

مقاله های پژوهشی

- بررسی شیوع و الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی سویه های آسینتوباکتر جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲ ۲۳۷۴
 دکتر کامیار مصطفوی زاده، آیلاز مسگری، دکتر مرتضی پوراحمد
- مقایسه ی محلی نسبت کاپ به دیسک چشم چپ و راست افراد سالم با استفاده از تصاویر Optical Coherence Tomography (OCT) ۲۳۸۱
 مرضیه مختاری، دکتر حسین ربانی، دکتر علیرضا مهری دهنوی، دکتر محمدرضا اخلاقی
- استفاده از پرسش نامه ی بررسی علائم اتونومیک در تشخیص نوروپاتی اتونومیک دیابتی ۲۳۸۸
 دکتر فریبرز خورش، دکتر محمدحسین صفاری محمدآبادی، دکتر مجید قاسمی، دکتر محمدرضا مرانی، دکتر یژان ایرج
- بررسی اثر مایع درمانی حین عمل با سالین هایپر تونیک ۵ درصد بر عوارض و پیش آگهی در بیماران با فشار مغزی بالا ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی ۲۳۹۳
 دکتر محمدعلی عطاری، دکتر غلامرضا خلیلی، امیر طاهری
- بررسی تأثیر میتومايسين C موضعی بر میزان موفقیت و عوارض بعد از عمل تراکتوتومی در بیماران مبتلا به گلوکوما ۲۴۰۰
 دکتر حسن رزمجو، محمد مهدی نورالدین، دکتر فرشاد آذینه
- ارزیابی پایدارترین ژن های مرجع در بافت بیضه مردان آزواسپرم ۲۴۰۷
 سید مرتضی جوادی راد، دکتر زهره حاجتی، دکتر کامران قانلی، دکتر محمدحسین نصر اصفهانی، بهزاد عباسی

نامه به سردبیر

- روز جهانی دیابت سال ۲۰۱۵: کار درست امروز، تغییر بهتر فردا ۲۴۱۷
 دکتر شیرین صادقیپور، دکتر حمید نصری

Original Articles

- Prevalence Rate and Antibiotic Resistance of Acinetobacter Species Isolated from the Patients Hospitalized in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2013-2014 2380
 Kamyar Mostafavizadeh MD, Aylar Mesgari, Morteza Poorahmady MD
- Local Comparison of Cup-to-Disc Ratio in Right and Left Eyes via Optical Coherence Tomography B-Scans of Optic Nerve Head 2387
 Marzieh Mokhtari, Hossein Rabbani PhD, Alireza Mehridehnavi PhD, Mohammadreza Akhlaghi MD
- Usefulness of the Survey of Autonomic Symptoms Questionnaire in Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy ... 2392
 Fariborz Khorvash MD, Mohammad Hosein Saffari-Mohammadabadi MD, Majid Ghasemi MD, Mohammad Reza Maracy PhD, Bijan Iraj MD
- The Effect of Intravenous Therapy with Hypertonic Saline 5% (HTS) in Patients with High Intracranial Pressure, 24 and 48 Hours after the Surgery 2399
 Mohammad Ali Attari MD, Gholam Reza Khalili MD, Amir Taheri
- The Success Rate and Postoperative Complications of Trabeculectomy with Mitomycin C among the Patients with Glaucoma 2406
 Hassan Razmjou MD, Mohammad Mehdi Nouredine, Farshad Adineh MD
- Evaluation of the Most Stable Reference Genes in Testicular Tissue of the Men with Azoospermia 2416
 Seyed Morteza Javadirad MSc, Zohreh Hojati PhD, Kamran Ghaedi PhD, Mohammad Hossein Nasr-Esfahani PhD, Behzad Abbasy
- Letter to Editor
- World Diabetes Day 2105; Act Today to Change Tomorrow 2419
 Shirin Sadeghpour MD, Hamid Nasri MD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۶۷)، هفته سوم اسفند 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 مریم راد احمدی

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 فرزاتگان 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 مغيثی	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 نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۱ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.

- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

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

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.

- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از

دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم افزارها و سیستم های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

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

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

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت های آن با یافته های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می گردد. ذکر جزئیات کامل یافته ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته های 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 می باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته ها و همچنین نتیجه گیری کلی (Conclusion) است.

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

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

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

- در صورتی که دست نوشته حاصل از پایان نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه ها، سازمان ها، نهادها، شرکت ها و سایر منابع که انتشار یافته های مطالعه می تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۲۳۷۴.....۱۳۹۲..... بررسی شیوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های آسیتوباکتر جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲..... دکترا کامیار مصطفوی زاده، آیلاز مسگری، دکترا مرتضی پوراحمد

۲۳۸۱..... (OCT) Optical Coherence Tomography مقایسه‌ی محلی نسبت کاپ به دیسک چشم چپ و راست افراد سالم با استفاده از تصاویر OCT..... دکترا محمدرضا اخلاقی

۲۳۸۸..... استفاده از پرسش‌نامه‌ی بررسی علایم اتونومیک در تشخیص نوروپاتی اتونومیک دیابتی..... دکترا فریبرز خوروش، دکترا محمدرضا صفاری محمدآبادی، دکترا مجید قاسمی، دکترا محمدرضا مراثی، دکترا بیژن ایرج

۲۳۹۳..... بررسی اثر مایع‌درمانی حین عمل با سالی‌هاپرتونیک ۵ درصد بر عوارض و پیش‌آگهی در بیماران با فشار مغزی بالا ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی..... دکترا محمدعلی عطاری، دکترا غلامرضا خلیلی، امیر طاهری

۲۴۰۰..... بررسی تأثیر میتومايسين C موضعی بر میزان موفقیت و عوارض بعد از عمل ترابکولکتومی در بیماران مبتلا به گلوکوما..... دکترا حسن رزمجو، محمد مهدی نورالدین، دکترا فرشاد آدینه

۲۴۰۷..... ارزیابی پایدارترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه‌ی مردان آزواسپرم..... سید مرتضی جوادی‌راد، دکترا زهره حجتی، دکترا کامران قاندي، دکترا محمدرضا نصر اصفهانی، بهزاد عباسی

نامه به سردبیر

۲۴۱۷..... روز جهانی دیابت سال ۲۰۱۵: کار درست امروز، تغییر بهتر فردا..... دکترا شیرین صادقی‌پور، دکترا حمید نصری

بررسی شیوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های آسینتوباکتر جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲

دکتر کامیار مصطفوی زاده^۱، آیلار مسگری^۲، دکتر مرتضی پوراحمد^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عفونت آسینتوباکتر (Acinetobacter)، از جمله عفونت‌های شایع بیمارستانی است که در طی سال‌های اخیر، میزان مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری افزایش چشم‌گیر داشته است؛ به طوری که اکثر نمونه‌های اخذ شده از بیماران، در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های جاری مقاومت دارند. از دیگر سو، عفونت با این باکتری در بیماران بستری در بیمارستان، به ویژه بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و بیماران دارای نقص ایمنی ثانویه، می‌تواند با شیوع بیماری و مرگ و میر بالایی همراه باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شیوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های آسینتوباکتر جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲ به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی مقطعی، پرونده‌های بیمارانی که در سال ۱۳۹۲ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بستری بودند و تشخیص ابتلا به عفونت آسینتوباکتر در آنان قطعی بود، مورد بررسی قرار گرفت و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آن‌ها تعیین گردید. سویه‌های آسینتوباکتر شناسایی شده، بر حسب ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: ۴۵۹ بیمار بستری در مرکز آموزشی-درمانی الزهراء (س) اصفهان که ابتلای آن‌ها به آسینتوباکتر تأیید شده بود، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. بیشترین مقاومت آسینتوباکتر نسبت به آمپی‌سیلین سولباکتام با فراوانی ۲۱/۱ درصد و آمیکاسین با فراوانی ۱۳/۱ درصد بود. همچنین، درصد فراوانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، سفوتاکسیم، سفتریاکسیم و مروپنم، به ترتیب ۵/۴، ۲/۰، ۴/۸ و ۱/۷ درصد بود و تمامی نمونه‌ها نسبت به سفازولین، سفپیم، تازوسین، سفنازیدیم، جنتامایسین، نیتروفوران‌توئین و کوتریموکسازول حساس بودند.

نتیجه‌گیری: عفونت آسینتوباکتر، از جمله عفونت‌های بیمارستانی شایع در مرکز آموزشی-درمانی الزهراء (س) اصفهان می‌باشد که درصد قابل توجهی از نمونه‌ها در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های جاری حساس بودند. احتمال می‌رود این یافته، ناشی از این باشد که اغلب نمونه‌های تشخیص داده شده، در حین نمونه‌گیری و مراحل بعدی آلوده شده باشند. از این رو، با توجه به افزایش روزافزون عفونت‌های بیمارستانی ناشی از سویه‌های مقاوم آسینتوباکتر و انتشار آن در محیط بیمارستان، به کارگیری اقدامات کنترل عفونت، جهت رفع منابع بالقوه‌ی عفونت و پیش‌گیری از انتقال آلودگی به بیماران از طریق دست‌پوش و تجهیزات بیمارستانی، ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: آسینتوباکتر، عفونت بیمارستانی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی

ارجاع: مصطفوی زاده کامیار، مسگری آیلار، پوراحمد مرتضی. بررسی شیوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های آسینتوباکتر جدا شده از

بیماران بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۳۸۰-۲۳۷۴

آشکار عفونت مربوط را نداشته باشد و بیماری نیز در دوره‌ی نهفتگی نباشد (۱).

باکتری آسینتوباکتر (Acinetobacter) که در اولین دهه‌ی قرن بیستم شناخته شد، یک پاتوژن فرصت طلب در خانواده‌ی Neisseriaceae می‌باشد که بی‌رنگ، غیر متحرک، باسیل گرم منفی و

مقدمه

عفونت بیمارستانی، عفونتی است که به صورت محدود یا منتشر و در اثر واکنش‌های بیماری‌زای مرتبط با خود عامل عفونی یا سموم آن در بیمارستان ایجاد می‌شود، به شرطی که حداقل ۷۲-۴۸ ساعت بعد از پذیرش بیمار در بیمارستان ایجاد شود و در زمان پذیرش، فرد علائم

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

سپروفیتیک (Saprophytic) است (۲).

آسینتوباکتر در حیوانات اهلی و غیر اهلی وجود دارد و در حدود ۱۰۰ درصد نمونه‌های خاک و آب دیده می‌شود. این باکتری از بسیاری منابع جدا شده است که شامل شیر پاستوریزه شده، غذاهای یخ زده، هوای بیمارستان، مایع شستشو، دیالیز صفاقی، لباس شسته شده، کاتتر آنژیوگرافی، ونتیلاتورها، لارنگوسکوپ، دئودنسکوپ، Plasma protein fraction، بالش‌های بیمارستانی و صابون‌های Dispensers می‌باشد (۳).

از ویژگی‌های آسینتوباکتر این است که در محیط‌های خشک ممکن است ماه‌ها زنده بماند و نسبت به Biocilها مثل کلرهگزیدین مقاوم است (۴). این باکتری، در بعضی از منابع انسانی شامل پوست، خلط، ادرار، مدفوع و ترشحات واژن تا ۲۵ درصد از بالغان سالم در پوست کلونیزه شده است (۴).

۷ درصد از بالغین و نوزادان، به طور گذرا کلونیزاسیون آسینتوباکتر در حلق دارند و شایع‌ترین ارگانسیم گرم منفی است که به طور مرتب در پوست پرسنل بیمارستان یافت می‌شود و به طور مکرر در محل‌های Tracheostomy شده، کلونیزه می‌گردد (۵).

بر اساس گزارش Centers for Disease Control and Prevention (CDC)، شیوع عفونت بیمارستانی آسینتوباکتر، ۲/۴ درصد از عفونت‌های جریان خون در بیمارستان است (۶). آسینتوباکتر، عامل ۲/۱ درصد از عفونت‌های جراحی، ۱/۶ درصد از عفونت‌های مجاری ادراری (Urinary tract infection یا UTI) و عامل ۶/۹ درصد از پنومونی بیمارستانی می‌باشد (۷). میزان شیوع آسینتوباکتر کمتر از Klebsiella Pseudomonas و انتروباکتر می‌باشد (۶).

الکلیسم، سیگار، بیماری‌های مزمن ریه و دیابت، عوامل خطر عفونت آسینتوباکتر کسب شده از جامعه می‌باشد. عوامل خطر مربوط به عفونت بیمارستانی شامل ماندن طولانی در بیمارستان، جراحی، زخم، عفونت قبلی، کلونیزاسیون مدفوعی با آسینتوباکتر، درمان با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، کاتتر مرکزی وریدی یا کاتتر ادراری، پذیرش در واحد سوختگی یا Intensive care unit (ICU)، تغذیه‌ی وریدی، تهویه‌ی مکانیکی و شکست در شیوه‌نامه‌ی کنترل عفونت است (۷).

از نظر تظاهرات کلینیک، آسینتوباکتر می‌تواند باعث عفونت چرکی در اندام‌های مختلف بدن شود. اگر چه آسینتوباکتر به عنوان عفونت فرصت طلب در بیماران بستری می‌باشد، اما عفونت‌های کسب شده از جامعه نیز گزارش شده است (۸).

سیستم تنفسی، شایع‌ترین مکان برای عفونت آسینتوباکتر است؛ چرا که کلونیزاسیون گذرای حلق در افراد سالم و نیز میزان بالا از کلونیزاسیون در افرادی که Tracheostomy شده‌اند، دیده شده

است (۹). آسینتوباکتر، به عنوان علت Bronchiolitis و Tracheobronchitis در کودکان سالم گزارش شده است. Tracheobronchitis می‌تواند در بالغین با ایمنی سالم نیز اتفاق بیفتد (۸). تهویه‌ی ریوی، اغلب ارگانسیم را بدون استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک از بین می‌برد. پنومونی کسب شده از جامعه، در بالغین به طور معمول در بیماران با نقص ایمنی مانند مصرف کنندگان الکل و سیگار، مبتلایان به دیابت و نارسایی کلیه و نیز بیماران زمینه‌ای ریوی اتفاق می‌افتد (۹).

میزان مرگ و میر در مطالعات مختلف در پنومونی کسب شده از جامعه ۶۴-۴۰ درصد بوده است (۱۰). بیشترین درگیری با آسینتوباکتر، پنومونی بیمارستانی است؛ به خصوص افراد تحت ونتیلاتور، با این باکتری درگیر هستند.

عوامل مساعد کننده برای پنومونی بیمارستانی آسینتوباکتر شامل Tracheostomy، Endotracheal intubation، دریافت قلبی آنتی‌بیوتیک، ماندن در ICU، جراحی اخیر و بیماری زمینه‌ای پنومونی می‌باشد (۱۱). پنومونی بیمارستانی آسینتوباکتر مکرر چند لوبی (Multilobar) است. Pleural effusion، Cavitation و تشکیل Bronchopleural fistula نیز در عفونت با این باکتری مشاهده شده است (۱۱).

آسینتوباکتر در حال حاضر مقاوم به بسیاری از داروها از جمله کینولون، سفنازیدیم، کوتریموکسازول، داکسی‌سیکلین، ایمپینم، مروپم و پلی‌میکس B می‌باشد که ممکن است علیه عفونت‌های بیمارستانی مؤثر باشند (۱۲). در عین حال، مقاومت سریع به کینولون‌ها، در تمام دنیا گزارش شده است (۱۲).

سولباتام‌ها در بعضی از انواع (MDR) Multi-drug resistant مؤثر هستند (۱۲)، اما تازوباکتام به اضافه‌ی کلونیک اسید کمتر مؤثر بوده است (۱۳). تصمیم‌گیری نهایی در مورد درمان عفونت بیمارستانی با آسینتوباکتر، به مقاومت میکروبی در هر منطقه، کشت و آنتی‌بیوگرام بستگی دارد (۱۳).

به دلیل انتقال اکثر موارد عفونت‌های بیمارستانی از طریق تماس، به ویژه با دست پرسنل (۱۴)، این عفونت در مراکز درمانی بسیار شایع می‌باشد. همچنین، موارد زیادی از مقاومت آنتی‌بیوتیکی این باکتری از نقاط مختلف گزارش شده است. از طرف دیگر، بر اساس نتایج حاصل از آنتی‌بیوگرام‌های سال ۱۳۹۴، بسیاری از سوش‌ها به آنتی‌بیوتیک‌های پیش‌گفته مقاوم بودند و فقط در مقابل کلیستین و سیپروفلوکساسین حساسیت داشتند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین شیوع و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی سویه‌های آسینتوباکتر جدا شده از بیماران بستری در بیمارستان الزهیرای (س) اصفهان در سال ۱۳۹۲ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۲ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، بیماران بستری شده در بیمارستان در سال ۱۳۹۲ بودند که تشخیص ابتلا به عفونت آسیتوباکتر در آن‌ها قطعی بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بستری در بیمارستان در سال ۱۳۹۲، ابتلا به عفونت آسیتوباکتر، در دسترس بودن پرونده‌ی بیمار و وجود اطلاعات کافی در پرونده و همچنین، انجام کشت میکروبی و آنتی‌بیوگرام برای نمونه‌های متعلق به بیماران مورد مطالعه و امکان تماس با خانواده‌ی بیمار جهت تکمیل اطلاعات بود. همچنین، عدم امکان تکمیل اطلاعات به علل مختلف مانند عدم انجام آزمایش آنتی‌بیوگرام و یا عدم دسترسی به نتایج آزمایش‌های بیمار، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

این مطالعه به روش سرشماری انجام گرفت و طی آن، تمامی بیماران بستری در بیمارستان الزهرا (س) در سال ۱۳۹۲ با تشخیص قطعی ابتلا به عفونت آسیتوباکتر، مورد بررسی قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که با مراجعه‌ی پژوهشگر به واحد مدارک پزشکی، پرونده‌ی تمامی بیمارانی که در طی سال ۱۳۹۲ در این بیمارستان بستری شده و در نمونه‌های آن‌ها آسیتوباکتر رشد کرده بود، مورد بررسی قرار گرفتند و حساسیت میکروبی سویه‌های جدا شده به همراه اطلاعات دموگرافیک و پزشکی بیماران از پرونده استخراج و در فرم ویژه‌ای که به همین منظور طراحی شده بود، ثبت گردید. همچنین، در صورت وجود نقص در پرونده و عدم وجود اطلاعات مربوط به سوش باکتری و یا نتایج آزمایش آنتی‌بیوگرام، با مراجعه به آزمایشگاه و یا تماس با خانواده‌ی بیمار، نسبت به تکمیل آن اقدام شد. در صورت عدم موفقیت در اخذ اطلاعات، پرونده‌ی مورد نظر از مطالعه خارج می‌گردید.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری و رفع نواقص، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۵۹ بیمار بستری در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان با تشخیص قطعی ابتلا به عفونت آسیتوباکتر، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران 51.2 ± 10.5 با دامنه‌ی ۹۶-۱۵ سال بود. ۲۰۴ نفر سن زیر ۵۰ سال و ۲۵۵ نفر سن ۵۰ سال و بالاتر داشتند. ۲۸۳ نفر (۶۱/۷ درصد) مرد و ۱۷۶ نفر (۳۸/۳ درصد) زن بودند.

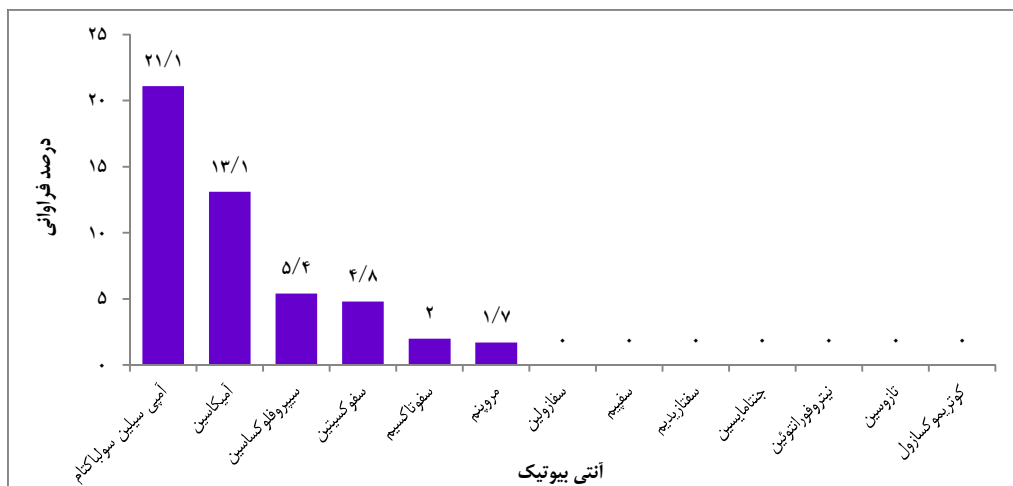
بیشترین نمونه‌های مشاهده شده، مربوط به بخش مراقبت‌های ویژه

با فراوانی ۱۹۱ مورد (۴۱/۶ درصد) بود. بیشترین منبع نمونه‌ها نیز مربوط به خون با فراوانی ۳۳۰ مورد (۷۱/۹ درصد) بود. میانگین مدت زمان بستری بیماران مورد مطالعه 3.7 ± 10.1 روز با دامنه‌ی ۱۰-۴ روز بود (۹۱ نفر کمتر از ۷ روز، ۱۹۱ نفر بین ۷-۱۰ روز و ۱۷۷ نفر بیش از ۱۰ روز). در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی بیماران تحت مطالعه آمده است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی بیماران مورد مطالعه

متغیر	سطح	تعداد (درصد)
سن (سال)	< ۵۰	۲۰۴ (۴۴/۴)
	$50 \leq$	۲۵۵ (۵۵/۶)
جنس	مرد	۲۸۳ (۶۱/۷)
	زن	۱۷۶ (۳۸/۳)
مدت بستری (روز)	< ۷	۹۱ (۱۹/۸)
	۷-۱۰	۱۹۱ (۴۱/۶)
بخش	< ۱۰	۱۷۷ (۳۸/۶)
	مراقبت‌های ویژه	۱۹۱ (۴۱/۶)
منبع نمونه	ریه	۶۱ (۱۳/۳)
	نفرولوژی	۵۳ (۱۱/۵)
	زنان و ایمان	۴۸ (۱۰/۵)
	ارتوپدی	۴۸ (۱۰/۵)
	پوست	۳۵ (۷/۶)
	جراحی	۲۵ (۵/۴)
	سایر بخش‌ها	۱۷ (۳/۷)
	کاتتر و جست تیوب	۱۲ (۲/۶)
	ادرار	۴۲ (۹/۲)
	زخم	۱۴ (۳/۱)
منبع نمونه	خون	۳۳۰ (۷۱/۹)
	مایع نخاع	۹ (۲/۰)
	مایع پلور	۱۳ (۲/۸)
	ترشحات ریه	۳۵ (۷/۶)
سایر	۴ (۰/۹)	

بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌ها نشان داد، بیشترین مقاومت آسیتوباکتر نسبت به آمپی‌سیلین سولباکتام با فراوانی ۲۱/۱ درصد و آمیکاسین با فراوانی ۱۳/۱ درصد بود. همچنین، درصد فراوانی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، سفوکسیتین، سفوتاکسیم و مروپنم به ترتیب ۴/۵، ۴/۸، ۲ و ۱/۷ درصد بود و تمامی نمونه‌ها نسبت به سفازولین، سفیم، سفنازیدیم، جتتامایسین، نیتروفورانتوئین، تازوسین و کوتریموکسازول حساس بودند (شکل ۱).



شکل ۱. درصد فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌های آسیتوباکتر

درصد بود. در حالی که تمامی نمونه‌ها، نسبت به سفازولین، سفپیم، سفازیدیم، جنتامیسین، نیتروفورانئوتین، تازوسین و کوتریموکسازول حساس بودند.

در مطالعه‌ی فاضلی و همکاران در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان، از مجموع ۲۰۲ ایزوله‌ی به دست آمده، ۱۰۹ ایزوله‌ی (۵۳/۹۶ درصد) کوکسی و باسیل گرم مثبت و ۹۳ ایزوله‌ی (۴۶/۰۳ درصد) گرم منفی جداسازی گردید که ۲۱ ایزوله (۱۰/۳۹ درصد) مربوط به جنس آسیتوباکتر بود. آزمایش حساسیت آنتی‌بیوتیکی مشخص نمود که تمامی ۲۱ ایزوله، مقاومت چند دارویی داشتند و ۱۸ ایزوله (۸۵/۷۱ درصد) نیز Extensively drug resistant (XDR) تشخیص داده شد (۱۵). احتمال می‌رود حساسیت بالای نمونه‌های بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر، به علت آلودگی بسیاری از نمونه‌های مثبت، در مرحله‌ی نمونه‌گیری و فرایندهای بعدی آن باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ابتلا به عفونت بیمارستانی آسیتوباکتر با برخی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی بیماران ارتباط دارد؛ به طوری که مقاومت آسیتوباکتر به آمیکاسین بر حسب جنس، مدت بستری، بخش و منبع نمونه اختلاف معنی‌دار داشت. همچنین، مقاومت به آمپی‌سیلین سولباکتام بر حسب منبع نمونه اختلاف معنی‌دار داشت. مقاومت به آمپی‌سیلین سولباکتام، بر حسب جنس تفاوت معنی‌دار داشت، اما مقاومت به سفونازکسیم بر حسب هیچ یک از متغیرهای پیش‌گفته متفاوت نبود. مقاومت آسیتوباکتر به سفوکسیتین بر حسب جنس و مقاومت به سیپروفلوکساسین بر حسب منبع نمونه، اختلاف معنی‌دار داشت، اما مقاومت به مروپنم بر حسب این متغیرها، اختلاف معنی‌دار نداشت؛ متغیرهای پیش‌گفته، می‌توانند به طور مستقیم و غیر مستقیم بر عفونت تأثیر داشته باشند.

در جدول ۲، توزیع فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نمونه‌ها در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های مختلف بر حسب ویژگی‌های دموگرافیک، بخش و منبع نمونه آمده است. بر حسب آزمون‌های χ^2 و Fisher's exact، مقاومت آسیتوباکتر به آمیکاسین بر حسب جنس، مدت بستری، بخش و منبع نمونه اختلاف معنی‌دار داشت. همچنین، مقاومت به آمپی‌سیلین بر حسب منبع نمونه اختلاف معنی‌دار داشت. مقاومت به آمپی‌سیلین سولباکتام بر حسب جنس تفاوت معنی‌دار داشت، اما مقاومت به سفونازکسیم بر حسب هیچ یک از این متغیرها، اختلاف معنی‌دار نداشت. مقاومت آسیتوباکتر به سفوکسیتین بر حسب جنس و مقاومت به سیپروفلوکساسین بر حسب منبع نمونه، اختلاف معنی‌دار داشت و مقاومت به مروپنم بر حسب این متغیرها، اختلاف معنی‌دار نداشت.

بحث

عفونت بیمارستانی آسیتوباکتر، یکی از عفونت‌های بیمارستانی شایع در سراسر جهان می‌باشد که به ویژه در بیماران دچار نقص ایمنی ثانویه، می‌تواند منجر به بروز عفونت بیمارستانی و به طور خاص، عفونت ریوی در بیماران بستری، به خصوص در بخش مراقبت‌های ویژه گردد. در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع این عفونت، با مرگ و میر بالایی به همراه دارد؛ به طوری که پنومونی بیمارستانی در فرانسه با مرگ و میر بالای ۷۰ درصد ناشی از عفونت‌های *Pseudomonas* و آسیتوباکتر گزارش شده است (۱۱).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیشترین مقاومت آسیتوباکتر نسبت به آمپی‌سیلین سولباکتام با فراوانی ۲۱/۱ و آمیکاسین با فراوانی ۱۳/۱ درصد بود. همچنین، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، سفوکسیتین، سفونازکسیم و مروپنم به ترتیب ۵/۴، ۴/۸، ۲ و ۱/۷

جدول ۲. توزیع فراوانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی آسیتوباکتر بر حسب متغیرهای دموگرافیک

متغیر	آنتی‌بیوتیک	آمیکاسین	آمپی‌سیلین سولباکتام	سفتو تاکسیم	سفتو کسیتین	سیپروفلوکساسین	مروینم
سن	< ۵۰	۲۶ (۱۲/۷)	۴۰ (۱۹/۶)	۴ (۲/۰)	۷ (۳/۴)	۱۱ (۵/۴)	۵ (۲/۵)
(سال)	۵۰ ≤	۳۴ (۱۳/۳)	۵۷ (۲۲/۴)	۵ (۲/۰)	۱۵ (۵/۹)	۱۴ (۵/۵)	۳ (۱/۲)
مقدار P		۰/۸۵۰	۰/۴۷۰	۰/۹۹۰	۰/۲۲۰	۰/۹۹۰	۰/۴۸۰
جنس	مرد	۵۶ (۱۹/۸)	۷۸ (۲۷/۶)	۷ (۲/۵)	۱۸ (۶/۴)	۲۰ (۷/۱)	۵ (۱/۸)
تعداد (درصد)	زن	۴ (۲/۳)	۱۹ (۱۰/۸)	۲ (۱/۱)	۴ (۲/۳)	۵ (۲/۸)	۳ (۱/۷)
مقدار P		< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	۰/۴۹۰	۰/۰۴۶	۰/۰۵۲	۰/۹۹۰
مدت بستری (روز)	< ۷	۶ (۶/۶)	۱۴ (۱۵/۴)	۱ (۱/۱)	۴ (۴/۴)	۵ (۵/۵)	۴ (۴/۴)
	۷-۱۰	۲۳ (۱۲/۰)	۴۱ (۲۱/۵)	۶ (۳/۱)	۱۲ (۶/۳)	۱۳ (۶/۸)	۳ (۱/۶)
	۱۰ <	۳۱ (۱۷/۵)	۴۲ (۲۳/۷)	۲ (۱/۱)	۶ (۳/۴)	۷ (۴/۰)	۱ (۰/۶)
مقدار P		۰/۰۳۷	۰/۲۸۰	۰/۴۲۰	۰/۴۳۰	۰/۴۶۰	۰/۰۷۰
بخش	مراقبت‌های ویژه	۲۹ (۱۵/۲)	۴۲ (۲۲/۰)	۶ (۳/۱)	۱۳ (۶/۸)	۱۵ (۷/۹)	۳ (۱/۶)
	ریه	۱۵ (۲۴/۶)	۱۵ (۲۴/۶)	۱ (۱/۶)	۲ (۳/۳)	۲ (۳/۳)	۱ (۱/۶)
	نفرولوژی	۱۳ (۲۴/۵)	۱۴ (۲۶/۴)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱/۹)	۲ (۳/۸)
	زایمان	۲ (۴/۲)	۱۳ (۲۷/۱)	۰ (۰)	۲ (۴/۲)	۲ (۴/۲)	۰ (۰)
	ارتوپدی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳/۴)	۲ (۶/۹)	۰ (۰)
	پوست	۰ (۰)	۵ (۱۴/۳)	۲ (۵/۷)	۴ (۱۱/۴)	۳ (۸/۶)	۱ (۲/۹)
	جراحی	۰ (۰)	۵ (۲۰/۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۴/۰)
	سایر	۱ (۵/۹)	۳ (۱۷/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۱۳۰	۰/۵۹۰	۰/۲۲۰	۰/۵۱۰	۰/۶۶۰
منبع نمونه	کاتتر	۰ (۰)	۲ (۱۶/۷)	۲ (۱۶/۷)	۳ (۲۵/۰)	۴ (۳۳/۳)	۰ (۰)
	ادرار	۱ (۲/۴)	۹ (۲۱/۴)	۰ (۰)	۱ (۲/۴)	۰ (۰)	۱ (۲/۴)
	زخم	۴ (۲۸/۶)	۱۱ (۷۸/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۷/۱)	۱ (۷/۱)
	خون	۵۳ (۱۶/۱)	۶۰ (۱۸/۲)	۶ (۱/۸)	۱۶ (۴/۸)	۱۸ (۵/۵)	۵ (۱/۵)
	مایع نخاع	۱ (۱۱/۱)	۷ (۷۷/۸)	۰ (۰)	۱ (۱۱/۱)	۲ (۲۲/۲)	۱ (۱۱/۱)
	مایع پلور	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
	ترشحات ریه	۱ (۲/۹)	۸ (۲۲/۹)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)
	سایر	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
مقدار P		۰/۰۱۵	< ۰/۰۰۱	۰/۱۸۰	۰/۱۶۰	۰/۰۰۴	۰/۲۱۰

نتیجه‌گیری نهایی این که در مرکز آموزشی-درمانی الزهرای (س) اصفهان، درصد قابل توجهی از نمونه‌های مبتلا به عفونت آسیتوباکتر، در مقابل آنتی‌بیوتیک‌های جاری حساس بودند. احتمال می‌رود حساسیت بالای نمونه‌های بررسی شده، به علت آلودگی بسیاری از نمونه‌های مثبت، در مرحله‌ی نمونه‌گیری و فرایندهای

بعدی آن باشد. از این رو، با توجه به افزایش روز افزون عفونت‌های بیمارستانی ناشی از سویه‌های مقاوم آسیتوباکتر و انتشار آن در محیط بیمارستان، به کارگیری اقدامات کنترل عفونت، جهت رفع منابع بالقوه‌ی عفونت و پیش‌گیری از انتقال آلودگی به بیمار از طریق دست پرسنل و تجهیزات بیمارستانی ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای آیلار مسگری است که با شماره‌ی ۳۹۴۲۷۶ در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت‌های این معاونت انجام گردیده است. نویسندگان مقاله از زحمات این معاونت تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 692-9.
2. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(9): 2941-5.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268-81.
4. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6): 848-54.
5. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57(2): 207-15.
6. Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol* 2004; 27(1): 21-8.
7. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(1): 97-103.
8. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65(4): 414-26.
9. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist* 2010; 16(3): 209-15.
10. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, Kondyli L, Bethimouti K, Maniatis AN, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(3): 557-61.
11. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65(3): 204-11.
12. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 101-6.
13. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(7): 759-61.
14. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 758-9.
15. Fazeli H, Motallebi-Rad T, Nasr Esfahani B, Solgi H, Nazari F. Prevalence and antibiotic resistance pattern of *acinetobacter* species isolated from Al-Zahra Hospital in Isfahan, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2013; 493-501. [In Persian].

Prevalence Rate and Antibiotic Resistance of Acinetobacter Species Isolated from the Patients Hospitalized in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2013-2014

Kamyar Mostafavizadeh MD¹, Aylar Mesgari², Morteza Poorahmady MD³

Original Article

Abstract

Background: Acinetobacter infections are of nosocomial infections with a significant increase in antibiotic resistance in recent years. Since the infection in hospitalized patients, especially patients hospitalized in intensive care units and patients with secondary immune deficiency can be associated with high morbidity and mortality rates. Hence, the aim of this study was to determine the prevalence and patterns of antibiotic resistance in Acinetobacter species isolated from patients hospitalized in the Alzahra hospital, Isfahan, Iran.

Methods: In a cross-sectional study, hospital records of all patients with Acinetobacter nosocomial infection who were hospitalized in Alzahra hospital during 2012 to 2013 were studied. The pattern of antibiotic resistance was determined in all the patients and isolated Acinetobacter were analyzed based on clinical and demographic characteristic.

Findings: 495 cases with nosocomial infection of Acinetobacter were studied. The most antibiotic resistance was seen for ampicillin-sulbactam (21.1%) and amikacin (13.1%). In addition, the frequency of resistance to ciprofloxacin, cefoxitin, cefotaxime, and meropenem were 5.4, 4.8, 2.0, 1.7 and 1.3 percent, respectively. All the samples were sensitive to cefazolin, cefepime, ceftazidime, gentamicin, nitrofurantoin and tazocin and cotrimoxazole. Resistance to amikacin was different based on the sex, hospitalization, ward and source of sampling; resistance to ampicillin was different based on the source of sampling; resistance to ampicillin-sulbactam was different based on the sex; resistance to cefoxitin was different based on the sex; and finally, resistance to ciprofloxacin was different based on the source of sampling.

Conclusion: According to our study, Acinetobacter infection is one of the most prevalent nosocomial infections but a considerable part of samples are sensitive to general antibiotics. High sensitivity to general antibiotics probably is due to the source of infection. In the other hand, contamination with staff's hands is the most common way for infection transition. Thus, programming for prevention and control of infection transfer must be done in all hospitals.

Keywords: Nosocomial infection, Acinetobacter, Antibiotics

Citation: Mostafavizadeh K, Mesgari A, Poorahmad M. **Prevalence Rate and Antibiotic Resistance of Acinetobacter Species Isolated from the Patients Hospitalized in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2013-2014.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2374-80

1- Associate Professor, Nosocomial Infections Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Associate Professor, Tropical and Infectious Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Aylar Mesgari, Email: aylar.mesgari@gmail.com

مقایسه‌ی محلی نسبت کاپ به دیسک چشم چپ و راست افراد سالم با استفاده از تصاویر (OCT) Optical Coherence Tomography

مرضیه مختاری^۱، دکتر حسین ربانی^۲، دکتر علیرضا مهری دهنوی^۳، دکتر محمدرضا اخلاقی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بررسی تقارن در عضوهایی از بدن که به صورت زوج وجود دارد، می‌تواند در تشخیص زودهنگام بیماری‌ها به پزشکان کمک کند. در این مطالعه، حد آستانه‌ی تقارن با محاسبه‌ی نسبت کاپ به دیسک در چشم افراد سالم با استفاده از داده‌های (OCT) Optical coherence tomography به صورت محلی و نقطه به نقطه با استفاده از هر B-scan بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۴۰ داده‌ی مربوط به افراد سالم که از دستگاه 3D-OCT1000 مدل تاپکن استخراج شده بود، مورد استفاده قرار گرفت. مراحل انجام کار به این صورت بود که با استخراج لایه‌ی (ILM) Internal limiting membrane و (RPE) Retinal pigment epithelium، محدوده‌ی کاپ و دیسک به ازای هر B-scan محاسبه شد و سپس به ازای B-scan‌های معادل در چشم‌های چپ و راست، این نسبت به صورت نقطه به نقطه، مقایسه و پارامترهای تقارن بررسی قرار گردید.

یافته‌ها: نسبت کاپ به دیسک در سه ناحیه‌ی فوقانی، میانی و تحتانی برای چشم‌های چپ و راست به دست آمد که به ترتیب برای چشم راست 0.433 ± 0.054 ، 0.432 ± 0.061 و 0.405 ± 0.063 و برای چشم چپ، 0.441 ± 0.063 ، 0.443 ± 0.073 و 0.417 ± 0.067 بود؛ میزان اختلاف این نسبت برای دو چشم به طور میانگین 0.042 ± 0.048 ، 0.038 ± 0.042 و 0.045 ± 0.067 بود.

نتیجه‌گیری: عدم تقارن در قسمت تحتانی دیسک نسبت به قسمت فوقانی و میانی بیشتر است و در قسمت میانی، بیشترین تقارن دیده می‌شود. همچنین در بررسی نقطه به نقطه، بیشترین تقارن در دومین B-scan در قسمت تحتانی محور افقی بین مرکز دیسک نوری و ماکولا مشاهده می‌شود.

واژگان کلیدی: ارزیابی عدم تقارن، نسبت کاپ به دیسک، تصاویر Optical coherence tomography

ارجاع: مختاری مرضیه، ربانی حسین، مهری دهنوی علیرضا، اخلاقی محمدرضا. **مقایسه‌ی محلی نسبت کاپ به دیسک چشم چپ و راست افراد سالم با استفاده از تصاویر (OCT) Optical Coherence Tomography.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۳۸۱-۲۳۸۷

مقدمه

بررسی میزان تقارن در افراد سالم، یکی از پارامترهای قابل توجه در زمینه‌های مختلف است. از آن جایی که اغلب اعضای بدن به صورت متقارن هستند، واکاوی عدم تقارن می‌تواند در تشخیص زودهنگام بیماری‌ها به پزشکان کمک کند. عدم تقارن در پارامترهای بیومتریکی داخل چشمی، می‌تواند بیماری‌هایی مثل تومور چشم و یا آب سیاه (گلوکوم) را شناسایی کند. با این حال، مهم است که تا چه حد این پارامترهای نامتقارن در چشم طبیعی می‌باشد.

در بررسی ویژگی‌های چشم، از روش‌های تصویربرداری مختلفی نظیر تصاویر رنگی دو بعدی از سطح چشم و یا تصاویر سه بعدی از عمق چشم استفاده می‌شود. روش تصویربرداری هم‌دوست نوری (OCT یا Optical coherence tomography) یک روش تصویربرداری شناخته شده برای کاربردهای پزشکی می‌باشد که با استفاده از اصول تداخل امواج نوری می‌تواند تصاویر دو بعدی و سه بعدی با وضوح میکرومتری از مقطع آناتومیک ایجاد کند. تصاویر OCT که از بافت داخلی چشم گرفته می‌شود، اطلاعاتی از لایه‌های

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکترونیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه بیوالکترونیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی و مرکز تحقیقات پردازش سیگنال و تصاویر پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: rabbani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر حسین ربانی

مساحت کاپ به مساحت دیسک معرفی می‌شود. پیدا کردن محدوده‌ی دیسک در تصاویر رنگی، به درستی یافتن مرز دیسک، کمک شایانی می‌کند. در مطالعه‌ای، موقعیت دیسک با جستجو در بالاترین میزان شدت محلی تعیین گردید (۴). در پژوهشی دیگر، با استفاده از تبدیل Hough (Hough transform)، مرکز دیسک و دایره‌ای به عنوان مرز دیسک معرفی شد (۵). همچنین، به تازگی، از مدل‌های مبتنی بر Principal component analysis (PCA) (۶) و مدل‌های مبتنی بر الگوی Template matching (۷) نیز برای استخراج دیسک استفاده شده است.

در این مطالعه، به علت نامشخص بودن محدوده‌ی کاپ در تصاویر رنگی، از داده‌های OCT برای محاسبه‌ی عمق کاپ استفاده شد. تصاویر سه بعدی داده‌های OCT از کنار هم قرار گرفتن تصاویر بعدی از عمق چشم که «B-scan» نامیده می‌شوند، ایجاد شد. سپس با استفاده از B-scan‌های معادل در چشم‌های چپ و راست که هم تراز شدند، نسبت کاپ به دیسک به ازای هر B-scan با توجه به تعریف ارائه شده در مطالعات پیشین (۸)، محاسبه گردید. با مقایسه‌ی نسبت کاپ به دیسک به صورت سیگنالی در دو چشم چپ و راست، می‌توان حد آستانه‌ی تقارن را به صورت محلی و نقطه به نقطه محاسبه کرد.

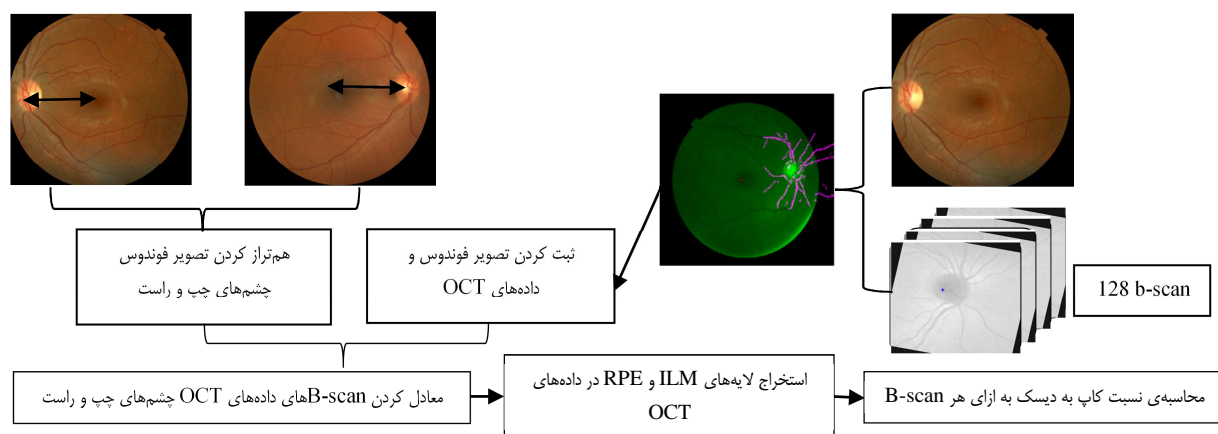
روش‌ها

از ۴۰ داده از افراد سالم با شرایط استاندارد بر اساس مطالعات مشابه استفاده شد (۳). داده‌های سه بعدی در ابعاد $128 \times 512 \times 650$ واکسل و وضوح مکانی $7 \times 3/125 \times 125$ میکرومتر مکعب بود. به طور کلی، هدف از انجام این مطالعه، بررسی تقارن در چشم افراد سالم و ارزیابی حد آستانه‌ی تقارن در قسمت‌های مختلف دیسک نوری بود. این اقدام در دو مرحله‌ی اساسی انجام شد (شکل ۱).

شبکیه و محل عبور رگ‌های عصبی ایجاد می‌کند. به طور کلی، ساختمان چشم دارای دو حفره‌ی جلویی و خلفی است. حفره‌ی جلویی فضای بین لنز و قرنیه را شامل می‌شود و قسمت خلفی بین لنز و شبکیه قرار گرفته و از مایع شفاف و چسبناکی به نام زجاجیه، پر شده است. شبکیه، دارای ساختار لایه‌ای شکل است که در انتهای حفره‌ی خلفی قرار گرفته است. پس از شبکیه، لایه‌ی کروئید قرار گرفته و از بافتی با خاصیت منعکس‌کنندگی بالا، تشکیل شده است؛ این لایه، با رگ‌های خونی ترکیب شده است. در انتها نیز دیسک نوری قرار گرفته است که محل تجمع رگ‌های خونی می‌باشد. رگ‌های انتقال عصب بینایی در قسمت دیسک نوری به مغز متصل می‌شود. همچنین قسمت کاپ، ناحیه‌ی متراکم در وسط دیسک نوری معرفی می‌شود (۱).

در مطالعات مربوط به بررسی تقارن در دو چشم، پارامترهایی مانند ضخامت لایه‌های شبکیه در قسمت ماکولا مقایسه می‌گردد. در مطالعه‌ای مشابه، میزان تقارن در ضخامت لایه‌های شبکیه در کودکان بررسی و نتایجی برای تقارن در قطب خلفی ماکولا ارائه شده است (۲). همچنین، در پژوهش دیگری، تقارن در قسمت‌های مختلف از جمله در ضخامت لایه‌های Retinal nerve fiber layer (RNFL) بررسی شده است (۳). بسیاری از این مطالعات در بررسی تقارن چشم، بدون هم تراز کردن تصاویر چشم‌های چپ و راست بوده است.

هدف از انجام این پژوهش، واکاوی تقارن در چشم‌های چپ و راست افراد سالم با استفاده از روش محاسبه‌ی نسبت کاپ به دیسک (Cup to disk ratio) در قسمت دیسک نوری بود. نسبت کاپ به دیسک، یکی از پارامترهای مهم در تشخیص بیماری آب سیاه است که در قسمت دیسک نوری بررسی می‌شود. در مقالات متعددی نسبت کاپ به دیسک، با استفاده از تصاویر فوندوس با تعریف نسبت



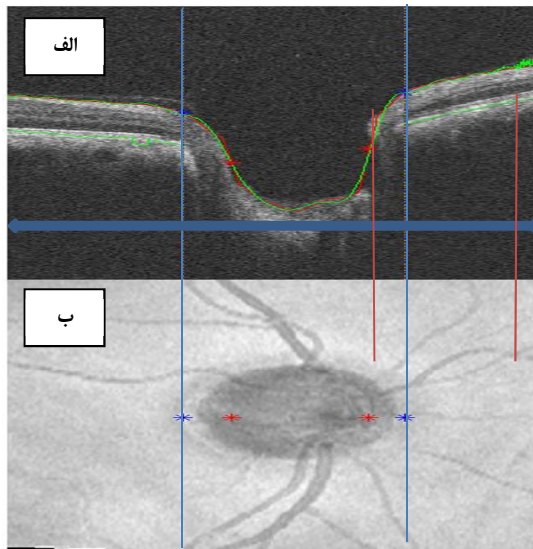
شکل ۱. بلوک دیاگرام مراحل استخراج نسبت کاپ به دیسک

RPE: Retinal pigment epithelium; ILM: Internal limiting membrane; OCT: Optical coherence tomography

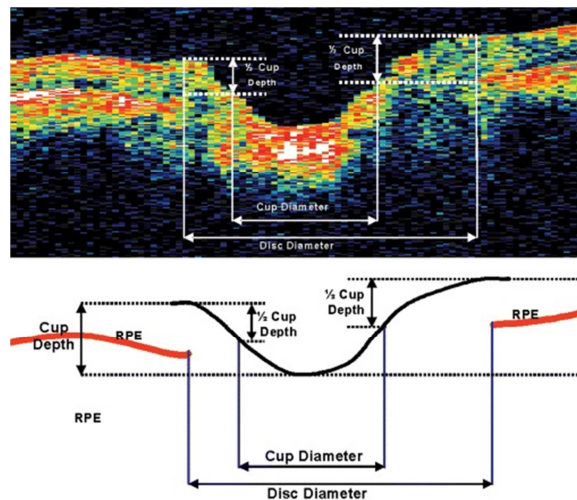
کاپ با استفاده از تصاویر فوندوس هر چشم با داده‌های OCT ثبت شد و با هم‌تراز کردن تصاویر فوندوس چشم‌های چپ و راست، به طور معادل داده‌های OCT چشم‌های چپ و راست نیز معادل گردید. سپس برای هر چشم، سیگنالی از نسبت کاپ به دیسک محاسبه شد. محتوای سیگنال نسبت کاپ به دیسک هر چشم، شامل این نسبت به ازای B-scan‌های داده‌ی OCT مربوط است.

در مقاله‌ی Boyer و همکاران، روشی نوین برای استخراج ویژگی از قسمت دیسک نوری ارایه شد (۹). در این روش، ابتدا با استخراج لبه و آستانه‌گذاری، لایه‌های قسمت Optic nerve head (ONH) با صحت مناسبی تقسیم‌بندی می‌شود و سپس با استفاده از زنجیره‌ی Markov (۱۰)، مرز لایه‌ی ILM و RPE و نقاط انتهایی این لایه و محدوده‌ی کاپ و دیسک در هر B-scan مشخص می‌گردد. در مطالعه‌ی، لایه‌ی ILM با تصویر باینری از B-scan و لایه‌ی RPE نیز با توجه به چگالی تصویر B-scan استخراج گردید و سپس با استفاده از تصویر هم‌سطح شده (Flattening images)، نقاط انتهایی لایه‌ی RPE و محدوده‌ی کاپ و دیسک مشخص شد (۱۱).

چنانچه گفته شد، مرز دیسک و کاپ در B-scan‌های داده‌ی OCT، با توجه به نقاط انتهایی لایه‌ی RPE و مرز لایه‌ی ILM مشخص می‌شود (شکل ۲).



شکل ۳. قسمت الف، B-scan معادل فلش آبی رنگ در قسمت ب می‌باشد که از عمق چشم گرفته شده است. مختصات کاپ و دیسک از B-scan معادل محاسبه می‌شود.



شکل ۲. محدوده‌ی کاپ و دیسک با توجه به انتهای لایه‌ی Retinal pigment epithelium (RPE) و عمق کاپ تعیین شد (۸).

با توجه به روش ارایه شده، نتایج حاصل از نسبت کاپ به دیسک به صورت نسبت قطر کاپ به قطر دیسک ارایه می‌شود و به دلیل هم‌تراز بودن داده‌های OCT، به ازای هر x که شماره‌ی B-scan را مشخص می‌کند، هر دو نقطه از دو سیگنال، معادل یکدیگر می‌باشند و به این ترتیب، می‌توان ویژگی‌هایی از دو سیگنال مانند نرخ تغییرات، مقدار بیشینه، میانگین، انحراف معیار و ... را با هم مقایسه کرد. در شکل ۴، با توجه به ثبت بین داده‌ی OCT و تصاویر فوندوس، نقاط حاصل از محدوده‌ی دیسک و کاپ بر روی تصویر

قطر دیسک، فاصله‌ی بین نقاط انتهایی لایه‌ی RPE است و قطر کاپ به عنوان فاصله‌ی افقی از نصف عمق کاپ معرفی می‌شود (۸). محاسبه‌ی نسبت کاپ به دیسک در محاسبه‌ی نسبت کاپ به دیسک، از نسبت معرفی شده در مطالعات پیشین (۸) استفاده شد. در این روش، در مقایسه با استخراج

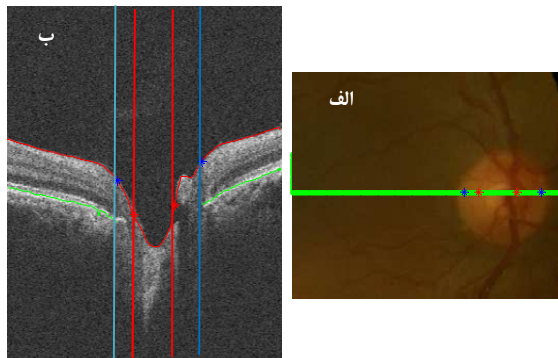
تقارن را با نسبت حاصل از قطر کاپ به قطر دیسک همان گونه که در شکل ۲ معرفی شده است، بررسی کرد.

شکل ۶، مقدار متوسط تفاضل نسبت کاپ به دیسک نقطه به نقطه را به ازای ۲۰ B-scan مشترک بین ۴۰ داده‌ی طبیعی نمایش می‌دهد. محور عمودی، میانگین مقدار تفاضل این نسبت را نشان می‌دهد. در این شکل، میزان تقارن با مقدار تفاضل نسبت کاپ به دیسک چشم‌های چپ و راست به صورت نقطه به نقطه سنجیده می‌شود و هر چه میزان تفاضل برای هر B-scan کمتر باشد، میزان تقارن به ازای آن B-scan بیشتر می‌شود. B-scan شماره‌ی صفر B-scan را مشخص می‌کند که مرکز دیسک نوری را به مرکز ماکولا وصل کرده و به این ترتیب، B-scan قبلی با اندیس منفی و B-scan بعدی با اندیس مثبت نمایش داده شده است.

همان‌طور که از شکل ۶ مشخص است، تقارن در B-scan‌های نزدیک به محور افقی بین دیسک نوری و ماکولا بیشتر بود. برای مثال، میانگین تفاضل نسبت کاپ و دیسک برای B-scan شماره‌ی صفر، $0/046 \pm 0/051$ ، برای B-scan شماره‌ی دو، $0/033 \pm 0/047$ و برای B-scan شماره‌ی شش، $0/066 \pm 0/091$ بود.

همچنین، نسبت کاپ به دیسک نیز به صورت محلی بررسی شد. جدول ۱، میانگین نسبت کاپ به دیسک را برای سه قسمت مختلف نشان می‌دهد. این تقسیم‌بندی، مطابق شکل ۷، به نحوی بود که B-scan‌های حاصل به سه دسته‌ی فوقانی، میانی و تحتانی تقسیم شدند. با محاسبه‌ی اختلاف نسبت کاپ به دیسک در قسمت‌های مختلف، تقارن در این نواحی بررسی شد. عدم تقارن در قسمت تحتانی دیسک، نسبت به قسمت فوقانی و میانی بیشتر بود.

فوندوس نمایش داده شده است. در شکل ۵ نیز نمایشی از سیگنال نسبت کاپ به دیسک برای چشم چپ و راست یک فرد سالم نمایش داده شده است.

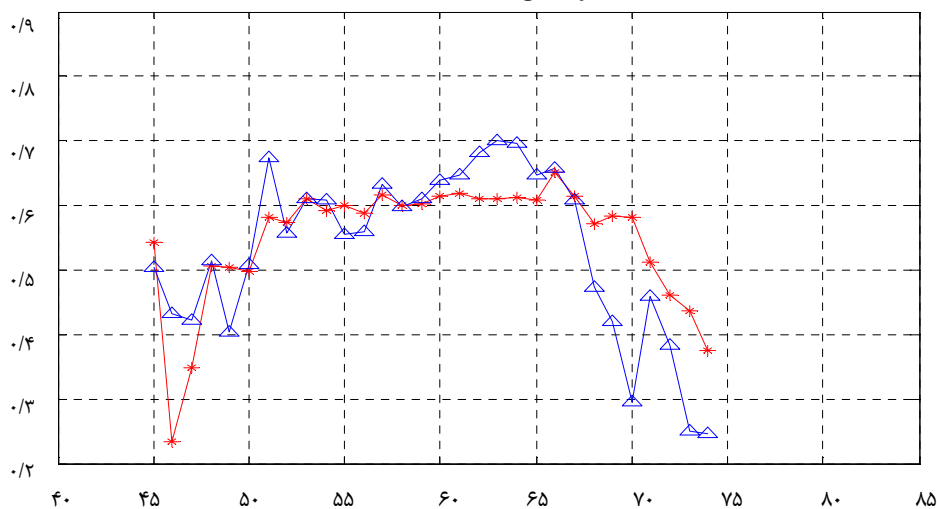


شکل ۴. الف- محدوده‌ی کاپ و دیسک با نقاط قرمز و آبی در تصویر فوندوس مشخص می‌شود. ب- B-scan معادل خط سبز رنگ نمایش داده شده است.

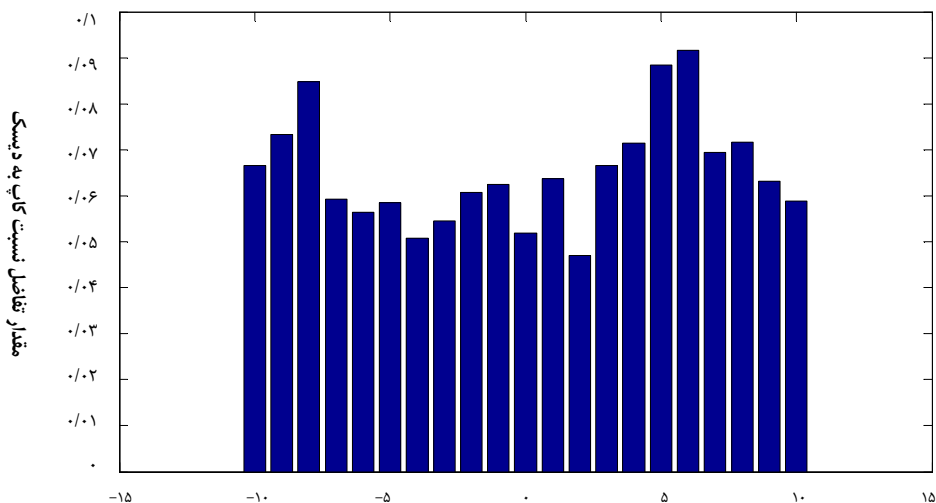
برای بررسی تقارن، میزان اختلاف نسبت کاپ به دیسک بررسی شد. در ۴۰ داده‌ی مطالعه شده، ابتدا میانگین نسبت کاپ به دیسک برای چشم‌های چپ و راست محاسبه شد و میزان اختلاف نسبت کاپ به دیسک در این دو چشم در افراد مختلف مورد بررسی قرار گرفت. به طور متوسط، میزان اختلاف نسبت کاپ به دیسک برای ۴۰ داده‌ی طبیعی $0/073 \pm 0/052$ بود.

در این مطالعه بر خلاف مطالعات قبلی، نسبت کاپ به دیسک به صورت نقطه به نقطه محاسبه شد. به این ترتیب، به ازای هر B-scan

Left eye :1081 meanL=0.53311 stdL=0.13045 &Right eye :1082 mean=0.54847 std=0.095014



شکل ۵. نمایشی از نسبت کاپ به دیسک در چشم یک فرد سالم.



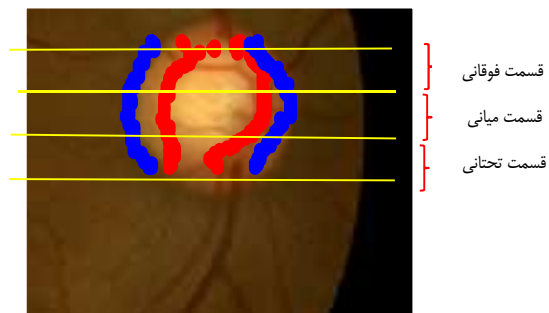
شکل ۶. مقدار تفاضل نسبت کاپ به دیسک به ازای B-scan های مختلف

استفاده از محور افقی که مرکز دیسک نوری را به مرکز ماکولا متصل می‌کند، هم‌تراز شدند و بر خلاف مطالعات قبلی، نسبت کاپ به دیسک به صورت نقطه به نقطه و محلی بررسی گردید. نتایج نشان داد که B-scan های نزدیک تر به مرکز دیسک، تقارن بیشتری دارند. همچنین، پارامترهای دیگر مانند نرخ تغییرات و ... را نیز می‌توان بررسی کرد.

در بررسی تقارن در قسمت دیسک نوری، پارامتر مورد مطالعه نسبت کاپ به دیسک به صورت محلی و نقطه به نقطه بود. بر این اساس، میانگین میزان اختلاف نسبت کاپ به دیسک به طور گسترده 0.073 ± 0.052 و به طور محلی در قسمت اول، 0.048 ± 0.042 ، در قسمت دوم 0.389 ± 0.042 و در قسمت سوم 0.067 ± 0.045 بود. نتایج حاصل نشان داد که به منظور بررسی تقارن، ناحیه‌ی مرکزی معتبرتر است و در این ناحیه، اختلاف نسبت کاپ به دیسک در چشم‌های چپ و راست کمتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است، از همراهی و راهنمایی‌های استادان محترم گروه سپاسگزاری گردد.



شکل ۷. تقسیم‌بندی ناحیه‌ی دیسک به سه قسمت فوقانی، میانی و تحتانی

بحث

در مطالعات مربوط به تقارن در چشم افراد سالم، پارامترهای مختلفی مانند ضخامت لایه‌ی RNFL بررسی و بر اساس میزان تقارن در ضخامت لایه‌های مختلف، معیاری برای شناسایی افراد سالم معرفی شده است. در این مطالعه، سیگنال نسبت کاپ به دیسک به صورت نقطه به نقطه و محلی بررسی شد. به دلیل بررسی محلی نسبت کاپ به دیسک، لازم بود که B-scan های معادل در چشم‌های چپ و راست شناسایی شود. به این منظور، داده‌های OCT چشم‌های چپ و راست با

جدول ۱. میانگین نسبت کاپ به دیسک در سه قسمت فوقانی، میانی و تحتانی

نسبت کاپ به دیسک	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
قسمت فوقانی	چشم راست	0.432799 ± 0.054875	0.482888 ± 0.042336
	چشم چپ	0.440934 ± 0.063502	
قسمت میانی	چشم راست	0.431565 ± 0.061445	0.420966 ± 0.038938
	چشم چپ	0.443059 ± 0.073124	
قسمت تحتانی	چشم راست	0.63510 ± 0.0404706	0.458878 ± 0.067644
	چشم چپ	0.67547 ± 0.0417275	

References

1. Tasman W, Jaeger EA, Shields JA, Smith SG, Spaeth GL, Augsburger JJ. The Wills eye hospital atlas of clinical ophthalmology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
2. Altemir I, Oros D, Elia N, Polo V, Larrosa JM, Pueyo V. Retinal asymmetry in children measured with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(6): 1238-43.
3. Mahmudi T, Kafieh R, Rabbani H, Mehri Dehnavi A, Akhlaghi MR, Arbabian Kh, et al. Evaluation of asymmetry of retinal nerve fiber layer and total retina in right and left eyes of normal subjects using extracted features from optical coherence tomography. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(247): 1185-93.
4. Sinthanayothin C, Boyce JF, Cook HL, Williamson TH. Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(8): 902-10.
5. Pinz A, Bernogger S, Datlinger P, Kruger A. Mapping the human retina. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1998; 17(4): 606-9.
6. Li H, Chutatape SO. Automatic location of optic disk in retinal images. *Image Processing* 2001; 2: 837-40.
7. Lalonde M, Beaulieu M, Gagnon L. Fast and robust optic disc detection using pyramidal decomposition and Hausdorff-based template matching. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20(11): 1193-200.
8. Xu J, Chutatape O, Sung E, Zheng C, Chew Tec Kuan P. Optic disk feature extraction via modified deformable model technique for glaucoma analysis. *Pattern Recognition* 2007; 40(7): 2063-76.
9. Boyer KL, Herzog A, Roberts C. Automatic recovery of the optic nervehead geometry in optical coherence tomography. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25(5): 553-70.
10. Koozekanani D, Boyer K, Roberts C. Retinal thickness measurements from optical coherence tomography using a Markov boundary model. *IEEE Trans Med Imaging* 2001; 20(9): 900-16.
11. Wang YP, Chen Q, Lu ST. Quantitative assessments of cup-to-disk ratios in spectral domain optical coherence tomography images for glaucoma diagnosis. *Proceedings of 6th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI); 2013 Dec 16-18; Hangzhou, China.* p. 160-5.
12. Hrynchak P, Hutchings N, Jones D, Simpson T. A comparison of cup-to-disc ratio measurement in normal subjects using optical coherence tomography image analysis of the optic nerve head and stereo fundus biomicroscopy. *Ophthalmic Physiol Opt* 2004; 24(6): 543-50.

Local Comparison of Cup-to-Disc Ratio in Right and Left Eyes via Optical Coherence Tomography B-Scans of Optic Nerve Head

Marzieh Mokhtari¹, Hossein Rabbani PhD², Alireza Mehridehnavi PhD², Mohammadreza Akhlaghi MD³

Original Article

Abstract

Background: The symmetricity of even organs of body may help clinicians in the early detection of diseases. So, we estimated the cup-to-disk ratio (CDR) in left and right eyes and checked the symmetricity between the two eyes using the data of optical coherence tomography (OCT).

Methods: In this study, data from 40 normal subjects were used. This data was taken from the 3D-OCT1000 Tapcon model. For estimating CDR in each B-scan, at first the internal limiting membrane (ILM) and retinal pigment epithelium (RPE) layers were extracted; then using the end-point of RPE layer and the depth of cup, the boundary of disk and cup were determined. Finally, CDR of each B-scan was compared point-by-point and the symmetricity parameters were evaluated.

Findings: CDRs in the left and right eyes of 40 normal data were investigated locally. We divided optic disk area into three regions named upper, middle and lower. Then, CDR of each region was calculated for left and right eyes of each patient. The local CDR were 0.433 ± 0.0548 , 0.432 ± 0.061 , and 0.432 ± 0.0635 for the right eyes and 0.441 ± 0.0635 , 0.443 ± 0.0731 , and 0.417 ± 0.675 for the left eyes in upper, middle and lower regions, respectively. The differences between local CDRs in different regions of the two eyes were 0.0483 ± 0.042 , 0.0420 ± 0.039 , and 0.067 ± 0.045 , respectively.

Conclusion: The results of local comparison of CDRs between the left and right eyes indicated that the level of asymmetricity in the lower region of disk was higher than upper and middle regions, and the middle region has the most symmetricity. In addition, in point-by-point symmetricity evaluation of CDRs, the highest level of symmetricity is seen in the second B-scan, near the center of optic disk.

Keywords: Asymmetry evaluation, Cup-to-disk ratio, Optical coherence tomography

Citation: Mokhtari M, Rabbani H, Mehridehnavi A, Akhlaghi M. Local Comparison of Cup-to-Disc Ratio in Right and Left Eyes via Optical Coherence Tomography B-Scans of Optic Nerve Head. J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2381-7

1- MSc Student, Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology AND Medical Image and Signal Processing Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Hossein Rabbani PhD, Email: h_rabbani@med.mui.ac.ir

استفاده از پرسش‌نامه‌ی بررسی علائم اتونومیک در تشخیص نوروپاتی اتونومیک دیابتی

دکتر فریبرز خورش^۱، دکتر محمدحسین صفاری محمدآبادی^۲، دکتر مجید قاسمی^۳، دکتر محمدرضا مراثی^۴، دکتر بیژن ایرج^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نوروپاتی اتونومیک دیابتی، یک عارضه‌ی شایع و جدی در ابتلا به دیابت می‌باشد. استفاده از پرسش‌نامه‌ی Survey of autonomic symptoms (SAS) برای غربالگری نوروپاتی اتونومیک دیابتی، یک روش جدید است. Sympathetic skin response (SSR) نیز یک روش الکتروفیزیولوژیک برای مطالعه‌ی سیستم عصبی اتونومیک است. با توجه به اهمیت دیابت و عوارض اتونومیک ناشی از آن، در این مطالعه، داده‌های به دست آمده از پرسش‌نامه‌ی SAS با SSR مقایسه شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، بیماران مبتلا به دیابت مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی با حداقل یک علامت نقص عملکردی اتونومیک بررسی شدند. برای همه‌ی بیماران، پرسش‌نامه‌ی SAS تکمیل شد و روش SSR با استفاده از دستگاه Electromyography (EMG) انجام شد.

یافته‌ها: پرسش‌نامه‌ی SAS برای ۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت با علائم نوروپاتی تکمیل شد. میانگین نمره‌ی به دست آمده از SAS برابر $12/62 \pm 16/82$ بود که رابطه‌ی معنی‌داری با سن و جنس بیماران نداشت. ۶۰ بیمار (۴۴/۴ درصد) پاسخ SSR مثبت و ۷۵ نفر (۵۵/۶ درصد) پاسخ SSR منفی داشتند. در بررسی با آزمون Independent t، ارتباط معنی‌داری بین پاسخ SSR با نمره‌ی SAS وجود داشت ($P < 0/001$). در آنالیز با Receiver operating characteristic curve (ROC curve)، مقدار عددی نمره‌ی SAS برابر با ۹/۵ با حساسیت (Sensitivity) ۸۸ و ویژگی (Specificity) ۷۰ درصد به عنوان نقطه‌ی برش (Cut-point) برای پاسخ SSR به دست آمد.

نتیجه‌گیری: به علت سادگی و راحتی پرسش‌نامه‌ی SAS، می‌توان از آن برای غربالگری بیماران در مراحل اولیه‌ی نوروپاتی اتونومیک دیابتی استفاده کرد؛ بدین منظور، به کارگیری نقاط برش به دست آمده مفید خواهند بود.

واژگان کلیدی: نوروپاتی اتونومیک دیابتی، پاسخ سمپاتیک پوستی، پرسش‌نامه‌ی Survey of autonomic symptoms

ارجاع: خورش فریبرز، صفاری محمدآبادی محمدحسین، قاسمی مجید، مراثی محمدرضا، ایرج بیژن. استفاده از پرسش‌نامه‌ی بررسی علائم اتونومیک در

تشخیص نوروپاتی اتونومیک دیابتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۳۸۸-۲۳۸۸

تظاهر می‌کند (۸-۷).

روش‌های معتبر کمی برای بررسی علائم اتونومیک نوروپاتی وجود دارد. یکی از این روش‌های جدید، پرسش‌نامه‌ی Survey of autonomic symptoms (SAS) است (۸) که در این مطالعه از آن استفاده شد.

ارزیابی و بررسی عملکرد سیستم عصبی اتونومیک، یک موضوع مهم و سخت در الکتروفیزیولوژی بالینی است. Sympathetic skin response (SSR) روشی برای مطالعه و

مقدمه

نقص تنظیم گلوکز (Impaired glucose regulation یا IGR) در حداقل ۴۰ درصد موارد، همراه با نوروپاتی محیطی است (۱-۲). نوروپاتی همراه با IGR و دیابت زودرس، یک نوروپاتی Small-fiber است که اغلب با علائم و اختلالات اتونومیک خفیف، همراه می‌باشد (۳-۸). نوروپاتی اتونومیک دیابتی، یک عارضه‌ی جدی و شایع دیابت است که به صورت نقص در عملکرد سیستم‌های مختلف بدن نظیر قلبی-عروقی، گوارشی، ادراری-تناسلی و یا Pseudotumor

۱- دانشیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۵- دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدحسین صفاری محمدآبادی

Email: dr.mohamad.safari@gamil.com

اتونومیک و IGR داشتند. IGR شامل دیابت شیرین نوع ۲ زودرس (ظرف ۲ سال از تشخیص)، اختلال تحمل گلوکز (IGT) یا Impaired glucose tolerance) و اختلال گلوکز ناشتا (IFG) یا Impaired fasting glucose) بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا (ADA یا American diabetes association) تعریف شد (۱۶). بیمارانی که علت دیگری برای نوروپاتی داشتند، از مطالعه خارج شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، پرسش‌نامه‌ی SAS تکمیل شد و پاسخ سمپاتیک پوستی با استفاده از دستگاه EMG بررسی شد. پرسش‌نامه‌ی SAS: این پرسش‌نامه، هم تظاهر علائم و هم شدت علائم اتونومیک را بررسی می‌کند. سؤالات، شامل پرسش‌های معمول در مطب از بیماران با نوروپاتی می‌باشد که تعداد آن در زنان ۱۱ و در مردان ۱۲ سؤال است. این سؤالات، در مورد علائم مختلف نوروپاتی اتونومیک شامل بررسی اورتوستاتیک، علائم Pseudotumor، وازوموتور، گوارشی، ادراری و نقص عملکرد جنسی می‌باشد (جدول ۱). سؤالات، با کمترین ابهام و تنها با پاسخ بله یا خیر طراحی شده‌اند و در پاسخ به آن‌ها مشخص می‌شود که آیا علائم در ۶ ماه گذشته رخ داده است یا نه؟ اگر پاسخ بله بود، در مرحله‌ی بعد باید شدت علامت از ۱ (خفیف) تا ۵ (خیلی شدید) تعیین شود. در نهایت، جمع کل نمره‌های به دست آمده از هر کدام علامت‌ها به عنوان Total symptom impact score (TIS) تعیین می‌گردد (۱۴-۱۵).

بررسی نقص عملکردی سیستم عصبی اتونومیک محیطی و مرکزی می‌باشد. این، یک روش ساده و سریع است که با استفاده از وسایل الکتروفیزیولوژیک به آسانی قابل انجام می‌باشد، اما به دست آوردن مجدد پاسخ (Reproduce) ممکن است سخت باشد؛ در واقع، این روش، ثبات پاسخ ندارد (۹). اختلال SSR، با پیشرفت بیماری دیابت -از حالت بدون علامت به سمت پلی‌نوروپاتی علامت‌دار و به سمت نوروپاتی اتونومیک علامت‌دار- افزایش می‌یابد (۹-۱۱). پاسخ SSR در اغلب بیماران با علائم نقص عملکرد اتونومی، Absent است (۱۲-۱۳). استفاده از پرسش‌نامه‌ی SAS روشی جدید و معتبر برای غربال‌گری نوروپاتی اتونومیک دیابتی می‌باشد (۱۴-۱۵). با توجه به اهمیت دیابت و عوارض اتونومیک آن، در این مطالعه داده‌ی به دست آمده از روش SSR با نمره‌ی به دست آمده از پرسش‌نامه‌ی SAS مقایسه شد. همچنین، نقاط برش (Cut-points) برای پرسش‌نامه‌ی SAS جهت تشخیص راحت‌تر نوروپاتی اتونومیک به دست آمد.

روش‌ها

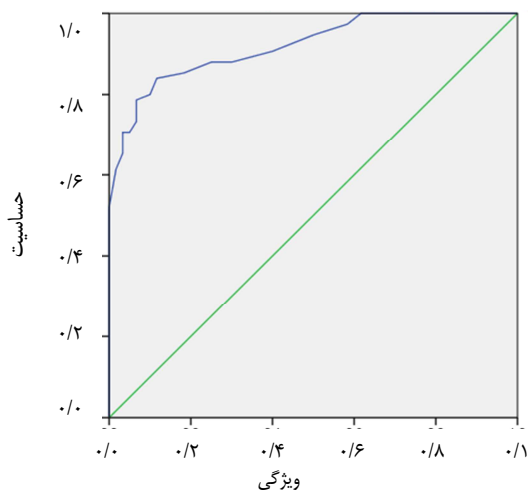
طراحی مطالعه: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۱۳۵ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه نورولوژی و درمانگاه غدد و متابولیسم انجام شد. همه‌ی بیماران، پلی‌نوروپاتی با حداقل یک علامت نقص عملکردی

جدول ۱. پرسش‌نامه‌ی (SAS) Survey of Autonomic Symptoms

(SAS) Survey of autonomic symptoms								
آیا شما این مشکل را در ۶ ماه گذشته داشته‌اید؟				اگر جواب به سؤال قبل بله است، چقدر این مشکل باعث رنج شما شده است؟				
ردیف	مشکل یا عارضه	خیر	بله	بدون رنج (۱)	خیلی کم (۲)	کم و بیش (۳)	تا حد متوسط (۴)	زیاد (۵)
۱	سبکی سر (Lightheadedness)							
۲	خشکی دهان یا خشکی چشم‌ها							
۳	رنگ پریدگی یا سیانوز پاها							
۴	سردی پاها در مقایسه با سایر قسمت‌های بدن در موقع استراحت							
۵	کاهش تعریق پاها در مقایسه با سایر قسمت‌های بدن در موقع استراحت							
۶	کاهش یا عدم تعریق پاها بعد از ورزش یا در هوای گرم							
۷	افزایش تعریق دست‌ها در مقایسه با سایر قسمت‌های بدن در موقع استراحت							
۸	تهوع، استفراغ یا نفخ بعد از خوردن مقدار کمی غذا							
۹	اسهال مداوم (شل کار کردن شکم بیشتر از ۳ بار در روز)							
۱۰	یبوست مداوم (کمتر از یک بار کار کردن شکم در ۲ روز)							
۱۱	بی‌اختیاری ادرار							
۱۲	مشکل در نعوظ (Erection) در مردان							
	جمع							

روش SSR. با استفاده از دستگاه (EMG) Electromyography انجام شد. به این صورت که الکتروود فعال (E1) در کف دست یا پا و الکتروود Reference (E2) روی پشت (Dorsum) دست یا پا قرار گرفت. روش‌های زیادی برای نحوه‌ی تحریک وجود دارد. در این مطالعه، از تحریک الکتریکی بر روی عصب محیطی (اغلب عصب Median) استفاده گردید. تحریک الکتریکی به کار برده شده، به طور کلی یک پالس تک میدان با طول زمان $0/2-0/1$ میلی‌ثانیه و به صورت تصادفی و با فواصل بین تحریکی 30 ثانیه و بیشتر بود. شدت تحریک، به طور طبیعی، بسته به تحمل بیمار متفاوت و بین $30-10$ میلی‌آمپر می‌باشد و نباید از میانگین استفاده کرد. در SSR، تظاهر و یا عدم تظاهر پاسخ مطرح است (۱۶، ۹).

SAS TIS با طول مدت دیابت وجود داشت ($P < 0/001$). در آنالیز با ROC Curve، مقدار عددی نمره‌ی SAS TIS برابر با $9/5$ با حساسیت (Sensitivity) 88 و ویژگی (Specificity) 70 درصد به عنوان نقطه‌ی برش (Cut point) و نمره‌ی SAS برابر با $13/5$ با حساسیت 80 و اختصاصیت 90 درصد به عنوان نقطه‌ی برش برای پاسخ SSR، به دست آمد؛ یعنی مقادیر بالاتر نقاط برش با اختصاصیت و حساسیت گفته شده، دال بر منفی بودن پاسخ SSR هستند (شکل ۱).



شکل ۱. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) Survey of autonomic symptoms برای (SAS)

یافته‌ها

۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت که حداقل یک علامت نقص عملکرد اتونومیک داشتند، بررسی شدند که از این تعداد، ۷۵ نفر ($55/6$ درصد) مرد و ۶۰ نفر ($44/4$ درصد) زن بودند. میانگین سنی نمونه‌های مورد بررسی، $55/1 \pm 13/1$ سال، کمترین سن 31 و بیشترین سن 79 سال بود.

در بررسی با آزمون Independent t، ارتباط معنی‌داری بین جنسیت با نمره‌ی SAS TIS وجود نداشت ($P = 0/691$). در بررسی با ضریب همبستگی Pearson، ارتباط معنی‌داری بین میانگین سنی بیماران با نمره‌ی SAS TIS مشاهده نشد ($P = 0/199$).

در بررسی با آزمون χ^2 ، ارتباط معنی‌داری بین جنسیت با پاسخ SSR وجود نداشت ($P = 0/947$)؛ در بررسی با آزمون Independent t نیز، ارتباط معنی‌داری بین میانگین سنی بیماران با پاسخ SSR مشاهده نشد ($P = 0/326$).

از مجموع بیماران، ۶۰ نفر ($44/4$ درصد) پاسخ مثبت و ۷۵ نفر ($55/6$ درصد) پاسخ منفی داشتند. در بررسی با آزمون Independent t، ارتباط معنی‌داری بین پاسخ SSR با نمره‌ی SAS TIS ($P < 0/001$) وجود داشت. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین پاسخ SSR و طول مدت دیابت مشاهده شد ($P = 0/002$).

میانگین نمره‌ی SAS TIS در بیماران $12/62 \pm 16/82$ (با دامنه‌ی $1-50$) بود و ارتباط معنی‌داری با سن و جنسیت نداشت، اما در بررسی با ضریب همبستگی Pearson، ارتباط معنی‌داری بین میانگین نمره‌ی

پرسش‌نامه‌ی SAS طوری طراحی شده است که علایم اتونومیک را در بیماران با نوروپاتی ارزیابی می‌کند. Score به دست آمده از این پرسش‌نامه، ارتباط معنی‌داری با طول مدت ابتلا به دیابت دارد. سؤالات SAS به صورت قابل فهم و بدون ابهام طراحی شده است. سایر پرسش‌نامه‌های موجود برای ارزیابی علایم اتونومیک، پیچیده و زمان‌بر هستند. در مقابل، SAS ساده است و سریع پاسخ‌دهی می‌شود و تفسیر آن نیز وابسته به سن و جنس بیماران نیست. این امر نمایانگر آن است که SAS را می‌توان به خوبی در مطالعات اپیدمیولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی (Clinical trials) استفاده کرد. البته، اعتبار (Validity) پرسش‌نامه‌ی SAS نیاز به مطالعات بیشتری دارد. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین طول مدت دیابت و پاسخ پوستی SSR یافت شد که مشابه نتایج مطالعه‌ی Toyokura و Takeda می‌باشد (۱۳).

آمد؛ یعنی مقادیر بالاتر از نقاط برش با اختصاصیت و حساسیت گفته شده، دال بر منفی بودن پاسخ SSR هستند.

به عنوان یک نتیجه‌گیری نهایی می‌توان بیان داشت که SAS، یک ابزار جدید و قابل اعتماد و ساده برای ارزیابی علایم اتونومیک در نوروپاتی دیابتی است و به نظر می‌رسد، در بررسی علایم نوروپاتی اتونومیک در کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک ارزشمند باشد. به علت سادگی و راحتی پرسش‌نامه‌ی SAS، از آن می‌توان برای غربالگری بیماران در مراحل اولیه‌ی نوروپاتی اتونومیک دیابتی با به کارگیری نقاط برش به دست آمده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی تخصصی بالینی به شماره‌ی ۳۹۳۰۳۴ مصوب حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله، پژوهشگران از حمایت‌های بی‌دریغ این معاونت سپاسگزاری می‌نمایند.

در مطالعه‌ی نیاکان و هراتی، بروز بالای Absent SSR در بیماران مبتلا به دیابت با پلی‌نوروپاتی یافت شد (۱۰).

در مطالعه‌ی حاضر، یک رابطه‌ی معنی‌دار قوی بین نمره‌ی SAS و پاسخ SSR مشاهده شد که نشانگر این است که SAS قادر است افراد مبتلا به دیابت بدون نوروپاتی (با پاسخ SSR مثبت) را از افراد مبتلا به دیابت با اتونومیک نوروپاتی (با پاسخ SSR منفی) افتراق دهد.

در مورد SAS و ارتباط آن با نوروپاتی دیابتی، بر اساس نتایج مطالعه‌ی Zilliox و همکاران، SAS TIS ROC curve، یک نقطه‌ی برش بزرگ‌تر از ۱، حساسیت بیش از ۹۰ و اختصاصیت بیش از ۵۰ درصد و یک نقطه‌ی برش بزرگ‌تر از ۷، اختصاصیت بیش از ۹۰ و حساسیت بیش از ۶۰ درصد را فراهم می‌کند (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، مقدار عددی نمره‌ی SAS TIS برابر با ۵/۵ با حساسیت نزدیک به ۱۰۰ و اختصاصیت ۴۰ درصد به عنوان نقطه‌ی برش و نمره‌ی SAS TIS برابر با ۲۰/۵ با حساسیت ۵۲ و اختصاصیت نزدیک به ۱۰۰ درصد به عنوان نقطه‌ی برش برای پاسخ SSR به دست

References

1. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60(1): 108-11.
2. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294-9.
3. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; 27(12): 2942-7.
4. Peltier A, Smith AG, Russell JW, Sheikh K, Bixby B, Howard J, et al. Reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing and quantitative sensory testing in neuropathy of impaired glucose regulation. *Muscle Nerve* 2009; 39(4): 529-35.
5. Singleton JR, Bixby B, Russell JW, Feldman EL, Peltier A, Goldstein J, et al. The Utah Early Neuropathy Scale: a sensitive clinical scale for early sensory predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13(3): 218-27.
6. Grandinetti A, Chow DC, Sletten DM, Oyama JK, Theriault AG, Schatz IJ, et al. Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clin Auton Res* 2007; 17(4): 231-3.
7. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(7): 563-9.
8. Putz Z, Tabak AG, Toth N, Istenes I, Nemeth N, Gandhi RA, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 181-3.
9. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* 2003; 13(4): 256-70.
10. Nیاکان E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988; 11(3): 261-4.
11. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10(8): 711-6.
12. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996; 138(1-2): 120-4.
13. Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(7): 1229-36.
14. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011; 76(12): 1099-105.
15. Kim SH, Lee KA, Jin HY, Baek HS, Park TS. Relationship between the Korean Version Survey of the Autonomic Symptoms Score and Cardiac Autonomic Neuropathy Parameters in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Metab J* 2014; 38(5): 349-55.
16. Lader MH, Montagu JD. The psycho-galvanic reflex: a pharmacological study of the peripheral mechanism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 126-33.
17. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3160-7.

Usefulness of the Survey of Autonomic Symptoms Questionnaire in Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy

Fariborz Khorvash MD¹, Mohammad Hosein Saffari-Mohammadabadi MD², Majid Ghasemi MD³, Mohammad Reza Maracy PhD⁴, Bijan Iraj MD⁵

Original Article

Abstract

Background: Diabetic autonomic neuropathy is a serious and common complication of diabetes. There is a need to develop a simple instrument to measure autonomic symptoms in patients with neuropathy and to test the validity of the instrument. Using the survey of autonomic symptoms (SAS) questionnaire for screening diabetic autonomic neuropathy is a new procedure. Sympathetic skin response (SSR) is a method for the study of autonomic nervous system. Given the importance of diabetes and its autonomic complications, in this study, data obtained from the SAS questionnaire was compared with the SSR to know whether it can be used for these patients.

Methods: In this cross-sectional study, the patients with a diagnosis of diabetes with at least one symptom of autonomic dysfunction, referred to the clinic of Neurology and Clinical Endocrinology, after obtaining written informed consent were enrolled. For each patient, the SAS questionnaire was completed and SSR was assessed via electromyography (EMG) recording. The SAS questionnaire consists of 11 items in women and 12 in men. Each item is rated by an impact score ranging from 1 (least severe) to 5 (most severe).

Findings: The SAS was tested in 135 patients with neuropathy and diabetes. The mean score of SAS was 16.82 ± 12.62 , that was not significantly related to age and gender. 60 patients (44.4%) had positive and 75 patients (55.6%) had a negative SSR response. Independent t-test showed a significant association between the response of SSR and the score of SAS ($P < 0.001$). In receiver operating characteristic curve (ROC curve) analysis, the numeric value of the SAS score equal to 9.5 with a sensitivity of 88% and specificity of 70% was obtained as a cut-point for SSR response.

Conclusion: The SAS is a new, valid, and easily administered instrument to measure autonomic symptoms in early diabetic neuropathy and would be of value in assessing neuropathic autonomic symptoms in clinical trials and epidemiologic studies.

Keywords: Diabetic autonomic neuropathy, Sympathetic skin response, Survey of autonomic symptoms

Citation: Khorvash F, Saffari-Mohammadabadi MH, Ghasemi M, Maracy MR, Iraj B. Usefulness of the Survey of Autonomic Symptoms Questionnaire in Diagnosis of Diabetic Autonomic Neuropathy. J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2388-92

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

2- Resident, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

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

Corresponding Author: Mohammad Hosein Saffari-Mohammadabadi MD, Email: dr.mohamad.safari@gamil.com

بررسی اثر مایع درمانی حین عمل با سالیین هایپرتونیک ۵ درصد بر عوارض و پیش‌آگهی در بیماران با فشار مغزی بالا ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی

دکتر محمدعلی عطاری^۱، دکتر غلامرضا خلیلی^۱، امیر طاهری^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: افزایش فشار مغزی (ICP یا Intracranial pressure)، با تهدید حیات و پیش‌آگهی بد همراه است و از طرفی، کاهش فشار در بیماران مبتلا، امری ضروری است که سبب کاهش مرگ و میر و افزایش امید به زندگی می‌شود؛ یافتن راهی مناسب جهت کاهش فشار مغز، بدون تغییرات مشخص در الکترولیت‌های خونی و فشار خون، امری ضروری به نظر می‌رسد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر مایع‌درمانی حین عمل با سالیین هایپرتونیک ۵ درصد بر عوارض و پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به فشار مغزی بالا بود.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر بر روی ۹۰ بیمار مبتلا به فشار مغزی بالا که تحت جراحی قرار گرفته بودند، انجام شد. بعد از برش پوست، سالیین هایپرتونیک ۵ درصد از طریق داخل وریدی تزریق شد. الکترولیت‌ها و علائم حیاتی بیماران در زمان‌های پایه و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی با یکدیگر مقایسه شد. جهت واکاوی داده‌ها، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها: ۵۴ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۳۶ نفر (۴۰ درصد) زن با میانگین سنی $48/1 \pm 9/8$ سال در مطالعه حاضر بودند. تجویز سالیین هایپرتونیک، سبب افزایش معنی‌دار در سطح سدیم ($137/5$ به $144/9$ میلی‌مول در لیتر)، پتاسیم ($3/8$ به $4/69$ میلی‌مول در لیتر)، افزایش مقدار مایعات خروجی ($1/43$ به $3/94$ لیتر)، فشار خون سیستول ($104/6$ به $127/22$ میلی‌متر جیوه)، فشار خون دیاستول ($61/58$ به $85/13$ میلی‌متر جیوه) و آنیون گپ ($9/34$ به $18/08$) نسبت به زمان پایه شد ($P < 0/001$ برای همه‌ی موارد).

نتیجه‌گیری: استفاده از سرم هایپرتونیک ۵ درصد در بیماران مبتلا به فشار مغزی بالا بعد از عمل، سبب بهبود شرایط الکترولیتی و علائم حیاتی به ویژه فشار خون می‌شود که این امر، سبب افزایش بهبود کیفیت درمان و به دنبال آن کاهش مرگ و میر بیماران می‌گردد.

واژگان کلیدی: فشار مغز، سالیین هایپرتونیک، پیش‌آگهی

ارجاع: عطاری محمدعلی، خلیلی غلامرضا، طاهری امیر. بررسی اثر مایع‌درمانی حین عمل با سالیین هایپرتونیک ۵ درصد بر عوارض و پیش‌آگهی

در بیماران با فشار مغزی بالا ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از عمل جراحی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۳۹۳-۲۳۹۹

بالا بردن اسمولاریته‌ی داخل عروق است که باعث بیرون کشیدن مایع

از مغز به فضای داخل عروقی می‌شود (۶، ۴).

مانیتول، از سال ۱۹۶۰ به صورت گسترده‌ای استفاده می‌شود و به عنوان درمان پذیرفته شده در افزایش ICP مطرح می‌باشد (۶)، اما متأسفانه، مانیتول قادر به گذشتن از سد خونی-مغزی در هنگام آسیب به این سد است که باعث ایجاد نگرانی به دلیل ایجاد تغییرات در ناحیه‌ی آسیب دیده می‌شود و بعد از چند نوبت تزریق، باعث بالا رفتن احتمال جابه‌جایی خط مرکزی می‌گردد (۷-۶).

علاوه بر آن، استفاده از مانیتول، خطر ایجاد نکرز حاد توبولار و از کار افتادن کلیه‌ها را به همراه دارد (۸). اگر اسمولاریته‌ی سرم

مقدمه

افزایش فشار مغزی (ICP یا Intracranial pressure)، با تهدید حیات و پیش‌آگهی بد همراه است (۱). افزایش ICP باعث کاهش انتشار خون در مغز و در نهایت کمبود اکسیژن و مرگ مغزی می‌شود (۳-۲). از طرفی، محصولات حاصل از آسیب بافتی، دوباره باعث افزایش شیب غلظتی و افزایش ادم بافتی می‌شوند (۴). دستورات عمل‌های انجمن تروماهای مغزی برای افزایش فشار مغز، شامل درناژ مایع مغزی-نخاعی، استفاده از آرام‌بخش، اسموتراپی، Hyperventilation، دز بالای باربیتورات و Hypothermia می‌باشد (۵). اسموتراپی، همچنان درمان استاندارد ICP بالا می‌باشد (۶). مکانیسم این روش درمانی، بر اساس

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

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

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک کارآزمایی بالینی یک سویه کور غیر تصادفی شده (بدون شاهد) بود که به صورت آینده‌نگر بر روی بیماران مبتلا به ICP بالا که در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان پذیرفته و عمل شدند، انجام گردید. حجم نمونه بر اساس فرمول مربوط و با در نظر گرفتن توان ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد، ۸۷ نفر برآورد شد. معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران مبتلا به افزایش ICP ناشی از تومور یا ترومای مغزی بود که در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان بستری شده بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل دریافت خون با حجم زیاد (Massive transfusion) حین عمل، اختلال شدید الکترولیتی قبل از پایان و ۴۸ ساعت بعد از عمل همراه با مداخله‌ی درمانی، عدم تمایل به شرکت در مطالعه، دریافت دیورتیک و مواد اسموتیک قبل از جراحی و ایست قلبی - تنفسی در بیمار بود. نمونه‌گیری به صورت ساده و غیر احتمالی بود. ابتدا، جامعه‌ی هدف در خصوص مطالعه توجیه گردیدند و از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد. پس از گرفتن شرح حال، انجام معاینات بالینی و مقدمات عمل جراحی، بیماران به اتاق عمل برده شدند. تمام بیماران مورد مطالعه بدون مصرف هیچ گونه دارو به تخت عمل منتقل شدند. پس از انجام مراقبت‌های کامل، با تزریق ۲ سی‌سی فتانیل، ۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تیوپتال سدیم و ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن آتراکوریوم، بیهوشی عمومی به بیمار داده شد. در طول عمل، بیهوشی با اکسیژن ۱۰۰ درصد و پروپوفول با دز ۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه تا دوام یافت و ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین به صورت وریدی و با کنترل فشار خون تزریق شد. ابتدا، کاتتر داخل بطن جانبی گذاشته و به سیستم مراقبت فشار خون تهاجمی متصل شد. تهویه به منظور ایجاد دی‌اکسید کربن انتهای بازدمی ۳۵-۳۰ برقرار گردید. بعد از برش پوست، داروی مورد مطالعه (سالی‌ن هاپرتونیک) از طریق داخل وریدی داده شد. با توجه به داشتن آزمایش خون پایه قبل از عمل از تمامی بیماران و همچنین کنترل دقیق تمام داده‌های بیماران در Intensive care unit (ICU)، اطلاعات مورد نیاز این مطالعه به صورت درج شده وجود داشت. از این رو، داده‌های آزمایشگاهی شامل سدیم، پتاسیم، آنیون گپ، بی‌کربنات، pH، میزان اشباع اکسیژن، کلسیم، کلسیم، مقدار مایع دریافتی و مقدار مایع خروجی در سه زمان ۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت ثبت و سپس تحلیل گردید. برای جمع‌آوری اطلاعات مربوط به هر یک از بیماران، از پرونده‌های بیمارستانی آن‌ها استفاده شد؛ در صورت وجود نقص در پرونده و یا عدم اطلاع از وضعیت فعلی بیمار، از طریق آدرس و یا شماره تلفن با بیماران تماس گرفته شد و نواقص موجود در پرونده برطرف گردید.

بیشتر از ۳۲۰ میلی‌اسمول در لیتر شود یا این که بیمار عوامل خطر از کار افتادن کلیه را داشته باشد، این احتمال به حد زیادی افزایش پیدا می‌کند. بر اساس همین مسأله، در حین درمان با مانیتول، حفظ اسمولاریته‌ی زیر ۳۲۰ میلی‌اسمول ضروری است (۹).

به تازگی، سالی‌ن هاپرتونیک به عنوان درمان کمکی مانیتول استفاده می‌شود (۸-۱۰). مطالعات نشان داده‌اند که سالی‌ن هاپرتونیک می‌تواند باعث کاهش ICP شود و همچنین اثرات مثبت در همودینامیک، تنظیم عروق و تنظیم ایمنی دارد (۸، ۱). مکانیسم اثر سالی‌ن هاپرتونیک، مشابه اثر مانیتول است و با افزایش اسمولاریته‌ی داخل عروقی باعث کشیده شدن اسمولیت‌های داخل مغز به این فضا و همچنین، افزایش سدیم داخل عروقی، باعث بهبود عملکرد فرایندهای وابسته به سدیم می‌شود (۴). در مقایسه‌ی این دو ترکیب، دیده شده است که سالی‌ن هاپرتونیک می‌تواند عامل مؤثرتری در درمان ICP بالا باشد؛ هر چند نتایج مختلفی در این موضوع به چاپ رسیده است (۱۰، ۸، ۳).

Kerwin و همکاران در مطالعه‌ی خود این نتیجه رسیدند که متوسط کاهش ICP پس از تزریق سالی‌ن هاپرتونیک بیشتر بود، اما در دیگر زمینه‌ها تفاوت چشم‌گیری وجود نداشت (۳).

Valentino و همکاران بیماری را گزارش دادند که ۱۰ دز سالی‌ن ۲۳/۴ درصد در مدت ۴۸ ساعت دریافت کرده و هیچ عوارضی برای او ایجاد نشده بود (۱۰).

همچنین، Ware و همکاران، تفاوتی در کاهش ICP بین مانیتول و سالی‌ن ۲۳/۴ درصد نیافتند، اما برتری سالی‌ن هاپرتونیک در ماندگاری اثر و میزان عوارض جانبی بود (۱۱).

استفاده از سالی‌ن هاپرتونیک نیز به طور کامل بی‌خطر نیست. جدی‌ترین عارضه‌ی جانبی ناشی از سالی‌ن هاپرتونیک نیز عوارض عصبی می‌باشد که مربوط به لیز شدن میلین هسته‌ی پونز ناشی از لیز شدن فیبرهای میلینیزه بعد از افزایش ناگهانی سدیم می‌باشد (۹-۱۲، ۷، ۴، ۲)، البته این واکنش در آزمایش‌های انسانی دیده نشده است (۹، ۴، ۲). از کار افتادن کلیه نیز جزء دیگر عوارض جانبی سالی‌ن هاپرتونیک می‌باشد که البته کمتر از دیگر ترکیبات کاهنده‌ی ICP دیده می‌شود (۹-۱۲، ۷، ۴، ۲). همچنین، بالانس الکترولیت می‌تواند به علت وجود سدیم و کلراید به هم بخورد.

با توجه به مطالعات انجام شده در این زمینه و در دسترس بودن سالی‌ن هاپرتونیک و استفاده‌ی روزافزون از این ماده، نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه وجود دارد. بنا بر بررسی‌های انجام شده، مطالعات پیشین بر روی عوارض و اثرات درمانی سالی‌ن هاپرتونیک در ۲۴ و ۴۸ ساعت پی‌گیری بعد از عمل تمرکز نداشته‌اند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه در این زمینه بود.

محتویات داخل جمجمه‌ای، دسترسی جراحی آسان‌تر می‌گردد، اما اگر فشار زیاد باشد، ممکن است که فتق (Herniation) مغزی از محل کرانیوتومی اتفاق بیفتد. این مشکلات، برای جمجمه‌ی باز یا بسته مشابه است. موارد و علائم ناشی از افزایش ICP شامل سردرد (به خصوص سردردهایی که با تغییر وضعیت ایجاد می‌شود و یا سردردهایی که باعث بیدار شدن از خواب شبانه می‌گردد)، تهوع، استفراغ، تاری دید و خواب آلودگی می‌باشد (۱۳-۱۵). پزشک در برخورد با افزایش ICP و به منظور کاهش آن، باید حجم داخل جمجمه را کاهش دهد.

دیورتیک‌ها به طور وسیعی در اعمال جراحی مغز استفاده می‌شوند تا مایع داخل و خارج سلولی را کاهش دهند. به نظر می‌رسد، مایع خارج سلولی بیشتر تحت تأثیر این داروها قرار می‌گیرد؛ چرا که گلباها و نورون‌ها دارای مکانیسم‌های تنظیمی سریع و کارآمدی می‌باشند (۱۶، ۱۳). هم دیورتیک‌های لوپ و هم دیورتیک‌های اسموتیک، برای این کار استفاده می‌شوند؛ اگر چه داده‌های به دست آمده از مطالعات مختلف توصیه می‌کنند که دیورتیک‌های لوپ نیز مؤثر هستند، اما دیورتیک‌های اسموتیک به خصوص مانیتول به علت سرعت و کارآمدی بالا، بیشترین استفاده را در مراقبت‌های بالینی دارند.

تنها دیورتیک اسموتیک که با چندین فرمول در دسترس است، مانیتول می‌باشد که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا Food and Drug Administration (تأیید شده است (۱۶). سالین هایپرتونیک، یک جایگزین تحت مطالعه است که آزمایش‌ها و تجارب کمی در مورد آن وجود دارد و ارجحیت آن نسبت به مانیتول هنوز تأیید نشده است.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری و رفع نقص، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون آماری Repeated measures ANOVA جهت واکاوی داده‌ها استفاده و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۹۳ نفر وارد مطالعه شدند که از میان آن‌ها، ۳ نفر فوت نمودند و از مطالعه خارج شدند. از میان ۹۰ بیماری که در این مطالعه ماندند، ۵۴ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۳۶ نفر (۴۰ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران برابر با $48/1 \pm 9/8$ سال بود.

تجویز سالین هایپرتونیک سبب افزایش معنی‌دار در سطح سدیم ($137/5$ به $144/9$ میلی‌مول در لیتر)، پتاسیم ($3/8$ به $4/69$ میلی‌مول در لیتر)، مقدار مایعات خروجی ($1/43$ به $3/94$ لیتر)، فشار خون سیستول ($104/6$ به $127/32$ میلی‌متر جیوه)، فشار خون دیاستول ($61/58$ به $85/13$ میلی‌متر جیوه) و آنیون گپ ($9/34$ به $18/08$) در بیماران شد ($P < 0/001$) برای همه‌ی موارد). تغییرات ایجاد شده در متغیرهای دیگر شامل کلر، کلسیم، بی‌کربنات، pH خون شریانی، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی (SpO_2) و (BE) Base excess از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). نتایج در جداول ۱، ۲ و ۳ خلاصه شده‌اند.

بحث

جلوگیری از افزایش یا کاهش ICP، از نیازهای شایع بیهوشی در جراحی اعصاب است. وقتی جمجمه باز می‌شود، به علت شل شدن

جدول ۱. سطح سدیم، پتاسیم، کلر و کالری در بیماران مورد مطالعه در زمان‌های ۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی ($n = 90$)

متغیر	زمان	میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
سدیم (mmol/l)	پایه	$137/54 \pm 1/84$	$< 0/001$
	۲۴ ساعت بعد	$141/70 \pm 2/40$	
	۴۸ ساعت بعد	$144/93 \pm 1/39$	
پتاسیم (mmol/l)	پایه	$3/80 \pm 0/26$	$< 0/001$
	۲۴ ساعت بعد	$4/50 \pm 0/20$	
	۴۸ ساعت بعد	$4/69 \pm 0/15$	
کلر (mmol/l)	پایه	$103/5 \pm 5/05$	۰/۴۴۱
	۲۴ ساعت بعد	$103/16 \pm 4/90$	
	۴۸ ساعت بعد	$102/52 \pm 5/19$	
کلسیم (mg/dl)	پایه	$9/76 \pm 1/36$	۰/۳۵۸
	۲۴ ساعت بعد	$9/98 \pm 1/36$	
	۴۸ ساعت بعد	$9/70 \pm 1/38$	

جدول ۲. متغیرهای مورد مطالعه در بیماران مبتلا به Intracranial pressure (ICP) بالا در زمان های ۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی (n = ۹۰)

مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	زمان	متغیر
۰/۱۲۱	۷/۴۳ \pm ۰/۱۲	پایه	pH خون شریانی
	۷/۵۰ \pm ۰/۰۸	۲۴ ساعت بعد	
	۷/۵۰ \pm ۰/۰۶	۴۸ ساعت بعد	
۰/۱۰۷	۲۴/۷۰ \pm ۱/۳۴	پایه	بی کربنات (mmol/l)
	۲۴/۲۶ \pm ۱/۴۷	۲۴ ساعت بعد	
	۲۴/۳۲ \pm ۱/۶۱	۴۸ ساعت بعد	
۰/۹۰۲	۹۰/۲۲ \pm ۳/۲۹	پایه	درصد اکسیژن اشباع خون شریانی (SpO _۲) mmHg
	۹۰/۰۰ \pm ۴/۷۳	۲۴ ساعت بعد	
	۹۰/۰۱ \pm ۴/۴۱	۴۸ ساعت بعد	
۰/۱۷۱	۰/۸۲ \pm ۱/۹۷	پایه	BE (mEq/l)
	۱/۲۶ \pm ۱/۸۰	۲۴ ساعت بعد	
	۱/۷۵ \pm ۱/۳۵	۴۸ ساعت بعد	
< ۰/۰۰۱	۹/۳۴ \pm ۵/۴۱	پایه	آنیون گپ
	۱۴/۲۶ \pm ۵/۹۰	۲۴ ساعت بعد	
	۱۸/۰۸ \pm ۵/۱۷	۴۸ ساعت بعد	

BE: Base excess

جدول ۳. متغیرهای Glasgow coma scale (GCS)، مقدار مایعات دریافتی و خروجی، فشار خون سیستول و دیاستول در بیماران مورد مطالعه زمان های

۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی (n = ۹۰)

مقدار P	میانگین \pm انحراف معیار	زمان	متغیر
< ۰/۰۰۱	۹/۶۳ \pm ۱/۴۶	پایه	Glasgow coma scale
	۱۲/۶۷ \pm ۰/۹۵	۲۴ ساعت بعد	
	۱۳/۷۴ \pm ۰/۹۴	۴۸ ساعت بعد	
< ۰/۰۰۱	۳/۷۱ \pm ۰/۶۴	پایه	مقدار مایعات دریافتی (l)
	۲/۵۲ \pm ۰/۵۰	۲۴ ساعت بعد	
	۳/۸۵ \pm ۰/۵۷	۴۸ ساعت بعد	
< ۰/۰۰۱	۱/۴۳ \pm ۰/۴۹	پایه	مقدار مایعات خروجی (l)
	۲/۷۸ \pm ۰/۵۹	۲۴ ساعت بعد	
	۳/۹۴ \pm ۰/۵۸	۴۸ ساعت بعد	
< ۰/۰۰۱	۱۰۴/۶۴ \pm ۱۲/۳۸	پایه	فشار خون سیستول (mmHg)
	۱۲۳/۲۲ \pm ۶/۹۸	۲۴ ساعت بعد	
	۱۲۷/۳۲ \pm ۱/۴۴	۴۸ ساعت بعد	
< ۰/۰۰۱	۶۱/۵۸ \pm ۷/۲۷	پایه	فشار خون دیاستول (mmHg)
	۷۹/۸۴ \pm ۶/۶۲	۲۴ ساعت بعد	
	۸۵/۱۳ \pm ۳/۲۲	۴۸ ساعت بعد	

است که در مطالعه‌ی حاضر، تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول در بیماران دریافت کننده‌ی سالیین هایپرتونیک به شکل معنی‌داری افزایش داشت که مخالف با نتایج مطالعه‌ی مزده و همکاران می‌باشد. علت تفاوت در نتایج، ممکن است ناشی از جمعیت متفاوت مورد مطالعه و مقدار داروی مصرفی باشد. همچنین مطالعه‌ی آنان مشخص

در مطالعه‌ی مزده و همکاران، با مقایسه‌ی اثر سرم مانیتول ۲۰ درصد با سالیین هایپرتونیک ۵ درصد در درمان استروک مغزی، مشخص شد که میانگین تغییرات فشار خون سیستول در گروه درمانی ویال هایپرتونیک برابر با ۱۴/۳۶ میلی‌متر جیوه و تغییرات دیاستول برابر با ۳/۱۴ میلی‌متر جیوه و به شکل کاهش بود (۱۷)؛ این در حالی

جراحی مغز ارزیابی شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند. شیوه‌نامه‌ی بیهوشی به طور یکسان در هر دو گروه انجام شد و متغیرهایی مانند ضربان قلب، فشار CSF، سطح سدیم و پتاسیم خون، گازهای خون شریانی و پرادراری بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. قبل از مداخله، در هر دو گروه مورد بررسی، میانگین فشار شریانی (Mean arterial pressure) و فشار ورید مرکزی (Central venous pressure) یکسان بود. در ۱۵ دقیقه بعد از درمان، اسمولاریته افزایش یافت و در بیماران تحت درمان با سالین (۹/۳ ± ۳۱۶/۶ میلی‌اسمول بر کیلوگرم)، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر (۱۲/۰ ± ۳۰۴/۰ میلی‌اسمول بر کیلوگرم) شد. در گروه دریافت‌کننده‌ی سالین، سطح سدیم افزایش یافت، اما در گروه دیگر کاهش یافت. در طول عمل، در هر دو گروه حجم مغز در حد ایده‌آل بود. فشار CSF در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و نسبت به قبل از مداخله در هر دو گروه کاهش یافت (۲۰).

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از سرم هایپرتونیک ۵ درصد در بیماران دارای ICP بالا و نیازمند دریافت جراحی، سبب بهبود شرایط الکترولیتی و علائم حیاتی به ویژه فشار خون می‌شود که این امر، سبب بهبود کیفیت درمان بیماران می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای امیر طاهری به شماره‌ی ۳۹۴۴۵۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بوده و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله، از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

شد که سالین هایپرتونیک در بهبود وضعیت بالینی بیماران مبتلا به استروک بسیار مؤثرتر از مانیتول است و روزهای ابقای بیماران در مصرف سالین هایپرتونیک با روش تزریق وریدی آهسته، بیشتر از مانیتول است که این موضوع می‌تواند در آماده‌سازی شرایط روحی همراهان برای پذیرش شرایط موجود و وضعیت آتی بیمار نیز کمک بسیار مؤثری نماید (۱۷).

در مطالعه‌ی Wu و همکاران اثر سالین هایپرتونیک ۳ درصد با مانیتول ۲۰ درصد بر شلی مغز در بیماران کاندیدای عمل جراحی مغز ارزیابی شد. در این مطالعه، ۱۲۲ نفر ۱۶۰ میلی‌لیتر سالین ۳ درصد و ۱۱۶ نفر ۱۵۰ میلی‌لیتر مانیتول ۲۰ درصد دریافت نمودند. نتایج نشان داد بیمارانی که سالین ۳ درصد دریافت کردند، شاخص‌های Relaxation مغزی بهتری نسبت به گروه مانیتول داشتند. همچنین، سالین هایپرتونیک، سطوح الکترولیتی بیماران را تنظیم کرده و میزان ثبات علائم حیاتی را بهبود بخشید (۱۸)؛ این یافته‌ها با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد.

در مطالعه‌ی Rozet و همکاران اثر سالین هایپرتونیک ۳ درصد با مانیتول ۲۰ درصد در حجم مساوی بر Relaxation مغزی در بیماران کاندیدای عمل جراحی مغز ارزیابی شد. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. شیوه‌نامه‌ی بیهوشی به طور یکسان در هر دو گروه انجام شد. شاخص‌های الکترولیتی و همودینامیک در بیماران دو گروه در زمان‌های ۰، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق وریدی ارزیابی شد. نتایج نشان داد که هیچ تفاوتی بین دو گروه وجود ندارد (۱۹).

در مطالعه‌ی Gemma و همکاران، اثر سالین هایپرتونیک ۷/۵ درصد با مانیتول ۲۰ درصد در حجم مساوی، بر حجم مغز و فشار Cerebrospinal fluid (CSF) در بیماران کاندیدای عمل

References

1. Diringner MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1(2): 219-33.
2. Forsyth LL, Liu-DeRyke X, Parker D, Jr., Rhoney DH. Role of hypertonic saline for the management of intracranial hypertension after stroke and traumatic brain injury. *Pharmacotherapy* 2008; 28(4): 469-84.
3. Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ, III, Renfro WH, Vitarbo EA, Muehlberger M. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma* 2009; 67(2): 277-82.
4. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg* 2012; 116(1): 210-21.
5. Paredes-Andrade E, Solid CA, Rockswold SB, Odland RM, Rockswold GL. Hypertonic saline reduces intracranial hypertension in the presence of high serum and cerebrospinal fluid osmolalities. *Neurocrit Care* 2012; 17(2): 204-10.
6. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, et al. Guidelines for the management of severe head injury. *Brain Trauma Foundation. Eur J Emerg Med* 1996; 3(2): 109-27.
7. Qureshi AI, Suarez JJ. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28(9): 3301-13.
8. Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care* 2012; 17(1): 117-30.
9. Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurg Rev* 2007; 30(4): 277-89.
10. Valentino AK, Nau KM, Miller DA, Hanel RA, Freeman W. Repeated dosing of 23.4% hypertonic saline for refractory intracranial hypertension. A case report. *J Vasc Interv Neurol* 2008; 1(4): 113-7.

11. Ware ML, Nemani VM, Meeker M, Lee C, Morabito DJ, Manley GT. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery* 2005; 57(4): 727-36.
12. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2006; 102(6): 1836-46.
13. Miller RD. *Miller's anesthesia*. 6th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2005.
14. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83(6): 949-62.
15. Fortune JB, Feustel PJ, Graca L, Hasselbarth J, Kuehler DH. Effect of hyperventilation, mannitol, and ventriculostomy drainage on cerebral blood flow after head injury. *J Trauma* 1995; 39(6): 1091-7.
16. Turner CR, Losasso TJ, Muzzi DA, Weglinski MR. Brain relaxation and cerebrospinal fluid pressure during craniotomy for resection of supratentorial mass lesions. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8(2): 126-32.
17. Mazdeh MD, Mazaheri SH, Mani Kashani KH. Efficacy of 20% mannitol versus 5% hypertonic saline in clinical improvement of patients afflicted with Stroke (double blind clinical trial). *Daneshvar Med* 2009; 16(78): 57-62. [In Persian].
18. Wu CT, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cherng CH, et al. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg* 2010; 110(3): 903-7.
19. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA, et al. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology* 2007; 107(5): 697-704.
20. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, Mungo M, Calvi MR, Cipriani A, et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997; 9(4): 329-34.

The Effect of Intravenous Therapy with Hypertonic Saline 5% (HTS) in Patients with High Intracranial Pressure, 24 and 48 Hours after the Surgery

Mohammad Ali Attari MD¹, Gholam Reza Khalili MD¹, Amir Taheri²

Original Article

Abstract

Background: Increased intracranial pressure (ICP) can be life-threatening and is associated with poor prognosis. In these patients, mortality rate and life expectancy would increase by reducing the intracranial pressure. Finding appropriate way to reduce pressure without specific changes in blood electrolytes and blood pressure is essential. This study aimed to evaluate the effect of rehydration with hypertonic saline 5% on intraoperative complications and prognosis in patients with high intracranial pressure.

Methods: This study was performed on 90 patients with high intracranial pressure undergone surgery. After skin incision, hypertonic saline 5% was injected intravenously. Electrolytes and vital signs of patients at baseline and at 24 and 48 hours after the surgery were compared. The data were analyzed using ANOVA with repeated measures test.

Findings: 54 patients (60%) were men and 36 (40%) were women, with the mean age of 48.1 ± 9.8 years. Administration of hypertonic saline significantly increased sodium level (137.5 to 144.9 mmol/l), potassium level (3.8 to 4.96 mmol/l), the amount of output (1.43 to 3.94 l), systolic blood pressure (104.6 to 127.32 mmHg), diastolic blood pressure (61.58 to 85.13 mmHg) and anion gap (9.34 to 18.8) ($P < 0.001$ for all).

Conclusion: This study showed that the use of hypertonic saline 5% serum in patients with high intracranial pressure who need surgery, improve the electrolyte and vital signs, especially blood pressure, which increases the quality of treatment and consequently reduces mortality rate of the patients.

Keywords: Intracranial pressure, Hypertonic saline, Prognosis

Citation: Attari MA, Khalili GhR, Taheri A. The Effect of Intravenous Therapy with Hypertonic Saline 5% (HTS) in Patients with High Intracranial Pressure, 24 and 48 Hours after the Surgery. J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2393-9

1- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Amir Taheri, Email: amiria279@gmail.com

بررسی تأثیر میتومايسين C موضعی بر میزان موفقیت و عوارض بعد از عمل ترابکولکتومی در بیماران مبتلا به گلوکوما

دکتر حسن رزمجو^۱، محمد مهدی نورالدین^۲، دکتر فرشاد آدینه^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گلوکوما یک بیماری شایع همراه با عوارض متعددی از جمله افزایش فشار داخل چشم، نابینایی و آسیب‌های جدی به بافت و اعصاب کره‌ی چشم می‌باشد. شایع‌ترین روش درمان گلوکوما، عمل جراحی ترابکولکتومی است. این عمل، گاهی با عوارضی مانند افیوژن کوروئیدی، هایپوتونی (Hypotonia) و کم عمق شدن اتاق قدامی همراه است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از میتومايسين C در حین عمل، می‌تواند در بهبودی گلوکوما پس از عمل تأثیر قابل توجه داشته باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین توزیع فراوانی موفقیت و عوارض پس از عمل در بیماران تحت عمل ترابکولکتومی با و بدون تماس موضعی محل عمل با میتومايسين C به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، ۳۵ بیمار تحت عمل ترابکولکتومی بدون استفاده از میتومايسين C (گروه شاهد) و ۳۵ بیمار تحت عمل همراه با تماس موضعی عمل با میتومايسين C (گروه مورد) تا ۶ ماه بعد از عمل تحت پی‌گیری قرار گرفتند و فشار داخل چشم، میزان موفقیت عمل و بروز عوارض در بیماران دو گروه بررسی و مقایسه گردید.

یافته‌ها: پس از پی‌گیری ۶ ماهه، نتیجه‌ی درمان در ۲۲ نفر (۶۳/۹ درصد) از گروه شاهد و ۲۸ نفر (۸۰/۰ درصد) از گروه مورد با موفقیت کامل، در ۵ نفر (۱۴/۳ درصد) از گروه شاهد و ۶ نفر (۱۷/۱ درصد) از گروه مورد با موفقیت نسبی همراه بود و در ۸ نفر (۲۲/۹ درصد) از گروه شاهد و ۱ نفر (۲/۹ درصد) از گروه مورد شکست درمان وجود داشت. میزان موفقیت در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = ۰/۰۴۸$).

نتیجه‌گیری: استفاده از میتومايسين C در حین عمل در بیماران تحت عمل جراحی ترابکولکتومی، باعث افزایش میزان موفقیت درمان می‌گردد. همچنین، استفاده از این دارو منجر به کاهش تعداد اقدام دارویی مصرفی در بعد از عمل می‌شود. از این رو، استفاده از میتومايسين C در عمل جراحی ترابکولکتومی طبق صلاحیت چشم‌پزشک جراح توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: گلوکوما، ترابکولکتومی، میتومايسين C

ارجاع: رزمجو حسن، نورالدین محمد مهدی، آدینه فرشاد. بررسی تأثیر میتومايسين C موضعی بر میزان موفقیت و عوارض بعد از عمل

ترابکولکتومی در بیماران مبتلا به گلوکوما. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۴۰۶-۲۴۰۰

بینایی می‌گردد (۱). گلوکوما، دومین علت شایع نابینایی در جوامع صنعتی و سومین علت نابینایی در جوامع در حال توسعه می‌باشد (۲). از این رو، تشخیص و درمان به موقع این بیماری از اهمیت خاصی برخوردار است.

درمان گلوکوما با استفاده از جراحی و لیزر به روش‌های ایریدکتومی (ایریدوتومی محیطی و ایریدوپلاستی)، ترابکولوپلاستی با لیزر، جراحی درناژ گلوکوما (ترابکولکتومی و گونیوتومی و شانت) و

مقدمه

گلوکوما، گروهی از اختلالات چشمی است که منجر به صدمه‌ی پیش رونده‌ی عصب بینایی می‌گردد. در گلوکوما، صدمه‌ی پیش رونده‌ی عصب بینایی، اغلب با کاهش دید محیطی شروع می‌شود و اگر تشخیص و درمان به موقع صورت نگیرد، منجر به کاهش دید مرکزی شده، به دنبال آن، نابینایی اتفاق می‌افتد. گلوکوما، اغلب با افزایش فشار چشم همراه است و این افزایش فشار، منجر به صدمه‌ی عصب

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

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

۳- دستیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

می‌گردد، تحقیق پیرامون روش‌های درمان این بیماری از ضروریات مهم در تمامی کشورها، به ویژه کشور ما محسوب می‌گردد. از طرف دیگر، با توجه به این که میتومايسين C دارویی است که در حال حاضر در سیستم دارویی کشور ما وجود دارد و در تمام نقاط کشور در دسترس است و نیز برخی تحقیقات نشان داده است که این دارو می‌تواند تأثیر قابل قبولی در افزایش موفقیت درمان جراحی گلوکوما داشته باشد، این مطالعه با هدف تعیین توزیع فراوانی موفقیت و عوارض پس از عمل ترابکولکتومی با و بودن استفاده از میتومايسين C انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه‌ی آینده‌نگر در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در مرکز آموزشی-درمانی فیض اصفهان انجام شد. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل بیماران تحت عمل ترابکولکتومی بود که جهت درمان در این بیمارستان بستری شده بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیمار مبتلا به گلوکوما و کاندیدای عمل ترابکولکتومی، عدم نایبایی، عدم وجود Iritis فعال، عدم انجام عمل جراحی قبلی بر روی چشم، دامنه‌ی سنی سه سال به بالا و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، عدم امکان بررسی عوارض عمل به علت عدم مراجعه‌ی بیمار و سابقه‌ی عمل جراحی قبلی بر روی چشم، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ و توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار فشار داخل چشم در بیماران مبتلا به گلوکوما‌ی معادل ۱/۱۷ حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه به میزان ۰/۸، به تعداد ۳۵ نفر در هر گروه برآورد گردید.

در بدو ورود بیماران به مطالعه، مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و شغل از بیماران سؤال شد و در پرسش‌نامه ویژه‌ی طرح، به ثبت رسید. سوابق پزشکی بیمار شامل مدت زمان ابتلا به گلوکوما و ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای و نیز میزان فشار داخل چشم بیمار (پس از اندازه‌گیری) در پرسش‌نامه‌ی پیش‌گفته ثبت گردید.

فشار چشم با دستگاه تونومتری غیر تماسی و تونومتر Goldman در قبل از عمل، ۱ هفته و ۱، ۳، ۶ ماه بعد از عمل اندازه‌گیری شد. در بیماران کمتر از ۴۰ سال بیهوشی عمومی و در بیماران بالای ۴۰ سال، بی‌حسی با تزریق لیدوکائین موضعی و مسکن و آرام‌بخش وریدی توسط متخصص بیهوشی اعمال شد.

روش تخریب اجسام مژگانی صورت می‌گیرد (۲).

عمل جراحی ترابکولکتومی، یکی از اعمال شایع چشم پزشکی است و در مواردی که بیماران به درمان‌های دارویی و لیزردرمانی جواب نداده‌اند، به کار می‌رود (۳). در این عمل، راهی از اتاق قدامی چشم به زیر ملتحمه و تنون باز می‌شود؛ به طوری که با این اقدام، مایع زلالیه با سهولت بیشتری از چشم خارج می‌شود و فشار چشم کاهش می‌یابد و در نتیجه، باعث کنترل بیماری گلوکوما می‌گردد (۴).

عمل ترابکولکتومی در عین حال با عوارض بعد از عمل متعددی از جمله هایپوتونی (Hypotonia)، کم عمق شدن اتاق قدامی و افیوژن کوروییدی همراه است که هر یک می‌توانند عوارض جبران ناپذیری را در بیمار ایجاد کنند (۵). عارضه‌ی اصلی ترابکولکتومی، فیروز بافت‌های اپی‌اسکلرال است که منجر به انسداد مسیر درناژ جدید می‌شود (۶). برای کنترل عوارض حاصل، روش‌های مختلفی پیشنهاد شده‌اند از جمله Patch فشاری که به عنوان تامپون خارجی عمل می‌کند و از عوارض عمل می‌کاهد (۸-۷).

میتومايسين C، یکی از داروهای مهار کننده‌ی افزایش سلولی است که اثرات شناخته شده‌ای در مهار بافت اسکار و افزایش درصد موفقیت عمل ترابکولکتومی دارد و تا کنون در مطالعات مختلف، با غلظت و زمان تماس متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است (۱۰-۹). میتومايسين C، باعث مهار افزایش فیروبلاست در زیر ملتحمه می‌شود و فیلتراسیون موفق و طولانی مدت برقرار می‌کند (۱۱). همچنین، مهار بافت اسکار و افزایش موفقیت جراحی ترابکولکتومی را در شرایط غلظت کم (۰/۱-۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) و زمان تماس متناسب انجام می‌دهد (۱۲).

میتومايسين C یک آنتی‌بیوتیک، آنتی‌نئوپلازیک و فیبرولیتیک است و غلظت رایج آن ۰/۱-۰/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر با زمان ۵-۰/۵ دقیقه است (۱۴-۱۳). در عین حال، میتومايسين C تولید کننده‌ی سم و بسیار جهش‌زا است و نباید به صورت داخل چشمی مصرف گردد (۱۴-۱۳). استفاده از میتومايسين در عمل ترابکولکتومی، باعث کاهش بیشتر فشار داخل چشم و افزایش موفقیت عمل می‌گردد، اما به علت احتمال بروز عوارض جدی، نباید به طور معمول در همه‌ی بیماران استفاده شود (۱۴). موارد منع مطلق مصرف میتومايسين C شامل نایبایی و موارد منع نسبی مصرف آن شامل نئوواسکولاریزاسیون سگمان قدامی و یووئیت (Uveitis) فعال می‌باشد (۱۴). مصرف میتومايسين C در صدمه‌ی وسیع کونژ و اسکلرای نازک باعث کاهش موفقیت عمل می‌گردد (۱۴).

از آن جایی که بیماری گلوکوما یک بیماری شایع است و از طرف دیگر، این بیماری یکی از علل عمده‌ی نابینایی محسوب

Paired t و Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۰ بیمار مبتلا به گلوکوما با میانگین سنی $56/6 \pm 17/0$ سال (دامنه‌ی ۸۵-۱۵) مورد مطالعه قرار گرفتند. ۴۴ نفر (۶۲/۹ درصد) از بیماران مرد و ۲۶ نفر (۳۷/۱ درصد) زن بودند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک در دو گروه آمده است. در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار فشار داخل چشم در قبل از عمل و زمان‌های ۱ هفته و ۱، ۳ و ۶ ماه بعد از عمل در دو گروه مورد و شاهد آمده است. بر حسب آزمون t، میانگین فشار داخل چشم در قبل از عمل تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت، اما در پی‌گیری‌های بعد از عمل، بیماران دریافت‌کننده‌ی میتومايسين C فشار داخل چشم پایین‌تری داشتند. انجام آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که میانگین تغییرات فشار داخل چشم در دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

در شکل ۱، روند تغییرات فشار داخل چشم آمده است.

در موقع ترخیص بیماران از بیمارستان، از کلیه‌ی آنان خواسته شد که در ماه اول هر هفته و سپس ۳ و ۶ ماه پس از عمل جراحی، جهت معاینه‌ی مجدد مراجعه کنند و در این مراجعات، بروز عوارض ناشی از عمل جراحی، کدورت عدسی، عمق اتاق قدامی و مشکلات بینایی بررسی و در پرسش‌نامه ثبت گردید.

میزان موفقیت عمل که وابسته به مدیریت بیمار در بعد از عمل می‌باشد، به صورت موفقیت کامل (فشار داخل چشم کمتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه بدون دارو)، موفقیت نسبی (فشار داخل چشم کمتر از ۲۱ میلی‌متر جیوه با دارو) و شکست درمان (شامل فشار داخل چشم بالاتر از ۲۱ با دارو، فشار داخل چشم کمتر از ۶ و از دست دادن بیش از یک خط از حدت بینایی در چارت اسنلن بعد از عمل جراحی که اغلب به سرعت بهبود می‌یابد)، در نظر گرفته شد. پس از انجام عمل، برای تمامی بیماران کورتین تجویز شد و میزان آن بر حسب هیپروپی (دوربینی) کونژ، به تدریج تا قطع کامل، کاهش داده شد (۱۴).

داده‌های مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) و با آزمون‌های آماری χ^2 و t.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه	گروه شاهد	گروه مورد	مقدار P
میانگین سن (سال)		$54/0 \pm 20/9$	$59/2 \pm 11/7$	۰/۲۰۰
جنس	مرد	۲۳ (۶۵/۷)	۲۱ (۶۰/۰)	۰/۶۲۰
	زن	۱۲ (۳۴/۳)	۱۴ (۴۰/۰)	
چشم تحت عمل	چپ	۱۷ (۴۸/۶)	۱۴ (۴۰/۰)	۰/۶۳۰
	راست	۱۸ (۵۱/۴)	۲۱ (۶۰/۰)	
نوع گلوکوما	CACG	۶ (۱۷/۱)	۱۱ (۳۱/۴)	۰/۱۲۰
	JG	۸ (۲۲/۹)	۲ (۵/۷)	
	POAG	۱۷ (۴۸/۶)	۱۵ (۴۲/۹)	
	PXG	۴ (۱۱/۴)	۷ (۲۰/۰)	
بیماری زمینه‌ای	ندارد	۳۰ (۸۵/۷)	۳۵ (۱۰۰)	۰/۰۵۴
	دارد	۵ (۱۴/۳)	۰ (۰)	

CACG: Chronic angle-closure glaucoma; JG: Juvenile glaucoma; POAG: Primary open angle glaucoma; PXG: Pseudoexfoliative glaucoma

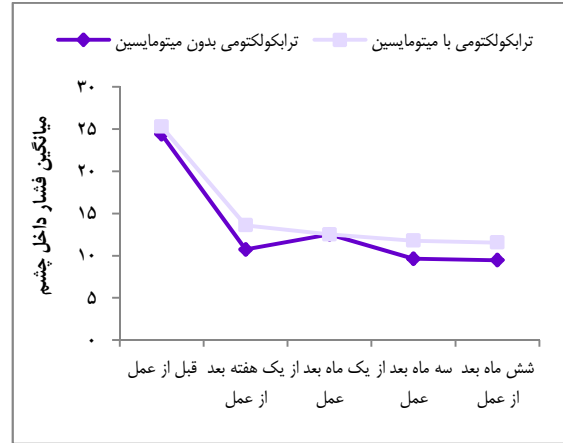
جدول ۲. میانگین و انحراف فشار داخل چشم در قبل و بعد از عمل در دو گروه مورد و شاهد

زمان	IOP	گروه شاهد	گروه مورد	مقدار P
قبل از عمل		$24/37 \pm 7/9$	$25/29 \pm 9/19$	۰/۶۶۰
۱ هفته بعد از عمل		$10/74 \pm 4/92$	$13/6 \pm 5/76$	۰/۰۲۹
۱ ماه بعد از عمل		$12/51 \pm 4/82$	$9/94 \pm 2/36$	۰/۰۰۶
۳ ماه بعد از عمل		$9/63 \pm 3/89$	$11/77 \pm 3/82$	۰/۰۲۳
۶ ماه بعد از عمل		$9/46 \pm 2/9$	$11/54 \pm 2/49$	۰/۰۰۲

IOP: Intraocular pressure

($P = 0/048$). از نظر بروز عوارض درمان نیز ۴ نفر از گروه شاهد و ۳ نفر از گروه مورد، دچار عوارض بعد از عمل شدند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

میانگین تعداد ارقام دارویی مورد استفاده در قبل از عمل در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $1/52 \pm 1/57$ و $1/50 \pm 1/74$ قلم بود و تفاوت معنی‌دار بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/640$)، اما در بعد از عمل، میانگین تعداد ارقام دارویی مورد استفاده در گروه شاهد $0/57 \pm 0/70$ و در گروه مورد $0/14 \pm 0/36$ بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P = 0/002$).



شکل ۱. میانگین فشار داخل چشم از قبل از عمل تا ۶ ماه بعد عمل در دو گروه مورد و شاهد

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین توزیع فراوانی موفقیت و عوارض پس از عمل تراپکولکتومی در دو گروه تحت تماس موضعی با میتومايسين C (مورد) و گروه تحت عمل با تراپکولکتومی بدون تماس موضعی با میتومايسين C (شاهد) بود. بر این اساس، میانگین فشار داخل چشم بیماران در قبل از عمل تفاوت معنی‌دار نداشت، اما در بعد از عمل، بیماران گروه مورد نسبت به گروه شاهد، میانگین فشار داخل چشم پایین‌تری داشتند. همچنین، میزان موفقیت درمان در گروه مورد، به طور قابل توجه و معنی‌داری بیشتر بود و شکست درمان تا ۶ ماه بعد از عمل، به طور قابل توجهی در این گروه، کمتر بود.

در جدول ۳، میزان موفقیت درمان، تعداد ارقام دارویی مصرفی در قبل و بعد از عمل و نوع عوارض در دو گروه آمده است. ملاحظه می‌شود که ۶ ماه بعد از عمل، در ۲۲ نفر از گروه شاهد و ۲۸ نفر از گروه مورد، موفقیت کامل وجود داشت. همچنین، در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب در ۵ و ۶ نفر موفقیت نسبی و در ۸ و ۱ نفر شکست درمان مشاهده شد. طبق آزمون Fisher's exact، موفقیت درمان در گروه مورد (تحت درمان با میتومايسين C) به طور معنی‌داری بیشتر بود.

جدول ۳. توزیع فراوانی موفقیت درمان و تعداد ارقام دارویی مصرفی در قبل و بعد از درمان در دو گروه

مقدار P	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه	زمان
0/048	۲۸ (۸۰/۰)	۲۲ (۶۲/۹)	موفقیت کامل	موفقیت درمان
	۶ (۱۷/۱)	۵ (۱۴/۳)	موفقیت نسبی	
	۱ (۲/۹)	۸ (۲۲/۹)	شکست درمان	
/910	۱۱ (۳۱/۴)	۱۴ (۴۰/۰)	۰	تعداد ارقام دارویی مورد استفاده قبل از درمان
	۴ (۱۱/۴)	۲ (۵/۷)	۱	
	۱۰ (۲۸/۶)	۱۰ (۲۸/۶)	۲	
	۳ (۸/۶)	۳ (۸/۶)	۳	
	۷ (۲۰/۰)	۶ (۱۷/۱)	۴	
0/007	۳۰ (۸۵/۷)	۱۹ (۵۴/۳)	۰	تعداد ارقام دارویی مورد استفاده بعد از درمان
	۵ (۱۴/۳)	۱۲ (۳۴/۳)	۱	
	۰ (۰)	۴ (۱۱/۴)	۲	
/610	۳۲ (۹۱/۴)	۳۱ (۸۸/۶)	بدون عارضه	عوارض بعد از عمل
	۰ (۰)	۲ (۵/۷)	Flat AC	
	۲ (۵/۷)	۱ (۲/۹)	Encapsulation	
	۱ (۲/۹)	۰ (۰)	Filament	
	۰ (۰)	۱ (۲/۹)	Hypotonic	

Flat AC: Flat anterior chamber

فشار چشم گروهی که میتومايسين دریافت نموده‌اند، به میزان بیشتری کاهش یافت. در این مطالعه، به غیر از خطر افزایش کاتاراکت در پی استفاده از میتومايسين C، افزایش عوارض جانبی جدی همچون اندوفتالمیت‌ها ثابت نشده است (۱۸).

در مطالعه‌ی آینده‌نگر Torres و همکاران، ۶۰ بیمار مبتلا به گلوکوماي شديد، تحت عمل جراحی ترابکولکتومی با میتومايسين C، با دز ۰/۰۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به مدت ۳ دقیقه قرار گرفتند. میزان موفقیت در عمل در سال اول ۸۳٪ و در طی پنج سال ۶۰ درصد بود. در این مطالعه، بیان شد که استفاده از میتومايسين C فقط در بیماران مبتلا به گلوکوماي شديد که تحت ترابکولکتومی قرار می‌گیرند، قابل توجیه است (۱۹).

در مطالعه‌ی Tsai و همکاران، تأثیر استفاده از میتومايسين C در بیماران جوان مبتلا به گلوکوما تحت عمل ترابکولکتومی با یک گروه شاهد مقایسه شد. در این مطالعه، با وجود این که کاهش بیشتر فشار چشم نسبت به گروه شاهد دیده شد، اما ماکولوپاتی ناشی از هایپوتونی در گروهی که میتومايسين C استفاده کرده بودند، نیز بیشتر بود؛ از این رو محققان این مطالعه، بر احتیاط بیشتر در استفاده از میتومايسين C تأکید نمودند (۲۰).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، عمل ترابکولکتومی همراه با میتومايسين C منجر به کاهش قابل توجه در تعداد داروهای مصرفی گردید. مطالعه‌ی پناهی بزار و همکاران نیز نشان داد که بیماران تحت عمل با میتومايسين C نسبت به گروه شاهد، کاهش بیشتری در تعداد اقلام دارویی مصرفی داشتند (۱۴).

به عنوان نتیجه‌گیری نهایی می‌توان گفت استفاده از میتومايسين C در حین عمل جراحی ترابکولکتومی، باعث افزایش میزان موفقیت درمان می‌شود. همچنین، استفاده از این دارو منجر به کاهش تعداد اقلام دارویی مصرفی بعد از عمل می‌گردد. از این رو، استفاده از میتومايسين C در عمل جراحی ترابکولکتومی، طبق صلاحیت چشم‌پزشک جراح توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای محمد مهدی نورالدین در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

در مطالعه‌ی پناهی بزار و همکاران، میزان فشار داخل چشم قبل از عمل در گروه میتومايسين با غلظت ۰/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، ۳/۶۰ ± ۱۰/۱۲، در گروه میتومايسين با غلظت ۰/۱۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، ۴/۳۰ ± ۸/۰۰ و در گروه شاهد، ۳/۲۴ ± ۱۰/۹۴ میلی‌متر جیوه بود؛ همچنین، متوسط تعداد داروهای ضد گلوکوما در سه گروه به ترتیب ۰/۴۹ ± ۲/۳۶، ۰/۵۰ ± ۲/۶۰ و ۰/۵۲ ± ۲/۵۶ بود (۱۴).

در مطالعه‌ی بهروزی و آرامش، ۱۶ چشم مبتلا به گلوکوماي مادرزادی مورد بررسی قرار گرفتند که استفاده از میتومايسين C در ۱۰ چشم، منجر به کنترل مطلوب فشار داخل چشم گردید (۱۵).

در مطالعه‌ی Giampani و همکاران بر روی ۱۱۴ چشم مبتلا به گلوکوما که تحت عمل ترابکولکتومی قرار گرفته بودند، میزان موفقیت عمل ۵۵/۲۶ درصد و میانگین فشار داخل چشم بیماران ۳/۹۸ ± ۱۲/۱۱ میلی‌متر جیوه بود. در این مطالعه، میزان موفقیت عمل با استفاده از میتومايسين C در ۱۲ ماه بعد از عمل ۴۰/۸ درصد گزارش شد (۱۶).

در مطالعه‌ی Costa و همکاران، ۲۸ چشم مبتلا به گلوکوما با زاویه‌ی باز به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شد. در گروه اول، میتومايسين C ۰/۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و در گروه دوم نرمال سالین به مدت ۳ دقیقه در حین عمل استفاده شد و میزان فشار داخل چشم در یک روز، ۱ هفته و ۳ و ۶ ماه بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفت. میانگین مدت زمان پی‌گیری در گروه مورد ۵/۶ ± ۱۷/۰ و در گروه شاهد ۵/۱ ± ۱۵/۷ ماه بود. در این مطالعه، فشار داخل چشم بیماران گروه مورد (تحت درمان با میتومايسين)، در یک روز بعد از عمل، ۶ ماه بعد از عمل و در ویزیت نهایی، به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. در پایان پی‌گیری، ۱۲ نفر (۸۵/۷ درصد) از بیماران گروه مورد، فشار داخل چشم کمتر از ۱۴ میلی‌متر جیوه داشتند؛ در حالی که در گروه شاهد، ۴ نفر (۲۸/۶ درصد) فشار داخل چشم کمتر از ۱۴ میلی‌متر جیوه داشتند و اختلاف دو گروه معنی‌دار بود (۱۷).

در متآنالیزی که توسط Wilkins و همکاران صورت پذیرفت، استفاده از میتومايسين C خطر شکست عمل جراحی ترابکولکتومی را در چشم‌های که سابقه‌ی عمل جراحی نداشتند اما از نظر خطر شکست جراحی، احتمال بالایی داشتند، کاهش داد. مقایسه‌ی فشار داخل چشم بیماران تحت عمل با و بدون میتومايسين نیز نشان داد،

References

1. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol 2004; 122(4): 532-8.
2. Rayan DD. Prevalence and incidence of glaucoma [Online]. [cited]; Available from: URL: <http://www.wrongdiagnosis.com/g/glaucoma/prevalence.htm>
3. Donald MC. Epidemiology of Glaucoma. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 114-7.
4. Ntim-Amponsah CT, Amoaku WM, Ofosu-Amaah S, Ewusi RK, Idirisuriya-Khair R, Nyatepe-Coo E, et al.

- Prevalence of glaucoma in an African population. *Eye (Lond)* 2004; 18(5): 491-7.
5. Casson RJ, Newland HS, Muecke J, McGovern S, Abraham L, Shein WK, et al. Prevalence of glaucoma in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(6): 710-4.
 6. Ekstrom C. Incidence studies on open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(4): 522.
 7. Baum J, Chaturvedi N, Netland PA, Dreyer EB. Assessment of intraocular pressure by palpation. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(5): 650-1.
 8. Klein BE, Klein R. Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch Ophthalmol* 1981; 99(5): 837-9.
 9. Drance S. Chronic open angle glaucoma: risk factors in addition to intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(6): 545.
 10. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991; 266(3): 369-74.
 11. Kook MS, Sung K, Kim S, Park R, Kang W. Study of retinal nerve fibre layer thickness in eyes with high tension glaucoma and hemifield defect. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10): 1167-70.
 12. Johnstone MA, Wellington DP, Ziel CJ. A releasable scleral-flap tamponade suture for guarded filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1993; 111(3): 398-403.
 13. Riordan-Eva P, Cunningham E. Vaughan and Asbury's general ophthalmology. 18th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2011.
 14. Panahi Bazaz MR, Khataminia Gh, Yazdizadeh F. The results of the use of different concentrations of Mitomycin C in trabeculotomy on intraocular pressure. *Bina* 1999; 4(3): 199-209. [In Persian].
 15. Bahrooz Z, Aramesh SH. Outcome of trabeculotomy and trabeculectomy in congenital glaucoma for control of intra-ocular pressure. *J Mazandaran Univ Med Sci* 1999; 9(22-23): 41-6. [In Persian].
 16. Giampani J, Jr., Borges-Giampani AS, Carani JC, Oltrogge EW, Susanna R, Jr. Efficacy and safety of trabeculectomy with mitomycin C for childhood glaucoma: a study of results with long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63(4): 421-6.
 17. Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, Malta RF, Jose NK. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5(3): 193-9.
 18. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD002897.
 19. Torres RM, Merayo-Llodes J, Daya SM, Blanco-Mezquita JT, Espinosa M, Nozal MJ, et al. Presence of mitomycin-C in the anterior chamber after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(1): 67-71.
 20. Tsai JC, Chang HW, Kao CN, Lai IC, Teng MC. Trabeculectomy with mitomycin C versus trabeculectomy alone for juvenile primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2003; 217(1): 24-30.

The Success Rate and Postoperative Complications of Trabeculectomy with Mitomycin C among the Patients with Glaucoma

Hassan Razmjou MD¹, Mohammad Mehdi Nouredine², Farshad Adineh MD³

Original Article

Abstract

Background: One of the most common ophthalmic diseases is glaucoma that may lead to some of serious complications such as blindness and damage to eye tissue. Glaucoma can be treated by using several methods that one of the most common ones is trabeculectomy. In the other hand, some studies showed that using mitomycin C probably can help the treatment of glaucoma and decrease complications. So, the aim of this study was determining the success rate and postoperative complications of trabeculectomy with and without rubbing mitomycin C in the local operation among the patients with glaucoma.

Methods: In a prospective cohort study, 70 patients who were candidates for trabeculectomy were divided in two equal groups. In the first group, mitomycin C was contacted with operation site during surgery and in the second group, only trabeculectomy was done. Intraocular pressure was measured before, one week and one, three and six months after the surgery. In addition, postoperative complications were evaluated until six months after the surgery. The collected data were compared between the two groups.

Findings: According to six-month follow-up, the surgery was completely successful in 22 (63.9%) and 28 (80%) patients, relatively successful in 5 (14.3%) and 6 (17.1%) patients and unsuccessful in 8 (22.9%) and 1 (2.9%) patients in control and intervention groups, respectively; The success rate was significantly better in intervention group ($P = 0.048$).

Conclusion: According to results of this study, rubbing mitomycin C in operation site during trabeculectomy increased the success rate and decreased the number of used drugs. So, it is suggested to be used by ophthalmologists.

Keywords: Trabeculectomy, Mitomycin C, Intra ocular pressure

Citation: Razmjou H, Nouredine MM, Adineh F. **The Success Rate and Postoperative Complications of Trabeculectomy with Mitomycin C among Patients with Glaucoma.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2400-6

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

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

3- Resident, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Mehdi Nouredine, Email: moudi_loula@yahoo.com

ارزیابی پایدارترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه‌ی مردان آزواسپرم

سید مرتضی جوادی‌راد^۱، دکتر زهره حجتی^۲، دکتر کامران قائدی^۳، دکتر محمدحسین نصر اصفهانی^۴، بهزاد عباسی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: واکنش PCR کمی در زمان واقعی (Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction یا qRT-PCR)، یک روش سریع، حساس و قابل اعتماد برای مقایسه‌ی بیان ژن‌ها می‌باشد که مستعد خطاهای تکنیکی فراوانی است. همچنین، استفاده از ژن‌های مرجع (خانه‌گردان) تاریخی، همیشه و در همه‌ی بافت‌ها مناسب نمی‌باشد. در این مطالعه، به بررسی و انتخاب ژن‌های مرجع مناسب در بافت بیضه پرداخته شد تا بتوان از این ژن‌های مناسب برای انجام واکنش qRT-PCR استفاده کرد.

روش‌ها: نمونه‌ی بافت بیضه از ۱۵ مرد آزواسپرم غیر انسدادی (NOA یا Non-obstructive azoospermia) به عنوان گروه مورد و ۱۵ مرد آزواسپرم انسدادی (OA یا Obstructive azoospermia) به عنوان گروه شاهد گرفته شد. با استفاده از نرم‌افزار Beacon designer 8.1 پرایمرهای مناسب برای چهار ژن مرجع (RPL37) Ribosomal protein L37، (GAPDH) Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase، (RING1) Ring finger protein 1 و (eEF2) Eukaryotic translation elongation factor 2 طراحی شد. بهینه‌سازی‌های قبل از انجام qRT-PCR، شامل کنترل مقدار RNA برای سنتز Complementary DNA (cDNA) و تعیین غلظت مناسب پرایمرها انجام شد. منحنی ذوب رسم گردید و مقادیر (Cq) Quantitation cycle استخراج شد. آنالیز میانگین Cq در دو گروه شاهد و مورد با استفاده از نرم‌افزار BestKeeper نسخه ۱ انجام شد و ژن‌های مرجع مناسب انتخاب گردید.

یافته‌ها: مقایسه‌ی میانگین Cq بین دو گروه NOA و OA حاکی از آن بود که دو ژن RPL37 و GAPDH به ترتیب با انحراف معیار ۱/۳۹ و ۱/۶۷ کمترین تغییرات را در بین چهار ژن مرجع کاندیدا نشان داد. بنا بر این، دو ژن RPL37 و GAPDH، به ترتیب با مقادیر r برابر با ۰/۹۵۹ و ۰/۹۲۷، به عنوان مناسب‌ترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه انتخاب شد.

نتیجه‌گیری: دو ژن RPL37 و GAPDH به ترتیب، مناسب‌ترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه هستند و برای مطالعه‌ی بیان ژن‌ها با استفاده از روش qRT-PCR مناسب می‌باشند.

واژگان کلیدی: ژن مرجع، بیضه، Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction، نرم‌افزار BestKeeper

ارجاع: جوادی‌راد سید مرتضی، حجتی زهره، قائدی کامران، نصر اصفهانی محمدحسین، عباسی بهزاد. ارزیابی پایدارترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه‌ی

مردان آزواسپرم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۷): ۲۴۱۶-۲۴۰۷

مقایسه‌ی بیان ژن‌ها می‌باشد. qRT-PCR به طور ذاتی، یک روش غیر مستقیم اندازه‌گیری است و متغیرهای زیادی در مراحل متفاوت انجام qRT-PCR، می‌توانند موجب تفسیر نادرست نتایج شوند (۱-۲). این متغیرها، می‌توانند نتیجه‌ی تفاوت در مقادیر و یا کیفیت مواد اولیه‌ی

مقدمه

واکنش PCR کمی در زمان واقعی (qRT-PCR) یا Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction)، یک روش سریع، حساس و قابل اعتماد برای

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان و پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست فن‌آوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و گروه زیست فن‌آوری مولکولی، دانشکده‌ی، دانشگاه، اصفهان، ایران

۴- استاد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده‌ی زیست فن‌آوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مرکز باروری و ناباروری اصفهان (IFIC)، اصفهان، ایران

۵- دانشجو، گروه ارولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: z.hojati@sci.ui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زهره حجتی

مورد استفاده در qRT-PCR و یا به دلیل تفاوت در کارایی آنزیم‌های درگیر در واکنش PCR و حتی، تفاوت در کارایی واکنش PCR بین نمونه‌های مختلف و/یا دوره‌های متفاوت واکنش باشد (۲). همچنین، ایرادات حاصل از عملکرد متغیر نیروی انسانی، تفاوت بین نمونه‌های بافتی و یا سلول‌های مورد نظر نیز می‌تواند موجب تغییرات نابه‌جا در نتایج حاصل از qRT-PCR شود (۱). بنا بر این، راهبردهای مناسب برای طبیعی کردن نتایج حاصل از qRT-PCR، بسیار مهم و ضروری به نظر می‌رسد.

راهبردهای متنوعی برای غلبه بر اثرات نابه‌جای حاصل از متغیرها بر qRT-PCR مورد استفاده قرار گرفته است و این اعتقاد وجود دارد که باید سطوح بیان ژن توسط ژن‌های مرجع با بیان پایدار و ثابت، طبیعی گردد (۳-۴). یک ژن مرجع مطلوب، نباید در شرایط آزمایش، تحت تأثیر قرار گیرد و حداکثر، تغییر کوچکی در بیان Messenger RNA (mRNA) خود نشان دهد. در غیر این صورت، بررسی تغییرات کوچک در بیان ژن‌های هدف، غیر ممکن می‌شود و نتایج گمراه‌کننده‌ای به همراه خواهد داشت (۵).

گزارش‌های متعدد نشان می‌دهد که ژن‌های رایج برای طبیعی کردن داده‌های qRT-PCR، کارایی لازم برای همه‌ی بافت‌ها و سلول‌های مختلف را ندارد و تحت شرایط محیطی متفاوت، دچار تغییرات زیادی در بیان mRNA خود می‌شود (۶-۱۱). بنا بر این، لازم است که قبل از شروع مطالعه‌ی بیان ژن‌ها در سلول یا بافت مورد نظر، یک مطالعه‌ی اولیه برای شناسایی ژن‌های (مرجع مناسب (با بیان به طور تقریبی ثابت در طول آزمایش) انجام شود. سپس، باید یک پیش بررسی آزمایشگاهی برای ژن‌های مرجع کاندیدا، صورت پذیرد و از بین این ژن‌های مرجع، بهترین ژن‌ها (ها) برای مطالعه‌ی مورد نظر انتخاب گردد (۱۲).

روش‌ها

فرم رضایت‌نامه از همه‌ی مردان آرواسپریم گرفته شد و تمامی شیوه‌نامه‌های مطالعاتی و فرم رضایت‌نامه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه اصفهان و موسسه‌ی تحقیقاتی رویان اصفهان (کد طرح: ۹۴۰۰۰۰۹۶) مورد تأیید قرار گرفت. فرم‌های رضایت‌نامه در بایگانی مؤسسه‌ی تحقیقاتی رویان اصفهان ضبط گردید. بافت تازه‌ی بیضه‌ی مردان آرواسپریم، که برای عمل جراحی Testicular sperm extraction (TESE) و یا micro-TESE به مرکز باروری و ناباروری اصفهان (Isfahan fertility infertility center یا IFIC) مراجعه کرده بودند، در بازه‌ی زمانی بهار ۱۳۹۳ تا بهار ۱۳۹۴ جمع‌آوری شد.

اندازه‌ی مساوی (حدود ۵۰ میلی‌گرم) از بافت بیضه در درون محلول تثبیت‌کننده‌ی RNAlater (کد AM7024، Ambion life science) بر اساس آمریکا) غوطه‌ور شد. مقدار مناسب محلول RNAlater بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انتخاب شد و بعد از انکوباسیون بافت به مدت ۲۴ ساعت و در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، استخراج RNA انجام گردید. بر اساس نتایج پاتولوژی نمونه‌های حاصل از TESE و micro-TESE، از بین ۳۰ نمونه‌ی افراد آرواسپریم مورد بررسی، ۱۵ نفر آرواسپریم انسدادی (Obstructive azoospermia یا OA) و ۱۵ نفر آرواسپریم غیر انسدادی (Non-obstructive azoospermia یا NOA) تشخیص داده شدند. میانگین سنی مردان مورد مطالعه، 35 ± 3 سال بود و هیچ کدام سابقه‌ی تومور بیضه و یا بیماری‌های

Transcriptome بافت بیضه در انسان به دلیل مسایل اخلاقی، کمتر مورد مطالعه قرار گرفته و بررسی بیان ژن‌های آن، اغلب محدود به نمونه‌های مدل موشی بوده است (۱۳-۱۴). در مطالعات مدل موشی نیز ژن مرجع Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) اغلب برای طبیعی کردن بیان ژن‌های هدف، مورد استفاده قرار گرفته است (۱۵، ۱۳). از این رو، کارایی ژن مرجع GAPDH و بیان با ثبات آن در بافت هتروژن بیضه‌ی انسان، تا زمان اجرای این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفته بود. همچنین، مطالعه‌ی ژن مرجع GAPDH در ۷۲ نوع بافت مختلف انسان نشان داد که این ژن مرجع پرکاربرد، از تنوع بیان بسیار بالایی بین بافت‌های مورد مطالعه (شامل بافت بیضه) برخوردار است (۱۶). بررسی مجدد ژن GAPDH در جنین جوجه نیز نشان داد که هیچ کدام از دو ژن مرجع باستانی GAPDH و بتا-اکتین، کارایی مناسبی برای آنالیز داده‌های

درگیر کننده‌ی بیضه را نداشتند. همچنین، بر اساس مطالعات پیشین، افراد NOA به عنوان گروه مورد و افراد OA به عنوان گروه شاهد، مورد مطالعه قرار گرفتند (۱۹).

بررسی پاتولوژیک: رنگ‌آمیزی Hematoxylin and eosin (H&E)، بر اساس شیوه‌نامه‌ی استاندارد، بر روی نمونه‌های بافت بیضه‌ی پارافینی مردان آزواسپرم انجام شد (۲۰).

با بررسی دو اسلاید متفاوت از هر بافت و مقایسه‌ی حداقل ۵۰ مقطع توبول سمنیفر بیضه، دسته‌بندی زیر برای نتایج پاتولوژی به کار گرفته شد.

افراد OA، کسانی بودند که اسپرماتوژنز طبیعی داشتند و همه‌ی رده‌های سلولی اسپرماتوژنیک در مقاطع بافتی آنان دیده می‌شد.

افراد NOA شامل Sertoli cell only syndrome (SCOS) یا آپلازی سلول‌های ژرمینال (Germ cell aplasia یا GCA)، توقف بلوغ اسپرم (Maturation arrest یا MA) و هیپواسپرماتوژنز (Hypospermatogenesis) بودند.

افراد SCOS شامل مردانی بودند که در مقاطع بافت بیضه‌ی آن‌ها، تنها و تنها سلول‌های سرتولی دیده می‌شد.

افراد GCA نیز علاوه بر سلول‌های سرتولی، دارای تعداد کمی از سلول‌های ژرمینال هم بودند.

افراد MA، دچار توقف در یکی از مراحل بلوغ اسپرماتوزوآ بودند و در نتیجه، برخی رده‌های سلولی در مقاطع بافتی آن‌ها دیده نمی‌شد.

افراد با هیپواسپرماتوژنز، با وجود دارا بودن همه‌ی رده‌های سلولی، کاهش چشم‌گیری در تعداد این سلول‌ها داشتند.

این دسته بندی پاتولوژیک، برای افزایش دامنه‌ی کارایی ژن مرجع بافت بیضه ضروری به نظر می‌رسد. در نتیجه، سعی شد که حداقل یک نماینده از هر کدام از این گروه‌ها، جهت تعیین بهترین ژن مرجع در بافت بیضه حضور داشته باشد.

استخراج RNA و ساخت cDNA: برای آنالیز mRNA، ۳۰ میلی‌گرم بافت غوطه‌ور در RNAlater مورد استفاده قرار گرفت و RNA تام این بافت استخراج شد. خرد کردن بافت، با استفاده از نیتروژن مایع و هاون و دسته‌ی هاون انجام شد. پودر سلولی، با استفاده از محلول TRIzol (کد 15596-018، Ambion life science، آمریکا) و بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده و به کمک سرنگ و سر سوزن هموزن شد.

حدود ۱ میکروگرم از RNA تام برای تیمار با DnaseI (کد EN0522، Thermo Scientific، لیتوانی) بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده برداشته شد.

رشته‌ی اول Complementary DNA (cDNA) به کمک پرایمرهای تصادفی شش‌تایی و کیت سنتز آن (کد 6210B،

در نهایت، کیفیت RNA ساخته شده، با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد و رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید، مشخص شد. همچنین، کیفیت RNA استخراج شده، از نظر عدم آلودگی به مواد شیمیایی همچون فنل و گوانیدینوم موجود در TRIzol و پروتئین، به ترتیب با خواندن میزان جذب ۲۶۰ به ۲۳۰ نانومتر و ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. کمیت RNA استخراج شده، به کمک جذب در دستگاه نانودراپ (Thermo scientific، 2000c، لیتوانی) تعیین و برای ساخت مقادیر یکسان cDNA به کار گرفته شد.

PCR کمی با زمان واقعی (qRT-PCR): طراحی پرایمر با استفاده از نرم‌افزار Beacon designer 8.13 (PREMIER biosoft، آمریکا) و طبق الگوی زیر انجام شد:

(۱) برای جلوگیری از آلودگی به DNA ژنومیک، حداقل یکی از پرایمرهای پیشرو و یا پیرو، بر روی تقاطع آگزونها طراحی شد. طول ایترون بین این آگزونها تا جایی که امکان داشت، بزرگ انتخاب شد تا محصولات تکثیر ژنوم، از cDNA مجزا گردند.

(۲) طول پرایمرها بین ۱۸-۲۵ توکلوتید انتخاب شد و درصد GC آن‌ها بین ۴۵-۵۵ در نظر گرفته شد. این پرایمرها، محصولاتی با طول بین ۹۰-۱۵۰ جفت باز ایجاد می‌کردند.

(۳) از ایجاد پرایمرهای غنی از جفت‌های AT و/یا GC در سمت ۳' انتهایی جلوگیری شد؛ اما برای پرایمرها، وجود یک G یا C در سمت ۳' انتهایی در نظر گرفته شد.

(۴) تأیید پرایمرها به کمک سرویس آنالیز بانک داده‌ی National center for biotechnology information primer-Basic local alignment search tool (NCBI Primer-BLAST) انجام شد (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

در نهایت، پرایمرهای طراحی شده، به منظور بررسی اختصاصی بودن اتصال به توالی هدف، عدم تشکیل دایمر پرایمری، عدم اتصال نابه‌جا و عدم تشکیل ساختارهای دوم، با استفاده از نرم‌افزار Molecular biology insights Oligo 7.56 (آمریکا) مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. مشخصات پرایمرهای طراحی شده در جدول ۱ آمده است. غلظت پرایمرهای مورد استفاده، بر طبق مطالعه‌ی قبلی بهینه‌سازی شد (۲۱).

واکنش qRT-PCR با استفاده از دستگاه Corbett 6000 Rotor-gene thermocycler (Corbett Life Science، Australia) و به کمک رنگ CyberGreen (کد RR820L، SYBR Premix Ex Taq II، آمریکا) انجام شد.

جدول ۱. اطلاعات مربوط به پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه*

ژن (عدد دسترسی)	تعداد اگزونها	پرایمر (موقعیت)	طول اینترون (جفت باز)	طول محصول (جفت باز)	دمای منحنی ذوب (°C)
GAPDH (NM_002046.5)	۹	F: 5'-CCACTCCTCCACCTTTGACG-3' (اگزون ۸) R: 5'-CCACCACCCTGTTGCTGTAG-3' (اگزون ۹)	۱۰۴	۱۰۷	۸۴/۹
RPL37 (NM_000997.4)	۴	F: 5'-GTGGCAAATGTGGCTACCCTG-3' (اگزون ۲) R: 5'-ATCCATGCCTGAATCTGCGGTA-3' (تقاطع اگزون ۳-۴)	۲۰۵ (اینترون ۳-۲) و ۱۶۰۷ (اینترون ۳-۴)	۱۳۲	۸۳/۱
RING1 (NM_002931.3)	۷	F: 5'- AAGAATACGATGACCACCAAGGAG-3' (اگزون ۳) R: 5'-GCTTCTTTCGGCAGGTAGGAC-3' (اگزون ۴)	۱۲۸	۱۰۶	۸۴/۷
eEF2	۱۵	F: 5'-CCTCTACCTGAAGCCAATCCAGA-3' (اگزون ۹-۱۰) R: 5'-TGCTCGAAGGTGGTGTGGT-3' (اگزون ۱۰)	۴۴۷	۱۴۷	۸۷/۶

GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; RPL37: Ribosomal protein L37; RING1: Ring finger protein 1; eEF2: Eukaryotic translation elongation factor 2

* اطلاعات مربوط به پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه به همراه اعداد دسترسی ژن‌ها و تعداد اگزون‌ها، پرایمر پیشرو (F) و پیرو (R)، موقعیت پرایمرها در اگزون(ها)، طول اینترون بین اگزون‌های هدف، طول و دمای منحنی ذوب محصول PCR آمده است.

روش‌های موجود در دسترس برای پیش‌بینی ژن‌های هدف مناسب qRT-PCR بر اساس الگوی زیر انتخاب شد. ژن GAPDH به عنوان یک ژن تاریخی و بر اساس مطالعات پیشین (۲۲)، ژن Ring finger protein 1 (RING1) بر اساس بانک داده‌ی آنالیز Genevestigator (<https://genevestigator.com/gv/medmed.jsp>) و ژن‌های Ribosomal protein L37 (RPL37) و Eukaryotic translation elongation factor 2 (eEF2) بر اساس داده‌های حاصل از میکروارایانس (۲۳)، انتخاب شدند.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار BestKeeper انجام شد و مقدار عامل ضریب رخداد (r) و میزان P برای تخمین پایدارترین ژن(های) مرجع در بافت بیضه‌ی انسان استخراج شد (۲۴). $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

واکنش PCR در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر، در حضور غلظت ۰/۲ میکرومولار هر یک از پرایمرها و 1x از CyberGreen انجام شد. PCR در سه مرحله شامل واسرشت کردن اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه، ۴۰ چرخه واسرشت در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، اتصال در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، طویل‌سازی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت، یک چرخه برای رسم منحنی ذوب، انجام شد. بررسی بیان mRNA به کمک مقادیر مساوی از cDNA و به صورت سه تکرار، انجام شد و میانگین عدد چرخه‌ی کمیت‌سنجی (Quantitation cycle یا Cq) برای آنالیزهای بعدی ثبت گردید.

آنالیز منحنی ذوب: بعد از آخرین چرخه‌ی تکثیر PCR بر روی کانال رنگ سبز دستگاه Corbett 6000 Rotor-gene thermocycler، آنالیز منحنی ذوب، بر طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. افزایش دمای ۱ درجه‌ی سانتی‌گرادی در PCR، از ۶۵ به ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام و به صورت مرتب جذب نوری خوانده شد. نرم‌افزار نسخه‌ی ۱/۷ دستگاه Corbett 6000 Rotor-gene برای آنالیز منحنی ذوب مورد استفاده قرار گرفت.

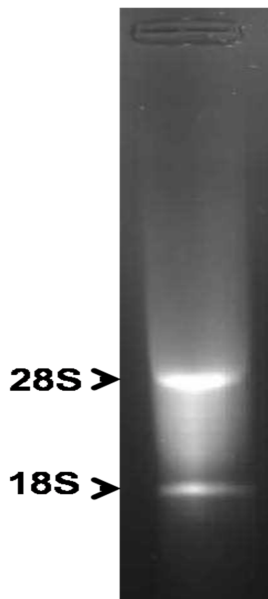
انتخاب ژن(های) مرجع مناسب: چهار ژن مرجع با استفاده از

یافته‌ها

بررسی کیفیت و کمیت RNA

همان‌طور که در شکل ۱ مشخص شده است، شدت باند مربوط به 28S rRNA حدود دو برابر شدت باند مربوط به 18S rRNA بود. جذب ۲۶۰ به ۲۳۰ نانومتر در محدوده‌ی ۱/۹-۲/۱ و جذب ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر در محدوده‌ی ۱/۸-۲/۰، برای تمام نمونه‌های RNA ثبت

نتایج مشابهی برای مابقی پرایمرها نیز به دست آمد (البته تنها برای کمترین Cq)، تنها به توضیح نتایج ژن GAPDH اکتفا شده است.



شکل ۱. کیفیت RNA با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد و رنگ آمیزی اتیدیوم برمایند مشخص شده است.

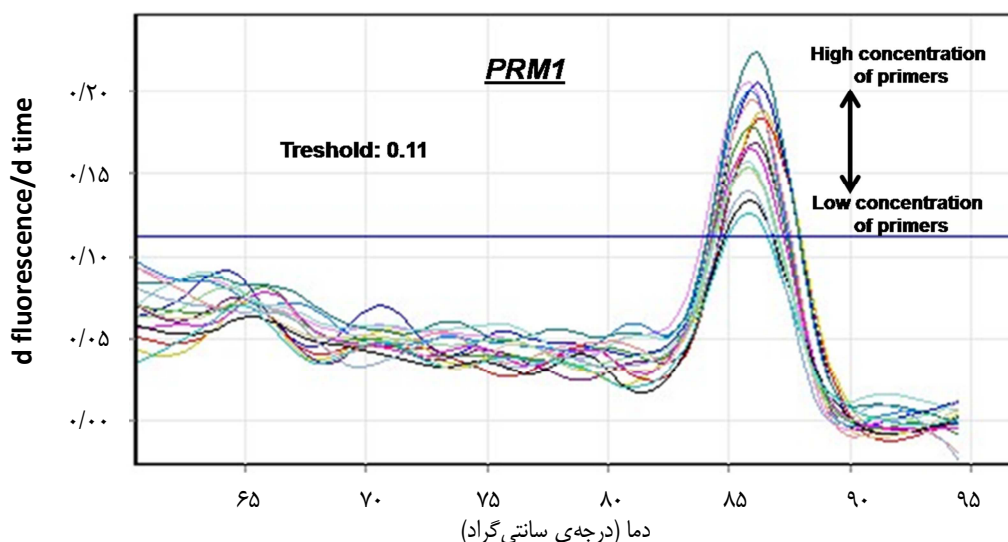
RNA تام دست نخورده، دو باند اصلی شامل باند مربوط به 28S rRNA و 18S rRNA را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، شدت باند مربوط به 28S rRNA حدود ۲ برابر شدت باند مربوط به 18S rRNA است.

شد که نشان دهنده‌ی کیفیت بالای RNA استخراج شده و عدم آلودگی به مواد مهار کننده است (۲۱). کمیت RNA استخراج شده برای نمونه‌های با وزن تقریبی ۳۰ میلی‌گرم، بین ۷۰۰-۲۰۰ نانوگرم در هر میکرولیتر به دست آمد.

بهینه‌سازی PCR

برای تعیین ترکیب غلظت بهینه‌ی پرایمرها، از ۹ ترکیب متفاوت غلظت پرایمرهای پیشرو و پیرو (غلظت‌های ۱-۲۵ میکرومولار) استفاده شد (۲۱). هر یک از ترکیبات غلظتی پرایمر به صورت دو بار تکرار و به کمک رنگ CyberGreen، در واکنش qRT-PCR وارد شد (۲۱). آنالیز منحنی ذوب برای غلظت‌های مختلف پرایمرهای پیشرو و پیرو، جهت تعیین اختصاصی بودن اتصال پرایمرهای پیشرو و پیرو انجام شد. بر اساس آنالیز منحنی ذوب، حتی در غلظت‌های بالای ۱ میکرومولار از هر یک از پرایمرهای پیشرو و پیرو، هیچ گونه پیک تکثیر پرایمری مشاهده نشد (به عنوان مثال، منحنی ذوب غلظت پرایمر برای ژن GAPDH، شکل ۲). این نتایج نشان داد که کمترین Cq برای ژن GAPDH، $0/21 \pm 13/45$ بود و این Cq در غلظت مساوی از پرایمرهای پیشرو و پیرو (۵ میکرومولار از هر یک) به دست آمد. بزرگ‌ترین Cq برای ژن GAPDH، در ترکیب غلظتی ۱۰ میکرومولار پرایمر پیشرو و ۵ میکرومولار پرایمر پیرو ($0/17 \pm 13/99$) به دست آمد (جدول ۲).

به این ترتیب، غلظتی از پرایمرها برای بهینه‌سازی انجام qRT-PCR انتخاب شد که کمترین Cq را نشان می‌دهد. با توجه به این که



شکل ۲. آنالیز منحنی ذوب غلظت‌های مختلف پرایمرهای ژن GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) با حد آستانه‌ی ۰/۱۱

میانگین Tm برابر با $0/20 \pm 85/92$ مربوط به تکثیر اختصاصی ژن GAPDH توسط پرایمرهای پیشرو و پیرو بوده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، هیچ باند دایمر پرایمر (حتی در غلظت‌های بالای پرایمرها) دیده نمی‌شود.

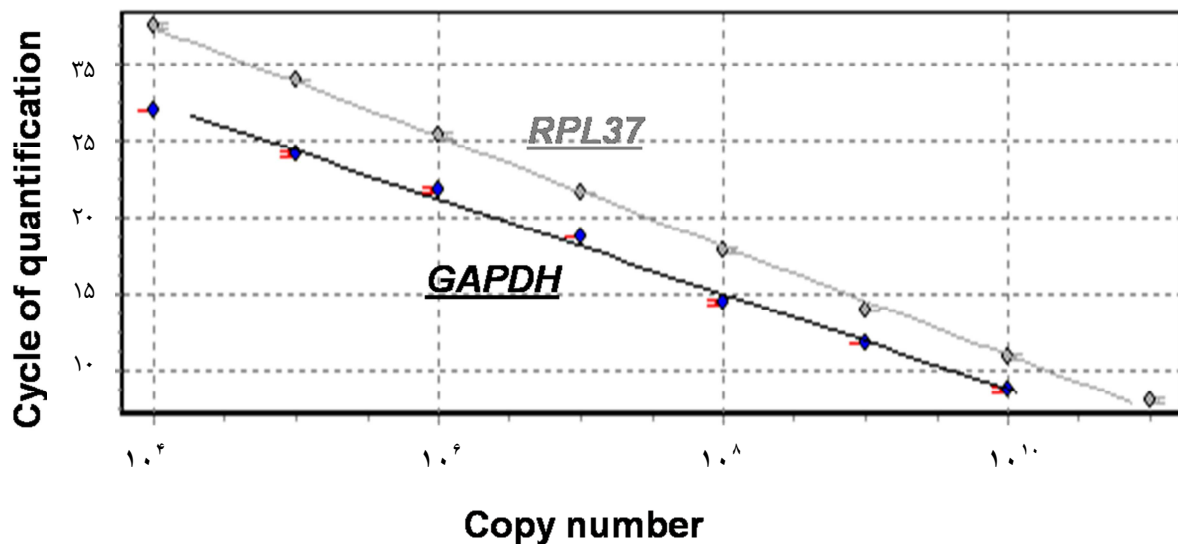
جدول ۲. بهینه‌سازی غلظت پرایمر ژن (GAPDH) Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

میانگین \pm انحراف معیار Cq	غلظت پرایمر پیرو (میکرومولار)	غلظت پرایمر پیشرو (میکرومولار)
۱۳/۶۲ \pm ۰/۱۵	۲۰	۲۰
۱۳/۸۸ \pm ۰/۲۳	۱۰	۲۰
۱۳/۵۶ \pm ۰/۱۶	۵	۲۰
۱۳/۵۱ \pm ۰/۰۵	۲۰	۱۰
۱۳/۸۳ \pm ۰/۰۴	۱۰	۱۰
^o ۱۳/۹۹ \pm ۰/۱۷	۵	۱۰
۱۳/۹۱ \pm ۰/۲۰	۲۰	۵
۱۳/۹۷ \pm ۰/۱۶	۱۰	۵
^{oo} ۱۳/۴۵ \pm ۰/۲۱	۵	۵

Cq: Quantitation cycle;

* کوچک‌ترین Cq: ** کوچک‌ترین Cq

بهترین ترکیب غلظت پرایمرهای پیشرو و پیرو برای qRT-PCR برای cDNA ژن GAPDH تعیین شد. کوچک‌ترین مقدار Cq، زمانی حاصل شد که غلظت ۵ میکرومولار پرایمر پیشرو با غلظت ۵ میکرومولار پرایمر پیرو، به کار گرفته شد.



شکل ۳. منحنی استاندارد برای ژن‌های (GAPDH) Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase و (RPL37) Ribosomal protein L37. بعد از T/A کلونینگ محصول (PCR) Polymerase chain reaction (PCR) ژن‌های GAPDH و RPL37 در وکتور مناسب، ۱۰ سریال رقت حاوی ۱۰^{۱۱} کپی وکتور (کپی ژن هدف) تا ۱۰^۱ کپی وکتور (کپی ژن هدف)، تکثیر شد. واکنش PCR در غلظت بهینه‌ی پرایمرهای پیشرو و پیرو انجام شد و منحنی استاندارد رسم گردید. با تعیین مقدار آستانه‌ی مناسب، میزان ۲^۴ و کارایی PCR تعیین شد. این مقادیر برای ژن GAPDH (منحنی سیاه رنگ)، برابر با ۰/۹۱ و برای ژن RPL37 (منحنی خاکستری رنگ)، برابر با ۰/۹۹ بود.

(شکل ۳). لازم به ذکر است که مقدار $r^2 > 0/90$ ، t^2 یک درجه‌ی اطمینان بالا برای کارایی مناسب qRT-PCR محسوب می‌شود.

ارزیابی ژن‌های مرجع

با توجه به این که استفاده از بیش از یک ژن مرجع برای مطالعات مربوط به بیان ژن به روش qRT-PCR امری ضروری است (۱۰)، ارزیابی ژن‌های مرجع GAPDH، RING1، RPL37، و eEF2 در

برای تعیین کارایی PCR، غلظت مناسب پرایمرهای پیشرو و پیرو، انتخاب و برای تکثیر وکتورهای حاوی ژن هدف کولون شده، به کار گرفته شد. با استفاده از این وکتورهای حاوی ژن هدف، یک سریال رقت از دامنه‌ی ۱۰^{۱۱} کپی تا ۱۰^۱ کپی وکتور (ژن هدف) تهیه و با سه بار تکرار، qRT-PCR انجام شد (۲۱). به این ترتیب، کارایی PCR در محدوده‌ی ۱/۱۰-۰/۹۱ برای تمامی ژن‌های هدف مشاهده شد.

روش‌های مناسب، جهت طبیعی‌سازی داده‌ها اقدام گردد. یکی از روش‌های طبیعی کردن داده‌ها، طبیعی کردن غیر مستقیم به کمک RNA تام است که نیازمند روش‌های کمی‌سنجی قابل اعتماد می‌باشد (۳). از طرف دیگر، طبیعی کردن توسط RNA تام، قادر به حذف ایرادات حاصل از اشکال در مراحل رونوشت‌برداری معکوس و مقادیر مورد استفاده در واکنش qRT-PCR نیست. روش دیگر، به کار بردن ژن‌های (های) مرجع مناسب است که به عنوان کنترل داخلی به کار می‌روند و کاربردهای بیشتری نسبت به روش قبل دارند و هیچ یک از ایرادهای پیش‌گفته را نیز ندارد (۲۶). ژن‌های (های) مرجع مناسب، باید در شرایط متفاوت آزمایش، بیان ثابتی داشته باشند، تا به کمک آن‌ها، بتوان تغییرات تکنیکی را از تغییرات حاصل از شرایط متفاوت آزمایش تشخیص داد (۳۰-۲۷).

طبیعی کردن توسط ژن‌های مرجع، دارای ایرادهایی مانند هزینه‌ی بالا و زحمت زیاد است، اما به کمک ژن‌های مرجع مناسب، می‌توان به صحت و دقت نتایج qRT-PCR اعتماد کرد (۲۷). به کمک ژن‌های مرجع، حتی می‌توان مقادیر RNA مورد استفاده برای انجام رونوشت‌برداری معکوس را نیز طبیعی کرد (۴). از این رو، بر طبق شیونامه‌ی Nolan و Bustin، لازم است که برای انتخاب ژن‌های (های) مرجع مناسب، ابتدا یک سری بهینه‌سازی‌ها برای واکنش PCR انجام شود (۲۱).

اولین بهینه‌سازی، مربوط به بررسی کیفیت RNA و سپس تعیین کمیت آن است؛ تا بتوان با به کار بردن مقادیر مساوی از RNA باکیفیت، یک رونوشت‌برداری معکوس یکسان را برای همه‌ی نمونه‌ها انجام داد. به این ترتیب، ژن مرجع نیز هم‌زمان با ژن‌های (های) مورد نظر برای مطالعه و به میزان مشابهی به cDNA تبدیل خواهد شد. همچنین، باید غلظت پرایمرهای پیش‌رو و پیرو بهینه شود (جدول ۲) و این غلظت‌های بهینه، برای انجام qRT-PCR استفاده گردد (۲۱).

شرایط بهینه PCR انجام شد. میانگین مقدار Cq حاصل از انجام ۳ بار تکرار یک واکنش qRT-PCR برای تعداد ۱۵ نمونه‌ی OA و ۱۵ نمونه‌ی NOA (شامل حداقل یک فرد SCOS یا GCA، یک فرد MA و یک فرد هیپواسپرماتوژن)، به دست آمد. میانگین مقدار Cq در نرم‌افزار BestKeeper وارد شد تا آنالیز همبستگی Pearson انجام شود. آنالیز پایداری بیان ژن‌های مرجع کاندیدا نشان داد که کمترین انحرافات معیار Cq، به ترتیب ۱/۳۹ برای RPL37، ۱/۶۶ برای RING1 و ۱/۶۷ برای GAPDH بوده است (جدول ۳).

به این ترتیب، ژن eEF2 حذف شد و در مرحله‌ی بعد نیز ژن RING1، به دلیل مقدار r کوچک‌تر (۰/۶۹۷) از دو ژن GAPDH و RPL37 از کاندیداتوری ژن مرجع حذف گردید (جدول ۳). به عبارت دیگر، مقدار r برابر با ۰/۹۵۹ و ۰/۹۲۷ به ترتیب برای دو ژن GAPDH و RPL37، نشان دهنده‌ی نزدیکی بیشتری این دو ژن به شاخص BestKeeper است. بنا بر این، دو ژن RPL37 و GAPDH، به عنوان اولین و دومین ژن مناسب مرجع برای بررسی بیان در بافت بیضه‌ی انسان انتخاب شد.

بحث

این مطالعه، با هدف تعیین ژن‌های مرجع مناسب برای مقایسه‌ی بیان ژن‌ها در بافت بیضه‌ی انسان، به کمک روش qRT-PCR انجام شده است. روش بسیار حساس qRT-PCR، به طور بسیار دقیق به بررسی میزان بیان mRNAهای خاص موجود در Transcriptome بافت‌ها یا سلول‌های هدف می‌پردازد، اما همان‌طور که می‌دانیم، Transcriptome خاصیت وابسته به محتوای سلول دارد و در شرایط فیزیولوژیک، پاتولوژیک و تکاملی متفاوت، دچار تغییر و یا تعدیل می‌شود (۲۵). اگر این تغییرات سلولی، با ایرادات حاصل از اشکال‌های تکنیکی همراه شود، ممکن است نتایج حاصل از qRT-PCR گمراه کننده باشد. بنا بر این، لازم است که به کمک

جدول ۳. اطلاعات آماری ژن‌های مرجع انتخاب شده

ژن	میانگین هندسی (CP)	کمترین مقدار CP	بیشترین مقدار CP	میانگین \pm انحراف معیار	ضریب رخداده (t)	مقدار P
RPL37	۲۰/۲۱ [†]	۱۷/۹۱	۲۲/۹۴	۲۰/۲۸ \pm ۱/۳۹	*۰/۹۲۷	۰/۰۰۱
RING1	۲۵/۶۶	۲۳/۸۳	۲۹/۲۸	۲۵/۷۳ \pm ۱/۶۶	۰/۶۹۷	۰/۰۲۵
GAPDH	۱۸/۴۳ [†]	۱۵/۸۱	۲۲/۵۴	۱۸/۵۳ \pm ۱/۶۷	*۰/۹۵۹	۰/۰۰۱
eEF2	۲۰/۷۹	۱۸/۰۲	۲۳/۳۴	۲۰/۸۹ \pm ۱/۸۷	۰/۷۴۴	۰/۰۱۴

CP: Control point; GAPDH Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; RPL37 Ribosomal protein L37; RING1 Ring finger protein 1; eEF2: Eukaryotic translation elongation factor 2

CP نقطه‌ی تقاطع که همان Quantitation cycle (Cq) است و در نرم‌افزار BestKeeper به کار می‌رود. چندین پارامتر برای CP نشان داده شده است که شامل میانگین هندسی (ریشه n از حاصل ضرب n متغیر)، میانگین حسابی (مجموع مقادیر موجود در یک مجموعه داده تقسیم بر تعداد آن‌ها)، کمترین و بیشترین مقدار CP و انحراف معیار CP می‌باشند. ضریب رخداد Pearson (t) و مقدار P با استفاده از نرم‌افزار BestKeeper به دست آمد.

†: نشان دهنده‌ی هماهنگی بالا بین میانگین هندسی مقادیر CP است؛ *: نشان دهنده‌ی ضریب رخداد بالا و نزدیکی به شاخص BestKeeper است.

GAPDH با شاخص‌های نزدیک به ۱ و انحراف معیار کمتر، نسبت به دو ژن RING1 و eEf2 برتری دارند و به عنوان دو ژن مرجع مناسب برای بافت بیضه‌ی انسان انتخاب شدند. دلیل دیگر برای برتری دو ژن RPL37 و GAPDH، نتایج آنالیز همبستگی Pearson است که مقدار P کوچک‌تری برای دو ژن انتخاب شده‌ی مرجع نشان می‌دهد. با توجه به رعایت اصول مدل پذیرفته شده‌ی MIQE، یافته‌های این مطالعه، با داده‌های حاصل از مطالعه‌ی ژن‌های مرجع در باکتری‌ها، مخمر نان، گریه‌سانان، گیاهان، رده‌ی سلولی گلیوما و کارسینوم اندوتلیال انسان مطابقت نشان می‌دهد (۳۸-۳۳).

در نتیجه، آنالیز میانگین Cq بین دو گروه NOA و OA نشان داد که دو ژن RPL37 و GAPDH با کمترین انحراف معیار بین دو گروه و بالاترین مقدار x مناسب‌ترین ژن‌های مرجع در بافت بیضه می‌باشند و برای مطالعه‌ی بیان ژن‌ها به روش qRT-PCR در بافت بیضه مناسب هستند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی کسانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند سپاسگزاری می‌گردد.

نتایج بهینه‌سازی غلظت پرایمرهای پیشرو و پیرو ثابت می‌کند که پرایمرهای طراحی شده، دارای اختصاصیت اتصال بالایی برای cDNA ژن‌های هدف هستند، هیچ دایمر پرایمری تشکیل نمی‌دهند و تأیید کننده‌ی مطالعات بیوانفورماتیک است (شکل ۲). در نهایت، باید داده‌های حاصل از qRT-PCR با استفاده از نرم‌افزارهای تخصصی تجزیه و تحلیل شوند و ژن مرجع مناسب انتخاب شود.

در حال حاضر، سه نرم‌افزار GeNorm، Norm finder و BestKeeper برای انتخاب ژن مرجع مورد استفاده است و نتایج حاصل از این نرم‌افزارها تا حد زیادی قابل تعمیم به یکدیگر است (۳۱-۳۲). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر با توجه به دسترسی آسان و رایگان بودن نرم‌افزار BestKeeper، از این نرم‌افزار استفاده شد. بر اساس الگوریتم مورد استفاده در نرم‌افزار BestKeeper، بهترین ژن مرجع ژنی است که به شاخص BestKeeper نزدیک‌تر باشد و انحراف معیار کمتری بین نمونه‌های مورد و شاهد داشته باشد (۲۴).

در این مطالعه، با بررسی بیان چهار ژن مرجع RPL37، GAPDH، RING1 و eEf2 در بافت بیضه‌ی افراد آژواسپریم، میزان تفاوت بیان این ژن‌ها بین افراد NOA و OA به عنوان نمونه‌ی شاهد مقایسه و واکاوی شد. با توجه به داده‌های جدول ۳، دو ژن RPL37 و

References

- Ginzinger DG. Gene quantification using real-time quantitative PCR: an emerging technology hits the mainstream. *Exp Hematol* 2002; 30(6): 503-12.
- Vandesompele J, De PK, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De PA, et al. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol* 2002; 3(7): RESEARCH0034.
- Dheda K, Huggett JF, Bustin SA, Johnson MA, Rook G, Zumla A. Validation of housekeeping genes for normalizing RNA expression in real-time PCR. *Biotechniques* 2004; 37(1): 112-9.
- Huggett J, Dheda K, Bustin S, Zumla A. Real-time RT-PCR normalisation; strategies and considerations. *Genes Immun* 2005; 6(4): 279-84.
- Dheda K, Huggett JF, Chang JS, Kim LU, Bustin SA, Johnson MA, et al. The implications of using an inappropriate reference gene for real-time reverse transcription PCR data normalization. *Anal Biochem* 2005; 344(1): 141-3.
- Arukwe A. Toxicological housekeeping genes: do they really keep the house? *Environ Sci Technol* 2006; 40(24): 7944-9.
- Selvey S, Thompson EW, Matthaei K, Lea RA, Irving MG, Griffiths LR. Beta-actin--an unsuitable internal control for RT-PCR. *Mol Cell Probes* 2001; 15(5): 307-11.
- Tanic N, Perovic M, Mladenovic A, Ruzdijic S, Kanazir S. Effects of aging, dietary restriction and glucocorticoid treatment on housekeeping gene expression in rat cortex and hippocampus-evaluation by real time RT-PCR. *J Mol Neurosci* 2007; 32(1): 38-46.
- Thellin O, Zorzi W, Lakaye B, De BB, Coumans B, Hennen G, et al. Housekeeping genes as internal standards: use and limits. *J Biotechnol* 1999; 75(2-3): 291-5.
- Tricarico C, Pinzani P, Bianchi S, Paglierani M, Distanto V, Pazzagli M, et al. Quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction: normalization to rRNA or single housekeeping genes is inappropriate for human tissue biopsies. *Anal Biochem* 2002; 309(2): 293-300.
- Valenti MT, Bertoldo F, Dalle CL, Azzarello G, Zenari S, Zanatta M, et al. The effect of bisphosphonates on gene expression: GAPDH as a housekeeping or a new target gene? *BMC Cancer* 2006; 6: 49.
- Xu Z, Xu J, Ji A, Zhu Y, Zhang X, Hu Y, et al. Genome-wide selection of superior reference genes for expression studies in *Ganoderma lucidum*. *Gene* 2015; 574(2): 352-8.
- Kasioulis I, Syred HM, Tate P, Finch A, Shaw J, Seawright A, et al. Kdm3a lysine demethylase is an Hsp90 client required for cytoskeletal rearrangements during spermatogenesis. *Mol Biol Cell* 2014; 25(8): 1216-33.
- Okada Y, Tateishi K, Zhang Y. Histone demethylase JHDM2A is involved in male infertility and obesity. *J Androl* 2010; 31(1): 75-8.

15. Okada Y, Scott G, Ray MK, Mishina Y, Zhang Y. Histone demethylase JHDM2A is critical for Tnp1 and Prm1 transcription and spermatogenesis. *Nature* 2007; 450(7166): 119-23.
16. Barber RD, Harmer DW, Coleman RA, Clark BJ. GAPDH as a housekeeping gene: analysis of GAPDH mRNA expression in a panel of 72 human tissues. *Physiol Genomics* 2005; 21(3): 389-95.
17. Lin J, Redies C. Histological evidence: housekeeping genes beta-actin and GAPDH are of limited value for normalization of gene expression. *Dev Genes Evol* 2012; 222(6): 369-76.
18. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin Chem* 2009; 55(4): 611-22.
19. Pansa A, Sirchia SM, Melis S, Giacchetta D, Castiglioni M, Colapietro P, et al. ESX1 mRNA expression in seminal fluid is an indicator of residual spermatogenesis in non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod* 2014; 29(12): 2620-7.
20. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *CSH Protoc* 2008; 2008: db.
21. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc* 2006; 1(3): 1559-82.
22. Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, Zhang Y. Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature* 2009; 458(7239): 757-61.
23. Kouadjo KE, Nishida Y, Cadrin-Girard JF, Yoshioka M, St-Amand J. Housekeeping and tissue-specific genes in mouse tissues. *BMC Genomics* 2007; 8: 127.
24. Pfaffl MW, Tichopad A, Prgomet C, Neuvians TP. Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: BestKeeper--Excel-based tool using pairwise correlations. *Biotechnol Lett* 2004; 26(6): 509-15.
25. Bustin SA, Nolan T. Pitfalls of quantitative real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *J Biomol Tech* 2004; 15(3): 155-66.
26. Karge WH, III, Schaefer EJ, Ordovas JM. Quantification of mRNA by polymerase chain reaction (PCR) using an internal standard and a nonradioactive detection method. *Methods Mol Biol* 1998; 110: 43-61.
27. Brunner AM, Yakovlev IA, Strauss SH. Validating internal controls for quantitative plant gene expression studies. *BMC Plant Biol* 2004; 4: 14.
28. Ji H, Wang J, Liu J, Guo J, Wang Z, Zhang X, et al. Selection of Reliable Reference Genes for Real-time qRT-PCR Analysis of Zi Geese (*Anser anser domestica*) Gene Expression. *Asian-Australas J Anim Sci* 2013; 26(3): 423-32.
29. Zhou YH, Raj VR, Siegel E, Yu L. Standardization of Gene Expression Quantification by Absolute Real-Time qRT-PCR System Using a Single Standard for Marker and Reference Genes. *Biomark Insights* 2010; 5: 79-85.
30. Ferguson BS, Nam H, Hopkins RG, Morrison RF. Impact of reference gene selection for target gene normalization on experimental outcome using real-time qRT-PCR in adipocytes. *PLoS One* 2010; 5(12): e15208.
31. Fernandes JM, Mommens M, Hagen O, Babiak I, Solberg C. Selection of suitable reference genes for real-time PCR studies of Atlantic halibut development. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2008; 150(1): 23-32.
32. Spinsanti G, Panti C, Lazzeri E, Marsili L, Casini S, Frati F, et al. Selection of reference genes for quantitative RT-PCR studies in striped dolphin (*Stenella coeruleoalba*) skin biopsies. *BMC Mol Biol* 2006; 7: 32.
33. Zornhagen KW, Kristensen AT, Hansen AE, Oxboel J, Kjaer A. Selection of suitable reference genes for normalization of genes of interest in canine soft tissue sarcomas using quantitative real-time polymerase chain reaction. *Vet Comp Oncol* 2015; 13(4): 485-93.
34. Rocha DJ, Santos CS, Pacheco LG. Bacterial reference genes for gene expression studies by RT-qPCR: survey and analysis. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2015; 108(3): 685-93.
35. Nadai C, Campanaro S, Giacomini A, Corich V. Selection and validation of reference genes for quantitative real-time PCR studies during *Saccharomyces cerevisiae* alcoholic fermentation in the presence of sulfite. *Int J Food Microbiol* 2015; 215: 49-56.
36. Liu Z, Zhu Q, Li J, Yu J, Li Y, Huang X, et al. Selection and evaluation of reference genes for expression analysis of *Cassi*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2015; 79(11): 1818-26.
37. Iser IC, de Campos RP, Bertoni AP, Wink MR. Identification of valid endogenous control genes for determining gene expression in C6 glioma cell line treated with conditioned medium from adipose-derived stem cell. *Biomed Pharmacother* 2015; 75: 75-82.
38. Ayakannu T, Taylor AH, Willets JM, Brown L, Lambert DG, McDonald J, et al. Validation of endogenous control reference genes for normalizing gene expression studies in endometrial carcinoma. *Mol Hum Reprod* 2015; 21(9): 723-35.

Evaluation of the Most Stable Reference Genes in Testicular Tissue of the Men with Azoospermia

Seyed Morteza Javadirad MSc¹, Zohreh Hojati PhD², Kamran Ghaedi PhD³,
Mohammad Hossein Nasr-Esfahani PhD⁴, Behzad Abbasy⁵

Original Article

Abstract

Background: Real-time quantitative reverse transcriptase- polymerase chain reaction (qRT-PCR), is a fast, sensitive and reliable method of gene expression comparison that is prone to a lot of technical errors. On the other hand, historical reference (housekeeping) genes are not suitable for all tissues. Herein, we have tried to identify and evaluate the best reference gene for testis tissues for further qRT-PCR experiments.

Methods: Testis tissues of 15 men with non-obstructive (NOA) and 15 men with obstructive (OA) azoospermia (as control individuals) were collected. Primer designing and verification of four candidate reference genes including glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), ribosomal protein L37 (RPL37), ring finger protein 1 (RING1) and eukaryotic translation elongation factor 2 (eEF2) were performed using Beacon designer 8.1 software. PCR pre-optimization for reverse transcriptase input RNA and best primer concentration were included. Melt curve analysis was drawn and values of quantitation cycle (Cq) were extracted. Mean Cq analysis was calculated using BestKeeper v1 software and suitable reference genes were selected afterward.

Findings: Comparing the mean Cq values between the NOA and OA groups declared that RPL37 and GAPDH showed the lowest standard deviations of 1.39 and 1.67 among the other candidates. GAPDH and RPL37 were selected as the best reference genes in testis tissues with their r values of 0.959 and 0.927, respectively.

Conclusion: The results of this study show that the best reference genes for normalization of qRT-PCR data of testis tissues are GAPDH and RPL37.

Keywords: Reference gene, Testis, Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), BestKeeper software

Citation: Javadirad SM, Hojati Z, Ghaedi K, Nasr-Esfahani MH, Abbasy B. **Evaluation of the Most Stable Reference Genes in Testicular Tissue of the Men with Azoospermia.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2407-16

1- PhD Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

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

3- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan AND Department of Cellular Biotechnology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Biotechnology, Academic Center for Education, Culture and Research (ACER), Isfahan, Iran

4 Professor, Department of Cellular Biotechnology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Biotechnology, Academic Center for Education, Culture and Research (ACER) AND Isfahan Fertility and Infertility Center (IFIC), Isfahan, Iran

5- Student, Department of Orology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

روز جهانی دیابت سال ۲۰۱۵: کار درست امروز، تغییر بهتر فردا

دکتر شیرین صادقیپور^۱، دکتر حمید نصری^۲

نامه به سردبیر

سردبیر محترم مجله دانشکده پزشکی اصفهان

روز چهاردهم نوامبر، روز جهانی دیابت نام‌گذاری شده است (۱-۲). از سال ۱۹۹۱، هر ساله برنامه‌ی روز جهانی دیابت، توسط سازمان بهداشت جهانی، فدراسیون جهانی دیابت و انجمن‌های مرتبط با آن، در پاسخ به نگرانی‌های روزافزون در زمینه‌ی تهدید بیماری دیابت در تمام جهان برگزار می‌شود (۱-۳). برنامه‌ی روز جهانی دیابت در سال‌های ۲۰۱۵-۱۶، بر «کار درست امروز، تغییر بهتر فردا» تأکید دارد و به طور خاص به موضوع تغذیه‌ی سالم و اهمیت آن در پیش‌گیری از دیابت نوع ۲ و اقدامات عملی در جهت پیش‌گیری از عوارض آن می‌پردازد (۱-۳). به طور مثال، عنوان شده است که کیفیت و کمیت تغذیه در طول بارداری، ممکن است عواقب قوی و دایمی بر جنین داشته باشد. شاید علت نقص عملکرد سلولی و افزایش احتمال ابتلا به دیابت، مخدوش شدن ساختار کروموزوم در طول این دوره و تغییر در بیان ژن باشد. درباره‌ی ارتباط بین سوء تغذیه در مادر، رژیم کم پروتئین و دیابت نوع ۲، مطالعات بسیاری انجام شده است.

در واقع، دیابت یک بیماری غیر واگیر بسیار مهم است که در حال حاضر، یکی از مشکلات فراگیر در زمینه‌ی سلامت می‌باشد؛ چرا که شیوع دیابت رو به افزایش است و نسبت افراد مبتلا تا سال ۲۰۲۵، دو برابر خواهد شد. همچنین، ۳۱۶ میلیون نفر هم‌اکنون در خطر بالای ابتلا به دیابت نوع ۲ قرار دارند و انتظار می‌رود این تعداد، در نسل بعد به ۵۰۰ میلیون نفر افزایش یابد. آن چه این پاندمی را به طور ویژه‌ای مخاطره‌آمیز می‌نماید، پنهان باقی ماندن این بیماری در بسیاری از نقاط جهان است. در حقیقت، در نیمی از افراد مبتلا به دیابت در جهان، این بیماری تشخیص داده نشده است (۱-۶).

داده‌های مختلف و سنجش زوایای گوناگون این بیماری، اهمیت عملکرد فوری را در این زمینه بازنمایی می‌کند. اغلب موارد ابتلا به دیابت نوع ۲، قابل پیش‌گیری است و می‌توان با سبک زندگی سالم و

محیطی که رفتارهای سالم را تشویق و تسهیل کند، از عوارض جدی دیابت جلوگیری کرد. یکی از کلیدهای پیش‌گیری از دیابت، ورزش و فعالیت فیزیکی است. مطالعات نشان داده است که همه‌ی افراد به یک اندازه از ورزش سود نمی‌برند، اما تأثیر مثبت ورزش در بیماران مبتلا به دیابت، در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است؛ چرا که فعالیت فیزیکی می‌تواند به بهبود کنترل قند خون بینجامد. این امر، ناشی از کاهش مقاومت به انسولین به دنبال انجام فعالیت‌های ورزشی می‌باشد (۱۰-۶). هر چند فرایند و چگونگی تأثیر بلند مدت فشارهای روانی بر پاسخ خود ایمن و بروز دیابت به طور کامل شناخته نشده، اما ثابت شده است که بیماری دیابت، تحت تأثیر مکانیسم‌های روانی-عصبی - درون‌ریز (Psychoneuroendocrine) و نیز مکانیسم‌های ایمنی قرار دارد. در همین راستا، به تازگی در یکی از مطالعات به نقش یوگا در کاهش استرس و بهبود سلامت در بیماران مبتلا به دیابت پرداخته شده است (۱۱).

با این وجود، برنامه‌های روز جهانی دیابت، به طور خاص بر تغذیه تأکید دارد و در پی افزایش آگاهی عمومی نسبت به این مسأله است که چگونه انتخاب‌های سالم، انتخاب‌های آسان‌تری هستند و این که، هر فرد می‌تواند چه گام‌هایی در راستای تصمیم آگاهانه در زمینه‌ی تغذیه‌ی خود بردارد. هیچ غذایی ممنوعیت ندارد، اما انتخاب‌های غذایی بخش مهمی از درمان دیابت است. داشتن یک رژیم غذایی متعادل، یعنی استفاده از سبزیجات و میوه‌ها، مواد نشاسته‌ای، لبنیات و دیگر منابع پروتئینی، لازم است همواره برای مبتلایان به دیابت مد نظر قرار گیرد.

تغذیه‌ی مناسب، در کنار درمان دارویی، بخش مهمی از درمان دیابت است. شواهد کنونی، نقطه‌ی آغازی برای کمک به بیماران مبتلا به دیابت در راستای برخورداری آنان از تغذیه‌ی مناسب است. با این حال، لازم است این بیماران، به متخصصان تغذیه مراجعه کنند تا رژیم

۱- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر حمید نصری

و ماهی تیز حاوی پروتئین بالا هستند و برای ساختمان و ترمیم سلول‌های عضلانی در بدن مفید می‌باشند؛ همچنین مقادیری از مواد معدنی مانند آهن هم در ساختار آن‌ها یافت می‌شود که برای ساخت سلول‌های خونی مفید است. روغن ماهی و امگا ۳ نیز که در ماهی‌هایی چون ماکرل، سالمون و ساردین یافت می‌شود، می‌تواند به حفظ سلامت قلب کمک کند (۸-۴).

به طور خلاصه، دیابت نوع ۲ اختلالی چندعاملی است و علل آن شامل تعاملات پیچیده‌ای بین زمینه‌های ژنتیک، اپی‌ژنتیک و محیط می‌باشد. از آن جایی که بروز دیابت در جهان با سرعت هشدار دهنده‌ای در حال افزایش است، به تدریج درک مناسب از مکانیسم‌ها و درمان مؤثر این بیماری، اهمیت بیشتری می‌یابد. یکی از مهم‌ترین مسایل پیرامون دیابت، زندگی سالم است که با تغذیه‌ی سالم آغاز می‌شود؛ همین مسأله نیز درون‌مایه‌ی برنامه‌های روز جهانی دیابت در سال ۲۰۱۵ است که بر همکاری بیشتر متخصصین تغذیه، اندوکرینولوژی و نفرولوژیست‌ها به منظور پیش‌گیری از عوارض دیابت تمرکز می‌کند (۱۰-۶).

غذایی مناسب با نیازهای خاص فردی داشته باشند. شروع روز با یک وعده‌ی سالم صبحانه، اهمیت بسیاری دارد. نان، سیب زمینی، برنج و انواع پاستا (مانند ماکارونی) حاوی کربوهیدرات هستند که در بدن به گلوکز تجزیه می‌شود و توسط سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. باید کربوهیدرات‌هایی انتخاب شود که جذب تدریجی دارد؛ چرا که این مواد، سطح قند خون را کمتر تغییر می‌دهد و در عین حال، برای مدت طولانی‌تری احساس سیری را در فرد حفظ می‌کند (۴-۱).

همچنین، غذاهای حاوی نشاسته، چربی کمتر و فیبر بالاتری دارد که فعالیت روده را منظم و از اختلالات گوارشی پیش‌گیری می‌کند. سبزیجات و میوه‌ها کالری و چربی کمتری دارند، در حالی که منبع خوبی از ویتامین‌ها، مواد معدنی، فیبر و همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها هستند و می‌توانند فرد را در مقابل افزایش فشار خون، سکتته‌ی مغزی، برخی سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی، محافظت نمایند. شیر، ماست و پنیر نیز حاوی کلسیم هستند که استخوان‌ها و دندان‌ها را تقویت می‌کنند و منبع خوبی برای پروتئین‌ها هستند (۷-۴). گوشت، تخم‌مرغ

ارجاع: صادقیپور شیرین، نصری حمید. **روز جهانی دیابت سال ۲۰۱۵: کار درست امروز، تغییر بهتر فردا.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛

۳۳ (۳۶۷): ۲۴۱۹-۲۴۱۷

References

- Hajivandi A, Amiri M. World Diabetes Day 2013: diabetes mellitus and nephrology. *J Nephropharmacol* 2013; 2(2): 31-2.
- Hajivandi A, Amiri M. World Kidney Day 2014: Kidney disease and elderly. *J Parathyroid Dis* 2014; 2(1): 3-4.
- Dehghan Shahreza F. From oxidative stress to endothelial cell dysfunction. *J Prev Epidemiol* 2016; 1: e04.
- Nasri H. On the occasion of the world diabetes day 2013; diabetes education and prevention; a nephrology point of view. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 31-2.
- Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol* 2014; 3(1): 29-33.
- Nasri H, Abedi-Gheshlaghi Z, Rafieian-Kopaei M. Curcumin and kidney protection; current findings and new concepts. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1: e01.
- Lala MA, Nazar CMJ, Lala HA, Singh JK. Interrelation between blood pressure and diabetes. *J Renal Endocrinol* 2015; 1: e05.
- Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J HerbMed Pharmacol* 2013; 2(2): 21-2.
- Kafeshani M. Diet and immune system. *Immunopathol Persa* 2015; 1(1): e04.
- Fallahzadeh MH, Fallahzadeh MA. On the occasion of World Kidney Disease 2016; renal disease in children. *Acta Persica Pathophysiol* 2016; 1(1): e04.
- Innes KE, Selfe TK. Yoga for adults with type 2 diabetes: A systematic review of controlled trials. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 6979370.

World Diabetes Day 2105; Act Today to Change TomorrowShirin Sadeghpour MD¹, Hamid Nasri MD²**Letter to Editor****Abstract**

Each year, on November 14, the World Diabetes Day (WDD) is celebrated. WDD is a campaign led by the International Diabetes Federation (IDF) and its member associations throughout the world. It was created in 1991 by IDF and World Health Organization (WHO) in response to increasing concerns about the intensifying threat of diabetes worldwide. The WDD 2014 campaign marked the first of a three-year (2014-16) emphasis on "Act today to change tomorrow". These activities and materials in these years will particularly concentrate the topic of healthy eating and its importance both in the prevention of type II diabetes and the applicable management of diabetes to prevent the complications.

Keywords: Diabetes, World Diabetes Day, International Diabetes Federation (IDF)

Citation: Sadeghpour Sh, Nasri H. **World Diabetes Day 2105; Act Today to Change Tomorrow.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(367): 2417-9

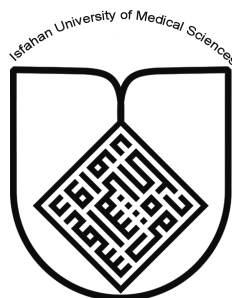
1- General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Hamid Nasri MD, Email: hamidnasri@med.mui.ac.ir

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. 367, 3rd Week March 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

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

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.