

مقاله های پژوهشی

- ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده ی 5HT2A سروتونین با خطر ابتلا به بیماری میگرن ۳۸۶
 راحله سوفسطایی، پریسا محمدی نژاد، رخساره معمار
- مقایسه ی تأثیر هشت هفته تمرین تراباند و کینزیوتیپ بر عملکرد، تعادل و دامنه ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی ثباتی مزمن مچ پا ۳۹۲
 فاطمه شهبازی، محمد سالکی
- بررسی تأثیر استفاده از حجم (کانتور) گوش داخلی به جای کانتور حلزون گوش بر محاسبات دوز-حجم حلزون گوش در پروتودرمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی تومورهای مغز ۳۹۸
 سمیه کریمی، علیرضا عموحیدری، ایرج عابدی، پروانه شکرانی
- شناسایی الگوهای جهش ژنی حاصل از مقاومت به موپروسین در ظهور سویه های بالینی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین با استفاده از روش ذوب با کیفیت بالا ۴۰۳
 حامد طهماسبی، ساناز ده باشی، محمد رضا عربستانی
- مقایسه ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و عملکرد زنان در مبتلایان به استئوآرتریت ۴۱۱
 معصومه بیات، سید احمد رئیس السادات، کتایون میرزاکحانی، مهسا عدیلی

Original Articles

- The Association of A1438G Single Nucleotide Polymorphism in the 5-HT2A Receptor Gene with the Risk of Migraine Disease 391
 Raheleh Sufastaei, Parisa Mohamadynejad, Rokhsareh Meamar
- The Comparison of the Effect of Eight Weeks of Theraband Exercises or Using Kinesiotape on Performance, Balance, and Range of Motion among the Athletes with Chronic Ankle Instability 397
 Fatemeh Shanbei, Mohammad Saleki
- The Effect of Replacing Cochlea Contour with Inner Ear Contour on Cochlea Dose-Volume Calculations in Conventional 2-Dimensional and Conformal 3-Dimensional Radiotherapy of Brain 402
 Somayeh Karimi, Alireza Amouheidari, Iraj Abedi, Parvaneh Shokrani
- Identification of Gene Mutation Patterns Obtained from Resistance to Mupirocin in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Clinical Strains, Using High-Resolution Melting (HRM) Method 410
 Hamed Tahmasebi, Sanaz Dehbashi, Mohammad Reza Arabestani
- A Comparison between the Efficacy of Intra-articular Injections of Ketorolac and Triamcinolone in Patients with Knee Osteoarthritis 418
 Masumeh Bayat, Seyed Ahmad Raeissadat, Katayon Mirzakhani, Mahsa Adili



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۴۷۶)، هفته چهارم خرداد ماه ۱۳۹۷

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 وسنا (فرزاتگان راداندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	استادیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزون‌ی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش یا رد نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۱ روز کاری (بجز روزهای تعطیل) 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 مسئول 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 می‌کند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

نکته: درج شماره تماس ضروری (تلفن همراه، تلفن ثابت و ایمیل) نویسنده مسئول در فایل مشخصات نویسندگان الزامی است.

- 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 مسئول، 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 در ابتدا از نظر همراستایی با اهداف و تنظیم در چهار چوب 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 بررسی 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 مسئول (همراه با درج شماره مقاله و نوع هزینه (هزینه بررسی یا هزینه پذیرش) 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.

باشد.

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 منع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran, Iran: 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 عبارات های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده 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

- ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده‌ی HT2A5 سروتونین با خطر ابتلا به بیماری میگرن.....۳۸۶
راحله سوفسطایی، پریسا محمدی‌نژاد، رخساره معمار
- مقایسه‌ی تأثیر هشت هفته تمرین تراباند و کیتزیوتیپ بر عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا.....۳۹۲
فاطمه شنبه‌ای، محمد سالکی
- بررسی تأثیر استفاده از حجم (کانتور) گوش داخلی به جای کانتور حلزون گوش بر محاسبات دوز-حجم حلزون گوش در پرتودرمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی تومورهای مغز.....۳۹۸
سمیه کریمی، علیرضا عموحیدری، ایرج عابدی، پروانه شکرانی
- شناسایی الگوهای جهش ژنی حاصل از مقاومت به موپیروسین در ظهور سویه‌های بالینی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با استفاده از روش ذوب با کیفیت بالا۴۰۳
حامد طهماسبی، ساناز ده‌باشی، محمدرضا عربستانی
- مقایسه‌ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و عملکرد زانو در مبتلایان به استئوآرتریت.....۴۱۱
معصومه بیات، سیداحمد رئیس‌السادات، کتایون میرزاخانی، مهسا عدیلی

ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده‌ی 5HT2A سروتونین با خطر ابتلا به بیماری میگرن

راحله سوفسطایی^۱، پریسا محمدی‌نژاد^۲، رخساره معمار^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: میگرن یک اختلال عصبی شایع است و از دست رفتن عملکرد ژن‌های متعددی در سیستم سروتونرژیک در استعداد ابتلا به این بیماری مطرح می‌باشد. در این مطالعه، نقش چند شکلی عملکردی A1438G در پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT2A در استعداد ابتلا به میگرن مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: DNA ژنومی از نمونه‌ی خون ۱۰۹ فرد مبتلا به میگرن و ۱۰۷ فرد سالم استخراج شد. سپس، بخشی از پروموتور ژن HTR2A که در برگرفته‌ی چند شکلی A1438G بود، با استفاده از روش Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر شد و برای تعیین ژنوتیپ هر فرد، محصول PCR با آنزیم MspI تیمار گردید.

یافته‌ها: ژنوتیپ AA خطر ابتلا به بیماری میگرن را ۲ برابر افزایش می‌دهد ($P = ۰/۰۳$). همچنین، آلل A خطر ابتلا به میگرن را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($P = ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، پیشنهاد می‌شود که ژنوتیپ AA چند شکلی A1438G ژن گیرنده‌ی HTR2A می‌تواند خطر ابتلا به بیماری میگرن را افزایش دهد که ممکن است ناشی از اثر آلل A در افزایش فعالیت پروموتوری، بیان گیرنده و در نتیجه، اثر آن بر انقباض عروق باشد که در بیماری میگرن مطرح می‌باشد.

واژگان کلیدی: میگرن، گیرنده‌ی سروتونین، چند شکلی ژنتیکی

ارجاع: سوفسطایی راحله، محمدی‌نژاد پریسا، معمار رخساره. ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی A1438G در ژن گیرنده‌ی 5HT2A سروتونین با

خطر ابتلا به بیماری میگرن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۳۹۱-۳۸۶

مقدمه

سردرد، یکی از رایج‌ترین سندرم‌های درد در تمام کشورهای دنیا می‌باشد که نهمین عامل مراجعه به پزشک به شمار می‌آید (۱) و اغلب در اثر کشش، جابه‌جایی، التهاب، اسپاسم عروق یا اتساع ساختمان‌های حساس به درد بروز می‌کند. بیش از ۹۰ درصد افراد در طول سال حداقل یک حمله‌ی سردرد را تجربه می‌کنند (۲). اگر چه سردرد دارای اشکال بسیار متنوعی است، اما دو نوع اصلی آن در طب سرپایی سردردهای میگرنی و سردردهای تنشی معرفی شده است (۳). میگرن اختلال مزمنی است که ویژگی بارز آن سردردهای ملایم یا شدید پی‌پی می‌باشد و از علائم همراه با آن می‌توان به حالت تهوع، استفراغ، حساسیت به نور و صدا اشاره کرد (۴) که در دو دسته‌ی میگرن کلاسیک یا با اورا (Migraine with aura یا MA) و میگرن

شایع یا بدون اورا (Migraine without aura یا MO) تقسیم می‌شود (۲).

در سراسر، بیش از ۱۰ درصد افراد از بیماری میگرن رنج می‌برند. در آمریکا ۱۰ درصد (۵) و در اروپا ۲۸-۱۲ درصد افراد در برهه‌ای از زندگی خود به میگرن مبتلا می‌شوند (۶). نرخ میگرن در آسیا و آفریقا به نسبت کشورهای غربی کمتر است (۷). همچنین، میگرن یکی از شایع‌ترین انواع سردرد در ایران می‌باشد؛ به طوری که شیوع آن بین دانشجویان ایلام ۸/۱ درصد (۱۸)، در بین دانشجویان اردبیل ۷/۳ درصد (۸) و در بین دانش‌آموزان دبیرستانی رشت ۸/۸۵ درصد (۹) و شیوع کلی میگرن در شیراز ۳۱ درصد گزارش شده است (۱۰). در تمامی مطالعات، شیوع میگرن در زنان ۳-۴ برابر بیشتر از مردان می‌باشد (۱۱). میگرن، به طور معمول در دهه‌ی سوم

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

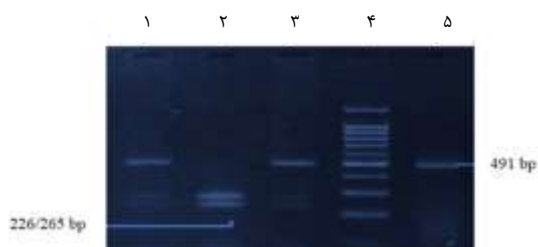
۳- استادیار، مرکز تحقیقات متابولیسم و غدد اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: پریسا محمدی‌نژاد

بیماری میگرن در جمعیت ایران مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

جامعه‌ی آماری این مطالعه، شامل ۱۰۹ فرد مبتلا به میگرن (از مرکز مغز و اعصاب بیمارستان الزهراء (س) اصفهان) به عنوان گروه مورد و ۱۰۷ فرد سالم (۸۷ زن و ۲۰ مرد) به عنوان گروه شاهد که از لحاظ سن (± 5 سال) و جنس با گروه بیمار (۱۰۹ نفر شامل ۸۸ زن و ۲۱ مرد) مطابقت داشتند، بود. جهت بررسی سوابق و اطلاعات فردی، پرسش‌نامه توسط هر دو گروه تکمیل گردید. ۲ سی‌سی از نمونه‌ی خون وریدی افراد مورد مطالعه جمع‌آوری و DNA ژنومی این افراد، با استفاده از کیت شرکت ATP (آر‌ش طب پیشرو، ایران) استخراج گردید و با روش Polymerase chain reaction (PCR)، بخش مورد نظر پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با پرایمرهای Forward: 5'-CCTCCCTCTATGIGTATGTC-3' و Reverse: 5'-AACCAACTTATTTCTACCAC-3' که با نرم‌افزار Oligo7 طراحی گردید، تکثیر شد. سپس، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد و پس از اطمینان از صحت انجام PCR، محصول PCR به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تحت تیمار با آنزیم MspI قرار گرفت. با توجه به این که آنزیم MspI توالی GG*CC را در جایگاه مشخص شده برش می‌زند، حضور باندهای ۴۹۱ bp، ۲۶۵/۲۲۶/۴۹۱ bp و ۲۶۵/۲۲۶ bp به ترتیب نشان دهنده‌ی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG می‌باشد (شکل ۱). جهت تشخیص ژنوتیپ افراد، محصول تیمار آنزیمی بر روی ژل آگارز ۳ درصد الکتروفورز گردید و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک (با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری $P < 0.05$) و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل شدند.



شکل ۱. تیمار محصول Polymerase chain reaction (PCR)

با آنزیم MspI

مشاهده‌ی تک باند ۴۹۱ bp (چاهک ۵) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ AA، حضور باندهای ۲۶۵/۲۲۶/۴۹۱ bp (چاهک‌های ۱ و ۳) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ AG و حضور باندهای ۲۶۵/۲۲۶ bp (چاهک ۲) نشان دهنده‌ی ژنوتیپ GG می‌باشد. چاهک شماره‌ی ۴ 100bp DNA ladder را نشان می‌دهد.

زندگی بروز می‌کند و در ۸۰-۴۵ درصد موارد، یک سابقه‌ی مثبت از میگرن در خانواده وجود دارد (۱۲). مطالعه‌ی دو قلوها نشان می‌دهد که دو قلوهای تک تخمکی ۲-۱/۵ برابر بیشتر از دو قلوهای دو تخمکی به هر دو نوع میگرن با اورا و بدون اورا مبتلا می‌شوند (۱۳). نظریه‌های مختلفی در پاتوژنز میگرن مطرح شده‌اند، از جمله تئوری عروقی، که انقباض عروق داخل مغزی را عامل بروز علائم فاز اورا یا علائم نورولوژیک و فاز حملات سردرد را ناشی از گشاد شدن عروق خارج مغزی بیان می‌کند. بر پایه‌ی تئوری نورونی نیز در طی فاز اورا، جریان خون در ناحیه‌ی از مغز کاهش می‌یابد. بر اساس بعضی نظریات دیگر، سیستم سروتونرژیک، دوپانرژیک، سیستم سمپاتیک و همچنین، افزایش فعالیت متابولیک مغز در ابتلا به میگرن نقش دارند. مطالعات متعدد نشان داده است که از دست رفتن عملکرد ژن‌های متعددی در مسیر سروتونرژیک می‌تواند در استعداد ابتلا به میگرن نقش داشته باشد؛ چرا که تغییر در سطح سروتونین در گردش و متابولیت‌های آن در فاز حمله‌ی میگرن گزارش شده است (۱۴). به علاوه، عوامل آزاد کننده‌ی سروتونین مانند رزپین، می‌تواند موجب القای حمله‌های میگرنی شود (۱). در طی حمله‌ی میگرن، ظرفیت پلاکت‌ها در جذب سروتونین کاهش می‌یابد؛ در حالی که آزاد شدن سروتونین ذخیره شده افزایش می‌یابد. اتصال سروتونین به گیرنده‌ی 5HT_{2A} موجب آزادسازی Ca²⁺ و در نهایت، انقباض عروق و کاهش جریان خون مغزی می‌شود (۱۵) که به نظر می‌رسد کاهش جریان خون مغزی، شروع کننده و یا بخشی از مکانیسم حمله در بیماری میگرن باشد (۱۶).

فعالیت سیستم سروتونرژیک تحت کنترل ژن‌های متعددی نظیر ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} می‌باشد که بر روی کروموزوم 14q۱۳ واقع شده است و در نورون‌های سیستم سروتونرژیک، رگ‌های خونی و پلاکت‌ها بیان می‌شود (۱۷). گزارش‌ها حاکی از این است که پروموتور ژن 5HT_{2A} دارای چند شکلی تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms یا SNP) عملکردی (A1438G: rs2070040) می‌باشد که بر میزان بیان ژن (۱۸) و فعالیت گیرنده تأثیرگذار است (۱۹). بر همین اساس، در مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد ارتباط پلی مورفیسم A1438G در پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با استعداد ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت‌های مختلف بررسی شده است که نتایج آن‌ها متناقض است (۲۰). از طرف دیگر، چندین داروی ضد میگرن به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی 5HT_{2A} عمل می‌کند و آگونیست گیرنده‌ی 5HT_{2A} با عنوان متاکلروفنیل‌پیرازین (Meta-chlorophenylpiperazine یا M-cpp) نیز حمله‌های میگرنی را القا می‌کند (۲۱). با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف، در این مطالعه ارتباط چند شکلی A1438G پروموتور ژن گیرنده‌ی 5HT_{2A} با خطر ابتلا به

میگرن و سروتونین

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی ۱۰۷ فرد سالم شامل ۸۷ زن با میانگین سنی $12/92 \pm 37/41$ سال و ۲۰ مرد با میانگین سنی $9/89 \pm 34/35$ سال و ۱۰۹ فرد بیمار شامل ۸۸ زن (با میانگین سنی $12/15 \pm 37/72$ سال) و ۲۱ مرد (با میانگین سنی $10/82 \pm 35/86$ سال) شرکت داشتند. فراوانی آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G در پروموتور ژن 5-HT_{2A} در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

یافته‌ها

جدول ۱. فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد در چند شکلی A1438G پروموتور ژن 5-HT_{2A}

گروه مورد	تعداد = ۱۰۹	گروه شاهد	تعداد = ۱۰۷	ژنوتیپ	
				تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
آلل	۹۰ (۴۱/۳)	۱۱۳ (۵۲/۸)	G	۱۱۳ (۵۲/۸)	۹۰ (۴۱/۳)
	۱۲۸ (۵۸/۷)		A	۱۰۱ (۴۷/۲)	۱۲۸ (۵۸/۷)
ژنوتیپ	۲۵ (۲۲/۹)	۳۵ (۳۲/۷)	GG	۳۵ (۳۲/۷)	۲۵ (۲۲/۹)
	۴۰ (۳۶/۷)		AG	۴۳ (۴۰/۲)	۴۰ (۳۶/۷)
	۴۴ (۴۰/۴)		AA	۲۹ (۲۷/۱)	۴۴ (۴۰/۴)

جدول ۱. فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد در چند شکلی A1438G

پروموتور ژن 5-HT_{2A}

جدول ۲. ارتباط آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت

مقدار P	نسبت شانس (Odd ratio یا OD) (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	ژنوتیپ
-	۱	G
۰/۰۱	۱/۵۹ (۱/۰۸-۲/۳۲)	A
-	۱	GG
۰/۴۴	۱/۳۰ (۰/۶۶-۲/۵۴)	AG
۰/۰۳	۲/۱۲ (۱/۰۶-۴/۲۵)	AA

$P < 0/05$ معنی‌داری را نشان می‌دهد.

میان زیر گروه بیماری (با اورا و بدون اورا) با خطر ابتلا به بیماری میگرن در هیچ یک از گروه‌های مورد مطالعه، ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

با استفاده از آزمون χ^2 مشخص شد که توزیع ژنوتیپی در گروه شاهد $\chi^2 = 3/75$ و $df = 1$ و $P > 0/05$ از تعادل Hardy-Weinberg تبعیت می‌کند؛ در حالی که در گروه مورد $\chi^2 = 6/39$ و $df = 1$ و $P < 0/05$ از تعادل Hardy-Weinberg تبعیت نمی‌کند. نتایج این مطالعه نشان داد که با در نظر گرفتن ژنوتیپ GG به عنوان مرجع، ژنوتیپ AA، استعداد ابتلا به بیماری میگرن را به طور معنی‌داری بیش از ۲ برابر افزایش می‌دهد ($P = 0/03$) (جدول ۲). همچنین، آلل A به عنوان آلل خطر در جمعیت شناخته شد ($P = 0/01$).

با توجه به شیوع بیشتر بیماری میگرن در زنان، ارتباط چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در زنان به صورت جداگانه نیز مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که در جمعیت زنان، ژنوتیپ AA خطر ابتلا به میگرن را ۲/۴۱ برابر افزایش می‌دهد.

جدول ۳. فراوانی و ارتباط آللی و ژنوتیپی چند شکلی A1438G با خطر ابتلا به بیماری میگرن در جمعیت زنان

مقدار P	نسبت شانس (Odd ratio یا OD) (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	گروه مورد	گروه شاهد	ژنوتیپ
-	۱	۸۰	۹۴	G
۰/۰۱	۱/۷۳ (۱/۱۳-۲/۶۵)	۱۰۵	۷۱	A
-	۱	۲۰	۳۰	GG
۰/۴۱	۱/۳۶ (۰/۶۶-۲/۸۸)	۳۱	۳۴	AG
۰/۰۲	۲/۴۱ (۱/۱۱-۵/۲۰)	۳۷	۲۳	AA

$P < 0/05$ معنی‌داری را نشان می‌دهد.

سردردهای میگرنی می‌باشد (۲۴).

همچنین، نتایج نشان داد که در جمعیت زنان ژنوتیپ AA خطر ابتلا به میگرن را بیش از ۲ برابر افزایش می‌دهد و آلل A به عنوان آلل خطر در ابتلا به میگرن نقش دارد. در اتیولوژی تفاوت شیوع میگرن در زنان و مردان، نقش عوامل هورمونی مطرح شده است. قابل ذکر است که هورمون‌های جنسی نیز اثرات عمده‌ای بر سیستم گیرنده‌ی سروتونین اعمال می‌کنند؛ به طوری که دو هورمون جنسی زنانه شامل استروژن و پروژسترون، پتانسیل اتصال گیرنده‌ی 5HT_{2A} را افزایش می‌دهد (۲۵) که به نوبه‌ی خود، ممکن است با افزایش بروز میگرن در زنان همراه شود که با نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی ژنتیک به شماره‌ی ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۳۲۰۲۴ مصوب دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد می‌باشد. در پایان، از مرکز مغز و اعصاب بیمارستان الزهرا (س) اصفهان جهت همکاری‌های بی‌دریغ در جمع‌آوری نمونه‌ی افراد مبتلا به میگرن و همچنین، کلیه‌ی افراد و مراکزی که ما را در جهت پیشبرد این پژوهش یاری کردند، صمیمانه قدردانی می‌گردد.

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهد که ژنوتیپ AA، خطر ابتلا به بیماری میگرن را حدود ۲ برابر افزایش می‌دهد؛ در حالی که با نوع میگرن (بدون اورا و با اورا) ارتباط ندارد، اما Naito و همکاران نشان دادند که اگر چه این پلی‌مورفیسم استعداد ابتلا به میگرن را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، اما با زیر گروه‌های میگرن ارتباط دارد (۱۵). در همین راستا، در مطالعه‌ی در کشور ترکیه مشخص شد که این پلی‌مورفیسم، با استعداد ابتلا به بیماری میگرن ارتباطی ندارد؛ هر چند در این مطالعه نوع میگرن بررسی نشده است (۲۲). در مطالعه‌ی دیگری در کشور ترکیه، همانند مطالعه‌ی Naito و همکاران (۱۵)، ارتباط پلی‌مورفیسم با نوع میگرن گزارش شده است (۲۳).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، به نظر می‌رسد در ژنوتیپ AA به دنبال افزایش آزادسازی سروتونین از پلاکت‌ها و کاهش ظرفیت پلاکت برای جذب سروتونین در بیماران مبتلا به میگرن، گیرنده‌های بیشتری توسط سروتونین آزاد شده از پلاکت‌ها تحریک و فعال می‌شوند که مکانیسم آبخاری این گیرنده را فعال می‌سازد و در نهایت، آزادسازی Ca²⁺ را در پی خواهد داشت. Ca²⁺ آزاد شده نیز با اثر بر ماهیچه‌های صاف دیواره‌ی عروق، موجب انقباض آن‌ها و در نتیجه کاهش جریان خون مغزی می‌شود که علت اصلی ایجاد

References

1. Wober-Bingol C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(6): 341.
2. Olesen J. The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II). *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161(6-7): 689-91.
3. Zarshenas MM, Petramfar P, Firoozabadi A, Moein MR, Mohagheghzadeh A. Types of headache and those remedies in traditional persian medicine. *Pharmacogn Rev* 2013; 7(13): 17-26.
4. Kaniecki RG. Basilar-type migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(3): 217-20.
5. Robbins MS, Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol* 2010; 30(2): 107-19.
6. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(4): 333-45.
7. Lay CL, Broner SW. Migraine in women. *Neurol Clin* 2009; 27(2): 503-11.
8. Hashemilar M, Aminisani N, Savadi Oskoui D, Yosefian M. The Prevalence of migraine among student of Ardabil University of Medical Sciences, 2003. *J Ardabil Univ Med Sci* 2004; 4(1): 64-9. [In Persian].
9. Ghayeghran A, Fathe Sami S. Survey on prevalence of migraine in highschool students of Rasht City. *J Guilan Univ Med Sci* 2004; 13(50): 22-6. [In Persian].
10. Ayatollahi SM, Khosravi A. Prevalence of migraine and tension-type headache in primary-school children in Shiraz. *East Mediter Health J* 2006; 12(6): 809-17.
11. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 148-57.
12. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 457-70.
13. Schurks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. *J Headache Pain* 2012; 13(1): 1-9.
14. Spierings EL. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19(4): 255-62.
15. Naito Y, Ishii M, Nagamine A, Imagawa A, Shida K, Takahashi J, et al. Association of the A-1438G polymorphism in serotonin 2A receptor in migraine with aura among Japanese patients. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(10): 1751-3.
16. Hamel E. Serotonin and migraine: Biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-300.
17. Cook EH, Jr., Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan SY, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: Identify with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochem* 1994; 63(2): 465-9.
18. Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 2004; 56(6): 406-10.
19. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage

- AD, Seguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1456-8.
20. Peng JM, Yu YJ, Su LD, Luo X. Meta-analysis of 5-hydroxytryptamine type 2A receptor polymorphisms and migraine susceptibility. *Int J Neurosci* 2014; 124(12): 882-9.
21. Ollat H. Serotonin agonists and antagonists in migraine. *Pathol Biol (Paris)* 1992; 40(4): 389-96. [In French].
22. Yucel Y, Coskun S, Cengiz B, Ozdemir HH, Uzar E, Cim A, et al. Association of polymorphisms within the serotonin receptor genes 5-HTR1A, 5-HTR1B, 5-HTR2A and 5-HTR2C and migraine susceptibility in a Turkish population. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2016; 14(3): 250-5.
23. Erdal ME, Yilmaz M, Herken H, Kocoglu H, Bayazit YA. The 1438G/A polymorphism of the 5-HT2A receptor gene is associated with aura in migraine. *The Pain Clinic* 2003; 15(3): 315-9.
24. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71(4): 533-54.
25. Moses EL, Drevets WC, Smith G, Mathis CA, Kalro BN, Butters MA, et al. Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: A PET study. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 854-60.

The Association of A1438G Single Nucleotide Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor Gene with the Risk of Migraine Disease

Raheleh Sufastaei¹, Parisa Mohamadynejad², Rokhsareh Meamar³

Original Article

Abstract

Background: Migraine is a common neurodegenerative disorder, and the loss of the function of several genes in the serotonergic system is involved in the susceptibility to this disease. In this study, the association of the functional polymorphism of A1438G single nucleotide in the promoter of the 5-HT_{2A} receptor gene with migraine susceptibility was studied.

Methods: Genomic DNA was extracted from blood samples of 109 patients with migraine and 107 healthy individuals. Then, the fragment of the promoter of the HTR2A gene, which contained A1438G polymorphism, was amplified using polymerase chain reaction (PCR) technique. To determine the genotype of each individual, the product of polymerase chain reaction was digested with MspI enzyme.

Findings: Genotype AA increased the risk of migraine disease by two folds ($P = 0.03$). Moreover, allele A increased the risk of migraine significantly ($P = 0.01$).

Conclusion: Based on the results of this study, it is suggested that the genotype AA in the A1438G single nucleotide of the HTR2A receptor gene can increase the risk of migraine disease, which may be due to the effect of allele A on enhancement of promoter activity, receptor expression, and consequently, the effect of it on the contraction of the vessels that is present in migraine headaches.

Keywords: Migraine, Serotonin 2A receptor, Genetic polymorphism

Citation: Sufastaei R, Mohamadynejad P, Meamar R. **The Association of A1438G Single Nucleotide Polymorphism in the 5-HT_{2A} Receptor Gene with the Risk of Migraine Disease.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 386-91.

1- Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

3- Assistant Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Parisa Mohamadynejad, Email: parisa_mohammadinejad@yahoo.com

مقایسه‌ی تأثیر هشت هفته تمرین تراباند و کینزیوتیپ بر عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا

فاطمه شنبه‌ای^۱، محمد سالکی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بی‌ثباتی مزمن مچ پا، یک آسیب شایع در میان ورزشکاران است. از روش‌های توان‌بخشی و پیش‌گیری برای اسپرین مچ پا، تمرینات تراباند و استفاده از وسایل ثبات دهنده‌ی خارجی جهت کنترل عصبی-عضلانی در مچ پای آسیب دیده می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر هشت هفته تمرین تراباند و کینزیوتیپ بر عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۳۰ ورزشکار شهرستان کازرون که حداقل ۲ بار در ۶ ماه قبل از مطالعه دچار اسپرین مچ پا شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی در دو گروه تراباند و گروه کینزیوتیپ تقسیم شدند. برنامه‌ی تمرین به مدت ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه انجام شد. عملکرد بیماران توسط آزمون Figure of 8 HopTest (FH)، تعادل توسط آزمون گردش ستاره (Star excursion balance test یا SEBT) و دامنه‌ی حرکتی توسط گونیامتر مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری Independent t و Dependent t تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: گروه کینزیوتیپ نسبت به تراباند در عملکرد ($P = 0/001$)، گروه تراباند نسبت به کینزیوتیپ در تعادل جهت قدامی ($P = 0/001$)، جهت راست ($P = 0/160$) و جهت چپ ($P = 0/020$) و دامنه‌ی حرکتی گروه تراباند نسبت به کینزیوتیپ در پلانتر فلکشن ($P = 0/010$) و دورسی فلکشن ($P = 0/001$) برتری معنی‌داری داشتند.

نتیجه‌گیری: تمرین تراباند و کینزیوتیپ هر دو باعث بهبود معنی‌داری در عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران می‌شود. تمرین تراباند نسبت به کینزیوتیپ بر تعادل و دامنه‌ی حرکتی و کینزیوتیپ نسبت به تراباند بر عملکرد ورزشکاران تأثیر بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: بی‌ثباتی مزمن مچ پا، تراباند، کینزیوتیپ

ارجاع: شنبه‌ای فاطمه، سالکی محمد. مقایسه‌ی تأثیر هشت هفته تمرین تراباند و کینزیوتیپ بر عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران

مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۳۹۷-۳۹۲

می‌افتد (۶). بی‌ثباتی مزمن مچ پا، می‌تواند به دلایلی مانند برخورد مستقیم

بازیکن حریف با زمین، تکل‌هایی که از سمت داخل و خارج باعث اورژن و اینورژن مچ می‌شود و پرش‌های مکرر به وجود آید (۷).

بی‌ثباتی مزمن مچ پا، می‌تواند منجر به کاهش کنترل پاسچر شود که به دلیل کاهش کنترل عصبی-عضلانی در مچ پا می‌باشد. این کاهش، می‌تواند مانع عملکرد ورزشی و منجر به افزایش خطر ابتلا به آسیب دیدگی شود (۸). این امکان وجود دارد که درصد بالای آسیب در مچ پا و زانو، در نتیجه‌ی اختلال در قدرت یا تعادل و نقص در پایداری باشد (۹). بنابراین، کنترل عملکرد و تعادل در این افراد دچار اختلال می‌شود (۱۰).

مقدمه

بی‌ثباتی مزمن مچ پا، به عنوان بی‌ثباتی خارجی مچ پا در پیچ خوردگی‌های مکرر یا خالی کردن این عضو تعریف شده است (۱) که شایع‌ترین آسیب ورزشی تروماتیک ناحیه‌ی مچ پا می‌باشد (۲) و به طور معمول در ورزشکاران مبتدی و حرفه‌ای شیوع دارد (۳).

این عارضه، ۳۰-۱۰ درصد آسیب‌های ورزشی و ۸۵ درصد از آسیب‌های مچ پا را تشکیل می‌دهد (۴). همچنین، ۴۵-۱۵ درصد ضایعات ورزشی را به خصوص در والیبال، بسکتبال و فوتبال شامل می‌شود (۵) و در ورزش‌هایی که نیاز به تغییر جهت سریع حرکت دارند، بیشتر اتفاق

۱- کارشناس ارشد آسیب‌شناسی ورزشی و حرکات اصلاحی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد خوراسگان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

۲- متخصص طب ورزش، مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: drsaleki@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: محمد سالکی

۳ بار حرکت را انجام دهد و در نهایت، میانگین سه تکرار با سانتی‌متر محاسبه گردید و بر اندازه‌ی طول پا بر سانتی‌متر تقسیم و سپس، در ۱۰۰ ضرب شد تا فاصله‌ی دستیابی بر حسب درصدی از اندازه‌ی طول پا به دست آید. برای ارزیابی عملکرد آزمودنی‌ها، از FH به علت درگیر کردن هم‌زمان صفحات طولی و عرضی برای این مطالعه انتخاب شد. از آزمودنی خواسته شد با بیشترین سرعت ممکن، ۲ بار این مسیر را به صورت عدد ۸ انگلیسی لی‌لی کند. زمان کل مسیر رفت و برگشت در مقیاس ثانیه برای ارزیابی استفاده شد. از گونیامتر به منظور ارزیابی دامنه‌ی حرکتی دورسی فلکشن و پلانتر فلکشن استفاده شد. سپس، آزمودنی‌ها به صورت تصادفی و مساوی در دو گروه ۱۵ نفره تراباند و کینزیوتیپ قرار گرفتند. هر دو گروه هفته‌ی ۳ جلسه‌ی ۶۰ دقیقه‌ای به مدت ۸ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه کینزیوتیپ ۲۰ دقیقه قبل از هر جلسه تمرین بر روی میج پای آن‌ها، Tape به روش ۸ انگلیسی انجام گرفت. گروه تراباند، هفته‌ی ۳ جلسه و در هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه (۱۰ دقیقه گرم کردن، ۴۰ دقیقه تمرینات اختصاصی و ۱۰ دقیقه سرد کردن) تمرینات اینورژن، اورژن، پلانتر فلکشن و دورسی فلکشن مفصل میج پای و اکستنشن زانو، فلکشن زانو، اداکشن ران، اداکشن ران، اکستنشن ران، فلکشن ران و اسکات انجام دادند. بعد از ۸ هفته تمرین، بار دیگر با شرایط یکسان از تمامی آزمودنی‌ها، پس‌آزمون گرفته شد.

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

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار مبتلا به بی‌ثباتی مزمن میج پا در دو گروه ۱۵ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن دو گروه تراباند و کینزیوتیپ به ترتیب $23/13 \pm 3/27$ و $22/67 \pm 4/2$ سال بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/610$). میانگین قد دو گروه پیش‌گفته، به ترتیب $175/53 \pm 7/67$ و $173/86 \pm 5/20$ سانتی‌متر ($P = 0/130$) و میانگین وزن آن‌ها به ترتیب $72/52 \pm 7/62$ و $78/45 \pm 5/21$ بود ($P = 0/140$). در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه آمده است.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک مربوط به آزمودنی‌های پژوهش

متغیرها	گروه		مقدار P
	گروه تراباند	گروه کینزیوتیپ	
سن (سال)	$23/13 \pm 3/27$	$22/67 \pm 4/2$	۰/۸۴۰
قد (سانتی‌متر)	$175/53 \pm 7/67$	$173/86 \pm 5/20$	۰/۶۲۰
وزن (کیلوگرم)	$72/52 \pm 7/62$	$78/45 \pm 5/21$	۰/۰۹۰

درمان‌های پیشنهادی برای پیچ خوردگی مجدد میج پا برای حمایت عملکردی شامل بریس، تراباند، تاپینگ و سافت کاست می‌باشد (۱۱) که برای برگشت سریع‌تر به کار، کاهش تورم، بی‌ثباتی بیشتر و ممانعت از پیچ خوردگی مجدد مؤثر هستند (۱۲). کینزیوتیپ، یک روش مداخله‌ای و یکی از حمایت‌کننده‌های عملکردی است؛ چرا که باعث راحتی بیشتر و افزایش عملکرد طبیعی میج پا می‌شود. بنابراین، می‌تواند بازخورد مستمر به گیرنده‌های حسی ارایه دهد که یکی از دلایل اصلی برای بهبود تعادل است (۱۳). گونه‌ای دیگر از تمرینات که به دلیل راحت و بی‌خطر بودن، به ویژه در بخش توان‌بخشی مورد استفاده قرار می‌گیرد، تمرینات تراباند می‌باشد (۱۴). مقاومت تراباند، برای افزایش قدرت، تحرک، عملکرد و کاهش درد مفصل اثبات شده است (۱۵). در نهایت، بازگرداندن دامنه‌ی حرکتی طبیعی فرد و بهبود وضعیت عملکردی فرد می‌باشد (۱۶).

بنابراین، توان‌بخشی مناسب و تقویت عضلات اطراف میج پا به منظور جلوگیری از پیچ خوردگی مجدد میج پا ضروری است. همچنین پژوهش‌هایی به طور جداگانه صورت گرفته است، اما پژوهشی در حیطه‌ی مقایسه‌ی بین تراباند و کینزیوتیپ انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر ۸ هفته تمرین تراباند و کینزیوتیپ بر عملکرد و تعادل بی‌ثباتی مزمن در میج پای ورزشکاران مرد طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

پژوهش حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که در سال ۱۳۹۵ در شهرستان کازرون انجام گرفت. جامعه‌ی آماری این پژوهش، ورزشکاران مرد رشته‌های ورزشی کشتی، فوتبال، بسکتبال، بدمیتون و والیبال با سن ۱۸-۲۸ سال شهرستان کازرون بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بروز اسپرین میج پا حداقل ۲ بار در ۶ ماه قبل از مطالعه، دامنه‌ی سنی ۱۸-۲۸ سال و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود.

قبل از هر آزمایشی، افراد پرسش‌نامه‌ی Foot and ankle disability index (FADI) را تکمیل نمودند و ورزشکارانی که امتیاز آن‌ها کمتر از ۳۲ درصد شد، فرم رضایت‌نامه را تکمیل نمودند و در پژوهش شرکت داده شدند. اطلاعات شخصی ورزشکاران نظیر سن، وزن، قد، پای آسیب دیده، مدت فعالیت، میزان ساعات تمرین در هر جلسه و تعداد جلسات تمرینی در هفته ارزیابی و از آن‌ها آزمون‌های تعادل Star excursion balance test (SEBT)، آزمون لی‌لی کردن به شکل ۸ انگلیسی (Figure of 8 hop test یا FH) و دامنه‌ی حرکتی در زوایای مختلف گرفته شد.

در آزمون تعادل SEBT از آزمودنی خواسته شد تا در هر جهت

جدول ۲. میانگین تفاضل امتیاز عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی مچ پا در دو گروه تراپاند و کینزیوتیپ

مقدار P	گروه		نوع آزمون
	کینزیوتیپ	تراپاند	
۰/۰۴۰	۰/۲۶ ± ۰/۱۱	۰/۴۷ ± ۰/۱۵	میانگین تفاضل نمره‌ی آزمون عملکرد
۰/۰۰۱°	۱۵/۲۰ ± ۵/۴۰	۳۰/۸۴ ± ۱۲/۸	میانگین تفاضل نمره‌ی آزمون تعادل
۰/۱۶۰	۲۲/۹۴ ± ۱۲/۸۰	۳۰/۳۱ ± ۱۴/۹	امتیاز آزمون Y در جهت راست
۰/۰۲۰°	۱۹/۰۴ ± ۶/۷۰	۲۹/۴۹ ± ۱۴/۷	امتیاز آزمون Y در جهت چپ
۰/۰۰۱	۳/۶۰ ± ۳/۳۰	۸/۰۰ ± ۲/۰۳	دورسی فلکشن مچ پا
۰/۰۱۰	۵/۲۰ ± ۳/۳۰	۱۰/۲ ± ۳/۷۰	پلنتر فلکشن مچ پا

همکاران (۱۱)، Han و همکاران (۲۰) و Nakajima و Baldridge (۲۱) همگی در نتایج پژوهش‌های خود آثار مثبت KT را بر تعادل بیان نمودند که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. Jackson و همکاران (۱۱) به استفاده از کینزیوتیپ در ورزش‌های حرکتی و تعادلی با بی‌ثباتی مزمن مچ پا پرداختند. نتایج این مطالعه نشان داد که یکی از یافته‌های بالینی مهم است که باعث بهبود تعادل شده است. همچنین، مطالعات Wheeler و همکاران (۲۲) و Fayson و همکاران (۲۳) با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی ندارد. در مطالعه‌ی یوسف‌پور و شجاع‌الدین (۱۹) بر تأثیر تمرینات مقاومتی با کش بر میزان درد مفصل و دامنه‌ی حرکتی مردان ورزشکار مبتلا به سندرم گیرافتادگی شانه، بهبودی معنی‌داری در میزان درد مفصل و میزان دامنه‌ی حرکتی را مشاهده نمودند.

مطالعات متعددی بر روی توان‌بخشی و پیش‌گیری اسپرین مچ پای ورزشکاران انجام شده است. روش‌های تمرینی معمول جهت رفع این مشکل در ورزشکاران شامل به کارگیری تمرینات و فعالیت‌های فیزیکی نظیر تمرینات قدرتی، تعادلی و ماساژ بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هر دو متغیر مستقل، تمرین تراپاند و کینزیوتیپ بر بهبود عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا تأثیرگذار است. دلایل احتمالی تناقض در پژوهش حاضر نسبت به برخی مطالعات، می‌توان به تفاوت در مدت زمان دوره‌های تمرینی پژوهش پیش‌گفته و مطالعه‌ی حاضر و یا به تفاوت در ماهیت شیوه‌نامه‌ی تمرینی و نیز ابزارهای متفاوت استفاده شده در این پژوهش‌ها نسبت داد. مسأله‌ی دیگری که می‌توان به آن توجه کرد، این است که بر اساس مراجع مربوط به کاربرد KT مناسب‌ترین زمان برای اثرگذاری KT، ۲۰ دقیقه بعد از چسباندن است. در واقع، این مدت، زمان کافی برای ایجاد قابلیت‌های تیپ را ایجاد می‌کند.

با توجه به مداخله به وسیله‌ی تمرینات تراپاند و این که حس وضعیت بیشتر به گیرنده‌های موجود در عضله و مفصل وابسته است، با تأثیرگذاری تمرینات روی عضلات به ویژه در حین انجام حرکات

در جدول ۲، میانگین تفاضل نمره‌ی آزمون عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی مچ پا در دو گروه تراپاند و کینزیوتیپ آمده است. بر حسب آزمون t، تفاضل امتیاز آزمون عملکرد، امتیاز آزمون Y در جهت قدامی، امتیاز آزمون Y در جهت چپ و میانگین تفاضل دامنه‌ی حرکتی مچ پا در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت و وضعیت بهبودی در گروه تراپاند مطلوب‌تر بود.

بحث

هدف کلی از انجام این پژوهش، مقایسه‌ی تأثیر ۸ هفته تمرین تراپاند و کینزیوتیپ بر عملکرد و تعادل ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن مچ پا می‌باشد. پژوهشگران به تأثیر تراپاند و کینزیوتیپ به طور جداگانه پرداخته‌اند و کمتر پژوهشی به مقایسه‌ی تأثیر دو نوع تمرین اشاره کرده‌اند. بنابراین، در مطالعه‌ی Page تمرینات تراپاند در توان‌بخشی بیماران مبتلا به سندرم پاتالافمورال مؤثر بوده و موجب کاهش درد و سبب بهبودی در قدرت و عملکرد این بیماران شده است (۱۵). Manini و همکاران، استفاده از باندهای کشی و ارایه‌ی برنامه‌ی تمرین مقاومتی با کش در ورزشکاران هاکی روی یخ، افزایش قدرت و عملکرد در این ورزشکاران را مشاهده نمود (۱۶).

Simon و همکاران (۱۷) بیان نمودند که کینزیوتیپ باعث افزایش قابلیت عملکردی و بهبود تعادل افراد با آسیب حاد مچ پا می‌شود که دلیل آن را می‌توان به بهبود حس عمقی و بازگشت سریع‌تر حرکات بدون درد با کاربرد KT بیان نمود. دشتی و همکاران (۱۴) به مقایسه‌ی تأثیر دو نوع تمرین منتخب تراپاند و پیلاتس بر تعادل و قدرت اندام تحتانی زنان پرداختند که نتایج نشان دهنده‌ی تأثیر مثبت این نوع تمرینات بر تعادل و قدرت اندام تحتانی زنان سالمند بود. از سوی دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر مبنی بر تأثیر تمرینات بر بهبود تعادل با نتایج مطالعه‌ی Manini و همکاران (۱۶) و Murer و de Bruin (۱۸) هم‌خوانی نداشت. آنان دریافتند که تمرینات بدنی، باعث ایجاد بهبود معنی‌دار در تعادل افراد نمی‌شود. یافته‌های مطالعه‌ی یوسف‌پور و شجاع‌الدین (۱۹)، Jackson و

کینزیوتیپ بر عملکرد و اثر تمرین تراباند که جزء تمرینات پرکاربرد هم در زمینه‌ی ورزشی و هم در زمینه‌ی توانبخشی می‌باشد، بر تعادل و دامنه‌ی حرکتی بی‌ثباتی مزمن می‌تواند تأثیر داشته باشد. بنابراین، تعامل بین این دو متغیر مستقل می‌تواند برای یک ورزشکار مزیت و امتیاز مثبتی تلقی شود. این در واقع می‌تواند به عنوان یک راه‌کار برای توانبخشی و کاردرمانان در زمینه‌ی بازتوانی از آسیب و برای مربیان ورزشی و معلمان تربیت بدنی در زمینه‌ی ورزش و فعالیت جسمانی باشد. همچنین، می‌توان چنین مطالعه‌ای را بر روی ورزشکاران نخبه و ورزشکاران زن نیز انجام داد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، با مساعدت و همکاری معاونت آموزشی مرکز آموزشی - درمانی الزهرای (س) اصفهان انجام گرفت و نویسندگان مقاله از زحمات و همکاری‌های ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند. این مقاله بدون هیچ‌گونه حمایت مالی و با هزینه‌ی نویسندگان انجام شده است.

فعال، نقش گیرنده‌های عضلانی مهم‌تر خواهد بود. هنگام کشیده شدن عضلات در چرخه‌های حرکتی، نرخ تحریک دوک عضلانی بیشتر از حالتی است که عضلات در طول کوتاه خود دارند و این امر، ارتباط نزدیکی با دقت حس وضعیت مفصل و آگاهی از وضعیت مفصل بدن دارد. طی انقباض فعال عضلات، فعالیت هم‌زمان اعصاب گاما منجر به افزایش فعالیت صعودی دوک‌های عضلانی می‌شود و عضلاتی که هم‌زمان منقبض می‌شوند، دقت حس وضعیت را با افزایش حساسیت به کشش در دوک‌های عضلات فعال شده اطراف مفصل افزایش می‌دهند.

در پژوهش حاضر، مشاهده شد که تمرینات تراباند و کینزیوتیپ می‌تواند بر تعادل، عملکرد و دامنه‌ی حرکتی اثرات قابل قبولی داشته باشد. در این مطالعه، سعی بر آن شد که میزان تأثیر دو متغیر مستقل به کار رفته نیز تعیین و نتایج به صورت دقیق‌تری اعلام شود. از این رو، با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، اگر چه تمرین تراباند و کینزیوتیپ هر دو باعث افزایش و بهبود عملکرد، تعادل و دامنه‌ی حرکتی ورزشکاران مبتلا به بی‌ثباتی مزمن می‌شود، اما اثر

References

- Zhang S, Wortley M, Silvernail JF, Carson D, Paquette MR. Do ankle braces provide similar effects on ankle biomechanical variables in subjects with and without chronic ankle instability during landing? *J Sport Health Sci* 2012; 1(2): 114-20.
- Kim KJ, Kim YE, Jun HJ, Lee JS, Ji SH, Ji SG, et al. which treatment is more effective for functional ankle instability: Strengthening or combined muscle strengthening and proprioceptive exercises? *J Phys Ther Sci* 2014; 26(3): 385-8.
- Hootman JM, Dick R, Agel J. Epidemiology of collegiate injuries for 15 sports: Summary and recommendations for injury prevention initiatives. *J Athl Train* 2007; 42(2): 311-9.
- Fernandez WG, Yard EE, Comstock RD. Epidemiology of lower extremity injuries among U.S. high school athletes. *Acad Emerg Med* 2007; 14(7): 641-5.
- Rein S, Fabian T, Weindel S, Schneiders W, Zwipp H. The influence of playing level on functional ankle stability in soccer players. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131(8): 1043-52.
- Arnold BL, Wright CJ, Ross SE. Functional ankle instability and health-related quality of life. *J Athl Train* 2011; 46(6): 634-41.
- Sadeghi H, Khaleghi-Tazji M, Abbasi A, Heidari M. The relationship between the maximum torque of lower limb muscles with dynamic stability in jump-landing among healthy men. *Olympics* 2008; 16(1): 59-69. [In Persian].
- Mostafaloo A, Ghezelsefloo HR, Rohani H. The effect of unilateral ankle sprain on functional tests, and static and dynamic balance among soccer and volleyball players. *Sport Medicine Studies* 2011; 3(9): 123-36. [In Persian].
- Dizon JM, Reyes JJ. A systematic review on the effectiveness of external ankle supports in the prevention of inversion ankle sprains among elite and recreational players. *J Sci Med Sport* 2010; 13(3): 309-17.
- Kerkhoffs GM, Struijs PA, Marti RK, Assendelft WJ, Blankevoort L, van Dijk CN. WITHDRAWN: Different functional treatment strategies for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD002938.
- Jackson K, Simon JE, Docherty CL. Extended use of kinesiology tape and balance in participants with chronic ankle instability. *J Athl Train* 2016; 51(1): 16-21.
- Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, Magyar PM, Cutler RB, Persin SA, et al. Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(6): 1100-7.
- Fahlman MM, Hall HL. Resistance training and activities of daily living training improves functional performance in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(Suppl 1): 2496.
- Dashti P, Shabani M, Moazami M. Comparison of the effects of two selected exercises of Theraband and Pilates on the balance and strength of lower limb in elderly women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(153): 1-9. [In Persian].
- Page P. Effectiveness of elastic resistance in rehabilitation of patients with patellofemoral pain syndrome: What is the evidence? *Sports Health* 2011; 3(2): 190-4.

16. Manini T, Marko M, Van Arnam T, Cook S, Fernhall B, Burke J, et al. Efficacy of resistance and task-specific exercise in older adults who modify tasks of everyday life. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(6): 616-23.
17. Simon J, Garcia W, Docherty CL. The effect of kinesio tape on force sense in people with functional ankle instability. *Clin J Sport Med* 2014; 24(4): 289-94.
18. de Bruin ED, Murer K. Effect of additional functional exercises on balance in elderly people. *Clin Rehabil* 2007; 21(2): 112-21.
19. Yousefpour K, Shojaedin S. Determining the effectiveness of kinesio taping on balance in athletes with acute sprain and chronic ankles instable. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2015; 17(5): 83-93. [In Persian].
20. Han K, Ricard MD, Fellingham GW. Effects of a 4-week exercise program on balance using elastic tubing as a perturbation force for individuals with a history of ankle sprains. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009; 39(4): 246-55.
21. Nakajima MA, Baldrige C. The effect of kinesio(R) tape on vertical jump and dynamic postural control. *Int J Sports Phys Ther* 2013; 8(4): 393-406.
22. Wheeler TJ, Basnett CR, Hanish MJ, Miriovsky DJ, Danielson EL, Barr JB, et al. Fibular taping does not influence ankle dorsiflexion range of motion or balance measures in individuals with chronic ankle instability. *J Sci Med Sport* 2013; 16(6): 488-92.
23. Fayson SD, Needle AR, Kaminski TW. The effects of ankle Kinesio taping on ankle stiffness and dynamic balance. *Res Sports Med* 2013; 21(3): 204-16.

The Comparison of the Effect of Eight Weeks of Theraband Exercises or Using Kinesiotape on Performance, Balance, and Range of Motion among the Athletes with Chronic Ankle Instability

Fatemeh Shanbei¹, Mohammad Saleki²

Original Article

Abstract

Background: Chronic ankle instability due to ankle sprain is a common injury among athletes. Theraband exercises and the use of external stabilization devices for nerve-muscle controlling in the injured ankle are among rehabilitation and prevention methods for ankle sprain. This study aimed to compare the effect of eight weeks of Theraband exercises or using kinesiotape on performance, balance, and range of motion among the athletes with chronic ankle instability.

Methods: In a clinical trial study, 30 athletes from the city of Kazeroun, Iran, who had ankle sprain at least twice during the last six month before the study were selected and randomly divided into two groups of Theraband and kinesiotape. The 8-week training program was performed 3 sessions a week. Performance measurement [Figure of 8 HopTest (FH)], balance [Star Excursion Balance Test (SEBT)], and range of motion (goniometer) were evaluated. The data were analyzed using dependent and independent t statistical tests.

Findings: The kinesiotape group were better significantly in performance compared Theraband group ($P = 0.001$); Theraband group were better significantly in anterior ($P = 0.001$), right ($P = 0.16$), and left ($P = 0.02$) balance, as well as dorsiflexion ($P = 0.001$) and plantar flexion ($P = 0.010$) range of motion.

Conclusion: Theraband exercises and kinesiotape both significantly improved performance, balance, and range of motion among the athletes. Theraband exercises were more effective in balance and range of motion, and kinesiotape was more effective in athletic performance.

Keywords: Ankle sprains, Rehabilitation exercise, Kinesiotape

Citation: Shanbei F, Saleki M. **The Comparison of the Effect of Eight Weeks of Theraband Exercises or Using Kinesiotape on Performance, Balance, and Range of Motion among the Athletes with Chronic Ankle Instability.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 392-7.

1- MSc in Corrective Exercises, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Physical Education and Sport Sciences, Khorasgan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2- Sports Medicine Specialist, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Saleki, Email: drsaleki@yahoo.com

بررسی تأثیر استفاده از حجم (کانتور) گوش داخلی به جای کانتور حلزون گوش بر محاسبات دوز - حجم حلزون گوش در پرتودرمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی تومورهای مغز

سمیه کریمی^۱، علیرضا عموحیدری^۲، ایرج عابدی^۳، پروانه شکرانی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کم شنوایی حسی-عصبی، از عوارض پرتودرمانی در بیماران مبتلا به تومورهای مغزی می‌باشد. سیستم شنوایی بیماران مبتلا به تومورهای مغزی درون میدان تابشی قرار می‌گیرد و دوز قابل توجهی از پرتو را دریافت می‌کند و شنوایی را کاهش می‌دهد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی مشخص کردن حجم (کانتور) و دوز محاسبه شده‌ی حلزون گوش و گوش داخلی در دو روش درمانی دو بعدی سنتی (Two-dimensional یا 2D) و سه بعدی تطبیقی (Three-dimensional یا 3D) در بیماران مبتلا به تومورهای مغزی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی موردی-مقطعی، تصاویر Computed tomography scan (CT scan) ۴۳ بیمار (۲۳ مرد و ۲۰ زن) مبتلا به تومور مغزی که در سال ۱۳۹۵ به مرکز پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان مراجعه کردند، مورد استفاده قرار گرفت. کانتور کردن حلزون گوش و گوش داخلی روی CT scan بیمار توسط پزشک آنکولوژیست در نرم‌افزار طراحی درمان TiGRT انجام گرفت. هیستوگرام‌های دوز (Dose volume histogram یا DVH) روش‌های پرتودرمانی دو بعدی و سه بعدی محاسبه و مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین دوز رسیده در روش دو بعدی برای حلزون گوش برابر $3328/7 \pm 2624/0$ و برای گوش داخلی $341/3 \pm 2718/0$ سانتی‌گری و در روش پرتودرمانی سه بعدی برای حلزون گوش $294/6 \pm 2507/0$ و برای گوش داخلی $2581/0 \pm 295/6$ سانتی‌گری بود. میانگین دوز حلزون گوش و گوش داخلی در روش سه بعدی به ترتیب ۵/۳ و ۴/۶ درصد کمتر از روش دو بعدی بود. در کل، اختلاف معنی‌داری بین دوز رسیده به حلزون گوش و گوش داخلی در روش دو بعدی ($P = 0/846$) و سه بعدی ($P = 0/859$) وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌داری بین دوز رسیده به حلزون گوش و گوش داخلی در روش دو بعدی و سه بعدی در بررسی پارامترهای دوزیمتریک مربوط به سیستم شنوایی، در طراحی درمان این دو روش پرتودرمانی، می‌توان کانتور کردن گوش داخلی را جایگزین کانتور حلزون گوش نمود.

واژگان کلیدی: حلزون گوش، گوش داخلی، پرتودرمانی، تومور مغزی

ارجاع: کریمی سیمیه، عموحیدری علیرضا، عابدی ایرج، شکرانی پروانه. بررسی تأثیر استفاده از حجم (کانتور) گوش داخلی به جای کانتور حلزون گوش بر محاسبات دوز - حجم حلزون گوش در پرتودرمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی تومورهای مغز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۶۶): ۳۹۸-۴۰۲

دوز ۶۵-۱۰ گری رسیده به حلزون گوش و سیستم وستیبولار ممکن است رخ دهد (۳-۱). تابش می‌تواند باعث دو نوع اختلال شنوایی شود، کاهش شنوایی هدایتی که به علت اوتیت گوش میانی به طور موقت رخ می‌دهد و کاهش شنوایی حسی-عصبی (Sensorineural hearing loss یا SNHL) که پیش‌رونده است و

مقدمه

کم شنوایی حسی-عصبی، از عوارض پرتودرمانی در بیماران مبتلا به تومورهای سر و گردن و بدخیمی‌های مغزی می‌باشد. کاهش شنوایی در ۲۴-۳ ماه پس از درمان در بیماران که حلزون گوش و قسمت وستیبولار گوش داخلی آن‌ها درون میدان تابشی قرار می‌گیرد در اثر

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص رادیوتراپی و آنکولوژی، بخش پرتودرمانی، بیمارستان میلاد، اصفهان، ایران

۳- گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

سیستم طراحی درمان، حجم حلزون گوش و گوش داخلی با کانتور کردن این دو ناحیه در تصاویر CT scan هر بیمار تعیین گردید (۱۲). سپس، DVH هر یک از حجم‌ها برای دو روش درمانی دو بعدی و سه بعدی محاسبه شد و همبستگی آماری دو DVH در جمعیت بیماران مورد مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. برای تخمین رابطه‌ی بین دوز حلزون گوش و گوش داخلی، از تحلیل رگرسیون خطی داده‌های دوزهای میانگین بیماران در دو روش درمانی استفاده شد.

طراحی درمان: طراحی درمان با استفاده از نرم‌افزار TiGRT که برای پرتوی فوتون ۱۸ مگاولت شتاب دهنده‌ی ONCOR شرکت Siemens راه‌اندازی و اعتبارسنجی شده بود، انجام شد. تصاویر CT از ناحیه‌ی سر بیماران که با ماسک ترموپلاست در هنگام Scan Siemens (64slice) بی حرکت شده بود، با استفاده از دستگاه Siemens (یا ضخامت ۳ میلی‌متر تهیه گردید.

برای هر بیمار طراحی درمان در نرم‌افزار طراحی درمان به دو بعدی سستی و سه بعدی تطبیقی انجام گرفت. در طراحی درمان روش دو بعدی، مشخصات میدان پرتو با استفاده از نشانگرهای آناتومیک استخوانی بیمار و یک تصویر CT از مرکز تومور انجام گرفت. در مقابل، در روش سه بعدی، مشخصات میدان پرتو با استفاده از تصاویر متعدد CT که کل ناحیه‌ی مغز را پوشش می‌دهد، حجم‌های درمانی تومور (Gross tumor volume یا GTV)، حجم بالینی (Clinical tumor volume یا CTV) و حجم هدف (Planning tumor volume یا PTV) و همچنین، حجم اعضای در معرض خطر (Organs at risk یا OAR) نظیر حلزون گوش و گوش داخلی تعیین شد. همه‌ی حجم‌ها توسط پزشک متخصص انکولوژی بر روی تصاویر CT کانتور شد. در هر دو روش، از دو میدان جانبی استفاده شد. در روش دو بعدی میدان‌ها به صورت چهارگوش منظم توسط کولیماتورها و در روش سه بعدی میدان‌ها به صورت نامنظم برای تطبیق با PTV و حفاظت از OARها توسط کولیماتورهای چند برگه‌ی (Multi leaf collimator یا MLC) شکل داده شد.

کانتورینگ سیستم شنوایی: به علت کوچک بودن حلزون گوش، برای کانتور کردن آن در تصاویر CT scan، از نشانه‌های اختصاصی استفاده می‌شود و کانتور کانال داخلی در سرتاسر استخوان تمپورال برای تشخیص حلزون گوش و سیستم وستیبولار به کار می‌رود (۱۲). در CT scan بیماران که استخوان ماستوئید دیده می‌شد، شناسایی وستیبولار و حلزون گوش با یافتن کانال داخلی گوش انجام گردید.

یافته‌ها

خلاصه‌ی مشخصات دموگرافیک، بالینی و درمانی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. میانگین حجم حلزون گوش و گوش

ناشی از آسیب دائمی به حلزون گوش و عصب شنوایی هشتم می‌شود (۴-۶).

پیشرفت روش‌های پرتودرمانی از معمولی دو بعدی (2-Dimensional یا 2D) به تطبیقی سه بعدی (3-Dimensional یا 3D) و روش پرتودرمانی تنظیم شده (Intensity modulated radiation therapy یا IMRT) در جهت رساندن بیشترین دوز به حجم تومور و کمترین دوز به اعضای سالم مجاور بوده است. در مطالعات متعددی دوز رسیده به حلزون گوش در روش‌های مختلف پرتودرمانی بدخیمی‌های مغزی مقایسه شده است (۷-۱۰). از نتایج این تحقیقات برای مشخص کردن آستانه‌ی تحمل دوز حلزون گوش و طراحی مدل‌های رادیوبیولوژیک جهت پیش‌بینی شدت آسیب شنوایی استفاده شده است.

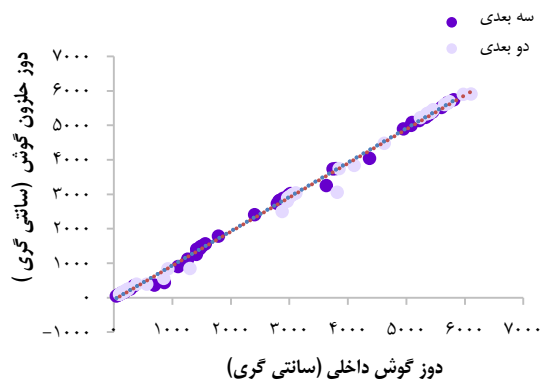
هدف از طراحی مدل‌های رادیوبیولوژیک، محاسبه‌ی احتمال بروز آسیب با استفاده از اطلاعات دوز-حجم (Dose volume histogram یا DVH) اعضای سالم پرتو دیده می‌باشد. محاسبه‌ی DVH حلزون گوش، مستلزم مشخص کردن حجم آن (کانتور کردن) بر روی تصاویر Computed tomography scan (CT scan) بیمار در سیستم کامپیوتری طرح درمان (Treatment planning system یا TPS) می‌باشد. محققین، روش‌های متفاوتی برای کانتور کردن قسمت‌های مختلف گوش استفاده کرده‌اند (۱۱-۱۳). این روش‌ها، شامل کانتور کردن حلزون گوش به تنهایی، حلزون با وستیبولار و یا ترکیب حلزون با وستیبولار و کانال داخلی می‌باشد (۱۲). در مطالعات متعددی نشان داده شده است که برای هر روش کانتور کردن پارامترهای دوزیمتریک متفاوتی به دست می‌آید (۱۴-۱۵). با این حال، در مطالعه‌ی Feng و همکاران، تأثیر روش‌های مختلف کانتور کردن بر پارامترهای دوزیمتریک بی‌تأثیر گزارش شده است (۱۴).

نظر به آناتومی پیچیده‌ی ناحیه‌ی سر و گردن، کوچک بودن حجم حلزون، زمان بر بودن کانتور کردن اعضای متعدد این ناحیه و گزارش‌های متفاوت تأثیر کانتور کردن در نتایج طراحی درمان این سؤال مطرح می‌شود که «آیا DVH محاسبه شده بر اساس کانتور حلزون گوش با DVH محاسبه شده بر اساس کانتور گوش داخلی متفاوت است؟». هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی دوز رسیده به گوش داخلی با دوز رسیده به حلزون گوش در بیماران که در ناحیه‌ی مغز پرتودرمانی می‌شوند، بود.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، بدون در نظر گرفتن جنس و سن بیماران، تصاویر CT scan ۴۳ بیمار (۲۳ مرد و ۲۰ زن) مبتلا به تومور مغزی که در سال ۱۳۹۵ در مرکز پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان کاندیدای پرتودرمانی بودند، مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از

دو بعدی و $294/6 \pm 2507/0$ و $295/6 \pm 2581/0$ سانتی‌گری در روش سه بعدی بود. نتیجه‌ی آزمون ناپارامتری Wilcoxon برای روش‌های دو بعدی ($P = 0/846$) و سه بعدی ($P = 0/859$) نشان داد که در هر دو روش تفاوت معنی‌داری بین دوز حلزون و گوش داخلی وجود نداشت (شکل ۱).



شکل ۱. تحلیل رگرسیون خطی داده‌های دوزهای میانگین حلزون گوش (Cochlea) و دوز گوش داخلی (Inner ear) بیماران در دو روش درمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی

با توجه به شاخص‌های R^2 برابر $0/997$ و $0/995$ ، همبستگی دوز حلزون و گوش داخلی در هر دو روش دو بعدی و سه بعدی مثبت و قوی می‌باشد. مدل رگرسیون خطی به دست آمده برای روش دو بعدی به صورت $Cochlea\ dose = 0.99\ Inner\ ear\ dose - 66.82$ و برای روش سه بعدی به صورت $Cochlea\ dose = 0.99\ Inner\ ear\ dose - 61.3$ تعیین شد.

بحث

برای کاهش احتمال آسیب به سیستم شنوایی که منجر به کاهش شنوایی حسی-عصبی می‌شود، کانتور کردن قسمت‌های مختلف این سیستم اهمیت دارد. در این تحقیق، دوز رسیده به حلزون گوش و گوش داخلی در دو روش پرتودرمانی دو بعدی سنتی و سه بعدی تطبیقی مقایسه شد تا نشان داده شود که در طراحی درمان می‌توان کانتور کردن گوش داخلی را جایگزین کانتور حلزون گوش نمود. حجم حلزون گوش $0/10$ و گوش داخلی $0/41$ سانتی‌متر مکعب بود. در مطالعه‌ای که توسط Pacholke و همکاران انجام شد، میانگین حجم حلزون گوش $0/14$ و وستیبولار $0/44$ سانتی‌متر مکعب بود (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری میانگین حجم حلزون گوش $0/20$ و وستیبولار $0/30$ سانتی‌متر مکعب و ترکیب حلزون و وستیبولار $0/50$ سانتی‌متر مکعب، حجم کانال داخلی $0/30$ سانتی‌متر مکعب و

داخلی که در یک تا دو برش CT scan تعیین شد، به ترتیب برابر $0/10$ و $0/41$ سانتی‌متر مکعب بود.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، بالینی و درمانی بیماران مورد مطالعه

مشخصات		مقادیر
جنس (تعداد)	مرد	۲۳ نفر
سن (سال)	زنان	۲۰ نفر
میانگین \pm انحراف معیار	میان ۴۵ و محدوده ۴-۸۵ سال	$46/19 \pm 20/44$
محل سرطان (درصد)	لب فرونتال	۲۰/۹
	لب تمپورال	۳۷/۲
	پل مغزی	۴/۶
	حفره‌ی خلفی جمجمه	۴/۶
	ساقه‌ی مغز	۶/۹
	پریتال	۶/۹
	مغز قدامی (تالاموس)	۴/۶
	کل مغز	۱۳/۹
نوع تومور (درصد)	گلیوبلاستوما و آستروسایتوما درجه‌ی ۳	۴۱/۸
	مننژیوما	۴/۶
	آستروسایتوما درجه‌ی ۱ و ۲	۳۴/۸
	متاستاز مغزی	۱۳/۹
	آدنومای غده‌ی هیپوفیز	۴/۶

اطلاعات مربوط به دوز رسیده به حلزون و گوش داخلی در دو روش پرتودرمانی دو بعدی و سه بعدی، به دست آمده از DVH محاسبه شده و آنالیز آماری آن، در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲. بررسی آماری دوز دریافتی حلزون گوش و گوش داخلی بیماران در دو روش پرتودرمانی دو بعدی سنتی و پرتودرمانی سه بعدی تطبیقی

دوز (سانتی گری)	سه بعدی		دو بعدی	
	گوش داخلی	حلزون گوش	گوش داخلی	حلزون گوش
کمینه	۴۴/۸۰	۴۴/۷۰	۹۸/۸۱	۹۸/۶۲
میان	۲۷۹۸	۲۷۳۶	۳۰۰۲	۲۹۲۷
بیشینه	۵۸۱۲	۵۷۴۶	۶۱۰۷	۵۹۰۹
میانگین دوز	۲۵۸۱	۲۵۰۷	۲۷۱۸	۲۶۲۴
انحراف معیار (SD)	۱۹۳۸	۱۹۳۲	۲۲۳۸	۲۲۲۱
خطای استاندارد (SEM)	۲۹۵/۶	۲۹۴/۶	۳۴۱/۳	۳۳۸/۷
مقدار P	۰/۸۵۹		۰/۸۴۶	

SD: Standard deviation; SEM: Standard error of the mean

میانگین دوز رسیده به حلزون و گوش داخلی به ترتیب برابر $2718/0 \pm 341/3$ و $2624/0 \pm 338/7$ سانتی‌گری در روش

و سه بعدی مورد مطالعه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری نهایی این که در این مطالعه، مقایسه‌ی پارامترهای دوزیمتریک مربوط به سیستم شنوایی در طراحی درمان دو روش پرتودرمانی دو بعدی و سه بعدی نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دوز رسیده به حلازون گوش و گوش داخلی وجود ندارد. بنابراین، در محاسبات طراحی درمان این دو روش پرتودرمانی، می‌توان کانتور کردن گوش داخلی را جایگزین کانتور حلازون گوش نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۵۵۴۹ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. از همکاری پرسنل بخش پرتودرمانی بیمارستان میلاد سپاسگزاری می‌شود.

گوش داخلی ۲/۹۰ سانتی‌متر مکعب گزارش شد. در این تحقیق، کانال داخلی به عنوان قسمتی از گوش داخلی در نظر گرفته شده بود و به همین علت، حجم بزرگ‌تری در مقایسه با تحقیق حاضر گزارش شده است. در مطالعه‌ی که Sun و همکاران انجام دادند، میانگین دوز رسیده به حلازون گوش ۵۲/۱ گری، وستیبولار ۴۱/۷ گری، گوش داخلی ۴۶/۰ گری و کانال داخلی ۴۹/۹ گری بود (۱۶). میانگین دوز حلازون گوش و گوش داخلی در روش سه بعدی به ترتیب ۵/۳ و ۴/۶ درصد کمتر از روش دو بعدی بود. بر خلاف روش پرتودرمانی IMRT که به علت شیب شدید دوز، کانتور کردن گوش اهمیت دارد (۱۶، ۱۲)، آزمون ناپارامتری Wilcoxon نتایج میانگین دوزهای رسیده به حلازون و گوش داخلی بیماران نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین این دو دوز در دو روش پرتودرمانی دو بعدی

References

- Shorter P, Harden F, Owen R, Burmeister B, Foote M. Sensorineural hearing loss after treatment for head and neck cancer: A review of the literature. *J Med Imaging Radiat Sci* 2014; 45(3): 316-22.
- Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, Flickinger JC, Antonelli P, et al. Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3 Suppl): S50-S57.
- Gabriele P, Orecchia R, Magnano M, Albera R, Sannazzari GL. Vestibular apparatus disorders after external radiation therapy for head and neck cancers. *Radiother Oncol* 1992; 25(1): 25-30.
- Honore HB, Bentzen SM, Moller K, Grau C. Sensorineural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002; 65(1): 9-16.
- Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, et al. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: A longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1335-42.
- Johannesen TB, Rasmussen K, Winther FO, Halvorsen U, Lote K. Late radiation effects on hearing, vestibular function, and taste in brain tumor patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 86-90.
- Moretto F, Rampino M, Munoz F, Ruo Redda MG, Reali A, Balcet V, et al. Conventional 2D (2DRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) versus intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for nasopharyngeal cancer treatment. *Radiol Med* 2014; 119(8): 634-41.
- Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. *Br J Radiol* 2004; 77(921): 768-74.
- Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015; 51(11): 1041-6.
- al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RR. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 1990; 73(4): 502-12.
- Pan CC, Eisbruch A, Lee JS, Snorrason RM, Ten Haken RK, Kileny PR. Prospective study of inner ear radiation dose and hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1393-402.
- Pacholke HD, Amdur RJ, Schmalfluss IM, Louis D, Mendenhall WM. Contouring the middle and inner ear on radiotherapy planning scans. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(2): 143-7.
- Petsuksiri J, Sermsree A, Thephamongkhon K, Keskoool P, Thongyai K, Chansilpa Y, et al. Sensorineural hearing loss after concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal cancer patients. *Radiat Oncol* 2011; 6: 19.
- Feng M, Demiroz C, Vineberg KA, Eisbruch A, Balter JM. Normal tissue anatomy for oropharyngeal cancer: contouring variability and its impact on optimization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(2): e245-e249.
- Piotrowski T, Gintowt K, Jodda A, Ryczkowski A, Bandyk W, Ba KB, et al. Impact of the intra- and inter-observer variability in the delineation of parotid glands on the dose calculation during head and neck helical tomotherapy. *Technol Cancer Res Treat* 2015; 14(4): 467-74.
- Sun Y, Yu XL, Luo W, Lee AW, Wee JT, Lee N, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 390-7.

The Effect of Replacing Cochlea Contour with Inner Ear Contour on Cochlea Dose-Volume Calculations in Conventional 2-Dimensional and Conformal 3-Dimensional Radiotherapy of Brain

Somayeh Karimi¹, Alireza Amouheidari², Iraj Abedi³, Parvaneh Shokrani⁴

Original Article

Abstract

Background: Sensorineural hearing loss is a radiotherapy complication in patients with brain tumors. The auditory system of patients with brain tumors often is placed inside of radiation field, and receives a significant amount of radiation dose resulting in hearing loss. The purpose of this study was to compare the calculated dose by contouring cochlea or inner ear in two techniques of 3-dimensional (3D) conformal radiotherapy and 2-dimensional (2D) conventional radiotherapy in patients with brain tumors.

Methods: In this cross-sectional case study, computed tomography (CT) scans of 43 patients (23 men and 20 woman) were used. Patients were treated for brain tumor at the radiotherapy unit of Milad hospital, Isfahan, Iran, in 2016. Contouring of cochlea and inner ear was done on the patients' images by a radiation oncologist, using TiGRT treatment planning system. Calculated dose volume histograms (DVHs) were compared for 2- and 3-dimensional radiotherapy techniques.

Findings: For the cochlea and inner ear, the mean dose was 2624 ± 338.7 and 2718.3 ± 341.3 centigray (cGy) in 2-dimensional, and 2507 ± 294.6 and 2581 ± 295.6 , in 3-dimensional radiotherapy techniques, respectively. The mean dose of inner ear and cochlea in 3-dimensional technique was 5.3 and 4.6 percent lower than 2-dimensional technique, respectively. There was no significant difference between the dose of cochlea and inner ear in 2-dimensional ($P = 0.846$) and 3-dimensional ($P = 0.859$) radiotherapy techniques.

Conclusion: As dosimetric parameters of the auditory system showed no statistical difference between the dose of cochlea and inner ear in none of 2- and 3-dimensional radiotherapy techniques, in treatment planning of these two techniques, contour of cochlea can be replaced by inner ear contour.

Keywords: Cochlea, Inner ear, Radiotherapy, Brain tumors

Citation: Karimi S, Amouheidari A, Abedi I, Shokrani P. **The Effect of Replacing Cochlea Contour with Inner Ear Contour on Cochlea Dose-Volume Calculations in Conventional 2-Dimensional and Conformal 3-Dimensional Radiotherapy of Brain.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 398-402.

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

2- Radiation Oncologist, Department of Radiotherapy, Isfahan Milad Hospital, Isfahan, Iran

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

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

Corresponding Author: Parvaneh Shokrani, Email: shokrani@med.mui.ac.ir

شناسایی الگوهای جهش ژنی حاصل از مقاومت به موپروسین در ظهور سویه‌های بالینی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با استفاده از روش ذوب با کیفیت بالا

حامد طهماسبی^۱، ساناز ده‌باشی^۲، محمدرضا عربستانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر پروتئین‌سازی مانند موپروسین، ممکن است در دراز مدت سبب جهش‌های ژنی در استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus یا MRSA) شود. استفاده از روش‌های دارای حساسیت بالا، نقش مهمی در شناسایی این باکتری‌ها دارد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، شناسایی جهش‌های ژنی با استفاده از روش آنالیز منحنی دمای ذوب DNA با کیفیت بالا (High-resolution melting یا HRM) بود.

روش‌ها: مقاومت به موپروسین با روش میکروداپلوشن مطابق با دستورالعمل (CLSI) Clinical and Laboratory Standards Institute و تکثیر ژن *mupA* در ایزوله‌های بالینی MRSA با روش Polymerase chain reaction (PCR) مشخص گردید. سپس تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزارهای StepOne و HRM انجام شد. نتایج تعیین توالی به عنوان روش استاندارد مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۶۲ ایزوله‌ی استافیلوکوک اورئوس، ۸۳ ایزوله (۵۱/۳۲ درصد) به متی‌سیلین مقاومت داشتند که از این میان، ۴۷ ایزوله (۵۲/۸۰ درصد) مقاومت حد بالا را نشان دادند. همه‌ی ایزوله‌های دارای مقاومت فنوتیپی نسبت به موپروسین، حامل ژن *mupA* بودند. بیشترین و کمترین فراوانی به ترتیب در سویه‌های مقاوم به پنی‌سیلین (۷۹/۶۲ درصد) و سفتازیدیم (۶/۱۷ درصد) مشاهده شد. بیشترین ایزوله‌های استافیلوکوک اورئوس دارای مقاومت به موپروسین از نمونه‌های زخم به دست آمد. در این بین، ایزوله‌های گرفته شده از زخم و خون دارای بیشترین جهش در باز A و G بودند. ارتباط معنی‌داری بین نوع نمونه‌ی بالینی و میزان جهش، مقاومت به موپروسین و متی‌سیلین وجود داشت ($P < 0/050$).

نتیجه‌گیری: جهش‌های ژنی حاصل از آنتی‌بیوتیک موپروسین، سبب مقاومت چندارویی و مقاومت به متی‌سیلین در استافیلوکوک اورئوس می‌شود.

واژگان کلیدی: موپروسین، استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، جهش ژنی، روش ذوب DNA

ارجاع: طهماسبی حامد، ده‌باشی ساناز، عربستانی محمدرضا. شناسایی الگوهای جهش ژنی حاصل از مقاومت به موپروسین در ظهور سویه‌های بالینی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین با استفاده از روش ذوب با کیفیت بالا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۴۱۰-۴۰۳

در بسیاری از موارد از آنتی‌بیوتیک موپروسین جهت درمان سویه‌های استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus یا MRSA) که توسط قطعه‌ی ژنی کروموزومی به نام *mecA* و بر روی کاست *mec* Staphylococcal cassette chromosome (SCCmec) قرار گرفته است، استفاده می‌شود (۳-۴). آنتی‌بیوتیک موپروسین از نظر ساختاری شباهت زیادی به اسیدآمینو ایزولوسین دارد و در صورت استفاده، سبب فعال شدن این اسیدآمینو توسط ایزولوسیل tRNA-ستتاز می‌شود و در نهایت، مانع از پروتئین‌سازی باکتری

مقدمه

عفونت‌های بیمارستانی هم‌زمان با گسترش بیمارستان‌ها، همواره یکی از مشکلات عمده‌ی بهداشتی و درمانی بوده است و با افزایش طول مدت بستری شدن در بیمارستان، موجب افزایش ابتلا و مرگ و میر می‌شود و در نتیجه، هزینه‌های بیمارستانی را به شدت افزایش می‌دهد (۱). استافیلوکوک اورئوس، از جمله مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی عفونت‌های بیمارستانی و اکتسابی از جامعه می‌باشد و به دلیل قدرت بیماری‌زایی بالقوه و مقاومت روزافزون در برابر عوامل ضد باکتریایی، به یکی از مشکلات بهداشتی مهم در جهان تبدیل شده است (۲).

۱- گروه میکروپزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۲- گروه میکروپزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بروسولوز و گروه میکروپزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

روش‌ها

طراحی مطالعه و جمع‌آوری ایزوله‌های بالینی: در یک دوره‌ی ۱۳ ماهه و طی بازه‌ی زمانی دی سال ۱۳۹۵ تا اسفند سال ۱۳۹۶، ایزوله‌های بالینی با رعایت اصول نمونه‌گیری از بیمارستان‌های مختلف (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان) و در نظر گرفتن بیماران مشکوک به عفونت‌های بیمارستانی به عنوان معیار ورود و بیماران فاقد این علائم به عنوان معیار خروج، جمع‌آوری شد. در مطالعه‌ی تجربی حاضر، ۱۶۲ ایزوله‌ی بالینی استافیلوکوک اورئوس از نمونه‌های بالینی مختلف (خون، ادرار، زخم پوستی، کاتتر، آسه و سواپ بینی) با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی مانند کاتالاز، کوآگولاز، کشت بر روی مانیتول (Mannitol) و DNAAs جداسازی گردید (۳).

تعیین فنوتیپی سویه‌های MRSA و موپیروسین: برای تعیین حداقل غلظت مهاری سویه‌های MRSA (شرکت Liofilchem، ایتالیا) از روش E-test و برای تعیین حداقل غلظت مهاری سویه‌های مقاوم به موپیروسین (شرکت Mast، انگلستان) از روش میکروداپلوشن بر اساس دستورالعمل (CLSI) Clinical and Laboratory Standards Institute استفاده گردید (۱۵).

تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در سویه‌های استافیلوکوک اورئوس: الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی به پنی‌سیلین ۱۰ واحدی، سیپروفلوکساسین ۳۰ میکروگرمی، جنتامایسین ۳۰ میکروگرمی، اریترومایسین ۱۵ میکروگرمی، کلرامفنیکل ۱۰ میکروگرمی، سفنازیدیم ۳۰ میکروگرمی و تتراسایکلین ۳۰ میکروگرمی (شرکت Mast، انگلستان) به روش انتشار از دیسک (Kirby-Bauer) مطابق با دستورالعمل CLSI تنظیم گردید. در این آزمون از سویه‌ی استاندارد ATCC25923 برای کنترل کیفی دیسک استفاده شد (۱۵).

استخراج DNA ژنومی: استخراج DNA ژنومی استافیلوکوک اورئوس با استفاده از کیت استخراج DNA (شرکت سیناکلون، ایران) انجام شد.

طراحی پرایمر mupA و شناسایی سویه‌های مقاوم به موپیروسین در استافیلوکوک اورئوس: برای سویه‌ی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به موپیروسین، ژن mupA به عنوان سایت هدف انتخاب شد. سپس با کمک گرفتن از نرم‌افزارهای Gene Runner نسخه‌ی ۶/۵ و AlleleID نسخه‌ی ۶، طراحی پرایمرها صورت گرفت. به منظور تعیین دمای ذوب DNA و اتصال پرایمرهای طراحی شده نیز از نرم‌افزار Oligo نسخه‌ی ۶ استفاده گردید. جهت انجام واکنش PCR برای هر رقت شامل ۱۲ میکرولیتر از ماستر میکس (Master Mix) (شرکت Ampliqon، آلمان)، ۱ میکرولیتر از DNAهای رقیق شده و ۲ میکرولیتر از هر پرایمر به غلظت ۱۰ پیکومولار، توالی پرایمرها

می‌گردد (۵). مقاومت به موپیروسین از لحاظ فنوتیپی به سه گروه تقسیم می‌شود که شامل مقاومت سطح پایین با حداقل غلظت مهاری ۸ تا ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر، مقاومت سطح بالا با حداقل غلظت مهاری ۵۱۲ و یا بیشتر از آن و مقاومت سطح بسیار بالا با حداقل غلظت مهاری ۱۰۲۴ و یا بیشتر است که در آزمایش‌ها به چشم می‌خورد (۶). مقاومت‌های وابسته به موپیروسین در بیشتر مواقع توسط ژن mupA ایجاد می‌گردد. این ژن پلاسمیدی می‌تواند جهش‌های ژنی مختلفی را در سویه‌های MRSA ایجاد نماید و در بین سویه‌های حساس گردش کند و حساسیت به موپیروسین را کاهش دهد (۷-۸).

با توجه به نقش اصلی پلاسمید در بروز مقاومت به موپیروسین و ارتباط وجود ژن mupA با مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های استافیلوکوک اورئوس، شناسایی مقاومت به موپیروسین می‌تواند نقش مؤثری در مسیر درمان عفونت‌های استافیلوکوکی داشته باشد (۹-۱۰). در مطالعاتی که در انگلستان (۱۱)، ایرلند (۵) و یونان (۷) صورت گرفته است، مشخص گردید که ارتباط معنی‌داری بین مقاومت به موپیروسین و مقاومت به متی‌سیلین در سویه‌های بالینی استافیلوکوک اورئوس وجود دارد. همچنین، یکی از عوامل خطر ساز در MRSA مقاومت به موپیروسین مطرح شده است که می‌تواند زمینه‌ی مقاومت به چند آنتی‌بیوتیک را فراهم نماید (۵).

آنالیز دمای ذوب حاصل از DNA با کیفیت بالا (High-resolution melting یا HRM) برای اولین بار در سال ۲۰۰۳ معرفی شد. این روش تلفیقی از روش‌های تشخیصی دقیق مانند آنالیز دمای ذوب DNA (Melting curve analysis یا MCA) و آزمون Real-time polymerase chain reaction (Real time-PCR) می‌باشد. HRM نمونه‌های اسید نوکلئیک را بر اساس توالی، طول و حجم GC متمایز می‌سازد (۱۲). اساس کار این تکنیک بر پایه‌ی استفاده از الگو و رفتار ذوب رشته‌های DNA در یک دمای مشخص که وابستگی زیادی به پرایمر مورد استفاده دارد، استوار است (۱۳). به عنوان نمونه، اگر تغییر $A < C$ در یک توالی در نظر گرفته شود، در حالت کلی ژنوتیپ‌هایی موجود به صورت A/C، A/A و C/C خواهد بود. الگوی منحنی برای حالت‌های A/A و C/C یکسان است و شکل C/C یک درجه بالاتر خواهد بود (۱۴).

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، شناسایی و نقش جهش‌های ژنی حاصل از مقاومت به موپیروسین در ظهور سویه‌های MRSA بود که در خلال آن با بررسی پروفایل مقاومت آنتی‌بیوتیکی می‌توان به یک الگوی مناسب از وجود این جهش‌ها و الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی نیز دست یافت.

داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی (تعیین فراوانی، درصد و میانگین) و تحلیلی (آزمون‌های t و χ^2) در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین، از نرم‌افزار Chromas نسخه‌ی ۵/۱ و BioEdit نسخه‌ی ۷/۰۱ جهت آنالیز نتایج حاصل از تعیین توالی پرایمرهای طراحی شده استفاده گردید.

یافته‌ها

فراوانی استافیلوکوک اورئوس در نمونه‌های بالینی مختلف: از ۱۶۲ ایزوله‌ی بالینی استافیلوکوک اورئوس، ۸۳ ایزوله (۵۱/۲۳ درصد) دارای حداقل غلظت مهاری بیشتر از ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به آنتی‌بیوتیک سفوکسیتین و مقاوم به متی‌سیلین بود. از این میان، ۵۶ ایزوله (۴۷/۴۱ درصد) دارای حداقل غلظت مهاری بین ۴ تا ۲۵۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر، ۵۴ ایزوله دارای حداقل غلظت مهاری بیشتر از ۵۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ۴۷ ایزوله دارای حداقل غلظت مهاری بیشتر از ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به آنتی‌بیوتیک موپروسین بودند که به ترتیب مقاومت‌های حد پایین، حد بالا و حد بالاترین را از خود نشان دادند. از ۴۷ ایزوله‌ی MRSA و موپروسین، ۹ ایزوله (۱۲/۱۶ درصد) از نمونه‌ی خون، ۱۱ ایزوله (۲۳/۴ درصد) از نمونه‌ی ادرار، ۱۷ ایزوله (۳۶/۱۷ درصد) از نمونه‌ی زخم، ۱ ایزوله (۲/۱۲ درصد) از نمونه‌ی کاتتر، ۷ ایزوله (۱۴/۸۹ درصد) از نمونه‌ی آسه و ۲ ایزوله (۴/۲۵ درصد) نیز از نمونه‌ی سواپ بینی جدا شد.

الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن *mupA* از مجموع ۱۶۲ ایزوله‌ی بالینی استافیلوکوک اورئوس، ۱۲۹ ایزوله (۷۹/۶۲ درصد) مقاوم به پنی‌سیلین، ۷۴ ایزوله (۴۵/۶۷ درصد) مقاوم به سیپروفلوکساسین، ۴۸ ایزوله (۲۹/۶۲ درصد) مقاوم به جتامايسين، ۱۰۲ ایزوله (۶۲/۹۶ درصد) مقاوم به اریترومايسين، ۸۸ ایزوله (۵۴/۳۲ درصد) مقاوم به کلرامفنیکل، ۱۰ ایزوله (۶/۱۷ درصد) مقاوم به سفنازیدیم و ۵۹ ایزوله (۳۶/۴۱ درصد) مقاوم به تراسایکلین بودند. از این میان، ۱۹ ایزوله (۱۱/۷۲ درصد) به متی‌سیلین، موپروسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی مقاومت نشان دادند که به عنوان استافیلوکوک اورئوس مقاوم به چند آنتی‌بیوتیک در نظر گرفته شدند. از ۵۶ ایزوله‌ی بالینی استافیلوکوک اورئوس دارای انواع مقاومت فنوتیپی با سطوح مختلف به موپروسین، ۵۰ ایزوله (۸۹/۲۸ درصد) ژن *mupA* داشتند و ۶ ایزوله (۱۰/۷۱ درصد) فاقد ژن *mupA* بودند. از ۵۰ ایزوله‌ی دارای ژن *mupA* نیز ۴۷ ایزوله (۹۴ درصد) به متی‌سیلین و ۱۱ ایزوله (۲۲ درصد) به چند آنتی‌بیوتیک مقاومت نشان دادند.

روش MCA در ابتدا حضور ژن *mupA* با استفاده از تکنیک Real-time PCR بررسی گردید که در منحنی تکثیر، از CT ۱۰ به بعد

شامل $GCGACGGTTTAGTTAATGCA$ با $F:$ $TGAACAATACCAGTTCCTTCTGA$ و $R:$ با دمای ذوب $۸۱/۰ \pm ۰/۵$ درجه‌ی سلسیوس و طول ۲۹۷ جفت باز در نظر گرفته شد. برای تکثیر ژن مورد نظر نیز از دستگاه ترموسایکلر (شرکت Eppendorf، آلمان) استفاده گردید.

انجام آزمون MCA از محلول 0.5 McFarland که مقدار آن $۱۰^۸ \times ۱/۵$ واحد تشکیل دهنده‌ی کلونی باکتری بود، به عنوان استوک اولیه استفاده شد. سپس رقت‌های مورد استفاده به ترتیب به صورت $۱۰^{-۱}$ ، $۱۰^{-۲}$ ، $۱۰^{-۳}$ ، $۱۰^{-۴}$ (با معیار واحد تشکیل دهنده‌ی کلونی برای تمامی رقت‌ها) تهیه گردید. این آزمون جهت ارزیابی اولیه‌ی پرایمر مورد استفاده از نظر حساسیت طراحی شد؛ به این صورت که برای ژن *mupA* دمای $۸۲/۰ \pm ۰/۵$ درجه‌ی سلسیوس به دست آمد (۱۶).

انجام آزمون HRM و تعیین جهش: در مطالعه‌ی حاضر از دستگاه Real-time PCR (شرکت ABI-StepOnePlus، آمریکا) استفاده شد. تمامی مراحل کار در سه تکرار صورت گرفت. تنظیمات در جدول ۱ ارائه شده است. به منظور تعیین دمای ذوب (Melting) و خوانش متوالی، Ramp دمایی ۰/۳ درجه‌ی سلسیوس لحاظ گردید. محلول نهایی به منظور انجام آزمون HRM در حجم ۲۰ میکرولیتر شامل ۴ میکرولیتر مستر میکس HRM highRox (شرکت Solis BioDyne، استونی)، ۲ میکرولیتر از هر پرایمر (غلظت ۲۰ پیکومولار) و ۱ میکرولیتر DNA الگو بود. حجم باقی‌مانده با محلول Diethyl pyrocarbonate (DEPC) جبران شد. تمام مراحل با استفاده از نرم‌افزارهای StepOne نسخه‌ی ۲/۳ و HRM نسخه‌ی ۳/۰/۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱. شرایط واکنش Real-time polymerase chain reaction (Real time-PCR) جهت انجام آزمون High resolution melting (HRM)

تعداد سیکل	زمان	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	مراحل
۱	۱۵ دقیقه	۹۴	شوک حرارتی اولیه
۴۰	۱۵ ثانیه	۹۴	جدا شدن قطعات DNA
	۳۰ ثانیه	۵۹	جفت شدن پرایمرها
	۳۰ ثانیه	۷۲	طول شدن پرایمرها
۱	۹۰ دقیقه	۶۰-۹۵	ذوب قطعات DNA

تعیین توالی محصولات: توالی محصولات به دست آمده از تکثیر ژن *mupA* در سویه‌های MRSA و مقاوم چندگانه به منظور داشتن استاندارد طلایی جهت شناسایی جهش‌ها، تعیین گردید.

استاندارد که فاقد هرگونه جهش در توالی ژنومی بود، جهش‌های متعددی را از خود نشان داد؛ بدین صورت که از ۱۱ ایزوله‌ی مورد بررسی، ۸ ایزوله دارای جهش‌های متعدد، ۲ ایزوله فاقد جهش و یک ایزوله دارای یک جهش بود. علاوه بر این، ارتباط معنی‌داری بین دو متغیر نوع نمونه‌ی بالینی و تغییر در اسیدآمینه وجود داشت؛ به طوری که با تغییر نوع ایزوله‌ی بالینی، میزان جهش و تغییرات اسیدآمینه‌ها بیشتر شد ($P < 0/05$) (جدول ۱).

جدول ۱. نتایج حاصل از جهش‌های مختلف در ایزوله‌های بالینی استافیلوکوک اورئوس

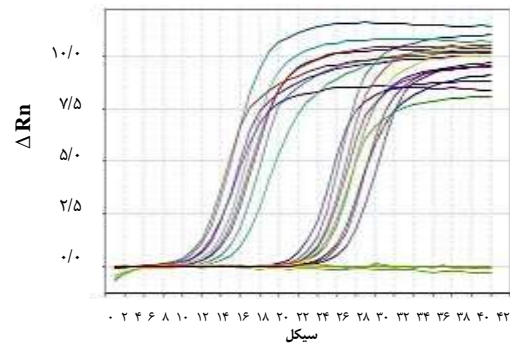
مقدار P	MRSA		ایزوله‌ی مورد بررسی
	تغییر اسیدآمینه در	نوع نمونه‌ی بالینی	
< 0/05	A→X	زخم	SA-۱۷۲
	A→G		
	A→C		
< 0/05	A→T	زخم	SA-۱۷۳
	A→G		
	A→C		
	G→T		
	C→A		
< 0/05	A→T	خون	SA-۱۷۴
< 0/05	A→T	زخم	SA-۱۹
	A→X		
< 0/05	A→T	زخم	SA-۳۱
	A→X		
< 0/05	A→X	حذف	SA-۹
< 0/05	-	ادرار	SA-۱۵۱
< 0/05	A→X	زخم	SA-۹۴
	A→T		
< 0/05	G→X	زخم	SA-۵۱
	A→X		
	A→T		
< 0/05	A→T	زخم	SA-۸۱
	A→T		
	A→T		
< 0/05	A→T	خون	SA-۱۸۱
< 0/05	G→C		

MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

بحث

در سال ۱۹۸۵ در انگلستان به واسطه‌ی باکتری سودوموناس فلورسانس، موپروسین و یا سودومونیک اسید A تولید شد (۱۷). امروزه از این آنتی‌بیوتیک برای پیشگیری یا درمان عفونت‌های سطحی پوست همچون زرد زخم و عفونت زخم‌ها و سوختگی‌ها استفاده می‌گردد. بنابراین، مقاومت به این دارو در ایزوله‌های جدا شده از عفونت‌های پوستی و زخم بیشتر مشاهده می‌شود. نتایج مطالعه‌ی حاضر با توجه به میزان فراوانی ایزوله‌های بالینی و سویه‌های مورد بررسی، بیشترین موارد مقاومت به موپروسین را در باکتری‌های جدا شده از زخم گزارش نمود. اگرچه در عفونت‌های خون نیز سویه‌های حامل ژن *mupA* و مقاوم به موپروسین مشاهده گردید.

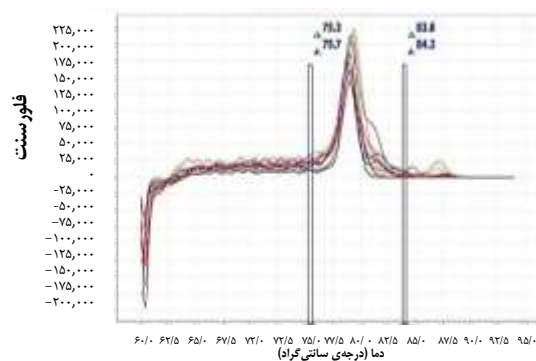
تکثیر ژن در تمام سویه‌ها مشاهده شد. همچنین، حسایت و اختصاصیت پرایمرهای مورد استفاده برای *mupA* تا رقت 10^{-1} واحد تشکیل دهنده‌ی کلونی، قدرت شناسایی باکتری را داشت. همچنین، با در نظر گرفتن نزدیک‌ترین بازه‌ی دمایی به منظور تجزیه و تحلیل، دمای ذوب برای ژن *mupA* $0/5 \pm 82/0$ درجه‌ی سلسیوس به دست آمد (شکل ۱).



شکل ۱. منحنی‌های تکثیر ژن *mupA*

روش HRM و جهش‌ها: ایزوله‌ی استافیلوکوک اورئوس دارای

مقاومت چندگانه به همراه سویه‌ی استاندارد مورد بررسی قرار گرفت. با در نظر گرفتن بازه‌ی خطای دمایی $0/1$ درجه‌ی سلسیوس، مشخص شد که ایزوله‌های مورد بررسی در غلظت استوک 0.5 McFarland، دارای جهش‌های مختلف در بازه‌های A، G، و C بودند که این اختلاف بر اساس منحنی‌های ذوب DNA، منحنی مقادیر پیش‌ذوب و پس‌ذوب و منحنی اختلاف فلوروسنت مشاهده شد (شکل ۲).



شکل ۲. منحنی High resolution melting (HRM) حاصل از

تکثیر ژن *mupA* عامل مقاومت به موپروسین در ایزوله‌های

استافیلوکوک اورئوس دارای مقاومت چندگانه

منحنی سیاه: ایزوله‌ی استاندارد استافیلوکوک اورئوس سویه‌ی ATCC25923

تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از تعیین توالی: ایزوله‌های

استافیلوکوک اورئوس دارای مقاومت چندگانه نسبت به سویه‌ی

می تواند مقادیر جهش های ژنی را دستخوش تغییر کند (۲۲). اگرچه در پژوهش حاضر ارتباط معنی داری بین نوع ایزوله های بالینی و نوع جهش های ژنی مشاهده شد، اما این یافته در تحقیقات دیگر به روشنی مطرح نشده و این موضوع از دیدگاه علمی مورد بررسی قرار گرفته است. از این موضوع می توان به عنوان یکی از برتری های مطالعه ای حاضر نسبت به پژوهش های داخلی و خارجی نام برد که هم از دیدگاه آماری و هم از دیدگاه علمی - ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفته است؛ چرا که از جمله دلایل علمی بروز جهش ها این است که وجود استافیلوکوک اورئوس در زخم، باکتری را در برابر عوامل محیطی مختلفی قرار می دهد که برای حفظ بقای خود تغییرات ساختاری گسترده ای را در ژنوم خودش ایجاد می کند. نتایج پژوهشی در آمریکا نشان داد که ارتباط معنی داری بین مقاومت به موپروسین و کلرگزیدین در سویه های استافیلوکوک اورئوس جدا شده از زخم و بافت نرم با یکدیگر وجود دارد (۹). از این رو، متغیر بودن $C + G$ در ایزوله های مختلف و تأثیر شرایط محیطی و غیر محیطی بر آن ها امر اجتناب ناپذیری است (۲۲، ۹).

حساسیت و دقت روش HRM در کنار طراحی اختصاصی ژن *mupA* جهت شناسایی سویه های مقاوم به موپروسین، بیان کننده ی صحت و دقت این روش در شناسایی جهش های ژنی در MRSA است؛ به طوری که گاهی دقت این روش با روش های مبتنی بر پروب مقایسه می شود. همچنین، با قرار دادن نتایج حاصل از تعیین توالی در کنار نتایج روش HRM، منحنی های به دست آمده را می توان با دقت و اطمینان بیشتری مورد ارزیابی قرار داد. بدین صورت که تجزیه و تحلیل منحنی های مختلف HRM جهت شناسایی سویه های مختلف باکتریایی و تعیین توالی سویه ی استاندارد و سویه های مورد مطالعه و مقایسه ی آن ها، می تواند الگوی مناسبی را جهت شناسایی سویه های مقاوم و دارای مشابهت جهشی در تست های بعدی ایجاد کند. علاوه بر این، تفسیر نتایج به دست آمده از HRM می تواند دستخوش خطای انسانی و مراحل مختلف کار قرار گیرد (۲۳). با انجام تعیین توالی ایزوله های مورد بررسی، می توان در از بین این خطاها و دقت بیشتر در آنالیز منحنی های HRM قدم برداشت.

وجود عامل خطر مقاومت به موپروسین در کنار فراهم کردن زمینه ی مقاومت به متی سیلین، می تواند شرایطی را ایجاد کند تا استافیلوکوک اورئوس دارای مقاومت چندگانه نیز شکل بگیرد. از این رو، دخالت متغیرهایی مانند نوع نمونه ی بالینی، نیاز به استفاده از روش های دقیق و سریع مانند HRM را در شناسایی چنین سویه هایی بیشتر می کند و با در دست داشتن الگوی ژنی عامل بیماری زای یک بیمار، دقت و اختصاصیت بیشتری را می توان در امر درمان دنبال کرد.

وجود ارتباط معنی دار بین مقاومت به موپروسین و متی سیلین در ایزوله های استافیلوکوک اورئوس در تحقیق حاضر بدین صورت بود که ایزوله های مقاوم به موپروسین، همگی مقاوم به متی سیلین بودند. ایزوله های دارای مقاومت چندگانه به آنتی بیوتیک نیز همه مقاومت کامل به صورت سطح بالا نسبت به موپروسین نشان دادند و مشخص گردید که افزایش مقاومت به موپروسین با افزایش مقاومت به متی سیلین ارتباط مستقیمی دارد (۱۸). نتایج مطالعات مشابهی که در یونان (۷) و ایرلند (۵) صورت گرفت نیز نشان داد که یکی از عوامل خطر بروز مقاومت به متی سیلین، مقاومت به موپروسین می باشد. شاید یکی از مهم ترین دلایلی که این آنتی بیوتیک می تواند سبب بروز مقاومت نسبت به طیف وسیعی از آنتی بیوتیک های دیگر شود، وجود ژن *mupA* باشد که بر روی پلاسمید حمل می شود (۱۷). همچنین، استفاده های موضعی متعدد از این دارو می تواند یکی دیگر از دلایل این موضوع باشد؛ به طوری که فعالیت ضد میکروبی موپروسین به واسطه ی شکسته شدن ترکیب دارو در بافت های بدن، به سرعت از بین می رود. بنابراین، از این دارو تنها به صورت پماد موضعی ۲ درصد استفاده می گردد (۱۹). در پژوهش حاضر نیز بیشترین ایزوله های دارای مقاومت چندگانه که دارای مقاومت به موپروسین هم بودند، همه از زخم جدا شده بودند. در تحقیقاتی که در کلمبیا (۲۰) و آمریکا (۲۱) انجام گرفت، نقش مهم و اساسی جهش های ژنی بر روی مقاومت های آنتی بیوتیکی در باکتری های مختلف مطرح گردید و حضور و دخالت جهش های ژنتیکی به عنوان یکی از مهم ترین دلایل ظهور سویه های مقاوم به دارو بیان شد. در مطالعه ای حاضر، ایزوله های مقاوم به موپروسین و حاصل از نمونه های زخم، بیشترین جهش های ژنی را داشتند که در همراهی با سایر عوامل مقاومتی مانند متی سیلین، زمینه ی ظهور سویه های دارای مقاومت چندگانه را نیز فراهم کرده بودند.

بررسی جهش های موجود در ژن *mupA* ایزوله های استافیلوکوک اورئوس با استفاده از روش HRM نشان داد که بیشترین جهش از نوع متیلاسیون و تبدیل باز آدنین به سایر بازها و حتی حذف بود. نتایج تحقیقات انجام شده در آمریکا نشان داد که شایع ترین جهش ها در بیشتر باکتری ها از نوع جهش های تبدیل بازهای C و G به سایر بازها می باشد (۲۱). در این راستا چنین می توان بیان کرد که وجود باز آدنین در زنجیره ی آغاز تکثیر یک ژن، نقشی کلیدی دارد؛ به طوری که توالی های مختلف بالادست و پایین دست ژنی، توالی های آغاز همانندسازی و حتی توالی هایی که منجر به قطع تکثیر می شوند، به نوعی از باز A تبعیت می کنند. مطالعه ای در لیتوانی به این نتیجه دست یافت که نوع ایزوله ی بالینی

پژوهش و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از این معاونت ابراز می‌دارند.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۹۶۰۹۲۸۶۰۸۱ و کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1396.637 مصوب معاونت

References

- Walter J, Noll I, Feig M, Weiss B, Claus H, Werner G, et al. Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: An analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 169.
- Sweeney NL, Lipker L, Hanson AM, Bohl CJ, Engel KE, Kalous KS, et al. Docking into Mycobacterium tuberculosis thioredoxin reductase protein yields pyrazolone lead molecules for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6(1).
- Tahmasebi H, Zeyni B, Dehbashi S, Motamedi H, Vafaeefar M, Keramat F, et al. The study of blaZ and mecA gene expression in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and the relationship between the gene expression patterns. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(443): 1062-7. [In Persian].
- Sussmuth RD, Mainz A. nonribosomal peptide synthesis-principles and prospects. *Angew Chem Int Ed Engl* 2017; 56(14): 3770-821.
- Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk factors associated with mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2010; 76(3): 206-10.
- Hesami S, Hosseini SD, Amouzandeh-Nobaveh A, Eskandari S, Ghaznavi-Rad E. Phenotypic and genotypic determination of mupirocin resistance among methicillin susceptibility and resistance in staphylococci isolated from nosocomial infections. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 23(1): 30-9. [In Persian].
- Stefanaki C, Ieronymaki A, Matoula T, Caroni C, Polythodoraki E, Chryssou SE, et al. Six-year retrospective review of hospital data on antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections from a single institution in GREECE. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6(4).
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): Guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12): 4961-7.
- Fritz SA, Hogan PG, Camins BC, Ainsworth AJ, Patrick C, Martin MS, et al. Mupirocin and chlorhexidine resistance in *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(1): 559-68.
- Rajkumari N, Mathur P, Bhardwaj N, Gupta G, Dahiya R, Behera B, et al. Resistance pattern of mupirocin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in trauma patients and comparison between disc diffusion and E-test for better detection of resistance in low resource countries. *J Lab Physicians* 2014; 6(2): 91-5.
- Krishnan PU, Miles K, Shetty N. Detection of methicillin and mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates using conventional and molecular methods: A descriptive study from a burns unit with high prevalence of MRSA. *J Clin Pathol* 2002; 55(10): 745-8.
- Hosseini SJ, Nazemi A, Hashemi M, Miri Nargesi M, Sharifi SA. Application of high resolution melting technique for detection of germ line single nucleotide polymorphisms in STK11 gene among patients with various gastrointestinal cancers. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2012; 21(4): 233-7. [In Persian].
- Haryono SJ, Datasena IGB, Hariadi A, Mulyarahardj R. High resolution melting (HRM) analysis for genetic changes in BRCA1/2 gene. *Supplement J Med Sci* 2016; 48(4): 26.
- Chernukha IM, Minaev MY, Kurbakov KA, Bataeva DS. Detection and identification of *S. carnosus* in starter cultures using real time PCR and subsequent HRM analysis of amplification products. *Procedia Food Science* 2015; 5: 38-41.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 27th ed. Wayne, PA: CLSI; 2017.
- Arabestani MR, Tahmasebi H, Zeyni B. Diagnostic value of melting curve analysis based on multiplex-real time PCR in identification of enterococci species. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2017; 26(145): 234-47. [In Persian].
- Driscoll DG, Young CL, Ochsner UA. Transient loss of high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* due to MupA polymorphism. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(6): 2247-8.
- Simor AE, Stuart TL, Louie L, Watt C, Ofner-Agostini M, Gravel D, et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(11): 3880-6.
- Palepou MF, Johnson AP, Cookson BD, Beattie H, Charlett A, Woodford N. Evaluation of disc diffusion and Etest for determining the susceptibility of *Staphylococcus aureus* to mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(5): 577-83.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* 2016; 4(2).
- Hershberg R, Petrov DA. Evidence that mutation is universally biased towards AT in bacteria. *PLoS Genet* 2010; 6(9): e1001115.

22. Bratchikov M, Mauricas M. Development of a multiple-run high-resolution melting assay for *Salmonella* spp. genotyping HRM application for *Salmonella* spp. subtyping. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71(3): 192-200.
23. Carbonell P, Turpin MC, Torres-Moreno D, Molina-Martinez I, Garcia-Solano J, Perez-Guillermo M, et al. Comparison of allelic discrimination by dHPLC, HRM, and TaqMan in the detection of BRAF mutation V600E. *J Mol Diagn* 2011; 13(5): 467-73.

Identification of Gene Mutation Patterns Obtained from Resistance to Mupirocin in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Clinical Strains, Using High-Resolution Melting (HRM) Method

Hamed Tahmasbi¹, Sanaz Dehbashi², Mohammad Reza Arabestani³

Original Article

Abstract

Background: Effective antibiotics on the translation pathway, such as mupirocin, may cause gene mutations in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in long-term. Using high-sensitivity methods plays an important role in identifying these bacteria. Our goal was to identify these mutations using high-resolution melting (HRM) curve of DNA analysis.

Methods: Resistance to mupirocin was identified using disc microdilution plate method in according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline. mupA gene amplification in the isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus was done using polymerase chain reaction (PCR). Then, analysis was performed using StepOne Software and HRM software. Sequencing was used as gold-standard method for confirming of the results.

Findings: Out of 162 Staphylococcus aureus isolates, 83 (51.32%) were methicillin resistant. Among methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates, 47 (52.80 %) showed high level resistance to mupirocin carrying mupA. The most and lowest resistance was observed for penicillin (79.62%) and ceftazidime (6.17%), respectively. Moreover, all of multi-drug resistant (MDR) isolates were mupirocin resistant, too. Among mupirocin-resistant Staphylococcus aureus, wound samples were the most prevalent. Besides, isolates obtained from wound and blood demonstrated the highest mutation in A and G bases. Meaningful association was observed between the type of clinical sample and mutation rate, and resistance to mupirocin and methicillin ($P < 0.05$).

Conclusion: Mupirocin-derived gene mutations provide multi-drug resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus.

Keywords: Mupirocin, Methicillin resistance, Staphylococcus aureus, Mutation, DNA melting

Citation: Tahmasbi H, Dehbashi S, Arabestani MR. **Identification of Gene Mutation Patterns Obtained from Resistance to Mupirocin in Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Clinical Strains, Using High-Resolution Melting (HRM) Method.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 403-10.

1- Department of Microbiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2- Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- Associate Professor, Brucellosis Research Center AND Department of Microbiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Corresponding Author: Mohammad Reza Arabestani, Email: mohammad.arabestani@gmail.com

مقایسه‌ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و عملکرد زانو در مبتلایان به استئوآرتریت

معصومه بیات^۱، سید احمد رئیس‌السادات^۲، کتابون میرزاخانی^۳، مهسا عدیلی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استئوآرتریت، یکی از علل اصلی ناتوانی، درد مزمن و از دست دادن عملکرد می‌باشد. تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی، سال‌ها به عنوان درمان استئوآرتریت استفاده شده است. به‌تازگی استفاده از داروی ضد التهاب غیر استروئیدی تزریقی کتورولاک جهت کاهش علائم مبتلایان به استئوآرتریت، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است که باید بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۳۸ بیمار به صورت تصادفی در گروه اول (۱۹ بیمار) با تزریق داخل مفصلی ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک و گروه دوم (۱۹ بیمار) با تزریق داخل مفصلی ۴۰ میلی‌گرم تریامسینولون قرار گرفتند. داده‌های مورد نیاز با استفاده از معیار Visual analogue scale (VAS)، ترجمه‌ی فارسی معتبر شده‌ی پرسش‌نامه‌های (WOMAC) Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index و Lequesne جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: در پیگیری یک و سه ماهه، تریامسینولون در کاهش VAS و تمام حوزه‌های WOMAC و Lequesne مؤثر بود؛ در حالی که کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد تأثیر داشت. تفاوت معنی‌داری بین این دو دارو ۱ ماه پس از تزریق مشاهده شد، اما تریامسینولون اثرات بیشتری را در کاهش درد نشان داد ($P = 0/008$). در پیگیری ۳ ماهه، دو دارو تفاوت چندانی در کاهش درد با هم نداشتند و نسبت تأثیرگذاری آن‌ها مشابه یکدیگر بود ($P = 0/712$).

نتیجه‌گیری: کتورولاک می‌تواند باعث کاهش قابل توجه درد در استئوآرتریت زانو شود، اما با توجه به اثرات کم آن بر وضعیت عملکردی بیماران، کاربرد آن باید به موارد منع مصرف یا امتناع بیمار از تزریق کورتیکواستروئید محدود گردد.

واژگان کلیدی: استئوآرتریت زانو، تزریق داخل مفصلی، تریامسینولون، کتورولاک

ارجاع: معصومه بیات، رئیس‌السادات سید احمد، میرزاخانی کتابون، عدیلی مهسا. مقایسه‌ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و

عملکرد زانو در مبتلایان به استئوآرتریت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۴۱۸-۴۱۱

(TENS یا Transcutaneous electrical nerve stimulation)

(۷)، درمان‌های دارویی مانند استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیر

استروئیدی (NSAIDs یا Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

و تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی (۸)، Platelet-rich plasma

(PRP) (۹)، Plasma rich in growth factors (PRGF) (۱۰) و

اوزون درمانی (۱۱) می‌باشد.

کورتیکواستروئیدها در مراحل اولیه از طریق مهار آنزیم

فسفولیپاز A2 عمل می‌کنند. این آنزیم در فرایند تولید شاخص‌های

التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و ایتنرلوکین ۱ و ۶ دخیل

است و علاوه بر حساس کردن گیرنده‌های آوران درد نسبت به

مقدمه

استئوآرتریت، یکی از علل اصلی ناتوانی، درد و از دست دادن

عملکرد (۱) و شایع‌ترین فرم بیماری مفصل و جزء ده علت اول

ناتوانی در جهان می‌باشد. با افزایش سن جمعیت و چاقی،

استئوآرتریت مشکل بزرگی در سلامت جامعه همراه با بار مالی زیاد

برای اقتصاد جهانی شده است (۲).

از جمله درمان‌های غیر دارویی استئوآرتریت می‌توان به کاهش

وزن (۳) و ورزش (۴) که در تمام بیماران مبتلا به استئوآرتریت

توصیه می‌شود، اشاره نمود. سایر درمان‌ها شامل طب سوزنی (۵)،

فیزیوتراپی (۶)، تحریک الکتریکی اعصاب از طریق پوست

۱- استادیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی و مرکز توسعه و تحقیقات بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دستیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: mahsaadili@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهسا عدیلی

مطالعه و آنالیزور کورسازی شده بودند). معیارهای ورود به پژوهش شامل تشخیص استئوآرتروز زانو بر اساس ملاک‌های American College of Rheumatology (ACR)، عدم پاسخ به درمان‌های غیر دارویی و دارویی خوراکی طی سه ماه گذشته، تخریب غضروف مفصلی با درجه‌ی ۲ و ۳ (بر اساس مقیاس Kellgren-Lawrence) در بررسی رادیولوژیک و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) کمتر از ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. هرگونه تزریق مفصلی، عمل جراحی زانو و یا فیزیوتراپی زانو طی سه ماه اخیر، ابتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند آرتروز روماتوئید، آلرژی و افزایش حساسیت به داروهای مورد استفاده در مطالعه و عدم تمایل به شرکت در پژوهش نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

در مجموع، ۳۸ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو به روش نمونه‌گیری تصادفی بلوکی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول بیماران تحت درمان با یک نوبت تزریق داخل مفصلی کتورولاک (۳۰ میلی‌گرم) و ۱ سی‌سی لیدوکائین دو درصد و در گروه دوم بیماران تحت درمان با یک نوبت تزریق داخل مفصلی تریامسینولون (۴۰ میلی‌گرم) و ۱ سی‌سی لیدوکائین دو درصد قرار گرفتند. تزریق داروها با سوزن ۲۲G با رویکرد Lateral Midpatella در حالت زانوی صاف انجام گرفت. برای هر دو گروه شرکت‌کننده ورزش درمانی تجویز شد. پروتکل ورزش درمانی به صورت ورزش‌های (ایزومتریک چند زاویه‌ای) Multi-angle isometric عضلات اطراف زانو و کشش عضلات همسترینگ به صورت سه بار در روز و هر حرکت ۱۰ مرتبه به مدت ۱۰ ثانیه بود که پس از یک ماه به تدریج ورزش‌های (ایزوتونیک زنجیره بسته) Closed chain-isotonic نیز شروع گردید.

جهت بررسی وضعیت بیماران از نظر درد، خشکی و عملکرد مفصل، از پرسش‌نامه Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)، مقیاس Lequesne و معیار Visual analogue scale (VAS) استفاده شد. روایی و پایایی پرسش‌نامه‌ی فارسی WOMAC توسط افتخار سادات و همکاران مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (۲۰). این ابزار شامل پنج سؤال در مورد شدت درد (صفر تا ۲۰)، دو سؤال در مورد میزان خشکی مفصل (صفر تا ۸) و ۱۷ سؤال در مورد محدودیت‌های عملکردی (صفر تا ۶۸) بیماران می‌باشد که به هر سؤال از صفر تا چهار امتیاز داده می‌شود و مجموع امتیاز کمتر به معنای درد کمتر و عملکرد بهتر است. بنابراین، امتیاز کلی پرسش‌نامه‌ی مذکور از صفر تا ۹۶ متغیر می‌باشد. روایی و پایایی پرسش‌نامه‌ی فارسی Lequesne در مطالعه‌ی ندریان و همکاران تأیید گردید (۲۱). این پرسش‌نامه از ۵ سؤال در مورد میزان درد (۳ سؤال امتیاز صفر تا دو و ۲ سؤال امتیاز

تخریقات مکانیکی و دیگر محرک‌ها، باعث آزادسازی آنزیم‌های تخریبی مانند کلاژنازها و استروملیزین می‌شود و در فرایند التهابی تخریب غضروف دخیل می‌باشد (۱۴-۱۲).

از جمله عوارض کوتاه مدت کورتیکواستروئیدها (کورتون) می‌توان به آتروفی و دیپگماناسیون پوست محل تزریق، تشدید التهاب در منطقه‌ی تزریق شده به علت واکنش به کورتیکواستروئید و در نتیجه، افزایش درد اشاره کرد. تزریق کورتیکواستروئیدها در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند باعث افزایش قند خون شود. در مجموع، کورتیکواستروئید داخل مفصلی به طور گسترده در کنترل استئوآرتروز علامت‌دار به کار می‌رود، اگرچه باید از استفاده‌ی مکرر آن به علت افزایش بروز عفونت مفصلی و اثرات مضر مکانیکی همچون تخریب و از دست دادن الاستیسیته‌ی غضروف پرهیز گردد (۱۶-۱۵).

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی خوراکی و موضعی از مدت‌ها قبل جهت درمان استئوآرتروز زانو استفاده می‌شده است. به‌تازگی تزریق داخل مفصلی داروی ضد التهابی غیر استروئیدی کتورولاک مورد توجه قرار گرفته است که عوارض داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی خوراکی را ندارد. در برخی مطالعات انجام شده، این دارو اثرات مشابهی با کورتیکواستروئید داشته است، اما در عین حال عوارض ناشی از کورتیکواستروئیدها و محدودیت در تعداد تزریق در سال را ندارد (۱۸-۱۷). این دارو از طریق کاهش غلظت موضعی مواد شیمیایی آلوژنیک که در بافت محیطی آسیب دیده فعال می‌شود، حساسیت گیرنده‌های درد محیطی را کاهش می‌دهد. بنابراین، کتورولاک می‌تواند اثرات ضد التهابی و کاهش درد بهتری داشته باشد (۱۹).

با توجه به کم بودن مطالعات در زمینه‌ی اثربخشی تزریق داخل مفصلی کتورولاک در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو، هدف از انجام پژوهش حاضر، مقایسه‌ی اثرات درمانی دو داروی کورتیکواستروئید و کتورولاک بود تا بتوان نتایج قابل استنادی مبنی بر مؤثر بودن کتورولاک در کنترل و کاهش درد و التهاب ناشی از استئوآرتروز ارائه نمود و نتایج به دست آمده راهنمای مناسبی برای پزشکان و بیماران در انتخاب درمان مناسب به خصوص در بیمارانی که محدودیت یا ترس و نگرانی در استفاده از کورتیکواستروئید را دارند، باشد.

روش‌ها

در این تحقیق دو سوکور که در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان مهدیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد، از افراد ۴۵ تا ۷۵ ساله‌ی مبتلا به استئوآرتروز زانو دعوت به عمل آمد (افراد مورد

و پیش از اجرای پژوهش، پروتکل انجام آن توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد بررسی و تأیید قرار گرفت و در IRCT با شماره‌ی 2017041633000N2 ثبت شد. تمام مراحل انجام طرح برای بیماران شرکت‌کننده توضیح داده شد و بیماران با رضایت و آگاهانه در مطالعه شرکت نمودند. کلیه‌ی اطلاعات بیماران محرمانه بود و در اختیار هیچ فرد حقیقی یا حقوقی قرار نگرفت. هیچ‌گونه هزینه‌ای جهت انجام پژوهش به بیماران تحمیل نشد. لازم به ذکر است که یکی از بیماران گروه کتورولاک پس از پیگیری یک ماهه به دلیل تزریق هیالورونیک اسید از مطالعه خارج شد.

یافته‌ها

طی ماه‌های شهریور تا آذر سال ۱۳۹۵، از بین ۱۰۶ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو، ۸۶ بیمار جهت تزریق داخل مفصلی انتخاب و بر اساس معیارهای ورود و خروج، ۳۸ بیمار به فرایند تصادفی‌سازی وارد شدند و به صورت تصادفی در دو گروه تریامسینولون (۱۹ نفر) و کتورولاک (۱۹ نفر) قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران، 70 ± 6.5 سال بود. ۴ نفر (۱۰/۵ درصد) از مشارکت‌کنندگان را مردان و ۳۴ نفر را زنان (۸۹/۵ درصد) تشکیل دادند. میانگین BMI محاسبه شده‌ی نمونه‌ها، 23 ± 3.2 کیلوگرم بر مترمربع و درجه‌ی استئوآرتریت در ۱۸ بیمار (۴۷/۴ درصد)، ۲ و در ۲۰ بیمار (۵۲/۶ درصد) برابر با ۳ بود.

بر اساس داده‌های جدول ۱، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن، BMI، مدت زمان درد، جنسیت، زانوی درگیر و درجه‌ی استئوآرتریت مشاهده نشد و این امر نشان می‌دهد که جمعیت مورد بررسی به صورت همگن بین دو گروه تقسیم شده بود.

صفر تا ۱)، ۲ سؤال در مورد حداکثر میزان راه رفتن (۱ سؤال امتیاز صفر تا ۵ و ۱ سؤال امتیاز صفر تا ۲) و ۴ سؤال در مورد فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی (امتیاز صفر تا دو) تشکیل شده است.

این ارزیابی‌ها در تمام بیماران پیش از درمان و همچنین، در فواصل ۴ و ۱۲ هفته پس از تزریق انجام گرفت. در هر یک از جلسات پیگیری نیز از بیماران درخواست شد تا میزان رضایت خود از روش درمانی را بر اساس مقیاسی از ۱ تا ۵ نمره‌دهی نمایند (۱ = بسیار ضعیف، ۲ = ضعیف، ۳ = متوسط، ۴ = خوب و ۵ = بسیار خوب).

بر اساس تحقیقات قبلی (۲۲) و با استفاده از فرمول محاسبه‌ی حجم نمونه برای مطالعات آزمایشی تصادفی کنترل شده، جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها در دو گروه و با احتساب ضریب ۱۵ درصد ریزش نمونه‌ها برای پیگیری، ۳۸ بیمار وارد پژوهش شدند. توان مطالعه ۸۰ درصد و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

داده‌های مربوط به متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد و داده‌های مربوط به متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه و گزارش گردید. جهت ارزیابی ارتباط میان متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 و در صورت لزوم از آزمون Fisher exact استفاده شد. ارتباط میان متغیرهای کمی نیز در گروه‌های دوتایی و چندتایی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های t و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل گردید.

در تمام مراحل اجرای طرح، اصول اساسی بیانیه‌ی Helsinki (اصول اخلاقی در پژوهش‌های پزشکی بر روی انسان) رعایت گردید.

جدول ۱. تفاوت‌های بین دو گروه از نظر متغیرهای اولیه‌ی بررسی شده

مقدار P	گروه		متغیر
	کتورولاک	تریامسینولون	
۰/۶۱۷	۵۹/۹ ± ۸/۶	۶۱/۱ ± ۵/۰	سن (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۸۴	۳۱/۱ ± ۳/۳	۲۹/۴ ± ۳/۱	BMI (کیلوگرم بر مترمربع) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۲۹	۳/۲ ± ۲/۶	۴/۳ ± ۱/۹	مدت درد (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۶۰۴	۱۸ (۹۴/۷)	۱۶ (۸۴/۲)	جنسیت [تعداد (درصد)]
	۱ (۵/۳)	۳ (۱۵/۸)	زن مرد
۰/۳۹۶	۹ (۴۷/۴)	۵ (۲۶/۳)	سمت درگیر [تعداد (درصد)]
	۴ (۲۱/۱)	۵ (۲۶/۳)	راست چپ
	۶ (۳۱/۶)	۹ (۴۷/۴)	هر دو
۰/۳۳۰	۱۱ (۵۷/۹)	۷ (۳۶/۸)	درجه‌ی استئوآرتریت [تعداد (درصد)]
	۷ (۴۲/۱)	۷ (۳۳/۲)	۲ ۳

BMI: Body mass index

جدول ۲. تغییرات متغیرهای بررسی شده به تفکیک دو گروه در زمان‌های ۱ و ۳ ماه پس از درمان

مقدار P	کتورولاک		تریامسینولون		تفاوت بین اندازه‌گیری‌ها
	میانگین ± انحراف معیار	مقدار P	میانگین ± انحراف معیار	مقدار P	
۰/۰۰۷	۱/۷ ± ۱/۲	< ۰/۰۰۱	۴/۳ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	VAS قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۲۳	۲/۹ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۳/۰ ± ۲/۷	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۱۴	۲/۹ ± ۱/۸	< ۰/۰۰۱	۶/۲ ± ۳/۳	< ۰/۰۰۱	WOMAC درد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۳۶	۳/۹ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۴/۸ ± ۳/۲	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۷۴	۱/۳ ± ۰/۹	< ۰/۰۰۱	۲/۶ ± ۲/۱	< ۰/۰۰۱	WOMAC خشکی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۶۵	۱/۸ ± ۰/۶	< ۰/۰۰۱	۲/۳ ± ۲/۳	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۱۱۱	۷/۸ ± ۳/۰	< ۰/۰۰۱	۱۷/۹ ± ۱۰/۸	< ۰/۰۰۱	WOMAC عملکرد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۲۳۷	۱۱/۰ ± ۳/۲	۰/۰۰۱	۱۲/۹ ± ۱۲/۱	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۸۱	۱۰/۸ ± ۵/۷	< ۰/۰۰۱	۲۷/۷ ± ۳/۸	< ۰/۰۰۱	WOMAC امتیاز کلی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۴۶	۱۴/۸ ± ۵/۳	< ۰/۰۰۱	۲۰/۲ ± ۱۶/۱	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۰۶	۱/۳ ± ۰/۹	< ۰/۰۰۱	۲/۹ ± ۱/۸	< ۰/۰۰۱	Lequesne درد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۰۳	۱/۶ ± ۱/۳	۰/۰۰۱	۲/۲ ± ۲/۱	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۵۴۲	۰/۷ ± ۰/۱	۰/۰۰۱	۰/۹ ± ۰/۶	۰/۰۰۱	Lequesne توانایی راه رفتن قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۹۶	۱/۳ ± ۰/۶	۰/۰۰۱	۱/۰ ± ۰/۴	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۵۹	۱/۱ ± ۰/۵	< ۰/۰۰۱	۲/۲ ± ۱/۳	< ۰/۰۰۱	Lequesne عملکرد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۷۲	۱/۷ ± ۰/۶	۰/۰۱۰	۱/۹ ± ۱/۲	۰/۰۱۰	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۸۸	۲/۲ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۵/۷ ± ۳/۲	< ۰/۰۰۱	Lequesne امتیاز کلی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۹۱	۳/۷ ± ۲/۶	۰/۰۰۱	۴/۴ ± ۳/۷	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان

VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

WOMAC و Lequesne مؤثر بود و بهبود قابل توجهی در وضعیت درد، خشکی مفصل، عملکرد و توانایی راه رفتن بیمار حاصل شد. میانگین VAS از $1/5 \pm 7/8$ در ابتدا به $2/4 \pm 3/5$ پس از ۱ ماه و $2/8 \pm 4/8$ پس از ۳ ماه رسید. امتیاز کلی WOMAC که در ابتدا $14/6 \pm 46/6$ گزارش گردید، به ترتیب $17/2 \pm 18/8$ و $18/9 \pm 26/4$ را بعد از ۱ و ۳ ماه نشان داد. امتیاز کلی Lequesne نیز از $3/4 \pm 12/3$ در ابتدا به $4/3 \pm 6/6$ و $4/8 \pm 8/6$ در پیگیری ۱ ماهه و ۳ ماهه کاهش یافت.

یافته‌های مربوط به میزان تغییرات هر یک از مؤلفه‌های شدت درد، خشکی، توانایی راه رفتن و عملکرد بیماران که با استفاده از معیار VAS و پرسش‌نامه‌های WOMAC و Lequesne ارزیابی شد، به تفکیک دو گروه در زمان‌های ۱ و ۳ ماه پس از درمان در جدول ۲ ارائه شده است. تفاوت‌های میان دو گروه از نظر مؤلفه‌های شدت درد، خشکی، توانایی راه رفتن و عملکرد در سه مقطع زمانی پیش از درمان، ۱ و ۳ ماه پس از درمان در جدول ۳ آمده است. بر اساس یافته‌های جدول ۲، تریامسینولون در حوزه‌ی VAS،

جدول ۳. تفاوت‌های بین دو گروه از نظر متغیرهای بررسی شده در زمان‌های مختلف ارزیابی

مقدار P	گروه		استئوآرتروز زانو
	کتورولاک	تریامسینولون	
۰/۱۵۲	۷/۰ ± ۱/۸	۷/۸ ± ۱/۵	VAS (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۸	۵/۸ ± ۲/۷	۳/۵ ± ۲/۴	۱ ماه بعد از درمان
۰/۷۱۲	۵/۷ ± ۳/۳	۴/۸ ± ۲/۸	۳ ماه بعد از درمان
۰/۴۵۱	۹/۳ ± ۳/۱	۱۰/۱ ± ۲/۹	WOMAC (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۹	۷/۵ ± ۴/۰	۳/۹ ± ۴/۰	۱ ماه بعد از درمان
۰/۲۱۲	۷/۳ ± ۵/۴	۵/۹ ± ۴/۳	۳ ماه بعد از درمان
۰/۶۶۷	۵/۷ ± ۱/۴	۵/۵ ± ۱/۶	Lequesne (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۱	۴/۸ ± ۱/۶	۲/۶ ± ۱/۹	۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۹۵	۴/۴ ± ۱/۶	۳/۵ ± ۲/۵	۳ ماه بعد از درمان

VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

با این که کتورولاک و تریامسینولون هر دو در کاهش درد مؤثر بودند، اما در بازه‌ی کوتاه مدت پس از به کارگیری آن‌ها، تریامسینولون تأثیر بیشتری را نشان داد و در طولانی مدت تأثیر آن‌ها مشابه یکدیگر شده بود.

بحث

با توجه به عوارض مختلف روش‌های موجود جهت درمان استئوآرتريت، یافتن درمان‌های جایگزین همیشه مسأله‌ی مهمی بوده است. یکی از درمان‌های جدید پیشنهاد شده، تزریق داخل مفصلی کتورولاک می‌باشد که اثرات و عوارض آن باید مورد بررسی قرار گیرد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد که بیشترین تأثیر کتورولاک بر درد بیماران می‌باشد که به طور معنی‌داری اثر آن نسبت به تریامسینولون در ماه اول کمتر است، اما در پیگیری ۳ ماهه اثرات مشابهی دارند. ضمن این که کتورولاک سبب بهبودی در توانایی راه رفتن و عملکرد نشد.

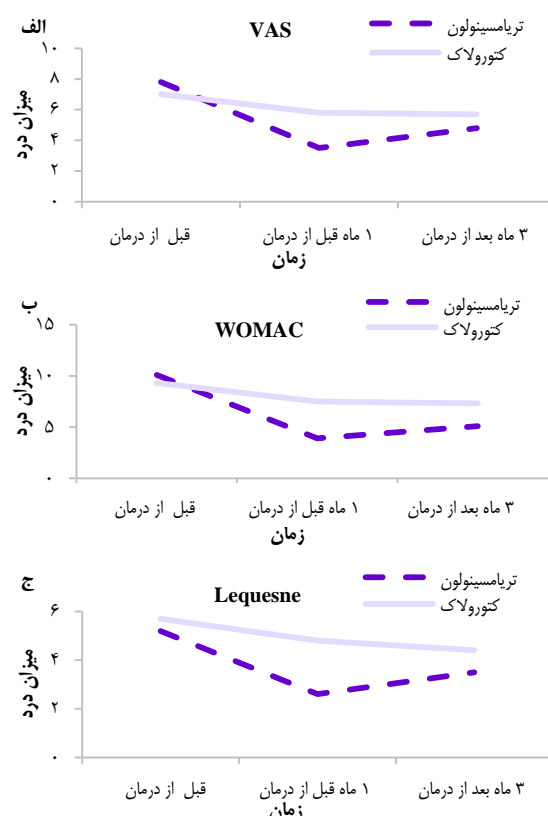
در تحقیق Melville که در آکادمی درد آمریکا انجام گرفت، ۳۵ بیمار مبتلا به استئوآرتريت زانو با میانگین سن ۵۲ سال در یک پژوهش دو سوکور جهت انجام تزریق داخل مفصلی با کتورولاک یا کورتیکواستروئید تحت سونوگرافی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران ۱۶ مرد و ۲۰ زن بودند. میانگین VAS در هر دو گروه به طور چشمگیری دو هفته پس از تزریق کاهش یافت و این کاهش در هر دو گروه تا ۲۴ هفته‌ی بعد باقی ماند. علاوه بر این، شاخص WOMAC برای کتورولاک از ۴۹ به ۵۳ و برای کورتیکواستروئید از ۵۳ به ۶۸ افزایش پیدا کرد. Melville بیان کرد که کتورولاک جایگزین مناسبی برای بیماران مبتلا به استئوآرتريت می‌باشد (۲۲) که این یافته با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو بود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق داخل مفصلی کتورولاک، بیشترین تأثیر را در حوزه‌ی کاهش درد بیماران مبتلا به استئوآرتريت زانو بر اساس معیارهای VAS، WOMAC و Lequesne دارد؛ در حالی که کتورولاک هیچ‌گونه اثری در بهبود عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران در دوره‌های ۱ و ۳ ماهه‌ی پس از درمان نداشت. بنابراین، به نظر نمی‌رسد که کتورولاک بتواند جایگزین مناسبی برای کورتیکواستروئید باشد و فقط می‌توان از آن جهت کاهش درد بیماران در صورت منع مصرف کورتیکواستروئید استفاده کرد.

Park و همکاران با انجام یک پژوهش گذشته‌نگر، به بررسی ۹۸ بیمار با تشخیص استئوآرتريت لگن پرداختند که تحت تزریق داخل مفصلی تحت سونوگرافی کتورولاک یا کورتیکواستروئید قرار گرفتند. ۵۰ بیمار تریامسینولون با لیدوکائین ۰/۵ درصد و ۴۸ بیمار کتورولاک با لیدوکائین ۰/۵ درصد دریافت کردند. آن‌ها به این نتیجه دست یافتند که

یافته‌ها نشان داد که کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد تأثیر داشت و در سایر حوزه‌های خشکی مفصل، عملکرد و توانایی راه رفتن بیمار چندان مؤثر نبود و پاسخ‌های معنی‌داری حاصل نشد.

بر اساس داده‌های جداول ۲ و ۳، تریامسینولون و کتورولاک در حوزه‌ی VAS و حوزه‌ی درد WOMAC و Lequesne تأثیرات معنی‌داری طی پیگیری‌های ۱ و ۳ ماهه نداشتند؛ به طوری که تفاوت این دو دارو در پیگیری ۱ ماهه معنی‌دار بود و تریامسینولون اثرات بیشتری را در کاهش درد نشان داد ($P = ۰/۰۰۸$)، اما در پیگیری ۳ ماهه تفاوت چندان با هم نداشتند و نسبت تأثیرگذاری آن‌ها مشابه یکدیگر بود ($P = ۰/۷۱۲$).

میانگین امتیاز رضایت بیماران در گروه تریامسینولون پس از ۱ ماه به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۱$) ($۲/۸ \pm ۱/۲$) در مقایسه با $۰/۹ \pm ۴/۲$)، اما در پیگیری ۳ ماهه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۱۴۹$) ($۲/۸ \pm ۱/۲$) در مقایسه با $۱/۲ \pm ۲/۸$) و در هیچ یک از بیماران نیز عوارضی مشاهده نشد. مقایسه‌ی میانگین نتایج پیگیری‌های ۱ و ۳ ماهه در مجموع سه حوزه‌ی درد در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین درد در زمان‌های مختلف مطالعه در دو گروه با استفاده از معیارهای VAS (الف)، WOMAC (ب) و Lequesne (ج)
 VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

مبتلا به استئوآرتروز انجام داد و شواهد قانع کننده‌ای از اثرات این دارو و استفاده از آن به دست آورد.

با توجه به این که کتورولاک در مقایسه با تریامسینولون اثرات کمتری دارد، شاید این فرضیه مطرح گردد که این تأثیرات کم به دلیل اثر دارونمای تزریق داخل مفصلی باشد. با توجه به این که در پژوهش‌های قبلی، تزریق کتورولاک اثرات مشابهی با کورتیکواستروئید داشته است و آن را حتی جایگزین مناسبی جهت کورتیکواستروئید دانسته‌اند، این فرضیه کم‌رنگ‌تر می‌شود. ضمن این که در مطالعه‌ی حاضر کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد اثرگذار بود؛ در حالی که انتظار می‌رفت اگر اثر دارونما مطرح باشد، باید بر تمام حوزه‌های بررسی شده تأثیر بگذارد. با این حال، جهت بررسی دقیق‌تر این مسأله می‌توان از گروه شاهد تزریق نرمال سالین داخل مفصلی استفاده نمود که البته از نظر اخلاق پزشکی صحیح نمی‌باشد. این امر می‌تواند منجر به تعارض با نتایج تحقیقات قبلی شود. در پژوهش Park و همکاران مفصل ران بررسی گردید (۱۸)؛ در حالی که مطالعه‌ی حاضر به بررسی مفصل زانو پرداخت که این نیز یکی از دلایل متفاوت بودن نتایج دو تحقیق می‌باشد. در مجموع، برای مقایسه‌ی دقیق‌تر اثربخشی این دو دارو، انجام مطالعات بیشتر با تعداد نمونه‌ی بزرگ‌تر پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری تخصصی با شماره‌ی ۲۸۰، مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد که تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از سرکار خانم دکتر معصومه بیات و جناب آقای دکتر سید احمد رئیس‌السادات که شرایط لازم برای انجام این پژوهش را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از تمام مشارکت‌کنندگانی که در انجام مطالعه همکاری کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

Harris hip score (HHS) و Numerical verbal score در ۳، ۱ و ۶ ماه پس از تزریق در هر دو گروه بهبود داشت. همچنین، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در این دو شاخص مشاهده نشد. از نظر میزان موفقیت نیز اختلاف چشمگیری بین دو گروه در ۳، ۱ و ۶ ماه پس از تزریق وجود نداشت. بر این اساس، درمان استئوآرتروز لگن با تزریق داخل مفصلی کتورولاک به اندازه‌ی تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید مؤثر می‌باشد (۱۸). در تحقیق Park و همکاران این گونه نتیجه‌گیری شد که هر دو دارو اثرات مشابهی در معیارهای بررسی شده داشته‌اند و کتورولاک به اندازه‌ی کورتیکواستروئید مؤثر بوده است (۱۸)؛ در حالی که در بررسی‌های انجام شده، کتورولاک تنها در کاهش درد تأثیرگذار بوده و در عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران اثری نداشته است. بنابراین، نمی‌توان مدعی شد که کتورولاک جایگزین مطلوبی برای کورتیکواستروئید می‌باشد و فقط می‌توان از آن جهت کاهش درد بدون انتظار اثر بر روی بهبود وضعیت عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران، استفاده کرد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که کتورولاک نمی‌تواند جایگزین مناسبی برای تریامسینولون باشد و کورتیکواستروئیدها هنوز درمان انتخابی بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو می‌باشد. با این حال، در موارد منع مصرف یا امتناع بیمار از مصرف کورتیکواستروئید، تزریق کتورولاک به عنوان یک جایگزین در نظر گرفته می‌شود که اثر اصلی آن بر کاهش درد بیمار است.

یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر، فقدان گروه شاهد مناسب جهت بررسی اثرات درمانی تزریق داخل مفصلی کتورولاک بود. در این تحقیق به بررسی مقایسه‌ی اثر کتورولاک با تریامسینولون که اثرات درمانی اثبات شده‌ای در بیماران مبتلا به استئوآرتروز دارند و جزء راهنماهای درمان استئوآرتروز است، پرداخته شد. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با گروه هدف ورزش درمانی به همراه تزریق داخل مفصلی کتورولاک و گروه شاهد ورزش درمانی صورت گیرد تا بتوان بررسی دقیق‌تری بر روی اثرات کتورولاک داخل مفصلی در بیماران

References

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: A review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2): 91-7.
2. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 1-28.
3. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116(7): 535-9.
4. Talbot LA, Gaines JM, Ling SM, Metter EJ. A home-based protocol of electrical muscle stimulation for quadriceps muscle strength in older adults with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003; 30(7): 1571-8.
5. Gong C, Liu W. Acupuncture for knee osteoarthritis. *International Journal of Clinical Acupuncture* 2017; 26(1): 52-72.
6. van Minnen JH. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee—A randomized, controlled trial. *Manuelletherapie* 2007; 11(01): 37.
7. Zizic TM, Hoffman KC, Holt PA, Hungerford DS,

- O'Dell JR, Jacobs MA, et al. The treatment of osteoarthritis of the knee with pulsed electrical stimulation. *J Rheumatol* 1995; 22(9): 1757-61.
8. Ausiello JC, Stafford RS. Trends in medication use for osteoarthritis treatment. *J Rheumatol* 2002; 29(5): 999-1005.
 9. Raeissadat SA, Babae M, Rayegani SM, Hashemi Z, Hamidieh AA, Mojgani P, et al. An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Sci OA* 2017; 3(4): FSO231.
 10. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ahangar AG, Abadi PH, Mojgani P, Ahangar OG. Efficacy of intra-articular injection of a newly developed Plasma Rich in Growth Factor (PRGF) versus hyaluronic acid on pain and function of patients with knee osteoarthritis: A single-blinded randomized clinical trial. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2017; 10: 1179544117733452.
 11. Raeissadat S, Rayegani S, Moridnia M, Rahimi Dehgolan S. AB1246-HPR? Intra articular ozone or hyaluronic acid injection: which one is superior in patients with knee osteoarthritis? a 6-month randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(Suppl 2): 1547-18.
 12. Belcher C, Fawthrop F, Bunning R, Doherty M. Plasminogen activators and their inhibitors in synovial fluids from normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis knees. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(4): 230-6.
 13. Kontinen YT, Kempainen P, Segerberg M, Hukkanen M, Rees R, Santavirta S, et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 1994; 37(7): 965-82.
 14. Creamer P. Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: Do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 1997; 56(11): 634-6.
 15. Koehler BE, Urowitz MB, Killinger DW. The systemic effects of intra-articular corticosteroid. *J Rheumatol* 1974; 1(1): 117-25.
 16. Neustadt DH. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA* 1981; 246(8): 835-6.
 17. Lee SC, Rha DW, Chang WH. Rapid analgesic onset of intra-articular hyaluronic acid with ketorolac in osteoarthritis of the knee. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011; 24(1): 31-8.
 18. Park KD, Kim TK, Bae BW, Ahn J, Lee WY, Park Y. Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study. *Skeletal Radiol* 2015; 44(9): 1333-40.
 19. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 80(6): 1154-7.
 20. Eftekhari-Sadat B, Niknejad-Hosseini SH, Babaei-Ghazani A, Toopchizadeh V, Sadeghi H. Reliability and validity of Persian version of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index in knee osteoarthritis. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine* 2015; 3(3): 170-7.
 21. Nadrian H, Moghimi N, Nadrian E, Moradzadeh R, Bahmanpour K, Iranpour A, et al. Validity and reliability of the Persian versions of WOMAC Osteoarthritis Index and Lequesne Algofunctional Index. *Clin Rheumatol* 2012; 31(7): 1097-102.
 22. Melville NA. Ketorolac Similar to Corticosteroid for Knee Osteoarthritis. *Medscape* [Online]. [cited 2015 Mar 30]; Available from: URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/842237>

A Comparison between the Efficacy of Intra-articular Injections of Ketorolac and Triamcinolone in Patients with Knee Osteoarthritis

Masumeh Bayat¹, Seyed Ahmad Raeissadat², Katayon Mirzakhani³, Mahsa Adili³

Original Article

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) is one of the main causes of chronic pain in worldwide. Intra-articular corticosteroid injection has been routinely used for symptom control in patients with osteoarthritis. Some possible complications have limited its repeated application. Recently, intra-articular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), namely ketorolac, has drawn major attention which should be further assessed.

Methods: In this double-blind clinical trial study, 38 patients randomly assigned into two equal groups of case with single intra-articular injection of 30 mg ketorolac and control with single intra-articular injection of 40 mg triamcinolone. Required data were gathered via visual analogue scale (VAS), and validated Persian translations of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) and Lequesne questionnaires.

Findings: In one and three months follow up, triamcinolone was effective in pain reduction, joint stiffness, function, and walking ability. Ketorolac was effective only in the pain domain of questionnaires. In One month, triamcinolone showed a considerably better pain reduction effect than ketorolac ($P = 0.008$). However, after 3 months, both methods were equally effective in pain reduction ($P = 0.712$).

Conclusion: Ketorolac can cause significant pain reduction in knee osteoarthritis, but considering its minimal effects on patients' functional status, its application should be limited to cases with contraindications or patient refusal to corticosteroid injection.

Keywords: Osteoarthritis, Intra-articular injection, Triamcinolone, Ketorolac

Citation: Bayat M, Raeissadat SA, Mirzakhani K, Adili M. A Comparison between the Efficacy of Intra-articular Injections of Ketorolac and Triamcinolone in Patients with Knee Osteoarthritis. J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 411-8.

1- Assistant Professor, Deptment of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine AND Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Physical Medicine and Rehabilitation Research Center AND Clinical Research Development Center, Shahid Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Resident, Deptment of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine AND Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mahsa Adili, Email: mahsaadili@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 36, No. 476, 4th Week June 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:

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

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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