

مقاله های پژوهشی

- طراحی و ساخت فانتوم انسان نما با استفاده از سی تی اسکن یک بیمار خاص برای استفاده در مطالعات دزیمتری سی تی اسکن ۱۲۵
 زهرا علیرضایی، دکتر کیوان جباری، دکتر محمدباقر توکلی، توحید دهقانی، دکتر هدا مهدوی
- بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پستان ۱۳۴
 سمیه نجفی درچه، دکتر منوچهر توسلی، دکتر سیمین همتی، فروزان صفری
- بررسی تأثیر افزودن باکلوفن در درمان بیماران با ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان ۱۴۴
 مهسا فروغی، دکتر اکبر ارجمندپور، دکتر احمد سبحانی
- بررسی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در اعمال جراحی Palmar Graft و V-Y Plasty در بازه ۶ ماهه ۱۵۲
 دکتر محمد دهقانی، امیر حسین اکبر پور، محمد علی کوفه، شقایق دهقانی

مقاله مروری

- بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان ها ۱۶۰
 زهرا عرب بافرانی، دکتر داریوش شهبازی گهرویی

Original Articles

- Design and Construction of Anthropomorphic Phantom, Using a CT-Scan of a Particular Patient for CT-Scan Dosimetry Studies 133
 Zahra Alirezaei, Keyvan Jabbari PhD, Mohammad Bagher Tavakkoli PhD, Tohid Dehghani, Hoda Mahdavi MD
- The Study of TAAAA Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Breast Cancer 143
 Somaye Najafi-Dorche, Manoochehr Tavassoli PhD, Simin Hemati MD, Forouzan Safari MSc
- Efficacy of Adding Baclofen to Treat Patients with Non-Erosive Reflux Disease Resistant to Treatment ... 151
 Mahsa Foroughi, Akbar Arjmandpour MD, Ahmad Sobhani MD
- The Effect of Two Surgery Methods of Finger Repair (Palmar Graft and V-Y Plasty) on the Improvement of Two-Point Discrimination 159
 Mohammad Dehghani MD, Amir Hossein Akbarpoor, Mohammad Ali Koofei, Shaghayegh Dehghani

Review Article

- Optical, Physical and Quantum Properties of Gold Nanoparticles and its Applications in Diagnosis and Treatment of Cancers 170
 Zahra Arab-Bafrani MSc, Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۲۳)، هفته سوم فروردین ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانتگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷ **دورنگار:** ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: <http://www.journals.mui.ac.ir/jims>

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **مقدمه و معرفی:** در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.
- ۸- **روش‌ها:** این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد. در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **بحث:** در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند.

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

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

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

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

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۱۲۵..... طراحی و ساخت فانوم انسان‌نما با استفاده از سی تی اسکن یک بیمار خاص برای استفاده در مطالعات دزیمتری سی تی اسکن.....
زهرا علیرضایی، دکتر کیوان جباری، دکتر محمدباقر توکلی، توحید دهقانی، دکتر هدا مهدوی
- ۱۳۴..... بررسی پلی‌مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پستان.....
سمیه نجفی درچه، دکتر منوچهر توسلی، دکتر سیمین همتی، فروزان صفری
- ۱۴۴..... بررسی تأثیر افزودن باکوفن در درمان بیماران با ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان.....
مهسا فروغی، دکتر اکبر ارجمندپور، دکتر احمد سبحانی
- ۱۵۲..... بررسی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در اعمال جراحی V-Y Plasty و Palmar Graft در بازه‌ی ۶ ماهه.....
دکتر محمد دهقانی، امیر حسین اکبر پور، محمدعلی کوفه، شقایق دهقانی

مقاله مروری

- ۱۶۰..... بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها.....
زهرا عرب بافرانی، دکتر داریوش شهبازی گهروی

طراحی و ساخت فانتوم انسان نما با استفاده از سی تی اسکن یک بیمار خاص برای استفاده در مطالعات دزیمتری سی تی اسکن

زهرا علیرضایی^۱، دکتر کیوان جباری^۲، دکتر محمدباقر توکلی^۳، توحید دهقانی^۱، دکتر هدا مهدوی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اندازه‌گیری دز ارگان در رادیولوژی تشخیصی و رادیوتراپی اهمیت بسیار زیادی دارد. به دلیل محدودیت اندازه‌گیری دز بر روی بیماران، بدین منظور از فانتوم‌های ساخته شده استفاده می‌شود. یکی از انواع مهم این فانتوم‌ها، فانتوم‌های انسان نما می‌باشد. این مقاله، گزارشی از ساخت یک فانتوم انسان نما، با هدف استفاده در مطالعات دزیمتری در سی تی اسکن است.

روش‌ها: برای ساخت این فانتوم، از چند ماده‌ی مختلف برای تطابق بافت نرم و استخوان استفاده شد. برای بافت نرم، پرسپکس و برای بافت استخوان سخت، از ترکیبی استفاده شد که پایه‌ی آن پلی‌یورتان بود. طراحی سه بعدی فانتوم با استفاده از نرم‌افزارهای بسیار دقیقی صورت گرفت؛ به طوری که، محل‌های آناتومیک به دقت با استفاده از سی تی اسکن بیمار بر روی فانتوم نهایی مدل سازی شد.

یافته‌ها: با استفاده از سی تی اسکن فانتوم، اعداد هانسفیلد برای ماده‌ی معادل بافت نرم و استخوان به کار برده شده در این فانتوم به دست آمد. اعداد هانسفیلد به دست آمده، تطابق خوبی با اعداد هانسفیلد بافت نرم و بافت استخوانی بدن انسان داشت.

نتیجه‌گیری: در این پروژه، طراحی فانتوم به صورتی ارائه شد که می‌توان با استفاده از آن، طراحی داخلی هر بیمار خاص را در یک فانتوم سه بعدی انجام و بازسازی کرد. روشی که برای ساخت این فانتوم استفاده شد، می‌تواند به طور کامل تر و گسترده‌تری در ساخت فانتوم‌های دیگر و نیز فانتوم کامل بدن مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: دزیمتری، سی تی اسکن، فانتوم انسان نما

ارجاع: علیرضایی زهرا، جباری کیوان، توکلی محمدباقر، دهقانی توحید، مهدوی هدا. طراحی و ساخت فانتوم انسان نما با استفاده از سی تی

اسکن یک بیمار خاص برای استفاده در مطالعات دزیمتری سی تی اسکن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۲۵-۱۳۳

تضعیف بافت‌های بدن برای مطالعات دزیمتری تابش فراهم می‌آورند (۳-۱). تفاوت فانتوم فیزیکی با فانتوم‌های یکنواخت این است که در فانتوم‌های فیزیکی محل‌های دریافت دز به طور دقیق با آناتومی بدن انسان مطابقت داده می‌شود، اما در فانتوم‌های یکنواخت تمام

مقدمه

فانتوم‌های انسان نما (Anthropomorphic) با مواد معادل بافت ساخته می‌شوند و تاکنون برای اهداف گوناگونی در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این فانتوم‌ها نمایش فیزیکی مناسبی را از آناتومی بدن و خواص

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دستیار، گروه رادیوتراپی و آنکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بخش‌ها ساده‌سازی شده‌اند و معادل با میانگین کل بافت‌ها در نظر گرفته می‌شوند (۴).

یکی از کاربردهای فانتوم‌های فیزیکی، تعیین مقدار عددی دز ارگان است که مزیت ویژه‌ای نسبت به روش‌های محاسباتی می‌باشد؛ چرا که در این حالت آگاهی دقیق از طیف انرژی فوتون یا هندسه‌ی تابش ضرورتی ندارد. زمانی که استفاده از تکنیک‌های اسکن اختصاصی (که مدل‌سازی آن‌ها مشکل است) مانند مدولاسیون اتوماتیک جریان تیوب در سی‌تی و کنترل اتوماتیک اکسپوزر در فلوروسکوپی در نظر گرفته می‌شود، این مسأله به طور ویژه‌ای مفید است (۵).

در بیشتر مطالعات مربوط به دز ارگان در تصویربرداری تشخیصی، از فانتوم‌های انسان‌نمایی مانند فانتوم RANDO یا ATOM که به صورت تجاری موجود است، استفاده می‌شود (۶-۸). به منظور فراهم آوردن جایگزین مناسبی برای آناتومی بدن این فانتوم‌های تجاری از سه ماده‌ی معادل که خواصی مشابه ریه، استخوان و بافت نرم دارند، استفاده می‌شود. فانتوم‌ها جهت دستیابی به موقعیت‌های ارگان برای قرارگیری دزیمترها، با برش‌هایی به ضخامت ۲/۵ سانتی‌متر به صورت آگزیال بر روی هم قرار گرفته‌اند. هرچند استفاده‌ی شایع از این فانتوم‌ها در تحقیقات کلینیکی به دلیل قیمت گزاف آن‌ها دارای محدودیت است (۹).

در استفاده و انتخاب مواد معادل بافت دو شاخص مهم باید در نظر گرفته شود. اولین مسأله این‌که بافتی که شبیه‌سازی می‌شود باید به طور دقیق مشخص گردد. بافت بدن انسان یکنواخت و یا همگن نیست. علاوه بر این، تفاوت بین افراد تا حدودی تعریف دقیق از ترکیب بافت را غیر ممکن می‌سازد. بدن

انسان شامل محدوده‌ای از بافت‌ها و ترکیبات تشکیل دهنده‌ی آن‌ها است. این ترکیبات از حجم ریه با چگالی کم (۰/۳) تا استخوان سخت که چگالی آن شش برابر بیشتر از بافت ریه است، متنوع می‌باشد. هنگامی که بافتی به صورت جداگانه متمایز نمی‌شود، اغلب آن را به عنوان ماهیچه‌ی عضلانی در نظر می‌گیرند که با روشی رسمی توسط ICRP (International Commission on Radiological Protection) متمایز شده است. شاخص دوم نوع تابش استفاده شده است. در واقع نوع تابش مشخص کننده‌ی پارامتر برهم‌کنش است (۱۰).

ماده (معادل بافت) جهت انتقال خطی (Linear transmission) پرتوی ایکس ممکن است معادل ضعیفی برای کاربردهای دزیمتری نوترون باشد. در مورد اول، عواملی مانند چگالی، عدد اتمی مؤثر و ضرایب تضعیف خطی فوتون شاخص‌های مهمی هستند؛ در حالی که برای دزیمتری نوترون ترکیب بنیادی با تأکید ویژه بر هیدروژن و نیتروژن دارای اهمیت می‌باشد. درباره‌ی نوترون‌های پرنانرژی، ترکیبات اکسیژن و کربن نسبی ماده‌ی معادل بافت قابل توجه است (۱۱).

هدف از انجام تحقیق حاضر، طراحی و ساخت فانتوم‌های انسان‌نما به منظور استفاده در اندازه‌گیری دز در تصویربرداری تشخیصی [به ویژه سی‌تی اسکن، CBCT (Cone-beam computed tomography) و پرتودرمانی] بود که در آن ساخت یک فانتوم سر و گردن با در نظر گرفتن ویژگی‌های بافت‌های مختلف مانند استخوان‌ها، دندان‌ها و بافت نرم واقع در ناحیه‌ی فک و دندان مد نظر قرار گرفت. مزیت فانتوم طراحی شده در مقایسه با فانتوم‌های

بررسی گردید. با توجه به ابعاد فک و چگونگی موقعیت دندان‌ها و سایر قسمت‌های اطراف فک، ساخت فانتوم با در نظر گرفتن قابلیت دزیمتری در این شرایط و در دو قسمت طراحی سر و طراحی فک ساخته شد. نظر به این که در تحقیق حاضر دز فک پایین، فک بالا و غدد بزاقی مورد نظر بود، فانتوم از چند بخش مختلف ساخته شده است که مشخصات هر یک از ساختارها و جنس آن‌ها (که بافت نرم و یا استخوان است) مطابقت داشته باشد. فانتوم مورد نظر در مطالعه‌ی حاضر از روی برش واقعی موجود از مقاطع آگزیال سی تی اسکن یک بیمار واقعی تهیه گردید. بنابراین ساختار آن به طور کامل مطابق با بدن انسان است و محل‌های دریافت کننده‌ی دز و بررسی شونده برای کیفیت موجود در تصویر دقیق خواهند بود.

پرسپکس به عنوان ماده‌ی جایگزین بافت نرم مورد استفاده قرار گرفت. این ترکیب دارای فرمول شیمیایی $(C_5O_2H_8)_n$ ، چگالی جرمی $1/18$ گرم بر مترمکعب، چگالی الکترونی $10^{23} \times 3/24$ الکترون بر گرم و عدد اتمی مؤثر (فوتوالکتریک) $6/48$ بود (۱۲).

ترکیبی از کربنات کلسیم و رزین پلی‌یورتان به عنوان ماده‌ی معادل استخوان مورد استفاده قرار گرفت که با نسبت‌های مشخص با هم مخلوط شدند (۱۶-۱۳). کربنات کلسیم دارای فرمول شیمیایی $CaCO_3$ و چگالی جرمی $2/7$ گرم بر مترمکعب بود. رزین پلی‌یورتان فرمول شیمیایی $C_{25}H_{42}N_2O_8$ ، چگالی جرمی $1/33$ گرم بر مترمکعب و عدد اتمی مؤثر $10/2$ داشت. درصد جرمی رزین پلی‌یورتان و کربنات کلسیم در ترکیب به ترتیب 60 و 40 بود. چگالی نهایی ترکیب از فرمول 3 به دست آمد که w

تجاری موجود این است که برش‌های سه میلی‌متری، انتخاب‌های بیشتری برای محل دزیمتر در هنگام استفاده از دزیمتری داخل بدنی در اختیار محقق قرار می‌دهد و آناتومی مطابق با داده‌های سی تی برای ساخت فانتوم مطابقت داده شده است.

با توجه به این که هدف استفاده از این فانتوم، تعیین توزیع دز در ناحیه‌ی فک و صورت می‌باشد، فانتوم سر با تأکید بر جزییات فک و با استفاده از مواد معادل مناسب برای بافت‌های مختلف ساخته شد. برای انجام این کار از داده‌های سی تی اسکن یک بیمار واقعی و همچنین از نرم‌افزارهای مناسب مدل‌سازی سر و صورت استفاده گردید و برای اطمینان از صحت کار، سی تی اسکن بر روی فانتوم انجام گرفت.

روش‌ها

مواد معادل بافتی استفاده شده برای فانتوم دو ویژگی اصلی داشت؛ اول این که دارای خواص فیزیکی مشابه با بافت بدن انسان شامل ضرایب تضعیف و چگالی است. همچنین دو شاخص مهم که باید به دقت بررسی شود، عدد اتمی مؤثر و تعداد الکترون‌ها بر گرم می‌باشد که به ترتیب از فرمول‌های ۱ و ۲ به دست می‌آید (۱۲).

$$N_0 = 6.023 \times 10^{23} \sum \frac{P_i Z_i}{A_i} \quad \text{فرمول ۱}$$

$$\bar{Z} = \left[\frac{6.023 \times 10^{23}}{N_0} \sum \frac{P_i Z_i^{3.94}}{A_i} \right]^{\frac{1}{2.94}} \quad \text{فرمول ۲}$$

دوم این که فرایند ساخت و جمع‌آوری فانتوم آسان بود و نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی ساده‌ای داشت. عوامل متعددی برای طراحی و ساخت این فانتوم

نشان دهنده‌ی درصد جرمی و ρ چگالی است.

$$\frac{1}{\rho} = \frac{w_1}{\rho_1} + \frac{w_2}{\rho_2} \quad \text{فرمول ۳}$$

بافت نرم بدن دارای عدد اتمی مؤثر ۷، چگالی جرمی ۱ گرم بر مترمکعب و چگالی الکترونی $10^{23} \times 3/36$ الکترون بر گرم و بافت استخوانی دارای عدد اتمی مؤثر ۱۳/۸، چگالی جرمی ۱/۸۵ گرم بر مترمکعب و چگالی الکترونی $10^{23} \times 5/55$ الکترون بر گرم بود.

مواد معادل بافت توسعه یافته با اندازه‌گیری چگالی و خواص تضعیف مواد بررسی گردید. ضریب تضعیف مواد نیز با اندازه‌گیری تضعیف چند ضخامت از مواد با استفاده از پرتوهای باریک تولید شده توسط دستگاه رادیوگرافی بالینی مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، واحد هانسفیلد (Hounsfield unit یا HU) در فانتوم تکمیل شده با استفاده از یک دستگاه سی‌تی اسکنر زیمنس ۱۶ اسلایس اندازه‌گیری و ولتاژ تیوب ۱۲۰ کیلوولت و ۱۰۰ میلی‌آمپر انتخاب شد. متوسط واحد هانسفیلد از مناطق انتخاب شده‌ی مورد نظر با استفاده از مساحت حدود ۱۰ سانتی‌متر مربع تعیین شد.

روش ساخت فانتوم

نرم‌افزارهای مورد استفاده: برای مدل‌سازی سه بعدی این فانتوم از دو نرم‌افزار 3D Doctor و Rhino 5 (Rhinoceros 3D) استفاده گردید.

نرم‌افزار 3D Doctor نرم‌افزاری پیشرفته برای تحلیل، پردازش و تفسیر (Rendering) می‌باشد و مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and drug administration یا FDA) قرار گرفته است و برای استفاده در تصویربرداری پزشکی

و کاربردهای تصویرسازی سه بعدی به کار می‌رود. نرم‌افزار (Rhino 5 (Rhinoceros 3D یک نرم‌افزار سه بعدی گرافیکی از دسته نرم‌افزارهای طراحی صنعتی به کمک کامپیوتر CAID (Computer aided industrial design) می‌باشد. این نرم‌افزار برای مهندسان طراحی صنعتی، معماری، مهندسی عمران، مهندسی مکانیک و همچنین طراحی بازی‌های رایانه‌ای کاربرد دارد.

مراحل ایجاد تصویر سه بعدی با استفاده از داده‌های سی‌تی اسکن فرد در دو نرم‌افزار ذکر شده شامل «در اختیار داشتن داده‌های سی‌تی اسکن به صورت فایل DICOM، فراخوانی تصاویر دو بعدی برش‌های سی‌تی اسکن به صورت یک فایل در نرم‌افزار 3D Doctor، انتخاب بخش‌های مختلف با نوار ابزار Interactive segment، ساخت طرح سه بعدی با انتخاب گزینه‌ی Complex surface rendering و ذخیره‌ی تصویر به صورت فایل STL» می‌باشد.

برش‌های دو بعدی به دست آمده از سی‌تی اسکن سر و گردن با استفاده از نرم‌افزار 3D Doctor.4 به صورت تصاویر سه بعدی در دو قسمت مجزای رویه و اسکلت مطابق شکل ۱ ساخته شد. در نرم‌افزار 3D Doctor.4 هنگام انتخاب برش‌ها می‌توان عدد هانسفیلد بخش‌های مختلف را تغییر داد و به سمت بافت نرم و یا استخوان متمایل شد. بنابراین می‌توان دو قسمت جداگانه‌ی مربوط به رویه و استخوان‌های مجسمه و بافت نرم داشت. در پایان کار هر دو تصویر سه بعدی با فرمت STL ذخیره می‌گردد.

با استفاده از نرم‌افزار سه بعدی Rhino، دو مدل سه بعدی ساخته شده بر روی یکدیگر منطبق و با فرمت 3Ds دوباره ذخیره شدند و به برش‌های

۲/۹ درصد نیتروژن و ۲۲/۳ درصد اکسیژن بود، استفاده شد. برای به دست آوردن بافتی که معادل استخوان بدن باشد، درصدی از کربنات کلسیم با درصدی از رزین پلی‌یورتان مخلوط شد؛ به طوری که به چگالی و عدد اتمی مشابه با استخوان فشرده برسد. به دلیل غلظت بالای ترکیب از یک همزن مناسب الکتریکی استفاده گردید تا مخلوط دارای یکنواختی لازم باشد. سپس مخلوط در محل‌های معین برای استخوان قالب‌گیری شد. خشک شدن مخلوط در قالب‌ها ۲-۴ ساعت به طول انجامید (شکل ۲).

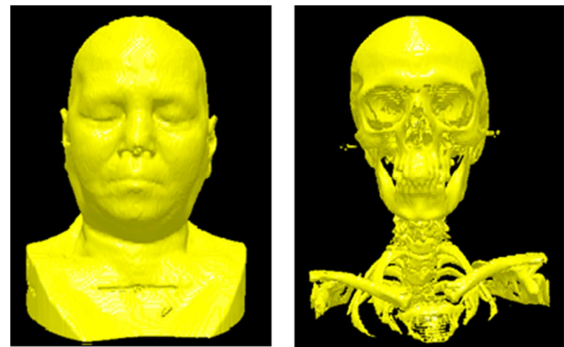


شکل ۲. قالب‌گیری ماده‌ی معادل استخوان در محل‌های برش داده شده

جمع‌آوری فانتوم

پس از آماده شدن لایه‌های برش خورده توسط دستگاه برش لیزری، لایه‌ها بر روی یکدیگر قرار گرفت و فانتوم نهایی ساخته شد (شکل ۳). در طراحی ستون فانتوم باید نکاتی در نظر گرفته شود از جمله این‌که ستون‌ها از جنس ماده‌ی زمینه‌ی فانتوم باشد تا اختلالی در توزیع دز به وجود آمده ایجاد نکنند. علاوه بر این، بهتر است ستون‌ها به شکل دایره

۲/۸ میلی‌متری تقسیم‌بندی و کانتوربندی گردیدند. پس از آن با استفاده از ابزارهای موجود در نرم‌افزار Rhino، قسمت‌هایی از استخوان‌های فک و صورت که هدف، جداسازی آن‌ها از بافت نرم بود، در این برش‌ها باقی ماندند و بقیه حذف شدند. این مدل سه بعدی با استفاده از ورقه‌های پرسپکس در دستگاه برش لیزری برش داده شد.



شکل ۱. مدل سه بعدی رویه و استخوان در نرم‌افزار 3D Doctor با استفاده از داده‌های سی‌تی اسکن

ساخت فانتوم

همان‌گونه که گفته شد، از ماده‌ی پرسپکس به عنوان جایگزین بافت نرم استفاده گردید و برش‌ها با استفاده از این ماده انجام شد.

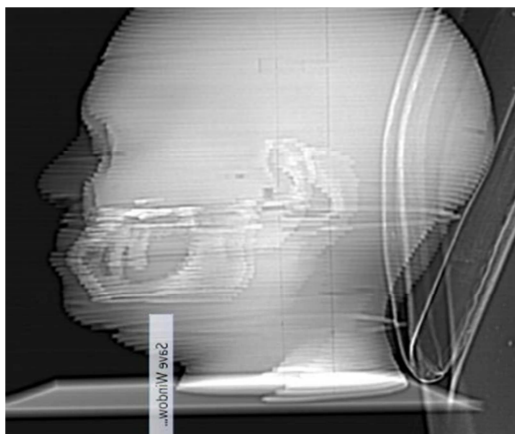
نتایج مطالعه‌ای بر روی یک ماده‌ی پلاستیکی نشان داد که پلی‌یورتان می‌تواند به عنوان یک ماده‌ی پایه برای شبیه‌سازی بافت‌های متنوع در بدن به کار رود. این ماده دارای چگالی ۱/۰۳-۱/۰۸ گرم بر سانتی‌متر مکعب و ماده‌ی انعطاف‌پذیری است که به شکل‌های مختلفی می‌تواند قالب‌گیری شود (۱۳-۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر از رزین پلی‌یورتان که ترکیبی از ۱۰/۲ درصد هیدروژن، ۶۴/۶ درصد کربن،

توجه به محدوده‌ی عدد هانسفیلد استخوان (۱۰۰۰-۴۰۰) تطابق خوبی دارد.

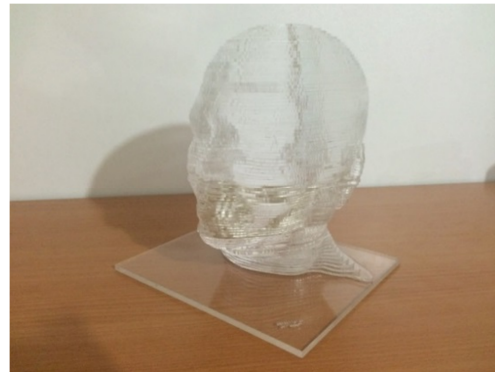
سی تی اسکن فانتوم با شرایط ۱۲۰ کیلوولت و ۱۰۰ میلی آمپر توسط دستگاه سی تی اسکن ۱۶ اسلایس در مرکز درمانی- آموزشی الزهرای (س) اصفهان انجام شد (شکل ۴) که نتایج آن برای پرسپکس (معادل بافت نرم) و استخوان مطابقت دارد. اعداد هانسفیلد به دست آمده تطابق بسیار خوبی با اعداد هانسفیلد بافت نرم و بافت استخوانی طبیعی بدن انسان داشت.

همچنین، تصویر بافت سخت به کار رفته در فانتوم همخوانی خوبی با تصویر سی تی اسکن واقعی بیمار داشت (شکل ۵).



شکل ۴. نمای سی تی اسکن فانتوم با شرایط ۱۲۰ کیلوولت و ۱۰۰ میلی آمپر با استفاده از دستگاه زمینس ۱۶ اسلایس

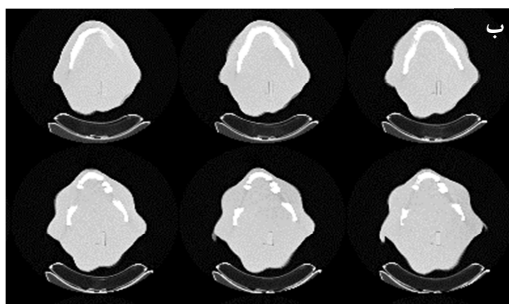
یا استوانه نباشد، بلکه به شکل مکعب باشد تا امکان چرخش وجود نداشته باشد.



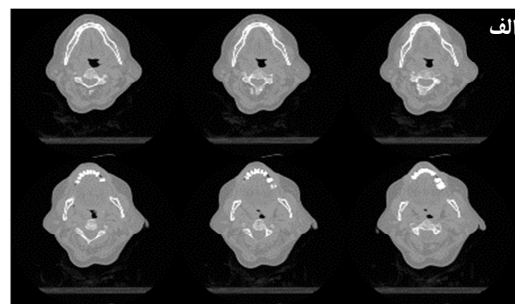
شکل ۳. فانتوم تکمیل شده پس از جمع‌آوری لایه‌ها

یافته‌ها

عدد هانسفیلد به دست آمده برای پرسپکس با استفاده از سی تی اسکن ۱۶ اسلایس زمینس، ۳۸ به دست آمد و با توجه به عدد هانسفیلد بافت نرم که در محدوده‌ی ۴۰-۱۰ قرار دارد، مطابقت خوبی را نشان می‌دهد. از آنجایی که هدف استفاده از این فانتوم در دزیمتری‌های سی تی اسکن و رادیوتراپی می‌باشد که محدوده‌ی انرژی بالاتر از ۱۰۰ کیلوولت در آن‌ها استفاده می‌شود، بنابراین تفاوتی میان بافت نرم و بافت نرم داخل استخوان مشاهده نشد. عدد هانسفیلد به دست آمده برای استخوان با استفاده از سی تی اسکن انجام شده و شرایط ذکر شده، ۹۰۲ بود که با



شکل ۵. مقاطع سی تی اسکن به دست آمده از بیمار (قسمت الف) و مقاطع سی تی اسکن فانتوم ساخته شده (قسمت ب)



بحث

در تحقیق حاضر از ترکیبات متنوعی برای مطابقت با بافت نرم و استخوان استفاده شد. فانتوم ساخته شده در مقایسه با فانتوم‌های موجود به دلیل برش‌های نازک‌تر، محل‌های مورد نظر آناتومیکی را متنوع‌تر و دسترسی به آن‌ها را آسان‌تر نمود.

ماده‌ی معادل بافت استخوان که پایه‌ی آن پلی‌یورتان بود، چند مزیت داشت. یکی از ویژگی‌های آن راحت مخلوط شدن با کربنات کلسیم و به دست آمدن ترکیبی یکنواخت بود. علاوه بر این، به دلیل این‌که چسب پلی‌یورتان در مدت زمان ۲-۴ ساعت خشک می‌شود، زمان کافی برای قالب‌گیری و صاف کردن سطوح وجود داشت. مزیت دیگر این فانتوم، استفاده از مواد ارزان قیمت و در دسترس می‌باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت بین تصویر سی‌تی اسکن فانتوم با تصویر سی‌تی اسکن بیمار را تأیید نمود. مطابق با شکل ۵، تصویر بافت سخت به کار رفته در فانتوم همخوانی خوبی با تصویر سی‌تی اسکن واقعی بیمار دارد و دلیل همخوانی مناسب این است که کانتور واقعی بیمار برای برش لیزری از طریق نرم‌افزارهای پیشرفته‌ی 3D Doctor و Rhino به طور اتوماتیک ایجاد شد. البته شرایط تابش‌گیری بیمار و فانتوم یکسان بود که این مسأله بر همخوانی دو تصویر تأثیر مهمی داشت. یکی دیگر از ویژگی‌های ساخت فانتوم به این روش، آن است که می‌توان تمام بافت‌های متفاوت را با کانتور دقیق در فانتوم جای داد. بنابراین می‌توان این فانتوم را گسترش داد و به شکل دقیقی استخوان اسفنجی و چربی و ریه را نیز در آن قرار داد.

با توجه به شکل ۴ مشاهده می‌شود که در تصویر

سی‌تی اسکن فانتوم، قسمت استخوان فک به شکل طبیعی در تصویر مشاهده می‌شود. لازم به ذکر است که برای ایجاد طرح دقیق از فک در بیشتر تحقیقات رادیولوژی و دزیمتری، از فک انسان واقعی (جسد) استفاده می‌شود. در طراحی تحقیق حاضر، ساده‌سازی در آناتومی بدن بیمار انجام نگرفت. در بیشتر فانتوم‌های دیگر، ساختارهای پیچیده با شکل‌های ساده تقریب زده می‌شود (۲۰-۱۶)؛ در حالی که در این پژوهش به آناتومی دقیق توجه زیادی شده است. در نهایت می‌توان گفت که استفاده از نرم‌افزارهای جدید مانند 3D doctor و Rhino سبب ایجاد دقت بیشتری در ساخت این فانتوم شد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ی حاضر با استفاده از نرم‌افزارهای معرفی شده روشی ارائه شد که می‌توان با استفاده از آن طراحی داخلی هر بیمار خاص را در یک فانتوم سه بعدی طراحی و بازسازی کرد. این روش می‌تواند به طور کامل‌تر و گسترده‌تری در ساخت فانتوم‌های دیگر و نیز فانتوم کامل بدن و همچنین برای ساخت فانتوم‌های کودکان و بزرگسالان با هر جنسیتی استفاده شود. با توسعه‌ی مواد مورد استفاده و بهره‌گیری از مواد دیگر برای ساخت چربی و ریه در پروژه‌های دیگر، می‌توان با استفاده از این روش فانتوم کاملی را برای استفاده در دزیمتری‌های مختلف رادیولوژی و رادیوتراپی طراحی نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد زهرا علیرضایی به شماره‌ی پایان‌نامه‌ی ۳۷۳۹۸۳ در

که امکانات لازم برای انجام آزمایش‌های مربوط به این پژوهش را فراهم آوردند، مراتب تشکر و قدردانی خود را به عمل آورند.

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از مسئولان و کارکنان محترم بخش سی‌تی اسکن بیمارستان الزهراء (س) اصفهان

References

1. Staton RJ, Jones AK, Lee C, Hintenlang DE, Arreola MM, Williams JL, et al. A tomographic physical phantom of the newborn child with real-time dosimetry. II. Scaling factors for calculation of mean organ dose in pediatric radiography. *Med Phys* 2006; 33(9): 3283-9.
2. Kan MW, Leung LH, Wong W, Lam N. Radiation dose from cone beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 272-9.
3. Hurwitz LM, Yoshizumi TT, Goodman PC, Frush DP, Nguyen G, Toncheva G, et al. Effective dose determination using an anthropomorphic phantom and metal oxide semiconductor field effect transistor technology for clinical adult body multidetector array computed tomography protocols. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31(4): 544-9.
4. He B, Du Y, Song X, Segars WP, Frey EC. A Monte Carlo and physical phantom evaluation of quantitative In-111 SPECT. *Phys Med Biol* 2005; 50(17): 4169-85.
5. Winslow JF, Hyer DE, Fisher RF, Tien CJ, Hintenlang DE. Construction of anthropomorphic phantoms for use in dosimetry studies. *J Appl Clin Med Phys* 2009; 10(3): 2986.
6. Shrimpton PC, Wall BF, Fisher ES. The tissue-equivalence of the Alderson Rando anthropomorphic phantom for x-rays of diagnostic qualities. *Phys Med Biol* 1981; 26(1): 133-9.
7. Struelens L, Vanhavere F, Smans K. Experimental validation of Monte Carlo calculations with a voxelized Rando-Alderson phantom: a study on influence parameters. *Phys Med Biol* 2008; 53(20): 5831-44.
8. Theodorakou C, Walker A, Horner K, Pauwels R, Bogaerts R, Jacobs R. Estimation of paediatric organ and effective doses from dental cone beam CT using anthropomorphic phantoms. *Br J Radiol* 2012; 85(1010): 153-60.
9. Fisher RF, Hintenlang DE. Super-size me: adipose tissue-equivalent additions for anthropomorphic phantoms. *J Appl Clin Med Phys* 2014; 15(6): 5007.
10. International Commission on Radiological Protection. Report on the Task Group on Reference Man. ICRP Publication 23. Oxford, UK: Pergamon Press; 1975.
11. Nutton DH, Harris SJ. Tissue equivalence in neutron dosimetry. *Phys Med Biol* 1980; 25(6): 1173-80.
12. Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
13. Griffith R, Dean P, Anderson A, Fisher J. A tissue-equivalent torso phantom. For intercalibration of in-vivo, transuranic-nuclide counting facilities. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 1979. p. 493-503.
14. White DR, Martin RJ, Darlison R. Epoxy resin based tissue substitutes. *Br J Radiol* 1977; 50(599): 814-21.
15. Kinase S, Kimura M, Noguchi H, Yokoyama S. Development of lung and soft tissue substitutes for photons. *Radiat Prot Dosimetry* 2005; 115(1-4): 284-8.
16. Traub RJ, Olsen PC, McDonald JC. The radiological properties of a novel lung tissue substitute. *Radiat Prot Dosimetry* 2006; 121(2): 202-7.
17. Abuhaimeed A, Martin CJ, Sankaralingam M, Gentle DJ. A Monte Carlo investigation of cumulative dose measurements for cone beam computed tomography (CBCT) dosimetry. *Phys Med Biol* 2015; 60(4): 1519-42.
18. Hermida-Lopez M, Ludemann L, Fluhs A, Brualla L. Technical note: Influence of the phantom material on the absorbed-dose energy dependence of the EBT3 radiochromic film for photons in the energy range 3 keV-18 MeV. *Med Phys* 2014; 41(11): 112103.
19. Torgersen GR, Hol C, Moystad A, Hellen-Halme K, Nilsson M. A phantom for simplified image quality control of dental cone beam computed tomography units. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118(5): 603-11.
20. Berenjkoub N, Tavakoli MB, Jabbari K, Monadi Sh. Investigation of CT dose distributions with cylindrical PMMA phantoms. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(309): 1918-32. [In Persian].

Design and Construction of Anthropomorphic Phantom, Using a CT-Scan of a Particular Patient for CT-Scan Dosimetry Studies

Zahra Alirezaei¹, Keyvan Jabbari PhD², Mohammad Bagher Tavakkoli PhD³,
Tohid Dehghani¹, Hoda Mahdavi MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Organ dose measurements in diagnostic radiology and radiation therapy are extremely important. Due to some limitations on patient dose measurements, phantoms have been used for this goal. One of the most important types of phantoms, is anthropomorphic one. This report aimed at construction of an anthropomorphic phantom for application of dosimetry studies of CT-scans.

Methods: To construct the phantom, several different materials were used for the adaptation of soft tissue and bone. Perspex was used for soft tissue a polyurethane-based mixture for compact bone tissue. Using highly detailed software, three-dimensional design of phantom was modeled; so that, anatomical segments of phantom were well adapted to CT-scan of the patient.

Findings: Using the CT-scan of phantom, Hounsfield numbers of soft tissue and bone material used in the phantom were obtained. The obtained Hounsfield numbers had very good conformity with Hounsfield numbers of soft and bone tissues of the human body and confirmed the accuracy of the study.

Conclusion: The project was presented in a way that it can be used to design any particular patient in a phantom with three-dimensional design. The method that was used to build the phantom can be more and more widely used in manufacturing other phantoms and also total human body phantom.

Keywords: Anthropomorphic phantom, Dosimetry, CT scan

Citation: Alirezaei Z, Jabbari K, Tavakkoli MB, Dehghani T, Mahdavi H. **Design and Construction of Anthropomorphic Phantom, Using a CT-Scan of a Particular Patient for CT-Scan Dosimetry Studies.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 125-33

1- MSc Student, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- Resident, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Keyvan Jabbari PhD, Email: jabbari@med.mui.ac.ir

بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پستان

سمیه نجفی درجه^۱، دکتر منوچهر توسلی^۲، دکتر سیمین همتی^۳، فروزان صفری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تغییرات ژنتیک در ژن p53 با تومورزایی، به خصوص تومورهای جامد مانند پستان، کلون و ریه، در ارتباط می‌باشد. جهش‌های ژن p53 بیشترین فراوانی را در سرطان‌های انسان دارد. بر اساس اطلاعات ما، تا زمان انجام این تحقیق، مطالعه‌ای در مورد ارتباط تعداد تکرارهای TAAAA واقع در اینترون ۱ ژن p53 و سرطان صورت نگرفته بود. هدف این پژوهش، بررسی پلی مورفیسم TAAAA واقع در اینترون ۱ ژن p53 در بین مبتلایان به سرطان پستان و افراد شاهد و ارتباط آن با سرطان پستان بود.

روش‌ها: در این پژوهش، نمونه‌ی خون ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۰۰ زن شاهد جمع‌آوری و بررسی شد. پس از استخراج DNA ژنومی از خون محیطی و تکثیر توالی مورد نظر، تعداد تکرار و توالی TAAAA با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید و تعیین توالی به دست آمد.

یافته‌ها: در این مطالعه، پنج آلل متفاوت از تکرار TAAAA بین ۶ تا ۱۰ تکرار و ۱۱ ترکیب آلی (ژنوتیپ) مختلف در بین افراد شاهد و مورد مشاهده شد. بیشترین فراوانی آلی در میان افراد مورد و شاهد مربوط به آلل ۸ تکرار بود. خانم‌هایی با ژنوتیپ هتروزایگوت ۶ و یا هموزایگوت ۷ دارای خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پستان بودند. در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین این ژنوتیپ‌ها با درجه‌ی پیشرفت بیماری، وضعیت بیان گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و Her2 و سن مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری را بین پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد. افراد هتروزایگوت ۶/۷ و ۶/۸ و نیز هموزایگوت ۷/۷ خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پستان دارند.

واژگان کلیدی: p53، سرطان پستان، تکرار TAAAA، پلی مورفیسم

ارجاع: نجفی درجه سمیه، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۴۳-۱۳۴

مقدمه

به صورتی که از هر ۱۰۰ هزار زن ایرانی، ۱۲۰ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند (۲-۳). در سال ۱۹۷۹ شش گروه از دانشمندان که به طور مستقل کار می‌کردند، یک پروتئین ۵۳ کیلودالتونی را که در سلول‌های انسان و موش بود، شناسایی کردند. در پنج مطالعه، این پروتئین به علت اتصال به

سرطان پستان یکی از فراوان‌ترین سرطان‌ها و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان است (۱). تحقیقات نشان می‌دهد سرطان پستان یکی از فراوان‌ترین بدخیمی‌ها در میان زنان ایرانی می‌باشد؛

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

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

۳- استادیار، گروه پر تودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

حدود ۷۴ درصد می‌باشد (۲۱). بررسی بیوانفورماتیکی ژن p53 یک ناحیه از توالی تکراری TAAAA را در اینترون ۱ این ژن نشان می‌دهد. از آنجایی که توالی‌های تکراری واقع در اینترون ۱ ژن‌ها می‌توانند بر روی بیان ژن و یا پیرایش متفاوت اینترون‌ها تاثیر بگذارند، در مطالعه‌ی حاضر پلی مورفیسم تکرار TAAAA در اینترون ۱ ژن p53 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

نمونه‌ی خون تام ۲۰۰ زن بیمار مبتلا به سرطان پستان در محدوده‌ی سنی ۸۰-۲۵ سال که تحت شیمی درمانی و رادیو درمانی قرار داشتند، با رضایت بیماران از بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان (گروه مورد) و همچنین نمونه‌ی خون تام ۲۰۰ زن سالم که هیچ سابقه‌ی فامیلی سرطان در خانواده نداشتند و از نظر سنی در محدوده‌ی افراد بیمار قرار داشتند و جهت بررسی وضعیت سلامتی خود به بیمارستان مراجعه کرده بودند (گروه شاهد)، جمع‌آوری شد. اطلاعات مربوط به درجه‌ی پیشرفت بیماری، وضعیت گیرنده‌ها و سن به وسیله‌ی مطالعه‌ی پرونده‌ی افراد مورد بررسی به دست آمد. از نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه، DNA ژنومی به روش رسوب‌دهی نمکی استخراج (۲۲) و ناحیه‌ی ژنی مورد نظر توسط پرایمرهای پیش‌رو و پیرو 3'-AATCCGGGAGGAGGTTGCAGTAAG-5' و 3'-ACAGCTCCTTTAATGGCAGGCTCTTT-5' تکثیر گردید. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase chain reaction یا PCR) در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰-۲۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ میکرومولار dNTPs (Deoxyribonucleotide)، ۲۰۰ نانومولار از هر یک از

Large T antigen، در سلول‌های آلوده به ویروس SV40 شناسایی شد (۹-۴). ژن p53 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (17p13.1) قرار دارد و یک فسفو پروتئین هسته‌ای را کد می‌کند. در ابتدا تصور می‌شد که این ژن یک آنکوژن است؛ چرا که همراه با آنکوژن Ras، سلول‌های فیبروبلاست جوندگان را سرطانی می‌کرد (۱۰). تحقیقات بعدی نشان داد که این ژن در حقیقت یک سرکوبگر تومور می‌باشد (۱۱-۱۲). اگر پروتئین p53 دارای جهش غیر فعال کننده باشد و یا پروتئین طبیعی p53 به وسیله‌ی اتصال به MDM2 و یا آنکو پروتئین‌های ویروسی غیر فعال شود، سلول به تکثیر ادامه می‌دهد (۱۳).

p53 در چهار نوع مرگ سلولی شامل اتوفاژی (Autophagy)، آپوپتوز (Apoptosis)، پیری سلولی (Senescence) و نکروز (Necrosis) دخالت دارد (۱۴). به عبارت دیگر، در ادامه‌ی آسیب DNA (Deoxyribonucleic acid)، p53 فرایندهای اساسی مانند ترمیم DNA، توقف چرخه‌ی سلولی، پیری سلولی و آپوپتوز را به منظور سرکوب تومور کنترل می‌کند (۱۵). عملکرد p53 به عنوان سرکوب کننده‌ی تومور نشان می‌دهد که ما بدون آن قادر به ادامه زندگی نیستیم، اما یک دید جامع‌تر پیشنهاد می‌کند که تمام عملکردهای آن، منجر به زندگی سالم و طولانی نمی‌شود (۱۶-۱۷).

به نظر می‌رسد که بیشتر جهش‌های ژن p53 در مناطق بسیار حفاظت شده ژن رخ می‌دهد (۱۸). اغلب این جهش‌ها به صورت Missense (قرار گرفتن یک نوکلئوتید به جای نوکلئوتید دیگر) می‌باشند (۱۹). جهش‌های ژن p53 در تمامی آگزون‌های کد کننده‌ی آن به خصوص در آگزون‌های ۴ تا ۹ که کد کننده‌ی دامین متصل شونده به DNA می‌باشند، وجود دارند (۲۰). جهش در این آگزون‌ها

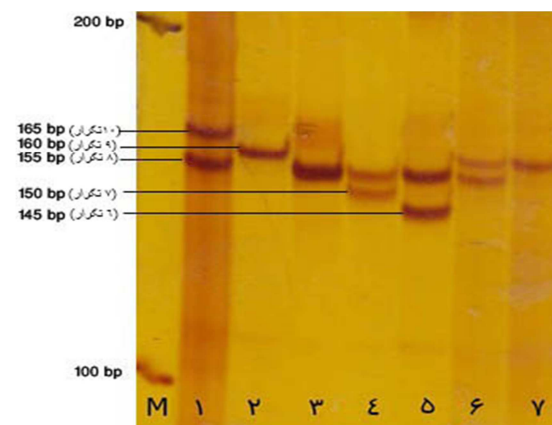
ردیف‌های ۱ تا ۷ تنوعات آللی تکرارهای TAAAA در ژن p53 را در افراد مورد بررسی و اندازه‌های مختلف آلل‌ها، اختلاف در تعداد تکرارهای TAAAA را نمایش می‌دهد. نمونه‌ی شماره‌ی ۱ هتروزیگوت ۸/۱۰، شماره‌ی ۲ هموزیگوت ۹/۹، شماره‌ی ۳ هموزیگوت ۸/۸، شماره‌ی ۴ هتروزیگوت ۷/۸، شماره‌ی ۵ هتروزیگوت ۶/۸، شماره‌ی ۶ هتروزیگوت ۸/۹ و شماره‌ی ۷ هموزیگوت ۹/۹ می‌باشد.

پس از مشاهده‌ی پلی مورفیسم، دو نمونه با اندازه‌های مختلف توسط کیت استخراج DNA (شرکت فرمنتاز) از ژل آگارز خالص‌سازی شد. سپس جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون ارسال گردید تا به عنوان نشانگر آللی مورد استفاده قرار گیرد. به کمک این نشانگرها، طول تکرار آلل‌های مورد و شاهد، تعیین و فراوانی آللی ژن p53 محاسبه شد. در نهایت اطلاعات آماری توسط نرم‌افزار SISA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در ابتدا فراوانی ترکیبات آللی و فراوانی آلل‌های ژن مورد نظر مشخص شد و سپس ارتباط این تکرارها با بروز سرطان به کمک آزمون χ^2 و OR (Odds ratio) توسط آزمون رگرسیون محاسبه گردید. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف کم، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی TAAAA واقع در اینترون ۱ ژن p53، بررسی‌های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی‌آکریل آمید ۱۰ درصد انجام شد (شکل ۱).

پرایمرهای پیش‌رو و پیرو، ۲/۵ میکرولیتر از بافر PCR 10X، ۲ میلی‌مولار $MgCl_2$ و دو واحد آنزیم SmarTaq DNA polymerase (شرکت سیناژن تهران) در دستگاه ترموسایکلر شرکت اپندورف انجام شد. پس از واسرشت شدن اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ سیکل PCR در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه به منظور واسرشت شدن رشته‌ها، ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه جهت اتصال پرایمرها و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه جهت گسترش پرایمرها انجام شد. یک سیکل انتهایی نیز جهت تکثیر توالی‌های ناقص به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. محصولات حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز توسط ژل آگارز ۱ درصد تأیید و جهت بررسی پلی مورفیسم ژن p53 از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل آمید ۱۰ درصد غیر واسرشت (Non-Denaturing polyacrylamide gel electrophoresis یا Non-Denaturing PAGE) استفاده شد. ژل با روش نترات نقره رنگ‌آمیزی و نتایج توسط اسکنر ثبت شد (شکل ۱).



شکل ۱. تصویر ژل پلی‌آکریل آمید ۱۰ درصد جهت بررسی

پلی مورفیسم TAAAA در اینترون ۱ ژن P53

از بین نمونه‌های مورد آزمایش، نمونه‌های هموزیگوت ۷/۷ و هموزیگوت ۹/۹ جهت تعیین توالی انتخاب و پس از خالص‌سازی از ژل آگارز، جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون ارسال شدند تا به عنوان نشانگر آلی مورد استفاده قرار گیرند (شکل‌های ۲ و ۳).

در مطالعه‌ی حاضر پنج آلل مختلف برای تکرار TAAAA واقع در اینترون شماره ۱ ژن p53 در محدوده‌ی ۶ تا ۱۰ تکرار در افراد شاهد و مبتلایان به سرطان پستان مشاهده شد (جدول ۱). از بین این آلل‌ها، آلل ۸ تکرار TAAAA شایع‌ترین آلل ژن p53

در بین افراد گروه‌های مورد (۵۸/۰۰ درصد) و شاهد (۶۰/۷۵ درصد) برآورد شد. کمترین فراوانی آلی تکرار TAAAA در افراد گروه‌های مورد متعلق به آلل ۱۰ تکرار (۰/۷۵ درصد) و در افراد شاهد متعلق به آلل ۶ تکرار (۰/۲۵ درصد) بود. فراوانی آلل‌های ۶ و ۷ در بین بیماران بیشتر از افراد شاهد می‌باشد، اما از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. در جدول ۱ فراوانی آلل‌ها در بین افراد مورد مطالعه برای ژن p53 و نیز ارتباط این آلل‌ها با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شده است.



شکل ۲. نتایج توالی‌یابی تکراری TAAAA ژن p53 برای نمونه‌ی هموزیگوت ۷/۷



شکل ۳. نتایج توالی‌یابی تکراری TAAAA ژن p53 برای نمونه‌ی هموزیگوت ۹/۹

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد و ارتباط این آلل‌ها با خطر ابتلا به سرطان پستان

آلل	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	OR (CI ۹۵ درصد)	P
۶	۴ (۱/۰۰)	۱ (۰/۲۵)	۴/۰۳ (۰/۴۵-۳۶/۲۲)	۰/۱۷۸
۷	۸۷ (۲۱/۷۵)	۷۲ (۱۸/۰۰)	۱/۲۷ (۰/۸۹-۱/۷۹)	۰/۱۸۴
۸	۲۳۲ (۵۸/۰۰)	۲۴۳ (۶۰/۷۵)	۰/۸۹ (۰/۶۷-۱/۱۸)	۰/۴۲۸
۹	۷۴ (۱۸/۵۰)	۸۱ (۲۰/۲۵)	۰/۸۹ (۰/۶۳-۱/۲۷)	۰/۵۳۱
۱۰	۳ (۰/۷۵)	۳ (۰/۷۵)	۱ (۰/۲۰-۴/۹۸)	> ۰/۹۹۹

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد و ارتباط این ژنوتیپ‌ها با خطر ابتلا به سرطان پستان

ژنوتیپ	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	OR (CI ۹۵ درصد)	P
۶/۷	۱ (۰/۵)	۰ (۰/۰)	-	-
۶/۸	۳ (۱/۵)	۱ (۰/۵)	۳/۰۳ (۰/۳۱-۲۹/۳۸)	۰/۳۱۵
۷/۷	۱۳ (۶/۵)	۳ (۱/۵)	۴/۵۶ (۱/۲۸-۱۶/۲۸)	۰/۰۱۱
۷/۸	۴۴ (۲۲/۰)	۵۵ (۲۷/۵)	۰/۷۴ (۰/۴۷-۱/۱۷)	۰/۲۰۲
۷/۹	۱۵ (۷/۵)	۱۱ (۵/۵)	۱/۳۹ (۰/۶۲-۳/۱۱)	۰/۴۱۷
۷/۱۰	۱ (۰/۵)	۰ (۰/۰)	-	-
۸/۸	۷۰ (۳۵/۰)	۶۵ (۳۲/۵)	۱/۱۲ (۰/۷۴-۱/۶۹)	۰/۵۹۷
۸/۹	۴۳ (۲۱/۵)	۵۵ (۲۷/۵)	۰/۷۲ (۰/۴۶-۱/۱۴)	۰/۱۶۳
۸/۱۰	۲ (۱/۰)	۲ (۱/۰)	۱ (۰/۱۴-۷/۱۷)	> ۰/۹۹۹
۹/۹	۸ (۴/۰)	۷ (۳/۵)	۱/۱۵ (۰/۴۱-۳/۲۳)	۰/۷۹۲
۹/۱۰	۰ (۰/۰)	۱ (۰/۵)	-	-

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شد. فراوانی ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ در افراد گروه مورد (۱۷ نفر و ۸/۵ درصد) به طور قابل توجهی بیشتر از افراد گروه شاهد (۴ نفر و ۲/۰ درصد) می‌باشد. به نظر می‌رسد این افراد دارای خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پستان باشند. سطح معنی‌داری $P = ۰/۰۰۳$ و $OR = ۴/۵۵$ (۱/۵۰-۱۳/۷۸) وجود ارتباط ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ با خطر ابتلا به سرطان پستان را اثبات می‌کند.

در کل افراد مورد مطالعه، ۱۱ ترکیب آلی (ژنوتیپ) مختلف برای ژن p53 مشاهده شد. نتایج بررسی ژنوتیپ‌های مختلف ژن p53 نشان داد که فراوان‌ترین ژنوتیپ موجود در هر دو گروه مورد (۳۵ درصد) و شاهد (۳۲/۵ درصد) متعلق به ژنوتیپ ۸/۸ است، علاوه بر این، ترکیبات آلی ۶/۷ و ۷/۱۰ فقط در بین افراد گروه‌های مورد و ترکیب آلی ۹/۱۰ فقط در افراد گروه شاهد مشاهده شد. در جدول ۲ توزیع میزان فراوانی هر ترکیب آلی در بین بیماران و افراد شاهد برای ژن p53 و نیز ارتباط این ژنوتیپ‌ها

در مرحله بعد ارتباط ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۸، ۶/۷ و هموزیگوت ۷/۷ با درجه‌ی پیشرفت بیماری، وضعیت گیرنده‌ها و سن بررسی و پس از آن توسط آزمون رگرسیون تجزیه و تحلیل گردید. ارتباط معنی‌داری بین این ژنوتیپ‌ها و عوامل ذکر شده مشاهده نشد (جدول ۳).

ژن P53 به عنوان سرکوب کننده‌ی تومور عمل می‌نماید (۲۳) و بر روی بازدهی شیمی درمانی و رادیوتراپی تأثیر می‌گذارد. تحقیقات نشان می‌دهد که مسیر فعالی از p53 برای شیمی درمانی و رادیوتراپی لازم است (۲۴). جهش‌های غیر فعال کننده در ژن p53 در ۵۰ درصد از سرطان‌های انسان شناسایی شده است (۲۵). سه نوع سرطان پستان شامل لومینال، بازال و مولکولار آپوکرین وجود دارد بیشترین نرخ جهش‌ها در تومورهای بازال (۸۸ درصد) و کمترین نرخ آن در تومورهای لومینال (۲۶ درصد) می‌باشد (۲۶). بر

بحث

جدول ۳. ارتباط ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۸، ۶/۷ و هموزیگوت ۷/۷ با درجه‌ی پیشرفت بیماری، وضعیت گیرنده‌ها و سن

P	OR (CI ۹۵ درصد)	تعداد ژنوتیپ‌ها		ژنوتیپ
		سایر ژنوتیپ‌ها	۶/۷ و ۶/۸	
۰/۴۸۲	۰/۴۶ (۰/۰۵-۴/۲۳)	۱۷	۱	M+
		۳۹	۵	M-
۰/۶۰۵	۱/۵۶ (۰/۲۹-۸/۴۳)	۶۱	۵	ER+
		۳۸	۲	ER-
۰/۵۳۶	۱/۶۹ (۰/۳۱-۹/۱۷)	۵۹	۵	PR+
		۴۰	۲	PR-
۰/۳۵۰	۰/۳۵ (۰/۰۳-۳/۴۸)	۴۳	۱	HER2+
		۴۵	۳	HER2-
۰/۳۰۰	۲/۳۰ (۰/۴۶-۱۱/۵۶)	۷۰	۷	< ۵۰
		۴۶	۲	≥ ۵۰

M: Metastasis; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

احتمال این که DNAهای ماهواره‌ای ریز یا STRها با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده‌ها بتوانند با تغییر ساختمان ایجاد شده بر روی بیان ژن‌ها تأثیرگذار باشند و یا با قرار گرفتن در اینترون‌ها بتوانند در سرعت جدا شدن اینترون‌ها در نتیجه بر بیان ژن‌ها اثر بگذارند، وجود دارد (۳۷-۳۴). این امکان وجود دارد که در ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ میزان بیان p53 کاهش پیدا کند. همچنین STRهای واقع شده در اینترون‌ها می‌توانند بر روی محصولات پیرایش متفاوت اینترون‌ها و ایجاد ایزوفرم‌های مختلف تأثیرگذار باشند (۳۹-۳۸). برخی از ایزوفرم‌های p53 فاقد N انتهایی فعال کننده‌ی رونویسی می‌باشند، بنابراین این امکان وجود دارد که ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ ژن p53 در تولید بیشتر این ایزوفرم‌ها نقش داشته باشند.

نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر پلی مورفیسم تکرار TAAAA در ژن p53 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. با بررسی پلی مورفیسم تکرار TAAAA در اینترون شماره یک ژن p53 مشخص شد که افراد با ژنوتیپ‌های ۶/۷، ۶/۸ و ۷/۷ خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان پستان دارند. بنابراین ممکن است این تکرار آلی بتواند به عنوان یک مارکر پیش‌آگاهی سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، در مطالعه‌ی حاضر هیچ ارتباطی بین این ژنوتیپ‌ها با درجه‌ی پیشرفت بیماری و وضعیت بیان گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و Her2 و سن مشاهده نشد.

Kamat و همکاران نشان دادند که شیمی درمانی بر p53 تأثیر گذاشته، سبب تغییر این ژن در سرطان پستان می‌شود (۳۰).

پلی مورفیسم توالی تکراری TAAAA در منطقه پروموتوری ژن لیوپروتئین a [LP(a)] نیز مشاهده شده است (۳۳-۳۱). این پلی مورفیسم با افزایش فعالیت رونویسی و افزایش سطح پلاسمایی لیوپروتئین a مرتبط می‌باشد. بین تکرارهای پنج‌تایی لیوپروتئین a و سطح این پروتئین ارتباط معکوسی وجود دارد. اندازه‌ی آلل‌ها و فراوانی تکرارهای TAAAA در مطالعه حاضر با مطالعه‌ی انجام شده برای ژن لیوپروتئین a مشابه می‌باشد، اما در مطالعه ما آلل ۱۱ تکرار مشاهده نشد.

در تحقیق حاضر پنج آلل مختلف برای تکرار TAAAA واقع در اینترون شماره ۱ ژن p53 در محدوده‌ی ۶ تا ۱۰ تکرار در افراد شاهد و مبتلایان به سرطان پستان مشاهده شد. از بین این آلل‌ها، آلل ۸ تکرار TAAAA شایع‌ترین آلل ژن p53 در بین بیماران (۵۸/۰۰ درصد) و افراد شاهد (۶۰/۷۵ درصد) بود. در کل افراد مورد مطالعه، ۱۱ ترکیب آلی (ژنوتیپ) مختلف برای ژن p53 مشاهده شد. نتایج بررسی ژنوتیپ‌های مختلف ژن p53 نشان داد که فراوان‌ترین ژنوتیپ موجود در هر دو گروه بیمار (۳۵/۰ درصد) و شاهد (۳۲/۵ درصد) متعلق به ژنوتیپ ۸/۸ می‌باشد.

ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ دارای فراوانی بسیار متفاوتی در بین دو گروه بیمار (۸/۵ درصد) و شاهد (۲ درصد) بودند. بر اساس آزمون‌های آماری، سطح معنی‌داری $P = ۰/۰۰۳$ و $OR = ۴/۵۵$ وجود ارتباط ژنوتیپ‌های هتروزیگوت ۶/۷، ۶/۸ و هموزیگوت ۷/۷ با خطر ابتلا به سرطان پستان را اثبات می‌کند.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری

دانشگاه اصفهان جهت انجام پژوهش حاضر، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9(1): 208-21.
- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4): 383-91.
- Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2004;6(3):370-5.
- Kress M, May E, Cassingena R, May P. Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J Virol* 1979; 31(2): 472-83.
- DeLeo AB, Jay G, Appella E, Dubois GC, Law LW, Old LJ. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76(5): 2420-4.
- Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278(5701): 261-3.
- Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 1979; 17(1): 43-52.
- Melero JA, Stitt DT, Mangel WF, Carroll RB. Identification of new polypeptide species (48-55K) immunoprecipitable by antiserum to purified large T antigen and present in SV40-infected and -transformed cells. *Virology* 1979; 93(2): 466-80.
- Smith AE, Smith R, Paucha E. Characterization of different tumor antigens present in cells transformed by simian virus 40. *Cell* 1979; 18(2): 335-46.
- Eliyahu D, Raz A, Gruss P, Givol D, Oren M. Participation of p53 cellular tumour antigen in transformation of normal embryonic cells. *Nature* 1984; 312(5995): 646-9.
- Knudson AG, Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45(4): 1437-43.
- Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990; 4(1): 1-8.
- Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358(6381): 80-3.
- Baumann K. Cell death: multitasking p53 promotes necrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(8): 480-1.
- Riley T, Sontag E, Chen P, Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(5): 402-12.
- Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(4): 275-83.
- Oren M. Decision making by p53: life, death and cancer. *Cell Death Differ* 2003; 10(4): 431-42.
- Soussi T, Caron de FC, May P. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution. *Oncogene* 1990; 5(7): 945-52.
- Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res* 2000; 77: 81-137.
- Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. *Science* 1994; 265(5170): 346-55.
- Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007; 28(6): 622-9.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
- Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342(6250): 705-8.
- Chen F, Wang W, El-Deiry WS. Current strategies to target p53 in cancer. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(5):724-30.
- Ziyaie D, Hupp TR, Thompson AM. P53 and breast cancer. *Breast* 2000; 9(5): 239-46.
- Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espie M, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer* 2013; 132(5): 1227-31.
- Bailey ST, Shin H, Westerling T, Liu XS, Brown M. Estrogen receptor prevents p53-

- dependent apoptosis in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(44): 18060-5.
28. Thompson AM, Anderson TJ, Condie A, Prosser J, Chetty U, Carter DC, et al. p53 allele losses, mutations and expression in breast cancer and their relationship to clinico-pathological parameters. *Int J Cancer* 1992; 50(4): 528-32.
29. Deng G, Chen LC, Schott DR, Thor A, Bhargava V, Ljung BM, et al. Loss of heterozygosity and p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1994; 54(2): 499-505.
30. Kamat N, Khidhir MA, Jaloudi M, Hussain S, Alashari MM, Al Qawasmeh KH, et al. High incidence of microsatellite instability and loss of heterozygosity in three loci in breast cancer patients receiving chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2012; 12: 373.
31. Nascimento H, Silva L, Lourenco P, Vieira E, Dos SR, Rego C, et al. Lipoprotein(a) levels in obese Portuguese children and adolescents: contribution of the pentanucleotide repeat (TTTTA)_n polymorphism in the apolipoprotein(a) gene. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163(4): 393-4.
32. Trommsdorff M, Kochl S, Lingenhel A, Kronenberg F, Delpont R, Vermaak H, et al. A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentrations in Caucasians. *J Clin Invest* 1995; 96(1): 150-7.
33. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(12): 2219-26.
34. Gebhardt F, Zanker KS, Brandt B. Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron 1. *J Biol Chem* 1999; 274(19): 13176-80.
35. Agarwal AK, Giacchetti G, Lavery G, Nikkila H, Palermo M, Ricketts M, et al. CA-Repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2: effects on gene expression and salt sensitivity. *Hypertension* 2000; 36(2): 187-94.
36. Suzuki M, Kageyama S, Shinmura K, Okudela K, Bunai T, Nagura K, et al. Inverse relationship between the length of the EGFR CA repeat polymorphism in lung carcinoma and protein expression of EGFR in the carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 98(6): 457-61.
37. Sharma VK, Kumar N, Brahmachari SK, Ramachandran S. Abundance of dinucleotide repeats and gene expression are inversely correlated: a role for gene function in addition to intron length. *Physiol Genomics* 2007; 31(1): 96-103.
38. Hui J, Reither G, Bindereif A. Novel functional role of CA repeats and hnRNP L in RNA stability. *RNA* 2003; 9(8): 931-6.
39. Hui J, Stangl K, Lane WS, Bindereif A. HnRNP L stimulates splicing of the eNOS gene by binding to variable-length CA repeats. *Nat Struct Biol* 2003; 10(1): 33-7.

The Study of TAAAA Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Breast Cancer

Somaye Najafi-Dorche¹, Manoochehr Tavassoli PhD², Simin Hemati MD³,
Forouzan Safari MSc⁴

Original Article

Abstract

Background: Genetic alternation in p53 gene is associated with tumorigenesis, especially in breast, colon and lung tumors. Somatic mutation of the p53 gene is the most common genetic alteration seen in human cancers. To our knowledge, before this research, there was no study on the relationship of TAAAA repeat in the first intron of p53 gene and cancer risk. The purpose of this study was to investigate the polymorphism of TAAAA in the first intron of p53 gene among patients with breast cancer and healthy individuals and its relation to risk of breast cancer.

Methods: Peripheral blood samples were collected from 200 women with breast cancer and 200 healthy women. After DNA extraction from peripheral blood samples via salting out method and amplification of desired sequence via polymerase chain reaction (PCR), the number of TAAAA repeats was determined using polyacrylamide gel electrophoresis and direct sequencing.

Findings: Five different length of TAAAA repeat in the range of 6-10 and 11 allele combinations (genotypes) were observed among patients and controls. The most frequent allele in both patients and controls was the 8-TAAAA repeat. Women who were homozygous for (TAAAA)7 or heterozygous for (TAAAA)6 were at higher risk of developing breast cancer. The allelic length of p53 polymorphisms had no significant effect on the metastasis, the expression of estrogen receptors, progesterone receptors and ErbB2 (HER2) and age of the onset.

Conclusion: Our study shows strong association between the TAAAA repeat polymorphism in p53 gene and risk of breast cancer. On the other hand, women who are homozygous for (TAAAA)7 or heterozygous for (TAAAA)6 are at higher risk of developing breast cancer.

Keywords: p53, Breast cancer, TAAAA repeat, Polymorphism

Citation: Najafi-Dorche S, Tavassoli M, Hemati S, Safari F. **The Study of TAAAA Polymorphism in p53 Gene and Its Association with Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 134-43

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

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

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

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

Corresponding Author: Manoochehr Tavassoli PhD, Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

بررسی تأثیر افزودن باکلوفن در درمان بیماران با ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان

مهسا فروغی^۱، دکتر اکبر ارجمندپور^۲، دکتر احمد سبحانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری ریفلاکس غیر زخمی یکی از زیرگروه‌های ریفلاکس معده به مری است که ضمن همراهی با علائم ریفلاکس، فاقد تغییرات موزوزی در آندوسکوپی می‌باشد. مشاهده شده است که بیشتر دوره‌های ریفلاکس اسید در بیماران مقاوم به داروهای مهار کننده پمپ‌های پروتونی مربوط به شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری بوده است. باکلوفن باعث مهار شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر افزودن باکلوفن در درمان بیماران با ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی بود.

روش‌ها: ۹۰ بیمار که با شکایت ریفلاکس مقاوم به درمان، اندیکاسیون آندوسکوپی پیدا کرده بودند و در جواب آندوسکوپی آن‌ها تغییرات مخاطی مری ذکر نشده بود، به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول روزانه ۲۰ میلی‌گرم باکلوفن به همراه ۲۰ میلی‌گرم امپرازول و گروه دوم روزانه ۲۰ میلی‌گرم امپرازول دریافت نمودند. دو گروه پس از ۲ ماه بررسی شدند.

یافته‌ها: ویژگی‌های سن، جنس، وزن، مدت درمان قبلی با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی، وجود یا عدم وجود هرنی هیاتال، درمان قبلی Helicobacter pylori و علائم ریفلاکس در دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نداشت. پس از درمان، بهبود سوزش سر دل ($P = ۰/۰۱۴$)، ترش کردن ($P = ۰/۰۱۲$)، تلخی دهان ($P = ۰/۰۲۹$) و آروغ زدن ($P = ۰/۰۰۱$) در گروه تحت درمان با باکلوفن به همراه امپرازول بیشتر از گروه تحت درمان با امپرازول به تنهایی بود.

نتیجه‌گیری: رژیم دارویی باکلوفن به همراه امپرازول اثر سینرژیستی در بهبود علائم بیماران مقاوم به درمان با داروهای مهار کننده پمپ‌های پروتونی دارد.

واژگان کلیدی: باکلوفن، ریفلاکس غیر زخمی، مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی، شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری

ارجاع: فروغی مهسا، ارجمندپور اکبر، سبحانی احمد. بررسی تأثیر افزودن باکلوفن در درمان بیماران با ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۵۱-۱۴۴

مقدمه

بیماری ریفلاکس نسبت زیادی از جمعیت را تحت تأثیر قرار داده است و علائم این بیماری از جمله برگشت اسید معده، بر روی کیفیت زندگی افراد تأثیر گذار می‌باشد (۱). امروزه بیشتر درمان‌های طبی

برای ریفلاکس بر سرکوب ترشح اسید تمرکز دارد. اگرچه این درمان‌ها تا حدودی موفق بوده‌اند، اما دسته‌ای از بیماران از علائم برگشت اسید پس از درمان شاکی هستند (۲). بیماران مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفاژیال (Gastro esophageal reflux disease)

۱- دانشجوی پزشکی، گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مهسا فروغی

است. از بین این عوامل، TLESR علت اصلی ایجاد ریفلاکس در بیماران است (۷). پیشرفت درمان‌های طبی بر مکانیسم‌های به وجود آورنده ریفلاکس مانند شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری متمرکز می‌باشد (۸). در این زمینه، آگونیست GABA (*Gamma-aminobutyric acid*) به عنوان درمان دیگری در بیمارانی که با شکست درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی مواجه شده‌اند، در نظر گرفته می‌شود. گیرنده‌های GABA در نورون‌های هسته‌ی حرکتی عصب واگ و هسته‌های مسیر چشایی بیان می‌شوند و نقش اصلی را در TLESR دارند (۹). باکلوفن (۴ آمینو ۲ کلرو فنیل بوتیریک اسید) یک آگونیست انتخابی گیرنده‌ی GABA است که نه تنها سال‌ها به عنوان شل کننده‌ی عضلانی استفاده می‌شد، بلکه طبق نتایج تحقیقات باعث کاهش TLESR در انسان‌ها و حیوانات می‌گردد (۱۰). مطالعات بالینی کوتاه مدت یا تک دوز باکلوفن، تأثیر آن را بر روی کاهش TLESR و در نتیجه بروز ریفلاکس نشان داده است (۱۱).

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۹۰ بیمار دارای علائم ریفلاکس که به درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی پاسخ مناسبی نداده بودند و همچنین تغییرات مخاط مری در آندوسکوپی آنان مشاهده نشد، در سال ۹۳-۱۳۹۲ در بیمارستان شریعتی اصفهان انجام شد. در شروع مطالعه مشخصات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، سطح تحصیلات و شغل ثبت گردید. در بررسی تاریخیچه‌ی بیماران سؤالاتی در مورد سابقه‌ی درمان

یا GERD) به دو دسته‌ی بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی (*Non-erosive reflux disease*) یا NERD) و بیماران مبتلا به ازوفازیت زخمی تقسیم می‌شوند.

بر اساس تعریف، ریفلاکس غیر زخمی به وجود علائم کلاسیک ریفلاکس گاستروازوفازیتال بدون آسیب موکوزی مری طی آندوسکوپی گفته می‌شود (۳). به طور کلی، تعداد بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی که به دوز استاندارد مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی (*Proton pump inhibitor* یا PPI) جواب می‌دهند، ۲۰-۳۰ درصد کمتر از بیماران مبتلا به ازوفازیت زخمی است. بر خلاف کارآمدی بالای مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی در درمان بیماری ریفلاکس گاستروازوفازیتال، مواردی از شکست درمان در این بیماران نیز گزارش شده است (۴). در مطالعات اخیر شکست درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی در بیماران مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفازیتال با علائمی همچون سوزش سردل به مدت ۲ روز در هفته برای حداقل ۳۰ روز با وجود درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی تعریف شده است (۵). در مطالعه‌ی دیگری شکست درمان با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی این‌گونه تعریف می‌گردد که بیمار علائمی شبیه به سوزش سردل را هفته‌ای یک بار برای حداقل ۳ ماه برخلاف درمان با مهار کننده‌ها داشته باشد (۶).

مکانیسم ایجاد ریفلاکس در بیماران شامل نارسایی اسفنکتر تحتانی مری، کاهش کلیرانس مری، نقص پایدار موکوز مری و افزایش شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری (TLESR) یا (*Transient lower esophageal sphincter relaxations*)

وجود نداشت. بیماران بر اساس طول مدت درمان قبلی با مهار کننده‌های پمپ‌های پروتونی مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین طول مدت درمان قبلی در دو گروه برابر با ۳/۲ ماه بود و بین آن‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P = ۰/۳۸۰$). در گروه تحت درمان با باکلوفن به همراه امپرازول، ۱۸ نفر (۴۰/۰ درصد) و در گروه تحت درمان با امپرازول، ۱۶ نفر (۳۵/۶ درصد) پیش‌تر تحت درمان H.Pylori قرار داشتند که از این نظر بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نبود ($P = ۰/۶۶۴$).

۱۰ نفر (۲۲/۲ درصد) در گروه تحت درمان با باکلوفن به همراه امپرازول و ۸ نفر (۱۷/۸ درصد) در گروه تحت درمان با امپرازول در آندوسکوپی، هرنی هیاتال داشتند که بر اساس آزمون‌های آماری بین دو گروه در این مورد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. بیماران دو گروه پرسش‌نامه را بر اساس تعداد دفعات سوزش سردل، ترش کردن، تلخ شدن دهان و آروغ زدن در طی یک روز تکمیل کردند و جواب‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین تعداد دفعات سوزش سردل ۵ بار، ترش کردن ۴ بار، تلخی دهان ۲ بار و میزان آروغ زدن در دو گروه بسیار کم بود.

همچنین بر طبق آزمون Independent t در میانگین دفعات سوزش سردل، ترش کردن، تلخی دهان و آروغ زدن بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. سپس یک گروه تحت درمان با کپسول امپرازول به همراه قرص باکلوفن و گروه دیگر تحت درمان با کپسول امپرازول قرار گرفت و پس از ۲ ماه، دوباره پرسش‌نامه توسط بیماران تکمیل شد. آزمون Mann-Whitney نشان داد که میزان بهبودی سوزش سردل ($P = ۰/۰۱۴$)، ترش کردن ($P = ۰/۰۱۲$)،

H.pylori (Helicobacter pylori)، مدت درمان قبلی ریفلاکس، داروهای مصرف شده در درمان قبلی ریفلاکس و مصرف سیگار مطرح گردید. سپس درباره‌ی علایم ریفلاکس و همچنین مقدار دفعات و زمان بروز علایم از بیماران سؤال شد. همچنین بیمارانی که باردار بودند و افرادی که تمایل به همکاری در طرح نداشتند، از مطالعه حذف شدند.

در مطالعه‌ی حاضر ۹۰ بیمار که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه ۴۵ نفری تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۱ عدد کپسول امپرازول با نام تجاری اکسی‌پرازول ۲۰ میلی‌گرم را به صورت ناشتا به همراه ۲ عدد قرص باکلوفن ۱۰ میلی‌گرم شرکت زهراوی (قبل از نهار و قبل از شام و در هفته‌ی اول شروع با یک قرص باکلوفن ۱۰ میلی‌گرم روزانه) دریافت کردند. گروه دیگر فقط کپسول امپرازول ۲۰ میلی‌گرم را به صورت روزانه ۱ عدد صبح ناشتا دریافت کردند و بیماران ۸ هفته‌ی بعد به طور سرپایی دوباره مورد مصاحبه قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط آزمون‌های آماری Mann-Whitney Independent t و ضریب همبستگی Spearman و پس از آن به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل گردید. در ضمن $P < ۰/۰۵$ در کلیه‌ی محاسبات آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۹۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه، ۵۸ بیمار زن و ۳۲ بیمار مرد بودند. همچنین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر توزیع جنس، میانگین سن و وزن

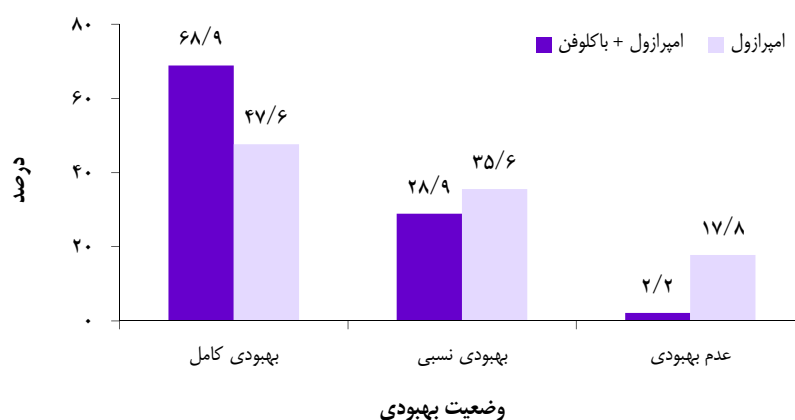
تلخی دهان ($P = 0/029$) و آروغ زدن ($P = 0/001$) در گروه تحت درمان با امپرازول به همراه باکلوفن به طور معنی داری بیشتر از گروه تحت درمان با امپرازول بود (جدول ۱). در شکل های ۱ و ۲ میزان بهبودی سوزش سردل و ترش کردن در گروه تحت درمان با امپرازول به همراه باکلوفن و گروه تحت درمان با امپرازول آمده است.

بر اساس آزمون Mann-Whitney، میزان بهبودی سوزش سردل ($P = 0/630$) و تلخی دهان

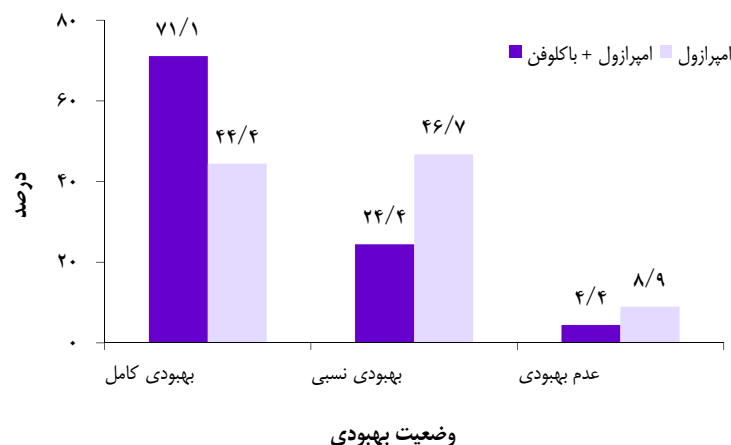
($P = 0/320$) در افرادی که هرنی هیاتال داشتند با افرادی که هرنی هیاتال نداشتند، تفاوت معنی داری نداشت اما میزان بهبودی ترش کردن ($P = 0/020$) و آروغ زدن ($P = 0/010$) با وجود هرنی هیاتال رابطه‌ی مستقیمی داشت و تفاوت معنی داری مشاهده شد؛ به طوری که افراد دارای هرنی هیاتال میزان بهبودی کمتری در میزان ترش کردن و آروغ زدن از خود نشان دادند و پاسخ کمتری به درمان دادند.

جدول ۱. توزیع فراوانی وضعیت بهبودی سوزش سردل، ترش کردن، تلخ شدن دهان و آروغ زدن در طی یک روز در گروه‌های مورد بررسی

P	امپرازول		باکلوفن + امپرازول		وضعیت بهبودی	علایم
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
0/014	21 (46/7)	31 (68/9)	13 (28/9)	1 (2/2)	بهبودی کامل	سوزش سردل
	16 (35/5)	13 (28/9)	1 (2/2)	1 (2/2)	بهبودی نسبی	
	8 (17/8)	1 (2/2)	1 (2/2)	1 (2/2)	عدم بهبودی	
0/012	20 (44/4)	32 (71/1)	11 (24/4)	2 (4/4)	بهبودی کامل	ترش کردن
	21 (46/7)	11 (24/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	بهبودی نسبی	
	4 (8/9)	2 (4/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	عدم بهبودی	
0/029	22 (48/9)	32 (71/1)	11 (24/4)	2 (4/4)	بهبودی کامل	تلخی دهان
	18 (40/0)	11 (24/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	بهبودی نسبی	
	5 (11/1)	2 (4/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	عدم بهبودی	
0/001	29 (64/5)	42 (93/3)	11 (24/4)	2 (4/4)	بهبودی کامل	آروغ زدن
	11 (24/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	2 (4/4)	بهبودی نسبی	
	5 (11/1)	1 (2/2)	2 (4/4)	2 (4/4)	عدم بهبودی	



شکل ۱. توزیع فراوانی وضعیت بهبودی سوزش سردل در دو گروه



شکل ۲. توزیع فراوانی وضعیت بهبودی ترش کردن در دو گروه

نسبت به بیماران مبتلا به ریفلاکس با ازوفازیت زخمی کمتر است (۱۲). همچنین نتایج تحقیقات حاکی از آن است که بیشتر دوره‌های ریفلاکس اسید در این بیماران مربوط به شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری می‌باشد (۷). داروی باکلوفن که یک آگونیست انتخابی گیرنده‌های GABA است، باعث مهار شلی گذرای اسفنکتر تحتانی مری می‌شود.

پس از درمان هر گروه و تکمیل پرسش‌نامه بعد از ۲ ماه، تحلیل داده‌ها نشان داد که میزان بهبودی سوزش سردل، ترش کردن، تلخی دهان و آروغ زدن در گروه تحت درمان با باکلوفن به همراه امپرازول بیشتر از گروه تحت درمان با امپرازول به تنهایی است که نشان می‌دهد اضافه کردن قرص باکلوفن ۲۰ میلی‌گرم روزانه به درمان با امپرازول در بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان با مهار کننده‌ی پمپ‌های پروتونی مفید است و باعث بهبودی علائم می‌گردد. نقش باکلوفن در کنترل ریفلاکس معده به مری بیماران و تأثیر آن در عملکرد اسفنکتر تحتانی مری در تحقیقات مختلفی (۱۱، ۷، ۱) بررسی شده است.

بین بهبود علائم (سوزش سردل، تلخی دهان و آروغ زدن) با درمان قبلی H.Pylori ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. میزان بهبودی علائم به تفکیک جنس و بر اساس آزمون Mann-Whitney انجام گرفت و نشان داد که میزان بهبودی سوزش سردل، ترش کردن و آروغ زدن بین مرد و زن تفاوت معنی‌داری ندارد، اما تلخی دهان در خانم‌ها بهتر از آقایان نتیجه داشت ($P = 0/030$). نتایج ضریب همبستگی Spearman حاکی از آن بود که بین سن با میزان بهبودی سوزش سردل، ترش کردن و تلخی دهان رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت، اما با بهبود آروغ زدن رابطه‌ی معکوسی مشاهده شد ($P = 0/040$) و افراد مسن کمتر بهبود یافته بودند.

بحث

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر افزودن باکلوفن در درمان بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان بود. بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که اثربخشی داروهای مهار کننده‌ی پمپ‌های پروتونی در بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی

اما میزان بهبودی تلخی دهان در زنان بهتر از مردان بود. همچنین بین میزان بهبودی علائم نسبت به سن رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد، اما متغیر سن با میزان بهبودی آروغ زدن رابطه‌ی معکوسی داشت. یعنی هرچه فرد مسن‌تر باشد، میزان پاسخ به درمان کمتر است. هیچ‌گونه عارضه‌ی جدی ناشی از تجویز باکلوفن در مطالعه‌ی حاضر گزارش نشد. مانومتري و pH سنجی مری در بیشتر مطالعات قبلی انجام شده بود (۱۳)، اما در مطالعه‌ی حاضر به دلیل عدم امکانات صورت نگرفت که از محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود.

نتیجه‌گیری

افزافه کردن قرص باکلوفن ۲۰ میلی‌گرم به درمان با امپرازول به صورت روزانه و به مدت ۲ ماه در بیماران مبتلا به ریفلاکس غیر زخمی مقاوم به درمان با داروهای مهارکننده‌ی پمپ‌های پروتونی مفید است و باعث بهبود علائم می‌شود. همچنین در بیماران دارای هرنی هیاتال، باعث بهبودی کمتری در میزان ترش کردن و آروغ زدن می‌شود. میزان بهبودی علائم در بیمارانی که پیش‌تر تحت درمان H.Pylori قرار گرفته بودند، نسبت به بیمارانی که H.Pylori را درمان نکرده بودند، تفاوت آشکاری با هم نداشت که نشان می‌دهد درمان قبلی H.Pylori نقشی در بهبودی و یا عدم بهبودی ریفلاکس پس از درمان ندارد.

تشکر و قدردانی

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

نتایج مطالعه‌ی Cossentino و همکاران حاکی از آن بود که باکلوفن باعث کاهش میزان بروز ریفلاکس طی بررسی ۲۴ ساعته‌ی pH و بهبود علائم آن از قبیل برگشت اسید و آروغ زدن می‌شود (۷) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مشابهت داشت. کارآزمایی Gerson و همکاران با هدف این‌که AP (Arbaclofen placarbil) ایزومری از باکلوفن است و باعث کاهش ریفلاکس پس از غذا خوردن در بیماران مبتلا به ریفلاکس گاستروازوفاژیل می‌شود، انجام شد. نتایج نشان داد که AP به طور آشکاری باعث کاهش دوره‌های ریفلاکس طی ۱۲ ساعت می‌شود. همچنین سوزش سردل در این بیماران کاهش چشمگیری داشت (۱۱). نتایج مطالعه‌ی Gerson و همکاران (۱۱) با نتایج به دست آمده در مورد بهبود علائم در مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد.

در مطالعه‌ی Cange و همکاران تأثیر باکلوفن بر روی تماس اسید بر مری در بیماران دارای ریفلاکس معده به مری بررسی گردید. نتایج نشان داد که باکلوفن میزان بروز ریفلاکس را ۴-۰ ساعت پس از غذا خوردن به طور آشکاری کاهش می‌دهد. نتایج مشابهی نیز در بیماران با هرنی هیاتال مشاهده شد. همچنین آروغ زدن در این بیماران پس از دریافت باکلوفن کاهش چشمگیری یافت (۱). نتایج این مطالعه تا حدودی به مطالعه‌ی حاضر شباهت داشت، با این تفاوت که در مطالعه‌ی حاضر بیماران با هرنی هیاتال بهبودی کمتری در میزان آروغ زدن داشتند.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر میزان بهبودی سوزش سردل، ترش کردن و آروغ زدن به تفکیک جنس در مردان و زنان تفاوت معنی‌داری نشان نداد،

References

1. Cange L, Johnsson E, Rydholm H, Lehmann A, Finizia C, Lundell L, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(5): 869-73.
2. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58(2): 295-309.
3. Fass R. Proton PUMP inhibitor failure--what are the therapeutic options? *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 2): S33-S38.
4. Vaezi MF. "Refractory GERD": acid, nonacid, or not GERD? *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 989-90.
5. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(2): 79-94.
6. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(12): 1595-603.
7. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux--a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(9): 1036-44.
8. McDermott CM, Abrahams TP, Partosoedarso E, Hyland N, Ekstrand J, Monroe M, et al. Site of action of GABA(B) receptor for vagal motor control of the lower esophageal sphincter in ferrets and rats. *Gastroenterology* 2001; 120(7): 1749-62.
9. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000; 118(1): 7-13.
10. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52(4): 464-70.
11. Gerson LB, Huff FJ, Hila A, Hirota WK, Reilley S, Agrawal A, et al. Arbaclofen placarbil decreases postprandial reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(6): 1266-75.
12. Dean BB, Gano AD, Jr., Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(8): 656-64.
13. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2): 243-51.

Efficacy of Adding Baclofen to Treat Patients with Non-Erosive Reflux Disease Resistant to Treatment

Mahsa Foroughi¹, Akbar Arjmandpour MD², Ahmad Sobhani MD³

Original Article

Abstract

Background: Non-erosive reflux disease (NERD) is one of the categories of gastro-esophageal reflux disease defined as the presence of classic reflux symptoms in the absence of esophageal mucosal injury during upper endoscopy. The efficacy of proton pump inhibitor (PPI) is observed in these patients and it is demonstrated that the proportion of them respond to a standard dose of proton pump inhibitors lower than patients with erosive esophagitis. Baclofen, a gamma-aminobutyric acid-B (GABA_B) agonist, has been shown to reduce transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs), a major cause of gastro-esophageal reflux disease. This study aimed to investigate the efficacy of adding baclofen to treat patients with non-erosive reflux disease resistant to proton-pump-inhibitor treatment.

Methods: Ninety patients with non-erosive reflux disease resistant to treatment with proton pump inhibitor were randomly divided into two groups. The first group received baclofen (20 mg per day) plus omeprazole (20 mg per day) and the second group received only omeprazole (20 mg per day). After 2 months, the findings were compared.

Findings: Differences in age, sex, weight, previous treatment with proton pump inhibitor, existence of hiatal hernia and previous treatment of *Helicobacter pylori* were not significant between the groups. Patients receiving baclofen plus omeprazole had significantly less heart burn ($P = 0.014$), regurgitation ($P = 0.012$), sour taste ($P = 0.029$) and belching ($P = 0.001$).

Conclusion: The data suggest that baclofen plus omeprazole have additive effects in treatment of patients with non-erosive reflux disease.

Keywords: Baclofen, Non-erosive reflux disease, Proton pump inhibitor, Transient lower esophageal sphincter relaxations

Citation: Foroughi M, Arjmandpour A, Sobhani A. **Efficacy of Adding Baclofen to Treat Patients with Non-Erosive Reflux Disease Resistant to Treatment.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 144-51

1- Student of Medicine, Department of Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medicine, Islamic Azad University, Najafabad Branch, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahsa Foroughi, Email: m.foroughi68@gmail.com

بررسی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در اعمال جراحی V-Y Plasty و Palmar Graft در بازه‌ی ۶ ماهه

دکتر محمد دهقانی^۱، امیر حسین اکبر پور^۲، محمدعلی کوفه^۲، شقایق دهقانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ترومای نوک انگشتان از جمله تروماهای شایع می‌باشد که بهبود آن از نظر کاربرد وسیع حسی و حرکتی بسیار حایز اهمیت است. بهبود حسی به ترتیب شامل بهبود حس لمس عمقی، سپس بهبود حس لمس سطحی و در آخر و از همه مهم‌تر، بهبود قدرت افتراق دو نقطه (Two-point discrimination) است. روش‌های شایع ترمیم نوک انگشت V-Y plasty و Palmar graft می‌باشد ولی در خصوص تأثیر این روش‌ها بر میزان بهبودی، تاکنون مطالعات زیادی در داخل کشور انجام نشده است. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در اعمال جراحی V-Y plasty و Palmar graft به انجام رسید.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر، ۷۰ بیمار تحت عمل ترمیم انگشتان با روش V-Y plasty با ۷۰ بیمار تحت عمل با روش Palmar graft از نظر وضعیت بهبود قدرت افتراق دو نقطه در پایان ماه‌های سوم و ششم در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: سه ماه بعد از درمان، شاخص قدرت افتراق دو نقطه در ۲ نفر از گروه V-Y plasty (۶/۷ درصد) و ۱۰ نفر از گروه Palmar graft (۱۴/۷ درصد) کمتر از ۵ بود؛ ولی اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۸$). در شش ماه بعد از درمان، وضعیت بهبودی در گروه تحت V-Y plasty به طور معنی‌داری مطلوب‌تر بود ($P = ۰/۰۴$)؛ به طوری که قدرت افتراق دو نقطه در ۲۲ نفر از گروه V-Y plasty (۳۶/۷ درصد) و ۱۲ نفر از گروه Palmar graft (۱۷/۶ درصد) کمتر از ۵ بود.

نتیجه‌گیری: استفاده از روش V-Y plasty در ترمیم انگشتان آسیب دیده، حداقل از نظر قدرت افتراق دو نقطه نسبت به روش Palmar graft برتری دارد؛ ضمن این که، این روش با مدت زمان عمل کوتاه‌تر و هزینه‌ی کمتری قابل انجام است و عوارض قابل توجهی نیز در بعد عمل در بیماران ملاحظه نمی‌شود.

واژگان کلیدی: قدرت افتراق دو نقطه، V-Y plasty، Palmar graft

ارجاع: دهقانی محمد، اکبر پور امیر حسین، کوفه محمدعلی، دهقانی شقایق. بررسی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در اعمال جراحی V-Y Plasty و Palmar Graft در بازه‌ی ۶ ماهه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۵۹-۱۵۲

توجه به این که حساس‌ترین قسمت دست، نوک انگشتان است و بیشترین ارگان‌های حسی را دارد، هر گونه آسیب به این ناحیه به حس انگشت نیز آسیب می‌رساند و با کاهش و یا از بین رفتن حس نوک

مقدمه

آسیب‌های تروماتیک نوک انگشتان دست از شایع‌ترین آسیب‌های اندام فوقانی و شامل تخریب بافت نرم نوک انگشت (Pulp) می‌باشد (۱-۲). با

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

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

انگشتان، عملکرد کلی دست نیز دچار اختلال می‌گردد. با توجه به شیوع بالای این گونه آسیب‌ها در کودکان و کارگران، درمان صحیح و روشی که بتواند حس نوک انگشتان دست را به میزان بیشتری بازگرداند، اهمیت بسیار زیادی پیدا می‌کند (۱-۳).

نظر به اهمیت و کاربرد وسیع حسی و حرکتی انگشتان در زندگی روزمره و تأثیر بسزای ترومای انگشت بر کیفیت زندگی، تا به حال روش‌های بسیار زیادی جهت بازسازی ضایعات تروماتیک نوک انگشتان دست پیشنهاد گردیده است که از جمله آن‌ها می‌توان به روش‌های V-Y plasty و Palmar graft اشاره نمود (۴-۵).

ترومای نوک انگشتان از نظر شیوع و کاربرد وسیع حسی و حرکتی انگشتان بسیار حایز اهمیت است. بهبود حسی به ترتیب شامل بهبود حس لمس عمقی، سپس بهبود حس لمس سطحی و در آخر و از همه مهم‌تر، بهبود قدرت افتراق دو نقطه (Two-point discrimination) است (۶).

روش‌های شایع ترمیم نوک انگشت شامل V-Y plasty و Palmar graft می‌باشد و به علت اهمیت و کاربرد وسیع نوک انگشتان در زندگی روزمره و نقش آن در کیفیت زندگی، باید روشی برای ترمیم آن انتخاب شود که سریع‌ترین و بالاترین میزان بهبودی را در قدرت افتراق دو نقطه داشته باشد (۷).

جراحی‌های ترمیم نوک انگشت در هر دو نوع V-Y plasty و Palmar graft دارای سابقه‌ی طولانی می‌باشد. Atasoy در سال ۱۹۷۰ میلادی، عمل Volar V-Y plasty را تشریح کرد و حفظ حس نوک انگشت در حد طبیعی را از مزایای این روش دانست.

Eston نیز در سال ۱۹۷۶ ضمن توضیح اعمال جراحی Volar and lateral V-Y plasty، بیان کرد که کیفیت حس نوک انگشتان پس از این اعمال جراحی خوب است. Frandsen در سال ۱۹۷۸ عوارضی از جمله بی‌حسی، حساسیت شدید، حساسیت به لمس و Cryalgia را برای این عمل ذکر کرد (۸). از طرف دیگر، Moberg Flap در سال ۱۹۶۴ روش Palmar thumb advancement flap را تشریح کرد و این روش در سال ۱۹۸۰ توسط Mach و Watson برای بقیه‌ی انگشتان نیز استفاده شد (۹) که از محاسن آن می‌توان وجود بافت نرمی به شکل پد که به عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند و همچنین وجود فضای کافی برای رشد و ترمیم عروق و اعصاب را ذکر کرد. از نظر زیبایی و بازگشت حس نیز نتایج قابل قبولی حاصل شد و مشکلات رایج پیوند نیز در این روش نادر است (۵). با وجود این که روش‌های درمانی مذکور مدت‌هاست به عنوان روش‌های پذیرفته شده در ترمیم ترومای انگشتان مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما تاکنون مطالعه‌ی جامعی در خصوص مقایسه‌ی این دو روش در داخل کشور انجام نشده است. مطالعه‌ی حاضر یکی از مهم‌ترین معیارهای درمان قطع نوک انگشتان یعنی قدرت افتراق دو نقطه را در دو روش جراحی V-Y plasty و Palmar graft در بازه‌ی زمانی ۶ ماهه مقایسه نمود.

روش‌ها

این مطالعه از نوع آینده‌نگر و هم‌گروهی بود که طی سال‌های ۹۳-۱۳۹۱ در مرکز آموزشی درمانی آیت‌اله کاشانی در شهر اصفهان به انجام رسید. جمعیت مورد مطالعه شامل افرادی بود که با مشکل قطع نوک

انگشتان که ۷۰ نفر با روش V-Y plasty و ۷۰ نفر با روش Palmar graft تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. ۱۲ بیمار (۲ نفر از گروه Palmar graft و ۱۰ نفر از گروه V-Y plasty) به علت عدم مراجعه‌ی مجدد از مطالعه خارج شدند. بیماران مورد مطالعه در دامنه‌ی سنی ۶۲-۹ سال قرار داشتند. از نظر سن (آزمون t) و جنس (آزمون χ^2) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

شایع‌ترین انگشت آسیب دیده در گروه V-Y plasty، انگشت سبابه و در گروه Palmar graft، انگشت میانه بود که طبق آزمون Fisher exact، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/77$). در جدول ۱ توزیع متغیرهای دموگرافیک و انگشت آسیب دیده در دو گروه ارائه شده است.

وضعیت بهبودی بیماران بر حسب شاخص قدرت افتراق دو نقطه سه و شش ماه بعد از درمان به تفکیک دو گروه در جدول ۲ ارائه شده است. طبق آزمون Fisher exact، اختلاف شاخص قدرت افتراق دو نقطه سه ماه بعد از درمان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. شش ماه پس از درمان، وضعیت بهبودی در گروه V-Y plasty به طور معنی‌داری مطلوب‌تر از گروه Palmar graft بود. در شکل ۱ نیز وضعیت بهبودی در دو گروه نشان داده شده است.

لازم به ذکر است که وضعیت بهبودی بیماران بر حسب جنسیت، سن و انگشت آسیب دیده سه و شش ماه بعد از درمان، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

انگشت به اورژانس این بیمارستان مراجعه نمودند و تحت اعمال جراحی V-Y plasty و Palmar graft قرار گرفته بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل آسیب رسیدن به نوک انگشت، قرار گرفتن تحت اعمال جراحی V-Y plasty و Palmar graft، موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های دست و عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک تأثیرگذار در روند بهبودی بود. همچنین در صورت انجام سایر روش‌های ترمیمی بر روی بیمار در طی مدت پیگیری و عدم مراجعه‌ی بیمار برای معاینات بعدی، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز برای انجام مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار نمره‌ی قدرت افتراق دو نقطه برابر با ۱/۶۷ و حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو روش به میزان ۰/۸، تعداد ۶۸ بیمار در هر روش برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر ۷۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

جمع‌آوری اطلاعات به وسیله‌ی تکمیل پرسش‌نامه‌ی طراحی شده جهت تحقیق در ویزیت‌های پس از جراحی و پیگیری‌های پس از آن انجام گرفت. داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های χ^2 ، t و آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

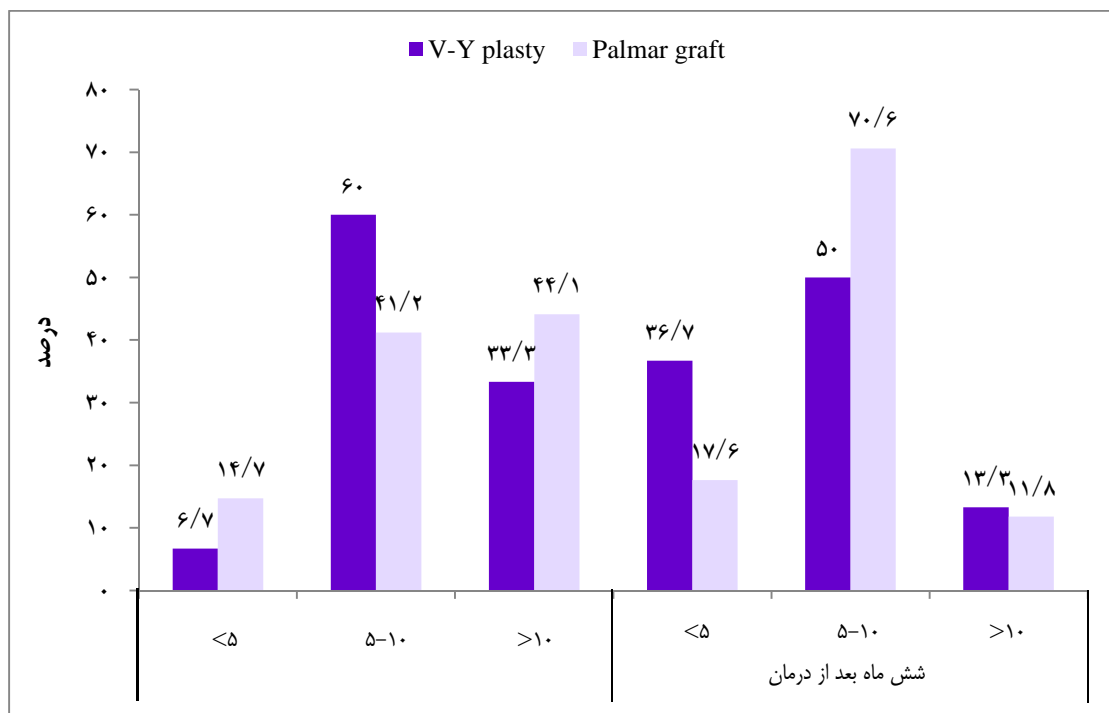
در مطالعه‌ی حاضر ۱۴۰ بیمار مبتلا به آسیب دیدگی

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و انگشت آسیب دیده در دو گروه

متغیر	گروه	V-Y plasty	Palmar graft	P
میانگین سن (سال)		۳۴/۷ ± ۱۲/۲	۳۱/۲ ± ۱۱/۱	۰/۲۵
جنس [تعداد (درصد)]	مرد	۴۲ (۷۰/۰)	۵۰ (۷۸/۱)	۰/۴۷
	زن	۱۸ (۳۰/۰)	۱۴ (۲۱/۹)	
انگشت آسیب دیده [تعداد (درصد)]	حلقه	۱۶ (۲۶/۷)	۱۲ (۱۷/۶)	۰/۷۷
	سیابه	۲۰ (۳۳/۳)	۱۸ (۲۶/۵)	
	شست	۸ (۱۳/۳)	۱۴ (۲۰/۶)	
	میانه	۱۲ (۲۰/۰)	۲۰ (۲۹/۴)	
	کوچک	۴ (۶/۷)	۴ (۵/۹)	

جدول ۲. وضعیت بهبودی قدرت افتراق دو نقطه سه و شش ماه بعد از درمان

زمان	قدرت افتراق دو نقطه	V-Y plasty تعداد (درصد)	Palmar graft تعداد (درصد)	P
سه ماه بعد از درمان	کمتر از ۵	۴ (۶/۷)	۱۰ (۱۴/۷)	۰/۲۸
	بین ۵-۱۰	۳۶ (۶۰/۰)	۲۸ (۴۱/۲)	
	بیشتر از ۱۰	۲۰ (۳۳/۳)	۳۰ (۴۴/۱)	
شش ماه بعد از درمان	کمتر از ۵	۲۲ (۳۶/۷)	۱۲ (۱۷/۶)	۰/۰۴
	بین ۵-۱۰	۳۰ (۵۰/۰)	۴۸ (۷۰/۶)	
	بیشتر از ۱۰	۸ (۱۳/۳)	۸ (۱۱/۸)	



شکل ۱. درصد فراوانی بهبود قدرت افتراق دو نقطه در دو گروه

جدول ۳. وضعیت بهبودی قدرت افتراق دو نقطه سه و شش ماه بعد از درمان بر حسب سن و جنسیت

متغیر	زمان	سه ماه بعد از درمان			شش ماه بعد از درمان		
		کمتر از ۵	بین ۵-۱۰	بیشتر از ۱۰	کمتر از ۵	بین ۵-۱۰	بیشتر از ۱۰
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
جنس	مرد	۱۰ (۱۰/۱)	۴۸ (۵۱/۱)	۳۶ (۳۸/۳)	۸ (۸/۵)	۶۲ (۶۶/۰)	۲۴ (۲۵/۵)
	زن	۴ (۱۲/۵)	۱۶ (۵۰/۰)	۱۲ (۳۷/۵)	۲ (۶/۳)	۱۸ (۵۶/۳)	۱۲ (۳۷/۵)
	P	۰/۹۹			۰/۷۳		
گروه سنی (سال)	کمتر از ۲۰	۲ (۱۱/۱)	۸ (۴۴/۴)	۸ (۴۴/۴)	۲ (۱۱/۱)	۱۰ (۵۵/۶)	۶ (۳۳/۳)
	۲۰-۲۹	۱۰ (۲۵/۰)	۲۰ (۵۰/۰)	۱۰ (۲۵/۰)	۴ (۱۰/۰)	۲۴ (۶۰/۰)	۱۲ (۳۰/۰)
	۳۰-۳۹	۲ (۵/۶)	۲۲ (۶۱/۱)	۱۲ (۳۳/۳)	۰ (۰/۰)	۲۶ (۷۲/۲)	۱۰ (۲۷/۸)
	۴۰ و بالاتر	۰ (۰/۰)	۱۷ (۴۱/۲)	۲۰ (۵۸/۸)	۴ (۱۱/۸)	۲۲ (۶۴/۷)	۸ (۲۳/۵)
	P	۰/۱۷			۰/۸۳		
انگشت آسیب دیده	حلقه	۲ (۷/۱)	۱۲ (۴۲/۹)	۱۴ (۵۰/۰)	۴ (۱۴/۳)	۲۰ (۷۱/۴)	۴ (۱۴/۳)
	سیابه	۶ (۱۵/۸)	۲۰ (۵۲/۶)	۱۲ (۳۱/۶)	۴ (۱۰/۵)	۲۰ (۵۲/۶)	۱۴ (۳۶/۸)
	شست	۰ (۰/۰)	۱۰ (۴۵/۵)	۱۲ (۵۴/۵)	۰ (۰/۰)	۱۶ (۷۲/۷)	۶ (۲۷/۳)
	میانه	۴ (۱۲/۵)	۲۰ (۶۲/۵)	۸ (۲۵)	۲ (۶/۳)	۲۰ (۶۲/۵)	۱۰ (۳۱/۳)
	کوچک	۲ (۲۵/۰)	۲ (۲۵/۰)	۴ (۵۰)	۰ (۰/۰)	۶ (۷۵)	۲ (۲۵/۰)
	P	۰/۶۱			۰/۸۷		

هم این نوع درمان‌ها به طور شایع مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما این روش‌های درمانی مشکلات زیادی را به همراه دارند (۳-۱). بنابراین استفاده از روش‌های ترمیمی مانند V-Y plasty و Palmar graft بیشتر مورد توجه هستند. هدف کلی از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی تأثیر دو روش V-Y plasty و Palmar graft در بهبود قدرت افتراق دو نقطه در بیماران دچار آسیب دیدگی انگشتان بود.

در تحقیق حاضر ۱۴۰ بیمار با انگشت آسیب دیده در دو گروه ۷۰ نفری توزیع شدند. گروه اول تحت عمل جراحی ترمیم با روش V-Y plasty و گروه دوم تحت عمل جراحی ترمیم با روش Palmar graft قرار گرفتند. در طی انجام مطالعه ۱۰ نفر از گروه V-Y plasty و ۲ نفر از گروه Palmar graft به علت عدم مراجعه سه و شش ماه بعد از درمان (با وجود

بحث

پوست نوک انگشت، بیشترین تراکم گیرنده‌های حسی را دارد و به همین دلیل نوک انگشتان، حساس‌ترین قسمت دست می‌باشد و هر چه از طرف نوک انگشتان به سمت مچ پیش می‌رویم، از حساسیت پوست کاسته می‌شود. عملکرد طبیعی دست با حس طبیعی آن ارتباط بسیار نزدیکی دارد و در مواردی که به هر دلیلی حس مختل شود، عملکرد دست دچار مشکلات زیادی خواهد شد. شیوع آسیب‌های نوک انگشتان و عوارض حاصل از این نوع آسیب باعث گردیده است تا مطالعات زیادی برای یافتن راه مناسبی جهت درمان این نوع آسیب انجام گیرد. اگرچه درمان‌های ساده‌تری مانند کوتاه کردن استخوان و بستن اولیه‌ی زخم و یا استفاده از پیوند پوست جزء درمان‌های پیشنهادی هستند و هنوز

می‌باشد (۱۱)؛ اما مطالعه‌ی یاوری و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نشان داد که بروز نکروز، عدم رضایت و محدودیت خم کردن در دو گروه مشابه بود. افزایش حساسیت انگشت در گروه اول و دوم به ترتیب ۵۴/۸ و ۹۳/۵ درصد بود (۱۲) و بدین ترتیب طبق نتایج مطالعه‌ی مذکور (۱۲)، روش Palmar graft از V-Y plasty مطلوب‌تر می‌باشد که علت اختلاف آن با مطالعه‌ی حاضر می‌تواند به نوع و محل آسیب، تجربه‌ی جراح در به کارگیری هر کدام از روش‌ها و مدت زمان پیگیری بعد از مطالعه ارتباط داشته باشد.

V-Y plasty یکی از روش‌های کاربردی ترمیم آسیب انگشت از چند دهه‌ی قبل بوده است که توسط جراحان مختلفی مورد استفاده قرار می‌گرفت (۸-۹). با وجود این که روش مذکور تا حدودی یک روش قدیمی در ترمیم آسیب انگشتان می‌باشد، اما در طی سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته، تکنیک مورد استفاده‌ی این روش مطلوب‌تر شده (۱۱-۱۳، ۸) و روش‌های بررسی تأثیر درمان نیز به مرور تغییر کرده است؛ به طوری که در حال حاضر شاخص افتراق دو نقطه توسط انگشتان از جمله مهم‌ترین شاخص‌ها جهت تعیین تأثیر درمان به کار رفته می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر و مقایسه‌ی آن با دیگر مطالعات، چنین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استفاده از روش V-Y plasty در ترمیم انگشتان آسیب دیده، حداقل از نظر قدرت افتراق دو نقطه نسبت به روش Palmar graft برتری

پیگیری‌های انجام شده) از مطالعه خارج گردیدند و با ۶۰ نفر از گروه V-Y plasty و ۶۸ نفر از گروه Palmar graft ادامه یافت.

دو گروه از نظر توزیع سنی، جنسیت و انگشت آسیب دیده اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از آن‌ها در مطالعه مشاهده نشد؛ به طوری که میزان بهبودی سه و شش ماه بعد از درمان بر حسب متغیرهای مذکور، اختلاف معنی‌داری نداشت. مطالعه‌ی معتمد و بیک‌پور بر روی ۶۰ نفر بیمار تحت عمل ترمیم V-Y plasty نشان داد که حس فلاپ Volar V-Y advancement در نوک انگشتان دست برای بیشتر بیماران به حالت طبیعی برنمی‌گردد. پس در مواردی که نیاز به حس دقیق وجود دارد، بهتر است از روش‌های دیگر ترمیم استفاده شود (۱۰).

بررسی وضعیت بهبودی بیماران سه و شش ماه بعد از درمان با استفاده از معیار قدرت افتراق دو نقطه نشان داد که سه ماه بعد از درمان تفاوتی بین دو روش در میزان بهبودی وجود نداشت، اما گروه تحت درمان با روش V-Y plasty شش ماه بعد از درمان از میزان بهبودی مطلوب‌تری برخوردار بودند. برخی مطالعات انجام شده در سایر مناطق جهان (۱۱) نتایج متفاوتی را از تأثیر دو روش بیان نمودند، اما اغلب متذکر شده‌اند که روش V-Y plasty با نتایج درمانی و کیفیت زندگی مطلوب‌تری بعد از درمان همراه است. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Thoma و Vartija، روش کلاسیک V-Y plasty به عنوان روش استاندارد و قابل قبول در ترمیم آسیب نوک انگشتان به ویژه در موارد قطع شدگی پیشنهاد شد، هر چند که این روش نیز با محدودیت‌هایی از جمله امکان نکروز همراه

امیر حسین اکبر پور به شماره پایان نامه‌ی ۳۹۲۳۶۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید و تحت حمایت‌های علمی و مالی معاونت مذکور انجام شد. بدین وسیله نویسندگان مقاله از حمایت‌های بی‌دریغ و همه جانبه‌ی آنان تقدیر و تشکر به عمل می‌آورند.

دارد؛ ضمن این که، این روش با مدت زمان عمل کوتاه‌تر و هزینه‌ی کمتری قابل انجام می‌باشد و عوارض قابل توجهی نیز بعد از عمل در بیماران مشاهده نمی‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای

References

1. Brown EZ, Pederson WC. Skin grafts and skin flaps. In: Green DP, Editor. Green's operative hand surgery. 5th ed. London, UK: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005. p. 1629-714.
2. Wright PE. Acute hand injuries. In: Campbell WC, Canale T, Beatty JH, Editors. Campbell's Operative Orthopaedics. 11th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier, 2008. p. 3821-50.
3. Khouri RK, Bodia A. Reconstructive surgery. In: Mathes SJ, Hentz VR, Editors. Plastic Surgery. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2006. p. 207-52.
4. Shepard GH. The use of lateral V-Y advancement flaps for fingertip reconstruction. J Hand Surg Am 1983; 8(3): 254-9.
5. Adani R, Busa R, Castagnetti C, Bathia A, Caroli A. Homodigital neurovascular island flaps with "direct flow" vascularization. Ann Plast Surg 1997; 38(1): 36-40.
6. Lee DH, Mignemi ME, Crosby SN. Fingertip injuries: an update on management. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21(12): 756-66.
7. Antevy P, Saladino R. Management of finger injuries. In: King C, Henretig FM, Editors. Textbook of pediatric emergency procedures. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 939.
8. Tupper J, Miller G. Sensitivity following volar V-Y plasty for fingertip amputations. J Hand Surg Br 1985; 10(2): 183-4.
9. Moberg Flap (Palmar advancement flap) [Online]. [cited 2013 Jan]; Available from: URL: http://www.wheelsonline.com/ortho/moberg_flap_palmar_advancement_flap
10. Motamed S, Beikpour H. Survey Volar VY Advancement Flap sense to seek healing fingertips. Pejouhandeh 2004; 9(6): 361-3. [In Persian].
11. Thoma A, Vartija LK. Making the V-Y advancement flap safer in fingertip amputations. Can J Plast Surg 2010; 18(4): e47-e49.
12. Yavari M, Motamed S, Ziaie A. Comparison of fingertip sensibility following neurovascular Island Flap and V-Y Flap for fingertip reconstruction. Pajouhesh Dar Pezeshki 2010; 34(2): 86-91. [In Persian].
13. v-y plasty [Online]. [cited 2013]; Available from: URL: <http://dictionary.reference.com/browse/v-y+plasty>

The Effect of Two Surgery Methods of Finger Repair (Palmar Graft and V-Y Plasty) on the Improvement of Two-Point Discrimination

Mohammad Dehghani MD¹, Amir Hossein Akbarpoor², Mohammad Ali Koofei², Shaghayegh Dehghani²

Original Article

Abstract

Background: Fingertip injury is the one of the most common hand injuries that its healing is important because of the essential role of fingertips in sensory and motor function. The most important part of sensory healing is to obtain two-point discrimination. The common surgical methods of fingertip repair are V-Y plasty and palmar graft. But, there is not enough study on comparing the efficacy of two methods. The aim of this study was to compare the rate of sensory improvement in these two surgical methods.

Methods: In a cohort study, 70 patients with fingertip injury who were operated via V-Y plasty method compared with 70 patients operated via palmar graft method. Two-point discrimination was applied scale for evaluation of improvement at the end of 3 and 6 months after taking the surgery. The comparison between the two groups was done using SPSS software.

Findings: 3 months after the surgery, tow-point discrimination was less than 5 in 2 patients of V-Y pasty (6.7%) and in 10 patients of palmar graft (14.7%); according to Fisher's exact test, no statistically difference between the two groups were seen ($P = 0.28$). 6 months after the surgery, the improvement of two-point discrimination in V-Y plasty [22 patients (36.7%)] was statistically better than palmar graft [12 patients (17.6%)] ($P = 0.04$).

Conclusion: Applying of V-Y plasty in the treatment of fingertip injury, at least in two-point discrimination, is better than the palmar graft method. In addition, the duration time of surgery, hospital cost and post-operative complication in the V-Y plasty method is less than the palmar graft.

Keywords: Fingertip injury, Two-point discrimination, V-Y plasty, Palmar graft

Citation: Dehghani M, Akbarpoor AH, Koofei MA, Dehghani Sh. **The Effect of Two Surgery Methods of Finger Repair (Palmar Graft and V-Y Plasty) on the Improvement of Two-Point Discrimination.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 152-9

1- Associate Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Amir Hossein Akbarpoor, Email: amira70230@yahoo.com

بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها

زهرا عرب بافرانی^۱، دکتر داریوش شهبازی گهروی^۲

مقاله مروری

چکیده

نانوذرات طلا از پتانسیل بالایی برای تشخیص، بهبود و درمان سرطان برخوردار هستند. زیست‌پذیری بالا، تجمع انتخابی در سلول‌های سرطانی و سمیت پایین از جمله مزیت‌های این ذرات می‌باشد. تحقیقات قابل توجهی به استفاده از نانوذرات طلا به عنوان عامل افزایش دهنده‌ی کنتراست تصویربرداری رامان و تصویربرداری پرتو ایکس و نیز عامل گرمادرمانی و افزایش دهنده‌ی حساسیت پرتویی تومور پرداخته است. در مطالعه‌ی حاضر، خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و همچنین چگونگی استفاده از این خصوصیات در زمینه‌های تشخیصی و درمانی سرطان مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: نانوذرات طلا، فیزیکی و کوانتومی، تشخیص و درمان سرطان

ارجاع: عرب بافرانی زهرا، شهبازی گهروی داریوش. بررسی خصوصیات اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی نانوذرات طلا و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۲۳): ۱۶۰-۱۷۰

مقدمه

توسعه و بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی سرطان احساس می‌گردد (۶-۲). در چندین سال اخیر نانو تکنولوژی به عنوان یک حوزه‌ی تحقیقاتی میان رشته‌ای و دربرگیرنده‌ی علوم شیمی، مهندسی، زیست‌شناسی و پزشکی شناخته شده است که از پتانسیل بالایی برای تشخیص زودرس و دقیق درمان سرطان برخوردار است (۷). نانوذرات با اندازه‌ای حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ بار کوچک‌تر از سلول‌های انسانی، تعامل بی‌سابقه‌ای با مولکول‌های زیستی در سطح و درون سلول دارند. این ویژگی می‌تواند در تشخیص و درمان سرطان

سرطان سومین عامل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه و بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی به عنوان دومین عامل مرگ و میر در ایالات متحده‌ی آمریکا به شمار می‌رود. مطالعات آماری، افزایش ۲۲ درصدی مرگ و میر در اثر سرطان را از سال ۱۹۹۰ گزارش کرده‌اند. بر اساس پیش‌بینی‌های انجام شده، انتظار می‌رود بیش از ۱۵ میلیون نفر تا سال ۲۰۲۰ به این بیماری مبتلا شوند (۱). بنابراین با توجه به آمار بالای ابتلا به سرطان در سال‌های اخیر و همچنین آینده، نیاز به روش‌ها و تکنیک‌های جدید به منظور

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

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

Email: shahbazi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر داریوش شهبازی گهروی

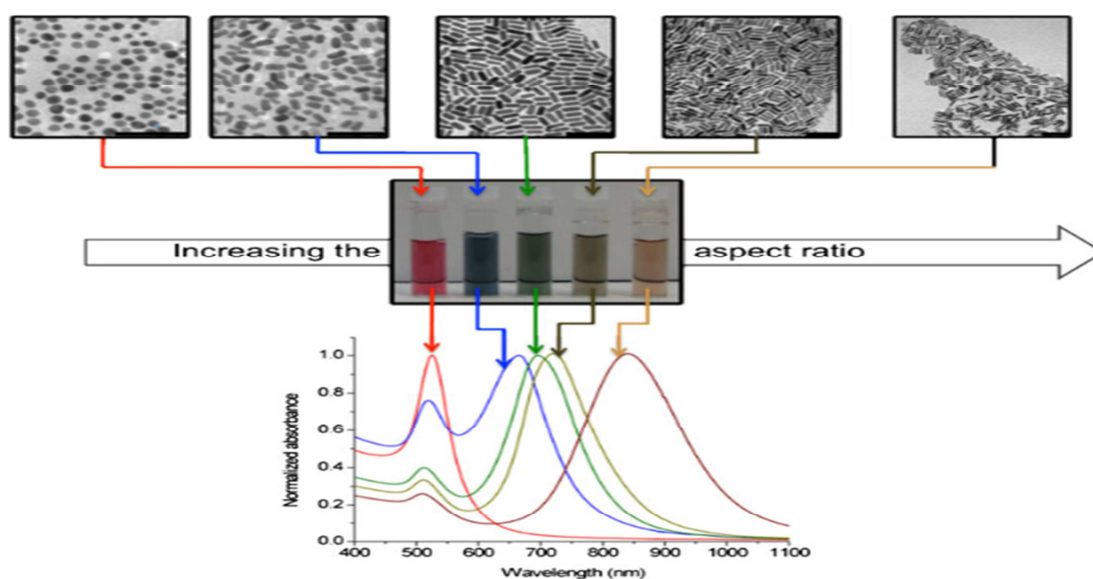
اندازه‌های نانومتری قرار می‌گیرد به رنگ‌های قرمز، آبی، سبز و قهوه‌ای تبدیل می‌شود. این رنگ‌ها در نتیجه‌ی برهم‌کنش الکترون‌های باند هدایت نانوذرات طلا با بردارهای میدان الکتریکی نور برخوردی ایجاد می‌شوند. بسته به اندازه‌ی نانوذره و شکل و محیطی که نانوذرات طلا در آن قرار می‌گیرد، محدوده‌ی باریکی از فرکانس‌های نور برخوردی موجب رزونانس الکترون‌های باند هدایت می‌شود که به آن LSPR (Localized surface plasmon resonance) گفته می‌شود. در اثر رزونانس، نوری در محدوده‌ی مرئی و نزدیک به مادون قرمز از نانوذره‌ی طلا گسیل می‌گردد (۱۷-۱۴) (شکل ۱).

در نانوذرات کروی تنها یک باند پلاسمون در محدوده‌ی مرئی مشاهده می‌شود و این در حالی است که در نانوذراتی با شکل غیر کروی (مانند نانوذرات میله‌ای) ۲ باند پلاسمون (عرضی و طولی) وجود دارد. باند پلاسمون عرضی نانوذرات میله‌ای در طول موج حدود ۵۲۰ نانومتر و باند پلاسمون طولی بر

نقش مهمی ایفا کند (۸). نانوذراتی که در حال حاضر بدین منظور استفاده می‌شوند شامل نانوذرات طلا، نانوذرات مغناطیسی (۹-۱۲) و ترکیبی از این دو نانوذره با یکدیگر می‌باشد (۱۳). در بین نانوذرات، طلا به دلیل ویژگی‌های خاص اپتیکی، فیزیکی و کوانتومی، ثبات بالای شیمیایی، سهولت سنتز و زیست‌پذیری بالا، توجه بسیاری از محققین در زمینه‌های تصویربرداری و درمانی را جلب کرده است (۱۴). ویژگی‌های خاص اپتیکی و فیزیکی - کوانتومی نانوذرات طلا باعث افزایش کنتراست روش‌های تصویربرداری و درمانی مختلف شده است (۸). با توجه به اهمیت امکان کاربرد نانوذرات طلا در زمینه‌های تشخیصی و درمانی، در مطالعه‌ی حاضر مهم‌ترین خصوصیت این ذرات به همراه کاربردشان مورد بحث قرار گرفت.

خصوصیات اپتیکی و پلاسمون نانوذرات طلا

فلز ارزشمند طلا زرد رنگ است، اما هنگامی که در



شکل ۱. رنگ‌های مختلف نانوذرات طلا در اثر برخورد محدوده‌ی باریکی از فرکانس‌های نور (۱۴)

اساس نسبت طول به عرض متفاوت خواهد بود. وابستگی مکان پلاسمون نانومیلها به ابعاد آنها و قابلیت کنترل اندازه‌ی این ذرات در حین سنتز، امکان ساخت نانوذراتی با محدوده‌ی جذب ۱۰۰۰-۸۰۰ نانومتر را فراهم می‌کند. این محدوده‌ی طول موج توسط تعداد کمی کروموفرها جذب می‌شود. همچنین مولکول‌های آب نیز این طیف طول موج را جذب نمی‌کنند. بنابراین این محدوده‌ی طول موج امکان نفوذ به بافت‌های عمقی‌تر را پیدا می‌کند (۱۶). از این خصوصیت نانوذرات میله‌ای و دیگر نانوذرات با شکل‌های ناهمسان‌گرد، برای تصویربرداری (رامان و فوتواکوستیک)، درمان فوتوترمال تراپی) و حساسگرهای شیمیایی استفاده می‌شود (۱۷-۱۹).

حساسگر شیمیایی

علاوه بر وابستگی اندازه و شکل، محدوده‌ی پلاسمون به میزان تجمع نانوذرات و ثابت دی‌الکتریک محیطی که نانوذرات در آن قرار دارد، وابسته است. این خصوصیت، پایه و اساس نشانگر شیمیایی نانوذرات طلا می‌باشد. وجود آنالیت‌های شیمیایی و بیولوژیک می‌تواند باعث تجمع یا جداشدگی نانوذرات طلا، تغییر شاخص شکست ناحیه‌ای و به دنبال آن تغییر موقعیت و مکان باندهای پلاسمون شود (۲۰).

تصویربرداری

اسپکتروسکوپی رامان

پلاسمون نانوذرات به صورت طبیعی یک میدان الکتریکی در اطراف نانوذره‌ی طلای برانگیخته (نانوذره بر اثر برخورد نور برانگیخته می‌شود) ایجاد می‌کند و میدان الکتریکی طیف رامان مولکول‌های

اطراف را شدت می‌بخشد. این پدیده پایه و اساس اسپکتروسکوپی رامان را تشکیل می‌دهد؛ به طوری که موجب آشکارسازی یک مولکول منفرد و شناسایی آن می‌شود (۲۱). به عنوان مثال، نانوذرات طلای کروی با قطر ۶۰ نانومتر که بر روی آن‌ها آنتی‌بادی قرار گرفته است، به عنوان بسترهای مناسب اسپکتروسکوپی رامان برای آشکارسازی هدفمند تومورها در موش زنده استفاده شده‌اند (۲۲). Huang و همکاران با استفاده از نانومیل‌های طلا و اسپکتروسکوپی رامان توانستند سلول‌های سرطانی را از سلول‌های طبیعی تشخیص دهند (۲۳). در مطالعه‌ی حاضر نانومیل‌های طلا با آنتی‌بادی پوشش داده شدند. این پدیده باعث اختصاصی قرار گرفتن نانومیل‌های طلا بر روی سلول‌های سرطان دهان و در نتیجه افزایش شدت طیف رامان سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی شد.

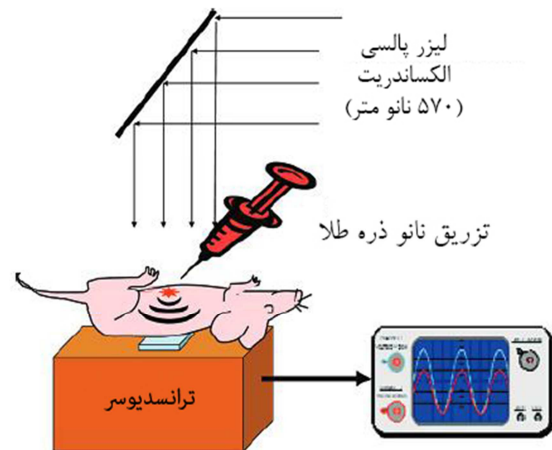
تصویربرداری فوتواکوستیک

روش دوم، تصویربرداری فوتواکوستیک می‌باشد که در آن پالس‌های نوری با استفاده از هسته‌ی نانوذرات طلا جذب می‌گردند. با گرم شدن نانوذرات، سیگنال‌های فراصوت تولید می‌شوند که این سیگنال‌ها قابلیت تبدیل به تصویر را دارند. این روش تصویربرداری از حساسیت بالایی برخوردار است. بنابراین می‌توان برای زدودن توده‌ی توموری از آن استفاده نمود. به عنوان مثال، جذب قوی طول موج ۷۵۷ نانومتری گسیل شده از لیزر پالسی Alexandrite توسط نانومیل‌های طلا در عمق ۴ سانتی‌متری بافت موش و ثبت امواج فراصوت گسیل شده، ابزار مهمی برای تشخیص این ذرات در این عمق می‌باشد (۲۴) (شکل ۲).

نانوذرات طلا می‌توان موجب گرم شدن ناحیه‌ی مورد نظر شد (۲۹).

طول موج نور جذبی نانوذرات طلا به شکل و اندازه‌ی آن‌ها بستگی دارد. اگر نانوذرات طلای توپ‌کروی (Spherical solid gold nanoparticles) با اندازه‌ی ۴۰ نانومتر و بیشترین جذب در محدوده‌ی طول موج ۵۳۰ نانومتر، تحت تابش لیزر با طول موج ۵۱۴ نانومتر قرار بگیرند، موجب مرگ و میر سلول در شرایط آزمایشگاهی خواهند شد. نکته‌ی قابل توجه این است که نانوذرات کروی تنها نور فرابنفش و مرئی را جذب می‌کنند. این محدوده‌ی طول موج به دلیل محدودیت نفوذ در بافت برای گرمادرمانی مناسب نمی‌باشد. امواج مادون قرمز نزدیک (۸۰۰ نانومتر) به دلیل نفوذپذیری بالا در بافت، طول موج مطلوبی برای این منظور است.

Hainfeld و همکاران در تحقیق خود نشان دادند که امواج مادون قرمز نزدیک (۸۰۰ نانومتر)، به شدت توسط نانوذرات با هسته‌ی نقره و پوشش طلا (Gold nanoshell) جذب می‌شوند و قرار گرفتن این نانوذرات در تومور موش، باعث گرم شدن و فرسایش آن می‌شود (۳۰). بر اساس نتایج مطالعه‌ی Hirsch و همکاران، بیشترین تجمع نانوذرات پوشش داده با طلا در سلول‌های سرطانی بعد از ۲۴ ساعت اتفاق می‌افتد (۳۱). در مطالعه‌ی آنان نشان داده شد که امواج گسیل شده از لیزر موجب افزایش دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در تومور انکوبه شده با نانوذرات می‌شود و این در حالی است که افزایش دما در تومور کنترل ۹ درجه سانتی‌گراد بود. افزایش دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد تومور موجب بقای گروه همراه با نانوذره‌ی طلا بدون بازگشت تومور شد (۳۱).



شکل ۲. تصویربرداری فوتواکوستیک (۲۴)

گرمادرمانی (هایپرترمی)

گرمادرمانی موجب القای مرگ آپوپتوزی در بسیاری از بافت‌ها می‌شود. این روش به طور معمول با روش‌های درمانی دیگری از جمله رادیوتراپی و شیمی درمانی به منظور افزایش بهره‌ی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۷-۲۵). در این روش گرمای حاصل شده از امواج ماکروویو، رادیوفرکانس یا امواج فراصوت به صورت خارجی یا درون حفره‌ای بافت منتقل می‌شود. مهم‌ترین مشکل برای تولید گرما در روش‌های ذکر شده، عدم انتخاب اختصاصی تومور می‌باشد (۲۸).

پیشرفت‌های اخیر در علم نانوپزشکی امکان استفاده از نانوذرات طلا به صورت انتخابی را در بافت سرطانی ایجاد کرده است. با استفاده از یک منبع انرژی که امواج الکترومغناطیس غیر یونیزان تولید می‌کند (مثل یک لیزر)، می‌توان الکترون‌های باند هدایت نانوذرات طلا را برانگیخت. الکترون‌های برانگیخته در باندهای هدایت انرژی خود را به صورت گرما و انتقال به محیط اطراف از دست می‌دهند. بنابراین به صورت انتخابی با استفاده از

خصوصیت فیزیکی نانوذرات طلا و برهم کنش آن با پرتوی ایکس تشخیصی و درمانی

نانوذرات طلا به دلیل برخورداری از خصوصیات فیزیکی و کوانتومی ویژه، باعث افزایش کنتراست در تصویربرداری‌های پرتوی ایکس و افزایش حساسیت سلول در پرتودرمانی با پرتوی ایکس می‌شوند (۱۲، ۳۲).

افزایش کنتراست در تصویربرداری پرتوی ایکس با وجود نانوذرات طلا

در میان انواع روش‌های تصویربرداری، تصویربرداری با پرتوی ایکس با روش‌های گوناگون رادیولوژی، فلوروسکوپی، ماموگرافی و سی تی اسکن به عنوان معمول‌ترین و سریع‌ترین روش‌های تصویربرداری شناخته شده است. با وجود پیشرفت‌های اخیر در این روش‌های تصویربرداری و به دلیل نبود کنتراست طبیعی بین بعضی از بافت‌های مجاور و همچنین بهبود کنتراست، نیاز به معرفی یک عامل کنتراست‌زا با دانسیته‌ی بالاتر یا پایین‌تر نسبت به بافت یا ارگان هدف احساس می‌شود. به تازگی نانوذرات طلا به دلیل دارا بودن خصوصیات ویژه از جمله اندازه‌ی کوچک، زیست‌پذیری بالا، عدد اتمی بالا و قابلیت باند شدن با عامل‌های هدفمند، به عنوان یک ماده‌ی کنتراست‌زا با پتانسیل بالا در تصویربرداری پرتوی ایکس شناخته شده است (۳۳).

پدیده‌ی فیزیکی اصلی و در واقع مهم‌ترین برهم‌کنش فیزیکی در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ (محدوده‌ی تصویربرداری) که بر روی کنتراست تصویر تأثیرگذار است، فوتوالکتریک می‌باشد. این پدیده با توان چهارم عدد اتمی عنصر هدف رابطه‌ی مستقیمی دارد. بنابراین با افزایش عدد اتمی، پدیده‌ی

فوتوالکتریک و در نهایت کنتراست بافت نسبت به بافت‌های اطراف افزایش می‌یابد. عنصر طلا با عدد اتمی بالا ($Z = 79$) در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ، با افزایش پدیده‌ی فوتوالکتریک باعث افزایش کنتراست تصویر می‌شود (۳۴). نتایج مطالعه‌ی Jackson و همکاران حاکی از آن بود که استفاده از نانوذرات طلا باعث افزایش کنتراست ۸۸ درصدی در انرژی‌های پایین (۸۰-۴۰ کیلوولتاژ) و ۱۱۵ درصدی در انرژی‌های بالا (۱۴۰-۸۰ کیلوولتاژ) در مقایسه با

ید می‌شود (۳۵).

Yusa و همکاران اثر افزایش کنتراست تصویر تومور با وجود غلظت‌های مختلف نانوذره‌ی طلا و در محدوده‌ی تابش پرتوی ایکس با انرژی‌های ۴۴، ۶۶ و ۸۸ کیلو الکترون ولت را مورد تحقیق و بررسی قرار دادند. طبق مطالعه‌ی آنان، هیچ گونه افزایش کیفیت تصویری در غلظت‌های کمتر از ۰/۰۱ درصد مشاهده نشد. بیشترین کیفیت و کنتراست تصویر در غلظت بالای ۰/۰۱ درصد و در انرژی ۸۸ کیلو الکترون ولت اتفاق افتاد؛ به طوری که تصویر تومور به روشنی تصویر استخوان ایجاد شد (۳۶). علاوه بر غلظت و محدوده‌ی تابش‌دهی، اندازه‌ی نانوذره‌ی طلا عامل دیگری در افزایش کیفیت تصاویر ذکر شده است. طبق مطالعات انجام شده (۳۸-۳۷) نانوذرات طلا با اندازه‌ی کمتر از ۴۰ نانومتر به دلیل تضعیف بزرگ‌تر پرتوی ایکس، تصاویر با کیفیت‌تری را ایجاد می‌کنند.

افزایش حساسیت پرتویی سلول با وجود نانوذرات طلا

یکی از راه‌های افزایش دز بدون تجاوز از حد دز قابل تحمل بافت‌ها و اندام سالم، استفاده از حساس‌کننده‌های پرتویی می‌باشد. بر اساس تحقیقات انجام

شده (۳۹-۴۰)، امروزه استفاده از نانوذرات طلا به عنوان حساس کننده‌های پرتویی با توجه به سازگاری بالا با محیط بیولوژیکی متداول شده است. در میان نانوذرات استفاده شده، حساسیت پرتویی ذرات طلا در مقایسه با پرتوهای مختلف فوتونی بیشتر است (۴۱-۴۲).

با وجود این که استفاده از نانوذرات طلا به عنوان حساس کننده‌ی پرتویی در بسیاری از مطالعات معرفی شده است، اما مکانیزم ایجاد حساسیت پرتویی هنوز به طور واضح مشخص نیست. وجود نانوذرات طلا در محدوده‌ی کیلوولتاژ (۱۴۰-۲۵۰ کیلو الکترون ولت) به دلیل تفاوت دانسیته‌ی بافت و وابستگی اثر فوتوالکتریک به توان چهارم عدد اتمی، باعث افزایش دز جذبی و در نهایت حساسیت پرتویی می‌شود. به نظر می‌رسد به دلیل غالب بودن اثر کامپتون و عدم وابستگی آن به عدد اتمی در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ، وجود نانوذرات طلا باعث افزایش قابل توجه دز جذبی نشود. چندین مطالعه به صورت تئوری، اثر افزایش دز با وجود نانوذرات طلا را با کمک روش‌های شبیه‌سازی Monte Carlo مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیده‌اند که به دلیل عدم وجود کنتراست بین بافت و طلا در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ، وجود نانوذرات طلا در این محدوده نمی‌تواند باعث افزایش قابل توجهی در دز جذبی شود (۴۳-۴۴)، اما در مطالعات تجربی وجود نانوذرات طلا در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ تصویر دیگری را نشان داد. مطالعات متعددی (۴۳-۴۷)، افزایش قابل توجه حساسیت پرتویی در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ را گزارش کردند. همچنین میزان غلظت طلای پیش‌بینی شده به منظور

افزایش دز مشخص در محدوده‌ی انرژی کیلوولتاژ در مطالعات تئوری نسبت به آنچه در مطالعات تجربی گزارش شد، بسیار بزرگ‌تر بود (۴۸). تحقیقات انجام شده در محیط آزمایشگاه و مدل‌های پلاسمید DNA (Deoxyribonucleic acid) در فاصله‌های نانومتری نشان داد که وجود نانوذرات طلا باعث تولید آبخاری از الکترون‌های ثانویه با انرژی کم و برد کوتاه و به دنبال آن واگذاری متراکم و ناهمگن انرژی در همسایگی نانوذرات طلا می‌شود. تولید زیاد این الکترون‌ها موجب آسیب رسیدن به DNA می‌گردد. بررسی بیشتر در این زمینه نیاز به روش Monte Carlo پیشرفته به منظور نانودزیمتری دارد (۴۹).

نتایج مطالعه‌ی McMahan و همکاران نشان داد که در اثر برخورد پرتو به نانوذرات طلا و به دنبال یونیزاسیون در این ذرات، تعدادی الکترون ثانویه تولید می‌شود که شامل الکترون کامپتون و فوتوالکتریک با انرژی به نسبت بالا می‌باشد. به دنبال این دو فرایند، آبخاری از الکترون‌های اوژه به منظور پر کردن جای خالی در اتم طلای یونیزه شده تولید می‌شود. الکترون‌های اوژه مسئول عمده‌ی انرژی اضافی واگذار شده در همسایگی نانوذرات طلا می‌باشند. الکترون‌های کامپتون و فوتوالکتریک بیشتر انرژی مربوط به فوتون‌های برخوردی را به دلیل برد بزرگی که دارند، از سلول خارج و در حجم بزرگ‌تری واگذار می‌کنند. این در حالی است که الکترون‌های اوژه دارای برد بسیار کوچک‌تری هستند و بیشتر انرژی خود را در همسایگی نانوذرات طلا واگذار می‌نمایند. طیف الکترون‌های اوژه به انرژی ذرات یونیزان کننده بستگی ندارد، بلکه به لایه‌ای که

رایج نیست. بنابراین با استفاده از نانوذرات طلا می‌توان به (Relative biological effectiveness) RBE بالاتر دست یافت؛ به طوری که با افزایش اندازه‌ی نانوذره، RBE به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. پس افزایش حساسیت پرتویی با وجود نانوذرات طلا نه تنها در محدوده‌ی انرژی‌های کیلوولتاژ بلکه در محدوده‌ی انرژی‌های مگاولتاژ نیز پیش‌بینی می‌شود.

نتیجه‌گیری

نانوذرات طلا دارای خصوصیات ویژه‌ی بسیاری هستند که موجب کاربردهای فراوان آن در درمان سرطان شده است. مهم‌ترین خصوصیات این ذرات، کوچکی و نفوذپذیری بالا به بدن است؛ به طوری که در سلول‌های توموری تجمع می‌یابند. علاوه بر این، نانوذرات طلا از قابلیت بالای اتصال به بسیاری از پروتئین‌ها و داروها که به طور فعال سلول‌های سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهند، برخوردارند. عدد اتمی بالای نانوذرات طلا موجب جذب بیشتر پرتوی ایکس در محدوده‌ی تشخیصی و فراهم کردن کنتراست بالاتر نسبت به عوامل کنتراست‌زای استاندارد می‌شود. به هنگام قرار گرفتن در معرض نور با طول موج خاص پدیده‌ی رزنانس اتفاق می‌افتد که به آن رزنانس پلاسمون سطحی گفته می‌شود. رزنانس پلاسمون سطحی گرمایی تولید می‌کند که می‌توان از آن به منظور گرمادرمانی اختصاصی تومور استفاده کرد. علاوه بر این، از رزنانس پلاسمون نانوذرات طلا می‌توان در تشکیل تصاویر فوتوآکوستیک و بهبود تصویربرداری رامان بهره گرفت. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که

فوتوالکتریک یا کامپتون اولیه از آن خارج می‌شود، وابسته است. الکترون‌های اوژه به منظور واگذاری دز در همسایگی نانوذرات طلا ابتدا باید از لایه‌های نانوذره طلا فرار کنند، اما این اتفاق به دلیل جذب بالای این الکترون‌ها در لایه‌های درونی نانوذره‌ی طلا چندان اتفاق نمی‌افتد. تعداد الکترون‌های اوژه با قابلیت فرار از نانوذره‌ی طلا بر اساس عمق یا لایه‌ای از نانوذره که در آن یونیزاسیون اتفاق افتاده است، متفاوت می‌باشد و این اثر بر اساس اندازه‌ی نانوذره‌ی طلا تعیین می‌شود؛ به صورتی که در نانوذرات کوچک‌تر (به دلیل بالاتر بودن نسبت سطح به حجم نسبت به نانوذرات طلا با اندازه‌ی بزرگ‌تر) احتمال تولید الکترون‌های اوژه در لایه‌های خارجی‌تر با قابلیت فرار از سطح نانوذره‌ی طلا بیشتر است (۴۸). در مطالعه‌ی حاضر میزان افزایش دز محلی سازی شده در همسایگی دز مربوط به ذرات طلا در اندازه‌ی ۵-۲ نانومتر تحت تابش تک انرژی ۴۰ کیلو الکترون ولت با استفاده از کد شبیه‌سازی Geant4-DNA extensions مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان دهنده‌ی افزایش ۲ تا ۳ برابری انرژی واگذار شده در همسایگی نانوذرات ۲ نانومتری نسبت به ذرات بزرگ‌تر می‌باشد. تغییرات زیاد دز در همسایگی نانوذره‌ی طلا حاکی از توزیع دز ناهمگن در وجود این ذرات است. دزی در حدود ۱۰۰۰ گری به دنبال یک واقعه‌ی یونیزاسیون در مجاورت نانوذره‌ی طلا اتفاق می‌افتد. ترکیب دز زیاد در حجم بسیار کوچک (که در این‌جا با وجود نانوذرات طلا ایجاد شده است) پدیده‌ای است که تنها در پرتودرمانی با ذرات سنگین مشاهده شده است، چیزی که در رادیوتراپی معمول (فوتون و الکترون)

است به بسیاری از سؤالات پاسخ داده شود. عوامل مؤثر بر فارماکوکینتیک نانوذرات طلا و چگونگی توزیع و سمیت این ذرات در بدن به طور کامل واضح نیست. با توجه به پتانسیل بالای نانوذرات طلا در درمان سرطان و علاقه‌ی جهانی به نانوتکنولوژی به خصوص در زمینه‌ی پزشکی، دستیابی به پاسخ این سؤالات در آینده‌ی نزدیک بدیهی است.

تشکر و قدردانی

از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نماییم.

نانوذرات طلا می‌تواند باعث افزایش حساسیت پرتویی تومور سرطانی در محدوده‌ی کیلوولتاژ و مگاولتاژ شود (۴۷، ۴۳). طبق تحقیقات اخیر، این پدیده در اثر تولید آبخاری از الکترون‌های ثانویه و الکترون‌های اوزه و در نتیجه‌ی برخورد پرتو با این ذرات می‌باشد (۴۲). البته تعیین مکانیزم دقیق این پدیده نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه‌ی بیولوژیکی، شیمیایی و فیزیکی دارد. بنا بر مطالعات انجام شده، خصوصیات اپتیکی و فیزیکی - کوانتومی نانوذرات طلا بیانگر پتانسیل بالا در بهبود و افزایش بهره‌ی روش‌های تشخیص و درمانی سرطان می‌باشد (۴۹-۴۸). قبل از استفاده از نانوذرات طلا در بالین نیاز

References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29.
2. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Rizvi S, Allen BJ. In vivo studies of Gd-DTPA-mono-clonal antibody and gd-porphyrins: potential magnetic resonance imaging contrast agents for melanoma. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14(2): 169-74.
3. Shahbazi-Gahrouei D, Rizvi SM, Williams MA, Allen BJ. In vitro studies of gadolinium-DTPA conjugated with monoclonal antibodies as cancer-specific magnetic resonance imaging contrast agents. *Australas Phys Eng Sci Med* 2002; 25(1): 31-8.
4. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Allen BJ. In vitro study of relationship between signal intensity and gadolinium-DTPA concentration at high magnetic field strength. *Australas Radiol* 2001; 45(3): 298-304.
5. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Allen BJ. Synthesis and application of Gadolinium - porpyrins as MR imaging agent for cancer detection. *Iran Biomed J* 2001; 5(2-3): 87-95.
6. Shahbazi-Gahrouei D. Novel MR imaging contrast agents for cancer detection. *J Res Med Sci* 2009; 14(3): 141-7.
7. Cai W, Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects. *Small* 2007; 3(11): 1840-54.
8. Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnol Sci Appl* 2008; 1: 17-32.
9. Shahbazi-Gahrouei D, Abdolahi M. A novel method for quantitative analysis of anti-MUC1 expressing ovarian cancer cell surface based on magnetic cell separation. *Int J Med Sci* 2012; 12: 256-66.
10. Abdolahi M, Shahbazi-Gahrouei D, Laurent S, Sermeus C, Firozian F, Allen BJ, et al. Synthesis and in vitro evaluation of MR molecular imaging probes using J591 mAb-conjugated SPIONs for specific detection of prostate cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2013; 8(2): 175-84.
11. Shahbazi-Gahrouei D, Abdolahi M, Zarkesh-Esfahani SH, Laurent S, Sermeus C, Gruettner C. Functionalized magnetic nanoparticles for the detection and quantitative analysis of cell surface antigen. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 349408.
12. Shahbazi-Gahrouei D, Ghasemian Z, Abdolahi M, Manouchehri S, Javanmard Sh, et al. In vitro Evaluation of Cobalt-Zinc Ferrite Nanoparticles Coated with DMSA on Human Prostate Cancer Cells. *J Mol Biomark Diagn* 2013; 4(3): 154.
13. Kim D, Yu MK, Lee TS, Park JJ, Jeong YY, Jon S. Amphiphilic polymer-coated hybrid nanoparticles as CT/MRI dual contrast agents. *Nanotechnology* 2011; 22(15): 155101.

14. Alkilany AM, Murphy CJ. Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far? *J Nanopart Res* 2010; 12(7): 2313-33.
15. Huang X, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *Journal of Advanced Research* 2010; 1(1): 13-28.
16. Jain PK, Huang X, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1578-86.
17. Lal S, Clare SE, Halas NJ. Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1842-51.
18. Murphy CJ, Sau TK, Gole AM, Orendorff CJ, Gao J, Gou L, et al. Anisotropic metal nanoparticles: Synthesis, assembly, and optical applications. *J Phys Chem B* 2005; 109(29): 13857-70.
19. Skrabalak SE, Chen J, Sun Y, Lu X, Au L, Cogley CM, et al. Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. *Acc Chem Res* 2008; 41(12): 1587-95.
20. Murphy CJ, Gole AM, Hunyadi SE, Stone JW, Sisco PN, Alkilany A, et al. Chemical sensing and imaging with metallic nanorods. *Chem Commun (Camb)* 2008; (5): 544-57.
21. Anker JN, Hall WP, Lyandres O, Shah NC, Zhao J, Van Duyne RP. Biosensing with plasmonic nanosensors. *Nat Mater* 2008; 7(6): 442-53.
22. Qian X, Peng XH, Ansari DO, Yin-Goen Q, Chen GZ, Shin DM, et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nat Biotechnol* 2008; 26(1): 83-90.
23. Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cells assemble and align gold nanorods conjugated to antibodies to produce highly enhanced, sharp, and polarized surface Raman spectra: a potential cancer diagnostic marker. *Nano Lett* 2007; 7(6): 1591-7.
24. Eghtedari M, Oraevsky A, Copland JA, Kotov NA, Conjusteau A, Motamedi M. High sensitivity of in vivo detection of gold nanorods using a laser optoacoustic imaging system. *Nano Lett* 2007; 7(7): 1914-8.
25. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 561-70.
26. van der Zee J, Gonzalez GD, van Rhooon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. *Lancet* 2000; 355(9210): 1119-25.
27. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35(4): 731-44.
28. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 487-97.
29. Cherukuri P, Curley SA. Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells. *Methods Mol Biol* 2010; 624: 359-73.
30. Hainfeld JF, Lin L, Slatkin DN, Avraham DF, Vadas TM, Smilowitz HM. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. *Nanomedicine* 2014; 10(8): 1609-17.
31. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(23): 13549-54.
32. Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *Br J Radiol* 2012; 85(1010): 101-13.
33. Essig M, Debus J, Schlemmer HP, Hawighorst H, Wannenmacher M, van KG. [Improved tumor contrast and delineation in the stereotactic radiotherapy planning of cerebral gliomas and metastases with contrast media-supported FLAIR imaging]. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(2): 84-94.
34. Bushong SC. Radiologic science for technologists: physics, biology, and protection. 9th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2015.165-8.
35. Jackson PA, Rahman WN, Wong CJ, Ackerly T, Geso M. Potential dependent superiority of gold nanoparticles in comparison to iodinated contrast agents. *Eur J Radiol* 2010; 75(1): 104-9.
36. Yusa N, Jiang M, Mizuno K, Uesaka M. Numerical evaluation of the effectiveness of colloidal gold as a contrast agent. *Radiol Phys Technol* 2009; 2(1): 33-9.
37. Wang H, Zheng L, Guo R, Peng C, Shen M, Shi X, et al. Dendrimer-entrapped gold nanoparticles as potential CT contrast agents for blood pool imaging. *Nanoscale Res Lett* 2012; 7: 190.

38. Wang Z, Wu L, Cai W. Size-tunable synthesis of monodisperse water-soluble gold nanoparticles with high X-ray attenuation. *Chemistry* 2010; 16(5): 1459-63.
39. Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, Basu A, Bhonde RR, Sastry M. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 2005; 21(23): 10644-54.
40. Zhang XD, Wu D, Shen X, Chen J, Sun YM, Liu PX, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials* 2012; 33(27): 6408-19.
41. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004; 49(18): N309-N315.
42. Zheng Y, Hunting DJ, Ayotte P, Sanche L. Radiosensitization of DNA by gold nanoparticles irradiated with high-energy electrons. *Radiat Res* 2008; 169(1): 19-27.
43. Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(2): 531-9.
44. Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C, et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine* 2009; 5(2): 136-42.
45. Geng F, Song K, Xing JZ, Yuan C, Yan S, Yang Q, et al. Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer. *Nanotechnology* 2011; 22(28): 285101.
46. Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, van PM, Allen C, Bristow RG, et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res* 2010; 173(6): 719-28.
47. McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Nanodosimetric effects of gold nanoparticles in megavoltage radiation therapy. *Radiother Oncol* 2011; 100(3): 412-6.
48. McMahon SJ, Hyland WB, Muir MF, Coulter JA, Jain S, Butterworth KT, et al. Biological consequences of nanoscale energy deposition near irradiated heavy atom nanoparticles. *Sci Rep* 2011; 1: 18.
49. Xiao F, Zheng Y, Cloutier P, He Y, Hunting D, Sanche L. On the role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles. *Nanotechnology* 2011; 22(46): 465101.

Optical, Physical and Quantum Properties of Gold Nanoparticles and its Applications in Diagnosis and Treatment of Cancers

Zahra Arab-Bafrani MSc¹, Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD²

Review Article

Abstract

Today, it has been shown that gold nanoparticles have great potential to improve diagnosis and treatment of cancers. The special advantages of gold nanoparticle are high biocompatibility, selective accumulating at cancer cells and low toxicity. Considerable research is underway into the use of gold nanoparticle as contrast agent in Raman spectroscopy, X-ray imaging, photo-thermal agents and radiosensitizers. In this study, optical and physical and quantum properties of gold nanoparticle are discussed. Subsequently, medical application of gold nanoparticle, as a dual use in diagnosis and treatment of cancers, are considered.

Keywords: Gold nanoparticles, Medical application, Physical, Optical, Quantum

Citation: Arab-Bafrani Z, Shahbazi-Gahrouei D. **Optical, Physical and Quantum Properties of Gold Nanoparticles and its Applications in Diagnosis and Treatment of Cancers.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(323): 160-70

1- PhD Candidate, Department of Medical Physics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
2- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Daryoush Shahbazi-Gahrouei PhD, Email: shahbazi@med.mui.ac.ir

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

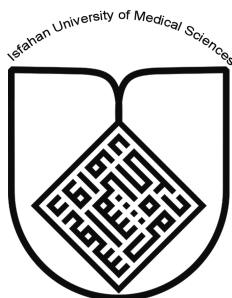
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 323, 3rd Week, April 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

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

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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