



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۵۴)، بهمن دوم آذر ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزانتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، آمریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، آمریکا
۳۳- دکتر رویا کلشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گه‌ری	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **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.
- ۸- **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؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **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.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش 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.

۱۲- **جدول‌ها:** تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

(EN): Inzer N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1987; 59(6): 314-7.

(FA): Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کمتر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود).

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ نام ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤول ارسال خواهد شد.

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ‌گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

HEK293 ساخت سازه‌ی ژنی pBud.CE4.1 IFN β Wild Type و بررسی سطح بیان ژن اینترفرون بتای انسانی در رده‌ی سلولی HEK293 ترانسفکت شده با این سازه..... ۱۶۹۱

راحله نوروزی، دکتر زهره حجتی

۱۷۰۱..... بررسی اثر لیپوپلی ساکارید در ایجاد التهاب و بروز آلزایمر در مغز موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار.....
مرتضی نظری سرنجه، دکتر شهربانو عریان، دکتر کیانا شاهزمانی

۱۷۱۰..... مقایسه‌ی اثربخشی محلول پدوفیلین ۲۵ درصد با کرایوتراپی در درمان زگیل تناسلی زنان.....
دکتر پریچهر کفایی، مریم‌السادات ترابی‌پور

۱۷۱۸..... بررسی روند ۵ ساله‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت در استان اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۳.....
دکتر فرزاد قشلاقی، دکتر نسترن ایزدی مود، دکتر علی سلیمان‌پور، دکتر گیتا منتظری، معصومه رحمانی جویباری

مقاله مروری

۱۷۳۰..... بررسی میزان دوز سطحی پوست و دوز مؤثر برای رادیوگرافی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان.....
دکتر داریوش شهبازی گهرویی، فهیمه امین‌الرعیایی

ساخت سازه‌ی ژنی pBud.CE4.1 IFN β Wild Type و بررسی سطح بیان ژن اینترفرون بتای انسانی در رده‌ی سلولی HEK293 ترانسفکت شده با این سازه

راحله نوروزی^۱، دکتر زهره حجتی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اینترفرون بتا، از جمله سایتوکاین‌های مهمی است که در پاسخ به عوامل محرک و آنتی‌ژن‌ها بیان می‌شود و در فرایندهای ایمنی و التهاب نقش دارد. در این پژوهش، ضمن کلون نمودن ژن اینترفرون بتا در وکتور pBud.CE4.1، سطح بیان این ژن در مقایسه با حالت بیان پایه در رده‌ی سلولی انسانی HEK293 با استفاده از روش Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction) بررسی گردید.

روش‌ها: توالی ژن اینترفرون بتا با استفاده از پرایمرهای اختصاصی حاوی جایگاه برش آنزیمی KpnI و BglIII از روی وکتور pSVMdhfr حاوی این ژن تکثیر شد و سپس، در وکتور pBud.CE4.1 خطی شده با آنزیم‌های پیش‌گفته، کلون گردید. ساختار وکتور نوترکیب، با استفاده از روش هضم آنزیمی، Colony PCR و تعیین توالی، بررسی و در نهایت، به درون باکتری مستعد Escherichia coli TOP10 ترانسفورم شد. پس از تکثیر، پلاسمید نوترکیب استخراج و به رده‌ی سلولی HEK293 ترانسفکت گردید. استخراج RNA، سنتز cDNA (Complementary DNA) و بررسی سطح بیان با استفاده از روش Real-time PCR صورت گرفت.

یافته‌ها: ژن اینترفرون بتا، تحت پروموتور eEfla وکتور با موفقیت در رده‌ی سلولی HEK293 بیان شد. سطح بیان این ژن در اثر ترانسفکشن، ۷۹/۹ برابر افزایش نسبت به شاهد را نشان داد. ترانسفکت وکتور فاقد ژن، افزایش بیان ۲/۸۷ برابری را نشان داد که احتمال می‌رود، به علت ورود یک ژنوم بیگانه باشد.

نتیجه‌گیری: پروتئین‌های تولید شده در سیستم‌های پروکاریوتی، فاقد گلیکوزیلایسیون می‌باشند و در نتیجه، خواص فیزیکیوشیمیایی متفاوتی نسبت به حالت طبیعی دارند. بنا بر این، بیان ژن هدف در سلول انسانی تحت پروموتور قوی وکتور انتخابی، از مزایای پژوهش حاضر است. انجام مطالعات پروتئینی در این زمینه، می‌تواند هدف مطالعات آتی باشد.

واژگان کلیدی: اینترفرون بتا، رده‌ی سلولی HEK293، وکتور pBudCE4.1، Real-time polymerase chain reaction

ارجاع: نوروزی راحله، حجتی زهره. ساخت سازه‌ی ژنی pBud.CE4.1 IFN β Wild Type و بررسی سطح بیان ژن اینترفرون

بتای انسانی در رده‌ی سلولی HEK293 ترانسفکت شده با این سازه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۴): ۱۷۰۰-۱۶۹۱

محلولی را تعریف می‌کند که در فرایند همانندسازی ویروس‌ها تداخل ایجاد می‌نماید. اینترفرون‌ها، در پاسخ به انواع آنتی‌ژن‌ها شامل RNA ویروسی،

مقدمه

اینترفرون‌ها از جمله‌ی سایتوکاین‌های طبیعی بدن می‌باشند. واژه‌ی اینترفرون فعالیت زیستی مواد

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

۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زهره حجتی

صورت دایمر و اولیگومر دیده می‌شد که این امر، تخلیص و جداسازی اینترفرون بتا را به کاری بسیار سخت و وقت‌گیر تبدیل می‌نمود (۷-۶، ۴).

به علاوه، مشخص شده است که اینترفرون بتای تولید شده به روش میکروبی، همیشه فعالیت اختصاصی پایین‌تری نسبت به فرم طبیعی نشان می‌دهد (۷). به همین منظور، در صنایع زیست‌دارویی، سیستم‌های کشت سلولی پستانداران ترجیح داده می‌شوند (۸). در این مطالعه، سطح بیان ژن اینترفرون بتای انسانی در رده‌ی سلولی کلیه‌ی جنین انسان ترانسفکت شده با سازه‌ی ژنی pBud.CE4.1 IFN β Wild Type Real-time polymerase chain reaction روش Real-time PCR) سنجیده شد.

روش‌ها

به منظور مطالعه و بررسی میزان بیان mRNA (Messenger RNA) اینترفرون بتا، از وکتور pSVMdhfr حاوی ژن اینترفرون بتای انسانی به عنوان الگو جهت انجام PCR استفاده گردید. پرایمرهای اختصاصی با استفاده از نرم‌افزار Oligo7 (Molecular biology insight, USA) به نحوی طراحی شدند که امکان تکثیر ناحیه‌ی کد کننده‌ی ژن اینترفرون بتای انسانی از روی وکتور pSVMdhfr فراهم شود.

در پرایمرهای F و R، توالی مربوط به جایگاه شناسایی آنزیم‌های KpnI و BglII به منظور کلون نمودن قطعه در وکتور بیانی pBud.CE4.1 قرار داده شد. استفاده از نوکلئوتیدهای GG پیش از سایت برشی KpnI در پرایمر رفت و نوکلئوتیدهای TC

تولیدات باکتریایی و پروتئین‌های توموری بیان می‌گردند (۱). به طور کلی، اینترفرون‌ها را بر اساس توالی اسید آمینه‌ای به سه گروه تقسیم می‌کنند: گروه I شامل اینترفرون‌های α ، β ، ϵ ، δ ، ω ، κ و τ می‌باشد؛ در حالی که گروه II تنها واجد یک عضو به نام اینترفرون γ است. گروه III اینترفرون‌ها به تازگی شناسایی شده‌اند و شامل اعضای $\lambda 1$ ، $\lambda 2$ و $\lambda 3$ می‌باشند و در پاسخ مستقیم به عفونت‌های ویروسی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲).

دسته‌بندی دیگر اینترفرون‌ها بر اساس منشأ سلولی آن‌ها است. بر این اساس، اینترفرون‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم‌بندی نمود. اینترفرون α با منشأ سلول‌های لوکوسیتی (به آن اینترفرون لوکوسیتی گفته می‌شود)، اینترفرون β با منشأ سلول‌های فیروبلاستی (به آن اینترفرون فیروبلاستی گفته می‌شود) و اینترفرون γ با منشأ سلول‌های لنفوسیتی (به آن اینترفرون ایمنی گفته می‌شود)، در این تقسیم‌بندی جای می‌گیرند (۳-۴). اینترفرون α و β در گروه I خانواده‌ی اینترفرون‌ها قرار دارند و نقش مهمی در سرکوب عفونت‌های ویروسی و التهاب ایفا می‌کنند (۵).

امروزه، دو راهبرد بسیار متفاوت برای تولید اشکال دارویی اینترفرون بتای نو ترکیب به کار گرفته شده است. فرم IFN β -Ia (Interferon beta-Ia) نام کلی داروهایی است که در رده‌ی سلولی CHO (Chinese hamster ovary) تولید می‌شود و IFN β -Ib نام کلی داروهایی است که با استفاده از سیستم بیانی E. coli (Escherichia coli) به تولید می‌رسد. تولید اینترفرون بتای نو ترکیب، در سلول‌های E. coli در ابتدا با مشکلاتی همراه بوده است؛ از جمله این که اینترفرون بتای حاصل از این روش، در محیط به

شده‌ی زیر با پروتکل دمایی °C ۹۵ به مدت ۶ دقیقه، و به دنبال آن ۳۵ چرخه شامل °C ۹۴ به مدت ۳۰ ثانیه، °C ۶۰ به مدت ۳۰ ثانیه و °C ۷۲ به مدت ۵۰ ثانیه و یک چرخه‌ی نهایی °C ۷۲ به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت.

FP IFN β :
5'-GGGGTACCGCCACCATGACCAACAAGTGT-3'
RP IFN β :
5'-GAAGATCTTCGTTTCGGAGGTAACCTG-3'

قطعه‌ی تکثیر شده با استفاده از کیت استخراج از ژل (Thermo scientific, USA) خالص‌سازی گردید. هم‌زمان با آن، وکتور pBud.CE4.1 با آنزیم‌های KpnI و BglII خطی شد. در نهایت، قطعه‌ی تکثیر شده درون وکتور خطی، توسط آنزیم T4 لیگاز کلون گردید.

محصول واکنش اتصال به روش استاندارد شوک حرارتی به داخل باکتری E. coli.TOP10 ترانسفورم شد. انتخاب کلونی‌های حاوی وکتور نوترکیب بر روی پلیت LBA دارای غلظت نهایی ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ آنتی‌بیوتیک زئوسین انجام گرفت. کلونی‌های به دست آمده به روش Colony PCR غربال‌گری شدند و سپس از کلونی‌های مثبت، استخراج پلاسمید صورت گرفت.

هضم آنزیمی امتحانی با آنزیم‌های KpnI و BglII و نیز تعیین توالی DNA به کمک پرایمرهای عمومی Bgh Rev (فزیوتک، ایران) انجام شد. پس از آن، سازه‌ی نوترکیب به کمک کیت Lipofectamine® (Invitrogen, USA) LTX plus™ reagent درون سلول‌های HEK293 ترانسفکت گردید. ۴۸ ساعت پس از ترانسفکشن، سلول‌ها با استفاده از بافر PBS

پس از جایگاه برشی آنزیم BglII در پرایمر برگشت، امکان شناسایی هر چه بیشتر جایگاه برش توسط آنزیم را فراهم می‌نمود. طراحی پرایمر برگشت به نحوی بود که در آن، کدون ختم TGA با هدف فراهم شدن امکان ردیابی پروتئین تولید شده با استفاده از آنتی‌بادی HisTag حذف گردید. بدین منظور و به دنبال حفظ قالب خوانشی ژن و بیان توالی هیستیدینی، دو نوکلئوتید GA پیش از سایت برشی آنزیم KpnI قرار داده شد.

یکی از عوامل مهمی که در میزان ترجمه تأثیرگذار است، وجود توالی مناسب احاطه کننده‌ی کدون شروع ترجمه یا همان توالی کزاک می‌باشد؛ به طوری که مقدار پروتئین سنتز شده از یک mRNA وابسته به قدرت توالی کزاک آن می‌باشد. تغییر توالی کزاک به منظور نزدیک نمودن آن به فرم ثابت، می‌تواند به افزایش سطح ترجمه کمک نماید. توالی کزاک در ژن اینترفرون بتا در چندین جایگاه متفاوت از توالی ثابت تعریف شده است. توالی ثابت کزاک به صورت GCCRCCAUGG است که در آن، R معرف یک باز پورینی است. توالی کزاک ژن اینترفرون بتا به صورت GUCAACAUGA می‌باشد که به منظور نزدیک نمودن این توالی به توالی ثابت کزاک، دو نوکلئوتید موجود در مناطق ۲- و ۵- (با توجه به جایگاه آغاز رونویسی) باید به باز C تغییر یابد. بدین جهت، توالی نوکلئوتیدی GCCACCATGACC مربوط به فرم حفاظت شده‌ی کزاک در پرایمر رفت پس از سایت برشی KpnI قرار داده شد. پرایمرهای مورد استفاده به صورت پودر لیوفیلیزه (ژن فن‌آوران کوثر، ایران) تهیه گردید. واکنش PCR با استفاده از پرایمرهای طراحی

دمای اتصال پرایمرها استفاده گردید. پس از تعیین بهترین شرایط جهت تکثیر، واکنش Real-time PCR انجام پذیرفت و نتایج آن به صورت منحنی‌های استاندارد، ذوب و تکثیر مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، به منظور بررسی دقیق نتایج واکنش Real-time PCR، اطمینان از تشکیل باندهای مناسب و عدم تشکیل باند پرایمر دایمر، نمونه‌ها بر روی ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد.

یافته‌ها

ساخت سازهی *pBud.CE4.1IFN β*

PCR ژن اینترفرون بتا بر روی وکتور pSVMdhfr⁻ حاوی ژن، با استفاده از پرایمرهای مورد نظر انجام گرفت و محصولی با طول ۵۶۴ جفت باز تکثیر شد (شکل ۱).

پس از انجام فرایند کلونینگ، هضم آنزیمی با دو آنزیم KpnI و BglIII بر روی وکتور نو ترکیب صورت گرفت و خروج قطعه ی ۵۶۴ جفت بازی اینترفرون بتا، ورود صحیح قطعه در وکتور را تأیید نمود (شکل ۲).

نتایج ترانسفکت سازهی *pBud.CE4.1IFN β* به

ردهی سلولی HEK293

پلاسمید نو ترکیب به درون رده ی سلولی HEK293 به کمک کیت لیپوفکتامین (Invitrogen, USA) ترانسفکت گردید. علاوه بر آن، در یک واکنش جداگانه، وکتور فاقد قطعه ی وارد شونده، به درون سلول‌ها ترانسفکت شد. در فلاسک دیگر، سلول‌های HEK293 ترانسفکت نشده به عنوان سلول‌های شاهد کشت داده شد. شکل ۳، نشان دهنده ی RNAهای استخراج شده از کشت سلولی می‌باشد.

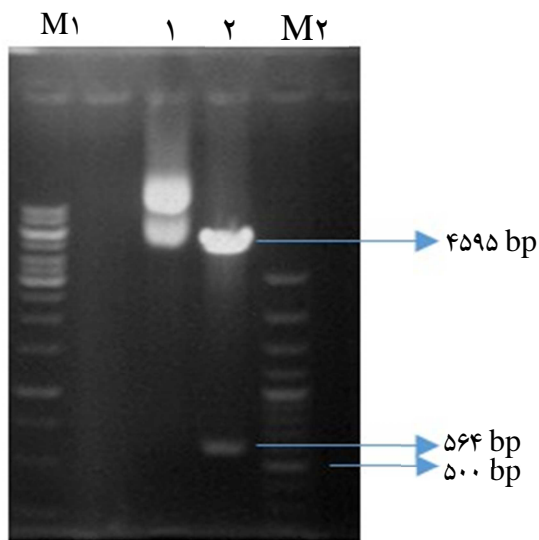
(Phosphate-buffered saline) شسته و سپس به کمک تریپسین ۰/۰۵ درصد از سطح فلاسک جدا شدند و محیط کشت حاوی سلول‌ها به یک فالکون منتقل گردید. سانتریفوژ محیط کشت سلولی با دور rpm ۱۷۰۰ به مدت ۵ دقیقه انجام شد.

پس از تهیهی رسوب سلولی، مراحل مختلف استخراج RNA طبق دستورالعمل کیت کیاژن انجام گرفت. به منظور بررسی کمی RNA استخراج شده، از دستگاه اسپکتروفتومتر استفاده گردید. به منظور تأیید صحت و کیفیت استخراج، نمونه‌های RNA در چاهک ژل آگارز ۲ درصد بارگذاری شد. واکنش تیمار DNaseI به کمک کیت DNaseI (Thermo scientific, USA) با هدف حذف آلودگی های DNA صورت گرفت. جهت بررسی کمی بیان ژن، با استفاده از حجمی معادل ۲ μ g RNA، سنتز cDNA صورت گرفت.

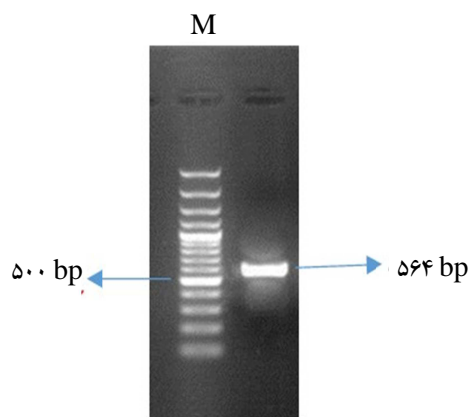
واکنش سنتز cDNA با ترکیبات ۴ μ l بافر ۵X آنزیم RT، ۱ μ l از سه مادهی مهار کنندهی RNase، آنزیم RT، رندوم هگزامر پرایمر و ۲ μ l از dNTP mix (Deoxynucleotide triphosphates) ۱۰ mM و ۲ μ g از RNA انجام و حجم کلی واکنش به کمک آب فاقد نوکلئاز به ۲۰ μ l رسانده شد.

در مرحلهی بعد، پرایمرهای اختصاصی برای ژن اینترفرون بتا و ژن خانه گردان eEf1a1 جهت واکنش Real-time PCR با استفاده از نرم‌افزار Oligo7 و AlleleID8.7 طراحی گردید. cDNA سنتز شده، در فرایند Real-time PCR استفاده شد تا در صورت مشاهدهی باندهای مورد نظر، کارآمدی ساخت cDNA مورد تأیید قرار گیرد. در ابتدا از گرادیانتهای دمایی در بازه ی ۵۷-۵۰ درجهی سانتی‌گراد به منظور تنظیم

ژن هدف و ژن خانه‌گردان را طی واکنش
Real-time PCR نشان می‌دهد.



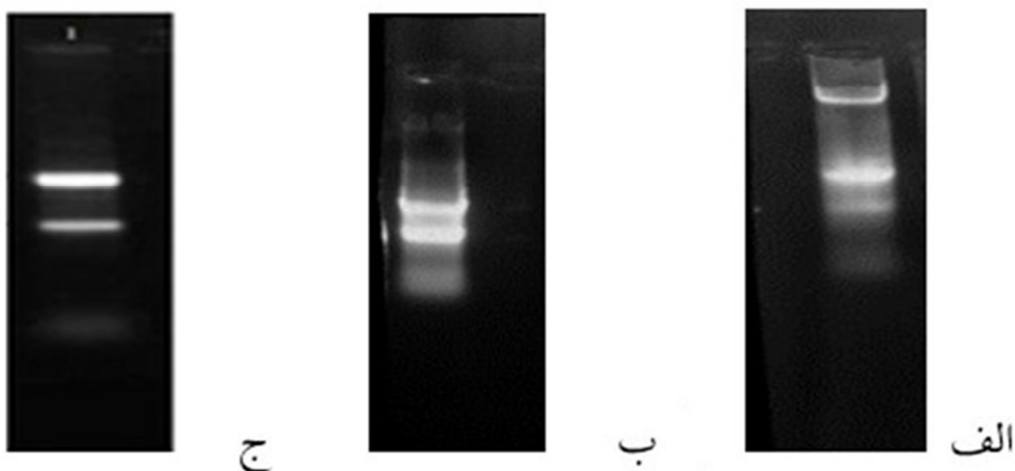
شکل ۲. هضم آنزیمی دوگانه بر روی پلاسمید نو ترکیب
ستون ۱ شاهد منفی (وکتور برش نخورده) و ستون ۲ وکتور خطی شده به
طول ۴۵۹۵ جفت باز و ژن اینترفرون بتا به طول ۵۶۴ جفت باز را نشان
می‌دهد. M_1 اندازه نمای ۱ کیلو جفت بازی و M_2 اندازه نمای ۱۰۰ جفت
بازی (Fermentas) است.



شکل ۱. نتیجه‌ی واکنش Polymerase chain reaction
(PCR) بر روی وکتور pSVMdhfr-IFN β جهت تکثیر ژن
اینترفرون بتا. قطعه‌ی ۵۶۴ جفت بازی اینترفرون بتا با موفقیت از
روی وکتور الگو تکثیر گردید. M نشان دهنده‌ی اندازه‌ی نمای
۱۰۰ جفت بازی (Fermentas) می‌باشد.

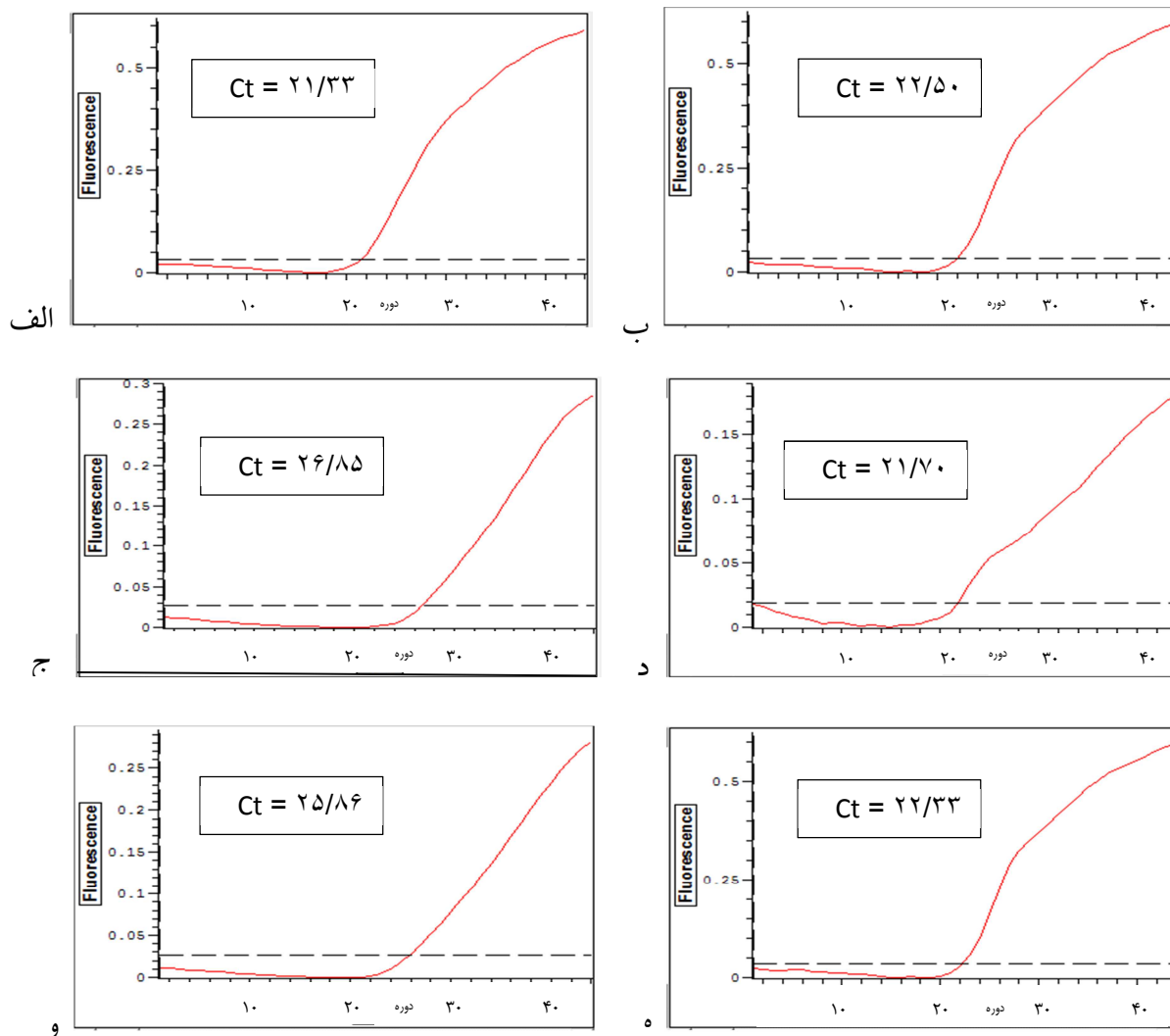
نتایج Real-time PCR

انجام واکنش گرادیانت PCR دمای 55°C را به
عنوان دمای بهینه جهت تکثیر هم‌زمان دو ژن IFN β
و eEf1a1 تعیین نمود. شکل ۴، منحنی تکثیر cDNA



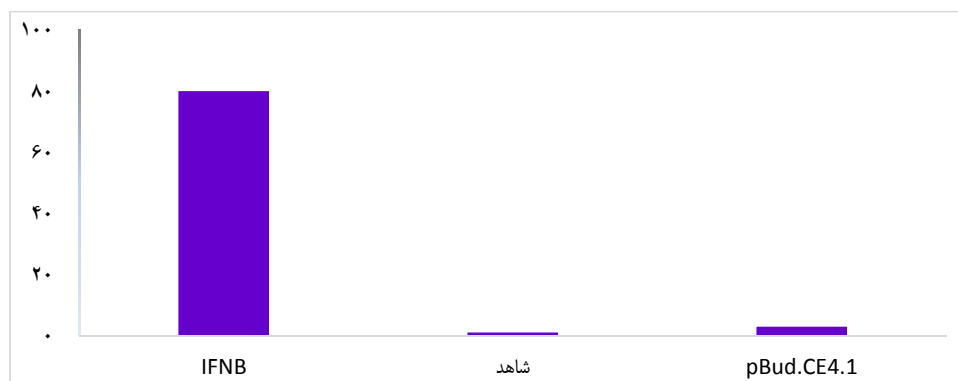
شکل ۳. استخراج RNA از سلول‌های ترانسفکت شده و سلول‌های ترانسفکت نشده (شاهد).

الف) RNA استخراج شده از سلول‌های HEK293 ترانسفکت شده با وکتور نو ترکیب واجد ژن اینترفرون بتا، ب) RNA استخراج شده از
سلول‌های HEK293 ترانسفکت شده با وکتور فاقد قطعه‌ی وارد شونده، ج) RNA استخراج شده از سلول‌های HEK293 ترانسفکت نشده. پس
از الکتروفورز نمونه‌ها در ژل ۲ درصد TAE (Tris base, acetic acid, EDTA) با ولتاژ ۷۰ V به مدت ۳۰ دقیقه، در تمامی نمونه‌ها دو باند
در ژل دیده شد. باند بالا مربوط به زیر واحد ۲۸ S و باند پایین مربوط به زیر واحد ۱۸ S ریبوزومی می‌باشد.



شکل ۴. منحنی تکثیر نمونه‌ی اینترفرون بتا در دستگاه Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction).

الف) منحنی تکثیر cDNA (complementary DNA) ی ژن IFN β (ب) منحنی تکثیر ژن شاهد eEf1a1 بر روی cDNA نمونه‌ی IFN β (ج) منحنی تکثیر ژن IFN β بر روی cDNA حاصل از سلول‌های ترانسفکت نشده، (د) منحنی تکثیر ژن شاهد eEf1a1 بر روی cDNA حاصل از سلول‌های ترانسفکت نشده، (و) منحنی تکثیر ژن IFN β بر روی cDNA حاصل از سلول‌های ترانسفکت شده با وکتور خالی، (ه) منحنی تکثیر ژن eEf1a1 بر روی cDNA حاصل از سلول‌های ترانسفکت شده با وکتور خالی



شکل ۵. نمودار مقایسه‌ی بیان ژن اینترفرون بتای نوترکیب در رده‌ی سلولی HEK293

بحث

سیتوکاین‌ها، عوامل فعال سلولی هستند که به صورت پایدار توسط انواع مختلف سلول‌ها در پاسخ به سطح وسیعی از محرک‌ها (نه تنها آنتی‌ژن‌ها) تولید می‌شوند. ویژگی قابل توجه سیتوکاین‌ها، اثر بر مکانیسم‌های سلولی و ایجاد تغییرات رفتاری در سلول‌های هدف تحت شرایط خاص است (۹). اینترفرون‌ها، به عنوان اولین گروه از سیتوکاین‌ها معرفی شدند. اینترفرون بتای انسانی (β -IFN) گلیکوپروتئینی است که در پاسخ به عفونت‌های ویروسی در سلول‌های فیروبلاست به صورت گسترده تولید می‌شود؛ از این رو، به آن اینترفرون فیروبلاستی گفته می‌شود.

اینترفرون بتا در پزشکی به صورت گسترده برای درمان و بهبود بیماری‌های خود ایمنی از جمله MS (Multiple sclerosis)، مهار تکثیر سلولی و مهار رگ‌زایی و در نتیجه درمان سرطان و نیز درمان عفونت‌های ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰). دو آنالوگ اینترفرون بتا به عنوان دارو در درمان بیماری MS استفاده می‌شود (۱۱). نوع اول، فرم غیرگلیکوزیله‌ی پروتئین تحت عنوان β -1b IFN است که در باکتری *E. coli* بیان شده و امروزه در بازار تحت نام تجاری BetaSeron موجود است. فرم گلیکوزیله‌ی این پروتئین، β -1a IFN با نام تجاری Avonex و همچنین Rebif است که هر دوی آن‌ها در سلول‌های CHO بیان می‌شوند. β -1b IFN تولیدی در باکتری، کارایی پایین‌تری نسبت به فرم گلیکوزیله دارد؛ به طوری که برای به دست آوردن کارایی مطابق β -1a IFN، نیاز به تجویز دوز بالاتری از آن می‌باشد (۱۲).

تزریق مداوم این دارو، باعث تولید آنتی‌بادی‌های خنثی کننده و غیر خنثی کننده علیه β IFN می‌شود که باعث مهار اثرات بیولوژیکی و کاهش اثربخشی دارو می‌گردد. این عوامل باعث پایین آمدن کارایی درمان و ایجاد اثرات جانبی مثل علائم شبه آنفولانزا، تخریب کبدی، کاهش گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها، افسردگی و سردرد در فرد بیمار می‌شود (۱۳).

برای غلبه بر این مشکلات، می‌توان از میزبان‌های بیانی دیگر مثل مخمرها، قارچ‌های رشته‌ای، سلول‌های حشرات و سلول‌های گیاهی استفاده کرد، اما این میزبان‌ها نیز به دلیل ایجاد الگوی قندی متفاوت با انسان کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴-۱۶).

HEK293 رده‌ی سلولی مشتق شده از سلول‌های کلیوی جنین انسان است که در محیط کشت سلولی رشد کرده و از طریق ترانسفکت شدن با DNA آدنوویروس نوع ۵، به سلول‌های سرطانی تبدیل شده است. این سلول‌ها از نظر مورفولوژیکی به سلول‌های اپی تلیال شباهت دارند و از ۲۵ سال پیش به عنوان یکی از بهترین رده‌های سلولی به منظور بیان پروتئین‌های نوترکیب، تولید انواع وکتورهای ویروسی و واکسن‌ها به هر دو صورت بیان گذرا و پایدار شناخته می‌شوند (۱۷-۱۸). از این رو، در این مطالعه از سلول‌های HEK293 جهت بیان اینترفرون بتای نوترکیب استفاده گردید.

در پژوهش حاضر، بیان پلاسمید نوترکیب حاوی ژن اینترفرون بتا در رده‌ی سلولی HEK293 با استفاده از روش Real-time PCR مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی منحنی تکثیر ژن β IFN و ژن خانه گردان eEfla1 پس از انجام Real-time PCR و به دست

عنوان ژنوم ویروسی شناسایی کرده و اقدام به تولید اینترفرون بتا -نوعی سیتوکین- بر علیه ژنوم بیگانه نموده است.

در این پژوهش، سطح بیان ژن اینترفرون بتا به واسطه کلونینگ در وکتور pBud.CE4.1 تحت پروموتور قوی eEfla تا حد چشم گیری افزایش یافت. بنا بر این، رده سلولی و نیز وکتور انتخابی، شرایط مناسبی جهت تولید پروتئین دارویی مورد نظر را دارا بودند. همچنین، تغییر توالی کوزاک ژن اینترفرون بتا و تبدیل آن به فرم ثابت و حفاظت شده، تأثیر چشمگیری در افزایش سطح بیان ژن داشت. با توجه به بیان گذرای این پروتئین در سلول های فیروبلستی، نیاز به تولید هر چه بیشتر پروتئین اینترفرون احساس می گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد و نیز طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۹۲۰۴۲۸۵۶ است. بدین وسیله از گروه زیست شناسی دانشگاه اصفهان و نیز سازمان حمایت از پژوهشگران و فن آوران ریاست جمهوری به خاطر فراهم نمودن امکانات و تجهیزات این مطالعه صمیمانه سپاسگزاری می گردد.

آوردن میانگین Ct (Cycle threshold) در سه بار تکرار واکنش برای نمونه ی مورد نظر، امکان محاسبه و مقایسه‌ی بیان ژن IFN β در نمونه‌ی ترانسفکت شده و ترانسفکت نشده فراهم گردید. بدین منظور، از رابطه‌ی $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد (۱۹).

$$2^{-\Delta\Delta Ct} = \frac{2^{-[Ct (IFN\beta)-Ct (eEfla) Transfected cells]}}{2^{-[Ct (IFN\beta)-Ct (eEfla) Un-transfected cells]}}$$

در این روش، پس از به دست آوردن میانگین Ct، اختلاف میان Ct ژن IFN β و eEfla α 1 در هر نمونه به دست می آید (ΔCt). در مرحله‌ی بعد، ΔCt به دست آمده برای نمونه از ΔCt نمونه‌ی شاهد که سلول ترانسفکت نشده است، کسر می گردد تا عدد مربوط به $\Delta\Delta Ct$ به دست آید. بر اساس محاسبات انجام گرفته، بیان اینترفرون بتا در اثر ترانسفکشن ۷۹/۹ برابر افزایش را نسبت به بیان پایه در رده سلولی HEK293 نشان می دهد.

علاوه بر آن، ترانسفکت نمودن وکتور خالی، سبب افزایش بیان پایه از ژن اینترفرون بتا به میزان ۲/۸۷ برابر نسبت به حالت ترانسفکت نشده در این رده سلولی می شود (شکل ۵). به عنوان یک نتیجه، می توان چنین توجیه کرد که وکتور انتخابی دارای پروموتور ویروسی CMV (Cytomegalovirus) می باشد که در اثر ترانسفکشن، سلول هدف آن را به

References

1. Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie* 2007; 89(6-7): 713-8.
2. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8-32.
3. Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tying SK, Baron S. Biological and clinical basis for molecular studies of interferons. *Methods Mol Med* 2005; 116: 1-23.
4. Zago P, Baralle M, Ayala YM, Skoko N, Zacchigna S, Buratti E, et al. Improving human interferon-beta production in mammalian cell lines by insertion of an intronic sequence within its naturally uninterrupted gene. *Biotechnol Appl Biochem* 2009; 52(Pt 3): 191-8.
5. Friedman RM. Clinical uses of interferons. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(2): 158-62.

6. Mark DF, Lin LS, Lu SDY. Human recombinant cysteine depleted interferon- β muteins [Google Patent: US4588585A]. 1986.
7. Runkel L, Meier W, Pepinsky RB, Karpusas M, Whitty A, Kimball K, et al. Structural and functional differences between glycosylated and non-glycosylated forms of human interferon-beta (IFN-beta). *Pharm Res* 1998; 15(4): 641-9.
8. Hossler P, Khattak SF, Li ZJ. Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture. *Glycobiology* 2009; 19(9): 936-49.
9. Morris A, Zvetkova I. Cytokine research: the interferon paradigm. *J Clin Pathol* 1997; 50(8): 635-9.
10. Pestka S, Baron S. Definition and classification of the interferons. *Methods Enzymol* 1981; 78(Pt A): 3-14.
11. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine* 2009; 76(5): 464-73.
12. Bertolotto A, Deisenhammer F, Gallo P, Solberg SP. Immunogenicity of interferon beta: differences among products. *J Neurol* 2004; 251(Suppl 2): II15-II24.
13. Giovannoni G, Munschauer FE, III, Deisenhammer F. Neutralising antibodies to interferon beta during the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5): 465-9.
14. Skoko N, Argamante B, Grujicic NK, Tisminetzky SG, Glisin V, Ljubijankic G. Expression and characterization of human interferon-beta1 in the methylotrophic yeast *Pichia pastoris*. *Biotechnol Appl Biochem* 2003; 38(Pt 3): 257-65.
15. Smith GE, Summers MD, Fraser MJ. Production of human beta interferon in insect cells infected with a baculovirus expression vector. *Mol Cell Biol* 1983; 3(12): 2156-65.
16. Squires CH. Human interferon beta-1b production in *Pseudomonas fluorescens*. *BioProcess International* 2010; 8(7): 132.
17. Amir-Kalvagh P, Ebtekar M, Azadmanesh K, Hartoonian C, Mahdavi M. Cloning of human *IFN λ -1* (IL-29) from monocyte derived dcs and its expression in Hek 293 T. *J Arak Univ Med Sci* 2011; 14(57): 69-78. [In Persian].
18. Thomas P, Smart TG. HEK293 cell line: a vehicle for the expression of recombinant proteins. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 51(3): 187-200.
19. Pfaffl MV. Quantification strategies in real-time PCR. In: Bustin SA, editor. *A-Z of quantitative PCR*. La Jolla CA: International University Line; 2004. p. 87-112.

Construction of pBud.CE4.1 IFN β (Human Beta Interferon) and Analysis of its Expression Level in Transfected HEK293 Cell via This Construct

Raheleh Norouzi MSc¹, Zohreh Hojati PhD²

Original Article

Abstract

Background: Interferon beta (IFN β) is one of the important cytokines expressed in response to stimulating factors such as antigens and plays roles in immunity and inflammatory process. In present study, the expression level of IFN β -1a was examined in HEK293 cell line using real-time polymerase chain reaction (Real-Time PCR).

Methods: IFN β gene sequence was amplified using specific primers contained KpnI and BglII restriction site from pSVMdhfr-IFN β plasmid as template. It was cloned in similarly digested pBud.CE4.1 linear vector. Construction of recombinant plasmid was verified via restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis, colony PCR and gene sequencing. Recombinant plasmid was transformed into competent Escherichia coli Top10 cells finally. After amplification, recombinant plasmid was purified and transfected into HEK293. At last, RNA extraction, cDNA synthesis and analysis of expression level of gene were performed using Real-Time PCR method.

Findings: IFN β gene was expressed under eEf1a promoter in HEK293 successfully. The expression level of target gene was increased 79.9 times in comparison with the control via transfection. Transfection of null vector showed 2.87 times elevation of target gene expression in response to the alien genome entered into the cell.

Conclusion: The proteins produced in prokaryotic systems were non-glycosylated thus they had different physicochemical properties in comparison with the natural form. So, the production of IFN β protein in human cell line under strong promoter of selected vector is one of the advantages of this research. Protein studies in this field are targeted for the future studies.

Keywords: HEK293 cell line, Interferon beta, pBud.CE4.1 vector, Real-time polymerase chain reaction

Citation: Norouzi R, Hojati Z. **Construction of pBud.CE4.1 IFN β (Human Beta Interferon) and Analysis of its Expression Level in Transfected HEK293 Cell via This Construct.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(354): 1691-700

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

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

Corresponding Author: Zohreh Hojati PhD, Email: z.hojati@sci.ui.ac.ir

بررسی اثر لیپوپلی ساکارید در ایجاد التهاب و بروز آلزایمر در مغز موش‌های نر صحرائی نژاد ویستار

مرتضی نظری سررنجه^۱، دکتر شهربانو عریان^۲، دکتر کیانا شاهزمانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: در این مطالعه، اثر یک بار تزریق درون صفاقی لیپوپلی ساکارید (LPS یا Lipopolysaccharide) در ایجاد التهاب با افزایش سطح عوامل التهابی IL-1 β (Interleukin-1 beta) و TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) در هیپوکمپ موش صحرائی (Rat) و نیز اثر آن بر مرگ سلولی با استفاده از رنگ آمیزی بافتی در ساعت‌های ۱۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۲۰ بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید بررسی شد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر عفونت باکتریایی (از طریق لیپوپلی ساکارید) در ایجاد التهاب هیپوکمپ منجر به اختلال شناختی و نیز جایگزینی آن به جای A β (Amyloid-beta) و STZ (Streptozotocin) برای ایجاد رت‌های مدل آلزایمر بود که مرگ و میر فراوانی را در زمان اجرای آزمایش موجب می‌شود.

روش‌ها: در این مطالعه، به بررسی اثر تزریق درون صفاقی لیپوپلی ساکارید در بروز التهاب در سلول‌های عصبی ناحیه هیپوکمپ با اندازه‌گیری سطح عوامل التهابی IL-1 β و TNF- α با استفاده از روش Western blot و نیز بررسی مرگ سلولی با انجام رنگ‌آمیزی بافتی H&E (Hematoxylin and eosin) به صورت وابسته به زمان در موش‌های صحرائی نژاد ویستار ۲۵۰-۲۳۰ گرمی پرداخته شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار ImageJ و آزمون ANOVA مورد تحلیل قرار گرفت. سایر فاکتورهای التهابی احتمالی درگیر در آزمایش به دلیل عدم وجود امکانات لازم، بررسی نشد.

یافته‌ها: مقدار پروتئین‌های التهابی IL-1 β و TNF- α به صورت وابسته به زمان نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. همچنین، نتیجه‌ی رنگ‌آمیزی بافتی مرگ سلولی را تأیید نمود؛ نتایج به دست آمده، معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: لیپوپلی ساکارید، به دلیل داشتن توانایی عبور از سد خونی- مغزی (BBB یا Blood-brain barrier) موجب بروز التهاب و مرگ سلول‌های نورونی در ناحیه هیپوکمپ مغز موش‌های نر صحرائی نژاد ویستار به صورت وابسته به زمان می‌شود که این فرایند شروع آپوپتوز در این سلول‌ها و بروز آلزایمر را به دنبال دارد.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، التهاب، لیپوپلی ساکارید

ارجاع: نظری سررنجه مرتضی، عریان شهربانو، شاهزمانی کیانا. بررسی اثر لیپوپلی ساکارید در ایجاد التهاب و بروز آلزایمر در مغز موش‌های نر صحرائی نژاد ویستار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۴): ۱۷۰۹-۱۷۰۱

مقدمه

بیماری آلزایمر با تحلیل مغز به ویژه در ناحیه هیپوکمپ و قسمت قاعده‌ای پیشانی، همراه است.

بارزترین مشخصه‌ی این بیماری، تخریب نورون‌های کولینرژیک در هیپوکمپ و کورتکس پیشانی می‌باشد و به نظر می‌رسد که این تخریب، عامل اصلی کاهش

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی جانوری، دانشکده‌ی زیست‌شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی جانوری، دانشکده‌ی زیست‌شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران

اولیه، در گسترش پاسخ‌های التهابی همچون التهاب مغز مهم هستند (۷). برای مثال، کمپلکس CD14/TLR4 به عنوان یک گیرنده‌ی تشخیصی برای پاسخ به لیپوپلی ساکارید، شناخته شده است (۸-۹) که بروز پاسخ التهابی را به دنبال دارد.

Tanaka و همکاران نشان دادند که تزریق لیپوپلی ساکارید به داخل ناحیه‌ی CA1 هیپوکمپ، سبب افزایش میزان پروتئین Interleukin-1 beta ($IL-1\beta$) در ۲ ساعت بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید می‌شود. در این زمان، میزان پروتئین TNF- α (Tumor necrosis factor alpha) نیز به مقدار زیادی افزایش می‌یابد (۱۰).

مولکول‌های لیپوپلی ساکارید مولکول‌های بزرگی هستند. این مولکول‌ها، در غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی یافت می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی شدیدی را در حیوانات ایجاد می‌کنند. لیپوپلی ساکارید از سه جزء آنتی‌ژن O، اولیگوساکارید مرکزی و لیپید A تشکیل می‌شود. زمانی که باکتری توسط سیستم ایمنی لیز می‌شود، قطعاتی از غشای باکتری که حاوی لیپید A هستند، به گردش خون وارد شده و منجر به بروز التهاب می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهد که التهاب در سیستم عصبی مرکزی، می‌تواند نقش اساسی در شکل‌گیری آلزایمر داشته باشد (۱۱).

زمانی که عوامل ایجاد کننده‌ی آلزایمر همچون تجمع آمیلوئید بتا و تجمع پروتئین‌های Tau به صورت هایپر فسفریله شکل می‌گیرد، سبب تحریک سلول‌های گلیال و آستروسیت‌ها می‌شود که این تحریک، خود باعث تولید سیتوکین‌های پیش التهابی شامل TNF، اینتر لوسکین ۱ بتا، اینتر لوسکین ۶ و پروتئین‌های التهابی مانند CRP

شناختی و از دست دادن حافظه‌ی کوتاه مدت در بیماری آلزایمر باشد (۱). مغز بیماران مبتلا به آلزایمر، دارای مشخصاتی است که عبارت از ناهنجاری‌هایی در اسکلت سلولی نورون‌ها و ایجاد دسته‌های نوروفیبریلاری (NFT یا Neurofibrillary tangles) و همچنین رسوب‌های آمیلوئیدی و تشکیل پلاک‌های پیری (Senile) می‌باشند (۲).

سلول‌های نورونی متأثر از بیماری آلزایمر، در نهایت می‌میرند. مرگ این سلول‌ها، منجر به از بین رفتن ورودی‌های سیناپسی در مناطقی از مغز می‌شود که برای عملکرد طبیعی شناخت و حافظه ضروری می‌باشند (۳).

یکی از مشکلات موجود در زمینه‌ی مطالعه بر روی بیماری آلزایمر، تهیه‌ی حیوانات مدل مبتلا به آلزایمر می‌باشد. امروزه، به منظور فراهم کردن مدل آلزایمر، از موش‌های صحرایی (Rat) استفاده می‌شود که آمیلوئید بتا و یا استرپتوزوتوسین به طور مستقیم به داخل ناحیه‌ی هیپوکمپ آن‌ها تزریق می‌گردد. متأسفانه در این حالت، انجام جراحی رت مشکل بوده و نیز مرگ حیوان به وفور رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر لیپوپلی ساکارید (LPS یا Lipopolysaccharide) در فراهم آوردن مرگ سلولی از طریق ایجاد التهاب و نیز ایجاد حیوان مدل آلزایمر با استفاده از تزریق لیپوپلی ساکارید به جای $A\beta$ (Amyloid-beta) و STZ (Streptozotocin) بود.

التهاب در مغز، یک پاسخ دفاعی در مقابل آلودگی میکروبی است و در بروز رفتارهای بیمارگونه (۴) و آسیب بافتی نیز نقش دارد (۵). این تغییرات پاتولوژیک با بسیاری از اختلالات عصبی مثل تحلیل عصبی مرتبط هستند (۶). چندین محصول ژنی درگیر در پاسخ ایمنی

Paxinos Watson خارج شد. بافت هیپوکمپ با استفاده از محلول مربوط، لیز و در دستگاه هموژتایز (همگون کننده) هموژن گردید تا پروتئین بافت به طور کامل در دسترس قرار گیرد. غلظت محلول پروتئینی حاصل، به روش بردفورد (Bradford) یکدست و برای انجام Western blot آماده شد (۱۹).

کلیه‌ی جمعیت مورد بررسی، به دو گروه اصلی بررسی‌های مولکولی و رنگ‌آمیزی بافتی تقسیم شد. گروه‌هایی که برای آزمایش‌های مولکولی شامل ۶ گروه شاهد و ۵ گروه دیگر شامل گروه‌هایی بودند که ۱۲، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۲۰ ساعت بعد از یک بار تزریق درون صفاقی لیپوپلی ساکارید بررسی شدند. گروه شاهد مقدار ۲۰۰ میکرولیتر بر کیلوگرم سالیین و گروه‌های دیگر مقدار ۳۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم از لیپوپلی ساکارید را در ۲۰۰ میکرولیتر از سالیین دریافت کردند.

به منظور آنالیز و Densitometry اسکن عکس‌های Western blot، از نرم‌افزار ImageJ استفاده شد. تمام داده‌ها میانگین ۳ مرتبه تکرار مستقل از هم، هر مرتبه ۳ بار آزمایش بودند. تمام یافته‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ثبت شدند. از آزمون ANOVA جهت تحلیل داده‌ها استفاده شد. $P < 0/001$ به عنوان سطح معنی‌داری تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سه یافته‌ی اصلی از مجموع مشاهدات این مطالعه حاصل شد:

۱- لیپوپلی ساکارید موجب بروز التهاب در سلول‌های عصبی ناحیه‌ی هیپوکمپ می‌شود.

(C-reactive protein) می‌شود و از سویی دیگر، عوامل پیش التهابی و سیتوکین‌ها سبب ایجاد پروتئین‌های آمیلوئید بتا و همچنین تجمع پروتئین‌های Tau به صورت هایپرفسفریله و همچنین تخریب نورون‌ها می‌شود (۱۲-۱۳)؛ که نتیجه‌ی آن بروز اختلال شناختی است.

روش‌ها

در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۳۰ گرم و تحت مقررات نگهداری و کار تحقیقاتی با حیوانات آزمایشگاهی (با حرارت کنترل شده 24 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی) قرار داشتند و آب و غذای مخصوص حیوان (Pellet) همواره به میزان کافی فراهم بود.

مواد و لوازم جهت انجام مراحل مختلف تحقیق الف- لیپوپلی ساکارید (Sigma Aldrich, USA)

ب- لوازم مورد نیاز جهت جداسازی هیپوکمپ و انجام Western blot که شرح جزئیات آن در مطالعات پیشین آمده است (۱۹).

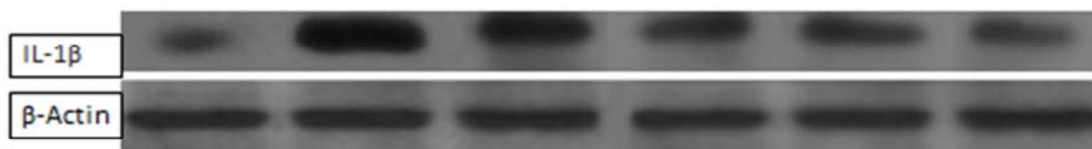
ج- مواد و لوازم مورد نیاز جهت رنگ‌آمیزی بافتی: برای رنگ‌آمیزی، لازم است که ابتدا بافت مغز توسط محلول فرمالین ۴ درصد تثبیت شود و سپس در پارافین قالب‌گیری گردد و به مدت چند ساعت در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شود. بعد از برش‌گیری، با استفاده از رنگ‌های H&E (Hematoxylin and eosin) رنگ‌آمیزی انجام می‌شود.

د- استخراج پروتئین از بافت هیپوکمپ: در این مرحله، بعد از گردن زدن حیوان، مغز استخراج گردید و با دقت کامل، بافت هیپوکمپ بر اساس اطلس

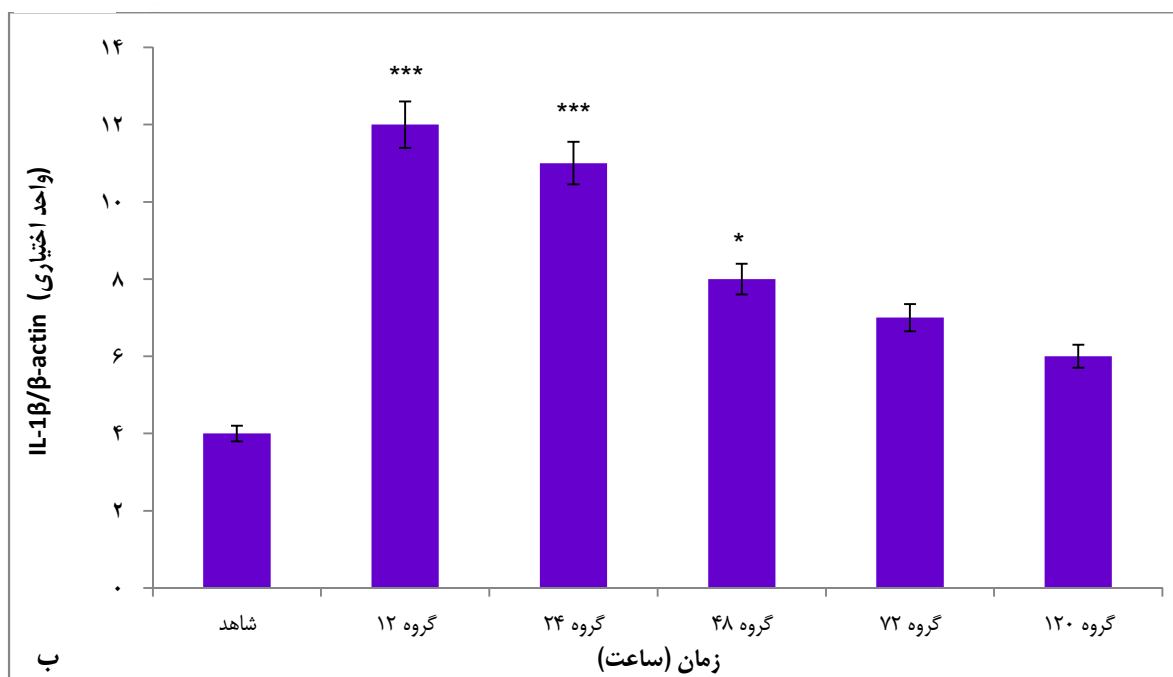
بعد از گذشت ۱۲ ساعت از تزریق لیپوپلی ساکارید به حیوان، سطح عوامل التهابی $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ در هیپوکمپ به طور معنی داری نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. در ساعت ۲۴ نیز سطح این عوامل بالا بود و بعد از آن، با شیبی ملایم سطح آن‌ها کاهش یافت، اما با وجود این کاهش باز هم سطح آن‌ها نسبت به گروه شاهد بالاتر بود (شکل ۱). کیفیت تصاویر مورد بازبینی قرار گرفت.

۲- اندازه‌گیری متوالی وزن بدن حیوان، روند

کاهشی را نشان می‌دهد. به منظور نشان دادن اثر لیپوپلی ساکارید بر روی وزن حیوان، در چند روز متوالی بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید با استفاده از ترازوی مخصوص وزن کردن حیوان در حیوانخانه، وزن حیوانات اندازه‌گیری و ثبت شد. نتایج نشان داد که وزن حیوانات در این مدت روند کاهشی را نشان می‌دهد که شاید به دلیل التهاب در سیستم عصبی مرکزی و کاهش رفتار کسب غذا در حیوان باشد (شکل ۳).



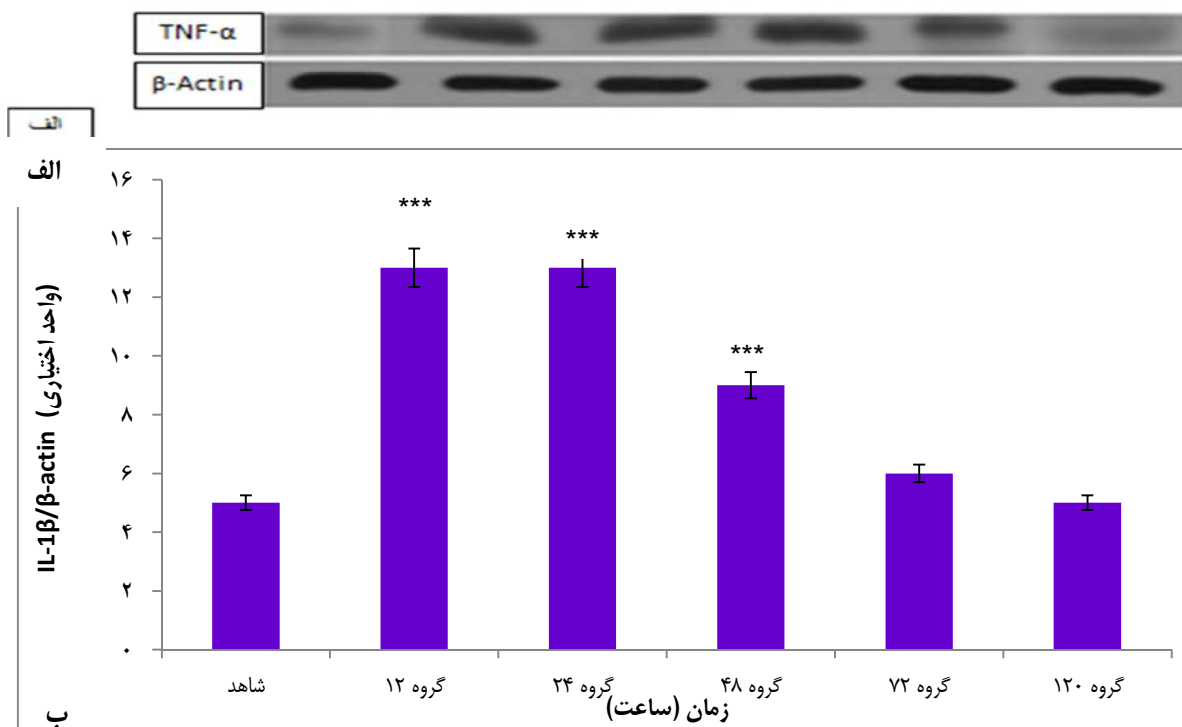
الف



ب

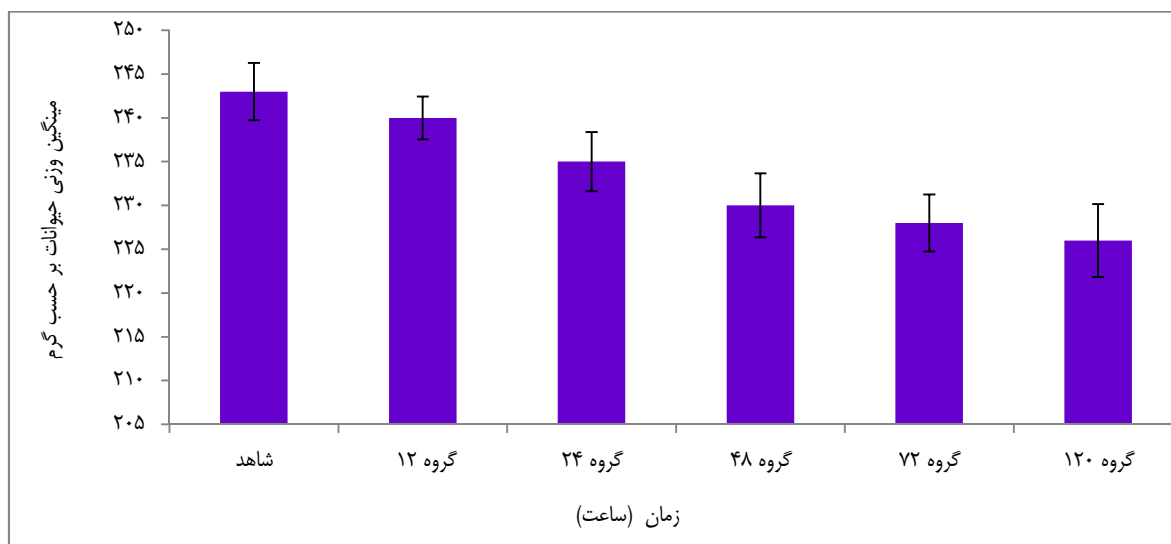
شکل ۱. اثر لیپوپلی ساکارید بر تغییرات سطح $IL-1\beta$ (Interleukin-1 beta) در یک روند وابسته به زمان

الف) نتایج Western blot، ب) آنالیز کمی داده‌ها. موش‌های تیمار شده با لیپوپلی ساکارید در زمان‌های مورد نظر کشته شدند و هیپوکمپ آن‌ها جهت Western blot استخراج شد و مقدار ۶۰ میکروگرم از پروتئین‌ها در این روش، بر روی SDS-PAGE (Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis) جدا شد و در معرض آنتی‌بادی‌های ضد $IL-1\beta$ و β -actin قرار گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است (۳ مرتبه تکرار مستقل از هم، هر مرتبه ۳ بار آزمایش). $P < 0.001$ و $P < 0.05$ * تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد.



شکل ۲. اثر لیپوپلی ساکارید بر روند تغییرات سطح (TNF-α) Tumor necrosis factor alpha

الف) نتایج Western blot. ب) آنالیز کمی داده‌ها. این شکل نشان دهنده‌ی اثر لیپوپلی ساکارید بر تغییرات عامل نکروز دهنده‌ی تومور است. ۶۰ میکروگرم از پروتئین جدا شد و در Western blot مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است (۳ مرتبه تکرار مستقل از هم، هر مرتبه ۳ بار آزمایش). $^{***}P < 0.001$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه شاهد.

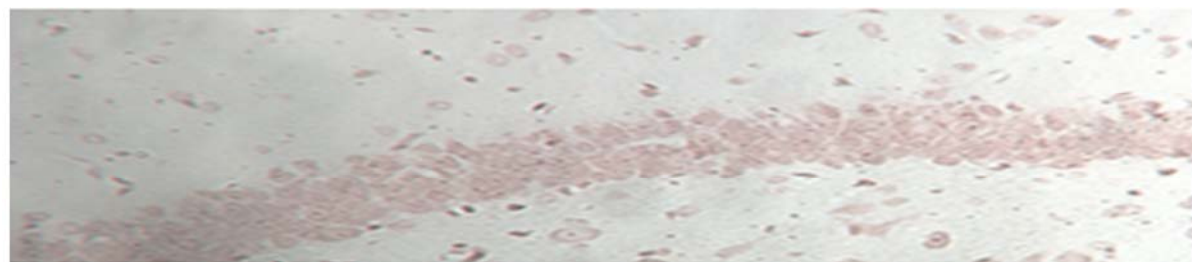


شکل ۳. تغییرات میانگین وزنی حیوانات در زمان‌های مورد نظر.

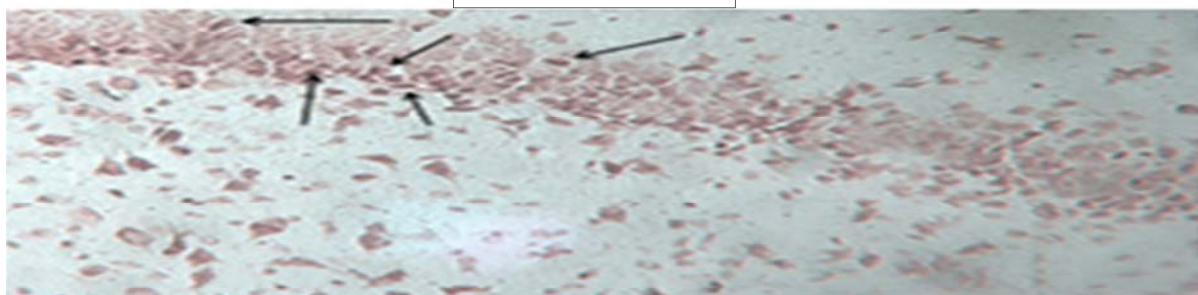
نمودار به دست آمده در این بررسی، نشان دهنده‌ی کاهش وزن حیوانات در مدت زمان بررسی شده است. نتایج به صورت میانگین وزنی حیوانات نشان داده شده‌اند.

مشاهده است، بروز مرگ سلولی را در ساعت ۲۴ بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید تأیید می‌کند.

۳- رنگ‌آمیزی بافتی H&E مرگ سلولی را تأیید می‌کند. نتایج به دست آمده، که در شکل ۴ قابل



گروه شاهد



۲۴ ساعت

شکل ۴. رنگ آمیزی Hematoxylin and eosin (H&E)

این نتایج تخریب گسترده سلولی را بعد از گذشت ۲۴ ساعت از یک بار تزریق درون صفاقی لیپوپلی ساکارید در ناحیه CA1 هیپوکمپ، نشان می دهد (۴۰۰*).

بحث

لیپوپلی ساکارید یک اندوتوکسین باکتریایی است که سبب فعال شدن میکروگلیاها می شود که نتیجه آن، آزاد شدن سیتوکین های التهابی از قبیل $IL-1\beta$ و عامل نکروز دهنده $TNF-\alpha$ می باشد (۱۴). فعال شدن میکروگلیاها در طول پیشرفت بیماری های تحلیل عصبی، همچون بیماری های آلزایمر و پارکینسون مشاهده شده است (۱۵-۱۶).

لیپوپلی ساکارید به پروتئین گیرنده در حال گردش لیپوپلی ساکارید (LPS binding protein) متصل می شود که این گیرنده، در نهایت لیپوپلی ساکارید را به نشان گر سطح سلولی میکروگلیاها یعنی $CD14$ منتقل می کند (۱۷). اتصال لیپوپلی ساکارید به کمپلکس گیرنده اش، سبب فعال شدن عامل هسته ای κB (NF-kB) یا

(Nuclear factor kappaB)، که یک عامل رونویسی است، می شود که این عامل رونویسی، می تواند سبب افزایش شدید در تولید و آزادسازی سیتوکین های التهابی مثل $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ شود (۱۸).

یکی از چندین فعالیت لیپوپلی ساکارید روی مغز، فعال شدن JNK (c-Jun N-terminal kinases) از طریق فسفریلاسیون آن به دنبال اتصال اینترلوکین ۱ بتا به گیرنده اش می باشد (۱۹).

مطالعات نشان داده است که فعال شدن JNK با تغییرات تحلیلی در سلول های هیپوکمپ همراه است (۲۱).

JNK موجب فعال شدن عامل رونویسی C-jun می شود که در نهایت می تواند $Caspase-3$ را که با استرس و مرگ سلولی مرتبط است، فعال کند (۲۳). نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که تزریق درون

گفت که این کاهش، به دلیل از دست دادن وزن می باشد؛ چون موش ها بعد از دریافت لیپوپلی ساکارید یک رفتار گوشه گیرانه و انزواطلبانه را نشان می دهند و این احتمال وجود دارد که کاهش وزن به دلیل کاهش تمایل حیوانات برای صرف غذا داده باشد و این احتمال از قوت بیشتری برخوردار است.

همچنین، از دیگر نتایجی که حاصل شد، نشان دادن مرگ سلولی بود که از ساعت ۲۴ به بعد، با رنگ آمیزی بافتی H&E قابل شناسایی بود. مرگ سلولی دیده شده به خاطر فعال شدن عوامل آپوپتوزی در این سلول ها می باشد که در مطالعات قبل نیز در بررسی های آزمایشگاهی مشاهده و گزارش شده بود (۲۳).

رنگ آمیزی بافتی انجام شده، تنها برای تأیید نتایج مشاهده شده در آزمایش ها بود؛ بنا بر این در رنگ آمیزی، روند وابسته به زمان در نظر نبود و به دلیل مثبت بودن نتیجه، رنگ آمیزی بافتی در ساعات بعدی صورت نگرفت.

تشکر و قدردانی

این مطالعه در دانشگاه خوارزمی تهران و با حمایت مالی این دانشگاه انجام گرفت. بدین وسیله از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، قدردانی می گردد.

صفاقی لیپوپلی ساکارید موجب افزایش معنی دار سطح عوامل التهابی شامل $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ در یک روند وابسته به زمان در سلول های عصبی ناحیه هیپوکمپ می شود. افزایش سطح این عوامل، از ۱۲ ساعت بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید قابل شناسایی می باشد. احتمال می رود در زمان های قبل از این زمان، این اتفاق قابل شناسایی نباشد؛ چرا که لیپوپلی ساکارید برای عبور از سد خونی - مغزی نیازمند مدتی زمان است. اما آن چه را که با قاطعیت می توان گفت، این است که تزریق درون صفاقی لیپوپلی ساکارید موجب بروز التهاب در هیپوکمپ می شود و این التهاب، حداقل تا زمانی که در پژوهش حاضر مورد بررسی قرار گرفته است، در یک سطح بالا قرار دارد.

از نتایج دیگر، بروز التهاب و کاهش وزن حیوان به دنبال تزریق لیپوپلی ساکارید می باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده این است که کاهش وزن در حیوانات در روزهای اولیه بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید، شدت بیشتری نسبت به روزهای پایانی دارد و از شیب بیشتری برخوردار است؛ چرا که مقدار وزنی که حیوان در مدت ۲۴ ساعت اولیه بعد از تزریق لیپوپلی ساکارید از دست داده است، به طور تقریبی معادل با مقدار وزنی است که در ۴ روز بعد از دست داده است. البته با قاطعیت نمی توان

References

1. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(11): 1703-18.
2. Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399(Suppl): A23-A31.
3. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of neural science. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2000.
4. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3): 399-411.
5. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat Rev Immunol* 2005;

- 5(8): 629-40.
6. McGeer EG, McGeer PL. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(5): 741-9.
 7. Rivest S. Molecular insights on the cerebral innate immune system. *Brain Behav Immun* 2003; 17(1): 13-9.
 8. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999; 11(4): 443-51.
 9. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2004; 5(10): 971-4.
 10. Tanaka S, Ide M, Shibusaki T, Ohtaki H, Numazawa S, Shioda S, et al. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. *J Neurosci Res* 2006; 83(4): 557-66.
 11. Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, Plassman BL, McDonald WM, Helms MJ, et al. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 1994; 44(2): 227-32.
 12. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, et al. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16(4): 523-30.
 13. Sun WH, Chen GS, Ou XL, Yang Y, Luo C, Zhang Y, et al. Inhibition of COX-2 and activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma synergistically inhibits proliferation and induces apoptosis of human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Lett* 2009; 275(2): 247-55.
 14. Quan N, Sundar SK, Weiss JM. Induction of interleukin-1 in various brain regions after peripheral and central injections of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol* 1994; 49(1-2): 125-34.
 15. McGeer EG, McGeer PL. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. *Exp Gerontol* 1998; 33(5): 371-8.
 16. Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA, Yen SH, Brosnan C. Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia* 1993; 7(1): 75-83.
 17. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002; 323(1-2): 59-72.
 18. Quan N1, He L, Lai W, Shen T, Herkenham M. Induction of IkappaBalpha mRNA expression in the brain by glucocorticoids: a negative feedback mechanism for immune-to-brain signaling. *J Neurosci*. 2000; 20(17): 6473-7.
 19. Cakala M, Malik AR, Strosznajder JB. Inhibitor of cyclooxygenase-2 protects against amyloid beta peptide-evoked memory impairment in mice. *Pharmacol Rep* 2007; 59(2): 164-72.
 20. Oryan Sh, Nazari-Serenjeh M, Bagherpoor-Zarchi M, Khodaghali F, Nabiuni M, Shahzamani K. Effect of intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS) on apoptosis, memory and Alzheimer's disease processes in the hippocampus of male wistar rats in a time-dependent manner. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(285): 650-9. [In Persian].
 21. Loscher CE, Donnelly S, Mills KH, Lynch MA. Interleukin-1beta-dependent changes in the hippocampus following parenteral immunization with a whole cell pertussis vaccine. *J Neuroimmunol* 2000; 111(1-2): 68-76.
 22. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Neuroprotective actions of eicosapentaenoic acid on lipopolysaccharide-induced dysfunction in rat hippocampus. *J Neurochem* 2004; 91(1): 20-9.
 23. Zimmermann KC, Bonzon C, Green DR. The machinery of programmed cell death. *Pharmacol Ther* 2001; 92(1): 57-70.

Effect of Lipopolysaccharide in Inflammation of the Brain and Induction of Alzheimer's Disease in Male Wistar Rat

Morteza Nazari-Serenjeh MSc¹, Sharbanoo Oryan PhD², Kiana Shahzamani PhD³

Original Article

Abstract

Background: Alzheimer's disease is a disease of the nerve cells that is associated with neurodegeneration; including the weakening of nerve cells, as the cells show inflammatory activities. In this research, the effects of lipopolysaccharide (LPS) in inflammation in the rat hippocampus, as well as its effect on cell death were studied.

Methods: The effects of intraperitoneal injection of lipopolysaccharide in the development of inflammation in the nerve cells in the hippocampus of Wistar rats with the weight of 230-250 g was assessed via measuring the levels of inflammatory factors [interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α)] using Western blot analysis. The study of cell death was done using Hematoxylin and Eosin staining (H&E) in a time-dependent manner at 12, 24, 48, 72 and 120 hours after the injection.

Findings: The amounts of inflammatory proteins, IL-1 β and TNF- α , increased time-dependently as compared to the control group. The stained tissue confirmed the cell death. All the results were significant at the level of $P < 0.001$.

Conclusion: Lipopolysaccharide causes inflammation and neuronal cell death in the hippocampus in the brain of male Wistar rats; which is a time-dependent apoptosis in these cells and induces development of Alzheimer's process, then.

Keywords: Alzheimer's disease, Inflammation, Lipopolysaccharide

Citation: Nazari-Serenjeh M, Oryan Sh, Shahzamani K. **Effect of Lipopolysaccharide in Inflammation of the Brain and Induction of Alzheimer's Disease in Male Wistar Rat.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(354): 1701-9

1- Department of Animal Physiology, School of Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Animal Physiology, School of Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, Lorestan University, Khorramabad, Iran

Corresponding Author: Morteza Nazari-Serenjeh MSc, Email: mortezanazariserenjeh@gmail.com

مقایسه‌ی اثربخشی محلول پدوفیلین ۲۵ درصد با کرایوتراپی در درمان زگیل تناسلی زنان

دکتر پریچهر کفایی^۱، مریم‌السادات ترابی‌پور^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: زگیل تناسلی یک بیماری شایع قابل انتقال از راه جنسی است. با توجه به علایم ناخوشایند بیماری، شانس انتقال بالا و احتمال بروز دیسپلازی و بدخیمی، درمان بیماران ضروری به نظر می‌رسد. روش‌های متعددی جهت درمان زگیل تناسلی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از بین روش‌های درمانی موجود، پودوفیلین و کرایوتراپی شایع‌ترین درمان‌های مورد استفاده هستند. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثربخشی دو روش درمانی و تعیین روش ارجح برای درمان زنان مبتلا به زگیل تناسلی بود.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی زنان مبتلا به زگیل تناسلی خارجی مراجعه کننده به کلینیک خاتم‌الانبیای (ص) شهر یزد بین سال‌های ۱۳۹۱-۹۲ انجام شد. در مجموع، ۶۰ نفر وارد مطالعه شدند که ۳۰ بیمار تحت درمان با کرایوتراپی و ۳۰ بیمار تحت درمان با محلول پدوفیلین ۲۵ درصد قرار گرفتند. بیماران به صورت هفتگی تا بهبود کامل ضایعات، تحت معاینه و درمان قرار داشتند و مصرف دارو هفته‌ای یک بار تا پاک شدن کامل ضایعات و یا حداکثر دوره‌ی ۶ هفته‌ای ادامه داشت. در هر جلسه، میزان بهبودی، تعداد ضایعات و عوارض جانبی احتمالی در پرسش‌نامه‌ای که بدین منظور طراحی شده بود، ثبت می‌شد.

یافته‌ها: در مجموع، ۶۰ نفر در محدوده‌ی سنی ۵۱-۱۷ سال بررسی شدند که ۵۳ نفر از آن‌ها متأهل و ۷ نفر مجرد بودند. از لحاظ وضعیت ابتلای زوجین، ۲۱ نفر مبتلا و ۳۲ نفر غیر مبتلا بودند. در معاینه‌ی اولیه که از هر بیمار صورت گرفت، ۳۶ نفر (۶۰/۰ درصد) درگیری در ناحیه‌ی ژنیتال، ۱۰ نفر (۱۶/۷ درصد) درگیری در ناحیه‌ی آنال و ۱۴ نفر (۲۳/۳ درصد) درگیری هر دو ناحیه‌ی آنال و ژنیتال داشتند. متوسط زمان بهبود کامل ضایعات، ۲/۹ هفته برای پودوفیلین و ۳/۴ هفته در گروه کرایوتراپی بود. در مجموع، ۴۶/۶ درصد از گروه کرایوتراپی و ۲۳/۰ درصد در گروه پدوفیلین عارضه‌دار شدند که بیشترین شیوع عوارض در هر دو درمان یک هفته بعد از درمان بود.

نتیجه‌گیری: میزان جلسات درمانی مورد نیاز در گروه کرایوتراپی بیش از گروه پدوفیلین بود؛ به طوری که می‌توان نتیجه گرفت که محصول پودوفیلین در درمان زگیل تناسلی، مؤثرتر از کرایوتراپی است و عوارض و احتمال عود کمتری نسبت به کرایوتراپی با نیتروژن مایع دارد.

واژگان کلیدی: کرایوتراپی، پدوفیلین، زگیل تناسلی

ارجاع: کفایی پریچهر، ترابی‌پور مریم‌السادات. مقایسه‌ی اثربخشی محلول پدوفیلین ۲۵ درصد با کرایوتراپی در درمان زگیل تناسلی

زنان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۴): ۱۷۱۰-۱۷۱۰

۱- استادیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران

مقدمه

زگیل تناسلی یک بیماری شایع قابل انتقال از راه جنسی است. این بیماری ثانویه به عفونت با ویروس HPV (Human papillomavirus) است. تظاهرات عفونت با این ویروس به دو گروه تقسیم می‌شود:

۱- عفونت با خطر پایین (زگیل تناسلی) که در ۹۰ درصد موارد روی می‌دهد و عامل ایجاد آن HPV 6,11 می‌باشد.

۲- عفونت با خطر بالا (سرطان، دیسپلازی) که عامل آن HPV 16,18 است (۱-۲).

ابتلا به زگیل تناسلی به شکل پاپول‌های پهن تا توده‌های لوبوله‌ی برآمده به رنگ پوست و یا صورتی رنگ است که می‌تواند بدون علایم بالینی و یا همراه با سوزش، خارش و ترشح باشد. در یک متا آنالیز که در سال ۲۰۰۷ انجام شد، ۱۵۷،۸۷۹ زن با سیتولوژی سرویکال طبیعی مورد بررسی قرار گرفتند؛ این مطالعه، شیوع HPV در سراسر جهان را به طور تقریبی ۱۰ درصد گزارش کرده است (۳).

در ایران، مطالعه‌ای در خصوص شیوع زگیل تناسلی با بررسی پرونده‌های یک درمانگاه انجام شد، که از بین ۱۳۲ پرونده‌ی مربوط به زگیل، ۱۹ پرونده مربوط به زگیل تناسلی بود (۴).

با توجه به علایم ناخوشایند بیماری، شانس انتقال بالا و احتمال بروز دیس‌پلازی و بدخیمی، درمان بیماران ضروری به نظر می‌رسد. روش‌های متعددی جهت درمان زگیل تناسلی مورد استفاده قرار گرفته است که شامل درمان‌های موضعی (پدوفیلین، تری‌کلرواستیک اسید، ۵-فلوئورو اوراسیل، ایمی‌کوآد، تزریق موضعی اینترفرون آلفا و بلئومایسین) و

روش‌های تخریبی از قبیل لیزر درمانی، کرایوتراپی، الکتروکوتر و برداشتن ضایعه می‌باشد (۵-۶). از بین روش‌های درمانی موجود، پدوفیلین و کرایوتراپی شایع‌ترین درمان‌های مورد استفاده هستند (۷).

با وجود مطالعات بسیار در زمینه‌ی درمان زگیل تناسلی، مدرکی دال بر یافتن مناسب‌ترین روش درمانی وجود ندارد (۶). در بررسی Bashi بر روی ۵۷۲ بیمار، اثربخشی کرایوتراپی و پدوفیلین مقایسه شد. میزان بهبودی در گروه پدوفیلین ۵۱ و در گروه کرایوتراپی ۷۹ درصد و تعداد جلسات درمانی مورد نیاز در گروه پدوفیلین بیش از گروه کرایوتراپی بود (۸).

در کارآزمایی بالینی Stone و همکاران، ۴۵۰ بیمار مبتلا به زگیل تناسلی به صورت تصادفی با استفاده از پدوفیلین، کرایوتراپی و الکتروکوتر تحت درمان قرار گرفتند که بهبودی کامل ضایعات به ترتیب ۴۱، ۷۹ و ۹۴ درصد گزارش شد (۹).

در کارآزمایی بالینی لایق و همکاران بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به زگیل تناسلی، بیماران به صورت تصادفی با محلول پدوفیلین یا کرایوتراپی درمان شدند. زمان متوسط بهبودی کامل ضایعات، ۳/۹ هفته برای پدوفیلین و ۴/۹ هفته در گروه کرایوتراپی بود. میزان و اکثس‌های التهابی موضعی و عود ضایعات در گروه کرایوتراپی بیش از گروه پدوفیلین گزارش شد (۱۰).

در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰۹ بیمار، روش‌های درمانی معمول مورد استفاده برای زگیل تناسلی را بررسی نمود، سه چهارم بیماران تحت درمان با پدوفیلین و کرایوتراپی بهبود پیدا کردند. همچنین، بیماران تحت درمان با پدوفیلین، نیاز به دوره‌ی درمانی طولانی‌تر داشتند (۷).

ضایعات تعریف گردید. بیمارانی که در طی ۶ هفته از شروع درمان، ضایعات آن‌ها به طور کامل حذف شده بود، تحت عنوان بهبودی کامل تعریف شدند. بهبودی نسبی در صورت حذف بیش از ۷۵ درصد ضایعات بود و در صورتی که بهبودی کمتر از ۷۵ درصد بود و یا دوره‌ی درمانی بیش از ۶ هفته طول می‌کشید، عدم بهبودی و یا شکست درمان تلقی گردید.

کرایوتراپی با استفاده از نیتروژن مایع صورت گرفت که با استفاده از اپلیکاتور بر روی ضایعات مالیده شد. مدت زمان انجام کرایوتراپی تا زمان سفید شدن کل ضایعه و ۱ میلی‌متر از حاشیه‌ی آن بود و برای هر ضایعه یک بار انجام گردید.

در گروه دوم، محلول پدوفیلین ۲۵ درصد با استفاده از اپلیکاتور بر روی ضایعات مالیده شد. قبل از استفاده از دارو، اطراف ضایعه با کرم زینک اکساید پوشانده و به بیماران توصیه شد که ۴ ساعت بعد موضع را به طور کامل شستشو دهند.

در نهایت، آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون‌های χ^2 ، ضریب همبستگی Pearson و Regression، در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع ۶۰ زن مبتلا به زگیل تناسلی خارجی در محدوده‌ی سنی ۵۱-۱۷ سال بررسی شدند که از این میان، ۵۳ نفر متأهل و ۷ نفر مجرد بودند. همچنین، از لحاظ وضعیت ابتلای زوجین، ۲۱ نفر مبتلا و ۳۲ نفر غیرمبتلا بودند. مدت زمان شروع ضایعات در ۴۳ نفر (۷۱/۷ درصد) کمتر

در مطالعات قبلی انجام شده در دو مورد کرایوتراپی به عنوان روش ارجح و در یک مورد که به تازگی در ایران انجام شده است، پدوفیلین به عنوان روش مناسب با اثرات جانبی کمتر معرفی شده‌اند (۸-۱۰). با توجه به تناقض موجود و اهمیت موضوع، این مطالعه با هدف تعیین اثربخشی دو روش درمانی و توصیه‌ی روش ارجح برای درمان زنان مبتلا به زگیل تناسلی در ایران انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۰ زن مبتلا به زگیل تناسلی خارجی مراجعه کننده به کلینیک خاتم‌الانبیای (ص) شهر یزد در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ انجام گرفت.

این افراد به صورت تصادفی، به دو گروه تقسیم شدند. ۳۰ بیمار تحت درمان با کرایوتراپی و ۳۰ بیمار تحت درمان با محلول پدوفیلین ۲۵ درصد قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود زگیل تناسلی خارجی در نواحی ژنیتال و آنال و جنسیت مؤنث بیماران و معیارهای خروج از مطالعه شامل سن زیر ۱۵ سال، حاملگی و شیردهی بودند.

در ابتدای مطالعه، اطلاعات مربوط به بیماران از قبیل سن، مدت زمان شروع بیماری، درگیری یا عدم درگیری زوج و یافته‌های معاینه‌ی بالینی از قبیل محل درگیری و تعداد ضایعات ثبت شد. بیماران به صورت هفتگی تا بهبود کامل ضایعات به مدت ۶ هفته تحت درمان قرار گرفتند و در هر جلسه، میزان بهبودی، تعداد ضایعات و عوارض جانبی احتمالی ثبت شد. میزان بهبودی بر اساس کاهش تعداد

کرایوتراپی ۲۵ و برای پدوفیلین ۱۰۰ درصد بود. در این مطالعه، همچنین عوارض درمان با دو روش مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس پاسخ‌های بیماران، سه عارضه‌ی «درد و سوزش»، «سوزش» و «درد و تورم» مطرح شد و در کل، ۴۶/۶ درصد از نمونه‌های گروه کرایوتراپی عارضه‌دار شدند؛ شایع‌ترین عارضه «درد و سوزش» با شیوع ۸۰/۰ درصد و دومین عارضه‌ی شایع، «درد و تورم» با شیوع ۱۷/۵ درصد بود. در گروه پدوفیلین ۲۳/۰ درصد از نمونه‌ها عارضه داشتند که در معاینه‌ی هفته‌ی سوم همگی بهبود پیدا کردند.

بحث

مطالعات متعددی جهت بررسی استفاده از کرایوتراپی و پدوفیلین و مقایسه‌ی اثربخشی آنان در درمان زگیل تناسلی انجام گرفته است.

از ۳ ماه، ۱۲ نفر (۲۰/۰ درصد) ۳-۶ ماه و ۵ نفر (۸/۳ درصد) بیش از ۶ ماه بود.

در معاینه اولیه که از هر بیمار صورت گرفت، اطلاعات مربوط به محل درگیری و تعداد ضایعات ثبت شد. ۳۶ نفر (۶۰ درصد) درگیری در ناحیه‌ی ژنیتال، ۱۰ نفر (۱۶/۷ درصد) در ناحیه‌ی آنال و ۱۴ نفر (۲۳/۳ درصد) درگیری در هر دو داشتند.

همچنین، از نظر تعداد ضایعات، ۲۶ نفر (۴۳/۳ درصد) ۲-۵ ضایعه، ۲۱ نفر (۳۵/۰ درصد) ۶-۱۰ ضایعه، ۸ نفر (۱۳/۳ درصد) ۱۱-۲۰ ضایعه و ۵ نفر (۸/۳ درصد) بیش از ۲۰ ضایعه داشتند.

بر اساس جداول ۱ و ۲، بیشترین پاسخ درمانی در هر هفته مربوط به گروه پدوفیلین و این تفاوت، به خصوص در هفته‌های سوم و پنجم بارزتر بود؛ در هفته‌ی سوم میزان بهبودی برای پدوفیلین ۶۸/۲ و برای کرایوتراپی ۲۴ درصد و در هفته‌ی پنجم برای

جدول ۱. توزیع فراوانی نحوه‌ی پاسخ به درمان در هر یک از روش‌های درمانی در طی هفته‌های ۱-۳

مقدار P	روش درمان		کرایوتراپی تعداد (درصد)	پدوفیلین تعداد (درصد)	جمع کل تعداد (درصد)
	پاسخ درمانی	بهبود یافته			
۰/۰۰۹	معاینه یک هفته پس از درمان	بهبود یافته	۱ (۳/۳)	۲ (۶/۷)	۳ (۵/۰)
		بهبود نسبی	۲۱ (۷۰/۰)	۲۸ (۹۳/۳)	۴۹ (۸۱/۷)
		عدم بهبودی	۸ (۲۶/۷)	۰ (۰)	۸ (۱۳/۳)
		جمع کل	۳۰ (۱۰۰)	۳۰ (۱۰۰)	۶۰ (۱۰۰)
۰/۱۱۰	معاینه دو هفته پس از درمان	بهبود یافته	۴ (۱۳/۸)	۶ (۲۱/۴)	۱۰ (۱۷/۵)
		بهبود نسبی	۲۱ (۷۲/۴)	۲۲ (۷۸/۶)	۴۳ (۷۵/۴)
		عدم بهبودی	۴ (۱۳/۸)	۰ (۰)	۴ (۷/۱)
		جمع کل	۲۹ (۱۰۰)	۲۸ (۱۰۰)	۵۷ (۱۰۰)
۰/۰۰۵	معاینه سه هفته پس از درمان	بهبود یافته	۶ (۲۴/۰)	۱۵ (۶۸/۲)	۲۱ (۴۴/۷)
		بهبود نسبی	۱۵ (۶۰/۰)	۷ (۳۱/۸)	۲۲ (۴۶/۸)
		عدم بهبودی	۴ (۱۶/۰)	۰ (۰)	۴ (۸/۵)
		جمع کل	۲۵ (۱۰۰)	۲۲ (۱۰۰)	۴۷ (۱۰۰)

جدول ۲. توزیع فراوانی نحوه‌ی پاسخ به درمان در هر یک از روش‌های درمانی در طی هفته‌های ۳-۶

مقدار P	جمع کل		کرایوترابی		روش درمان	
	تعداد (درصد)	پدوفیلین تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	کرایوترابی تعداد (درصد)	روش درمان	پاسخ درمانی
۰/۴۱۰	۱۶ (۶۱/۵)	۵ (۷۱/۴)	۱۱ (۵۷/۹)	۱۱ (۵۷/۹)	بهبود یافته	معاینه چهار هفته پس از درمان
	۶ (۲۳/۱)	۲ (۲۸/۶)	۴ (۲۱/۱)	۴ (۲۱/۱)	بهبود نسبی	
	۴ (۱۵/۴)	۰ (۰)	۴ (۲۱/۱)	۴ (۲۱/۱)	عدم بهبودی	
	۲۶ (۱۰۰)	۷ (۱۰۰)	۱۹ (۱۰۰)	۱۹ (۱۰۰)	جمع کل	
۰/۱۵۰	۴ (۴۰/۰)	۲ (۱۰۰)	۲ (۲۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	بهبود یافته	معاینه پنج هفته پس از درمان
	۴ (۴۰/۰)	۰ (۰)	۴ (۵۰/۰)	۴ (۵۰/۰)	بهبود نسبی	
	۲ (۲۰/۰)	۰ (۰)	۲ (۲۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	عدم بهبودی	
	۱۰ (۱۰۰)	۲ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)	جمع کل	
-----	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	بهبود یافته	معاینه شش هفته پس از درمان
	۵ (۸۳/۳)	۰ (۰)	۵ (۸۳/۳)	۵ (۸۳/۳)	بهبود نسبی	
	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۱ (۱۶/۷)	۱ (۱۶/۷)	عدم بهبودی	
	۶ (۱۰۰)	۰ (۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	جمع کل	

در یک کارآزمایی بالینی مشابه که توسط لایق و همکاران بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به زگیل تناسلی انجام شد، مصرف دارو (محلول پدوفیلین و کرایوترابی) هفته‌ای یک بار تا پاک شدن کامل ضایعات و یا حداکثر دوره ۸ هفته‌ای ادامه داشت (۱۰)؛ اما در مطالعه‌ی حاضر بیماران تا ۶ هفته بعد از درمان پی‌گیری شدند.

در مطالعه‌ی لایق و همکاران، زمان متوسط بهبودی کامل ضایعات ۳/۹ هفته (۷-۱ هفته) برای پدوفیلین و ۴/۹ هفته (۹-۱ هفته) در گروه سرما درمانی بود (۱۰) که به طور تقریبی، با نتیجه‌ی به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد؛ به طوری که در این مطالعه، متوسط بهبود کامل ضایعات ۲/۹ هفته برای پدوفیلین و ۳/۴ هفته در گروه کرایوترابی بود. همچنین، مشابه مطالعه‌ی حاضر، میزان واکنش‌های التهابی موضعی و

در مطالعه‌ی Bashi بر روی ۵۷۲ بیمار، میزان بهبودی در گروه پدوفیلین ۵۱ و در گروه کرایوترابی ۷۹ درصد بود (۸). همچنین، در کارآزمایی بالینی Stone و همکاران بر روی ۴۵۰ بیمار مبتلا به زگیل تناسلی، بهبودی کامل ضایعات با درمان با پدوفیلین، کرایوترابی و الکتروکوتر به ترتیب ۴۱، ۷۹ و ۹۴ درصد گزارش شد (۹). این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد.

اگر چه مطالعه‌ی حاضر از لحاظ تعداد نمونه با مطالعه‌های Bashi (۸) و Stone و همکاران (۹) تفاوت عمده‌ای داشت، اما با مطالعه‌ی مشابه که در ایران انجام شده بود، مطابقت داشت. از لحاظ نتیجه‌ی نهایی مقایسه دو روش درمان، میزان بهبودی در گروه پدوفیلین ۱۰۰ (بهبود تمام نمونه‌ها) و در گروه کرایوترابی ۸۰ درصد بود (۹-۱۰).

کرایوتراپی تحمل می‌شود.

طبق نتایج به دست آمده، میزان جلسات درمانی مورد نیاز در گروه کرایوتراپی بیش از گروه پدوفیلین بوده است؛ به طوری که می‌توان گفت که محصول پدوفیلین در درمان زگیل تناسلی مؤثرتر از کرایوتراپی بوده و عوارض و احتمال عود کمتری نسبت به کرایوتراپی با نیتروژن مایع دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دانشجویی جهت دریافت درجه‌ی دکترای عمومی می‌باشد و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شده است. نویسندگان این مقاله از زحمات بی‌دریغ جناب آقای دکتر محمود وکیلی جهت آنالیز آماری این طرح و همفکری و همکاری سرکار خانم دکتر فریده دهقانی سپاسگزاری می‌کنند.

عوارض درمانی در گروه کرایوتراپی بیش از گروه پدوفیلین گزارش شده بود (۱۰).

در مطالعه‌ی Sherrard و Riddell (۷) مشابه پژوهش Bashi (۸)، میزان جلسات درمانی مورد نیاز در گروه پدوفیلین بیش از گروه کرایوتراپی بود، در حالی که نمونه‌های مطالعه‌ی حاضر در گروه پدوفیلین تا پایان هفته‌ی پنجم بهبودی کامل به دست آوردند و میزان جلسات مورد نیاز در گروه کرایوتراپی بیشتر بود.

بر اساس نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر، در مجموع ۴۶/۶ درصد از نمونه‌های گروه کرایوتراپی و ۲۳ درصد از نمونه‌های گروه پدوفیلین عارضه‌دار شدند (که شایع‌ترین عارضه درد و سوزش با شیوع ۸۰ درصد بود). بنا بر این، میزان عارضه‌دار شدن در گروه پدوفیلین نصف گروه کرایوتراپی بوده است که می‌توان نتیجه گرفت پدوفیلین بهتر از

References

1. Tramujas da Costa e Silva, de Lima Ferreira LC, Santos GF, Goncalves Guimaraes RA, Botinelly FL, Barbosa Cabral CR, et al. High-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in renal graft recipients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1470-5.
2. Juckett G, Hartman-Adams H. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician* 2010; 82(10): 1209-13.
3. de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7): 453-9.
4. Pazhouhan P, Aziz-Jalali MH. The frequency of patients with condyloma acuminata referred to the Dermatology Clinic of Hazrat Rasoul Akram Hospital. Tehran, Iran: Iran University of Medical Sciences; [MD Thesis]. 2002. [In Persian].
5. Bakardzhiev I, Kovachev E. Comparative assessment of the methods of treatment of Condylomata acuminata. *Akush Ginekol (Sofia)* 2011; 50(4): 45-51. [In Bulgarian].
6. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). *Australas J Dermatol* 1998; 39(Suppl 1): S2-S4.
7. Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J STD AIDS* 2007; 18(6): 365-8.
8. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol* 1985; 24(8): 535-6.
9. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy,

and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66(1): 16-9.
10. Layegh P, Pezeshkpoor F, Emam-gholy P,

Shakeri MT. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital wart. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2007; 10(2): 133-7. [In Persian].

Comparing the Efficacy of Cryotherapy with 25% Solution of Podophyllin in the Treatment of Genital Warts in Women

Parichehr Kafaie MD¹, Maryam-Sadat Torabipour²

Original Article

Abstract

Background: Genital wart is a common sexually transmitted disease (STD). Because of the unpleasant symptoms, chances of transmission and high risk of dysplasia and malignancy, the treatment is necessary. Several methods are used for the treatment of genital warts that the most common ones are podophyllin and cryotherapy. This study aimed to compare the efficacy of these two methods and determine the best approach to treat women with genital warts.

Methods: This was a clinical trial study on women with external genital warts referred to Khatam al Anbiya clinic, Yazd, Iran, during the years 2012-2013. From 60 enrolled patients, 30 were treated with cryotherapy and 30 with 25% solution of podophyllin. Each method was done once a week to complete the clearance of lesions, or the maximum period of 6 weeks. Patients were clinically examined on a weekly basis and were treated to a full recovery of lesions. In each session, the recovery rate, the number of lesions and possible side effects were recorded in a questionnaire.

Findings: 60 patients in the age range of 17 to 51 years were enrolled; 53 were married, and 7 were single. In the initial examination, 36 patients (60.0%) were engaged in the genital area, 10 (16.7%) in anal region and 14 (23.3%) in both the anal and genital areas. The mean time full recovery of lesions was 2.9 weeks in podophyllin and 3.4 weeks in cryotherapy groups. 46.6% of patients in cryotherapy group and 23% in the podophyllin group had complication. The highest incidence of complications in both treatment groups was one week after the initiation of treatment.

Conclusion: Based on the results, the cryotherapy group required more therapeutic sessions than podophyllin group. It can be concluded that cryotherapy is more effective than podophyllin solution in the treatment of genital warts and has low complication and recurrence rate compared to cryotherapy with liquid nitrogen.

Keywords: Cryotherapy, Podophyllin, Genital wart

Citation: Kafaie P, Torabipour MS. Comparing the Efficacy of Cryotherapy with 25% Solution of Podophyllin in the Treatment of Genital Warts in Women. J Isfahan Med Sch 2015; 33(354): 1710-7

1- Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Corresponding Author: Maryam-Sadat Torabipour, Email: maryam.torabipour@yahoo.com

بررسی روند ۵ ساله‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت در استان اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۳

دکتر فرزاد قشلاقی^۱، دکتر نسترن ایزدی مود^۱، دکتر علی سلیمان‌پور^۲، دکتر گیتا منتظری^۳،
معصومه رحمانی جویباری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مسمومیت‌ها در تمامی جوامع یک مشکل بهداشتی روانی عمده به شمار می‌آیند و یکی از شایع‌ترین علل فوت می‌باشند. همچنین، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که شیوع مسمومیت به ویژه مسمومیت با مواد مخدر، در طی دهه‌های اخیر روند افزایشی داشته است. هدف از این مطالعه، بررسی روند ۵ ساله‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت در سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۳ در استان اصفهان بود.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی مقطعی، ۱۵۹۰ پرونده‌ی فوت ناشی از مسمومیت ارجاع شده به مرکز پزشکی قانونی اصفهان، در بازه‌ی زمانی ۱۳۸۹-۱۳۹۳ بررسی شد و موارد بروز مسمومیت سالیانه و عوامل مرتبط با آن، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا پایان سال ۱۳۹۳، از مجموع ۱۵۹۰ مورد مسمومیت منجر به فوت، ۸۳/۱ مورد را مردان تشکیل می‌دادند و نحوه‌ی مسمومیت در ۹۵۵ نفر (۶۰/۱ درصد)، عمدی بود. فراوانی موارد مسمومیت در طی این ۵ سال، به ترتیب ۳۷۳، ۳۵۳، ۲۸۰، ۳۳۳ و ۲۵۱ مورد بود و اختلاف معنی‌داری در میزان بروز بر حسب سال مورد بررسی، دیده نشد. اما، علت ایجاد مسمومیت، بر حسب سال مورد بررسی، اختلاف معنی‌دار داشت ($P = ۰/۰۰۱$)؛ به طوری که، مسمومیت با ماده‌ی مخدر در سال ۸۹ با فراوانی ۲۶/۳ درصد، کمترین شیوع و در سال ۹۲، با فراوانی ۴۷/۱ درصد، بالاترین شیوع را داشت.

نتیجه‌گیری: مرگ و میر به علت مسمومیت‌ها در استان اصفهان دارای شیوع بالایی بوده و مسمومیت با مواد مخدر، روند افزایشی داشته است. انجام اقدامات پیش‌گیرانه‌ی لازم از سوی دستگاه‌های اجرایی ذی‌ربط و ارتقای سطح آگاهی جامعه، در این زمینه، ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: مسمومیت، فوت، مواد مخدر

ارجاع: قشلاقی فرزاد، ایزدی مود نسترن، سلیمان‌پور علی، منتظری گیتا، رحمانی جویباری معصومه. **بررسی روند ۵ ساله‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت در استان اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۳.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۴): ۱۷۱۸-۱۷۲۹

مقدمه

مسمومیت به عنوان «تماس فرد (به صورت بلع، تزریق یا استنشاق) با ماده‌ای که توانایی ایجاد یک آسیب به نسبت جدی را داشته باشد»، تعریف

می‌شود (۱).

مسمومیت‌ها به دو دسته‌ی دارویی و غیر دارویی تقسیم می‌شوند. از شایع‌ترین مسمومیت‌های دارویی، می‌توان به داروهای ضد تشنج مانند فنی‌توئین،

۱- استاد، گروه پزشکی قانونی و مسمومیت‌ها، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- پزشک عمومی، سازمان پزشکی قانونی اصفهان، اصفهان، ایران

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

مختلف اعم از ناخوشی خفیف تا بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و یا مرگ می‌شوند که بار اقتصادی و بهداشت جسمی و روانی زیادی را بر جامعه، خانواده و فرد تحمیل می‌کند. بهترین راه مقابله با این معضل، به کارگیری اقدامات پیش‌گیرانه است (۱۴-۱۱).

در کشورهای در حال توسعه، مواجهه با سم، یکی از مهم‌ترین علل بیماری‌های حاد پزشکی می‌باشد؛ به طوری که مسمومیت عمدی، علت بیش از ۶۰ درصد مرگ در کل موارد مسمومیت در آسیا بوده است (۱۵). با توجه به در دسترس بودن ترکیبات خطرناک و سمی و نیز انواع مختلف داروها، افرادی که اقدام به خودکشی می‌کنند، ترجیح می‌دهند با بلع دارو و سموم مرگ به نسبت آرامی داشته باشند و این روش بیش از سایر روش‌های خودکشی استفاده می‌شود (۱۶). در مطالعه‌ای در اصفهان نیز ۹۵ درصد موارد خودکشی، از طریق بلع داروها و سموم بوده است (۱۷).

با توجه به وجود تفاوت فرهنگی و بافت منطقه‌ای در کشور و تأثیر پذیری مسمومیت‌ها از عوامل محیطی و نیز به دلیل فراوانی و در دسترس بودن داروها و مواد شیمیایی سمی و همچنین سوء مصرف و یا اعتیاد به مواد مخدر در شهرهای مختلف کشور، که منجر به بروز مسمومیت فراوان شده است، به نظر می‌رسد مطالعه در خصوص بررسی اپیدمیولوژیک مسمومیت در مناطق مختلف کشور، ضروری باشد. با توجه به این که بهترین اقدام جهت کاستن از بار اقتصادی و جسمی و روانی مسمومیت، پیش‌گیری است، دانستن الگوی تغییرات عوامل مؤثر بر میزان مسمومیت و مرگ و میر ناشی از آن، کمک بسیار زیادی به اعضای بخش سلامت جهت انجام پیش‌بینی‌های لازم و انجام اقدامات پیش‌گیرانه

کاربامازپین و والپروات سدیم اشاره کرد (۲). از آن جا که مصرف این داروها اغلب در افرادی است که خود به عوارض مغزی چون تشنج و یا اختلالات روانی چون اختلالات دوقطبی مبتلا هستند، سوء استفاده و مسمومیت با آن‌ها به فراوانی دیده می‌شود (۳). مسمومیت با این داروها، به دلیل نزدیک بودن دوز درمانی و سمی آن‌ها به یکدیگر، بسیار خطرناک بوده، منجر به عوارض قلبی، مغزی، گوارشی، کلیوی، اندوکراین و خونی شدیدی می‌گردد؛ که گاه غیر قابل برگشت و حتی کشنده می‌باشد. مرگ و میر ناشی از این داروها، به واسطه‌ی اختلالات الکترولیتی مانند هیپوکالمی و هیپرکالمی و همچنین هیپوناترمی و هیپرناترمی صورت می‌گیرد (۴).

از دیگر موارد مسمومیت حاد منجر به مرگ، می‌توان به تزریق وریدی مواد مخدر چون تریاک و هروئین اشاره کرد؛ به طوری که حدود ۱۶-۹ درصد معتادان به عنوان روش اصلی یا فرعی از روش تزریق وریدی استفاده می‌کنند (۵). در حال حاضر، بیش از ۲۰۰۰۰۰ معتاد تزریقی در ایران وجود دارد. هر چند، این آمار طی دهه‌های اخیر روند رو به رشدی را طی کرده است؛ به گونه‌ای که به طور قطع، می‌توان گفت امروزه سوء مصرف تزریقی مواد به مراتب بیشتر از سوء مصرف غیر تزریقی می‌باشد. ضمن این که اپیوئیدها شایع‌ترین علت مسمومیت منجر به فوت در کشور می‌باشند (۱۰-۶).

مسمومیت‌ها در تمامی جوامع یک مشکل بهداشت روانی عمده به شمار می‌آیند و یکی از شایع‌ترین علل مراجعه‌ی بیماران به واحدهای اورژانس می‌باشند. هر ساله، تعداد زیادی از افراد در اثر مسمومیت‌های عمدی و یا اتفاقی دچار مشکلات

و محرز بودن فوت به علت مسمومیت بود. همچنین، مواردی که بر اساس اعلام اولیه، فوت ناشی از مسمومیت بود، اما در بررسی‌های بعدی مشخص شد که علت مرگ مسمومیت نبوده است و همچنین مواردی که امکان رفع نقص پرونده وجود نداشت، از مطالعه خارج گردید.

روش نمونه‌گیری در این مطالعه به شیوه‌ی سرشماری بود و طی آن کلیه‌ی پرونده‌های متوفیان ناشی از مسمومیت که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

به منظور گردآوری داده‌ها، از فرم جمع‌آوری اطلاعات مشتمل بر سال مسمومیت، سن، جنس، وضعیت تأهل، محل زندگی (شهرستان محل زندگی)، سابقه‌ی سوء مصرف مواد، سابقه‌ی اقدام به خودکشی، ماده‌ی مسمومیت‌زا، نحوه‌ی ایجاد مسمومیت، راه مسمومیت، مدت زمان بستری و عارضه‌ی منجر به فوت استفاده شد. تکمیل پرسش‌نامه توسط پژوهشگر اصلی و در محل بایگانی پزشکی قانونی اصفهان انجام شد و اطلاعات مندرج در چک لیست، به طور محرمانه و بدون ذکر مشخصات جمع‌آوری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد پردازش قرار گرفت. توصیف متغیرها با استفاده از شاخص‌های آمار توصیفی مانند فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار انجام شد. جهت بررسی مقایسه‌ای بین متغیرها، از آزمون‌های t و χ^2 استفاده شد.

یافته‌ها

برابر بررسی انجام گرفته، از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا

می‌کند. تغییرات مسمومیت‌های منجر به فوت در کشورهای مختلف از جمله یونان، چین و ترکیه به دست آمده است (۱۹-۱۸).

مسمومیت به عنوان یک مسأله‌ی مهم در بهداشت عمومی و یکی از موارد به نسبت شایع اورژانس‌های پزشکی است؛ به طوری که یکی از متداول‌ترین علل مرگ و میر در بزرگ‌سالان است.

هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی روند مرگ و میر ناشی از مسمومیت در بازه‌ی زمانی ۵ ساله‌ی ۱۳۹۳-۱۳۸۹ در استان اصفهان بود. علاوه بر بررسی روند مرگ و میر ناشی از مسمومیت، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تغییرات ۵ ساله‌ی عوامل اپیدمیولوژیک نظیر سن، جنس، وضعیت تأهل، محل زندگی، سابقه‌ی سوء مصرف مواد، سابقه‌ی اقدام به خودکشی و همچنین عوامل مرتبط با مسمومیت از جمله ماده‌ی مسمومیت‌زا، نحوه‌ی ایجاد مسمومیت، راه مسمومیت، مدت زمان بستری، عوارض مسمومیت و عارضه‌ی منجر به فوت در فوت شدگان انجام شد.

روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۴ در مرکز پزشکی قانونی اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل پرونده‌های فوت ناشی از مسمومیت ارجاع شده به مرکز پزشکی قانونی اصفهان از ابتدای سال ۱۳۸۹ تا پایان سال ۱۳۹۳ بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل پرونده‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت شده در بایگانی پزشکی قانونی در سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۳، وجود اطلاعات کافی در پرونده، عدم منع قانونی برای بررسی پرونده

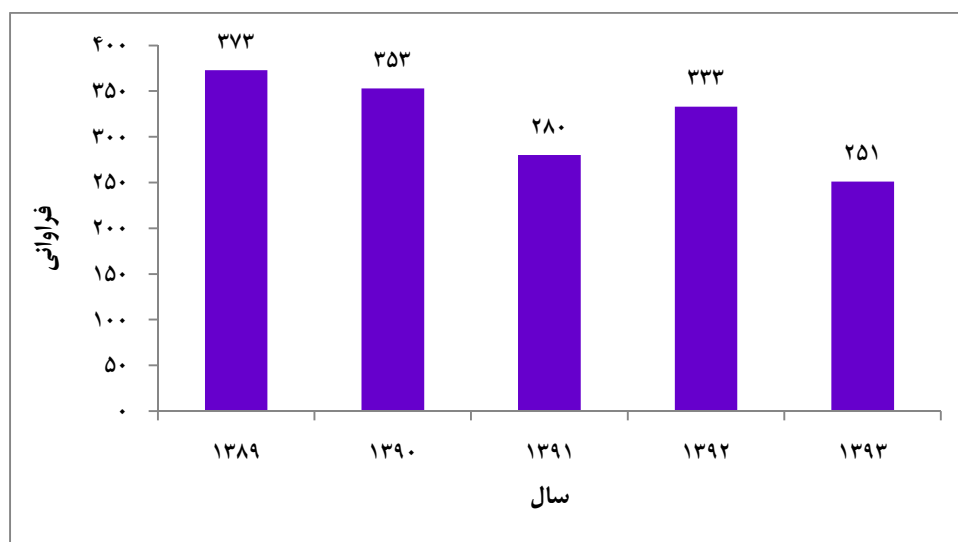
حسب سال، اختلاف معنی‌دار داشت؛ به طوری که در سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰، شایع‌ترین گروه سنی، گروه ۲۹-۲۰ سال بود، اما در سال‌های ۱۳۹۱، ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳، شایع‌ترین موارد فوت به علت مسمومیت، مربوط به گروه سنی ۳۹-۳۰ سال بود. توزیع جنسی متوفیان در طی ۵ سال مطالعه، تفاوت معنی‌دار نداشت، اما توزیع شغلی تفاوت معنی‌دار داشت؛ هر چند که شایع‌ترین شغل متوفیان، در هر ۵ سال، مشاغل آزاد بود، اما آمار مرگ و میر دانشجویان در سال ۱۳۹۰ به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود.

از طرف دیگر، میزان مرگ به علت مسمومیت در زنان خانه‌دار در سال ۱۳۹۲ بالاترین میزان را نسبت به سال‌های دیگر داشت. سطح تحصیلات متوفیان به علت مسمومیت نیز در ۵ سال مورد مطالعه، تفاوت معنی‌دار داشت؛ به طوری که بالاترین میزان مرگ افراد با تحصیلات دانشگاهی در سال ۱۳۹۰ با فراوانی ۱۵ درصد و کمترین آن، مربوط به سال ۱۳۸۹ با فراوانی ۸/۳ درصد بود. بررسی وضعیت تأهل در بین سال‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار نداشت.

پایان سال ۱۳۹۳، در مجموع ۱۵۹۰ مورد مسمومیت منجر به فوت در مرکز پزشکی قانونی اصفهان به ثبت رسیده است. در شکل ۱، فراوانی موارد مسمومیت منجر به فوت بر حسب سال آمده است؛ کمترین و بیشترین موارد مسمومیت، به ترتیب مربوط به سال‌های ۱۳۹۳ و ۱۳۸۹ بود.

در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک بیماران فوت شده به علت مسمومیت به تفکیک سال آمده است. بر اساس این جدول، گروه سنی ۲۹-۲۰ سال، شایع‌ترین گروه سنی بیماران فوت شده بود. همچنین، جنس مرد ۸۳/۱ درصد موارد فوت شده را به خود اختصاص می‌داد. از نظر شغلی نیز مشاغل آزاد، شایع‌ترین شغل در بین فوت شدگان بود و از نظر سطح تحصیلات، بیشترین موارد فوت به علت مسمومیت را افراد با مدرک تحصیلی زیر دیپلم تشکیل می‌دادند. از نظر وضعیت تأهل، افراد مجرد بیشترین آمار فوت به علت مسمومیت را داشتند.

بررسی ویژگی‌های دموگرافیک بیماران بر حسب سال، نشان داد که توزیع سنی بیماران فوت شده بر



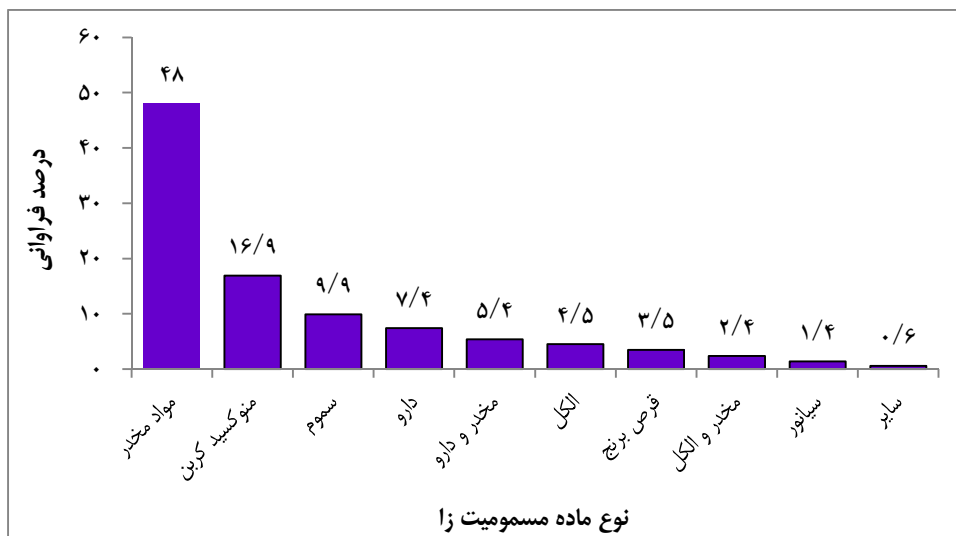
شکل ۱. توزیع فراوانی موارد مسمومیت منجر به فوت طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۹۳

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک متوفیان به علت مسمومیت به تفکیک سال

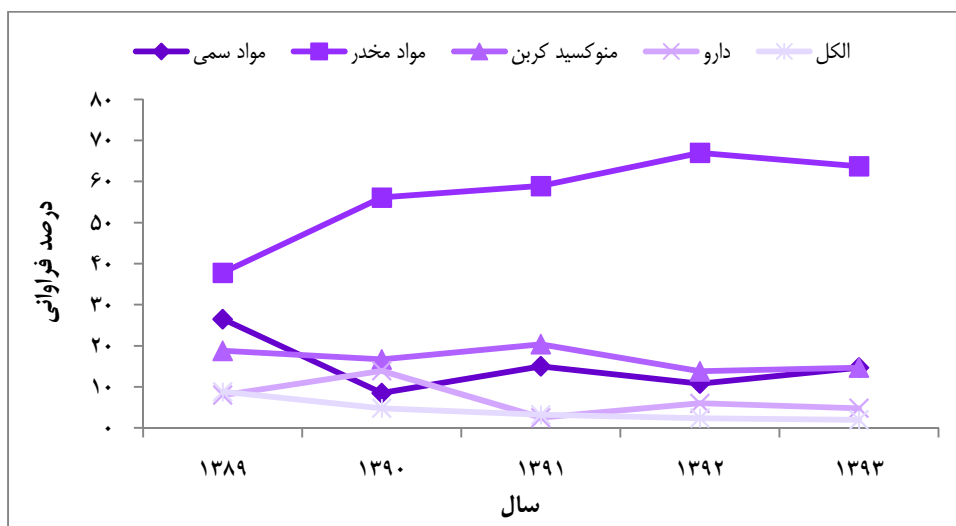
متغیر	سال	کل	۱۳۸۹	۱۳۹۰	۱۳۹۱	۱۳۹۲	۱۳۹۳	مقدار P
سن (سال)	< ۱۰	۳۸ (۲/۴)	۴ (۱/۱)	۱۳ (۳/۷)	۸ (۲/۹)	۱۱ (۳/۳)	۲ (۰/۸)	< ۰/۰۰۱
	۱۰-۱۹	۱۴۲ (۸/۹)	۳۸ (۱۰/۲)	۳۰ (۸/۵)	۱۹ (۶/۸)	۳۳ (۹/۹)	۲۲ (۸/۸)	
	۲۰-۲۹	۴۹۹ (۳۱/۴)	۱۳۳ (۳۵/۷)	۱۰۳ (۲۹/۲)	۹۳ (۳۳/۲)	۹۴ (۲۸/۲)	۷۶ (۳۰/۳)	
	۳۰-۳۹	۴۷۵ (۲۹/۹)	۱۰۴ (۲۷/۹)	۷۹ (۲۲/۴)	۹۶ (۳۴/۳)	۱۱۰ (۳۳/۰)	۸۶ (۳۴/۳)	
	۴۰-۴۹	۲۳۷ (۱۴/۹)	۵۱ (۱۳/۷)	۵۴ (۱۵/۳)	۳۶ (۱۲/۹)	۵۷ (۱۷/۱)	۳۹ (۱۵/۵)	
	≥ ۵۰	۱۵۷ (۹/۹)	۴۳ (۱۱/۵)	۳۲ (۹/۱)	۲۸ (۱۰/۰)	۲۸ (۸/۴)	۲۶ (۱۰/۴)	
	نامشخص	۴۲ (۲/۶)	۰ (۰)	۴۲ (۱۱/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
جنس	مرد	۱۳۲۱ (۸۳/۱)	۳۱۱ (۸۳/۴)	۲۸۰ (۷۹/۳)	۲۳۸ (۸۵/۰)	۲۸۲ (۸۴/۷)	۲۱۰ (۸۳/۷)	۰/۲۹۰
	زن	۲۶۹ (۱۶/۹)	۶۲ (۱۶/۶)	۷۳ (۲۰/۷)	۴۲ (۱۵/۰)	۵۱ (۱۵/۳)	۴۱ (۱۶/۳)	
شغل	دانشجو	۱۰۵ (۶/۶)	۱۴ (۳/۸)	۵۷ (۱۶/۱)	۱۵ (۵/۴)	۸ (۲/۴)	۱۱ (۴/۴)	< ۰/۰۰۱
	کارمند	۷۲ (۴/۵)	۱۸ (۴/۸)	۱۹ (۵/۴)	۱۱ (۳/۹)	۱۲ (۳/۶)	۱۲ (۴/۸)	
	آزاد	۶۱۶ (۳۸/۸)	۱۶۱ (۴۳/۲)	۱۰۶ (۳۰/۰)	۱۰۱ (۳۶/۲)	۱۴۷ (۴۴/۱)	۱۰۱ (۴۰/۲)	
	بی‌کار	۳۲۰ (۲۰/۱)	۵۹ (۱۵/۸)	۷۱ (۲۰/۱)	۶۵ (۲۳/۳)	۷۳ (۲۱/۹)	۵۲ (۲۰/۷)	
	کشاورز	۴۷ (۳/۰)	۱۱ (۲/۹)	۱۱ (۳/۱)	۱۰ (۳/۶)	۱۰ (۳/۰)	۵ (۲/۰)	
	کارگر	۲۱۹ (۱۳/۸)	۶۰ (۱۶/۱)	۳۷ (۱۰/۵)	۴۰ (۱۴/۳)	۴۳ (۱۲/۹)	۳۹ (۱۵/۵)	
	بازنشسته	۴۲ (۲/۶)	۱۲ (۳/۲)	۹ (۲/۵)	۷ (۲/۵)	۶ (۱/۸)	۸ (۳/۲)	
	خانه‌دار	۱۶۹ (۱۰/۶)	۳۸ (۱۰/۲)	۴۳ (۱۲/۲)	۳۱ (۱۰/۱)	۳۴ (۱۰/۲)	۲۳ (۹/۲)	
	بی‌سواد	۱۶۵ (۱۰/۴)	۴۳ (۱۱/۵)	۳۶ (۱۰/۲)	۲۹ (۱۰/۴)	۳۴ (۱۰/۲)	۲۳ (۹/۲)	۰/۰۱۷
تعداد (درصد)	زیر دیپلم	۸۱۹ (۵۱/۵)	۱۹۵ (۵۲/۳)	۱۵۷ (۴۴/۵)	۱۵۱ (۵۳/۹)	۱۷۲ (۵۱/۷)	۱۴۴ (۵۷/۴)	
	دیپلم	۴۴۲ (۲۷/۸)	۱۰۴ (۲۷/۹)	۱۰۷ (۳۰/۳)	۶۸ (۲۴/۳)	۱۰۴ (۳۱/۲)	۵۹ (۲۳/۵)	
	دانشگاهی	۱۶۴ (۱۰/۳)	۳۱ (۸/۳)	۵۳ (۱۵/۰)	۳۲ (۱۱/۴)	۲۳ (۶/۹)	۲۵ (۱۰/۰)	
	متأهل	۶۷۲ (۴۲/۳)	۱۶۵ (۴۴/۲)	۱۳۲ (۳۷/۴)	۱۲۲ (۴۳/۶)	۱۴۷ (۴۴/۱)	۱۰۶ (۴۲/۲)	۰/۰۶۰
تعداد (درصد)	مجرد	۷۸۷ (۴۹/۵)	۱۸۸ (۵۰/۴)	۱۷۶ (۴۹/۹)	۱۳۴ (۴۷/۹)	۱۶۰ (۴۸/۰)	۱۲۹ (۵۱/۴)	
	جدا شده	۱۰۷ (۶/۷)	۱۳ (۳/۵)	۳۹ (۱۱/۰)	۲۰ (۷/۱)	۲۲ (۶/۶)	۱۳ (۵/۲)	
	همسر مرده	۲۴ (۱/۵)	۷ (۱/۹)	۶ (۱/۷)	۴ (۱/۴)	۴ (۱/۲)	۳ (۱/۲)	

شوینده‌ها و جوهر نمک با فراوانی ۹ مورد (۰/۶ درصد) کمترین شیوع را داشتند. از طرف دیگر، دسته‌بندی عوامل مسمومیت‌زا نشان داد که در کل، ۲۴۴ نفر (۱۵/۳ درصد) با مواد سمی، ۸۷ نفر (۵۵/۸ درصد) با مواد مخدر، ۲۶۹ نفر (۱۶/۹ درصد) به علت گاز منوکسید کربن، ۱۱۸ نفر (۷/۴ درصد) با مواد دارویی و ۷۲ نفر (۴/۵ درصد) با الکل مسموم شده و فوت نموده‌اند.

در شکل ۲، درصد فراوانی ماده‌ی مسمومیت‌زا در جمعیت مورد مطالعه نشان داده شده است. مواد مخدر با فراوانی ۷۶۳ مورد (۴۸ درصد) شایع‌ترین عامل مسمومیت در متوفیان مورد مطالعه بودند. مسمومیت با منوکسید کربن با فراوانی ۲۶۹ مورد (۱۶/۹ درصد) در رتبه‌ی دوم قرار داشت. در مقابل، مسمومیت با سیانور ۲۲ مورد (۱/۴ درصد) و مسمومیت با مواد متفرقه مانند



شکل ۲. درصد فراوانی نوع ماده عامل مسمومیت در جمعیت مورد مطالعه



شکل ۳. درصد فراوانی نوع ماده‌ی مسمومیت‌زا به تفکیک سال

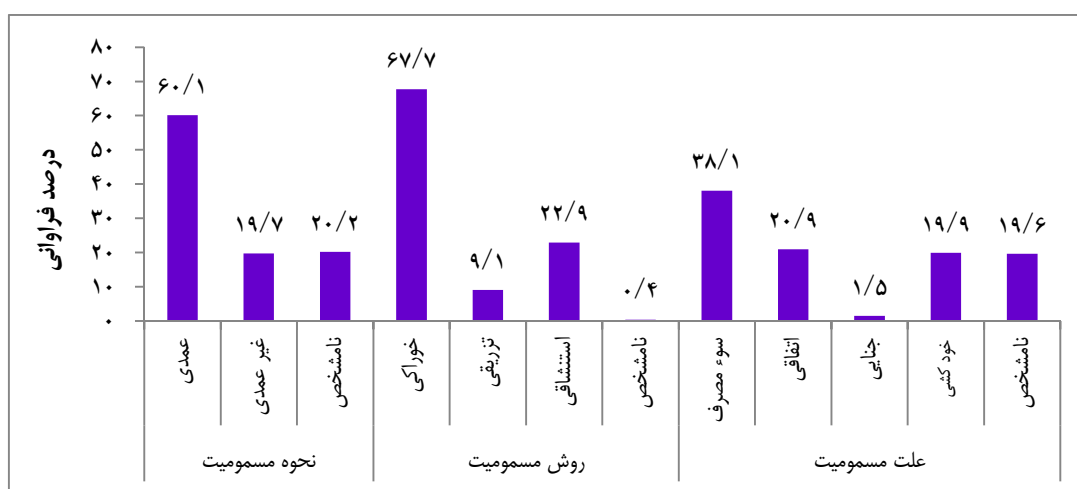
نحوه‌ی مسمومیت در ۹۵۵ نفر (۶۰/۱ درصد) عمدی، در ۳۱۴ نفر (۱۹/۷ درصد) غیر عمدی و در ۳۲۱ نفر (۲۰/۲ درصد) نامشخص بود. همچنین، روش مسمومیت در ۱۰۷۶ نفر (۶۷/۷ درصد) خوراکی، در ۱۴۴ نفر (۹/۱ درصد) تزریقی، در ۳۶۴ نفر (۲۲/۹ درصد) استنشاقی و در ۶ نفر (۰/۴ درصد) نامشخص بود. علت مسمومیت نیز در ۶۰۵ نفر (۳۸/۱ درصد) سوء استفاده از مواد، در ۳۱۱ نفر

در شکل ۳، درصد فراوانی نوع ماده‌ی مسمومیت‌زا به تفکیک سال نشان داده شده است. شیوع مسمومیت با مواد مخدر طی یک روند افزایشی، از ۱۴۱ مورد در سال ۱۳۸۹ به ۱۶۰ مورد در سال ۱۳۹۳ رسیده است؛ در حالی که شیوع مسمومیت با سایر مواد طی این ۵ سال، روند مشابهی داشته است. بر اساس آزمون χ^2 ، شیوع نوع ماده‌ی مسمومیت‌زا بر حسب سال، اختلاف معنی‌دار داشت ($P < ۰/۰۰۱$).

۶۸/۶ و ۱۳۹۲ با ۷۵/۴ درصد بود ($P = ۰/۰۰۱$)، اما روش مسمومیت در دوره‌ی پنج ساله، اختلاف معنی‌داری پیدا نکرده بود. از طرف دیگر، علت ایجاد مسمومیت نیز بر حسب سال اختلاف معنی‌دار داشت ($P < ۰/۰۰۱$)؛ به طوری که مسمومیت به علت سوء مصرف مواد در سال ۱۳۸۹ با فراوانی ۲۶/۳ درصد کمترین شیوع و در سال ۱۳۹۲ با فراوانی ۴۷/۱ درصد، بالاترین شیوع را دارا بود.

(۱۹/۶ درصد) نامشخص، در ۳۳۳ نفر (۲۰/۹ درصد) اتفاقی، در ۲۴ نفر (۱/۵ درصد) جنایی و در ۳۱۷ نفر (۱۹/۹ درصد) به قصد خودکشی بود (شکل ۴).

در جدول ۲، توزیع فراوانی نحوه، روش و علت مسمومیت به تفکیک سال آمده است. بر حسب آزمون χ^2 ، توزیع فراوانی نحوه‌ی مسمومیت بر حسب سال اختلاف معنی‌دار داشت؛ به طوری که بیشترین موارد مسمومیت عمدی مربوط به سال‌های ۱۳۸۹ با



شکل ۴. درصد فراوانی نحوه، روش و علت مسمومیت در جمعیت مورد مطالعه

جدول ۲. توزیع فراوانی نحوه، روش و علت مسمومیت به تفکیک سال

مقدار P	۱۳۹۳	۱۳۹۲	۱۳۹۱	۱۳۹۰	۱۳۸۹	سال	متغیر
< ۰/۰۰۱	۱۳۷ (۵۴/۶)	۲۵۱ (۷۵/۴)	۱۳۷ (۴۸/۹)	۱۷۴ (۴۹/۳)	۲۵۶ (۶۸/۶)	عمدی	نحوه‌ی مسمومیت
	۴۱ (۱۶/۳)	۶۰ (۱۸/۰)	۶۷ (۲۳/۹)	۶۸ (۱۹/۳)	۷۹ (۲۰/۹)	غیر عمدی	
	۷۳ (۲۹/۱)	۲۲ (۶/۶)	۷۶ (۲۷/۱)	۱۱۱ (۳۱/۴)	۳۹ (۱۰/۵)	نامعلوم	
۰/۳۲۰	۱۷۲ (۶۸/۵)	۲۱۱ (۶۳/۴)	۱۸۵ (۶۶/۱)	۲۴۳ (۶۸/۸)	۲۶۵ (۷۱/۰)	خوراکی	روش مسمومیت
	۳۰ (۱۲/۰)	۲۸ (۸/۴)	۲۳ (۸/۲)	۳۲ (۹/۱)	۳۱ (۸/۳)	تزریقی	
	۴۸ (۱۹/۱)	۹۲ (۲۷/۶)	۷۲ (۲۵/۷)	۷۶ (۲۱/۵)	۷۶ (۲۰/۴)	استنشاقی	
< ۰/۰۰۱	۱ (۰/۴)	۲ (۰/۶)	۰ (۰)	۲ (۰/۶)	۱ (۰/۳)	نامعلوم	علت مسمومیت
	۱۰۳ (۴۱/۰)	۱۵۷ (۴۷/۱)	۱۱۴ (۴۰/۷)	۱۳۳ (۳۷/۷)	۹۸ (۲۶/۳)	سوء مصرف	
	۲۳ (۹/۲)	۷۲ (۲۱/۶)	۷۰ (۲۵/۰)	۸۰ (۲۲/۷)	۸۸ (۲۳/۶)	اتفاقی	
< ۰/۰۰۱	۵ (۲/۰)	۷ (۲/۱)	۴ (۱/۴)	۴ (۱/۱)	۴ (۱/۱)	جنایی	
	۴۶ (۱۸/۳)	۵۸ (۱۷/۴)	۵۰ (۱۷/۹)	۵۷ (۱۶/۱)	۱۰۶ (۲۸/۴)	خودکشی	
	۷۴ (۲۹/۵)	۳۹ (۱۱/۷)	۴۲ (۱۵/۰)	۷۹ (۲۲/۴)	۷۷ (۲۰/۶)	نامعلوم	

است. مرگ و میر به علت مسمومیت با انواع ترکیبات به ویژه سموم کشاورزی، حشره‌کش‌ها، مواد مخدر، مسمومیت‌های دارویی و مسمومیت با گاز منوکسید کربن، از شایع‌ترین علل مسمومیت منجر به فوت محسوب می‌گردند (۱) و این قبیل مسمومیت‌ها، متأسفانه در کشور ما شیوع بالایی دارد.

در یک مطالعه، بروز مسمومیت حدود ۴ میلیون مورد در سال برآورد شده است که از این تعداد، ۳۰۰۰۰۰ مورد منجر به بستری شدن در بیمارستان و ۳۰۰۰۰ مورد به مرگ منتهی شده است (۱۵). طبق آمارهای موجود، در ایران سالانه حدود ۳۰۰۰۰ نفر در تهران به علت مصرف دارو و مواد شیمیایی مسموم می‌شوند که ۱۲۰۰۰ نفر از این بیماران بستری می‌شوند و ۱۲۰۰ نفر از آن‌ها به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل می‌گردند و حداقل، ۱۲۰ نفر جان خود را از دست می‌دهند.

همچنین، آمارهای سازمان پزشکی قانونی کشور نشان می‌دهد که فقط در ۹ ماهه‌ی ابتدایی سال ۱۳۸۶، تعداد ۳۸۶ نفر به علت مسمومیت با داروها و ۶۰۲ نفر به دلیل مسمومیت ناشی از مواد شیمیایی و سموم فوت کرده‌اند (۲۰). خودکشی دهمین علت منجر به مرگ در سراسر دنیا می‌باشد (۱۴). همچنین، مطالعات نشان می‌دهد که شایع‌ترین اقدام به خودکشی در کشور ما مصرف داروها و سموم هستند (۲۱، ۱۳).

بررسی ویژگی‌های دموگرافیک متوفیان نشان داد که توزیع فراوانی گروه سنی، شغل و تحصیلات در طی دوره‌ی ۵ ساله‌ی مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار داشت؛ به طوری که میانگین سنی متوفیان به علت مسمومیت افزایش نشان می‌داد.

مهم‌ترین علامت مشاهده شده در بیماران در هنگام اعزام به بیمارستان در ۲۴۴ نفر (۱۵/۳ درصد) کاهش سطح هوشیاری، در ۱۱۰ نفر (۶/۹ درصد) استفراغ، در ۵ نفر (۰/۳ درصد) خونریزی گوارشی، در ۷۵ نفر (۴/۷ درصد) علائم غیر اختصاصی بود و ۱۱۵۶ نفر (۷۲/۷ درصد) در هنگام ورود به بیمارستان، فاقد علائم حیاتی بوده‌اند.

شایع‌ترین عوارض منجر به فوت، نارسایی تنفسی با ۱۱۴۰ مورد (۷۱/۷ درصد) و شوک تزریق و ارست قلبی با فراوانی ۱۷۴ مورد (۱۰/۹ درصد) بود.

بررسی سوابق این متوفیان نشان داد که ۹۸ نفر (۶/۲ درصد) دارای سابقه‌ی قبلی خودکشی، ۹۱۸ نفر (۵۷/۷ درصد) دارای سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر، ۲۹۲ نفر (۱۸/۴ درصد) دارای سابقه‌ی بیماری‌های روانی، ۱۱۹ نفر (۷/۵ درصد) دارای سابقه‌ی کیفیری و ۷۱۶ نفر (۴۵ درصد) دارای سابقه‌ی بیماری جسمی بودند.

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین روند ۵ ساله‌ی مسمومیت‌های منجر به فوت در اجساد ارسالی به مرکز پزشکی قانونی استان اصفهان طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۳ بود. برابر پرونده‌های موجود در مرکز پزشکی قانونی اصفهان که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، در طی این دوره‌ی ۵ ساله، در مجموع ۱۵۹۰ مورد مرگ به علت مسمومیت در این مرکز به ثبت رسیده بود. از طرف دیگر، آمار سالانه‌ی مرگ به علت مسمومیت، نشان داد که در طی ۵ سال گذشته، روند مرگ به علت مسمومیت، کاهش داشته و از ۳۷۳ مورد در سال ۱۳۸۹ به ۲۵۱ مورد رسیده

گونه‌ای که حدود ۱۶-۹ درصد معنادان به عنوان روش اصلی یا فرعی از روش تزریق وریدی استفاده می‌کنند (۶). در حال حاضر، بیش از ۲۰۰۰۰۰۰ معتاد تزریقی در ایران وجود دارد. هر چند که اعتیاد تزریقی طی دهه‌های اخیر روند رو به رشدی را طی کرده است؛ به گونه‌ای که به طور قطع، می‌توان گفت امروزه سوء مصرف تزریقی مواد، به مراتب بیشتر از سوء مصرف غیر تزریقی آن‌ها می‌باشد. ضمن این که اپیوئیدها، شایع‌ترین علت مسمومیت منجر به فوت در کشور می‌باشند (۱۵، ۱).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که حداقل ۶۰/۱ درصد مسمومیت‌ها عمدی بوده و حداقل در ۱۹/۹ درصد موارد با قصد خودکشی انجام گرفته است. از طرف دیگر، نحوه‌ی مسمومیت و علت مسمومیت در طی دوره‌ی ۵ ساله‌ی مورد مطالعه، تفاوت معنی‌دار پیدا کرده بود. در عین حال، شیوع مسمومیت عمدی در سال ۱۳۹۳ نسبت به سال ۱۳۹۲ کاهش نشان می‌دهد، اما مسمومیت با روش تزریق افزایش داشته است.

همچنین، مسمومیت به قصد خودکشی در سال ۱۳۸۹ بالاترین شیوع را داشت و هر چند که شیوع آن در سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۰ نسبت به سال ۱۳۸۹ کاهش داشت، اما از سال ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۳ روند افزایش داشته است. خودکشی در گروه‌های سنی مختلف به دلایل متفاوتی روی می‌دهد. به طور مثال، در جوانان به طور عمده در ارتباط با مسایل اجتماعی جوانان و روابط والدین یا مشکلات و نارسایی‌های تحصیلی، عدم موفقیت‌های اجتماعی، دگرگونی جسمانی همراه با بلوغ، احساس تنهایی و مسایلی که همراه با ابراز هویت و بحران شخصیت رخ می‌دهد. دلایلی مانند خانواده‌ی پرجمعیت، اعتیاد پدر و مادر و از هم

همچنین، الگوی شغلی متوفیان نیز در طی دوره‌ی ۵ ساله، تفاوت کرده بود؛ هر چند شایع‌ترین شغل متوفیان، مشاغل آزاد بود، اما آمار مرگ و میر دانشجویان در سال ۱۳۹۰ به طور قابل ملاحظه‌ای بالا رفته بود. از طرف دیگر، میزان مرگ به علت مسمومیت در زنان خانه‌دار در سال ۱۳۹۲ بالاترین میزان را نسبت به سال‌های دیگر داشت. سطح تحصیلات متوفیان به علت مسمومیت نیز در ۵ سال مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار داشت؛ به طوری که بالاترین میزان مرگ دانشجویان در سال ۱۳۹۰ با فراوانی ۱۵ درصد و کمترین آن، مربوط به سال ۱۳۸۹ با فراوانی ۸/۳ درصد بود.

از طرف دیگر، وضع تأهل و جنس در بین سال‌های مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار نداشت. مطالعات و بررسی‌های قبلی نیز نشان داده است که ویژگی‌های دموگرافیک به ویژه سن، جنس، وضعیت تأهل و سطح تحصیلات، در بروز مسمومیت به ویژه مسمومیت‌های عمدی که به قصد خودکشی انجام می‌گیرد، تأثیر مستقیم و غیر مستقیم دارند. به عنوان مثال، مسمومیت به قصد خودکشی بیشتر در گروه سنی جوان و میان‌سال دیده می‌شود. همچنین، شغل می‌تواند عاملی مؤثر در مسمومیت‌های عمدی و غیر عمدی محسوب گردد (۲۲).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، شیوع مسمومیت با مواد مخدر طی یک روند افزایشی، از ۱۴۱ مورد در سال ۱۳۸۹ به ۱۶۰ مورد در سال ۱۳۹۳ رسیده است. مسمومیت حاد منجر به مرگ در حال حاضر از شایع‌ترین علل مرگ به علت مسمومیت محسوب می‌گردد که در این مورد، می‌توان به تزریق وریدی مواد مخدر چون تریاک و هروئین اشاره کرد؛ به

برگشت و حتی کشنده می‌باشند. مرگ و میر ناشی از این داروها، به واسطه‌ی اختلالات الکترولیتی مانند هیپوکالمی و هیپرکالمی و همچنین هیپوناترمی و هیپرناترمی صورت می‌گیرد (۴).

مرگ و میر به علت مسمومیت‌ها در استان اصفهان دارای شیوع بالایی است و هر چند که در طی دوره‌ی ۵ ساله‌ی ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۳، روند افزایش نداشته است، اما برخی عوامل مؤثر در آن مثل ویژگی‌های دموگرافیک مسمومین، تفاوت معنی‌دار پیدا کرده و مسمومیت با مواد مخدر روند افزایشی داشته است.

از طرف دیگر، نحوه و عامل مسمومیت نیز در طی دوره‌ی ۵ ساله اختلاف معنی‌دار داشت. از این رو، لازم است ضمن پژوهش‌های بیشتر، اقدامات پیش‌گیرانه‌ی لازم از سوی دستگاه‌های اجرایی ذی‌ربط به عمل آید و نسبت به ارتقای سطح آگاهی جامعه از طریق مراکز بهداشتی و وسایل ارتباط جمعی اقدام گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای معصومه رحمانی جویباری است که با شماره‌ی ۱۹۱۱۶۳ در معاونت پژوهشی و فن‌آوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت و پشتیبانی این معاونت به انجام رسید. نویسندگان مقاله از زحمات این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

پاشیدگی خانوادگی و گرایش به استفاده از داروها و الکل نیز می‌تواند از علل آن باشد (۲۲).

از مسمومیت‌های غیر عمدی منجر به فوت، می‌توان به مسمومیت با گاز منوکسید کربن اشاره نمود که در مطالعه‌ی حاضر، آمار قابل توجهی را به خود اختصاص داد؛ به طوری که ۱۶/۹ درصد موارد مرگ به علت مسمومیت با گاز منوکسید کربن بوده است و در این خصوص نیز لازم است نسبت به ارتقای سطح آگاهی خانواده‌ها در خصوص نصب ایمن تجهیزات گازسوز اقدام نمود.

برابر نتایج به دست آمده، ۶/۲ درصد متوفیان، دارای سابقه‌ی قبلی خودکشی، ۵۷/۷ درصد دارای سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر، ۱۸/۴ درصد دارای سابقه‌ی بیماری‌های روانی، ۴۵ درصد دارای سابقه‌ی بیماری جسمی و ۷/۵ درصد دارای سابقه‌ی کیفری بودند. بر اساس مطالعات قبل، درصد قابل توجهی از مسمومین دارای سابقه‌ی قبلی بیماری‌های روانی، به ویژه اختلالات دو قطبی هستند و از آن جایی که داروهای روان‌پزشکی در غالب این افراد مصرف می‌شود، سوء استفاده و مسمومیت با آن‌ها به فراوانی دیده می‌شود (۳).

در مورد مسمومیت‌های دارویی غیر عمدی، می‌توان به این نکته اشاره نمود که مسمومیت با داروهای روان‌پزشکی به دلیل نزدیک بودن دوز درمانی و سمی این داروها به یکدیگر، بسیار خطرناک بوده، منجر به عوارض قلبی، مغزی، گوارشی، کلیوی، اندوکراین و خونی شدیدی می‌گردد که گاه، غیر قابل

References

1. Vougiouklakis T, Boumba VA, Mitselou A. Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. J Clin Forensic Med 2006; 13(6-8): 321-5.

2. Haddad LM, Winchester JF. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1983. p. 57-62.
3. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001. p. 112-8.
4. Schonwald S. Medical toxicology. 1st ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 39-44.
5. Madani S, Hoseini M, Movaghar Rahimi A, Razaghi A. Evaluation of rapid report of drug abuse in Iran. Tehran, Iran: The Office of Drug Abuse of United Nation; 2003. p. 176-8.
6. Rahimi Movaghar A, Mohammad K, Razzaghi EM. Trend of drug abuse situation in Iran: A three-decade analysis. *Hakim Res J* 2002; 5(3):171-82. [In Persian].
7. Hall W, Darke S. Trends in opiate overdose deaths in Australia 1979-1995. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52(1): 71-7.
8. Hall WD, Degenhardt LJ, Lynskey MT. Opioid overdose mortality in Australia, 1964-1997: birth-cohort trends. *Med J Aust* 1999; 171(1): 34-7.
9. Lynskey M, Hall W. Jurisdictional trends in opioid overdose deaths, 1988-96. *Aust N Z J Public Health* 1998; 22(7): 802-7.
10. Unintentional opiate overdose deaths--King County, Washington, 1990-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(28): 636-40.
11. Marchi AG, Messi G, Renier S. Epidemiology of children poisoning: comparison between telephone inquiries and emergency room visits. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(5): 402-4.
12. Lamireau T, Llanas B, Kennedy A, Fayon M, Penouil F, Favarell-Garrigues JC, et al. Epidemiology of poisoning in children: a 7-year survey in a paediatric emergency care unit. *Eur J Emerg Med* 2002; 9(1): 9-14.
13. Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Yaraghi A, Montazeri K, Golabi M, Sharifian A, et al. Effect of antioxidants on the outcome of therapy in paraquat-intoxicated patients. *Trop J Pharm Res* 2011; 10(1): 27-31.
14. van der Hoek W, Konradsen F. Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. *Trop Med Int Health* 2005; 10(6): 589-96.
15. Krenzelok EP. The use of poison prevention and education strategies to enhance the awareness of the poison information center and to prevent accidental pediatric poisonings. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(6): 663-7.
16. Repetto MR. Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(3): 353-6.
17. Masoumi Gh, Eizadi-Mood N, Akabri M, Sohrabi A, Khalili Y. Pattern of Poisoning in Isfahan. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(163): 2003-10. [In Persian].
18. Birincioglu I, Karadeniz H, Teke HY. Fatal poisonings in Trabzon (Turkey). *J Forensic Sci* 2011; 56(3): 660-3.
19. Zhou L, Liu L, Chang L, Li L. Poisoning deaths in Central China (Hubei): A 10-year retrospective study of forensic autopsy cases. *J Forensic Sci* 2011; 56(Suppl 1): S234-S237.
20. Drug Poisoning in Iran [Online]. [cited 2008 Dec 12]. Available from: URL: <http://www.iranseda.ir/old/showfullitem/r=153496>.
21. Eizadi-Mood N, Gheshlaghi F, Sharafi E. Fatal poisoning cases admitted to the Poisoning Emergency Department, Noor Hospital, Isfahan, Iran in 1999-2001. *Sci J Forensic Med* 2003; 9(31): 122-6. [In Persian].
22. Karami M, Ebrahimzadeh MA, Yousefi P, Khani K. Investigation of drug poisoning effects in Boo-Ali and Nimeh-Shaban Hospitals during 2000 -2002. *Razi j Med Sci* 2004; 11(42): 629-35. [In Persian].

Investigating the 5-Years Trend of Poisoning Led to Death in Isfahan Province, Iran, during 2010-2014

Farzad Gheshlaghi MD¹, Nastaran Eizadi-Moud MD¹, Ali Soleimanpoor MD²,
Gita Montazeri MD², Masoumeh Rahmani-Jouybari³

Original Article

Abstract

Background: Poisoning is a major psychological problem in the world and is a common cause of mortality. In addition, recent studies showed that the trend of mortality due to poisoning was increased in the recent decades. So, the aim of this study was determining the 5-years trend of poisoning led to death in Isfahan Province, Iran, during 2010-2014.

Methods: In a cross-sectional study done in Isfahan Province General Office of Legal Medicine during 2010-2014, 1592 record of patients dead due to poisoning, incidence trend of mortality due to poisoning and the related factors were studied.

Findings: During 2010-2014, from 1590 death due to poisoning, most of the cases (83.1%) were man and in 955 cases (60.1%), poisoning was intentional. The incidence of poisoning led to death was 373, 353, 280, 333, and 251 cases in the studied years, respectively with no significant difference between the years. But, there was a significant difference between the studied years according to the cause of poisoning ($P = 0.001$); where, the prevalence of poisoning with drug has the lowest incidence (26.3%) in 2010 and highest one (47.1%) in 2014.

Conclusion: The mortality rate due to poisoning in Isfahan Province is high and death related to drug poisoning has increased significantly. Hence, some of preventive activities such as improvement of public awareness must be done by health centers and public media.

Keywords: Poisoning, Mortality, Addiction, Drug

Citation: Gheshlaghi F, Eizadi-Moud N, Soleimanpoor A, Montazeri G, Rahmani-Jouybari M. Investigating the 5-Years Trend of Poisoning Led to Death in Isfahan Province, Iran, during 2010-2014. J Isfahan Med Sch 2015; 33(354): 1718-29

1- Professor, Department of Forensic Medicine and Poisoning, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- General Practitioner, Isfahan Province General Office of Legal Medicine, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Masoumeh Rahmani Jouybari, Email: parisa.rahmani85@gmail.com

بررسی میزان دوز سطحی پوست و دوز مؤثر برای رادیوگرافی در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان

دکتر داریوش شهبازی گهروبی^۱، فهیمه امین‌الرعايایی^۲

مقاله مروری

چکیده

در طول مدت بستری، برای نوزادان نارس (Premature) و یا بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان (Neonatal Intensive Care Unit یا NICU)، تعداد زیادی رادیوگرافی انجام می‌شود. به دلیل آن که نوزادان اندازه‌ی کوچکی دارند، در هنگام رادیوگرافی، بخش بزرگی از آناتومی آنان در میدان تابش قرار می‌گیرد. از طرف دیگر نوزادان، نسبت به پرتو حساس‌تر از بالغین هستند و خطر سرطان ناشی از تابش در آن‌ها، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از بالغین است. از این رو، ارزیابی پرتوهای رسیده به نوزادان، ضروری به نظر می‌رسد. محققان کمیت‌هایی نظیر دوز ورودی پوست (ESD یا Entrance surface dose)، دوز مؤثر (ED یا Effective dose)، Kerma (Kinetic energy released in material) و پرتوهای پراکنده را در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان اندازه‌گیری کرده، با مقادیر استاندارد پیشنهاد شده مقایسه کرده‌اند. بیشتر مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که هر چند میزان پرتوهای رسیده به نوزادان کم است، ولی بنا بر اصل حداقل میزان منطقی دست‌یافتنی (As low as reasonably achievable یا ALARA)، باید تابش در حداقل ممکن نگه داشته شود. هدف از این مطالعه، بررسی تحقیقات موجود در این زمینه، ارائه‌ی راه‌کارها، بیان پیشنهادها و آموزش‌های لازم برای پرتوکاران و نیز کاهش دوز در ازای حصول تصاویر با کیفیت بالا در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بود.

واژگان کلیدی: دوز سطحی پوست، دوز مؤثر، بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان

ارجاع: شهبازی گهروبی داریوش، امین‌الرعايایی فهیمه. بررسی میزان دوز سطحی پوست و دوز مؤثر برای رادیوگرافی در بخش

مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۴): ۱۷۳۹-۱۷۳۰

مقدمه

امروزه، تشخیص بیماری‌ها با استفاده از پرتو X امری اجتناب‌ناپذیر است (۱). به همین دلیل، پرتو X بیش از سایر پرتوها، از منابع پرتو ساخت بشر دریافت می‌شود.

بنا بر اصول پایه‌ی حفاظت در برابر پرتو، شامل توجیه‌پذیری و بهینه‌سازی، توصیه شده توسط کمیسیون بین‌المللی حفاظت در برابر پرتو (ICRP یا

International Commission on Radiological Protection)، لازم است مفید بودن هر آزمایش یا هر درمانی که توسط پرتوهای یون‌ساز صورت می‌گیرد، به طور واضح برای بیمار قابل توجیه باشد و روش به کار رفته، طوری بهینه شود که پرتوگیری بیمار و کارکنان به حداقل ممکن برسد (۲-۶).

کمیسیون بین‌المللی حفاظت در برابر پرتو، توصیه نموده است که هر گونه پرتوگیری باید به حداقل

۱- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، ایران

پرتوهای پراکنده‌ی رسیده به نوزادان همجوار در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان (NICU یا Neonatal intensive-care unit) و نیز ارایه‌ی راهکارهای عملی با توجه به نتایج تحقیقات نویسندگان از اهداف این مقاله‌ی مروری است.

دوز ورودی پوست و دوز مؤثر

دوز ورودی پوست (بر حسب mGy) در محل تقاطع پرتو ایکس و سطح پوست بیمار (در مرکز میدان تابش) تعیین می‌شود. ESD بیانگر دوز در بافت در محل ورود پرتوها به سطح بدن است. برای اندازه‌گیری ESD، ابتدا دوز در هوا روی سطح پوست اندازه‌گیری می‌شود، سپس در نسبت جذب انرژی بافت به هوا (۱/۰۶) ضرب می‌شود؛ یعنی:

$$ESD = \text{دوز هوا روی سطح پوست} \times \left(\frac{\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\text{water}}}{\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\text{air}}} \right)$$

این کمیت شامل پرتوهای پراکنده هم می‌شود. اگر پرتوهای پراکنده در نظر گرفته نشود، کمیت دیگری به نام Kerma سطحی پوست (ESAK یا Entrance surface air Kerma) است. مقدار ESD پیشنهاد شده در رادیوگرافی قفسه‌ی سینه‌ی نوزادان توسط کمیسیون اروپا (European Commission) یا EC (۸۰ میکروگری و مقدار پیشنهاد شده توسط NRPB (National radiological protection board)، ۵۰ میکروگری می‌باشد. علاوه بر این، پرتوکاران بخش‌های تشخیصی و درمانی در معرض پرتوگیری شغلی با دوز پایین قرار دارند (۱۶). کمیسیون بین‌المللی حفاظت در برابر پرتو پیشنهاد کرده است که دوز رسیده به جنین از پرتوگیری شغلی در طول دوران بارداری،

میزان منطقی دست‌یافتنی (ALARA یا As low as reasonably achievable) کاهش یابد. این بدان معنی است که آزمایش‌های رادیولوژی باید به نحوی انجام گیرد که اطلاعات مورد نیاز با حداقل خطر پرتو برای بیمار حاصل گردد (۷).

بیان شده است که حساسیت پرتویی بافت‌ها، بستگی به تعداد سلول‌های تمایز نیافته، میزان فعالیت میتوزی و تکثیر سلولی دارد (۸). همچنین، محققان نشان داده‌اند که حساسیت پرتویی با سن، رابطه‌ی عکس دارد (۹-۱۱). از این رو، مشخص می‌شود که نوزادان و به خصوص نوزادان نارس، به پرتو حساس‌تر از بالغین هستند. در این نوزادان، انتخاب روش درمانی بستگی به تشخیص رادیولوژیک دارد. وزن نوزادان در هنگام تولد، سن بارداری و مشکلات تنفسی، باعث انجام تعداد زیادی رادیوگرافی برای آن‌ها می‌شود (۱۲-۱۳).

پرتوها، می‌توانند اثرات فراوانی را در سلول‌ها ایجاد کنند. از مهم‌ترین اثرات پرتو بر روی اعضای مختلف، اثرات دیررس آن‌ها می‌باشد که در فواصل زمانی مختلف و گاه طولانی پس از تابش پرتو و دوزهای پایین ایجاد می‌شود. در این گونه اثرات، بین زمان تابش و زمان ظهور علایم آن‌ها فاصله‌ی زمانی قابل توجهی وجود دارد (۱۴).

از آن جایی که در نوزادان توقع زندگی طولانی‌تر است و حساسیت پرتویی بالاتری دارند، اندازه‌گیری دوز رسیده به نوزادان ضروری است. به طور کلی، دوز بیمار بستگی به ESD (Entrance skin dose)، حساسیت اندام و بافت تحت تابش دارد (۱۵). در این مطالعه بررسی مقادیر ESD، ED (Effective dose)، و Kerma (Kinetic energy released in material) و

Backscatter factor برای ولتاژهای ۶۵-۶۰ کیلوولت، برابر ۱/۱ می‌باشد. آن‌ها همچنین بیان کردند که محاسبه‌ی دوز مؤثر در صورتی دقیق‌تر است که میدان تابش به تنه محدود شود. در چنین حالتی، تخمین دوز جذبی دو برابر و در نتیجه، دوز مؤثر نیز دو برابر خواهد بود. البته آن‌ها تأکید کردند که تابش به نوزادان، کم و مزیت رادیوگرافی بیشتر از زیان آن است (۲۱).

در مطالعه‌ای که توسط Brindhavan و Al-Khalifah انجام شد، ESD از رابطه‌ی زیر به دست آمد:

$$ESD = X \times F_{Da,x} \times f_{BS} \times f_{Cal} \times f_D$$

در این معادله، X اکسپوزر (بر حسب روننگن) و $F_{Da,x}$ (λ/mGyR^{-1}) عامل تبدیل پرتودهی به دوز جذبی در هوا است. f_{BS} عامل پرتوهای برگشتی، f_{Cal} عامل کالیبراسیون اتافک یونیزاسیون و f_D قانون تصحیح عکس مجذور فاصله است (۲۲، ۲۰). در این رابطه، Brindhavan و Eze تأکید کردند که مقادیر پایین کیلوولتاژ، باعث افزایش دوز در اطفال می‌شود و علاوه بر این، روی وضوح تصویر تأثیر می‌گذارد؛ یعنی با افزایش ولتاژ، کنتراست کاهش می‌یابد، به همین دلیل باید بین وضوح و دوز بیمار تعادل برقرار کرد (۲۰).

Pedrosa de Azevedo و همکاران طی مطالعه‌ای، مقادیر دوز را با به کارگیری نرم‌افزار DoseCal به دست آوردند. در این مطالعه، ESD با استفاده از معادله‌ی زیر محاسبه شد:

$$ESD = O \times \left(\frac{V}{80}\right)^2 \times \left(\frac{100}{d}\right)^2 \times c \times T \times f$$

در این معادله، O خروجی تیوب (mGy/mAs)،

باید کمتر از ۱ میلی‌سیورت باشد (۱۷).

دوز مؤثر (بر حسب kg^{-1} یا سیورت) مجموع حاصل ضرب دوزهای معادل در عامل وزنی بافت می‌باشد که در آن، H_T یا $W_R D_{T,R}$ دوز معادل و W_T عامل وزنی بافت است.

$$E = \sum_T W_T \sum_R W_R D_{T,R} \text{ or } E = \sum_T W_T H_T$$

دوز مؤثر بیمار متناسب با ESD است و همچنین بستگی به قدرت نفوذ پرتو دارد. این کمیت برای تخمین خطر احتمالی تابش به کار برده می‌شود (۱۵). برای محاسبه‌ی دوز مؤثر، می‌توان از DAP (Dose area product) استفاده کرد. بر اساس برخی مطالعات (۱۸-۱۹)، مقدار دوز مؤثر به دست آمده از DAP دقیق‌تر از دوز مؤثر به دست آمده از ESD است. به این خاطر که DAP بر خلاف ESD منطقه‌ی تحت تابش را در نظر می‌گیرد. عدم مزیت DAP، هنگامی است که بخش کوچکی تحت تابش قرار گیرد، مثل رادیوگرافی از اطفال؛ در چنین مواقعی، مقدار DAP کوچک است. در حالی که دوز جذب شده‌ی اندام زیاد است. به همین دلیل، در رادیوگرافی از اطفال، اندازه‌گیری دوز پوستی توصیه شده است (۲۰). برخی از محققین، میزان ESD و ED را در NICU اندازه‌گیری کرده‌اند که به مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌شود.

Sutton و همکاران، میزان ESD را از معادله‌ی زیر به دست آوردند:

$$\text{Entrance surface dose} = \frac{\text{output} \times \text{mAs} \times \text{Backscatter factor}}{(\text{FSD})^2}$$

در این معادله، FSD فاصله‌ی کانون تا پوست و

دادند و بیان کردند که بهترین عواملی که ESD را کاهش می‌دهند و کیفیت تصویر را ثابت نگه می‌دارند، ولتاژ ۵۷، میلی‌آمپر ثانیه ۲، فاصله‌ی کانون تا فیلم ۱۰۰ سانتی‌متر، کانون کوچک، Collimation و فیلتراسیون اضافی مس ۰/۱ میلی‌متر و آلومینیوم ۱ میلی‌متر است (۲۵).

شهبازی گهروی و همکاران، میزان متوسط دوز جمعی پرتوی دریافتی در نوزادان بستری در بخش جراحی نوزادان مرکز پزشکی الزهرای (س) اصفهان را به دنبال انجام رادیوگرافی‌های تشخیصی و درمانی در طول مدت بستری بودن آن‌ها بررسی کردند (۲۶). طبق این مطالعه، دوز دریافتی بیماران در طول مدت بستری (۳/۱۳ میلی‌سیورت) تا حداکثر دوز مجاز سالانه (۵۰ میلی‌سیورت در سال) فاصله‌ی زیادی دارد، اما در مقایسه با سایر مراکز مشابه در دنیا (۰/۹ میلی‌سیورت) دوز قابل توجهی است و متوسط دوز دریافتی برای بیمارانی که فلوروسکوپی داشتند، بالا بود (۲۶). در این مطالعه، برای بررسی ESD از دوزیمتر ترمولومینسانس (TLD یا Thermoluminescent dosimeter) استفاده شد که در قسمت تحتانی استرونوم چسبانده شد و از زمان پذیرش تا ترخیص یا فوت همراه بیمار بود. برای TLD کالیبراسیون انفرادی و گروهی انجام شد و برای محاسبه‌ی دوز جذبی، از رابطه‌ی زیر استفاده گردید:

$$\text{Absorbed dose} = [\text{cc}_{\text{dose}} \times \text{BCF} - \text{BGD}_{\text{dose}}] \times \text{ICF}$$

که در آن cc_{dose} شمارش تصحیح شده، BCF عامل کالیبراسیون گروهی، BGD دوز زمینه‌ی محاسبه شده و ICF عامل تصحیح انفرادی برای هر

V ولتاژ (kV)، d فاصله‌ی کانون تا پوست (cm)، c جریانی (mA)، T زمان (s) و f عامل پرتوهای برگشتی می‌باشد.

آن‌ها عواملی را برای کاهش دوز پیشنهاد کردند که شامل انتخاب سیستم فیلم- صفحه با سرعت بالا، اجتناب از به کارگیری گرید، به کارگیری فیلتراسیون اضافی، انتخاب کیلوولتاژ بالا و زمان کوتاه و همچنین حفاظت گنادها می‌باشد (۲۳).

Olgar و همکاران، مقدار ESD را با استفاده از معادله‌ی زیر به دست آوردند:

$$\text{ESD} = \text{Output} (\mu\text{Gy}\text{mAs}^{-1}) \times \text{mAs} \times \text{BSF} \times \text{ISL} \times (\mu^{\text{en}}/\rho)_{\text{Air}}^{\text{Tis}}$$

در این مطالعه، عامل تصحیح عکس مجذور فاصله، mAs جریانی- زمان، BSF عامل پرتوهای برگشتی که ۱/۱ فرض شد و $(\mu^{\text{en}}/\rho)_{\text{Air}}^{\text{Tis}}$ نسبت ضریب تضعیف جرمی بافت به هوا است که ۱/۰۵ در نظر گرفته شد. بر طبق نتایج این مطالعه، نوزادان دوز قابل قبولی از آزمایش‌های رادیولوژیک را دریافت می‌کنند (۲۴).

مطالعه‌ی Sorop و Dadulescu در رابطه با ارزیابی ESD در نوزادان، نشان داد که نگرانی در زمینه‌ی دوز رسیده به آن‌ها در رابطه با ESD مربوط رادیوگرافی منفرد نیست، بلکه در رابطه با تکرار تصویربرداری‌ها در طول مدت بستری بودن نوزادان می‌باشد که منجر به دوز جمعی می‌شود. در این مطالعه نیز تأکید شده است که به کارگیری اشتباه تکنیک‌های کیلوولتاژ پایین، منجر به افزایش دوز می‌شود (۱۲).

Groenewald و Groenewald مطالعه‌ای بر روی کاهش دوز و خطر ایجاد سرطان در نوزادان انجام

می‌شد، کمتر از مقادیر پیشنهاد شده توسط کمیسیون اروپا (۶۵-۶۰ کیلوولتاژ)، زمان به کار گرفته شده بالاتر از مقدار پیشنهاد شده (۴ میلی‌ثانیه) و فاصله‌ی کانون تا پوست کمتر از مقدار پیشنهاد شده توسط کمیسیون اروپا (۱۵۰-۱۰۰ سانتی‌متر) بود. علاوه بر این، فیلتراسیون اضافی مس به کار گرفته نشد (۲۸-۲۷).

Dabin و همکاران نیز دوز تابشی نوزادان را در NICU بیمارستانی در بلژیک بررسی کردند. بر طبق مطالعه‌ی آنها، هر چند میزان دوز برای هر رادیوگرافی کم است، اما دوز تجمعی در طول مدت بستری بودن نوزادان می‌تواند بالا باشد (۲۹).

پرتوهای پراکنده

پرتوهای پراکنده (Scatter radiation) در اثر برخورد پرتوهای اولیه با ماده تولید می‌شوند که دارای انرژی کمتری نسبت به پرتوهای اولیه هستند و وضوح را کاهش می‌دهند. در این زمینه (اندازه‌گیری پرتوهای پراکنده) در NICU، مطالعه‌ای توسط Sabau و همکاران انجام شد (۳۰). آنها دلایل نگرانی از پرتوهای پراکنده در NICU را نیاز به حضور پرستار و اشخاص دیگر در هنگام رادیوگرافی از نوزادان و حضور نوزادان در هنگام رادیوگرافی از نوزادان هم‌جوار و نیز افزایش بقای نوزادان نارس که نیاز مکرر به رادیوگرافی دارند، بیان کردند. نتایج مطالعه‌ی آنها نشان داد که میزان پرتودهی در نماهای پرتونگاری با پرتو افقی (Cross-table) بیشتر از رادیوگرافی‌های عمودی است و همچنین، بیان کردند دو برابر کردن سرعت فیلم - صفحه، نه تنها باعث نصف شدن پرتوهای اولیه بلکه باعث نصف شدن پرتوهای پراکنده هم خواهد شد. بر اساس مطالعه‌ی

TLD است. آنها بیان کردند که انجام فلوروسکوپی عامل خطر است؛ بنا بر این، توجه خاص به شیوه و سرعت انجام فلوروسکوپی توسط رادیولوژیست مهم است (۲۶).

Kerma

Kerma (بر حسب گری یا ژول بر کیلوگرم) مجموع انرژی جنبشی ذرات باردار تولید شده توسط پرتوهای یونساز غیر مستقیم در ماده است. از این رو، معادله‌ی آن به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

در این رابطه، dE_{tr} مجموع انرژی جنبشی است.

مقدار Kerma پوستی سطحی پیشنهاد شده توسط EC برای نوزادان، ۰/۰۸ میلی‌گری می‌باشد. مطالعاتی در زمینه‌ی اندازه‌گیری Kerma در NICU انجام شده است. برای مثال، مطالعه‌ای توسط Lacerda و همکاران صورت گرفت که در آن، k_i (Incident air Kerma) و k_e (Entrance surface air Kerma) با استفاده از رابطه‌ی زیر محاسبه شد:

$$k_i = R_i \times Q \times (D_{ref} / DFP)^2$$

$$k_e = K_i \times BSF$$

در این رابطه، R_i خروجی تیوب، Q جریان تیوب در مدت زمان اکسپوزر (mAs)، D_{ref} فاصله از جایی که خروجی اندازه‌گیری می‌شود، DFP فاصله‌ی کانون تا پوست و BSF عامل پرتو برگشتی است. در این مطالعه، آنها پارامترهای تکنیکی مورد استفاده را با مقادیر استاندارد مقایسه کردند. بر این اساس، ولتاژی که برای رادیوگرافی قفسه‌ی سینه در NICU استفاده

در زمینه‌ی Collimation در Bader, NICU و همکاران مطالعه‌ای انجام و نشان دادند که در ۸۵ درصد از رادیوگرافی‌های قفسه‌ی سینه، کل شکم نیز در تصویر دیده می‌شود. آن‌ها دلایل اصلی آن را به این صورت بیان کردند که پرتوکاران برای اطمینان از این که منطقه‌ی مورد نظر تصویر می‌شود، میدان تابش بزرگ‌تر به کار می‌گیرند و دلیل دیگر، مربوط به ابعاد کوچک نوزادان می‌باشد که ۲-۱ سانتی‌متر بیشتر از میدان تابش صحیح، باعث می‌شود که بخش بزرگی از بدنشان در میدان تابش قرار گیرد (۳۳).

همچنین Sorop و Dadulescu بیان کردند که ESD شکم و قفسه‌ی سینه، بزرگ‌تر از ESD قفسه سینه است. بنا بر این، هنگامی که نوزادان به هر دو رادیوگرافی شکم و قفسه‌ی سینه نیاز دارند، رادیوگرافی شکم - قفسه‌ی سینه مزیت محسوب می‌شود و این مورد اهمیت Collimation را نشان می‌دهد. بر طبق این مطالعه، موقعیت قرارگیری اشتباه باعث افزایش دوز اندام می‌شود (۱۲). نتایج به دست آمده از برخی از مطالعات در جدول ۱ آمده است.

بحث

بر اساس بیشتر مطالعات انجام شده، میزان دوز رسیده به نوزادان در تابش‌های منفرد کم است، اما رادیوگرافی‌های مکرر، ممکن است موجب دوز تجمعی بالایی شود. نتایج به دست آمده در زمینه‌ی بررسی پرتوهای پراکنده نیز نشان داده است که میزان پرتوهای پراکنده‌ی رسیده به نوزادان ناچیز است، اما باید به حداقل فاصله‌ی ایمن بین انکوباتورها دقت کرد. با این وجود، در بیشتر مطالعات اشاره شده است که با توجه به حساسیت پرتویی بالای نوزادان و توقع

آن‌ها، مقدار پرتوهای پراکنده به فاصله‌ی بین پرتو X و نوزاد، سرعت سیستم، کیلوولتاژ و درجه‌ی Collimation دارد (۳۰).

مطالعه‌ی انجام شده توسط Olgar و همکاران نشان داد هنگامی که فاصله‌ی نوزادان از یکدیگر ۲ متر است، میزان پرتوهای پراکنده‌ی رسیده به نوزادان کم می‌باشد؛ اما توصیه کردند به دلیل حساسیت پرتویی بالای نوزادان، باید این فاصله افزایش یابد (۲۴).

Trinh و همکاران، بیان کردند که میزان پرتوهای پراکنده‌ی حاصل از پرتوگیری انفرادی و پرتوهای پراکنده‌ی تجمعی حاصل از پرتوگیری‌های زیاد، کمتر از پرتوهای زمینه‌ی طبیعی است و هنگامی که فاصله‌ی نوزادان از یکدیگر ۲ فوت باشد، آن‌ها در خطر ناشی از پرتوهای پراکنده نیستند (۳۱). مطالعه‌ی دیگری توسط Duetting و همکاران انجام شد که طبق آن، میزان پرتوهای پراکنده‌ی رسیده به نوزادان هنگامی که در فاصله‌ی ۳ فوتی از یکدیگر هستند، کم می‌باشد (۳۲).

Collimation

کمیسیون اروپا و سازمان بهداشت جهانی، اندازه‌ی مناسب تصویر رادیوگرافی قفسه‌ی سینه و شکم را به این صورت بیان کردند که در رادیوگرافی قفسه‌ی سینه در حاشیه‌ی بالایی تصویر، باید ناحیه‌ی تحتانی گردن و در حاشیه‌ی پایینی آن، باید ناحیه‌ی بالایی شکم تصویر شود و در رادیوگرافی شکم در حاشیه‌ی بالایی تصویر باید دیافراگم و در حاشیه‌ی پایینی آن باید سمفیز پویس تصویر شود و حفاظت گنادها نیز باید در نظر گرفته شود (۳۳، ۸).

حفاظت‌های اندام‌های تولید مثل (۳۷) و به کارگیری کارمندان آموزش دیده از اهمیت بسیار بالایی برخوردارند.

در رادیوگرافی از نوزادان بر روی فیلم - صفحه از به کارگیری کانون کوچک‌تر از ۱/۳ میلی‌متر، فیلتراسیون ۱ میلی‌متر آلومینیوم به اضافه ۰/۲-۰/۱ میلی‌متر مس، فاصله‌ی کانون تا فیلم بین ۱۵۰-۱۰۰ سانتی‌متر، ولتاژ ۶۵-۶۰ کیلوولت و زمان ۴-۱ میلی‌ثانیه بسیار مناسب به نظر می‌رسد.

زندگی طولانی‌تر، باید دوز بر طبق اصل ALARA در حداقل میزان منطقی دست‌یافتنی نگه داشته شود. با توجه به مرور متون در این زمینه، برای کاهش دوز در NICU، پیشنهادهایی شامل به کارگیری دستورالعمل‌های کیلوولتاژ بالاتر و میلی‌آمپرتانیه‌ی کمتر (۳۸، ۱۱)، به کارگیری روش رادیوگرافی کامپیوتری (CR یا Computed radiography) به جای فیلم - صفحه (۱۵)، فیلتراسیون اضافی (۳۹)، حفاظت گناده‌ها (۴۰)، Collimation، استفاده از

جدول ۱. مقادیر دوز سطحی پوست و دوز مؤثر به دست آمده از برخی از مطالعات

منبع	دوز ورودی پوست (ESD)	دوز مؤثر (ED)	خطر	Kerma ورودی پوست (K _e)
Makri و همکاران (۳۴)	قفسه سینه: ۱۶ ± ۴۴ قفسه‌ی سینه-شکم: ۴۳ ± ۱۹	۱۰/۲ ± ۳/۷ قفسه‌ی سینه-شکم: ۱۴/۷ ± ۷/۶ (مذکر) ۱۷/۲ ± ۷/۶ (مؤنث)	بین ۱/۷-۲/۹ به ازای هر میلیون نوزاد	
Al-Khalifah و Brindhaban (۲۲)	شکم: ۵۸-۱۰۲ قفسه‌ی سینه: ۵۱-۱۰۲ جمجمه: ۵۸-۱۴۸	شکم: ۳۰-۴۶ قفسه‌ی سینه: ۲۰-۳۶ جمجمه: ۸-۱۸	۹-۱۱۷ × ۱۰ ^{-۶}	قفسه‌ی سینه: ۰/۱۰۲ شکم: ۰/۱۰۲
فقیهی و همکاران (۳۵)	روش مستقیم: ۵۶/۶ ± ۴/۱ روش غیر مستقیم: ۵۰/۱ ± ۳/۱ روش Monte Carlo: ۴۵/۵ ± ۳/۳	-	بین ۴/۲۱ × ۱۰ ^{-۷} و ۲/۷۲ × ۱۰ ^{-۶}	-
Armpilia و همکاران (۹)	روش مستقیم: ۱۸-۵۸ روش غیر مستقیم: ۲۸-۵۸	۸ ± ۲	(۰/۳-۱/۳) × ۱۰ ^{-۶}	قفسه‌ی سینه: ۰/۰۳۶ شکم: ۰/۰۳۹
Puch-kapst و همکاران (۳۶) Wilson-Costello و همکاران (۳۷)	۱۱/۸-۱۵ قفسه‌ی سینه: ۴۴ ± ۱۹ شکم: ۵۱ ± ۴۹	۱۶-۷۱/۵ قفسه‌ی سینه: ۱۷ ± ۷ شکم: ۳۳ ± ۳۱	۱ در هر ۶۰۰۰	-

* Pedrosa de Azevedo et al. (۲۳); ** Lacerda et al. (۲۸); ED: Effective dose; ESD: Entrance skin dose; Kerma: Kinetic energy released in material

References

- Shahbazi-Gahrouei D, Baradaran-Ghahfarokhi M. Assessment of entrance surface dose and health risk from common radiology examinations in Iran. *Radiat Prot Dosimetry* 2013; 154(3): 308-13.
- Shahbazi-Gahrouei D. Annual background radiation in Chaharmahal and Bakhtiari province. *Iran J Radiat Res* 2003; 1(2): 87-91.
- Shahbazi-Gahrouei D, Saeb M. Annual effective dose measurement from consumption of Dimeh Springs in the highest altitude region of Iran. *Int J Low Radiat* 2008; 5(1): 49-54.
- Shahbazi-Gahrouei D, Baradaran-Ghahfarokhi M. Investigation of patient dose from common radiology examinations in Isfahan, Iran. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 11.
- Shahbazi-Gahrouei D, Setayandeh S, Gholami M. Title: A review on comparison of natural radiation in Iran with other countries. *Int J Low Radiation* 2013; 9(1): 1-11.
- Shahbazi-Gahrouei D, Gholami M, Setayandeh S. A review on natural background radiation. *Adv Biomed Res* 2013; 2: 65.
- Shahbazi-Gahrouei D. Quality control of the radiological equipment in Chaharmahal and Bakhtiari Hospitals. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2004; 5(4): 11-8. [In Persian].
- Yu CC. Radiation safety in the neonatal intensive care unit: too little or too much concern? *Pediatr Neonatol* 2010; 51(6): 311-9.
- Armpilia CI, Fife IA, Croasdale PL. Radiation dose quantities and risk in neonates in a special care baby unit. *Br J Radiol* 2002; 75(895): 590-5.
- Datz H, Ben-Shlomo A, Bader D, Sadetzki S, Juster-Reicher A, Marks K, et al. The additional dose to radiosensitive organs caused by using under-collimated X-ray beams in neonatal intensive care radiography. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 130(4): 518-24.
- Shahbazi-Gahrouei D. natural background radiation dosimetry in the highest altitude region of Iran. *J Radiat Res* 2003; 44(3): 285-7.
- Sorop I, Dadulescu E. Assessment of entrance surface doses for newborn babies within an intensive care unit. *Rom Rep Phys* 2011; 63(2): 401-10.
- Hart D, Wall BF, Shrimpton PC, Dance DR. The establishment of reference doses in paediatric radiology as a function of patient size. *Radiation Protection Dosimetry* 2000; 90(1-2): 235-8.
- Shahbazi-Gahrouei D. Possible effect of background radiation on cancer incidence in Chaharmahal and Bakhtiari province. *Iran J Radiat Res* 2003; 1(3): 171-4. [In Persian].
- Shahbazi-Gahrouei D. Entrance surface dose measurements for routine x-ray examinations in Chaharmahal and Bakhtiari hospitals. *Iran J Radiat Res* 2006; 4(1): 29-33.
- Ebrahiminia A, Shahbazi-Gahrouei D, Karegar A, Farzan A. Relationship between occupational exposure and concentration of some trace elements in radiology and radiotherapy workers. *J Qazvin Univ Med Sci* 2008; 12(3): 52-7. [In Persian].
- Shahbazi-Gahrouei D. Dose assessment and radioactivity of the mineral water resources of Dimeh springs in the Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran. *Nukleonika* 2008; 53(1): 31-4.
- Yakoumakis E, Tsalafoutas IA, Nikolaou D, Nazos I, Kouliantanos E, Proukakakis C. Differences in effective dose estimation from dose-area product and entrance surface dose measurements in intravenous urography. *Br J Radiol* 2001; 74(884): 727-34.
- Le Heron JC. Estimation of effective dose to the patient during medical x-ray examinations from measurements of the dose-area product. *Phys Med Biol* 1992; 37(11): 2117-26.
- Brindhavan A, Eze CU. Estimation of radiation dose during diagnostic X-ray examinations of newborn babies and 1-year-old infants. *Med Princ Pract* 2006; 15(4): 260-5.
- Sutton PM, Arthur RJ, Taylor C, Stringer MD. Ionising radiation from diagnostic x rays in very low birthweight babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78(3): F227-F229.
- Brindhavan A, Al-Khalifah K. Radiation dose to premature infants in neonatal intensive care units in Kuwait. *Radiat Prot Dosimetry* 2004; 111(3): 275-81.
- Pedrosa de Azevedo AC, Osibote AO, Bastos Boechat MC. Survey of doses and frequency of X-ray examinations on children at the intensive care unit of a large reference pediatric hospital. *Appl Radiat Isot* 2006; 64(12): 1637-42.
- Olgar T, Onal E, Bor D, Okumus N, Atalay Y, Turkyilmaz C, et al. Radiation exposure to premature infants in a neonatal intensive care unit in Turkey. *Korean J Radiol* 2008; 9(5): 416-9.
- Groenewald A, Groenewald WA. Reduction of radiation dose and relative risk of cancer induction to neonates receiving anterior-posterior chest x-ray. *Global Journal of Science Frontier Research* 2014; 14(3): 32-9.
- Shahbazi-Gahrouei D, Nazem M, Sharbafchizadeh M, Jafarpishehfard MS. The average of cumulative radiation dose in neonates in the neonatal surgery ward due to

- diagnostic and therapeutic radiologic procedures during the admission period. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(140): 626-33. [In Persian].
27. European Commission. European guidelines on quality criteria for diagnostic radiography images In paediatrics EUR 16261 EN. Rue Robert Stumper, Luxembourg: European Commission; 1996.
 28. Lacerda MA, Teogenes Augusto da Silva TA, Khoury HJ, Vieira JNM, Matushita JPK. Risks of radiographic procedures for neonates admitted to a public hospital in Belo Horizonte, MG, Brazil. *Radiologia Brasileira* 2008; 41(5): 325-9.
 29. Dabin J, Struelens L, Vanhavere F. Radiation dose to premature new-borns in the Belgian neonatal intensive care units. *Radiat Prot Dosimetry* 2014; 158(1): 28-35.
 30. Sabau MN, Radkowski MA, Vyborny CJ. Radiation exposure due to scatter in neonatal radiographic procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144(4): 811-4.
 31. Trinh AM, Schoenfeld AH, Levin TL. Scatter radiation from chest radiographs: is there a risk to infants in a typical NICU? *Pediatr Radiol* 2010; 40(5): 704-7.
 32. Duetting T, Foerste B, Knoch T, Darge K, Troeger J. Radiation exposure during chest X-ray examinations in a premature intensive care unit: phantom studies. *Pediatr Radiol* 1999; 29(3): 158-62.
 33. Bader D, Datz H, Bartal G, Juster AA, Marks K, Smolkin T, et al. Unintentional exposure of neonates to conventional radiography in the Neonatal Intensive Care Units. *J Perinatol* 2007; 27(9): 579-85.
 34. Makri T, Yakoumakis E, Papadopoulou D, Gialousis G, Theodoropoulos V, Sandilos P, et al. Radiation risk assessment in neonatal radiographic examinations of the chest and abdomen: a clinical and Monte Carlo dosimetry study. *Phys Med Biol* 2006; 51(19): 5023-33.
 35. Faghihi R, Mehdizadeh S, Sina S, Alizadeh FN, Zeinali B, Kamyab GR, et al. Radiation dose to neonates undergoing X-ray imaging in special care baby units in Iran. *Radiat Prot Dosimetry* 2012; 150(1): 55-9.
 36. Puch-Kapst K, Juran R, Stoeber B, Wauer RR. Radiation exposure in 212 very low and extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 124(6): 1556-64.
 37. Wilson-Costello D, Rao PS, Morrison S, Hack M. Radiation exposure from diagnostic radiographs in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 97(3): 369-74.
 38. Dougeni ED, Delis HB, Karatza AA, Kalogeropoulou CP, Skiadopoulos SG, Mantagos SP, et al. Dose and image quality optimization in neonatal radiography. *Br J Radiol* 2007; 80(958): 807-15.
 39. Seifert H, Jesberger HJ, Schneider G, Rein L, Blass G, Limbach HG, et al. Dose reduction in thorax radiography in simulated neonates with additional filtration and digital luminescence radiography. *Acta Radiol* 1998; 39(5): 514-9.
 40. Barcham N, Egan I, Dowd SB. Gonadal protection methods in neonatal chest radiography. *Radiol Technol* 1997; 69(2): 157-61.

Investigating the Entrance Surface and Collective Doses for Radiographic Examination in Neonatal Intensive Care Unit

Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD¹, Fahimeh Aminolroayaei²

Review Article

Abstract

Premature or sick hospitalized infants in the neonatal intensive care unit (NICU) often receive a large number of radiographic examinations. Because of small size of neonates, a big part of their body is putted in radiation field during radiography. On the other hand, infants are more sensitive to radiation and their cancer risk is 2 or 3 times higher than that of adults. So, it seems that radiation dosimetry in the NICU is vital and important. Researchers have calculated the entrance surface dose (ESD), effective dose (ED), kinetic energy released in material (Kerma) and scatter radiation in neonatal intensive care unit. They emphasized that although radiation exposure in the neonatal intensive care unit is low but, because of neonates' higher sensitivity, according to as low as reasonably achievable (ALARA) law, the radiation should be kept as low as possible. This review article aimed to have a survey regarding measurement of radiation dose in the neonatal intensive care unit and to give some recommendations according to the literature for dose reduction. Overall, effort should be made to further lower patient doses while securing image quality. In addition, need to provide relevant education and training to staff is recommended. The outcomes are also useful to national and professional organizations.

Keywords: Entrance surface dose (ESD), Collective dose (ED), Neonatal Intensive Care Unit

Citation: Shahbazi-Gahrouei D, Aminolroayaei F. **Investigating the Entrance Surface and Collective Doses for Radiographic Examination in Neonatal Intensive Care Unit.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(346): 1730-9

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

2- MSc Student, Department of Medical Physics, School of Allied Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Ira

Corresponding Author: Fahimeh Aminolroayaei, Email: aminolroayaeif@gmail.com

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

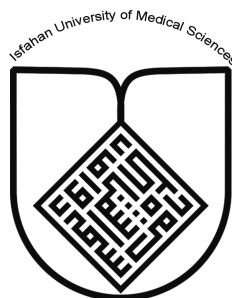
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
 - c. **Book:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
14. **Proof Reading:** A computer printout is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
 15. **Abbreviations and symbols:** Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
 16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
 17. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
 18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
 19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
 20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
 21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
 22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
 23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
 24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (<http://journals.mui.ac.ir/jims>) only. For more information you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.
This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications, Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: <http://journals.mui.ac.ir/jims>**
Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.
The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background, Methods, Results and Conclusion** followed by **3 to 5 Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age \pm standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References:** Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmail Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Lewis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmail beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Florida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 354, 2nd Week, December 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

E-mail: jims@med.mui.ac.ir

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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