



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۹۴)، هفتمه دوم مرمه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور سردبیر افتخاری: دکتر روبا کلشادی

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسؤول دفتر: گلناز رجی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

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 رادیوتراپی، 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، دانشکده‌ی پزشکی، کالیفرنیا، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی	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 بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، 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 زیست‌شناسی 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 حکمت‌نیا	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 عادل	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جرتانی	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 عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر آتیه مغیثی	استاد، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، 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، جرجیا، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، 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 نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

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.

- دست‌نوشته‌های 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 مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ 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 مسؤل). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته 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 مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤل 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 مأخذ 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 مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته 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 دست‌نوشته‌هایی 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 شماره گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (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 مسؤل و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان‌نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran, Iran: 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: Tailor R, editor. Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول 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 مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۹۱۹..... بررسی ارتباط سطح سرمی منیزیم بیماران مولتیپل تروما در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران.....
سعید عباسی، عظیم هنرمند، سهیلا مسعودی، سید امیرحسین محسن‌زاده

۹۲۷..... تأثیر تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر.....
سمیه احمدی، مهدی کارگرفرد، حجت‌اله علایی

۹۳۳... اثر نانوکورکومین دندروزومی بر بیان ژن **CaMCA1** کد کننده‌ی متاکسپاز در گونه‌های **Candida** و نقش احتمالی آن در ایجاد مرگ سلولی.....
فرزاد کتیرائی، اسماعیل بابایی، عادل قادری، جواد اشرفی هلان

۹۴۰..... شیوع ماکروزمی و عوامل مرتبط با آن در تولدهای تک قلبی زنده در استان تهران.....
سامان معروفی‌زاده، رضا عمانی‌سامانی، پیام امینی، مهدی سپیدارکیش

مقاله کوتاه

۹۴۶..... بررسی اثر سمیت سلولی عصاره‌ی آناناس بر روی رده‌ی سلول سرطانی پستان **1T4**.....
فرزانه رئیسی، الهام رئیسی، داریوش شهبازی گهرویی، اسفندیار حیدریان، محمد امیری، مصطفی غلامی

بررسی ارتباط سطح سرمی منیزیم بیماران مولتیپل تروما در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران

سعید عباسی^۱، عظیم هنرمند^۱، سهیلا مسعودی^۲، سید امیرحسین محسن‌زاده^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کمبود برخی میکروالمنت‌ها در بیماران مولتیپل تروما که در بخش مراقبت‌های ویژه بستری هستند، بسیار با اهمیت است و می‌تواند منجر به بروز اختلالات شدید و افزایش ناخوشی و مرگ و میر در این بیماران گردد. منیزیم، از جمله کاتیون‌هایی است که نقش اساسی در فعل و انفعالات سلولی و بسیاری از اعمال حیاتی بدن دارد، اما مطالعات اندکی در مورد ارتباط آن با عوامل التهابی و تأثیر آن‌ها بر مرگ و میر بیماران مولتیپل تروما انجام گرفته است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی منیزیم بیماران مولتیپل تروما در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران انجام شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، ۸۰ بیمار مولتیپل تروما که در سال ۱۳۹۴ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان بستری بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند و ارتباط سطح سرمی منیزیم آنان با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران سنجیده شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی منیزیم بیماران مورد مطالعه، 0.33 ± 1.69 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (دامنه‌ی ۰.۲۶۶-۱.۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود و ۴۶ نفر (۵۷/۵ درصد) دارای سطح منیزیم پایین و ۳۴ نفر (۴۲/۵ درصد) دارای سطح منیزیم طبیعی بودند. بر حسب آزمون همبستگی Pearson، بیماران هیپومنیزیمی، مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی بیشتر، سطح اینترلوکین ۱ پایین‌تر و سطح سدیم و پتاسیم بالاتری داشتند.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی منیزیم با سطح سرمی اینترلوکین ۱، سدیم، بیلی‌روبین، پلاکت و مدت زمان ونتیلیاسیون ارتباط معنی‌داری داشت، اما با مرگ و میر بیماران مولتیپل تروما ارتباط معنی‌داری نداشت.

واژگان کلیدی: مولتیپل تروما، مرگ و میر، عوامل التهابی، منیزیم

ارجاع: عباسی سعید، هنرمند عظیم، مسعودی سهیلا، محسن‌زاده سید امیرحسین. بررسی ارتباط سطح سرمی منیزیم بیماران مولتیپل تروما در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۲۶-۹۱۹

مقدمه

می‌گردند که در ارتباط با علل و عوامل مؤثر در تشدید ناخوشی و مرگ و میر این بیماران، مطالعات مختلفی انجام شده و نقش میکروالمنت‌های ضروری نظیر منیزیم، روی، سلنیوم و ... مطرح شده است که از این میان، منیزیم به عنوان یک عنصر حیاتی، در این زمینه نقش اساسی دارد. کمبود منیزیم، یکی از شایع‌ترین اختلالات الکترولیت است که در بیمارستان (به خصوص در واحد مراقبت‌های ویژه) رخ می‌دهد. شیوع کمبود منیزیم (اندازه‌گیری کلی) در مطالعات مختلف متغیر (محدوده‌ی ۱۱-۱۶ درصد) بوده و اثرات متفاوتی روی مرگ و میر و معلولیت بیماران داشته است (۱-۳). تغییر در سطح سرمی منیزیم، در آستانه‌ی عمل جراحی (دوران پری‌اپراتیو) می‌تواند رخ دهد. همچنین، تغییرات

بخش مراقبت‌های ویژه، یکی از بخش‌های مهم و ضروری هر بیمارستان است که بیماران بدحال به خصوص بیماران دچار تروما در آن بستری می‌شوند. در این بیماران، به علت اختلال در مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان، بیمار به سمت استرس‌های اکسیداتیو و وخامت وضعیت پیش می‌رود و نیازمند بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌گردد. مطالعات و تجربیات قبلی نشان داده است که بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، به خصوص بیماران دچار تروما، علاوه بر بیماری اصلی به علت به هم خوردن تعادل همودینامیک بدن و اختلال کار در عملکرد اندام‌ها، با انواع اختلالات تهدیدکننده‌ی حیات مواجه

۱- استاد، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اتوماتیک دستگاهی و اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۳۳ و Tumor necrosis factor- α (TNF- α) با استفاده از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. سطح طبیعی منیزیم ۲/۲-۱/۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته شد (۸). همچنین، خصوصیات دموگرافیک بیماران شامل سن و جنس جمع‌آوری شد و برای هر بیمار، نمره‌ی APACHE II و نمره‌ی SOFA محاسبه گردید. در پایان، فراوانی مرگ و میر در بیماران ثبت شد و سطح پارامترهای اندازه‌گیری شده در دو گروه زنده و فوت شده و همچنین، توزیع متغیرهای مورد اشاره در دو گروه با سطح منیزیم طبیعی و پایین مقایسه گردید. اطلاعات به دست آمده، در نهایت با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version, 23, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون‌های آماری مورد استفاده شامل آزمون‌های χ^2 ، t و آزمون همبستگی Pearson بود.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مولتیپل تروما که در سال ۱۳۸۴ در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن این بیماران $15/3 \pm 39/2$ سال بود. کمینه و بیشینه‌ی سن مشاهده شده به ترتیب ۲۰ و ۸۰ سال بود. ۵۹ بیمار (۷۳/۸ درصد) در سنین زیر ۵۰ سال و ۲۱ نفر (۲۶/۳ درصد) در سنین ۵۰ سال و بالاتر بودند. ۸ نفر (۱۰/۰ درصد) زن و ۷۲ نفر (۹۰/۰ درصد) مرد بودند.

میانگین سطح سرمی منیزیم در بیماران مورد مطالعه برابر با $0/33 \pm 1/69$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (دامنه‌ی ۲/۶۶-۱/۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود و ۴۶ نفر (۵۷/۵ درصد) دارای سطح منیزیم پایین و ۳۴ نفر (۴۲/۵ درصد) دارای سطح منیزیم طبیعی بودند. در جدول ۱، میانگین و انحراف معیار یافته‌های آزمایشگاهی بیماران بر حسب سطح سرمی منیزیم آمده است.

بر حسب آزمون t، میانگین مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی، سطح پلاکت، اینترلوکین ۱، سطح سرمی سدیم و سطح سرمی پتاسیم در دو گروه با سطح منیزیم پایین و طبیعی اختلاف معنی‌داری داشت (جدول ۱). همچنین، بر حسب آزمون همبستگی Pearson، سطح سرمی منیزیم با سطح پلاکت، سطح سرمی سدیم، سطح سرمی بیلی‌روبین و مدت زمان ونتیلاسیون ارتباط معنی‌داری وجود داشت، اما با سایر متغیرها رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

در طی مدت مطالعه، ۱۰ نفر (۱۲/۵ درصد) از بیماران فوت کردند. میانگین سطح سرمی منیزیم در بیماران زنده و فوت شده به ترتیب $0/34 \pm 1/69$ و $0/26 \pm 1/67$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه زنده و فوت شده وجود نداشت ($P = 0/85$).

پلاسمایی آن بعد از جراحی شکمی (۴)، قلبی (۵) یا ارتوپدی دیده می‌شود (۶). این تغییرات، اغلب مورد بررسی قرار گرفته است و باید به صورت سیستماتیک باشد؛ چرا که، در پیش‌آگهی بیماران اثر معنی‌داری دارد (۷).

از نمره‌ی Acute Physiology & Chronic Health Evaluation II (APACHE II) و نمره‌ی Seguentia Organ Failure Assessment (SOFA) در بررسی شدت ناخوشی بیماران و پیش‌بینی نتیجه در سایر گروه‌ها و بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه نیز استفاده می‌شود (۸-۹). با استفاده از این روش‌ها، می‌توان گروه‌های در معرض خطر را در بین بیماران بستری در واحد مراقبت‌های ویژه مشخص کرد تا درمان این افراد با هدف کاهش مرگ و میر و معلولیت آن‌ها انجام شود و از این طریق، فواید مداخله‌ای با این روش‌ها مقایسه شود (۹).

از آنجایی که تا پیش از این پژوهش، مطالعه‌ای پیرامون ارتباط سطح منیزیم سرم و عوامل التهابی و نقش آن‌ها در مرگ و میر بیماران دچار تروما انجام نشده بود، این مطالعه برای اولین بار انجام گرفت تا سطح منیزیم سرم را در بیماران ترومایی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در بدو ورود اندازه‌گیری کند و از ارتباط آن با چند عامل التهابی، برای بررسی مرگ و میر بیماران استفاده نماید.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۴ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه را بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه تشکیل می‌دادند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیمار مولتیپل تروما، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه با دامنه‌ی سنی ۱۶-۸۵ سال بود. همچنین، بیماران دچار سوختگی، فیستول گوارشی یا اسهال شدید، الکلیسم و بیماری‌هایی که امکان اندازه‌گیری پارامترهای مطالعه در آن‌ها وجود نداشت، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار سطح سرمی منیزیم که معادل ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته شد و پذیرش میزان خطای ۰/۹ به تعداد ۷۷ نفر برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۸۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

روش کار بدین صورت بود که در ابتدای پذیرش هر بیمار دچار تروما، نمونه‌ی خون از او گرفته می‌شد و سرم آن جداسازی و سطح منیزیم سرم به روش Atomic absorption spectrometry و میزان سرعت رسوب اریتروسیستی و پروتئین واکنشی C و لکوسیت به روش

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی بر حسب سطح سرمی منیزیم

مقدار P	سطح سرمی منیزیم		تقسیم‌بندی	متغیر
	پایین	طبیعی		
< ۰/۰۰۱	۹/۰۹ ± ۴/۱۴	۵/۰۵ ± ۲/۲۹	مدت تهویه‌ی مکانیکی (روز)	نیاز به تهویه‌ی مکانیکی
۰/۴۳۰	۳۷/۴۳ ± ۰/۶	۳۷/۳۳ ± ۰/۴۹	درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	همودینامیک
۰/۲۰۰	۹۰/۴۸ ± ۹/۴۶	۹۳/۲۹ ± ۹/۶۰	ضربان قلب در دقیقه	
۰/۹۷۰	۲۲/۷۴ ± ۴/۰۰	۲۲/۷۱ ± ۳/۶۴	تنفس در دقیقه	
۰/۶۰۰	۸۷/۴۰ ± ۱۰/۴	۸۸/۵۰ ± ۸/۲۰	فشار متوسط (میلی‌متر جیوه)	
۰/۶۴۰	۳۰/۳۰ ± ۲۲/۸۰	۳۲/۸۸ ± ۲۵/۸۰	سرعت رسوب اریتروسیتی (میلی‌متر/ساعت)	عوامل التهابی
۰/۲۷۰	۵۱/۷۸ ± ۱۷/۱۰	۵۶/۲۶ ± ۱۹	پروتئین واکنشی C	
۰/۲۹۰	۱۶/۸۰ ± ۶/۵۳	۱۸/۲۳ ± ۴/۷۷	لکوسیت (در هر میلی‌متر مکعب خون)	
۰/۱۲۰	۳۶/۵۰ ± ۶/۲۰	۳۸/۶۰ ± ۵/۹۰	هماتوکریت	
۰/۰۱۸	۲۲۹/۴۰ ± ۸۳/۷۰	۲۸۰/۲۰ ± ۱۰۵/۱۰	پلاکت (در هر میلی‌متر مکعب خون)	
۰/۰۲۵	۲۰/۲۰ ± ۵/۱۰	۴۷/۰۰ ± ۱۱/۶۰	اینترلوکین ۱	
۰/۷۴۰	۱۶۶/۳۰ ± ۲۹/۵۰	۱۵۲/۶۰ ± ۲۷/۹۰	اینترلوکین ۶	
۰/۵۵۰	۳۵۷/۰۰ ± ۵۳/۹۰	۴۰۷/۶۰ ± ۶۶/۵۰	اینترلوکین ۳۳	
۰/۰۵۱	۶۴۵/۲۰ ± ۱۱۳/۲۰	۱۰۱۰/۱۰ ± ۱۵۰/۱۰	TNF	
۰/۱۲۰	۷/۳۱ ± ۰/۰۹	۷/۳۴ ± ۰/۰۹	pH	ABG
/۱۱۰	۱۹/۰۰ ± ۳/۳۰	۲۰/۴۰ ± ۴/۴۰	بی‌کربنات	
۰/۱۶۰	۳۹/۶۰ ± ۹/۷۰	۳۶/۶۰ ± ۸/۲۰	فشار دی‌اکسید کربن	
۰/۸۰۰	۳۱۸/۸۰ ± ۸۸/۱۰	۳۱۳/۸۰ ± ۷۹/۹۰	PaO ₂ /FiO ₂	
۰/۰۰۲	۱۳۹/۰۰ ± ۳/۴۰	۱۳۶/۵۰ ± ۳/۵۰	سدیم (میلی‌مول/لیتر)	سایر متغیرها
۰/۰۰۶	۳/۸۹ ± ۰/۴۴	۳/۶۳ ± ۰/۳۵	پتاسیم (میلی‌مول/لیتر)	
۰/۷۶۰	۱/۰۰ ± ۰/۳۱	۱/۰۲ ± ۰/۳۳	کراتینین (میلی‌گرم/لیتر)	
۰/۱۹۰	۱/۱۵ ± ۰/۶۶	۱/۳۸ ± ۰/۸۵	بیلی‌روبین (میلی‌گرم/لیتر)	
۰/۰۸۰	۱۱/۸۹ ± ۲/۶۲	۱۲/۷۶ ± ۱/۴۶	GCS	
۰/۹۰۰	۴/۰۰ ± ۲/۲۶	۴/۰۶ ± ۱/۹۸	SOFA score	
۰/۲۳۰	۱۰/۲۲ ± ۴/۲۰	۹/۱۵ ± ۳/۳۸	APACHE II score	
۰/۲۷۰	۱۰/۰۹ ± ۲/۱۰	۷/۲۹ ± ۱/۷۰	مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
۰/۶۳۰	۳۳ (۵۵/۹)	۲۶ (۴۴/۱)	زیر ۵۰ سال	سن
	۱۳ (۶۱/۹)	۸ (۳۸/۱)	۵۰ سال و بیشتر	
۰/۷۶۰	۵ (۶۲/۵)	۳ (۳۷/۵)	زن	جنس
	۴۱ (۵۶/۹)	۳۱ (۴۳/۱)	مرد	
۰/۲۲۰	۲۴ (۶۴/۹)	۱۳ (۳۵/۱)	خیر	نیاز به تهویه‌ی مکانیکی
	۲۲ (۵۱/۲)	۲۱ (۴۸/۸)	بلی	

ABG: Arterial blood gas; TNF: Tumor necrosis factor; GCS: Glasgow coma scale; SOFA: Sogoutia organ failure assessment; APACHE II: Acute Physiology & Chronic Health Evaluation-II

پلاکت، pH، PaO₂/FiO₂، سطح بیلی‌روبین، GCS، نمره‌ی SOFA و نمره‌ی APACHE II در دو گروه زنده و فوت شده اختلاف معنی‌داری داشت.

در جدول ۳، توزیع متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی بر حسب مرگ و میر بیماران آمده است. بر حسب این جدول، نیاز به ونتیلاسیون، تعداد تنفس، سرعت رسوب اریتروسیتی، لکوسیت،

جدول ۲. همبستگی بین سطح سرمی منیزیم و سایر متغیرهای مورد بررسی

متغیر	منیزیم	سدیم	پلاتین	بیلی روبین	مدت زمان ونتیلاسیون
منیزیم	۱	-۰/۳۰۷ ^{**}	۰/۳۶۶ ^{**}	۰/۳۴۳ ^{**}	-۰/۴۴۳ ^{**}
همبستگی Pearson					
مقدار P (معنی داری دوطرفه)		۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۰۳
تعداد	۸۰	۸۰	۸۰	۸۰	۴۳
سدیم	-۰/۳۰۷ ^{**}	۱	-۰/۱۹۰	-۰/۰۶۴	۰/۱۶۴
همبستگی Pearson					
مقدار P (معنی داری دوطرفه)	۰/۰۰۶		۰/۰۹۱	۰/۵۷۵	۰/۲۹۴
تعداد	۸۰	۸۰	۸۰	۸۰	۴۳
پلاتین	۰/۳۶۶ ^{**}	-۰/۱۹۰	۱	۰/۵۳۹ ^{**}	-۰/۳۶۳*
همبستگی Pearson					
مقدار P (معنی داری دوطرفه)	۰/۰۰۱	۰/۰۹۱		< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۷
تعداد	۸۰	۸۰	۸۰	۸۰	۴۳
بیلی روبین	۰/۳۴۳ ^{**}	-۰/۰۶۴	۰/۵۳۹ ^{**}	۱	-۰/۳۲۴ [*]
همبستگی Pearson					
مقدار P (معنی داری دوطرفه)	۰/۰۰۲	۰/۵۷۵	< ۰/۰۰۱		۰/۰۳۴
تعداد	۸۰	۸۰	۸۰	۸۰	۴۳
مدت زمان ونتیلاسیون	-۰/۴۴۳ ^{**}	۰/۱۶۴	-۰/۳۶۳ [*]	-۰/۳۲۴ [*]	۱
همبستگی Pearson					
مقدار P (معنی داری دوطرفه)	۰/۰۰۳	۰/۲۹۴	۰/۰۱۷	۰/۰۳۴	
تعداد	۴۳	۴۳	۴۳	۴۳	۴۳

^{**} همبستگی در سطح ۰/۰۱ معنی دار می باشد (معنی داری دوطرفه).

* همبستگی در سطح ۰/۰۵ معنی دار می باشد (معنی داری دوطرفه).

از سوی دیگر، برخی پارامترهای حیاتی از جمله مدت زمان تهویه مکانیکی، سطح پلاکت خون و سطح سدیم و پتاسیم در دو گروه با سطح منیزیم پایین و طبیعی، اختلاف معنی داری داشتند؛ به طوری که بیماران دچار کمبود منیزیم، مدت زمان تهویه مکانیکی بیشتر، سطح ایتنرلوکین ۱ پایین تر و سطح سدیم و پتاسیم بالاتر داشتند. تا کنون چندین مطالعه نقش پیش بینی کننده ی کمبود منیزیم در مدت زمان بستری بیماران در بخش مراقبت های ویژه، نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی، مدت زمان نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و میزان مرگ و میر بیماران را نشان داده اند (۱۱-۱۰).

همچنین، مطالعات اندکی در رابطه با نقش کمبود این عنصر در فرایند التهاب در دسترس می باشد. در مطالعه ای انجام شده توسط Maier و همکاران بر روی سلول های اندوتلیوم در آزمایشگاه، مشخص شد که غلظت پایین منیزیم، پاسخ های التهابی را با اثر بر روی تکثیر اندوتلیوم به علت تنظیم سیتوکاین های پیش التهابی، ایتنرلوکین ۱ و Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (Svcam-1) تحت تأثیر قرار می دهد (۱۳). در مطالعه ای Guerrero-Romero و Rodriguez-Moran، مشخص گردید که افزایش پروتئین واکنشی C و TNF- α در بیماران سندرم متابولیک به طور مشخصی با کمبود منیزیم در ارتباط بوده است (۱۴)؛ البته در مطالعه ای حاضر چنین نتیجه ای به دست نیامد.

بحث

منیزیم، یکی از چهار کاتیون اصلی بدن انسان و دومین کاتیون مهم داخل سلولی است. این کاتیون، هزاران سیستم آنزیمی را تنظیم می کند و نقش مهمی در ذخیره و انتقال و به کارگیری و مصرف انرژی دارد و همچنین، تنظیم بسیاری از فرایندهای داخل سلولی و غشای سلولی را بر عهده دارد و به عنوان عامل مشترک لازم برای Adenosine triphosphatase (ATPase) عمل می کند (۱۲-۱۰).

کمبود این عنصر باعث ضعف، ترمور، فاسیکولاسیون عضلات، آریتمی های بطنی و دهلیزی، ضعف عضلات تنفسی و اسکلتی، برونکواسپاسم، تنگی، تشنج و تغییرات الکترولیتی مثل کاهش سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفات می شود (۱۲، ۱۰). بنابراین، با توجه به نقش مهم منیزیم در تنظیم اعمال حیاتی مختلف، احتمال می رود بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت های ویژه که با انواع اختلالات همودینامیک، الکترولیت، گازهای خونی و ... مواجه هستند، در صورت کاهش منیزیم، بیشتر مستعد اختلالات مختلف بروز عفونت بیمارستانی و مرگ و میر هستند. از این رو، مطالعه ای حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح سرمی منیزیم بیماران مولتیپل تروما در بدو ورود به بخش مراقبت های ویژه با عوامل التهابی و مرگ و میر بیماران انجام شد.

برابر نتایج مطالعه ای حاضر، از ۸۰ بیمار بستری در بخش مراقبت های ویژه مورد بررسی، ۵۷/۵ درصد دچار کمبود منیزیم بودند و

جدول ۳. توزیع متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی بر حسب وضعیت مرگ و میر

مقدار P	وضعیت مرگ و میر		تقسیم‌بندی	متغیر
	فوت شده	زنده		
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
۰/۲۱۰	۸/۵۰ ± ۲/۵۲	۶/۷۰ ± ۴/۱۹	مدت تهویه‌ی مکانیکی (روز)	نیاز به تهویه‌ی مکانیکی
/۱۲۰	۳۷/۶۴ ± ۰/۸۸	۳۷/۳۵ ± ۰/۴۹	درجه‌ی حرارت (سانتی‌گراد)	همودینامیک
۰/۱۵۰	۹۵/۸۰ ± ۱۰/۷۶	۹۱/۰۹ ± ۹/۳۰	ضربان قلب در دقیقه	
۰/۰۰۱	۲۶/۴۰ ± ۲/۶۰	۲۲/۲ ± ۳/۷۰	تنفس در دقیقه	
۰/۱۴۰	۹۲/۰۰ ± ۱۰/۱۰	۸۷/۲۹ ± ۹/۴۰	فشار متوسط (میلی‌متر جیوه)	
۰/۰۱۲	۱۳/۷۰ ± ۱۰/۵۰	۳۳/۹ ± ۲۴/۳۰	سرعت رسوب اریتروسیتی (میلی‌متر/ساعت)	عوامل التهابی
۰/۳۴۰	۴۸/۶۰ ± ۱۹/۶۰	۵۴/۴۰ ± ۱۷/۸۰	پروتئین واکنشی C	
۰/۰۳۸	۲۰/۹۸ ± ۵/۸۷	۱۶/۹۰ ± ۵/۷۱	لکوسیت (در هر میلی‌متر مکعب خون)	
۰/۱۵۰	۳۴/۷۰ ± ۶/۳۰	۳۷/۷۰ ± ۶/۰۸	هما توکریت	
< ۰/۰۰۱	۱۳۸/۴۰ ± ۳۴/۶۰	۲۶۷/۱۰ ± ۹۱/۲۰	پلاکت (در هر میلی‌متر مکعب خون)	
۰/۵۴۰	۲۲/۳۰ ± ۶/۵۰	۳۳/۳۰ ± ۶/۸۰	اینترلوکین ۱	
۰/۶۰۰	۱۳۱/۷۰ ± ۵۰/۳۰	۱۶۴/۵۰ ± ۲۲/۴۰	اینترلوکین ۶	
۰/۴۹۰	۳۰۲/۱۳ ± ۱۱۱/۴۰	۳۸۹/۴۱ ± ۴۵/۱۶	اینترلوکین ۳۳	
۰/۹۵	۸۱۶/۸۰ ± ۱۱۳/۰۰	۷۹۷/۹۰ ± ۱۰۵/۰۰	TNF	
۰/۰۰۲	۷/۲۴ ± ۰/۰۷	۷/۳۳ ± ۰/۰۹	pH	ABG
۰/۰۹۰	۱۷/۷۰ ± ۲/۷۰	۱۹/۹۰ ± ۳/۹۰	بی‌کربنات	
۰/۴۱۰	۴۰/۶۰ ± ۵/۴۰	۳۸/۰۰ ± ۹/۵۰	فشار دی‌اکسید کربن	
< ۰/۰۰۱	۲۱۱/۵۰ ± ۷۳/۰۰	۳۳۱/۷۰ ± ۷۴/۸۰	PaO ₂ /FiO ₂	
۰/۲۶۰	۱۳۹/۲۰ ± ۳/۷۰	۱۳۷/۸۰ ± ۳/۶۰	سدیم (میلی‌مول/لیتر)	سایر متغیرها
۰/۹۱۰	۳/۷۹ ± ۰/۱۱	۳/۷۷ ± ۰/۴۵	پتاسیم (میلی‌مول/لیتر)	
۰/۸۵۰	۱/۶۷ ± ۰/۲۶	۱/۶۹ ± ۰/۳۴	منیزیم (میلی‌مول/لیتر)	
۰/۴۳۰	۱/۰۸ ± ۰/۳۳	۰/۹۹ ± ۰/۳۲	کراتینین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	
۰/۰۴۴	۰/۸۰ ± ۰/۲۸	۱/۳۱ ± ۰/۷۸	بیلی‌روبین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	
< ۰/۰۰۱	۸/۱۰ ± ۱/۶	۱۲/۸۶ ± ۱/۵۸	GCS	
< ۰/۰۰۱	۷/۰۰ ± ۱/۰۵	۳/۶۰ ± ۱/۹	SOFA score	
< ۰/۰۰۱	۱۴/۴ ± ۳/۸۶	۹/۱۰ ± ۳/۴۳	APACHE II score	
۰/۸۶۰	۹/۵۰ ± ۰/۵۳	۸/۸۰ ± ۱/۴۰	مدت بستری در بخش مراقبت‌های ویژه	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
۰/۰۷۰	۵ (۵۰/۰)	۵۴ (۷۷/۱)	زیر ۵۰ سال	سن
	۵ (۵۰/۰)	۱۶ (۲۲/۹)	۵۰ سال و بیشتر	
۰/۵۹۰	۰ (۰)	۸ (۱۱/۴)	زن	جنس
	۱۰ (۱۰۰)	۶۲ (۸۸/۶)	مرد	
۰/۰۰۱	۰ (۰)	۳۷ (۵۲/۹)	خیر	نیاز به تهویه‌ی مکانیکی
	۱۰ (۱۰۰)	۳۳ (۴۷/۱)	بلی	

ABG: Arterial blood gas; TNF: Tumor necrosis factor; GCS: Glasgow coma scale; SOFA: Seguentia organ failure assessment; APACHE II: Acute Physiology & Chronic Health Evaluation-II

C. TNF و چندین عامل دیگر مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط سطح منیزیم دریافتی با پروتئین واکنشی C اثبات گردید (۱۵).

در مطالعه‌ی Song و همکاران بر روی زنان سالم، ارتباط سطح منیزیم دریافتی از غذا با عوامل التهابی اینترلوکین ۶ و پروتئین واکنشی

سرعت رسوب اریتروسیته، لکوسیت، پلاکت، $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pH، سطح بیلی‌روبین، Glasgow coma scale (GCS)، نمره‌ی SOFA و نمره‌ی APACHE II در دو گروه زنده و فوت شده اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که سطح سرعت رسوب اریتروسیته، پلاکت، $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pH، بیلی‌روبین و GCS در بیماران فوت شده، پایین‌تر از بیماران زنده بود و در مقابل، بیماران فوت شده لکوسیت، نمره‌ی SOFA و نمره‌ی APACHE II بالاتری داشتند.

سطح سرمی منیزیم با مرگ و میر بیماران مولتیپل تروما ارتباط معنی‌داری نداشت، اما مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی، سطح پلاکت، ایترولوکین ۱، سطح سرمی سدیم و سطح سرمی پتاسیم در دو گروه با سطح منیزیم پایین و طبیعی اختلاف معنی‌داری داشت. در عین حال، علاوه بر منیزیم، عوامل احتمالی دیگری نیز در مرگ و میر بیماران دخیل هستند که عوامل التهابی مثل سرعت رسوب اریتروسیته و لکوسیت از جمله‌ی آن‌ها می‌باشد. بالا بودن عوامل التهابی می‌تواند احتمال وجود عفونت را در بیماران مطرح نماید و سطح پایین منیزیم از جمله عوامل مستعد کننده‌ی ابتلا به عفونت است. از این رو، ضمن توصیه به مطالعات بیشتر، پیشنهاد می‌گردد بیماران مولتیپل تروما از نظر سطح سرمی منیزیم مورد بررسی قرار گیرند و در صورت تأیید نیاز به تجویز مکمل منیزیم، در این خصوص اقدام گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی ۲۹۴۰۶۸ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام رسید. از این‌رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

در طی مطالعه‌ی حاضر، ۱۲/۵ درصد بیماران فوت کردند که میانگین سطح سرمی منیزیم در بیماران فوت شده، 0.34 ± 1.69 و در بیماران زنده، 0.26 ± 1.67 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

در مطالعه‌ی Dabbagh و همکاران، ۷۱ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مورد مطالعه قرار گرفتند که سطح سرمی منیزیم در این بیماران، 0.78 ± 0.78 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و ۳۹/۴ درصد بیماران، دچار کمبود منیزیم بودند. در این مطالعه، میزان مرگ و میر در بیمارانی که روزانه کمتر از ۱ گرم در روز مکمل منیزیم دریافت می‌کردند، به طور معنی‌داری بالاتر از بیمارانی بود که منیزیم دریافتی آن‌ها بیش از ۱ گرم در روز بود (۱۶).

Zafar و همکاران در مطالعه‌ای، ۷۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را از نظر سطح سرمی منیزیم در روزهای اول و چهارم بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مورد مطالعه و بررسی قرار دادند و سطح سرمی منیزیم بیماران را در بدو ورود به بخش مراقبت‌های ویژه و در روز چهارم مورد اندازه‌گیری قرار دادند. در این مطالعه، بیماران بر حسب سطح سرمی منیزیم به دو گروه با سطح منیزیم طبیعی و سطح منیزیم پایین تقسیم شدند که میزان مرگ و میر و همچنین، بروز هیپوکالمی، هیپوناترمی، هیپوکلسیمی و هیپوفسفاتی در گروه سطح منیزیم پایین، به طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۷).

Kumar و همکاران، در مطالعه‌ای سطح سرمی منیزیم را در ۶۵۱ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه‌گیری و بیماران را به دو دسته با سطح منیزیم طبیعی و پایین تقسیم کردند. مقایسه‌ی این دو گروه نشان داد که میزان مرگ و میر در بیماران با سطح منیزیم پایین، بسیار بیشتر از بیماران با منیزیم طبیعی بوده است (۱۸).
بر حسب نتایج مطالعه‌ی حاضر، نیاز به ونتیلاسیون، تعداد تنفس،

References

- Reinhart RA, Desbiens NA. Hypomagnesemia in patients entering the ICU. Crit Care Med 1985; 13(6): 506-7.
- Chernow B, Bamberger S, Stoiko M, Vadnais M, Mills S, Hoellerich V, et al. Hypomagnesemia in patients in postoperative intensive care. Chest 1989; 95(2): 391-7.
- Guerin C, Cousin C, Mignot F, Manchon M, Fournier G. Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. Intensive Care Med 1996; 22(8): 724-7.
- Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. Anesthesiology 1996; 84(2): 340-7.
- Fanning WJ, Thomas CS Jr, Roach A, Tomichek R, Alford WC, Stoney WS, Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1991; 52(3): 529-33.
- Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. Anesth Analg 1998; 87(1): 206-10.
- Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. JAMA 1990; 263(22): 3063-4.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 1985; 202(6): 685-93.
- Limaye CS, Londhey VA, Nadkarni MY, Borges NE. Hypomagnesemia in critically ill medical patients. J Assoc Physicians India 2011; 59: 19-22.

11. Safavi M, Honarmand A. Admission hypomagnesemia-impact on mortality or morbidity in critically ill patients. *Middle East J Anaesthesiol* 2007; 19(3): 645-60.
12. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? *Am J Clin Pathol* 2000; 114(5): 688-95.
13. Maier JA, Malpuech-Brugere C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689(1): 13-21.
14. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 471-6.
15. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(4): 1068-74.
16. Dabbagh OC, Aldawood AS, Arabi YM, Lone NA, Brits R, Pillay M. Magnesium supplementation and the potential association with mortality rates among critically ill non-cardiac patients. *Saudi Med J* 2006; 27(6): 821-5.
17. Zafar MS, Wani JI, Karim R, Mir MM, Koul PA. Significance of serum magnesium levels in critically ill-patients. *Int J Appl Basic Med Res* 2014; 4(1): 34-7.
18. Kumar S, Honmode A, Jain S, Bhagat V. Does magnesium matter in patients of Medical Intensive Care Unit: A study in rural Central India. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19(7): 379-83.

Evaluating the Relationship of Serum Level of Magnesium at Arrival to Intensive Care Unit and Mortality Rate and Inflammatory Factors in Patients with Multiple Trauma

Saeed Abbasi¹, Azim Honarmand¹, Soheila Masoudi², Sayyed Amirhossein Mohsenzadeh²

Original Article

Abstract

Background: Microelements deficiency in patients with multiple trauma in intensive care units are very important and can lead to severe complications and increased mortality and morbidity rates in these patients. Magnesium has various roles in the body but a few studies demonstrated its relationship with inflammatory factors and their impact on mortality rate in critically ill patients. This study was conducted to evaluate the relation of serum level of magnesium at arrival to intensive care unit and inflammatory factors and mortality rate in patients with multiple trauma.

Methods: 80 patients multiple with trauma hospitalized in intensive care unit of Alzahra hospital, Isfahan, Iran, aged 16 to 85 years were included. Serum levels of magnesium, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin 1 (IL1), interleukin 33 (IL33), and interleukin 6 (IL6) were measured. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were calculated for each patient. Pearson's correlation test was used to analysis the relationship between these variables and serum level of magnesium.

Findings: All 80 patients were included in final analysis. Mean magnesium level was 33.0 ± 69.1 mg/dl; 46 and 34 patients (57.5 and 42.5 percents) had low and normal levels of magnesium, respectively. Pearson's correlation test showed lower levels of IL1 and higher levels of platelet, and serum sodium and potassium and bilirubin and longer duration of ventilation in hypomagnesemic patients.

Conclusion: There is significant relationship between serum levels of IL1, sodium, bilirubin, and platelet, and duration of ventilation with serum level of magnesium and no relationship between and mortality rate of patients with multiple trauma and serum level of magnesium.

Keywords: Magnesium, Critically ill patient, Mortality, Inflammatory factors

Citation: Abbasi S, Honarmand A, Masoudi S, Mohsenzadeh SA. Evaluating the Relationship of Serum Level of Magnesium at Arrival to Intensive Care Unit and Mortality Rate and Inflammatory Factors in Patients with Multiple Trauma. J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 919-26.

1- Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine AND Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Soheilha Masoudi, Email: saba.17302@yahoo.com

تأثیر تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر

سمیه احمدی^۱، مهدی کارگرفرد^۲، حجت‌اله علایی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تحقیقات متعددی بیان می‌دارد که عوامل گوناگونی نظیر ورزش، بر ایجاد و استمرار اعتیاد تأثیر به‌سزایی دارند. کاربرد ورزش با نوع و مدت زمان‌های مختلف، اثرات متفاوتی را نشان داده است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر تأثیر ۴ هفته تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی ارزیابی شد.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۲۴ رت نر نژاد ویستار انجام شد که به ۴ گروه سالی، مورفین، سالی، ورزش و مورفین-ورزش تقسیم شدند. ابتدا موش‌ها آموزش داده شدند تا با فشار دادن پدال دستگاه خود تزریقی، غذا دریافت کنند. پس از بی‌هوشی، ورید ژوگولار کانوله شد. رت‌ها بعد از بهبودی، هر روز دو ساعت به مدت ۱۱ روز داخل دستگاه قرار داده شدند که ۶ روز اول با محدودیت غذا و ۵ روز آخر بدون محدودیت غذا بود. گروه‌های ورزش قبل از جراحی به مدت ۴ هفته روی تردمیل دویدند. در پایان، تعداد پدال‌های فشار داده شده ثبت و ارزیابی شد. سپس، در روز یازدهم علایم ترک اعتیاد اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری در علایم ترک و تعداد پدال‌های فعال در گروه‌های مختلف وجود داشت ($P < 0.05$)، اما در تعداد پدال‌های غیر فعال بین گروه‌ها، اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی می‌تواند از میزان تمایل به مصرف مورفین جلوگیری کند و علایم ترک را کاهش دهد. با توجه به این که سیستم دوپامین در اعتیاد نقش مهمی دارد، احتمال می‌رود ورزش از این طریق اثرات خود را اعمال کرده باشد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، تمایل به مورفین، موش صحرایی

ارجاع: احمدی سمیه، کارگرفرد مهدی، علایی حجت‌اله. تأثیر تمرین هوازی بر تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۳۲-۹۲۷

مقدمه

سیستم پاداش مغز است و به طور تقریبی، تمام مواد اعتیادآور از طریق تغییر در سیستم دوپامینرژیک و گلوتاماترژیک ایجاد می‌گردد. در هنگام ترک اعتیاد، افزایش ترشح گلوتامات و دوپامین، باعث بروز علایم سندرم ترک می‌شود (۱). دوپامین، مهم‌ترین ماده‌ای است که بر سیستم پاداش تأثیر دارد و می‌توان گفت که اصلی‌ترین عامل در ایجاد لذت و سرخوشی توسط این سیستم به وجود می‌آید. بیشترین غلظت این ماده، توسط سیستم دوپامینرژیک آزادسازی می‌شود و اغلب داروهای اعتیادآور، با افزایش سطح دوپامین در مغز موجب اعتیاد می‌شوند (۲). گزارش‌های بسیاری در رابطه با نقش درمانی ورزش در معالجه و حتی پیش‌گیری از بسیاری بیماری‌ها، از درمان افسردگی تا بهبود حافظه در بیماران مبتلا به آلزایمر، ارائه شده است. بیشتر پژوهش‌ها در این زمینه، بر روی تمرین بدنی دویدن تمرکز دارند (۳). ورزش اثرات ضد

اعتیاد، یکی از معضلات و نگرانی‌های عمده‌ی جهان امروز است (۴). امروزه، پژوهشگران اعتیاد را یک بیماری با تغییرات مولکولی و فیزیولوژیک توصیف می‌کنند که عوامل متعددی از جمله عوامل ژنتیک و فیزیولوژیک و نیز عوامل محیطی در آن سهیم هستند (۵). مکانیسم دقیق وابستگی به مواد مخدر و سندرم قطع مصرف، هنوز به درستی شناخته نشده است. در دهه‌ی اخیر، مطالعات وسیع الکتروفیزیولوژی و نوروسایکولوژی مؤید این نظریه است که نوروترانسمیترهای متعددی در ایجاد سیستم‌های رفتارهای پاداشی، دخالت دارند، که از آن جمله می‌توان سیستم‌های دوپامینرژیک، گابائترژیک، گلوتاماترژیک، سروتونرژیک، آدرنرژیک و پپتیدهای اوپیوئیدی آندوژن را نام برد (۶). تحقیقات نشان می‌دهد که دوپامین، میانجی عصبی اصلی در

۱- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مهدی کارگرفرد

هفته آشناسازی با تردمیل وارد شیوه‌نامه‌ی اصلی شدند. شیوه‌نامه شامل دویدن روی تردمیل با رعایت اصل اضافه بار، ۵ روز در هفته از مدت ۱۰ دقیقه به ۵۰ دقیقه و سرعت تمرین از ۵ به ۲۰ متر/دقیقه رسید و به مدت ۴ هفته به طول انجامید (۱۱).

سپس، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات ۱۰ درصد با دز ۴۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی، شکاف کوچکی در ناحیه‌ی گردن ایجاد و انتهای کاتتر داخل ورید ژوگولار خارجی در سمت راست ایجاد شد و طرف دیگر، کاتتر از پشت گردن خارج شد و در نهایت، سر کاتتر وریدی با استفاده از سیمان دندان پزشکی روی سر حیوان تثبیت شد (۱۳-۱۲، ۱۰). جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمامی حیوانات جنتامایسین و سفازولین به ترتیب به مقادیر ۲۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت عضلانی تزریق شد و پس از به هوش آمدن به قفس‌های انفرادی منتقل گردیدند (۱۲).

بعد از بهبودی، حیوان به مدت ۲۴ ساعت گرسنه نگه داشته شد. سپس، داخل دستگاه خود تزریقی به مدت ۱۱ روز قرار داده شد (۱۳). در پایان، تعداد پدال‌های فعال و غیر فعال که به وسیله‌ی رایانه ثبت شده بود، در هر گروه و بین گروه‌های مختلف، مقایسه شد (۱۴). لازم است اشاره شود که تعداد پدال فعال، بیانگر میزان تمایل به مصرف مورفین می‌باشد.

در پایان روز یازدهم، از آزمایش نالوکسان (Naloxan-HCL) شرکت تولید دارو استفاده شد. هر حیوان، ۰/۴ میلی‌گرم/میلی‌لیتر نالوکسان به صورت درون صفاقی دریافت کرد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه، علائم ترک اعتیاد ارزیابی شد (۱۵). این علائم، شامل تعداد ایستادن روی دو پا، خاراندن بدن، دفع مدفوع، دندان قروچه و پریدن بود (۱۰).

میانگین تعداد پدال‌های فعال در هر گروه از طریق آزمون Paired t مقایسه گردید. تعداد پدال‌های فعال و غیر فعال در بین گروه‌ها در طی ۱۱ روز از طریق آزمون Repeated measure ANOVA مقایسه شد. علائم ترک اعتیاد با روش آماری One-way ANOVA، تحلیل و در صورت معنی‌داری، از آزمون Tukey استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری تلقی گردید و داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار نشان داده شدند.

یافته‌ها

تمرین هوازی در تمایل به مصرف مورفین مؤثر بود و به دنبال آن، علائم ترک را کاهش می‌داد؛ به طوری که در گروه سالیین، تعداد پدال‌های فعال ۵ روز آخر در مقایسه با ۶ روز به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/001$). همچنین، در گروه سالیین- ورزش بعد از ۴ هفته تمرین هوازی، کاهش معنی‌داری در تعداد پدال‌های فعال در ۵ روز آخر در مقایسه با ۶ روز اول مشاهده شد ($P < 0/010$)؛ اما در گروه مورفین، به طور معنی‌داری تعداد پدال‌های فعال ۵ روز آخر به

درد و گرایش به مواد اعتیادآور را کاهش می‌دهد. این فرضیه ارایه شده است که ورزش، باعث کاهش عملکرد مواد اعتیادآور در نتیجه‌ی گسترش تحمل متقابل بین مواد مخدر درون‌زا در هنگام ورزش و مواد مخدر با منشأ خارجی منتشر شده می‌شود (۷). همچنین، ورزش طولانی مدت و منظم، می‌تواند سیستم اپیوئیدی مرکزی را فعال کند و موجب تحریک رهایی اپیوئیدی درون‌زا و افزایش آستانه‌ی درد در انسان و هم در جانوران گردد (۸) و می‌تواند میزان آزادسازی بسیاری از نوروترانسمیترها نظیر دوپامین، گلوتامات، استیل‌کولین، سروتونین و اپیوئیدهای اندوژن را در مغز تغییر دهد (۹، ۶).

البته بیشتر تحقیقات، تأثیر ورزش منظم طولانی مدت و یا کوتاه مدت را بر روی خود تجویزی انواع مواد مخدر و علائم ترک مورد بررسی قرار داده‌اند، اما تحقیقات اندکی تأثیر تمرین هوازی میان مدت را بر روی تمایل به مصرف مورفین و به دنبال آن علائم ترک بررسی کرده‌اند. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر اثر ۴ هفته تمرین هوازی بر روی تمایل به مصرف مورفین در موش صحرایی نر بررسی شد.

روش‌ها

این تحقیق تجربی بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم انجام گرفت. حیوانات در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی انیستیتو پاستور کرج تکثیر و به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتقل شدند و با شرایط محیطی مطابقت یافتند. حیوانات در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۷۰-۴۰ درصد و چرخه‌ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با غذا و آب کافی در لانه‌ی حیوانات نگهداری و به ۴ گروه شش‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱- گروه سالیین: در این گروه، حیوانات به جای مورفین به وسیله‌ی پمپ دستگاه خود تزریقی، ۰/۱ میلی‌لیتر سالیین با هر پدال دریافت نمودند.

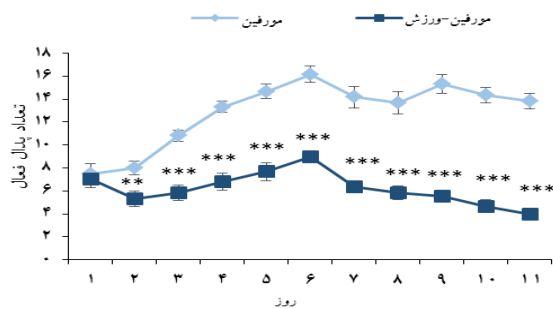
۲- گروه مورفین: در این گروه، حیوانات ۰/۱ میلی‌لیتر مورفین با غلظت ۵ میلی‌گرم با هر پدال دریافت نمودند.

۳- گروه سالیین- ورزش: در این گروه، ابتدا حیوانات به مدت ۴ هفته روی تردمیل دویدند، سپس، در ۱۱ روز پایانی مطابق با گروه ۱، سالیین دریافت کردند.

۴- گروه مورفین- ورزش: در این گروه، ابتدا حیوانات مطابق گروه ۳ ورزش نمودند، سپس مطابق با گروه ۲ مورفین دریافت کردند.

برای انجام فعالیت هوازی، از دستگاه تردمیل استفاده شد؛ به طوری که حیوانات گروه سالیین و مورفین طی دوره‌ی آزمایش، یک روز در میان ۱۰ دقیقه بر روی تردمیل خاموش قرار گرفتند تا همه‌ی گروه‌ها تحت شرایط یکسان قرار بگیرند (۱۰). گروه‌های ورزش بعد از یک

از سوی دیگر، تعداد پدال‌های فعال در گروه مورفین- ورزش، از گروه مورفین در تمام روزها به جز روز اول، به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0/010$ و $P < 0/001$) که نشان می‌دهد تمرین هوازی، تمایل به مصرف مورفین را به طور چشمگیری کاهش داده است (شکل ۳).



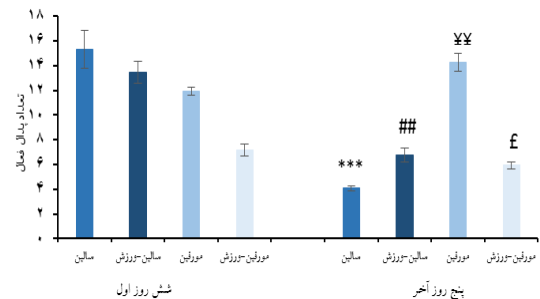
شکل ۳. مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال بین گروه‌های مورفین و مورفین- ورزش در طی ۱۱ روز ($n = 6$): $^{**} P < 0/010$ در مقایسه با گروه مورفین؛ $^{***} P < 0/001$ در مقایسه با گروه مورفین

در مقایسه‌ی علائم ترک بین دو گروه سالین و سالین- ورزش اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما در گروه مورفین، همه‌ی علائم ترک افزایش یافت و در مقایسه با دو گروه سالین و سالین- ورزش، این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/050$). در گروه مورفین- ورزش، تمام علائم به جز پرش نسبت به گروه مورفین، به طور معنی‌داری کاهش داشت ($P < 0/050$ و $P < 0/010$) که نشان می‌دهد، تمرین هوازی، علائم ترک را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است (جدول ۱).

بحث

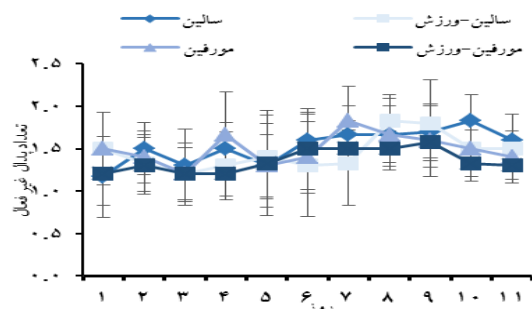
مطالعات قبلی از خود تزریقی به عنوان مدلی برای بررسی میزان تمایل به مصرف مورفین استفاده کرده‌اند (۱۶، ۱۰). در این مطالعه نیز

نسبت ۶ روز اول، بیشتر بود ($P < 0/010$). در گروه مورفین- ورزش، تعداد پدال‌های فعال در ۵ روز آخر نسبت به روزهای اول کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/050$) (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی تعداد پدال‌های فعال در ۵ روز آخر در مقایسه با ۶ روز اول در هر گروه ($n = 6$): $^{***} P < 0/001$ ؛ $^{##} P < 0/010$ در گروه سالین؛ $^{*} P < 0/050$ در گروه سالین- ورزش؛ $^{**} P < 0/010$ ؛ $^{*} P < 0/050$ در گروه مورفین- ورزش

در مقایسه‌ی تعداد پدال‌های غیر فعال بین گروه‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه‌ی تعداد پدال‌های غیر فعال بین گروه‌های مختلف در طی ۱۱ روز ($n = 6$)؛ اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد.

جدول ۱. مقایسه‌ی علائم ترک در گروه‌های مختلف

علائم	گروه	سالین	سالین- ورزش	مورفین	مورفین- ورزش
ایستادن روی دو پا	۷/۸۳ ± ۰/۳۰	۷/۶۰ ± ۰/۴۰	۲۸/۰۰ ± ۰/۹۰ ^{***††}	۸/۰۰ ± ۰/۷۰ ^{##}	
خاراندن بدن	۴/۳۳ ± ۰/۸۰	۱۵/۰۰ ± ۰/۷۰	۱۹/۵۰ ± ۰/۴۰ ^{*†}	۵/۰۰ ± ۰/۲۰ [†]	
دفع مدفوع	۱/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۸۰ ± ۰/۱۰	۳/۱۰ ± ۰/۱۰ ^{**†}	۱/۶۰ ± ۰/۲۰ [†]	
دندان قروچه	۲۸/۱۰ ± ۰/۳۰	۲۶/۳۰ ± ۰/۸۰	۴۳/۶۰ ± ۱/۰۰ ^{*†}	۱۰/۰۰ ± ۰/۰۰ ^{##}	
پرش	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۶۰ ± ۰/۲۰ ^{**†}	۰/۲۰ ± ۰/۳۰	

$^{*} P < 0/050$ ؛ $^{**} P < 0/010$ ؛ $^{***} P < 0/001$ در مقایسه با گروه سالین؛ $^{†} P < 0/050$ ؛ $^{††} P < 0/010$ ؛ $^{†††} P < 0/001$ در مقایسه با گروه سالین- ورزش؛ $^{#} P < 0/050$ ؛ $^{##} P < 0/010$ ؛ $^{###} P < 0/001$ در مقایسه با گروه مورفین

می‌دهد. بنابراین، کاهش علائم ترک در تحقیق حاضر، پس از ۴ هفته تمرین هوازی با این نتایج همخوانی دارد.

شماری از تحقیقات نشان داده‌اند که میزان و سطح مغزی نوروترانسمیترهای متعددی از جمله دوپامین در هنگام ورزش تغییر می‌کند (۱۳). سیستم دوپامینرژیک در ایجاد علائم ترک مورفین (۱۶)، وابستگی مورفین و همچنین، در ایجاد پاسخ‌های پاداش، تقویت و نیز دخالت آن در سوء مصرف دارو در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۲۱-۲۲). Fontes-Ribeiro و همکاران، در تحقیق خود به این نکته اشاره داشتند که ورزش منظم و هوازی روی تردمیل به مدت ۸ هفته، با سوء مصرف دارو هم‌پوشانی دارد و این امر، به دلیل تأثیر ورزش بر روی سیستم دوپامینرژیک است (۲۳). بنابراین، نتایج این تحقیق همراه با نتایج مطالعات قبلی، به تأثیر احتمالی تمرین هوازی بر جلوگیری از میزان تمایل به مصرف مورفین و کاهش علائم ترک اشاره دارد و با توجه به این که سیستم دوپامینرژیک در اعتیاد و سیستم پاداش نقش مهمی دارد، شاید تمرین هوازی از این طریق، اثرات خود را اعمال کرده است و می‌تواند به عنوان یک عامل کمک‌کننده ارزشمند در درمان و بهبود وضعیت افراد معتاد مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش، با مساعدت و یاری گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسید. بدین‌وسیله، صمیمانه از حمایت‌های مادی و معنوی دانشکده‌ی پزشکی و نیز سرکار خانم دکتر راداحمدی و سرکار خانم علیزاده قدردانی می‌شود.

از این مدل برای بررسی تمایل به مصرف مورفین استفاده شد. یافته‌های به دست آمده نشان داد که ورزش هوازی، توانسته است با کاهش تعداد پدال‌های فعال، میزان وابستگی به مصرف مورفین و به دنبال آن علائم ترک را نیز کاهش دهد؛ به طوری که تعداد پدال‌های فعال و علائم ترک به جز پرش در گروه مورفین + ورزش نسبت به گروه مورفین به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود.

شواهد نشان می‌دهد که ورزش اثرات تشویقی در رت دارد و این اثرات تشویقی، از طریق سیستم اپیوئیدی میانجی‌گری می‌شود و ورزش حداقل بعضی از همان مسیرهایی را که به وسیله‌ی مورفین و سایر اپیوئیدها فعال می‌شوند، فعال می‌سازد (۱۷، ۱۴). بنابراین، احتمال می‌رود کاهش تمایل به مصرف مورفین در اثر ورزش که در مطالعه‌ی حاضر اثبات شده است، قسمتی مربوط به فعال شدن سیستم اپیوئیدی آندوژن باشد.

البته، انواع ورزش با طول زمان متفاوت، اثرات مختلفی بر روی میزان مصرف مورفین و دیگر اپیوئیدها اعمال کرده است؛ به طوری که در تحقیقات قبلی به این نکته اشاره شده است که ورزش میان مدت در مقایسه با ورزش کوتاه مدت، در کاهش میل به مصرف مورفین مؤثرتر بوده است (۱۸، ۱۱). ضمن این که در تحقیق اثبات شده است که فعالیت روی چرخ گردان به مدت ۶ هفته، میزان مصرف کوکائین را در رت‌های نر و ماده کاهش می‌دهد (۱۹). با توجه به این که در تحقیق حاضر ۴ هفته تمرین هوازی به کار گرفته شده و میزان مصرف مورفین کاهش داشته است، نتایج تحقیق حاضر همراه با نتایج قبلی، تأیید کننده‌ی این موضوع است. گزارش‌های قبلی، بیانگر این است که دویدن روی تردمیل (۱۶) و فعالیت ورزشی شنا (۲۰، ۸)، علائم ترک را در مقایسه با گروه‌های بی‌تحرك کاهش

References

- Shirsavar MH, Amirtash AM, Jalali S, Koushan M, Keavanlou F, Seyedahmadi M. Comparing the effectiveness of rehabilitation methods with and without exercise on quality of life and self-steam addicts. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2013; 30(3): 292-301. [In Persian].
- Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78(3): 637-47.
- Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006; 26(42): 10789-95.
- Saboori A, Nasimi A, Ghaderi-Pakdel F, Shyrpoor A, Ghol A. Lidocaine Injection into the VTA and heroine self-administration in rats. *Urmia Med J* 2006; 17(2): 114-21. [In Persian].
- Alaei H, Esmaeili M, Pourshanzari A, Ramshini E, Shams Ahmar F, Alaei S. Neurophysiology of addiction. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences p. 101-2; 2011. [In Persian].
- Meeusen R, Piacentini MF, De Meirleir K. Brain microdialysis in exercise research. *Sports Med* 2001; 31(14): 965-83.
- Mathes WF, Kanarek RB. Persistent exercise attenuates nicotine- but not clonidine-induced antinociception in female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85(4): 762-8.
- Fadaei A, Miladi Gorji H, Makvand Hosseini S. Effects of regular swimming exercises on severity of naloxone- precipitated morphine withdrawal signs in rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 21(87): 54-62. [In Persian].
- McGovern MK. The effects of exercise on the brain [Online]. [cited 2005]; Available from: URL:

- <http://serendip.brynmawr.edu/bb/neuro/neuro05/web2/mmcgovern.html>
10. Sahraei H, Poorheidari G, Foadaddini M, Khoshbaten A, Asgari A, Noroozadeh A, et al. Effects of nitric oxide on morphine self-administration in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77(1): 111-6.
 11. Naderi A, Alaei H, Sharifi MR, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iran J Basic Med Sci* 2007; 9(4): 272-80. [In Persian].
 12. Yosefi M, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian AA. Effect of exercise on learning and memory in rats after intracerebroventricular injection of streptozotocin. *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(151): 1083-90. [In Persian].
 13. Salehian O, Soori R, Hasan Z. The comparative study of effects endurance and training on HSP70 levels in Mice with breast cancer tumor. *Sport Physiology* 2012; 4(15): 109-20. [In Persian].
 14. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiology* 2005; 12: 103-7.
 15. Saedi-Marghmaleki V, Alaei H, Azizi-Malekabadi H. The effect of short-term physical activity on withdrawal symptoms with or without mPFC area in male rats influenced by morphine. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(243): 997-1006. [In Persian].
 16. Sarkaki A, Mohammadian M, Panahi M, Ahangarpour A, Fakher R. Effects of forced exercise on withdrawal syndrome, brain hippocampal neural count and serum corticosterone hormone level in morphine addicted male rats. *Jundishapur Sci Med J* 2012; 11(1): 11-25. [In Persian].
 17. Esmaeili M, GanjKhani M, Melati A, Rastak S. The effect of reversible locus coeruleus (LC) on I.V self-administration of morphine and morphine withdrawal syndrome (MWS) Signs in Rats. *J Zanjan Univ Med Sci* 2007; 15(59): 9-20. [In Persian].
 18. Hosseini M, Alaei HA, Naderi A, Sharifi MR, Zahed R. Treadmill exercise reduces self-administration of morphine in male rats. *Pathophysiology* 2009; 16(1): 3-7.
 19. Smith MA, Walker KL, Cole KT, Lang KC. The effects of aerobic exercise on cocaine self-administration in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218(2): 357-69.
 20. Jalalvand A, Heidarianpour A, Almasi J. Acute effects of swimming exercise on withdrawal syndrome sign in morphine-dependent rats. *J Sabzevar Univ Med Sci* 2013; 20(3): 373-9. [In Persian].
 21. Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Sakamoto M. Effect of simple motor performance on regional dopamine release in the striatum in Parkinson disease patients and healthy subjects: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(6): 746-52.
 22. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25(4): 235-51.
 23. Fontes-Ribeiro CA, Marques E, Pereira FC, Silva AP, Macedo TR. May exercise prevent addiction? *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(1): 45-8.

The Effect of Aerobic Exercise on Tendency to Consumption of Morphine in Male Rat

Somayeh Ahmadi¹, Mehdi Kargarfard², Hojatallah Alaei³

Original Article

Abstract

Background: Several investigations have suggested that many factors affect the creation and perpetuation of morphine addiction such as exercise. Applying exercise with different lengths and types showed different effects on this addiction. This study aimed to assess the influence of four weeks of aerobic exercise on the desire to consume morphine in male rats.

Methods: This study was done on 24 male wistar rats divided into 4 equal groups of saline, morphine, saline-exercise and morphine-exercise. At first, the rats were trained to receive small pellets with pressing active lever in self-administration apparatus. Then, all animals were anaesthetized and the jugular vein was cannulated. After recovery, the animals were placed into the self-administration apparatus 2 hours a day for 11 days. The first 6-days, animals were food-restricted and the later 5 days, were without food restriction. The exercise groups ran on the treadmill for 4 weeks before surgery. Finally, the numbers of lever pressing were recorded and evaluated. After 11 days, withdrawal symptoms were measured.

Findings: The number of active lever pressing, and withdrawal symptoms were significantly difference among the groups; but there was no significant difference in number of passive lever pressing between the groups ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that probably, aerobic exercise can prevent tendency to consumption of morphine and reduce withdrawal symptoms in rats. It is possible that exercise exerts the effect on morphine addiction via the dopamine system.

Keywords: Aerobic exercise, Tendency to morphine, Rat

Citation: Ahmadi S, Kargarfard M, Alaei H. **The Effect of Aerobic Exercise on Tendency to Consumption of Morphine in Male Rat.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 927-32.

1- Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Sport Physiology, School of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Mehdi Kargarfard, Email: m.kargarfard@spr.ui.ac.ir

اثر نانوکورکومین دندروزومی بر بیان ژن CaMCA1 کدکننده‌ی متاکاسپاز در گونه‌های *Candida* و نقش احتمالی آن در ایجاد مرگ سلولی

فرزاد کتیرائی^۱، اسماعیل بابایی^۲، عادل قادری^۳، جواد اشرفی هلان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ژن‌های CaMCA1 و HSP90 در ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در سلول‌های قارچی نقش دارند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ضد قارچی نانوکورکومین دندروزومی علیه گونه‌های *Candida* و بررسی اثر این دارو بر بیان این ژن‌ها بود.

روش‌ها: حساسیت چهار گونه‌ی *Candida* به کورکومین و نانوکورکومین طبق روش CLSIM27-S4 مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه، بیان ژن‌های HSP90 و CaMCA1 در سلول‌های تیمار شده با نانوکورکومین دندروزومی با روش Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) بررسی شد.

یافته‌ها: در نانوکورکومین حداقل غلظت مهاری برای تمامی گونه‌ها ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بود به جز *Candida krusei* که این مقدار ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به دست آمد. نتایج حاصل از RT-PCR در گونه‌های *Candida albicans*، *Candida tropicalis* و *Candida parapsilosis* افزایش چشمگیر بیان ژن CaMCA1 را نشان داد، در حالی که در *Candida krusei* تغییر در بیان این ژن مشاهده نشد. بیان ژن HSP90 در دو گونه‌ی *Candida albicans* و *Candida tropicalis* کاهش نسبی یافت و در دو گونه‌ی دیگر بدون تغییر بود.

نتیجه‌گیری: نانوکورکومین در مهار رشد قارچ‌های گونه‌ی *Candida* در مقایسه با کورکومین اثرات بهتری نشان داد. این اثر ضد قارچی، از طریق القای آپوپتوز در قارچ می‌باشد و مشاهده‌ی بیان ژن‌های آپوپتوز این مکانیسم را تأیید می‌کند. در این مطالعه، مشاهده شد که این اثر، از طریق افزایش بیان ژن CaMCA1 می‌باشد. کاهش و عدم تغییر بیان ژن HSP90 بیانگر این بود که نانوکورکومین، از طریق این ژن اثرات ضد قارچی را اعمال نمی‌کند.

واژگان کلیدی: گونه‌های *Candida*، نانوکورکومین دندروزومی، اثرات ضد قارچی، آپوپتوز

ارجاع: کتیرائی فرزاد، بابایی اسماعیل، قادری عادل، اشرفی هلان جواد. اثر نانوکورکومین دندروزومی بر بیان ژن CaMCA1 کدکننده‌ی متاکاسپاز در گونه‌های *Candida* و نقش احتمالی آن در ایجاد مرگ سلولی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۳۹-۹۳۳

مقدمه

Candida albicans شایع‌ترین عامل ایجاد عفونت‌های قارچی در انسان است و در حیوانات نیز از عوامل ایجاد عفونت‌های فرصت طلب محسوب می‌شود و قادر است عفونت‌های مختلفی را با علایم گوارشی و ریوی ایجاد نماید. افزایش مقاومت‌های دارویی و بیماران دارای نقایص سیستم ایمنی و سایر عوامل مستعدکننده، در این افزایش وقوع بیماری‌های ناشی از *Candida* نقش داشته است (۱-۲). از سوی دیگر، داروهای ضد قارچی از نظر تعداد محدود هستند و این تعداد محدود نیز با ایجاد مقاومت‌های دارویی و طیف اثر محدود و عوارض جانبی

همراه است. در سال‌های گذشته، درمان‌های ترکیبی و گیاهان دارویی در درمان برخی عفونت‌های قارچی استفاده شده و مقالات مختلفی در این رابطه به چاپ رسیده است (۳-۴).

کورکومین، جزء اصلی و فعال ادویه‌ی زردچوبه می‌باشد که از ریزوم یا ساقه‌ی زیرزمینی گیاه *Curcuma longa* متعلق به خانواده‌ی زنجبیل‌ها استخراج می‌شود و همچنین، خاصیت فلورسانسی دارد (۵-۶). کورکومین به طور وسیعی به عنوان داروی ضد سرطان، ضد التهاب و آنتی‌اکسیدان به کار رفته است. تأثیر این ترکیب گیاهی در بهبود آرژزی، زخم‌های پوستی، معده درد، یرقان، اسهال خونی و

- ۱- استاد یار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
- ۲- استادیار، گروه بیولوژی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
- ۳- دامپزشک، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
- ۴- استاد، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فرزاد کتیرائی

Email: f.katirae@tabrizu.ac.ir

(CLSI-M27-S4) انجام گردید (۱۴-۱۳).

بررسی بیان ژن‌های مورد مطالعه

بیان ژن‌های HSP90 و CaMCA1 در استرین‌های استاندارد *Candida* با روش Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) مورد بررسی قرار گرفت. کشت تازه از چهار گونه‌ی *Candida* Sabouraud dextrose agar محیط بر روی محیط Merck تهیه گردید. (SDA) ساخت شرکت

در لوله‌های استریل، مقدار ۵ سی‌سی محیط کشت Sabouraud dextrose broth حاوی کلرامفنیکل غلظت‌های انتخابی از داروی نانوکورکومین به همراه شاهد آماده شد. یک غلظت داروی نانوکورکومین برای این منظور انتخاب شده است، غلظتی از دارو که بر روی ۵۰ درصد از سلول‌های قارچی اثر ممانعتی دارد (MIC50) یا Minimal inhibitory concentration-50% تا تأثیر نانوکورکومین دندروزی بر بیان این ژن‌ها ارزیابی گردد (با توجه به نتایج حاصل از تعیین حساسیت، غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای گونه‌های *Candida albicans*، *Candida tropicalis* و *Candida parapsilosis* و غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای *Candida krusei*، مورد استفاده قرار گرفت).

همچنین، از ژن ACT1 به عنوان ژن شاهد داخلی در این تحقیق استفاده شد. لوله‌های حاوی غلظت‌های نانوکورکومین دندروزی و محیط کشت با سلول‌های مخمری تلقیح شدند. غلظت مخمر اضافه شده در محیط کشت برابر با ۱۰۰۰۰ سلول بود. لوله‌های تلقیح شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۲۸-۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه گردید.

استخراج RNA و تبدیل به cDNA: استخراج RNA از نمونه‌ها با استفاده از محلول RNX-plus دستورالعمل شرکت سازنده (سیناژن- ایران) انجام شد. به دلیل حساسیت کار با RNA از نظر آلودگی با RNase، جهت غیر فعال‌سازی این آنزیم، کلیه‌ی لوازیم مورد استفاده با محلول ۱ درصد Diethylpyrocarbonate (DEPC) تیمار گردید. به ازای هر ۱۰۰-۵۰ میکرولیتر رسوب سلولی مورد نظر ۱ میلی‌لیتر از محلول RNX-plus اضافه و به طور کامل یکنواخت شد. سپس، RNA توسط محلول کلروفرم جداسازی و با استفاده از ایزوپروپانول رسوب داده شد. رسوب RNA پس از شستشو توسط اتانول در ۰/۱ میلی‌مول Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) نگهداری گردید. کمیت و کیفیت RNA به دست آمده با استفاده از دستگاه‌های اسپکتروفتومتر و الکتروفورز ژل آگارز، مورد بررسی قرار گرفت.

در مرحله‌ی بعد، میزان مساوی از نمونه‌های RNA با استفاده از آنزیم رونویسی معکوس (RevertAid[®] M-MLV، شرکت فرمنتاز)

ناراحتی‌های عصبی، قلبی-عروقی و مشکلات روانی مورد توجه بوده است (۶). این در حالی است که تأثیر جانبی قابل ملاحظه‌ای حتی در دزهای بالا نشان نداده است. داشتن چنین اثرات مفید و متنوعی از طرف یک ماده، چه در محیط برون تنی و چه در محیط درون تنی، بیانگر آن است که این ترکیب گیاهی، دارای اهداف مولکولی مختلفی است و می‌تواند چندین مسیر بیوشیمیایی را در سلول تحت تأثیر قرار دهد (۷-۸).

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول، نقطه‌ی مقابل تکثیر سلولی می‌باشد که باعث از بین رفتن سلول‌های اضافی، آسیب دیده و غیر طبیعی می‌شود. اختلال در این مسیر بیوشیمیایی، می‌تواند منجر به بروز توده‌های سلولی شود و در مورد سرطان نیز باعث پیش‌روی سلول‌های غیر طبیعی شود. بسیاری از روش‌های درمانی سرطان نیز بر پایه‌ی فعال‌سازی آپوپتوز می‌باشد. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که کورکومین قادر به مهار فعالیت ژن‌های ضد آپوپتوز می‌باشد و از این طریق، سرنوشت سلول را به سمت مرگ هدایت می‌کند (۹-۱۰). با وجود این اثرات و خصوصیات، کورکومین دارای حلالیت کم، نیمه‌ی عمر پایین و تخریب سریع است (۱۱). هر چند نانوذرات دندروزی به طور قابل توجهی اثرات درمانی کورکومین را به واسطه‌ی افزایش حلالیت آن افزایش می‌دهند. از طرفی اعتقاد بر این است که کورکومین از طریق تغییر در خصوصیات غشا و فعالیت Adenosine triphosphatase (ATPase)، بیوستنز ارگوسترول و القای آپوپتوز این اثرات را ایجاد می‌کند.

مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در قارچ‌ها از دو مسیر اصلی شامل مسیر میتوکندریال وابسته به متاکاسپاز و دیگری مسیر غیر وابسته به متاکاسپاز صورت می‌گیرد (۱۲). بر این اساس، در مطالعه‌ی حاضر اثرات ضد قارچی نانوکورکومین دندروزی علیه گونه‌های *Candida* مورد ارزیابی قرار گرفت و همچنین، اثر این دارو بر بیان ژن CaMCA1 که در ایجاد مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در مسیر وابسته به متاکاسپاز در سلول‌های قارچی نقش دارد، به منظور درک بهتر نحوه‌ی اثر ضد قارچی این ترکیب بررسی گردید.

روش‌ها

چهار گونه‌ی استاندارد *Candida* شامل *Candida albicans* (ATCC10231)، *Candida tropicalis* (ATCC750)، *Candida parapsilosis* (ATCC22019) و *Candida krusei* (PTCC5295) مورد بررسی قرار گرفتند. حساسیت گونه‌های *Candida* به نانوکورکومین دندروزی به روش Broth microdilution در میکروپلیت‌های ۹۶ خانه‌ای و در حجم ۲۰۰ میکرولیتر بر اساس روش پیشنهادی Clinical & laboratory standards institute-M27-S4

یافته‌ها

در جدول ۲، نتایج حاصل از آزمایش تعیین حساسیت گونه‌های *Candida* به کورکومین و نانوکورکومین دندروزومی به روش میکرودايلوشن براث مطابق با روش پیشنهادی CLSI-M27-S4 شرح داده شده است.

جدول ۲. نتایج حاصل از تعیین حساسیت به کورکومین و نانوکورکومین در

گونه‌های *Candida*

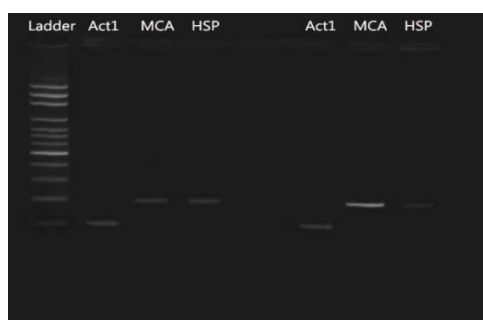
گونه‌های <i>Candida</i> (C.)	حساسیت به کورکومین (MIC) میلی گرم بر میلی لیتر	حساسیت به نانوکورکومین (MIC) میلی گرم بر میلی لیتر
C. Albicans	۲	۰/۵
C. Tropicalis	۱	۰/۵
C. Parapsilosis	۱	۰/۵
C. Krusei	۲	۱

MIC: Minimal inhibitory concentration

نتایج حاصل از RT-PCR ژن‌های مورد نظر قبل و بعد از تأثیر

نانوکورکومین دندروزومی بر گونه‌های مختلف *Candida*

شکل ۱، میزان بیان ژن‌های مورد بررسی را در *Candida albicans* قبل و بعد از تیمار با نانوکورکومین دندروزومی نشان می‌دهد. بر اساس شکل، افزایش بیان در ژن متاکاسپاز بعد از تیمار با نانوکورکومین مشهود است. همچنین، جدول ۳ مقادیر نیمه کمی این آزمایش را نشان می‌دهد. بیان ژن HSP نیز کاهش نسبی داشته است.



شکل ۱. الگوی الکتروفورزی تکثیر ژن‌های مورد بررسی در

Candida albicans قبل (ستون‌های ۴-۲ از سمت چپ) و بعد از تیمار (۸-۶ از چپ به راست). همان‌طور که در ستون ۷ نمایان است، میزان بیان ژن CaMCA1 افزایش داشته است.

در *Candida tropicalis* نیز افزایش بیان در ژن متاکاسپاز بعد از تیمار با نانوکورکومین در مقایسه با شاهد داخلی مشاهده شد. شکل ۲، میزان بیان ژن‌های مورد بررسی را در *Candida parapsilosis* قبل و بعد از تیمار با نانوکورکومین دندروزومی نشان می‌دهد. بر اساس شکل،

و پرایمر Oligo dT به complementary DNA (cdNA) تبدیل شد.

واکنش PCR

واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با استفاده از پرایمرهای مندرج در جدول ۱ به انجام رسید. در انجام PCR روی نمونه‌های cdNA، علاوه بر تکثیر cdNA مربوط به ژن مورد مطالعه، از ژن اکتین به عنوان شاهد داخلی که مداوم بیان می‌شود، استفاده گردید.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

نام پرایمر	توالی پرایمر	اندازه‌ی قطعه‌ی تکثیری (bp)
Act-F	ATCAAGGTATCATGGTTGGTATGG	۱۰۰
Act-R	TGTTCAATTGGGTATCTCAAGGTC	
MCA-F	AGGGTATAACCAAGGTTACG	۲۰۰
MCA-R	CAGAAGGICTATTGTATTGTCC	
HSP-F	CCATCTGATATCACTCAAGATG	۲۰۰-۲۱۰
HSP-R	AGTGATAAACACTCTACGGACG	

برای هر سویه‌ی استاندارد *Candida* مورد نظر، سه واکنش PCR با پرایمرهای Forward و Reverse هر یک از سه ژن گفته شده آماده گردید. واکنش در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۱/۵ میکرولیتر cdNA، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها، ۱۲/۵ میکرولیتر از Master mix (Amplicon) و ۹ میکرولیتر آب مقطر به انجام رسید. واکنش PCR طبق برنامه‌ی زیر در دستگاه ترموسایکلر (Techne, UK) صورت گرفت: در ابتدا مخلوط واکنش به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد گرمادهی شد. سپس، در ۳۵ چرخه و در هر چرخه به ترتیب در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد ۴۵ ثانیه، در دمای اتصال ۶۰-۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد بر اساس نوع پرایمر ۳۰ ثانیه و در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد ۴۵ ثانیه واکنش انجام گرفت. در پایان، قطعات نیمه کامل به منظور تکمیل سنتز، به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت. پس از انجام واکنش برای به دست آوردن قطعات سه ژن مورد نظر محصول PCR بر روی ژل آگارز بررسی گردید.

عکس حاصل از الکتروفورز محصولات PCR در مرحله‌ی قبل با استفاده از نرم‌افزار Gel analyser 2010a مورد بررسی قرار گرفت. این نرم‌افزار قادر است مقادیر نیمه کمی از شدت باندهای حاصل از واکنش را نشان دهد که در مقایسه با مقدار عددی حاصل از شاهد داخلی در همان نمونه آنالیز می‌گردد. نکته‌ی مهم، ایجاد شرایط یکسان برای نمونه‌های مورد بررسی به منظور کسب نتایج صحیح بود.

جدول ۳. مقایسه‌ی نیمه کمی بیان ژن‌های متاکاسپاز و پروتئین شوک حرارتی و ژن اکتین (به عنوان ژن شاهد) در گونه‌های مختلف *Candida* در مواجهه با نانوکورکومین دندروزومی

گونه‌های <i>Candida</i> (C.)	شدت بیان ژن HSP90			شدت بیان ژن MCA			شدت بیان ژن ACT1		
	نتیجه	بعد از تیمار	قبل از تیمار	نتیجه	بعد از تیمار	قبل از تیمار	نتیجه	بعد از تیمار	قبل از تیمار
C. Albicans	کاهش ۱۱٪	۳۲	۳۶	افزایش ۱۰۲٪	۷۷	۳۸	بدون تغییر	۴۰	۴۰
C. Tropicalis	کاهش ۲۰٪	۳۲	۴۰	افزایش ۵۰٪	۴۵	۳۰	کاهش ۳۰٪	۵۵	۷۲
C. Parapsilosis	کاهش ۶٪	۳۰	۳۲	افزایش ۶۰٪	۱۲۰	۷۵	افزایش ۸٪	۸۱	۷۵
C. Krusei	کاهش ۲٪	۵۶	۵۷	کاهش ۵٪	۵۳	۵۹	کاهش ۹٪	۵۰	۵۵

مقادیر عددی شدت بیان ژن‌ها با استفاده از نرم‌افزار (بر اساس میزان شدت باند) تعیین گردیده است. مقادیر عددی بیشتر، نمایانگر بیشتر بودن شدت باند به دست آمده است.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، خاصیت ضد قارچی نانوکورکومین علیه گونه‌های مختلف *Candida* مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج با کورکومین مقایسه شد. نانوکورکومین، به طور نسبی مؤثرتر از کورکومین خواص ضد *Candida* از خود نشان داد. هر چند، انتظار می‌رفت تبدیل کورکومین به فرم دندروزمال، اثرات این ترکیب را بیش از پیش کند، اما این تأثیر بر حداقل غلظت مهارکننده‌ی رشد قارچ اثر چشمگیری نبوده است. البته از مهم‌ترین مزیت‌های تبدیل کورکومین به نانوکورکومین، حلالیت آن در آب و افزایش طول عمر ترکیب است. تبدیل به فرم دندروزومال قابلیت‌های بیشتری از جمله تهیه‌ی آسان، پایداری (حدود چهار سال در دمای اتاق)، عدم سمیت سلولی، هزینه‌ی اندک تولید، زیست‌تخریب پذیری، خنثی بودن از لحاظ بار الکتریکی، ساختار کروی و سهولت کاربرد به دارو می‌دهد.

در بین گونه‌های استاندارد *Candida* از نظر حساسیت به نانوکورکومین، تفاوت قابل ملاحظه‌ای دیده نشد که این خود از ویژگی‌های مناسب این ترکیب است. در ادامه، روندهای مولکولی خاصیت ضد قارچی با بررسی میزان بیان برخی ژن‌های مسئول آپوپتوز (HSP90 و CaMCA1) مورد بررسی قرار گرفت. میزان بیان ژن‌های HSP90 و CaMCA1 تحت تأثیر غلظتی از دارو قرار گرفت که این غلظت، قابلیت مهار رشد ۵۰ درصدی سلول‌های قارچی را داشته باشد. بیان ژن با نمونه‌های شاهد مورد مقایسه قرار گرفت.

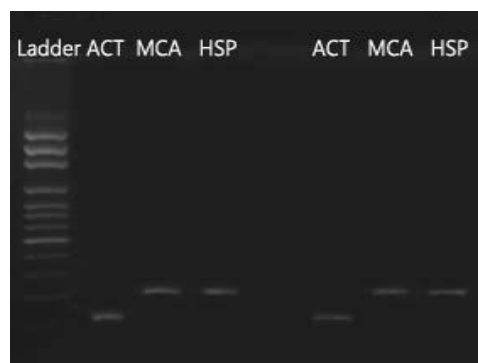
در این مطالعه، از غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر علیه گونه‌های *Candida albicans*، *Candida tropicalis* و *Candida parapsilosis* و غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر علیه *Candida krusei* (مطابق با MIC₅₀) استفاده گردید. نتایج نشان داد که بیان ژن HSP90 در *Candida albicans* و *Candida tropicalis* در غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر کاهش نسبی داشت و در *Candida parapsilosis* و *Candida krusei* به طور تقریبی بدون تغییر بود. بر این اساس، احتمال می‌رود نانوکورکومین آپوپتوز را از طریق فعال‌سازی سایر ژن‌ها در قارچ القا کند. این پروتئین، در

افزایش بیان در ژن متاکاسپاز بعد از تیمار با نانوکورکومین مشهود است. همچنین، جدول ۳ مقادیر کمی این آزمایش را نشان می‌دهد.



شکل ۲. الگوی الکتروفورزی تکثیر ژن‌های مورد بررسی در *Candida parapsilosis* قبل و بعد از تیمار (از چپ به راست)

شکل ۳. میزان شدت بیان ژن‌های مورد بررسی را در *Candida krusei* قبل و بعد از تیمار با نانوکورکومین دندروزومی نشان می‌دهد. بر اساس شکل، اختلاف محسوسی در بیان ژن‌های مورد بررسی بعد از تیمار دیده نمی‌شود. همچنین، مقادیر کمی این آزمایش در جدول ۳ آمده است.



شکل ۳. الگوی الکتروفورزی تکثیر ژن‌های مورد بررسی در *Candida krusei* قبل و بعد از تیمار (از چپ به راست)

تأثیری در بیان این ژن نداشت. این یافته، نشان می‌دهد که یکی از مکانیسم‌های خاصیت ضد قارچی نانوکوکومین از طریق القای آپوپتوز از طریق افزایش بیان این ژن در تمام گونه‌های مورد بررسی در این تحقیق به جز *Candida krusei* باشد. البته در مورد *Candida krusei* نیز بررسی بیشتری لازم است تا بتوان نتیجه‌گیری درستی انجام داد. این احتمال وجود دارد که در غلظت‌های دیگری از دارو اثرات آپوپتوتیک در این گونه ایجاد شود. ترکیبات دیگری هم یافت شده است که از طریق بیان این ژن، باعث آپوپتوز در قارچ می‌شود.

در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شده است که بایکالین، فعالیت کاسپاز را بالا می‌برد و آمفوتریسین B بیان *CaMCA1* را در *Candida* افزایش می‌دهد که هر دو ژن (کاسپاز و *CaMCA1*) در آپوپتوز نقش دارند. آن‌ها نشان دادند که فعالیت کاسپاز در انواعی از *Candida* که تحت درمان با آمفوتریسین قرار گرفته‌اند، در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است. فعالیت کاسپاز، نشان از بیان ژن *CaMCA1* است. زمانی که دو داروی بایکالین و آمفوتریسین B با هم ترکیب و برای درمان استفاده می‌شوند، میزان بیان این ژن چندین برابر می‌گردد. در این تحقیق، مشخص شد که ترکیب آمفوتریسین B و بایکالین، از مسیر فعال کردن ژن *CaMCA1* صورت می‌گیرد (۲).

البته این احتمال نیز وجود دارد که نانوکوکومین از طریق اثرگذاری روی دیگر ژن‌های مسؤول آپوپتوز، خواص ضد قارچی از خود نشان دهد. نتایج این مطالعه ضمن آشکارسازی مولکولی بخشی از مسیر ضد قارچی نانوکوکومین روی گونه‌های *Candida albicans* و غیر *Candida albicans* نشان داد که این ترکیب، همانند داروهای پیش‌گفته، از طریق افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و سپس بیان ژن *CaMCA1*، باعث ایجاد آپوپتوز می‌شود. نتایج نشان داد که بیان ژن *CaMCA1* در *Candida albicans* بیشترین درصد افزایش را پس از تیمار با نانوکوکومین داشته است و همان‌طور که اشاره شد، این ژن در *Candida krusei* تحت تأثیر جدی قرار نگرفته است.

از سوی دیگر، *Candida parapsilosis* بیشترین درصد کاهش را در بیان ژن *HSP90* داشته است. شناخت دلایل این تفاوت، نیاز به بررسی بیشتر و روش‌های دقیق‌تر دارد. در مجموع، در این تحقیق اثرات ضد *Candida* برای نانوکوکومین دندروزی به اثبات رسید و این اثرات به واسطه‌ی افزایش فعالیت ژن *CaMCA1* با القای آپوپتوز از طریق مسیر کاسپاز-کلسی‌نورین است. این تحقیق، بخشی دیگر از اثرات ترکیب شگفت‌آور کورکومین را روشن می‌کند و نوید دارویی جدید و مناسب را علیه عفونت‌های قارچی می‌هد. بخشی از بیماران مبتلا به عفونت‌های فرصت طلب ناشی از *Candida*، بیماران

Candida اهمیت ویژه‌ای دارد و در تغییر فنوتیپی گونه‌های *Candida* به خصوص *Candida albicans* نقش اساسی دارد. البته نقش *HSP90* در آپوپتوز به طور وسیعی در سلول‌های پستانداران مورد مطالعه قرار گرفته است. در رده‌ی سلولی منوبلاستوئید، بیان *HSP90* باعث القای آپوپتوز می‌شود (۱۵). برخی مطالعات نیز نشان می‌دهد که *HSP90* نقش حفاظتی در مقابل آپوپتوز دارد (۱۶).

در پستانداران، *HSP90* از طریق تنظیم پروتئین‌های کاسپاز ایفای نقش می‌کند (۱۷). مطالعات اخیر بر روی نقش *HSP90* در آپوپتوز قارچ نشان داده‌اند که این ژن، در طی فرایند آپوپتوز در قارچ نقش دارد. در یک مطالعه جهت بررسی نقش این ژن در آپوپتوز دو سویه‌ی *Candida albicans* که یکی از آن‌ها فاقد توانایی بیان ژن *HSP90* بود، به وسیله‌ی عوامل ایجاد کننده‌ی آپوپتوز مورد درمان قرار گرفتند. در گروه فاقد توانایی بیان ژن *HSP90*، میزان کمتر آپوپتوز، تولید پایین گونه‌های فعال اکسیژن و میزان بالای بقا مشاهده گردید که بیان کننده‌ی نقش این ژن در شروع آپوپتوز در قارچ می‌باشد.

همچنین، این سویه‌ها فاقد توانایی بیان ژن کاسپاز *CaMCA1* بودند که باعث تأخیر در آپوپتوز شد. فعال شدن کاسپازها به عنوان یکی از مهم‌ترین وقایع در طی فرایند آپوپتوز در سلول‌های پستانداران می‌باشد. پروتئین *HSP90* از طریق تنظیم فعالیت کاسپاز-کلسی‌نورین، باعث ایجاد آپوپتوز در قارچ می‌شود (۱۸). به هر صورت در این بررسی، بیان ژن *HSP90* تحت تأثیر قرار نگرفت. البته در غلظت‌های بالاتر چون رشد قارچ مهار می‌شود، امکان مقایسه‌ی بیان ژن با نمونه‌های شاهد وجود ندارد. از آن جایی که این پروتئین در حدت گونه‌های *Candida* به خصوص *Candida albicans* نقش دارد، شاید کاهش بیان آن در کاهش شدت بیماری‌های ناشی از *Candida* مؤثر باشد و البته این تنها یک احتمال است. نقش ژن *CaMCA1* به عنوان کد کننده‌ی پروتئین متاکاسپاز، در القای آپوپتوز در قارچ شناخته شده است. در مطالعه‌ی اخیر، حذف این ژن در *Candida albicans* باعث شد تا قارچ دارای فعالیت کاسپازی و آپوپتوزی کمتر در هنگام مواجهه با آسیب اکسیداتیو باشد که نشان دهنده‌ی نقش این ژن در القای آپوپتوز در قارچ می‌باشد. بررسی بیشتر نشان داد که این ژن باعث تغییر در حساسیت قارچ به عوامل اکسیداتیو از طریق تغییر در متابولیسم انرژی می‌شود (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، نانوکوکومین در غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر باعث افزایش بیان ژن *CaMCA1* در سه گونه‌ی *Candida albicans*، *Candida tropicalis* و *Candida parapsilosis* گردید که در دو گونه‌ی اول، میزان بیان ژن بیشتر بود، اما غلظت ۱/۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نانوکوکومین در گونه‌ی *Candida krusei*

پیشنهاد می‌شود ژن‌های بیشتری مورد بررسی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه تبریز و در قالب پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی دامپزشکی به شماره‌ی ۲۱۹۱۸۶۵ به انجام رسیده است.

مبتلا به انواع سرطان‌ها و افراد تحت درمان هستند و این احتمال وجود دارد این دارو، همانند شمشیری دو لبه برای این بیماران عمل کند و علاوه بر تأثیر بر سلول‌های سرطانی، به عنوان داروی پیش‌گیری کننده یا درمانی بر ضد برخی از عفونت‌های فرصت طلب عمل کند. جهت آشکار شدن دیگر مکانیسم‌های احتمالی ضد قارچی،

References

- Katirae F, Khosravi AR, Khalaj V, Hajiabdolbaghi M, Khaksar A, Rasoolinejad M, et al. Oropharyngeal candidiasis and oral yeast colonization in Iranian Human Immunodeficiency Virus positive patients. *J Mycol Med* 2010; 20(1): 8-14.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(1): 133-63.
- Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1 Suppl): S3-13.
- Katirae F, Khosravi AR, Khalaj V, Hajiabdolbaghi M, Khaksar AA, Rasoulnejad M. In vitro antifungal susceptibility of oral candida species from Iranian HIV infected patients. *Tehran Univ Med J* 2012; 70(2): 96-103. [In Persian].
- Tahmasebi Mirgani M, Isacchi B, Sadeghizadeh M, Marra F, Bilia AR, Mowla SJ, et al. Dendrosomal curcumin nanoformulation downregulates pluripotency genes via miR-145 activation in U87MG glioblastoma cells. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 403-17.
- Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy. *Curr Probl Cancer* 2007; 31(4): 243-305.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007; 4(6): 807-18.
- Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30(2): 85-94.
- Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2005; 70(5): 700-13.
- Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and IkappaBalpha kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood* 2003; 101(3): 1053-62.
- Martins CV, da Silva DL, Neres AT, Magalhaes TF, Watanabe GA, Modolo LV, et al. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(2): 337-9.
- Kumar A, Dhamgaye S, Maurya IK, Singh A, Sharma M, Prasad R. Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(1): 167-75.
- Katirae F, Teifoori F, Soltani M. Emergence of Azoles Resistance *Candida* species in Iranian AIDS defined patients with oropharyngeal candidiasis. *Curr Med Mycol* 2015; 1(3): 11-6.
- Fothergill AW, Sutton DA, McCarthy DI, Wiederhold NP. Impact of new antifungal breakpoints on antifungal resistance in *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2014; 52(3): 994-7.
- Galea-Lauri J, Richardson AJ, Latchman DS, Katz DR. Increased heat shock protein 90 (hsp90) expression leads to increased apoptosis in the monoblastoid cell line U937 following induction with TNF-alpha and cycloheximide: a possible role in immunopathology. *J Immunol* 1996; 157(9): 4109-18.
- Lee MW, Park SC, Chae HS, Bach JH, Lee HJ, Lee SH, et al. The protective role of HSP90 against 3-hydroxykynurenine-induced neuronal apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284(2): 261-7.
- Pandey P, Saleh A, Nakazawa A, Kumar S, Srinivasula SM, Kumar V, et al. Negative regulation of cytochrome c-mediated oligomerization of Apaf-1 and activation of procaspase-9 by heat shock protein 90. *EMBO J* 2000; 19(16): 4310-22.
- Dai B, Wang Y, Li D, Xu Y, Liang R, Zhao L, et al. Hsp90 is involved in apoptosis of *Candida albicans* by regulating the calcineurin-caspase apoptotic pathway. *PLoS One* 2012; 7(9): e45109.
- Cao Y, Huang S, Dai B, Zhu Z, Lu H, Dong L, et al. *Candida albicans* cells lacking CaMCA1-encoded metacaspase show resistance to oxidative stress-induced death and change in energy metabolism. *Fungal Genet Biol* 2009; 46(2): 183-9.
- Fu Z, Lu H, Zhu Z, Yan L, Jiang Y, Cao Y. Combination of baicalein and Amphotericin B accelerates *Candida albicans* apoptosis. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(2): 214-8.

Effect of Dendrosomal Nanocurcumin on CaMCA1 Gene Expression and Encoding Metacaspase in Candida Species and its Possible Role in Cell Death

Farzad Katirae¹, Esmacil Babaei², Adel Ghaderi³, Javad Ashrafi-Helan⁴

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the antifungal effect of dendrosomal nanocurcumin against Candida species and the effect of this on the expression of CaMCA1 and HSP90 genes, which may induce programmed cell death in fungal cells.

Methods: Sensitivity to curcumin and nanocurcumin in four candida species were evaluated according to CLSI (M27-S4) guideline. Then, the expression of HSP90 and CAMCA1 genes of the treated cells with dendrosomal Nanocurcumin was examined using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) method.

Findings: The minimal inhibitory concentration (MIC) level of nanocurcumin was 1 mg/ml for Candida krusei and 0.5 mg/ml for other strains. The RT-PCR results revealed the increasing of the expression of CAMCA1 gene. This expression was significant in Candida albicans, Candida tropicalis and Candida parapsilosis while no increasing was observed in Candida krusei. The expression of HSP90 gene was decreased in Candida albicans and Candida tropicalis and was without any change in other strains.

Conclusion: The results of current study showed that nanocurcumin is a more efficient antifungal agent compared with curcumin. The antifungal effect is through induction of apoptosis in yeast and increasing in gene expression confirms the mechanism of apoptosis. In this study, it was observed that this effect is due to increasing in gene expression CaMCA1. Decrease and no change in gene expression of HSP90 showed that nanocurcumin does not impose antifungal effects through this gene.

Keywords: Candida species, Dendrosomal nanocurcumin, Antifungal effects, Apoptosis

Citation: Katirae F, Babaei E, Ghaderi A, Ashrafi-Helan J. **Effect of Dendrosomal Nanocurcumin on CaMCA1 Gene Expression and Encoding Metacaspase in Candida Species and its Possible Role in Cell Death.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 933-9.

1- Assistant Professor, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2- Assistant Professor Department of Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

3- Doctor of Veterinary Medicine, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

4- Professor, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Farzad Katirae, Email: f.katirae@tabrizu.ac.ir

شیوع ماکروزمی و عوامل مرتبط با آن در تولدهای تک‌قلویی زنده در استان تهران

سامان معروفی‌زاده^۱، رضا عمانی‌سامانی^۲، پیام امینی^۱، مهدی سپیدارکیش^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ماکروزمی، یک عامل خطر برای پیامدهای نامطلوب زایمانی است. هدف از انجام پژوهش حاضر، تعیین میزان ماکروزمی در تولدهای تک‌قلویی زنده و عوامل مرتبط با آن در زایشگاه‌های استان تهران بود.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۴۳۴۲ زن باردار با زایمان تک‌قلویی زنده مراجعه‌کننده به زایشگاه‌های استان تهران طی ۳۰-۱۵ تیرماه ۱۳۹۴ انجام شد. داده‌ها با استفاده از چک لیست محقق‌ساخته و از طریق مصاحبه با مادران و بررسی پرونده‌ی آنان در اتاق زایمان جمع‌آوری شد. به منظور بررسی عوامل مرتبط با ماکروزمی، از مدل Logistic regression استفاده گردید.

یافته‌ها: میزان ماکروزمی در این مطالعه، برابر با ۳/۴ درصد بود. نتایج تحلیل تک‌متغیره نشان داد که سن بالا، قد بلند و نمایه‌ی توده‌ی بدنی بالای مادر، سن حاملگی بیشتر، مرتبه‌ی تولد بزرگ‌تر و جنسیت پسر نوزاد با ماکروزمی ارتباط دارد ($P < 0/05$). در تحلیل چند متغیره، قد و نمایه‌ی توده‌ی بدنی مادر، سن حاملگی، مرتبه‌ی تولد و جنسیت پسر، بر تولد نوزاد ماکروزمی اثر معنی‌داری داشتند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: عواملی مانند سن، قد و نمایه‌ی توده‌ی بدنی مادر، سن حاملگی، مرتبه‌ی تولد و جنسیت نوزاد در افزایش تولد نوزاد ماکروزمی نقش دارند. توجه به این عوامل، می‌تواند در شناسایی نوزادان پرخطر و کاهش عوارض مادری-نوزادی ناشی از ماکروزمی مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: ماکروزمی، عوامل خطر، بارداری، نوزاد

ارجاع: معروفی‌زاده سامان، عمانی‌سامانی رضا، امینی پیام، سپیدارکیش مهدی. شیوع ماکروزمی و عوامل مرتبط با آن در تولدهای تک‌قلویی زنده در

استان تهران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۴۵-۹۴۰

مقدمه

بود (۳). این میزان، طی چند دهه‌ی گذشته در سراسر دنیا افزایش یافته است که یکی از علت‌های آن، افزایش شیوع دیابت و چاقی زنان در سن باروری است (۳، ۱).

در مطالعات مختلف، دیابت به عنوان یک عامل خطر مستقل برای ماکروزمی عنوان شده است (۵-۴). با این وجود، در یک مجموعه داده‌های بزرگ تنها ۶ درصد از نوزادان با وزن ۴۰۰۰ گرم یا بیشتر و تنها ۱۱ درصد از نوزادان با وزن ۴۵۰۰ گرم یا بیشتر از مادران مبتلا به دیابت متولد شده‌اند (۶). عوامل دیگری نیز در تولد نوزادان ماکروزمی دخالت دارد که از آن جمله می‌توان به سن مادر، جنسیت پسر، قد مادر، تولد دیررس و افزایش بیش از حد وزن بارداری اشاره کرد (۵، ۳).

اصطلاح ماکروزمی، در مورد نوزادی به‌کار می‌رود که هنگام تولد وزنی بیش از ۴۰۰۰ گرم داشته باشد (۱). میزان ماکروزمی در جوامع مختلف، متفاوت است. این میزان در کشورهای توسعه یافته بین ۲۰-۵ درصد گزارش شده است (۱). در سال ۲۰۱۴ در ایالات متحده‌ی آمریکا، حدود ۸/۰ درصد نوزادهای متولد شده‌ی ماکروزمی و حداقل ۱/۱ درصد آن‌ها دارای وزن بیشتر از ۴۵۰۰ گرم بودند (۲). همچنین، شیوع ماکروزمی در مطالعه‌ی که بر حسب اطلاعات در دسترس ۲۳ کشور در حال توسعه در آسیا، آفریقا و امریکای لاتین انجام شد، بین ۰/۵ درصد (هندوستان) و ۱۴/۹ درصد (الجزایر) متغیر

۱- دانشجوی دکتری، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

Email: samani@royaninstitute.org

نویسنده‌ی مسؤؤل: رضا عمانی‌سامانی

تحلیل آماری: در پژوهش حاضر، مقادیر متغیرهای کمی به صورت «میانگین \pm انحراف معیار» و مقادیر متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شد. به منظور بررسی عوامل مرتبط با ماکروزمی در تولدهای تک قلوبی زنده، از Logistic regression تک متغیره و چند متغیره استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع، ۴۳۴۲ مادر مورد بررسی قرار گرفتند. میزان ماکروزمی در این مطالعه، برابر با ۳/۴ درصد بود. میانگین سن مادران برابر با $29/15 \pm 5/32$ سال و میانگین قد و نمایه‌ی توده‌ی بدنی آن‌ها به ترتیب برابر با $161/71 \pm 6/51$ سانتی‌متر و $24/99 \pm 5/56$ کیلوگرم بر مترمربع بود. ۱۴۱۵ نفر (۳۲/۶ درصد) از مادران دارای تحصیلات دانشگاهی، ۵۲۵ نفر (۱۲/۱ درصد) شاغل، ۸۳۹ نفر (۱۹/۳ درصد) دارای سابقه‌ی سقط، ۷۷ نفر (۱/۸ درصد) دارای سابقه‌ی مرده‌زایی و ۲۲۴ نفر (۵/۲ درصد) مبتلا به پره‌اکلامپسی بودند. حاملگی ۳۱۵ نفر (۷/۳ درصد) با استفاده از روش‌های کمک باروری و ۸۴۰ نفر (۱۹/۳ درصد) ناخواسته بود. سایر ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی مادران مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

نتایج تحلیل تک متغیری مدل Logistic regression برای بررسی عوامل مرتبط با ماکروزمی، در جدول ۱ آمده است. بر اساس نتایج تحلیل تک متغیری، سن مادر (OR = ۱/۰۰۱-۱/۰۰۷، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۳ یا Odd ratio)، قد مادر (OR = ۱/۰۰۲-۱/۰۰۸، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۰۵)، نمایه‌ی توده‌ی بدنی (OR = ۱/۰۰۱-۱/۰۰۴، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۰۲)، سن حاملگی (OR = ۱/۱۴-۱/۱۴۳، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۲۷)، مرتبه‌ی تولد (OR = ۱/۱۳-۱/۱۶۴، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۳۶)، جنسیت پسر (OR = ۱/۲۱-۲/۳۹، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۷۰) و سابقه‌ی مرده‌زایی (OR = ۲/۴۷، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۶-۵/۷۸) با تولد نوزاد ماکروزمی ارتباط معنی‌دار داشتند.

همچنین، نتایج تحلیل چند متغیری به منظور بررسی عوامل مرتبط با ماکروزمی بر حسب متغیرهایی که در تحلیل تک متغیره در سطح ۰/۲ معنی‌دار بودند، در جدول ۲ آمده است. نتایج تحلیل چند متغیره، نشان دهنده‌ی شانس بالاتر تولد نوزاد ماکروزمی برای مادران با قد بلندتر (OR = ۱/۰۴-۱/۱۰، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۷)، نمایه‌ی توده‌ی بدنی بالاتر (OR = ۱/۰۰۴-۱/۰۰۸، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۰۰۶)، سن حاملگی بیشتر (OR = ۱/۱۹-۱/۵۰، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۳۴)، مرتبه‌ی تولد بالاتر (OR = ۱/۰۴-۱/۵۷، CI: ۹۵ درصد، OR = ۱/۲۸) و همچنین، برای نوزدان پسر (OR = ۱/۷۸، CI: ۱/۲۶-۲/۵۱) بود.

ماکروزمی، عوارض متعددی برای مادر و نوزاد دارد. از مهم‌ترین عوارض مادری در تولد یک نوزاد ماکروزمی، می‌توان خونریزی بعد از زایمان، پارگی پرینه، خطر زایمان سزارین، پارگی شدید کانال زایمان و زایمان طولانی مدت را نام برد. از سوی دیگر، جنین در معرض خطر آسفیکسی، خونریزی داخل جمجمه، دیستوشی شانه، فلج شبکه‌ی بازویی، شکستگی‌های استخوان بازو و ترقوه قرار می‌گیرد (۷، ۱).

به دلیل اهمیت ماکروزمی و عوارض متعدد آن برای مادر و نوزاد تازه متولد شده، تشخیص و پیش‌بینی آن از اهمیت زیادی برخوردار است. از این رو، پژوهش حاضر با هدف تعیین میزان ماکروزمی و عوامل مرتبط با آن در زایشگاه‌های استان تهران انجام شد.

روش‌ها

شرکت‌کنندگان و طرح مطالعه: این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۴۳۴۲ زن باردار مراجعه‌کننده به زایشگاه‌های استان تهران وابسته به چهار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی طی ۳۰-۱۵ تیرماه ۱۳۹۴ انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: این پژوهش توسط کمیته‌ی اخلاق پژوهشگاه رویان (تهران، ایران) تصویب شد. همه‌ی مادران از اهداف مطالعه و محرمانه بودن داده‌ها آگاه شدند و به آن‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات آن‌ها، تنها جهت اهداف پژوهش استفاده خواهد شد و شرکت یا عدم شرکت آن‌ها تأثیری در فرایند درمانی آنان نخواهد داشت. همچنین، رضایت آگاهانه‌ی شفاهی از همه‌ی شرکت‌کنندگان قبل از تکمیل پرسش‌نامه‌ها دریافت شد.

ابزارها: برای گردآوری اطلاعات از چک لیستی حاوی مشخصات جمعیت شناختی مادر، اطلاعات مامایی و اطلاعات مربوط به نوزاد، استفاده شد. چک لیست از طریق مصاحبه با مادر و بررسی پرونده‌ی وی در اتاق زایمان توسط پرستار و یا مامای آموزش دیده تکمیل شد و شامل اطلاعاتی نظیر سن (سال)، تحصیلات (غیر دانشگاهی، دانشگاهی)، شغل (خانه‌دار، شاغل)، وضعیت اجتماعی- اقتصادی، قد (سانتی‌متر)، نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)، نوع بارداری (خواسته، ناخواسته)، پره‌اکلامپسی (خیر، بلی)، سابقه‌ی سقط (خیر، بلی)، سابقه‌ی مرده‌زایی (خیر، بلی) و روش‌های کمک باروری (خیر، بلی) در مادر بود. ملاک ماکروزمی، وزن بیشتر از ۴۰۰۰ گرم و ملاک پره‌اکلامپسی، فشار خون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌لیتر جیوه و وجود پروتئین اضافی در ادرار (پروتئینوری) بود. همچنین، تحلیل مؤلفه‌های اصلی به منظور دستیابی به یک شاخص به عنوان اندازه‌ای از وضعیت اجتماعی- اقتصادی خانواده با استفاده از چک لیستی که حاوی سؤالاتی در مورد لوازم خانگی و کالاهای دیجیتال بود، به کار رفت.

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت شناختی و بالینی مادران بر حسب نوع نوزاد (ماکروزوم و غیر ماکروزوم) و نتایج حاصل از تحلیل تک متغیری عوامل مرتبط با تولد

نوزاد ماکروزوم با استفاده از مدل Logistic regression

متغیر	کل	ماکروزوم	غیر ماکروزوم	(OR) Odd's ratio (فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
سن مادر (سال)	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	۰/۰۳۷
وضعیت اجتماعی-اقتصادی	۰/۰۲ ± ۲/۰۳	۰/۰۵ ± ۱/۹۰	۰/۰۲ ± ۲/۰۴	۱/۰۱ (۰/۹۳-۱/۰۹)	۰/۸۶۳
قد مادر (cm)	۱۶۱/۷۱ ± ۶/۵۱	۱۶۳/۴۹ ± ۵/۵۷	۱۶۱/۶۴ ± ۶/۵۳	۱/۰۵ (۱/۰۲-۱/۰۸)	< ۰/۰۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m ^۲)	۲۴/۹۹ ± ۵/۵۶	۲۶/۶۰ ± ۳/۸۹	۲۴/۹۳ ± ۵/۶۰	۱/۰۲ (۱/۰۱-۱/۰۴)	۰/۰۰۱
سن حاملگی (هفته)	۳۸/۶۱ ± ۱/۵۱	۳۹/۰۷ ± ۱/۱۹	۳۸/۵۹ ± ۱/۵۲	۱/۲۷ (۱/۱۴-۱/۴۳)	< ۰/۰۰۱
مرتبه‌ی تولد	۱/۶۵ ± ۰/۷۶	۱/۸۵ ± ۰/۹۶	۱/۶۴ ± ۰/۷۵	۱/۳۶ (۱/۱۳-۱/۶۴)	۰/۰۰۱
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
تحصیلات مادر	۲۹۲۷ (۶۷/۴)	۹۹ (۶۷/۳)	۲۸۲۸ (۶۷/۴)	۱	-
غیردانشگاهی*	۱۴۱۵ (۳۲/۶)	۴۸ (۳۲/۷)	۱۳۶۷ (۳۲/۶)	۱/۰۰ (۰/۷۱-۱/۴۲)	۰/۹۸۶
دانشگاهی	۳۸۱۷ (۸۷/۹)	۱۳۳ (۹۰/۵)	۳۶۸۴ (۸۷/۸)	۱	-
شغل مادر	۵۲۵ (۱۲/۱)	۱۴ (۹/۵)	۵۱۱ (۱۲/۲)	۰/۷۶ (۰/۴۳-۱/۳۳)	۰/۳۳۳
خانه‌دار*	۲۱۳۶ (۴۹/۲)	۵۴ (۳۶/۷)	۲۰۸۲ (۴۹/۶)	۱	-
شاغل	۲۲۰۶ (۵۰/۸)	۹۳ (۶۳/۳)	۲۱۱۳ (۵۰/۴)	۱/۷۰ (۱/۲۱-۲/۳۹)	۰/۰۰۲
جنسیت نوزاد	۳۵۰۲ (۸۰/۷)	۱۱۸ (۸۰/۳)	۳۳۸۴ (۸۰/۷)	۱	-
دختر*	۸۴۰ (۱۹/۳)	۲۹ (۱۹/۷)	۸۱۱ (۱۹/۳)	۱/۰۳ (۰/۶۸-۱/۵۵)	۰/۹۰۵
پسر	۳۵۰۳ (۸۰/۷)	۱۲۰ (۸۱/۶)	۳۳۸۳ (۸۰/۶)	۱	-
نوع بارداری	۸۳۹ (۱۹/۳)	۲۷ (۱۸/۴)	۸۱۲ (۱۹/۴)	۰/۹۴ (۰/۶۱-۱/۴۳)	۰/۷۶۵
خواسته*	۴۲۶۵ (۹۸/۲)	۱۴۱ (۹۵/۹)	۴۱۲۴ (۹۸/۳)	۱	-
ناخواسته	۷۷ (۱/۸)	۶ (۴/۱)	۷۱ (۱/۷)	۲/۴۷ (۱/۰۶-۵/۷۸)	۰/۰۳۷
سابقه‌ی سقط	۴۱۳۲ (۹۲/۷)	۱۴۴ (۹۸/۰)	۳۹۸۸ (۹۵/۱)	۱	-
خیر*	۲۱۰ (۴/۸)	۳ (۲/۰)	۲۰۷ (۴/۹)	۰/۴۰ (۰/۱۳-۱/۲۷)	۰/۱۲۰
بلی	۴۱۱۸ (۹۴/۸)	۱۳۷ (۹۳/۲)	۳۹۸۱ (۹۴/۹)	۱	-
سابقه‌ی مرده‌زایی	۲۲۴ (۵/۲)	۱۰ (۶/۸)	۲۱۴ (۵/۱)	۱/۳۶ (۰/۷۰-۲/۶۲)	۰/۳۶۱
خیر*	۴۰۲۷ (۹۲/۷)	۱۳۸ (۹۳/۹)	۳۸۸۹ (۹۲/۷)	۱	-
بلی	۳۱۵ (۷/۳)	۹ (۶/۱)	۳۰۶ (۷/۳)	۰/۸۳ (۰/۴۲-۱/۶۴)	۰/۵۹۱
تولد نارس					
پرہ‌اکلامپسی					
روش‌های					
کمک باروری					

* رده‌ی مرجع

همچنین، با توجه به نتایج، بین ماکروزومی جنین با زایمان سزارین ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد (OR = ۱/۲۵، CI: ۰/۸۵-۱/۸۴) درصد، هر چند که میزان سزارین در تولدهای ماکروزوم (OR = ۱/۲۵)، بالاتر از تولدهای طبیعی (۷۱/۹ درصد) بود.

بحث

این پژوهش، با هدف تعیین میزان ماکروزومی و عوامل مرتبط با آن بین تولدهای تک قلوئی زنده در استان تهران انجام شد. در این مطالعه، میزان ماکروزومی برابر با ۳/۴ درصد به دست آمد که این میزان، نسبت به مطالعات انجام شده در کشورهای توسعه یافته و بعضی از کشورهای

جدول ۲. نتایج حاصل از تحلیل چند متغیری عوامل مرتبط با ماکروزومی

با استفاده از مدل Logistic regression

متغیر	(OR) Odd's ratio (فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
سن مادر (سال)	۱/۰۲ (۰/۹۹-۱/۰۶)	۰/۲۲۲
قد مادر (cm)	۱/۰۷ (۱/۰۴-۱/۱۰)	< ۰/۰۰۱
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m ^۲)	۱/۰۶ (۱/۰۴-۱/۰۸)	< ۰/۰۰۱
سن حاملگی (هفته)	۱/۳۴ (۱/۱۹-۱/۵۰)	< ۰/۰۰۱
مرتبه‌ی تولد	۱/۲۸ (۱/۰۴-۱/۵۷)	۰/۰۲۰
جنسیت، پسر به دختر	۱/۷۸ (۱/۲۶-۲/۵۱)	۰/۰۰۱
سابقه‌ی مرده‌زایی، بلی به خیر	۲/۱۱ (۰/۸۷-۵/۰۹)	۰/۰۹۷

کشورها، همگی حاکی از ارتباط معنی‌داری بین مولتی‌پاریتی و ماکروزومی بوده است (۱۴، ۳-۴).

در این مطالعه، بین ماکروزومی و عواملی نظیر تحصیلات مادر، شغل مادر، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، نوع حاملگی (خواسته، ناخواسته)، سابقه سقط، پره‌اکلامپسی و استفاده از روش‌های کمک باروری ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین ماکروزومی جنین و افزایش خطر سزارین در مادر مشاهده نشد؛ در حالی که در متون موجود، ماکروزومی با افزایش خطر سزارین همراه است و زایمان طبیعی یک نوزاد ماکروزوم، سبب ایجاد پارگی درجه‌ی سه و چهار کانال زایمانی می‌گردد (۷، ۳، ۱).

از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به عدم مقایسه‌ی عوارض مادری-نوزادی بر حسب ماکروزومی و همچنین، عدم بررسی اثر دیابت قبل از بارداری و دیابت حاملگی بر تولد نوزاد ماکروزوم اشاره کرد.

ماکروزومی، دارای عوارض متعدد برای مادر و نوزاد است و موجب تحمیل هزینه‌های زیاد بر سیستم بهداشتی-درمانی کشور می‌شود؛ از این رو، لازم است از میزان آن کاسته شود. با توجه به نتایج برخی از عوامل مادری بر تولد نوزاد ماکروزوم نقش دارند که برخی از آن‌ها قابل تغییر و پیش‌گیری هستند؛ بنابراین، انجام فعالیت‌هایی از قبیل شناسایی مادران در معرض خطر و انجام آموزش‌های لازم به آن‌ها و پهنه کردن مراقبت‌های دوران بارداری، می‌تواند سبب کاهش تولد نوزاد ماکروزوم گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان (تهران، ایران) انجام شد. بدین‌وسیله، از معاونت پژوهشی پژوهشگاه رویان، مدیران و پرسنل بیمارستان‌های تابعه‌ی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین، از کلیه‌ی مادران عزیزی که در این پژوهش ما را همراهی نمودند، تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

در حال توسعه، پایین‌تر بود (۱-۳). این میزان با مطالعات انجام شده در شهر تهران توسط قنبری و همکاران (۳/۸ درصد) (۸)، همت یار و پورمسلمی در تهران (۳ درصد) (۹)، فخری و عسکریان (۴/۳ درصد) (۱۰) و حاجی ابراهیم تهرانی و همکاران (۵/۸ درصد) (۱۱) به طور تقریبی همخوان است؛ در حالی که نسبت به مطالعات انجام شده در سایر شهرها توسط نجفیان و چراغی در اهواز (۹/۰ درصد) (۱۲) و مردانی و همکاران در خرم‌آباد (۱۱/۸ درصد) (۱۳) پایین‌تر بود. این اختلاف، ممکن است به دلیل تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی و همچنین نوع تغذیه باشد.

در تحلیل تک متغیره، ارتباط معنی‌داری بین سن مادر و ماکروزومی یافت شد، اما با تعدیل سایر عوامل در تحلیل چند متغیره، این ارتباط به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در مطالعات پیشین، سن بالای مادر به عنوان عامل مستعد کننده برای ماکروزومی بیان شده است (۱۵-۱۴، ۵، ۳).

از عوامل مؤثر در تولد نوزاد ماکروزوم، جنسیت پسر است که در مطالعه‌ی حاضر نیز شانس ماکروزومی در نوزادان پسر ۱/۷۸ برابر نوزادان دختر بود، که با مطالعات گذشته در ایالات متحده‌ی آمریکا (OR = ۱/۶۵) (۴) و کشورهای توسعه یافته‌ی قاره‌های آسیا (OR = ۱/۵۷)، آفریقا (OR = ۱/۵۷) و آمریکای لاتین (OR = ۱/۶۶) به طور تقریبی همخوانی داشت (۳).

همان‌گونه که انتظار می‌رفت، با افزایش سن حاملگی، شانس تولد نوزاد ماکروزوم به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که با مطالعات انجام شده در سایر کشورها همخوانی داشت (۵-۳).

نمایه‌ی توده‌ی بدنی بالا، به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز ماکروزومی شناخته شده است (۱۴، ۵، ۳). در مطالعه‌ی حاضر نیز رابطه‌ی مثبت معنی‌داری بین نمایه‌ی توده‌ی بدنی و ماکروزومی یافت شد و مشاهده گردید که با یک واحد افزایش نمایه‌ی توده‌ی بدنی، شانس تولد نوزاد ماکروزوم ۶ درصد افزایش می‌یابد.

با توجه به مطالعه‌ی حاضر، مرتبه‌ی تولد به عنوان عامل خطر برای ماکروزومی محسوب می‌شود و با افزایش تعداد زایمان‌ها، احتمال ماکروزومی شدن نوزاد افزایش می‌یابد. مطالعات انجام شده در سایر

References

- Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87(2): 134-45.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. Natl Vital Stat Rep 2015; 64(12): 1-64.
- Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. Lancet 2013; 381(9865): 476-83.
- Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. Int J Gynaecol Obstet 2004; 87(3): 220-6.
- Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician 2001; 64(1): 169-70.

6. Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Mechanisms of normal labor. In: Cunningham FG, Editor. Williams obstetrics. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
7. Haram K, Pirhonen J, Bergsjö P. Suspected big baby: a difficult clinical problem in obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(3): 185-94.
8. Ghanbari Z, Emamzadeh A, Bagheri M. The prevalence and risk factors of fetal macrosomia: cross sectional study of 2000 neonates. *Tehran Univ Med J* 2008; 66(6): 432-6. [In Persian].
9. Hematyar M, Poormoslemi A. Prevalence and etiologies of macrosomia and low birth weight in 1000 neonates at Javaheri Hospital in Tehran. *J Nurs Midwifery Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2010; 20(68): 37-40. [In Persian].
10. Fakhri M, Askarian M. Maternal and infant complication in macrosomia by method of delivery. *J Nurs Midwifery Shahid Beheshti Univ Med Sci* 2000; 8(2): 62-9. [In Persian].
11. Haji Ebrahim Tehrani F, Kazemi H, Kordi M. prevalence and outcome of the macrosomic infants. *Acta Med Iran* 2007; 45(6): 505-9.
12. Najafian M, Cheraghi M. Occurrence of fetal macrosomia rate and its maternal and neonatal complications: a 5-year cohort study. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 2012: 353791.
13. Mardani M, Khalkhalirad A, Rossta S, Rezapour P. Evaluation of the prevalence of macrosomia and the maternal risk factors. *Iran J neonatal* 2014; 5(3): 5-9.
14. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1): 9-14.
15. Rockhill K, Dorfman H, Srinath M, Hogue C. The effects of prepregnancy body mass index and gestational weight gain on fetal macrosomia among American Indian/Alaska native women. *Matern Child Health J* 2015; 19(11): 2480-91.

Prevalence of Macrosomia and its Related Factors among Singleton Live-Birth in Tehran Province, Iran

Saman Maroufizadeh¹, Reza Omani-Samani², Payam Amini¹, Mahdi Sepidarkish¹

Original Article

Abstract

Background: Macrosomia is a risk factor for adverse delivery outcomes. The aim of this study was to determine the rate of macrosomia among singleton live-birth, and identify factors associated with it.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 4342 pregnant women who gave singleton live-birth in Tehran province, Iran, during 6-21 July 2015. Data were collected using a researcher-made questionnaire through interview with mothers and review of their medical records. To identify factor associated with macrosomia, logistic regression model was used.

Findings: The macrosomia rate was 3.4% in this study. In univariate analysis, higher maternal age, height, body mass index, gestational age, birth order and history of stillbirth and male infant sex were associated with macrosomia. Moreover, multivariate analysis showed a significant relationship between macrosomia and higher height, body mass index, gestational age, birth order and male infant sex.

Conclusion: According to the results, factors such as mother's age, height, body mass index, and gestational age, birth order and male infant sex were associated with macrosomia. Considering these factors could be effective in determining at-risk neonates and reducing maternal-infant side-effects of macrosomia.

Keywords: Macrosomia, Risk factor, Pregnancy, Infant

Citation: Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Amini P, Sepidarkish M. Prevalence of Macrosomia and its Related Factors among Singleton Live-Birth in Tehran Province, Iran. J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 940-5.

1- PhD Student, Department of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran
2- Assistant Professor, Department of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, The Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran
Corresponding Author: Reza Omani-Samani, Email: samani@royaninstitute.org

بررسی اثر سمیت سلولی عصاره‌ی آناناس بر روی رده‌ی سلول سرطانی پستان 4T1

فرزانه رئیسی^۱، الهام رئیسی^۲، داریوش شهبازی گهرویی^۳، اسفندیار حیدریان^۴، محمد امیری^۵، مصطفی غلامی^۶

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: عصاره‌ی آناناس (برومیلین) به صورت گسترده در طب سنتی استفاده می‌شود و دارای اثرات ضد سرطانی بر لوسمی، لنفوما، سارکوما و ملانوما می‌باشد. هدف از انجام این تحقیق، بررسی اثر ضد سرطانی این عصاره بر روی رده‌ی سلولی سرطان پستان (4T1) بود.

روش‌ها: رده‌ی سلولی سرطان پستان (4T1) تحت تأثیر غلظت‌های مختلف برومیلین و در زمان‌های متفاوت ۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند. سپس، رشد و تکثیر آن‌ها با روش سنجش (MTT) 3 (4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-bromide بررسی شد. برای مقایسه‌ی نتایج گروه‌های مورد مطالعه، از آزمون‌های غیر پارامتریک Kruskal-Wallis و آزمون تکمیلی Dunn استفاده شد.

یافته‌ها: رشد و بقای سلول‌های 4T1 وابسته به غلظت‌های مختلف برومیلین و در زمان‌های متفاوت، به طور قابل توجهی کاهش یافت، اما در زمان انکوباسیون کوتاه ۲ ساعت، منجر به افزایش رشد و بقای سلول‌های سرطانی شد.

نتیجه‌گیری: برومیلین در زمان‌های طولانی انکوباسیون، دارای اثرات سمیت سلولی بر رشد و تکثیر سلول‌های 4T1 می‌باشد. این مطالعه، به منظور تعیین مکانیسم عمل این عصاره ادامه دارد.

واژگان کلیدی: عصاره‌ی آناناس (برومیلین)، رده‌ی سلولی سرطان پستان 4T1، سمیت سلولی

ارجاع: رئیسی فرزانه، رئیسی الهام، شهبازی گهرویی داریوش، حیدریان اسفندیار، امیری محمد، غلامی مصطفی. بررسی اثر سمیت سلولی عصاره‌ی آناناس

بر روی رده‌ی سلول سرطانی پستان 4T1. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۴): ۹۴۶-۹۵۱

از عوامل دارویی، می‌توان عصاره‌ی آناناس (برومیلین) را نام برد که به صورت گسترده در طب سنتی استفاده می‌شود و در فعالیت‌هایی نظیر هضم، ترمیم زخم، دبریت‌های سوختگی و افزایش جذب آنتی‌بیوتیک نقش مؤثری ایفا می‌کند. همچنین، دارای فعالیت‌هایی نظیر تنظیم‌کننده‌ی سیستم ایمنی، ضد التهابی (۴)، اثرات ضد سرطانی بر لوسمی، لنفوما، سارکوما، ملانوما، اثرات سمیت سلولی و سیتواستاتیک بر روی کارسینوما‌ی ریه‌ی موش (۷-۵)، کارسینوما‌ی معده، کولون (۹-۸)، گلیوما (۴)، سرطان پستان (۷)، کارسینوما‌ی اپیدموئید، ملانوما (۱۰) و مزوتلیوم بدخیم داخل صفاقی (۱۱، ۸) می‌باشد.

مقدمه

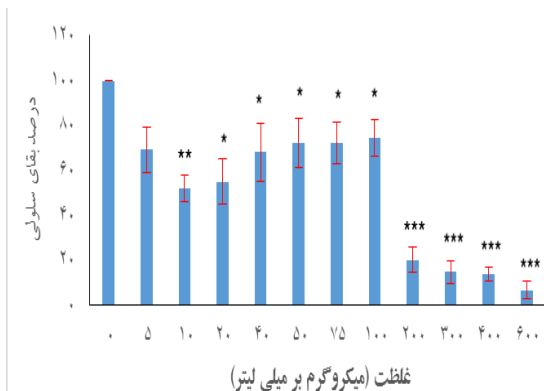
در حال حاضر، سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جوامع صنعتی و پیشرفته می‌باشد (۱). در میان روش‌های شناخته شده برای درمان سرطان، پرتودرمانی به همراه عوامل دارویی کاربرد فراوانی دارد (۱)؛ چرا که در تحقیقات اخیر، از عوامل دارویی و یا شیمیایی (مقاوم‌کننده و حساس‌کننده‌ی پرتوی) همراه با پرتودرمانی استفاده‌های زیادی می‌شود. میزان موفقیت درمان، مستلزم افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به عوامل درمانی است که البته، تغییراتی را در غلظت انواع عناصر و هورمون‌های بدن به همراه دارد (۳-۲).

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی و گروه فیزیک پزشکی و پرتوشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۳- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- استاد، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۵- مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۶- متخصص رادیوتراپی- انکولوژی، بخش رادیوتراپی، کلینیک پاریسان، شهرکرد، ایران

Email: shahbazi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: داریوش شهبازی گهرویی

آمد. نتایج مقایسه‌ی غلظت بازدارندگی ۵۰ درصد (IC50) یا Half maximal inhibitory concentration (IC50) برومیلین بر روی سلول‌های 4T1 نشان داد که در داده‌های پیش‌گفته، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0/050$).



شکل ۴. نمودار تغییرات درصد بقای سلول‌ها بر حسب غلظت‌های متفاوت عصاره‌ی آناناس در زمان‌های انکوباسیون ۷۲ ساعت

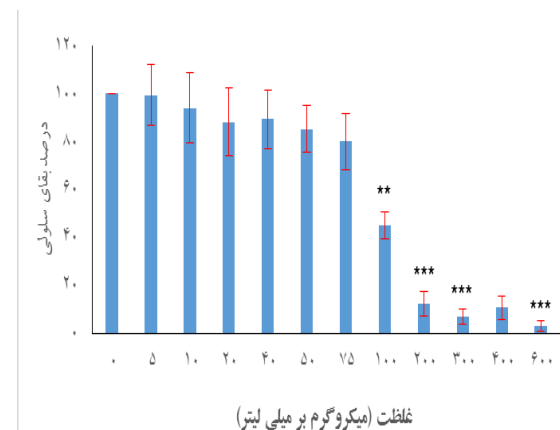
بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر سمیت سلولی برومیلین بر روی سلول‌های سرطانی پستان موش (4T1) در شرایط آزمایشگاهی بود. اثر ضد سرطانی برومیلین در تعداد محدودی از مطالعات بررسی شده است. این مطالعات، بر روی تعدادی از سلول‌های سرطانی موشی و انسانی نظیر ملانوما، کولون و معده بررسی و مشاهده شده است که اثرات ضد سرطانی برومیلین به دلیل ترکیبات پروتئاز آن می‌باشد (۷). در مطالعه‌ی Tysnes و همکاران، برومیلین منجر به کاهش چسبندگی و مهاجمی شدن سلول‌های گلیوما شد، اما تأثیری بر بقا و تقسیم سلولی آن‌ها نداشت (۴). Bhuï و همکاران، با بررسی اثر عصاره‌ی آناناس بر روی تکثیر سلول‌های کارسینومای اپیدرموئید و ملانومای انسانی و مشاهده‌ی آپوپتوز، این عصاره را به یک ضد سرطان بالقوه معرفی کردند (۱۱).

در مطالعه‌ی امینی و همکاران، اثر ضد سرطانی عصاره‌ی آناناس بر روی سلول‌های کارسینومای انسانی کولون (HT29-5F12) و (HT29-5M21) و معده (MKN45 و KATO-III) باعث مهار رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی شد و مکانیسم اثر ضد سرطانی برومیلین از طریق فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز وابسته به کاسپاز و آپوپتوز p53 مستقل از رونویسی و مهار هم‌زمان بقای سلول شناخته شد (۸).

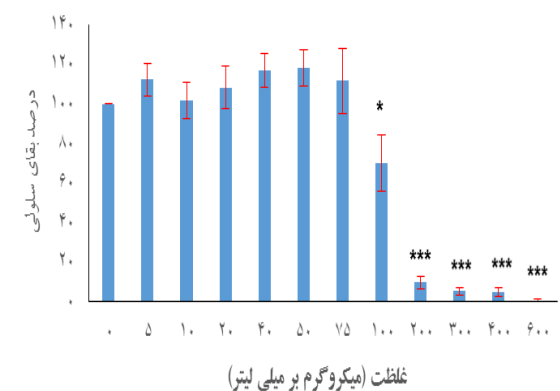
Pillai و همکاران، اثر ترکیبی برومیلین و آن-استیل سیستین را برای درمان آسیب مویسینوس حاصل از سرطان Pseudomyxoma peritonei بررسی کردند. بر اساس نتایج این مطالعه‌ی سلولی و حیوانی، ترکیب

در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت، بین غلظت‌های کم برومیلین (۷۵-۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و بقای سلول‌های 4T1 اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$) (به ترتیب شکل‌های ۲ و ۳)؛ اما در غلظت‌های بالای برومیلین (۶۰۰-۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، بقای سلول‌های 4T1 به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P > 0/050$).



شکل ۲. نمودار تغییرات درصد بقای سلول‌ها بر حسب غلظت‌های متفاوت عصاره‌ی آناناس در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ ساعت

در ۷۲ ساعت انکوباسیون، بین غلظت‌های مختلف برومیلین و بقای سلول‌های 4T1، اختلاف آماری معنی‌دار مشاهده شد ($P < 0/050$) (شکل ۴).



شکل ۳. نمودار تغییرات درصد بقای سلول‌ها بر حسب غلظت‌های متفاوت عصاره‌ی آناناس در زمان‌های انکوباسیون ۴۸ ساعت

میزان درصد زیست‌پذیری برومیلین بر روی سلول‌های 4T1 در زمان‌های انکوباسیون ۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به ترتیب ۱۲۵۰/۷۰، ۱۵۳/۹۸، ۱۴۹/۰۲ و ۱۴۲/۵۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر به دست

در غلظت‌های بالا مشابه با مطالعه‌ی امینی و همکاران (۱۳) بود، اما در غلظت‌های پایین‌تر (۴۰-۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، اثر سمیت برومیلین در رده‌ی سلول‌های سرطانی 4T1 مشاهده شد؛ در صورتی که در مطالعه‌ی امینی و همکاران (۱۳)، اثر سمیت این غلظت‌های پایین مشاهده نشد. این تفاوت، ناشی از تفاوت سلول‌های سرطانی در منشأ و مورفولوژی آن‌ها می‌باشد.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، در زمان‌های درمانی طولانی، برومیلین بر روی ژن‌های القا کننده‌ی آپوپتوز اثر می‌گذارد و باعث افزایش فعالیت این ژن‌ها می‌شود که منجر به مرگ سلولی می‌گردد. مکانیسم اثر سمیت سلولی برومیلین از طریق افزایش بیان ژن‌های فعال کننده‌ی آپوپتوز نظیر Bax و p53 و کاهش ژن‌های فعال کننده‌ی بقای سلول نظیر (Erk) extracellular signal-regulated kinase و Akt (PKB یا Protein kinase B) می‌باشد. در زمان‌های درمانی طولانی‌تر با افزایش غلظت برومیلین، اثر سمیت سلولی بیشتری مشاهده می‌شود؛ چرا که با افزایش غلظت، فعالیت کاسپاز-۳، کاسپاز-۹ و هم‌زمان سیتوکراتین-۱۸ در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد و به طور متقابل، میزان آپوپتوز بیشتری در سلول‌های سرطانی روی می‌دهد (۱۰).

از طرفی، در زمان انکوباسیون ۲ ساعت، بقای سلول‌های سرطانی در حضور عصاره‌ی آناناس نه تنها کاهش نیافت، بلکه افزایش نشان داد؛ اگر چه این افزایش، از لحاظ آماری با درصد کمی معنی‌دار شده است. بر اساس جستجوهای پژوهشگران، مطالعه‌ی بر روی زمان انکوباسیون کوتاه صورت نگرفته است. بر اساس نتایج این مطالعه، این گونه استنباط می‌شود که برومیلین در زمان بسیار کوتاه انکوباسیون، باعث فعال‌سازی ژن و یا ژن‌های القا کننده‌ی بقای سلول سرطانی 4T1 می‌شود و بر خلاف زمان‌های طولانی انکوباسیون (فعال‌سازی ژن‌های القا کننده‌ی آپوپتوز) عمل می‌کند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، به منظور بررسی مکانیسم دقیق برومیلین در زمان‌های کوتاه و طولانی و در سلول‌های سرطانی دیگر ادامه دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل نتایج پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی به شماره‌ی ۳۹۵۱۷۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. همچنین، از مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (طرح شماره‌ی ۲۰۷۴) که قسمتی از حمایت مالی این مطالعه را تقبل نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

موجب از بین رفتن میوسین در ۷۲ ساعت شد (۱۶). آن‌ها اثر ضد سرطانی برومیلین را به صورت تنها و یا در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی سیس‌پلاتین و یا فلوتوروراسیل در سلول‌های سرطانی مزوتلیوم صفاقی مطالعه کردند. آن‌ها در مطالعه‌ی دیگری دریافتند که عصاره‌ی آناناس، باعث کاهش بقای این سلول‌های سرطانی از طریق آپوپتوز و اتوفازی شد و در ترکیب با سیس‌پلاتین، سیتوتوکسیسیته‌ی سلول‌های سرطانی را افزایش داد، اما در ترکیب با فلوتوروراسیل، اثر هم‌افزایی مشاهده نشد (۱۲).

امینی و همکاران، اثر برومیلین را به صورت درمان تنها و یا در ترکیب با ان-استیل سیستئین بر روی سلول‌های سرطانی معده-روده‌ای نوع انسانی بررسی کردند. مکانیسم اثر از طریق آپوپتوز و اتوفازی بود (۱۳). عصاره‌ی آناناس بر روی سلول‌های سارکوما (L-1 یا Line-1) منجر به کاهش اثر سرطان‌زایی و تهاجم سلول‌ها شد و همچنین، در سلول‌های سرطانی MB-F10, LLC, S-37, P-388 و ADC-755 اثر سمیت زیادی نشان داده است (۷).

مکانیسم عمل عصاره‌ی آناناس از طریق افزایش ژن‌های القا کننده‌ی آپوپتوز (P53 و Bax) و کاهش ژن‌های القا کننده‌ی بقای سلول (Akt و Erk) می‌باشد. در مطالعات انجام شده، اثر ضد سرطانی در زمان‌های طولانی انکوباسیون و بیشتر از ۷۲ ساعت بررسی شده بود. در مطالعه‌ی حاضر، میزان بقای سلول‌های سرطانی 4T1 در حضور برومیلین در زمان‌های انکوباسیون متفاوت (۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) بررسی شد. بر اساس نتایج این مطالعه، در زمان‌های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت، عصاره‌ی آناناس در غلظت‌های بالای ۶۰۰-۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر منجر به کاهش فراوان بقای سلول‌های سرطانی شد و اثر سمیت بالایی داشت. نتایج حاصل از ۲۴ ساعت انکوباسیون در مطالعه‌ی حاضر، با مطالعه‌ی Tysnes و همکاران (۴) از توافق بالایی برخوردار بود.

در این مطالعه، برای اولین بار زمان انکوباسیون ۴۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون، غلظت‌های پایین برومیلین همانند غلظت‌های بالا، بقای سلول‌های سرطانی را کاهش داد و اثر سمیت بالایی از خود نشان داد.

در مطالعات امینی و همکاران، غلظت‌های بالای برومیلین (۶۰۰-۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) بعد از ۷۲ ساعت، اثر سمیت بالایی در سرطان کولون ایجاد کرد، اما در غلظت‌های پایین بدون اثر سمی بود (۱۳). در سرطان معده، در غلظت‌های بالا و پایین (۶۰۰-۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) اثر سمیت بالایی از برومیلین گزارش شد. نتایج این مطالعه

References

- Shahbazi-Gahrouei D. Radiobiological modeling in radiation oncology. J Radiobiol 2014; 1(1): 17-8.
- Ahmadi Z, Shahbazi-Gahrouei D, Hashmi-Beni B, Karbalaee M. Effects of exposure to 900-mhz mobile-

- telephony radiation on growth and metabolism of human-adipose-derived stem cells. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(316): 2268-78. [In Persian].
3. Shahbazi-Gahrouei D, Asgarian M, Setayeshi S, Jafari S. The influence of low-frequency electromagnetic fields (ELFs) on MCF-7 cancer cells. *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(362): 2137-42. [In Persian].
 4. Tysnes BB, Maurer HR, Porwol T, Probst B, Bjerkvig R, Hoover F. Bromelain reversibly inhibits invasive properties of glioma cells. *Neoplasia* 2001; 3(6): 469-79.
 5. Taussig SJ, Szekerczes J, Batkin S. Inhibition of tumour growth in vitro by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus*). *Planta Med* 1985; (6): 538-9.
 6. Eckert K, Grabowska E, Stange R, Schneider U, Eschmann K, Maurer HR. Effects of oral bromelain administration on the impaired immunocytotoxicity of mononuclear cells from mammary tumor patients. *Oncol Rep* 1999; 6(6): 1191-9.
 7. Chobotova K, Vernallis AB, Majid FA. Bromelain's activity and potential as an anti-cancer agent: Current evidence and perspectives. *Cancer Lett* 2010; 290(2): 148-56.
 8. Amini A, Ehteda A, Masoumi MS, Akhter J, Pillai K, Morris DL. Cytotoxic effects of bromelain in human gastrointestinal carcinoma cell lines (MKN45, KATO-III, HT29-5F12, and HT29-5M21). *Onco Targets Ther* 2013; 6: 403-9.
 9. Romano B, Fasolino I, Pagano E, Capasso R, Pace S, De RG, et al. The chemopreventive action of bromelain, from pineapple stem (*Ananas comosus* L.), on colon carcinogenesis is related to antiproliferative and proapoptotic effects. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(3): 457-65.
 10. Dhandayuthapani S, Perez HD, Paroulek A, Chinnakkannu P, Kandalam U, Jaffe M, et al. Bromelain-induced apoptosis in GI-101A breast cancer cells. *J Med Food* 2012; 15(4): 344-9.
 11. Bhui K, Tyagi S, Srivastava AK, Singh M, Roy P, Singh R, et al. Bromelain inhibits nuclear factor kappa-B translocation, driving human epidermoid carcinoma A431 and melanoma A375 cells through G(2)/M arrest to apoptosis. *Mol Carcinog* 2012; 51(3): 231-43.
 12. Pillai K, Ehteda A, Akhter J, Chua TC, Morris DL. Anticancer effect of bromelain with and without cisplatin or 5-FU on malignant peritoneal mesothelioma cells. *Anticancer Drugs* 2014; 25(2): 150-60.
 13. Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Bromelain and N-acetylcysteine inhibit proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells in vitro: significance of combination therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 92.
 14. Kotake-Nara E, Kushiro M, Zhang H, Sugawara T, Miyashita K, Nagao A. Carotenoids affect proliferation of human prostate cancer cells. *J Nutr* 2001; 131(12): 3303-6.
 15. Arab-Bafrani Z, Shahbazi-Gahrouei D, Abbasian M, Fesharaki M. Multiple MTS assay as the alternative method to determine survival fraction of the irradiated HT-29 colon cancer cells. *J Med Signals Sens* 2016; 6(2): 112-6.
 16. Pillai K, Akhter J, Chua TC, Morris DL. A formulation for in situ lysis of mucin secreted in pseudomyxoma peritonei. *Int J Cancer* 2014; 134(2): 478-86.

Cytotoxicity Effect of Pineapple Extract on Breast Cancer Cells (4T1)

Fazane Raeisi¹, Elham Raeisi², Daryoush Shahbazi-Gahrouei³, Esfandiyar Heidarian⁴,
Mohammad Amiri⁵, Mostafa Gholami⁶

Short Communication

Abstract

Background: Aqueous extract of pineapple (Bromelain) is used in medicine. Bromelain has anticancer effect on leukemia, lymphoma, sarcoma and melanoma. The purpose of this study was to evaluate the anticancer effect of bromelain on mouse breast cancer (4T1) cells under in-vitro conditions.

Methods: Mouse breast cancer (4T1) cells were incubated with different concentrations of the bromelain for 2, 24, 48 and 72 hours. The growth-inhibitory was investigated via 3 (4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-bromide (MTT) assay. Kruskal-Wallis and Dunn's tests were used to evaluate the statistical significance of the difference between the experimental and control groups.

Findings: Bromelain significantly inhibited proliferation of 4T1 cells in a concentration-dependent manner. In all concentrations, cell viability decreased with respect to the control incubated cells in the absence of extract ($P < 0.05$). Bromelain exerted highest antiproliferative effects on 4T1 cells for concentrations of 100, 200, 300, 400 and 600 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$) for 24, 48 and 72 hours, while cell viability increased for times shorter than 2 hours. The half maximal inhibitory concentration (IC50) value of 142.6 $\mu\text{g/ml}$ was obtained from treating 4T1 cells.

Conclusion: Results showed that bromelain has cytotoxic effects on the growth and proliferation of 4T1 cells for 24, 48 and 72 hours of incubation. This study is ongoing to assess the extract mechanism of action.

Keywords: Pineapple extract (Bromelain), Breast cancer (4T1) cells, Cytotoxicity

Citation: Raeisi F, Raeisi E, Shahbazi-Gahrouei D, Heidarian E, Amiri M, Gholami M. Cytotoxicity Effect of Pineapple Extract on Breast Cancer Cells (4T1). J Isfahan Med Sch 2016; 34(394): 946-51.

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

2- Assistant Professor, Clinical Biochemistry Research Center AND Department of Medical Physics and Radiology, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

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

4- Professor, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

5- Researcher, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

6- Radiation Oncologist, Department of Radiation Oncology, Parsian Clinic, Shahrekord, Iran

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

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Lewis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 394, 2nd Week October 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy Edit, Layout Edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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