

### مقاله های پژوهشی

- ۴۱۹ ..... بررسی تأثیر مقایسه ای فنتانیل و سوفتانیل بر معیارهای همودینامیک و شدت درد حاد پس از عمل جراحی ویتراکتومی عمیق  
 داریوش مرادی فارسانی، محمدرضا حاتمی مسکوئی، بهزاد ناظم رعایا
- ۴۲۶ ..... بررسی پیامدهای نورولوژیک در بیماران با انسفالومیلیت منتشر حاد بستری شده در بیمارستان اطفال حضرت امام حسین (ع) در سال های ۹۶-۱۳۹۰  
 جعفر نصیری، سیمین آبانکی، مجید ولیان بروجنی
- ۴۳۳ ..... بررسی میزان توجه درخواست آزمون های سی تی اسکن در جهت کاهش خطر سرطان های ناشی از تابش  
 علی چاپاریان، جمشید شوشتریان، زهرا صادقی، سمیه سوسنی، مهشید صباغ، الهام عسکریه
- ۴۳۹ ..... بررسی تأثیر مهار Long Non-Coding RNA PVT1 با استفاده از فن آوری Antisense LNA GapmeRs بر روی میزان تکثیر سلول های ازیتروبلوستمی حاد انسانی  
 مهسا صالحی، محمدرضا شریفی

### مقاله مروری

- ۴۴۶ ..... بررسی تأثیر فیتواستروژن ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام مند  
 زهره کشاورز، سمیرا گلغدار، محبوبه حاجی فقها، شیوا علیزاده

### Original Articles

- Comparing the Effects of Fentanyl and Sufentanil on Hemodynamic Parameters and Acute Pain Intensity after Deep Vitrectomy Surgery ..... 425  
 Dariush Moradi-Farsani, Mohammad Reza Hatami-Maskooni, Behzad Nazemolroaya
- Neurological Outcomes in Patients with Acute Disseminated Encephalomyelitis Admitted in Imam Hussein Pediatrics Hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2011-2017 ..... 432  
 Jafar Nasiri, Simin Abniki, Majid Valiyan-Borujeni
- Evaluating the Justification of Computed Tomography (CT) Scan Requests to Reduce the Risk of Radiation-Induced Cancers ..... 438  
 Ali Chaparian, Jamshid Shoushtarian, Zahra Sadeghi, Somaieh Soosani, Mahshid Sabagh, Elham Askarieh
- The Effect of Long Non-Coding RNA PVT1 Inhibition by Antisense LNA GapmeRs Technology on Proliferation of Human Acute Erythroleukemia Cells ..... 445  
 Mahsa Salehi, Mohammadreza Sharifi
- Review Article
- The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review ..... 459  
 Zohreh Keshavarz, Samira Golezar, Mahboubeh Hajifoghaha, Shiva Alizadeh



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۴۷۷)، هفته اول تیرماه ۱۳۹۷

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی      مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱      تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

### نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

### توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

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

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

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

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

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

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته در ابتدا از نظر همراستایی با اهداف و تنظیم در چهار چوب مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند بررسی به عنوان

(Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل

مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسئول (همراه با درج شماره مقاله و نوع هزینه (هزینه بررسی یا هزینه پذیرش) از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

باشد.

## نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

- ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

بررسی تأثیر مقایسه‌ای فنتانیل و سوفتانیل بر معیارهای همودینامیک و شدت درد حاد پس از عمل جراحی ویتراکتومی عمیق.. ۴۱۹  
داریوش مرادی فارسانی، محمدرضا حاتمی مسکونی، بهزاد ناظم رعایا

بررسی پیامدهای نورولوژیک در بیماران با انسفالومیلیت منتشر حاد بستری شده در بیمارستان اطفال حضرت امام حسین (ع) در  
سال‌های ۹۶-۱۳۹۰..... ۴۲۶

جعفر نصیری، سیمین آبنیکی، مجید ولییان بروجنی

بررسی میزان توجه درخواست آزمون‌های سی تی اسکن در جهت کاهش خطر سرطان‌های ناشی از تابش ..... ۴۳۳  
علی چاپاریان، جمشید شوشتریان، زهرا صادقی، سمیه سوسنی، مهشید صباغ، الهام عسکریه

بررسی تأثیر مهار **Long Non-Coding RNA PVT1** با استفاده از فن آوری **Antisense LNA GapmeRs** بر روی  
میزان تکثیر سلول‌های اریترولوسمی حاد انسانی ..... ۴۳۹

مهسا صالحی، محمدرضا شریفی

### مقاله مروری

بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام‌مند ..... ۴۴۶  
زهرا کشاورز، سمیرا گل‌عذار، محبوبه حاجی فقه‌ها، شیوا علیزاده

## بررسی تأثیر مقایسه‌ای فتانیل و سوفنتانیل بر معیارهای همودینامیک و شدت درد حاد پس از عمل جراحی

## ویترکتومی عمیق

داریوش مرادی فارسانی<sup>۱</sup>، محمدرضا حاتمی مسکونی<sup>۲</sup>، بهزاد ناظم‌الرعایا<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** درد پس از عمل، یک عارضه‌ی شایع عمل ویترکتومی می‌باشد. سوفنتانیل و فتانیل دو داروی ضد درد اویپوئیدی با کاربرد بالا می‌باشند. در این مطالعه، میزان اثر هم‌زمان این دو دارو بر روی کاهش درد و تغییرات همودینامیک بیماران پس از جراحی ویترکتومی عمیق بررسی شد.

**روش‌ها:** این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور بر روی ۷۰ بیمار کاندیدای جراحی ویترکتومی انجام گرفت. بیماران به دو گروه دریافت کننده‌ی فتانیل و سوفنتانیل تقسیم شدند. گروه فتانیل به میزان ۲ میکروگرم/کیلوگرم و گروه سوفنتانیل به میزان ۰/۲ میکروگرم/کیلوگرم به صورت وریدی قبل از القای بیهوشی و ۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل جراحی دریافت کردند. متغیرهای مورد مطالعه بین دو گروه مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین شدت درد بعد از عمل در گروه سوفنتانیل در زمان‌های بدو ورود به ریکاوری ( $P = ۰/۰۰۱$ )، بلافاصله قبل از خروج از ریکاوری ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و ۸ ساعت بعد ( $P < ۰/۰۰۱$ ) به صورت معنی‌داری کمتر از گروه فتانیل بود، اما در زمان ۲۴ ساعت بعد از عمل، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P = ۰/۵۵۰$ ).

**نتیجه‌گیری:** فتانیل و سوفنتانیل هر دو در کاهش درد پس از عمل مؤثر می‌باشند و نتایج مشابهی دارند. اثر ضد درد سوفنتانیل در ساعات اولیه پس از جراحی از نظر آماری بارزتر است.

**واژگان کلیدی:** فتانیل، سوفنتانیل، درد بعد از عمل، ویترکتومی

**ارجاع:** مرادی فارسانی داریوش، حاتمی مسکونی محمدرضا، ناظم‌الرعایا بهزاد. بررسی تأثیر مقایسه‌ای فتانیل و سوفنتانیل بر معیارهای همودینامیک و شدت درد حاد پس از عمل جراحی ویترکتومی عمیق. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۲۵-۴۱۹

## مقدمه

(Plana vitrectomy) تقسیم می‌شود.

امروزه، با توجه به افزایش روزافزون جمعیت مسن که افزایش تعداد عمل‌های جراحی چشم را به دنبال دارد، تعداد عمل‌های جراحی ویترکتومی نیز افزایش چشم‌گیری داشته است. عمل جراحی ویترکتومی نیز همانند سایر اعمال درمانی و جراحی دارای عوارض و مشکلاتی نیز می‌باشد که یکی از عوارض این عمل، درد بعد از عمل در بیمارانی است که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند. با توجه به پیشرفت روش‌های بیهوشی و همچنین، افزایش روزافزون عمل‌های جراحی چشم نظیر ویترکتومی و در نظر گرفتن این نکته که عمل جراحی ویترکتومی عمیق، اغلب تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شود، انتخاب داروهای بیهوشی اهمیت زیادی دارد (۳). این داروها، باید

عمل جراحی ویترکتومی به برداشتن کامل یا بخشی از ویتراهی چشم گفته می‌شود که به دلایل متعددی نظیر حفظ شفافیت ویتراهی به دنبال خونریزی‌های پس از تروما به چشم و یا درمان جدا شدگی شبکیه (Retinal detachment) انجام می‌شود (۱). طی این عمل، به صورت معمول سه عدد اسکالروتومی بر روی سطح خارجی چشم قرار می‌گیرد که یکی از آنها برای وارد کردن مایع به داخل چشم و دو تای دیگر برای وارد نمودن ابزارهای مورد نیاز به داخل چشم به کار می‌رود (۲). با توجه به عمق برداشتن ویتراهی و عمق ورود ابزارهای مورد استفاده به چشم، این عمل جراحی به دو نوع ویترکتومی قدامی (Anterior vitrectomy) و ویترکتومی عمیق

۱- استادیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران  
 ۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: محمدرضا حاتمی مسکونی

Email: mr.hatami70@yahoo.com

ویژه یا فوت بیمار می‌شد، بود. پس از اخذ مجوز از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و کسب رضایت آگاهانه، بیماران به مطالعه وارد شدند. در اتاق عمل بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه دریافت کننده‌ی فنتانیل و گروه دریافت کننده‌ی سوفنتانیل قرار گرفتند. قبل از القای بیهوشی در هر دو گروه، محلول رینگر لاکتات به میزان ۵ سی سی/کیلوگرم وریدی به منظور پیش‌گیری از افت فشار خون تزریق گردید.

در هر دو گروه پیش‌دارو با استفاده از میدازولام با دز ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم وریدی انجام شد و سپس، در یک گروه، فنتانیل به میزان ۲ میکروگرم/کیلوگرم و در گروه دیگر، سوفنتانیل به میزان ۰/۲ میکروگرم/کیلوگرم به صورت وریدی تزریق شد و حدود ۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل، با هماهنگی جراح همین موارد تکرار می‌شد. سپس، از داروی هوش‌بر پروپوفول به میزان ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم و داروی شل‌کننده‌ی عضلانی آتراکوریوم به میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم همگی به صورت وریدی استفاده شد. نگهداری بیهوشی با استفاده از تزریق وریدی پروپوفول همراه با N<sub>2</sub>O اکسید نیترو (۶۷ درصد) مخلوط با اکسیژن انجام شد.

در صورت کاهش فشار خون سیستمیک بیش از ۲۰ درصد مقادیر پایه قبل از القای بیهوشی و یا ضربان قلب کمتر از ۴۰ ضربه در دقیقه، ابتدا مایع داخل وریدی تجویز و در صورت عدم پاسخ به ترتیب از داروی افسدرین یا آتروپین استفاده شد. کاهش داروی هوش‌بری، تنها در موارد افت فشار خونی که به جایگزینی مایع یا درمان برادی‌کاردی پاسخ کافی ندادند، در نظر گرفته شد.

در هر دو گروه، زمانی که عمل جراحی تمام می‌شد، پروپوفول قطع می‌شد و زمانی که پانسمان چشم تمام می‌شد، N<sub>2</sub>O نیز قطع گردید و هم‌زمان ریه‌ها توسط اکسیژن ۱۰۰ درصد با فلوی ۴ لیتر در دقیقه تهویه شد، تا این که تهویه‌ی خود به خودی بیمار شروع شود و بلوک عصبی - عضلانی توسط نئوستگمین با دز ۰/۰۴ میلی‌گرم/کیلوگرم و آتروپین Reverse ۰/۰۲ میلی‌گرم/کیلوگرم شد و بیمار بیدار و لوله‌ی تراشه خارج گردید.

پس از پایان جراحی، بیماران به ریکاوری انتقال یافتند و پس از ریکاوری، به بخش چشم پزشکی فرستاده شدند. در ضمن، به منظور دو سو کور بودن مطالعه، فرایند اجرا توسط دو فرد متفاوت انجام شد؛ به طوری که متخصص بیهوشی داروها را تجویز کرد و فرد دیگری که از نوع داروی به کار برده شده اطلاعی نداشت، به جمع‌آوری داده‌ها پرداخت. پارامترهای همودینامیک (فشار خون سیستمول و دیاستول، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن) قبل از القای بیهوشی، حین عمل و در ریکاوری و همچنین، تعداد تنفس قبل و بعد از عمل (در ریکاوری) سنجیده و ثبت شد. شدت درد بر اساس

قادر به ایجاد فراموشی و بی‌دردی مناسب در طی عمل جراحی باشند و همچنین، بتوانند زمان ریکاوری را کوتاه نمایند و حداقل تغییرات همودینامیک و عوارض جانبی را به همراه داشته باشند.

درد، یک احساس ناخوشایند و یا یک تجربه‌ی هیجانی می‌باشد که به علت آسیب بافت ایجاد می‌شود و توسط راه‌های مختلف عصبی به مغز انتقال داده می‌شود (۴). راه‌های گوناگونی برای مقابله و کاهش درد وجود دارد که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به استفاده از داروهای آنالژژیک حین عمل جراحی اشاره نمود (۶-۵). با توجه به گوناگونی و فراوانی روش‌ها و داروهای مورد استفاده برای کاهش درد، ذکر این نکته مهم است که هر کدام از این روش‌ها، علاوه بر دارا بودن مضرات و فواید متعدد، نیازمند روش‌های خاص پایش بیماران جهت حفظ همودینامیک نیز می‌باشند. از جمله پارامترهای مهم بعد از عمل که به طور معمول تحت تأثیر داروهای بیهوشی قرار می‌گیرند، می‌توان به فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس اشاره کرد. سوفنتانیل، یکی از داروهای مورد استفاده حین بیهوشی‌های اعمال جراحی می‌باشد که پس از عمل تهویه‌ی مکانیکی و همچنین، هوشیاری با تأخیر برای بیمار در نظر گرفته شده است و اثر آن ۵-۷ برابر بیشتر از اثر فنتانیل است (۷).

فنتانیل نیز جزء داروهای مخدر قوی می‌باشد که ثابت شده است اثری حدود ۱۲۵-۷۵ برابر اثر مورفین دارد. مطالعات مختلفی بر روی هر کدام از این داروها انجام شده است و گاهی اثر ضد درد این دو دارو با یکدیگر مقایسه شده است. چنان که گزارش شده است، طول مدت بی‌دردی سوفنتانیل بیشتر از فنتانیل می‌باشد (۹-۸). این داروها، دارای ویژگی‌های ضد درد متفاوتی می‌باشند و اثرات متفاوتی بر روی همودینامیک بیماران پس از عمل جراحی می‌گذارند.

در این طرح پژوهشی، برای اولین بار، میزان اثر هم‌زمان این دو دارو بر روی کاهش درد و تغییرات همودینامیک بیماران پس از عمل جراحی ویتراکتومی عمیق بررسی گردید.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی دو سو کور بر روی ۷۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی ویتراکتومی با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در مرکز آموزشی-درمانی فیض اصفهان انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد ۸۰-۴۰ سال کاندیدای انجام عمل جراحی ویتراکتومی عمیق به روش بی‌هوشی عمومی و عدم ابتلا به بیماری سیستمیک کنترل نشده بود. علاوه بر این، معیارهای خروج شامل تغییر روش بیهوشی یا تغییر داروی بیهوشی، طول مدت عمل کمتر از یک و بیشتر از دو ساعت و هر حادثه‌ای که منجر به بستری بیمار در بخش مراقبت‌های

## یافته‌ها

در این مطالعه، بیماران به دو گروه فنتانیل (۱۶ مرد و ۱۹ زن) و سوفنتانیل (۲۰ مرد و ۱۵ زن) تقسیم شدند. بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس سن و جنس وجود نداشت ( $P > 0/050$ ). همچنین، اطلاعات همودینامیک بیماران در قبل از اعمال بیهوشی، حین عمل و در ریکاوری ثبت شد. بر اساس اطلاعات به دست آمده از این مطالعه، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس یافته‌های همودینامیک نظیر فشار خون سیستول و دیاستول، تعداد تنفسی، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن وجود نداشت ( $P > 0/050$ ). سایر اطلاعات در جدول ۱ به طور کامل آمده است.

شدت درد بعد از عمل بیماران در بدو ورود به ریکاوری، بلافاصله قبل از خروج از ریکاوری، ۸ و ۲۴ ساعت بعد از هوشیاری بیمار ثبت شد. ابزار اندازه‌گیری درد بعد از عمل در این مطالعه، بر اساس معیار VAS بود. بر اساس میانگین درد بعد از عمل در زمان‌های ابتدا، ۲ و ۸ ساعت بعد از عمل بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ به طوری که میانگین درد بعد از عمل در گروه سوفنتانیل در زمان‌های ابتدا، ۲ و ۸ ساعت بعد از عمل، به صورت معنی‌داری کمتر از گروه فنتانیل بود ( $P < 0/050$ )، اما بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس درد بعد از عمل در زمان ۲۴ ساعت بعد از عمل وجود نداشت ( $P = 0/550$ ) (جدول ۲).

معیار سنجش دیداری درد (Visual analogue scale یا VAS) با سیستم نمره‌بندی ۱۰-۰ در بدو ورود به ریکاوری در بلافاصله قبل از خروج از ریکاوری و ۸ و ۲۴ ساعت بعد از عمل سنجیده و ثبت شد. در صورتی که VAS بیمار بیش از ۳ بود، پتیدین وریدی با دز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم تزریق می‌شد. در انتهای ۲۴ ساعت، میزان کلی مخدر اضافه و نحوه‌ی رضایتمندی بیماران نیز ثبت و بررسی شد و رضایتمندی به صورت (اصلاً، کم، متوسط و زیاد) تعریف شد.

حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و همچنین، انحراف معیار درد بعد از عمل با توجه به مطالعات مشابه قبلی ۱/۶ در نظر گرفته شد. همچنین، حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه برابر با ۰/۸ بود. بنابراین، حجم نمونه ۳۵ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. کلیه داده‌ها بعد از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت تحلیل داده‌ها شامل آزمون‌های  $\chi^2$  (جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی بین دو گروه)، آزمون‌های Independent t و Mann-Whitney (جهت مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه) بود. از آزمون Repeated measures ANOVA (جهت مقایسه‌ی روند تغییرات متغیرهای کمی در دو گروه) استفاده شد.

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه مورد مطالعه ( $n = 35$  در هر گروه)

متغیر	گروه فنتانیل	گروه سوفنتانیل	مقدار P
سن (سال) (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۹۸/۲۶ $\pm$ ۱/۳۱	۹۷/۸۵ $\pm$ ۱/۲۵	*** / ۰/۱۸۰
جنس	۶۰/۹۷ $\pm$ ۱۳/۱۱	۵۸/۱۱ $\pm$ ۱۲/۱۶	° / ۰/۵۲۰
مرد	۱۶ (۴۵/۷)	۲۰ (۵۷/۱)	*** / ۰/۳۳۰
زن	۱۹ (۵۴/۳)	۱۵ (۴۲/۹)	
فشار خون سیستول (mmHg)	۱۲۶/۷۴ $\pm$ ۱۰/۰۵	۱۲۵/۶۸ $\pm$ ۱۴/۹۶	*** / ۰/۷۶۰
(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۲۸/۲۸ $\pm$ ۱۲/۱۱	۱۲۷/۶۷ $\pm$ ۱۳/۳۱	*** / ۰/۶۰۰
ریکاوری	۱۲۹/۸۵ $\pm$ ۱۱/۶۷	۱۲۸/۲۳ $\pm$ ۱۲/۴۳	*** / ۰/۲۹۰
فشار خون دیاستول (mmHg)	۸۰/۰۱ $\pm$ ۸/۹۳	۷۷/۸۸ $\pm$ ۸/۱۹	*** / ۰/۲۴۰
(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۸۳/۵۷ $\pm$ ۱۳/۴۰	۸۰/۹۴ $\pm$ ۱۰/۹۰	*** / ۰/۵۷۰
ریکاوری	۷۸/۸۰ $\pm$ ۱۰/۸۵	۷۵/۷۶ $\pm$ ۱۱/۲۶	*** / ۰/۲۵۰
تعداد تنفس (تعداد در دقیقه)	۲۲/۵۷ $\pm$ ۴/۷۶	۲۳/۵۱ $\pm$ ۳/۱۰	*** / ۰/۴۶۰
(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۹/۷۷ $\pm$ ۱/۶۲	۲۰/۱۱ $\pm$ ۲/۲۵	*** / ۰/۵۴۰
ریکاوری	۷۸/۴۵ $\pm$ ۱۰/۶۴	۸۰/۴۸ $\pm$ ۹/۳۹	*** / ۰/۳۲۰
ضربان قلب (تعداد در دقیقه)	۷۶/۶۰ $\pm$ ۹/۲۳	۷۷/۳۵ $\pm$ ۹/۶۵	*** / ۰/۶۳۰
(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۷۳/۱۱ $\pm$ ۸/۷۳	۷۲/۳۲ $\pm$ ۸/۳۰	*** / ۰/۸۰۰
ریکاوری	۹۸/۱۱ $\pm$ ۱/۱۳	۹۸/۰۶ $\pm$ ۰/۸۷	*** / ۰/۸۷۰
درصد اشباع اکسیژن	۹۸/۳۱ $\pm$ ۱/۴۰	۹۷/۸۲ $\pm$ ۱/۱۴	*** / ۰/۰۹۰
(میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۹۸/۲۶ $\pm$ ۱/۳۱	۹۷/۸۵ $\pm$ ۱/۲۵	*** / ۰/۱۸۰
ریکاوری			

°: Independent T test; \*\*:  $\chi^2$  test; \*\*\*: Mann-Whitney U test

آماري بين اين سه دارو در تغييرات هموديناميك بيماران وجود ندارد (۱۱). محدوديت مطالعه‌ی آن‌ها، در نظر نگرفتن زمان رسيدن به پيك داروهای مورد استفاده با توجه به قالب مطالعه در اورژانس بود. همچنين، زمان جمع‌آوری نمونه‌های مطالعه‌ی آن‌ها نسبت به مطالعه‌ی حاضر محدوديت بيشتري داشته است، اما به طور کلی، اين نتايج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشند.

مطالعه‌ی میراسکندری و همکاران بر روی ۸۰ کودک که تحت ایتوباسیون تراشه قرار گرفته بودند، نشان داد که پایداری هموديناميك در گروه دريافت کننده‌ی فنتانيل نسبت به گروه دريافت کننده‌ی آلفتانيل، سوفنتانيل و رمی فنتانيل بيشتري بود (۱۲). با وجود حجم نمونه‌ی بالاتر اين مطالعه نسبت به مطالعه‌ی حاضر، به دليل تقسيم بندي حجم نمونه در ۴ گروه، اعضای گروه سوفنتانيل و فنتانيل هر کدام ۲۰ نفر بودند که نسبت به اعضای گروه‌های مطالعه‌ی حاضر که هر گروه ۳۵ نفر بودند، کمتر است. همچنين، دز مورد استفاده‌ی اين مطالعه نصف دز به کار رفته در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد. احتمال می‌رود عملکرد فنتانيل در دزهای کم و همچنين، اثر ميدازولام به عنوان پيش دارو که در همراهی با دز پايين فنتانيل نسبت به دز پايين سوفنتانيل بهتر عمل می‌کند، علت ايجاد اين تغييرات است. مطالعات مختلف نتايج متفاوتی را نشان داده‌اند، اما به طور کلی، از نظر اين که اين دو دارو نسبت به هم در تغييرات هموديناميك تفاوت آماری زيادی ندارند، با نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشند.

در اين مطالعه، VAS در ساعات اوليه پس از دريافت سوفنتانيل نسبت به گروه فنتانيل کمتر بود که با توجه به Potency بيشتري اين دارو نسبت به فنتانيل اين امر توجيه پذير است. همچنين، در اين مطالعه، ميزان نياز به داروی مسکن در هر دو گروه بدون تفاوت آماری معنی‌دار بود. مطالعه‌ی Deshpande و همکاران بر روی ۱۰۰ بيمار مورد جراحی قلب باز، نشان داد که امتياز VAS در هر دو گروه (سوفنتانيل و فنتانيل) پس ايتوباسيون و ۱۲ ساعت پس از جراحی در صبح روز بعد بدون تفاوت چشم‌گیر بوده است (۱۳). همچنين، از نظر نياز به داروی مسکن پس از جراحی در دو گروه تفاوت معنی‌داری ديده نشد. دز داروهای استفاده شده و نيز نسبت سوفنتانيل استفاده شده نسبت به فنتانيل در مقايسه با مطالعه‌ی حاضر بيشتري بوده است. همچنين، زمان‌های بررسی VAS نسبت به زمان‌بندی اين مطالعه تفاوت داشته است.

به علاوه، در مطالعه‌ی Grass و همکاران، نشان داده شد که در دزهای بالاتر و نيز نسبت های مشابه در دز دو دارو در مقايسه با هم، در صورت تزريق اپي‌دورال، تفاوت آماری معنی‌دار در اثرات ضد درد اين داروها وجود نداشت (۱۴). مطالعه‌ی Jeon و همکاران نيز با مقايسه‌ی دزهای مختلف سوفنتانيل و فنتانيل نشان داد که در دزهای

جدول ۲. شدت درد بعد از عمل در فواصل مختلف در دو گروه مورد مطالعه

درد بعد از عمل (VAS)	گروه فنتانيل	گروه سوفنتانيل	مقدار P*
بدو ورود به ریکاوری	۷/۳۱ ± ۱/۲۳	۶/۱۴ ± ۱/۳۹	۰/۰۰۱
بلافاصله قبل از خروج از ریکاوری	۶/۴۰ ± ۱/۱۱	۵/۲۰ ± ۱/۱۴	< ۰/۰۰۱
۸ ساعت بعد	۴/۸۲ ± ۱/۲۲	۳/۵۵ ± ۱/۰۷	< ۰/۰۰۱
۲۴ ساعت بعد	۱/۴۸ ± ۱/۰۱	۱/۳۵ ± ۰/۹۸	۰/۵۵۰

\*: Mann Whitney U test

VAS: Visual analogue scale

ميزان نياز به داروی مسکن و رضایتمندی بيماران در دو گروه بررسی شد. ميزان نياز به داروی مسکن در گروه فنتانيل کمتر از گروه سوفنتانيل بود، اما اين رابطه معنی‌دار نبود ( $P > ۰/۰۵۰$ ). بين دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس ميزان رضایتمندی بيماران وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (جدول ۳). قابل ذکر است يك بيمار در گروه سوفنتانيل در حین مطالعه از مطالعه خارج شد.

جدول ۳. ميزان نياز به داروی مسکن و رضایت بيماران در هر دو گروه

متغير	گروه فنتانيل	گروه سوفنتانيل	مقدار P*
نياز به داروی مسکن	۹ (۲۵/۷)	۴ (۱۱/۸)	۰/۱۳۰
رضایت بيماران کم	۳ (۸/۶)	۲ (۲/۹)	۰/۲۳۰
متوسط	۲۰ (۵۷/۱)	۱۵ (۴۴/۱)	
زیاد	۱۲ (۳۴/۳)	۱۸ (۵۲/۹)	

\*: Chi-square test

## بحث

فنتانيل و سوفنتانيل ضد دردهای اوپيوئیدی ساختنی می‌باشند که به عنوان ضد درد در بيهوشی عمومی، در بسياری از عمل‌های جراحی به کار می‌روند (۱۰). نتايج مطالعات نشان داده است که قدرت سوفنتانيل در مقايسه با فنتانيل بالاتر می‌باشد، به عنوان مثال در مطالعه‌ی Reynolds و همکاران، مقايسه‌ی Potency فنتانيل و سوفنتانيل نشانگر قدرت حدود ۷/۵ برابری سوفنتانيل در مقايسه با فنتانيل بوده است (۹-۸). در اين مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر سن، جنس، فشار خون سيستول و دياستول، تعداد تنفس، ضربان قلب و درصد اشباع اکسيژن بين گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. پورآقايی و همکاران با بررسی اثرات فنتانيل، آلفتانيل و سوفنتانيل بر روی شاخص‌های هموديناميك ۹۰ بيمار که به دليل تروما نيازمند به ايتوباسيون بودند، نشان دادند که تفاوت معنی‌دار

مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بیشتر انجام پذیرد. از طرفی، با عنایت به این که با وجود مطالعات گوناگون انجام شده بر روی عوامل مختلف تأثیرگذار بر شدت درد و پارامترهای همودینامیک حین و بعد از اعمال جراحی (۲۰-۱۸) نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در این مقوله ضروری به نظر می‌رسد. نتیجه‌گیری نهایی این که فنتانیل و سوفنتانیل هر دو در کاهش درد پس از عمل مؤثر هستند و اثرات آن‌ها بر روی همودینامیک بدن در مقایسه با هم تفاوت چشم‌گیری ندارد. در استفاده از داروی ضد درد هر دو گروه تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. در صورت استفاده از مقادیر پایین‌تر و نسبت‌های کوچک‌تر دز این دو دارو، ممکن است نتایج بیانگر مفیدتر بودن سوفنتانیل در کاهش درد پس از جراحی ویتراکتومی باشد. برای مشخص کردن دزهای دقیق‌تر، بهتر است مطالعاتی با حجم نمونه‌ی بیشتر بر روی این بیماران صورت پذیرد.

### تشکر و قدردانی

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

بالتر و در صورت تزریق اپی‌دورال هر دو دارو در کاهش درد پس از عمل مؤثر بوده است (۱۵). در مطالعه‌ی همسوی دیگری که بر روی بیماران تحت بالون دریچه‌ی میترا انجام گرفت، مشخص شد که سوفنتانیل دارای اثر ضد درد، رضایتمندی بیشتر بیماران و ریکاوری بهتر آنان نسبت به فنتانیل می‌باشد (۱۶)، اما در یک مطالعه که نتایج متفاوتی داشت، نویسندگان به مقایسه‌ی سوفنتانیل و فنتانیل داخل وریدی در بیماران تحت فیوژن لومبار پرداخته بودند و اختلافی بین سوفنتانیل و فنتانیل بر روی کاهش درد بعد از عمل پیدا نکرده بودند، اما در این مطالعه، نویسندگان به این نکته اشاره کردند که سوفنتانیل، باعث کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل نسبت به فنتانیل می‌شود (۱۷).

این مطالعات بر روی جراحی‌های غیر از چشم انجام شده‌اند. به علاوه، مقدار و نسبت دز استفاده‌ی داروهای مورد مطالعه نیز در این مطالعات با مطالعه‌ی حاضر متفاوت می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد که به طور کلی هر دو دارو در کاهش درد پس از عمل نقش مؤثری داشتند و جهت مشخص کردن دز مؤثر داخل وریدی هر کدام از داروها در اعمال جراحی مختلف و بیماران دارای مشخصات گوناگونی نظیر نژاد، جنس و ... با در نظر گرفتن محدودیت مطالعات مشابه بر روی بیماران تحت جراحی‌های عمقی چشم، بهتر است

### References

- Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117(6): 1087-93.
- Gao X, Ikuno Y, Fujimoto S, Nishida K. Risk factors for development of full-thickness macular holes after pars plana vitrectomy for myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(6): 1021-7.
- Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: A systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci* 2011; 34: 601-28.
- Kampe S, Geismann B, Weinreich G, Stamatis G, Ebmeyer U, Gerbershagen HJ. The influence of type of anesthesia, perioperative pain, and preoperative health status on chronic pain six months after thoracotomy—a prospective cohort study. *Pain Med* 2017; 18(11): 2208-13.
- Angst MS. Intraoperative use of remifentanyl for TIVA: Postoperative pain, acute tolerance, and opioid-induced hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29(Suppl 1): S16-S22.
- de Hoogd S, Ahlers SJGM, van Dongen EPA, van de Garde EMW, Daeter EJ, Dahan A, et al. Randomized controlled trial on the influence of intraoperative remifentanyl versus fentanyl on acute and chronic pain after cardiac surgery. *Pain Pract* 2018; 18(4): 443-51.
- Fodale V, Schifilliti D, Pratico C, Santamaria LB. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(3): 319-26.
- Nelson KE, Rauch T, Terebuh V, D'Angelo R. A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96(5): 1070-3.
- Reynolds L, Rauck R, Webster L, DuPen S, Heinze E, Portenoy R, et al. Relative analgesic potency of fentanyl and sufentanil during intermediate-term infusions in patients after long-term opioid treatment for chronic pain. *Pain* 2004; 110(1-2): 182-8.
- Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(4): 275-92.
- Pouraghaei M, Moharamzadeh P, Soleimanpour H, Rahmani F, Safari S, Mahmoodpoor A, et al. Comparison between the effects of alfentanil, fentanyl and sufentanil on hemodynamic indices during rapid sequence intubation in the emergency department. *Anesth Pain Med* 2014; 4(1): e14618.
- Mireskandari SM, Abulahrar N, Darabi ME, Rahimi I, Haji-Mohamadi F, Movafegh A. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanil, alfentanil and remifentanyl on cardiovascular response to tracheal intubation in children. *Iran J Pediatr* 2011; 21(2): 173-80.
- Deshpande CM, Mohite SN, Kamdi P. Sufentanil vs fentanyl for fast-track cardiac anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2009; 53(4): 455-62.

14. Grass JA, Sakima NT, Schmidt R, Michitsch R, Zuckerman RL, Harris AP. A randomized, double-blind, dose-response comparison of epidural fentanyl versus sufentanil analgesia after cesarean section. *Anesth Analg* 1997; 85(2): 365-71.
15. Jeon HR, Chae WS, Lee SJ, Lee JH, Cho SH, Kim SH, et al. A comparison of sufentanil and fentanyl for patient-controlled epidural analgesia in arthroplasty. *Korean J Anesthesiol* 2011; 60(1): 41-6.
16. Modak SD, Kane DG. Conscious sedation for balloon mitral valvotomy: A comparison of fentanyl versus sufentanil. *Ann Card Anaesth* 2017; 20(2): 163-8.
17. Kim DK, Yoon SH, Kim JY, Oh CH, Jung JK, Kim J. Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl Intravenous Patient Controlled Analgesia after Lumbar Fusion. *J Korean Neurosurg Soc* 2017; 60(1): 54-9.
18. Naghibi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
19. Rahimi-Varposhti M, Moradi-Farsani D, Salehnia A, Montazeri K, Shafa A. Effects of magnesium sulfate on pain, nausea/vomiting, and anesthetic consumption after corneal transplantation and vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(423): 278-84. [In Persian].
20. Nazemroaya B, Mohammadi AH, Najafian J, Moradi-Farsani D. Effect of preemptive midazolam on post-electroconvulsive-therapy (ECT) headache, myalgia, and nausea and vomiting. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(417): 26-31. [In Persian].

## Comparing the Effects of Fentanyl and Sufentanil on Hemodynamic Parameters and Acute Pain Intensity after Deep Vitrectomy Surgery

Dariush Moradi-Farsani<sup>1</sup>, Mohammad Reza Hatami-Maskooni<sup>2</sup>, Behzad Nazemolroaya<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The postoperative pain is a common problem after vitrectomy. Sufentanil and fentanyl are two highly effective opioid analgesics. In this study, we assessed the effect of these two drugs on reducing pain and hemodynamic changes in patients after deep vitrectomy.

**Methods:** This double-blinded randomized clinical trial study was performed on 70 patients undergoing vitrectomy. Patients were divided into two groups receiving intravenous fentanyl (2 µg/kg) or sufentanil (0.2 µg/kg). The drugs were administered before induction of anesthesia, and 15 minutes before the ending of surgery. The data of this study were compared in two groups.

**Findings:** The mean postoperative pain intensity (VAS) in the sufentanil group was significantly lower than the fentanyl group at the time of entering the recovery ( $P = 0.001$ ), immediately before exiting of recovery ( $P < 0.001$ ), and 8 hours after the surgery ( $P < 0.001$ ). But, there was no significant difference between two groups regarding postoperative pain after 24 hours ( $P = 0.550$ ).

**Conclusion:** Fentanyl and sufentanil are effective in reducing postoperative pain, and have similar results. The analgesic effect of sufentanil is more pronounced in the early hours after the surgery.

**Keywords:** Fentanyl, Sufentanil, Postoperative pain, Vitrectomy

**Citation:** Moradi-Farsani D, Hatami-Maskooni MR, Nazemolroaya B. **Comparing the Effects of Fentanyl and Sufentanil on Hemodynamic Parameters and Acute Pain Intensity after Deep Vitrectomy Surgery.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 419-25.

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

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

**Corresponding Author:** Mohammad Reza Hatami-Maskooni, Email: mr.hatmi70@yahoo.com



## بررسی پیامدهای نورولوژیک در بیماران با انسفالومیلیت منتشر حاد بستری شده در بیمارستان اطفال حضرت امام حسین (ع) در سال‌های ۹۶-۱۳۹۰

جعفر نصیری<sup>۱</sup>، سیمین آبنیکی<sup>۲</sup>، مجید ولییان بروجنی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** انسفالومیلیت منتشر حاد، یک بیماری دمیلینه شدن التهابی اولیه با نقایص نورولوژیک چند کانونی است که ماده‌ی سفید دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌نماید. شایع‌ترین علائم، تب، سردرد، تهوع و استفراغ می‌باشد که می‌تواند به سمت انسفالوپاتی و کوما پیشرفت کند. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی پیامدهای نورولوژیک در بیماران کودک مبتلا به انسفالومیلیت منتشر حاد بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تحلیلی آینده‌نگر، تمامی کودکان بستری در بخش نورولوژی کودکان بیمارستان امام حسین (ع) در خلال سال‌های ۹۶-۱۳۹۰ که بر اساس علائم بالینی و یافته‌های (MRI) Magnetic resonance imaging، تشخیص انسفالومیلیت منتشر حاد برایشان مطرح شده بود، تحت بررسی‌های تکمیلی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** شایع‌ترین علائم، تب، سردرد، خواب‌آلودگی، سرگیجه و تهوع بودند. بیشترین یافته در MRI، مربوط به تغییرات سیگنال T2 در هسته‌های قاعده‌ای، نواحی پرونتریکولار و سنتروم سمی‌اول و مخچه بود. از بین ۲۱ نفر مورد مطالعه، ۱۴ نفر بهبودی کامل پیدا کردند، ۱ نفر هم‌پارزی راست، ۱ نفر هم‌پارزی چپ به همراه دیس‌فاژی، ۱ نفر تأخیر حرکتی و گفتاری و شناخت مختل، ۱ نفر تشنج، ۱ نفر هم‌دیستونیا، ۱ نفر انسفالومیلیت منتشر حاد با اختلال بینایی و تشنج تکرار شونده و ۱ نفر نیز با تشخیص انسفالومیلیت منتشر حاد هموراژیک، فوت شد.

**نتیجه‌گیری:** در بیماران با انسفالوپاتی، در نظر گرفتن احتمال بالای بیماری و انجام تصویربرداری سریع، به شروع زودرس درمان و پیش‌آگهی بهتر بیماری کمک می‌کند.

**واژگان کلیدی:** بررسی پیامدهای، انسفالومیلیت منتشر حاد، ایران

**ارجاع:** نصیری جعفر، آبنیکی سیمین، ولییان بروجنی مجید. بررسی پیامدهای نورولوژیک در بیماران با انسفالومیلیت منتشر حاد بستری شده در

بیمارستان اطفال حضرت امام حسین (ع) در سال‌های ۹۶-۱۳۹۰. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۳۲-۴۲۶

می‌باشد (۱۱-۱۰).

یکی از تشخیصی‌ترین و همچنین، اختصاصی‌ترین علائم برای انسفالومیلیت منتشر حاد، انسفالوپاتی است که طیف وسیعی را از تحریک‌پذیری و کانفیوژن تا کوما، شامل می‌شود. روش استاندارد تشخیص، (MRI) Magnetic resonance imaging مغز است که بر اساس تغییرات سیگنال با رد سایر علل مشخص می‌شود (۱۲-۱۱).

اغلب کودکان پس از ابتلا به انسفالومیلیت منتشر حاد، بهبودی کامل پیدا می‌کنند، اما در برخی از موارد، درجاتی از نقایص حرکتی یا شناختی در بعضی از بیماران باقی مانده است (۱۳-۱۵، ۱۱، ۸-۷، ۱).

### مقدمه

انسفالومیلیت منتشر حاد (Acute disseminated encephalomyelitis)، یک بیماری دمیلینه شدن التهابی با نقایص نورولوژیک چند کانونی است که به صورت اولیه، ماده‌ی سفید دستگاه عصبی مرکزی را درگیر می‌نماید (۱). این یک بیماری نادر، اما نه غیر معمول در کودکان می‌باشد که تشخیص آن بر اساس تظاهرات بالینی و یافته‌های تصویربرداری است. سن شیوع در بیشتر مقالات بین ۵-۸ سالگی گزارش شده است، اما در هر سنی می‌تواند اتفاق بیفتد (۵-۲).

علائم اولیه‌ی بیماری می‌تواند شامل تب، خستگی، سردرد، تهوع و استفراغ باشد که به سمت انسفالوپاتی و کوما پیشرفت می‌کند (۹-۶، ۳-۱). شایع‌ترین علائم در کودکان، تب، سردرد و تشنج

۱- استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی و درمانگاه نورولوژی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤو: سیمین آبنیکی

Email: siminabniki1992@gmail.com

## روش‌ها

**طراحی و مطالعه‌ی جامعه‌ی آماری:** در این مطالعه‌ی تحلیلی آینده‌نگر، کلیه‌ی بیمارانی که با تشخیص انسفالومیلیت منتشر حاد، در بخش نورولوژی کودکان در بیمارستان امام حسین (ع) شهر اصفهان در خلال سال‌های ۹۶-۱۳۹۰ بستری و با این تشخیص ترخیص شدند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در کل، تعداد ۲۱ نفر (۱۵ پسر و ۶ دختر) به عنوان حجم نمونه با روش نمونه‌گیری غیر احتمالی و آسان، وارد مطالعه شدند. لازم به ذکر است که تنها آن دسته از بیمارانی که حداقل به مدت ۶ ماه تحت پی‌گیری قرار گرفته بودند، پس از اخذ رضایت آگاهانه از والدین وارد این مطالعه شدند. این بیماران به صورت منظم از نظر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مربوط، در درمانگاه نورولوژی اطفال دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مورد ارزیابی و پی‌گیری دقیق قرار گرفتند.

شرط ورود به مطالعه، تشخیص قطعی انسفالومیلیت منتشر حاد هنگام ترخیص بود که به تأیید نورولوژیست کودکان رسیده بود و کسانی که تشخیص افتراقی جدی با بیماری‌های دیگر نظیر انسفالیت‌های عفونی یا بیماری‌های روماتولوژیک و غیره داشتند و یا از قبل بیماری‌های مؤثر بر سیستم عصبی داشتند، وارد مطالعه نشدند.

تشخیص انسفالومیلیت منتشر حاد، بر اساس یافته‌های بالینی مشخصی که بررسی‌های آزمایشگاهی مربوط نظیر MRI آن را تأیید می‌نماید و نیز با رد سایر تشخیص‌های افتراقی، صورت می‌پذیرد. داده‌های جمع‌آوری شده در این مطالعه، شامل شرح بیماری اولیه، علائم بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی، درمان‌های انجام شده و نتیجه‌ی حاصل از آن به همراه یافته‌های MRI می‌باشد. اطلاعات ثبت شده از این بیماران، از نظر تظاهرات بالینی از زمان اولین بستری در بیمارستان تا آخرین جلسه‌ای که تحت پی‌گیری بوده‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفتند تا پیش‌آگهی نهایی و هر گونه‌ی پی‌زود عود یا تکرار بیماری بررسی گردد. داده‌های جمع‌آوری شده وارد پرسش‌نامه‌ی از پیش طراحی شده گردید و با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل واقع شد.

**ابزار:** در این پژوهش، با استفاده از روش مصاحبه، علائم بیماری و همچنین، آماره‌های توصیفی بیمار در طول درمان یادداشت گردید. در نهایت، بعد از طی شدن دوره‌ی درمان، علائم بیماران با استفاده از نرم‌افزار SPSS و نیز تحلیل تصاویر MRI واکاوی گردید.

**روند اجرای پژوهش:** پس از همکاری‌های صمیمانه‌ی معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیماران مبتلا به انسفالومیلیت منتشر حاد در شهر اصفهان که به بیمارستان امام حسین (ع) مراجعه کردند، مورد سنجش قرار گرفتند. ۲۱ نفر از اعضای این بیماران مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند.

## یافته‌ها

داده‌های جمعیت‌شناختی بیماران شامل ۲۱ کودک ۶ ماه تا ۱۷ سال که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۰ به بیمارستان امام حسین (ع) شهر اصفهان مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. در این میان، تعداد ۱۵ نفر پسر و ۶ نفر دختر، با میانگین سنی ۷/۲ سال بودند. در موارد مطالعه شده، ۱ نفر پره‌ترم (Pre-term)، ۱ نفر پست‌ترم (Post-term) و ۱۹ نفر کودکان ترم (Term) بودند. در هیچ کدام از بیماران، سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌های دمی‌لینه شدن دستگاه عصبی مرکزی وجود نداشت. ۳ نفر (۱۴/۲۸ درصد) از افراد شرکت کننده، موارد شناخته شده‌ی انسفالومیلیت منتشر حاد (Acute disseminated encephalomyelitis یا ADEM) بوده‌اند که اپیزود دوم بیماری آن‌ها بوده است و با علائم دیس فازی (Dysphasia)، فلج عصب فاشیال و همی‌پارزی (Hemiparesia) مراجعه کرده بوده‌اند.

شایع‌ترین علائم اولیه شامل تب، سردرد، خواب‌آلودگی، سرگیجه و تهوع بوده است (جدول ۱). در جدول ۲، علائم اولیه و پیش‌آگهی بیماران، به تفکیک آمده است.

جدول ۱. درصد فراوانی علائم و نشانه‌های انسفالومیلیت منتشر حاد

علائم و نشانه‌ها	تعداد (درصد)
تب	۶ (۲۸/۵۷)
آتاکسی	۶ (۲۸/۵۷)
تهوع و استفراغ	۴ (۱۹/۰۴)
تشنج	۸ (۳۸/۰۹)
اختلال سطح هوشیاری	۱۲ (۵۷/۱۴)
همی‌پارزی - همی‌پلژی	۶ (۲۸/۵۷)
دیس فازی	۳ (۱۴/۲۸)
فلج عصب فاشیال	۲ (۹/۵۲)
افتالموپلژی	۳ (۱۴/۲۸)
سردرد	۴ (۱۹/۰۴)
سرگیجه	۲ (۹/۵۲)

در مطالعه‌ی MRI بیماران، بیشترین یافته مربوط به تغییرات سیگنال T2 در هسته‌های قاعده‌ای، نواحی پره‌ونتریکلار (Pre ventricular)، سستروم سمی‌اوال (Centrum semiovale) و مخچه بود (جدول ۳). از بین ۲۱ بیمار مورد مطالعه، ۱۶ نفر با پالس‌متیل پردنیزولون (Methyl prednisolone)، ۴ نفر با پالس‌متیل پردنیزولون همراه با (IVIG) Intravenous immunoglobulin و ۱ نفر با IVIG به تنهایی تحت درمان قرار گرفتند که پس از پی‌گیری و تحت نظر قرار دادن آنان به مدت حداقل ۶ ماه، ۱۴ نفر بهبودی کامل، ۱ نفر همی‌پارزی راست، ۱ نفر همی‌پارزی چپ به همراه

جدول ۲. علائم و نشانه‌های بالینی و پیش‌آگهی بیماران به صورت تفکیک شده

سن (سال) و جنس	تب	آتاکسی	تهوع و استفراغ	تشنج	سردرد	سرگیجه	اختلال سطح هوشیاری	افتالموپلژی	همی‌بارزی همی‌پلژی	دیس‌فازی	فلج عصب فاشیال	پیش‌آگهی
۱۱-پسر									✓	✓	✓	همی‌پارزی راست
۱۷-پسر									✓	✓	✓	همی‌پارزی چپ و دیس‌فازی
۱۱-پسر	✓	✓		✓					✓			بهبودی کامل
۸-دختر	✓	✓		✓			✓		✓			بهبودی کامل
۳-دختر		✓										بهبودی کامل
۸-دختر		✓				✓	✓					بهبودی کامل
۷-پسر								✓				بهبودی کامل
۴-پسر							✓					بهبودی کامل
۶-پسر		✓		✓			✓					بهبودی کامل
۱۲-پسر		✓					✓					بهبودی کامل
۶ماهه-پسر		✓		✓			✓					تأخیر تکامل حرکتی و گفتار
۳-پسر		✓		✓								بهبودی کامل
۳-دختر							✓		✓			بهبودی کامل
۷-پسر		✓					✓					اختلال بینایی
۴-پسر				✓					✓			تشنج
۱-دختر				✓			✓					بهبودی کامل
۸-پسر							✓		✓			بهبودی کامل
۵-پسر							✓					بهبودی کامل
۱۴-پسر				✓			✓					همی‌دستونیا
۹-پسر				✓			✓					فوت
۱۰-دختر		✓	✓	✓								بهبودی کامل

جدول ۳. درصد و فراوانی یافته‌های Magnetic resonance imaging

(MRI) در مبتلایان به انسفالومیلیت منتشر حاد

تعداد (درصد)	یافته‌های MRI
۲ (۹/۵۲)	درگیری مدولا
۱۶ (۷۶/۱۹)	درگیری ماده‌ی سفید ساب کورتیکال، ستروم سمی‌اوال
۲ (۹/۵۲)	درگیری پونز
۷ (۳۳/۳۳)	درگیری هسته‌های قاعده‌ای
۶ (۲۸/۵۷)	درگیری نیم‌کره‌ی مخچه

MRI: Magnetic resonance imaging

### بحث

انسفالومیلیت منتشر حاد، یک بیماری دمی‌لینه شدن التهابی نادر دستگاه عصبی مرکزی است (۱). این بیماری، می‌تواند در هر سنی رخ بدهد،

دیس‌فازی و ۱ نفر نیز تأخیر در تکامل حرکتی، گفتاری و شناختی، ۱ نفر دچار تشنج، ۱ نفر همی‌دستونیا (Hemi dystonia) و ۱ نفر مورد شناخته شده‌ی انسفالومیلیت منتشر حاد با اختلال بینایی و تشنج تکرار شونده بودند که در مجموع، ۱۴ نفر (۶۶ درصد) به بهبودی کامل رسیدند و ۶ نفر (۲۸/۵ درصد) دارای عوارض نورولوژیک شدند. یکی از بیماران که پسر بچه‌ی ۹ ساله‌ای بود که به علت روستانشینی پس از گذشت ۴ روز از شروع علائم اولیه شامل سردرد و کانفیوژن (Confusion)، به علت تشنج استاتوس و کوما در بیمارستان بستری گردید. MRI مغزی، ضایعات خونریزی دهنده‌ی وسیع در هر دو نیم‌کره‌ی مغزی را نشان می‌داد. وی تحت درمان با پالسمتیل پردنیزولون و IVIG قرار گرفت، اما متأسفانه به دلیل عدم پاسخ به درمان فوت کرد.

چند کانونی، می‌تواند در نواحی ساب‌کورتیکال، مغز میانی، ساقه‌ی مغز و در مخچه و طناب نخاعی دیده شود. این ضایعات، به نسبت وسیع می‌باشند و می‌توانند متقارن یا نامتقارن باشند. آن‌ها به طور معمول در ماده‌ی سفید ناحیه‌ی ساب‌کورتیکال واقع شده‌اند. این ضایعات، همچنین می‌توانند در تالاموس، هیپوتالاموس و هسته‌های قاعده‌ای وجود داشته باشند (۲۰، ۱۲-۱۱، ۱).

در مطالعه‌ی حاضر، در ۱۹/۰۴ درصد از موارد درگیری تالاموس وجود داشت. در بسیاری از مطالعات دیگر، این عدد بالاتر بود و حتی تا ۶۰ درصد نیز رسید. همان‌طور که از نام این بیماری بر می‌آید، تظاهر آن به صورت یک انسفالومیلیت است و برخی شواهد درگیری طناب نخاعی همیشه وجود دارد. نخاع گردنی، محلی است که اغلب درگیر می‌شود (۲۰، ۱). در مطالعه‌ی حاضر، ۵ درصد از کودکان، شواهدی از درگیری نخاع گردنی را نشان می‌دهند. در این مقاله، ضایعات با شدت بالا در ماده‌ی سفید ساب‌کورتیکال، هسته‌های قاعده‌ای، ساقه‌ی مغز و مخچه به ترتیب ۷۶/۰، ۳۳/۰، ۱۹/۰ و ۲۸/۵ درصد، مشاهده شده است. انتخاب اول درمان برای انسفالومیلیت منتشر حاد، به طور معمول متیل‌پردنیزولون داخل وریدی با دز بالا برای ۵-۳ روز می‌باشد (۲۲-۲۱). درمان با کورتیکواستروئید خوراکی برای ۶-۴ هفته پس از متیل‌پردنیزولون داخل وریدی، برای کاهش خطر عود بیماری، انجام می‌شود (۲۱). در موارد فولمینانت بیماری که به کورتیکواستروئید جواب نمی‌دهد، ممکن است درمان با ایمونوگلوبولین داخل وریدی اعمال شود.

Triulzi گزارش نموده است که بیمارانی که در روز اول طی اولین هفته از شروع علائم بیماری، تحت درمان با استروئیدها و ایمونوگلوبولین داخل وریدی قرار گرفتند، نتایج بهتری بروز داده‌اند (۲۳). در یک سیستم تزریق، ایمونوگلوبولین داخل وریدی می‌تواند به عنوان یک جایگزین برای کورتیکواستروئیدها استفاده شود. پلاسمافرز نیز یک جایگزین برای درمان انسفالومیلیت است که به طور معمول طی ۱۴-۱۰ روز، ۷-۵ نوبت انجام می‌گیرد. بیشتر بیماران مطالعه‌ی حاضر با پالس متیل‌پردنیزولون درمان شده‌اند. در بیماران با بیماری فولمینانت که به درمان با استروئید پاسخ نمی‌دهند، درمان با IVIG پس از پالس متیل‌پردنیزولون انجام می‌گیرد. پیش‌آگهی پس از انسفالومیلیت منتشر حاد در صورتی که درمان سریع با استروئیدها شروع شود، به طور معمول خوب است. اغلب کودکان پس از انسفالومیلیت منتشر حاد به صورت کامل بهبود پیدا می‌کنند، اما ممکن است درجاتی از اختلالات شناختی یا نقایص دیگری باقی بماند (۱۵-۱۳، ۱۱، ۸-۷، ۱). ۶۶ درصد از بیماران مطالعه‌ی حاضر، بدون هیچ گونه عوارض عصبی، به طور کامل بهبود یافته‌اند. در این مطالعه، نقایص حرکتی شایع‌ترین عوارض بودند. ۲ نفر از بیماران

اما در کودکان شایع‌تر است (۱۱، ۷، ۱). انسفالومیلیت پس از عفونت و پس از واکسیناسیون ممکن است حدود سه چهارم از موارد این بیماری را تشکیل دهد (۱۶).

Tenenbaum و Pohl، گزارش داده‌اند که میزان شیوع انسفالومیلیت منتشر حاد کودکان، در سن زیر ۱۵ سال در ژاپن، ۰/۶۴ درصد در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال، با میانگین سنی ۵/۷ سال در زمان شروع بیماری و نسبت پسران به دختران ۲/۳ به ۱ بوده است (۱۶). تشخیص بیماری بر اساس بالین بیمار است که با تصویربرداری عصبی تأیید می‌شود. تظاهرات بالینی، به طور معمول با یک شروع ناگهانی انسفالوپاتی و تشنج به همراه نقایص عصبی چند کانونی، مشخص می‌شود. اغلب یک دوره‌ی پرودرومال با تب خفیف، خستگی، سردرد، تهوع و استفراغ وجود دارد (۹-۶، ۳-۱).

از ویژگی‌های غالب این بیماری، انسفالوپاتی می‌باشد که به شکل تحریک‌پذیری خواب‌آلودگی و اغلب Obtundation به همراه نقایص عصبی چند کانونی دیده می‌شود (۱۷، ۱۵، ۸-۷، ۲). این بیماری، به طور معمول به صورت تک مرحله‌ای ظاهر می‌گردد. اگر چه فرم‌های تکرار شونده و چند مرحله‌ای نیز گزارش شده است (۱۸). در مطالعات گذشته، اختلال سطح هوشیاری در ۶۹-۱۹ درصد از موارد انسفالومیلیت منتشر حاد مشاهده شده است (۱۸) که در ۳۵-۱۳ درصد از موارد، همراه با تشنج بوده است (۱۸). در ۵۲-۴۳ درصد از بیماران، تب وجود داشته است (۱۹-۱۸، ۱).

در مطالعه‌ی حاضر، تب و تهوع و استفراغ به ترتیب در ۲۸/۵ و ۱۹/۰ درصد بیماران وجود داشت. اختلال سطح هوشیاری در ۵۷ درصد و تشنج در ۳۸ درصد از بیماران مشاهده گردید. مطالعه‌ی مایع مغزی-نخاعی این امکان را فراهم می‌آورد که بتوان سایر تشخیص‌های افتراقی که از مهم‌ترین آن‌ها مننگوانسفالیت‌هایی است که نیازمند درمان فوری می‌باشند، حذف نمود. مایع مغزی-نخاعی، به طور معمول طبیعی است یا ممکن است پلئوسیتوز لنفوسیتی خفیف و افزایش خفیف پروتئین را نشان دهد (۷). در بیماران بررسی شده در این مطالعه، در ۲۸ درصد از موارد پلئوسیتوز لنفوسیتی و در ۱۴ درصد افزایش خفیف پروتئین در مایع مغزی-نخاعی مشاهده شد.

روش آزمایشگاهی انتخابی در بیماران با احتمال وجود انسفالومیلیت منتشر حاد، MRI می‌باشد (۱۲-۱۱). اگر چه تصویربرداری توسط MRI، برای تأیید تشخیص انسفالومیلیت منتشر حاد و حذف تشخیص‌های افتراقی دیگر مفید می‌باشد، اما معیار تشخیصی انسفالومیلیت منتشر حاد بر تظاهرات بالینی تأکید دارد. در بیماران مبتلا به انسفالومیلیت منتشر حاد، MRI به طور معمول نواحی چند کانونی با شدت بالا را در ماده‌ی سفید با و یا بدون درگیری ماده‌ی خاکستری، در سیگنال T2 نشان می‌دهد. این نواحی دمیلینه‌ی

خطر برای پیش‌آگهی این بیماری باشند و سایر علایم مانند کاهش هوشیاری و کوما، ارتباط چندانی با پیش‌آگهی نداشته باشند (۲۴). نتیجه‌گیری نهایی این که امروزه، انسفالومیلیت منتشر حاد در کودکان مانند آن چه که در گذشته تصور می‌شد، نادر نیست. در تمامی کودکان با شروع ناگهانی انسفالوپاتی، همانند نقایص عصبی، باید در قدم اول انسفالومیلیت منتشر حاد را مد نظر داشت. در نظر گرفتن احتمال بالای بیماری و انجام تصویربرداری سریع، به شروع زودرس درمان با استروئید کمک خواهد کرد که این خود منجر به پیش‌آگهی بهتر بیماری می‌شود.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۵۵۶۶ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مرکز آموزشی- درمانی امام حسین (ع) اصفهان انجام شد. نویسندگان مقاله از این معاونت و بیمارستان، درمانگاه نورولوژی اطفال مرکز آموزشی- درمانی امام حسین (ع) اصفهان و نیز تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه سپاسگزاری می‌نمایند.

(۹/۵ درصد)، دچار همی‌پارزی شده بودند. تنها مورد فوت شده مربوط به یک بیمار با انسفالومیلیت منتشر حاد همورازیک بوده است. ادم همورازیک، به طور معمول کشنده است و نیاز به درمان سریع با کورتیکو استروئیدها همچون IVIG و یا پلاسمافرز دارد. در این مطالعه، عوارض عصبی بیشتری در بیماران با تشنج‌های مقاوم و دوره‌های عود کننده‌ی ADEM، مشاهده گردید.

Mikaeloff و همکاران، در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که بر روی ۱۳۲ کودک کمتر از ۱۶ سال مبتلا به انسفالومیلیت منتشر حاد انجام داده‌اند، گزارش نمودند که ۸۰ درصد این کودکان در هنگام اولین حمله، کمتر از ۱۰ سال داشته‌اند و پس از یک دوره‌ی ۵ ساله‌ی پی‌گیری، ۱۸ درصد بیماران دچار حمله‌ی دوم و ۸ درصد آن‌ها دچار حمله‌ی سوم شده‌اند. چهار عامل سابقه‌ی خانوادگی بیماری دمی‌لینه شدن دستگاه عصبی، وجود علامت نوریت اپتیک در حمله‌ی اول، وجود معیارهای Multiple sclerosis (MS) در MRI و عدم وجود عارضه پس از حمله‌ی اول، احتمال وقوع حمله‌ی دوم را بیشتر می‌سازد. در این مطالعه، علایم اولیه در بیمارانی که دچار عوارض نورولوژیک شدند، شامل دیس‌فازی، فلج عصب فاشیال، تشنج و کاهش هوشیاری، آتاکسی، افتالموپلژی، همی‌پارزی و همی‌پلژی بوده است. به نظر می‌رسد که در این میان، دیس‌فازی و فلج عصب فاشیال، عوامل

### References

- Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: Comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6): 480-6.
- Bunyan RF, Tang J, Weinshenker B. Acute demyelinating disorders: Emergencies and management. *Neurol Clin* 2012; 30(1): 285-307.
- Burton KLO, Williams TA, Catchpole SE, Brunsdon RK. Long-term neuropsychological outcomes of childhood onset acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): A meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2017; 27(2): 124-33.
- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 Pt 12: 2407-22.
- Erol I, Ozkale Y, Alkan O, Alehan F. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: A single center experience. *Pediatr Neurol* 2013; 49(4): 266-73.
- Gray MP, Gorelick MH. Acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32(6): 395-400.
- Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56(10): 1308-12.
- Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5(2): 111-4.
- Jones CT. Childhood autoimmune neurologic diseases of the central nervous system. *Neurol Clin* 2003; 21(4): 745-64.
- Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: Epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(8): 756-64.
- Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: An update. *Arch Neurol* 2005; 62(11): 1673-80.
- Miller DH, Robb SA, Ormerod IEC, Pohl KRE, MacManus DG, Kendall BE, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white-matter diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32(2): 97-107.
- Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(2 Pt 1): e21.
- Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: Clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin* 2008; 26(3): 759-80, ix.

15. Pavone P, Pettoello-Mantovano M, Le PA, Giardino I, Pulvirenti A, Giugno R, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term prospective study and meta-analysis. *Neuropediatrics* 2010; 41(6): 246-55.
16. Pohl D, Tenenbaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14(3): 264-75.
17. Sadek AA, Mohamad MA, Ali SH, Hassan IA, Hussein MF. Diagnostic value of lumbar puncture among infants and children presenting with fever and convulsions. *Electron Physician* 2016; 8(4): 2255-62.
18. Suppiej A, Vittorini R, Fontanin M, De GD, Manara R, Atzori M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients. *Pediatr Neurol* 2008; 39(1): 12-7.
19. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8(5): 239-42.
20. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59(8): 1224-31.
21. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68(16 Suppl 2): S23-S36.
22. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010; 32(6): 454-62.
23. Triulzi F. Neuroradiology of multiple sclerosis in children. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 4): S340-S343.
24. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11(2): 90-5.

## Neurological Outcomes in Patients with Acute Disseminated Encephalomyelitis Admitted in Imam Hussein Pediatrics Hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2011-2017

Jafar Nasiri<sup>1</sup>, Simin Abniki<sup>2</sup>, Majid Valiyan-Borujeni<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory, demyelinating, multifocal disease primarily involves the white matter of the central nervous system. The most common symptoms are fever, headache, and nausea progressing to encephalopathy and coma. The purpose of this study was to evaluate neurological outcomes in pediatrics patients with acute disseminated encephalomyelitis.

**Methods:** In this prospective study, we evaluated all pediatric patients with acute disseminated encephalomyelitis admitted in the service of pediatrics neurology in Imam Hussein pediatrics hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2011-2017. The patients were diagnosed based on clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings.

**Findings:** The most common symptoms included fever, headache, drowsiness, dizziness, and nausea. The most frequent findings in magnetic resonance imaging were T2 signal changes in basal ganglia, periventricular regions, and centrum semiovale and cerebellum. Of 21 patients enrolled in this study, 14 had full recovery, 1 had right hemiparesis, 1 had left hemiparesis with dysphagia, 1 suffered from delayed speech, cognition, and motor growth, 1 suffered from seizure, 1 had hemidystonia; 1 patient suffered from visual impairment and seizure, and 1 patient expired.

**Conclusion:** In patients with encephalopathy, considering high level of suspicion of acute disseminated encephalomyelitis, and performing early imaging assessments will help initiate therapy and better prognosis.

**Keywords:** Outcomes assessment, Acute disseminated encephalomyelitis, Iran

**Citation:** Nasiri J, Abniki S, Valiyan-Borujeni M. Neurological Outcomes in Patients with Acute Disseminated Encephalomyelitis Admitted in Imam Hossein Pediatrics Hospital, Isfahan, Iran, during the Years 2011-2017. J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 426-32.

1- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Clinic of Pediatric Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

**Corresponding Author:** Simin Abniki, Email: siminabniki1992@gmail.com



## بررسی میزان توجه در خواست آزمون‌های سی تی اسکن در جهت کاهش خطر سرطان‌های ناشی از تابش

علی چاپاریان<sup>۱</sup>، جمشید شوشتریان<sup>۱</sup>، زهرا صادقی<sup>۲</sup>، سمیه سوسنی<sup>۳</sup>، مهشید صباغ<sup>۳</sup>، الهام عسکریه<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پرتوهای یونیزان مورد استفاده در سی تی اسکن، دارای خطر سرطان‌زایی می‌باشد. هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی میزان توجه آزمون‌های مختلف سی تی اسکن توسط پزشکان درخواست‌کننده در بیمارستان آیتاله کاشانی اصفهان بود.

**روش‌ها:** اطلاعات بیماران شامل جنسیت، سن، نوع آزمون سی تی اسکن، علت درخواست آزمون، تخصص پزشک درخواست‌کننده و نتیجه‌ی آزمون جمع‌آوری شد. درصد موارد مثبت یا غیر طبیعی برای هر آزمون بر اساس گزارش‌های ثبت شده توسط رادیولوژیست به دست آمد. درصد موارد مثبت نیز بر حسب تخصص پزشکان درخواست‌کننده تعیین گردید.

**یافته‌ها:** در مجموع، ۸۸۸ آزمون سی تی اسکن مورد بررسی قرار گرفت. تعداد آزمون‌های سی تی اسکن مغز، شکم، قفسه‌ی صدری، ستون فقرات، استخوان‌های صورت، لگن، اندام فوقانی و اندام تحتانی به ترتیب ۶۰۱، ۳۱، ۷۶، ۵۳، ۲۹، ۱۹ و ۶۶ مورد بود. کمترین و بیشترین درصد موارد غیر طبیعی به ترتیب به سی تی اسکن مغز (۱۸/۶۴ درصد) و اندام فوقانی (۳۶/۸۴ درصد) اختصاص داشت. بیشترین درصد نتایج طبیعی مربوط به بیمارانی بود که توسط پزشکان عمومی، جراحان عمومی و متخصصان طب اورژانس به بخش سی تی اسکن ارجاع شده بودند.

**نتیجه‌گیری:** در مجموع همه‌ی آزمون‌ها، ۷۸/۳۸ درصد از گزارش‌ها طبیعی بود و یا به عبارت دیگر، کمتر از ۲۲ درصد آزمون‌ها نشان دهنده‌ی موارد پاتولوژیک بود. بنابراین، لازم است درخواست‌های بی‌مورد در جهت کاهش دوز تابشی جامعه، کاهش پیدا کند. همچنین، باید آگاهی پزشکان درخواست‌کننده در زمینه‌ی توجه مناسب انجام آزمون‌های سی تی اسکن مبتنی بر دستورالعمل‌های بالینی افزایش یابد.

**واژگان کلیدی:** رادیوگرافی تشخیصی، سی تی اسکن، سرطان‌های ناشی از تابش

**ارجاع:** چاپاریان علی، شوشتریان جمشید، صادقی زهرا، سوسنی سمیه، صباغ مهشید، عسکریه الهام. بررسی میزان توجه درخواست آزمون‌های سی تی

اسکن در جهت کاهش خطر سرطان‌های ناشی از تابش. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۳۸-۴۳۳

### مقدمه

پرتوها در سی تی اسکن شکم و سر کودک یک ساله‌ای تخمین زده شد و بیان گردید که در ایالات متحده‌ی آمریکا، سالانه ۶۰۰ هزار سی تی اسکن بر روی کودکان انجام می‌شود که از این تعداد حدود ۱۴۰ هزار نفرشان در نهایت تا بزرگسالی به علت سرطان می‌میرند و برآورد می‌شود که ۵۰۰ مورد از این سرطان‌ها ناشی از تابش پرتوهای سی تی اسکن در دوران کودکی باشد که افزایش خطر ۰/۳۵ درصدی را گزارش می‌کند (۲). نتایج مطالعه‌ی Mathews و همکاران نشان داد که بروز سرطان در افرادی که سی تی اسکن انجام داده بودند، حدود ۲۴ درصد بیشتر از افراد تابش ندیده بود (۳). پژوهش‌های دیگری (۴-۵) نیز خطر سرطان ناشی از تابش برای آزمون‌های سی تی

تصویربرداری سی تی اسکن جهت تشخیص به‌موقع و مؤثر بسیاری از بیماری‌ها و تروماها استفاده می‌شود، اما خطر بلند مدتی که در آزمون‌های سی تی اسکن ممکن است دست کم گرفته شود، خطرات ناشی از پرتو می‌باشد. مشخص شده است که تابش با پرتوهای یونیزان، خطر ایجاد سرطان و مرگ و میر را افزایش می‌دهد. نتایج پژوهشی حاکی از آن بود که دوز تابشی تجمعی ۵۰ میلی‌گری (گری: واحد دوز تابشی)، احتمال لوسمی را سه برابر و دوز ۶۰ میلی‌گری آن، احتمال تومورهای مغزی را در کودکان سه برابر می‌کند (۱). در تحقیق Brenner و همکاران، سرطان‌کننده‌ی ناشی از تابش

۱- دانشیار، گروه تکنولوژی پرتوشناسی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مربی، گروه تکنولوژی پرتوشناسی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی، گروه تکنولوژی پرتوشناسی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



گزارش رادیولوژیست در مورد هر آزمون استخراج و جمع‌آوری گردید. اطلاعات هر آزمون بر حسب تعداد بیماران مرد و زن که آن آزمون را انجام داده بودند، علت درخواست (تروما و یا علل دیگر) و همچنین، تعداد نتایج طبیعی و غیر طبیعی به دست آمد. نتایج طبیعی یا غیر طبیعی برای هر آزمون نیز بر اساس گزارش‌های ثبت شده توسط رادیولوژیست جمع‌آوری شد. تعداد گزارش‌های مثبت (حاوی یافته‌های غیر طبیعی در تصاویر سی تی اسکن) برای آزمون‌های مختلف تعیین و بر کل تعداد هر آزمون تقسیم گردید تا درصد موارد مثبت در آزمون‌های مختلف مشخص شود. سپس رابطه‌ی بین درصد موارد غیر طبیعی در آزمون‌های مختلف و تخصص پزشکان درخواست‌کننده تعیین شد تا مشخص گردد که وضعیت متخصصان رشته‌های مختلف در زمینه‌ی رعایت دستورالعمل‌های استاندارد درخواست‌های سی تی اسکن چگونه است؟

در مطالعه‌ی حاضر، از اطلاعات بیمارانی که پیش‌تر آزمون‌های مختلف سی تی اسکن را انجام داده بودند، استفاده شد و مداخله‌ای در مرحله‌ی انجام سی تی اسکن بیمار صورت نگرفت. همچنین، روند جمع‌آوری اطلاعات در روند نوبت‌دهی و فعالیت بخش اختلالی ایجاد نکرد.

#### یافته‌ها

۸۸۸ بیمار در پژوهش حاضر مشارکت نمودند که از این تعداد، ۶۴۱ نفر (۷۲/۲ درصد) مرد و ۲۴۷ نفر (۲۷/۸ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران،  $21/73 \pm 40/17$  سال بود. اطلاعات مربوط به آزمون‌های مختلف در جدول ۱ ارائه شده است. درصد نتایج غیر طبیعی به کل موارد هر آزمون تحت عنوان درصد موارد مثبت در ستون آخر جدول نشان داده شده است. کمترین و بیشترین درصد نتایج مثبت به ترتیب مربوط به آزمون‌های سی تی اسکن مغز (۱۸/۶۴ درصد) و اندام فوقانی (۳۶/۸۴ درصد) بود.

اسکن را بر اساس مدل‌های بیان شده در گزارش هفتم کمیته‌ی (BEIR) Biological Effects of Ionizing Radiation (۶) عنوان کرده‌اند.

به منظور حذف یا کاهش تابش‌های غیر ضروری مرتبط با تصویربرداری سی تی اسکن، باید دو اصل توجیه (Justification) و بهینه‌سازی (Optimization) مربوط به اصل کلی (ALARA) As low as reasonably achievable (دوز تابشی در آزمون‌های تصویربرداری باید حتی‌المقدور پایین، اما معقول و قابل دست‌یافتنی باشد) رعایت گردد. اصل توجیه به این معنی است که پزشک درخواست‌کننده در هنگام درخواست آزمون‌های سی تی اسکن، منافع و مضرات ناشی از انجام این آزمون‌ها را برای بیمار در نظر بگیرد و از درخواست آزمون‌های بی‌مورد بپرهیزد. اصل بهینه‌سازی به این معنی است که در هنگام انجام آزمون‌های سی تی اسکن، بیمار حتی‌المقدور دوز تابشی کمتری را دریافت نماید (۹-۷). در زمینه‌ی ارزیابی توجیه انجام درخواست‌های تصویربرداری به ویژه سی تی اسکن، چندین تحقیق در مناطق مختلف جهان انجام شده (۱۵-۱۰)، اما در ایران مطالعات کمی در این زمینه صورت گرفته است. پژوهش حاضر با هدف بررسی میزان توجیه درخواست آزمون‌های مختلف سی تی اسکن در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان (یکی از مهم‌ترین و شلوغ‌ترین مراکز درمانی) انجام شد.

#### روش‌ها

این تحقیق از نوع توصیفی-تحلیلی بود و به منظور تعیین تعداد یافته‌های سی تی اسکن مثبت در بیماران مراجعه‌کننده به بخش سی تی اسکن بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام گردید. تعداد بیماران مورد بررسی، ۸۸۸ نفر تعیین شد.

اطلاعات بیماران شامل جنسیت، سن، نوع آزمون سی تی اسکن، علت درخواست آزمون، تخصص پزشک درخواست‌کننده و نتیجه‌ی

جدول ۱. اطلاعات آزمون‌های مختلف بر حسب تعداد بیماران، علت درخواست و نتیجه‌ی آزمون

نوع آزمون سی تی اسکن	تعداد بیماران			علت درخواست آزمون		نتیجه‌ی آزمون	
	جمع	مردان	زنان	تروما	علل دیگر	طبیعی	غیر طبیعی
مغز	۶۰۱	۴۱۸	۱۸۳	۵۵۰	۵۱	۴۸۹	۱۱۲
شکم	۱۳	۹	۴	۱۲	۱	۱۰	۳
قفسه‌ی صدری	۳۱	۲۷	۴	۳۰	۱	۲۱	۱۰
ستون فقرات	۷۶	۵۳	۲۳	۷۲	۴	۵۷	۱۹
استخوان‌های صورت	۵۳	۴۳	۱۰	۵۲	۱	۳۸	۱۵
لگن	۲۹	۲۰	۹	۲۸	۱	۲۲	۷
اندام فوقانی	۱۹	۱۷	۲	۱۹	۰	۱۲	۷
اندام تحتانی	۶۶	۵۴	۱۲	۶۵	۱	۴۷	۱۹
مجموع	۸۸۸	۶۴۱	۲۴۷	۸۲۸	۶۰	۶۹۶	۱۹۲

جدول ۲. اطلاعات پزشکان درخواست‌کننده و نتایج آزمون‌های ارجاع داده شده توسط تخصص‌های مختلف

تخصص پزشک درخواست‌کننده	تعداد	درصد پزشکان درخواست‌کننده نسبت به کل پزشکان	نتایج آزمون‌های ارجاع داده شده توسط تخصص‌های مختلف		
			طبیعی	غیر طبیعی	درصد موارد مثبت
طب اورژانس	۵۶۴	۶۳/۵۱	۴۶۴	۱۰۰	۱۷/۷۳
جراحی مغز و اعصاب	۱۲۴	۱۳/۹۶	۸۰	۴۴	۳۵/۴۸
پزشک عمومی	۱۰۱	۱۱/۳۷	۹۱	۱۰	۹/۹۰
ارتوپدی	۳۸	۴/۲۸	۲۲	۱۶	۴۲/۱۱
بیماری‌های مغز و اعصاب	۲۰	۲/۲۵	۱۰	۱۰	۵۰/۰۰
جراحی عمومی	۱۸	۲/۰۳	۱۶	۲	۱۱/۱۱
گوش و حلق و بینی	۱۱	۱/۲۴	۴	۷	۶۳/۶۴
دیگر تخصص‌ها	۱۲	۱/۳۵	۹	۳	۲۵/۰۰

اطلاعات پزشکان درخواست‌کننده شامل تعداد و درصد هر تخصص نسبت به کل پزشکان ارجاع دهنده و نتایج آزمون‌های ارجاع داده شده توسط تخصص‌های مختلف در جدول ۲ آمده است.

### بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که نتایج تعداد زیادی از آزمون‌های سی تی اسکن درخواست شده برای بیماران طبیعی می‌باشد. بیشترین و کمترین درصد نتایج طبیعی به ترتیب مربوط به آزمون‌های سی تی اسکن مغز (۸۱/۳۶ درصد) و سی تی اسکن اندام فوقانی (۶۳/۱۶ درصد) بود. در مجموع همه‌ی آزمون‌ها، ۷۸/۳۸ درصد از گزارش‌ها طبیعی بود و یا به عبارت دیگر، کمتر از ۲۲/۰۰ درصد آزمون‌ها موارد پاتولوژیک را نشان داد. در مرکز مورد بررسی، متخصصان طب اورژانس بیشترین سهم را در ارجاع بیماران به بخش سی تی اسکن داشتند. بیشترین درصد نتایج طبیعی نیز به بیمارانی اختصاص داشت که توسط پزشکان عمومی، جراحان عمومی و متخصصان طب اورژانس به بخش سی تی اسکن ارجاع شده بودند.

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، وضعیت توجیه درخواست آزمون‌های سی تی اسکن توسط پزشکان در مقایسه با دیگر تحقیقات در حالت متوسطی قرار داشت؛ یعنی نسبت به برخی مطالعات در وضعیت مطلوب‌تر و نسبت به بعضی دیگر در وضعیت ضعیف‌تری بود. البته پژوهش‌های انجام شده توسط دیگران بیشتر بر روی آزمون سی تی اسکن سر صورت گرفته بود. درصد موارد مثبت برای آزمون سی تی اسکن سر در تحقیق حاضر، حدود ۱۹ درصد گزارش گردید که توجیه درخواست‌ها در مقایسه با یافته‌های مطالعات حقیقی و همکاران (۱۵)، Bent و همکاران (۱۲) و Wang و You (۱۶) که به ترتیب حدود ۱۲، ۱۰ و ۱۴ درصد بود، وضعیت مطلوب‌تری را نشان داد. بر اساس نتایج پژوهش حاضر، به طور کلی کمتر از ۲۲ درصد

آزمون‌ها نتایج مثبتی داشت؛ در حالی که حدود ۴۴ درصد از آزمون‌های سی تی اسکن در تحقیق Tatar و همکاران غیر طبیعی بود (۱۳). همچنین، در مطالعه حاضر درصد موارد مثبت برای آزمون‌های سی تی اسکن سر، ستون فقرات، شکم، قفسه‌ی صدری و استخوان‌های صورت به ترتیب حدود ۱۹، ۲۵، ۲۳، ۳۲ و ۲۸ درصد بود و در پژوهش Tatar و همکاران به ترتیب حدود ۲۷، ۴۳، ۶۲، ۶۶ و ۶۰ درصد گزارش شد (۱۳) و این اختلافات نشان می‌دهد که پزشکان درخواست‌کننده در تحقیق آنان (۱۳) دستورالعمل‌های دقیق‌تری را رعایت کرده‌اند.

میزان توجیه درخواست آزمون‌های سی تی اسکن در بررسی حاضر و تعدادی از مطالعات گذشته پایین بود و اگر پیگیری‌های بیشتری انجام می‌گرفت، شاید مشخص می‌شد که چند درصد از ضایعات غیر طبیعی مشاهده شده در تصاویر سی تی اسکن واقعاً از لحاظ بالینی مهم است. در همین راستا، مطالعات Quon و همکاران (۱۱) و Jordan و همکاران (۱۴) علاوه بر تعیین میزان موارد مثبت، پیگیری‌های اضافه‌تری را انجام دادند که متوجه شوند چه تعداد از موارد غیر طبیعی مشاهده شده در تصاویر سی تی اسکن، واقعاً از لحاظ بالینی اهمیت دارد. Quon و همکاران دریافتند که ۲۵۴ نفر از ۸۶۵ بیمار مورد مطالعه (حدود ۲۹ درصد) دارای آزمون‌های سی تی اسکن سر مثبت بودند و با پیگیری‌های انجام شده به این نتیجه رسیدند که فقط مشکل مشاهده شده‌ی ۱۹ نفر از آن‌ها (حدود ۲ درصد) از لحاظ بالینی اهمیت داشت (۱۱). همچنین، Jordan و همکاران نتیجه گرفتند که از ۸۸۲ مورد، ۲۸۱ بیمار (حدود ۳۲ درصد) دارای نتایج مثبت سی تی اسکن بودند که فقط ۹ مورد (حدود ۱ درصد) نتایج قابل توجیه بالینی داشتند. البته در پژوهش آنان بحث ارزیابی هزینه‌های مالی نیز انجام شده بود (۱۴).

به طور کلی، درصد کم موارد مثبت در آزمون‌های سی تی اسکن

کارگاه‌های آموزشی و یا دوره‌های بازآموزی انجام شود که در نتیجه آن، ایجاد سرطان‌های ناشی از تابش پرتوهای یونیزان مورد استفاده در آزمون‌های مختلف سی تی اسکن کاهش می‌یابد.

مطالعه‌ی حاضر چندین نقص داشت؛ اول این که به بحث هزینه‌های مالی ناشی از درخواست‌های بی‌مورد که بر بیماران و سازمان‌های بیمه‌گر وارد می‌شود، پرداخته نشد. در پژوهش Jordan و همکاران، بحث ارزیابی هزینه‌های مالی انجام شده بود (۱۴) که می‌تواند به عنوان الگویی در تحقیقات بعدی مورد استفاده قرار گیرد. نقص دیگر این بود که بررسی تنها در یک بیمارستان انجام گرفت. هرچند بیمارستان آیت‌الله کاشانی یکی از پرمراجعه‌ترین بیمارستان‌های استان می‌باشد، اما بهتر است که تحقیقات بعدی در چندین مرکز ترومایی و غیر ترومایی صورت گیرد.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۲۹۶۰۴۹، مصوب مرکز تحقیقات پردازش تصویر و سیگنال پزشکی دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که تحت حمایت مالی این مرکز انجام گرفت.

می‌تواند به علت فقدان و یا عدم رعایت کامل دستورالعمل‌های بالینی در زمینه‌ی درخواست آزمون‌ها توسط پزشکان درخواست‌کننده و یا به علت توقعات و یا اصرار بیماران و یا همراهانشان از پزشکان جهت انجام آزمون‌ها باشد. بنابراین، جهت کاهش خطرات ناشی از انجام آزمون‌های سی تی اسکن، باید درخواست‌های ارایه شده دارای توجیه و مبتنی بر شواهد بالینی و منطبق با دستورالعمل‌های بالینی مرتبط باشد. دستورالعمل‌های بالینی استاندارد زیادی در زمینه‌ی درخواست مناسب آزمون‌های سی تی اسکن وجود دارد (۲۳-۱۷) که باید پزشکان درخواست‌کننده از آن آگاه باشند و به آن عمل نمایند.

در مجموع می‌توان گفت که میزان توجیه درخواست آزمون‌های سی تی اسکن در تحقیق حاضر پایین بود. با توجه به این که افزایش تعداد آزمون‌های سی تی اسکن منجر به افزایش احتمال ابتلا به سرطان‌های مرتبط با تابش در آینده می‌شود، لازم است که درخواست‌های بی‌مورد و فاقد اندیکاسیون در جهت کاهش دوز تابشی جامعه، کاهش یابد. همچنین، باید آگاهی پزشکان درخواست‌کننده در زمینه‌ی توجیه مناسب انجام آزمون‌های سی تی اسکن مبتنی بر دستورالعمل‌های بالینی درخواست این آزمون‌ها افزایش پیدا کند. آموزش لازم در این زمینه می‌تواند از طریق برگزاری

### References

- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380(9840): 499-505.
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(2): 289-96.
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346: f2360.
- Karimizarchi H, Chaparian A. Estimating risk of exposure induced cancer death in patients undergoing computed tomography pulmonary angiography. *Radioprotection* 2017; 52(2): 81-6.
- Chaparian A, Karimi Zarchi H. Assessment of radiation-induced cancer risk to patients undergoing computed tomography angiography scans. *Int J Radiat Res* 2018; 16(1): 107-15.
- National Research Council of The National Academies. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- Sodhi KS, Lee EY. What all physicians should know about the potential radiation risk that computed tomography poses for paediatric patients. *Acta Paediatr* 2014; 103(8): 807-11.
- International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety of radiation sources: international basic safety standards. Vienna, Austria: IAEA; 2014.
- Malone J, Guleria R, Craven C, Horton P, Jarvinen H, Mayo J, et al. Justification of diagnostic medical exposures: Some practical issues. Report of an International Atomic Energy Agency Consultation. *Br J Radiol* 2012; 85(1013): 523-38.
- Sodhi KS, Krishna S, Saxena AK, Sinha A, Khandelwal N, Lee EY. Clinical application of 'Justification' and 'Optimization' principle of ALARA in pediatric CT imaging: "How many children can be protected from unnecessary radiation?". *Eur J Radiol* 2015; 84(9): 1752-7.
- Quon JS, Glikstein R, Lim CS, Schwarz BA. Computed tomography for non-traumatic headache in the emergency department and the impact of follow-up testing on altering the initial diagnosis. *Emerg Radiol* 2015; 22(5): 521-5.
- Bent C, Lee PS, Shen PY, Bang H, Bobinski M. Clinical scoring system may improve yield of head CT of non-trauma emergency department patients. *Emerg Radiol* 2015; 22(5): 511-6.
- Tatar IG, Aydin H, Kizilgoz V, Yilmaz KB, Hekimoglu B. Appropriateness of selection criteria for CT examinations performed at an emergency department. *Emerg Radiol* 2014; 21(6): 583-8.
- Jordan YJ, Lightfoote JB, Jordan JE. Computed tomography imaging in the management of headache in the emergency department: cost efficacy and

- policy implications. *J Natl Med Assoc* 2009; 101(4): 331-5.
15. Haghighi M, Bagheri MH, Rashidi F, Khairandish Z, Sayadi M. Abnormal findings in brain CT scans among children. *J Compr Ped* 2014; 5(2): e13761.
  16. Wang X, You JJ. Head CT for nontrauma patients in the emergency department: Clinical predictors of abnormal findings. *Radiology* 2013; 266(3): 783-90.
  17. Ghotbi N, Morishita M, Ohtsuru A, Yamashita S. Evidence-based Guidelines Needed on the Use of CT Scanning in Japan. *Japan Med Assoc J* 2005; 48(9): 451-7.
  18. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet* 2001; 357(9266): 1391-6.
  19. Haydel MJ, Preston CA, Mills TJ, Luber S, Blaudeau E, DeBlieux PM. Indications for computed tomography in patients with minor head injury. *N Engl J Med* 2000; 343(2): 100-5.
  20. Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med* 2007; 146(6): 397-405.
  21. Gupta A, Ip IK, Raja AS, Andruchow JE, Sodickson A, Khorasani R. Effect of clinical decision support on documented guideline adherence for head CT in emergency department patients with mild traumatic brain injury. *J Am Med Inform Assoc* 2014; 21(e2): e347-e351.
  22. National Imaging Associates. 2016 NIA Clinical Guidelines for Medical Necessity Review. Hackensack, NJ: National Imaging Associates, Inc; 2016.
  23. Macdonald K, Al-Deeb W, Preston L. Guidelines for CT paranasal sinuses. *Clin Radiol* 2013; 68: S8.

## Evaluating the Justification of Computed Tomography (CT) Scan Requests to Reduce the Risk of Radiation-Induced Cancers

Ali Chaparian<sup>1</sup>, Jamshid Shoushtarian<sup>2</sup>, Zahra Sadeghi<sup>3</sup>, Somaieh Soosani<sup>3</sup>,  
Mahshid Sabagh<sup>3</sup>, Elham Askarieh<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Ionizing radiation used in computed tomography (CT) has a carcinogenic risk. The aim of this study was to evaluate the justification of CT scan requests by physicians in Kashani hospital, Isfahan, Iran.

**Methods:** Patients' data including the gender, age, type of CT scan, the cause of the request, the specialty of the requesting physician, and the test report were collected. The percentage of positive or abnormal cases for each test was obtained based on radiologist reports. The percentage of positive cases was also determined in term of the specialty of the requesting physicians.

**Findings:** The data of 888 patients were analyzed. The number of CT scans of the brain, abdomen, chest, spine, facial bones, pelvis, upper limbs, and lower limbs was 601, 13, 31, 76, 53, 29, 19, and 66, respectively. The lowest and highest percentages of positive results were related to brain (18.64%) and upper extremity (36.84%) CT scan, respectively. The highest percentage of normal results was related to patients referred to the CT scan by general practitioners, general surgeons, and emergency medicine specialists.

**Conclusion:** Totally, in all tests, 78.38% of the reports were normal, and less than 22% of the tests were indicative of pathological cases. Therefore, it is necessary to reduce the requests without indication to reduce the radiation dose of the community. The knowledge of the physicians about the suitable justification of the CT scan tests should be increased based on clinical guidelines, as well.

**Keywords:** Diagnostic imaging, Computed X-ray tomography, Radiation-induced neoplasms

**Citation:** Chaparian A, Shoushtarian J, Sadeghi Z, Soosani S, Sabagh M, Askarieh E. **Evaluating the Justification of Computed Tomography (CT) Scan Requests to Reduce the Risk of Radiation-Induced Cancers.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 433-8.

1- Associate Professor, Department of Technology of Radiology, School of Paramedicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

1- Instructor, Department of Technology of Radiology, School of Paramedicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student, Department of Technology of Radiology, School of Paramedicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Ali Chaparian, Email: ali\_chaparian@yahoo.com

## بررسی تأثیر مهار Long Non-Coding RNA PVT1 با استفاده از فن آوری Antisense LNA GapmeRs بر روی میزان تکثیر سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی

مهسا صالحی<sup>۱</sup>، محمدرضا شریفی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** Long non-coding RNA (lncRNA)ها دسته‌ای از ملکول‌های RNA با طول ۱۰۰۰۰-۲۰۰۰ نوکلئوتید هستند که قابلیت ترجمه به پروتئین را از دست داده‌اند. آن‌ها در فرایندهای بیولوژیکی مختلفی نظیر تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز و پیشرفت سرطان نقش مهمی را بازی می‌کنند. سرطان خون حاد میلوئیدی، از شایع‌ترین لوسمی‌های حاد می‌باشد. شواهد نشان داده است که بیان lncRNA PVT1 در سرطان خون حاد میلوئیدی افزایش می‌یابد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف مهار انکوژن lncRNA PVT1 با استفاده از Antisense LNA GapmeRs و بررسی تأثیر آن بر تکثیر سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی انجام شد.

**روش‌ها:** سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی (KG1) که طبق رده‌بندی French-American-British (FAB) به عنوان زیر گروه ۶ سرطان خون حاد میلوئیدی شناخته می‌شوند، در محیط Roswell Park Memorial Institute (RPMI) کشت داده شدند. مهار lncRNA PVT1 با استفاده از Antisense LNA GapmeRs انجام شد. سپس، در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن، بیان lncRNA PVT1 به روش Reverse transcription-Quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) بررسی گردید. همچنین، تکثیر سلولی با استفاده از آزمون 3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5-Tetrazolium bromide (MTT) سنجیده شد.

**یافته‌ها:** بیان lncRNA PVT1 در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن، در گروه ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs نسبت به گروه شاهد کاهش یافت. میزان تکثیر سلولی در گروه ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs نسبت به دو گروه دیگر نیز کاهش نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** مهار lncRNA PVT1 با استفاده از Antisense LNA GapmeRs می‌تواند به طور چشم‌گیری تکثیر سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی را کاهش دهد. نتایج این مطالعه، می‌تواند در طب ترجمه‌ای برای هدف درمانی در سرطان خون حاد میلوئیدی کمک کننده باشد.

**واژگان کلیدی:** تکثیر سلولی، RNA غیر کد کننده‌ی طویل، RNA غیر کد کننده‌ی طویل PVT1، لوسمی حاد میلوئیدی، اریترولوئیدی

### ارجاع: صالحی مهسا، شریفی محمدرضا. بررسی تأثیر مهار Long Non-Coding RNA PVT1 با استفاده از فن آوری Antisense LNA GapmeRs

بر روی میزان تکثیر سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۴۵-۴۳۹

می‌شوند (۲، ۴). Du و همکاران، با استفاده از اطلاعات موجود در پایگاه‌های Ensembl و Refseq تعداد کل lncRNA های انسانی را ۱۵۸۵۷ عدد اعلام کردند (۵). lncRNA ها در شمار زیادی از فرایندهای سلولی مانند چرخه‌ی سلولی، تمایز، تکثیر و آپوپتوز تأثیر دارند (۶). به علاوه، مشخص شده است که تغییر در بیان lncRNA ها با بیماری‌های زیادی نظیر بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease)، پسوریازیس (Psoriasis) و سندرم X شکننده مرتبط است (۷، ۴). شواهد متعددی نشان داده است که در

### مقدمه

پیشرفت‌های اخیر در حوزه‌ی توالی‌یابی، رازهای نوینی از دنیای RNA های غیر کد کننده را گشوده است (۱). Long non-coding RNA (lncRNA)ها دسته‌ای از RNA های غیر کد کننده با طول بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشند که به عنوان تنظیم کننده‌های کلیدی بیان ژن در سطح رونویسی و پس از رونویسی عمل می‌کنند (۲-۳). مشابه با Messenger RNAs (mRNAs)، lncRNA ها توسط آنزیم RNA پلیمراز II و همراه با فرایندهای پردازش و پلی‌آدنیلاسیون تولید

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیولوژی ملکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی ملکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mo\_sharifi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: محمدرضا شریفی

راهبرد درمانی در سرطان تا کنون در مطالعات متعددی گزارش شده است. Liu و همکاران، دریافتند که مهار انکوژن lncRNA HOTTIP در سلول‌های سرطان کولورکتال می‌تواند از طریق کاهش بیان SGK1 به طور چشم‌گیری تکثیر و مهاجرت سلولی را کاهش دهد (۱۶). به علاوه، مهار lncRNA KCNQ1OT1 در سلول‌های جدا شده از بافت توموری ریه، توانست مقاومت به داروی شیمی‌درمانی Paclitaxel را کاهش دهد (۱۷). اگر چه اغلب این مطالعات در مراحل آزمایشگاهی به سر می‌برند، اما با این حال، کارآزمایی‌های بالینی زیادی نیز در حال انجام است. به عنوان مثال، در مورد بدخیمی‌های معده‌ای- روده‌ای، پنج Antisense مختلف در حال طی مراحل بالینی هستند که از طریق هدف قرار دادن انکوژن‌هایی نظیر XIAP، bcl-2 و H-ras، می‌تواند اثرات خود در درمان سرطان را القا نمایند. همچنین، در خصوص بدخیمی‌های خونی نیز مطالعات بالینی زیادی بر روی کاربرد Antisense‌ها به صورت تنها و یا همراه با داروهای شیمی‌درمانی به عنوان یک راهبرد درمانی تمرکز کرده‌اند (۱۸). روش‌های مختلفی برای مهار lncRNA مطرح شده است. Antisense LNA GapmeRs نسل جدیدی از اولیگونوکلوئیدهای Antisense می‌باشد که پتانسیل بسیار بالایی را جهت مهار lncRNA‌ها فراهم کرده است (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، مهار انکوژن lncRNA PVT1 با استفاده از Antisense LNA GapmeRs انجام شد. سپس، تأثیر آن بر تکثیر سلول‌های اریترولوئیدی حاد انسانی - که طبق رده‌بندی FAB به عنوان زیر گروه ۶ از سرطان خون حاد میلوئیدی شناخته می‌شود- مورد بررسی قرار گرفت.

### روش‌ها

**کشت سلولی:** رده‌ی سلولی اریترولوئیدی حاد انسانی (KG1) از بانک سلولی ایران (انسیتو پاستور، تهران، ایران) خریداری شد. سلول‌ها در محیط کشت Roswell Park Memorial Institute (RPMI) حاوی Fetal bovine serum (FBS) ۱۰ درصد و ۱۰۰ واحد/میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر استرپتومایسین در فلاسک ۲۵ سانتی‌متر مربع با ۵ درصد CO<sub>2</sub> در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت داده شدند. برای حفظ سلول‌ها در مرحله‌ی لگاریتمی، سلول‌ها دو بار در هفته پاساژ داده شدند.

**ترانسفکشن سلولی:** ردیف نوکلئوتیدی lncRNA PVT1 با استفاده از وب سایت <http://www.lncrnadb.org> به دست آمد. Antisense LNA GapmeRs (Exiqon, Denmark) برای مهار PVT1 و Antisense LNA GapmeR Negative controls به عنوان شاهد منفی خریداری شد. اولیگونوکلوئیدهای

بسیاری از سرطان‌ها، بیان lncRNA‌ها تغییر یافته است و بیان تغییر یافته‌ی lncRNA‌ها با پاتوژنز و توسعه‌ی سرطان در ارتباط است. بنابراین، تنظیم بیان آن‌ها می‌تواند نقطه‌ای برای درمان بدخیمی‌ها نظیر سرطان باشد. امروزه، مشخص شده است که lncRNA‌ها همانند ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین و MicroRNA‌ها در سرطان می‌توانند به عنوان انکوژن و یا سرکوبگر تومور عمل کنند (۳).

سرطان خون حاد میلوئیدی، شایع‌ترین فرم لوسمی حاد، دومین سرطان خون شایع در جهان و سومین سرطان خون کشنده در ایران است که با تجمع سلول‌های تمایز نیافته و نابالغ در مغز استخوان به دلیل اختلال در روند طبیعی تمایز سلول‌های بنیادی میلوئیدی مشخص می‌شود (۸-۹). مطابق با رده‌بندی French-American-British (FAB)، سرطان خون حاد میلوئیدی به ۸ دسته از M0-M7 طبقه‌بندی می‌گردد که دسته‌ی M6 آن اریترولوئیدی حاد انسانی می‌باشد (۱۰). اریترولوئیدی حاد انسانی، یک نوع نادر از سرطان خون حاد میلوئیدی است که کمتر از ۵ درصد کل موارد سرطان خون حاد میلوئیدی را تشکیل می‌دهد. این بیماری، پیش‌آگهی بدی دارد و بقای متوسط بیماران ۳-۹ ماه است (۱۱). در حال حاضر، به علت فهم ناقص مکانیسم پاتوژنز این بیماری، هیچ‌گونه درمان خاصی که بتواند ملکول و یا مسیر سیگنالینگ خاصی را در این بیماران تحت تأثیر قرار دهد، وجود ندارد (۱۱-۱۲).

lncRNA‌ها، به عنوان بازیکنان پر قدرت در عملکردهای سلولی می‌توانند به طور بالقوه‌ای به روشن شدن مکانیسم پاتوژنز این بیماری و در نتیجه، توسعه‌ی گزینه‌های درمانی جدید کمک کنند. به تازگی مشخص شده است که بیان lncRNA PVT1 در سرطان خون حاد میلوئیدی افزایش می‌یابد و منجر به افزایش رشد و تکثیر سلولی می‌گردد (۱۳).

PVT1، یک lncRNA مهم به طول ۱۹۵۷ جفت باز می‌باشد که نزدیک به انکوژن MYC در محل 8q24 واقع شده است. این ناحیه‌ی ژنومی با بیولوژی انواعی از سرطان‌ها همچون لنفوم بورکیت مرتبط است (۱۴-۱۵). مطالعات متعدد بر روی lncRNA PVT1 ارتباط بالقوه‌ی بین آن و انواعی از سرطان‌ها را مشخص کرده است. این یافته‌ها، نشان می‌دهند که بیان lncRNA PVT1 در سرطان‌هایی همچون سینه، تخمدان، مثانه، معده، کبد و کولورکتال نیز افزایش می‌یابد و منجر به افزایش تکثیر سلولی، مهار آپوپتوز و مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی می‌شود (۱۴).

با توجه به نقش lncRNA PVT1 در تکثیر سلول‌های لوسمی حاد انسانی، در مطالعه‌ی حاضر فرض بر آن بود که مهار lncRNA PVT1 شاید بتواند موجب جلوگیری از تقسیم این سلول‌ها و در نتیجه، منجر به خاموشی لوسمی گردد. مهار lncRNA‌های انکوژن به عنوان یک



$10^5 \times 5$  سلول موجود در ۲ میلی‌لیتر محیط کشت RPMI اضافه گردید و سپس به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد در تاریکی انکوبه شد. پس از پایان زمان انکوباسیون، ۲۰۰ میکرولیتر Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma-Aldrich, USA) به هر چاهک اضافه گردید و سپس، میزان جذب نوری در ۵۷۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد.

**واکاوی داده‌ها:** در این مطالعه، تمامی آزمایش‌ها به صورت سه بار تکرار انجام شد و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی گردید. همچنین، میزان تفاوت در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون ANOVA مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

**ترانسفکشن سلولی:** با توجه به آن که اولیگونوکلوئوتیدهای Antisense LNA GapmeR و Antisense LNA GapmeRs Negative controls با رنگ فلورسنت نشان‌دار شده بودند، میزان ترانسفکشن سلولی با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت تعیین شد. ترانسفکشن سلولی در سلول‌های KG1 به میزان ۹۰ درصد تخمین زده شد. **بیان *lncRNA PVT1*:** برای ارزیابی بیان *lncRNA PVT1* در سلول‌های KG1 ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs و Antisense LNA GapmeR Negative controls و شاهد در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن، RT-qPCR انجام شد. بیان *lncRNA PVT1* در هر سه زمان در گروه ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs نسبت به سایر گروه‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت ( $P < 0/01$ ). بالاترین سطح بیان *lncRNA PVT1* در ۲۴ ساعت پس از ترانسفکشن مشاهده شد و سپس، در زمان‌های ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن کاهش یافت (شکل ۱).

**تکثیر سلولی:** به منظور ارزیابی اثر مهار *PVT1* بر میزان رشد و تکثیر سلول‌های KG1، آزمون MTT در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن انجام شد. در گروه ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs تکثیر سلولی به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود ( $P < 0/01$ ). کمترین میزان تکثیر سلولی در زمان ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن مشاهده شد. اگر چه میزان تکثیر سلولی در گروه ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeR Negative controls نسبت به گروه ترانسفکشن نشده کمتر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (شکل ۲).

Antisense LNA GapmeR و Antisense LNA GapmeRs Negative controls در پایانه‌ی ۵ پریم با رنگ فلورسنت 6-Carboxyfluorescein (6-FAM) نشان‌دار شده بودند.

ترانسفکشن سلول‌های KG1 با استفاده از کیت PolyFect™ transfection reagent kit (Qiagen, Germany) و بر اساس دستورالعمل این شرکت انجام شد. به صورت خلاصه، تعداد  $10^5 \times 5$  سلول در مرحله‌ی لگاریتمی در پلیت کشت شش خانه کاشته شدند و ۱/۸ میلی‌لیتر از محیط کشت RPMI بدون FBS و آنتی‌بیوتیک به هر چاهک اضافه گردید. ۵ پیکومول از Antisense LNA GapmeRs با ۱۲ میکرولیتر از Polyfect™ در ۳۰۰ میکرولیتر از محیط کشت Opti-MEMI (Gibco, UK) مخلوط گردید و برای ۱۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه گردید. سپس، این مخلوط به سلول‌های KG1 اضافه گردید. پس از ۶ ساعت انکوباسیون، FBS و آنتی‌بیوتیک به سلول‌ها اضافه شد و سلول‌ها به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه گردیدند. سلول‌های ترانسفکشن نشده نیز هم‌زمان با سلول‌های ترانسفکشن شده با Antisense LNA GapmeRs و Antisense LNA GapmeR Negative controls کشت داده شدند. با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت، ترانسفکشن سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت.

**بررسی بیان *lncRNA PVT1*** به منظور تعیین کارایی مهار *lncRNA PVT1* با استفاده از Antisense LNA GapmeRs، بیان *lncRNA PVT1* به روش Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) در سلول‌های KG1 بررسی گردید. برای استخراج RNA در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن، از miRCURY RNA Isolation kit (Exiqon, Denmark) استفاده گردید. برای سنتز Complementary DNA (cDNA) از Universal cDNA Synthesis kit (Exiqon, Denmark) استفاده شد. با استفاده از SYBR Green master mix kit (Exiqon, Denmark) برای *lncRNA PVT1* qPCR انجام گردید. از Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) به عنوان شاهد داخلی استفاده شد. همچنین، از دستگاه ABI Step One Plus (ABI, USA) و روش  $\Delta\Delta Ct$  به منظور آنالیز داده‌ها استفاده گردید.

**بررسی تکثیر سلولی:** تکثیر سلول‌های KG1 با استفاده از روش 3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5-diphenyl Tetrazolium bromide (MTT) در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن مورد بررسی قرار گرفت. ۲۰۰ میکرولیتر MTT (Sigma-Aldrich, USA) با غلظت ۵۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر به تعداد

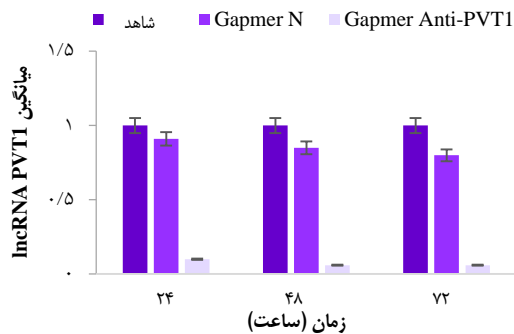


مطالعات اخیر، نشان می‌دهد که *lncRNA*‌ها نقش بسیار مهمی در خون‌سازی طبیعی از طریق تنظیم تکثیر و تمایز و بقای سلول و مراحل توسعه و رشد و نمو از جمله تعیین سرنوشت *Hematopoietic stem cells* (HSCs) و تمایز سلول‌های خونی اجدادی به رده‌های لنفوییدی، میلوئیدی و اریتروییدی دارند (۲۱). به علاوه، امروزه ارتباطات مهمی میان افزایش و کاهش بیان *lncRNA*‌ها با سرطان‌های مختلفی از جمله سرطان خون حاد میلوئیدی گزارش شده است (۷).

*lncRNA*‌ها در زیر گروه‌های مختلفی از لوسمی‌های حاد میلوئیدی بیان متفاوتی را از خود نشان داده‌اند. *PVT1*، یکی از *lncRNA*‌های مهمی می‌باشد که بیان متفاوت آن تاکنون در بدخیمی‌های متعددی توصیف شده است (۱۴). *PVT1* یک *lncRNA* به طول ۱۹۵۷ جفت باز است که در محل 8q24.21 قرار دارد و بیان آن در بدخیمی‌های متعددی افزایش می‌یابد (۱۵). در مطالعات متعددی، افزایش بیان *PVT1* در کلورکتال، سینه، تخمدان و رحم گزارش شده است (۲۴-۲۲). در سرطان کبد، افزایش بیان *PVT1 lncRNA* از طریق حفاظت کردن پروتئین *NOP2*، از تخریب منجر به افزایش رشد و تکثیر سلولی می‌گردد (۲۵). در سرطان رحم، افزایش بیان *PVT1* با پیش‌آگهی ضعیف و در سرطان کلورکتال با توسعه و پیشرفت سرطان در ارتباط می‌باشد (۲۶، ۲۴). *PVT1 lncRNA* در لوسمی حاد میلوئیدی نیز افزایش بیان دارد و از طریق افزایش سطح انکوژن *c-MYC* باعث افزایش تکثیر سلولی و کاهش میزان آپوپتوز و نکروز می‌شود (۱۳).

با توجه به نقش *PVT1 lncRNA* در تکثیر سلول‌های لوسمی حاد میلوئیدی، یک راهکار درمانی برای لوسمی‌های حاد میلوئیدی، مهار انکوژن *PVT1* می‌باشد تا از طریق آن از تکثیر سلول‌های لوسمیک جلوگیری شود. تا کنون، تلاش‌های زیادی برای درمان سرطان از طریق مهار *lncRNA*‌ها صورت گرفته است (۱۸). روش عمده‌ای که در بیشتر این مطالعات جهت مهار *lncRNA*‌های انکوژن مورد توجه واقع شده است، روش *Small interfering RNA* (siRNA) می‌باشد که با *RNA-induced silencing complex* (RISC) موجب شکست و تجزیه در mRNA هدف می‌شود، اما وجود مشکلاتی همچون ویژگی و کارآمدی پایین، تخریب توسط نوکلئازها و ایجاد عوارض جانبی توکسیک، منجر به کاهش کارایی و کاربرد آن‌ها در محیط‌های *In vivo* شده است (۲۷).

*Antisense LNA GapmeRs* نسل جدیدی از اولیگونوکلوئیدهای *Antisense* می‌باشد که به دلیل خواصی نظیر ثبات در محیط‌های بیولوژیک، افزایش ویژگی در اتصال به هدف،



شکل ۱. بررسی بیان *Long non-coding RNA PVT1*

(*lncRNA PVT1*) به روش Reverse transcription-

(RT-qPCR) Quantitative polymerase chain reaction

در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن انجام شد. روش

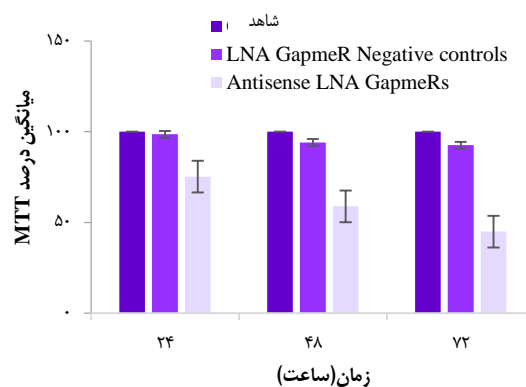
$\Delta\Delta Ct$  به منظور واکاوی داده‌ها استفاده گردید. سلول‌های ترانسفکت

نشده به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. نتایج به صورت

میانگین  $\pm$  انحراف معیار در هر سه بار تکرار آزمایش می‌باشند.

## بحث

خون‌سازی (هماتوپوز) یک فرایند بسیار هماهنگ است که شامل سلسله مراتبی از مراحل تمایز سلول‌های شناخته شده‌ای است که آن را به یک سیستم ایده‌آل برای شناسایی *lncRNA*‌های دخیل در این فرایند تبدیل کرده است (۲۰).



شکل ۲. بررسی تکثیر سلولی با استفاده از روش

*3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5- diphenyl Tetrazolium bromide* (MTT) در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از

ترانسفکشن انجام شد. در هر زمان، تکثیر سلولی سلول‌های

ترانسفکت نشده به عنوان ۱۰۰ درصد در نظر گرفته شد و تکثیر

سلولی دیگر گروه‌ها، به صورت درصد نسبت به سلول‌های

ترانسفکت نشده نشان داده شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف

معیار در هر سه بار تکرار آزمایش می‌باشند.

سال‌های آینده به عنوان وسیله‌ای در درمان سرطان در نظر گرفته شوند (۲۸).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مهار PVT1 توسط Antisense LNA GapmeRs، می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای از تکثیر سلولی در سلول‌های اریترولوسمی حاد انسانی جلوگیری کند. بر اساس نتایج این مطالعه، احتمال می‌رود که مهار PVT1 با استفاده از Antisense LNA GapmeRs بتواند به تنهایی و یا در ترکیب با سایر روش‌های درمانی برای درمان اریترولوسمی حاد انسانی به کار رود. با این حال، مطالعات *In vivo* برای ارزیابی انجام‌پذیری این روش در درمان اریترولوسمی حاد انسانی لازم می‌باشد. به علاوه، در حال حاضر انتقال مؤثر Antisense‌ها به درون موجود زنده با مشکلات زیادی روبه‌رو می‌باشد که باید قبل از ورود به مراحل بالینی حل شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی مصوب این دانشگاه به شماره‌ی ۳۹۵۶۷۸ می‌باشد. بدین وسیله، از این دانشگاه جهت تأمین هزینه‌ی اجرای این مطالعه قدردانی می‌گردد.

تمایل بالا به RNA هدف، عدم سمیت قابل تشخیص و فعالیت بیولوژیکی قوی، پتانسیل بسیار بالایی را جهت مهار LncRNA‌ها فراهم کرده‌اند (۱۹).

در این مطالعه، از Antisense LNA GapmeRs برای مهار LncRNA PVT1 در رده‌ی سلولی اریترولوسمی حاد انسانی که طبق رده‌بندی FAB به عنوان زیر گروه ۶ از لوسمی‌های حاد میلوئیدی شناخته می‌شود، استفاده شد. بیان LncRNA PVT1 پس از ترانسفکشن سلولی با Antisense LNA GapmeRs به طور تقریبی به صفر رسید و این کاهش بیان، با استفاده از روش qRT-PCR تأیید شد. داده‌های آزمون MTT نشان داد که مهار PVT1 با کاهش تکثیر سلولی در ارتباط است. بیشترین تأثیر مهار PVT1 بر روی تکثیر سلول‌های اریترولوسمی حاد انسانی در زمان ۷۲ ساعت پس از ترانسفکشن مشاهده شد.

نتایج مطالعه، نقش انکوژنی LncRNA PVT1 را به عنوان کاهنده‌ی تکثیر سلولی برای اریترولوسمی حاد انسانی با مهار اختصاصی آن با استفاده از Antisense LNA GapmeRs نشان داد. به کارگیری LncRNA‌ها در کاربردهای درمانی در مراحل اولیه به سر می‌برد، اما با توجه به پتانسیل بالای آن‌ها، انتظار می‌رود که در

### References

- Salehi M, Sharifi M. Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities. *J Cell Physiol* 2018; 233(9): 6370-80.
- Bolha L, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer. *Dis Markers* 2017; 2017: 7243968.
- Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 38.
- Zhang H, Chen Z, Wang X, Huang Z, He Z, Chen Y. Long non-coding RNA: A new player in cancer. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 37.
- Du Z, Fei T, Verhaak RG, Su Z, Zhang Y, Brown M, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer. *Nat Struct Mol Biol* 2013; 20(7): 908-13.
- Colombo T, Farina L, Macino G, Paci P. PVT1: A rising star among oncogenic long noncoding RNAs. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 304208.
- Hauptman N, Glavac D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(3): 4655-69.
- Zand AM, Imani S, Saadati M, Borna H, Ziaei R, Honari H. Effect of age, gender and blood group on blood cancer types. *Kowsar Medical Journal* 2010; 15(2): 111-4. [In Persian].
- Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(14): 1051-62.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5.
- Hasserjian RP, Zuo Z, Garcia C, Tang G, Kasyan A, Luthra R, et al. Acute erythroid leukemia: A reassessment using criteria refined in the 2008 WHO classification. *Blood* 2010; 115(10): 1985-92.
- Zuo Z, Polski JM, Kasyan A, Medeiros LJ. Acute erythroid leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(9): 1261-70.
- Zeng C, Yu X, Lai J, Yang L, Chen S, Li Y. Overexpression of the long non-coding RNA PVT1 is correlated with leukemic cell proliferation in acute promyelocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2015; 8: 126.
- Cui M, You L, Ren X, Zhao W, Liao Q, Zhao Y. Long non-coding RNA PVT1 and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471(1): 10-4.
- Colombo T, Farina L, Macino G, Paci P. PVT1: A rising star among oncogenic long noncoding RNAs. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-10.
- Liu T, Yu T, Hu H, He K. Knockdown of the long non-coding RNA HOTTIP inhibits colorectal cancer cell proliferation and migration and induces apoptosis by targeting SGK1. *Biomed Pharmacother* 2018; 98: 286-96.
- Ren K, Xu R, Huang J, Zhao J, Shi W. Knockdown of long non-coding RNA KCNQ1OT1 depressed chemoresistance to paclitaxel in lung adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;

- 80(2): 243-50.
18. Barata P, Sood AK, Hong DS. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 35-47.
  19. Lai J, Ozen A, Mouritzen P, Tolstrup N, Frandsen NM. Abstract PR14: Potent knock down of lncRNAs in vitro and in vivo with antisense LNA<sup>□□</sup> GapmeRs. *Cancer Res* 2016; 76(6 Suppl): R14.
  20. Alvarez-Dominguez JR, Hu W, Gromatzky AA, Lodish HF. Long noncoding RNAs during normal and malignant hematopoiesis. *Int J Hematol* 2014; 99(5): 531-41.
  21. Rodriguez-Malave NI, Rao DS. Long noncoding RNAs in hematopoietic malignancies. *Brief Funct Genomics* 2016; 15(3): 227-38.
  22. Guan Y, Kuo WL, Stilwell JL, Takano H, Lapuk AV, Fridlyand J, et al. Amplification of PVT1 contributes to the pathophysiology of ovarian and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(19): 5745-55.
  23. Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, Uchi R, Matsumura T, Ueo H, et al. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. *Br J Cancer* 2014; 110(1): 164-71.
  24. Iden M, Fye S, Li K, Chowdhury T, Ramchandran R, Rader JS. The lncRNA PVT1 contributes to the cervical cancer phenotype and associates with poor patient prognosis. *PLoS One* 2016; 11(5): e0156274.
  25. Wang F, Yuan JH, Wang SB, Yang F, Yuan SX, Ye C, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2. *Hepatology* 2014; 60(4): 1278-90.
  26. Guo K, Yao J, Yu Q, Li Z, Huang H, Cheng J, et al. The expression pattern of long non-coding RNA PVT1 in tumor tissues and in extracellular vesicles of colorectal cancer correlates with cancer progression. *Tumour Biol* 2017; 39(4): 1010428317699122.
  27. Elmen J, Thonberg H, Ljungberg K, Frieden M, Westergaard M, Xu Y, et al. Locked nucleic acid (LNA) mediated improvements in siRNA stability and functionality. *Nucleic Acids Res* 2005; 33(1): 439-47.
  28. Parasramka MA, Maji S, Matsuda A, Yan IK, Patel T. Long non-coding RNAs as novel targets for therapy in hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Ther* 2016; 161: 67-78.

## The Effect of Long Non-Coding RNA PVT1 Inhibition by Antisense LNA GapmeRs Technology on Proliferation of Human Acute Erythroleukemia Cells

Mahsa Salehi<sup>1</sup>, Mohammadreza Sharifi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Long non-coding RNAs (LncRNAs) are a class of RNA molecules with 200-10000 nucleotides in length that have lost their protein coding capacity. They play important role in numerous biological processes including cell proliferation, differentiation, apoptosis, and cancer development. Acute myeloid leukemia (AML) is the most common leukemia. Evidence has shown that long non-coding RNAs PVT1 is upregulated in acute myeloid leukemia, and leads to an increase in cell proliferation. This study aimed to assess the effect of long non-coding RNA PVT1 inhibition by antisense LNA GapmeRs technology on proliferation of human acute erythroleukemia cells.

**Methods:** Human acute erythroleukemia cells (KG1), known as subgroup six of acute myeloid leukemia based on the French–American–British (FAB) classification, were cultured in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium. Long non-coding RNA PVT1 degradation was performed using antisense LNA GapmeRs technology. At different time points after transfection (24, 48, and 72 hours), long non-coding RNA PVT1 expression and cell proliferation were assessed. Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was accomplished to evaluate the long non-coding RNAPVT1 expression. Moreover, Cell viability was measured using 3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2, 5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay.

**Findings:** Long non-coding RNA PVT1 expression decreased at 24, 48, and 72 hours after transfection in the antisense LNA GapmeRs group compared to control groups. Cell viability and proliferation was significantly decreased in antisense LNA GapmeRs transfected group compared with other two groups.

**Conclusion:** The present survey exhibited that inhibition of long non-coding PVT1 by using antisense LNA GapmeRs can dramatically reduce the proliferation of human acute erythroleukemia cells. Our results can be helpful in translational medicine for antisense therapy in acute myeloid leukemia.

**Keywords:** Cell proliferation, Long non-coding RNA, lncRNA PVT1, Acute myeloid leukemia, Erythroleukemia

**Citation:** Salehi M, Sharifi M. **The Effect of Long Non-Coding RNA PVT1 Inhibition by Antisense LNA GapmeRs Technology on Proliferation of Human Acute Erythroleukemia Cells.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 439-45.

1- MSc Student, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammadreza Sharifi, Email: mo\_sharifi@med.mui.ac.ir

## بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام‌مند

زهرة کشاورز<sup>۱</sup>، سمیرا گل‌عذار<sup>۲</sup>، محبوبه حاجی فقها<sup>۳</sup>، شیوا علیزاده<sup>۴</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** یائسگی به عنوان یکی از مسایل بهداشت باروری زنان دارای اهمیت ویژه‌ای است. کمبود استروژن در این دوران، منجر به عوارض متعددی می‌شود. علاوه بر گرگرفتگی که مهم‌ترین علامت یائسگی است، زنان ممکن است خشکی واژن، اختلالات خواب، افسردگی، کاهش تراکم استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی را نیز تجربه کنند. به منظور کاهش مشکلات تهدید کننده‌ی زندگی، زنان یائسه از درمان‌های مختلفی نظیر روش جایگزین هورمونی استفاده می‌کنند. در بین درمان‌های جایگزین، فیتواستروژن‌ها جایگاه خاصی دارند. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی انجام شد.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، یک مرور سیستماتیک بر روی بررسی‌های انجام شده می‌باشد. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed, Scopus, Science direct, EMBASE, Google scholar, (SID) Scientific Information Database و IranMedex بین سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۷ با استفاده از کلید واژه‌های یائسگی، کلیماتریک، فیتواستروژن‌ها، ایزوفلاون‌ها و استروژن‌های غیر استروئیدی همراه با علائم یائسگی انجام شد.

**یافته‌ها:** در نهایت، ۲۵ مقاله شامل ۷ متاآنالیز، ۱۴ کارآزمایی بالینی، ۲ مطالعه‌ی هم‌گروهی و ۲ مطالعه‌ی مقطعی، درباره‌ی اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی به دست آمد. این مقالات، اثر فیتواستروژن‌ها را بر افسردگی، واژینیت آتروفیک، گرگرفتگی، شاخص‌های بیماری قلبی-عروقی و فشار خون، عملکرد شناختی، وضعیت استخوان و خطر سرطان زنان مورد بررسی قرار داده بودند.

**نتیجه‌گیری:** فیتواستروژن‌ها به دلیل داشتن خواص استروژنی، برای بهبود علائم یائسگی می‌توانند به عنوان یک درمان پیشنهادی مد نظر قرار گیرند. به این امید که کیفیت زندگی زنان در این دوران حساس از زندگی بهبود یابد.

**واژگان کلیدی:** فیتواستروژن‌ها، یائسگی، مرور نظام‌مند

**ارجاع:** کشاورز زهرة، گل‌عذار سمیرا، حاجی فقها محبوبه، علیزاده شیوا. **بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام‌مند.** مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۴۶-۴۵۹

اختلال عملکرد شناختی، کاهش تراکم استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی هستند (۳).

**گرگرفتگی:** گرگرفتگی مهم‌ترین علامت یائسگی است (۴، ۱)، که در ۸۰ درصد از زنان رخ می‌دهد (۱). عوامل خطر گرگرفتگی، چاقی، سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی اندک، عوامل اقتصادی-اجتماعی، نژادی و غلظت بالای FSH سرم می‌باشند (۸-۵).

**اختلالات خواب:** این حالت در ۳۸-۴۶ درصد زنان یائسه گزارش شده است. اگر چه ممکن است زنان اختلالات خواب را در غیاب گرگرفتگی به علت افسردگی و اضطراب تجربه کنند (۹)، اما این حالت در اغلب موارد همراه با گرگرفتگی است که در شب شایع‌تر از روز رخ می‌دهد و در هنگام خواب، افزایش می‌یابد (۱۱-۱۰).

## مقدمه

یائسگی طبیعی به عنوان قطع کامل قاعدگی‌ها بعد از ۱۲ ماه آمنوره بدون هر گونه علت پاتولوژیک یا فیزیولوژیک آشکار تعریف می‌شود (۱-۲). متوسط سن یائسگی ۵۱/۴ سال است. یائسگی، بازتابی از تخلیه‌ی کامل یا به طور تقریبی کامل فولیکول‌های تخمدان است که منجر به هیپواستروژنمی و افزایش غلظت هورمون محرک فولیکول (Follicle-stimulating hormone یا FSH) می‌شود (۱). زمان یائسگی ممکن است تحت تأثیر عواملی نظیر ژنتیک و سیگار کشیدن قرار بگیرد (۲). یائسگی با علائم بسیاری همراه است که اغلب آن‌ها در نتیجه‌ی کاهش استروژن رخ می‌دهند. برخی از علائم عبارت از گرگرفتگی، اختلالات خواب، افسردگی و اضطراب، خشکی واژن،

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری و گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی سلامت باروری، کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: golezar80@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: سمیرا گل‌عذار

**افسردگی:** نوسان سطوح هورمونی در طول گذار یائسگی ممکن است احتمال افسردگی را در زنان مستعد افزایش دهد (۱۲).

**خشکی واژن:** پوشش اپیتلیال واژن و پیشابراه، بافت‌های وابسته به استروژن هستند و کمبود استروژن منجر به نازک شدن اپیتلیوم واژن می‌شود. آتروفی واژن، منجر به بروز علائم خشکی واژن، خارش، مقاربت دردناک و علائم ادراری نظیر سوزش ادرار، اضطراب ادرار و تکرر ادرار می‌شود (۱۳-۱۴). شیوع خشکی واژن در یک مطالعه‌ی طولی در زنان سنین باروری، اوایل یائسگی، اواخر یائسگی و سه سال پس از یائسگی به ترتیب ۳، ۴، ۲۱ و ۴۷ درصد گزارش شده است (۱۱).

**عملکرد شناختی:** بسیاری از زنان از کاهش حافظه و مشکل در تمرکز در طول گذار یائسگی و یائسگی شکایت می‌کنند. شواهد بیولوژیک از اهمیت نقش استروژن در عملکرد شناختی حمایت می‌کنند (۱۵-۱۶).

**کاهش تراکم استخوان:** کاهش تراکم استخوان در خلال دوران گذار یائسگی آغاز می‌گردد و در یک سال قبل از یائسگی تا دو سال بعد از آن، به بیشترین میزان خود می‌رسد و از عواقب دراز مدت کمبود استروژن می‌باشد (۱). پوکی استخوان، اختلال متابولیک همراه با کاهش توده و تراکم استخوان است که سبب شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی استخوان می‌شود. استروژن، عامل حفظ هموستاز استخوان است و کاهش در سطوح استروژن درون‌زاد (به خصوص  $\beta$ -۱۷-استرادیول) در طول و پس از یائسگی رخ می‌دهد (۱۷).

**بیماری‌های قلبی-عروقی:** خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی پس از یائسگی افزایش می‌یابد. تصور می‌شود بخشی از این خطر به علت کمبود استروژن است و یا ممکن است به علت تغییر پروفایل‌های لیپیدی در حوالی یائسگی باشد (۱۸).

**درمان علائم یائسگی:** این درمان‌ها به سه دسته کلی شامل هورمون‌درمانی، دارودرمانی غیر هورمونی و درمان‌های جایگزین تقسیم می‌شود. حدود ۷۵-۵۰ درصد از زنان یائسه، از درمان‌های جایگزین برای درمان علائم یائسگی استفاده می‌کنند. درمان‌های جایگزین نیز خود به سه دسته کلی شامل درمان‌های جایگزین با شواهد متناقض اثربخشی (ایزوفلاون‌ها، کوهوش سیاه، تنفس ریتمیک، کاهش وزن و ورزش)، با شواهدی از عدم اثربخشی (طب سوزنی، روغن گل مغربی و تخم کتان) و درمان‌های جایگزینی که نیاز به مطالعه‌ی بیشتر دارند (بلوک گانگلیون‌های نشیمنگاهی، درمان شناختی-رفتاری، تمرینات ذهن‌آگاهی و هیپنوتیزم) طبقه‌بندی می‌شوند (۱۹). در بین درمان‌های جایگزین، فیتواستروژن‌ها جایگاه ویژه‌ای دارند و به کرات برای درمان علائم یائسگی پیشنهاد می‌شوند (۲۰).

**فیتواستروژن‌ها:** فیتواستروژن‌ها، ترکیبات غیر استروئیدی هستند. این ترکیبات گیاهی دارای اثرات استروژنی و آنتی‌استروژنی هستند و به سه دسته‌ی ایزوفلاون (Isoflavone)، کومستان (Coumestan) و لیگنان (Lignan) تقسیم‌بندی می‌شوند (۲۱-۲۰). ایزوفلاون‌ها، شناخته شده‌ترین و رایج‌ترین فیتواستروژن‌ها هستند. سه نوع از ایزوفلاون‌های مهم Genistein، Daidzein و Glycitein می‌باشند (۲۲). فیتواستروژن‌ها، متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که می‌توانند پاسخ‌های بیولوژیک در مهره‌داران ایجاد کنند و با اتصال به گیرنده‌های استروژنی  $\alpha$  و  $\beta$  غشای سلول، عملکرد استروژن‌های درون‌زاد را تقلید یا تعدیل کنند (۱۷). فیتواستروژن‌ها، زمانی که سطح استروژن در گردش خون بالا است، دارای اثرات آنتی‌استروژنی هستند، اما زمانی که سطح استروژن در گردش کم است، اثر استروژنی دارند (۲۳). فیتواستروژن‌ها همچنین، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی هستند و فعالیت و بیان آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهند (۱۲). فیتواستروژن‌ها، به طور طبیعی در تعداد بسیاری از گیاهان، میوه جات و سبزیجات وجود دارند. سویا و شبدر قرمز، پنج انگشتی (Vitex agnus-castus) و رازک (Humulus lupulus) غنی از فیتواستروژن‌ها هستند (۲۴، ۳).

پروتئین سویا، حاوی فیتواستروژن‌هایی نظیر ایزوفلاون‌های Genistein و Daidzein است (۲۳). شواهد موجود نشان دهنده‌ی مزایای بیشتر سویای کامل (مانند آجیل سویا، آرد سویا، شیر سویا و توفو) نسبت به سویای تصفیه شده است (۲۵). یک مطالعه در آمریکا نشان داد که حدود ۲۸ درصد از زنان ۵۹-۴۰ ساله از درمان‌های جایگزین نظیر سویا استفاده می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای در مصرف ایزوفلاون غذایی در قومیت‌های مختلف وجود دارد (۲۶-۲۷). سویا، جزء اصلی رژیم غذایی در بسیاری از زنان آسیایی است. مصرف روزانه‌ی ایزوفلاون سویا در زنان آسیایی ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در مقایسه با کمتر از ۱ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در زنان غربی برآورد شده است (۲۷).

شبدر قرمز، حاوی ایزوفلاون‌هایی نظیر Formononetin، Biochanin A، Daidzein و Genistein است که به گیرنده‌های استروژن متصل می‌شوند و می‌توانند واکنش آگونیستی و آنتاگونیستی ضعیف یا جزئی استروژن را بسته به بافت هدف از خود نشان دهند (۱۷). گیاه پنج انگشتی (Vitex agnus-castus)، گیاهی است که در کشورهای مدیترانه‌ای و آسیایی یافت می‌شود. ویتاگنوس، عصاره‌ی خشک میوه‌ی رسیده‌ی این گیاه است که به صورت قرص و قطره‌ی خوراکی در فارکوپه‌ی ایران قرار گرفته است. از ویتاگنوس در مطالعات مختلف برای درمان اختلالات قاعدگی و سندرم پیش از قاعدگی به علت دارا بودن خواص استروژنی استفاده شده است (۳).



## یافته‌ها

به منظور انجام این پژوهش، ۲۵ مقاله‌ی واجد معیارهای مناسب که اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی را مورد بررسی کامل قرار دادند، انتخاب شدند. از این تعداد، ۷ مقاله متاآنالیز، ۱۴ مقاله کارآزمایی بالینی، ۲ مقاله هم‌گروهی و ۲ مقاله مقطعی بود. موضوعات مقالات مورد بررسی عبارت از اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی، افسردگی، واژینیت آتروفیک، شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی، عملکرد شناختی، تراکم معدنی استخوان و خطر سرطان بودند که در ادامه به تفصیل آمده‌اند.

## ۱. فیتواستروژن‌ها و گرگرفتگی: Tit و همکاران در مطالعه‌ای با

بررسی اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی، نشان دادند که فیتواستروژن‌ها علائم گرگرفتگی را بهبود می‌بخشند یا حتی از بین می‌برند (۳۰). Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون میزان گرگرفتگی و تعریق شبانه را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱).

Liu و همکاران نشان دادند که سویای کامل و Daidzein تصفیه شده، اثر معنی‌داری بر تسکین علائم ازوموتور در زنان یائسه ندارد (۲۲). Gold و همکاران، در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که اقدام به بررسی میزان دریافت Coumestrol, Isoflavones و Lignans در رژیم غذایی زنان نمودند، دریافتند که رابطه‌ی بین مصرف فیتواستروژن‌ها در رژیم غذایی و بروز علائم ازوموتور وجود ندارد (۳۲). گلیان و همکاران در کارآزمایی بالینی دو سو کور ۸ هفته‌ای نشان دادند هم کلسی سویا و هم ویناگنوس بر کاهش علائم یائسگی مؤثر می‌باشند (۳). نتایج کارآزمایی میرغفوروند و همکاران نشان داد که مصرف روزانه‌ی قرص رازک به مدت سه ماه علائم ازوموتور را در زنان یائسه به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۲۴). همچنین، عبدی و روزه در مطالعه‌ی متاآنالیز تأثیر رازک بر علائم ازوموتور به نتایج مشابهی دست یافتند (۲۸). Chen و همکاران نیز در یک متاآنالیز و مرور سیستماتیک دریافتند که فیتواستروژن‌ها اثر معنی‌داری بر کاهش تعداد دفعات گرگرفتگی در زنان یائسه دارد (۳۳). Tranche و همکاران، نشان دادند که مصرف منظم سویای علائم کلیماتریک و در نهایت، کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در حوالی دوران یائسگی و پس از آن را بهبود می‌بخشد (۳۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی در جدول ۱ آمده است.

## ۲. فیتواستروژن‌ها و افسردگی: استروژن ممکن است بر

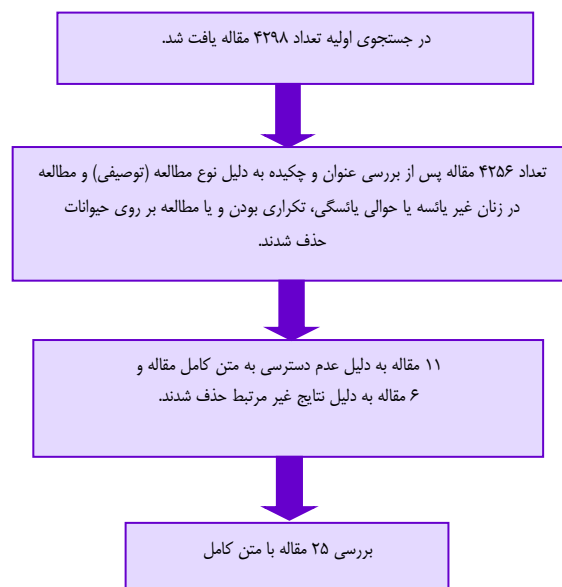
افسردگی به وسیله‌ی اتصال به گیرنده‌های انتخابی بتا استروژن در مغز و تعامل با سیستم انتقال دهنده‌ی عصبی دوپامینرژیک، سروتونرژیک و کولینرژیک که عملکرد شناختی و خلق و خوی را تنظیم می‌کند، تأثیر بگذارد (۱۲).

رازک گیاهی از خانواده‌ی شاهدانه و حاوی Prenylningenin می‌باشد و قوی‌ترین فیتواستروژنی است که تا به امروز شناخته شده است (۲۸، ۲۴).

نظر به این که استفاده از طب مکمل و جایگزین برای درمان علائم یائسگی افزایش یافته است (۲۶) و به علت نداشتن عوارض جانبی درمان‌های هورمونی و رابطه‌ی فیتواستروژن‌ها با میزان کمتر سرطان وابسته به هورمون، این ترکیبات بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۹، ۱۷). همچنین، با توجه به وجود شواهد متناقضی که درباره‌ی اثربخشی فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی وجود دارد، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر بهبود علائم یائسگی انجام گردید.

## روش‌ها

در مرور سیستماتیک حاضر، از تمام مقالات چاپ شده بین سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۷ استفاده شد. جستجو در پایگاه‌های اینترنتی Google scholar, EMBASE, Pubmed, Scopus, Science direct, IranMedex و Scientific Information Database (SID) با استفاده از کلمات کلیدی یائسگی، کلیماتریک، فیتواستروژن‌ها، ایزوفلاون‌ها و استروژن‌های غیر استروئیدی همراه با علائم یائسگی، گرگرفتگی، افسردگی، اختلالات شناختی، خشکی واژن، بیماری قلبی-عروقی و کاهش تراکم استخوان انجام شد. معیارهای ورود شامل مقالات با متن کامل بود که به صورت متاآنالیز، کارآزمایی بالینی، هم‌گروهی و مقطعی چاپ شده بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل مقالات توصیفی و عدم دسترسی به متن کامل مقاله بود. در جستجوی اولیه، ۴۲۹۸ مقاله یافت شد که در نهایت، ۲۵ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. فلوجارت انتخاب مقالات

جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی زنان یائسه

شماره منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۰)	Tit و همکاران، ۲۰۱۳، رومانی	۲۳۰ زن یائسه، گروه‌های فیتواستروژن (۱۲۴ = n) و دارونما (n = ۱۰۶)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۵۸-۳۴ سال	گروه مداخله بسته‌های حاوی سویا، شبدل قرمز، کوهوش سیاه یا ترکیبی از گیاهان در دهان‌ها مختلف توصیه شده توسط پزشک را به مدت ۶ ماه دریافت و گروه شاهد، دارونما را دریافت نمودند. علایم افراد با استفاده از مقیاس درجه‌بندی شده‌ی یائسگی (Menopause rating scale یا MRS) در ۶، ۳ و ۱۲ ماه پس از دز آغازین ارزیابی شد.	فیتواستروژن‌ها، به خصوص در شش ماه اول استفاده، علایم یائسگی از جمله گرگرفتگی را بهبود بخشید یا حتی از بین برد.
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، ۴ گروه تمرین ورزشی (۷۷ = n)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۷۶-۵۹ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)، مکمل ایزوفلاون (شامل Daidzin, Genistin و Glycinit) ۱۶۵ میلی‌گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علایم یائسگی با استفاده از شاخص طبقه‌بندی شده‌ی Jermyn اندازه‌گیری شد.	در گروه‌های مصرف کننده‌ی مکمل حاوی ایزوفلاون، علایم یائسگی شامل حساسیت پستان، گرگرفتگی، بی‌خوابی و تعریق شبانه دو سال بعد از آغاز مطالعه به طور معنی‌داری کمتر بود.
(۲۲)	Liu و همکاران، ۲۰۱۴، هنگ‌کنگ	حجم کل نمونه ۲۷۰ زن یائسه، ۹۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه کنترل دارونما	میانگین ۵۷/۹ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در سه گروه مصرف روزانه‌ی ۴۰ گرم آرد سویا (گروه سویا)، ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب به اضافه‌ی ۶۳ میلی‌گرم Daidzein (گروه Daidzein) و یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب (گروه دارونما) تا ۶ ماه قرار گرفتند. علایم یائسگی با استفاده از چک لیست معتبر، قبل از مصرف و ۶ ماه پس از آن ارزیابی شد.	سویای کامل و Daidzein تصفیه شده اثری بر بهبود علایم یائسگی از جمله علایم واژوموتور نداشت.
(۳۲)	Gold و همکاران، ۲۰۱۳	۱۶۵۱ نفر از ۳۳۰۲ نفر از زنان مطالعه‌ی Women's health across the nation (SWAN) که در بررسی پایه علایم واژوموتور را گزارش نکردند.	هم‌گروهی	۵۲-۴۲ سال	دریافت Lignans, Coumestrol, Isoflavones و فیبر در رژیم غذایی زنان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراکی در بررسی پایه، ویزیت‌های سالانه‌ی پنجم و نهم ارزیابی شد و تعداد روزهای همراه با علایم واژوموتور در دو هفته‌ی گذشته، سالانه توسط فرد گزارش شد.	هیچ‌گونه رابطه‌ای بین مصرف فیتواستروژن‌ها و یا فیبر رژیم غذایی با بروز علایم واژوموتور یافت نشد.
(۳)	گلیان و همکاران، ۲۰۱۴، تهران، ایران	حجم کل نمونه ۶۳ زن یائسه، ۳۰ نفر در گروه ویتاگنوس و ۳۳ نفر در گروه کلسی سویا	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد		شرکت کنندگان قرص ویتاگنوس یا کلسی سویا را به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. علایم یائسگی با استفاده از مقیاس Cooperman، قبل از درمان و پس از ۴ و ۸ هفته پس از شروع درمان سنجیده شد.	کلسی سویا و ویتاگنوس بر بهبود علایم واژوموتور یائسگی مؤثر بودند.
(۲۴)	میرغفوروند و همکاران، ۲۰۱۵، تبریز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۶۰-۵۰ سال	شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی‌گرم قرص رازک با دارونما را به مدت ۹۰ روز دریافت نمودند. علایم یائسگی قبل از مداخله، ۴، ۸ و ۱۲ هفته بعد از مداخله با استفاده از مقیاس Green ارزیابی شد.	میانگین نمره‌ی علایم واژوموتور به طور معنی‌داری در گروه رازک در پایان هفته‌ی ۱۲ بعد از مداخله کمتر بود.
(۳۳)	Chen و همکاران، ۲۰۱۵، تایوان	۱۵ کارآزمایی بالینی با حضور ۲۵۲-۳۰ شرکت کننده و دوره‌ی مداخله‌ی ۱۲-۳ ماه	متاآنالیز و مرور سیستماتیک	۶۰-۴۸ سال	معیارهای نتیجه‌گیری عبارت از شاخص Cooperman، دفعات گرگرفتگی روزانه و عوارض جانبی احتمالی بودند. متاآنالیز ۷ مطالعه که داده‌های شاخص کوپرمن را گزارش کرده بودند و متاآنالیز ۱۰ مطالعه که داده‌های گرگرفتگی را گزارش کرده بودند و همچنین، متاآنالیز ۵ مطالعه که داده‌های عوارض جانبی را گزارش کرده بودند، انجام شد.	فیتواستروژن‌ها دفعات گرگرفتگی در زنان یائسه را بدون عوارض جانبی جدی کاهش دادند.
(۳۴)	Tranche و همکاران، ۲۰۱۶، اسپانیا	۱۴۷ نفر	کارآزمایی بالینی متقاطع	۴۵ ساله و بیشتر	زنان به طور تصادفی در یکی از دو گروه متوالی (شاهد یا نوشیدنی روزانه ۵۰۰ میلی‌لیتر سویا) قرار گرفتند. مدت هر مرحله از مطالعه ۱۲ هفته و دوره‌ی شستشو ۶ هفته بود. تغییرات با استفاده از MRS و کیفیت زندگی ارزیابی شدند.	مصرف سویا علایم کلیماتریک و کیفیت زندگی را در زنان یائسه بهبود بخشید.
(۲۸)	عبدی و همکاران، ۲۰۱۶، ایران	۴ کارآزمایی بالینی با گروه شاهد دارونما	متاآنالیز و مرور سیستماتیک	۶۰-۴۰ سال	تعداد و شدت گرگرفتگی سنجیده شده با استفاده از مقیاس Cooperman و Green از مقالات استخراج شد و متاآنالیز انجام گردید.	مصرف رازک تعداد و شدت گرگرفتگی و تعریق شبانه را کاهش می‌دهد.



نتایج کارآزمایی بالینی توسط Atteritano و همکاران در ایتالیا نشان داد که Genistein، رضایت زندگی، وضعیت سلامت و افسردگی زنان یائسه مبتلا به استئوپنی را بهبود می‌بخشد (۳۵). Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون‌های علائم یائسگی نظیر افسردگی، خستگی، اضطراب و تحریک پذیری را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱). پژوهش Richard و همکاران که به منظور بررسی تأثیر غلظت فیتواستروژن‌های ادرا (Lignans, Daidzein, Isoflavones, Genistein و Equol) بر خطر افسردگی زنان حوالی یائسگی انجام شد، نشان داد که غلظت پایین‌تر لیگنان در ادرا به طور معنی‌داری با افزایش خطر افسردگی در حوالی دوران یائسگی همراه است (۱۲). میرغفوروند و همکاران، نشان دادند که قرص رازک جهت درمان علائم افسردگی و اضطراب زنان یائسه مؤثر می‌باشد (۲۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر افسردگی در جدول ۲ به تفصیل آمده است.

۳. **فیتواستروژن‌ها و واژینیت آتروفیک:** Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون‌ها میزان علائم یائسگی نظیر خشکی و خارش واژن را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱). Lima و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که استعمال ژل واژینال ایزوفلاون سویا توسط زنان یائسه منجر به افزایش بلوغ سلول‌های سطحی واژن، کاهش pH واژن، افزایش بیان گیرنده‌های استروژن در اپیتلیوم واژن و بهبود علائم واژینیت آتروفیک می‌گردد (۱۳). بر طبق نتایج حاصل از مطالعه‌ی یارعلی‌زاده و همکاران، استعمال پماد واژینال Fennel در زنان یائسه، باعث افزایش بلوغ سلول‌های سطحی و کاهش سلول‌های پارابازال واژن می‌شود (۱۴). در متآنالیز غضنفرپور و همکاران بر نتایج ۷ کارآزمایی بالینی درباره‌ی اثر ایزوفلاون سویا بر بلوغ سلولی واژن و ۲ کارآزمایی بالینی درباره‌ی اثر ایزوفلاون سویا بر خشکی واژن، ایزوفلاون سویا اگر چه بر بلوغ سلولی واژن اثرگذار بود، اما تجزیه و تحلیل از نظر آماری معنی‌دار نشد، اما بر بهبود خشکی واژن به طور معنی‌داری مؤثر بود (۳۶).

۴. **فیتواستروژن‌ها و شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی:** ایزوفلاون‌ها از نظر شکل ساختاری مشابه با استرادیول هستند. آن‌ها تمایل اتصال بالا به گیرنده‌های استروژن در دیواره‌ی عروق دارند (۳۷). Chilibeck و همکاران، طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که در زنان یائسه‌ی مصرف‌کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان

نتایج کارآزمایی بالینی توسط Carmignani و همکاران، پس از ۴ ماه کارآزمایی بالینی نشان دادند که مصرف ایزوفلاون سویا اثری بر پروفایل لیپیدی (تری‌گلیسیرید، LDL و HDL)، سطح گلوکز، شاخص توده‌ی بدنی، فشار خون و نسبت دور شکم به لگن ندارد (۳۹). Thorup و همکاران نیز پس از ۳ ماه کارآزمایی بالینی دریافتند که مصرف ایزوفلاون شبدر قرمز، تأثیری بر شاخص‌های التهابی پلاسما و فشار خون زنان یائسه ندارد (۱۷). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در جدول ۴ به صورت کامل آمده است.

۵. **فیتواستروژن‌ها و عملکرد شناختی:** اختلالات شناختی ممکن است به تغییرات هورمونی یائسگی و یا اختلال خواب ناشی از گرگرفتگی‌های شبانه مربوط باشد؛ به عبارت دیگر، تغییرات هورمونی در مناطق مختلف مغز که بر شناخت تأثیر می‌گذارد (۴۰). Cheng و همکاران در یک متآنالیز بر نتایج حاصل از ۱۰ کارآزمایی بالینی نشان دادند که مکمل ایزوفلاون سویا تأثیر مثبت بر عملکرد شناختی و حافظه‌ی تصویری زنان یائسه دارد (۱۶) (جدول ۵).

۶. **فیتواستروژن‌ها و تراکم معدنی استخوان (Bone mineral density یا BMD):** ایزوفلاون‌ها به علت تأثیر مثبت بر سلول‌های استئوبلاستی ممکن است برای استخوان سودبخش باشند. ایزوفلاون‌ها، به گیرنده‌های  $\beta_1$  استروژن موجود در مغز استخوان متصل می‌شوند و اغلب به عنوان آگونیست عمل می‌کنند (۱۷). Chilibeck و همکاران نشان دادند که تمرینات ورزشی و مکمل ایزوفلاون، تراکم معدنی استخوان هیپ را حفظ می‌نماید (۳۱). نتایج مطالعه‌ی سلامت زنان نشان داد که در زنان ژاپنی، مصرف بیشتر ایزوفلاون‌ها با میزان بالاتر تراکم معدنی گردن استخوان ران طی گذار یائسگی همراه است و نتایج بررسی در سایر گروه‌های نژادی از چنین ارتباطی حمایت نکرد (۲۹).

در کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Tranche و همکاران، مصرف نوشیدنی سویا علائم ادرا-تناسلی را در زنان یائسه بهبود بخشید (۳۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر واژینیت آتروفیک در جدول ۳ آمده است.

۷. **فیتواستروژن‌ها و شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی:** ایزوفلاون‌ها از نظر شکل ساختاری مشابه با استرادیول هستند. آن‌ها تمایل اتصال بالا به گیرنده‌های استروژن در دیواره‌ی عروق دارند (۳۷). Chilibeck و همکاران، طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که در زنان یائسه‌ی مصرف‌کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان

جدول ۲. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر افسردگی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۵)	Atteritano و همکاران، ۲۰۱۳، مسینا، ایتالیا	۲۶۲ نفر، در گروه‌های Genistein (n = ۱۳۹) و دارونما (n = ۱۲۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۹-۶۷ سال	زنان مصرف کننده‌ی قرص‌های ۵۴ میلی‌گرم ایزوفلاون Genistein یا دارونما به مدت دو سال پی‌گیری شدند و با پرسش‌نامه‌ی ۳۶ سؤال‌ی کیفیت زندگی (Short form-36 یا SF-36) و ابزار خود گزارش‌دهی افسردگی Zung (Zung self-rating depression scale یا ZSDS) در سال اول و در آخرین ویزیت مورد ارزیابی قرار گرفتند.	Genistein کیفیت زندگی (وضعیت سلامت، رضایت از زندگی و افسردگی) را در زنان یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی بهبود بخشید.
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه کنترل دارونما	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)، مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Daidzin و Glycitin): ۱۶۵ میلی‌گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علائم یائسگی با شاخص طبقه‌بندی شده‌ی Jermyn اندازه‌گیری شد.	در گروه‌های مکمل ایزوفلاون، علائم یائسگی نظیر افسردگی، خستگی، بی‌خوابی، بی‌حسی، اضطراب و تحریک پذیری دو سال بعد از آغاز مطالعه به طور معنی‌داری کمتر بود.
(۱۲)	Richard و همکاران، ۲۰۱۴، زوریخ، سوئیس	۱۹۳ نفر	مقطعی	۴۵-۵۵ سال	غلظت ادراری فیتواستروژن‌ها (Lignans و Isoflavones) سنجیده شد و افسردگی زنان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی سلامت بیمار-9 (Patient health questionnaire یا PHQ-9) ارزیابی شد.	میزان کمتر لیگنان ادرار به طور معنی‌داری با افزایش خطر افسردگی در زنان همراه بود.
(۲۴)	میرغفرووند و همکاران، ۲۰۱۵، تبریز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه شاهد دارونما	۵۰-۶۰ سال	شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی‌گرم قرص رازک و یا دارونما به مدت ۹۰ روز دریافت نمودند. علائم یائسگی قبل از مداخله، ۴، ۸ و ۱۲ هفته بعد از مداخله با مقیاس Green ارزیابی شد.	میانگین نمره‌ی نشانه‌های روانی (اضطراب و افسردگی) به طور معنی‌داری در گروه رازک در پایان هفته‌ی ۱۲ بعد از مداخله کمتر بود.

جدول ۳. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر آتروفی واژن زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه شاهد دارونما	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Daidzin و Glycitin): ۱۶۵ میلی‌گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علائم یائسگی با شاخص طبقه‌بندی شده‌ی Jermyn اندازه‌گیری شد.	در گروه‌های مکمل ایزوفلاون، علائم یائسگی نظیر خشکی واژن، خارش واژن دو سال بعد از آغاز مطالعه به طور معنی‌داری کمتر بود.
(۱۳)	Lima و همکاران، ۲۰۱۴، ساوث‌پائولو، برزیل	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور	۴۵ سال و بالاتر	شرکت کنندگان به مدت ۱۲ هفته ژل واژینال ۴ درصد ایزوفلاون سویا و یا دارونما را استعمال نمودند. علائم واژینیت آتروفیک و سیتولوژی واژن و اسیدیته‌ی واژن در شروع و پایان درمان سنجیده شد.	ژل ایزوفلاون سویا آتروفی ولوواژینال را در زنان یائسه بهبود بخشید.
(۱۴)	یارعلی‌زاده و همکاران، ۲۰۱۶، اهواز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور	۴۵-۶۵ سال	شرکت کنندگان کرم واژینال ۵ درصد فنل یا دارونما را به مدت ۸ هفته استعمال نمودند. pH واژن، شاخص‌های بلوغ واژن و علائم واژینیت آتروفیک در شروع مطالعه و پس از مداخله سنجیده شدند.	فنل در درمان واژینیت آتروفیک در زنان یائسه مؤثر بود.
(۳۶)	غضنفرپور و همکاران، ۲۰۱۶، مشهد، ایران	۹	متاآنالیز	۴۵ سال و بیشتر	۷ مطالعه اثر ایزوفلاون سویا بر بلوغ سلولی واژن و ۲ مطالعه اثر ایزوفلاون سویا را بر خشکی واژن بررسی کرده بود.	ایزوفلاون سویا می‌تواند علائم واژینال زنان یائسه را بهبود بخشد.
(۳۴)	Tranche و همکاران، ۲۰۱۶، اسپانیا	۱۴۷ نفر	کارآزمایی بالینی مقطعی	۴۵ ساله و بیشتر	زنان به طور تصادفی در یک از دو گروه متوالی (شاهد یا نوشیدنی سویا ۵۰۰ میلی‌لیتر روزانه) قرار گرفتند. مدت هر مرحله از مطالعه ۱۲ هفته بود و دوره‌ی ۶ هفته‌ای فاصله‌ی بین درمان‌ها رعایت شد. تغییرات با پرسش‌نامه‌های Menopause rating scale (MRS) و کیفیت زندگی ارزیابی شدند.	مصرف سویا علائم ادراری-تناسلی را در زنان یائسه بهبود بخشید.

جدول ۴. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر شاخص‌های بیماری‌های قلبی - عروقی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Glycitin و Daidzin، Genistin)؛ ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. تمرین ورزشی شامل ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده روی ۴ بار در هفته بود. معیارهای ارزیابی شامل فشار خون که با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای و سطوح گلوکز، کلسترول تام، لیپوپروتئین کم‌چگال، لیپوپروتئین پرچگال و تری گلیسیرید بود که با آزمایش خون ناشتا اندازه گیری شدند. همه‌ی معیارها قبل از مداخله، یک سال و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه گیری شدند. مقاله‌های کارآزمایی‌های بالینی شاهددار تصادفی در مورد اثر مکمل ایزوفلاون بر وزن، سطح گلوکز و اسولین ناشتا مورد بررسی قرار گرفتند.	در گروه‌های مصرف کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان لیپوپروتئین کم‌چگال کمتر بود، اما بر میزان گلوکز، فشار خون، لیپوپروتئین پرچگال، تری گلیسیرید تأثیر نداشت.
(۳۷)	Zhang و همکاران، ۲۰۱۳، چین	۹ مطالعه با ۵۲۸ شرکت کننده برای وزن، ۱۱ مطالعه با ۱۱۸۲ شرکت کننده برای گلوکز ناشتا و ۱۱ مطالعه با ۱۱۴۲ شرکت کننده برای اسولین ناشتا	متاآنالیز	---	مکمل ایزوفلاون برای کاهش وزن، کنترل سطح گلوکز و اسولین سودمند است.	
(۳۸)	Liu و همکاران، ۲۰۱۳، هنگ کنگ	حجم کل نمونه ۱۸۰ نفر، ۶۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۸-۷۰ سال	شرکت کنندگان به طور تصادفی در یکی از سه گروه دریافت کننده‌ی ۱۵ گرم پروتئین سویا و ۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون (گروه سویا)، یا ۱۵ گرم پروتئین شیر و ۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون (گروه ایزوفلاون)، یا ۱۵ گرم پروتئین شیر (گروه دارونما) روزانه به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. فشار خون در ارزیابی پایه و پس از مداخله سنجیده شد.	پروتئین سویا و ایزوفلاون‌ها اثری بر فشار خون زنان یائسه نداشت.
(۲۲)	Liu و همکاران، ۲۰۱۴، هنگ کنگ	حجم کل نمونه ۲۷۰ نفر، ۹۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۸-۶۵ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از این سه گروه مصرف روزانه‌ی ۴۰ گرم آرد سویا (گروه سویا)، یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب به اضافه‌ی ۶۳ میلی گرم Daidzein (گروه Daidzein) و یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب (گروه دارونما) تا ۶ ماه قرار گرفتند. نمونه‌ی خون ناشتا در ارزیابی پایه و خاتمه‌ی مداخله به منظور آزمایش گلوکز، لیپیدها و پروتئین C-واکنشی و اسیدهای چرب آزاد، از شرکت کنندگان گرفته شد.	سویای کامل بر کاهش سطوح Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) و High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) در زنان یائسه‌ی در معرض پرفشاری خون، مؤثر بود.
(۳۹)	Carmignani و همکاران، ۲۰۱۴، برزیل	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، ۲۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۰-۶۰ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از سه گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۹۰ میلی گرم مکمل ایزوفلاون سویا، هورمون‌درمانی کم دز (۱ میلی گرم استرادیول به اضافه‌ی ۰/۵ میلی گرم نوراتیسترون) و دارونما به مدت ۱۶ هفته قرار گرفتند. پروفایل لیپیدی، گلوکز، شاخص توده‌ی بدنی، فشار خون و نسبت دور شکم به لگن قبل و بعد از مداخله سنجیده شد.	بین سه گروه تفاوت معنی داری از نظر متغیرهای مورد بررسی دیده نشد.
(۱۷)	Thorup و همکاران، ۲۰۱۵، دانمارک	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، گروه شبدر قرمز (n = ۲۹) و دارونما (n = ۳۱)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۰-۶۵ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از دو گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۱۵۰ میلی لیتر عصاره‌ی شبدر قرمز حاوی ۳۷/۱ میلی گرم ایزوفلاون‌ها و گروه دریافت کننده‌ی دارونما به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. اثر عصاره‌ی شبدر قرمز بر وضعیت التهابی و سلامت قلبی - عروقی با اندازه گیری شاخص‌های التهابی پلاسما و فشار خون قبل و بعد از مداخله بررسی شد.	اختلافی در فشار خون و شاخص‌های التهابی بین دو گروه مورد و شاهد دیده نشد.

تحقیقات، سویا به عنوان منبع مهمی از ایزوفلاون و ماده‌ای مؤثر در کنترل گرگرفتگی مطرح گردیده است (۳۴، ۳۱-۳۰، ۲۲، ۳). در یک مرور سیستماتیک که با هدف بررسی اثر ایزوفلاون‌ها و آمینواسیدها بر گرگرفتگی و سایر علائم انجام شد، ایزوفلاون‌ها کاهش معنی‌داری را در گرگرفتگی و علائم همراه آن در دوران گذار یائسگی و پس از یائسگی ایجاد کردند (۲۷). نتایج یک متآنالیز بر روی ۱۵ کارآزمایی بالینی، نشان داد که فیتواستروژن به صورت معنی‌داری فراوانی و شدت حملات گرگرفتگی را بهبود می‌بخشد (۳۳). در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور، مصرف قرص رازک دفعات گرگرفتگی در زنان یائسه را کاهش داد. محققین چنین نتیجه‌گیری نمودند که اثربخشی رازک، به دلیل میزان بیشتر فیتواستروژن Prenyl naringenin موجود در رازک نسبت به سایر گیاهان است (۲۴). نتایج یک متآنالیز درباره‌ی تأثیر رازک بر گرگرفتگی همسو با این مطالعه است (۲۸)، اما نتایج یک کارآزمایی بالینی در هنگ‌کنگ نشان داد که مصرف سویای خالص یا Daidzein تصفیه شده، تأثیری بر علائم ازوموتور زنان یائسه ندارد. محققان بیان می‌دارند که میزان علائم ازوموتور در زنان آسیایی، بخش کوچکی از علائم یائسگی است و در این مطالعه، زنان هم در گروه دارونما و هم در گروه شاهد، علائم ازوموتور را کمتر از سایر علائم یائسگی گزارش می‌کردند (۲۲).

همچنین، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی در کالیفرنیا نشان داد که رژیم غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها و یا فیبر، اثر قابل توجهی در جلوگیری از علائم ازوموتور ندارد. محققان برای اطمینان از بیان نتایج پژوهش خود انجام یک کارآزمایی تصادفی دو سو کور دارای گروه شاهد و دارونما با تعداد کافی از زنان یائسه در وضعیت نژادی مختلف با پی‌گیری طولانی مدت را لازم دانستند (۳۲).

در مطالعات مختلف، ارتباط مصرف ایزوفلاون‌ها با کاهش افسردگی و ارتقای کیفیت زندگی زنان حوالی یائسگی و یائسه به اثبات رسیده است (۳۵، ۳۱، ۲۸، ۲۴، ۱۲).

در طی یک متآنالیز مشخص شد که رژیم غذایی دارای سویا باعث بهبود خشکی واژن می‌شود (۳۶). چندین کارآزمایی تصادفی شده، ادعا کردند که استفاده از فیتواستروژن موضعی و یا خوراکی برای درمان واژینیت آتروفیک در زنان یائسه مؤثر است (۱۴-۱۳). همچنین، مصرف سویا علائم ادراری-تناسلی را در زنان یائسه بهبود می‌بخشد (۳۴، ۳۱).

Droke و همکاران نشان دادند که ایزوفلاون‌ها قادرند اثرات منفی التهاب مزمن بر روی سیستم قلبی-عروقی و استخوان را کاهش دهند (۴۸). همچنین، ایزوفلاون‌ها در زنان یائسه باعث کاهش سطح LDL، کاهش نسبت کلسترول به HDL، کاهش کلسترول و کاهش نسبت LDL به HDL می‌شوند (۴۹).

Thorup و همکاران بر اساس یافته‌های حاصل از تراکم معدنی استخوان و نمره‌ی T (T-Score) در ستون فقرات کمری دریافتند که مصرف روزانه‌ی شیدر قرمز پس از یک دوره‌ی ۱۲ هفته‌ای، اثر سودمند بر سلامت استخوان در زنان یائسه دارد (۱۷). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر تراکم معدنی استخوان در جدول ۶ به طور کامل آمده است.

**۷. فیتواستروژن‌ها و سرطان زنان: Quaas و همکاران، دریافتند** مصرف سه ساله‌ی مکمل ایزوفلاون سویا تأثیری بر ضخامت اندومتر و هیپرپلازی اندومتر و سرطان اندومتر در زنان یائسه ندارد (۴۱). Chilibeck و همکاران نیز پس از دو سال کارآزمایی بالینی دریافتند مصرف مکمل ایزوفلاون، ماموگرافی غیر طبیعی و ضخامت اندومتر در زنان یائسه را افزایش نمی‌دهد (۳۱). نتایج یک متآنالیز نشان داد که دریافت ایزوفلاون سویا می‌تواند خطر سرطان پستان را قبل و بعد از یائسگی در کشورهای آسیایی کاهش دهد، اگر چه این شواهد، از چنین ارتباطی در زنان غربی حمایت نمی‌کنند (۴۲). همچنین، متآنالیز دیگری بر نتایج حاصل از ۱۰ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی نشان داد که مصرف غذاهای سویا ممکن است اثر حفاظتی برای سرطان تخمدان داشته باشد و می‌تواند خطر بروز سرطان تخمدان را حدود ۳۰ درصد کاهش دهد (۴۳). در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت، رابطه‌ی محافظتی بین دریافت سویا یا ایزوفلاون و خطر سرطان اندومتر مشاهده نشد (۴۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر خطر سرطان در جدول ۷ به طور کامل آمده است.

## بحث

این مطالعه‌ی مروری با هدف ارزیابی بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی انجام شد. به دلیل افزایش امید به زندگی، زنان حداقل یک سوم عمر خود را بعد از یائسگی می‌گذرانند. در این دوره‌ی زمانی، تغییرات آندوکروینی ناشی از کمبود استروژن منجر به بروز مشکلاتی می‌گردد (۴۰). نتایج مطالعات انجام شده، نشان می‌دهد که بیشتر زنان یائسه جهت کاهش علائم خود از روش‌های مختلف دارویی و غیر دارویی استفاده می‌کنند (۴۷-۴۵). برخی از زنان، فیتواستروژن‌ها را به عنوان جایگزین هورمون‌درمانی انتخاب می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که ایزوفلاون‌ها به لحاظ ساختاری مشابه استروژن درون‌زا می‌باشند و به علت توانایی آن‌ها برای اثرات استروژنیک و آنتی‌استروژنیک، منحصر به فرد هستند (۴۲) و نیز عوارض جانبی هورمون‌درمانی را ندارند (۱۷).

پژوهش‌های متعددی به بررسی رژیم‌های غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها و تأثیر آن‌ها بر علائم منوپوز پرداخته‌اند که البته نتایج متناقضی را به دنبال داشته‌اند (۳۸، ۲۲، ۱۶، ۷). در برخی از این

جدول ۵. مطالعه‌ی انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر عملکرد شناختی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	محدوده‌ی چاپ مقالات	روش ارزیابی	نتیجه
(۱۶)	Cheng و همکاران، ۲۰۱۵، چین	۱۰ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۱۰۲۴ زن یائسه	متاآنالیز	از ۲۰۰۳ تا اکتبر ۲۰۱۲	مقالات کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با موضوع مکمل ایزوفلاون	ایزوفلاون سویا تأثیر مثبت بر عملکرد شناختی و حافظه‌ی تصویری زنان یائسه دارد.

جدول ۶. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر تراکم مواد معدنی استخوان زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتایج
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ نفر، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی	۵۹-۷۶ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Glycitin و Daidzin): ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. تمرین ورزشی شامل ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته بود. معیارهای نتیجه‌گیری اولیه‌ی Bone mineral density (BMD) هیپ و ستون فقرات کمری با جذب‌سنجی دوگانه‌ی اشعه‌ی X (Dual- X-ray absorptiometry یا DXA) و معیارهای ثانویه شامل بررسی شکل هندسی هیپ، تعادل دینامیک استخوان تیبیا و رادیوس بود که قبل از مداخله و نیز یک و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری شدند.	تمرین ورزشی و مکمل ایزوفلاون در مقایسه با شاهد تأثیر محافظتی بر BMD استخوان هیپ داشتند.
(۲۹)	Greendale و همکاران، ۲۰۱۵، بین‌المللی	۲۴۲ زن یائسه سیاه‌پوست، ۳۸۴ سفیدپوست، ۱۱۷ چینی و ۱۱۹ شرکت‌کننده‌ی ژاپنی	مطالعه‌ی طولی و مقطعی داده‌های حاصل از مطالعه‌ی هم‌گروهی سلامت زنان در بین ملت‌ها Women's health across the nation (SWAN)	۴۲-۵۲ سال	مصرف مواد غذایی معمول در سال گذشته از طریق داده‌های حاصل از پی‌گیری‌های سالانه‌ی SWAN با پرسش‌نامه‌های بسامد خوراک و سؤالات باز که دریافت ایزوفلاون‌ها و کالری روزانه را تخمین می‌زد، ارزیابی شد. تأثیر مصرف ایزوفلاون‌ها بر BMD ستون فقرات کمری و گردن استخوان ران در طی گذار یائسگی یک بار بدو مطالعه در بررسی مقطعی و طی گذار یائسگی در بررسی طولی (قبل و بعد از آخرین قاعدگی) ارزیابی شد.	در زنان ژاپنی، دریافت بیشتر ایزوفلاون‌ها با تراکم بالاتر مواد معدنی در گردن استخوان ران در طی گذار یائسگی همراه بود.
(۱۷)	Thorup و همکاران، ۲۰۱۵، دانمارک	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، گروه شبدر قرمز (n = ۲۹) و دارونما (n = ۳۱)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با طراحی موازی	۴۰-۶۵ سال	شرکت‌کنندگان به طور تصادفی در یکی از دو گروه دریافت‌کننده‌ی ۱۵۰ میلی‌لیتر عصاره‌ی شبدر قرمز حاوی ۳۷/۱ میلی‌گرم ایزوفلاون‌ها و گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما روزانه به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. اثر عصاره‌ی شبدر قرمز بر سلامت استخوان با اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان (BMD) و محتوای معدنی استخوان (Bone mineral content یا BMC) و نمره‌ی T (T-Score) ستون فقرات کمری و گردن استخوان ران و نیز اندازه‌گیری شاخص‌های بازگردش استخوان (CTX) قبل و بعد از مداخله ارزیابی شد.	مصرف روزانه‌ی عصاره‌ی شبدر قرمز به مدت ۱۲ هفته، بر اساس سطح C-terminal telopeptide (CTX) و BMD (T-Score) ستون فقرات کمری در سلامت استخوان زنان یائسه اثربخش بود.

جدول ۷. مطالعات انجام شده در رابطه با فیتواستروژن‌ها و سرطان در زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۴۱)	Quaas و همکاران، ۲۰۱۳	۲۲۴ نفر، در دو گروه دارونما (n = ۱۰۳) و ایزوفلاون سویا (۱۲۱) (n = ۱۰۳)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۴۵-۹۲ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در دو گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۱۵۴ میلی گرم ایزوفلاون سویا و پروتئین شیر (دارونما) به مدت سه سال قرار گرفتند. معیارهای ارزیابی عبارت از ضخامت اندومتر به روش سونوگرافی ترانس‌واژینال قبل و بعد از مداخله، نمونه‌گیری اندومتر، سرطان و هیپرپلازی اندومتر بودند.	ایزوفلاون سویا تأثیری بر میزان ضخامت اندومتر و سرطان اندومتر در زنان یائسه نداشت.
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ نفر به شکل تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۷) ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳) قرار گرفتند.	کارآزمایی بالینی	۵۹-۷۶ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Daidzin، Genistin و Glycitin): ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما به مدت دو سال قرار گرفتند. معیارهای ارزیابی شامل عوارض جانبی مصرف ایزوفلاون بر پستان و ضخامت اندومتر بود که به ترتیب با روش ماموگرافی و سونوگرافی ترانس‌واژینال قبل از مداخله و یک و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری شدند.	تفاوتی بین گروه‌ها از نظر ماموگرافی و ضخامت اندومتر غیر طبیعی وجود نداشت.
(۴۲)	Chen و همکاران، ۲۰۱۴، چین	۳۵ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی	متاآنالیز	-----	نسبت شانس (OR یا Odd ratio) ارتباط بین مصرف ایزوفلاون سویا و خطر ابتلا به سرطان پستان در قبل و بعد از یائسگی به صورت جداگانه محاسبه شد.	مصرف ایزوفلاون سویا خطر سرطان پستان را قبل و بعد از یائسگی در کشورهای آسیایی کاهش می‌دهد.
(۴۳)	Qu و همکاران، ۲۰۱۴، چین	۱۰ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی	متاآنالیز	-----	برآورد خطرهای نسبی با استفاده از اثرات ثابت یا مدل‌های تصادفی جمع‌آوری شد.	مصرف فیتواستروژن بالاتر در مقایسه با مصرف فیتواستروژن پایین‌تر، یک اثر حفاظتی بالقوه در بروز سرطان تخمدان داشت (حدود ۳۰ درصد کاهش).
(۴۴)	Budhathoki و همکاران، ۲۰۱۴، ژاپن	۴۹۱۲۱ نفر	هم‌گروهی آینده‌نگر	۴۵-۷۴ ساله	شرکت کنندگان از نظر مصرف غذاهای سویا و سایر متغیرهای هم‌زمان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی خود گزارش‌دهی بسامد خوراک به مدت ۵ سال ارزیابی شدند و دوازده سال بعد از نظر بروز سرطان اندومتر پی‌گیری شدند.	ارتباط محافظتی بین دریافت غذای سویا یا ایزوفلاون و خطر سرطان اندومتر مشاهده نشد.

مصرف شود، اما تحقیقات دیگری ادعا کردند که فیتواستروژن‌ها تأثیری بر کاهش برخی علائم یائسگی مانند گرگرفتگی و شاخص‌های بیماری قلبی - عروقی و سرطان اندومتر ندارند.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه این بود که امکان مقایسه‌ی اثر فیتواستروژن‌ها با سایر گیاهان دارویی و سایر روش‌های غیر گیاهی بر علائم یائسگی به علت حجم بالای مقالات وجود نداشت. از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر این است که مطالعه‌ی مروری که اثر فیتواستروژن‌ها را به طور هم‌زمان بر تمام علائم یائسگی بررسی نماید، وجود نداشت.

نتایج متناقض تحقیقات، ممکن است به دلیل تفاوت در نوع و مقدار فیتواستروژن‌های موجود در رژیم غذایی و یا مکمل‌های مصرف شده باشد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد که برای شناسایی بیشتر اثرات فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی، مطالعات دیگری با تعداد مقالات بیشتر در بازه‌ی زمانی وسیع‌تر صورت پذیرد.

نتیجه‌گیری نهایی این که به منظور حفظ سلامت زنان و ارتقای کیفیت زندگی آن‌ها در دوران یائسگی، فیتواستروژن‌ها برای بهبود علائم یائسگی در حوالی دوران یائسگی و پس از آن می‌تواند به عنوان یک درمان پیشنهادی مد نظر قرار گیرد. به این امید که میزان کیفیت زندگی زنان در این دوران حساس زندگی ارتقا یابد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره‌ی ثبت ۱۳۹۶/ص/۵۰۱۸۲ می‌باشد. از کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه قدردانی می‌شود.

چندین مطالعه در زنان یائسه ارتباط مصرف ایزوفلاون و عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی زنان یائسه را بررسی کرده‌اند، اما نتایج مورد بحث است (۳۹، ۳۷، ۳۱، ۲۵). با این که ادعا شده است ایزوفلاون‌ها ممکن است بر شاخص‌های بیماری اسکیمیک قلبی زنان یائسه تأثیر مثبت داشته باشند (۵۰). در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده، استفاده از ۹۰ میلی‌گرم مکمل سویا در روز به مدت ۱۶ هفته، اثرات قابل توجهی بر روی نشانگرهای زیستی سلامت قلب و عروق در مقایسه با هورمون‌درمانی با دز پایین نشان نداد (۳۹).

کارآزمایی بالینی دیگری نیز نشان داد که ایزوفلاون‌ها اثری بر فشار خون زنان یائسه ندارند (۳۹-۳۸، ۳۱، ۱۷). لازم به ذکر است که سازمان غذا و دارو، مصرف ۲۵ گرم پروتئین سویا در روز را به عنوان بخشی از رژیم غذایی کم چربی و کلسترول به منظور کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی توصیه کرده است (۳۹).

استروژن، عاملی است که تأثیر آن بر افزایش تراکم توده‌ی استخوانی به اثبات رسیده است (۵۱). ادعا شده است که مصرف ایزوفلاون‌ها نیز در دوره‌ی یائسگی و یا بعد از آن به دلیل داشتن خاصیت استروژنی، تراکم مواد معدنی را در استخوان‌های ستون فقرات و گردن ران افزایش می‌دهند (۳۱، ۲۹، ۱۷).

مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین مصرف ایزوفلاون و خطر سرطان را بررسی کرده‌اند که یافته‌ها بسیار متغیر هستند. ارتباط بین مصرف فیتواستروژن بر خطر سرطان پستان و تخمدان در چند مطالعه به صورت محافظتی بوده است (۴۳-۴۲)؛ در حالی که گزارش‌های دیگری حاکی از عدم تأثیر فیتواستروژن بر میزان بروز سرطان اندومتر می‌باشند (۴۴، ۴۱، ۳۱).

با وجود این که مطالعات نشان دادند که فیتواستروژن‌ها می‌توانند به عنوان جایگزین استروژن‌درمانی برای بهبود آتروفی واژن، استئوپروز، افسردگی و کاهش ابتلا به سرطان‌های پستان و تخمدان

### References

- Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. UpToDate [Online]. [cited 2013]; Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>
- van UpToDate J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2129-34.
- Golian TS, Bazzazian S, Bakhtiarian A, Ghobadzadeh M. Effects of calci soya balance and vitagnus on menopausal symptoms. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(10): e13651.
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: Prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 12B): 14-24.
- Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 264-72.
- Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernandez AL, Macer J, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med* 2010; 170(13): 1161-7.
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J*



- Epidemiol 2000; 152(5): 463-73.
8. Randolph JF, Jr., Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6106-12.
  9. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14(5): 826-9.
  10. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: A community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003; 10(1): 19-28.
  11. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 351-8.
  12. Richard A, Rohrmann S, Mohler-Kuo M, Rodgers S, Moffat R, Guth U, et al. Urinary phytoestrogens and depression in perimenopausal US women: NHANES 2005-2008. *J Affect Disord* 2014; 156: 200-5.
  13. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, Reis BF, da Silva GM, Galvao MA. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas* 2014; 78(3): 205-11.
  14. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjoyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas* 2016; 84: 75-80.
  15. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3): 519-35.
  16. Cheng PF, Chen JJ, Zhou XY, Ren YF, Huang W, Zhou JJ, et al. Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis. *Menopause* 2015; 22(2): 198-206.
  17. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS, Bjerre M, Jeppesen PB. Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 689138.
  18. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause* 2011; 18(4): 376-84.
  19. Santen R, Loprinzi CL, Casper RF. Menopausal hot flashes. *UpToDate* [Online]. [cited 2016]; Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes>
  20. Heydari L, Suhrabi Z, Sayehmiri F, Sayehmiri K. Effect of herbaceous medicines effective in hot flashes of menopause women: A systematic review and meta-analysis in Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(109): 16-25. [In Persian].
  21. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 805-13.
  22. Liu ZM, Ho SC, Woo J, Chen YM, Wong C. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equol-producing Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(6): 653-60.
  23. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: A randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(15): 1363-9.
  24. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Aghamiri V, Nazemiyeh H, Soltanpoor S. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) in treating early menopausal symptoms in post-menopausal women: A randomized clinical-controlled trial. *Razi j Med Sci* 2015; 22(131): 14-24. [In Persian].
  25. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: A 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(4): 709-17.
  26. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 294-301.
  27. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: A systematic review. *Maturitas* 2014; 78(4): 263-76.
  28. Abdi F, Roozbeh N. The effects of *Humulus Lupulus* L.(Hops) on Menopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta- analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(26): 9-17. [In Persian].
  29. Greendale GA, Tseng CH, Han W, Huang MH, Leung K, Crawford S, et al. Dietary isoflavones and bone mineral density during midlife and the menopausal transition: cross-sectional and longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation Phytoestrogen Study. *Menopause* 2015; 22(3): 279-88.
  30. Tit DM, Lazar, Bungau S, Pallag A, Bei D. The evaluation of the effectiveness of phytoestrogens in improving, reduction or suppression of the climacteric symptomatology. *Studia Universitatis Vasile Goldis Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)* 2013; 23(4): 513-8.
  31. Chilibeck PD, Vatanparast H, Pierson R, Case A, Olatunbosun O, Whiting SJ, et al. Effect of exercise training combined with isoflavone supplementation on bone and lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 780-93.
  32. Gold EB, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Waetjen LE, Greendale GA. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: Results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2013; 20(3): 305-14.
  33. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of

- phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18(2): 260-9.
34. Tranche S, Brotons C, Pascual dP, Macias R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: An open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(6): 477-82.
  35. Atteritano M, Mazzaferro S, Bitto A, Cannata ML, D'Anna R, Squadrino F, et al. Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporos Int* 2014; 25(3): 1123-9.
  36. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36(2): 160-71.
  37. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, et al. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women—a meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29(1): 8-14.
  38. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. Effect of soy protein and isoflavones on blood pressure and endothelial cytokines: A 6-month randomized controlled trial among postmenopausal women. *J Hypertens* 2013; 31(2): 384-92.
  39. Carmignani LO, Pedro AO, da Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: A randomized controlled trial. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 36(6): 251-8.
  40. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry* 2015; 57(Suppl 2): S222-S232.
  41. Quaas AM, Kono N, Mack WJ, Hodis HN, Felix JC, Paulson RJ, et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20(8): 840-4.
  42. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: A meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 2014; 9(2): e89288.
  43. Qu XL, Fang Y, Zhang M, Zhang YZ. Phytoestrogen intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of 10 observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(21): 9085-91.
  44. Budhathoki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, et al. Soy food and isoflavone intake and endometrial cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *BJOG* 2015; 122(3): 304-11.
  45. Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A combination product for the management of vasomotor symptoms and osteoporosis prevention associated with menopause. *Pharmacotherapy* 2016; 36(5): 548-61.
  46. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124(6): 1147-56.
  47. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001395.
  48. Droke EA, Hager KA, Lerner MR, Lightfoot SA, Stoecker BJ, Brackett DJ, et al. Soy isoflavones avert chronic inflammation-induced bone loss and vascular disease. *J Inflamm (Lond)* 2007; 4: 17.
  49. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 389-94.
  50. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(Suppl 1): 423S-30S.
  51. Pardhe BD, Pathak S, Bhetwal A, Ghimire S, Shakya S, Khanal PR, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal. *Int J Womens Health* 2017; 9: 781-8.

## The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review

Zohreh Keshavarz<sup>1</sup>, Samira Golezar<sup>2</sup>, Mahboubeh Hajifoghaha<sup>2</sup>, Shiva Alizadeh<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Menopause is a major concern in women's productivity. Low estrogen in this period brings about many complications. Besides hot flashes, which are the most common menopausal symptom, women might experience vaginal dryness, sleeping disorders, depression, low bone density, as well as cardiovascular diseases. To decrease these life-threatening complications, postmenopausal women receive varying treatments including hormone replacement therapy (HRT). Among the replacement therapies, phytoestrogens are special. The present study was conducted to investigate the effect of phytoestrogens on menopause symptoms.

**Methods:** This was a systematic review of the previous studies. The search was conducted through Science Direct, Scopus, PubMed, EMBASE, Google Scholar, Scientific Information Database (SID) and IranMedex databases during 2013-2017, using the keywords menopause, climacteric, phytoestrogens, isoflavones, non-steroidal estrogen, and menopausal symptoms.

**Findings:** Ultimately, 25 articles, including 7 meta-analyses, 14 clinical trials, 2 cohort studies, and 2 cross-sectional ones were found focusing on the effect of phytoestrogens on menopause symptoms. These studies measured the effect of phytoestrogens on depression, vaginite atrofica, hot flashes, cardiovascular diseases indices and blood pressure, bone status, and the risk of cancer in women.

**Conclusion:** The results revealed that having estrogenic effects, the phytoestrogens could be considered as a proposed treatment to relieve menopause symptoms in the hope of improving women's quality of life during this time span.

**Keywords:** Phytoestrogens, Menopause, Systematic review

**Citation:** Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M, Alizadeh S. **The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 446-59.

1- Associate Professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center AND Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD Candidate in Reproductive Health, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Samira Golezar, Email: golezar80@yahoo.com

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

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



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 36, No. 477, 1<sup>st</sup> Week July 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Owner:

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Publisher:

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexers

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

---

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

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