ۲ (Stem cell antigen 2 یا SCA2) یا نشانگر سطح لنفوسیت‌های نابالغ می‌داند. در انسان، PSCA در سلول‌های اپی‌تلیال پروستات، مثانه، کلیه، پوست، مری، معده و جفت بیان می‌شود.

مطالعات نشان داده است که این آنتی‌ژن در چندین سرطان شایع نظیر کارسینومای سلولی کلیه و سرطان‌های مثانه، پانکراس و به طور ویژه در ۹۰ درصد از سرطان‌های پروستات، بیش از حد بیان می‌شود، اما در بافت‌های سالم بدن، بیان بسیار محدودی دارد. همین الگوی بیان ویژه (اختلاف بیان در بافت سرطانی و طبیعی)، باعث شده است تا PSCA به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه مفید و کارآمد در

ایمونوتوکسین با ABT-737، سبب ایجاد اثرات افزایشنده یا حتی اثر سینرژیسم یا هم‌افزایی می‌شود (۴۳).

در مطالعه‌ی پیش‌بالینی دیگری که توسط Ma و همکاران صورت گرفت، مونوکلونال آنتی‌بادی PSMA به مونومیل آنوراستین E (مهارکننده‌ی پلیمرایزیون توپولین) متصل شد و برای ارزیابی اثر ضد توموری در شرایط *In vitro* و در یک مدل زئوگرافت موش‌های مبتلا به سرطان پروستات مستقل از آندروژن مورد بررسی قرار گرفت. این کانژوگه، سلول‌های بیان‌کننده‌ی PSMA را با قدرت بالا و به صورت انتخابی از بین برد. همچنین، میزان بقای موش‌ها ۹ برابر افزایش یافت. همچنین، اثرات درمان نیز به طور قابل توجهی در میزان سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات کاهش (P = ۰/۰۰۶۸) داشت و مهم‌تر از آن، ۴۰ درصد از حیوانات تحت درمان هیچ تومور قابل تشخیصی و یا PSA قابل اندازه‌گیری را در روز ۵۰۰ نداشتند که نشان از اثر درمانی این کانژوگه بود (۴۴).

تلاش‌های بسیاری برای کاهش ایمنی‌زایی ایمونوتوکسین‌ها با استفاده از روش انسانی‌سازی/غیر ایمن‌سازی دومین‌های اتصال آنتی‌بادی، اصلاح با ماکرومولکول‌ها یا تغییرات ساختاری دومین‌های توکسین انجام شده است. منشأ حیوانی برخی از آنتی‌بادی‌ها، می‌تواند منجر به ایمنی‌زایی توسط تحریک پاسخ انسانی علیه ایمونوتوکسین‌ها شود (۴۵-۴۶). برای غلبه بر این محدودیت، نسخه‌های بسیاری از آنتی‌بادی‌های کمتر یا غیر ایمنی‌زا با استفاده از تکنولوژی DNA نو ترکیب شامل آنتی‌بادی‌های کایمری، انسانی و به طور کامل انسانی در قالب‌های مختلف مانند scFv، Fab و dsFv توسعه یافته است.

در مطالعه‌ی دیگری، Kuroda و همکاران ایمونوتوکسینی را طراحی کردند که از آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه PSMA (hJ591) و توکسین ساپورین تشکیل شده بود و اثرات ضد توموری آن را بر روی سلول‌های سرطان پروستات بررسی کردند. توکسین ساپورین، به عنوان RNA N-glycosidase عمل می‌کند و سنتز پروتئین را با جدا کردن یک پایه‌ی آدنین خاص از RNA ریبوزومی و ایجاد تغییر ریبوزومی غیر قابل برگشت مهار می‌کند. در این مطالعه، آنتی‌بادی hJ591 بیوتینیل‌شده و سپس، با ساپورین استرپتاویدین (Streptavidin-saporin یا SAZAP) مخلوط گردید و بر روی رده‌های سلولی LNCaP و CWR22Rv1 که دارای PSMA و رده‌ی سلولی PC-3 که فاقد PSMA بود، مورد بررسی قرار گرفت. توانایی اتصال hJ591-SAZAP به PSMA برابر با J591 غیر کانژوگه بود. داخلی‌سازی hJ591-SAZAP به وضوح در LNCaP و CWR22Rv1 مثبت بود، اما در سلول PC-3 منفی بود. IC50 برای hJ591-SAZAP به ترتیب ۰/۱۴ نانومولار، ۱/۹۹ نانومولار و بیش از ۱۰۰ نانومولار در LNCaP، CWR22Rv1 و PC-3 بود. پس از

hu1G8 و اگزوتوکسین A کوتاه شده‌ی *Pseudomonas aeruginosa* (ETA و PE) پس از تشخیص آنتی‌ژن PSCA در رده‌ی سلولی HEK) Human embryonic kidney (که بیان PSCA در آن صورت گرفت، به صورت انتخابی وارد سلول شد و اثر کشندگی بر روی سلول هدف داشت (۵۰).

همچنین، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد PSCA کانژوگه شده با Maytansinoid (داروی سیتوتوکسیک مهارکننده‌ی میکروتوبول‌ها)، پس از تشخیص آنتی‌ژن، به درون بافت نفوذ نمود و در از بین بردن سلول‌های توموری در شرایط *In vitro* کارآمد بوده است (۵۱). جدول ۳ حاوی خلاصه‌ای از ایمونوتوکسین‌های مورد مطالعه در سرطان پروستات است.

پیش‌آگهی، تشخیص و درمان سرطان پروستات، تلقی گردد. نتایج تحقیقات بر روی PSCA، حاکی از این واقعیت است که بیان این نشانگر سطح سلولی، با پیش‌روی مرحله‌ی تومور و افزایش درجه‌ی گلیسون، تهاجم به کیسه‌ی منی و کپسول پروستات و پیشرفت به سرطان مستقل از آندروژن، نسبت مستقیم دارد و از این رو، در نوع پیشرفته و فراگستری شده‌ی سرطان پروستات که گزینه‌های درمانی محدودی دارد (CRPC)، بیان آن به بیشترین میزان خود می‌رسد که می‌تواند کاندیدای مناسبی برای درمان هدفمند قرار گیرد (۴۹).

در مطالعه‌ی Kessler و همکاران، ایمونوتوکسین نو ترکیب متشکل از PSCA(scFv) که مشتق از آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی

جدول ۳. ایمونوتوکسین‌های مورد تحقیق در سرطان پروستات

نویسنده (گان)	نوع مطالعه	آنتی‌بادی استفاده شده	توکسین	آنتی‌ژن هدف	یافته‌ها
Fracasso و همکاران (۳۸)	پیش بالینی	Anti-PSMA	ricin A-chain	PSMA	بر روی سلول‌های بیان کننده‌ی PSMA اثر مثبت داشت؛ در حالی که این اثر در سلول فاقد PSMA در حدود ۶۰ برابر کمتر شد.
Wolf و همکاران (۳۹)	پیش بالینی	scFv-PSMA	A5-PE40	PSMA	ایمونوتوکسین به صورت اختصاصی به سلول بیان کننده‌ی PSMA متصل شد و میزان IC50 آن به ۲۰ پیکومولار رسید؛ در حالی که سلول‌های فاقد PSMA همچنان بدون تأثیر باقی ماندند.
Wolf و همکاران (۴۰)	پیش بالینی	scFv-PSMA	D7-PE40	PSMA	پایداری بالا را در سرم نشان داد و موجب کاهش ۵۰ درصدی IC50 در سلول‌های C4-2 در غلظت ۱۴۰ پیکومولار شد. ایمونوتوکسین بر روی مدل زئوگرافت تومور C4-2 در موش باعث مهار چشم‌گیر رشد تومور شد؛ در حالی که در موش‌هایی که برای ایجاد تومور با سلول‌های DU145 (فاقد PSMA) تلقیح شده بودند، اثری نداشت.
Zhang و همکاران (۴۱)	پیش بالینی	scfbDb(PSMA)	dmDT390	PSMA	جذب سلولی و سمیت انتخابی در سلول LNCaP مثبت، اما در سلول PC-3 منفی بود. در تومور زئوگرافت با سلول LNCaP در موش Nude ویژگی و اثر درمانی این ایمونوتوکسین به اثبات رسید. باعث آپوپتوز و اثر منفی در بقای سلول LNCaP و سلول C4-2 شد. فعالیت هم‌افزایی سیتوتوکسیسیته در ترکیب با داسیتا کسل با مقادیر IC50 در محدوده‌ی پیکومولار یا حتی فمتومولار مشاهده شد و منجر به افزایش فعالیت ضد تومور در مدل زئوگرافت موش SCID که با سلول C4-2 تلقیح شده بود، گردید.
Noll و همکاران (۴۳)	پیش بالینی	scFv-PSMA	D7-PE40	PSMA	ترکیبی از این ایمونوتوکسین با ABT-737 سبب ایجاد اثرات افزایشنده یا حتی اثر سینرژیک یا هم‌افزایی شد.
Kuroda و همکاران (۴۷)	پیش بالینی	Humanized anti-PSMA	Saporin	PSMA	IC50 برای hJ591-SAZAP به ترتیب ۰/۱۴ نانومولار، ۱/۹۹ نانومولار و بیش از ۱۰۰ نانومولار در LNCaP، PC-3 و CWR22Rv1 بود. پس از ۷۲ درصد سلول‌های آپوپتوتیک در سلول‌های LNCaP و CWR22Rv1 به ترتیب ۶۰/۲۹ درصد و ۴۰/۷۳ درصد در مقایسه با ۴/۷۰ درصد در سلول‌های PC-3 بود. فعالیت ضد سرطانی را در مدل زئوگرافت LNCaP دیده شد.
Michalska و همکاران (۴۸)	پیش بالینی	Humanized scFv-PSMA	D7-PE40 D7-PE24 D7-PE24 mut	PSMA	در محدوده‌ی پیکومولار، اتصال قوی به سلول‌های بیان کننده‌ی PSMA و همچنین، سیتوتوکسیسیته اختصاصی داشتند.
Kessler و همکاران (۵۰)	پیش بالینی	scFv-PSCA	PE(ETA')	PSCA	در رده‌ی سلولی HEK که بیان PSCA در آن صورت گرفت، به صورت انتخابی وارد سلول شد و اثر کشندگی بر روی سلول هدف داشت.

PSMA: Prostate-specific membrane antigen; PSCA: Prostate stem cell antigen; scFv: single-chain variable fragment; IC50: Half maximal inhibitory concentration; HEK: Human embryonic kidney; SCID: Severe combined immunodeficient

بحث

ایمونوتوکسین‌ها، به صورت انتخابی بر علیه سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند و پتانسیل خوبی در جهت شناسایی و هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های آن‌ها را دارند. درمان بر پایه‌ی ایمونوتوکسین‌ها، یک زمینه‌ی تحقیقاتی گسترده است و کاربردهای وسیعی در حوزه‌ی درمان سرطان می‌تواند داشته باشد. به نظر می‌رسد کلیدهای مهم موفقیت در درمان با ایمونوتوکسین‌ها عبارت از ویژگی آنتی‌ژن هدف و Internalize شدن مجموعه‌ی آنتی‌ژن-آنتی‌بادی به سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های هدف را بیان می‌کنند. ایمنی درمانی در سرطان پروستات پیشرفته و مقاوم به درمان، به خاطر جایگاه آناتومیک و حساسیت آن به عوامل ایمنی‌درمانی، از دیرباز حایز اهمیت می‌باشد. از بین عوامل ایمنی‌درمانی، نتایج رضایت‌بخشی با مونوکلونال آنتی‌بادی و scFv کانژوگه به توکسین‌ها در مطالعات پیش‌بالینی به دست آمده است، اما تاکنون، کارآزمایی‌های بالینی با ایمونوتوکسین‌ها برای سرطان پروستات گزارش نشده است.

چندین آنتی‌بادی که آنتی‌ژن‌های مربوط به سرطان پروستات را هدف قرار می‌دهند، در پیشرفت‌های پیش‌بالینی و بالینی مؤثر بوده‌اند، از جمله‌ی این آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های ضد PSMA، PSCA و گیرنده‌ی عامل رشد اپی‌درمال را می‌توان نام برد. از میان آنتی‌ژن‌های مورد نظر سرطان پروستات، PSMA از نظر بیان بیش از حد و سرعت اینترنالایز شدن شناخته شده است. در مطالعات گذشته در زمینه‌ی ایمونوتوکسین‌درمانی، به طور عمده آنتی‌ژن PSMA را که در سطح سلول‌های سرطان پروستات به وفور یافت می‌شود، هدف قرار داده‌اند. این مسأله روشن شده است که چه در ایمنی‌درمانی فعال (واکسیناسیون) و چه در ایمنی‌درمانی غیر فعال (مونوکلونال آنتی‌بادی) هدف قرار دادن چند آنتی‌ژن به طور هم‌زمان کارایی درمان را در CRPC افزایش می‌دهد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده، چندین آنتی‌ژن اختصاصی غشایی سرطان پروستات هدف ایمونوتوکسین‌ها قرار گیرد (۵۴-۵۲). هر چند این روش به کشف و آشکارسازی آنتی‌ژن‌های سطحی جدید اختصاصی سرطان پروستات نیاز دارد که همچنین، قدرت اینترنالایز کردن ایمونوتوکسین

را داشته باشد.

گزارش شده است که درمان ایمونوتوکسین، باعث ایجاد پاسخ ایمنی میزبان علیه توکسین هترولوگ و منجر به کاهش نیمه‌عمر و خنثی‌سازی پتانسیل سیتوتوکسیک ایمونوتوکسین‌ها می‌شود.

توکسین‌های استفاده شده در ایمونوتوکسین‌درمانی در سرطان پروستات به طور عمده منشأ باکتریایی دارند. اگر چه توکسین‌های باکتریایی عوامل توکسیسیته قوی برای سلول‌های توموری محسوب می‌شوند، اما توکسین‌های باکتریایی در انسان‌ها ایمونوژنیسیته‌ی بالایی دارند و به شدت پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند. هر چند اگر از قسمت‌هایی از توکسین با ایمونوژنیسیته‌ی ضعیف استفاده کنیم، ممکن است کارایی لازم برای از بین بردن سلول‌های توموری را نداشته باشند. چندین مطالعه‌ی پیشین نشان داده‌اند که حذف یا جهش در دومین توکسین منجر به برداشتن اپی‌توپ‌های T-cell و B-cell می‌شود و با موفقیت به کاهش ایمنی‌زایی و کاهش تولید پاسخ ایمنی منجر می‌شود. با این حال، این سؤال مطرح است که «آیا می‌تواند قدرت سیتوتوکسیته‌ی اولیه‌ی خود را حفظ کند؟». از طرفی، ایمونوژنیسیته‌ی بالای توکسین‌های باکتریایی می‌تواند التهاب را تشدید کند و همان‌طور که برخی مطالعات نشان داده‌اند ارتباط مستقیمی بین التهاب و پیشرفت سرطان پروستات وجود دارد و باعث تغییراتی در ریزمحیط تومور می‌شود (۵۶-۵۵).

پیشنهاد این مطالعه این است که برای کنترل درمانی هر چه بهتر بیماران مبتلا به سرطان پروستات در پایه‌ریزی مطالعات In vitro و بالینی آینده، توکسین‌های آندروژنوس نظیر گرانزیم‌ها همراه با هدف قرار دادن چند آنتی‌ژن توموری به طور هم‌زمان مورد بررسی و مطالعه قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از بخشی از مطالعات و بررسی‌های انجام شده در راستای طرح تحقیقاتی با کد ۴۲۴۹۲-۳۱-۰۴-۹۵ است که توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران تأمین مالی شده است و به این وسیله، از این مجموعه قدردانی می‌گردد.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
2. Keyes M, Crook J, Morton G, Vigneault E, Usmani N, Morris WJ. Treatment options for localized prostate cancer. *Can Fam Physician* 2013; 59(12): 1269-74.
3. Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. *Transl Androl Urol* 2015; 4(2): 124-30.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8):737-46.
5. Chen L, Qiu X, Wang R, Xie X. The efficacy and safety of docetaxel plus thalidomide vs. docetaxel alone in patients with androgen-independent prostate

- cancer: A systematic review. *Sci Rep* 2014; 4: 4818.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65(2): 467-79.
 7. Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M. Monoclonal antibodies in cancer therapy: mechanisms, successes and limitations. *West Indian Med J* 2014; 63(6): 650-4.
 8. Singh S, Kumar NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal antibodies: A review. *Curr Clin Pharmacol* 2018; 13(2): 85-99.
 9. Dosio F, Brusa P, Cattell L. Immunotoxins and anticancer drug conjugate assemblies: The role of the linkage between components. *Toxins (Basel)* 2011; 3(7): 848-83.
 10. Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(7): 559-65.
 11. Holliger P, Hudson PJ. Engineered antibody fragments and the rise of single domains. *Nat Biotechnol* 2005; 23(9): 1126-36.
 12. Kreitman RJ. Immunotoxins for targeted cancer therapy. In: Lorberboum-Galski H, Lazarovici P. *Chimeric Toxins*. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002. p. 219-37.
 13. Pastan I, Hassan R, Fitzgerald DJ, Kreitman RJ. Immunotoxin treatment of cancer. *Annu Rev Med* 2007; 58: 221-37.
 14. Di PC, Willuda J, Kubetzko S, Lauffer I, Tschudi D, Waibel R, et al. A recombinant immunotoxin derived from a humanized epithelial cell adhesion molecule-specific single-chain antibody fragment has potent and selective antitumor activity. *Clin Cancer Res* 2003; 9(7): 2837-48.
 15. Fitzgerald DJ, Kreitman R, Wilson W, Squires D, Pastan I. Recombinant immunotoxins for treating cancer. *Int J Med Microbiol* 2004; 293(7-8): 577-82.
 16. Phillips JM, Catarinicchia S, Krughoff K, Barqawi AB. Cryotherapy in prostate cancer. *J Clin Urol* 2014; 7(5): 308-17.
 17. Mathew M, Verma RS. Humanized immunotoxins: A new generation of immunotoxins for targeted cancer therapy. *Cancer Sci* 2009; 100(8): 1359-65.
 18. Antignani A, Fitzgerald D. Immunotoxins: The role of the toxin. *Toxins (Basel)* 2013; 5(8): 1486-502.
 19. Zahaf NI, Schmidt G. Bacterial toxins for cancer therapy. *Toxins (Basel)* 2017; 9(8): 236.
 20. Polito L, Djemil A, Bortolotti M. Plant toxin-based immunotoxins for cancer therapy: A short overview. *Biomedicines* 2016; 4(2): E12.
 21. Alewine C, Hassan R, Pastan I. Advances in anticancer immunotoxin therapy. *Oncologist* 2015; 20(2): 176-85.
 22. Allured VS, Collier RJ, Carroll SF, McKay DB. Structure of exotoxin A of *Pseudomonas aeruginosa* at 3.0-Angstrom resolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83(5): 1320-4.
 23. Ogata M, Chaudhary VK, Pastan I, Fitzgerald DJ. Processing of *Pseudomonas* exotoxin by a cellular protease results in the generation of a 37,000-Da toxin fragment that is translocated to the cytosol. *J Biol Chem* 1990; 265(33): 20678-85.
 24. Weldon JE, Xiang L, Chertov O, Margulies I, Kreitman RJ, Fitzgerald DJ, et al. A protease-resistant immunotoxin against CD22 with greatly increased activity against CLL and diminished animal toxicity. *Blood* 2009; 113(16): 3792-800.
 25. Murphy JR. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. *Toxins (Basel)* 2011; 3(3): 294-308.
 26. Gadadhar S, Karande AA. Abrin immunotoxin: targeted cytotoxicity and intracellular trafficking pathway. *PLoS One* 2013; 8(3): e58304.
 27. Choudhary S, Mathew M, Verma RS. Therapeutic potential of anticancer immunotoxins. *Drug Discov Today* 2011; 16(11-12): 495-503.
 28. Yang X, Kessler E, Su LJ, Thorburn A, Frankel AE, Li Y, et al. Diphtheria toxin-epidermal growth factor fusion protein DAB389EGF for the treatment of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(1): 148-57.
 29. Ahmadzadeh V, Farajnia S, Hosseinpour Feizi MA, Khavarinejad RA. Design, expression and characterization of a single chain anti-CD20 antibody; a germline humanized antibody derived from Rituximab. *Protein Expr Purif* 2014; 102: 45-51.
 30. Veisi K, Farajnia S, Zarghami N, Khorshid HR, Samadi N, Safdari Y, et al. Development and evaluation of a Cetuximab-based humanized single chain antibody against EGFR-overexpressing tumors. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65(12): 624-8.
 31. Adams GP, McCartney JE, Tai MS, Oppermann H, Huston JS, Stafford WF 3rd, et al. Highly specific in vivo tumor targeting by monovalent and divalent forms of 741F8 anti-c-erbB-2 single-chain Fv. *Cancer Res* 1993; 53(17): 4026-34.
 32. Allen TM. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(10): 750-63.
 33. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, et al. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1822-8.
 34. Wayne AS, Bhojwani D, Silverman LB, Richards K, Stetler-Stevenson M, Shah NN, et al. A novel anti-CD22 immunotoxin, moxetumomab pasudotox: phase I study in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2011; 118(21): 248.
 35. Schweizer MT, Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: Recent developments and future challenges. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33(2-3): 641-55.
 36. Akhtar NH, Pail O, Saran A, Tyrell L, Tagawa ST. Prostate-specific membrane antigen-based therapeutics. *Adv Urol* 2012; 2012: 973820.
 37. Haberkorn U, Eder M, Kopka K, Babich JW, Eisenhut M. New strategies in prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22(1): 9-15.
 38. Fracasso G, Bellisola G, Cingarlini S, Castelletti D, Prayer-Galetti T, Pagano F, et al. Anti-tumor effects of toxins targeted to the prostate specific membrane

- antigen. *Prostate* 2002; 53(1): 9-23.
39. Wolf P, Gierschner D, Buhler P, Wetterauer U, Elsasser-Beile U. A recombinant PSMA-specific single-chain immunotoxin has potent and selective toxicity against prostate cancer cells. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(11): 1367-73.
 40. Wolf P, Alt K, Wetterauer D, Buhler P, Gierschner D, Katzenwadel A, et al. Preclinical evaluation of a recombinant anti-prostate specific membrane antigen single-chain immunotoxin against prostate cancer. *J Immunother* 2010; 33(3): 262-71.
 41. Zhang F, Shan L, Liu Y, Neville D, Woo JH, Chen Y, et al. An anti-PSMA bivalent immunotoxin exhibits specificity and efficacy for prostate cancer imaging and therapy. *Adv Healthc Mater* 2013; 2(5): 736-44.
 42. Michalska M, Schultze-Seemann S, Bogatyreva L, Hauschke D, Wetterauer U, Wolf P. In vitro and in vivo effects of a recombinant anti-PSMA immunotoxin in combination with docetaxel against prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 7(16): 22531-42.
 43. Noll T, Schultze-Seemann S, Kuckuck I, Michalska M, Wolf P. Synergistic cytotoxicity of a prostate cancer-specific immunotoxin in combination with the BH3 mimetic ABT-737. *Cancer Immunol Immunother* 2018; 67(3): 413-22.
 44. Ma D, Hopf CE, Malewicz AD, Donovan GP, Senter PD, Goeckeler WF, et al. Potent antitumor activity of an auristatin-conjugated, fully human monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2591-6.
 45. Liu W, Onda M, Lee B, Kreitman RJ, Hassan R, Xiang L, et al. Recombinant immunotoxin engineered for low immunogenicity and antigenicity by identifying and silencing human B-cell epitopes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(29): 11782-7.
 46. Shan L, Liu Y, Wang P. Recombinant Immunotoxin Therapy of solid tumors: Challenges and strategies. *J Basic Clin Med* 2013; 2(2): 1-6.
 47. Kuroda K, Liu H, Kim S, Guo M, Navarro V, Bander NH. Saporin toxin-conjugated monoclonal antibody targeting prostate-specific membrane antigen has potent anticancer activity. *Prostate* 2010; 70(12): 1286-94.
 48. Michalska M, Schultze-Seemann S, Kuckuck I, Wolf P. In vitro evaluation of humanized/de-immunized anti-PSMA immunotoxins for the treatment of prostate cancer. *Anticancer Res* 2018; 38(1): 61-9.
 49. Taeb J, Asgari M, Abolhasani M, Farajollahi MM, Madjd Z. Expression of prostate stem cell antigen (PSCA) in prostate cancer: a tissue microarray study of Iranian patients. *Pathol Res Pract* 2014; 210(1): 18-23.
 50. Kessler C, Pardo A, Tur MK, Gattenlohner S, Fischer R, Kolberg K, et al. Novel PSCA targeting scFv-fusion proteins for diagnosis and immunotherapy of prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(10): 2025-38.
 51. Ross S, Spencer SD, Holcomb I, Tan C, Hongo J, Devaux B, et al. Prostate stem cell antigen as therapy target: tissue expression and in vivo efficacy of an immunoconjugate. *Cancer Res* 2002; 62(9): 2546-53.
 52. Mohsenzadegan M, Saebi F, Yazdani M, Abolhasani M, Saemi N, Jahanbani F, et al. Autoantibody against new gene expressed in prostate protein is traceable in prostate cancer patients. *Biomark Med* 2018; 12(10): 1125-38.
 53. Mohsenzadegan M, Shekarabi M, Madjd Z, Asgari M, Abolhasani M, Tajik N, et al. Study of NGEP expression pattern in cancerous tissues provides novel insights into prognostic marker in prostate cancer. *Biomark Med* 2015; 9(4): 391-401.
 54. Mohsenzadegan M, Tajik N, Madjd Z, Shekarabi M, Farajollahi MM. Study of NGEP expression in androgen sensitive prostate cancer cells: A potential target for immunotherapy. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 159.
 55. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): e493-e503.
 56. Kalantari E, Abolhasani M, Roudi R, Farajollahi MM, Farhad S, Madjd Z, et al. Co-expression of TLR-9 and MMP-13 is associated with the degree of tumour differentiation in prostate cancer. *Int J Exp Pathol* 2019; 100(2): 123-32.

A Review on the Role of the Different Types of Immunotoxins in the Treatment of Prostate Cancer

Milad Chizari¹, Monireh Mohsenzadegan², Mohammad Morad Farajollahi³

Review Article

Abstract

Prostate cancer is the second most frequent cancer and the fifth leading cause of cancer death in men. Many patients with metastatic prostate cancer die due to lack of effective treatment. Therefore, new therapeutic strategies are needed. Due to the local expression of prostate cancer antigens, evaluation of their existence in cancerous tissues would probably result in introducing new biomarkers for diagnosis and prognosis, as well as treatment of prostate cancer. Hence, specific immunotherapy against the new biomarkers may be a new way to treat and improve the management of prostate cancer. Immunotoxin therapies are novel targeted cancer therapies in which a toxin is a fusion of a monoclonal antibody. Immunotoxins selectively operate against the target cell due to the specific antibody, and kill cells through bacterial or plant toxin. So, immunotoxin is a promising candidate for therapeutic applications in patients with prostate cancer. Considering the importance of immunotoxins in the treatment of patients with prostate cancer, the purpose of this study was to review various immunotoxins used in prostate cancer in previous preclinical studies and finally, we made suggestions for the advancement of future studies.

Keywords: Prostate cancer, Immunotherapy, Immunotoxin, Monoclonal antibodies

Citation: Chizari M, Mohsenzadegan M, Farajollahi MM. A Review on the Role of the Different Types of Immunotoxins in the Treatment of Prostate Cancer. J Isfahan Med Sch 2019; 37(530): 655-66.

1- Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mohammad Farajollahi, Email: mfarajol@uottawa.ca

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 Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@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 Esmailzadeh** 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 Iraj** 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 Mahzouni** 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, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@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. 37, No. 530, 2nd Week August 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

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.