

مقاله های پژوهشی

- ۲۲۱۹ مطالعه و آشکارسازی امواج الکترومغناطیسی ساطع شده از سلول های HT-29 تحت تأثیر تریپسین زهرا علی نسب، دکتر احمد شائقی، دکتر وحید سالاری، دکتر علی کیانی
- ۲۲۲۵ بررسی تعادل ایستگاهی و ارتباط آن با میزان ترس از افتادن در بیماران دچار سکته مغزی مهسا کاویانی، دکتر محمدتقی کریمی، الهام حیدری، دکتر فریبرز خورش، دکتر رخساره معمار، مهناز مروی
- ۲۲۳۲ کلونینگ و بیان پروتئین کوتاه شده گیرنده ی عامل رشد اپیدرمی - ۱ در میزبان مخمر *Pichia pastoris* دکتر جواد زوارضا، نادر خالقی، علی حاتمی، معصومه حیدری، دکتر رضا منصوری مجومرد، دکتر محمدحسین شیخا، دکتر مجید معجد
- ۲۲۳۹ بررسی مقایسه ای استفاده از مورفین و دپلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرایوتومی جهت تومورهای مغزی دکتر محمدعلی عطاری، دکتر ریحانک طلاکوب، بنول رحیم زاده
- ۲۲۴۷ بررسی اثرات مواجهه ی پیش از تولد با نانوذرات نقره بر تکامل برخی اندام های داخلی موش: هیستومورفومتری کبد زاده ها ... دکتر سیدرضا فاطمی طباطبایی، دکتر نعیم عرفانی مجد، شهاب قادری، معصومه رشنو، خدا بخش رشیدی، محمد مهدی شمسی، محمد بهرامی تپه پور
- ۲۲۵۶ بررسی ارتباط بین نمره ی Bispectral Index (BIS) با نمره ی Glasgow Coma Scale (GCS) در افراد مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله گذاری تراشه دکتر میترا جبل عاملی، دکتر نسترن ایزدی مود، پریسا توانگر راد، دکتر احمد یراقی

مقاله کوتاه

- ۲۲۶۳ اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی اینترلوکین-۱۷، آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان دکتر عبدالرضا کاظمی، لیدا رادمهر، مختار قنبرزاده

Original Articles

- Study and Detection of Ultra-Weak Photon Emission from HT-29 Cells under the Effect of Trypsin 2224
 Zahra Alinasab, Ahmad Shanei PhD, Vahid Salari PhD, Ali Kiani PhD
- The Correlation between the Standing Stability and Fear of Falling in Patients with Stroke 2231
 Mahsa Kaviani MSc, Mohammad Taghi Karimi PhD, Elham Heidari MSc, Fariborz Khorvash MD, Rokhsareh Meamar MD, PhD, Mahnaz Marvi
- Cloning and Expression of Truncated Protein of Epidermal Growth Factor-1 (EGFR-1) in *Pichia Pastoris* Yeast Host 2238
 Javad Zavar-Reza PhD, Nader Khaleghi, Ali Hatami MSc, Masumeh Heidari, Reza Mansuri-Majumerd PhD, Mohammad Hasan Sheikhha PhD, Majid Mojarad PhD
- Comparison of the Effects of Morphine and Diltiazem on Blood Pressure and Heart Rate during Craniotomy Surgeries 2246
 Mohammadali Attari MD, Reihanak Talakoub MD, Batool Rahimzadeh
- Evaluating the Effects of Prenatal Exposure to Silver Nanoparticles on Development of Some Internal Organs in Mice: Liver Histomorphometry of Offspring 2255
 Seyed Reza Fatemi-Tabatabaei DVM, PhD, Naim Erfani-Majd DVM, PhD, Shahab Ghaderi MSc, Masome Rashno MSc, Khodabakhsh Rashidi MSc, Mohammad Mehdi Shamsi MSc, Mohammad Bahrami-Tapehebur MSc
- The Relationship between the Scores of Bispectral Index (BIS) and Glasgow Coma Scale (GCS) in Poisoned Patients with Decreased Level of Consciousness Requiring Tracheal Intubation 2262
 Mitra Jabal-Ameli MD, Nastaran Eizadi-Mood MD, Parisa Tavangar-Rad, Ahmad Yaraghi MD
- Short Communication
- The Effect of 8 Weeks of Aerobic Training on Serum Levels of Interleukin-17, Adiponectin, and Estradiol in Women with Breast Cancer 2269
 Abdolreza Kazemi PhD, Lida Radmehr MSc, Mokhtar Ghanbarzadeh MSc



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۶۴)، بهمن چهارم بهمن ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزاتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

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

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

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

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

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

نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم افزارها و 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: Eshtiaqh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۲۲۱۹.....مطالعه و آشکارسازی امواج الکترومغناطیسی ساطع شده از سلول‌های HT-29 تحت تأثیر تریپسین..... دکتر علی نسب، دکتر احمد شائقی، دکتر وحید سالاری، دکتر علی کیانی
- ۲۲۲۵..... بررسی تعادل ایستگاهی و ارتباط آن با میزان ترس از افتادن در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی..... دکتر محمدتقی کریمی، الهام حیدری، دکتر فریبرز خورش، دکتر رخساره معمار، مهناز مروی
- ۲۲۳۲..... کلونینگ و بیان پروتئین کوتاه شده‌ی گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی - ۱ در میزبان مخمر *Pichia pastoris*..... دکتر جواد زوارضا، نادر خالقی، علی حاتمی، معصومه حیدری، دکتر رضا منصوری مجومرد، دکتر محمدحسین شیخها، دکتر مجید مجرد
- ۲۲۳۹..... بررسی مقایسه‌ای استفاده از مورفین و دپلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرایوتومی جهت تومورهای مغزی..... دکتر محمدعلی عطاری، دکتر ریحانک طلاکوب، بتول رحیم‌زاده
- ۲۲۴۷..... بررسی اثرات مواجهه‌ی پیش از تولد با نانوذرات نقره بر تکامل برخی اندام‌های داخلی موش: هیستومورفومتری کبد زاده‌ها..... دکتر سیدرضا فاطمی طباطبایی، دکتر نعیم عرفانی مجد، شهاب قادری، معصومه رشنو، خدابخش رشیدی، محمد مهدی شمسی، محمد بهرامی تپه‌بور
- ۲۲۵۶..... بررسی ارتباط بین نمره‌ی **Bispectral Index (BIS)** با نمره‌ی **Glasgow Coma Scale (GCS)** در افراد مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله‌گذاری تراشه..... دکتر نسترن ایزدی مود، پریسا توانگر راد، دکتر احمد یراقتی

مقاله کوتاه

- ۲۲۶۳..... اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی اینترلوکین - ۱۷، آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان..... دکتر عبدالرضا کاظمی، لیدا رادمهر، مختار قنبرزاده

مطالعه و آشکارسازی امواج الکترومغناطیسی ساطع شده از سلول‌های HT-29 تحت تأثیر تریپسین

زهرا علی نسب^۱، دکتر احمد شائنی^۲، دکتر وحید سالاری^۳، دکتر علی کیانی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سلول‌های موجودات زنده علاوه بر روش‌های شیمیایی و الکتریکی، از طریق تابش امواج الکترومغناطیسی نیز با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند. در مطالعه‌ی حاضر، این امواج «بیوفوتون» نامیده می‌شوند. آشکارسازی این امواج، نشان می‌دهد سلول‌ها در حال تقسیم، جراثیم و یا مرگ، نسبت به زمانی که سالمند، شدت امواج بیشتری ساطع می‌کنند. هدف از انجام این مطالعه، آشکارسازی امواج بیوفوتون ساطع شده از سلول‌های HT-29 تحت تأثیر تریپسین بود.

روش‌ها: تریپسین، عاملی برای مرگ تدریجی سلول‌ها می‌باشد. این مطالعه بر روی سلول‌های HT-29 و تحت ۳ گروه انجام شد. در گروه اول، سلول‌ها تحت تأثیر تریپسین قرار گرفتند. در گروه دوم، سلول‌ها در معرض تریپسین نبودند و در گروه سوم، پلیت خالی از سلول، برای اندازه‌گیری تابش زمینه در نظر گرفته شد. برای این منظور، امواج ساطع شده از ۳ گروه با استفاده از دستگاه Photomultiplier tubes (PMT) اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه گردید.

یافته‌ها: محاسبه میانگین و انحراف معیار سطح کل فوتون‌های ساطع شده نشان داد که گروه حاوی تریپسین، میزان امواج بیشتری ($P < 0.05$) را به نسبت گروه بدون تریپسین و تابش زمینه، از خود ساطع نمود. همچنین، با افزایش زمان، میزان فوتون ساطع شده نیز افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: هنگامی که سلول‌ها تحت تأثیر تریپسین قرار می‌گیرند، میزان امواج ساطع شده از آن‌ها افزایش می‌یابد. به دلیل این که با گذشت زمان، سلول‌های بیشتری در آستانه‌ی مرگ قرار می‌گیرند، میزان امواج ساطع شده از سلول‌های تحت تریپسین، به طور چشم‌گیری نسبت به سلول‌های بدون تریپسین، افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: امواج بیوفوتون، تریپسین، HT-29، Photomultiplier tubes

ارجاع: علی نسب زهرا، شائنی احمد، سالاری وحید، کیانی علی. مطالعه و آشکارسازی امواج الکترومغناطیسی ساطع شده از سلول‌های HT-29

تحت تأثیر تریپسین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۴-۲۲۱۹

مقدمه

ساطع شده از امواج بیوفوتون از یک سلول، محدوده‌ی بسیار گسترده‌ای از Ultraviolet (UV-C و UV-A) تا محدوده‌ی مرئی و ناحیه‌ی مادون قرمز طیف را در بر می‌گیرد (۳).

اگر چه منشأ تولید این امواج به طور کامل مشخص نیست (۴)، اما در این زمینه، دو نظریه وجود دارد. طبق نظریه‌ی اول، منبع تولید این امواج DNA سلول‌ها می‌باشد (۵). ترکیبات DNA و RNA و تغییر کروماتین، مسؤول تولید امواج بیوفوتون درون سلول‌ها هستند. در حالی که نظریه‌ی دوم، دلیل انتشار این امواج را برهم‌کنش Reactive oxygen species (ROS) و Reactive nitrogen species (RNS) در سلول می‌داند (۶-۷).

مطالعات اندکی به بررسی تأثیر امواج بیوفوتون ساطع شده از

تا کنون تحقیقات بسیاری راجع به جنبه‌های برهم‌کنش شیمیایی و الکتریکی سلول‌ها بر روی یکدیگر انجام شده است، اما سلول‌ها علاوه بر روش‌های ملکولی، از طریق امواج الکترومغناطیسی نیز با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند که در این مطالعه امواج بیوفوتون نامیده می‌شوند. در دهه‌ی دوم قرن بیستم، دانشمندی به نام Alexander Gurvitch، با انجام آزمایش‌های متعدد بر روی دو سری کشت سلول مربوط به دو ریشه‌ی پیاز مجزا از یکدیگر اما در مجاورت هم، نشان داد که سلول‌ها از لحاظ تقسیم سلولی و سرعت تکثیر بر هم تأثیر می‌گذارند (۱-۲). پدیده‌ی گسیل امواج بیوفوتون در تمام موجودات زنده و همچنین انسان اتفاق می‌افتد (۲). مطالعات نشان می‌دهد که طول موج

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

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

۳- دانشیار، گروه فیزیک، دانشکده‌ی فیزیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه فیزیک بهداشت مجتمع علوم کاربردی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر احمد شائنی

Email: shanei@med.mui.ac.ir

سلول‌های سرطانی از جهات مختلفی از جمله تنظیم رشد، شکل ظاهری، ویژگی‌های غشایی، پروتئین‌ها و بیان ژن‌ها، با سلول‌های طبیعی تفاوت دارند (۱۸). سرطان کولون، نوع بدخیمی است که از نظر تعداد بیماران مبتلا، سومین و از نظر تعداد مرگ و میر، چهارمین رتبه را در جهان به خود اختصاص داده است. این سرطان، اغلب به شکل پولیپ در سطح جداره‌ی داخلی روده‌ی بزرگ، ایجاد می‌شود و منشأ آن پوشش داخلی روده‌ی بزرگ است. این توده‌ها، اغلب غیر سرطانی هستند، اما اگر درمان نشوند، ممکن است به سرطان کولون تبدیل شوند (۱۹). تلاش‌های متعددی جهت درمان مؤثر این نوع سرطان انجام شده است و روش‌های درمانی آن شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و ایمنی‌درمانی می‌باشد. اگر چه در بیشتر موارد، جراحی از مؤثرترین روش‌های درمانی است، اما این نوع سرطان به طور معمول متاستاتیک می‌شود. بنا بر این، احتیاج به روش‌های جدید درمانی ضرورت می‌یابد (۲۰). از آن جمله می‌توان به آشکارسازی امواج بیوفوتون از سلول‌های سرطانی کولون اشاره نمود.

امروزه، از امواج الکترومغناطیس هم در تشخیص و هم در درمان استفاده می‌شود. از این رو، بررسی جنبه‌ی موجی سلول‌ها برای رسیدن به روش‌های تشخیصی و درمانی مناسب، بسیار سودمند است (۲۲-۲۱). البته لازم به ذکر است که امروزه از روش‌های مختلف تصویربرداری مانند Computed tomography scan (CT scan) و Positron emission tomography (PET) در اقدامات تشخیصی و درمانی بهره‌های فراوان برده می‌شود، اما اگر بتوان از امواج بیوفوتون به عنوان امواجی که از خود سلول ساطع می‌شود، برای رسیدن به روش‌های تشخیصی و درمانی استفاده کرد، گام مهمی در پیشبرد علم محسوب می‌شود؛ چرا که استفاده از این امواج، روشی غیر تهاجمی است. در نتیجه، بررسی هر چه بیشتر این امواج دست‌یابی به روش‌های تشخیصی و درمانی جدید را میسر می‌سازد.

از آن جایی که پژوهشی بر روی سلول‌های HT-29 و آشکارسازی میزان امواج ساطع شده از آن‌ها انجام پذیرفته بود، این مطالعه با هدف آشکارسازی امواج ساطع شده از سلول‌های سرطان کولون رده‌ی HT-29 تحت تأثیر تریپسین، انجام شد.

روش‌ها

کشت سلولی: در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، از سلول‌های سرطان کولون HT-29 جهت انجام پژوهش حاضر استفاده شد. سلول‌های سرطان کولون رده‌ی HT-29 (Human colorectal adenocarcinoma cell line HT-29) از انستیتو پاستور ایران، خریداری شد. ۸۹ درصد محیط کشت شامل سلول‌های HT-29 حاوی ۱۶۴۰ Roswell Park memorial institute

سلول‌ها و تأثیر این امواج بر رشد و تکثیر دیگر سلول‌ها پرداخته‌اند. بین سال‌های ۳۵-۱۹۲۰ بالغ بر ۵۰۰ مقاله‌ی علمی در این زمینه به چاپ رسید (۸). اولین آشکارسازی این امواج به سال ۱۹۱۶ باز می‌گردد. در آن زمان، Scheminzky با به کارگیری صفحات فتوگرافیک، به آشکارسازی بیوفوتون‌ها از فرایندهای بیوشیمیایی پرداخت (۹). پس از آن Bateman با معرفی آشکارساز حساس به Geiger-Muller UV، به آشکارسازی این امواج اقدام نمود (۱۰). از آن جایی که شدت بیوفوتون‌ها بین چند تا چند صد فوتون در سانتی‌متر مربع در ثانیه متفاوت است (که محدوده‌ی بسیار ضعیفی می‌باشد)، از این رو، آشکارسازی این امواج برای بیش از نیم قرن نادیده گرفته شد (۱۱).

هم‌اکنون با گسترش ابزارهایی همانند Photomultiplier tubes (PMT) و Charge-coupled devices (CCD) حتی امکان آشکارسازی یک تک فوتون نیز امکان پذیر شده است. در نتیجه، توجه و بررسی این امواج دوباره قوت گرفته است. Schauf و همکاران با به کارگیری PMT، امواج بیوفوتون را از نهال خیار آشکارسازی کردند (۱۲). Hideg نشان داد که برگ‌ها دارای کلروفیل، از خود امواج بیوفوتون ساطع می‌کنند که این امواج تولیدی، متفاوت از فلورسانس (که نور تابشی تأخیری است) می‌باشد (۱۳).

Yoshinagato و همکاران با القای عفونت به ذرت و آشکارسازی امواج الکترومغناطیس ساطع شده، پی بردند که شدت انتشار این امواج از بخش آسیب دیده‌ی گیاه به نسبت بخش سالم آن بیشتر است (۱۴). Cheun و همکاران، سلول‌های Madin-Darby canine kidney (MDCK) را تحت تأثیر H_2O_2 (Hydrogen peroxide) قرار دادند و میزان امواج بیوفوتون ساطع شده از آن را با استفاده از PMT و میکروسکوپ فلورسانس اندازه‌گیری کردند. آن‌ها دریافتند که شدت فوتون تابشی به میزان و غلظت H_2O_2 نیز بستگی دارد (۱۵).

Rastogi و Pospisil، با افزودن H_2O_2 و گلوکز اکسیداز بر روی سلول‌های ریشه‌ی تربچه، امواج بیوفوتون ساطع شده از آن‌ها را با PMT آشکارسازی کردند. آن‌ها دریافتند که افزودن H_2O_2 ، میزان امواج بیوفوتون را افزایش می‌دهد، در حالی که افزودن گلوکز اکسیداز، میزان این امواج را کاهش می‌دهد (۱۱).

تریپسین (Trypsin)، آنزیمی است که برای جدا نمودن سلول‌های چسبنده از کف ظرف در محیط آزمایشگاه استفاده می‌شود و همچنین، می‌تواند عاملی برای مرگ تدریجی سلول‌ها باشد (۱۶). تحقیقات نشان می‌دهد، هنگامی که یک ارگانسیم زنده در حال مرگ است، شدت امواج ساطع شده از آن، بسیار شدیدتر می‌شود و در لحظه‌ی مرگ، ناگهان صفر می‌گردد (۱۷). در این مقاله، برای این که سلول‌ها در آستانه‌ی مرگ قرار گیرند و تابش بیشتری ایجاد شود، از تریپسین استفاده گردید.

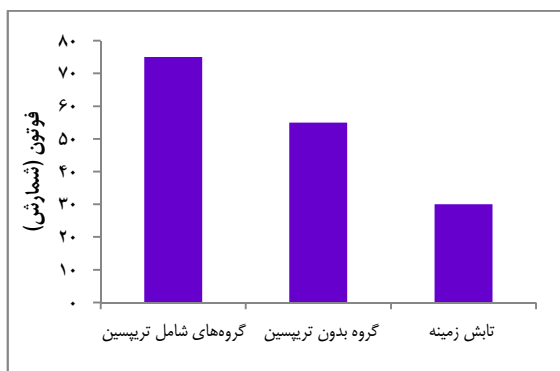
۲ دقیقه قبل از اندازه گیری، تریپسین به اضافه شد؛ چرا که به طور معمول، مدت زمان لازم برای جداسازی سلول های HT-29 از کف ظرف، ۲ دقیقه می باشد. سپس، برای جلوگیری از تداخل تشعشع محیط، نمونه درون فویل آلومینیومی پیچیده و داخل انکوباتور قرار داده شد تا برای آزمایش آماده گردد.

اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون One-way ANOVA به منظور تفکیک گروه هایی که با یکدیگر اختلاف معنی دار داشتند، تحلیل گردید و از آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی داری $P < 0/05$ استفاده شد.

یافته ها

شکل ۲، میانگین و انحراف معیار سطح کل فوتون های ساطع شده در گروه های شامل تریپسین، گروه بدون تریپسین و گروه تابش زمینه در مدت زمان آشکار سازی ۵ دقیقه را نشان می دهد.

همان گونه که در شکل ۲ مشاهده می شود، در مدت زمان آشکار سازی ۵ دقیقه، سطح کل فوتون های ساطع شده از گروه سلولی که به آن تریپسین زده شده بود (سلول ها در آستانه مرگ قرار گرفتند)، به طور معنی داری بیشتر از گروه سلولی بدون تریپسین (سلول های سالم) بود ($P < 0/05$).



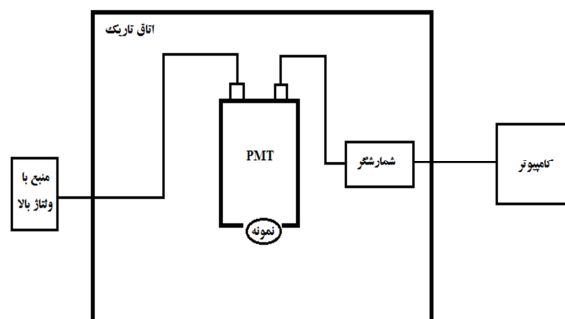
شکل ۲. میانگین و انحراف معیار سطح کل تابش امواج الکترومغناطیسی ثبت شده در گروه های شامل تریپسین، بدون تریپسین و تابش زمینه (زمان آشکار سازی ۵ دقیقه)

شکل ۳، میانگین و انحراف معیار سطح کل فوتون های ساطع شده در گروه های شامل تریپسین، گروه بدون تریپسین و گروه تابش زمینه را در زمان های مختلف آشکار سازی نشان می دهد. همان گونه که در شکل ۳ مشاهده می شود، سطح کل فوتون های ساطع شده در گروه های مختلف سلولی شامل تریپسین، بدون تریپسین و گروه تابش زمینه، فقط در زمان آشکار سازی ۵ دقیقه، با

(RPMI1640) (ساخت شرکت Bioido، ایران)، ۱۰ درصد آن شامل سرم جنین گاوی (FBS یا Fetal bovine serum) (ساخت شرکت Sigma، آمریکا) و ۱ درصد آن پنی سیلین (ساخت شرکت GIBCO، آمریکا) بود. سلول ها در فلاسک های ۲۵ میلی لیتری کشت سلول با درب فیلتردار استریل (ساخت Griner، آمریکا) که حاوی ۳-۴ میلی لیتر محیط کشت بودند، کشت داده شدند. سپس، سلول ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، رطوبت ۹۰ درصد و دی اکسید کربن ۵ درصد قرار داده شدند. سلول ها پس از سه بار پاساژ و ۲۴ ساعت قبل از اندازه گیری در پلیت کشت سلول با قطر دهانه ۶ سانتی متر و به میزان ۵۰۰۰۰۰ سلول در هر پلیت، کشت داده شد.

اندازه گیری و روش اجرای آزمایش: اندازه گیری ها در ۳ گروه انجام گردید: در گروه اول، سلول ها تحت تأثیر تریپسین (ساخت شرکت GIBCO، آمریکا) به میزان ۲ میلی لیتر قرار گرفتند. در گروه دوم، سلول ها تحت تأثیر تریپسین قرار نگرفتند و در گروه سوم، پلیت ها خالی بودند تا بدین وسیله، تابش زمینه مشخص شود. سپس، امواج هر سه گروه با استفاده از دستگاه PMT آشکار سازی شد. در این پژوهش، PMT با مدل 9235 B Series data sheet و مشخصاتی از قبیل پیشینه ی پاسخ ۳۵۰ نانومتر با بازده کوانتومی ۳۰ درصد در بازه ی ۶۰۰-۲۵۰ نانومتر و با ولتاژ کارکرد ۸۲۰ ولت، مورد استفاده قرار گرفت. دستگاه PMT در دمای اتاق کار می کرد. خروجی PMT به دستگاه شمارشگر مدل OSL Reader و این دستگاه، به رایانه وصل شده بود. تعداد شمارش دستگاه در دمای اتاق، ۴ مورد در ثانیه در ولتاژ ۸۲۰ ولت بود. بر طبق مقالات چاپ شده در این زمینه، مقدار زمان لازم جهت آشکار سازی در حدود ۵ دقیقه انتخاب شد (۱۵، ۱۱).

شکل ۱، طرح شماتیک دستگاه PMT درون اتاق تاریک، تجهیزات الکترونیک مربوط و نمونه ی مورد آزمایش را نشان می دهد. دستگاه PMT، شمارشگر و نمونه ی مورد آزمایش، در اتاق تاریک و تجهیزات الکترونیک و رایانه در خارج از اتاق تاریک قرار داشت.



شکل ۱. طرح شماتیک مجموعه ی دستگاه Photomultiplier tubes (PMT) درون اتاق تاریک، تجهیزات الکترونیک و نمونه ی مورد آزمایش

نتایج به دست آمده از این تحقیق، یافته‌های محققین را تأیید می‌نماید. Schauf و همکاران مشاهده کردند که شدت فوتون ساطع شده از قطعه‌ی مجروح خیار، بسیار بیشتر از قطعه‌ی سالم آن است (۱۲). Yu و همکاران، نشان دادند که بافت توموری و آسیب دیده، میزان امواج بیشتری نسبت به بافت سالم از خود ساطع می‌کند (۱۸). Cheun و همکاران مشاهده کردند که وقتی سلول‌های MDCK را تحت تأثیر H_2O_2 قرار می‌دهند، میزان امواج ساطع شده از آن‌ها افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد (۱۵). Pospisil و Rastogi، مشاهده کردند، هنگامی که ریشه‌های تربچه را تحت تأثیر H_2O_2 قرار می‌دهند، میزان فوتون ساطع شده از آن، از ۴ مورد در ثانیه به ۵۰۰ مورد در ثانیه افزایش می‌یابد (۱۱).

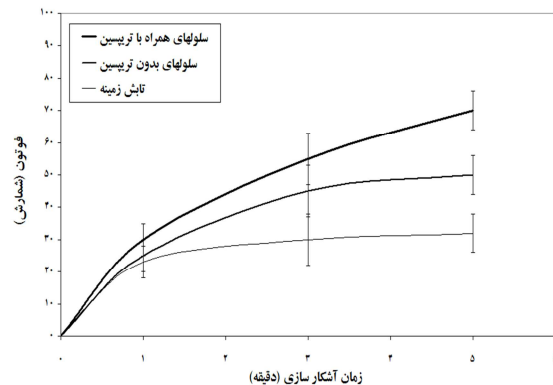
دانستن ارتباط بین سلول‌ها از طریق سیگنال، خواص و رفتار سلول‌ها را بهتر آشکار و قابل پیش‌بینی می‌کند و این موضوع، در مورد سلول‌های سرطانی از اهمیت بیشتری برخوردار است. با توجه به تهاجمی بودن اکثر روش‌های تصویربرداری کنونی، دیدگاه ارایه شده در این تحقیق، انگیزه‌ای برای ساخت سیستم‌های تصویربرداری جدید بر پایه‌ی سیگنال‌های به دست آمده از خود سلول خواهد بود که در مقایسه با روش‌های تصویربرداری موجود، روشی بسیار ایمن به شمار می‌رود.

از جمله مشکلات موجود در انجام این طرح، محدودیت در دسترسی به دستگاه PMT، همچنین محدودیت زمان مورد استفاده در داده‌برداری بود. پیشنهاد می‌شود که میزان نمونه‌های عملی بیشتری مانند امواج ساطع شده از موش‌های مجروح، موش‌های تحت درمان و بافت‌های سرطانی با این روش بررسی گردد. با بررسی و به کارگیری این روش، دست‌یابی به ماهیت ایجاد سلول‌های سرطانی و همچنین تشخیص و درمان به موقع، می‌تواند کارآمد باشد؛ چرا که به کمک این روش، می‌توان کوچک‌ترین اختلال در عملکرد حتی یک تک سلول را نیز آشکارسازی نمود. از این رو، برای تشخیص زود هنگام متاستاز، می‌توان از این روش آسان و ایمن بهره برد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۳۳۵۴ زهرا علی نسب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از همکاری پرسنل محترم بخش آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مسئولین محترم دستگاه PMT دانشگاه مالک اشتر که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

یکدیگر اختلاف معنی‌دار داشتند ($P < 0/05$)؛ در صورتی که سه گروه مختلف در زمان‌های ۱ و ۳ دقیقه با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشتند ($P = 0/30$).



شکل ۳. میانگین و انحراف معیار سطح کل فوتون‌های ساطع شده در گروه‌های شامل تریپسین، گروه بدون تریپسین و گروه تابش زمینه در زمان‌های مختلف آشکارسازی

بحث

هدف اصلی این تحقیق، آشکارسازی میزان امواج الکترومغناطیسی ساطع شده از سلول‌های سرطانی HT-29 تحت تریپسین و بدون تریپسین در مدت زمان ۵ دقیقه بود. با توجه به نتایج به دست آمده هنگامی که تریپسین به سلول‌های سرطانی افزوده شد، مشاهده گردید که سطح کل فوتون‌های ساطع شده از سلول‌ها افزایش می‌یابد. البته جهت افزایش دقت، تابش زمینه یعنی میزان امواج ساطع شده از پلیت خالی و نویز دستگاه نیز اندازه‌گیری گردید. تطابق نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر با مطالعات قبلی که ارتباط سلول به سلول را با استفاده از سیگنال‌های الکترومغناطیسی در نظر می‌گیرند، به طور کامل مشهود است. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که سلول‌های در حال مرگ، میزان امواج الکترومغناطیسی بیشتری را نسبت به سلول‌های سالم گسیل می‌نمایند (۱۷).

از سوی دیگر، در ابتدای ۳ دقیقه‌ی اول تغییر چندانی بین میزان امواج آشکار شده از گروه تحت تریپسین و گروه بدون تریپسین وجود نداشت، اما با گذشت زمان میزان امواج ساطع شده از گروه تحت تریپسین تغییر چشم‌گیری نسبت به گروه بدون تریپسین پیدا کرد که این نشان می‌دهد میزان سلول‌های بیشتری با گذشت زمان در آستانه‌ی مرگ قرار گرفته‌اند.

References

- Scholkmann F, Fels D, Cifra M. Non-chemical and non-contact cell-to-cell communication: a short review. *Am J Transl Res* 2013; 5(6): 586-93.
- Trushin MV. Studies on distant regulation of bacterial growth and light emission. *Microbiology* 2003; 149(Pt 2): 363-8.
- Lorenz E. Search for mitogenetic radiation by means of the photoelectric method. *J Gen Physiol* 1934; 17(6): 843-62.
- Rossi C, Foletti A, Magnani A, Lamponi S. New perspectives in cell communication: Bioelectromagnetic interactions. *Semin Cancer Biol* 2011; 21(3): 207-14.
- Bischof M. Synchronization and coherence as an organizing principle in the organism, social interaction, and consciousness. *NeuroQuantology* 2008; 6(4): 440-51.
- Rattemeyer M, Popp FA, Nagl W. Evidence of photon emission from DNA in living systems. *Naturwissenschaften* 1981; 68(11): 572-3.
- Popp FA, Nagl W, Li KH, Scholz W, Weingartner O, Wolf R. Biophoton emission. New evidence for coherence and DNA as source. *Cell Biophys* 1984; 6(1): 33-52.
- Gurwitsch AG, Gurwitsch LG. Die mitogenetische strahlung. Jena, Germany: Gustav Fischer Verlag; 1959. [In German].
- Vanwijk R. Bio-photons and bio-communication. *J Sci Explor* 2001; 15(2): 183-97.
- Bateman JB. Mitogenic radiation. *Biological Review* 1935; 10(1): 42-71.
- Rastogi A, Pospisil P. Effect of exogenous hydrogen peroxide on biophoton emission from radish root cells. *Plant Physiol Biochem* 2010; 48(2-3): 117-23.
- Schauf B, Repas L, Kaufmann R. Localization of ultra weak photon emission in plants. *Photochem Photobiol* 1992; 55(2): 287-91.
- Hideg E. On the spontaneous ultraweak light emission of plants. *J Photochem Photobiol B Biol* 1993; 18(2-3): 239-44.
- Yoshinagato N, Kato K, Kageyama Ch, Fujisaki K, Nishida R, Mori N. Ultraweak photon emission from herbivory-injured maize plants. *Naturwissenschaften* 2006; 93(1): 38-41.
- Cheun BS, Yi SH, Baik KY, Lim JK, Yoo JS, Shin HW, et al. Biophoton emission of MDCK cell with hydrogen peroxide and 60 Hz AC magnetic field. *J Environ Biol* 2007; 28(4): 735-40.
- Zamanian Azodi M, Rezaei Tavirani K, Mousavi M. Comparison between physical and enzymatic harvesting methods via flow cytometry. *Behbood J* 2013; 16(8): 644-9. [In Persian].
- Bischof M. Biophotons - the light in our cells. International Lights Association Website [Online]. [cited 2005 Mar]; Available from: URL: http://www.bibliotecapleyades.net/ciencia/ciencia_fuerzasuniverso06.htm
- Yu Z, Li W, Liu F. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by genistein in colon cancer HT-29 cells. *Cancer Lett* 2004; 215(2): 159-66.
- Gertler R, Rosenberg R, Schuster T, Friess H. Defining a high-risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 2009; 45(17): 2992-9.
- Ren MR, Hur JS, Kim JY, Park KW, Park SC, Seong CN, et al. Anti-proliferative effects of Lethariella zahlbruckneri extracts in human HT-29 human colon cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(9): 2157-62.
- Krause S, Maffini MV, Soto AM, Sonnenschein C. The microenvironment determines the breast cancer cells' phenotype: organization of MCF7 cells in 3D cultures. *BMC Cancer* 2010; 10: 263.
- Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *Bioessays* 2004; 26(10): 1097-107.

Study and Detection of Ultra-Weak Photon Emission from HT-29 Cells under the Effect of Trypsin

Zahra Alinasab¹, Ahmad Shanei PhD², Vahid Salari PhD³, Ali Kiani PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: In addition to chemical and electrical mechanisms, cell organisms communicate each other through electromagnetic waves, known as biophotons. Detection of these waves shows that when cell organisms are being dividing, injured, or dying, they emit more photons than when they are healthy. The purpose of this study was to detect the biophoton waves emitted from cancer cells (HT-29) affected by trypsin. Trypsin is a factor contributes to gradual death of cells.

Methods: This study was carried out on HT-29 cells in three groups. In the first group, the cells were affected by trypsin. In the second group, the cells were not influenced by trypsin; and in the third group, an empty plate was used to measure the background radiation. For this purpose, the amount of the radiation emitted from all three groups was measured using photomultiplier tubes (PMT) apparatus and compared.

Findings: Computation of the means and standard deviation of the whole surface of emitted biophotons demonstrated that the group containing trypsin significantly emitted more amounts of biophotons than the group without trypsin and the group considered for the measurement of the background radiation ($P < 0.05$). In addition, over the time, the amount of emitted biophotons increased.

Conclusion: The results showed that when the cells were under the influence of trypsin, the amount of biophoton emissions increased. With the elapsed time, more cells were faced with the death threshold, therefore, the amount of emitted waves from the cells affected by trypsin increased significantly rather than the cells were not influenced by trypsin.

Keywords: Biophoton waves, Trypsin, HT-29, Photomultiplier tubes (PMT)

Citation: Alinasab Z, Shanei A, Salari V, Kiani A. **Study and Detection of Ultra-Weak Photon Emission from HT-29 Cells under the Effect of Trypsin.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2219-24

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

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

3- Associate Professor, Department of Physics, School of Physics, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Department of Health Physics, Applied Sciences Complex, Maleke-Ashtar University of Technology, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ahmad Shanei PhD, Email: shanei@med.mui.ac.ir

بررسی تعادل ایستگاهی و ارتباط آن با میزان ترس از افتادن در بیماران دچار سکته مغزی

مهسا کاویانی^۱، دکتر محمدتقی کریمی^۲، الهام حیدری^۳، دکتر فریبرز خورش^۴، دکتر رخساره معمار^۵، مهناز مروی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: جلوگیری از وقوع زمین خوردگی، یک هدف مهم در فرایند توانبخشی بیماران دچار سکته مغزی است. اختلال تعادل، یکی از عوامل خطر اصلی در وقوع زمین خوردگی در مرحله‌ی مزمین سکته مغزی می‌باشد. با این حال، در هیچ یک از مطالعات پیشین، ارتباط بین تعادل بر اساس یافته‌های صفحه‌ی نیرو و ترس از زمین خوردن مورد بررسی قرار نگرفته بود. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط بین تعادل و ترس از زمین خوردن با استفاده از صفحه‌ی نیرو بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۱۰ بیمار دچار سکته مغزی در مرحله‌ی مزمین و ۱۰ فرد سالم تطبیق یافته با بیماران از لحاظ متغیرهای مخدوش کننده، شرکت کردند. جهت بررسی تعادل شرکت کنندگان، از صفحه‌ی فشار Kistler و به منظور تعیین ترس از زمین خوردن، از پرسش‌نامه‌ی Falls Efficacy Scale-International (FES-I) استفاده شد. به منظور مقایسه‌ی پارامترهای تعادل بیماران و افراد سالم، از آزمون آماری Independent t و جهت تعیین ارتباط بین پارامترهای تعادل و ترس از زمین خوردن، از آزمون همبستگی Pearson استفاده گردید.

یافته‌ها: تعادل بیماران بر اساس متغیرهای مرکز فشار بدن به میزان قابل توجهی کمتر از تعادل افراد سالم بود ($P < 0.05$). ارتباط قابل توجهی بین پارامترهای تعادل و ترس از زمین خوردگی در بیماران دچار سکته مغزی وجود نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: کاهش تعادل بیماران دچار سکته مغزی مزمین، عامل اصلی در وقوع زمین خوردگی و ترس از آن نیست. از این‌رو، بررسی و کنترل هم‌زمان دیگر عوامل ایجاد ترس از افتادن در شناخت بهتر عوامل مؤثر در وقوع زمین خوردگی و ترس از آن و انتخاب راه‌کارهای مناسب توانبخشی، در جلوگیری از آن کمک کننده است.

واژگان کلیدی: سکته مغزی، تعادل ایستگاهی، مرکز فشار بدن، ترس از زمین خوردگی

ارجاع: کاویانی مهسا، کریمی محمدتقی، حیدری الهام، خورش فریبرز، معمار رخساره، مروی مهناز. بررسی تعادل ایستگاهی و ارتباط آن با میزان ترس از

افتادن در بیماران دچار سکته مغزی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۲۵-۲۲۳۱

مقدمه

سکته مغزی، یک عامل مهم تهدید کننده‌ی سلامت انسان در کل جهان می‌باشد که شیوع آن، ۲۸۵-۱۰۱ در مردان و ۱۹۸-۴۷ در زنان در هر ۱۰۰۰ نفر متغیر است (۱). سکته مغزی، منجر به ایجاد ناتوانی‌های جدی و طولانی مدت در بیماران می‌شود. یکی از شایع‌ترین رخدادها ناگوار در این بیماران، خطر زمین خوردن (Falling) است. وقوع زمین خوردگی در بیماران دچار سکته مغزی مزمین (حداقل ۶ ماه پس از وقوع سکته مغزی در فرد) ۵۰-۲۳ درصد گزارش شده است (۵-۲).

زمین خوردن منجر به وارد آمدن آسیب‌های ثانویه به بیماران از قبیل جراحات بافت نرم، شکستگی هیپ، ترس از افتادن مجدد، کاهش تحرک و افزایش ناتوانی فرد می‌شود (۸-۶، ۳). از این رو، جلوگیری از وقوع زمین خوردگی یک هدف مهم در برنامه‌های درمانی و توانبخشی این بیماران است (۵).

تحقیقات نشان داده است، عواملی نظیر اختلالات ادراکی (۱۲-۹)، عملکردی (۱۴-۱۳، ۱۰-۹) و تعادلی (۱۴، ۱۰، ۷) عوامل اصلی بروز زمین خوردگی در بیماران دچار سکته مغزی در مراحل حاد و

۱- مربی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات اختلالات اسکلتی-عضلانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات اختلالات اسکلتی-عضلانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

۶- استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، اصفهان، ایران

تعیین کننده تعادل و زمین خوردگی در این بیماران، به منظور اولین گام در حفظ عملکرد بهینه و جلوگیری از به زمین خوردن در آنها می باشد. اگر چه در برخی از مطالعات، ارتباط بین میزان وقوع زمین خوردگی و متغیرهایی نظیر سرعت راه رفتن (۵، ۲۴)، میزان توانایی تحرک فرد (۵، ۳)، مقیاس BBS (Berg balance scale) (۲، ۲۴) و تعادل (۵) مورد بررسی قرار گرفته، اما بر اساس دانش ما، در هیچ یک از مطالعات ارتباط تعادل بیماران بر اساس آنالیز مرکز فشار بدن طی ایستادن آرام بر روی صفحه نیرو (تعادل ایستگاهی) و میزان ترس از افتادن (Fear of falling) مورد بررسی قرار نگرفته است.

ترس از افتادن، به عنوان یکی از عوامل خطر ساز برای زمین خوردگی پس از سکتته مغزی مشخص شده است. ترس از افتادن، با کاهش اعتماد به نفس در انجام فعالیت ها و کاهش توانایی فیزیکی در جهت کنترل وضعیت و در نتیجه، افزایش وابستگی در بیماران سکتته مغزی همراه می باشد. در سال های گذشته، روش های مختلفی به منظور بررسی ترس از افتادن ابداع شده است. مقیاس کارآمدی افتادن بین المللی (FES-I یا Fall Efficacy Scale-International)، پرسش نامه ای است که اطلاعاتی در مورد میزان ترس بیماران از زمین خوردن طی انجام فعالیت های روزمره فراهم می کند. آزاد و همکاران نشان دادند که این پرسش نامه، ابزار مناسب و قابل قبول جهت ارزیابی ترس از افتادن در بیماران دچار سکتته مغزی می باشد (۲۵). هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی تعادل ایستگاهی در بیماران دچار سکتته مغزی با استفاده از صفحه نیرو و تعیین ارتباط آن با میزان ترس از افتادن به منظور تعیین یک عامل پیش بینی کننده در وقوع زمین خوردگی این بیماران می باشد.

روش ها

در این مطالعه، ۱۰ بیمار مبتلا به سکتته مغزی (گروه مورد) و ۱۰ فرد سالم (گروه شاهد) که از لحاظ متغیرهای مخدوش کننده با گروه مورد تطبیق داده شدند، مورد ارزیابی قرار گرفتند (جدول ۱). تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه بر اساس $Power = 0.8$ و $\alpha = 0.05$ با استفاده از نرم افزار Minitab تعیین شد.

نیمه حد (حداکثر تا یک ماه پس از وقوع سکتته) می باشد. با این وجود، عوامل اصلی وقوع زمین خوردگی در مرحله مزمن بیماری، به طور کامل مشخص نیست. با این حال، مطالعاتی که به بررسی عوامل خطر در این بیماران پرداخته، سه عامل اصلی شامل اختلالات ادراکی (۳-۴)، نوع فعالیت های روزانه (۵، ۳-۲) و اختلال تعادل (۵، ۲) را به عنوان عوامل خطر اصلی در وقوع زمین خوردگی در مرحله مزمن سکتته مغزی معرفی کرده است.

همان طور که می دانیم، تعادل ایستگاهی (Standing stability) یا بالانس برای حفظ ایستادن در وضعیت قائم لازم می باشد و اختلال در تعادل ایستگاهی، احتمال افتادن و آسیب را افزایش می دهد. کاهش تعادل، یکی از مشکلات اصلی پس از سکتته مغزی می باشد که با افزایش خطر زمین خوردگی و در نتیجه کاهش تحرک، افزایش ناتوانی و حتی مرگ و میر همراه است (۱۷-۱۵). از این رو، بالانس (تعادل) مفهوم بسیار مهمی را در توان بخشی بیماران سکتته مغزی تشکیل می دهد. نیاز به ارزیابی تعادل، سبب پیدایش روش های متفاوت در راستای تحقق این امر شد. برای مثال، مقیاس ها و آزمون های بالینی همچون مقیاس FM (Fugl-Meyer scale) (۱۸)، شاخص TB (Tinetti Balance scale) (۱۹)، آزمون تعادل Berg (Berg balance test) یا BBS (۲۰) و آزمون Time up and go (۲۱) (TUG)، برای بررسی تعادل افراد مورد استفاده قرار می گیرد، اما هیچ کدام از این روش ها، تعادل را به صورت کمی و جزئی در جهات مختلف نشان نمی دهد (۲۲).

امروزه، با توجه به پیشرفت های صورت گرفته در حوزه علم بیومکانیک، بسیاری از محققین از نوسانات مرکز فشار بدن به عنوان یک روش استاندارد در تحلیل تعادل افراد استفاده می کنند. در برخی از مطالعات، تعادل بیماران دچار سکتته مغزی با استفاده از صفحه نیرو مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که این بیماران، نسبت به افراد سالم، نوسان ایستایی (Standing sway) بالاتری دارند (۲۳).

عوارض ناتوان کننده زمین خوردگی در بیماران دچار سکتته مغزی، شیوع بالای زمین خوردگی در این بیماران و تعداد زیاد افراد جامعه با سابقه سکتته مغزی، همه بیانگر نیاز به فهم بهتر عوامل

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک آزمودنی ها

مقدار P	گروه شاهد (میانگین \pm انحراف معیار)	گروه مورد (میانگین \pm انحراف معیار)	
۰/۸۸	۶۳/۴ \pm ۲/۵۴۷	۶۳/۸ \pm ۸/۰۱۱	سن (سال)
۰/۶۲	۷۲/۲ \pm ۸/۴۰۳	۷۴/۸ \pm ۱۴/۳۴	وزن (کیلوگرم)
۰/۴۲	۱۷۱/۳ \pm ۸/۳۲۱	۱۶۸/۴ \pm ۶/۴۸۲	قد (سانتی متر)
-	۸/۲	۸/۲	جنسیت (زن/مرد)

مقدار P در تمام متغیرهای مخدوش کننده بزرگ تر از ۰/۰۵ و به معنای بی تأثیر بودن متغیرها در تعادل شرکت کنندگان است.

قدامی - خلفی و داخلی - خارجی مشخص شد. پارامترهای دخیل در بررسی تعادل افراد، با استفاده از فرمول‌های زیر به دست آمد:

$$\text{COPEAP(mm)} = X_{\max} - X_{\min} \quad \text{Equation 1}$$

$$\text{COPEML(mm)} = Y_{\max} - Y_{\min} \quad \text{Equation 2}$$

$$\text{PLAP(mm)} = \sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2} \quad \text{Equation 3}$$

$$\text{PLML(mm)} = \sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(y_{i+1} - y_i)^2} \quad \text{Equation 4}$$

$$\text{VAP(mm/min)} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(x_{i+1} - x_i)^2}}{t} \quad \text{Equation 5}$$

$$\text{VML(mm/min)} = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \sqrt{(y_{i+1} - y_i)^2}}{t} \quad \text{Equation 6}$$

در این معادلات، COPEAP بیانگر نوسان مرکز فشار در راستای قدامی - خلفی (Center of pressure in the antroposterior)، COPEML بیانگر نوسان مرکز فشار در راستای داخلی - خارجی، PLAP بیانگر طول مسیر نوسان مرکز فشار در راستای قدامی - خلفی، PLML بیانگر طول مسیر نوسان مرکز فشار در راستای داخلی - خارجی، VAP بیانگر سرعت مرکز فشار در راستای قدامی - خلفی و VML بیانگر سرعت مرکز فشار در راستای داخلی - خارجی می‌باشد.

تجزیه و تحلیل آماری، با استفاده میانگین پارامترهای نوسان وضعیت در سه تکرار و نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. برای آنالیز متغیرهای دموگرافیک بین هر دو گروه مورد و شاهد و تعیین تفاوت عملکرد وضعیت بین این دو گروه، از آزمون Independent t استفاده شد. جهت تعیین ارتباط بین میزان ترس از افتادن و پارامترهای تعادل، از ضریب همبستگی Pearson استفاده شد. ضریب α برای هر آزمون در سطح ۰/۰۵ تعیین گردید.

یافته‌ها

جدول ۲، نتایج نهایی تحلیل ثبات گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. گروه شاهد از لحاظ متغیرهای سن، قد و وزن با بیماران تطبیق داده شده بودند. بر اساس نتایج به دست آمده، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه افراد شرکت کننده از لحاظ متغیرهای تعیین کننده تعادل وجود داشت ($P < 0/05$). همان‌طور که دیده می‌شود، گروه مورد تعادل کمتری طی ایستادن آرام نسبت به گروه شاهد هم‌سن خود داشتند.

معیارهای ورود به مطالعه، در گروه بیماران مبتلا به سکتته مغزی عبارت از بیماران با تشخیص سکتته مغزی مزمن (حداقل ۶ ماه از وقوع سکتته گذشته باشد) و داشتن توانایی ایستادن بدون ساپورت و استفاده از وسایل کمکی بودند.

معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه شرکت کننده، عبارت از عدم توانایی افراد در درک یا پای‌بندی به شیوه‌نامه‌ی آزمون به علت اختلالاتی مانند اختلالات بینایی اصلاح نشده، اختلالات شنوایی و شناختی، عوامل مؤثر بر توانایی افراد در کامل کردن آزمون مانند اختلالات قلبی - عروقی یا تنفسی، شرایط و بیماری‌های مختل کننده‌ی توانایی افراد برای حفظ تعادل مانند بیماری‌های وستیبولار، دیابت یا استفاده از داروهای مؤثر بر کنترل وضعیت بودند.

به تمام شرکت کنندگان در مورد هدف و روش مطالعه، توضیحات کامل ارائه شد و پس از آن، فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط ایشان، مطالعه و امضا گردید. انجام این پژوهش، از سوی کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تصویب قرار گرفت. در ابتدا، اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان جمع‌آوری شد و از تمام شرکت کنندگان خواسته شد تا پرسش‌نامه‌ی FES-I را جهت تعیین میزان ترس از افتادن تکمیل کنند.

به منظور بررسی تعادل افراد شرکت کننده در مطالعه، از یک صفحه‌ی نیروی مدل Kistler (۶۰۰ × ۵۰۰ میلی‌متر، مدل 9260AA، تولید شرکت Kistler، سوئیس) جهت جمع‌آوری داده‌های مرکز فشار (COP یا Center of pressure) در امتداد محورهای x و y که به ترتیب نشان دهنده‌ی جهت قدامی - خلفی و داخلی - خارجی می‌باشند، استفاده شد. صفحه‌ی نیرو که شامل مبدل‌های نیروی Piezoelectric می‌باشد، برای اندازه‌گیری موقعیت مرکز فشار به کار می‌رود (۲۶-۲۹).

در مطالعه‌ی حاضر، داده‌ها در فرکانس ۱۲۰ هرتز جمع‌آوری شد و در مجموع، ۷۲۰۰ نقطه‌ی داده برای ۶۰ ثانیه ثبت گردید. ایستادن بر روی صفحه‌ی نیرو، سه بار تکرار گردید. مدت زمان هر تکرار، ۶۰ ثانیه بود و یک دوره‌ی استراحت ۶۰ ثانیه‌ای بین هر تکرار در نظر گرفته شد. در تمامی آزمون‌ها در حالت ایستاده، افراد شرکت کننده پا برهنه بر روی صفحه‌ی نیرو ایستادند؛ به طوری که دست‌های آن‌ها کنار بدنشان قرار می‌گرفت و پاهایشان به عرض شانه‌هایشان از هم فاصله می‌گرفت. داده‌های به دست آمده با استفاده از برنامه‌ی Excel (Microsoft Corp., Albuquerque, NM) تجزیه و تحلیل شد. قبل از محاسبه‌ی پارامترهای آنالیز تعادل، ۱۵ ثانیه‌ی اول و آخر هر آزمون، برای جلوگیری از خطاهای ناشی از شروع و پایان آزمون حذف گردید. تعادل افراد از طریق پارامترهای طول مسیر (Path length)، سرعت (Velocity) و نوسانات (Excursion) مرکز فشار در هر دو جهت

جدول ۲. میانگین پارامترهای مرکز فشار بدن در گروه‌های شاهد و مورد

مقدار P	گروه مورد	گروه شاهد	
< ۰/۰۰۱	۵/۰۶۸ ± ۱/۳۱۰	۱۹/۹۴۷ ± ۵/۷۳۷	میانگین نوسانات مرکز فشار بدن در جهت قدامی - خلفی (میلی متر)
< ۰/۰۰۱	۴/۳۱۳ ± ۱/۲۳۱	۶/۴۴۴ ± ۰/۹۲۳	میانگین نوسانات مرکز فشار بدن در جهت داخلی - خارجی (میلی متر)
۰/۰۰۰۱۳۷	۷۳۹/۸۹۳ ± ۱۰۱/۶۵۱	۵۵۵/۷۴۱ ± ۶۵/۳۰۹	طول مسیر نوسانات مرکز فشار بدن در جهت قدامی - خلفی (میلی متر)
۰/۰۰۲	۸۹۸/۶۱۲ ± ۱۷۷/۹۹۷	۶۴۷/۱۲۳ ± ۱۱۶/۶۷۲	طول مسیر نوسانات مرکز فشار بدن در جهت داخلی - خارجی (میلی متر)
۰/۰۰۱	۱۵۲۴/۴۳۳ ± ۳۱۹/۸۸۴	۱۱۱۱/۵۳۳ ± ۱۳۰/۶۱۸	سرعت نوسانات مرکز فشار بدن در جهت قدامی - خلفی (میلی متر بر ثانیه)
۰/۰۰۱	۱۷۹۸/۶۳۲ ± ۳۵۵/۴۴۲	۱۲۹۴/۲۳۳ ± ۲۳۳/۳۴۵	سرعت نوسانات مرکز فشار بدن در جهت داخلی - خارجی (میلی متر بر ثانیه)

جدول ۳. ارتباط بین میزان ترس از افتادن و پارامترهای وضعیت با استفاده از آزمون همبستگی Pearson

مقدار P	پرسش‌نامه‌ی FES-I		پارامترهای نوسان وضعیت
	r (ضریب همبستگی Pearson)	r	
۰/۲۱		۰/۴۴	طول مسیر مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی
۰/۰۷		۰/۶۲	طول مسیر مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی
۰/۱۵		۰/۴۹	نوسانات مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی
۰/۹۲		۰/۰۴	نوسانات مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی
۰/۲۱		۰/۴۴	سرعت نوسان مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی
۰/۰۷		۰/۶۲	سرعت نوسان مرکز فشار در جهت داخلی - خارجی

FES-I: Fall Efficacy Scale-International

سه عامل اصلی در ایجاد و پیشرفت ترس از زمین خوردن در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی معرفی شده است که عبارت از اولین زمین خوردگی که هم‌زمان با وقوع حمله‌ی سکنه‌ی مغزی در بیمار رخ می‌دهد، احساس تغییر وضعیت بدن پس از سکنه‌ی مغزی و نگرانی مداوم از زمین خوردن طی انجام فعالیت‌های روزانه می‌باشد (۳۳). همچنین، در برخی از مطالعات، کاهش تعادل بیماران به عنوان یکی از عوامل خطر در بروز زمین خوردگی و ترس از افتادن در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی در مرحله‌ی مزمن معرفی شده است (۵، ۲).

در مطالعه‌ی حاضر، انجام آزمون ضریب همبستگی Pearson بین نمره‌ی پرسش‌نامه‌ی FES-I که نشان دهنده‌ی میزان ترس از افتادن می‌باشد، با هیچ یک از پارامترهای نوسان وضعیت در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی، ارتباط معنی‌داری نشان نداد. طبق نتایج به دست آمده، با وجود آن که بیماران دچار سکنه‌ی مغزی به میزان قابل توجهی تعادلشان را از دست داده بودند، اما ترس از افتادن نداشتند. نتایج به دست آمده، همسو با مطالعه‌ی Jorgensen و همکاران می‌باشد (۴). علت این امر، می‌تواند مربوط به حس بینایی و حس عمقی طبیعی بیماران باشد؛ چرا که در مطالعه‌ی Di Fabio و Badke، این دو عامل به عنوان عوامل اصلی زمین خوردن و به دنبال آن ترس از افتادن مجدد معرفی شده‌اند (۳۴). بنا بر این، هر چند تعادل، یک عامل مهم در ایجاد عملکرد بهینه‌ی بیماران طی ایستادن است، اما طبق نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، به منظور کاهش ترس از افتادن در این بیماران، لازم

ارتباط بین میزان ترس از افتادن با پارامترهای تعادل نیز در جدول ۳ آمده است. طبق یافته‌های به دست آمده، ارتباط معنی‌داری بین میزان ترس از افتادن و پارامترهای تعادل وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). اگر چه در مورد دو پارامتر طول مسیر مرکز فشار در جهت قدامی - خلفی و سرعت نوسان مرکز فشار در جهت داخلی - خارجی، این ارتباط در حد معنی‌دار شدن بود ($P = ۰/۰۷$).

بحث

همان‌طور که عنوان شد، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی ارتباط بین تعادل ایستگاهی و میزان ترس از زمین خوردگی در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی بود. بر اساس نتایج به دست آمده، تعادل ایستگاهی گروه مورد از لحاظ اکثر متغیرهای مرکز فشار بدن، به میزان قابل توجهی کمتر از گروه شاهد بود. این یافته همسو با نتایج حاصل از مطالعاتی است که اختلال تعادل در بیماران دچار سکنه‌ی مغزی را با استفاده از صفحه‌ی فشار (۳۰، ۲۳) گزارش کرده‌اند. طبق تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی بررسی تعادل بیماران دچار سکنه‌ی مغزی، کاهش کشش عضلانی، کنترل حرکتی غیر طبیعی، ناهماهنگی در راهبردها حرکتی، کاهش کنترل وضعیت، کاهش حس پوستی، کاهش حس عمقی اندام‌های تحتانی و آسیب اعصاب بینایی و شنوایی، به عنوان علل کاهش تعادل ایستگاهی این بیماران بیان شده است (۳۲-۳۱).

کمتر از نمره‌ی افرادی است که دچار زمین خوردگی نشده‌اند (۲). از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به کم بودن تعداد افراد شرکت‌کننده در مطالعه اشاره کرد. ضمن آن که دیگر عوامل مرتبط با ترس از زمین خوردگی نظیر حس عمقی، بینایی و قدرت عضلانی تحت کنترل و بررسی واقع نشده‌اند. بنا بر این، به نظر می‌رسد با انجام مطالعه بر روی جامعه‌ی آماری بزرگ‌تر و نیز بررسی جزئی‌تر عوامل تأثیرگذار در ایجاد ترس از زمین خوردن، بتوان به نتایج دقیق‌تری رسید.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۲۹۲۲۶۲ مصوب مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مقاله از تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش حاضر صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

است تمرین‌های توان‌بخشی و درمانی بر دیگر عوامل مؤثر در ایجاد ترس از زمین خوردن هم تأکید داشته باشند.

همان‌طور که بیان شد، هر چند در مطالعات پیشین کاهش تعادل به عنوان عامل زمین خوردگی و ترس از آن معرفی شده است، اما مقیاس‌های به کار رفته برای ارزیابی تعادل در این مطالعات متفاوت است؛ به طوری که در مطالعه‌ی Lamb و همکاران بر روی زنان مسن دچار سکته‌ی مغزی، مشکلات تعادل توسط خود بیماران گزارش شده (مثل مشکلاتی که افراد هنگام لباس پوشیدن دارند) و به همراه مقیاس کارایی فرد (Performance measure) به عنوان معیارهایی برای سنجش تعادل و ارتباط آن با وقوع زمین خوردگی مورد استفاده قرار گرفته است (۵).

در مطالعه‌ی Hyndman و Ashburn از مقیاس BBS برای سنجش تعادل استفاده و مشاهده شده است که نمره‌ی BSS در بیمارانی که سابقه‌ی زمین خوردگی و ترس از زمین خوردگی دارند،

References

1. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. Stroke 1995; 26(3): 361-7.
2. Hyndman D, Ashburn A. People with stroke living in the community: Attention deficits, balance, ADL ability and falls. Disabil Rehabil 2003; 25(15): 817-22.
3. Hyndman D, Ashburn A, Stack E. Fall events among people with stroke living in the community: circumstances of falls and characteristics of fallers. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83(2): 165-70.
4. Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Higher incidence of falls in long-term stroke survivors than in population controls: depressive symptoms predict falls after stroke. Stroke 2002; 33(2): 542-7.
5. Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falling in home-dwelling older women with stroke: the Women's Health and Aging Study. Stroke 2003; 34(2): 494-501.
6. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. Stroke 1996; 27(3): 415-20.
7. Nyberg L, Gustafson Y. Patient falls in stroke rehabilitation. A challenge to rehabilitation strategies. Stroke 1995; 26(5): 838-42.
8. Forster A, Young J. Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. BMJ 1995; 311(6997): 83-6.
9. Mayo NE, Korner-Bitensky N, Kaizer F. Relationship between response time and falls among stroke patients undergoing physical rehabilitation. Int J Rehabil Res 1990; 13(1): 47-55.
10. Stapleton T, Ashburn A, Stack E. A pilot study of attention deficits, balance control and falls in the subacute stage following stroke. Clin Rehabil 2001; 15(4): 437-44.
11. Byers V, Arrington ME, Finstuen K. Predictive risk factors associated with stroke patient falls in acute care settings. J Neurosci Nurs 1990; 22(3): 147-54.
12. Tutuarima JA, van der Meulen JH, de Haan RJ, van Straten A, Limburg M. Risk factors for falls of hospitalized stroke patients. Stroke 1997; 28(2): 297-301.
13. Sze KH, Wong E, Leung HY, Woo J. Falls among Chinese stroke patients during rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82(9): 1219-25.
14. Teasell R, McRae M, Foley N, Bhardwaj A. The incidence and consequences of falls in stroke patients during inpatient rehabilitation: factors associated with high risk. Arch Phys Med Rehabil 2002; 83(3): 329-33.
15. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. Clin Geriatr Med 1985; 1(3): 501-12.
16. Gryfe CI, Amies A, Ashley MJ. A longitudinal study of falls in an elderly population: I. Incidence and morbidity. Age Ageing 1977; 6(4): 201-10.
17. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. J Am Geriatr Soc 1986; 34(2): 119-26.
18. Schmid M, Conforto S, Camomilla V, Cappozzo A, D'Alessio T. The sensitivity of posturographic parameters to acquisition settings. Med Eng Phys 2002; 24(9): 623-31.
19. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med 1988; 319(26): 1701-7.
20. Kidd D, Stewart G, Baldry J, Johnson J, Rossiter D, Petrukevitch A, et al. The Functional Independence Measure: a comparative validity and reliability study. Disabil Rehabil 1995; 17(1): 10-4.
21. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991; 39(2): 142-8.
22. Horak FB. Clinical measurement of postural control in adults. Phys Ther 1987; 67(12): 1881-5.

23. Sackley CM. Falls, sway, and symmetry of weight-bearing after stroke. *Int Disabil Stud* 1991; 13(1): 1-4.
24. Harris JE, Eng JJ, Marigold DS, Tokuno CD, Louis CL. Relationship of balance and mobility to fall incidence in people with chronic stroke. *Phys Ther* 2005; 85(2): 150-8.
25. Azad A, Hassani MA, Mehrpour M, Mohammadi B. Clinical assessment of fear of falling after stroke: validity, reliability and responsiveness of the Persian version of the Fall Efficacy Scale-International. *Med J Islam Repub Iran* 2014; 28: 131.
26. Murray MP, Seireg AA, Sepic SB. Normal postural stability and steadiness: quantitative assessment. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57(4): 510-6.
27. Doyle TL, Newton RU, Burnett AF. Reliability of traditional and fractal dimension measures of quiet stance center of pressure in young, healthy people. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(10): 2034-40.
28. Swanenburg J, de Bruin ED, Favero K, Uebelhart D, Mulder T. The reliability of postural balance measures in single and dual tasking in elderly fallers and non-fallers. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 162.
29. Lafond D, Corriveau H, Hebert R, Prince F. Intrasession reliability of center of pressure measures of postural steadiness in healthy elderly people. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(6): 896-901.
30. Mizrahi J, Solzi P, Ring H, Nisell R. Postural stability in stroke patients: vectorial expression of asymmetry, sway activity and relative sequence of reactive forces. *Med Biol Eng Comput* 1989; 27(2): 181-90.
31. Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor control: Theory and practical applications*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 1995.
32. Badke MB, Di Fabio R. Balance deficits in patients with hemiplegia: considerations for assessment and treatment. In: Duncan PM, editor. *Balance: Proceedings of the American Physical Therapy Association forum*. Alexandria, VA: American Physical Therapy Association (APTA); 1990. p. 73-7.
33. Schmid AA, Rittman M. Fear of falling: an emerging issue after stroke. *Top Stroke Rehabil* 2007; 14(5): 46-55.
34. Di Fabio RP, Badke MB. Relationship of sensory organization to balance function in patients with hemiplegia. *Phys Ther* 1990; 70(9): 542-8.

The Correlation between the Standing Stability and Fear of Falling in Patients with Stroke

Mahsa Kavian MSc¹, Mohammad Taghi Karimi PhD², Elham Heidari MSc³, Fariborz Khorvash MD⁴, Rokhsareh Meamar MD, PhD⁴, Mahnaz Marvi⁵

Original Article

Abstract

Background: Preventing falls is an important goal of rehabilitation program in patients with stroke. Balance disturbance is a specific risk factor for falling in these patients. The correlation between the stability parameters based on force plate data and fear of falling was not assessed in any of previous study. So, this study aimed to evaluate the standing stability of patients with stroke and its correlation with fear of falling.

Methods: Ten patients with stroke and 10 normal subjects matched based on the age, height, weight and sex were recruited for this study. Kistler force plate and the Falls Efficacy Scale-International (FES-I) questionnaire were employed to evaluate the stability and fear of falling, respectively. The difference of stability parameters between the two groups was checked using independent samples t-test; and the correlation between the stability and fear of falling in patients with stroke was assessed using Pearson correlation coefficient.

Findings: Based on the variables of the center of pressure, the stability of patients with stroke was significantly less than that of normal subjects ($P < 0.05$). There was no significant correlation between the stability parameters and fear of falling in patients with stroke ($P > 0.05$).

Conclusion: Based on the results of this study, decreased stability is not the main risk factor for falling and also fear of falling in patients with chronic stroke. So, simultaneous control of other predisposing risk factors for fear of falling is helpful to understand their relevance in falling and also to find the appropriate rehabilitative program to reduce the risk of falling in patients with stroke.

Keywords: Stroke, Standing stability, Center of pressure, Fear of falling

Citation: Kavian M, Karimi MT, Heidari E, Khorvash F, Meamar R, Marvi M. **The Correlation between the Standing Stability and Fear of Falling in Patients with Stroke.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2225-31

1- Instructor, Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Musculoskeletal Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Musculoskeletal Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Isfahan Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences AND Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

6- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Literature and Humanities, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Fariborz Khorvash MD, Email: fkhovash@med.mui.ac.ir

کلونینگ و بیان پروتئین کوتاه شدهی گیرندهی عامل رشد اپیدرمی - ۱ در میزبان مخمر *Pichia Pastoris*

دکتر جواد زواررضا^۱، نادر خالقی^۲، علی حاتمی^۳، معصومه حیدری^۴، دکتر رضا منصوری مجومرد^۵،
دکتر محمدحسین شیخها^۶، دکتر مجید مجرد^۷

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گیرندهی عامل رشد اپیدرمی (EGFR یا Epidermal growth factor receptor) در پاتوفیزیولوژی طیف وسیعی از تومورهای جامد نظیر گلیوبلاستوما و سرطان پستان نقش اساسی بازی می‌کند. بنا بر این، مسدود کردن آشار پیام رسانی این گیرنده توسط آنتی‌بادی، هدف مناسبی برای درمان این سرطان‌ها می‌باشد. اولین قدم در مسیر ساخت آنتی‌بادی‌های منوکلونال تولید پروتئین نوترکیب با خلوص بالا و الگوی گلیکوزیلاسیون مشابه پروتئین انسانی است. مخمر *Pichia pastoris* یکی از بهترین میزبان‌های در دسترس برای این منظور می‌باشد.

روش‌ها: توالی کد کنندهی دومین خارج سلولی و بین غشایی پروتئین EGFR از ردهی گلیومای انسانی (A172) با استفاده از تکنیک RT-PCR (Real-time polymerase chain reaction) جداسازی گردید. این توالی، به داخل پلاسمید pPicZ alpha A کلون و به داخل سلول مخمر *Pichia pastoris* منتقل شد. سپس، این پروتئین با تیمار سلول با استفاده از متانول (غلظت نهایی ۰/۵ درصد) و به مدت‌های ۲۴، ۴۸، ۷۲، ۹۶، ۱۲۰، ۱۴۴، ۱۶۸ و ۱۹۲ ساعت القا شد. در نهایت، بیان آن به روش الکتروفورز Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) بررسی گردید.

یافته‌ها: با هضم آنزیمی پلاسمید نوترکیب واجد توالی کد کننده، قسمتی از EGFR ساخته شد. میزان پروتئین بیان شده با افزایش طول مدت القا، افزایش یافت. با این حال، پس از گذشت ۳ روز از شروع القا، پروتئین‌های ترشحی میزبان نیز در محیط کشت افزایش یافتند و بر روی ژل SDS-PAGE مشاهده شدند.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، پروتئین EGFR تولید گردید که می‌تواند فرایند تولید آنتی‌بادی منوکلونال مهار کنندهی EGFR را به میزان چشمگیری تسریع نماید.

واژگان کلیدی: گیرندهی عامل رشد اپیدرمی، ردهی گلیومای انسانی A172، پروتئین نوترکیب، پلاسمید pPicZ alpha A، مخمر *Pichia pastoris*

ارجاع: زواررضا جواد، خالقی نادر، حاتمی علی، حیدری معصومه، منصوری مجومرد رضا، شیخها محمدحسین، مجرد مجید. کلونینگ و بیان پروتئین کوتاه شدهی گیرندهی عامل رشد اپیدرمی - ۱ در میزبان مخمر *Pichia Pastoris*. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۳۲-۲۲۳۸

مقدمه

اعضای این خانواده، در مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی که در رشد و تمایز بافت‌های مختلف و همچنین در بیماری‌های مختلف شرکت دارند، نقش ایفا می‌نمایند (۲). کاهش فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی اعضای این خانواده، منجر به بیماری‌های تحلیل برندهی سیستم عصبی نظیر بیماری Multiple sclerosis (MS) و بیماری Alzheimer می‌شود

گیرنده‌های تیروزین کینازی از بزرگ‌ترین خانواده‌های گیرنده‌های سطح سلولی می‌باشند که بسیاری از جنبه‌های تکثیر، تمایز، بقا و متابولیسم سلولی را تنظیم می‌کنند. در این میان، خانوادهی ErbB یکی از مهم‌ترین خانواده‌های گیرنده‌های عامل رشد هستند که شامل چهار عضو (ErbB1-4) می‌باشند (۱).

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات زیست‌فن‌آوری، پردیس بین‌الملل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکدهی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، مرودشت، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکدهی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۵- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۶- استاد، مرکز تحقیقات زیست‌فن‌آوری، پردیس بین‌الملل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۷- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکدهی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

هزینه‌ی تولید پروتئین در این میزبان بسیار به صرفه است. با توجه به مطالب پیش گفته، اولین گام برای ساخت این گونه آنتی‌بادی‌ها، ساخت قطعه‌ی خارج سلولی و بین‌غشایی پروتئین EGFR در میزبان مخمر *Pichia pastoris* به صورت نوترکیب می‌باشد.

روش‌ها

کشت سلول: سلول رده‌ی گلیوما‌ی انسانی (A172) (تهیه شده از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران)، به عنوان منبع جداسازی توالی کدکننده‌ی ژن EGFR مورد استفاده قرار گرفت.

برای کشت این سلول از محیط کشت Roswell Park memorial institute 1640 (RPMI1640) (سیگما، آلمان) غنی شده با ۱۰ درصد سرم جنین گوساله (FBS یا Fetal bovine serum) (سیگما، آلمان) و آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین-استرپتومایسین (سیگما، آلمان) با غلظت $100 \mu\text{g/ml}$ استفاده شد. این محیط، در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۹۵ درصد و دی‌اکسید کربن ۵ درصد انکوبه شد.

تکثیر توالی کدکننده‌ی EGFR: پس از رسیدن سلول‌ها به تراکم مناسب، با استفاده از کیت استخراج RNA (GeneAll، کره جنوبی)، تمام سلول‌ها استخراج شد و با استفاده از کیت سنتز complementary DNA (cDNA) (شرکت پارس طوس، ایران) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، RNA به cDNA تبدیل شد.

توالی کدکننده‌ی دومین خارج سلولی و بین‌غشایی پروتئین EGFR با استفاده از واکنش Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر شد. پرایمر ppicEGFRf با توالی GGGGTACCCGAGCTCTTCGGGGAGCAGCG و پرایمر ppicEGFRr با توالی GGGGTACCCTCAAGAGAGCTTGTTGG تکثیر و کلونینگ Epidermal growth factor receptor (EGFR) مورد استفاده قرار گرفت. به منظور انجام واکنش PCR، مقدار ۲ میکرولیتر از cDNA به مخلوط واکنش PCR شامل 1X بافر واکنش، ۰/۴ میکرومولار از هر یک از پرایمرها، ۵۰ میکرومولار از هر dNTP (Deoxynucleotide triphosphate) و ۱/۵ میلی‌مولار کلرید منیزیم اضافه شد. در نهایت، به هر واکنش ۲ واحد آنزیم Pfu افزوده شد؛ به طوری که حجم نهایی واکنش ۵۰ میکرولیتر بود.

واکنش در ۴۰ چرخه‌ی دمایی شامل ۱۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه و ۲ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد. به منظور دناتوراسیون اولیه و تکمیل رشته‌های ناتمام در انتهای واکنش، به ترتیب ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه و ۵ دقیقه در ۷۲ درجه به ابتدا و انتهای واکنش افزوده شد.

۳، ۱). در مقابل، افزایش فعالیت این گیرنده‌ها و مسیرهای فرودست آن‌ها در طیف وسیعی از تومورهای جامد نظیر گلیوبلاستوما و سرطان پستان مشاهده می‌شود (۴).

گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی (EGFR یا Epidermal growth factor receptor) اولین عضو کشف شده از این گروه است که در پاتوفیزیولوژی سرطان گلیوبلاستوما نقش اساسی بازی می‌کند (۵). این پروتئین، یک گلیکو پروتئین غشاگذر می‌باشد که با اتصال به لیگاندهای مختلفی نظیر Epidermal growth factor (EGF) و Transforming growth factor alpha (TGF- α) فعال می‌شود (۶-۷). اتصال EGFR به لیگاند، منجر به اتوفسفریله شدن گیرنده‌ی کینازی و به دنبال آن، فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی متعددی می‌شود که در انتها، منجر به نتایج مختلفی شامل تکثیر سلولی، تمایز و بقای سلولی می‌گردد (۸).

در سلول‌های سالم و طبیعی، بیان EGFR در حدود ۱۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ گیرنده در هر سلول می‌باشد؛ در حالی که این میزان در سطح سلول‌های تومورهای جامد، به حدود $10^6 \times 2$ گیرنده می‌رسد. افزایش بیان گیرنده، باعث تولید سیگنال قوی‌تر و فعالیت مسیرهای سیگنال‌های فرودست می‌شود و در نتیجه، سلول‌ها به سمت متاستاز و تهاجم پیش می‌روند (۹). به علاوه، فعال شدن EGFR، نقش مهمی در مقاومت به شیمی‌درمانی و درمان با پرتودرمانی در سلول‌های سرطانی دارد (۱۰-۱۱).

با توجه به این مطالب، به نظر می‌رسد مسدود کردن آبشار پیام‌رسانی این گیرنده، هدف مناسبی برای درمان سرطان‌های پیش‌گفته باشد. به منظور دستیابی به این هدف، راهبردهای مختلفی به کار گرفته شده است. ملکول‌های کوچک مهارکننده، از اولین ابزارهای بود که برای این منظور به کار گرفته شد. این ملکول‌ها، با مهار کردن گیرنده‌ی تیروزین کینازی باعث مسدود شدن مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی می‌شود (۱۲)، اما ایراد بزرگ این ملکول‌ها، این است که به ساختارهای مشابه با گیرنده‌ی مورد نظر هم متصل می‌شود. از این رو، محققان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را به عنوان راهکار مناسب در نظر گرفتند. آنتی‌بادی‌ها، با کارایی و میل ترکیبی بسیار بالایی نسبت به ملکول‌های مهارتی کوچک عمل می‌کنند و با اتصال اختصاصی به گیرنده‌ی مورد نظر، باعث مهار مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی می‌شوند (۱۳).

اولین قدم در مسیر ساخت آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، تولید پروتئین نوترکیب با خلوص بالا و الگوی گلیکوزیلاسیون مشابه پروتئین انسانی است. یکی از بهترین میزبان‌های در دسترس برای این منظور، مخمر *Pichia pastoris* است که علاوه بر توانایی تولید پروتئین نوترکیب به میزان بالا و به صورت ترشچی، الگوی گلیکوزیلاسیون نزدیک به انسان دارد (۱۴). از سوی دیگر، در مقایسه با سلول‌های پستانداران یا انسان،

دمای ۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد با استفاده از انکوباتور شیک‌ر در چرخش ۲۵۰ دور در دقیقه کشت داده شد.

پس از رسیدن جذب نوری محیط کشت در طول موج ۶۰۰ نانومتر به ۰.۴، با استفاده از سانتی‌فیوژ توده‌ی سلولی، مخمر جدا و در ۲۰۰ سی‌سی محیط کشت (BMMY) Buffered methanol-complex کشت داده شد. این حجم، در ۸ ظرف ۲۰۰ سی‌سی به میزان مساوی تقسیم شد و در شرایط قبل کشت ادامه یافت.

برای القای پروتئین در مقاطع ۲۴ ساعته، معادل ۰/۵ درصد حجم محیط به محیط متانول خالص اضافه شد. پس از گذشت هر ۲۴ ساعت، یکی از ظروف برداشته شد و با سانتی‌فیوژ با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه Supernatant و توده‌ی سلولی از یکدیگر جدا و در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره شد.

بررسی بیان پروتئین EGFR نوترکیب با استفاده از روش Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE): مقدار ۵۰ میکرولیتر از Supernatant با حجم مساوی از بافر نمونه (2X sample buffer) 2X (حاوی ۰/۵ مولار Tris با pH = ۶/۸، ۱۰ درصد Sodium dodecyl sulfate، ۵ درصد β-mercaptoethanol و ۰/۰۲۵ رنگ Bromophenol blue) مخلوط شد و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد.

سپس، نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتی‌فیوژ و تا زمان استفاده روی یخ، انکوبه شدند.

برای الکتروفورز، از ژل متراکم کننده با غلظت ۵ درصد و ژل تفکیک کننده با غلظت ۸ درصد استفاده شد. نمونه‌ها در اختلاف پتانسیل ۲۰۰ ولت به مدت ۳ ساعت الکتروفورز شدند و سپس با استفاده از رنگ Kumasi blue (بر اساس دستورالعمل استاندارد) رنگ‌آمیزی شدند.

یافته‌ها

ساخت سازه‌ی نوترکیب pPicZ-EGFR

با استفاده از واکنش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) توالی کد کننده‌ی دومین خارج سلولی و بین‌غشایی پروتئین EGFR تکثیر گردید. این واکنش منجر به تولید قطعه‌ای به طول ۲۱۴۰ جفت باز شد (شکل ۱- الف).

محصول PCR و پلاسمید pPicZalphaA با استفاده از آنزیم KpnI، هضم و پس از الکتروفورز، از روی ژل استخراج گردید (شکل ۱- ب). قطعه‌ی EGFR به داخل پلاسمید pPicZalphaA وارد و پس از انتقال باکتری TOP10F توسط این پلاسمید و استخراج پلاسمید از کلون‌های به دست آمده، وجود قطعه‌ی نوترکیب و جهت ورود آن، با هضم آنزیمی توسط آنزیم BamHI بررسی شد (شکل ۲).

هضم آنزیمی: پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR دارای یک ناحیه‌ی اثر آنزیم محدودالایتر KpnI در انتهای ۵' خود بودند. از این آنزیم، برای هضم قطعه‌ی محصول PCR و همچنین پلاسمید pPicZαA استفاده شد. واکنش هضم بر اساس دستور شرکت سازنده انجام شد و محصولات هضم پس از الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱ درصد، از روی ژل بریده و با استفاده از کیت استخراج DNA از ژل (ساخت شرکت Bioneer، کره‌ی جنوبی) استخراج شدند.

تهیه‌ی باکتری نوترکیب حاوی پلاسمید pPicZ-EGFR: قطعه‌ی پلاسمید و محصول PCR هضم شده به نسبت وزنی ۳:۱ با یکدیگر مخلوط شدند و واکنش لیگاسیون انجام شد. ترکیب واکنش لیگاسیون شامل IX بافر لیگاسیون، ۵ واحد آنزیم T4 DNA ligase و در مجموع ۰/۵ میکروگرم DNA بود. حجم نهایی واکنش، ۲۰ میکرولیتر بود و به مدت یک شب در دمای اتاق انکوبه شد.

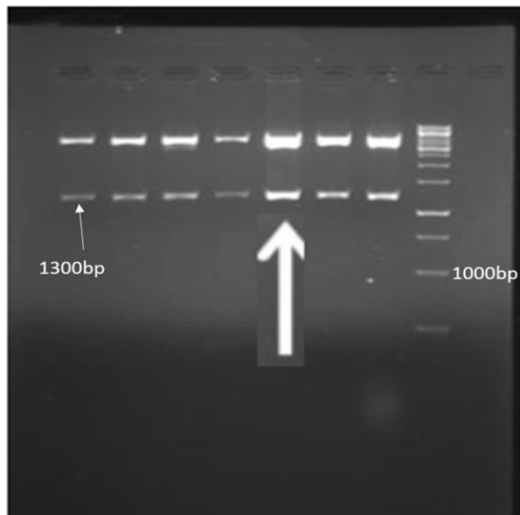
پس از اتمام زمان انکوباسیون، مقدار ۲ میکرولیتر از محصول واکنش با استفاده از روش شوک حرارتی به داخل باکتری TOP10F منتقل شدند. باکتری‌های حاصل، روی پلیت Luria broth agar (LB agar) حاوی ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک زئوسین کشت داده شد.

کلونی‌های حاصل، در محیط LB مایع حاوی همین غلظت از زئوسین، به مدت یک شب کشت و سپس، با استفاده از کیت استخراج پلاسمید (ساخت شرکت Bioneer، کره‌ی جنوبی)، پلاسمید نوترکیب از این باکتری‌ها استخراج شد.

به منظور بررسی ورود قطعه‌ی نوترکیب در جهت درست به داخل پلاسمید، پلاسمیدهای استخراج شده از باکتری‌ها با استفاده از آنزیم BamHI مورد هضم آنزیمی قرار گرفتند.

انتقال پلاسمید به میزبان مخمر Pichia pastoris و القای بیان پروتئین: پلاسمیدهای به دست آمده از مرحله‌ی قبل، با استفاده از آنزیم PacI خطی شدند و به روش Electroporation به داخل مخمر Electroporate شدند. شرایط واکنش Electroporation شامل ولتاژ ۲ کیلوولت، مقاومت ۲۵ اهم و توان ۲۰۰ میکروفاراد بود. محصولات Electroporation به مدت ۵ روز روی محیط کشت Yeast peptone dextrose adenine (YPDA) حاوی ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک زئوسین کشت داده شد. پس از تشکیل کلونی‌های سفید مخمر، این کلونی‌ها به محیط کشت Buffered glycerol-complex (BMGY) منتقل و در بازه‌های زمانی متعدد و دمای ۳۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، القای بیان پروتئین انجام شد.

به طور خلاصه، یک تک کلون از مخمر نوترکیب در ۲۵ میلی‌لیتر محیط کشت BMGY به مدت ۴۸ ساعت در



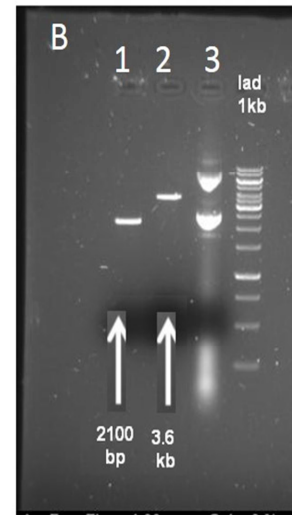
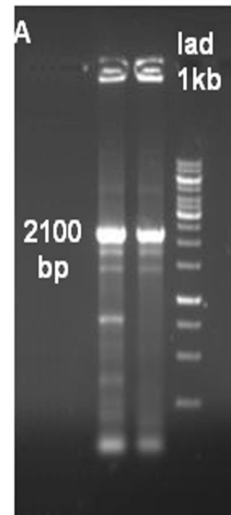
شکل ۲. بررسی جهت ورود قطعات نوترکیب به داخل پلاسمید

BamHI با pPicZ alpha A

ایجاد باند ۱۳۰۰ جفت بازی نشان دهنده ورود قطعه در جهت درست به داخل پلاسمید است.

بیان پروتئین نوترکیب

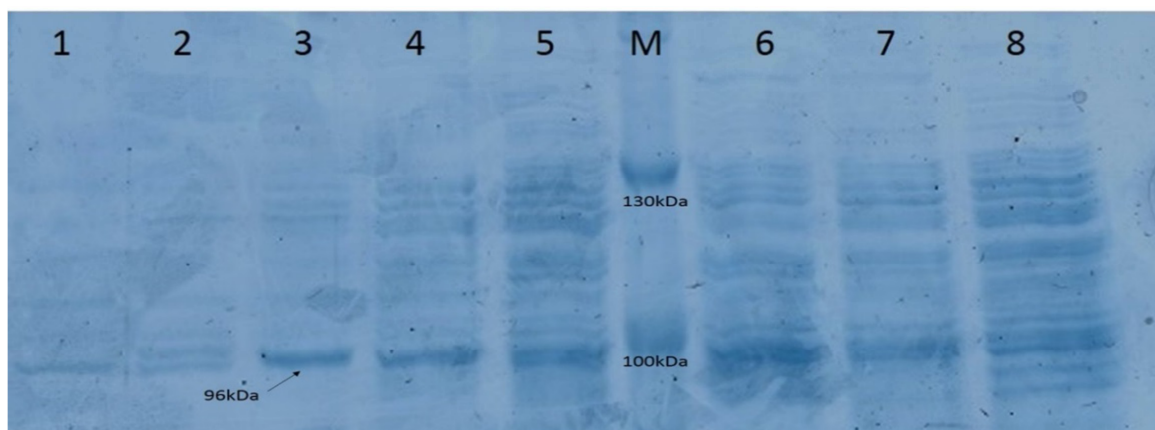
پس از انتقال پلاسمید به داخل میزبان *Pichia pastoris*، بیان پروتئین القا و نتایج بر روی ژل SDS-PAGE مشاهده شد. همان طور که در شکل ۳ دیده می شود، میزان پروتئین بیان شده، با افزایش طول مدت القا، افزایش یافته است. با این حال، پس از گذشت ۳ روز از شروع القا، پروتئین های ترشحاتی میزبان نیز در محیط کشت افزایش یافتند و بر روی ژل SDS-PAGE مشاهده شدند.



شکل ۱. تکثیر قطعه EGFR (Epidermal growth factor receptor) با استفاده از تکنیک Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)

الف- این واکنش یک باند به طور ۲۱۰۰ جفت باز تولید کرد. محصولات در حضور خط کش ملکولی یک کیلو بازی روی ژل الکتروفورز شد. ب- محصولات هضم EGFR و پلاسمید pPicZ alpha A از روی ژل بریده و استخراج شدند. در این شکل، الکتروفورز محصولات استخراج از ژل در حضور خط کش ملکولی ۱ کیلو بازی نشان داده می شود. لاین ۱، باند حاصل از EGFR به طول ۲۱۰۰ جفت باز، لاین ۲، باند حاصل از پلاسمید هضم شده به طول ۳۶۰۰ جفت باز و لاین ۳، پلاسمید pPicZ alpha A هضم نشده را نشان می دهد.

تولید قطعه ی ۱۱۰۰ جفت بازی در واکنش هضم آنزیمی، نشان دهنده ی ورود قطعه ی محصول PCR در جهت نامناسب و وجود قطعه ای ۱۳۰۰ جفت بازی، نشان دهنده ی ورود قطعه در جهت مناسب به داخل پلاسمید بود. کلون ها واجد قطعه ی نوترکیب در جهت مناسب بودند و برای مراحل بعد مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۲).



شکل ۳. نتایج حاصل از الکتروفورز محصولات القای بیان پروتئین نوترکیب بر روی ژل

(SDS-PAGE) Sodium dodecyl sulfate- polyacrylamide gel electrophoresis

در این الکتروفورز، از خط کش ملکولی پروتئین SM0671 (ساخت شرکت فرانتاس) استفاده شد. نمونه های ۸-۱ معادل مدت زمان القا از روز اول تا هشتم بود. پروتئین نوترکیب حاصل با طول ۹۶ کیلو دالتون، با فلش نشان داده شده است.

بحث

پروتئین تولید شده در این مطالعه، می تواند فرایند تولید آنتی بادی مهار کننده ی EGFR را به میزان چشمگیری تسریع نماید.

سیستم میزبان مورد استفاده در این مطالعه، مخمر تک سلولی *Pichia pastoris* بود که در مقایسه با میزبان های پروکاریوتی و همچنین یوکاریوتی تک سلولی دیگر، این میزبان یک سیستم بیان پروتئین ارزان، پربازده و کم دردسر است که دارای سیستم گلیکوزیلاسیون بسیار مشابه انسان می باشد (۲۰-۱۹). به همین دلیل، اپی توپ های پروتئین تولید شده در این میزبان، به میزان چشمگیری با اپی توپ های انسانی مشابه است و آنتی بادی های تولید شده بر علیه این پروتئین های نوترکیب دارای کارایی و اختصاصیت بسیار بالایی خواهند بود.

همچنین، این میزبان به طور اساسی فاقد اندوتوکسین و پروتئین های ایمنی زا و حساسیت زا می باشد و پروتئین تولید شده در این میزبان، پس از تخلیص و تغلیظ قابل تزریق به موجود زنده و یا مدل سلولی بدون عوارض ناخواسته خواهد بود.

بیان پروتئین نوترکیب در مقاطع زمانی مختلف، نشان دهنده ی افزایش مداوم غلظت پروتئین نوترکیب ترشح شده بود. با این حال، بعد از روز چهارم، غلظت پروتئین های ترشعی میزبان نیز به حدی رسید که بر روی ژل SDS-PAGE قابل مشاهده بود که این نکته، می تواند در فرایند تخلیص پروتئین نوترکیب، مشکل ایجاد کند. به همین دلیل، زمان بهینه ی بیان پروتئین نوترکیب ۷۲ ساعت پس از القا در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، پروتئین اولیه ی مورد نیاز برای تحقیقات مهار سیستم پیام رسانی EGFR به منظور درمان سرطان های ناشی از پرکاری این مسیر تولید شد. علاوه بر این، در مطالعات بعدی می توان از این ماده برای تولید آنتی بادی ها و نانوبادی های منوکلونال بر علیه پروتئین EGFR استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

هزینه ای اجرای این مطالعه، به طور مشترک توسط دانشگاه علوم پزشکی مشهد و دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد (به ترتیب طرح های پژوهشی شماره ۹۱۰۵۶۱ و ۲۵۵۲) تأمین گردید.

گیرنده ی عامل رشد اپیدرمی شماره ی ۱، از دسته گیرنده های غیر تیروزین کینازی می باشد که با اتصال به لیگاند خود، یک همودایمر با یک ملکول گیرنده ی فعال شده ی دیگر را تشکیل می دهد و مسیرهای پیام رسانی داخل سلولی فرودست را فعال می کند. فعالیت این مسیرها در نهایت، منجر به تکثیر سلول، جلوگیری از آپوپتوز، القای رگ زایی، مهاجرت و تهاجم سلولی می شود (۱۵).

جهش های مختل کننده ی عملکرد این گیرنده اغلب از نوع از دست رفتن عملکرد است. جهش هایی که منجر به عدم اتصال لیگاند به گیرنده و یا عدم فعال سازی گیرنده به دنبال اتصال لیگاند می شوند، همگی از نوع جهش های منفی غالب هستند و تشکیل کمپلکس های فعال این گیرنده را تا ۲۵ درصد کاهش می دهند.

به همین دلیل، انتقال ژن کد کننده ی گیرنده ی معیوب به داخل سلول، به عنوان یکی از راهبردهای مؤثر مهار این گیرنده در تحقیقات بر روی مسیرهای زیستی فعالیت این گیرنده و همچنین، تحقیقات بالینی درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۱۸-۱۶).

گیرنده ی موتانت تولید شده در این مطالعه چه به صورت پلاسמיד و چه به صورت پروتئین خالص شده، قابلیت استفاده در این مطالعات را دارد.

از سوی دیگر، یکی از ابزارهای جذاب در مطالعات بیولوژی سرطان، استفاده از آنتی بادی منوکلونال بر علیه گیرنده ی رشد می باشد که با اتصال به محل اتصال لیگاند از اتصال لیگاند به گیرنده و فعال شدن آن جلوگیری می کند (۱۳). با وجود مزایای مهم آنتی بادی های منوکلونال، تولید این ملکول ها بسیار سخت و زمان بر است. یکی از مشکلات تولید آنتی بادی، وجود اپی توپ های متعدد در ساختار پروتئین است؛ چرا که در هنگام ایمونیزاسیون حیوان آزمایشگاهی، بر علیه تمام این اپی توپ ها آنتی بادی ساخته می شود و جداسازی آنتی بادی اختصاصی و مؤثر بر علیه جایگاه عملکردی، پروتئین را با مشکل مواجه می کند. علاوه بر این، از آن جا که با توجه به اندازه ی بزرگ ملکول های آنتی بادی، این ملکول ها توانایی عبور از غشای سلول را ندارند، آنتی بادی ها باید بر علیه دومین های خارج سلولی تولید شوند.

References

1. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(2): 124-34.
2. Cohen RB. Current challenges and clinical investigations of epidermal growth factor receptor (EGFR)- and ErbB family-targeted agents in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Cancer Treat Rev* 2014; 40(4): 567-77.
3. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1056: 206-17.
4. Cho HS, Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. *Science* 2002; 297(5585): 1330-3.
5. Liffers K, Lamszus K, Schulte A. EGFR Amplification and Glioblastoma Stem-Like Cells. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 427518.
6. Chen W, Zhong X, Wei Y, Liu Y, Yi Q, Zhang G, et

- al. TGF-beta Regulates Survivin to Affect Cell Cycle and the Expression of EGFR and MMP9 in Glioblastoma. *Mol Neurobiol* 2015.
7. Becher OJ, Peterson KM, Khatua S, Santi MR, MacDonald TJ. IGFBP2 is overexpressed by pediatric malignant astrocytomas and induces the repair enzyme DNA-PK. *J Child Neurol* 2008; 23(10): 1205-13.
 8. Inda MM, Bonavia R, Mukasa A, Narita Y, Sah DW, Vandenberg S, et al. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes Dev* 2010; 24(16): 1731-45.
 9. Velpula KK, Dasari VR, Asuthkar S, Gorantla B, Tsung AJ. EGFR and c-Met Cross Talk in Glioblastoma and Its Regulation by Human Cord Blood Stem Cells. *Transl Oncol* 2012; 5(5): 379-92.
 10. Zahonero C, Sanchez-Gomez P. EGFR-dependent mechanisms in glioblastoma: towards a better therapeutic strategy. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(18): 3465-88.
 11. Schulte A, Liffers K, Kathagen A, Riethdorf S, Zapf S, Merlo A, et al. Erlotinib resistance in EGFR-amplified glioblastoma cells is associated with upregulation of EGFRvIII and PI3Kp110delta. *Neuro Oncol* 2013; 15(10): 1289-301.
 12. Carrasco-Garcia E, Saceda M, Grasso S, Rocamora-Reverte L, Conde M, Gomez-Martinez A, et al. Small tyrosine kinase inhibitors interrupt EGFR signaling by interacting with erbB3 and erbB4 in glioblastoma cell lines. *Exp Cell Res* 2011; 317(10): 1476-89.
 13. Wang Y, Pan L, Sheng XF, Chen S, Dai JZ. Nimotuzumab, a humanized monoclonal antibody specific for the EGFR, in combination with temozolomide and radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: First results in Chinese patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014.
 14. Gong B, Cukan M, Fisher R, Li H, Stadheim TA, Gerngross T. Characterization of N-linked glycosylation on recombinant glycoproteins produced in *Pichia pastoris* using ESI-MS and MALDI-TOF. *Methods Mol Biol* 2009; 534: 213-23.
 15. Sangar V, Funk CC, Kusebauch U, Campbell DS, Moritz RL, Price ND. Quantitative proteomic analysis reveals effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) on invasion-promoting proteins secreted by glioblastoma cells. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13(10): 2618-31.
 16. Sarkaria JN, Yang L, Grogan PT, Kitange GJ, Carlson BL, Schroeder MA, et al. Identification of molecular characteristics correlated with glioblastoma sensitivity to EGFR kinase inhibition through use of an intracranial xenograft test panel. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(3): 1167-74.
 17. Kapoor GS, Christie A, O'Rourke DM. EGFR inhibition in glioblastoma cells induces G2/M arrest and is independent of p53. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(4): 571-9.
 18. Wu CJ, Chen Z, Ullrich A, Greene MI, O'Rourke DM. Inhibition of EGFR-mediated phosphoinositide-3-OH kinase (PI3-K) signaling and glioblastoma phenotype by signal-regulatory proteins (SIRPs). *Oncogene* 2000; 19(35): 3999-4010.
 19. Chung D, Young J, Bomble YJ, Vander Wall TA, Groom J, Himmel ME, et al. Homologous expression of the Caldicellulosiruptor *bescii* CelA reveals that the extracellular protein is glycosylated. *PLoS One* 2015; 10(3): e0119508.
 20. Miele RG, Nilsen SL, Brito T, Bretthauer RK, Castellino FJ. Glycosylation properties of the *Pichia pastoris*-expressed recombinant kringle 2 domain of tissue-type plasminogen activator. *Biotechnol Appl Biochem* 1997; 25 (Pt 2): 151-7.

Cloning and Expression of Truncated Protein of Epidermal Growth Factor-1 (EGFR-1) in *Pichia Pastoris* Yeast Host

Javad Zavar-Reza PhD¹, Nader Khaleghi², Ali Hatami MSc³, Masumeh Heidari⁴,
Reza Mansuri-Majumerd PhD⁵, Mohammad Hasan Shekhha PhD⁶, Majid Mojarrad PhD⁷

Original Article

Abstract

Background: Epidermal growth factor receptor (EGFR) plays a major role in the pathophysiology of a wide variety of solid tumors such as glioblastoma and breast cancer. Therefore, blocking of signaling cascade of this receptor via specific antibodies is an appropriate therapeutic target against these cancers. The first step to make monoclonal antibodies is production of recombinant protein with high purity and glycosylation pattern similar to human protein. One of the best available hosts for this purpose is the *Pichia pastoris* yeast.

Methods: Coding sequence of extracellular and transmembrane domain of EGFR protein was isolated from human glioma cell line (A172) using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) technique. This sequence was cloned into plasmid pPicZ α A and transferred into *Pichia pastoris* yeast cells. Then, the production of recombinant protein was induced via treating of cells with methanol with final concentration of 0.5%, in several time periods, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 and 192 hours. Protein production was assessed using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE).

Findings: Partial coding sequence of EGFR was cloned in pICZ α A plasmid. The results of induction of protein expression on SDS-PAGE gel showed that the protein expression increased as incubation time increased. However, after three days of induction, the secreted host proteins in the culture medium increased and got visible on SDS-PAGE gel.

Conclusion: In this study, we produced EGFR protein that can dramatically speed up production process of EGFR inhibiting monoclonal antibodies.

Keywords: Epidermal growth factor receptor (EGFR), Human glioma cell line (A172), Recombinant protein, Plasmid pPicZ α A, Yeast, *Pichia pastoris*

Citation: Zavar-Reza J, Khaleghi N, Hatami A, Heidari M, Mansuri-Majumerd R, Shekhha MH, et al. **Cloning and Expression of Truncated Protein of Epidermal Growth Factor-1 (EGFR-1) in *Pichia Pastoris* Yeast Host.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2232-8

1- Associate Professor, Biotechnology Research Center, Yazd International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- MSc Student, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- PhD Candidate, Department of Genetics, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

4- MSc Student, Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

5- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

6- Professor, Biotechnology Research Center, Yazd International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

7- Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Mojarrad PhD, Email: mojaradm@mums.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای استفاده از مورفین و دیلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرایوتومی جهت تومورهای مغزی

دکتر محمدعلی عطاری^۱، دکتر ریحانک طلاکوب^۱، بتول رحیمزاده^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: از آن جایی که خروج از بیهوشی، با تحریک سیستم سمپاتیک و افزایش نبض و فشار خون بیمار همراه می‌باشد، روش‌های مختلفی برای کنترل فشار خون و ضربان قلب بیماران استفاده شده، اما تا کنون روش واحدی ارائه نشده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر مورفین و دیلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض، هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرایوتومی جهت تومورهای مغزی به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۶۰ بیمار مبتلا به تومور مغزی کاندیدای کرایوتومی به طور تصادفی به دو دسته‌ی ۳۰ نفری تقسیم شدند. به گروه اول، دیلتیازم خوراکی داده شد و به گروه دوم مورفین تزریق گردید. بیماران، حین عمل جراحی و همچنین در زمان ریکاوری، از نظر شاخص‌های همودینامیک بررسی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: میانگین فشار خون سیتول در قبل از عمل در دو گروه مورفین و دیلتیازم به ترتیب $120/5 \pm 120/6$ و $126/8 \pm 18/7$ میلی‌متر جیوه بود ($P = 0/560$)، اما در ۴ ساعت بعد از مصرف دارو، فشار خون در این دو گروه، به ترتیب $130/2 \pm 130/6$ و $16/2 \pm 100/4$ میلی‌متر جیوه شد ($P < 0/001$). در طی مدت پی‌گیری در ریکاوری، فشار خون و ضربان قلب بیماران دو گروه دریافت‌کننده‌ی مورفین و دیلتیازم اختلاف معنی‌دار نداشت، اما در ساعات ۴-۱ بعد از مصرف قرص، اختلاف فشار خون سیتول و دیاستول در دو گروه اختلاف معنی‌دار نشان داد؛ به طوری که دریافت‌کنندگان دیلتیازم، فشار خون پایین‌تری داشتند. همچنین، اختلاف معنی‌داری در تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بیماران دریافت‌کننده‌ی دیلتیازم از ثبات همودینامیک مطلوب‌تری برخوردار بودند؛ در حالی که عارضه‌ی جانبی قابل توجهی در بیماران مشاهده نشد. بنا بر این، می‌توان از دیلتیازم به عنوان یک داروی کنترل‌کننده‌ی فشار خون و ضربان قلب در هنگام خروج از بیهوشی در اعمال جراحی کرایوتومی استفاده نمود.

واژگان کلیدی: کرایوتومی، دیلتیازم، مورفین

ارجاع: عطاری محمدعلی، طلاکوب ریحانک، رحیمزاده بتول. بررسی مقایسه‌ای استفاده از مورفین و دیلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرایوتومی جهت تومورهای مغزی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۴۶-۲۲۳۹

مقدمه

هم‌زمان با پیشرفت علم و تکنولوژی، فن‌آوری‌های نوین پزشکی نیز در تمامی عرصه‌ها توسعه یافته‌اند؛ به ویژه در جراحی، تکنیک‌های جدید سعی دارند میزان تهاجم بافتی، میزان آسیب‌های وارده و مدت زمان عمل را به حداقل برسانند و بدین وسیله، از عوارض ناشی از عمل جراحی پیش‌گیری نمایند (۱). در این راستا، لازم است از عوارض ناشی از بیهوشی، به ویژه بیهوشی‌های طولانی مدت که در برخی اعمال جراحی به خصوص جراحی‌های مغز و اعصاب اعمال

می‌گردد، پیش‌گیری شود.

داروهای بیهوشی بسته به نوع، مقدار مصرف، مدت زمان تداوم بیهوشی و روش القای بیهوشی، عوارض مختلفی را می‌تواند در بیماران ایجاد کند. به عنوان مثال، بیهوش‌کننده‌های استنشاقی عوارضی مانند هذیان، استفراغ، افزایش سرعت ضربان قلب، آریتمی، ضعف تنفسی، کاهش برگشت پذیر ادرار و افزایش بدخیم درجه‌ی حرارت بدن را به دنبال دارند (۲). همچنین، بیهوش‌کننده‌های وریدی، عوارض ناخواسته‌ای شامل ضعف تنفسی، تپش نامنظم قلب،

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدعلی عطاری

پس از عمل مانند درد، به طور شایع در تمامی مراکز درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو، علاوه بر کنترل و تسکین درد بیمار، موجب پایین آمدن و افت فشار خون در بیمار نیز می‌گردد (۵). در عین حال، در خصوص نوع داروی مورد استفاده بعد از عمل کرانیوتومی به منظور پیش‌گیری از عوارض ناخواسته اختلاف نظر وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر مورفین و دیلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض، هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرانیوتومی جهت تومورهای مغزی به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی بود که در سال‌های ۹۲-۱۳۹۱ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به تومور مغزی کاندیدای عمل کرانیوتومی مراجعه کننده به این بیمارستان بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلا به تومور مغزی تحت عمل کرانیوتومی به جز تومور ساقه‌ی مغز، عدم حساسیت به دیلتیازم، موافقت فرد برای شرکت در مطالعه و عدم ابتلا به فشار خون در مرز پرفشاری یا اختلال ریتم یا آسم بود. همچنین، فوت بیمار قبل از اتمام مداخله به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ و توان آزمون ۸۰ درصد، واریانس تغییرات فشار خون پس از عمل که در مطالعه‌ی مشابهی به میزان ۱/۱ برآورد شد و همچنین، حداقل تفاوت معنی دار بین دو گروه که به میزان ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۰ نفر در هر گروه برآورد شد.

در این مطالعه، ۶۰ بیمار کاندیدای عمل کرانیوتومی به روش تخصیص تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم گردیدند.

برای کلیه‌ی بیماران، ویزیت قبل از عمل انجام شد و بیمار پس از دریافت پیش‌دارو، به اتاق عمل اعزام شد و جهت شروع بیهوشی از فنتانیل ۳ میکروگرم/کیلوگرم، میدازولام ۵ میلی‌گرم، پروپوفول ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم، سیس‌آتراکوریم به مقدار ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و لیدوکائین به مقدار ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد. نگهداری بیهوشی با استفاده از پروپوفول به میزان ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم/ساعت بود.

در مورد مایع‌درمانی، علاوه بر مایع نگه دارنده که نمکی ایزوتونیک و رینگس لاکتات بود، در صورت نیاز، بر حسب دستورالعمل میلر، خون ریزی کم با نرمال سالین معادل ۳ برابر حجم خون‌ریزی و خون‌ریزی زیاد با حجم معادل آن جبران شد. مایع دیورتیک، از نوع کلرور سدیم ۵ درصد به میزان ۵ میلی‌لیتر/کیلوگرم

سرفه، اسپاسم برونش، اسپاسم حنجره، کاهش فشار خون، حرکات عضلات غیر ارادی و تهوع و استفراغ پس از جراحی را به همراه دارند (۳). از این رو، به منظور به حداقل رساندن این عوارض و این که بیمار بعد از بیهوشی از وضع عمومی و همودینامیک مناسبی برخوردار باشد، از روش‌های متعددی همچون استفاده از پیش‌دارو و یا داروهای کاهنده‌ی عوارض در بعد از بیهوشی استفاده می‌گردد و از آن جایی که خروج از بیهوشی، با تحریک سیستم سمپاتیک و افزایش نبض و فشار خون بیمار همراه است، باید ترتیبی اتخاذ شود که بیماران در مقابل این تحریک، حداقل پاسخ را داشته باشند. بدین منظور، از روش‌های مختلفی مثل تزریق دیلتیازم، لابتالول، اسمولول و مخدرهای تزریقی مثل مورفین و آلفنتانیل و همچنین لیدوکائین استفاده می‌شود (۴).

دیلتیازم، دارویی است که ورود کلسیم به داخل سلول و یا خروج کلسیم را از ذخایر سلولی مهار می‌کند و از این رو، موجب کند شدن سرعت هدایت دهلیزی-بطنی و سینوسی-دهلیزی و شل شدن عضلات صاف قلب و دیواره‌ی عروق می‌شود. موارد مصرف این دارو، در کنترل و درمان فشار خون بالا، آنژین صدری، نشانگان رینود (Raynaud's disease) و آریتمی قلبی است. این دارو، به خوبی از مجرای گوارش جذب می‌شود و به دلیل متابولیسم عبور اول از کبد، فراهمی زیستی آن حدود ۴۰ درصد می‌باشد. فراهمی زیستی با مصرف طولانی مدت و افزایش مقدار مصرف، افزایش پیدا می‌کند. پیوند این دارو به پروتئین‌های پلاسما، زیاد می‌باشد. نیمه‌ی عمر آن پس از مصرف یک مقدار واحد خوراکی، ۳۰-۲۰ دقیقه و برای مقادیر مصرف تکراری زیاد و حدود ۵-۸ ساعت می‌باشد. نیمه‌ی عمر آن از طریق تزریقی حدود ۳/۴ ساعت است. اثر دیلتیازم از راه تزریق، طی ۳ دقیقه (به منظور کاهش سرعت ضربان قلب یا تبدیل تاکی‌کاردی فوق بطنی حمله‌ای به ریتم سینوسی) و با مصرف قرص‌های معمولی پس از ۶۰-۳۰ دقیقه شروع می‌شود. زمان لازم برای رسید به اوج اثر با مصرف مکرر از راه خوراکی، حدود هفته‌ی دوم است و با تزریق سریع وریدی، ۷-۲ دقیقه می‌باشد. طول اثر دارو از راه خوراکی ۸-۴ ساعت، از راه تزریق سریع وریدی ۳-۱ ساعت و از راه تزریق مداوم وریدی ۱-۰/۵ ساعت است. از این رو، با توجه به مکانیسم اثر این دارو و تأثیر آن در کنترل فشار خون حاد و تاکی‌کاردی، می‌تواند در بیماران تحت عمل کرانیوتومی بعد از بیهوشی استفاده شود. از طرف دیگر، عوارض زیادی نیز در مصرف این دارو مشاهده نشده است. اغلب عوارض آن شامل برادی‌کاردی، بلوک سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی، کاهش فشار خون، کسالت، سردرد، اختلالات گوارشی، برافروختگی، احساس گرما و خیز می‌باشد (۵).

مورفین نیز از جمله داروهایی است که به منظور کاهش عوارض

شایع‌ترین نوع تومور در هر دو گروه منژیوما، با فراوانی ۱۰ مورد در گروه دیلتیازم و ۹ مورد در گروه مورفین بودند (۳۳/۳ درصد در مقابل ۳۰ درصد). همچنین، ۹ نفر از گروه دیلتیازم و ۸ نفر از گروه مورفین، مبتلا به گلیوما بودند (۳۰ درصد در مقابل ۲۶/۷ درصد). از این دو گروه، به ترتیب ۳ و ۴ نفر دچار انوریسم بودند (۱۰ درصد در مقابل ۱۳/۳ درصد). ۲ نفر از هر گروه (۶/۷ درصد) مبتلا به همانژیوما، ۱ نفر از گروه دیلتیازم و ۲ نفر از گروه مورفین، مبتلا به لنفوم (۳/۳ درصد در مقابل ۶/۷ درصد) و ۵ نفر از هر گروه (۱۶/۷ درصد) مبتلا به سایر تومورهای مغزی بودند (شکل ۱).

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستول، دیاستول و ضربان قلب قبل از عمل تا ۴ ساعت بعد از مصرف قرص و مدت ریکاوری آمده است. بر حسب آزمون t، در طی مدت پی‌گیری در ریکاوری، فشار خون و ضربان قلب بیماران دو گروه دریافت‌کننده‌ی مورفین و دیلتیازم اختلاف معنی‌دار نداشت، اما در ساعات ۱-۴ بعد از مصرف قرص، اختلاف فشار خون سیستول و دیاستول در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت و دریافت‌کنندگان دیلتیازم، از فشار خون پایین‌تری برخوردار بودند. همچنین، ضربان قلب بیماران در طی مدت بررسی، اختلاف معنی‌دار بین دو گروه نداشت.

از طرف دیگر، آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که روند تغییرات فشار خون سیستول (شکل ۲) و دیاستول (شکل ۳) در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت، اما روند تغییرات ضربان قلب بین دو گروه متفاوت نبود (شکل ۴).

و ادرار بیماران با حجم معادل ادرار از نوع کریستالوئید ایزوتونیک جبران شد. میزان مایع از دست رفته‌ی غیر محسوس نیز در مورد هر بیمار با استفاده از کریستالوئید ایزوتونیک جبران شد.

کاهش فشار خون بیماران با فینیل‌فرین و برادی‌کاردی با اتروپین و افزایش فشار خون و تاکی‌کاردی با لابتالول جبران شد.

برای بیماران گروه اول، ۶۰ میلی‌گرم قرص دیلتیازم قبل از القای بیهوشی تجویز شد و در گروه دوم، مورفین با دوز بولوس ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم ۴۵ دقیقه قبل از پانسمان تزریق شد. فشار خون و نبض بیمار، قبل و بعد از انجام مداخله در هر دو روش مقایسه و ارزیابی شد.

داده‌های مطالعه، بعد از جمع‌آوری و رفع نقص، 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 Repeated measures ANOVA بود.

یافته‌ها

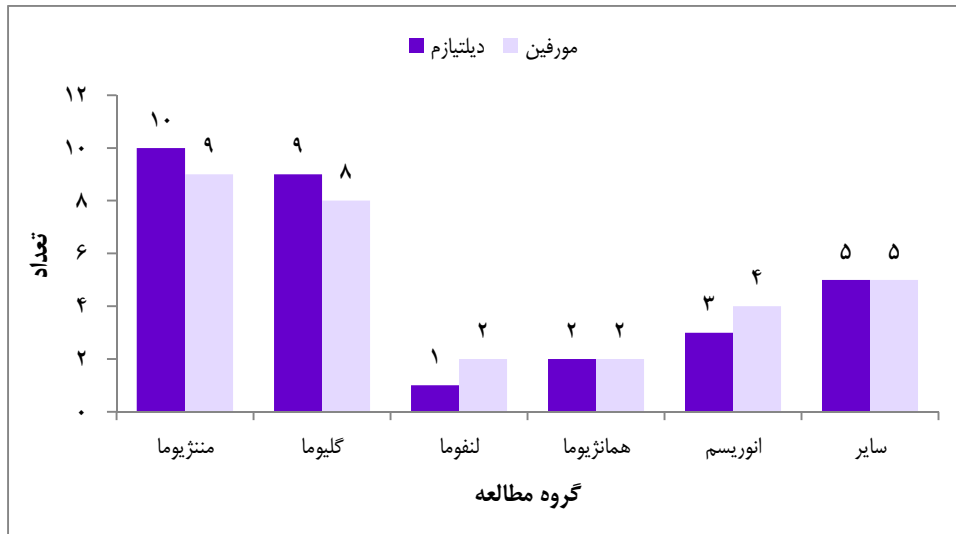
در این مطالعه، ۶۰ بیمار کاندیدای اعمال جراحی کرانیوتومی به طریق تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده‌ی دیلتیازم و مورفین تقسیم شدند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی بیماران دو گروه آمده است. برابر آزمون t، میانگین سن، وزن، مدت عمل، مدت بیهوشی، زمان اکستوباسیون و حجم خون‌ریزی در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ($P > 0.05$). همچنین، بر حسب آزمون χ^2 ، توزیع جنس و درجه‌بندی American Society of Anesthesiologists (ASA) در دو گروه متفاوت نبود.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه

مقدار P	گروه دیلتیازم**	گروه مورفین*	متغیر
۰/۴۱۰	۴۸/۲۱ ± ۱۵/۰	۴۳/۶ ± ۱۸/۰	میانگین سن (سال)
۰/۸۹۰	۷۳/۴ ± ۱۱/۵	۷۳/۴ ± ۱۱/۵	میانگین وزن (kg)
۰/۴۱۰	۲۱۸/۱ ± ۴۴/۴	۲۲۸/۸ ± ۴۸/۴	میانگین مدت عمل (دقیقه)
۰/۴۶۰	۲۵۸/۱ ± ۵۱/۰	۲۴۶/۰ ± ۶۴/۷	میانگین مدت بیهوشی (دقیقه)
۰/۵۲۰	۴۲/۱ ± ۳۷/۱	۴۷/۶۷ ± ۳/۵	میانگین زمان اکستوباسیون (دقیقه)
۰/۸۳۰	۵۵۰/۰ ± ۳۷۹/۲	۵۲۳/۳ ± ۴۲۷/۰	میانگین حجم خون‌ریزی (ml)
۰/۴۳۰	۵ (۲۰/۸)	۱۱ (۳۶/۷)	جنس
	۱۹ (۶۳/۳)	۱۶ (۵۳/۳)	تعداد (درصد)
۰/۲۹۰	۱۷ (۵۶/۷)	۲۲ (۷۳/۳)	I
	۱۳ (۴۳/۳)	۸ (۲۶/۷)	II

ASA: American Society of Anesthesiologists

*دریافت‌کننده‌ی ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم مورفین تزریقی؛ **دریافت‌کننده‌ی ۶۰ میلی‌گرم دیلتیازم خوراکی



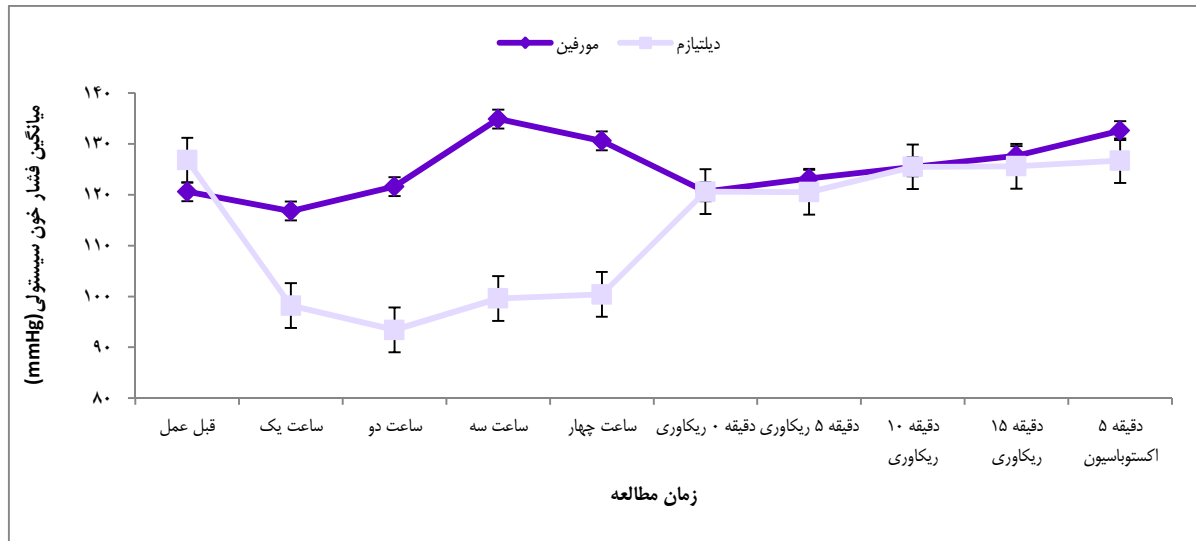
شکل ۱. فراوانی نوع تومور در دو گروه

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار فشار خون سیستول، دیاستول و ضربان قلب در دو گروه

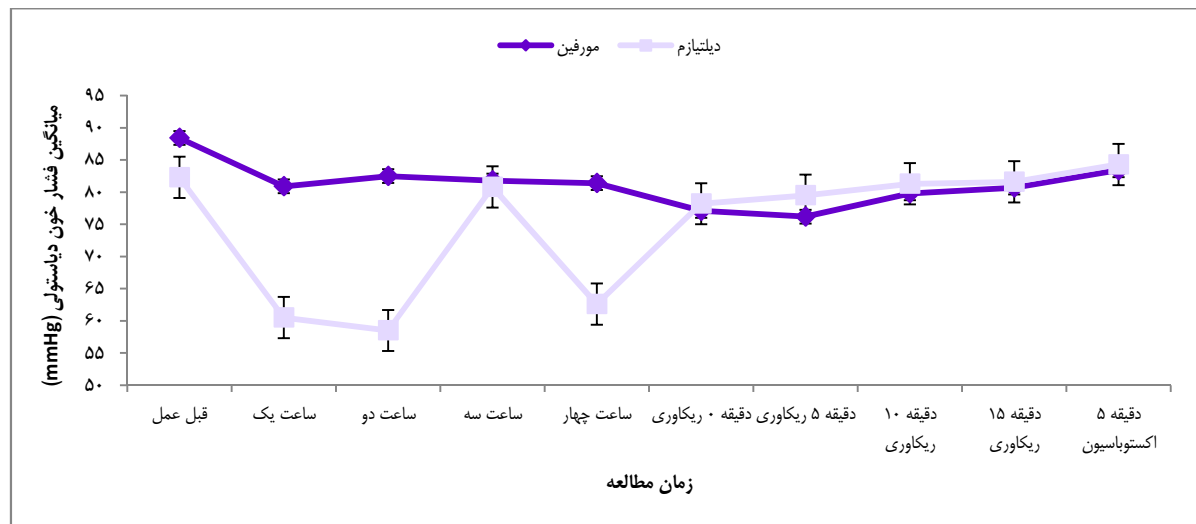
پارامتر	فشار خون سیستول		فشار خون دیاستول		ضربان قلب		مقدار P
	مورفین	دیلتیازم	مورفین	دیلتیازم	مورفین	دیلتیازم	
قبل از عمل	۱۲۰/۶ ± ۱۲/۵	۱۲۶/۸ ± ۱۸/۷	۸۸/۴ ± ۱۸/۰	۸۲/۳ ± ۱۰/۹	۸۹/۴ ± ۱۷/۸	۸۶/۱ ± ۱۷/۸	۰/۱۱۰
۱ ساعت بعد از مصرف قرص	۱۱۶/۸ ± ۱۳/۸	۹۸/۲ ± ۲۲/۷	۸۰/۹ ± ۱۱/۳	۶۰/۵ ± ۱۶/۱	۸۲/۶ ± ۱۲/۲	۸۱/۹ ± ۱۳/۸	۰/۳۰۰
۲ ساعت بعد از مصرف قرص	۱۲۱/۶ ± ۱۸/۷	۹۳/۴ ± ۲۱/۴	۸۲/۵ ± ۱۰/۶	۵۸/۵ ± ۱۱/۲	۷۸/۶ ± ۱۲/۰	۸۰/۸ ± ۱۲/۰	۰/۸۴۰
۳ ساعت بعد از مصرف قرص	۱۳۴/۹ ± ۱۴/۵	۹۹/۶ ± ۱۷/۴	۸۱/۸ ± ۱۰/۷	۶۰/۸ ± ۱۳/۶	۸۰/۷ ± ۱۱/۶	۸۱/۶ ± ۱۰/۸	۰/۴۷۰
۴ ساعت بعد از مصرف قرص	۱۳۰/۶ ± ۱۳/۲	۱۰۰/۴ ± ۱۶/۲	۸۱/۴ ± ۱۰/۰	۶۲/۶ ± ۱۲/۲	۸۱/۶ ± ۱۲/۹	۸۲/۱ ± ۱۲/۳	۰/۷۴۰
بدو ورود به ریکاوری	۱۲۰/۶ ± ۱۳/۵	۱۲۰/۶ ± ۱۴/۳	۷۷/۱ ± ۱۳/۴	۷۸/۲ ± ۱۰/۸	۸۷/۲ ± ۱۵/۲	۸۱/۴ ± ۲۱/۰	۰/۲۳۰
دقیقه‌ی ۵ در ریکاوری	۱۲۳/۲ ± ۲۰/۷	۱۲۰/۵ ± ۲۶/۳	۷۶/۲ ± ۱۴/۵	۷۹/۵ ± ۱۱/۳	۸۹/۲ ± ۱۲/۵	۸۱/۹ ± ۲۰/۷	۰/۱۱۰
دقیقه‌ی ۱۰ در ریکاوری	۱۲۵/۵ ± ۲۰/۹	۱۲۵/۵ ± ۱۷/۷	۷۹/۸ ± ۱۴/۳	۸۱/۳ ± ۱۰/۵	۸۷/۷ ± ۱۳/۱	۸۰/۶ ± ۲۴/۱	۰/۱۰۰
دقیقه‌ی ۱۵ در ریکاوری	۱۲۷/۷ ± ۲۱/۳	۱۲۵/۶ ± ۱۷/۴	۸۰/۷ ± ۱۴/۶	۸۱/۶ ± ۱۰/۱	۸۷/۹ ± ۱۲/۱	۸۱/۹ ± ۱۸/۳	۰/۱۶۰
دقیقه‌ی ۵ اکستوباسیون	۱۳۲/۶ ± ۱۹/۴	۱۲۶/۷ ± ۱۷/۰	۸۳/۴ ± ۱۲/۹	۸۴/۳ ± ۱۱/۹	۸۹/۳ ± ۱۴/۴	۸۴/۸ ± ۱۸/۴	۰/۱۴۰
مقدار P			۰/۰۰۳				< ۰/۰۰۱

($P = ۰/۴۷۰$). قابل ذکر است در طی مدت مطالعه، هیچ بیماری دچار عوارض پس از عمل (برادی کاردی، افزایش فشار خون، تهوع و استفراغ) نشد.

میانگین مدت اقامت در ریکاوری در دو گروه دریافت کننده‌ی مورفین و دیلتیازم به ترتیب $۷۴/۰ \pm ۴/۵$ و $۷۱/۷ \pm ۲۲/۴$ دقیقه بود و طبق آزمون t ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.



شکل ۲. میانگین فشار خون سیستولی قبل از عمل تا ۴ ساعت بعد از مصرف قرص در دو گروه ($P = 0/003$)



شکل ۳. میانگین فشار خون دیاستولی قبل از عمل تا ۴ ساعت بعد از مصرف قرص در دو گروه ($P \leq 0/001$)

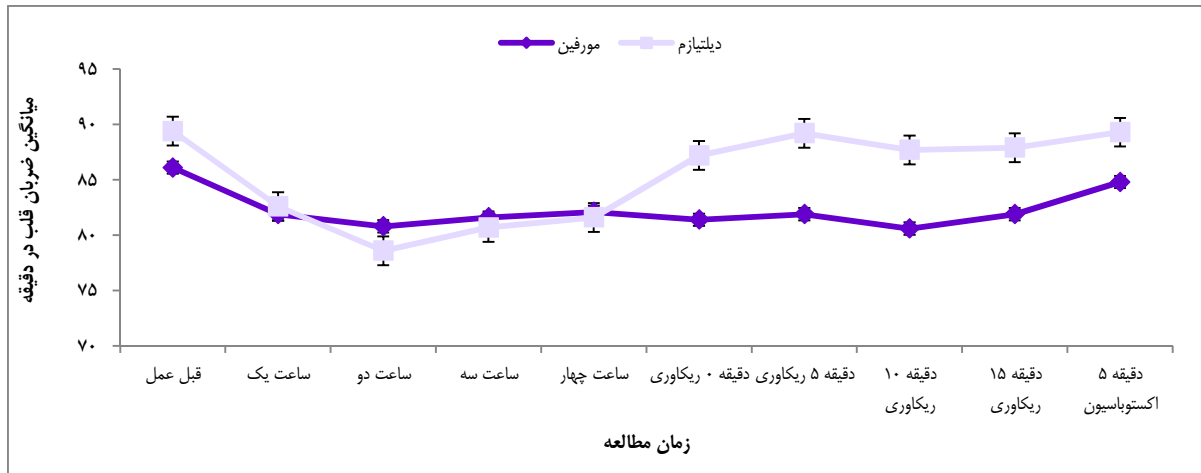
تأثیر دو داروی مورفین و دیلتیازم بوده است.

بررسی پارامترهای همودینامیک بیماران در طی ۴ ساعت بعد از مصرف قرص دیلتیازم و ریکاوری نشان داد، بیماران دریافت کننده دیلتیازم از فشار خون سیستولی پایین‌تری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی مورفین برخوردار بودند. همچنین، بیماران گروه دیلتیازم فشار خون دیاستولی پایین‌تری داشتند که این تفاوت‌ها اغلب مربوط به ساعات حین عمل (۴-۱ ساعت بعد از مصرف قرص) بود. از طرف دیگر، بر اساس آزمون ANCOVA نیز روند تغییرات فشار خون سیستولی و دیاستولی در طی مدت مطالعه تفاوت معنی‌دار داشت، اما تفاوت معنی‌داری در تغییرات نبض بیماران مشاهده نشد.

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر استفاده از مورفین و دیلتیازم بر روی تغییرات فشار خون و نبض، هنگام خروج از بیهوشی در جراحی کرانیوتومی جهت تومورهای مغزی بود.

در این مطالعه، ۶۰ بیمار کاندیدای اعمال جراحی کرانیوتومی به طریق تصادفی به دو گروه دریافت کننده‌ی دیلتیازم و مورفین تقسیم شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک و پایه شامل توزیع سنی و جنسی، وزن، مدت عمل، مدت بیهوشی، نوع عمل، ASA، و زمان اکستوباسیون اختلاف معنی‌دار نداشتند و اثر مخدوش کننده‌ای از این عوامل در مطالعه دیده نشد. از این رو، نتایج به دست آمده به احتمال زیاد، مربوط به تفاوت



شکل ۴. میانگین ضربان قلب، قبل از عمل تا ۴ ساعت بعد از مصرف قرص در دو گروه ($P = ۰/۲۰۰$)

نیکاردیپین در کنترل فشار خون و نبض بیماران بعد از اکستوباسیون مورد مقایسه قرار گرفت. در این مطالعه، ۶۰ بیمار تحت عمل کرایوتومی به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. گروه اول نرمال سالین، گروه دوم دیتلیازم و گروه سوم نیکاردیپین دریافت کردند. فشار خون و نبض بیماران در زمان اکستوباسیون اندازه‌گیری و با وضعیت پایه (قبل از عمل) مقایسه گردید. در این مطالعه، افزایش فشار خون و نبض در گروه دریافت کننده‌ی نرمال سالین، به طور معنی‌داری بالاتر از دو گروه دیگر بود. همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد، داروی دیتلیازم مؤثرتر از نیکاردیپین در کنترل فشار خون و نبض بعد از عمل کرایوتومی می‌باشد (۸-۹).

چنانچه گفته شد، دیتلیازم به علت عوارض جانبی مختصر در اعمال جراحی کرایوتومی قابل استفاده است و می‌توان از آن به عنوان یک داروی کنترل کننده‌ی فشار خون بعد از اکستوباسیون استفاده کرد (۵)؛ چرا که دیتلیازم برون‌ده قلبی را ثابت نگه می‌دارد، در حالی که فشار خون و مقاومت عروق سیستمیک را کاهش می‌دهد. جریان خون مغزی، با دیتلیازم Compromised نمی‌شود و به همین دلیل، دیتلیازم یک داروی مطلوب در درمان فشار خون کنترل نشده در طی بیماری‌های اورژانس عروق مغز می‌باشد و می‌تواند در بیماران جراحی اعصاب مورد استفاده قرار گیرد (۶).

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای است که با شماره‌ی ۳۹۱۱۹۶ در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

مدت زمان اقامت در ریکاوری در دو گروه مورد مطالعه متفاوت نبود و از طرف دیگر، در طی مدت مطالعه، هیچ عارضه‌ای پس از عمل در بیماران دو گروه مشاهده نشد.

مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که استفاده از دیتلیازم در اعمال کرایوتومی، ثبات همودینامیک مطلوب تری بعد از اکستوباسیون در بیمار ایجاد می‌نماید. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Nam و همکاران در کشور کره، ۶۰ بیمار تحت عمل جراحی به ۳ گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. به گروه اول ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم دیتلیازم، به گروه دوم ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم اسمولول و به گروه سوم (گروه شاهد) نیز ۵ میلی‌لیتر نرمال سالین تزریق گردید. فشار خون و نبض بیماران سه گروه در زمان ورود به ریکاوری مورد بررسی قرار گرفت. دو گروه دریافت کننده‌ی دیتلیازم و اسمولول، دارای نبض و فشار خون پایین تری نسبت به گروه شاهد بودند. در عین حال، فشار خون و نبض در گروه دیتلیازم بالاتر از گروه اسمولول بود (۶).

در مطالعه‌ی Jiang و همکاران، ۶۰ بیمار به طور تصادفی به چهار گروه ۱۵ نفره تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه شاهد نرمال سالین دریافت کردند. گروه دوم لیدوکائین، گروه سوم دیتلیازم و گروه چهارم لیدوکائین + دیتلیازم دریافت نمودند. وضعیت فشار خون و نبض بیماران در هنگام ورود به ریکاوری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه، وضعیت فشار خون و نبض بیماران گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از دو گروه دیگر بود. همچنین، گروه چهارم که لیدوکائین و دیتلیازم دریافت کرده بودند، پایین‌ترین فشار خون و نبض را داشتند. در این مطالعه، برای کنترل فشار خون و نبض بعد از اکستوباسیون بیماران تحت عمل، دیتلیازم مؤثرتر از لیدوکائین بوده است (۷).

در مطالعه‌ی Yu و همکاران، تأثیر دو داروی دیتلیازم و

References

1. Edward RW, Richards JR. An investigation into the quality of post operation status. *Ann Med* 2010; 35: 63-7.
2. Sou YZ. Common early complication in the extubation time. *J anesthesiology*. 2009; 31: 52-4.
3. Avila J. Assessment of health care needs in the post operation. *NBC* 2008; 9: 46-52.
4. Hartley M, Vaughan RS. Problems associated with tracheal extubation. *Br J Anaesth* 1993; 71(4): 561-8.
5. Fujii Y, Saitoh Y, Takahashi S, Toyooka H. Combined diltiazem and lidocaine reduces cardiovascular responses to tracheal extubation and anesthesia emergence in hypertensive patients. *Can J Anaesth* 1999; 46(10): 952-6.
6. Nam DH, Park BS, Kang HS. Cardiovascular response of esmolol and diltiazem to endotracheal extubation. *Korean J Anesthesiol* 1996; 31(1): 43-8. [In Korean].
7. Jiang L, Wan XJ, Xu H, Bian JJ, Han WJ, Zhu KM, et al. Effect of diltiazem and lidocaine on arterial pressure or heart rate and the quality of extubation in patients undergoing uvulopalato-pharyngoplasty. *Journal of Medical Colleges of PLA* 2007; 22(4): 230-3.
8. Yu B, Wang BG, Wang YZ. Effect of diltiazem and nicardipine on postoperative extubation response in patients with intracranial surgery. *Chinese Journal of General Practice* 2011; .9.
9. Owens WB. Blood pressure control in acute cerebrovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(3): 205-11.

Comparison of the Effects of Morphine and Diltiazem on Blood Pressure and Heart Rate during Craniotomy Surgeries

Mohammadali Attari MD¹, Reihanak Talakoub MD¹, Batool Rahimzadeh²

Original Article

Abstract

Background: Getting out of the anesthesia occurs with stimulation of sympathetic system and increasing in patient's pulse and blood pressure. Various methods are used to control the blood pressure and heart rate, but there is no single method, so far. This study aimed to compare the effects of morphine and diltiazem of blood pressure and pulse rate in recovery time among the patients underwent craniotomy.

Methods: In a double-blind clinical trial study during 2012-2013, 60 patients who were candidates for craniotomy were selected and divided in two groups of 30. The first group received 60 mg diltiazem and the second group received 0.1 mg/kg morphine. During 4 hours after the surgery, the hemodynamic variables were checked and compared between the two groups.

Findings: Before the operation, the mean systolic blood pressure was 120.6 ± 12.5 and 126.8 ± 18.7 mmHg in morphine and diltiazem groups, respectively ($P = 0.560$). 4 hours after the drug consumption, mean systolic blood pressure was 130.6 ± 13.2 and 100.4 ± 16.2 mmHg in morphine and diltiazem groups, respectively ($P < 0.001$). During the follow-up period in recovery room, there was no significant difference between the blood pressure and heart rate between the two groups; but 4 hours after the drug consumption, systolic and diastolic blood pressure was significantly lower in the diltiazem group. During the study, there was no significant difference in heart rates between the two groups.

Conclusion: According to the results of the study, using diltiazem led to better control of blood pressure during craniotomy with little side effects. So, it can be used safely in patients under craniotomy.

Keywords: Craniotomy, Diltiazem, Morphine

Citation: Attari M, Talakoub R, Rahimzadeh B. Comparison of the Effects of Morphine and Diltiazem on Blood Pressure and Heart Rate during Craniotomy Surgeries. J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2239-46

1- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammadali Attari MD, Email: attari@med.mui.ac.ir

بررسی اثرات مواجهه‌ی پیش از تولد با نانوذرات نقره بر تکامل برخی اندام‌های داخلی موش: هیستومورفومتری کبد زاده‌ها

دکتر سیدرضا فاطمی طباطبایی^۱، دکتر نعیم عرفانی مجد^۲، شهاب قادری^۳، معصومه رشنو^۴، خدابخش رشیدی^۵، محمد مهدی شمسی^۵، محمد بهرامی تپه‌بور^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به کاربرد گسترده‌ی نانوذرات نقره در حوزه‌های مختلف زیستی و افزایش مواجهه با آن‌ها، هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تزریق زیر جلدی این نانوذرات در طی دوران بارداری بر تکامل برخی اندام‌های داخلی و هیستومورفومتری کبد زاده‌های موش بود.

روش‌ها: ۱۵ سر موش ماده‌ی باردار نژاد NMRI در ۳ گروه، هر ۳ روز یک بار تا زمان زایمان، به صورت زیر جلدی نانوذرات نقره را به ترتیب در مقادیر صفر (شاهد)، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند. پس از آسان‌کنشی، احشای داخلی پنج زاده‌ی نر و پنج زاده‌ی ماده‌ی ۲۸ روزه از هر گروه، استخراج و توزین شد. همچنین، از کبد مقاطع بافتی به منظور بررسی هیستومورفومتری تهیه و با توجه به تیمار و جنسیت واکاوی گردید.

یافته‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، وزن بدن زاده‌ها اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($P > 0.05$). وزن نسبی طحال در گروه ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذره نسبت به گروه شاهد کمتر بود ($P < 0.01$). هر چند وزن نسبی کبد در بین تیمارها اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$)، اما تأثیر نانوذرات نقره بر وزن کبد، تحت تأثیر جنسیت قرار گرفت ($P < 0.05$)؛ به گونه‌ای که فقط در زاده‌های نر باعث افزایش وزن کبد ($P < 0.05$) شد. در گروه‌های تیمار شده با نانوذرات نقره بدون وابستگی به جنسیت، تعداد هپاتوسیت‌ها کمتر و اندازه‌ی آن‌ها بزرگ‌تر از گروه شاهد بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: هر چند مواجهه‌ی موش‌های باردار با نانوذرات نقره بر رشد زاده‌های آن‌ها اثری نداشت، اما باعث افزایش وزن نسبی کبد و تغییرات ساختاری کبد شد.

واژگان کلیدی: نانوذرات نقره، هیستومورفومتری کبد، زاده‌ها

ارجاع: فاطمی طباطبایی سیدرضا، عرفانی مجد نعیم، قادری شهاب، رشنو معصومه، رشیدی خدابخش، شمسی محمد مهدی، بهرامی تپه‌بور محمد. **بررسی اثرات مواجهه‌ی پیش از تولد با نانوذرات نقره بر تکامل برخی اندام‌های داخلی موش: هیستومورفومتری کبد زاده‌ها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۴۷-۲۲۵۵

توجه به کاربرد گسترده‌ی زیست‌پزشکی نانوذرات نقره و با وجود مطالعات انجام شده، بررسی اثر این نانوذرات در اندام‌های مختلف حیاتی به نظر می‌رسد.

علاوه بر بسیاری از مطالعات برون‌تنی (In vitro) که بر سمیت نانوذرات نقره تأکید کرده‌اند (۹-۶)، مطالعات درون‌تنی (In vivo) نیز بیانگر برخی اثرات سمی می‌باشند (۱۲-۱۰). نانوذرات نقره، قادر به

مقدمه

ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد و خواص ضد میکروبی و وسیع‌الطیف نانوذرات نقره و همچنین کاربرد این نانوذرات در حوزه‌های زیست‌پزشکی مانند تصویربرداری پزشکی (۱)، سنجش زیستی (۲)، انتقال دارو (۳)، عوامل ضد رگ‌زایی (۴) و درمان سرطان (۵)، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای از نانوذرات نقره را نمایان می‌سازد. با

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- استاد، گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴- دانشجوی دکتری، گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۵- دانشجوی دکتری، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: معصومه رشنو

بررسی هیستومورفومتریک کبد زاده‌ها طراحی و انجام شد.

روش‌ها

نانوذرات نقره: سوسپانسیون معلق نانوذرات نقره با غلظت ۱۰۰۰ ppm و خلوص ۹۹/۹ درصد و محلول حامل آن (سیترات سدیم ۰/۱ مولار- بدون نانوذرات) (شرکت نوترینو، ایران) خریداری شد. غلظت‌های مختلف نانوذرات نقره با اضافه کردن حامل به سوسپانسیون موجود آماده شد. ریخت‌شناسی نانوذرات نقره توسط میکروسکوپ الکترونی عبوری (Transmission electron microscope) یا TEM مدل LEO-906E و وضوح ۰/۳۴ مورد مطالعه قرار گرفت و اندازه‌ی آن‌ها با شمارش ۱۰۰ عدد از نانوذرات نقره اندازه‌گیری شد.

حیوانات: این مطالعه بر روی ۱۵ سر موش سوری ماده‌ی نژاد NMRI با سن ۷-۶ هفته انجام شد. موش‌های خریداری شده از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز در قفس‌های پلکسی‌گلاس تحت شرایط کنترل شده با دمای 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، همراه با تهویه مناسب نگهداری شدند. در طول مدت نگهداری و آزمایش، حیوانات بدون محدودیت به آب و غذای فشرده (شرکت خوراک دام پارس، ایران) دسترسی داشتند.

پس از یک هفته تطابق با شرایط محیطی، ۱۵ سر موش ماده‌ی بارداری در سه گروه ($n = 5$) شاهد، NP0.2 و NP2 به صورت زیر جلدی نانوذرات نقره را به ترتیب در مقادیر صفر، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند. تشخیص پلاک واژینال به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد و تجویز نانوذرات نقره از روز ۳ بارداری تا روز زایمان هر ۳ روز یک بار تکرار شد.

نمونه‌گیری: در سن ۲۸ روزگی ۱۰ زاده شامل ۵ نر و ۵ ماده از کلنی‌های مختلف هر گروه پس از آسان‌کشی و پس از توزین، کالبدگشایی شدند و احشای آن‌ها شامل مغز، تیموس، ریه‌ها، قلب، کبد، طحال، کلیه‌ها و بیضه‌ها به دقت جدا و در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و در نهایت، با استفاده از ترازو با دقت ۰/۰۰۱ گرم توزین شدند. وزن اندام‌ها به صورت وزن نسبی (نسبت وزن اندام به وزن موش ضرب در ۱۰۰) محاسبه شد.

هیستومورفومتري: از لوب‌های مختلف کبد نمونه‌هایی به ضخامت حداکثر ۰/۵ سانتی‌متر برداشت و پس از ثبوت و طی مراحل مختلف پاساژ بافتی، مقاطع پارافینی به ضخامت ۵-۶ میکرومتر تهیه و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (Hematoxylin and eosin) یا H&E مورد بررسی هیستومورفومتري قرار گرفتند. بدین منظور، تغییرات ساختاری بافت کبد شامل هپاتوسیت‌ها، طناب‌های کبدی و سینوزویدها مورد توجه قرار گرفتند و در مطالعات میکرومتری اندازه و تعداد

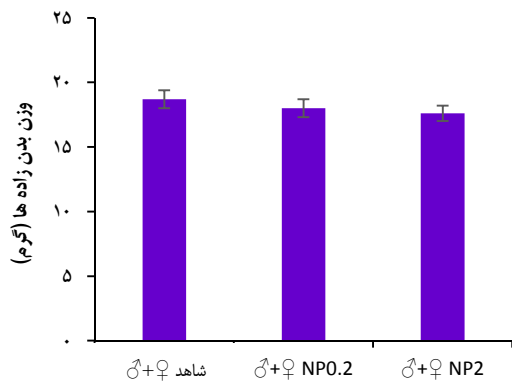
تجمع در برخی اندام‌ها مانند کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها و طحال هستند که این امر، می‌تواند منجر به سمیت با واسطه‌ی پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو شود (۱۳، ۱۰، ۶). آسیب‌های هیستوپاتولوژیک کبد در مواجهه‌ی با نانوذرات نقره در گونه‌های مختلف حیوانات آزمایشگاهی نظیر موش صحرایی (۱۰)، موش سوری (۱۵-۱۴، ۱۲)، خوکچه‌ی هندی (۱۶)، خرگوش (۱۷)، ماهی گورخری (۱۸)، ماهی قزل‌آلای رنگین‌کمان (۱۹) و جوجه‌های گوشتی (۲۰) گزارش شده است. نانو ذرات نقره، توانایی عبور از سد‌های خونی- مغزی و خونی- جفتی را دارند (۲۱-۲۲). تجمع این نانوذرات در جفت، جنین و کبد جنین‌های ۱۴ روزه‌ی موش سوری گزارش شده است (۲۲). همچنین، نشان شده است که تیمار با نانوذرات نقره، در طی دوران بارداری باعث بروز استرس اکسیداتیو در بافت کبد مادران بارداری می‌شود (۲۳). در پی تجویز خوراکی نانوذرات نقره به مادران بارداری، این نانوذرات در اندام‌های مختلف از جمله کلیه‌ها، ریه‌ها، مغز و کبد نوزادان ۴ روزه شناسایی شده است (۲۱).

تجویز داخل وریدی نانوذرات نقره با اندازه‌ی ۲۰ نانومتر در موش‌های صحرایی نر، بیشترین توزیع و غلظت را در کبد به همراه داشت (۲۴-۲۵). گزارش شده است که تجویز داخل صفاقی نانوذرات نقره در موش‌های صحرایی بارداری، باعث کاهش وزن و طول جنین‌ها و همچنین باعث کاهش وزن، حجم و قطر جفت می‌شود (۲۶). با توجه به بررسی‌های انجام شده، موارد پیش‌گفته اندک مطالعاتی هستند که تاکنون به بررسی اثرات سمیت نانوذرات نقره در طی دوران بارداری و بررسی هیستوپاتولوژیک اندام‌ها اشاره کرده‌اند.

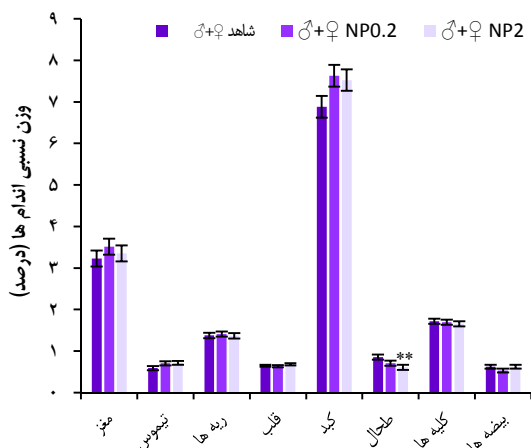
با وجود مطالعات فراوانی که در خصوص اثرات نانوذرات نقره در شرایط درون و برون‌تنی صورت گرفته است و همچنین شواهد کافی مبنی بر اثر سوء این ذرات بر کبد، مطالعه‌ای مبنی بر اثر این نانوذرات بر کبد زاده‌هایی که در دوران جنینی با این مواد مواجه شده باشند، یافت نشد. کبد جنین به طور مستقیم خون مادر را از جفت دریافت می‌کند. از این جهت، یک مکان بالقوه برای پاسخ اولیه به دنبال مواجهه‌ی مادری در برابر عوامل محیطی است.

کبد، یک اندام ضروری و جایگاه خاص برای فرایندهای مختلف زیستی و سم‌شناسی نظیر سم‌زدایی، تنظیم متابولیک هموستاز و عملکرد آندوکراین است که در طول آسیب‌های کبدی، بسیاری از این فرایندها دچار اختلال می‌شوند. با توجه به نقش مهم فیزیولوژیک کبد، بررسی تغییرات هیستومورفومتریک کبد زاده‌هایی که در دوران جنینی با نانوذرات نقره مواجه شده بودند، به فهم و بینش جدیدی درباره‌ی سمیت احتمالی این نانوذرات کمک می‌کند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثرات تجویز زیر جلدی نانوذرات نقره در موش‌های سوری بارداری بر تکامل برخی از اندام‌های داخلی و

هپاتوسیت‌ها با استفاده از لنز دیجیتال Dino-Lite و نرم‌افزار Dino-capture II شمارش و اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SEM)، بیان و بسا به کارگیری مدل GLM (General linear model) تک متغیره (Univariate) واکاوی شد. تیمارها (شاهد، NP0.2 و NP2) و جنسیت (نر و ماده) در این مدل آماری به عنوان عوامل ثابت در نظر گرفته شدند. همچنین، از آزمون One-way ANOVA و پس‌آزمون Least significant difference (LSD) برای مقایسه‌ی تیمارهای نر و ماده به تفکیک استفاده شد. در تمامی موارد، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.



شکل ۲. میانگین \pm خطای معیار وزن بدن زاده‌ها در سن ۲۸ روزگی. مادران گروه‌های شاهد، NP0.2 و NP2 به ترتیب صفر، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات نقره را از روز ۳ بارداری و در ادامه هر ۳ روز یک بار تا زمان زایمان دریافت کردند. ($n = 10$ در هر گروه، شامل ۵ زاده‌ی نر و ۵ زاده‌ی ماده).

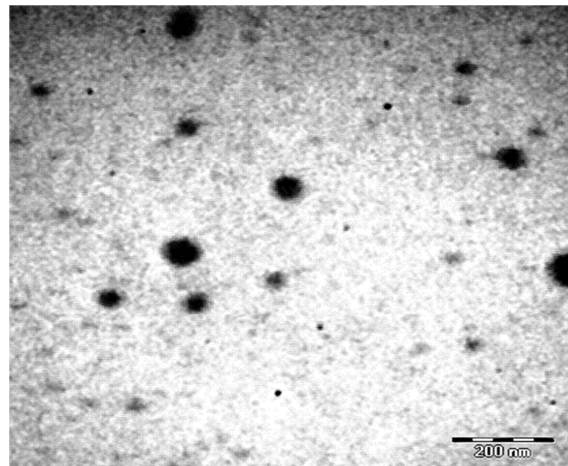


شکل ۳. میانگین \pm خطای معیار وزن نسبی اندام‌های داخلی (درصد). مادران گروه‌های شاهد، NP0.2 و NP2 به ترتیب صفر، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات نقره را از روز ۳ بارداری و در ادامه هر ۳ روز یک بار تا زمان زایمان دریافت کردند. **: نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد است. ***: $P < 0.01$ در هر گروه، شامل ۵ زاده‌ی نر و ۵ زاده‌ی ماده

هپاتوسیت‌ها با استفاده از لنز دیجیتال Dino-Lite و نرم‌افزار Dino-capture II شمارش و اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل آماری: برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SEM)، بیان و بسا به کارگیری مدل GLM (General linear model) تک متغیره (Univariate) واکاوی شد. تیمارها (شاهد، NP0.2 و NP2) و جنسیت (نر و ماده) در این مدل آماری به عنوان عوامل ثابت در نظر گرفته شدند. همچنین، از آزمون One-way ANOVA و پس‌آزمون Least significant difference (LSD) برای مقایسه‌ی تیمارهای نر و ماده به تفکیک استفاده شد. در تمامی موارد، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بر اساس تصاویر تهیه شده، نانوذرات نقره‌ی مورد استفاده، کروی شکل بودند و قطرشان $32/0 \pm 6/6$ نانومتر بود (شکل ۱). توزیع اندازه‌ی نانوذرات نقره ۷۰-۵ نانومتر بود.



شکل ۱. تصویر گرفته شده از نانوذرات نقره با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM یا Transmission electron microscope)

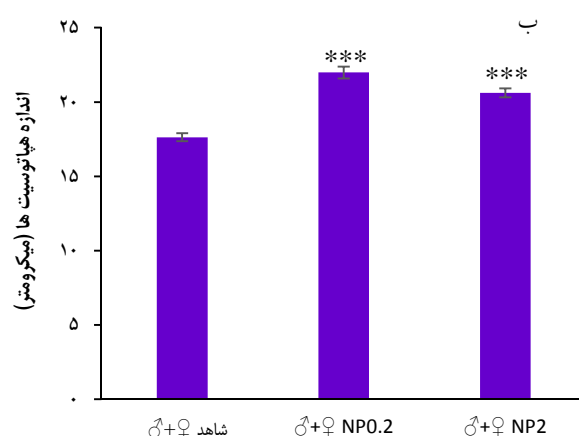
همان‌گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، وزن بدن زاده‌ها در گروه‌های تحت بررسی در سن ۲۸ روزگی اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ($F_{2,22} = 0.655, P = 0.528$). وزن اندام‌های داخلی: وزن نسبی کبد از نظر آماری در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت ($F_{2,22} = 2/418, P = 0.111$). اما جنسیت با وزن نسبی کبد تداخل اثر نشان داد ($F_{2,22} = 4/175, P = 0.028$)؛ به طوری که در میان حیوانات نر ($F_{2,11} = 7/197, P = 0.009$) وزن کبد در گروه‌های نر NP0.2

بحث

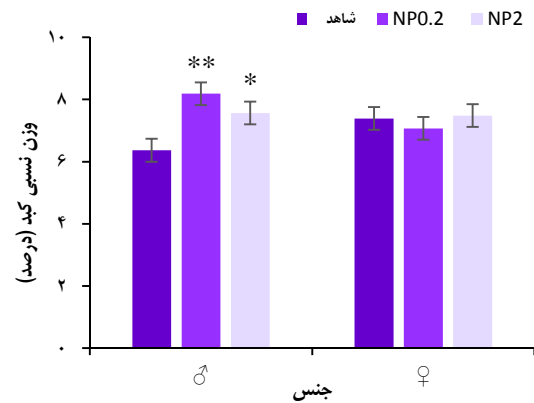
با توجه به کاربردهای فراوان نانوذرات نقره، مواجهه‌ی با آن‌ها به طور فزاینده‌ای رو به گسترش است. بنا بر این، بررسی اثرات سمی این مواد ضروری به نظر می‌رسد.

نانوذرات نقره، توانایی عبور از سد خونی-جفتی و تجمع در کبد جنین را دارند و می‌توانند بیش از ۴ ماه در بدن موش ماندگاری داشته باشند (۲۲). استفاده از روش‌های تزریقی به منظور تحویل مستقیم نانوذرات نقره به گردش عمومی خون برای ارزیابی سمیت آن‌ها توصیه شده است (۲۷). نشان داده شده است که تجویز زیر جلدی نانوذرات نقره، باعث ورود این نانوذرات به گردش خون و در نهایت توزیع آن در سراسر اندام‌های اصلی از جمله کبد، کلیه‌ها، ریه‌ها، طحال و مغز می‌شود (۲۸).

در مطالعه‌ی حاضر، از دوزهای پایین نانوذرات نقره استفاده شد که به اغلب اندام‌های مادری، بافت‌های خارج جنینی و جنین انتقال می‌یابد (۲۹). توزیع دوزهای پایین نانوذرات نقره در کبد جنین موش‌های سوری در مطالعه‌ی Wang و همکاران نشان داد که غلظت‌های پایین، با سهولت بیشتری در خون توزیع می‌شوند و توانایی بیشتری در عبور از سد خونی-جفتی و رسیدن به اندام‌های داخلی جنین را دارند (۲۲). نانومواد در غلظت‌های بالاتر، تمایل به متراکم شدن و جمع شدن دارند که در نتیجه، فراهمی زیستی و جذب سلولی آن‌ها کاهش می‌یابد (۳۲-۳۰). از سوی دیگر، تزریق زیر جلدی، موجب تأخیر در گسترش و پاک‌سازی نانوذرات و همچنین باعث به حداقل رساندن میزان دستکاری حیوانات در طول دوران بارداری می‌شود (۳۳).



شکل ۵. میانگین \pm خطای معیار تعداد هیاتوسیت‌ها (الف) و اندازه‌ی هیاتوسیت‌ها (ب) بر حسب میکرومتر. مادران گروه‌های شاهد، NP0.2 و NP2 به ترتیب صفر، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات نقره را از روز ۳ بارداری و در ادامه هر ۳ روز یک بار تا زمان زایمان دریافت کردند. * نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد است (***) ($P < 0.001$) (n = 10) در هر گروه، شامل ۵ زاده‌ی نر و ۵ زاده‌ی ماده.

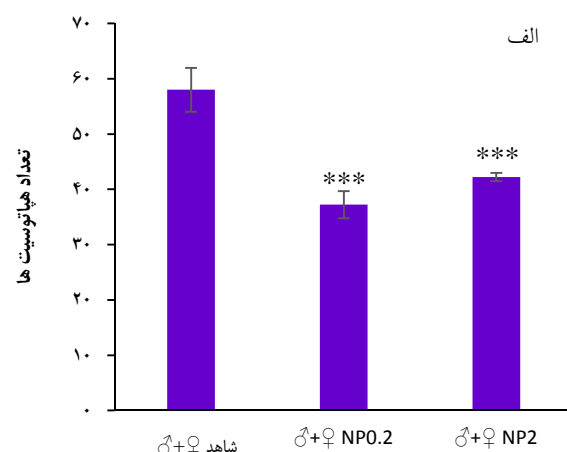


شکل ۴. میانگین \pm خطای معیار تداخل اثر بین دو جنس نر و ماده در وزن نسبی کبد (درصد). مادران گروه‌های شاهد، NP0.2 و NP2 به ترتیب صفر، ۰/۲ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات نقره را از روز ۳ بارداری و در ادامه هر ۳ روز یک بار تا زمان زایمان دریافت کردند. * نشان دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد می‌باشد.

** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$

n = 10 در هر گروه، شامل ۵ زاده‌ی نر و ۵ زاده‌ی ماده

مورفومتری کبد: تعداد و اندازه‌ی هیاتوسیت‌ها در تیمارهای انجام شده با اختلاف آماری همراه بود؛ به طوری که در گروه‌های تیمار شده با نانوذرات نقره، تعداد هیاتوسیت‌ها کمتر ($P < 0.001$) ($F_{2,24} = 23/984$) و اندازه‌ی آن‌ها بزرگ‌تر ($P = 0.001$) ($F_{2,24} = 48/51$) از گروه شاهد بود ($P < 0.01$)، شکل ۵-الف و ۵-ب). این تغییرات در شکل‌های ۶، ۷ و ۸ قابل مشاهده است. در هیچ یک از موارد، جنسیت تأثیری بر نتایج مورفومتری کبد نداشت.



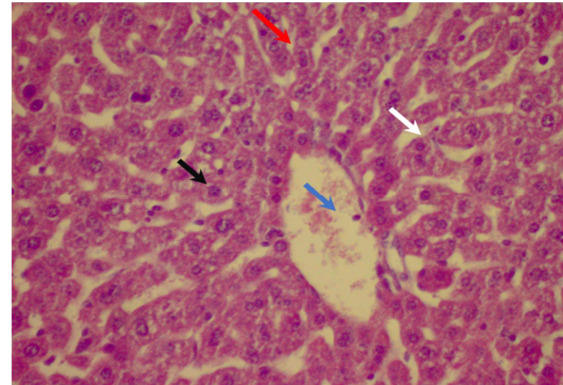
به نظر می‌رسد مطالعه‌ای مبنی بر بررسی هیستومورفومتریک کبد، اندام‌های احشایی و تغییرات وزنی زاده‌ها در دسترس نیست و مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار به این مهم پرداخته است.

به طور کلی، مواجهه‌ی مادری با نانوذرات از طریق استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های التهابی که به دنبال عبور نانوذرات از گردش خون به جفت، آندومتر، کیسه‌ی زرده و یا جنین رخ می‌دهد، می‌تواند منجر به سمیت در زاده‌ها شود (۳۴). در این راستا، گزارش شده است که مواجهه‌ی مادری با نانوذرات نقره، باعث القای استرس اکسیداتیو در زاده‌های موش صحرایی می‌شود (۳۵). گزارش شده است که نانوذرات نقره با افزایش بیان ژن‌های مربوط به سایتوکاین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در کبد موش‌های صحرایی و هپاتوسیت‌های C3A انسان (نوعی رده‌ی سلول‌های هپاتومای انسانی که برای مطالعه بر روی هپاتوسیت‌ها مورد تأیید قرار گرفته است)، باعث سمیت می‌شوند (۳۶).

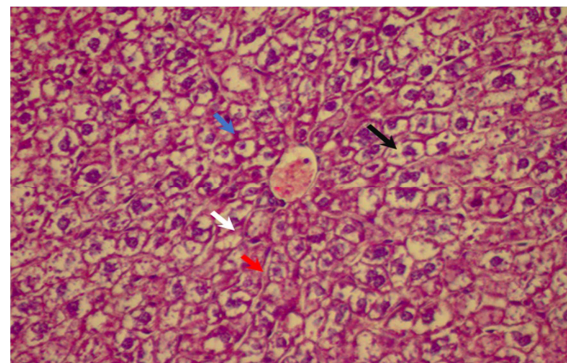
همچنین، نشان داده شده است نانوذرات نقره باعث افزایش استرس اکسیداتیو در هپاتوسیت‌های ماهی قزل‌آلا می‌شود (۱۹). این در حالی است که Arofa و همکاران، سمیت سلول‌های کبدی در مواجهه با نانوذرات نقره را ناشی از افزایش سطح گلوکوتایون و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و القای فعالیت کاسپاز ۳ (نشانگر رایج آنزیمی آپوپتوز) گزارش کردند (۷).

حجم زیاد و جریان ثابت خون در کبد (۳۷) و همچنین، حضور تعداد زیادی از سلول‌های تک هسته‌ای (فاگوسیتوز) در آن (۳۸)، که شامل بخشی از سیستم رتیکلواندوتلیال می‌باشند، می‌توانند باعث رسوب و تجمع نانوذرات نقره در کبد (۲۲) و به دنبال آن، آسیب هیستوپاتولوژیک شوند (۱۷، ۱۰). در راستای این فرضیه، Gaiser و همکاران نیز پیشنهاد کرده‌اند که نانوذرات نقره از طریق انتشار غشایی و یا توسط مکانیسم‌های انتقال غشایی مثل اندوسیتوز برداشت می‌شوند و از این طریق، باعث رسوب نانوذرات نقره و بروز سمیت سلولی می‌شوند (۳۶). علاوه بر این، عملکرد سم‌زدایی فلزات سنگین و غریبه‌زیستی که توسط هپاتوسیت‌ها انجام می‌شود (۳۹-۴۰)، مکانیسم دیگری است که ممکن است مسؤول تغییرات رخ داده در مطالعه‌ی حاضر باشد.

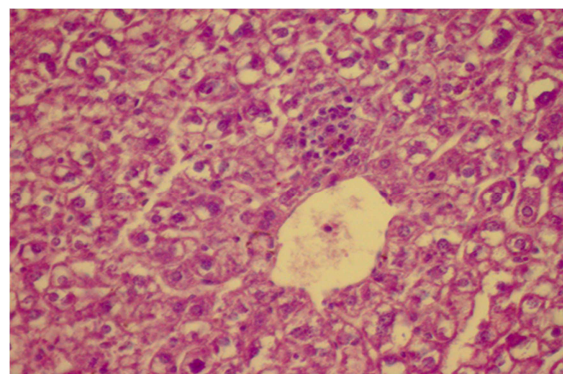
مطالعات درون‌تنی در مواجهه با نانوذرات نقره، انواع آسیب‌های کبدی شامل اتساع ورید مرکزی، افزایش بروز هیپرپلازی مجرای صفرا، افزایش کانون (۱۰)، چند کانونی، نکروز لوبولار (۱۱)، ارتشاح



شکل ۶. هپاتوسیت‌ها با هسته‌ی بزرگ یوکروماتین و سیتوپلاسم اسیدوفیلی مشخص (پیکان سیاه)، طناب‌های کبدی (پیکان سفید)، سینوزوئیدها (پیکان قرمز) و همچنین ورید مرکزی کبد (پیکان آبی) در گروه شاهد مشخص شده است. بزرگ‌نمایی ۴۰×، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین.



شکل ۷. هپاتوسیت‌ها بزرگ و هیپرتروفی شده و سیتوپلاسم واکنله (پیکان سیاه)، نامنظم شدن طناب‌های کبدی (پیکان سفید)، محدود شدن سینوزوئیدها (پیکان قرمز) و افزایش ضخامت دیواره‌ی بین سلول‌ها (پیکان آبی) در گروه NP0.2 (نر و ماده) نشان داده شده است. بزرگ‌نمایی ۴۰×، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین.



شکل ۸. ساختار بافتی کبد در گروه NP2 تغییرات ساختاری مشابه گروه NP0.2 را نشان می‌دهد. بزرگ‌نمایی ۴۰×، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین.

زاده‌ها در گروه‌های تیمار با نانوذرات نقره بود. عواملی از قبیل کاهش تولید شیر مادران، تفاوت در رفتار مادرانه و همچنین تفاوت‌های رفتاری یا متابولیک زاده‌ها، ممکن است وزن زاده‌ها را در این دوران تحت تأثیر قرار دهد. در این راستا، گزارش شده است که تجویز ۲۸ روزه‌ی نانوذرات نقره به روش خوراکی در دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های صحرایی، تأثیری بر وزن بدن نداشت (۱۰).
مواجهه‌ی ۵۲ روزه با نانوذرات نقره با دوزهای ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در جنس ماده، موجب افزایش وزن مطلق کلیه‌ها شد و مواجهه‌ی ۴۲ روزه با این دوزها در جنس نر، موجب افزایش وزن مطلق و نسبی کبد شد، اما بر وزن مغز، تیموس، طحال، ریه‌ها و قلب در دو جنس اثری نداشت (۲۷).

در مجموع، نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق زیر جلدی نانوذرات نقره در دوران بارداری، می‌تواند باعث افزایش وزن نسبی کبد و تغییرات ساختاری کبد در زاده‌های موش سوری شود. این یافته‌ها می‌تواند هشدار به مادران باردار و مادرانی باشد که قصد بارداری دارند تا از مواجهه با نانوذرات نقره بپرهیزند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز که از این پژوهش حمایت مالی نمود، اعلام می‌دارند.

کانونی لنفوسیت‌ها در مجاری باب (۱۴)، به هم خوردن طناب‌های هپاتوسیستی، تغییرات آپوپتوتیک از قبیل متراکم شدن کروماتین و پیکنوزیس (۱۸)، تولید بیش از حد سلول‌های کوپفر، دژنره شدن (۱۶) و واکنش شدن سیتوپلاسم سلول‌های کبدی (۱۲)، ادم و پرخونی، تورم سلولی و افزایش سلول‌های التهابی (۱۵) را گزارش کرده‌اند.

تغییرات وزن طحال، شاخصی از فعالیت سیستم ایمنی می‌باشد؛ به گونه‌ای که واکسیناسیون (۴۱) و عفونت سیستمیک باعث افزایش وزن آن می‌شود (۴۲). از آن جایی که نانوذرات نقره اثرات ضد میکروبی دارند (۴۳)، کاهش وزن نسبی طحال در مطالعه‌ی حاضر، ممکن است ناشی از کاهش جمعیت میکروارگانیسم‌ها باشد که با کم کردن تحریک سیستم ایمنی، وزن طحال را به عنوان یک اندام لنفاوی کاهش داده‌اند. ضمن این که، به نظر می‌رسد با بررسی اثر این نانوذرات بر سیستم ایمنی، بتوان این موضوع را با دقت بیشتری مورد ارزیابی قرار داد.

برخی مطالعات پیشنهاد داده‌اند که مواجهه با ذراتی در مقیاس نانو، نمی‌تواند اثرات مضر قابل توجهی بر وزن و تکامل فیزیکی ایجاد کند (۴۴-۴۵). شاخص عمومی سلامت نوزادان با اندازه‌گیری وزن بدن و ثبت مشاهدات در مورد ویژگی‌های غیر طبیعی جسمانی به دست می‌آید (۴۶).

در مطالعه‌ی حاضر، تغییرات وزن زاده‌ها به عنوان یک شاخص از تکامل فیزیکی یکسان بود که در مجموع، نشان دهنده‌ی سلامت

References

- Sladkova M, Vlckova B, Pavel I, Siskova K, Slouf M. Surface-enhanced Raman scattering from a single molecularly bridged silver nanoparticle aggregate. *J Mol Struct* 2009; 924-926: 567-70.
- Ananth AN, Daniel SCG, Sironmani TA, Umapathi S. PVA and BSA stabilized silver nanoparticles based surface-enhanced plasmon resonance probes for protein detection. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 2011; 85(2): 138-44.
- kiruba Daniel SCG, Sironmani A, Tharmaraj V, Pitchumani K. Synthesis and characterization of fluorophore attached silver nanoparticles. *Bull Mater Sci* 2011; 34(4): 639-43.
- Gurunathan S, Lee KJ, Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, Vaidyanathan R, Eom SH. Antiangiogenic properties of silver nanoparticles. *Biomaterials* 2009; 30(31): 6341-50.
- Asharani PV, Hande MP, Valiyaveettil S. Anti-proliferative activity of silver nanoparticles. *BMC Cell Biol* 2009; 10: 65.
- Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro* 2005; 19(7): 975-83.
- Arora S, Jain J, Rajwade JM, Paknikar KM. Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts and liver cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 236(3): 310-8.
- Piao MJ, Kang KA, Lee IK, Kim HS, Kim S, Choi JY, et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicol Lett* 2011; 201(1): 92-100.
- Sahu SC, Zheng J, Graham L, Chen L, Ihrie J, Yourick JJ, et al. Comparative cytotoxicity of nanosilver in human liver HepG2 and colon Caco2 cells in culture. *J Appl Toxicol* 2014; 34(11): 1155-66.
- Kim YS, Kim JS, Cho HS, Rha DS, Kim JM, Park JD, et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of

- silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 2008; 20(6): 575-83.
11. Kim YS, Song MY, Park JD, Song KS, Ryu HR, Chung YH, et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part Fibre Toxicol* 2010; 7: 20.
 12. Xue Y, Zhang S, Huang Y, Zhang T, Liu X, Hu Y, et al. Acute toxic effects and gender-related biokinetics of silver nanoparticles following an intravenous injection in mice. *J Appl Toxicol* 2012; 32(11): 890-9.
 13. Hsin YH, Chen CF, Huang S, Shih TS, Lai PS, Chueh PJ. The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells. *Toxicol Lett* 2008; 179(3): 130-9.
 14. Cha K, Hong HW, Choi YG, Lee MJ, Park JH, Chae HK, et al. Comparison of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles. *Biotechnol Lett* 2008; 30(11): 1893-9.
 15. Heydarnejad MS, Yarmohammadi-Samani P, Mobini-Dehkordi M, Shadkhast M, Rahnama S. Histopathological effects of nanosilver (Ag-NPs) in liver after dermal exposure during wound healing. *Nano Medical* 2014; 1(3): 191-7.
 16. Korani M, Rezayat SM, Gilani K, Arbabi BS, Adeli S. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 855-62.
 17. Lee Y, Kim P, Yoon J, Lee B, Choi K, Kil KH, et al. Serum kinetics, distribution and excretion of silver in rabbits following 28 days after a single intravenous injection of silver nanoparticles. *Nanotoxicology* 2013; 7(6): 1120-30.
 18. Choi JE, Kim S, Ahn JH, Youn P, Kang JS, Park K, et al. Induction of oxidative stress and apoptosis by silver nanoparticles in the liver of adult zebrafish. *Aquat Toxicol* 2010; 100(2): 151-9.
 19. Massarsky A, Abraham R, Nguyen KC, Rippstein P, Tayabali AF, Trudeau VL, et al. Nanosilver cytotoxicity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) erythrocytes and hepatocytes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2014; 159: 10-21.
 20. Akradi L, Sohrabi Haghdoost I, Djeddi AN, Mortazavi P. Histopathologic and apoptotic effect of nanosilver in liver of broiler chickens. *Afr J Biotechnol* 2012; 11(22): 6207-11.
 21. Lee Y, Choi J, Kim P, Choi K, Kim S, Shon W, et al. A transfer of silver nanoparticles from pregnant rat to offspring. *Toxicol Res* 2012; 28(3): 139-41.
 22. Wang Z, Qu G, Su L, Wang L, Yang Z, Jiang J, et al. Evaluation of the biological fate and the transport through biological barriers of nanosilver in mice. *Curr Pharm Des* 2013; 19(37): 6691-7.
 23. Yu WJ, Son JM, Lee J, Kim SH, Lee IC, Baek HS, et al. Effects of silver nanoparticles on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Nanotoxicology* 2014; 8(Suppl 1): 85-91.
 24. Lankveld DP, Oomen AG, Krystek P, Neigh A, Troost-de JA, Noorlander CW, et al. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes. *Biomaterials* 2010; 31(32): 8350-61.
 25. Dziendzikowska K, Gromadzka-Ostrowska J, Lankoff A, Oczkowski M, Krawczynska A, Chwastowska J, et al. Time-dependent biodistribution and excretion of silver nanoparticles in male Wistar rats. *J Appl Toxicol* 2012; 32(11): 920-8.
 26. Khaksary Mahabady M. The evaluation of teratogenicity of nanosilver on skeletal system and placenta of rat fetuses in prenatal period. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6(6): 419-24.
 27. Hong JS, Kim S, Lee SH, Jo E, Lee B, Yoon J, et al. Combined repeated-dose toxicity study of silver nanoparticles with the reproduction/developmental toxicity screening test. *Nanotoxicology* 2014; 8(4): 349-62.
 28. Tang J, Xiong L, Wang S, Wang J, Liu L, Li J, et al. Distribution, translocation and accumulation of silver nanoparticles in rats. *J Nanosci Nanotechnol* 2009; 9(8): 4924-32.
 29. Austin CA, Umbreit TH, Brown KM, Barber DS, Dair BJ, Francke-Carroll S, et al. Distribution of silver nanoparticles in pregnant mice and developing embryos. *Nanotoxicology* 2012; 6: 912-22.
 30. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci* 2005; 88(2): 412-9.
 31. Oberdorster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J Intern Med* 2010; 267(1): 89-105.
 32. Puvanakrishnan P, Park J, Chatterjee D, Krishnan S, Tunnell JW. In vivo tumor targeting of gold nanoparticles: effect of particle type and dosing strategy. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 1251-8.
 33. Ghaderi S, Tabatabaei SR, Varzi HN, Rashno M. Induced adverse effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on neurobehavioral development of offspring of mice. *J Toxicol Sci* 2015; 40(2): 263-75.
 34. Li Y, Zhang Y, Yan B. Nanotoxicity overview: nano-threat to susceptible populations. *Int J Mol Sci* 2014; 15(3): 3671-97.
 35. Fatemi M, Roodbari NH, Ghaedi K, Naderi G. The effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on the developing brain in neonatal rats. *J Biol Res-Thessalon* 2013; 20(1): 233-42.
 36. Gaiser BK, Hirn S, Kermanizadeh A, Kanase N, Fytianos K, Wenk A, et al. Effects of silver nanoparticles on the liver and hepatocytes in vitro. *Toxicol Sci* 2013; 131(2): 537-47.
 37. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *Int Rev Physiol* 1980; 21: 1-63.
 38. Hume DA. The mononuclear phagocyte system. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(1): 49-53.
 39. Guillouzo A. Liver cell models in in vitro toxicology. *Environ Health Perspect* 1998; 106(Suppl 2): 511-32.
 40. Wijnhoven SWP, Peijnenburg WJGM, Herberts CA, Hagens WI, Oomen AG, Heugens EHW, et al. Nano-

- silver _ a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology* 2009; 3(2): 109-38.
41. Kabir SML, Rahman MM, Rahman MB, Ahmed SU. The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers. *Int J Poult Sci* 2004; 3(5): 361-4.
42. Siegmund B, Rieder F, Albrich S, Wolf K, Bidlingmaier C, Firestein GS, et al. Adenosine kinase inhibitor GP515 improves experimental colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296(1): 99-105.
43. Chernousova S, Epple M. Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013; 52(6): 1636-53.
44. Lim JH, Kim SH, Lee IC, Moon C, Kim SH, Shin DH, et al. Evaluation of maternal toxicity in rats exposed to multi-wall carbon nanotubes during pregnancy. *Environ Health Toxicol* 2011; 26: e2011006.
45. Jackson P, Hougaard KS, Boisen AM, Jacobsen NR, Jensen KA, Moller P, et al. Pulmonary exposure to carbon black by inhalation or instillation in pregnant mice: effects on liver DNA strand breaks in dams and offspring. *Nanotoxicology* 2012; 6(5): 486-500.
46. Crawley JN, Paylor R. A proposed test battery and constellations of specific behavioral paradigms to investigate the behavioral phenotypes of transgenic and knockout mice. *Horm Behav* 1997; 31(3): 197-211.

Evaluating the Effects of Prenatal Exposure to Silver Nanoparticles on Development of Some Internal Organs in Mice: Liver Histomorphometry of Offspring

Seyed Reza Fatemi-Tabatabaei DVM, PhD¹, Naim Erfani-Majd DVM, PhD², Shahab Ghaderi MSc³, Masome Rashno MSc³, Khodabakhsh Rashidi MSc⁴, Mohammad Mehdi Shamsi MSc⁵, Mohammad Bahrami-Tapehebur MSc⁵

Original Article

Abstract

Background: Silver nanoparticles (AgNPs) are widely consumed in different fields of biology and exposure to them have increased. This study was designed to evaluate the effects of subcutaneous administration of silver nanoparticles during pregnancy on development of some internal organs and liver histomorphometry of mouse offspring.

Methods: Fifteen pregnant NMRI female mice in three groups were subcutaneously administered every three days until delivery with 0 (control), 0.2, and 2 mg/kg of body weight (BW) of silver nanoparticles. Internal organs of five male and five female offspring from each groups were weighed following anesthesia on 28th day offspring. Histological liver sections were also prepared to assess histomorphometry of liver. Finally, results were analyzed according to the treatment and sex.

Findings: There were no significant differences in offspring body weights ($P > 0.05$). Partial weight of spleen were lower in the group received 2 mg/kg nanoparticles compared to the control group ($P < 0.01$). Although liver partial weight were not significantly different between the groups ($P > 0.05$), the effect of silver nanoparticles on liver weight was influenced by the sex ($P < 0.05$), in a way that only the liver weight of male mice were increased ($P < 0.05$). Number of hepatocytes decreased and their size increased sex-independently in silver-nanoparticles-treated groups compared to control group ($P < 0.01$).

Conclusion: Although exposure of pregnant mice to silver nanoparticles has no effect on the growth of their offspring, it leads to increased liver weight and liver structural changes.

Keywords: Silver nanoparticles, Liver histomorphometry, Offspring

Citation: Fatemi-Tabatabaei SR, Erfani-Majd N, Ghaderi Sh, Rashno M, Rashidi Kh, Shamsi MM, et al. **Evaluating the Effects of Prenatal Exposure to Silver Nanoparticles on Development of Some Internal Organs in Mice: Liver Histomorphometry of Offspring.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2247-55

1- Associate Professor, Department of Physiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Professor, Department of Histology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Department of Physiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- PhD Student, Department of Histology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

5- PhD Student, Department of Anatomical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Masome Rashno MSc, Email: masome.rashno@yahoo.com

بررسی ارتباط بین نمره BIS (Bispectral Index) با نمره GCS (Glasgow Coma Scale) در افراد

مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله‌گذاری تراشه

دکتر میترا جبل عاملی^۱، دکتر نسترن ایزدی مود^۲، پریسا توانگر راد^۳، دکتر احمد یراقی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تعیین عمق بیهوشی و یا کاهش سطح هوشیاری در بیماران مسموم مراجعه کننده به بیمارستان، یکی از مسایل مهم در تعیین نیاز بیماران به لوله‌گذاری می‌باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین نمره BIS (Bispectral index) با نمره GCS (Glasgow coma scale) در افراد مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله‌گذاری تراشه بود.

روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی ۲۴ فرد مسموم مراجعه کننده به بخش مسمومین بیمارستان نور اصفهان انجام گرفت. نمره سطح هوشیاری، با استفاده از GCS و BIS در دو نوبت یکی در بدو ورود و دیگری در زمان نیاز به لوله‌گذاری ثبت شد. در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰، وارد و نتایج با استفاده از آزمون‌های Independent t همبستگی Pearson و تحلیل Regression مقایسه شد.

یافته‌ها: همبستگی معنی‌داری میان BIS و GCS در بدو ورود وجود داشت؛ به گونه‌ای که در بیماران با افزایش BIS، GCS نیز افزایش یافت ($P < 0/05$) و همچنین، رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری میان BIS در بدو ورود و در هنگام لوله‌گذاری تراشه وجود داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان بسیار کم تغییرات همودینامیک در مطالعه حاضر و همچنین، این مسأله که تغییرات BIS نسبت به GCS کمتر بود، می‌توان دریافت که BIS، بیشتر نشان دهنده تغییرات همودینامیک می‌باشد و بیشتر عوارض در رابطه با لوله‌گذاری تراشه را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: Bispectral index، Glasgow coma scale، لوله‌گذاری، مسموم

ارجاع: جبل عاملی میترا، ایزدی مود نسترن، توانگر راد پریسا، یراقی احمد. بررسی ارتباط بین نمره BIS (Bispectral Index) با نمره

Glasgow Coma Scale (GCS) در افراد مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله‌گذاری تراشه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۶۲-۲۲۵۶

عوارض زیادی مانند سرفه، لارنگواسپاسم و حتی در مواردی به دلیل استفاده از داروی بیهوشی، مسمومیت با این داروها را به دنبال خواهد داشت (۳).

عمومی‌ترین ابزار کلینیک برای تعیین شدت ترومای مغزی و عمق کاهش سطح هوشیاری، GCS است (۴). GCS، ابزاری برای ارزیابی پاسخ بیمار به محرک‌ها می‌باشد. دامنه‌ی تغییرات آن از ۳ (کمای عمیق) تا ۱۵ (سطح هوشیاری طبیعی) می‌باشد و خط‌مشی مراقبت اولیه و پیش‌بینی پیامد اولیه (شیوع بیماری و مرگ و میر) را فراهم می‌کند (۴-۶). در این مقیاس، سه قسمت شامل پاسخ کلامی،

مقدمه

تعیین عمق بیهوشی و یا کاهش سطح هوشیاری در بیماران مسموم مراجعه کننده به بیمارستان، یکی از مسایل مهم در تعیین نیاز بیماران به لوله‌گذاری می‌باشد. جهت تعیین عمق بیهوشی مناسب نیز از شاخص‌های متفاوتی نظیر Glasgow coma scale (GCS) و یک شاخص کمی و جدید به نام Bispectral index (BIS) استفاده می‌شود که یک مشتق سیگنال از الکتروانسفالوگرام (EEG) یا Electroencephalogram است (۱-۲). در صورتی که عمق بیهوشی و یا کاهش سطح هوشیاری به صورت نادرست تعیین شود،

۱- استاد، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه سم‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: parisa.t.rad@gmail.com

نویسنده مسؤو: پریسا توانگر راد

مشخص هستند، اما تفاسیر متفاوتی از آن به عمل می‌آید. به خصوص بخش‌های کلامی و چشمی این شاخص در بیماران مسموم را به دلیل تمایلات خودکشی، ممکن است نتوان به دقت ارزیابی نمود. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، از روش BIS و تعیین ارتباط آن با GCS در سنجش سطح هوشیاری و نیازمندی به لوله‌گذاری تراشه استفاده شد تا با تعیین دقیق روش مناسب سنجش سطح هوشیاری، لوله‌گذاری به موقع برای بیمار انجام شود و عوارض ناشی از تأخیر در لوله‌گذاری کاهش یابد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، از نوع مقطعی بود که روی بیماران با کاهش سطح هوشیاری بستری در بخش مسمومین بیمارستان نور در طی ۸ ماه انجام شد. حجم نمونه با استفاده از برآوردی از ضریب همبستگی بین BIS و GCS که ۶۷ درصد گزارش شده بود (۱۷) و نیز در نظر گرفتن توان ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد، ۲۴ نفر برآورد شد.

معیارهای ورود شامل تمام مراجعین ۷۰-۱۶ ساله با کاهش سطح هوشیاری بود. معیارهای خروج، شامل اطفال و افراد زیر ۱۶ سال، افراد بالای ۷۰ سال، کلیه‌ی افرادی که به دلیل غیر از کاهش سطح هوشیاری (نظیر مشکلات تنفسی، ایست قلبی-تنفسی، انجام عمل جراحی و ناپایداری همودینامیک) نیاز به لوله‌گذاری داشتند، عدم افت میزان GCS به کمتر از ۹ و عدم افت میزان BIS به کمتر از ۶۰ در تمام طول مراقبت بود.

برای جمع‌آوری اطلاعات از چک لیست استفاده شد. چک لیست، دارای اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات مربوط به وضعیت فعلی بیمار از نظر علائم حیاتی، سطح هوشیاری و اطلاعات زمان لوله‌گذاری بیمار از قبیل سطح هوشیاری بود. برای تعیین سطح هوشیاری، از شاخص‌های GCS و BIS استفاده شد. اطلاعات بیماران از خود بیمار، پرونده‌ی پزشکی، پرونده‌ی اورژانس و گزارش‌های نوشته شده توسط سامانه‌ی فوریت‌های پزشکی ۱۱۵ به دست آمد. بیماران به طور مستقیم، توسط فوریت‌های پزشکی ۱۱۵ از محل حادثه به بیمارستان پذیرش شدند و طبق شیوه‌نامه‌ی سیستم پیشرفته‌ی حمایت از بیماران دچار تروما (ATLS) یا Advance traumatic life support) تحت نظارت و درمان قرار گرفتند (۱۸). نمره‌ی سطح هوشیاری، با استفاده از GCS و BIS، در دو نوبت یکی در بدو ورود و دیگری در زمان نیاز به لوله‌گذاری ثبت شد. بیماران در تمام طول زمان از نظر قلبی و تنفسی تحت مراقبت قرار گرفتند تا در صورت بروز کوچک‌ترین تغییر و نیاز به لوله‌گذاری، به سرعت اقدام شود. عوامل تأثیرگذار بر BIS مانند

پاسخ حرکتی و پاسخ چشمی فرد مورد بررسی قرار می‌گیرد. Ramphil، در سال ۱۹۹۰ BIS را توضیح داد (۷)؛ البته Johnson نیز سهم مهمی در توسعه‌ی بالینی BIS داشت. BIS، یک سری پارامترهای کمپلکس الکتروانسفالوگرام است که به وسیله‌ی سیستم پزشکی (Aspect medical system) توسعه یافته است و از آن برای اندازه‌گیری عمق بیهوشی استفاده می‌شود و کمیت اثرات بیهوشی بر مغز، به خصوص اثرات هیپنوتیک را نشان می‌دهد. در سال ۱۹۹۶، سازمان غذا و داروی آمریکا، الزام آن را برای بررسی پایش اثرات بیهوشی بر مغز، تأیید کرد (۱۱-۸).

BIS، روش مستقیم اندازه‌گیری فعالیت کورتیکوسربرال است و به طور معکوس با درجه‌ی خواب‌آوری داروهای بیهوشی مورد استفاده نیز ارتباط دارد (۲). این روش، امکان اندازه‌گیری عمق بیهوشی و میزان دقیق مورد نیاز داروها را فراهم می‌سازد. در نتیجه، ضمن کاهش میزان داروی مصرفی، از عوارض ناخواسته‌ی نظیر تهوع و استفراغ، جلوگیری و در ضمن، زمان ریکاوری سریع‌تر می‌گردد؛ همچنین، از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه‌تر است (۱۲).

نتایج حاصل، از طریق آنالیز آماری چند وجهی امواج انتخاب شده‌ای از الکتروانسفالوگرام به دست می‌آید که بررسی‌های لازم، قابلیت اعتماد به آن‌ها را نشان می‌دهد (۱۳، ۷). مقادیر عددی BIS از صفر تا ۱۰۰ می‌باشد که عدد صفر برابر با شدیدترین عمق بی‌هوشی و عدد ۱۰۰ بیانگر هوشیاری کامل و میزان ۶۰-۴۰، مناسب‌ترین میزان عمق بیهوشی لازم برای انجام اعمال جراحی سنجیده شده است (۱۴). از آن جایی که در حصول نتایج آن، هیچ تفسیر و فهم شخصی دخالت ندارد، به نظر می‌رسد در مقایسه با روش‌های موجود، روش دقیق‌تر و قابل اعتمادتری جهت انجام فرایندهای نیازمند بی‌هوشی یا حمایت‌کننده‌ی حیات مانند لوله‌گذاری تراشه باشد.

در یک مطالعه، Van Twest از میزان BIS به منظور راهنمایی برای عدم استفاده از بلوک‌کننده‌های عصبی-ماهیچه‌ای در جریان بیهوشی جهت لوله‌گذاری تراشه بیماران استفاده کرد. نتایج حاصل، نشان داد که در BIS برابر با ۲۵ در مقایسه با ۴۵ ناشی از سوپولوران، نیاز به استفاده از بلوک‌کننده‌های عصبی-ماهیچه‌ای جهت لوله‌گذاری تراشه نمی‌باشد و بهترین شرایط را برای بیماران جهت لوله‌گذاری تراشه فراهم می‌کند (۱۵). در یک بررسی دیگر نشان داده شد که بر اساس مطالعات قلبی و مطالعات موجود، پایش BIS می‌تواند در بسیاری از جنبه‌ها از جمله کاهش در میزان مصرف داروهای بیهوشی و کاهش زمان اکستوبه کردن و ... مؤثر باشد (۱۶).

امروزه، یکی از روش‌های تعیین سطح هوشیاری در افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان جهت انجام اقدامات حمایتی نظیر نیاز به لوله‌گذاری، ارزیابی GCS است و در این شاخص، هر چند پارامترها

با $۱۶/۹۶ \pm ۶۴/۰۰$ بود و در زمان لوله‌گذاری تراشه، برابر با $۱۴/۵۲ \pm ۵۷/۲۹$ به دست آمد ($P < ۰/۰۲۱$). میانگین GCS در بدو ورود برابر با $۸/۷۹ \pm ۲/۹۹$ و در زمان لوله‌گذاری تراشه برابر با $۵/۲۹ \pm ۲/۲۹$ بود ($P < ۰/۰۰۱$). علایم حیاتی و SpO_2 بیماران در بدو ورود و زمان لوله‌گذاری تراشه در جدول ۱ آمده است. همچنین، میان متغیرهای مورد مطالعه، تعداد تنفس و SpO_2 در دو زمان مورد بررسی به ترتیب کاهش و افزایش داشته است؛ به گونه‌ای که تعداد تنفس به میزان $۷/۴$ کاهش و SpO_2 ۱۰ واحد افزایش داشته است ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

همبستگی معنی‌داری میان BIS و GCS در بدو ورود مشاهده شد؛ به طوری که در بیماران با افزایش BIS، GCS هم افزایش یافت ($P = ۰/۰۵۰$). همچنین، رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری میان BIS در بدو ورود و در هنگام لوله‌گذاری تراشه وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲ و شکل ۱).

بحث

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی ارتباط بین BIS با GCS در افراد مسموم با کاهش سطح هوشیاری نیازمند به لوله‌گذاری تراشه، انجام شد. این مطالعه نشان داد که میانگین BIS و همچنین میانگین GCS در بدو ورود و در زمان لوله‌گذاری تراشه، کاهش معنی‌داری داشته است. همچنین، از میان متغیرهای مورد مطالعه، تعداد تنفس و SpO_2 میان دو زمان مورد بررسی به ترتیب کاهش و افزایش داشته است. از سوی دیگر، همبستگی معنی‌داری میان BIS و GCS در بدو ورود وجود داشت؛ به گونه‌ای که در بیماران با افزایش BIS، GCS هم افزایش یافت و نیز رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری میان BIS در بدو ورود و در هنگام لوله‌گذاری تراشه مشاهده شد.

درجه‌ی حرارت، فشار خون، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی (SpO_2) و تزریق وریدی اینوتروپ در بیماران ثبت شد. مقادیر عددی BIS ۱۰۰-۰ می‌باشد که میزان صفر برابر با شدیدترین عمق بی‌هوشی و ۱۰۰ برابر با هوشیاری کامل و مقادیر ۴۰-۶۰ مناسب‌ترین میزان عمق بیهوشی لازم برای انجام اعمال جراحی و فرایندهایی نظیر لوله‌گذاری تراشه می‌باشد (۱۴).

در این روش، از دستگاه پایش عمق بیهوشی جهت تعیین میزان BIS و از ارزیابی پاسخ‌های کلامی، چشمی و حرکتی جهت تعیین GCS استفاده شد. همچنین، برابر با ۹، نمره‌ی لازم برای لوله‌گذاری در نظر گرفته شد. در این مطالعه، زمان لوله‌گذاری تراشه، زمانی بود که به دلیل عدم توانایی حفظ راه هوایی به دنبال کاهش سطح هوشیاری، SpO_2 با استفاده از دستگاه پالس‌اکسی‌متری سنجیده و میزان آن کمتر از ۸۲ بود؛ به شرط آن که وضعیت قلبی-عروقی آسیب ندیده و وضعیت همودینامیکی بیمار پایدار بود.

داده‌های مطالعه در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) تجزیه و تحلیل گردید. آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت آنالیز داده‌ها، شامل آزمون‌های Independent t، همبستگی Pearson و آنالیز Regression بودند. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۲۴ نفر از مراجعین به مرکز مسمومیت بیمارستان نور اصفهان که وارد این مطالعه شدند، تعداد ۱۸ نفر (۷۵ درصد) مرد و ۶ نفر (۲۵ درصد) زن بودند و میانگین سن افراد برابر با $۴۱/۸۶ \pm ۱۷/۵۴$ سال بود. همچنین، مشخص شد که میانگین BIS در بدو ورود برابر

جدول ۱. میانگین متغیرهای مورد بررسی در بدو ورود و هنگام لوله‌گذاری در بیماران مورد مطالعه

مقدار P	متغیر	
	هنگام لوله‌گذاری تراشه میانگین \pm انحراف معیار	بدو ورود میانگین \pm انحراف معیار
۰/۰۲۱	$۵۷/۲۹ \pm ۱۴/۵۲$	$۶۴/۰۰ \pm ۱۶/۹۶$
< ۰/۰۰۱	$۵/۲۹ \pm ۲/۲۹$	$۸/۷۹ \pm ۲/۹۹$
۰/۸۴۷	$۱۰۱/۳۳ \pm ۲۱/۱۹$	$۱۰۰/۸۷ \pm ۱۸/۴۳$
۰/۱۷۴	$۹۵/۹۵ \pm ۶/۳۹$	$۹۷/۲۵ \pm ۴/۹۶$
۰/۰۱۰	$۷۰/۳۳ \pm ۲۴/۵۴$	$۸۱/۱۶ \pm ۱۷/۰۰$
۰/۸۸۰	$۳۶/۶۳ \pm ۱/۸۰$	$۳۶/۶۲ \pm ۱/۷۸$
۰/۴۱۰	$۹۹/۲۸ \pm ۲۵/۰۷$	$۱۰۳/۰۸ \pm ۲۸/۳$
۰/۴۹۵	$۶۲/۳۶ \pm ۱۲/۶۳$	$۶۴/۲۷ \pm ۱۶/۱۶$
< ۰/۰۰۱	$۱۱/۲ \pm ۱/۲۰$	$۱۸/۶۰ \pm ۶/۰۰$
< ۰/۰۰۱	$۹۳/۱۲ \pm ۶/۵۶$	$۸۳/۱۲ \pm ۸/۰۴$

BIS: Bispectral index; GCS: Glasgow coma scale; SQI: Signal quality index

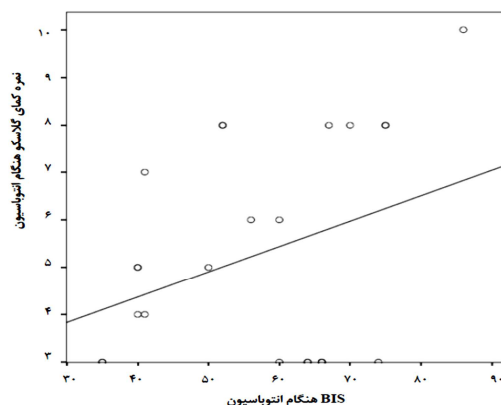
جدول ۲. ضرایب همبستگی Pearson بین متغیرهای Bispectral index (BIS) و Glasgow coma scale (GCS) در بیماران مورد مطالعه

GCS		BIS		همبستگی		متغیر
هنگام لوله‌گذاری تراشه	بدو ورود	هنگام لوله‌گذاری تراشه	بدو ورود			
۰/۳۷۲	۰/۴۶۸*	۰/۶۵۶**	> ۰/۹۹۹	Pearson	همبستگی	BIS بدو ورود
۰/۰۷۳	۰/۰۲۱	< ۰/۰۰۱		P	مقدار	
۲۴	۲۴	۲۴	۲۴		تعداد	
۰/۳۳۸	۰/۱۷۰	> ۰/۹۹۹	۰/۶۵۶**	Pearson	همبستگی	BIS هنگام لوله‌گذاری تراشه
۰/۱۰۶	۰/۴۲۸	< ۰/۰۰۱		P	مقدار	
۲۴	۲۴	۲۴	۲۴		تعداد	
۰/۴۴۰*	> ۰/۹۹۹	۰/۱۷۰	۰/۴۶۸*	Pearson	همبستگی	GCS بدو ورود
۰/۰۳۱		۰/۴۲۸	۰/۰۲۱	P	مقدار	
۲۴	۲۴	۲۴	۲۴		تعداد	
> ۰/۹۹۹	۰/۴۴۰*	۰/۳۳۸	۰/۳۷۲	Pearson	همبستگی	GCS هنگام لوله‌گذاری تراشه
	۰/۰۳۱	۰/۱۰۶	۰/۰۷۳	P	مقدار	
۲۴	۲۴	۲۴	۲۴		تعداد	

*: P < ۰/۰۵۰, **: P < ۰/۰۱۰

BIS: Bispectral index; GCS: Glasgow coma scale

پاسخ غیر ارادی به لوله‌گذاری تراشه، در زیر کورتکس انجام می‌شود و ممکن است ارتباطی با سطح BIS که نشانه‌ی فعالیت کورتکس است، نداشته باشد (۲۳). در مطالعه‌ی Slavov و همکاران مشاهده شد که تغییرات فشار خون سیستول پس از القای بیهوشی، حساس‌تر از BIS در پاسخ به لارینگوسکوپ و لوله‌گذاری تراشه می‌باشد (۲۴). تحریکات دردناک محیطی از طریق دستگاه فعال کننده‌ی شبک در ساقه‌ی مغز، به مغز می‌رسند و ممکن است سبب فعال کردن الکتروانسفالوگرام شوند (۲۲)؛ بنا بر این، ممکن است اثر بی‌حسی مستقیم لیدوکائین جهت کاهش پاسخ خواب‌آوری به لوله‌گذاری تراشه ناکافی باشد (۲۳). تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم لیدوکائین وریدی قبل از القای بیهوشی، در صورتی که همراه با ۲ میلی‌گرم میدازولام به عنوان آرام‌بخش استفاده شود، باعث کاهش BIS می‌شود (۲۵) که ممکن است کاهش BIS در مطالعه‌ی حاضر به این علت باشد. در مطالعه‌ی Durieux و Gaughen مشاهده شد که لیدوکائین در صورتی که همراه با سوفلوران تجویز شود، قادر است BIS را کاهش دهد (۲۶). به نظر می‌رسد، لیدوکائین به صورت غیر مستقیم روی تغییرات BIS در بیهوشی عمومی اثر می‌گذارد و از طریق تقویت اثرات داروهای که روی گیرنده‌ی گابا اثر می‌کنند، می‌تواند عملکرد خود را نشان دهد (۲۵). از طرفی، در مطالعات دیگری اثر مهار لیدوکائین روی گیرنده‌های گابا دیده شده است (۲۷). به علاوه، به نظر می‌رسد تحریک کورتکس مغز ناشی از وقفه در مسیرهای مهار توسط بی‌حس کننده‌های موضعی باشد. پیدایش مهار در مسیرهای مهار اجازه می‌دهد تا اعصاب تحریکی به صورت بدون



شکل ۱. نمودار پراکنش Glasgow coma scale (GCS) بر حسب Bispectral index (BIS) در هنگام انتوباسیون

لارینگوسکوپ و لوله‌گذاری تراشه، اغلب سبب افزایش فشار خون و ضربان قلب می‌شود که این تغییرات همودینامیک در بیماران، می‌تواند خطراتی را به همراه داشته باشد (۱۹). برای جلوگیری از این وضعیت، روش‌های دارویی مختلفی از جمله تجویز بی‌حس کننده‌های موضعی، داروهای بتا بلوکر و سایر داروهای قلبی توسط متخصصان بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۰). Guignard و همکاران، مشاهده کردند که BIS به صورت قابل توجهی حین تزریق وریدی پروپوفول به دنبال لارینگوسکوپ و لوله‌گذاری تراشه افزایش می‌یابد (۲۱). در مطالعه‌ی Mi و همکاران نیز نتیجه‌ی مشابهی به دست آمد (۲۲)؛ این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر، کاهش معنی‌داری در میزان BIS مشاهده شد.

پیش‌تر گفته شد که پایش BIS می‌تواند در بسیاری از جنبه‌ها از جمله کاهش در میزان مصرف داروهای بیهوشی، کاهش زمان اکستوبه کردن و ... مؤثر باشد (۱۷). همچنین، Gan و همکاران نشان دادند که استفاده از شاخص BIS می‌تواند در کاهش میزان مصرف پروپوفل در طی بیهوشی مؤثر باشد (۳۱).

با توجه به این که تغییرات همودینامیک در مطالعه‌ی حاضر بسیار کم بود و همچنین تغییرات BIS نسبت به GCS کمتر بود، می‌توان دریافت که BIS بیشتر با تغییرات همودینامیک ارتباط دارد و بیشتر عوارض را در رابطه با لوله‌گذاری تراشه نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی به شماره‌ی طرح ۲۹۱۰۰۳ است و با حمایت‌های معنوی و مادی حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام یافته است. بدین وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

رقیب عمل نمایند که منجر به افزایش فعالیت تحریکی و در نتیجه، بروز تشنج می‌گردد (۲۸). از طرف دیگر، بعضی از داروهای بیهوشی علاوه بر خاصیت ضد تشنجی، توان ایجاد تشنج را نیز دارند (۲۹). بر این اساس، تغییرات همودینامیک در مطالعه‌ی حاضر بسیار کم است و همچنین، تغییرات BIS نسبت به GCS کمتر می‌باشند. از این رو، می‌توان دریافت که BIS بیشتر با تغییرات همودینامیک ارتباط دارد و بیشتر عوارض را در رابطه با لوله‌گذاری تراشه نشان می‌دهد.

van Twet طی مطالعه‌ای از میزان BIS به منظور راهنمایی برای عدم استفاده از بلوک کننده‌های عصبی- ماهیچه‌ای در جریان بیهوشی جهت لوله‌گذاری تراشه بیماران استفاده کرد. نتایج نشان داد که در BIS برابر با ۲۵ در مقایسه با ۴۵ ناشی از سوپلوران، بهترین شرایط را برای بیماران جهت لوله‌گذاری تراشه فراهم می‌کند و به استفاده از بلوک کننده‌های عصبی- ماهیچه‌ای جهت لوله‌گذاری تراشه نیاز نمی‌باشد (۱۵). مطالعه‌ی Kimura و همکاران با داروی مشابه جهت لوله‌گذاری تراشه بیماران نیز با وجود اندکی تفاوت، نتایج مشابهی داشت (۳۰).

References

- Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84(4): 891-9.
- March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: a review of its development and use in anesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32(5): 241-55.
- Motoyama E, Gronert BJ, Fine GF. Induction of anesthesia and maintenance of the airway in infants and children. In: Motoyama E, Davis P, editors. *Smith's anesthesia for infants and children*. Philadelphia, PA: Mosby; 2005. p. 324-41.
- The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Glasgow coma scale score. *J Neurotrauma* 2000; 17(6-7): 563-71.
- Bahloul M, Chelly H, Ben HM, Ben HC, Ksibi H, Kallel H, et al. Prognosis of traumatic head injury in South Tunisia: a multivariate analysis of 437 cases. *J Trauma* 2004; 57(2): 255-61.
- Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Predicting survival using simple clinical variables: a case study in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(1): 20-5.
- Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89(4): 980-1002.
- Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, Chinzei M, Ogawa M, Arita H, et al. Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21(1): 61-7.
- Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100(3): 733-7, table.
- Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94(3): 336-40.
- Kushida A, Murao K, Kimoto M, Nakao S, Shingu K. Fentanyl shows different effects by administration routes on bispectral index during spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section. *Masui* 2006; 55(11): 1393-7. [In Japanese].
- Davidson A. The correlation between bispectral index and airway reflexes with sevoflurane and halothane anaesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14(3): 241-6.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994; 10(6): 392-404.
- Stanski DR, Shafer SL. Measuring depth of anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. 6th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2004. p. 1250-6.
- van Twet RM. Bispectral index guided timing of intubation without neuromuscular blockade during sevoflurane induction of anaesthesia in adults. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34(5): 606-12.
- Klopman MA, Sebel PS. Cost-effectiveness of bispectral index monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24(2): 177-81.
- Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of

- Bispectral Index with Glasgow Coma Score in mild and moderate head injuries. *J Clin Monit Comput* 2006; 20(6): 399-404.
18. American College of Surgeons. ATLS: Advanced trauma life support for doctors. 6th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2010.
 19. Forbes AM, Dally FG. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42(7): 618-24.
 20. Mireskandari SM, Abulahrar N, Darabi ME, Rahimi I, Haji-Mohamadi F, Movafegh A. Comparison of the effect of fentanyl, sufentanil, alfentanil and remifentanil on cardiovascular response to tracheal intubation in children. *Iran J Pediatr* 2011; 21(2): 173-80.
 21. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 161-7.
 22. Mi WD, Sakai T, Takahashi S, Matsuki A. Haemodynamic and electroencephalograph responses to intubation during induction with propofol or propofol/fentanyl. *Can J Anaesth* 1998; 45(1): 19-22.
 23. Kim WY, Lee YS, Ok SJ, Chang MS, Kim JH, Park YC, et al. Lidocaine does not prevent bispectral index increases in response to endotracheal intubation. *Anesth Analg* 2006; 102(1): 156-9.
 24. Slavov V, Motamed C, Massou N, Rebufat Y, Duvaldestin P. Systolic blood pressure, not BIS, is associated with movement during laryngoscopy and intubation. *Can J Anaesth* 2002; 49(9): 918-21.
 25. Groves DS, Malik ZM, Durieux ME. Midazolam modulates effects of intravenous lidocaine on bispectral index (BIS). *Anesthesiology* 2007; 107: A803.
 26. Gaughen CM, Durieux M. The effect of too much intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesth Analg* 2006; 103(6): 1464-5.
 27. Nordmark J, Rydqvist B. Local anaesthetics potentiate GABA-mediated Cl⁻ currents by inhibiting GABA uptake. *Neuroreport* 1997; 8(2): 465-8.
 28. Charles B. Berde and Gary R. Local Anesthetics: Miller RD 7th ed. Miller's anesthesia. London, UK: Churchill Livingstone; 2010. p: 932.
 29. Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (Part I). *Anesth Analg* 1990; 70(3): 303-15.
 30. Kimura T, Watanabe S, Asakura N, Inomata S, Okada M, Taguchi M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesth Analg* 1994; 79(2): 378-81.
 31. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87(4): 808-15.

The Relationship between the Scores of Bispectral Index (BIS) and Glasgow Coma Scale (GCS) in Poisoned Patients with Decreased Level of Consciousness Requiring Tracheal Intubation

Mitra Jabal-Ameli MD¹, Nastaran Eizadi-Mood MD², Parisa Tavangar-Rad³, Ahmad Yaraghi MD¹

Original Article

Abstract

Background: Determining the depth of anesthesia or loss of consciousness in poisoned patients admitted to hospitals is one of the most important issues in determining the necessity to tracheal intubation. This study aimed to investigate the relationship between the scores of Bispectral index (BIS) and Glasgow coma scale (GCS) in poisoned patients with loss of consciousness requiring tracheal intubation.

Methods: 24 poisoned patients referred to Noor Hospital in Isfahan, Iran were enrolled. The level of consciousness was recorded using the GCS and BIS in two times, one at the beginning and the other at the time of tracheal intubation. Finally, the data were analyzed using independent-t and Pearson's correlation and regression analysis tests via SPSS software.

Findings: There was a significant correlation between the BIS and GCS scores at admission that as BIS increased in patients, the GCS score increased, too ($P = 0.050$). In addition, a significant relationship was found between the BIS scores at the admission and during tracheal intubation ($P = 0.001$).

Conclusion: As in our study, the hemodynamic changes was very low and the BIS changes was lower than the GCS, we can understand that BIS is more indicative in showing hemodynamic changes and complications associated with tracheal intubation.

Keywords: Bispectral index (BIS), Glasgow coma scale (GCS) Intubation, Poisoned

Citation: Jabal-Ameli M, Eizadi-Mood N, Tavangar-Rad P, Yaraghi A. **The Relationship between the Scores of Bispectral Index (BIS) and Glasgow Coma Scale (GCS) in Poisoned Patients with Decreased Level of Consciousness Requiring Tracheal Intubation.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2256-62

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

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

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

Corresponding Author: Parisa Tavangar-Rad, Email: parisa.t.rad@gmail.com

اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی اینترلوکین-۱۷، آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان

دکتر عبدالرضا کاظمی^۱، لیدا رادمهر^۲، مختار قنبرزاده^۲

مقاله کوتاه

چکیده

مقدمه: امروزه، سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. نقش فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل پیش‌گیرانه و کمک درمانی در سرطان مورد توجه قرار گرفته است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی اینترلوکین-۱۷ (IL-17 یا Interleukin-17)، آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان است.

روش‌ها: ۴۰ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان به شکل تصادفی به دو گروه مورد (۲۰ نفر) و شاهد (۲۰ نفر) تقسیم شدند. در گروه مورد، به مدت ۸ هفته تمرینات استقامتی (۳ جلسه در هفته) با شدت ۴۰-۵۵ درصد ضربان قلب هدف اجرا شد. ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، از آزمودنی‌ها نمونه‌ی خونی خونی گرفته شد. مقادیر اینترلوکین-۱۷، آدیپونکتین و استرادیول به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۸ هفته تمرین هوازی، باعث افزایش مقادیر سرمی آدیپونکتین ($P = 0/005$) و کاهش اینترلوکین-۱۷ ($P = 0/015$) و استرادیول ($P < 0/001$) شد.

نتیجه‌گیری: در پاسخ به تمرینات هوازی، سطوح اینترلوکین-۱۷ و استرادیول کاهش، اما سطح آدیپونکتین افزایش می‌یابد. بنا بر این، می‌توان از فعالیت ورزشی به عنوان روش مناسبی برای کمک به درمان سرطان استفاده کرد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، اینترلوکین-۱۷، آدیپونکتین، استرادیول، زنان مبتلا به سرطان پستان

ارجاع: کاظمی عبدالرضا، رادمهر لیدا، قنبرزاده مختار. اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی اینترلوکین-۱۷، آدیپونکتین و استرادیول زنان

مبتلا به سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۴): ۲۲۶۳-۲۲۶۹

مقدمه

سرطان پستان، فراوان‌ترین شکل سرطان در بین زنان و دومین نوع این بیماری از لحاظ میزان شیوع در سراسر دنیا به حساب می‌آید (۱۰/۹ درصد کل سرطان‌ها). تخمین زده‌اند که ۱/۳۸ میلیون مورد جدید ابتلا به سرطان پستان رخ داده است و بر اساس آمار، سرطان پستان فراوان‌ترین نوع سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است (۱). سازمان بهداشت جهانی (WHO یا World health organisation)، بی‌حرکی جسمانی را از عوامل خطرزای بروز بیماری‌های التهابی و سرطان اعلام کرده است.

امروزه، مشخص شده است که بی‌حرکی جسمانی با التهاب مزمن با درجه‌ی پایین همبستگی دارد (۱). همچنین، مشخص شده است که التهاب، از عوامل خطرزای بروز سرطان می‌باشد. آژانس بین‌المللی سرطان (IARC یا International agency for research on cancer) برآورد

کرد که ۲۵ درصد موارد سرطان در دنیا، به علت اضافه وزن یا چاقی و سبک زندگی بی‌تحرک رخ می‌دهد که این عوامل، باعث ایجاد التهاب و افزایش سایتوکاین‌های التهابی می‌شود (۲). شواهد جدید نشان داده‌اند که حدود ۲۵ درصد از سرطان‌ها، با التهاب مزمن ناشی از عفونت یا حالت‌های التهابی با منشأ گوناگون همراه هستند. در این میان، سایتوکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها، عوامل کلیدی در التهاب ناشی از سرطان هستند و در حقیقت، سایتوکاین‌ها فراخوانی لکوسیت‌ها و عملکرد آن‌ها، تکثیر و بقای سلول و تهاجم و متاستاز تومور را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳). در برخی از انواع سرطان، التهاب مقدم بر بدخیم شدن بیماری است. چندین سایتوکاین از قبیل اینترلوکین-۱۷ (IL-17 یا Interleukin-17) و آدیپونکتین، با سرطان انسان مرتبط هستند و می‌توانند موجب پیش‌گیری یا رشد تومور شوند (۴). پژوهش‌های گوناگون نشان داده‌اند که سایتوکاین IL-17 نقش

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده‌ی ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی‌عصر (عج)، رفسنجان و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر عبدالرضا کاظمی

Email: a.kazemi@vru.ac.ir

می‌شوند. فعالیت و تمرین ورزشی، از طریق کاهش التهاب می‌تواند در درمان و بهبود سرطان نقش مهمی ایفا کند (۱۳).

Murphy و همکاران، گزارش کردند که فعالیت‌های ورزشی منظم، می‌تواند به صورت مثبت بر خستگی ناشی از سرطان، آمادگی بدنی و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیر داشته باشد (۱۳). بنا بر این، فعالیت‌های ورزشی منظم راه‌کار آسان، کم‌هزینه، در دسترس و غیر دارویی در کمک به بیماران سرطانی در درمان آن می‌باشد. با توجه به پتانسیل فعالیت‌های ورزشی منظم در کاهش وزن و بهبود ترکیب بدنی افراد مبتلا به سرطان پستان و همچنین تعدیل عوامل التهابی و ضد التهابی با بهبود بیماری سرطان پستان، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر غلظت سرمی IL-17، آدیپونکتین و استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان بود.

روش‌ها

جامعه‌ی آماری پژوهش حاضر را زنان مبتلا به سرطان پستان در شهر کرمان تشکیل می‌دادند. از میان آن‌ها، ۴۰ نفر که شرایط شرکت در پژوهش حاضر را داشتند و از نظر سلامت، تغذیه، سطح فعالیت و روش زندگی هم‌تراز و از نظر بیماری در یک مرحله (مرحله ۰-IIIa) قرار داشتند، انتخاب شدند و به صورت تصادفی به ۲ گروه مورد و شاهد تقسیم شدند ($n = 20$ در هر گروه). ابتدا، تمامی مراحل پژوهش برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و موارد با استفاده از پرسش‌نامه‌ی پیشگی پزشکی و پرسش‌نامه‌ی آمادگی برای شروع فعالیت بدنی، مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات مربوط به سن، استعمال دخانیات، میزان فعالیت روزانه و سابقه، از آزمودنی‌ها دریافت و سپس شیوه‌نامه‌ی تمرین مورد نظر اعمال شد. آزمودنی‌های گروه مورد، به مدت ۸ هفته تمرین استقامتی (۳ جلسه در هفته) فزاینده‌ای را که شدت آن بر حسب ضربان قلب هدف تعیین شد، اجرا نمودند. بر اساس پژوهش‌های صورت گرفته و با در نظر داشتن سن آزمودنی‌ها، از تمرین با شدت پایین تا متوسط برای امنیت بیماران استفاده شد. برنامه‌ی تمرین استقامتی شامل کار بر روی دوچرخه‌ی کارسنج بود که به مدت ۲۰ دقیقه و با ۴۰ درصد ضربان قلب هدف در هفته‌ی اول آغاز شد و به مدت ۳۵ دقیقه و با ۵۵ درصد ضربان قلب هدف در هفته‌ی هشتم رسید.

ابزار مورد استفاده در پژوهش حاضر، شامل پرسش‌نامه‌ی سلامتی برای سنجش سلامتی آزمودنی‌ها، قدسنج ساتراپ برای اندازه‌گیری قد آزمودنی‌ها و ترازوی دیجیتال مدل SECA برای اندازه‌گیری وزن بود. IL-17 و آدیپونکتین با استفاده از کیت انسانی

مهمی در بیماری‌های خودایمنی و التهاب ایفا می‌کند (۴). در واقع، IL-17 از یک طرف موجب تحریک پاسخ سلول‌های T سیتوتوکسیک ضد تومور می‌گردد که منجر به پسرفت و کاهش رشد تومور می‌گردد و از طرف دیگر، با تسهیل فرایند آنژیوژنز و خارج کردن سلول‌های توموری از تمرکز اولیه، موجب گسترش و رشد تومور می‌گردد. بنا بر این، لازم است که روش‌های درمانی که از IL-17 استفاده می‌کند، اثرات آن بر رشد تومور را به حداقل برسانند (۴)، اما با این وجود، اطلاعات اندکی در مورد ساز و کار و نقش ویژه‌ی آن در ایمنی رشد سرطان موجود است.

آدیپونکتین پروتئینی با ۱۴۴ اسید آمینه است که از بافت چربی ترشح می‌شود (۵). چندین مطالعه نشان دادند که سطوح پایین آدیپونکتین با خطر افزوده‌ی سرطان پستان همراه است (۶-۷). Macis و همکاران گزارش کردند که سطوح در گردش پایین آدیپونکتین، با افزایش خطر سرطان پستان همراه است (۷). ساز و کارهایی که از طریق آن، آدیپونکتین خطر سرطان پستان را تعدیل می‌کند، به طور دقیق مشخص نمی‌باشد. به نظر می‌رسد، یکی از ساز و کارهای آن، به سرکوبی اثرات لپتین بر می‌گردد. لپتین، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی و همچنین رگ‌زایی تومور را افزایش می‌دهد (۸). آدیپونکتین، تولید لپتین از بافت چربی را سرکوب می‌کند و به احتمال زیاد این امر از گسترش سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند (۸).

استروژن، هورمون ضروری برای رشد، تمایز و عملکرد بسیاری از اندام‌های هدف چون رحم، تخمدان و پستان می‌باشد. هر گونه اختلال در تنظیم استروژن، می‌تواند پیامدهای پاتولوژیکی مانند پوکی استخوان، سرطان پستان و سرطان آندومتر را ایجاد کند (۹). ۱۷-بتا استرادیول، استروژن فعال در گردش خون است که در سبب‌شناسی سرطان پستان نقش دارد (۱۰) و غلظت بالای آن در سرم، یکی از نشانه‌های مهم سرطان پستان است (۱۱). چندین مطالعه‌ی اپیدمیولوژیکی نشان دادند که استرادیول سرم، آندروژن‌های آدرنال و سطوح تستوسترون در زنان مبتلا به نئوپلازیا نسبت به افراد سالم، بالاتر است و خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که غلظت استرادیول بالایی دارند، بیشتر است (۱۱، ۲).

امروزه، از روش‌های مختلفی در درمان سرطان پستان استفاده می‌شود؛ اما اکثر روش‌ها کم و بیش دارای اثرات جانبی می‌باشند. فعالیت بدنی، یک عامل کمکی در بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان است (۱۲). در کشورهای پیشرفته، از فعالیت بدنی منظم به عنوان راه‌کار مفید و مؤثر در کمک به درمان بیماری‌های التهابی نیز استفاده می‌شود. سرطان پستان نیز از جمله بیماری‌های التهابی است که بی‌حرکی و چاقی، از عوامل بروز آن محسوب

نتایج آزمون ANCOVA برای مقادیر سرمی پیش آزمون و پس آزمون نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی، باعث کاهش سطوح سرمی IL-17 زنان مبتلا به سرطان پستان ($P = 0/015$) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بود (جدول ۲).

نتایج آزمون ANCOVA برای مقادیر سرمی آدیپونکتین نشان داد که یک دوره تمرین استقامتی، باعث افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین زنان مبتلا به سرطان پستان می شود ($P = 0/005$).

نتایج آزمون ANCOVA نشان داد یک دوره تمرین استقامتی، باعث کاهش سطوح استرادیول زنان مبتلا به سرطان پستان می شود ($P < 0/001$) (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه، سطح IL-17 سرمی زنان مبتلا به سرطان پستان در پاسخ به ۸ هفته تمرین استقامتی در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته است. IL-17 در فراخوانی نوتروفیل ها درگیر است و همچنین، ثابت شده است که در انواع مختلف بیماری ها نقش دارد (۱۴). در همین راستا، در پژوهشی گزارش شده است که انجام تمرینات استقامتی، موجب کاهش معنی دار سایتوکاین های التهابی در سرم موش های گروه های تحت مداخله با تمرینات ورزشی در مقایسه با گروه شاهد شده است که کاهش سطح سایتوکاین در گروه های تحت مداخله با تمرینات ورزشی، با کاهش حجم تومور هم رستا بوده است. این امر، ارتباط مستقیم بین عوامل التهابی در گردش را با گسترش و رشد تومور نشان می دهد (۱۵).

BOSTER (ساخت کشور آمریکا) اندازه گیری شد. از ساعت پلار مدل AXN300 برای اندازه گیری ضربان قلب و برای محاسبه ضربان قلب هدف از فرمول تاناکا (Tanaka equation) ((سن × (۰/۷ - ۲۰۸) استفاده شد. ۲۴ ساعت قبل از شروع شیوه نامه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، نمونه های خون اولیه به میزان ۱۰ سی سی از ورید قدامی بازویی آزمودنی ها گرفته شد. سپس نمونه های خون سانتریفیوژ شد و نمونه های سرمی آن جدا گردید. سرم های خونی در دمای -70°C درجه سانتی گراد فریز شد. پس از جمع آوری داده های اولیه، برنامه تمرین به مدت ۸ هفته انجام شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، بار دیگر نمونه های خونی دریافت شد. برای مقایسه متغیرهای پژوهش بعد از شیوه نامه تمرین استقامتی دو گروه مورد و شاهد، از آزمون ANCOVA استفاده گردید و سطح معنی داری ($\alpha = 0/050$) در نظر گرفته شد. تمام روش های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفت.

یافته ها

۸ هفته تمرین استقامتی موجب تغییر میزان IL-17 و آدیپونکتین و استرادیول سرم شد. میزان تغییرات این عوامل در جدول ۱ آمده است. همان گونه که ملاحظه می شود، میزان IL-17 در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد کاهش و مقدار آدیپونکتین افزایش پیدا کرد. در جدول ۱، مقادیر غلظت IL-17، آدیپونکتین و استرادیول سرم بیماران قبل و بعد از اجرای شیوه نامه پژوهش آمده است.

جدول ۱. مقادیر غلظت Interleukin-17 (IL-17)، آدیپونکتین و استرادیول سرم بیماران قبل و بعد از اجرای شیوه نامه پژوهش

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون
Interleukin-17	مورد	۶۱/۰۳ ± ۲۲۰/۶۶	۴۰/۵۷ ± ۱۷۸/۸۳
	شاهد	۴۲/۰۳ ± ۲۰۳/۳۳	۴۴/۶۶ ± ۲۱۱/۶۶
آدیپونکتین	مورد	۳۹/۲۶ ± ۲۸۹/۰۶	۴۰/۳۷ ± ۳۳۱/۹۰
	شاهد	۵۵/۹۴ ± ۲۹۳/۶۶	۴۴/۱۴ ± ۳۰۵/۴۶
استرادیول	مورد	۱۴/۹۱ ± ۳۵/۷۳	۱۲/۰۲ ± ۲۶/۴۰
	شاهد	۱۱/۹۹ ± ۳۰/۰۶	۱۵/۶۵ ± ۳۹/۹۳

جدول ۲. نتایج آزمون ANCOVA برای Interleukin-17 (IL-17) سرمی آزمودنی ها

مدل تصحیح شده	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	مقدار P
Interleukin-17	۲	۵۵۸۴/۸۹	۳/۲۲۰	۰/۰۵۰
	۱	۳۸۹/۵۱	۰/۲۲۵	۰/۶۳۸
گروه	۱	۱۱۱۵۳/۲۳	۶/۴۳۰	۰/۰۱۵
	۴۷	۱۷۳۴/۰۰		

فعالیت آن منجر می‌شود. IGF1 در گردش در غلظت های بالا مرتبط با افزایش خطر سرطان پستان می باشد ارتباط معکوس میان آدیپونکتین و سرطان پستان در زنان بعد از سن یائسگی، اثر مهم کاهش هورمون در پاتوژنز سرطان های مرتبط با مقاومت انسولینی همانند سرطان پستان را تأیید می کند (۱۹).

در یک مطالعه نشان داده شده است زنانی که در بالاترین سطح آدیپونکتین بودند، نسبت به آن هایی که در پایین ترین سطح هورمون قرار داشتند، به طور قابل ملاحظه ای خطر کمتری برای ابتلا به سرطان آندومتر داشتند. زنان دارای کمترین غلظت آدیپونکتین، در مقایسه با زنان دارای بالاترین سطح از هورمون، ۱۱ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان آندومتر بودند (۲۰). ۵۰ درصد کاهش خطر سرطان در زنان کمتر از ۶۵ سال با افزایش غلظت هورمون، بعد از کنترل وزن، مشاهده شد؛ در حالی که این ارتباط، در افراد بالاتر از ۶۵ سال مشاهده نشد.

آدیپونکتین، حساسیت بافت های محیطی به انسولین را تحریک می کند؛ به طوری که سطح کاهش یافته ی آدیپونکتین، با افزایش سطح انسولین همراه است که این امر، مقاومت به انسولین را به دنبال دارد (۲۱). انسولین، تکثیر سلول های سرطان پستان را از طریق اتصال و پیام دهی گیرنده های انسولین و عامل شبه انسولین (IGF-1) تحریک می کند. به علاوه، انسولین اثر تقویت کنندگی بر اثرات میتوژنیک استروژن دارد (۲۲) و می تواند تولید عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) یا (Vascular endothelial growth factor) را که در رگ زایی تومور نقش دارد، افزایش دهد (۲۳). دیگر آن که، آدیپونکتین اثر متضادی بر پیام دهی لپتین دارد. لپتین، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی و همچنین رگ زایی تومور را افزایش می دهد (۸).

کاهش IL-17 در پژوهش حاضر، بیانگر تأثیر مثبت تمرینات ورزشی در کاهش عوامل التهابی بوده است. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که احتمال می رود نقش مثبت فعالیت بدنی، به دلیل اثرات ضد التهابی آن به واسطه ی کاهش عوامل التهابی نظیر IL-17 در سرم زنان مبتلا به سرطان پستان باشد. چندین پژوهش عنوان کرده اند که بیان بیش از حد IL-17 با افزایش رشد سلول های مبتلا به تومور همراه است، که این تأثیر را به فعالیت های پیش آنژیوژنیک این سایتوکاین نسبت داده اند. بنا بر این، ممکن است که IL-17 اثرات آنژیوژنیک خود را در محیط تومور از طریق IL-6 اعمال کند (۱۶). اثرات IL-17 موجب تولید و تولید نیتریک اکساید را تحریک می کند (۱۷). IL-17 از این طریق، موجب سرکوب سیستم ایمنی و افزایش رشد سلول های مبتلا به تومور می شود (۱۷).

به نظر می رسد که سطح عوامل التهابی IL-17 با تمرینات ورزشی کاهش می یابد. با توجه به تأثیر این سایتوکاین در افزایش رشد سلول های سرطانی و متاستاز آن ها و افزایش عوامل ضد التهابی، کاهش سطح IL-17 و در مقابل افزایش عوامل ضد التهابی همانند آدیپونکتین، می تواند به عنوان یکی از ساز و کارهای مثبت فعالیت ورزشی که می تواند رشد و تکثیر سلول های سرطانی را کاهش دهد، مطرح باشد.

یافته های پژوهش حاضر نشان داد یک دوره ی تمرین هوازی، باعث افزایش سطح آدیپونکتین و کاهش مقادیر استرادیول خون می شود. آدیپونکتین سرم، ارتباط معکوسی با چاقی و مقاومت انسولینی دارد و حساسیت بافت های محیطی به انسولین را تحریک می کند (۱۸). از طرفی، کاهش آدیپونکتین با مقاومت انسولینی مرتبط است و به افزایش سطح IGF1 (Insulin-like growth factor 1) و

جدول ۳. نتایج آزمون ANCOVA برای مقادیر آدیپونکتین

مقدار P	F	میانگین مربعات	درجه ی آزادی	مدل تصحیح شده
< ۰/۰۰۱	۲۱/۱۶	۲۰۴۶۴/۸۶	۲	مقادیر اولیه ی آدیپونکتین
۰/۰۰۱	۳۵/۱۰	۳۳۹۴/۵۲	۱	گروه
۰/۰۰۵	۸/۸۵	۸۵۵۳/۷۷	۱	خطا
		۹۶۶/۹۰	۴۷	

نتایج آزمون ANCOVA برای مقادیر سرمی آدیپونکتین نشان داد که یک دوره ی تمرین استقامتی، باعث افزایش سطح سرمی آدیپونکتین زنان مبتلا به سرطان پستان می شود (P = ۰/۰۰۵).

جدول ۴. نتایج آزمون ANCOVA برای استرادیول

مقدار P	F	میانگین مربعات	درجه ی آزادی	مدل تصحیح شده
< ۰/۰۰۱	۹/۰۵۷	۱۴۲۴/۹	۲	مقادیر اولیه ی استرادیول
۰/۰۱۵	۶/۴۷	۱۰۱۸/۲۹	۱	گروه
< ۰/۰۰۱	۱۴/۷۱	۲۳۱۴/۲۷	۱	خطا
		۱۵۷/۳۳	۴۷	

و ضد التهابی می‌شود که عامل مهمی در پیش‌گیری و درمان سرطان پستان می‌باشد. همچنین، شدت فعالیت ورزشی، نکته‌ی مهمی است که باید در طراحی تمرینات برای افراد مبتلا به سرطان پستان، به آن توجه شود. چنانچه در پژوهشی مشاهده شد که اگر چه تمرین شنا کردن با ۵۰ درصد ظرفیت عملکردی، موجب کاهش حجم تومور و وضعیت التهابی تومور می‌شود، اما تمرین با ۸۰ درصد ظرفیت عملکردی، نه تنها موجب کاهش حجم تومور نمی‌شود، بلکه رشد تومور را هر چند به میزان ناچیز تسریع می‌کند (۲۷). با توجه به این نتایج، می‌توان گفت که انتخاب شدت در برنامه‌ی تمرینی افراد مبتلا به سرطان، باید با احتیاط انجام شود و نباید از شدت‌های بالا استفاده کرد. بالا بودن شدت تمرین، می‌تواند اثرات مثبت ورزش بر بیماران مبتلا به سرطان را معکوس کند، به همین دلیل، شدت تمرین در پژوهش حاضر کم تا متوسط انتخاب شد.

به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت پایین تا متوسط، باعث کاهش مقدار IL-17 و استرادیول و افزایش میزان آدیپونکتین سرم می‌شود. با توجه به اطلاعات اخیر در زمینه‌ی ساز و کارهای توسعه و گسترش سرطان، می‌توان عملکرد سیستم دفاعی بدن را از طریق فعالیت بدنی که روش مناسبی برای پیش‌گیری و بخش مهمی از کمک به درمان است، تقویت نمود. بنا بر این، از طریق تمرینات استقامتی، می‌توان یک بیولوژی ضد سرطان را ایجاد کرد که برای دست‌یابی به موفقیت در پزشکی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری بیمارستان باهنر کرمان و بیماران مبتلا به سرطان آن بیمارستان که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌نمایند.

چاقی، عامل خطرزا برای سرطان پستان است. تولید آدیپوکاین‌ها از بافت چربی در این فرایند درگیر می‌باشد. چاقی، منجر به تغییر بیان هورمون‌ها، عوامل رشد، سایتوکاین‌های التهابی و آدیپوکاین‌ها می‌شود که بقای سلول‌های سرطانی، متاستاز و رگ‌زایی را افزایش می‌دهد و آپوپتوز سلولی را سرکوب می‌کند (۲۴). نتایج پژوهش حاضر، افزایش سطح آدیپونکتین پس از ۸ هفته تمرین استقامتی را نشان داد.

پس از ۸ هفته تمرین استقامتی، مقادیر سرمی استرادیول کاهش یافت. Smith و همکاران، اثر فعالیت ورزشی با شدت متوسط را بر متابولیسم استروژن بررسی کردند و نتیجه گرفتند که تغییر در متابولیسم استروژن در زنان پس از یائسگی، ممکن است ساز و کاری باشد که طی آن، افزایش فعالیت جسمانی، خطر سرطان پستان را در کاهش می‌دهد (۲۵). McTiernan و همکاران، کاهش سطح استرادیول سرم را پس از تمرینات استقامتی گزارش کردند (۲۶). از آن جایی که استرادیول مثل سایر استروئیدهای جنسی از کلسترول ساخته می‌شود، ممکن است برنامه‌ی تمرینی با اثرگذاری در میزان کلسترول در کاهش استرادیول سرم نقش داشته باشد یا در متابولیسم استرادیول و در نتیجه کاهش سطح سرمی آن مؤثر باشد. از طرف دیگر، کاهش استرادیول بدون مداخله‌ی دارویی که هدف هورمون‌درمانی در بیماران سرطانی است، می‌تواند اثر مثبت فعالیت بدنی را نشان دهد. به نظر می‌رسد که آدیپونکتین، در کاهش سطوح استرادیول از طریق مهار سنتز کلسترول مؤثر باشد. ارتباط چاقی و سرطان پستان بیشتر به دلیل گیرنده‌های استروژن است. آدیپونکتین، از طریق کاهش مقادیر استرادیول، جلوی تحریک رشد سلول‌های سرطانی را می‌گیرد و کاهش آدیپونکتین در افراد چاق و هم‌زمان با آن، افزایش استروژن، دلیلی بر خطر سرطان پستان می‌باشد (۲۶-۲۵).

تمرینات ورزشی، از طریق کاهش درصد چربی و افزایش توده‌ی خالص بدن، سبب تغییر سطوح گردش خونی سایتوکاین‌های التهابی

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1): 11-30.
2. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5): 239-47.
3. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012; 22(1): 33-40.
4. Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. *J Immunol* 2009; 183(7): 4169-75.
5. Nalabolu MR, Palasamudram K, Jamil K. Adiponectin and leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014; 8(1): 31-40.
6. Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006; 237(1): 109-14.
7. Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43(4): 1226-36.
8. Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 1926-32.
9. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 1535-65.
10. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(6): 747-53.

11. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344(4): 276-85.
12. Kubista E. Breast cancer: figures and facts. *Wien Med Wochenschr* 2001; 151(21-23): 548-51. [In German].
13. Murphy EA, Davis JM, Barrilleaux TL, McClellan JL, Steiner JL, Carmichael MD, et al. Benefits of exercise training on breast cancer progression and inflammation in C3(1)SV40Tag mice. *Cytokine* 2011; 55(2): 274-9.
14. He D, Li H, Yusuf N, Elmets CA, Li J, Mountz JD, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol* 2010; 184(5): 2281-8.
15. Ji Y, Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59(7): 979-87.
16. Liu J, Duan Y, Cheng X, Chen X, Xie W, Long H, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407(2): 348-54.
17. Liao R, Sun J, Wu H, Yi Y, Wang JX, He HW, et al. High expression of IL-17 and IL-17RE associate with poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 3.
18. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(3): E527-E533.
19. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002; 277(29): 25863-6.
20. Garaulet M, Viguerie N, Porubsky S, Klimcakova E, Clement K, Langin D, et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 756-60.
21. Goropashnaya AV, Herron J, Sexton M, Havel PJ, Stanhope KL, Plaetke R, et al. Relationships between plasma adiponectin and body fat distribution, insulin sensitivity, and plasma lipoproteins in Alaskan Yup'ik Eskimos: the Center for Alaska Native Health Research study. *Metabolism* 2009; 58(1): 22-9.
22. van der Burg B, Rutteman GR, Blankenstein MA, de Laat SW, van Zoelen EJ. Mitogenic stimulation of human breast cancer cells in a growth factor-defined medium: synergistic action of insulin and estrogen. *J Cell Physiol* 1988; 134(1): 101-8.
23. Bachelder RE, Wendt MA, Mercurio AM. Vascular endothelial growth factor promotes breast carcinoma invasion in an autocrine manner by regulating the chemokine receptor CXCR4. *Cancer Res* 2002; 62(24): 7203-6.
24. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 279-92.
25. Smith AJ, Phipps WR, Thomas W, Schmitz KH, Kurzer MS. The effects of aerobic exercise on estrogen metabolism in healthy premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5): 756-64.
26. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64(8): 2923-8.
27. Almeida PW, Gomes-Filho A, Ferreira AJ, Rodrigues CE, Dias-Peixoto MF, Russo RC, et al. Swim training suppresses tumor growth in mice. *J Appl Physiol* (1985) 2009; 107(1): 261-5.

The Effect of 8 Weeks of Aerobic Training on Serum Levels of Interleukin-17, Adiponectin, and Estradiol in Women with Breast Cancer

Abdolreza Kazemi PhD¹, Lida Radmehr MSc², Mokhtar Ghanbarzadeh MSc²

Short Communication

Abstract

Background: Today, breast cancer is most current cancer disease in women. The role of the aerobic training as preventive and adjuvant therapy in cancer is concerned. This study aimed to examine the effect of the aerobic training on the levels of interleukin-17 (IL-17), adiponectin and estradiol in women with breast cancer.

Methods: 40 patients with breast cancer were randomly divided into two equal groups of exercise and control. The training group performed aerobic training for 8 weeks with intensity between 40 to 55 percent of target heart rate. 24 hours before the first and 48 hours after the last session of exercise protocol, blood samples were taken from both groups and serum levels of IL-17, adiponectin and estradiol were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Findings: 8 weeks of aerobic exercise training increased adiponectin ($P = 0.005$) and decreased IL-17 ($P = 0.015$) and estradiol ($P < 0.001$) serum levels.

Conclusion: The results of the present study suggested that levels of IL-17 and estradiol in response to aerobic training decreased but serum level of adiponectin as anti-inflammatory factor increased. So the exercise training can be an appropriate method for prevention and adjuvant therapy in cancer.

Keywords: Aerobic training, Interleukin-17, Adiponectin, Estradiol, Women, Breast cancer

Citation: Kazemi A, Radmehr L, Ghanbarzadeh M. The Effect of 8 Weeks of Aerobic Training on Serum Levels of Interleukin-17, Adiponectin, and Estradiol in Women with Breast Cancer. J Isfahan Med Sch 2016; 33(364): 2263-9

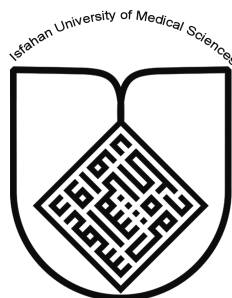
1- Assistance Professor, Department of Exercise Physiology, School of Literature and Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan AND Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Corresponding Author: Abdolreza Kazemi PhD, Email: a.kazemi@vru.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 364, 4th Week February 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

- Scopus
- 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.