

مقاله های پژوهشی

- ۲۰۵۵ اپیدمیولوژی و روند تغییرات بروز سرطان خون در ایران
 فاطمه کوهی، مهشید غنچه، حمید صالحی نیا
- ۲۰۶۲ تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما
 دکتر ریحانک طلاکوب، دکتر محمد گل پرور، الهام خدادادوستان
- ۲۰۷۰ بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیوما بستی در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان: ۱۳۸۰-۸۹
 دکتر بهرام امین منصور، مسیح رضایی
- بررسی مقایسه ای تأثیر منیزیم سولفات و نیتروگلیسرین بر کنترل فشار خون بیماران حین و بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی به روش بی حسی موضعی همراه با آرام بخشی وریدی
 دکتر مجتبی رحیمی، دکتر کامران منتظری، لیلا کمالی، دکتر داریوش مرادی، دکتر خسرو نقیعی
- ۲۰۷۶ ساخت و ارزیابی سازگاری سلولی و زیست تخریب پذیری برون تن کامپوزیت 3PGS/CaTiO برای کاربرد به عنوان Conduit عصبی
 رضا ناصر، دکتر انوشه زرگر خرازی
- ۲۰۹۲ Multiple sclerosis و IL-33 در بیماران مبتلا به آسم
 مریم احمدی، دکتر ناهید اسکندری، دکتر فرشته آل صاحب فصول، دکتر منصور صالحی، دکتر رامین قاسمی

گزارش مورد

- ۲۱۰۲ گزارش یک مورد پارگی مری
 دکتر محمدرحیم وکیلی، بیتا شهباززادگان

Original Articles

- Epidemiology and Trend of Incidence of the Leukemia in Iran 2061
 Fatemeh Koochi, Mahshid Ghoncheh, Hamid Salehiniya MSc
- The Effect of Pre-, Intra- and Postoperative Blood Glucose on Outcomes of Patients with Traumatic Brain Injury 2069
 Reyhanak Talakoub MD, Mohammad Golparvar MD, Elham Khodadoustan
- Evaluation of the 3-Year Survival Rate in Patients with all Kinds of Glioma Tumors in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2001-2010 2075
 Bahram Amin-Manour MD, Masih Rezaei
- Comparing the Effects of Magnesium Sulfate and Nitroglycerin on the Control of Hypertension during and after Cataract Surgery under Local Anesthesia and Intravenous Sedation 2083
 Mojtaba Rahimi MD, Kamran Montazeri MD, Leyla Kamali, Daryoush Moradi MD, Khosrou Naghibi MD
- Fabrication and Evaluation of Cell-Compatibility and in-Vitro Biodegradation of PGS/CaTiO3 Composite for Nerve Conduit Application 2091
 Reza Naser, Anousheh Zargar-Kharazi PhD
- The Relationship between the Genetic Polymorphisms of Interleukin-33 (IL-33) and Interleukin-1 Receptor-Like 1 (IL1R1) with the Levels of Interleukin-33 in Patients with Asthma and Multiple Sclerosis 2191
 Maryam Ahmadi, Nahid Eskandari PhD, Fereshteh Ale-Sahebhosoul PhD, Mansour Salehi PhD, Ramin Ghasemi MD
- Case Report
 Esophageal Rupture; A Case Report 2104
 Mohammad Rahim Vakili MD, Bitia Shabbazzadegan MSc



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۶۱)، بهمن‌اول 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 پراونت 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 سیستم های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پراونت و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش نامه 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 روش های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش نامه و گزارش نتایج آزمون های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش نامه های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول ها، شکل ها و نمودارها ارائه می گردد. در این بخش فقط یافته ها ارائه می شود و باید از ذکر دلایل و استدلال های 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. جدول ها، نمودارها و شکل ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آنها نیز جانمایی شده باشند.

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت های آن با یافته های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می گردد. ذکر جزئیات کامل یافته ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته های 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 می باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته ها و همچنین نتیجه گیری کلی (Conclusion) است.

- جدول ها: 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 نرم افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی نوشته و در پایین جدول باشد. جدول ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم افزار 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 نبوده اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته اند. همچنین ذکر نام سازمان (های) حمایت کننده یا تأمین کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست نوشته حاصل از پایان نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته 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) می باشد. 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 می گردد:

- 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 (:) شماره انتشار (شماره مجله) (:) شماره 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

- ۲۰۵۵.....اپیدمیولوژی و روند تغییرات بروز سرطان خون در ایران.....
فاطمه کوهی، مهشید غنچه، حمید صالحی‌نیا
- ۲۰۶۲.....تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی‌آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما.....
دکتر ریحانک طلاکوب، دکتر محمد گل پرور، الهام خدادوستان
- ۲۰۷۰.....بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیومای بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان: ۸۹-۱۳۸۰.....
دکتر بهرام امین منصور، مسیح رضایی
- ۲۰۷۶.....بررسی مقایسه‌ای تأثیر منیزیم سولفات و نیتروگلیسیرین بر کنترل فشار خون بیماران حین و بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی به روش بی‌حسی موضعی همراه با آرام‌بخشی وریدی.....
دکتر مجتبی رحیمی، دکتر کامران منتظری، لیلا کمالی، دکتر داریوش مرادی، دکتر خسرو نقیبی
- ۲۰۸۴.....ساخت و ارزیابی سازگاری سلولی و زیست‌تخریب پذیری برون‌تن کامپوزیت $PGS/CaTiO_3$ برای کاربرد به عنوان Conduit عصبی.....
رضا ناصر، دکتر انوشه زرگر خرازی
- ۲۰۹۲.....بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیک $IL33$ و $IL1RL1$ و سطح سرمی $IL-33$ در بیماران مبتلا به آسم و Multiple sclerosis.....
مریم احمدی، دکتر ناهید اسکندری، دکتر فرشته آل‌صاحب فصول، دکتر منصور صالحی، دکتر رامین قاسمی

گزارش مورد

- ۲۱۰۲.....گزارش یک مورد پارگی مری.....
دکتر محمدرحیم وکیلی، بیتا شهبازادگان

اپیدمیولوژی و روند تغییرات بروز سرطان خون در ایران

فاطمه کوهی^۱، مهشید غنچه^۲، حمید صالحی نیا^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان خون حدود ۸ درصد کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد. شناخت اپیدمیولوژی و روند سرطان خون جهت برنامه‌ریزی، ضروری می‌باشد. با توجه به نبود اطلاعات در این زمینه، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژی و روند تغییرات بروز سرطان خون در ایران صورت گرفت.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر، به صورت مقطعی و با استفاده از تحلیل داده‌های منتشر شده توسط سیستم ثبت سرطان و مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ انجام شد. میزان‌های بروز سنی و جنسی محاسبه و روندی از بروز بیماری به تفکیک جنس در طی این مدت ترسیم گردید.

یافته‌ها: طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ سرطان خون در کشور روند صعودی داشت. تعداد ۲۱۸۱۴ مورد سرطان خون در کل کشور ثبت شده بود که از ۱۷۳۴ مورد در سال ۱۳۸۲ به ۳۴۶۱ مورد در سال ۱۳۸۸ افزایش یافته بود. بیشترین و کمترین میزان بروز در زنان و مردان، به ترتیب در سال ۱۳۸۷ و ۱۳۸۲ گزارش شده بود. در استان‌های کشور، بیشترین میزان بروز در زنان مربوط به یزد و کمترین آن مربوط به سمنان، کرمانشاه، قم و کهگیلویه و بویراحمد و برای مردان بیشترین میزان بروز در یزد و کمترین آن در زنجان، خراسان جنوبی و شمالی، سمنان، اردبیل و کهگیلویه و بویراحمد گزارش شده بود. نسبت جنسی مرد به زن ۱/۶۴ بود.

نتیجه‌گیری: بروز سرطان خون در ایران در حال افزایش می‌باشد. اگر چه ممکن است نسبتی از این افزایش در اثر بهبود سیستم ثبت سرطان باشد، اما احتمال افزایش میزان بروز سرطان خون در اثر افزایش عوامل خطر مرتبط با آن وجود دارد. از این رو، شناسایی عوامل خطر ساز این بیماری در مناطق مختلف کشور به منظور پیش‌گیری از ایجاد بیماری و تشخیص بیماری در مراحل اولیه برای کنترل بیماری توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: لوسمی، اپیدمیولوژی، بروز، روند

ارجاع: کوهی فاطمه، غنچه مهشید، صالحی نیا حمید. اپیدمیولوژی و روند تغییرات بروز سرطان خون در ایران. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛

۳۳ (۳۶۱): ۲۰۶۱-۲۰۵۵

مقدمه

گویچه‌های سفید خون و پیش‌سازهای آن در خون و مغز استخوان ایجاد می‌شود (۶). لوسمی، حدود ۸ درصد کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد (۷) و با میزان‌های بروز و شیوع قابل توجه در تمام دنیا و ایران، علاوه بر این که تمام گروه‌های سنی را درگیر می‌کند، باعث مرگ و میر قابل توجه و هزینه‌های سنگین تشخیصی و درمانی نیز می‌شود (۸). لوسمی، یازدهمین سرطان شایع و ششمین سرطان منجر به مرگ در ایالات متحده‌ی آمریکا می‌باشد؛ به طوری که در سال ۲۰۱۴، ۵۲۳۸۰ مورد جدید لوسمی و ۲۴۰۹۰ مورد مرگ ناشی از این سرطان در این کشور رخ داده است (۶). با وجود این که سرطان خون یا

امروزه، سرطان یکی از علل عمده‌ی مرگ و میر در جوامع بشری است (۱-۲). سرطان بعد از بیماری‌های قلبی - عروقی دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و سومین عامل مرگ در کشورهای کمتر توسعه یافته و ایران است (۳-۴). بروز بیش از ۱۴ میلیون مورد جدید سرطان و ۸ میلیون مرگ به دلیل سرطان در سال ۲۰۱۲ گزارش شده است (۵). سرطان خون یا لوسمی (Leukemia) نوعی بیماری پیش‌رونده و بدخیم اعضای خون‌ساز بدن است که با تکثیر و تکامل ناقص

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- ۳- اپیدمیولوژیست، مرکز تحقیقات جراحی‌های کم‌تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: alesaleh70@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤو: حمید صالحی نیا

گرفت. سیستم ثبت ملی سرطان ایران از سال ۱۳۷۹ با ساختاری منظم در همه‌ی مراکز پاتولوژی کشور راه‌اندازی شده است و داده‌های مربوط، هر ساله از این مراکز به مرکز مدیریت بیماری‌ها ارسال می‌گردد. مرکز مدیریت بیماری‌ها پس از دریافت این داده‌ها، آن‌ها را از نظر کدگذاری صحیح، نواقص موجود در اطلاعات و حذف موارد گزارش تکراری بازبینی می‌نماید (۱۹).

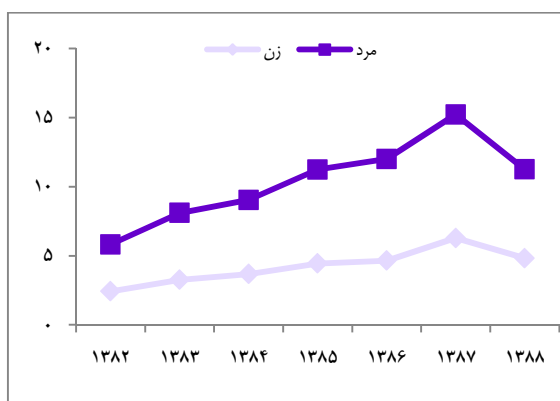
در این مطالعه، داده‌های مربوط به سرطان دستگاه خون‌ساز (C42) از کلیه‌ی موارد ثبت شده‌ی کشوری سرطان در طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۸۲ در کل کشور و به تفکیک استان‌ها، استخراج شد و مورد بررسی قرار گرفت. میزان‌های بروز سنی و جنسی گزارش شده، با استفاده از جمعیت استاندارد سازمان جهانی بهداشت (WHO یا World Health Organization) و به روش مستقیم استاندارد شد.

اطلاعات استخراج شده بر اساس فراوانی و میزان بروز استاندارد شده‌ی سنی، به تفکیک جنس و گروه‌های سنی و همچنین، نسبت جنسی برای کل کشور و بر اساس سال و میزان بروز استاندارد شده، به تفکیک جنس برای استان‌های کشور مورد بررسی قرار گرفت.

پس از جمع‌آوری داده‌ها و بررسی آن‌ها، روند سرطان مثانه طی سال‌های مورد مطالعه به تفکیک جنس و توزیع فراوانی آن در مناطق مختلف کشور ترسیم گردید.

یافته‌ها

بررسی آمار مرکز ثبت سرطان نشان می‌دهد که در سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۲ میزان بروز سرطان خون روندی افزایشی در هر دو گروه جنسی مرد و زن داشته است که این میزان، در زنان فراوانی کمتری دارد و در سال‌های ۱۳۸۷-۸۸ میزان بروز آن کاهش یافته است. (شکل ۱).



شکل ۱. روند بروز سرطان خون به تفکیک جنس در طی سال‌های ۱۳۸۲-۸۸ در ایران

لوسمی شایع‌ترین سرطان و یکی از علل اصلی منجر به مرگ در کودکان به شمار می‌رود؛ به طوری که در ایالات متحده‌ی آمریکا، در بین کودکان ۱۴-۰ سال دومین علت مرگ و میر بعد از جراحات غیر عمد محسوب می‌شود (۹)، اما این بیماری مختص کودکان نیست و بروز آن در بزرگسالان بیشتر است و درمان آن نیز پیچیده است (۸).

بر اساس آمارهای ایالات متحده‌ی آمریکا، میزان بروز لوسمی طی سال‌های ۲۰۰۲-۱۱ افزایش یافته است (۶). در یک دوره‌ی ۲۰ ساله در هلند نیز افزایش بروز در زنان سن ۶۴-۵۰ سال مشاهده شده است (۱۰). در دانمارک نیز افزایش در بروز لوسمی بین سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۴۳ دیده شده است (۱۱). در ایران نیز طبق بررسی انجام شده، بروز بدخیمی‌های خونی طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۶ در هر دو جنس افزایشی بوده است (۸).

مطالعات انجام شده در نقاط مختلف جهان نشان می‌دهد که بروز بدخیمی‌های خون با افزایش سن بیشتر می‌شود (۱۶-۱۲). مطالعه‌ی انجام شده در ایران نیز روند افزایشی بروز سرطان خون را با افزایش سن نشان می‌دهد؛ به طوری که گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر، بیشترین میزان بروز را داشته است (۸). همچنین، مطالعات انجام شده در ایران و سایر کشورها نشان داده‌اند که میزان بروز بدخیمی‌های خونی در مردان بیشتر از زنان بوده است (۱۷-۱۶).

اگر چه اتیولوژی لوسمی ناشناخته است، اما برخی از عوامل زیست‌محیطی شامل مواجهه با پرتوهای یونیزان، مواد شیمیایی مانند بنزن، آفت‌کش‌ها، شیمی‌درمانی، مصرف سیگار، اختلالات ژنتیک، سابقه‌ی خانوادگی (در مورد CLL یا Chronic lymphocytic leukemia)، عفونت با HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus-1)، وضعیت اقتصادی-اجتماعی و چاقی به عنوان عوامل خطری برای سرطان خون شناخته شده‌اند (۱۸).

با توجه به این که میزان بروز این سرطان در مناطق مختلف جهان متفاوت بوده است؛ مطالعات انجام شده در خارج کشور، نمی‌توانند بیان‌گر وضعیت این سرطان در ایران باشند، اما در عین حال، مطالعه‌ای که اپیدمیولوژی و روند این بیماری مهم و تغییرات بروز آن را در طی سال‌های اخیر در کشور مشخص کند، وجود نداشت. از طرفی، وجود مطالعات اپیدمیولوژیک لازمه‌ی برنامه‌ریزی موفق است؛ از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژی و روند بروز سرطان خون در سال‌های ۸۹-۱۳۸۲ در کشور انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، به صورت مقطعی و با استفاده از تحلیل داده‌های منتشر شده توسط سیستم ثبت ملی سرطان و مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور صورت

جدول ۱. بروز سرطان خون بر اساس آمار مرکز ثبت سرطان در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ در ایران

| سال | موارد | | کل | | نسبت مرد به زن |
|------|-------|------|--------------|------|----------------|
| | مردان | زنان | تعداد (درصد) | ASR | |
| ۱۳۸۲ | ۱۰۵۷ | ۶۷۷ | ۱۷۳۴ (۴/۵) | ۲/۴۳ | ۱/۵۶ |
| ۱۳۸۳ | ۱۵۵۰ | ۹۴۶ | ۲۴۹۶ (۵/۳) | ۳/۲۶ | ۱/۶۴ |
| ۱۳۸۴ | ۱۷۲۸ | ۱۰۶۸ | ۲۷۹۶ (۵/۰) | ۳/۶۸ | ۱/۶۲ |
| ۱۳۸۵ | ۲۱۴۸ | ۱۲۶۳ | ۳۴۱۱ (۵/۷) | ۴/۴۴ | ۱/۷۰ |
| ۱۳۸۶ | ۲۲۴۰ | ۱۲۸۳ | ۳۵۲۳ (۵/۷) | ۴/۶۵ | ۱/۷۵ |
| ۱۳۸۷ | ۲۷۰۰ | ۱۶۹۳ | ۴۳۹۳ (۵/۸) | ۶/۲۹ | ۱/۵۹ |
| ۱۳۸۸ | ۲۱۳۱ | ۱۳۳۰ | ۳۴۶۱ (۴/۷) | ۴/۸۳ | ۱/۶۰ |
| کل | ۱۳۵۵۴ | ۸۲۶۰ | ۲۱۸۱۴ | | |

CIR: Cumulative incidence; ASR: Age-specific rate

زیادی است؛ به طوری که استان‌های یزد، کرمان، خوزستان، اصفهان، هرمزگان، بوشهر، فارس، کهگیلویه و بویراحمد و سیستان و بلوچستان، در چند سال اخیر بیشترین میزان بروز را داشته‌اند. اگر چه آمار، نشان دهنده‌ی میزان‌های بروز متفاوت و افزایش آن در همه‌ی استان‌ها می‌باشد.

همچنین، در بررسی جدول میزان بروز استاندارد شده‌ی سنی و جنسی سرطان خون در کل کشور، مشاهده می‌شود که با افزایش سن، میزان بروز افزایش می‌یابد و حداکثر آن در سن ۸۴-۸۰ سالگی است؛ اما پس از سن ۸۵ سالگی کاهش می‌یابد که این موضوع، می‌تواند به علت عدم مراجعه‌ی بیماران به مراکز تشخیصی، عدم دسترسی افراد سالمند به امکانات تشخیصی و یا عدم انجام آزمایش‌های تشخیصی توسط پزشکان در این سنین باشد (جدول ۳).

بر اساس این آمار، بیشترین میزان بروز در گروه سنی ۸۴-۸۰ سال در سال ۱۳۸۷ در مردان و زنان به ترتیب ۱۰۸/۰۰ و ۶۶/۸۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت و کمترین میزان بروز در سال ۱۳۸۲ در گروه سنی ۵-۹ سال (در مردان ۰/۵۷ و در زنان ۰/۵۸) در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده است؛ در حالی که در طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۳ کمترین میزان بروز سرطان خون در هر دو جنس در گروه سنی ۱۴-۱۰ سال مشاهده شده است.

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده، سرطان خون در ایران روندی افزایشی دارد. همچنین سرطان خون، ششمین سرطان شایع در میان مردان و هفتمین سرطان شایع در زنان ایران گزارش شده است (۱۷، ۲). مطالعه‌ای که محمودی و همکاران در استان مازندران طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۵ انجام داده‌اند، نشان دهنده‌ی روند افزایشی سرطان خون طی یک دوره‌ی ۸ ساله در این استان بود (۸). در مطالعه‌ی فرهمند و همکاران در استان فارس در سال‌های ۸۰-۱۳۸۷، میزان بروز استاندارد شده‌ی

بر اساس این آمار در طی این مدت، تعداد ۲۱۸۱۴ مورد سرطان خون در کشور ثبت شده است که از این تعداد، ۱۳۵۵۴ مورد (۶۲ درصد) در مردان و ۸۲۶۰ مورد (۳۸ درصد) در زنان بوده است. بیشترین موارد سرطان خون، ۴۳۹۳ مورد در سال ۱۳۸۷ و کمترین موارد در سال ۱۳۸۲، به تعداد ۱۷۳۴ مورد گزارش شده است (جدول ۱).

در آمار مرکز ثبت سرطان، بیشترین میزان بروز وابسته به سن (ASR یا Age-specific rate) در زنان ۶/۲۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۸۷ و کمترین میزان آن ۲/۴۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۸۲ مشاهده شده است.

در مردان نیز بیشترین میزان بروز در سال ۱۳۸۷ و کمترین آن در سال ۱۳۸۲ به ترتیب ۸/۹۴ و ۳/۳۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. همچنین، بیشترین نسبت جنسی مرد به زن، ۱/۷۵ در سال ۱۳۸۶ و کمترین نسبت جنسی ۱/۵۶ در سال ۱۳۸۲ در آمار مرکز ثبت سرطان می‌باشد.

همچنین، با بررسی آمار مرکز ثبت سرطان در سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ در استان‌های کشور، میزان بروز سرطان خون در ۳۰ استان کشور در هر دو جنس در جدول ۲ آمده است.

طبق این آمار، برای زنان بیشترین میزان بروز در استان یزد، ۱۳/۷۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۸۷ و کمترین میزان بروز در استان‌های سمنان، کرمانشاه و قم در سال ۱۳۸۵ و استان کهگیلویه و بویراحمد در سال ۱۳۸۲ با میزان بروز ۰/۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. همچنین، برای مردان، بیشترین میزان بروز در استان یزد در سال ۱۳۸۷، ۱۵/۱۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و کمترین میزان بروز در استان‌های زنجان، خراسان جنوبی و شمالی در سال ۱۳۸۵ و استان‌های سمنان، اردبیل و کهگیلویه و بویراحمد در سال ۱۳۸۲ با میزان بروز ۰/۰۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است.

این آمار، نشان می‌دهد که این سرطان دارای پراکنندگی استانی

جدول ۲. میزان بروز استاندارد شده‌ی وابسته به سن (ASR یا Age-specific rate) سرطان خون در استان‌های کشور در سال‌های ۸۸-۱۳۸۲

| استان | سال | | ۱۳۸۲ | | ۱۳۸۳ | | ۱۳۸۴ | | ۱۳۸۵ | | ۱۳۸۶ | | ۱۳۸۷ | | ۱۳۸۸ | |
|---------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان |
| آذربایجان شرقی | ۰/۰۹ | ۰/۱۹ | ۴/۱۱ | ۲/۲۵ | ۴/۳۰ | ۲/۵۶ | ۰/۰۹ | ۰/۰۹ | ۷/۳۸ | ۱۲/۲۰ | ۶/۱۷ | ۱۰/۶۲ | ۷/۸۲ | ۵/۶۹ | | |
| آذربایجان غربی | ۲/۱۲ | ۱/۴۹ | ۱۰/۴۰ | ۶/۰۶ | ۹/۵۴ | ۵/۲۱ | ۰/۸۹ | ۰/۹۶ | ۳/۷۵ | ۷/۰۷ | ۵/۲۷ | ۴/۴۳ | ۵/۶۴ | ۳/۲۷ | | |
| اردبیل | ۰/۰۰ | ۱/۳۱ | ۳/۳۴ | ۱/۹۶ | ۳/۲۰ | ۴/۰۷ | ۰/۳۰ | ۰/۵۹ | ۳/۶۲ | ۳/۰۹ | ۷/۲۹ | ۴/۸۷ | ۳/۲۸ | ۲/۲۷ | | |
| اصفهان | ۶/۸۵ | ۴/۵۰ | ۵/۲۲ | ۴/۶۱ | ۸/۶۰ | ۵/۴۳ | ۰/۱۸ | ۰/۲۵ | ۸/۴۸ | ۴/۷۲ | ۱۰/۷۰ | ۷/۵۰ | ۹/۵۴ | ۷/۹۰ | | |
| ایلام | ۱/۶۱ | ۱/۹۱ | ۳/۹۲ | ۱/۸۸ | ۳/۶۴ | ۰/۳۷ | ۰/۵۲ | ۰/۳۵ | ۱۱/۹۱ | ۴/۶۴ | ۳/۵۲ | ۱/۹۳ | ۳/۵۱ | ۱/۷۹ | | |
| بوشهر | ۱/۵۴ | ۰/۴۱ | ۳/۳۶ | ۰/۹۹ | ۲/۵۸ | ۲/۳۵ | ۲/۶۲ | ۰/۵۰ | ۸/۱۸ | ۴/۲۶ | ۶/۵۶ | ۴/۵۶ | ۴/۷۴ | ۲/۷۰ | | |
| تهران | ۷/۰۵ | ۴/۸۵ | ۳/۰۹ | ۲/۲۹ | ۴/۰۷ | ۲/۸۸ | ۰/۲۶ | ۰/۳۶ | ۴/۳۴ | ۲/۵۲ | ۷/۳۶ | ۵/۸۹ | ۵/۶۶ | ۴/۳۲ | | |
| چهارمحال و بختیاری | ۰/۴۴ | ۰/۲۴ | ۴/۸۲ | ۳/۰۱ | ۳/۱۹ | ۳/۹۵ | ۰/۳۶ | ۰/۵۹ | ۸/۵۲ | ۶/۳۳ | ۹/۰۲ | ۵/۰۲ | ۴/۴۷ | ۲/۴۰ | | |
| خراسان جنوبی | - | - | - | - | - | - | - | - | ۰/۹۲ | ۰/۵۷ | ۴/۹۹ | ۲/۴۵ | ۵/۱۲ | ۲/۳۲ | | |
| خراسان رضوی | ۲/۹۹ | ۲/۲۴ | ۵/۸۴ | ۴/۲۲ | ۸/۴۲ | ۴/۴۹ | ۰/۹۰ | ۰/۴۷ | ۱۰/۳۵ | ۶/۸۴ | ۹/۶۸ | ۷/۰۴ | ۷/۷۶ | ۶/۰۶ | | |
| خراسان شمالی | - | - | - | - | - | - | - | - | ۱/۲۴ | ۰/۲۸ | ۵/۱۳ | ۲/۹۹ | ۸/۱۳ | ۳/۲۸ | | |
| خوزستان | ۰/۹۱ | ۰/۶۴ | ۷/۵۳ | ۴/۷۹ | ۶/۰۶ | ۴/۶۲ | ۲/۲۷ | ۱/۱۹ | ۷/۴۱ | ۴/۹۴ | ۱۲/۶۸ | ۸/۱۵ | ۱۰/۰۱ | ۸/۵۷ | | |
| زنجان | ۱/۸۷ | ۱/۰۸ | ۱/۰۹ | ۰/۹۸ | ۳/۸۳ | ۰/۶۲ | ۰/۰۰ | ۰/۷۹ | ۳/۶۶ | ۰/۵۷ | ۲/۹۷ | ۳/۸۶ | ۱/۱۰ | ۱/۳۶ | | |
| سمنان | ۰/۰۰ | ۰/۳۶ | ۴/۴۸ | ۲/۹۵ | ۲/۵۳ | ۲/۰۴ | ۰/۴۸ | ۰/۰۰ | ۳/۲۵ | ۲/۹۰ | ۵/۶۳ | ۷/۵۱ | ۶/۰۲ | ۵/۲۲ | | |
| سیستان و بلوچستان | ۰/۶۶ | ۰/۱۵ | ۱/۳۵ | ۰/۷۶ | ۱/۴۸ | ۱/۱۶ | ۰/۹۷ | ۰/۴۵ | ۳/۲۷ | ۳/۱۷ | ۲/۳۸ | ۱/۷۴ | ۲/۳۱ | ۱/۳۸ | | |
| فارس | ۲/۶۹ | ۲/۲۹ | ۴/۶۰ | ۲/۹۴ | ۲/۷۴ | ۲/۰۰ | ۱/۸۴ | ۱/۱۴ | ۱۰/۱۰ | ۶/۱۴ | ۱۰/۲۹ | ۶/۲۳ | ۷/۰۶ | ۵/۲۱ | | |
| قزوین | ۶/۰۲ | ۳/۲۲ | ۴/۶۶ | ۲/۱۷ | ۵/۱۷ | ۲/۲۴ | ۲/۱۶ | ۱/۱۹ | ۶/۹۴ | ۴/۳۶ | ۶/۳۸ | ۵/۷۶ | ۴/۷۹ | ۲/۲۳ | | |
| قم | ۲/۴۷ | ۰/۲۲ | ۴/۲۶ | ۴/۲۶ | ۱/۸۷ | ۱/۶۳ | ۰/۲۷ | ۰/۰۰ | ۲/۳۲ | ۰/۸۷ | ۴/۰۸ | ۱/۵۶ | ۲/۴۹ | ۱/۱۶ | | |
| گلستان | ۱/۹۰ | ۱/۳۵ | ۳/۳۳ | ۲/۷۸ | ۲/۸۷ | ۲/۵۴ | ۰/۲۹ | ۰/۸۲ | ۴/۱۹ | ۳/۳۱ | ۴/۳۳ | ۳/۱۱ | ۲/۹۲ | ۳/۱۵ | | |
| گیلان | ۲/۶۶ | ۱/۴۰ | ۲/۹۰ | ۱/۶۹ | ۴/۴۷ | ۳/۸۳ | ۰/۰۵ | ۰/۱۳ | ۶/۶۰ | ۴/۰۵ | ۸/۱۵ | ۴/۳۹ | ۶/۹۱ | ۳/۶۰ | | |
| لرستان | ۱/۰۹ | ۰/۸۱ | ۵/۰۶ | ۱/۸۲ | ۲/۲۶ | ۱/۶۴ | ۰/۲۹ | ۰/۲۰ | ۳/۹۰ | ۲/۳۹ | ۶/۸۸ | ۵/۶۲ | ۳/۹۱ | ۲/۹۲ | | |
| مازندران | ۲/۹۴ | ۲/۲۳ | ۲/۴۵ | ۳/۵۸ | ۲/۵۷ | ۳/۵۸ | ۰/۴۹ | ۰/۴۶ | ۶/۰۷ | ۴/۳۱ | ۷/۹۱ | ۵/۲۵ | ۵/۳۳ | ۴/۱۷ | | |
| مرکزی | ۰/۳۷ | ۱/۱۰ | ۳/۰۰ | ۱/۸۶ | ۱/۷۹ | ۳/۳۷ | ۰/۴۰ | ۰/۶۰ | ۴/۹۵ | ۴/۰۷ | ۸/۵۶ | ۵/۵۴ | ۶/۴۴ | ۴/۲۹ | | |
| هرمزگان | ۱/۰۹ | ۱/۲۳ | ۲/۹۴ | ۲/۸۲ | ۷/۴۴ | ۵/۴۴ | ۱/۳۴ | ۰/۷۰ | ۳/۴۱ | ۲/۸۱ | ۴/۰۶ | ۱/۹۲ | ۲/۱۷ | ۲/۱۰ | | |
| همدان | ۲/۱۴ | ۲/۰۳ | ۳/۲۹ | ۱/۷۷ | ۵/۹۹ | ۵/۸۳ | ۰/۹۱ | ۰/۸۴ | ۱۰/۱۸ | ۶/۲۴ | ۱۲/۵۸ | ۹/۱۷ | ۸/۹۸ | ۶/۷۷ | | |
| کردستان | ۰/۶۸ | ۰/۸۸ | ۳/۵۳ | ۱/۸۵ | ۱/۸۰ | ۱/۵۴ | ۰/۷۹ | ۰/۳۵ | ۶/۷۶ | ۵/۵۰ | ۱۳/۸۴ | ۶/۷۹ | ۷/۲۵ | ۶/۱۵ | | |
| کرمان | ۳/۹۲ | ۳/۸۴ | ۵/۵۳ | ۳/۴۵ | ۴/۱۷ | ۳/۱۸ | ۱/۵۵ | ۰/۲۷ | ۷/۸۴ | ۴/۶۱ | ۶/۲۲ | ۳/۶۷ | ۸/۷۴ | ۷/۳۰ | | |
| کرمانشاه | ۳/۷۸ | ۳/۴۴ | ۵/۸۴ | ۲/۹۴ | ۳/۸۰ | ۲/۵۵ | ۰/۰۷ | ۰/۰۰ | ۹/۵۲ | ۵/۷۱ | ۵/۸۹ | ۴/۵۸ | ۳/۶۷ | ۴/۲۹ | | |
| کهگیلویه و بویراحمد | ۰/۰۰ | ۰/۰۰ | ۳/۳۴ | ۳/۵۶ | ۲/۴۵ | ۳/۷۱ | ۰/۹۷ | ۲/۲۱ | ۷/۴۲ | ۵/۱۳ | ۶/۹۶ | ۷/۳۸ | ۷/۷۴ | ۲/۲۹ | | |
| یزد | ۸/۴۴ | ۶/۳۶ | ۱۱/۱۳ | ۴/۲۰ | ۶/۸۴ | ۴/۸۱ | ۱/۳۸ | ۰/۵۱ | ۱۰/۳۶ | ۵/۲۵ | ۱۵/۱۹ | ۱۳/۷۷ | ۱۳/۴۸ | ۱۱/۹۲ | | |

لوسمی هر ساله به طور متوسط ۰/۲ درصد طی سال‌های ۱۱-۲۰۰۲ افزایش یافته و میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان نیز به طور متوسط ۱ درصد طی سال‌های ۱۰-۲۰۰۱ افزایش یافته است (۶).

در مطالعه‌ی انجام شده در هلند نیز در سال‌های ۲۰۰۸-۱۹۸۹، افزایش بروز بیماری در زنان ۶۴-۵۰ ساله از ۳/۶ به ۴/۳ در ۱۰۰۰۰۰ نفر-سال مشاهده شد؛ اما میزان بروز در مردان ثابت بوده است (۱۰). در دانمارک نیز افزایش بروز سرطان خون طی سال‌های ۲۰۰۳-۱۹۴۳ گزارش شده است (۱۱).

سرطان خون در کودکان در طی این ۸ سال و در هر دو جنس، به طور معنی‌داری افزایشی بود (۲۰). یافته‌های مطالعه‌ی حجازی و همکاران در کودکان کمتر از ۱۵ سال استان آذربایجان غربی طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۲ نیز نشان داد که بروز بیماری طی سال‌های مورد مطالعه دارای روند افزایشی یا کاهشی منظمی نمی‌باشد (۲۱).

بررسی آمار مرکز ثبت سرطان نیز نشان می‌دهد که الگوی افزایشی یا کاهشی منظمی برای بروز سرطان خون در این استان‌ها طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ مشاهده نشده است.

بر اساس آخرین آمارها در ایالات متحده‌ی آمریکا نیز میزان بروز

جدول ۳. میزان بروز اختصاصی سن (ASR یا Age-specific rate) و جنس سرطان خون در سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ در ایران

| گروه سنی | ۱۳۸۲ | | ۱۳۸۳ | | ۱۳۸۴ | | ۱۳۸۵ | | ۱۳۸۶ | | ۱۳۸۷ | | ۱۳۸۸ | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان | مردان | زنان |
| ۰-۴ | ۰/۸۲ | ۰/۷۷ | ۱/۹۲ | ۱/۹۴ | ۱/۸۷ | ۱/۶۸ | ۳/۴۶ | ۲/۳۸ | ۴/۳۰ | ۳/۴۱ | ۳/۹۳ | ۳/۹۶ | ۳/۷۸ | ۳/۰۳ |
| ۵-۹ | ۰/۵۷ | ۰/۵۸ | ۲/۳۴ | ۱/۵۴ | ۱/۳۷ | ۱/۳۷ | ۳/۱۸ | ۱/۶۲ | ۳/۲۱ | ۱/۹۵ | ۳/۴۲ | ۲/۷۲ | ۳/۶۹ | ۲/۵۳ |
| ۱۰-۱۴ | ۱/۱۲ | ۰/۹۳ | ۱/۶۸ | ۱/۳۷ | ۱/۴۵ | ۱/۱۱ | ۱/۸۶ | ۱/۴۰ | ۱/۷۶ | ۱/۲۳ | ۲/۴۸ | ۱/۵۱ | ۲/۲۹ | ۱/۶۳ |
| ۱۵-۱۹ | ۲/۲۴ | ۲/۲۹ | ۲/۵۲ | ۱/۷۰ | ۲/۴۸ | ۱/۴۹ | ۲/۹۵ | ۱/۹۵ | ۲/۷۴ | ۱/۵۸ | ۲/۶۲ | ۲/۰۵ | ۲/۶۰ | ۱/۵۶ |
| ۲۰-۲۴ | ۲/۱۰ | ۱/۶۳ | ۳/۰۲ | ۱/۶۳ | ۳/۴۶ | ۲/۷۱ | ۴/۰۹ | ۲/۲۴ | ۳/۲۶ | ۲/۴۴ | ۳/۷۱ | ۲/۵۸ | ۲/۷۶ | ۱/۶۶ |
| ۲۵-۲۹ | ۱/۶۱ | ۱/۵۹ | ۲/۱۷ | ۱/۷۶ | ۲/۵۱ | ۱/۴۷ | ۲/۴۹ | ۲/۴۷ | ۳/۴۸ | ۲/۱۰ | ۴/۵۴ | ۳/۵۰ | ۲/۵۰ | ۱/۰۴ |
| ۳۰-۳۴ | ۲/۵۳ | ۱/۶۴ | ۲/۶۲ | ۱/۷۸ | ۲/۹۶ | ۲/۴۰ | ۳/۱۳ | ۳/۰۲ | ۳/۰۱ | ۲/۴۹ | ۳/۴۲ | ۲/۹۸ | ۲/۳۴ | ۱/۵۴ |
| ۳۵-۳۹ | ۲/۵۰ | ۲/۳۴ | ۳/۰۴ | ۱/۸۵ | ۳/۸۴ | ۲/۲۶ | ۴/۵۶ | ۲/۴۱ | ۳/۶۷ | ۳/۴۲ | ۴/۳۲ | ۳/۹۱ | ۲/۷۲ | ۲/۵۶ |
| ۴۰-۴۴ | ۳/۸۳ | ۲/۱۳ | ۵/۰۰ | ۲/۴۸ | ۴/۹۱ | ۳/۳۳ | ۵/۶۹ | ۳/۹۳ | ۷/۱۵ | ۳/۷۲ | ۶/۹۴ | ۵/۰۴ | ۳/۷۲ | ۲/۷۶ |
| ۴۵-۴۹ | ۳/۵۱ | ۳/۲۷ | ۶/۱۹ | ۴/۵۶ | ۵/۶۳ | ۳/۸۸ | ۶/۷۸ | ۵/۴۸ | ۷/۹۸ | ۶/۲۰ | ۸/۴۸ | ۷/۲۸ | ۵/۴۴ | ۵/۶۶ |
| ۵۰-۵۴ | ۸/۳۲ | ۳/۸۵ | ۱۰/۷۳ | ۴/۹۶ | ۱۲/۵۲ | ۶/۰۵ | ۱۴/۲۸ | ۷/۸۶ | ۱۵/۹۸ | ۷/۷۸ | ۲۱/۵۳ | ۸/۴۲ | ۹/۳۱ | ۱۱/۴۶ |
| ۵۵-۵۹ | ۵/۹۹ | ۳/۸۵ | ۱۰/۸۱ | ۶/۰۶ | ۱۰/۸۴ | ۸/۸۴ | ۶۲/۱۵ | ۸/۶۳ | ۱۷/۴۸ | ۱۰/۵۸ | ۲۱/۶۴ | ۱۴/۱۱ | ۱۶/۳۲ | ۱۰/۳۴ |
| ۶۰-۶۴ | ۸/۷۸ | ۷/۲۱ | ۹/۷۹ | ۷/۷۲ | ۱۲/۲۳ | ۱۰/۷۳ | ۱۴/۷۱ | ۱۱/۹۹ | ۱۶/۳۴ | ۱۲/۷۵ | ۱۹/۶۸ | ۲۳/۰۷ | ۱۹/۷۵ | ۱۵/۱۹ |
| ۶۵-۶۹ | ۸/۹۱ | ۶/۵۷ | ۱۲/۵۲ | ۱۳/۶۱ | ۱۵/۹۹ | ۱۲/۷۳ | ۱۸/۸۷ | ۱۵/۴۷ | ۱۷/۳۴ | ۱۳/۶۲ | ۲۴/۷۲ | ۱۵/۸۱ | ۲۳/۰۷ | ۱۶/۱۶ |
| ۷۰-۷۴ | ۱۵/۸۱ | ۱۰/۰۰ | ۲۰/۴۸ | ۱۱/۸۴ | ۲۵/۰۸ | ۱۴/۶۴ | ۳۲/۶۷ | ۱۸/۱۷ | ۳۷/۲۶ | ۱۷/۲۱ | ۴۳/۰۵ | ۲۱/۴۶ | ۲۹/۸۴ | ۱۷/۰۹ |
| ۷۵-۷۹ | ۱۸/۱۰ | ۹/۰۲ | ۲۲/۱۸ | ۱۰/۵۷ | ۲۵/۹۷ | ۱۵/۰۶ | ۳۲/۱۸ | ۲۱/۳۷ | ۳۳/۱۲ | ۲۱/۷۰ | ۵۲/۳۸ | ۳۰/۲۴ | ۳۷/۶۶ | ۲۵/۰۶ |
| ۸۰-۸۴ | ۱۸/۲۷ | ۲۱/۳۶ | ۳۴/۴۸ | ۲۱/۵۵ | ۴۸/۲۷ | ۲۳/۳۸ | ۶۰/۹۲ | ۱۶/۲۵ | ۷۵/۴۶ | ۲۷/۹۹ | ۱۰۸/۰۰ | ۶۶/۸۱ | ۴۱/۶۳ | ۲۶/۱۳ |
| > ۸۵ | ۶/۸۶ | ۵/۳۲ | ۷/۷۱ | ۶/۲۸ | ۱۹/۴۳ | ۷/۰۳ | ۲۵/۰۸ | ۱۷/۱۴ | ۲۹/۷۲ | ۹/۰۷ | ۴۴/۵۸ | ۲۶/۲۱ | ۲۷/۰۶ | ۱۵/۸۱ |

۷۰ سال، بیشترین میزان بروز و گروه سنی ۹-۰ سال، کمترین میزان بروز را داشته‌اند (۸)؛ اما در مطالعه‌ی انجام شده توسط زند و همکاران در تهران، بروز انواع سرطان خون در سن ۴۵-۱۵ سال بیشتر بوده است (۷).

بررسی آمار مرکز ثبت سرطان بین سال‌های ۸۸-۱۳۸۲ نیز نشان می‌دهد که میزان بروز سرطان خون با افزایش سن بیشتر می‌شود و بیشترین میزان بروز در گروه سنی ۸۴-۸۰ سال مشاهده می‌شود. به طور کلی، سرطان در کشور ایران یک مشکل عمده‌ی سلامتی می‌باشد و نیازمند توجه بیشتر و انجام مطالعات علت‌شناسی می‌باشد (۲۴-۲۳).

نتیجه‌گیری نهایی این که بروز سرطان خون در ایران در حال افزایش است؛ اگر چه ممکن است نسبتی از این افزایش در اثر بهبود سیستم ثبت سرطان باشد، اما احتمال افزایش بروز سرطان خون در اثر افزایش عوامل خطر مرتبط با آن وجود دارد و با توجه به این که اتیولوژی این سرطان به طور کامل شناخته شده نیست، از این رو، شناسایی عوامل خطر ساز این بیماری در مناطق مختلف کشور به منظور پیش‌گیری از ایجاد بیماری و تشخیص بیماری در مراحل اولیه برای کنترل بیماری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، نویسندگان مقاله از آقای عبدالله محمدیان جهت راهنمایی برای نگارش این مقاله تشکر می‌نمایند.

بروز سرطان خون در سطح کشور دارای پراکندگی استانی زیادی است و استان یزد، بیشترین میزان بروز را داشته است. این مسأله نشان می‌دهد که میزان بروز این سرطان در مناطق مختلف، تابع عوامل خطر متعددی می‌باشد که شناسایی این عوامل ناشناخته در نقاط مختلف کشور ضروری به نظر می‌رسد (۲۲).

مطالعات انجام شده در نقاط مختلف جهان نیز نشان داده است که بروز سرطان خون در مردان بیشتر از زنان بوده است (۱۹-۱۸، ۱۵-۱۴، ۱۱-۱۰، ۶) که احتمال می‌رود به دلیل جنبه‌های وابسته به جنس و مواجهه‌ی بیشتر با عوامل خطر محیطی و شغلی در مردان باشد.

همچنین مطالعات نشان می‌دهد که بروز سرطان خون با افزایش سن بیشتر می‌شود. در مطالعه‌ی انجام شده در اروپا، بروز این بیماری دارای روند سنی دونمایی بوده است؛ به طوری که میزان بروز در گروه سنی ۱۴-۰ بالا بوده و سپس تا سن ۴۵ سالگی کاهش یافته و بعد افزایش یافته تا این که حداکثر بروز آن در سن ۷۵-۹۹ سال گزارش شده است (۱۷). در کرواسی نیز اکثر موارد جدید تشخیص داده شده در سال‌های ۲۰۰۱-۰۵ در گروه سنی بالای ۶۵ سال بوده است (۱۶). در ایالات متحده‌ی امریکا نیز حداکثر بروز در سن ۷۵-۸۴ سال گزارش شده است (۶).

همچنین، در مطالعه‌ی انجام شده در استان مازندران، گروه سنی

References

- Hemmati K, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarahi A, Khabbaz-Khoob M. Cancer incidence in Ilam. *J Ilam Univ Med Sci* 2009; 17(3): 24-32. [In Persian].
- Keyghobadi N, Rafiemanesh H, Mohammadian-Hafshejani A, Enayatrad M, Salehiniya H. Epidemiology and trend of cancers in the province of Kerman: Southeast of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(4): 1409-13.
- Almasi Z, Rafiemanesh H, Salehiniya H. Epidemiology characteristics and trends of incidence and morphology of stomach cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(7): 2757-61.
- Aghajani H, Eatamad K, Goya M, Ramezani R, Modirian M. National cancer registry report 2008/2009. Tehran, Iran: Center for Disease Control; 2011.
- International Agency for reserch Cancer. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Online]. [cited 2012]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, editors. SEER cancer statistics review, 1975-2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013.
- Zand AM, Imani S, Sa'adati M, Borna H, Ziaei R, Honari H. Effect of age, gender and blood group on blood cancer types. *Kowsar Med J* 2010; 15(2): 111-4. [In Persian].
- Mahmoudi M, Tahmasebi B, Yahya Pour Y, Jamshidi M, Halakooei Naeini K. Determination and comparison of incidence rate and trend of morbidity of leukemia and lymphoma in Mazandaran province, 1376-82. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2006; 16(54): 82-9. [In Persian].
- Almasi-Hashiani AA, Zareifar S, Hosseini SH, Dehghan A. Determination of the risk factors involved in recurrence of leukemia in children, Fars Province, Iran (2004-09). *J Arak Univ Med Sci* 2012; 15(2): 1-7. [In Persian].
- van den Broek EC, Kater AP, van de Schans SA, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Peters WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *Eur J Cancer* 2012; 48(6): 889-95.
- Thygesen LC, Nielsen OJ, Johansen C. Trends in adult leukemia incidence and survival in Denmark, 1943-2003. *Cancer Causes Control* 2009; 20(9): 1671-80.
- Coebergh JW, Reedijk AM, de VE, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2019-36.
- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012; 119(1): 34-43.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, Barbui T, La VC. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. *Leukemia* 2000; 14(11): 1980-5.
- Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 2011; 96(1): 55-61.
- Novak I, Jaksic O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 2012; 53(2): 115-23.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-34.
- Rahimi F, Heidari M. Time trend analysis of stomach cancer incidence in the west of Iran. *J Health Dev* 2012; 1(2): 100-11. [In Persian].
- Goya M. Iranian Annual Cancer Registration Report 2005/2006. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education, Health Deputy, Center for Disease Control and Prevention 2007. [In Persian].
- Farahmand M, Almasi-Hashiani A, Mohammad Beigi A, Raei-Dehaghi M, Ajdari A. The epidemiology of childhood hematopoietic and reticuloendothelial cancer based on Fars province cancer registry data system from 2001 to 2008. *Daneshvar Med* 2011; 18(94): 27-34. [In Persian].
- Hejazi S, Gholami A, Salarilak S, Khalkhali HR, Moosavi Jahromi L. Incidence rate of acute leukemia in West Azarbaijan during 2003-2008. *Urmia Med J* 2010; 21(2): 243-8. [In Persian].
- Koohi F, Salehiniya H, Shamlou R, Eslami S, Mahery Ghogh Z, Kor Y, et al. Leukemia in Iran: Epidemiology and morphology trends. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 16(17): 7759-63.
- Zahedi A, Rafiemanesh H, Enayatrad M, Ghoncheh M, Salehiniya H. Incidence, trends and epidemiology of cancers in north west of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(6): 7189-93.
- Razi S, Rafiemanesh H, Ghoncheh M, Khani Y, Salehiniya H. Changing trends of types of skin cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(12): 4955-8.

Epidemiology and Trend of Incidence of the Leukemia in Iran

Fatemeh Koochi¹, Mahshid Ghoncheh², Hamid Salehiniya MSc³

Original Article

Abstract

Background: Leukemia makes up about 8% of all cancers. Understanding the epidemiology of leukemia is very effective in planning for this cancer. According to lack of information in the field, the present study aimed to investigate the epidemiology and trend of incidence of leukemia in Iran during 2003 to 2010.

Methods: This cross-sectional study was conducted using the analysis data from the Iranian National Cancer Registration System and Disease Management Center, Ministry of Health and Medical Education during the years 2003 to 2010. The incidence rates were calculated by age and gender and the trend of incidence of the disease by sex during this period was achieved.

Findings: Evaluation of cancer registration data in the years 2003 to 2010 showed the ascending trend of leukemia in Iran. 21814 cases of leukemia were recorded in the whole country that increased from 1734 cases in 2003 to 3461 cases in 2010. The highest and the lowest incidence in women and men were reported in years 2009 and 2003, respectively. In the provinces of country, the highest reported incidence in women was in Yazd and the lowest incidence was in Semnan, Kermanshah, Qom and Kohgiluyeh and Boyer Ahmad; and for men, the highest incidence was in Yazd and the lowest incidence was in Zanjan, North and South Khorasan, Semnan, Ardebil and Kohgiluyeh and Boyer Ahmad. The sex ratio of male to female was 1.64.

Conclusion: Based on the results, the incidence of leukemia in Iran is rising. Although a proportion of this increase may be due to improvements in cancer registration system but the probability of increase of incidence of leukemia exists because of the associated risk factors. Thus, the identification of the risk factors in different regions of Iran to prevent and to detect the disease at an early stage in recommended for disease control.

Keywords: Leukemia, Epidemiology, Incidence, Trends

Citation: Koochi F, Ghoncheh M, Salehiniya H. **Epidemiology and Trend of Incidence of the Leukemia in Iran.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2055-61

1- MSc Student, Department of Epidemiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- MSc Student, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3- Epidemiologist, Minimally Invasive Surgery Research Center, Iran University of Medical Sciences AND Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hamid Salehiniya MSc, Email: alesaleh70@yahoo.com

تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی‌آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما

دکتر ریحانک طلاکوب^۱، دکتر محمد گل پرور^۱، الهام خدادوستان^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ترومای مغزی، یکی از مشکلات بزرگ بهداشتی در سطح جهان با مرگ و میر بالا است و ایجاد افزایش قند خون هم‌زمان، می‌تواند باعث تشدید اثرات سوء شود؛ اما در این ارتباط، نظریه‌ی واحدی وجود ندارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی‌آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، ۱۰۰ بیمار مبتلا به آسیب مغزی تحت عمل جراحی کرایوتومی (Craniotomy) مورد مطالعه قرار گرفتند و سطح قند خون آنان در قبل، حین و پس از عمل بررسی شد. همچنین، وضعیت همودینامیک و پی‌آیند بیماری در دو گروه دارای قند خون طبیعی و بالا، مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: ضربان قلب در دقایق ۱۵ ($P = ۰/۰۲۷$)، ۶۰ ($P = ۰/۰۱۸$) و ۱۰۵ ($P = ۰/۰۱۰$) و نیز در ریکاوری ($P = ۰/۰۰۶$)، در گروه دارای قند خون بالا، بیشتر بود؛ اما در کل، تغییرات ضربان قلب در بین دو گروه متفاوت نبود ($P = ۰/۶۱۰$). در بررسی درصد اشباع اکسیژن شریانی (SpO_2) نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هیچ یک از زمان‌ها مشاهده نشد. بررسی فشار خون متوسط نیز نشان داد که در دقایق ۴۵ ($P = ۰/۰۲۵$) و ۶۰، فشار خون متوسط بیماران دارای قند خون طبیعی، به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P = ۰/۰۱۶$)؛ اما در مجموع، روند تغییرات فشار خون متوسط نیز در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۸۵۰$). میانگین مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی در گروه دارای قند خون بالا، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = ۰/۰۰۹$).

نتیجه‌گیری: افزایش قند خون در بیماران دچار آسیب مغزی، با بروز برخی اختلالات همودینامیک در حین عمل همراه است و می‌تواند بر پیش‌آگهی و پی‌آیند بیماری آثار نامطلوب داشته باشد. از این رو، لازم است بیماران دچار آسیب مغزی در تمامی مراحل بستری اعم از قبل عمل، حین عمل و بعد از عمل جراحی، تحت نظارت دقیق از نظر سطح قند خون قرار گیرند و کنترل دقیق بر روی قند خون بیماران معمول گردد.

واژگان کلیدی: قند خون، آسیب مغزی، اختلال همودینامیک

ارجاع: طلاکوب ریحانک، گل پرور محمد، خدادوستان الهام. تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی‌آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۰۶۹-۲۰۶۲

همودینامیک (کاهش حجم و فشار خون ناشی از آن) شود و دریافت اکسیژن توسط مغز را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین، با وجود افزایش قند خون، تأثیرات سوء کاهش اکسیژن بر روی بافت مغز به شدت افزایش می‌یابد (۲). به علاوه، احتمال بروز کاهش کلی اکسیژن مغزی در TBI (Traumatic brain injury) به علت افزایش فشار داخل جمجمه (ICP یا Intracranial pressure) و کاهش فشار اکسیژن دریافتی مغز (CPP یا Cerebral perfusion pressure) ناشی از آن، وجود دارد.

بر اثر فشار اکارتور جراح نیز احتمال کاهش موضعی اکسیژن در

مقدمه

ترومای مغزی، از شایع‌ترین آسیب‌های ناشی از سوانح و حوادث، به ویژه سوانح رانندگی می‌باشد و به دلیل مرگ و میر بالای ناشی از آن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱). آسیب مغزی در اثر استرس همراه به طور کلی و آسیب مغز به طور اختصاصی، منجر به افزایش برون‌دهی سمپاتیک مغز می‌گردد. افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک، افزایش سطح خونی Counter regulatory hormones و به دنبال آن، افزایش سطح گلوکز خون را به دنبال خواهد داشت (۱). افزایش قند خون با ایجاد چرخه، می‌تواند موجب اختلال

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

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

در کلیه‌ی نمونه‌های مورد مطالعه، پس از قرار گرفتن بیمار روی تخت عمل جراحی، پایش‌های لازم (BP یا Blood pressure, HR یا Heart rate و درصد اشباع اکسیژن شریانی [SpO₂]) انجام شد و سایر علائم حیاتی و قند خون (با استفاده از گلوکومتر مدل SD code free) اندازه‌گیری و ثبت گردید.

القای بیهوشی در کلیه‌ی بیماران با تجویز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم CisAtracurium، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم تیوپتال سدیم و ۳ میکروگرم بر کیلوگرم فنتانیل انجام شد و حفظ بیهوشی، با تزریق مخلوط تیوپتال سدیم و رمی فنتانیل انجام گردید.

در طول مدت عمل جراحی و تا نیم ساعت پس از خاتمه‌ی عمل، علائم حیاتی هر ۱۵ دقیقه کنترل و ثبت گردید. نیم ساعت پس از القای بیهوشی و نیم ساعت پس از خاتمه‌ی عمل، قند خون اندازه‌گیری و ثبت شد. میزان تجویز خون و مایعات، لازیکس، مانیتول و سدیم هیپرتونیک در طول عمل جراحی ثبت شد. همچنین، طول مدت عمل جراحی (از القای بیهوشی تا انجام پانسمان محل عمل)، زمان اکستوباسیون (از خاتمه‌ی پانسمان محل عمل تا خارج‌سازی لوله‌ی تراشه)، طول مدت تهویه‌ی مکانیکی بر حسب ساعت، طول مدت اقامت در ICU (Intensive care unit) و بیمارستان بر اساس روز بررسی و ثبت گردید.

پی‌آیند بیماران بر حسب GCS در روز پس از عمل، وضعیت هوشیاری در هنگام ترخیص و ناتوانی‌های عمده شامل اختلالات حسی، فلج، اختلال اسفنکتری، اختلال تکلم و ... در کلیه‌ی بیماران بررسی و ثبت گردید.

در طی این مطالعه، شیوع و شدت افزایش قند خون در بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما، ارزیابی و پی‌آیند بیماری در دو گروه دارای قند خون طبیعی و بالا مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری، وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت واکاوی داده‌ها شامل آزمون χ^2 (جهت مقایسه‌ی داده‌های کیفی و اسمی بین دو گروه)، آزمون t (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه) و آزمون Repeated measures ANOVA (برای مقایسه‌ی روند تغییرات متغیرهای کمی بین دو گروه) بود.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار دچار تروما مغزی وارد مطالعه شدند که ۳ بیمار از گروه دارای قند خون طبیعی و ۲ بیمار از گروه دارای قند خون بالا به علت نقص اطلاعات از مطالعه خارج شدند و در نهایت گروه شاهد با ۴۷ و گروه مورد با ۴۸ بیمار در مطالعه ماندند.

بافت زیر اکارتور وجود دارد و وجود افزایش قند خون هم‌زمان می‌تواند این تأثیرات سوء را افزایش دهد. مطالعه‌ای نشان داده است که سطح گلوکز خون در بیماران TBI در ارتباط مستقیم با اسیدوز بافت مغز می‌باشد (۳)، اما Hill و همکاران در مطالعه‌ای حیوانی، چنین استنتاج کردند که ایجاد افزایش قند خون عمدی، بر روی پی‌آیند آسیب ناشی از کتوزن مغزی تأثیرگذار نیست و حتی کاهش آن می‌تواند آسیب مغزی را تشدید کند (۴).

با توجه به مغایرت یافته‌های مطالعات قبل و اهمیت تعیین نقش افزایش قند خون در بیماران دچار آسیب مغزی، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر سطح قند خون قبل، حین و پس از عمل جراحی بر پی‌آیند بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از تروما انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی آینده‌نگر در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران دچار آسیب مغزی ناشی از ترومای ارجاع شده به این مرکز پزشکی در این سال بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بودن در رده‌ی I یا II رده‌بندی معیارهای ASA (American Society of Anesthesiologists)، دامنه‌ی سنی ۱۵-۶۵ سال، عدم ابتلا به دیابت و عدم وجود آسیب حاد در سایر اندام‌ها بود. همچنین مقرر گردید، در صورت تزریق خون توده‌ای قبل یا حین عمل، بروز ایست قلبی حین عمل و مصرف کورتن قبل از عمل، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰، انحراف معیار تغییرات GCS (Glasgow coma scale) که معادل ۱/۳۳ در نظر گرفته شد و همچنین، حداقل تفاوت معنی‌دار GCS بین دو گروه دارای قند خون طبیعی و بالا، به تعداد ۴۴ بیمار در هر گروه محاسبه شد که جهت افزایش اطمینان، ۵۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند.

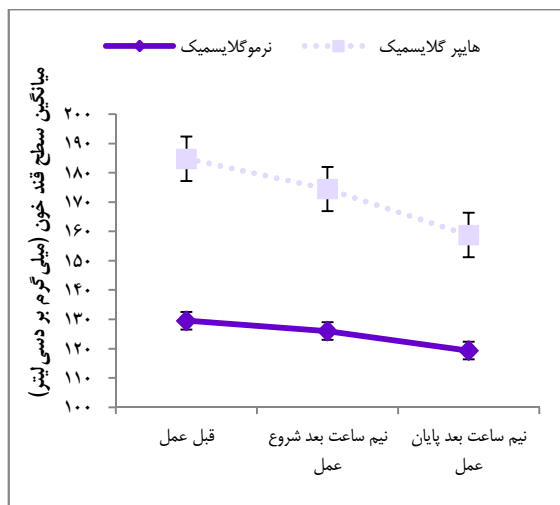
روش کار در این مطالعه بدین صورت بود که بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه، در طی زمان عمل و ریکاوری از نظر سطح قند خون مورد بررسی قرار گرفتند و در طی مدت مطالعه، پارامترهای همودینامیک و سایر اطلاعات مورد نیاز برای تمامی بیماران ثبت شد. در طی مدت بررسی، بیمارانی که دارای سطح قند خون طبیعی (دامنه‌ی ۱۴۰-۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بودند، در گروه شاهد و بیمارانی که دارای افزایش سطح قند خون (سطح قند خون بالاتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بودند، در گروه مورد قرار گرفتند. فرایند بیمارگیری تا جایی ادامه پیدا کرد که حجم نمونه به تعداد کافی در هر گروه رسید.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه شاهد و مورد

| متغیر | گروه | شاهد (n = ۴۷) | مورد (n = ۴۷) | مقدار P |
|---------------------------------|------------------------|------------------|------------------|---------|
| میانگین و انحراف معیار سن (سال) | | ۳۶/۶۴ ± ۱۵/۱ | ۳۱/۸۵ ± ۱۵/۱۴ | ۰/۱۳۰ |
| جنس | مرد | ۴۰ (۸۵/۱) | ۴۲ (۸۷/۵) | ۰/۷۳۰ |
| تعداد (درصد) | زن | ۷ (۱۴/۹) | ۶ (۱۲/۵) | |
| علت عمل | خون‌ریزی اپیدورال | ۱۴ (۲۹/۸) | ۱۵ (۳۱/۳) | ۰/۱۳۰ |
| تعداد (درصد) | خون‌ریزی ساب‌دورال | ۱۷ (۳۶/۲) | ۲۱ (۴۴/۸) | |
| | کاتوژن | ۱۴ (۲۹/۸) | ۶ (۱۲/۵) | |
| | خون‌ریزی اینتراکرانیال | ۲ (۴/۳) | ۶ (۱۲/۵) | |
| نیاز به لوله‌گذاری | خیر | ۲۵ (۵۳/۲) | ۱۷ (۳۵/۴) | ۰/۰۸۱ |
| | بلی | ۲۲ (۴۶/۸) | ۳۱ (۶۴/۶) | |

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار سطح قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در قبل، حین و بعد از مداخله در دو گروه

| زمان | گروه | شاهد | مورد | مقدار P |
|------------|------|--------------|--------------|---------|
| قبل از عمل | | ۱۲۹/۵ ± ۳۵/۷ | ۱۸۴/۸ ± ۶۴/۸ | < ۰/۰۰۱ |
| حین عمل | | ۱۲۶/۰ ± ۳۴/۶ | ۱۷۴/۵ ± ۷۳/۵ | < ۰/۰۰۱ |
| بعد از عمل | | ۱۱۹/۳ ± ۲۶/۲ | ۱۵۸/۸ ± ۶۲/۶ | < ۰/۰۰۱ |

شکل ۱. میانگین سطح قند خون از بدو شروع عمل تا دقیقه ۱۸۰ در دو گروه ($P < ۰/۰۰۱$)

در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی دو گروه آمده است. بر حسب نتایج حاصل، میانگین و انحراف معیار سن، توزیع جنسی، نیاز به لوله‌گذاری و علت عمل جراحی در دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار نداشت.

در کل بیماران تحت مطالعه، میانگین سطح قند خون قبل از عمل برابر $۱۵۷/۴۷ ± ۵۹/۱۳$ ، در نیم ساعت بعد از شروع عمل مساوی $۱۴۹/۴۳ ± ۶۱/۵۳$ و در نیم ساعت بعد از پایان عمل برابر $۱۳۷/۹۰ ± ۵۰/۷۶$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که بر حسب آن بیماران در دو گروه دارای قند خون طبیعی (شاهد) و بالا (مورد) قرار گرفتند. در شکل ۱، میانگین سطح قند خون قبل از عمل، نیم ساعت بعد از شروع عمل و نیم ساعت بعد از پایان عمل آمده است.

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار سطح قند خون در قبل، حین و بعد از عمل در دو گروه شاهد و مورد آمده است. بر حسب آزمون t ، میانگین سطح قند خون در هر سه زمان پیش گفته در بین دو گروه، اختلاف معنی‌دار داشت.

بررسی سطح $ETCO_2$ (End-tidal carbon dioxide) نشان داد که در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه شاهد و مورد وجود نداشت (شکل ۲) و بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA نیز روند تغییرات این پارامتر در طی مدت عمل، بین دو گروه اختلاف معنی‌دار پیدا نکرد.

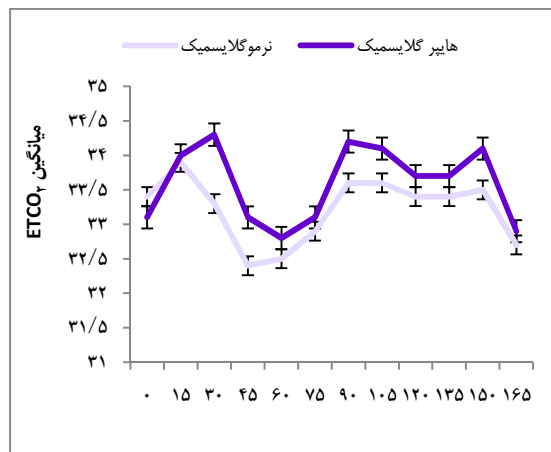
بررسی ضربان قلب بیماران نشان داد که اختلاف ضربان قلب در برخی زمان‌ها بین دو گروه متفاوت بود (شکل ۳)؛ به طوری که در دقایق ۱۵ ($P = ۰/۰۲۷$)، ۶۰ ($P = ۰/۰۱۸$) و ۱۰۵ ($P = ۰/۰۱۰$) و نیز در ریکاوری ($P = ۰/۰۰۶$)، گروه مورد میانگین ضربان بالاتری داشتند، اما بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA تغییرات ضربان قلب در بین دو گروه متفاوت نبود ($P = ۰/۶۱۰$).

همچنین، بر حسب این آزمون، روند تغییرات تعداد تنفس نیز در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت (شکل ۵).

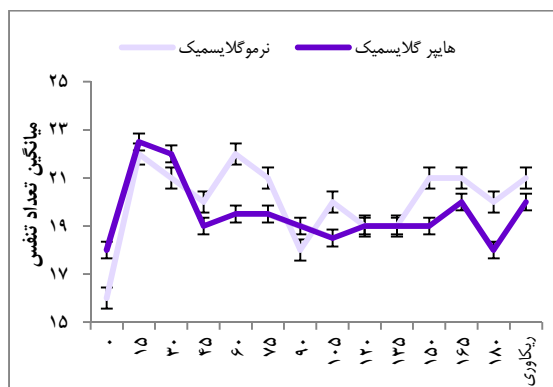
بررسی فشار خون بیماران دو گروه در طی مدت عمل و در ریکاوری نشان داد که فشار خون سیستولی در طی عمل و در ریکاوری در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت؛ همچنین روند تغییرات آن در دو گروه تفاوتی نداشت (شکل ۶)؛ اما فشار خون دیاستول در پاره‌ای زمان‌ها در بین دو گروه تفاوت داشت؛ به طوری که در دقایق ۴۵ ($P = 0/001$)، ۶۰ ($P = 0/008$)، ۷۵ ($P = 0/016$) و ۱۰۵ ($P = 0/040$) فشار دیاستول در گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر از گروه مورد بود؛ اما Repeated measures ANOVA نشان داد که در مجموع، روند تغییرات فشار دیاستول در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت (شکل ۷).

بررسی فشار متوسط نیز نشان داد که در دقایق ۴۵ ($P = 0/025$) و ۶۰ ($P = 0/016$)، فشار خون متوسط بیماران گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر بود؛ اما در مجموع، روند تغییرات فشار خون متوسط نیز در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت (شکل ۸).

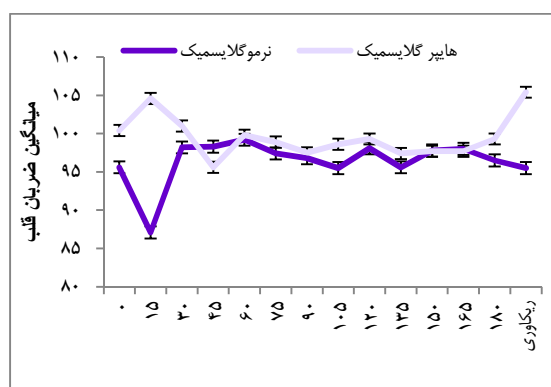
در بررسی SpO_2 نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در هیچ یک از زمان‌ها مشاهده نشد (شکل ۴) و روند تغییرات آن نیز در آزمون Repeated measures ANOVA، در بین دو گروه متفاوت نبود.



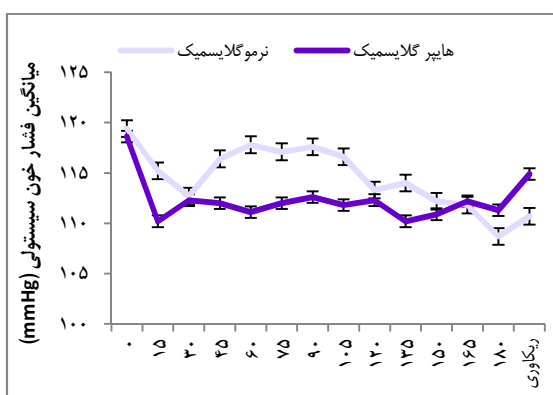
شکل ۲. میانگین $ETCO_2$ (End-tidal carbon dioxide) از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/370$)



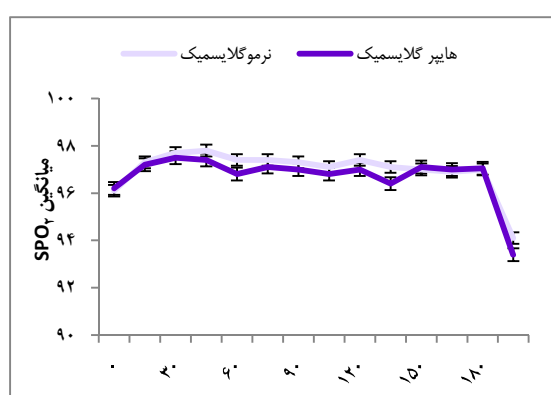
شکل ۵. میانگین تعداد تنفس از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/120$)



شکل ۳. میانگین ضربان قلب از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/610$)



شکل ۶. میانگین فشار خون سیستولی از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/660$)



شکل ۴. میانگین SpO_2 از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/280$)

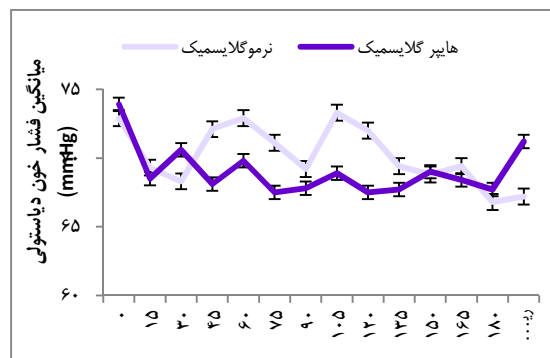
مورد مطالعه اختلاف معنی‌دار نداشت.

در جدول ۴، میانگین و انحراف معیار پارامترهای عمل و بیهوشی به تفکیک دو گروه شاهد و مورد آمده است. بر حسب این جدول، مدت زمان تهویه مکانیکی در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0/009$)، اما بقیه پارامترها، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشت.

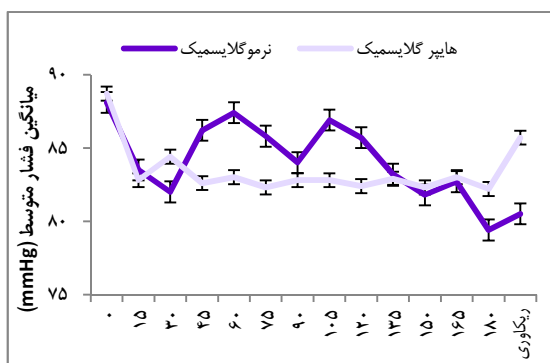
میانگین GCS بیماران قبل از عمل، در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $7/71 \pm 4/46$ و $10/17 \pm 4/42$ بود و اختلاف دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0/008$). میانگین GCS بعد از عمل در دو گروه پیش‌گفته، به ترتیب $12/13 \pm 4/83$ و $10/33 \pm 5/77$ بود و تفاوت معنی‌دار بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/110$). بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA نیز، تغییرات سطح GCS در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P = 0/029$) در شکل ۹، توزیع شاخص GCS در قبل و بعد از عمل در دو گروه آمده است.

از نظر وضعیت هوشیاری بعد از عمل، ۱۱ نفر از گروه شاهد و ۱۴ نفر از گروه مورد در کما به سر می‌بردند (۲۳/۴ درصد در مقابل ۲۹/۸ درصد). همچنین، از این دو گروه، به ترتیب ۲ و ۵ نفر (۴/۳ درصد در مقابل ۱۰/۶ درصد) Stuper، ۱ نفر (۲/۱ درصد) از گروه مورد در وضعیت Abtundation و به ترتیب ۳۴ و ۲۷ نفر (۷۲/۳ درصد در مقابل ۵۷/۴ درصد) Alertness بودند؛ اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/330$) (شکل ۱۰).

از نظر ناتوانی‌های بعد از عمل، ۴ نفر از گروه شاهد (۸/۵ درصد) و ۳ نفر از گروه مورد (۶/۳ درصد) دارای راه هوایی مصنوعی بودند. همچنین، ۱ نفر از گروه مورد دچار پارزی در اندام‌های تحتانی بود، اما عارضه دیگری در بیماران دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/560$).



شکل ۷. میانگین فشار خون دیاستولی از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/690$)



شکل ۸. میانگین فشار متوسط از بدو شروع عمل تا دقیقه‌ی ۱۸۰ در دو گروه ($P = 0/850$)

در جدول ۳، مقدار خون و مایعات مصرفی در طی مدت عمل در دو گروه آمده است. بر حسب این جدول، دریافت فرآورده‌های خونی و مایعات و همچنین دریافت لازیکس و مانیترول در دو گروه

جدول ۳. توزیع فراوانی دریافت خون و مایعات در طی مدت عمل در دو گروه

| مقدار P | مورد | شاهد | گروه | نوع فرآورده‌ی دریافتی |
|---------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| 0/470 | ۲۶ (۵۴/۲) | ۲۲ (۴۶/۸) | تعداد دریافت کننده | خون |
| 0/330 | $1/92 \pm 0/44$ | $1/40 \pm 0/28$ | مقدار دریافت | PC |
| 0/260 | $2/23 \pm 0/60$ | $1/49 \pm 0/29$ | مقدار دریافت | FPP |
| 0/560 | ۷ (۱۴/۶) | ۵ (۱۰/۶) | تعداد دریافت کننده | مایعات |
| 0/190 | $2/83 \pm 1/51$ | $2/47 \pm 1/16$ | مقدار دریافت | |
| > 0/999 | ۱ | ۱ | تعداد دریافت کننده | دریافت لازیکس |
| * | ۵ | ۱۰ | مقدار دریافت | |
| 0/560 | ۷ (۱۴/۶) | ۵ (۱۰/۶) | تعداد دریافت کننده | دریافت مانیترول |
| 0/830 | $229/00 \pm 60/30$ | $210/00 \pm 51/00$ | مقدار دریافت | |
| 0/200 | ۱۷ (۳۵/۴) | ۱۱ (۲۳/۴) | تعداد دریافت کننده | سدیم هیپرتونیک |
| 0/590 | $425/60 \pm 288/00$ | $225/10 \pm 89/70$ | مقدار دریافت | |

PC: Packed cell volume; FPP: Fresh frozen plasma

جدول ۴. میانگین و انحراف معیار پارامترهای عمل و بیهوشی در دو گروه

| متغیر | گروه | شاهد | مورد | مقدار P |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-------|---------|
| میانگین مدت زمان عمل (ساعت) | ۲/۳۶ ± ۱/۰۲ | ۲/۴۸ ± ۱/۰۸ | ۰/۵۹۰ | |
| میانگین زمان بیدار شدن بعد از عمل | ۴/۱۷ ± ۴/۲۵ | ۷/۱۷ ± ۸/۵۸ | ۰/۰۷۰ | |
| میانگین مدت اقامت در ICU (روز) | ۸/۸۵ ± ۱/۳۹ | ۱۰/۳۹ ± ۲/۵۹ | ۰/۶۰۰ | |
| میانگین مدت تهویه مکانیکی | ۰/۸۷ ± ۰/۱۹ | ۵/۰۸ ± ۱/۴۷ | ۰/۰۰۹ | |
| میانگین مدت زمان اینتوباسیون | ۸/۹۰ ± ۷/۵۰ | ۹/۳۲ ± ۸/۶۰ | ۰/۸۰۰ | |
| میانگین مدت اقامت در بیمارستان | ۱۶/۷۷ ± ۳/۷۱ | ۱۱/۰۹ ± ۱/۵۸ | ۰/۱۶۰ | |

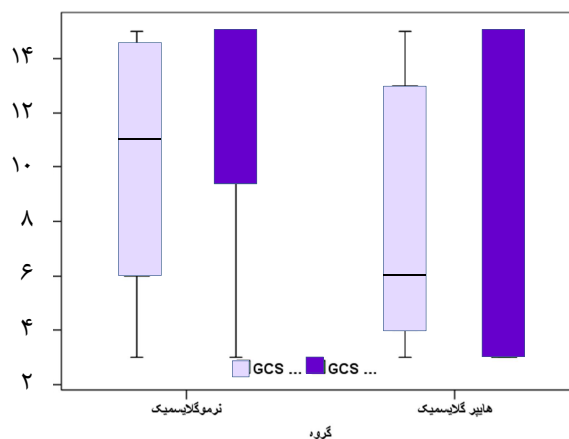
ICU: Intensive care unit

آن، افزایش قند خون از طریق هورمون‌های تنظیمی دفاع بدن و پاسخ‌های سیتوتوکسین است. اختلال قند خون نیز به نوبه‌ی خود می‌تواند بر روی سایر اندام‌ها و اعمال فیزیولوژیک بیماران اثرات نامطلوب داشته باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر قند خون بیماران بر روی پی‌آیند بیماری به انجام رسید.

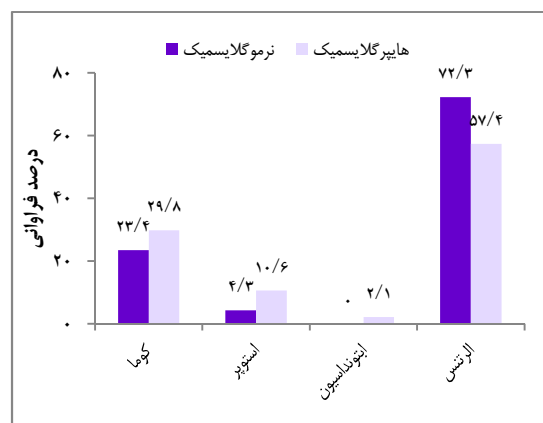
برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، بیمارانی که در قبل، حین و بعد از عمل دچار اختلال سطح قند خون به صورت افزایش میزان آن شدند، در مقاطعی از زمان عمل دچار اختلالاتی در فشار خون و ضربان قلب شدند و هر چند که در مجموع، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در شاخص‌های همودینامیک مشاهده نشد، اما این عدم تفاوت، شاید به دلیل اقدامات کنترلی است که در طی مدت عمل جهت پیش‌گیری از این اختلالات به عمل آمده بود.

بررسی پارامترهای مربوط به عمل و بیهوشی در بیماران مورد مطالعه نشان داد که بیماران با قند خون بالا، به طور معنی‌داری به مدت بیشتری تحت عمل تهویه مکانیکی قرار گرفته‌اند.

بررسی پی‌آیند بیماری در دو گروه شاهد و مورد نشان داد که بیماران گروه مورد، در قبل از عمل، از سطح GCS پایین‌تری برخوردار بودند. در این ارتباط، برخی مطالعات دیگر نیز نشان داده است که بالا رفتن سطح قند خون می‌تواند پیامدهای ناخواسته و زیان‌بار و حتی کشنده را برای بیماران دچار ترومای مغزی به همراه داشته باشد. در عین حال، برخی مطالعات دیگر، نتایج متضادی به دست آورده‌اند؛ به عنوان مثال، مطالعه‌ی Hill و همکاران نشان داد که افزایش عمدی قند خون، بر روی برون‌ده آسیب ناشی از کتوژن مغزی تأثیر گذار نیست و حتی کاهش آن می‌تواند آسیب مغزی را تشدید کند (۴). مطالعه‌ی Jeremitsky و همکاران نشان داد که افزایش اولیه‌ی قند خون در بیماران دچار ترومای مغزی، با عواقب ناگوار و بدی همراه بوده است و کنترل دقیق قند خون، پیش‌آگهی بهتری را در بیماران به شدت بدحال نشان می‌دهد (۵). همچنین، افزایش قند خون سبب تشدید آسیب مغزی، نخاعی و کلیوی می‌شود



شکل ۹. میانگین، دامنه و صدک ۲۵٪ و ۷۵٪ GCS در قبل و بعد عمل



شکل ۱۰. درصد فراوانی وضعیت هوشیاری در دو گروه

بحث

مطالعات و بررسی‌های قبلی نشان داده است که ترومای حاد، از طریق واکنش‌های عصبی هورمونی در بدن سبب تغییرات متابولیسم قند، پروتئین و چربی می‌شود. تروما، به ویژه ترومای مغزی، سبب برانگیخته شدن پاسخ‌های تنش‌زا در بدن می‌شود که یکی از عوارض

پژوهشی دیگر نیز مشاهده شد که میزان افزایش قند خون پس از تروما، در بدو ورود به بخش فوریت‌ها هم‌راستا با شدت تروما می‌باشد و با افزایش مرگ و میر و طول مدت بستری بیماران در بیمارستان همراه است (۱۲).

نتیجه‌گیری کلی که می‌توان از این مطالعه داشت، این است که افزایش قند خون در بیماران دچار ترومای مغزی با بروز برخی اختلالات همودینامیک در حین عمل همراه است و می‌تواند بر پیش‌آگهی و پی‌آیند بیماری آثار نامطلوب داشته باشد. از این رو، لازم است بیماران دچار ترومای مغزی در تمامی مراحل بستری اعم از قبل از عمل، حین عمل و بعد از عمل جراحی، تحت نظارت و کنترل دقیق از نظر سطح قند خون قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره‌ی دکترای حرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۴۳۷۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که توسط معاونت پژوهشی و فناوری دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر و قدردانی می‌نمایند.

که توسط کاهش خون‌رسانی، تأخیر تخلیه‌ی معده، کاهش فسفات خون، تأخیر بهبود زخم و اختلال عملکرد گلبول‌های سفید خون ایجاد می‌گردد (۸-۶).

در تحقیق Van den Berghe و همکاران، حتی افزایش خفیف قند خون (۱۴۵-۱۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر)، باعث افزایش مرگ و میر در بیماران بسیار بدحال شده است که با کنترل قند خون می‌توان از آن جلوگیری نمود (۹).

بسیاری از بیماران دچار تروما که با درجاتی از افزایش قند خون به دنبال تروما مواجه می‌شوند، به عمل جراحی فوری نیاز دارند که در این مورد کنترل دقیق قند لازم است. عدم کنترل دقیق قند خون، عوارض دیررسی مانند کتواسیدوز دیابتی، کمای هیپر اسمولار، افزایش خطر عفونت و اختلال ترمیم زخم را بر بیمار تحمیل می‌کند که در مطالعه‌ی حاضر نیز چنین رخدادی در برخی بیماران مشاهده گردید.

در مطالعه‌ی جبل‌عاملی و همکاران بر روی ۲۷۰ بیمار دچار تروما در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان، افزایش قند پلاسما در مرحله‌ی حاد تروما، یافته‌ی شایعی بود و افزایش میزان قند پلاسما با شدت تروما و شدت ضایعه‌ی مغزی ارتباط مستقیم داشت (۱۰). همچنین، مطالعه‌ی دیگری نشان داده است که هر چه شدت تروما بیشتر باشد، میزان افزایش قند خون نیز بیشتر خواهد بود (۱۱). در

References

1. Curry P, Viernes D, Sharma D. Perioperative management of traumatic brain injury. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2011; 1(1): 27-35.
2. Zygun DA, Steiner LA, Johnston AJ, Hutchinson PJ, Al-Rawi PG, Chatfield D, et al. Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004; 55(4): 877-81.
3. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology* 1982; 32(11): 1239-46.
4. Hill J, Zhao J, Dash PK. High blood glucose does not adversely affect outcome in moderately brain-injured rodents. *J Neurotrauma* 2010; 27(8): 1439-48.
- 5.
6. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005; 58(1): 47-50.
7. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1993; 24(1): 111-6.
8. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 107-24.
9. Miller RD. *Millers anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004. p. 1776.
10. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55(11): 3151-9.
11. Jabalameli M, Naghibi Kh, Sheibani Sh. Comparison of plasma glucose level among traumatic patients in casualty and emergency department. *J Qazvin Univ Med Sci* 2010; 14(2): 42-6. [In Persian].
12. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56(5): 1058-62.
13. Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma* 1989; 29(6): 719-23.

The Effect of Pre-, Intra- and Postoperative Blood Glucose on Outcomes of Patients with Traumatic Brain Injury

Reyhanak Talakoub MD¹, Mohammad Golparvar MD¹, Elham Khodadoustan²

Original Article

Abstract

Background: Traumatic brain injury is one of the important problems of world health with high mortality; probably, simultaneous hyperglycemia can intensify the harmful effects. Since there is no unique opinion in this regard, we aimed to study the effect of blood glucose at before, during and after operation on outcome of patients with traumatic brain injury.

Methods: A hundred patients with traumatic brain injury were studied during a prospective clinical trial study. We divided patients according to their preoperative blood glucose level to two groups of normo- and hyperglycemic. We measured and recorded blood glucose level during and after operation, in addition to the heart rate, blood pressure, saturation of oxygen (SpO₂), duration of mechanical ventilation and outcome of patients in both groups.

Findings: Heart rate was significantly higher at 15th (P = 0.027), 60th (P = 0.018), 105th (P = 0.010) minutes and in recovery room (P = 0.006) in hyperglycemic patients; but as a general, the changes in heart rates were not significant in both groups (P = 0.610). There was no difference in SpO₂ at different times. The mean arterial pressure (MAP) was higher at 45th (P = 0.025) and 60th (P = 0.016) minutes during the surgery; but as a general, there were no significant difference in MAP between the two groups (P = 0.850). Duration of mechanical ventilation was significantly longer in hyperglycemic patients (P = 0.009).

Conclusion: According to our findings, elevated blood glucose patients with traumatic brain injury may results in some intraoperative hemodynamic changes and affect their outcome. Therefore, monitoring of blood glucose in these patients is suggested.

Keywords: Blood glucose, Brain injury, Hemodynamic changes, Outcome

Citation: Talakoub R, Golparvar M, Khodadoustan E. **The Effect of Pre-, Intra- and Postoperative Blood Glucose on Outcomes of Patients with Traumatic Brain Injury.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2062-9

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: Elham Khodadoustan, Email: e.khodadustan@gmail.com

بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیوما بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان: ۸۹-۱۳۸۰

دکتر بهرام امین منصور^۱، مسیح رضایی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گلیوما یکی از انواع تومورهای مغزی است که در مغز و نخاع ایجاد می‌شود. این تومورها از سلول‌های گلیال منشأ می‌گیرند. بر اساس پاتولوژی به دو دسته‌ی Low grade و High grade (Anaplastic یا Malignant) تقسیم می‌شوند. فراوانی، میزان بقا و همچنین پاسخ به درمان در این تومورها به سن و جنس وابسته است. در این تومورها میزان بقا از چند ماه تا چند سال متفاوت است. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیوما، بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۸۹-۱۳۸۰ انجام شد.

روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، جامعه‌ی هدف از افراد مبتلا به انواع تومورهای گلیوما (ثابت شده) که تحت عمل جراحی برداشت تومور قرار گرفتند، تشکیل شد. حجم جامعه، تمام افراد مبتلا به انواع تومورهای گلیوما که در سال‌های ۸۹-۱۳۸۰ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان عمل جراحی شدند، تعیین گردید. تعداد کل بیماران ۴۹۰ نفر و معیارهای ورود به مطالعه شامل تمایل بیماران به شرکت در مطالعه، درست بودن اطلاعات پایه‌ای موجود در مدارک بایگانی بیماران و همچنین عدم فوت بیماران در بیمارستان قبل از عمل جراحی، در حین عمل و یا در دوره‌ی بهبودی پس از عمل بود. بر این اساس، تنها ۲۲۱ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. با استفاده از لیست بیماران، اطلاعاتی نظیر نام و نام خانوادگی، سن، جنس، نوع تومور، نوع درمان و شماره‌ی تلفن بیماران استخراج و طی تماس با آنان، پرسش‌نامه‌ها تکمیل گردید. برای واکاوی داده‌ها از نرم‌افزار Microsoft Excel استفاده گردید؛ به گونه‌ای که داده‌های آن تعداد افراد مبتلا به هر یک از انواع تومورها، سن، جنس بیماران و در نهایت میزان بقای ۳ ساله‌ی حاصل از هر تومور بود.

یافته‌ها: بقای ۳ ساله در مورد Glioblastoma multiform (GBM) ۸/۷ درصد، در مورد Diffuse astrocytoma، Pilocytic astrocytoma و Ependymoma ۱۰۰ درصد، در مورد Oligodendroglioma ۹۵/۲ درصد و در مورد Anaplastic astrocytoma برابر صفر بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، جراحی به اضافه‌ی پرتودرمانی در Diffuse astrocytoma، Ependymoma و Oligodendroglioma و جراحی در Pilocytic astrocytoma، به عنوان درمان اولیه، بقای ۳ ساله را افزایش داده است. در Glioblastoma multiform و Anaplastic astrocytoma، جراحی به اضافه‌ی پرتودرمانی با یا بدون شیمی‌درمانی به میزان مختصر در افزایش میزان بقا نقش داشته است.

واژگان کلیدی: میزان بقا، گلیوما، تومور، ایران

ارجاع: امین منصور بهرام، رضایی مسیح. بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیوما بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان: ۸۹-۱۳۸۰. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۰۷۵-۲۰۷۰

مقدمه

گلیوما یکی از انواع تومورهای مغزی است که در مغز و نخاع ایجاد می‌شود. این تومورها از سلول‌های گلیال منشأ می‌گیرند (۱-۲). گلیوما بر اساس پاتولوژی به دو دسته‌ی High grade و Low grade (Anaplastic یا Malignant) تقسیم می‌شود. Low-grade glioma توموری با رفتار کمتر تهاجمی است که

جراحی، مؤثرترین درمان آن است (۳-۴). این تومور، در افراد مسن تهاجمی رفتار می‌کند که درمان تهاجمی و متعاقب آن درمان ادجوانت را می‌طلبد (۵). Pilocytic astrocytoma در جوانان و کودکان ایجاد می‌شود، پیش‌آگهی و میزان بقای طولانی مدتی دارد، درمان آن جراحی است. پرتوافشانی سریع بعد از جراحی، مزیتی در به تأخیر انداختن پیشرفت

۱- استاد، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: masih.rezaee2009@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: مسیح رضایی

تومور ندارد (۶-۷).

برای دسترسی به اسامی بیماران مورد مطالعه، پس از طی مراحل قانونی و کسب اجازه از ریاست محترم بیمارستان به بخش مدارک پزشکی بیمارستان مراجعه و لیستی از بیماران تهیه گردید. لیست تهیه شده شامل اطلاعاتی از قبیل نام و نام خانوادگی، سن، جنس، نوع درمان، کد پاتولوژی تومور، آدرس و شماره‌ی تلفن بیماران بود. با استفاده از جدول طبقه بندی تومورهای مغزی، انتشار یافته توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۰۹، انواع تومورها بر اساس کد پاتولوژی مربوط استخراج شد.

تعداد کل بیماران، ۴۹۰ نفر بود. معیارهای ورود به مطالعه تمایل بیماران به شرکت در مطالعه‌ی حاضر، درست بودن اطلاعات پایه‌ای موجود در مدارک بایگانی بیماران و همچنین عدم فوت در بیمارستان قبل از عمل جراحی، در حین عمل و یا در دوره‌ی بهبودی پس از عمل بود. بر این اساس، تنها ۲۲۱ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه بودند که با آن‌ها تماس گرفته و پرسش‌نامه‌های از قبل تهیه شده، تکمیل شد. پرسش‌نامه‌ها شامل نام و نام خانوادگی، نوع تومور، نوع درمان پرتودرمانی / شیمی‌درمانی، سن و میزان بقا بودند. داده‌ها شامل تعداد افراد مبتلا به هر یک از انواع تومورها، سن، جنس بیماران و در نهایت میزان بقای ۳ ساله‌ی حاصل از هر تومور بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار Microsoft excel (Microsoft Corporation, Albuquerque, NM) انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۲۱ بیمار شامل ۱۳۶ مرد و ۸۵ زن مورد مطالعه قرار گرفتند. همان‌طور که اشاره شد، تعداد افراد مبتلا به هر نوع تومور، سن، جنس و بقای ۳ ساله‌ی هر تومور، داده‌های خام در نرم‌افزار Microsoft excel بودند که نتایج واکاوی آن‌ها، همگی به صورت درصد فراوانی کل، درصد فراوانی بر حسب سن و جنس و درصد بقای ۳ ساله برای هر تومور به دست آمد (شکل‌های ۱ و ۲). لازم به ذکر است در شکل‌ها، Desired age برای Pilocytic astrocytoma و Ependymoma، سن ۱۰ سال و برای سایر تومورها ۵۰ سال است. در مورد GBM، ۱۶۱ نفر مبتلا، ۳۴/۷ درصد مردان بالای ۵۰ سال، ۲۶/۱ درصد مردان زیر ۵۰ سال، ۱۵/۵ درصد زنان بالای ۵۰ سال و ۲۳/۶ درصد زنان زیر ۵۰ سال بودند.

در مورد Diffuse astrocytoma، تعداد افراد مبتلا ۳۶ نفر، مردان بالای ۵۰ سال ۸/۳ درصد، مردان زیر ۵۰ سال ۵۵/۵ درصد، همچنین در مورد زنان، ۸/۳ درصد بالای ۵۰ سال و ۲۷/۷ درصد زیر ۵۰ سال بودند. در مورد تومور Oligodendroglioma، تعداد افراد مبتلا ۹ نفر بود. ۴۴/۴ درصد آن‌ها زنان زیر ۵۰ سال، ۱۱/۲ درصد مردان بالای ۵۰ سال و ۴۴/۴ درصد مردان زیر ۵۰ سال بودند.

Oligodendroglioma توموری با رفتار بیولوژیک غیر قابل پیش‌بینی، درمان اولیه‌ی آن جراحی می‌باشد. پرتودرمانی و شیمی‌درمانی برای این تومور، هر کدام همراه با آسیب‌هایی همراه می‌باشد، در نتیجه در صورت لزوم انجام می‌شوند. نتایج و بقای طولانی مدت به سن و جنس بستگی دارد (۸). Ependymoma در سنین کودکی اتفاق می‌افتد و درمان آن جراحی و پرتودرمانی است. Diffuse astrocytoma بیشتر در افراد زیر ۵۰ سال به وجود می‌آید. درمان مؤثر آن جراحی و به دنبال آن پرتودرمانی می‌باشد.

در مطالعه‌ای، بقای متوسط Oligodendroglioma در Grade II، ۱۱/۶ سال و در Grade III، ۶/۵ سال، در تومورهای Astrocytoma با Grade II (Diffuse astrocytoma) ۵/۶ سال و در Pilocytic astrocytoma میزان بقای ۱۰ ساله ۹۶ درصد بود (۹). در مطالعه‌ای که بر روی ۹۵ بیمار مبتلا به Ependymoma انجام گرفت، میزان بقای ۵ ساله بعد از جراحی برداشت تومور و پرتودرمانی، ۹۸/۸ درصد بوده است (۱۰). همچنین، پیش‌آگهی در High-grade glioma ضعیف، میزان بقای آن با وجود پیشرفت در تکنولوژی‌های جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی کم است. نتایج بعد از درمان به سن بیمار بستگی دارد (۱۱).

در Glioblastoma multiform جراحی به همراه شیمی‌پرتودرمانی میزان بقا را افزایش می‌دهد (۱۲). بیماران جوان‌تر میزان بقای طولانی‌تری دارند (۵).

در مطالعه‌ای بقای متوسط برای افراد مبتلا به Anaplastic astrocytoma که جراحی و به دنبال آن پرتودرمانی شدند، ۱۱ ماه بود. جنس مؤنث اثر مثبتی در پیش‌آگهی داشت. جراحی به اضافه‌ی پرتودرمانی به عنوان درمان مناسبی تلقی می‌شود (۱۳). در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به Glioblastoma multiform (GBM)، تحت درمان رژیم Stupp protocol، ۱۶ درصد بیماران بعد از ۳ سال زنده ماندند (۱۴).

مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی میزان بقای ۳ ساله در بیماران مبتلا به انواع تومورهای گلیوما، بستری در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۸۹-۱۳۸۰ انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع Case series بود. جامعه‌ی هدف را افراد مبتلا به انواع تومورهای گلیوما (ثابت شده) که تحت عمل جراحی برداشت تومور قرار گرفتند، تشکیل دادند. حجم جامعه، تمام افراد مبتلا به انواع تومورهای گلیوما که در سال‌های ۸۹-۱۳۸۰ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان عمل جراحی شدند، تعیین گردید.

بقای ۳ ساله برای افراد بالای ۵۰ سال، ۳/۳۴ و برای افراد زیر ۵۰ سال، ۹/۱۴ درصد بود.

در *Diffuse astrocytoma*، همه‌ی بیماران عمل شدند و پرتودرمانی دریافت کردند و بقای ۳ ساله ۱۰۰ درصد بود. در مورد *Oligodendroglioma*، همه‌ی بیماران عمل شدند و پرتودرمانی دریافت کردند و بقای ۳ ساله ۹۵/۲ درصد بود. مورد *Ependymoma*، همه‌ی بیماران جراحی و پرتودرمانی شدند و بقای ۳ ساله ۱۰۰ درصد بود.

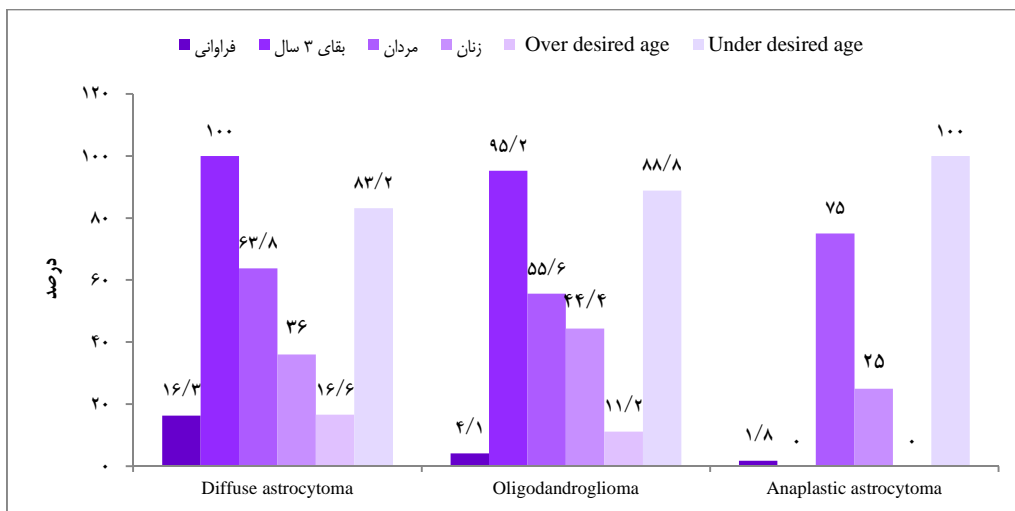
در مورد *Pilocytic astrocytoma*، همه‌ی بیماران جراحی و پرتودرمانی شدند و بقای ۳ ساله ۱۰۰ درصد بود.

در مورد *Ependymoma*، تعداد افراد مبتلا ۷ نفر بود که ۵۸ درصد دختر و ۴۲ درصد پسر بودند. ۱۴/۲ درصد سن بالای ۱۰ سال و ۸۵/۸ درصد سن زیر ۱۰ سال داشتند.

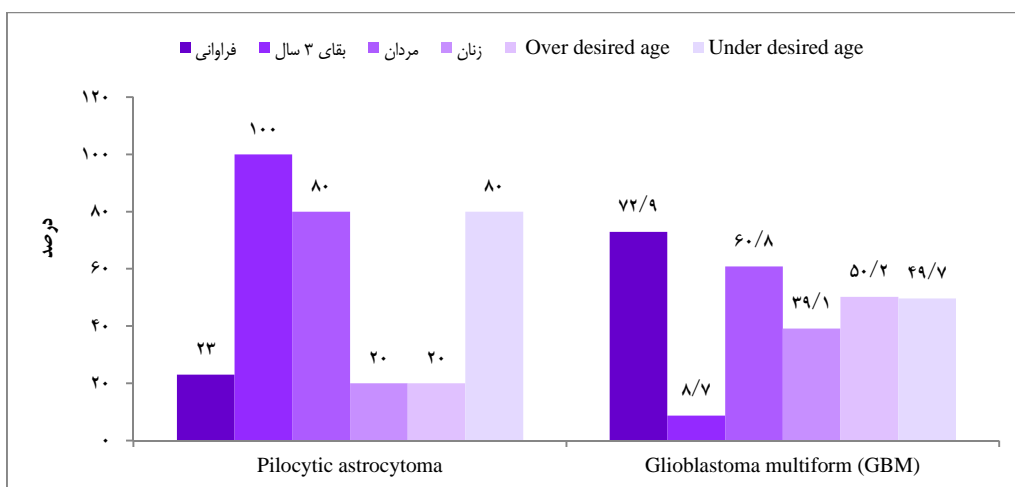
در مورد تومور *Pilocytic astrocytoma*، تعداد افراد مبتلا ۵ نفر بود که ۲۰ درصد آن‌ها دختر و ۸۰ درصد پسر بودند. ۲۰ درصد سن بالای ۱۰ سال و ۸۰ درصد سن زیر ۱۰ سال داشتند.

در مورد *Anaplastic astrocytoma*، ۴ نفر مبتلا، ۷۵ درصد مرد و ۲۵ درصد زن بودند و ۱۰۰ درصد آن‌ها سنین زیر ۵۰ سال داشتند.

در تومور *GBM* همه‌ی بیماران عمل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی شدند. بعد از ۳ سال، ۱۰ نفر (۸/۷ درصد) زنده ماندند.



شکل ۱. درصد بقای سه ساله، درصد فراوانی تومورها و درصد فراوانی بر حسب سن، جنسیت *Desired age* برای *Pilocytic astrocytoma* و *Ependymoma*، سن ۱۰ سال و برای سایر تومورها ۵۰ سال است.



شکل ۲. درصد بقای سه ساله، درصد فراوانی تومورها و درصد فراوانی بر حسب سن، جنسیت *Desired age* برای *Pilocytic astrocytoma* و *Ependymoma*، سن ۱۰ سال و برای سایر تومورها ۵۰ سال است.

اول، مؤثر بودند. احتمال می‌رود پیش‌آگهی خوب این تومورها به دلیل سنین زیر ۵۰ سال در بزرگسالان و زیر ۱۰ سال در کودکان باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی تومورهای GBM در مردان بیشتر از زنان، مردان بالای ۵۰ سال بیشترین فراوانی را داشتند و زنان زیر ۵۰ سال، فراوانی بیشتری نسبت به زنان بالای ۵۰ سال داشتند. میزان بقا در سنین زیر ۵۰ سال بیشتر بود. در مورد Diffuse astrocytoma، بیشترین فراوانی به ترتیب در مردان و زنان زیر ۵۰ سال بود. فراوانی Oligodendroglioma در مردان و زنان زیر ۵۰ سال برابر بود.

همچنین، جراحی به اضافه‌ی پرتودرمانی، در تومورهای Ependymoma و Oligodendroglioma، Diffuse astrocytoma میزان بقای ۳ ساله را افزایش داده است. جراحی به عنوان درمان اولیه در Pilocytic astrocytoma در افزایش بقای ۳ ساله مؤثر بود. در مورد تومور GBM و Anaplastic astrocytoma، جراحی به اضافه‌ی پرتودرمانی یا بدون شیمی‌درمانی به مقدار مختصری در افزایش میزان بقا نقش داشته است.

تشکر و قدردانی

این مقاله‌ی حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای مسیح رضایی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که در قالب طرح پژوهشی به تصویب شورای پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی رسید و بر این اساس، منابع مالی و اعتباری آن تأمین گردید. در پایان، از راهنمایی‌ها و مساعدت‌های جناب آقای دکتر محمدرضا مرآئی جهت راهنمایی‌های آماری و همچنین از ریاست محترم بیمارستان الزهرا (س) و مدیریت محترم بخش مدارک پزشکی این بیمارستان سپاسگزاری می‌شود. امید است این مطالعه بتواند سهمی در افزایش بقا و کیفیت زندگی افراد مبتلا به تومورهای گلیوما داشته باشد.

در Anaplastic astrocytoma، همه‌ی بیماران جراحی و پرتودرمانی شدند و بقای ۳ ساله صفر بود.

بحث

در این مطالعه، بقای ۳ ساله‌ی افراد مبتلا به GBM ۸/۷ درصد، برای افراد بالای ۵۰ سال ۳/۳۴ درصد، برای افراد زیر ۵۰ سال ۹/۱۴ درصد بود. در مطالعه‌ی Stupp و همکاران، بقای ۳ ساله ۱۶ درصد بوده است (۱۴).

بقای ۳ ساله‌ی افراد مبتلا به Anaplastic astrocytoma صفر درصد بود. در مطالعه‌ی Mukherjee و همکاران، بقای متوسط برای افراد مبتلا به Anaplastic glioma ۱۱ ماه بوده است (۱۳). این تفاوت در میزان بقا، شاید به دلیل ماهیت تهاجمی تومورهای High grade و وابستگی آن به سن بیمار است؛ به گونه‌ای که این رفتار تهاجمی در تومور GBM در سنین بالای ۵۰ سال به طور واضح بیشتر است و حتی با وجود درمان تهاجمی، پیش‌آگهی بسیار ضعیف است.

بقای ۳ ساله در Oligodendroglioma، Diffuse astrocytoma و Pilocytic astrocytoma، به ترتیب ۱۰۰، ۹۵/۲ و ۱۰۰ درصد بود. در مطالعه‌ی Ohgaki و Kleihues، میزان بقا برای Diffuse astrocytoma، Grade III oligodendroglioma و Grade II oligodendroglioma به ترتیب ۵/۶، ۱۱/۶ و ۶/۵ سال و همچنین بقای ۱۰ ساله برای Pilocytic astrocytoma، ۹۶ درصد بوده است (۹).

در این مطالعه، میزان بقای ۳ ساله برای Ependymoma، ۱۰۰ درصد بود. در مطالعه‌ی Kukreja و همکاران، بقای ۵ ساله، ۹۸/۸ درصد بوده است (۱۰).

همان‌طور که مشاهده شد، در تومورهای Diffuse astrocytoma، Oligodendroglioma و Ependymoma، جراحی و پرتودرمانی، درمان اصلی و در Pilocytic astrocytoma جراحی به عنوان درمان

References

- Mamelak AN, Jacoby DB. Targeted delivery of antitumoral therapy to glioma and other malignancies with synthetic chlorotoxin (TM-601). *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4(2): 175-86.
- Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 2012; 205(12): 613-21.
- Bauman G, Fisher B, Watling C, Cairncross JG, Macdonald D. Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1401-7.
- Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C, Zurn O, Edler L, Hartmann M, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151(11): 1359-65.
- Schomas DA, Laack NN, Brown PD. Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer* 2009; 115(17): 3969-78.
- Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, Wharam MD, Carson BS, Weingart JD, et al. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(2): 245-50.
- Andrychowski J, Taraszewska A, Czernicki Z, Jurkiewicz J, Netczuk T, Dabrowski P. Ten years observation and treatment of multifocal pilocytic astrocytoma. *Folia Neuropathol* 2009; 47(4): 362-70.
- Maiuri F, Del Basso De Caro ML, Iaconetta G, Peca C, Esposito M, de Divitiis E. Prognostic and survival-related factors in patients with well-differentiated oligodendrogliomas. *Zentralbl Neurochir* 2006; 67(4): 204-9.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on

- incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6): 479-89.
10. Kukreja S, Ambekar S, Sin AH, Nanda A. Cumulative survival analysis of patients with spinal myxopapillary ependymomas in the first 2 decades of life. *J Neurosurg Pediatr* 2014; 13(4): 400-7.
 11. Pavlicevic G, Roganovic Z. Outcome of surgical treatment of malignant astrocytoma of the brain. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60(2): 147-54. [In Serbian].
 12. Graus F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barcelo I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro Oncol* 2013; 15(6): 797-805.
 13. Mukherjee D, Sarmiento JM, Nosova K, Boakye M, Lad SP, Black KL, et al. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with anaplastic gliomas. *J Clin Neurosci* 2014; 21(5): 773-8.
 14. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459-66.

Evaluation of the 3-Year Survival Rate in Patients with all Kinds of Glioma Tumors in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2001-2010

Bahram Amin-Manour MD¹, Masih Rezaei²

Original Article

Abstract

Background: Glioma is a type of brain tumor that occurs in the brain and spinal cord and is derived from glial cells. Frequency, survival and response to therapy in these tumors are dependent on age and sex. The survival rate varies from several months to years. In the current study, 3-year survival rate in patients with all kinds of glioma tumors who were hospitalized in Alzahra hospital, Isfahan, Iran, in the years 2001-2010 were evaluated.

Methods: In the current study, the target population was the patients with all kinds of proven glioma who had resection surgery. The volume of the population was determined as all the patients with all kinds of glioma tumors in the years 2001-2010, who were operated in Alzahra hospital. The total number of patients was 490. Inclusion criteria were patient's tendency for participation in the study, the accuracy of the patient's basic information in the archive documents and lack of death at the hospital, in pre-, intra- and postoperation periods. According to these criteria, only 221 were eligible for inclusion. The information such as name, family, age, gender, tumor type, treatment type and telephone number were extracted from the list of the patients. The patients were contacted and questionnaires were completed. Microsoft Excel software was used for data analysis, so that its data were the number of people with any type of tumor, age, sex of the patients and the three-year survival rate of any tumor.

Findings: The three-year survival was 8.7% in glioblastoma multiform, 100% in diffuse astrocytoma, ependymoma and pilocytic astrocytoma, 95.2% in oligodendroglioma, and zero in anaplastic astrocytoma.

Conclusion: In this study, surgery plus radiotherapy in diffuse astrocytoma, oligodendroglioma and ependymoma increased three-year survival rate. In pilocytic astrocytoma surgery, as the first treatment, increased the three-year survival. In the case of glioblastoma multiform and anaplastic astrocytoma, surgery plus radiotherapy with or without chemotherapy briefly play role in increasing the survival rate.

Keywords: Survival rate, Glioma, Tumor, Iran

Citation: Amin-Manour B, Rezaei M. Evaluation of the 3-Year Survival Rate in Patients with all Kinds of Glioma Tumors in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2001-2010. J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2070-5

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

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

Corresponding Author: Masih Rezaei, Email: masih.rezaee2009@gmail.com

بررسی مقایسه‌ای تأثیر منیزیم سولفات و نیتروگلیسرین بر کنترل فشار خون بیماران حین و بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی به روش بی‌حسی موضعی همراه با آرام‌بخشی وریدی

دکتر مجتبی رحیمی^۱، دکتر کامران منتظری^۱، لیلا کمالی^۲، دکتر داریوش مرادی^۳، دکتر خسرو نقیبی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیشتر بیماران کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت، افراد میان‌سال و مسن‌تر هستند و شیوع بالای پرفشاری خون، بر اهمیت کنترل آن تأکید می‌نماید. در این مطالعه، سولفات منیزیم به عنوان دارویی مؤثر در کنترل فشار خون، در مقایسه با داروی نیتروگلیسرین و دارونما بررسی شد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی، ۱۰۵ بیمار کاندیدای جراحی کاتاراکت، به روش بی‌حسی موضعی و از طریق آرام‌بخشی (میدازولام ۰/۰۳-۰/۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم و فنتانیل ۱-۲ میکروگرم بر کیلوگرم) و بی‌حسی موضعی (قطره‌ای تتراکائین چشمی)، در سه گروه ۳۵ نفری شامل گروه سولفات منیزیم (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۵ دقیقه و سپس تزریق مداوم ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دقیقه)، گروه نیتروگلیسرین (۱ میکروگرم بر کیلوگرم در ۵ دقیقه و سپس تزریق مداوم ۰/۰۵ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه) و گروه دارونما (محلول دکستروز ۵ درصد با حجم و زمان تزریق مشابه) تقسیم شدند و پارامترهای همودینامیک در حین عمل، ریکاوری و بخش بررسی گردید.

یافته‌ها: میانگین فشار دیاستول در بین سه گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۴۹۰$). میانگین فشار خون سیستول و متوسط شریانی حین عمل، از دقیقه ۳۰ و سپس در دقیقه ۱۵ و ۳۰ در ریکاوری، همچنین زمان ورود و خروج بیماران از بخش در دو گروه سولفات منیزیم و نیتروگلیسرین از میزان کمتری نسبت به گروه دارونما برخوردار بود ($P = ۰/۰۱۹$)؛ اما اختلاف بین دو گروه S و نیتروگلیسرین معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۶۰$). میانگین تعداد ضربان قلب در هیچ یک از زمان‌های بررسی‌شده، در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۱۷۰$). میانگین شدت درد در ریکاوری در سه گروه نیتروگلیسرین ($۱/۲۶ \pm ۱/۴۰$)، سولفات منیزیم ($۱/۲۲ \pm ۱/۰۳$) و دارونما ($۱/۴۰ \pm ۰/۹۸$) تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۳۱۰$). میانگین شدت درد در بخش نیز در سه گروه پیش‌گفته به ترتیب $۱/۲ \pm ۱/۲۶$ ، $۱/۴۰ \pm ۰/۹۸$ و $۱/۲۶ \pm ۱/۴۰$ بود و تفاوت معنی‌دار بین سه گروه وجود نداشت ($P = ۰/۴۶۰$).

نتیجه‌گیری: استفاده از سولفات منیزیم همانند نیتروگلیسرین در بیماران مبتلا به فشار خون بالا، حین و به خصوص پس از عمل جراحی کاتاراکت تحت بی‌حسی موضعی و آرام‌بخشی، مؤثر است، اما تأثیر معنی‌داری در درد پس از عمل ندارد.

واژگان کلیدی: سولفات منیزیم، نیتروگلیسرین، فیکوامولسیفیکاسیون، فشار خون بالا

ارجاع: رحیمی مجتبی، منتظری کامران، کمالی لیلا، مرادی داریوش، نقیبی خسرو. بررسی مقایسه‌ای تأثیر منیزیم سولفات و نیتروگلیسرین بر کنترل فشار خون بیماران حین و بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی به روش بی‌حسی موضعی همراه با آرام‌بخشی وریدی. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۰۸۳-۲۰۷۶

مقدمه

در حال حاضر، حدود سی میلیون نفر نابینا در دنیا وجود دارد که در ۵۰ درصد آن‌ها کاتاراکت، علت نابینایی است (۱). این موضوع، اهمیت درمان صحیح و به موقع کاتاراکت را بیان می‌کند. تنها درمان کاتاراکت، جراحی است و به همین علت، یکی از شایع‌ترین اعمال

جراحی در حیطه‌ی چشم پزشکی، عمل فیکو امولسیفیکاسیون برای کاتاراکت می‌باشد. این عمل، اغلب به صورت سرپایی (بدون نیاز به بستری قبلی) و با بی‌حسی موضعی (قطره‌ای تتراکائین) توأم با آرام‌بخشی وریدی انجام می‌پذیرد (۲).

اگر چه این عمل یک جراحی کم‌خطر است، اما به دلیل بالا

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

۳- استادیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

پرفشاری خون حین و بعد از عمل جراحی کاتاراکت تحت بیهوشی به روش بی‌حسی موضعی و آرام‌بخشی وریدی و مقایسه آن با گروه شاهد به انجام رسید.

روش‌ها

این کارآزمایی بالینی در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در مرکز آموزشی-درمانی فیض اصفهان به انجام رسید. مجوز کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه و رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران دریافت گردید. ۱۰۵ بیمار در سطح اطمینان ۹۵ درصد ($Z1-a/2 = 1/96$)، ($S = 1/17$)، ($d = 0/8$) و توان آزمون ۸۰ درصد ($Z1-b = 0/84$) کاندیدای عمل جراحی کاتاراکت به روش فیکوولسیفیکاسیون تحت آرام‌بخشی وریدی و بی‌حسی موضعی، که فشار خون زمان ویزیت بیهوشی قبل از عمل آن‌ها بین ۱۸۰/۱۱۰-۱۴۰/۸۰ میلی‌مترجیوه بود و موارد منع مصرف منیزیم سولفات (نارسایی کلیه، آریتمی قلبی و بلوک قلبی، میاستنی Grave و ...)، نیتروگلیسرین و لابتالول را نداشتند، وارد مطالعه شدند.

همچنین مقرر گردید در صورت عدم امکان اندازه‌گیری متغیرها تا پایان مداخله به علل مختلف، تغییر روش بیهوشی به بیهوشی عمومی، عدم امکان تداوم مداخلات تا پایان عمل، بروز عوارضی مثل بلوک قلبی و ...، که ادامه‌ی مداخله را ممنوع و یا محدود نماید، بیمار از مطالعه خارج گردد.

کلیه‌ی بیماران به روش تصادفی‌سازی ساده در سه گروه ۳۵ نفری تقسیم شدند. در گروه سولفات منیزیم با دز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۵ دقیقه، تزریق محلول ۲۰ درصد سولفات منیزیم (انستیتو پاستور، ایران) و سپس تزریق آهسته با دز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم در دقیقه تا پایان عمل جراحی ادامه یافت. در گروه نیتروگلیسرین (کاسپین، ایران) دز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم در ۵ دقیقه تجویز شد و با ۰/۰۵ میکروگرم بر کیلوگرم در دقیقه به صورت تزریق آهسته ادامه یافت. گروه شاهد به عنوان دارونما، از محلول دکستروز ۵ درصد (شرکت JPPC، ایران) با حجم مساوی و زمان مشابه تزریق شد.

در همه‌ی گروه‌ها، روش بیهوشی یکسان و به صورت آرام‌بخشی وریدی (میدازولام ۲-۱ میلی‌گرم) و داروی مخدر فتانیل (۲-۱ میکروگرم بر کیلوگرم) به همراه بی‌حسی موضعی با قطره‌ی تراکائین بود.

پارامترهای همودینامیک بیماران در طی عمل، قبل، حین و پس از عمل اندازه‌گیری شد و در صورت بروز فشار خون بالاتر از ۱۶۰/۹۵ میلی‌مترجیوه و در صورت تداوم بیش از ۵ دقیقه، از داروی لابتالول (۵ میلی‌گرم وریدی در طی ۵ دقیقه) استفاده شد. همچنین، در صورت داشتن درد ناحیه‌ی عمل ($VAS > 4$) یا در ریکآوری داروی پتیدین ۰/۵ میلی‌گرم

بودن سن بیماران و وجود بیماری‌های همراه به خصوص فشار خون بالا و دیابت در این بیماران، بررسی‌های معمول قبل از عمل جراحی لازم است و در افراد مبتلا به پرفشاری خون، باید فشارخون به نحو مطلوب کنترل شود (۳)؛ چرا که فشار خون بالا، می‌تواند باعث عوارض جدی قلبی-عروقی، عصبی و یا حتی چشمی (انفارکتوس قلبی یا مغزی و ...) شود (۳).

از طرفی، شیوع پرفشاری خون در افراد مبتلا به کاتاراکت، که اغلب افراد با سن بالای ۴۰ سال هستند، بیشتر است (۴) و بر اهمیت توجه به کنترل فشار خون در این بیماران تأکید می‌نماید.

سولفات منیزیم، دارویی با اثر آرام‌بخشی و ضد فشار خون می‌باشد و استفاده از آن با سایر داروهای ضد درد باعث افزایش اثرات آن‌ها می‌شود. از این رو، این دارو می‌تواند در طی عمل جراحی، با چند منظور (اثرات ضد فشار خون، آرام‌بخشی و کاهش درد) استفاده شود که این نکته، می‌تواند باعث کاهش میزان سایر داروهای آرام‌بخش و ضد درد شود (۶-۵) و در کاهش عوارض آن‌ها و نیز کاهش هزینه‌های بیمار و سیستم درمانی اثرگذار می‌باشد. به علاوه، سولفات منیزیم به دلیل نیمه‌ی عمر بالا، می‌تواند در مرحله‌ی بعد از عمل جراحی نیز همچنان اثرگذار باشد (۷).

سولفات منیزیم با ایجاد تغییرات یونی بر عضلات صاف عروق اثر می‌گذارد و باعث گشادی عروق و کاهش فشار خون می‌گردد؛ به طوری که به صورت گسترده در درمان فشار خون دوران بارداری استفاده می‌شود. همچنین، سولفات منیزیم به عنوان یک یون تثبیت کننده در اصلاح آریتمی‌های قلبی، پیش‌گیری از تشنج در پره‌اکلامپسی و اکلامپسی، زایمان زودرس، آسم، آرام‌بخشی و مکمل غذایی در تغذیه‌ی وریدی، کاهش ادم مغزی و ... کاربرد دارد (۸).

نیتروگلیسرین، داروی شناخته شده‌ی کاهشدهنده‌ی فشار خون از طریق گشادی عروق است که در پیش‌گیری و درمان آنژین صدری و درمان نارسایی بطن چپ و به صورت وریدی در اعمال جراحی برای کنترل فشار خون سیستمیک و ریوی استفاده می‌شود (۹). در مطالعه‌ی Nastou و همکاران، از این دارو برای پیش‌گیری از تغییرات فشار خون در اعمال جراحی چشم استفاده شده که نتیجه‌ی مثبتی داشته است (۱۰).

از سوی دیگر، van den Berg و همکاران در مطالعه‌ی دیگری که به روش بیهوشی عمومی بود، تأثیر سولفات منیزیم را در مهار تغییرات همودینامیک ناشی از لارنگوسکوپ‌ی و لوله‌گذاری و همچنین در خروج لوله‌ی تراشه در انتهای عمل جراحی منفی دانسته‌اند (۱۱). از این رو، با توجه به مطالب پیش‌گفته و محدود بودن مطالعات داخلی انجام شده در این زمینه، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر سولفات منیزیم و نیتروگلیسرین بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به

پایین‌تری نسبت به گروه شاهد داشتند؛ اختلاف بین دو گروه نیتروگلیسیرین و سولفات منیزیم معنی‌دار نبود. در عین حال، بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، تغییرات فشار خون سیستمول در طی مطالعه در سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = 0/060$).

در هیچ یک از زمان‌های بررسی، میانگین فشار دیاستول در بین سه گروه تفاوت معنی‌دار نداشت و بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، روند تغییرات فشار خون دیاستول نیز در بین سه گروه متفاوت نبود ($P = 0/490$) (شکل ۲).

بررسی فشار متوسط شریانی از شروع عمل تا دقیقه‌ی ۲۰، بیان‌گر عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین سه گروه بود؛ اما در ۳۰ دقیقه بعد از شروع عمل و در زمان ریکاوری و همچنین در هنگام ورود و خروج بیماران از ریکاوری، گروه شاهد به طور معنی‌داری از فشار متوسط بالاتری برخوردار بودند، اما اختلاف بین دو گروه نیتروگلیسیرین و سولفات منیزیم معنی‌دار نبود. انجام Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که روند تغییرات فشار متوسط شریانی در طی مدت مطالعه در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار داشته است ($P = 0/019$) (شکل ۳).

با توجه به شکل ۴، بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین ضربان قلب در هیچ یک از زمان‌های بررسی شده، در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. از طرف دیگر، آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که تغییرات ضربان قلب در طی مدت مطالعه در بین سه گروه، تفاوت معنی‌دار نداشته است ($P = 0/170$).

در طی عمل جراحی، ۹ بیمار لاپتالول دریافت کردند که ۴ نفر از گروه نیتروگلیسیرین، ۱ نفر از گروه دارونما و ۴ نفر از گروه سولفات منیزیم بودند (به ترتیب ۱۱/۴، ۲/۹ و ۱۱/۴ درصد)، اما بر حسب آزمون Fisher's exact، دریافت لاپتالول در سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = 0/390$). دوز لاپتالول دریافتی در تمامی بیماران، ۵ میلی‌گرم بود.

بر کیلوگرم تزریق و هر ۳۰ دقیقه در صورت نیاز تکرار می‌شد. تعداد داروهای ضد فشار خون مصرفی بیماران ثبت و فشار خون و نبض بیماران در زمان‌های ۰، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ دقیقه حین عمل جراحی و بعد از عمل در زمان‌های ۰، ۱۵ و ۳۰ دقیقه در ریکاوری و در زمان‌های ورود و ترخیص از بخش بررسی و ثبت گردید. میزان مصرف داروی ضد درد (پتیدین) بر اساس $VAS > 4$ ، داروی آرام‌بخشی (تیوپنتال سدیم) بر اساس سنجه‌ی $Ramsay = 3$ و لاپتالول در گروه‌های مورد مطالعه نیز تعیین و ثبت گردید. طول عمل جراحی و ریکاوری بر اساس $Original Aldrete score > 9$ در دقیقه اندازه‌گیری و ثبت شد. رضایت‌سنجی از جراح و بیمار در خاتمه‌ی عمل بر اساس پرسش‌نامه‌ی تنظیمی، انجام شد. در پایان، اطلاعات به دست آمده از مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های t ، χ^2 و Repeated measures ANOVA، One-way ANOVA، ANCOVA، Kruskal-Wallis و Fisher's exact تجزیه و تحلیل شد.

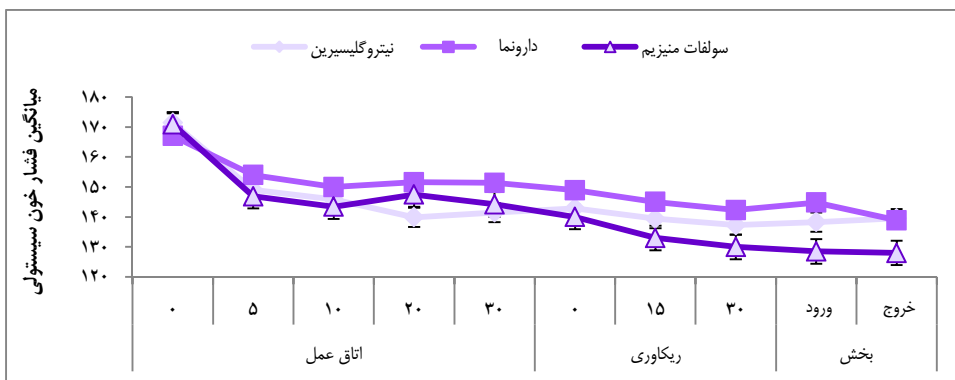
یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۵ بیمار در سه گروه ۳۵ نفره توزیع شدند. در جدول ۱، مشخصات دموگرافیک و عمومی بیماران ۳ گروه آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین سن سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P > 0/050$). همچنین، بر حسب آزمون χ^2 ، توزیع جنس و مصرف داروی ضد فشار خون در سه گروه مورد مطالعه متفاوت نبود.

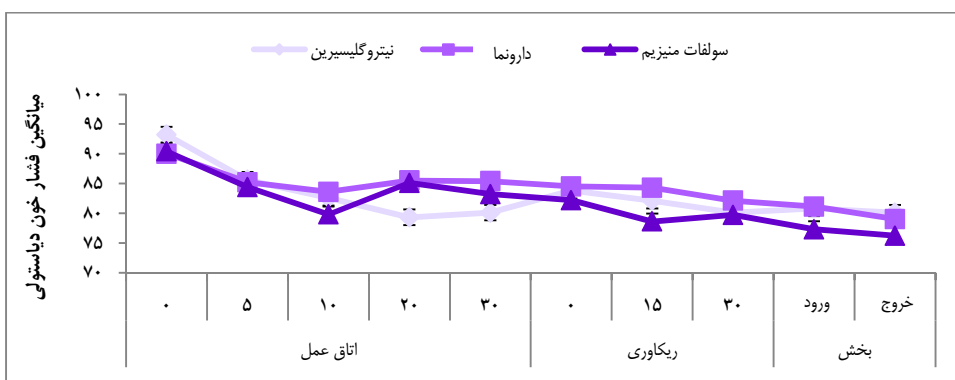
با توجه به شکل ۱ و بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین فشار خون سیستمول در حین عمل و در ابتدای ورود بیماران به ریکاوری اختلاف معنی‌دار نداشت؛ اما در دقایق ۱۵ و ۳۰ ریکاوری و در زمان ورود و خروج بیماران از بخش، دو گروه نیتروگلیسیرین و سولفات منیزیم با اختلاف معنی‌داری فشار خون

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در سه گروه

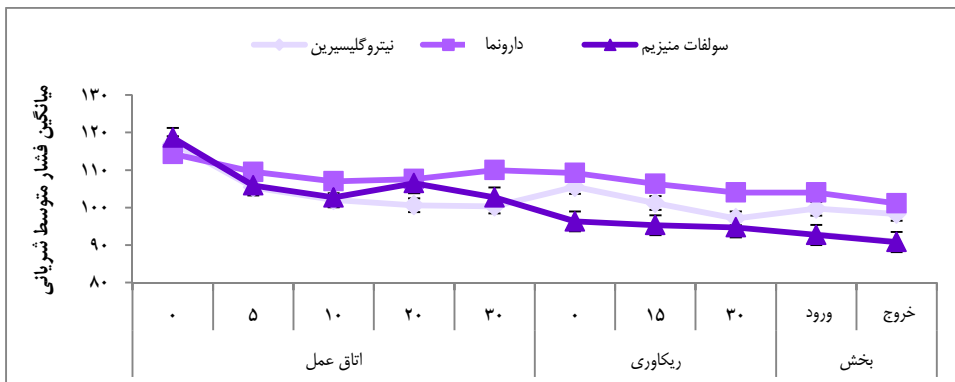
| متغیر | گروه | نیتروگلیسیرین | دارونما | سولفات منیزیم | مقدار P |
|--------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|---------|
| میانگین سن (سال) | | ۶۵/۴ ± ۱۰/۳ | ۶۶/۳ ± ۱۰/۸ | ۶۶/۴ ± ۱۲/۰ | ۰/۹۲ |
| جنس | مرد | ۱۲ (۳۴/۳) | ۲۰ (۵۷/۱) | ۱۱ (۳۱/۴) | ۰/۰۶ |
| | زن | ۲۳ (۶۵/۷) | ۱۵ (۴۲/۹) | ۲۴ (۶۸/۶) | |
| مصرف داروی ضد فشار | خیر | ۱۵ (۴۲/۹) | ۲۰ (۵۷/۱) | ۱۴ (۴۰/۰) | ۰/۶۲ |
| | ۱ قلم و بیشتر | ۸ (۲۲/۹) | ۶ (۱۷/۱) | ۷ (۲۰/۰) | |
| | ۲ قلم و بیشتر | ۱۲ (۳۴/۳) | ۹ (۲۵/۷) | ۱۴ (۴۰/۰) | |



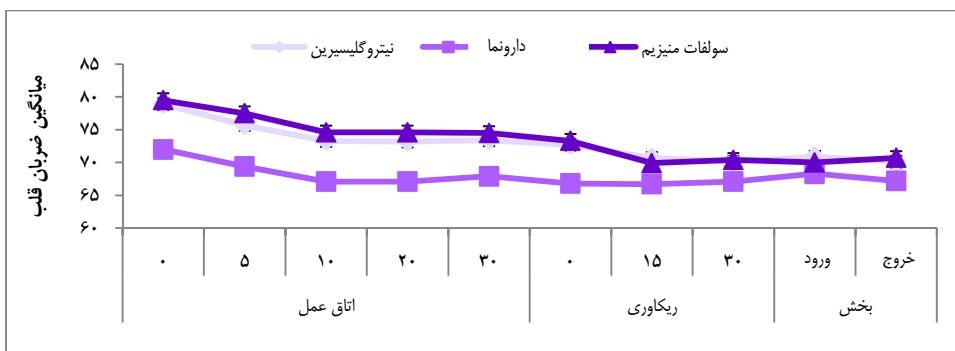
شکل ۱. میانگین فشار خون سیستول از بدو شروع عمل تا زمان خروج بیمار در سه گروه



شکل ۲. میانگین فشار خون دیاستول از بدو شروع عمل تا زمان خروج بیمار در سه گروه



شکل ۳. میانگین فشار خون متوسط شریانی از بدو شروع عمل تا زمان خروج بیمار در سه گروه



شکل ۴. میانگین ضربان قلب از بدو شروع عمل تا زمان خروج بیمار در سه گروه

جدول ۲. توزیع فراوانی رضایتمندی بیماران سه گروه

| عنوان | گروه | نیتروگلیسرین | دارونما | سولفات منیزیم | مقدار P |
|-----------------|---------------|--------------|-----------|---------------|---------|
| رضایتمندی جراح | کاملاً راضی | ۷ (۲۰/۰) | ۱۲ (۳۴/۳) | ۱۴ (۴۰/۰) | ۰/۲۷ |
| | راضی | ۲۲ (۶۲/۹) | ۱۹ (۵۴/۳) | ۱۶ (۴۵/۷) | |
| | ناراضی | ۶ (۱۷/۱) | ۴ (۱۱/۴) | ۴ (۱۱/۴) | |
| | کاملاً ناراضی | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۱ (۲/۹) | |
| رضایتمندی بیمار | کاملاً راضی | ۹ (۲۵/۷) | ۸ (۲۲/۹) | ۱۵ (۴۲/۹) | ۰/۲۷ |
| | راضی | ۲۲ (۶۲/۹) | ۲۲ (۶۲/۹) | ۱۶ (۴۵/۷) | |
| | ناراضی | ۴ (۱۱/۴) | ۵ (۱۴/۳) | ۳ (۸/۶) | |
| | کاملاً ناراضی | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۱ (۲/۹) | |

بیماران دریافت کننده‌ی نیتروگلیسرین و سولفات منیزیم در مقایسه با گروه دارونما، از فشار خون پایین‌تری برخوردار بودند و به ویژه تغییرات فشار متوسط شریانی، در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار داشت؛ اما روند تغییرات ضربان قلب در بین سه گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. در هیچ یک از پارامترهای همودینامیک، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه سولفات منیزیم و نیتروگلیسرین وجود نداشت. همچنین، موردی از افت فشار خون در هیچ یک از بیماران سه گروه مشاهده نشد.

دیگر متغیرهای بررسی شده در مطالعه از جمله شدت درد در ریکاوری و بخش و همچنین میزان دریافت لابتالول و رضایتمندی جراح و بیمار نیز در بین سه گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. از این رو، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که هر دو داروی سولفات منیزیم و نیتروگلیسرین، دارای اثرات مفید در کاهش فشار خون بیماران در حین و پس از عمل جراحی کاتاراکت بوده‌اند.

در خصوص تأثیر سولفات منیزیم در کنترل همودینامیک بیماران در طی مدت عمل و همچنین عوارض بعد از عمل، مطالعات متعددی انجام گرفته است که اغلب مؤید تأثیر مثبت این دارو بوده‌اند. به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Kizilirmak و همکاران، استفاده از ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفات منیزیم منجر به کاهش شدت درد و لرز بعد از عمل شده است و بیماران در حین عمل از ثبات همودینامیک مطلوبی برخوردار بوده‌اند (۱۲).

در مطالعه‌ای دیگر، Gozdemir و همکاران به بررسی اثر پیش‌گیرانه‌ی سولفات منیزیم بر لرز پس از عمل TURP (Transurethral resection of the prostate) در بیماران تحت بی‌حسی نخاعی پرداختند. در این مطالعه، یک گروه از بیماران ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفات منیزیم از طریق پمپ طی ۳۰ دقیقه و گروه دیگر، به همان حجم نرمال سالین دریافت کردند که عوارض بعد از عمل همچون لرز و درد، در گروه سولفات منیزیم به طور

بر اساس معیار VAS، میانگین شدت درد در ریکاوری در سه گروه نیتروگلیسرین، دارونما و سولفات منیزیم به ترتیب $1/26 \pm 1/40$ ، $1/40 \pm 0/98$ و $1/22 \pm 1/03$ بود و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P = 0/310$). میانگین شدت درد در بخش نیز در این سه گروه، به ترتیب $1/20 \pm 1/26$ ، $1/98 \pm 1/40$ و $1/26 \pm 1/06$ بود و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت ($P = 0/460$).

در جدول ۲، توزیع فراوانی رضایتمندی بیمار و جراح به تفکیک سه گروه مورد مطالعه آمده است. بر حسب این جدول، در سه گروه نیتروگلیسرین، دارونما و سولفات منیزیم به ترتیب در $34/3$ ، $20/0$ و $40/0$ درصد موارد رضایتمندی جراح وجود داشت و طبق آزمون Kruskal-Wallis اختلاف معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت ($P = 0/270$). رضایتمندی کامل بیماران این سه گروه، به ترتیب $25/7$ ، $22/9$ و $42/9$ درصد بود و طبق آزمون Kruskal-Wallis، تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P = 0/270$).

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر پیش‌گیرانه‌ی تزریقی وریدی سولفات منیزیم و نیتروگلیسرین بر کنترل فشار خون بیماران مبتلا به پرفشاری خون در طی عمل جراحی کاتاراکت به روش بی‌حسی موضعی بود.

در این مطالعه، سه گروه ۳۵ نفره از بیماران تحت عمل کاتاراکت مورد مطالعه قرار گرفتند. سه گروه دریافت کننده‌ی سولفات منیزیم، نیتروگلیسرین و دارونما، از نظر متغیرهای دموگرافیک و پایه شامل سن، جنس و تعداد داروهای ضد فشار خون مصرفی تفاوت معنی‌دار نداشتند و بر حسب آزمون ANCOVA، این متغیرها دارای تأثیر مخدوش کننده در مطالعه نبودند. از این رو، نتایج به دست آمده به احتمال زیاد، مربوط به تأثیر نوع داروی استفاده شده در بیماران بوده است.

بررسی پارامترهای همودینامیک در طی مدت عمل، نشان داد

انتهای عمل جراحی بررسی شد که در این مطالعه نیز تأثیر نامطلوبی از سولفات منیزیم دیده نشد (۱۱).

از این رو، با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه و مقایسه‌ی آن با دیگر مطالعات، گروه‌های استفاده کننده از سولفات منیزیم و نیتروگلیسیرین در اعمال جراحی کاتاراکت تحت بی‌حسی موضعی، از کاهش فشار خون در دقیقه‌ی ۳۰ حین عمل، در ریکاوری و بخش برخوردار بوده‌اند و با توجه به عوارض ناشی از فشار خون بالا در کلیه‌ی اعمال جراحی، به ویژه جراحی کاتاراکت و از طرف دیگر در دسترس بودن سولفات منیزیم و نیتروگلیسیرین و قیمت مناسب آن و همچنین عدم تأثیر سوء این داروها بر همودینامیک بیماران، مصرف آن به منظور تخفیف فشار خون در ریکاوری و بخش در بیماران مبتلا به پرفشاری خون که تحت عمل جراحی کاتاراکت قرار می‌گیرند، مناسب است.

در ضمن، این مطالعه نشان داد که سولفات منیزیم به اندازه‌ی نیتروگلیسیرین در کنترل فشار خون در ریکاوری و بخش مؤثر است؛ بنا بر این، در مواردی که هر گونه محدودیتی در مصرف نیتروگلیسیرین وجود داشته باشد، می‌توان از سولفات منیزیم استفاده نمود. در عین حال، انجام مطالعات بیشتر و با جامعه‌ی آماری بالاتر در زمینه‌ی اثرات استفاده از سولفات منیزیم و نیتروگلیسیرین در بیماران مبتلا به پرفشاری خون، تحت اعمال جراحی مختلف توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۳۹۱۲ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. نویسندگان مقاله از همکاری‌های بی‌دریغ ایشان و همچنین پرسنل اتاق عمل و جراحان چشم بیمارستان فیض که ما را در این پژوهش یاری نمودند، تشکر می‌نمایند.

معنی‌دار کمتر بود و با وجود بالاتر بودن میزان سولفات منیزیم مصرفی در این مطالعه، تأثیر سوئی بر همودینامیک بیمار و افت فشار بیماران مشاهده نشده است (۱۳).

در مطالعات Lenhardt و همکاران (۱۴) و نیز De Witte و Sessler (۱۵) نیز نتایج مشابهی از کاربرد سولفات منیزیم در پیش‌گیری از عوارض بعد از عمل، در اعمال جراحی سزارین به دست آمده است. همچنین، مطالعات دیگر نیز حاکی از مؤثر بودن سولفات منیزیم بر کاهش عوارض بعد از اعمال جراحی تحت بیهوشی عمومی بوده‌اند. بدون این که آثار سوئی از این دارو بر همودینامیک بیماران مشاهده گردد.

در مطالعه‌ی Steinlechner و همکاران، استفاده از سولفات منیزیم به عنوان پیش دارو در بیماران تحت اعمال جراحی قلبی، با کاهش لرز و درد بعد از عمل همراه بوده و موردی از افت فشار خون و دیگر اختلالات همودینامیکی در بیماران مشاهده نشده است (۱۶). در مطالعه‌ی Seyhan و همکاران، دزهای مختلف سولفات منیزیم در اعمال جراحی ژنیکولوژی، تأثیر سوئی بر همودینامیک بیماران نداشته است، اما میزان مصرف مخدر و شدت درد و لرز در گروه شاهد، بیشتر از بیماران دریافت کننده‌ی سولفات منیزیم بوده است (۱۷).

در خصوص تأثیر استفاده از نیتروگلیسیرین بر همودینامیک بیماران تحت اعمال جراحی تا کنون مطالعات زیادی انجام نشده است. در این خصوص، در مطالعه‌ی Nastou و همکاران از این دارو برای پیش‌گیری از تغییرات فشار خون در اعمال جراحی چشم استفاده شده است؛ بیماران دریافت کننده‌ی نیتروگلیسیرین از فشار خون پایین‌تر و ثبات همودینامیک مطلوب‌تری نسبت به گروه شاهد داشته‌اند (۱۰). از سوی دیگر، در مطالعه‌ی van den Berg و همکاران، تأثیر سولفات منیزیم در مهار تغییرات همودینامیک ناشی از لارنگوسکوپ‌ی و لوله‌گذاری و همچنین در خروج لوله‌ی تراشه در

References

- Jacobs DS, Trobe J, Park L. Cataract in adults. UpToDate 2011; 19.3. [Online]. [cited 2015 Dec 15]; Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/cataract-in-adults>
- Birnbach DJ, Ingrid M. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009. p. 2215, 2219.
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Keenan TD. Risk of selected eye diseases in people admitted to hospital for hypertension or diabetes mellitus: record linkage studies. Br J Ophthalmol 2012; 96(6): 872-6.
- Yu X, Lyu D, Dong X, He J, Yao K. Hypertension and risk of cataract: a meta-analysis. PLoS One 2014; 9(12): e114012.
- Soave PM, Conti G, Costa R, Arcangeli A. Magnesium and anaesthesia. Curr Drug Targets 2009; 10(8): 734-43.
- Muir KW. New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. Magnes Res 1998; 11(1): 43-56.
- Staff PDR. Drug Information for the health care professional (USP DI: v.1). 27th ed. Montvale, NJ: Micromedex Thomson Healthcare; 2007. p. 1877-9.
- Muir KW. New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts. Magnes Res 1998; 11(1): 43-56.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH pocket guide to chemical hazards

- [Online]. [cited 2015 Feb 13]; Available from: URL: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0049.html>
10. Nastou H, Sarros G, Nastos A, Sarrou V, Anastassopoulou J. Prophylactic effects of intravenous magnesium on hypertensive emergencies after cataract surgery. A new contribution to the pharmacological use of magnesium in anaesthesiology. *Magnes Res* 1995; 8(3): 271-6.
 11. van den Berg AA, Savva D, Honjol NM. Attenuation of the haemodynamic responses to noxious stimuli in patients undergoing cataract surgery. A comparison of magnesium sulphate, esmolol, lignocaine, nitroglycerine and placebo given i.v. with induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14(2): 134-47.
 12. Kizilirmak S, Karakas SE, Akca O, Ozkan T, Yavru A, Pembeci K, et al. Magnesium sulfate stops postanesthetic shivering. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 813: 799-806.
 13. Gozdemir M, Usta B, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Karatas OF. Magnesium sulfate infusion prevents shivering during transurethral prostatectomy with spinal anesthesia: a randomized, double-blinded, controlled study. *J Clin Anesth* 2010; 22(3): 184-9.
 14. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* 1997; 87(6): 1318-23.
 15. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002; 96(2): 467-84.
 16. Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B, Grubhofer G, Weigl M, Schiferer A, et al. Magnesium moderately decreases remifentanyl dosage required for pain management after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(4): 444-9.
 17. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96(2): 247-52.

Comparing the Effects of Magnesium Sulfate and Nitroglycerin on the Control of Hypertension during and after Cataract Surgery under Local Anesthesia and Intravenous Sedation

Mojtaba Rahimi MD¹, Kamran Montazeri MD¹, Leyla Kamali²,
Daryoush Moradi MD³, Khosrou Naghibi MD¹

Original Article

Abstract

Background: Most of the patients undergoing cataract surgery are middle-aged and older ones, accompanying high prevalence of hypertension that needs control. We compared antihypertensive effects of magnesium sulfate, as an effective drug in blood pressure control with that's of nitroglycerine and placebo.

Methods: 105 patients were allocated with simple randomization in 3 groups of 35; group 1 received stat infusion of magnesium sulfate with a dose of 30 mg/kg during 5 minutes which continued with the dose of 1 mg/kg/minute until the end of surgery; group 2 received stat infusion of nitroglycerin with the dose of 1 µg/kg during 5 minutes which continued with the dose of 0.05 µg/kg/minute; and group 3 received the solution of dextrose 5% as placebo infused with the same volume and the same infusion rate. All the groups received intravenous (IV) sedation using midazolam 0.02-0.03 mg/kg and fentanyl 1-2 µg/kg with eye drop local anesthetic tetracaine 0.5% and undergone phacoemulsification cataract surgery. Hemodynamic parameters during operation, in recovery and at the ward entrance and exit time were recorded.

Findings: There was no significant difference between the mean diastolic blood pressure among all the groups ($P = 0.49$). The mean systolic and mean arterial (MAP) blood pressures during the operation at the 30th minute, and then at 15th and 30th minutes in recovery and also at the ward entry and exit time, had lower amounts in magnesium sulfate and nitroglycerin groups compared to placebo group ($P = 0.019$). But, there was no significant difference between the magnesium sulfate and nitroglycerin groups ($P = 0.060$). The mean heart rate was not significantly different at any of the studied times among 3 groups ($P = 0.170$).

Conclusion: The usage of magnesium sulfate in patients with hypertension is effective during and especially after phacoemulsification surgery cataract under local anesthesia just like nitroglycerine; but has no significant effect on the postoperative pain.

Keywords: Magnesium sulfate, Nitroglycerine, Phacoemulsification, Hypertension

Citation: Rahimi M, Montazeri K, Kamali L, Moradi M, Naghibi Kh. **Comparing the Effects of Magnesium Sulfate and Nitroglycerin on the Control of Hypertension during and after Cataract Surgery under Local Anesthesia and Intravenous Sedation.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2076-83

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
3- Assistant Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Khosrou Naghibi MD, Email: naghibi@med.mui.ac.ir

ساخت و ارزیابی سازگاری سلولی و زیست‌تخریب پذیری برون‌تن کامپوزیت PGS/CaTiO₃ برای کاربرد به

عنوان Conduit عصبی

رضا ناصر^۱، دکتر انوشه زرگر خرازی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Poly(glycerol sebacate) (PGS) پلیمری زیستی و نوین برای کاربردهای زیست‌پزشکی با سازگاری زیستی بالا و خواص مکانیکی نزدیک به بافت‌های نرم بدن و همچنین قابلیت تنظیم خواص در حین ساخت می‌باشد؛ اما این پلیمر، به تخریب زیستی به نسبت سریعی دچار می‌شود که به طور معمول، از نرخ بازسازی اعصاب محیطی بالاتر است و برای کاربرد به عنوان Conduit عصبی نیاز به بهبود خواص تخریبی دارد.

روش‌ها: ابتدا، پیش‌پلیمر PGS سنتز و سپس معادل ۵ درصد وزنی آن سرامیک کلسیم تیتانات (CaTiO₃) که سازگاری زیستی بالایی دارد، به آن اضافه شد و مخلوط حاصل تحت عملیات پخت قرار گرفت تا استحکام آن افزایش یابد. بیوکامپوزیت حاصل، مورد تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی، طیف‌سنجی تبدیل Fourier فرسوخ (FTIR یا Fourier transform infrared spectroscopy)، آزمون تخریب زیستی برون‌تن و ارزیابی سمیت سلولی با سلول L۹۲۹ قرار گرفت.

یافته‌ها: در نهایت، کامپوزیتی با توزیع ذرات بالا به دست آمد که آزمون تبدیل Fourier فرسوخ از ایجاد پیوندی شیمیایی بین دو پیش‌ساز آن حکایت داشت. زمان تخریب زیستی برون‌تن، ۲۳ درصد کاهش در افت وزن دوره‌ی ۶۰ روزه‌ی تخریب کامپوزیت نسبت به پلیمر خالص را نشان داد. نتایج کشت سلول، زیستایی بالای ۹۰ درصد پس از ۵ روز کشت برای این کامپوزیت نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نرخ تخریب زیستی، وزن مولکولی و سازگاری سلولی، می‌توان این کامپوزیت را برای کاربرد Conduit عصبی مورد ارزیابی‌های بیشتری قرار داد.

واژگان کلیدی: Poly(glycerol sebacate)، کامپوزیت زیستی، کلسیم تیتانات

ارجاع: ناصر رضا، زرگر خرازی انوشه. ساخت و ارزیابی سازگاری سلولی و زیست‌تخریب پذیری برون‌تن کامپوزیت PGS/CaTiO₃ برای

کاربرد به عنوان Conduit عصبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۰۹۱-۲۰۸۴

مقدمه

در آسیب‌های به نسبت بلندتر، اصلاح مستقیم عصب (شامل بخیه زدن دو انتهای رشته) مطرح می‌شود؛ اما این روش تا جایی کاربرد دارد که طول شکاف در حدی باشد که دو انتهای رشته را تحت تنش بالایی قرار ندهد؛ تعداد بخیه‌ها نیز به شدت محدود است و دو رشته باید به طور کامل جهت یافته قرار گیرند. این محدودیت‌ها در عمل این روش را به اصلاح شکاف‌هایی با طول کمتر از ۵ mm محدود می‌کند (۵).

همچنان که طول ضایعه افزایش می‌یابد، استفاده از Autograft برای ترمیم مطرح می‌شود. استفاده از اتوگرافت محدود به شکاف‌هایی با طول کمتر از ۵۰ mm می‌باشد و در حال حاضر، به نسبت بهترین نتایج درمانی برای بازسازی را به همراه دارد. در این رویکرد، از اعصابی

آسیب‌های اعصاب محیطی، سالیانه حدود یک میلیون نفر در سراسر جهان را دچار مشکل می‌کند. این آسیب‌ها می‌توانند موجب کاهش عملکرد حرکتی و کاهش دریافت حسی گردند. آسیب در اعصاب محیطی در هر دو جوامع صنعتی و در حال توسعه دیده می‌شود و می‌تواند در اثر قطع رشته‌ی عصبی طی یک حادثه، سوختگی با درجات مختلف و یا مشکلات نورودژنراتیو (Neurodegenerative) ایجاد شود (۱-۲). در شکاف‌های با فواصل به نسبت کوتاه، امکان بازسازی خود به خودی وجود دارد. در حالی که با دراز شدن طول شکاف، اصلاحات ریز جراحی برای ترمیم عصب به شکل جدی‌تری مطرح می‌شوند (۳-۴).

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

۲- استادیار، گروه بیومتریال، مهندسی بافت و نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: anosh_zargar@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر انوشه زرگر خرازی

PLLA, [Poly (L-lactic Co glycolic acid)] PLGA (Polylactic acid), PCL (Polycaprolactone) و پلی-پورتان، برای ساخت Conduitها به کار رفته اند. در اکثر موارد کلینیک، بازسازی تار عصبی با بازتوانی عصبی در حد درمان با اتوگرافت حاصل نشده است. مهم ترین دلایل این ضعف، تفاوت نرخ زمانی بازسازی با نرخ جذب ماده‌ی کاشتنی، میزان بالای آماس و تغییر شکل در طی تخریب زیستی، تحریک بالای بافت همجوار توسط کاشتنی و پایین بودن تراوایی Conduitها است.

در طول سال‌های گذشته، مواد جدیدتری مانند پلی‌هیدروکسی‌بوتیرات (PHB یا Polyhydroxybutyrate) (۱۹)، پلی‌لاکتیک اسید (PLLA) (۲۰) و Poly(glycerol sebacate) (PGS) (۲۱-۲۲) مطرح شده‌اند که تا حدودی شرایط ترمیم را بهبود بخشیده‌اند، اما این شرایط همچنان نیاز به بهینه‌سازی از طریق مطالعات بیشتر دارند. PGS، الاستومری زیست‌تخریب پذیر و نوین می‌باشد که نخستین بار در سال ۲۰۰۲ در دانشگاه MIT (Massachusetts Institute of Technology) سنتز و معرفی شد (۲۳) و در این پژوهش سنتز و استفاده شده است. دلایل استفاده از این پلیمر در ادامه به شرح زیر می‌باشد:

- نرخ زمانی تخریب این پلیمر با تعیین نسبت مولی مواد آغازگر و همچنین زمان پخت قابل تنظیم است (۲۴).

- مدول الاستیک آن به سختی از ۴ MPa تجاوز می‌کند که این مقدار به مدول تارهای عصبی (۱۵۰ ± ۵۸۰ مگاپاسکال) (۲۵) بسیار نزدیک‌تر از پلیمرهایی مانند PHB (۲/۵۲ GPa) (۲۶) و PLA (۳/۶ ± ۰/۲ گیگاپاسکال) (۲۷) است.

- تخریب آن تنها از سطح انجام می‌گیرد و شکل اولیه‌ی خود را به مدت طولانی در طی تخریب حفظ می‌کند (۲۸).

- پاسخ انتهایی آن بسیار پایین است (۲۹-۳۰).

- وزن مولکولی آن پایین است که تراوایی بالایی به آن می‌دهد (۳۱).

این پلیمر، نخستین بار حدود یک دهه قبل به صورت خالص برای Conduit مطرح شد (۲۲)، اما تا به حال، به صورت کامپوزیت نانو ساختار برای استفاده به عنوان Conduit ارزیابی نشده است. همچنین، در نسبت مونومری ۱:۰/۸ برای گلیسرول و سیاسیک اسید در ساختار کامپوزیتی به کار نرفته است.

در پژوهش حاضر، این پلیمر با کلسیم تیتانات (CaTiO₃)، نانو ساختار کامپوزیت شده است که تا حدی خاصیت پیزوالکتریک دارد (۳۲). خاصیت پیزوالکتریک به صورت‌های مختلفی بر رشد بافت و تارهای عصبی تأثیر مثبت دارد (۳۳). همچنین، این سرامیک محتوی یون کلسیم است که در صورت آزاد شدن می‌تواند تأثیر مثبتی بر جوانه‌زنی آکسون از جسم سلولی نورون‌ها داشته باشد (۳۴-۳۵).

با کارکرد کم اهمیت مانند عصب Sural استفاده می‌شود (۶) که البته اشکالات ذاتی این نوع اتوگرافت‌ها مانند نقص عملکردی در عضو دهنده، احتمال ایجاد Neuroma و تفاوت‌های ساختاری بین اعصاب در موارد بسیاری سبب اختلال در درمان می‌شوند (۷).

عصب Sural فقط در ۵۰ درصد از موارد، به درمان موفقیت‌آمیز منجر شده است (۸-۹). این گرافت‌ها، اعصاب حسی هستند؛ چرا که اعصاب حرکتی از هر نظر غیر قابل دسترس می‌باشند. به این دلیل، این گرافت‌ها پتانسیل محدودی برای ترمیم اعصاب حرکتی خالص و اعصاب مختلط مانند سیاتیک دارند. استفاده از اعصاب حسی برای ترمیم شکاف در اعصاب حرکتی دارای مشکلاتی مانند توزیع و جهت‌گیری متفاوت آکسون (۱۰-۱۱)، احتمال ناسازگاری در اندازه (به دلیل این که نورون‌های حرکتی اغلب در حدود ۲۰-۳۰ μm هستند در حالی که نورون‌های حسی در حدود ۱۵-۲۰ μm می‌باشند) (۱۲) و نیاز به حذف ثانویه‌ی آکسون‌ها و میلین‌های آسیب دیده‌ی خود گرافت توسط میزبان می‌باشد (۱۳).

علاوه بر این، مطالعات بافت‌شناسی اخیر، حکایت از تفاوت ریختی- ماهیتی سلول‌های شوان در نورون‌های حرکتی و نورون‌های حسی دارد (۱۴).

استفاده از مجراهای راهنمای رشته‌ی عصبی (Nerve conduit)، رویکرد دیگری برای اصلاح این آسیب‌ها می‌باشد که کمبودهای پیش‌گفته را به همراه ندارد. مجرای راهنمای عصب در حقیقت گذرگاهی لوله‌ای برای بلند شدن آکسون و بازسازی آن برای الحاق مجدد به نورون‌های جدا مانده از آن می‌باشد. این ابزار پزشکی ترمیمی، قابلیت شکل دهی در اندازه‌ی مناسب و همچنین قابلیت تولید انبوه دارند. استفاده از مجرا برای اتصال اعصاب محیطی مبحثی نوین نیست و برای نخستین بار در سال ۱۸۸۱ عصب سیاتیک سگ با استفاده از قسمتی از رگ بازویی با موفقیت مورد ترمیم قرار گرفت (۱۵).

استفاده از Conduit‌های عصبی مزایای فراوانی دارد که از این جمله می‌توان به کاهش نفوذ میوفیبروبلاست، کاهش نروما و اثر زخم، کاهش جوانه‌زنی انحرافی، تهاجم کمتر به بافت‌های سالم و تسهیل بارگذاری، قابلیت الحاق عوامل رشد و در نهایت هدایت جوانه‌ی ترمیمی در امتداد هدف دیستال اشاره کرد (۱۶). با این وجود، استفاده از Conduit‌های توخالی محدود به شکاف‌های با طول تقریبی کمتر از ۴ cm است (۱۷).

Conduitها، با وجود موفقیت‌های موردی، از نظر بالینی در مقایسه با اتوگرافت‌ها موفقیت‌های درمانی محدودتری داشته‌اند و بهبود عملکردی کمتری را رقم زده‌اند (۱۸).

در بین پلیمرهای زیست تخریب پذیر و تأیید شده توسط FDA (Food and drug administration)، (Polyglycolic acid) PGA،

روش‌ها

سنتز کلسیم تیتانات با کمی تغییرات به روش Sol-gel گرفته است (۴۱-۴۰). پودر به دست آمده در دمای 750°C تحت عملیات پخت قرار گرفت تا با رشد بلور اثر پیزوالکتریک افزایش و همچنین سمیت آن کاهش یابد.

مواد اولیه برای سنتز پیش‌پلیمر شامل PGS گلیسرول (۹۹ درصد)، سیاسیک اسید (۹۹ درصد) (Merck, Germany) به عنوان مواد پیش‌ساز بود. برای ساخت کامپوزیت از تتراهیدروفوران (۹۹ درصد) (Merck, Germany) به عنوان حلال پیش‌پلیمر استفاده شد. برای اندازه‌گیری وزن مولکولی این پیش‌پلیمر، از آزمون کروماتوگرافی ژل تراوایی (Gel permeation chromatography یا GPC) با حجم تزریقی $0.2/0.1\text{ ml}$ استفاده شد که در آن، THF (Tetrahydrofuran) به عنوان حلال به کار گرفته شده است.

سنتز PGS و ساخت کامپوزیت: برای سنتز پیش‌پلیمر، ابتدا گلیسرول در بالن سه دهنه تحت حرارت 135°C به طور غیر مستقیم در حمام گلیسرین قرار گرفت. سپس، سیاسیک اسید به نسبت مولی $0.8/1$ نسبت به گلیسرین به ظرف اضافه گردید تا به طور کامل در آن حل گردد.

طبق مطالعه‌ی Guo و همکاران، در این نسبت مولی، الاستومر دارای انعطافی مطلوب و جذب آب پایین‌تری است (۳۶). این محلول، به مدت ۲۴ ساعت تحت جریان ملایمی از گاز نیتروژن و دور ملایمی از همزن مغناطیسی و دمای 120°C در حمام گلیسرین قرار گرفت تا پیش‌پلیمر بسیار غلیظ PGS به دست آید (۳۷). ماده‌ی خمیری به دست آمده در THF پس از سرد شدن، قابلیت انحلال بالایی دارد. پس از انحلال مقداری از این ماده در THF، تحت سرعت بالایی از همزن مغناطیسی، سرامیک به نسبت ۵ درصد وزنی به محلول اضافه شد.

سپس، برای بهبود توزیع و رسیدن به یک سوسپانسیون پایدار، مخلوط حاصل در حمام فراصوت به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت. آن گاه سوسپانسیون حاصل تحت دمای 50°C و هم زدن شدید قرار گرفت تا THF به طور کامل تبخیر گردد. ماده‌ی حاصل پس از سرد شدن در پتری‌دیش قرار گرفت و به مدت ۲۴ ساعت در دمای 155°C در آن تحت خلأ 40 mTorr قرار گرفت تا در آن اتصالات عرضی ایجاد شود و استحکام آن افزایش یابد. برای مقایسه‌ی کامپوزیت حاصل، پیش‌پلیمر PGS بدون سرامیک نیز در همان شرایط در پتری‌دیش تحت پخت قرار گرفت.

برای ارزیابی سنتز الاستومر PGS و کامپوزیت PGS/CaTiO₃ از آزمون طیف‌سنجی تبدیل Fourier فرسرخ FTIR یا Fourier transform infrared spectroscopy در حالت بازتابش

کامل تضعیف شده (Jasco/FTIR-6000) و در دامنه‌ی $4000-650\text{ cm}^{-1}$ استفاده شد. توزیع ذرات در زمینه نیز با به کارگیری تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی محیطی (ESEM) یا (Environmental scanning electron microscope) بررسی گردید.

سنجش تخریب پذیری برون‌تن، با رهائش نمونه‌هایی به ابعاد $2\text{ mm} \times 10\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ در محلول بافر فسفات (PBS) یا Phosphate-buffered saline) به میزان 5 cc و قرار دادن نمونه‌ها در دمای 37°C انجام شد. برای جلوگیری از اثر محصولات تخریب بر کیفیت حلال و الگوی کاهش وزن نمونه‌ها، هر ۲۴ ساعت یک بار، محلول بافر به طور کامل تعویض شد. قبل از وزن کردن نیز ابتدا نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت در دمای 50°C و در آن خلأ خشک شدند. کل فرایند در طول مدت ۶۰ روز انجام گرفت.

برای بررسی میزان سمیت سلولی نمونه‌ها، از سلول‌های L929، رده‌ای از سلول‌های فیروبلاست موش، استفاده شد. سلول‌ها درون محیط DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) همراه با ۱۰ درصد FBS (Fetal bovine serum) نگهداری شدند. سلول‌ها پس از دو بار شستشو با PBS درون چاهک‌های پلیت ۹۶ تایی در دمای 37°C ، رطوبت ۹۰ درصد و غلظت اکسیژن ۵ درصد قرار گرفتند.

در چاهک‌ها، ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت DMEM ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور قرار داده شد تا سلول‌ها در کف ظرف پایدار شوند. پس از قرار دادن یک لایه‌ی ژل آگار به روی سلول‌ها، نمونه‌های کامپوزیتی و پلیمری به اندازه‌ی $2\text{ mm} \times 5\text{ mm} \times 5\text{ mm}$ و استریل شده به مدت ۳۰ دقیقه با پرتو فرابنفش، بر روی ژل آگار قرار گرفتند و روی نمونه‌ها نیز محیط کشت ریخته شد و نمونه‌ها برای مدت ۳ و ۵ روز در انکوباتور قرار گرفتند. هر ۲ روز یک بار، محیط کشت به طور کامل تعویض شد.

پس از طی این دوره‌ها، نمونه‌ها، ژل آگار و محیط کشت خارج و به چاهک‌ها $100\text{ }\mu\text{l}$ محلول $0.5/5$ درصد MTT (3-(4,5)-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) در PBS اضافه و به مدت ۴ ساعت پلیت در انکوباتور قرار گرفت. آن گاه $100\text{ }\mu\text{l}$ محلول ایزوپروپانول به آن‌ها اضافه شد. پس از مدت ۲۰ دقیقه در انکوباتور، مقدار غلظت ایزوپروپانول با دستگاه ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) در طول موج 450 nm خوانده شد.

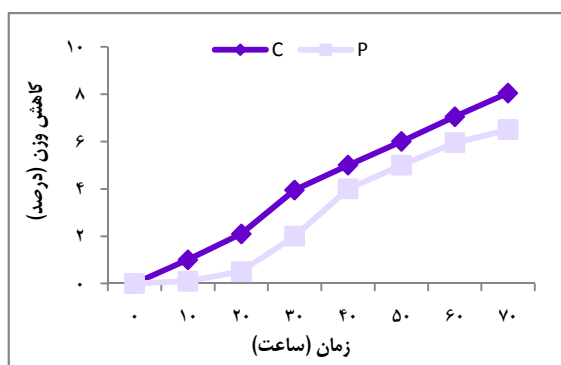
یافته‌ها

آزمون GPC برای تعیین وزن مولکولی، مقدارهای میانگین عددی و میانگین وزنی به ترتیب ۱۷۴۵ و ۲۱۸۹ دالتون را نشان داد. شکل ۱، منحنی FTIR کامپوزیت PGS/CaTiO₃ را در مقایسه

شکل ۲ تصویر Environmental scanning electron microscope (ESEM) سطح کامپوزیت PGS/CaTiO₃ را نشان می‌دهد که در حالت الکترون‌های بازگشتی (Backscattered mode) گرفته شده است. در این گونه تصاویر، نقاط با سفیدی بالاتر، الکترون‌ها را با انرژی بالاتری بازتاب می‌کنند و در نتیجه، این نقاط روشن‌تر دیده می‌شوند (۳۹). با توجه به این توضیح، در شکل ۲ نقاط سفید رنگ نشان از حضور ذرات سرامیکی است و زمینه تیره، مرحله‌ی پلیمری را نشان می‌دهد که توزیع کیفی ذرات را می‌توان از این تصویر تشخیص داد.

آزمون زیست‌تخریب پذیری

شکل ۳، نمودار تخریب ۶۰ روزه‌ی نمونه‌ها را نشان می‌دهد. در این نمودار، مشخص است که تخریب PGS به صورت خطی در طول زمان انجام گرفته است. اما در روند تخریب PGS/CaTiO₃ ابتدا یک مرحله‌ی تأخیری دیده می‌شود و پس از این دوره، تخریب با آهنگ سریع‌تر و به صورت خطی ادامه می‌یابد. در انتهای ۶۰ روز، کامپوزیت و پلیمر به ترتیب ۶/۳۸ و ۸/۲۸ درصد از وزن خود را از دست دادند ($P < 0/05$).



شکل ۳. دیاگرام تخریب زیستی برون‌تن، C: کامپوزیت

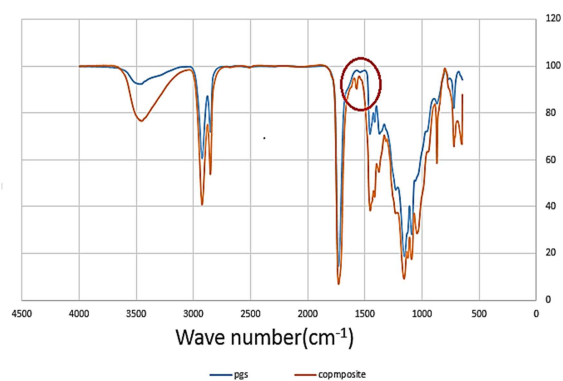
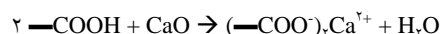
PGS/CaTiO₃: P: پلیمر خالص PGS؛ میانگین و انحراف معیار برای کامپوزیت و پلیمر به ترتیب $6/28 \pm 0/37$ و $8/28 \pm 0/51$ بوده است.

آزمون سمیت سلولی

شکل ۴ میزان چگالی اپتیک اندازه‌گیری شده را به همراه نمونه‌های شاهد نشان می‌دهد.

آزمون ANOVA نشان می‌دهد با وجود این که نتایج کشت ۳ روزه برای نمونه‌های کامپوزیتی در مقایسه با نمونه‌های شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/05$)، اما میزان زیستایی $89/35$ درصد بود. همچنین، پس از ۵ روز کشت، میزان سمیت کاهش یافت و این تفاوت معنی‌دار نبود ($P < 0/05$) و میزان زیستایی به $94/24$ درصد رسید ($P < 0/05$).

با الاستومر PGS نشان می‌دهد. قله‌ی به وجود آمده در 1732 cm^{-1} در هر دو ماده، نشان از به وجود آمدن پیوندهای استری بین گلیسرول و سبسیک اسید است. این پیوند، سنتز موفقیت‌آمیز PGS را نشان می‌دهد. پیک پهن در 3455 cm^{-1} به پیوندهای هیدروژنی —OH باز می‌گردد. کاهش پیک‌های موجود در بازه‌ی $1500\text{—}1200 \text{ cm}^{-1}$ در PGS نشان از پایین‌تر بودن اتصالات عرضی در کامپوزیت دارد. با دقت در طیف مربوط به کامپوزیت، پیکی در 1574 cm^{-1} دیده می‌شود که در طیف PGS خالص وجود ندارد. این پیک نشان از پیدایش یک پیوند بین دو مرحله در کامپوزیت است و به تشکیل کلسیم کربوکسیلات مربوط است. این پیوند در مطالعه‌ی Liang و همکاران (۳۸) که در آن PGS و بایوگلاس کامپوزیت شده است، به این صورت بیان می‌گردد:

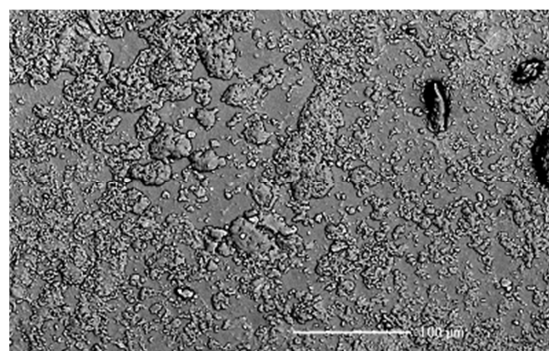


شکل ۱. منحنی طیف Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

الاستومرهای PGS/CaTiO₃ و PGS

[Poly(glycerol sebacate)] دایره‌ی قرمز تشکیل پیوند بین دو

مرحله را نشان می‌دهد.



شکل ۲. تصویر Environmental scanning electron microscope

(ESEM) در حالت Backscattered mode. سطح کامپوزیت

PGS/CaTiO₃ که در آن نقاط سفید رنگ محل حضور ذرات سرامیکی را نشان می‌دهد.

خارج سلولی توسط سلول‌های شوان مرحله‌ای حیاتی در فراهم آمدن شرایط ترمیم در سیستم اعصاب محیطی است (۴۲). در نتیجه در نخستین گام‌های ترمیم، به دلیل کمبود ماتریکس خارج سلولی، نرخ پایین‌تر تخریب، می‌تواند بافت را تحت حمایت مکانیکی پیوسته‌تری قرار دهد.

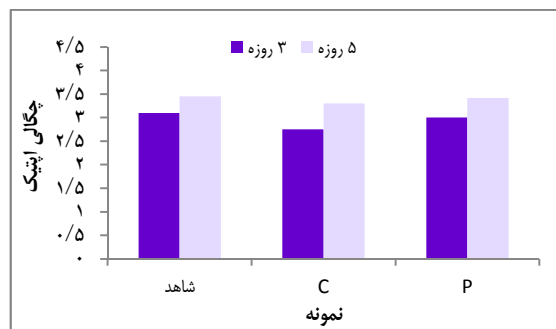
کاهش نرخ تخریب و پیچیدگی بیشتر در آهنگ آن در کامپوزیت به نسبت پلیمر، شاید ناشی از تشکیل پیوند بین دو مرحله باشد؛ چرا که در طول فرایند تخریب، نمونه‌های کامپوزیتی به طور توأم دچار شکست در زنجیره‌های پلیمری و شکست پیوند بین دو مرحله هستند. در حالی که در نمونه‌های پلیمری، شکست پیوندهای استری تنها واکنش در حین تخریب است. پایین آمدن آهنگ کلی تخریب کامپوزیت در مقایسه با پلیمر نیز از مزایای آن است؛ چرا که تخریب PGS در محیط درون‌تن به نسبت سریع انجام می‌شود (۴۳).

کاهش میزان سمیت پس از ۵ روز در مقایسه با ۳ روز برای نمونه‌ی محتوی کلسیم تیتانات، با مطالعه‌ی Dubey و همکاران مطابقت دارد (۴۴). این در حالی است که نمونه‌ی PGS خالص در هیچ کدام از دوره‌های پیش‌گفته، تفاوت معنی‌داری با نمونه‌های شاهد نشان نمی‌دهد. بنا بر این، میزان تفاوت معنی‌دار برای نمونه‌ی کامپوزیتی، ناشی از حضور کلسیم تیتانات است که باید نسبت حضور آن در زمینه کنترل گردد.

با توجه به این که مهاجرت سلول‌های شوان به داخل Conduit و شروع شرکت در فرایند ترمیم پس از حدود ۷ روز آغاز می‌گردد (۱۷)، اندک افت معنی‌دار در زیستایی ۳ روزه که پس از ۵ روز قابل جبران است، برای ترمیم نگرانی عمده ایجاد نمی‌کند. افت ۳ روزه نیز میزان بالایی از زیستایی را نشان می‌دهد که با توجه به زیست‌سازگاری بالای PGS (۲۲)، می‌تواند قابل قبول باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از دستاوردهای پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد رضا ناصر به شماره‌ی پایان‌نامه‌ی ۳۹۳۳۳۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است و تحت حمایت مالی این دانشگاه اجرا شده است.



شکل ۴. نمودار چگالی اپتیک آزمون MTT

[3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] :C کامپوزیت PGS/CaTiO₃ :P پلیمر خالص PGS چگالی اپتیک ۳ روزه به ترتیب برای کامپوزیت و پلیمر 0.091 ± 0.772 و 0.066 ± 0.26 و چگالی اپتیک ۵ روزه 0.113 ± 0.274 و 0.038 ± 0.462 بوده است.

بحث

هر چه وزن مولکولی یک پلیمر پایین‌تر باشد، ضریب نفوذ مواد آن بالاتر می‌رود. طبق مطالعات، پلیمرهای با وزن مولکولی کمتر از ۵۰ kDa ضمن جلوگیری از نفوذ بافت اسکار، به مواد مغذی اجازه‌ی نفوذ به داخل و به مواد زائد اجازه‌ی خروج می‌دهد (۴۰).

شدت بالاتر بیک OH در کامپوزیت با توجه به این که این پیوند مهم‌ترین دلیل آب‌دوستی PGS می‌باشد (۴۱)، می‌تواند باعث بهبود آب‌دوستی کامپوزیت شود. حضور سرامیک کلسیم تیتانات در زمینه‌ی PGS با پیوندی شیمیایی بین دو مرحله همراه است که منشأ تغییر در خواص شیمیایی و زیستی کامپوزیت PGS/CaTiO₃ در مقایسه با PGS خالص می‌باشد.

در محیط برون‌تن، فرسایش سطحی تنها مکانیسم تخریب الاستومر PGS است (۲۳). رفتار تأخیری در تخریب کامپوزیت در هفته‌های اول، می‌تواند در فرایند ترمیم بافت، مفید واقع شود؛ چرا که مهاجرت سلول‌های شوان به همراه بعضی از اندوتلیال‌ها و فیبروبلاست‌ها به داخل Conduit، حداقل بعد از یک هفته از کاشت Conduit انجام می‌گیرد (۵، ۱)؛ از آن جایی که تولید ماتریکس

applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol* 2010; 223(1): 86-101.

References

- Mukhatyar V, Karumbaiah L, Yeh J, Bellamkonda RV. Tissue engineering strategies designed to realize the endogenous regenerative potential of peripheral nerves. *Adv Mater* 2009; 21(46): 4670-9.
- Siemionow M, Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. In: Harris AR, Jenner P. *International review of neurobiology*. London, UK: Academic Press; 2009. p. 141-72.
- Jiang X, Lim SH, Mao HQ, Chew SY. Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol* 2010; 223(1): 86-101.
- Siemionow M, Bozkurt M, Zor F. Regeneration and repair of peripheral nerves with different biomaterials: review. *Microsurgery* 2010; 30(7): 574-88.
- Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, Mosahebi A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(12): 1941-8.
- Belkas JS, Shoichet MS, Midha R. Peripheral nerve

- regeneration through guidance tubes. *Neurol Res* 2004; 26(2): 151-60.
7. Johnson EO, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of biodegradable artificial nerve guides. *Injury* 2008; 39(Suppl 3): S30-S36.
 8. Chen MB, Zhang F, Lineaweaver WC. Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Ann Plast Surg* 2006; 57(4): 462-71.
 9. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8(4): 243-52.
 10. Kim YT, Haftel VK, Kumar S, Bellamkonda RV. The role of aligned polymer fiber-based constructs in the bridging of long peripheral nerve gaps. *Biomaterials* 2008; 29(21): 3117-27.
 11. Nichols CM, Brenner MJ, Fox IK, Tung TH, Hunter DA, Rickman SR, et al. Effects of motor versus sensory nerve grafts on peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 2004; 190(2): 347-55.
 12. Kiernan J, Rajakumar R. Barr's the human nervous system: An anatomical viewpoint. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
 13. Pollard JD, Fitzpatrick L. An ultrastructural comparison of peripheral nerve allografts and autografts. *Acta Neuropathol* 1973; 23(2): 152-65.
 14. Moradzadeh A, Borschel GH, Luciano JP, Whitlock EL, Hayashi A, Hunter DA, et al. The impact of motor and sensory nerve architecture on nerve regeneration. *Exp Neurol* 2008; 212(2): 370-6.
 15. Ijpma FF, Van De Graaf RC, Meek MF. The early history of tubulation in nerve repair. *J Hand Surg Eur Vol* 2008; 33(5): 581-6.
 16. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am* 2000; 25(3): 391-414.
 17. de Ruyter GC, Malessy MJ, Yaszemski MJ, Windebank AJ, Spinner RJ. Designing ideal conduits for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus* 2009; 26(2): E5.
 18. Ribeiro-Resende VT, Koenig B, Nichterwitz S, Oberhoffner S, Schlosshauer B. Strategies for inducing the formation of bands of Bungner in peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2009; 30(29): 5251-9.
 19. Young RC, Wiberg M, Terenghi G. Poly-3-hydroxybutyrate (PHB): a resorbable conduit for long-gap repair in peripheral nerves. *Br J Plast Surg* 2002; 55(3): 235-40.
 20. Wang S, Cai Q, Hou J, Bei J, Zhang T, Yang J, et al. Acceleration effect of basic fibroblast growth factor on the regeneration of peripheral nerve through a 15-mm gap. *J Biomed Mater Res A* 2003; 66(3): 522-31.
 21. Allen RA, Wu W, Yao M, Dutta D, Duan X, Bachman TN, et al. Nerve regeneration and elastin formation within poly(glycerol sebacate)-based synthetic arterial grafts one-year post-implantation in a rat model. *Biomaterials* 2014; 35(1): 165-73.
 22. Sundback CA, Shyu JY, Wang Y, Faquin WC, Langer RS, Vacanti JP, et al. Biocompatibility analysis of poly(glycerol sebacate) as a nerve guide material. *Biomaterials* 2005; 26(27): 5454-64.
 23. Wang Y, Ameer GA, Sheppard BJ, Langer R. A tough biodegradable elastomer. *Nat Biotechnol* 2002; 20(6): 602-6.
 24. Krooka NM, LeBlona C, Jedlicka SS. In vitro examination of poly(glycerol sebacate) degradation kinetics: Effects of porosity and cure temperature. *MRS Proceedings* 2014; 1621: 87-92.
 25. Borschel GH, Kia KF, Kuzon WM, Jr., Dennis RG. Mechanical properties of acellular peripheral nerve. *J Surg Res* 2003; 114(2): 133-9.
 26. Galego N, Rozsa C, Sanchez R, Fung J, Analia V, Santo Tomas J. Characterization and application of poly(β -hydroxyalkanoates) family as composite biomaterials. *Polymer Testing* 2000; 19(5): 485-92.
 27. Mathew AP, Oksman K, Sain M. Mechanical properties of biodegradable composites from poly lactic acid (PLA) and microcrystalline cellulose (MCC). *Applied Polymer* 2005; 97(5): 2014-25.
 28. Wang Y, Kim YM, Langer R. In vivo degradation characteristics of poly(glycerol sebacate). *J Biomed Mater Res* 2003; 66A(1): 192-7.
 29. Gao J, Ensley AE, Nerem RM, Wang Y. Poly(glycerol sebacate) supports the proliferation and phenotypic protein expression of primary baboon vascular cells. *J Biomed Mater Res A* 2007; 83(4): 1070-5.
 30. Redenti S, Neeley WL, Rompani S, Saigal S, Yang J, Klassen H, et al. Engineering retinal progenitor cell and scrollable poly(glycerol-sebacate) composites for expansion and subretinal transplantation. *Biomaterials* 2009; 30(20): 3405-14.
 31. Liu Q, Tian M, Shi R, Zhang L, Chen D, Tian W. Structure and properties of thermoplastic poly(glycerol sebacate) elastomers originating from prepolymers with different molecular weights. *Appl Polym* 2007; 104(2): 1131-7.
 32. Puli VS, Pradhan DK, Riggs BC, Chrisey DB, Katiyar RS. Investigations on structure, ferroelectric, piezoelectric and energy storage properties of barium calcium titanate (BCT) ceramics. *J Alloy Compd* 2014; 584: 369-73.
 33. Aebischer P, Valentini RF, Dario P, Domenici C, Galletti PM. Piezoelectric guidance channels enhance regeneration in the mouse sciatic nerve after axotomy. *Brain Res* 1987; 436(1): 165-8.
 34. Chierzi S, Ratto GM, Verma P, Fawcett JW. The ability of axons to regenerate their growth cones depends on axonal type and age, and is regulated by calcium, cAMP and ERK. *Eur J Neurosci* 2005; 21(8): 2051-62.
 35. Zhang XF, Kehoe S, Adhi SK, Ajithkumar TG, Moane S, O'Shea H, et al. Composition-structure-property (Zn²⁺ and Ca²⁺ ion release) evaluation of Si-Na-Ca-Zn-Ce glasses: Potential components for nerve guidance conduits. *Mater Sci Eng: C* 2011; 31(3): 669-76.
 36. Guo XL, Lu XL, Dong DL, Sun ZJ. Characterization and optimization of glycerol/sebacate ratio in poly(glycerol-sebacate) elastomer for cell culture application. *J Biomed Mater Res A* 2014; 102(11): 3903-7.
 37. Li Y, Cook WD, Moorhoff C, Huang WC, Chen QZ. Synthesis, characterization and properties of biocompatible poly(glycerol sebacate) pre-polymer and gel. *Polym Int* 2013; 62(4): 534-47.
 38. Liang SL, Cook WD, Thouas GA, Chen QZ. The mechanical characteristics and in vitro biocompatibility

- of poly(glycerol sebacate)-bioglass elastomeric composites. *Biomaterials* 2010; 31(33): 8516-29.
39. Robinson BW, Nickel EH. A useful new technique for mineralogy; the backscattered-electron/low vacuum mode of SEM operation. *American Mineralogist* 1979; 64(11-12): 1322-8.
40. Evans GR, Brandt K, Katz S, Chauvin P, Otto L, Bogle M, et al. Bioactive poly(L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 2002; 23(3): 841-8.
41. Yang J, Webb AR, Ameer GA. Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering. *Adv Mater* 2004; 16(6): 511-6.
42. Bunge RP, Bunge MB. Interrelationship between Schwann cell function and extracellular matrix production. *Trends Neurosci* 1983; 6: 499-505.
43. Liang SL, Yang XY, Fang XY, Cook WD, Thouas GA, Chen QZ. In vitro enzymatic degradation of poly (glycerol sebacate)-based materials. *Biomaterials* 2011; 32(33): 8486-96.
44. Dubey AK, Tripathi G, Basu B. Characterization of hydroxyapatite-perovskite (CaTiO₃) composites: phase evaluation and cellular response. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010; 95(2): 320-9.

Fabrication and Evaluation of Cell-Compatibility and in-Vitro Biodegradation of PGS/CaTiO₃ Composite for Nerve Conduit Application

Reza Naser¹, Anousheh Zargar-Kharazi PhD²

Original Article

Abstract

Background: Poly(glycerol sebacate) (PGS) is a novel biological polymer for biomedical application with high biocompatibility, mechanical properties near to soft tissues of body and a adaptability of properties during synthesis. But, this polymer tends to undergo rather rapid biodegradation which is usually faster than peripheral nerve regeneration and needs optimization of degradability properties for using as a nerve conduit.

Methods: First, PGS pre-polymer was synthesized and then, equal to 5% of its weight, calcium titanate ceramic, which is highly biocompatible, was added to it and the acquired mixture was exposed to heat in vacuum oven to increase its strength. The obtained biocomposite came under scanning electron microscopy (SEM) image, Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, in-vitro biodegradation and cytotoxicity evaluation.

Findings: A composite with high particle distribution was obtained which represented a chemical bond between its two precursors. The in-vitro degradation time showed 23% reduction in overall weight loss for the composite in comparison to pure PGS over a period of 60 days degradation. The cell culture showed more than 90% of viability after 5 days of culture for the composite.

Conclusion: Regarding to biodegradation rate, molecular mass and high cytocompatibility, this composite is encouraging enough to merit further investigation for nerve conduit application.

Keywords: Poly(glycerol sebacate), Biocomposite, Calcium titanate

Citation: Naser R, Zargar-Kharazi A. **Fabrication and Evaluation of Cell-Compatibility and in-Vitro Biodegradation of PGS/CaTiO₃ Composite for Nerve Conduit Application.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2084-91

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

2- Assistant Professor, Department of Biomaterials, Tissue Engineering and Medical Nanotechnology, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Anousheh Zargar-Kharazi PhD, Email: anosh_zargar@yahoo.com

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژنتیک IL33 و IL1RL1 و سطح سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به آسم و Multiple Sclerosis

مریم احمدی^۱، دکتر ناهید اسکندری^۲، دکتر فرشته آل صاحب فصول^۳، دکتر منصور صالحی^۴، دکتر رامین قاسمی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات اخیر نقش مهم محور IL-33/IL-1RL1 (Interleukin-33/Interleukin-1 receptor-like 1) را در بیماری‌های خودایمنی و التهابی نشان می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی و ارتباط پلی مورفیسم rs1342326 IL-33 و پلی مورفیسم rs10204137 IL-1RL1 و همچنین، سطح سرمی IL-33 در سه گروه افراد مبتلا به Multiple sclerosis (MS)، مبتلا به آسم و گروه شاهد بود.

روش‌ها: از ۱۴۰ بیمار مبتلا به آسم، ۱۴۰ بیمار مبتلا به MS و ۷۲ فرد سالم به عنوان گروه شاهد، نمونه‌گیری انجام شد. توزیع فراوانی آللی و ژنوتیپی دو پلی مورفیسم با استفاده از تکنیک HRM real-time PCR (High-resolution melting real-time polymerase chain reaction) مورد بررسی قرار گرفت. سطح سرمی IL-33 با استفاده از کیت ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) (Boster) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین فراوانی پلی مورفیسم rs10204137 IL-1RL1 و استعداد ابتلا به MS مشاهده شد ($P = 0.017$)؛ اما در افراد مبتلا به آسم، این ارتباط یافت نشد ($P = 0.093$). همچنین، ارتباط معنی‌داری بین فراوانی پلی مورفیسم rs1342326 IL-33 در افراد مبتلا به آسم، مبتلایان به MS و نیز افراد سالم وجود نداشت ($P = 0.580$). سطح سرمی IL-33 در افراد مبتلا به MS و افراد مبتلا به آسم در مقایسه با افراد سالم مقادیر بالاتری را نشان داد ($P = 0.020$).

نتیجه‌گیری: میزان سرمی IL-33 در دو گروه بیماران مبتلا به آسم و مبتلا به MS، افزایش قابل ملاحظه‌ای نسبت به افراد سالم داشت که نشان دهنده‌ی نقش این سایتوکاین در بیماری‌زایی این دو بیماری است.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، Interleukin-33، آسم، پلی مورفیسم

ارجاع: احمدی مریم، اسکندری ناهید، آل صاحب فصول فرشته، صالحی منصور، قاسمی رامین. بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژنتیک IL33 و IL1RL1 و سطح سرمی IL-33 در بیماران مبتلا به آسم و Multiple Sclerosis. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۱۰۱-۲۰۹۲

مقدمه

بیماری‌های ازدیاد حساسیت به علت پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی یا عوامل محیطی و اغلب بی‌ضرر ایجاد می‌شوند. بیماری‌های خود ایمن و آلرژیک جزء این اختلالات می‌باشند و بیماری Multiple sclerosis (MS) و آسم، به ترتیب از شایع‌ترین این بیماری‌ها محسوب می‌شوند. آسم یک بیماری التهابی مزمن و پیچیده‌ی مجاری تنفسی است که در حال حاضر، ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند (۱). شیوع بیماری آسم در ایران، از

حد متوسط منطقه‌ای و جهانی بالاتر می‌باشد. بر اساس آخرین آمارها، میانگین شیوع در حدود ۱۰ درصد گزارش شده است (۲). پاتوفیزیولوژی آسم آلرژیک، فرایندی پیچیده است که با فعال شدن سلول‌های Th2 (T helper2) اختصاصی آلرژن توسط سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن (APCs یا Antigen-presenting cells) آغاز می‌گردد و در نتیجه با تکثیر این سلول‌ها، تولید سایتوکاین (IL-4 یا Interleukin-4، IL-5 و IL-13) توسط آن‌ها و تحریک سلول‌های B جهت تولید IgE (Immunoglobulin E) ادامه می‌یابد (۳).

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

۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- فوق تخصص آسم و آلرژی، کلینیک فوق تخصصی آسم و آلرژی اصفهان، اصفهان، ایران

به آسم در ارتباط با افزایش تولید IL-33 می‌باشند (۱۴-۱۳). ژن IL1RL1 بر روی کروموزوم 2q12 قرار دارد. این ژن برای اولین بار به عنوان یک ژن برگزیده برای درمانیت اتوپیک (Atopic dermatitis) توصیف شد. سپس، گروه‌های تحقیقاتی دیگری IL1RL1 را به عنوان لوکوس مستعد کننده‌ی آسم معرفی کردند. تا کنون، پانزده SNP در ژن IL1RL1 در رابطه با آسم گزارش شده است. این SNPها در سراسر ژن IL1RL1 پراکنده‌اند. SNPهای IL1RL1 مرتبط با آسم می‌توانند به تغییرات عملکردی مسیر IL-33/IL-1RL1 از طریق چندین مکانیسم مانند تغییر در سطح بیان از طریق جایگزینی در اسیدهای آمینه منجر شوند (۱۶-۱۵). همچنین، نشان داده شده است که IL-33 دارای عملکردهای بیولوژیک مهمی در بیماری‌های خود ایمن از جمله آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis)، بیماری التهابی روده و MS می‌باشد (۱۷). بیماری MS، یک بیماری دمیالینه‌ی التهابی مزمن سیستم اعصاب مرکزی است. بیش از دو میلیون نفر در جهان از این بیماری رنج می‌برند. شیوع بیماری در ایران ۶۰-۲۰ در ۱۰۰۰۰۰ نفر و در استان اصفهان ۷۳/۸ در ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۱۸). در این بیماری، سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی به غلاف میلین سلول‌های عصبی حمله می‌کند. بیماری MS تحت تأثیر عوامل مختلف ژنتیک و تغییرات محیطی ایجاد می‌شود (۱۹). تا سال ۲۰۱۰ حدود شش مطالعه‌ی گسترده‌ی ژنومی (GWAS یا Genome-wide association study) در ارتباط با بیماری MS انجام شده که در آن‌ها چندین ژن به عنوان عوامل ژنتیک افزایش دهنده‌ی خطر ابتلا به MS شناسایی شده است (۲۰). IL-33 در آستروسیت‌های موشی بیان می‌شود و مشتق از سیستم اعصاب مرکزی (CNS یا Central nervous system) و از نظر عملکردی فعال می‌باشد. IL-33 می‌تواند بر فعالیت آستروسیت‌ها اثر بگذارد و در نهایت، موجب تکثیر میکروگلیاها و ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها مانند IL-13، IL-6 و MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) از این سلول‌ها گردد؛ این القا، توسط ماست‌سل‌های موجود در CNS با آزادسازی مدیاتورهای مختلف تقویت می‌شود (۲۱). افزون بر بیان IL-33 در مدل حیوانی بیماری Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)، این سایتوکاین در بیماری MS نیز القا می‌شود. سطح پروتئین و mRNA IL-33 در CNS و خون محیطی افراد مبتلا به MS افزایش معنی‌داری پیدا می‌کند و درمان با IFN- β (Interferon beta) در این افراد سبب کاهش سطح بیان IL-33 می‌شود (۲۲). علاوه بر این، مشاهده شده است که درمان با آنتی‌بادی مسدود کننده‌ی IL-33 در موش‌های دچار EAE سبب کاهش قابل توجهی در بیان IL-17، IFN- γ (Interferon gamma)، T-bet، و ROR γ t

IL-33 جدیدترین عضو شناخته شده‌ی خانواده‌ی سایتوکاینی IL-1 است که توسط سلول‌ها و بافت‌های مختلف، مانند سلول‌های اپی‌تلیال برونشی و سلول‌های اندوتلیال سیستم اعصاب مرکزی تولید می‌شود (۴). پذیرنده‌ی IL-33، IL-1RL1 (Interleukin-1 receptor-like 1) عضوی از خانواده‌ی پذیرنده‌ی Toll/IL-1 است. این پذیرنده هتروداایمر و متشکل از ST2 و پروتئین کمک پذیرنده‌ی IL-1 (Interleukin-1 receptor-accessory protein یا IL-1RAcP) می‌باشد. اتصال IL-33 به ST2، باعث فعال شدن عوامل نسخه‌برداری (Nuclear factor-kappa B) NF- κ B و (MAP kinase) MAPK می‌شود (۵). این پذیرنده، بیان بالایی بر سطح ماست‌سل‌ها (Mast cells) دارد (۶) و یک نشانگر انتخابی برای سلول‌های Th2 به شمار می‌رود (۷). شواهد تجربی بسیاری نقش IL-33 را در آسم نشان می‌دهد. تزریق IL-33 به موش‌های Wild-type از طریق تحریک تولید IL-4، IL-5 و IL-13 موجب القای AHR (Airway hyper responsiveness) و هایپرپلازی Goblet سل‌ها در ریه می‌شود (۸). آزمایش‌های انجام شده روی انسان نیز به نقش IL-33 در بیماری‌های آلرژیک اشاره می‌کنند. افزایش مقدار محلول ST2 در بیماران مبتلا به آسم مشاهده شده است که با شدت آسم و یا عود آن ارتباط دارد. سطوح بالایی از mRNA IL-33 (mRNA IL-33 Messenger RNA) در بیوپسی ریه‌ی بیماران مبتلا به آسم یافت شده و حتی مقادیر بالاتری از IL-33 در افراد مبتلا به آسم شدید در مقایسه با افراد سالم مشاهده شده است. سلول‌های ماهیچه‌ی صاف جدا شده از این بیماران، میزان بالاتری از IL-33 را بیان می‌کنند (۹-۱۰). IL-33 همچنین در سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی ریه‌ی بیماران مبتلا به آسم متوسط تا شدید نیز افزایش می‌یابد (۱۱). ژن IL-33 بر روی کروموزوم ۹ واقع شده و دارای ۸ اگزون می‌باشد. مطالعه‌ی گسترده‌ی ژنومی در جمعیت ایسلندی، ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphisms) یا SNPs در ژن IL-33 را با ائوزینوفیل‌های خون نشان داده است (۱۲). این یافته با مطالعه‌ی بزرگ شاهد-موردی افراد مبتلا به آسم و افراد سالم ادامه یافت که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن IL-33 و آسم نشان داد. مطالعات گسترده‌ی ژنومی در جمعیت اروپایی و آمریکای شمالی نیز IL-33 را به عنوان یکی از ژن‌های شاخص برای آسم معرفی کرد. هشت SNP در ژن IL-33 در ارتباط با فنوتیپ آسم گزارش شده است. همه‌ی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن IL-33 مرتبط با آسم در ناحیه‌ی 5' ژن و ایترون اول قرار دارند و تصور می‌شود، این جهش‌های تک نوکلئوتیدی نسخه‌برداری IL-33 را تحت تأثیر قرار می‌دهند و آل‌های مستعد کننده

محتوی EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) گرفته شد و سپس DNA ژنومی با استفاده از کیت جداسازی DNA (Genet Bio, Korea) بر اساس دستورالعمل کیت استخراج گردید. تعیین ژنوتیپ: با استفاده از روش HRM real time PCR (High-resolution melting real-time polymerase chain reaction) ژنوتیپ‌های rs10204137 و rs1342326 مطالعه شد. به منظور تکثیر اختصاصی نواحی مورد نظر برای هر SNP یک جفت پرایمر Forward و Reverse با نرم‌افزار پرایمر ۳ طراحی گردید (جدول ۱). پرایمرها قبل از شروع آزمایش HRM با Traditional PCR مورد بررسی کیفی قرار گرفت تا از بروز Dimerisation پرایمرها و بد جفت شدن محصولات جلوگیری شود. محصولات تکثیر شده، حاصل از پرایمرها با روش PCR توسط ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد بررسی شدند (شکل ۱).

برای انجام واکنش Real time PCR و اِکاوای HRM از دستگاه Corbette rotor gene 6000 و کیت dNTP mix (Deoxy nucleotide triphosphate) ۱۰ Mm با کیت Real time PCR (feldan-Canada) استفاده شد. PCR در حجم نهایی ۱۰ μl (شامل ۱ μl بافر 10X، ۰/۲۵ μl dNTP، ۰/۵ μl مخلوط پرایمر Forward و Reverse، ۰/۵ μl Evagreen dye، ۰/۱ μl آنزیم Taq polymerase و ۶/۶۵ dH₂O (Distilled Water)) و ۱ μl DNA template) به میکروتیوب‌های ۰/۱ ml منتقل گردید و در ترموسایکلر ۷۲ چاهکی داخل دستگاه قرار گرفت.

به دنبال یک مرحله فعال‌سازی، آنزیم Taq DNA polymeras (موجود در Master mix) در دمای ۹۵ °C به مدت ۱۵ دقیقه واکنش PCR در ۴۵ چرخه‌ی سه مرحله‌ای انجام شد. در هر چرخه، مراحل Denaturation به مدت ۲۰ ثانیه در دمای ۹۵ °C و Analing به مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۵۶ °C و Extension به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۶۵ °C تکرار شد. پس از اتمام مراحل PCR، دما به ۶۵ °C کاهش یافت و هر ۲ ثانیه، ۰/۲ °C افزایش یافت و تغییرات مقدار فلورسنس توسط دستگاه ثبت شد. این روند تا رسیدن به دمای ۹۵ °C ادامه یافت. پس از انجام HRM، نتایج حاصل از آن با استفاده از نرم‌افزار Rotor gene 6000 آنالیز شد و نمودارهای HRM نرمالیز شده بر اساس مناطق نرمالیزاسیون زیر ترسیم شدند:

(Related orphan receptor gamma t) و افزایش IL-10 و TGF-β (Transforming growth factor beta) در طناب نخاعی موش می‌گردد (۲۳). با توجه به جستجوها در پایگاه‌های اطلاعاتی، مطالعه‌ای در مورد پلی‌مورفیسم‌های IL-33 و IL1RL1 در رابطه با بیماری MS انجام نشده بود.

در این مطالعه دو بیماری وابسته به پاسخ‌های نامناسب سیستم ایمنی و هتروژن و در حال گسترش از نظر سطح سرمی IL-33 و دو SNP مربوط به ژن IL33 و ژن IL1RL1 مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

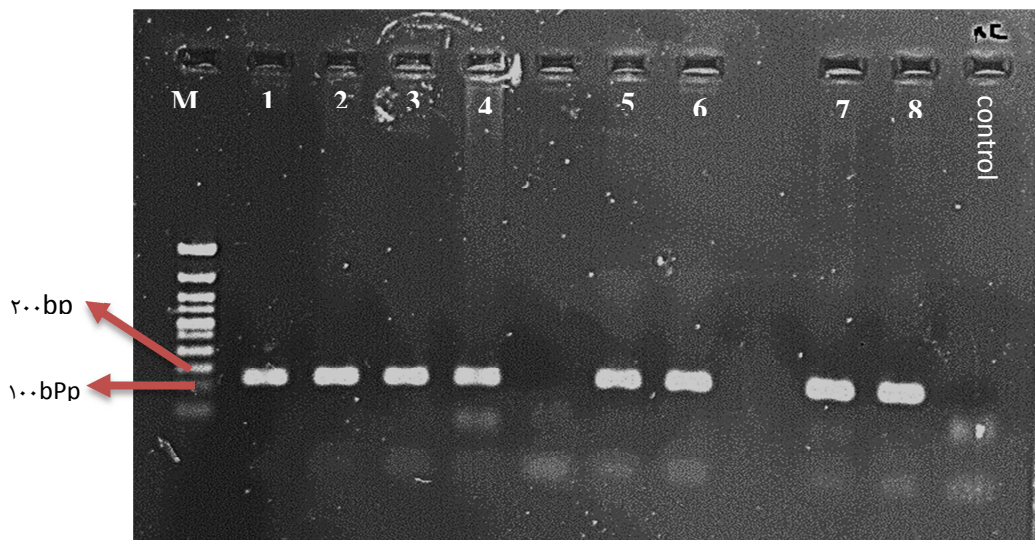
جمعیت مورد مطالعه: ۱۴۰ بیمار مبتلا به آسم با میانگین سنی ۴۱ سال مراجعه کننده به کلینیک آسم و آلرژی بیمارستان امین اصفهان انتخاب شدند. آسم در این بیماران، بر اساس معیار جهانی آسم تشخیص داده شد و سابقه‌ی بیماری، معاینه‌ی فیزیکی و آزمایش عملکرد ریوی به شیوه‌ی استاندارد در همه‌ی افراد بررسی شد. زنان باردار و شیرده و مبتلایان به بیماری‌های انگلی از مطالعه خارج شدند. ۷۲ فرد سالم با میانگین سنی ۳۵ سال بدون سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی، التهابی و عفونی و بدون سابقه‌ی پیوند اعضا که به سازمان انتقال خون برای اهدای خون مراجعه نموده بودند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. ۱۴۰ بیمار مبتلا به Remitting-Relapsing MS (RRMS) غیر خویشاوند مراجعه کننده به بیمارستان الزهرای (س) اصفهان که بیماری آن‌ها بر اساس معیارهای McDonald و MRI (Magnetic resonance imaging) به تأیید متخصص نورولوژی رسیده بود، در مرحله‌ی RRMS با حداقل دو عود و بهبودی نسبی یا کامل با درجه‌ی ناتوانی (Expanded disability status scale) یا EDSS (۵-۰) به عنوان گروه بیمار مبتلا به MS با میانگین سنی ۳۰ سال انتخاب شدند. کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطالعه را تأیید کرد و از همه‌ی افراد رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید.

اندازه‌گیری سطح سرمی IL-33: ۴ cc خون جهت جداسازی سرم از همه‌ی افراد مورد مطالعه گرفته شد و سطح سرمی IL-33 با استفاده از کیت Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Boster, Fremont, CA) بر اساس دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد. استخراج DNA: از هر فرد، میزان ۲ cc خون در لوله‌های

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تعیین ژنوتیپ

| ژن | SNP | مکان | آل | پرایمر |
|---------|------------|--------------------------|------------|---|
| IL-33 | rs1342326 | 5'UTR | A>C(5'-3') | Forward: 5'-CCA ATC TTT TCT CAT GAA GAC ACC 3' Reverse: 5'-CCT TTG ACC CTT CAG AGC AC 3' |
| IL-1RL1 | Rs10204137 | Coding, Nonsynonymous | A>G(5'-3') | Forward: 5'-ACG ACG CCA AGG TGA TAC TT- 3' Reverse: 5'-CCA CTT GAT GGT CCC CTG TA- 3' |

SNP: Single nucleotide polymorphisms



شکل ۱. ارزیابی محصول PCR (Polymerase chain reaction) (amplicons) M: نشانگر DNA، ۱، ۲، ۳، ۴: rs1342326 و ۵، ۶، ۷، ۸: rs10204137

rs10203147 بر روی ژن IL-1RL1 در بین ۱۴۰ (۹۳ زن و ۴۷ مرد) بیمار مبتلا به آسم، ۱۴۰ (۸۰ زن و ۶۰ مرد) بیمار مبتلا به MS و ۷۰ فرد سالم (۳۹ زن و ۳۱ مرد) بررسی گردید (جدول ۲). اگر چه توزیع فراوانی جنس و میانگین سنی در سه گروه یکسان نبود، اما آزمون Independent t نشان داد که در هیچ یک از گروه‌ها، میانگین سطح سرمی IL-33 و فراوانی ژنوتیپ‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، ضریب همبستگی Pearson نشان داد که در هیچ کدام از گروه‌ها بین سن و سطح سرمی IL-33 و فراوانی ژنوتیپ‌ها تفاوت چندانی نبود.

ژنوتیپ‌های مربوط به هر SNP به وسیله نمودارهای HRM با استفاده از نمونه‌های تعیین توالی شده به عنوان ژنوتیپ شاهد مشخص شد (شکل‌های ۲ و ۳). همه‌ی SNP‌های مورد بررسی با هر دو گروه بیمار و شاهد، در تعادل Hardy-Weinberg بود ($P > 0.05$).

آزمون χ^2 نشان داد که توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs1342326 در سه گروه شامل بیماران مبتلا به آسم ($P = 0.270$)، بیماران مبتلا به MS ($P = 0.94$) و افراد سالم تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول‌های ۳ و ۴).

آزمون χ^2 نشان داد که توزیع فراوانی پلی مورفیسم rs10204137 در دو گروه بیماران مبتلا به MS و افراد سالم، به طور قابل ملاحظه‌ای معنی‌دار بوده است ($P = 0.017$). از سوی دیگر، توزیع فراوانی این پلی مورفیسم در سه گروه مبتلا به آسم در مقایسه با گروه سالم تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0.930$) (جدول‌های ۵ و ۶). آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AGrS10204137 نسبت به ژنوتیپ‌های هموزیگوت AA و GG به

برای SNP rs1342326 مناطق 76.1-76.66 و 79.32-80.04 و برای rs10204137 مناطق 83.7-84.86 و 87.76-88.95 نرمالیزه شد. سپس، هر یک از نمودارهای HRM مربوط به هر SNP به سه گروه تقسیم و از هر گروه، ۵ نمونه به صورت تصادفی انتخاب شد. بر روی این نمونه‌ها، PCR صورت گرفت و محصولات PCR جهت تعیین توالی ارسال شد. پس از تعیین توالی نمونه‌های با ژنوتیپ مشخص به عنوان مرجع داخلی، برای ایجاد نمودارهای استاندارد جهت طبقه‌بندی نمونه‌های با ژنوتیپ نامشخص استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای تعیین فراوانی ژنوتیپ‌های rs10204137 و SNP rs1342326 در سه گروه بیماران مبتلا به آسم، مبتلا به MS و گروه افراد سالم، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. تعادل Hardy-Weinberg با استفاده از آزمون Fisher's exact مورد ارزیابی قرار گرفت. آزمون χ^2 جهت مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپ به کار رفت. ارتباط همبستگی پلی مورفیسم‌ها و سه گروه مورد مطالعه، با اندازه‌گیری تخمین شانس خطر ابتلا (OR یا Odds ratios) با ضریب اطمینان ۹۵ درصد توضیح داده شد. همچنین، مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی IL-33 در سه گروه با استفاده از آزمون One-way ANOVA صورت گرفت.

یافته‌ها

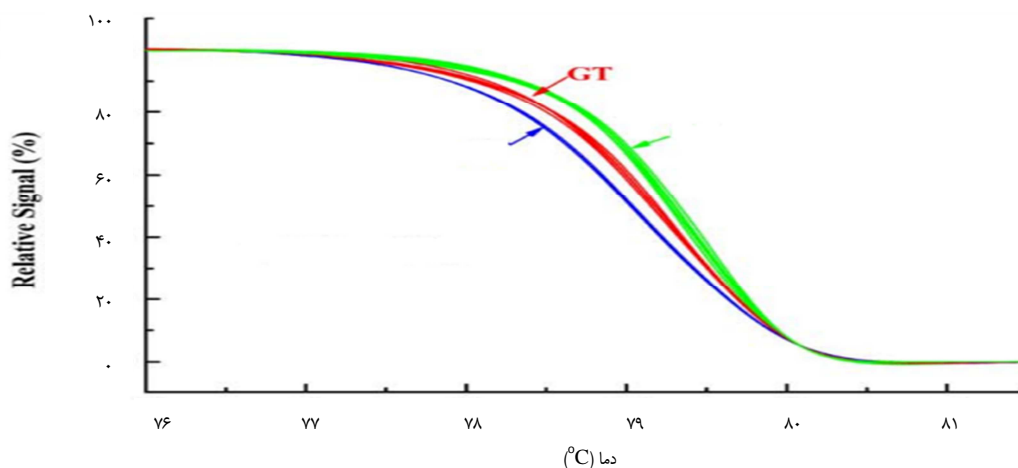
در این مطالعه، به بررسی توزیع فراوانی دو پلی مورفیسم مربوط به ژن سایتوکاین IL-33 و پذیرنده‌ی آن یعنی IL-1RL1 پرداخته شد. پلی مورفیسم rs1342326 بر روی ژن IL-33 و پلی مورفیسم

سطح سرمی پروتئین IL-33 در دو گروه بیمار با گروه افراد سالم مقایسه شد. در این ارزیابی، دو گروه بیمار یعنی مبتلایان به آسم (3767 pg/ml) و مبتلایان به MS (3712 pg/ml) سطوح بالاتری از این سایتوکاین را در مقایسه با گروه افراد سالم (1261 pg/ml) نشان داد (P = 0/020) (شکل ۴).

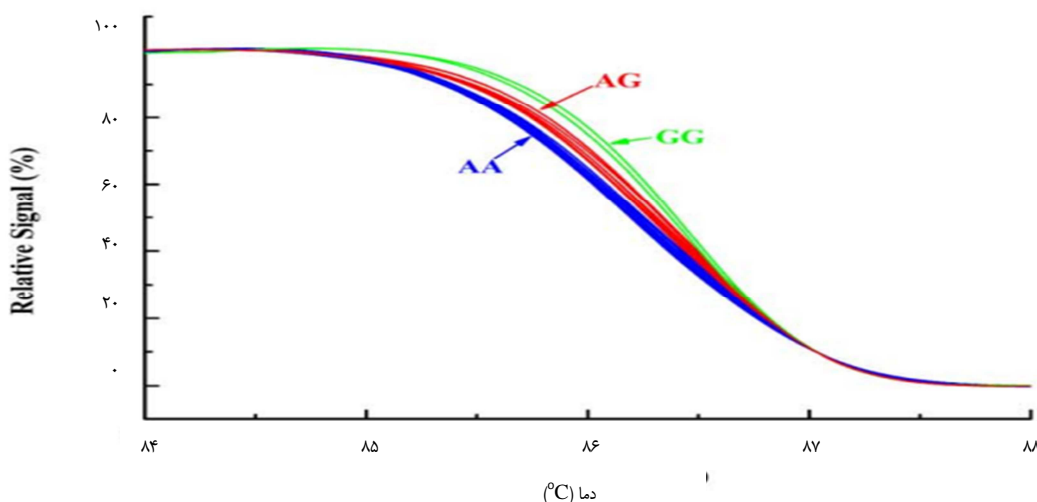
طور معنی‌داری در گروه بیماران مبتلا به MS بیشتر از گروه شاهد بود (OR = 2/5, P = 0/006). همچنین، توزیع فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG rs10204137 نسبت به ژنوتیپ‌های هموزیگوت AA و GG بین افراد مبتلا به آسم و گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نداشت (OR = 0/980, P = 0/940) (جدول‌های ۷ و ۸).

جدول ۲. خصوصیات جمعیت مورد مطالعه

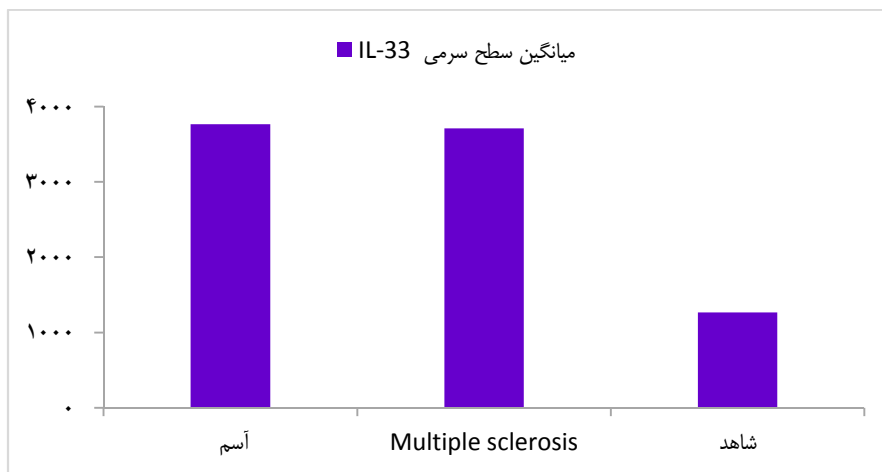
| مقدار P | شاهد | مورد (مبتلایان به آسم) | مورد (مبتلایان به MS یا Multiple sclerosis) | | |
|---------|------------|------------------------|---|-----------------------------|--------------|
| 0/001 | 53/3 ± 9/5 | 41/8 ± 16/7 | 30/7 ± 8/9 | سن (میانگین ± انحراف معیار) | |
| 0/001 | 39 (54/2) | 47 (33/6) | 28 (20/0) | مرد | جنس |
| | 33 (45/8) | 93 (66/4) | 112 (80/0) | زن | تعداد (درصد) |
| | 72 | 140 | 140 | جمع | |



شکل ۲. منحنی HRM (High-resolution melting) برای ژنوتیپ‌های مختلف rs1342326



شکل ۳. منحنی HRM (High-resolution melting) برای ژنوتیپ‌های مختلف rs10204137



شکل ۴. نمودار میانگین سطح سرمی IL-33 (Interleukin-33) در سه گروه مبتلایان به آسم، مبتلایان به MS (Multiple sclerosis) و شاهد

جدول ۳. فراوانی ژنوتیپ‌های rs1342326 در دو گروه بیماران مبتلا به MS (Multiple sclerosis) و شاهد

| ژنوتیپ‌های rs1342326 | تعداد درصد | گروه بیماران مبتلا به MS (Multiple sclerosis) تعداد درصد | گروه شاهد تعداد درصد | مقدار P |
|----------------------|------------|--|----------------------|---------|
| TT | ۸۸ (۶۳/۰) | ۳۹ (۵۴/۲) | ۰/۹۴۰ | |
| GT | ۴۱ (۲۹/۰) | ۲۴ (۳۳/۳) | | |
| GG | ۱۱ (۸/۰) | ۹ (۱۲/۵) | | |

جدول ۴. فراوانی ژنوتیپ‌های rs1342326 در دو گروه بیماران مبتلا به آسم و شاهد

| ژنوتیپ‌های rs1342326 | تعداد درصد | گروه بیماران مبتلا به آسم تعداد درصد | گروه شاهد تعداد درصد | مقدار P |
|----------------------|------------|--------------------------------------|----------------------|---------|
| TT | ۹۱ (۶۵/۰) | ۳۹ (۵۴/۲) | ۰/۲۷۰ | |
| GT | ۳۸ (۲۷/۱) | ۲۴ (۳۳/۳) | | |
| GG | ۱۱ (۷/۹) | ۹ (۱۲/۵) | | |

جدول ۵. فراوانی ژنوتیپ‌های rs10204137 در دو گروه بیماران مبتلا به MS (Multiple sclerosis) و شاهد

| ژنوتیپ‌های rs10204137 | تعداد درصد | گروه بیماران مبتلا به MS تعداد درصد | گروه شاهد تعداد درصد | مقدار P |
|-----------------------|------------|-------------------------------------|----------------------|---------|
| AA | ۱۰۷ (۷۶/۴) | ۴۱ (۵۷/۰) | ۰/۰۱۷ | |
| AG | ۱۲ (۸/۶) | ۱۴ (۱۹/۵) | | |
| GG | ۲۱ (۱۵/۰) | ۹ (۲۳/۶) | | |

جدول ۶. فراوانی ژنوتیپ‌های rs10204137 در دو گروه بیماران مبتلا به آسم و شاهد

| ژنوتیپ‌های rs10204137 | تعداد درصد | گروه بیماران مبتلا به آسم تعداد درصد | گروه شاهد تعداد درصد | مقدار P |
|-----------------------|------------|--------------------------------------|----------------------|---------|
| AA | ۷۹ (۷۶/۴) | ۴۱ (۵۷/۰) | ۰/۹۳۰ | |
| AG | ۲۵ (۸/۶) | ۱۴ (۱۹/۵) | | |
| GG | ۳۶ (۱۵/۰) | ۹ (۲۳/۶) | | |

جدول ۷. فراوانی ژنوتیپ های هتروزیگوت و هموزیگوت rs10204137 در دو گروه بیماران مبتلا به MS (Multiple sclerosis) و شاهد

| ژنوتیپ | گروه بیماران مبتلا به MS تعداد (درصد) | گروه شاهد تعداد (درصد) | مقدار P | OR (Odd ratio) (95% CI) |
|----------|--|---------------------------|---------|-------------------------|
| AA یا GG | ۳۲ (۲۳/۲) | ۳۱ (۴۳/۱) | ۰/۰۰۶ | ۲/۴۹۸ |
| AG | ۱۰۸ (۷۶/۸) | ۴۱ (۴۶/۹) | | (۱/۲۹۲-۴/۸۳۲) |

جدول ۸. فراوانی ژنوتیپ های هتروزیگوت و هموزیگوت rs10204137 در دو گروه بیماران مبتلا به آسم و شاهد

| ژنوتیپ | گروه بیماران مبتلا به آسم تعداد (درصد) | گروه شاهد تعداد (درصد) | مقدار P | OR (Odd ratio) (95% CI) |
|----------|---|---------------------------|---------|-------------------------|
| AA یا GG | ۶۱ (۴۳/۶) | ۳۱ (۴۳/۱) | ۰/۹۴۰ | ۰/۹۷۹ |
| AG | ۷۹ (۵۶/۴) | ۴۱ (۵۶/۹) | | (۰/۵۵۲-۱/۷۳۸) |

به طور قابل ملاحظه ای بالاتر است؛ با توجه به مطالب پیش گفته، می توان این یافته را توجیه کرد.

مطالعات گسترده ی ژنومی انجام شده در سال های اخیر، بیش از ۱۰۰ جایگاه ژنی به عنوان لوکوس های مستعد کننده ی بیماری MS غیر از ژن های MHC معرفی کرده اند که بیشتر مربوط به ایمنی سلولی با واسطه ی سلول T می باشند. از سوی دیگر، سایر ژن های درگیر در تولید سایتوکاین ها به دلیل ماهیت التهابی بیماری MS مورد توجه قرار گرفته اند. پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی IL-1، IL-4، IL-10 و TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) به عنوان نشانگرهای مستعد کننده ی MS بررسی شده اند (۳۱-۳۰).

به نظر می رسد پژوهش حاضر، اولین مطالعه ی ارزیابی پلی مورفیسم ژن IL-33 و پذیرنده ی آن در رابطه با MS باشد که نشان داد پلی مورفیسم rs10204137 مربوط به ژن IL-1RL1 می تواند در بروز این بیماری نقش داشته باشد. همچنین، افرادی با ژنوتیپ هتروزیگوت AG برای این SNP شانس ابتلای بیشتری دارند. اگر چه در رابطه با پلی مورفیسم دیگر یعنی rs1342326 ژن IL-33، رابطه ی معنی داری با بروز بیماری در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشد.

همچنین دو پلی مورفیسم rs10204137 و rs1342326 مربوط به ژن IL-33 و IL-1RL1 در بیماری آسم و افراد شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. اگر چه رابطه ی معنی داری بین این دو پلی مورفیسم و بروز بیماری آسم مشاهده نشد، اما با توجه به مطالعات مبنی بر نقش عملکردی این سایتوکاین در پاتوژنز بیماری آسم و ارتباط این پلی مورفیسم ها و پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی دیگر ژن IL-33 و IL-1RL1 با بروز این بیماری در جمعیت های مختلف، باید در جمعیت های بزرگتری نیز بررسی شود.

در مجموع، یافته های مطالعه ی حاضر در این مطالعه، شواهد جدیدی مبنی بر نقش پلی مورفیسم ها در ژن پذیرنده ی IL-33

بحث

اگر چه اتیولوژی بیماری هایی نظیر آسم و MS به طور دقیق مشخص نشده است، اما تصور می شود این بیماری ها، در نتیجه ی بد تنظیمی و پاسخ نامناسب سیستم ایمنی به آنتی ژن های محیطی بی ضرر یا آنتی ژن های خودی با یک زمینه ی ژنتیک در فرد ایجاد می شوند. علاوه بر این، عدم تعادل بین مدیاتورهای پیش التهابی و ضد التهابی در پاتوژنز این بیماری ها نقش دارد. سایتوکاین ها، تنظیم کننده های کلیدی سیستم ایمنی محسوب می شوند.

IL-33 عضو خانواده ی سایتوکاینی IL-1 و پذیرنده ی آن ST2 یا IL-1RL1 می باشد. IL-33 بر روی بسیاری از سلول های ایمنی و غیر ایمنی تأثیر می گذارد. مسیر IL-33/IL-1RL1، نقش مهمی در دفاع میزبان و در اختلالات آلرژیک، خود ایمن و التهابی مزمن نظیر آسم، Arthritis، Rhinitis، MS و بیماری Alzheimer ایفا می کند (۲۴). IL-33 در القای سایتوکاین های Th2، به واسطه ی فعال شدن ماست سل ها و ائوزینوفیل ها نقش دارد؛ بنا بر این، در بیماری های آلرژیک نظیر آسم یکی از میانجی های کلیدی به شمار می رود. از آن جایی که ثابت شده است که سایتوکاین های Th1 و Th2 هر دو در بروز بیماری MS دخالت دارند (۲۶-۲۵)، ترشح IL-33 از آستروسیت ها و همچنین از خون محیطی در سیستم اعصاب مرکزی مبتلا به MS، ممکن است سبب برانگیختن پاسخ های Th2 شود (۲۷). ماست سل های فعال سلول های التهابی، نقش مهمی در این بیماری دارند (۲۸)؛ بنا بر این، افزایش بیان IL-33 در MS، نقش مهمی در فعال شدن ماست سل دارد که می تواند موجب ترشح مولکول های نوروتوکسیک، افزایش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی و فعال شدن سلول های ایمنی و CNS شود (۲۹).

در این مطالعه، سطح سرمی IL-33 در این دو بیماری نسبت به گروه شاهد بررسی و مشاهده شد که IL-33 در سرم این دو بیماری

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح پژوهشی ۳۹۲۵۲۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. از تمامی افرادی که در اجرای این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

IL-1RL1 در بیماری MS نشان داد. از سویی، با توجه به مطالعات اخیر که هم از نظر ژنتیک و هم عملکردی نشان دهنده‌ی نقش مسیر IL-33/IL-1RL1 در بیماری‌زایی آسم بوده است، لازم است مطالعه در حجم بزرگ‌تری انجام شود.

References

- Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy* 2007; 62(2): 102-12.
- Heidarnia MA, Entezari A, Moein M, Mehrabi Y, Pourpak Z. Prevalence of asthma symptom in Iran: a meta-analysis. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2007; 31(3): 217-25. [In Persian].
- Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 450-63.
- Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5): 479-90.
- Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007; 179(4): 2051-4.
- Xu D, Chan WL, Leung BP, Huang F, Wheeler R, Piedrafita D, et al. Selective expression of a stable cell surface molecule on type 2 but not type 1 helper T cells. *J Exp Med* 1998; 187(5): 787-94.
- Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20(6): 791-800.
- Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 277-81.
- Prefontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. *J Immunol* 2009; 183(8): 5094-103.
- Prefontaine D, Nadigel J, Chouiali F, Audusseau S, Semlali A, Chakir J, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3): 752-4.
- Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadottir A, Sulem P, Jonsdottir GM, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet* 2009; 41(3): 342-7.
- Zhang Y, Moffatt MF, Cookson WO. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(1): 6-13.
- Grotenboer NS, Ketelaar ME, Koppelman GH, Nawijn MC. Decoding asthma: translating genetic variation in IL33 and IL1RL1 into disease pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 856-65.
- Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, et al. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005; 14(19): 2919-27.
- Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, Pan B, Appleton BA, Wiesmann C, et al. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors--insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure* 2009; 17(10): 1398-410.
- Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 103-10.
- Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AH. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Int Rev Neurobiol* 2007; 79: 357-75.
- Lassmann H. What drives disease in multiple sclerosis: Inflammation or neurodegeneration? *Clin Exp Neuroimmunol* 2010; 1(1): 2-11.
- Oksenberg JR, Baranzini SE. Multiple sclerosis genetics--is the glass half full, or half empty? *Nat Rev Neurol* 2010; 6(8): 429-37.
- Hudson CA, Christophi GP, Gruber RC, Wilmore JR, Lawrence DA, Massa PT. Induction of IL-33 expression and activity in central nervous system glia. *J Leukoc Biol* 2008; 84(3): 631-43.
- Christophi GP, Gruber RC, Panos M, Christophi RL, Jubelt B, Massa PT. Interleukin-33 upregulation in peripheral leukocytes and CNS of multiple sclerosis patients. *Clin Immunol* 2012; 142(3): 308-19.
- Jiang HR, Milovanovic M, Allan D, Niedbala W, Besnard AG, Fukada SY, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN-gamma production and inducing alternatively activated macrophages. *Eur J Immunol* 2012; 42(7): 1804-14.
- Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Saito H, Nakae S. IL-33 and IL-33 receptors in host defense and diseases. *Allergol Int* 2010; 59(2): 143-60.
- Christophi GP, Panos M, Hudson CA, Tsikkou C, Mihai C, Mejico LJ, et al. Interferon-beta treatment in multiple sclerosis attenuates inflammatory gene expression through inducible activity of the phosphatase SHP-1. *Clin Immunol* 2009; 133(1): 27-44.
- Christophi GP, Hudson CA, Panos M, Gruber RC, Massa PT. Modulation of macrophage infiltration and inflammatory activity by the phosphatase SHP-1 in virus-induced demyelinating disease. *J Virol* 2009; 83(2): 522-39.
- Yasuoka S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Jin S, Doi Y, Noda M, et al. Production and functions of IL-33 in

- the central nervous system. *Brain Res* 2011; 1385: 8-17.
27. Sayed BA, Walker ME, Brown MA. Cutting edge: mast cells regulate disease severity in a relapsing-remitting model of multiple sclerosis. *J Immunol* 2011; 186(6): 3294-8.
28. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest* 2007; 87(10): 971-8.
29. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476(7359): 214-9.
30. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1353-60.
31. Gregory AP, Dendrou CA, Attfield KE, Haghikia A, Xifara DK, Butter F, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature* 2012; 488(7412): 508-11..

The Relationship between the Genetic Polymorphisms of Interleukin-33 (IL-33) and Interleukin-1 Receptor-Like 1 (IL1R1) with the Levels of Interleukin-33 in Patients with Asthma and Multiple Sclerosis

Maryam Ahmadi¹, Nahid Eskandari PhD², Fereshteh Ale-Sahebhosoul PhD²,
Mansour Salehi PhD³, Ramin Ghasemi MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Recent evidence suggests that the interleukin-33/interleukin-1 receptor-like 1 (IL-33/IL1RL1) axis plays a critical role in autoimmune and inflammatory disorders; however, its mechanistic role in these diseases has not been clearly defined. The present study aimed to investigate the frequency of rs1342326 polymorphism of IL-33 gene and rs10204137 polymorphism of IL1RL1 gene with serum levels of IL-33 in multiple sclerosis (MS), asthma and healthy subjects In Isfahan Province, Iran.

Methods: Samples were taken from the patients with asthma (140) or multiple sclerosis (140) and healthy controls (72). Different genotypes of T/G or G/A polymorphisms were studied using the high-resolution melting real-time polymerase chain reaction (HRM real-time PCR) technique. Serum levels of IL-33 were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Findings: There was not any relationship between the frequency of polymorphism rs10204137 of IL1RL1 gene and susceptibility to multiple sclerosis or asthma. There was no significant correlation between the frequency of rs1342326 polymorphism of IL-33 gene in healthy subjects compared to those with asthma or multiple sclerosis. Serum levels of IL-33 were higher than in patients with multiple sclerosis or asthma compared to healthy subjects.

Conclusion: Serum levels of IL-33 in the two groups of patient increased substantially compared to the controls.

Keywords: Interleukin-33 (IL-33), Multiple sclerosis, Asthma, Polymorphism

Citation: Ahmadi M, Eskandari N, Ale-Sahebhosoul F, Salehi M, Ghasemi R. **The Relationship between the Genetic Polymorphisms of Interleukin-33 (IL-33) and Interleukin-1 Receptor Like 1 (IL1R1) with the Levels of Interleukin-33 in Patients with Asthma and Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2092-101

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

2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- Asthma and Allergy Specialist, Isfahan Asthma and Allergy Clinic, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nahid Eskandari PhD, Email: neskandari@med.mui.ac.ir

گزارش یک مورد پارگی مری

دکتر محمدرحیم وکیلی^۱، بیتا شهباززادگان^۲

گزارش مورد

چکیده

مقدمه: پارگی مری از دیدگاه مرگ و میر، یکی از کشنده‌ترین آسیب‌های دستگاه گوارش است. علل پارگی مری، اقدامات تشخیصی، تروما و سندرم Boerhaave می‌باشد. با وجود ندرت بروز پارگی مری بعد از استفراغ، خطر مرگ و میر بالایی دارد. بنا بر این، تشخیص به موقع و درمان جراحی ضروری می‌باشد.

گزارش مورد: بیمار آقای ۴۴ ساله‌ای بود که به علت درد شدید قفسه‌ی سینه به اورژانس داخلی مراجعه کرده و حدود ۴ ساعت قبل از مراجعه به دنبال خوردن تخم مرغ دچار استفراغ شده بود. شدت استفراغ زیاد نبود و بیشتر در سمت راست قفسه‌ی سینه درد داشت. بعد از تشخیص پارگی مری، بیمار توراوتومی شد.

نتیجه‌گیری: پارگی مری یک اورژانس واقعی است و تشخیص سریع و به موقع آن، نقش به‌سزایی در نتیجه‌ی درمان و کاهش عوارض و مرگ و میر دارد.

واژگان کلیدی: پارگی مری، درد سینه، سندرم Boerhaave

ارجاع: وکیلی محمدرحیم، شهباززادگان بیتا. گزارش یک مورد پارگی مری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۱): ۲۱۰۴-۲۱۰۲

مقدمه

پارگی مری، یک اورژانس واقعی است. تشخیص سریع و به موقع پارگی مری نقش به‌سزایی در نتیجه‌ی درمان و کاهش عوارض و مرگ و میر دارد. تشخیص دیرهنگام، به خصوص در پارگی‌های داخل قفسه‌ی سینه، با میزان بالایی از عوارض و مرگ و میر همراه است و همین موضوع باعث شده است که در پارگی‌های داخل قفسه‌ی سینه و مری با تشخیص دیررس، روش درمانی یکسان و مشترکی وجود نداشته باشد (۱).

پارگی مری یکی از کشنده‌ترین انواع Mediastinitisها می‌باشد که برای نشان دادن مرگ و میر بالای آن، اغلب از آن به عنوان «مصیبت» یاد می‌شود. علل پارگی مری شامل اقدامات تشخیصی (آندوسکوپی)، اجسام خارجی، تروما و سندرم Boerhaave است. پارگی بعد از استفراغ یا سندرم Boerhaave، عامل ۱۵-۱۰ درصد موارد می‌باشد. مهم‌ترین عامل در نجات بیمار، تشخیص زودرس می‌باشد که کلید این کار، شک بالینی بالا می‌باشد. متأسفانه به علت نادر بودن این عارضه، اغلب اشتباه تشخیص داده می‌شود و علائم بیمار به سایر بیماری‌های جدی و شایع مانند سکته‌ی قلبی، زخم معده‌ی پاره شده،

آمبولی ریه و پانکراتیت حاد نسبت داده می‌شود (۲).

درمان غیر جراحی پارگی، در شرایط خاصی انجام می‌شود و به عکس‌برداری دقیق از مری نیاز دارد. درمان اصلی این بیماری، جراحی است (۳).

تشخیص با علائم بالینی مطرح و با تصویربرداری با استفاده از ماده‌ی حاجب تأیید می‌شود. لازم است در بر خورد با بیماری که با تنگی نفس و درد سینه مراجعه کرده است، علاوه بر عوامل شایع، پارگی مری هم مد نظر قرار گیرد (۲).

معرفی بیمار

بیمار آقای ۴۴ ساله‌ای بود که به علت درد شدید قفسه‌ی سینه، به اورژانس داخلی مراجعه نمود. حدود ۴ ساعت قبل از مراجعه، به دنبال خوردن تخم‌مرغ دچار استفراغ شده بود که شدت آن زیاد نبود و به طور بسیار معمولی و با یک بار استفراغ کردن تهوع هم برطرف شده بود. درد، بیشتر در سمت راست قفسه‌ی سینه بود. بعد از بررسی‌های اولیه و گرفتن نوار قلبی، مشکلات قلبی رد شد و مشاوره‌ی جراحی انجام شد.

۱- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه آموزش پرستاری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و دانشجوی دکتری، گروه آموزش بهداشت و ارتقای سلامت، دانشکده‌ی

بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بیتا شهباززادگان

Email: bitashahbaz2004@yahoo.com

اطمینان از عدم نشت، رژیم غذایی شروع شد و روز هشتم بیمار مرخص گردید و در بررسی‌های بعدی مشکلی نداشت.

بحث

پارگی خود به خودی مری، اولین بار توسط پزشک هندی در سال ۱۷۲۴ توصیف شد (۴). بروز علائم به دنبال نیروی ناشی از استفراغ رخ می‌دهد. سندرم Boerhaave به علت افزایش فشار داخل مری ایجاد می‌شود که در اثر اتساع ناگهانی مری در یک فضای بسته به وجود می‌آید (۵). علل پارگی مری، اقدامات تشخیصی (آندوسکوپی)، اجسام خارجی، ترومای خارجی و سندرم Boerhaave می‌باشد (۶). پارگی مری به دنبال استفراغ مری به Mediastinitis شدید و کشنده که ناشی از ورود ترشحات دستگاه گوارش و مواد غذایی به فضای پلور و میان سینه می‌باشد، منجر می‌گردد (۴).

در بین افرادی که دچار پارگی کامل مری شده‌اند، اگر درمان در ۲۴ ساعت اول بروز علائم باشد، مرگ و میر ۱۳-۲۴ درصد می‌باشد؛ در درمان بین ۲۴-۲۸ ساعت بعد از شروع علائم، ۳۳-۶۵ درصد و در درمان پس از ۴۸ ساعت، ۸۹ درصد مرگ و میر مشاهده شده است (۷). شایع‌ترین علامت این سندرم درد پشت استرنوم می‌باشد و علائم مرتبط با آن دیسفاژی اودینوفاجی، دردهای قفسه‌ی سینه، پلورتیک و تنگی نفس است (۸).

سندرم Boerhaave در بیماری زمینه‌ای مری در طرف چپ قفسه‌ی سینه و در بالای محل اتصال مری به معده، ایجاد می‌گردد (۹). پارگی خود به خود مری در غیاب هر گونه اختلال عملکردی یا بیماری مری، یک اتفاق نادر است.

در نهایت، لازم است متخصصین داخلی و جراحی، پارگی مری را به عنوان یکی از گزینه‌ها در نظر داشته باشند؛ چرا که عدم تشخیص به موقع سبب صدمات جبران ناپذیری به بیمار می‌گردد و تشخیص زودهنگام این بیماری، نجات بخش جان بیماران می‌باشد.

در معاینه‌ی بالینی بیمار، فشار خون ۱۳۰/۸۰ میلی‌متر جیوه و تعداد ضربان قلب (Pulse rate یا PR) ۱۰۰ در دقیقه بود؛ دمای بدن و سایر علائم طبیعی بود و بیمار از درد قفسه‌ی سینه در قسمت راست شاک می‌بود. سمع ریوی، کاهش صدای واضح نداشت، آمفیژم ناحیه‌ی گردنی دیده نشد. درصد اشباع اکسیژن ۹۵ درصد با ماسک اکسیژن بود؛ البته، افت درصد اشباع بدون ماسک هم نداشت. معاینات شکم طبیعی بود و Tenderness و Gardening وجود نداشت. در گرافی انجام شده، پلورال افیوژن سمت راست مشاهده شد و پنوموتوراکس (وجود هوا در حفره‌ی جنب) دیده نشد.

در تشخیص‌های افتراقی، پارگی مری هم مطرح شد. از یک طرف، شکایت بیمار در شرح حال، از شدت تهوع و استفراغ نبود و استفراغ را یک بار و بسیار کم شدت مطرح می‌کرد و همچنین در معاینات، هیچ آمفیژمی نداشت، اما از سوی دیگر، به خاطر درد شدید قفسه‌ی سینه و نبود یافته‌های قلبی و افزایش درد بدون جواب به مسکن حتی مسکن مخدر، پارگی خود به خود مری مطرح شد؛ اما چون پلورال افیوژن قابل ملاحظه در سمت راست قفسه‌ی سینه مشاهده شد، قبل از انجام ازوفاگوگرام، اقدام به تعبیه‌ی Chest tube شد و محتویات داخل معده از داخل قفسه‌ی سینه خارج گردید و پارگی مری مسجّل شد. از این رو، بیمار برای توراکتومی آماده شد.

به دلیل این که افیوژن در سمت راست بود، توراکتومی راست انجام شد. ترشحات داخل ریه که حاوی مواد غذایی هم بودند، شستشو داده شد. مری که حدود ۴ سانتی‌متر در یک سوم تحتانی در ناحیه‌ی لترال پاره شده بود، در دو لایه با سوچورهای جداگانه ترمیم شد و با عضله‌ی بین دنده‌ای پس از آزاد کردن و خارج کردن یک دنده حمایت گردید و Chest tube تعبیه و سپس لاپاراتومی انجام شد.

جهت احتیاط، برای بیمار، لوله‌ی تغذیه از طریق ژژنوم (Feeding jejunostomy) تعبیه شد. ۷ روز NPO (Ne per os) بود و مایع درمانی گردید و پس از آن، ازوفاگوگرام انجام شد. پس از

References

1. Daneshvar Kakhki A, Badiiee A, Ghoncheh M, Abbasi A. Primary repair of an intrathoracic esophageal perforation with late diagnosis; review of literatures and discussion. Iran J Surg 2004; 12 (33): 77-82. [In Persian].
2. Mahmodlou R. Boerhaave's syndrome presenting. Urmia Med J 2011; 22(2): 152-4. [In Persian].
3. Salo JA, Seppala KM, Pitkaranta PP, Kivilaakso EO. Spontaneous rupture and functional state of the esophagus. Surgery 1992; 112(5): 897-900.
4. Mota HJ, Ximenes NM, Medeiros AC. Postmetetic rupture of the esophagus: Boerhaave's syndrome. J Bras Pneumol 2007; 33(4): 480-3.
5. Younes Z, Johnson DA. The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: perforations, Mallory-Weiss tears, and hematomas. J Clin Gastroenterol 1999; 29(4): 306-17.
6. Cho S, Jheon S, Ryu KM, Lee EB. Primary esophageal repair in Boerhaave's syndrome. Dis Esophagus 2008; 21(7): 660-3.
7. Bjerke HS. Boerhaave's syndrome and barogenic injuries of the esophagus. Chest Surg Clin N Am 1994; 4(4): 819-25.
8. Singh GS, Slovis CM. "Occult" Boerhaave's syndrome. J Emerg Med 1988; 6(1): 13-6.
9. Schwartz SI, Fischer JE, Daly JM, Shires GT. Principles of surgery. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998. p. 1156-8.

Esophageal Rupture; A Case Report

Mohammad Rahim Vakili MD¹, Bitashahbazdegan MSc²

Case Report

Abstract

Background: One of the most lethal damages of the gastrointestinal tract is esophageal perforation. The prevalent causes of esophageal perforation are diagnosis interventions, trauma, and Boerhaave's syndrome. Although esophageal perforation after vomiting is rare, but has a high mortality risk; therefore, early diagnosis and treatment is essential.

Case Report: The patient was a 44-year-old man admitted to the emergency room due to severe chest pain with a history of vomiting after eating egg, 4 hours ago. Vomiting was not too severe and the pain was in the right chest. After the diagnosis of esophageal rupture, the patient underwent thoracotomy.

Conclusion: As esophageal perforation is a real emergency, on-time diagnosis and treatment is vital.

Keywords: Esophageal rupture, Chest Pain, Boerhaave's syndrome

Citation: Vakili MR, Shahbazzadegan B. **Esophageal Rupture; A Case Report.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(361): 2102-4

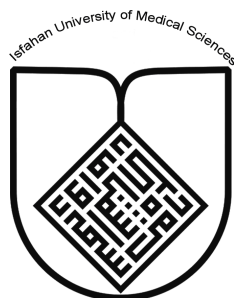
1- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2- Department of Nursing, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil AND PhD student, Department of Health Education and Health Promotion, School of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Bitashahbazdegan MSc, Email: bitashahbaz2004@yahoo.com

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. 361, 1st 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 indexers

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

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

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