



مقاله های پژوهشی

- ۵۳۰ بررسی اثر درمانی تابش پرتوی ایکس ۶ مگا الکترون ولت در حضور نانوذرات بر روی ردهی سلولی HeLa
 احمد شانی، هادی اکبری زاده، حمید فخمی کبیر، ندا عطاران
- ۵۳۵ تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر رفتار تشنجی القا شده با پنتیلن تترازول در موش های باردار
 ایوب صباغی، علی حیرانی، امیر کیانی، نامدار یوسفوند
- ۵۴۲ ارزیابی پایایی شاخص عصب-کوئرتی (neuro-QWERTY Index)، یک روش مبتنی بر رایانه برای تشخیص زودهنگام بیماری پارکینسون
 سید محمود تقوی شهری، بهزاد ماهکی، فاطمه تقوی شهری
- ۵۴۸ مقایسه ی تأثیر ترکیب کتامین- سوفنتانیل با پروپوفول- رمی فنتانیل بر کیفیت آرام بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی
 حمیدرضا شتایی، نیما اسدی، محمد گلپور، امیر شفا
- ۵۵۷ مقایسه ی تأثیر روش درمانی ماساژ شکم با ملین پلی اتیلن گلیکول در بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران با یبوست عملکردی: کارآزمایی بالینی
 منصور بهار دوست، شهید به کریمی، علیرضا هجرتی، فرشاد ناصری فر، پیمان نامداری، آرزو چهارمحالی، مرجان مخترع

Original Articles

- Evaluation of the Therapeutic Effect of 6-MV X-Ray Radiation on HeLa Cells, in the Presence of Nanoparticles ... 534
 Ahmad Shanei, Hadi Akbari-Zadeh, Hamid Fakhimikabir, Neda Attaran
- The Effect of Moderate-Intensity Aerobic Activity on Pentylentetrazol-Induced Epileptic Behaviors in Pregnant Mice 541
 Ayoob Sabaghi, Ali Heirani, Amir Kiani, Namdar Yousofvand
- Evaluating the Reliability of Neuro-QWERTY Index, a Computer-Based Method for Early Diagnostic of Parkinson's Disease 547
 Seyed Mahmood Taghavi-Shahri, Behzad Mahaki, Fatemeh Taghavi-Shahri
- The Comparison of the Effect of Ketamine-Sufentanil Combination and Propofol-Remifentanil Combination on the Quality of Sedation during Painful Procedures in Children with Hematological Malignancies 556
 Hamidreza Shetabi, Nima Asadi, Mohamad Golparvar, Amir Shafa
- A Comparison between Polyethylene Glycol and Abdominal Massage on Symptoms and Quality of Life Improvement in Functional Constipation: A Randomize Clinical Trial Study 563
 Mansour Bahardoost, Shahdieh Karimi, Alireza Hejrati, Farshad Naserifar, Peyman Namdar, Arezoo Chaharmahali, Marjan Mokhtare



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۴۸۰)، بهمن چهارم تیرماه ۱۳۹۷

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.

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

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

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

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

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

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

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

باشد.

نحوه ارایه مقاله

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

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

- الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
- د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
- ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
- ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هر گونه 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 منع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 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

- ۵۳۰..... **HeLa** سلولی بررسی اثر درمانی تابش پرتوی ایکس ۶ مگا الکترون ولت در حضور نانوذرات بر روی رده‌ی سلولی
احمد شائقی، هادی اکبری‌زاده، حمید فخریمی کبیر، ندا عطاران
- ۵۳۵..... تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر رفتار تشنجی القا شده با پنتیلن تترازول در موش‌های باردار
ایوب صباغی، علی حیرانی، امیر کیانی، نامدار یوسفوند
- ارزیابی پایایی شاخص عصب-کوئرتی (**neuro-QWERTY Index**)، یک روش مبتنی بر رایانه برای تشخیص زودهنگام
بیماری پارکینسون..... ۵۴۲
سید محمود تقوی شهری، بهزاد مهکی، فاطمه تقوی شهری
- مقایسه‌ی تأثیر ترکیب کتامین- سوفتانیل با پروپوفول- رمی فتانیل بر کیفیت آرام‌بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی ۵۴۸.....
حمیدرضا شتابی، نیما اسدی، محمد گلپور، امیر شفا
- مقایسه‌ی تأثیر روش درمانی ماساژ شکم با ملین پلی‌اتیلن گلیکول در بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران با یبوست عملکردی:
کارآزمایی بالینی ۵۵۷.....
منصور بهاردوست، شهیدیه کریمی، علیرضا هجرتی، فرشاد ناصری‌فر، پیمان نامداری، آرزو چهارمحالی، مرجان مخترع

بررسی اثر درمانی تابش پرتوی ایکس ۶ مگا الکترون ولت در حضور نانوذرات بر روی ردهی سلولی HeLa

احمد شائنی^۱، هادی اکبری زاده^۲، حمید فخری کبیر^۳، ندا عطاران^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، استفاده از روش‌های ترکیبی برای افزایش بازده درمان جهت تخریب بافت سرطانی مورد توجه قرار گرفته است. یکی از این روش‌ها، استفاده از پرتوهای ایکس در حضور نانوذرات می‌باشد. در این پژوهش، به بررسی تأثیر تابش پرتوهای ایکس ۶ مگا الکترون ولت (MV) در حضور نانوذرات طلا بر میزان مرگ سلول‌های HeLa پرداخته شد.

روش‌ها: سلول‌های توموری HeLa پس از کشت به چهار گروه شامل گروه شاهد، گروه نانوذرات طلا، گروه تابش پرتوی ایکس و گروه تابش در حضور نانوذرات تقسیم شدند. در گروه شاهد، هیچ گونه مداخله‌ای انجام نشد. در گروه نانوذرات طلا، سلول‌ها با غلظت‌های ۰/۲، ۱ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر در محیط کشت به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. در گروه تابش اشعه‌ی ایکس، سلول‌ها تحت تابش پرتوی ایکس با انرژی ۶ مگا الکترون ولت در دزهای ۰/۵، ۱ و ۲ گری قرار گرفتند. در گروه تابش ایکس در حضور نانوذرات، ابتدا سلول‌ها ۲۴ ساعت توسط نانوذرات تیمار شدند و سپس، تحت تابش پرتوی ایکس تحت همان شرایط قرار گرفتند. سپس، درصد بقای سلول‌ها در گروه‌های مختلف با استفاده از روش MTT در ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از مداخله مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: درصد بقای سلول‌های HeLa در گروه پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا در غلظت‌های مختلف نسبت به گروه شاهد در هر دو زمان تا ۵۰ درصد کاهش یافت. با افزایش غلظت در یک دز مشخص، بقای سلولی می‌تواند تا ۱۵ درصد جا به جا شود، اما در غلظت یکسان، مقدار دز ۲ گری تفاوت معنی‌داری با سایر دزها داشت.

نتیجه‌گیری: میزان بقای سلول‌های HeLa هنگام تابش پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا، کاهش معنی‌داری داشت و می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که استفاده‌ی هم‌زمان از نانوذرات طلا و اشعه‌ی ایکس، مرگ سلولی را افزایش می‌دهد و نانوذرات اثرات حساس‌کنندگی دارند.

واژگان کلیدی: نانوذرات، درمان با پرتوی ایکس، سلول‌های HeLa

ارجاع: شائنی احمد، اکبری زاده هادی، فخری کبیر حمید، عطاران ندا. بررسی اثر درمانی تابش پرتوی ایکس ۶ مگا الکترون ولت در حضور نانوذرات

بر روی ردهی سلولی HeLa. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۳۴-۵۳۰

یکی از چالش‌های مهم کار با پرتوهای یونیزان، اثرات جانبی آن می‌باشد (۳). امروزه، محققین برای کاهش اثرات جانبی پرتوهای یونیزان و افزایش حساسیت در بافت سرطانی، استفاده از مواد حساس‌کننده را پیشنهاد می‌کنند. این مواد، در حضور تابش امواج، باعث تشدید اثر ضد سرطانی می‌شوند (۴). نانوذرات، موادی هستند که قادرند، نقش مواد حساس‌کننده را در هنگام تابش امواج ایفا نمایند. نانوذرات طلا، به دلیل بعضی خصوصیات نظیر سنتز راحت، زیست‌سازگاری بالا و افزایش دمای

مقدمه

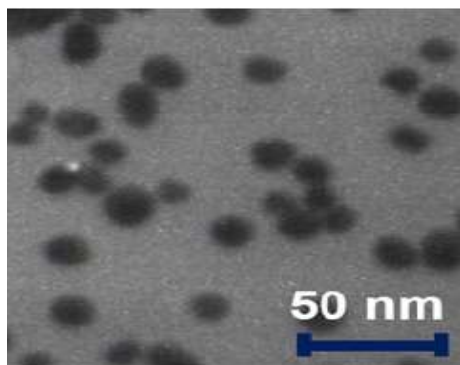
در دنیای امروز، سرطان روز به روز در حال افزایش می‌باشد و زندگی افراد بسیاری را از جهات مختلف، تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. برای مقابله با سرطان، روش‌های درمانی متعددی وجود دارد که این درمان‌ها با توجه به نوع و مرحله‌ی سرطان و میزان درگیری سایر اعضا صورت می‌گیرد (۱). یکی از درمان‌های متداول سرطان، پرتودرمانی می‌باشد. در این روش، پرتوهای یونیزان برای از بین بردن سلول‌های سرطانی به کار می‌رود (۲).

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

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی دکتری، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

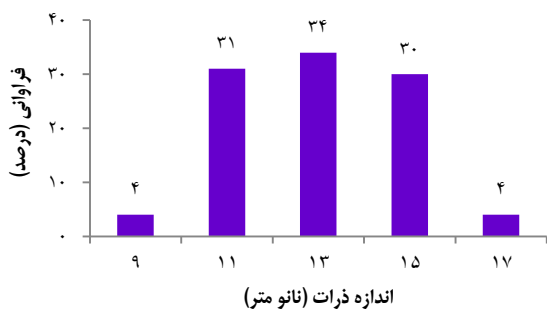
۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیوفوتونیک، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران



شکل ۱. تصویر Transmission electron microscopy

(TEM) از نانوذرات طلا

سنجش بقای سلولی: ماده‌ی [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyl Tetrazolium bromide (MTT) با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و با استفاده از PBS ساخته شد و سپس، با استفاده از محیط کشت بدون FBS، به غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر رسانده شد. بعد از برداشتن محیط کشت و شستن سلول‌ها با PBS، مقدار ۱۰۰ میکرولیتر درون چاهک‌ها ریخته شد و به مدت ۳ ساعت دوباره انکوبه گردید. پس از آن، با برداشتن ماده‌ی MTT و اضافه کردن ۱۰۰ میکرولیتر ماده‌ی Dimethyl sulfoxide (DMSO) به آن، با استفاده از دستگاه Enzyme linked immunosorbent assay reader (ELISA reader) و با طول موج ۵۷۰ نانومتر، میزان جذب نوری آن خوانده شد.



شکل ۲. توزیع اندازه‌ی نانوذرات طلا

روش انجام آزمایش: سلول‌ها بعد از کاشت در چاهک‌های ۹۶ خانه‌ای، به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند تا به سطح چاهک‌ها بچسبند. سپس، نانوذراتی با غلظت‌های ۰/۲، ۱ و ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به آن‌ها اضافه گردید و دوباره به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. پس از آن، با خارج کردن محیط کشت و شستن آن با PBS و اضافه کردن محیط کشت تازه، مورد تابش پرتوی ایکس قرار گرفت و میزان بقا برای گروه‌های مختلف در ۲۴

سریع در مدت چند نانوثانیه بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۸-۵). در برهم‌کنش پرتوهای یونیزان با مواد مختلف، بسته به انرژی پرتو و عدد اتمی ماده، می‌تواند یکی از برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک، کامپتون و تولید جفت رخ دهد که به غیر از اثر کامپتون که با عدد اتمی تغییر نمی‌کند، سایر برهم‌کنش‌ها تحت تأثیر عدد اتمی می‌باشند و می‌توانند به علت جذب نانوذرات، اثر تقویت‌کنندگی داشته باشند (۹). با توجه به استفاده از انرژی ۶ مگا الکترون ولت (MV) به صورت متداول در پرتودرمانی (۱)، هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات حساس‌کنندگی نانوذرات طلا به همراه پرتوی ایکس بر روی رده‌ی سلولی HeLa بود.

روش‌ها

کشت سلول: سلول‌های HeLa از انستیتو پاستور تهران تهیه گردید و در محیط کشت Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) با گلوکز بالا با ۱۰ درصد (FBS) Fetal bovine serum و ۱ درصد Pen-strep در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵ درصد CO₂ در فلاسک T25 کشت داده شدند و سپس، با Phosphate buffered saline (PBS) شسته و با تریپسین از سطح فلاسک جدا شدند. تعداد ۴۰۰۰ سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ی Sorfa کاشته شد و بعد از ۲۴ ساعت قرارگیری مجدد در انکوباتور، مرحله‌ی مداخله‌ی نانوذرات و پرتوی ایکس شروع شد.

سنتر نانو ذرات طلا: برای سنتز نانوذرات طلا، در ابتدا مخلوطی حاوی ۵ میلی‌لیتر نمک طلا (۰/۲ w/w درصد) HAuCl₄ و ۹۰ میلی‌لیتر آب تحت شرایط رفلکس و در حال هم زدن قرار داده شد. سپس، مقدار ۵ میلی‌لیتر سدیم سیترات تری‌هیدرات C₆H₅Na₃O₇·2H₂O (۱ w/w درصد) به سرعت به آن اضافه گردید. به دنبال آن، رنگ زرد محلول شروع به تغییر به رنگ قرمز کرد. بعد از تغییر رنگ کامل محلول، به میزان ۱۵ دقیقه‌ی دیگر تحت رفلکس قرار داده شد تا به دمای اتاق رسید (۱۰). با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (Transmission electron microscopy) یا TEM و پراکندگی نور دینامیکی (Dynamic light scattering) یا DLS، اندازه‌ی نانوذرات طلا در حدود ۱۳ نانومتر اندازه‌گیری شد. تصویر TEM و توزیع اندازه‌ی نانوذرات طلا در شکل‌های ۱ و ۲ نشان داده شده است.

تابش پرتوی ایکس: تابش پرتوی ایکس بر روی سلول‌ها با استفاده از شتاب دهنده‌ی خطی Siemens در مرکز پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان با انرژی ۶ مگا الکترون ولت و میدان ۱۰ × ۱۰ سانتی‌متر مربع در دزهای ۰/۵، ۱ و ۲ گری و در Source to skin distance (SSD) صورت گرفته است (۱۱).

سلولی در بیشتر موارد ثابت مانده یا اندکی با گذشت زمان افزایش داشته است.



شکل ۴. اثر تابش پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا، ۴۸ ساعت پس از مداخله

بحث

چالش‌های موجود در درمان و تخریب سلول‌های سرطانی توسط پرتوهای یونیزان، از جمله اثرات جانبی این پرتوها بر روی بافت‌ها و سلول‌های سالم اطراف تومور، محققان را بر آن داشته است که به دنبال روش‌هایی باشند تا بتوان هم‌زمان با افزایش اثرات تخریبی روی سلول‌های سرطانی، اثرات جانبی بر روی سلول‌های اطراف را کاهش دهند. یکی از راه‌های مورد استفاده برای این منظور، کاربرد نانوذرات می‌باشد. مطالعات متنوعی بر روی نانوذرات طلا صورت گرفته است که با وجود عدم بررسی تمامی مکانیسم‌های بیولوژیکی ممکن برای حساس‌کنندگی پرتویی این نانوذرات تا به امروز، مکانیسم‌های متفاوتی مانند متوقف کردن سلول در حساس‌ترین مرحله‌ی چرخه‌ی تکثیر سلولی (مرحله‌ی G₂/M) به پرتو، تولید رادیکال‌های آزاد نظیر گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species یا ROS)، قطع سیتوکینزی و افزایش برهم‌کنش با پرتوی ایکس (فوتو الکتریک، تولید جفت) به علت عدد اتمی بالای آن نسبت به بافت سرطانی، برای آن ذکر شده است (۱۲-۱۳). این اثرات به غلظت و اندازه‌ی نانوذرات و پوشش نانوذرات وابسته است. Chithrani و همکاران، افزایش حساس‌کنندگی نانوذرات و کاهش بقای سلول‌های HeLa را در انرژی ۶ مگا الکترون ولت ناشی از متوقف کردن سلول در مرحله‌ی G₂/M و تولید گونه‌های اکسیژن فعال گزارش کرده‌اند (۱۴).

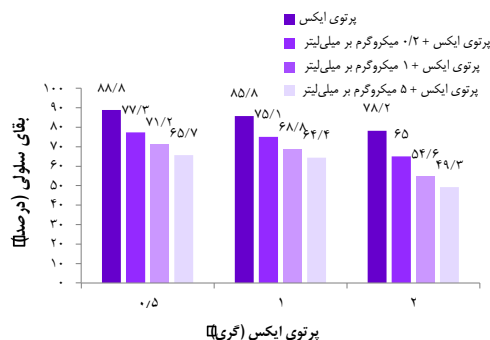
سمیت غلظت نانوذرات به کار رفته بر روی سلول‌های HeLa در حدود ۵ درصد بود که سایر پژوهش‌های انجام شده، تأیید کننده‌ی این مطلب است؛ به طوری که در مطالعه‌ی Liu و همکاران، غلظت‌های زیر ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، سمیتی کمتر از ۸ درصد در ۲۴ ساعت داشته است که با یافته‌های این مطالعه، هم‌خوانی دارد (۱۵). با افزایش دز در یک غلظت معین، میزان بقا نیز کاهش می‌یابد که

۴۸ ساعت بعد، با استفاده از نمک MTT بررسی شد (۶).

واکاوی آماری: تمامی مراحل آزمایش حداقل ۳ بار تکرار گردید و اعداد به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون One-way ANOVA در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ مورد واکاوی قرار گرفت. نرمال بودن داده‌ها نیز با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

تمامی غلظت‌های نانوذرات طلای مورد استفاده در این آزمایش، دارای سمیت بسیار پایین (حدود ۵ درصد) بودند؛ به گونه‌ای که تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد. شکل ۳، اثرات تابش پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا را بعد از ۲۴ ساعت نشان داد. از این نتایج، می‌توان دریافت که اثر ترکیب این دو، باعث کاهش بقای سلول‌ها در تمامی دزها در مقایسه با گروه پرتوی ایکس شده است. همچنین، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افزایش غلظت نانوذرات، باعث مرگ سلولی بیشتری نیز می‌گردد که بیشترین اثر را غلظت نانوذرات ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و دز ۲ گری دارا می‌باشد.



شکل ۳. اثر تابش پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا، ۲۴ ساعت پس از مداخله

نتایج ترکیب تابش پرتوی ایکس در حضور نانوذرات طلا بعد از ۴۸ ساعت در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، همانند زمان ۲۴ ساعت، بقای گروه ترکیبی کمتر از گروه تابش پرتوی ایکس می‌باشد؛ اما اثر غلظت در یک انرژی مشخص، فقط در غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر ظاهر می‌شود و دو غلظت دیگر، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. همچنین، از مقایسه‌ی میزان بقا در یک غلظت مشخص، می‌توان دریافت که به طور تقریبی تنها دز ۲ گری تفاوت معنی‌داری با دو دز دیگر در هر دو زمان داشته است. از طرفی، از مقایسه‌ی بقای سلولی در شرایط یکسان آزمایش در دو زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت نیز مشخص می‌شود که بقای

از ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و ردهی سلولی BAECs و انرژی ۸۰ کیلو الکترون ولت (kVp) باشد؛ چرا که تأثیر هم‌زمان این غلظت و دز، منجر به افزایش تعداد برهم‌کنش‌های پرتوی ایکس (فوتوالکتریک) می‌شود (۱۷).

با توجه به بروز اثر حساس‌کنندگی نانوذرات طلا در انرژی ۶ مگا الکترون ولت، نتایج این مطالعه می‌تواند توجه پژوهشگران را در قسمت درمان سرطان، که به دنبال یافتن راه‌های جدیدی برای کاهش عوارض جانبی درمان و افزایش اثربخشی هستند، به خود جلب کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۶۲۰۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله، از مسؤولین و کارکنان محترم آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی سپاسگزاری می‌گردد.

بیشترین مقدار کاهش با توجه به دزهای به کار رفته در مطالعه، از ۰/۵ گری به ۲ گری و در غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، در حدود ۲۰ درصد بوده است. Jain و همکاران نیز نشان داده‌اند که افزایش اثرات حساس‌کنندگی نانوذرات طلا در یک غلظت مشخص در دزهای بیش از ۲ گری انرژی ۶ مگا الکترون ولت رخ می‌دهد. حساس‌کنندگی کمتر در دزهای مشابه این دو مطالعه، می‌تواند به علت استفاده از ردهی سلولی DU 145 و همچنین، اندازه‌ی ۲ نانومتر به جای HeLa و ۱۳ نانومتر باشد (۱۶).

اضافه کردن نانوذرات به یک دز معین، می‌تواند باعث کاهش بقای سلولی تا ۳۰ درصد نسبت به تابش ایکس به تنهایی شود که تغییر غلظت، سهم ۱۵ درصدی در میزان بقا دارد. نتایج پژوهش Rahman و همکاران نیز نشان می‌دهد که با افزایش غلظت، اثرات حساس‌کنندگی افزایش می‌یابد، اما اثرات دو برابری حساس‌کنندگی نانوذرات در این مطالعه، می‌تواند به علت استفاده از غلظت‌های بالاتر

References

- Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
- Her S, Jaffray DA, Allen C. Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 109: 84-101.
- Sperling RA, Rivera GP, Zhang F, Zanella M, Parak WJ. Biological applications of gold nanoparticles. *Chem Soc Rev* 2008; 37(9): 1896-908.
- Chang MY, Shiao AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HH, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. *Cancer Sci* 2008; 99(7): 1479-84.
- Zhang XD, Wu D, Shen X, Chen J, Sun YM, Liu PX, et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials* 2012; 33(27): 6408-19.
- Shanei A, Tavakoli MB, Salehi H, Ebrahimi-Fard A. Evaluating the effects of ultrasound waves on MCF-7 cells in the presence of AG nanoparticles. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(389): 763-8. [In Persian].
- Sazgarnia A, Shanei A, Taheri AR, Meibodi NT, Eshghi H, Attaran N, et al. Therapeutic effects of acoustic cavitation in the presence of gold nanoparticles on a colon tumor model. *J Ultrasound Med* 2013; 32(3): 475-83.
- Sazgarnia A, Shanei A, Meibodi NT, Eshghi H, Nassirli H. A novel nanosensitizer for sonodynamic therapy: in vivo study on a colon tumor model. *J Ultrasound Med* 2011; 30(10): 1321-9.
- Kaur H, Pujari G, Semwal MK, Sarma A, Avasthi DK. In vitro studies on radiosensitization effect of glucose capped gold nanoparticles in photon and ion irradiation of HeLa cells. *Nucl Instrum Met hods Phys Res B* 2013; 301: 7-11.
- Anshup A, Venkataraman JS, Subramaniam C, Kumar RR, Priya S, Kumar TR, et al. Growth of gold nanoparticles in human cells. *Langmuir* 2005; 21(25): 11562-7.
- Khoei S, Mahdavi SR, Fakhimikabir H, Shakeri-Zadeh A, Hashemian A. The role of iron oxide nanoparticles in the radiosensitization of human prostate carcinoma cell line DU145 at megavoltage radiation energies. *Int J Radiat Biol* 2014; 90(5): 351-6.
- Kong T, Zeng J, Wang X, Yang X, Yang J, McQuarrie S, et al. Enhancement of radiation cytotoxicity in breast-cancer cells by localized attachment of gold nanoparticles. *Small* 2008; 4(9): 1537-43.
- Khoshgard K, Hashemi B, Arbabi A, Rasaei MJ, Soleimani M. Radiosensitization effect of folate-conjugated gold nanoparticles on HeLa cancer cells under orthovoltage superficial radiotherapy techniques. *Phys Med Biol* 2014; 59(9): 2249-63.
- Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, van Pooijien M, Allen C, Bristow RG, et al. Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res* 2010; 173(6): 719-28.
- Liu Y, Liu X, Jin X, He P, Zheng X, Dai Z, et al. The dependence of radiation enhancement effect on the concentration of gold nanoparticles exposed to low- and high-LET radiations. *Phys Med* 2015; 31(3): 210-8.
- Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(2): 531-9.
- Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C, et al. Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine* 2009; 5(2): 136-42.

Evaluation of the Therapeutic Effect of 6-MV X-Ray Radiation on HeLa Cells, in the Presence of Nanoparticles

Ahmad Shanei¹, Hadi Akbari-Zadeh², Hamid Fakhimikabir³, Neda Attaran⁴

Original Article

Abstract

Background: Today, the use of a combination methods to increase the effectiveness of treatment is considered very much. One of these methods is the use of X-rays in the presence of nanoparticles. In this study, the effect of 6-MV X-ray radiation on the viability of HeLa cells, in the presence of gold nanoparticles, was investigated.

Methods: HeLa cells were cultured and divided in four groups including control, gold nanoparticle, X-ray, and X-ray in presence of gold nanoparticle. In the gold nanoparticle group, the cells were incubated with 0.2, 1, and 5 µg/ml for 24 hours. In the X-ray group, the cells were exposed to X-ray with energy of 6 MV, and doses of 0.5, 1, and 2 Gy. In the group of X-ray in presence of nanoparticles, the cells were first incubated with nanoparticles for 24 hours, and then exposed to X-ray radiation under the same conditions. The viability of cells was measured using MTT assay at 24 and 48 hours after the intervention.

Findings: In the group of X-ray in the presence of nanoparticles, the viability of the HeLa cells reduced up to 50% at both 24 and 48 hours, in different concentrations. With the increase in concentration in a certain dose, cell survival could change up to 15%, but dose change was only significant in 2 Gy compared to other doses.

Conclusion: The viability of the HeLa cells during X-ray radiation, in the presence of gold nanoparticles, has a significant reduction. It can be concluded that simultaneous use of gold nanoparticles and X-ray increases cell death.

Keywords: Nanoparticles, X-ray therapy, HeLa cells

Citation: Shanei A, Akbari-Zadeh H, Fakhimikabir H, Attaran N. **Evaluation of the Therapeutic Effect of 6-MV X-Ray Radiation on HeLa Cells, in the Presence of Nanoparticles.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 530-4.

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

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

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

4- Assistant Professor, Applied Biophotonics Research Center, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hadi Akbari-Zadeh, Email: hadi.akbari.zadeh@gmail.com

تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر رفتار تشنجی القا شده با پنتیلن تترازول در موش‌های باردار

ایوب صباغی^۱، علی حیرانی^۲، امیر کیانی^۳، نامدار یوسفوند^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: صرع، یکی از اختلالات نورولوژیکی عمده و معمول می‌باشد. مشاهده شده است که فعالیت بدنی می‌تواند یک درمان مکمل برای درمان تشنج باشد. با این وجود، بیشتر تحقیقات تجربی در ارتباط با فعالیت بدنی و صرع بر روی حیوانات نر انجام شده و نیاز است که در حیوانات ماده و به خصوص در دوران بارداری به واسطه‌ی عوارض نامطلوب تشنج در دوران بارداری بر موالید، تأثیرات فعالیت بدنی بر میزان تشنج بررسی شود. به همین منظور، مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی تأثیر تمرین هوازی در دوران بارداری بر میزان تشنج القا شده با پنتیلن تترازول (PTZ یا Pentylentetrazol) طراحی شد.

روش‌ها: موش‌های ماده‌ی کیندل شده به ۴ گروه شامل ۱) موش‌های باردار تحت درمان با PTZ در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری هر ۴۸ ساعت یک‌بار و بدون فعالیت جسمانی در بارداری، ۲) موش‌های باردار تحت درمان با PTZ در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار با فعالیت هوازی با شدت متوسط از ساعت ۳-۱ بعدازظهر، ۳) موش‌های غیر باردار تحت درمان با PTZ در روزهای جفت شده با گروه موش‌های باردار و بدون فعالیت جسمانی و ۴) موش‌های غیر باردار تحت درمان با PTZ در روزهای جفت شده با گروه موش‌های باردار با فعالیت هوازی با شدت متوسط از ساعت ۳-۱ بعدازظهر تقسیم شدند. شدت فعالیت تشنجی به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق PTZ اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تمرین هوازی، سبب کاهش شدت تشنج در موش‌های ماده می‌شود و تفاوتی میان شدت تشنج در موش‌های ماده‌ی باردار و غیر باردار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها، آشکار ساخت که تمرین هوازی با شدت متوسط، می‌تواند یک راه‌کار درمانی مکمل برای کاهش شدت تشنج به خصوص در دوران بارداری باشد.

واژگان کلیدی: تشنج، بارداری، فعالیت هوازی، موش

ارجاع: صباغی ایوب، حیرانی علی، کیانی امیر، یوسفوند نامدار. تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر رفتار تشنجی القا شده با پنتیلن تترازول در

موش‌های باردار. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۴۱-۵۳۵

مقدمه

جبران‌ناپذیر به سیستم عصبی مرکزی می‌شوند و می‌توانند سبب افزایش پروتئین‌های آپوپتوزی (۳) و مشکلات شناختی (۴) در موالید گردند. همچنین، هیپوکسی ناشی از تشنج، اثرات درازمدت بر رشد مغز، پدیدایی فردی، ساختار و عملکرد مغز جنین دارد و می‌تواند سبب اختلالات عصبی- رفتاری، عصبی- شناختی و عصبی- روانی در نوزاد شود (۵). داروهای ضد صرع، هر چند توانسته‌اند حملات تشنجی را تا حدود زیادی کنترل کنند، اما عوارض این داروها خود از مشکلات جدی است. کاهش بهره‌ی هوشی، هوش‌کلامی و عملکردی در نوزادان مادران تحت درمان با این داروها مشاهده شده

صرع، بیماری مزمن و شایعی است که باعث تشنجات مکرر می‌شود و علت آن، تخلیه‌ی الکتریکی غیر طبیعی در گروهی از نورون‌های مغزی است (۱). ۵۰ میلیون نفر مبتلا به صرع در جهان وجود دارد که می‌توان گفت در کشورهای پیشرفته، به ازای هر ۱۰۰۰ نفر، ۷-۴ نفر به این بیماری مبتلا هستند (۲). نوزادانی که از مادران مبتلا به بیماری صرع متولد می‌شوند، در معرض انواع زیادی از نتایج نامطلوب دوران بارداری قرار می‌گیرند. تشنج‌های تونیک-کلونیک عمومی (Generalized tonic-clonic seizures)، منجر به خسارت

۱- دانشجوی دکتری تخصصی رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۲- استادیار، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه رازی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

است (۶). بنابراین، استفاده از رویکردهای درمانی غیر دارویی برای این بیماری حایز اهمیت می‌باشند.

در این بین، ارتباط این بیماری و تمرین جسمانی به عنوان یک رویکرد غیر دارویی مورد توجه واقع شده است و تعداد زیادی از پژوهش‌ها فعالیت جسمانی را به عنوان یک درمان مکمل با اثرات سودمند در درمان صرع نشان داده‌اند. مشاهده شده است که تمرینات جسمانی منظم، تناوب تشنج را در افراد مبتلا به صرع کاهش می‌دهد و سلامت فیزیولوژیکی و قلبی-عروقی را بهبود می‌بخشد (۷).

مطالعات صورت گرفته بر روی حیوانات نیز حاکی از تأثیر مثبت فعالیت جسمانی بر وقوع و شدت تشنج می‌باشد. به عنوان مثال، تمرینات جسمانی، پیشرفت کیندلینگ آمیگدالا (Amygdala) (۸)، تناوب تشنج در مدل صرع ایجاد شده با پیلوکارپین (Pilocarpine) و تهییج‌پذیری ناحیه CA1 هیپوکمپ را کاهش می‌دهد (۹) و سبب تغییرات عملکردی و ساختاری در هیپوکمپ در حیوانات مبتلا به صرع می‌شود (۱۰). با این وجود، اطلاعات مستحکمی در مورد تأثیر فعالیت بدنی بر شدت تشنج در حیوانات ماده وجود ندارد؛ چرا که بیشتر مطالعات در مدل‌های تجربی، بر موش‌های نر انجام شده است و در تنها تحقیق انجام شده توسط Campos و همکاران که بر روی موش‌های ماده انجام گرفت، تأثیر سودمند تمرینات فعالیت هوازی بر شدت تشنج مشاهده نشد (۱۱).

با توجه به تحقیقات بسیار اندک در مورد تأثیرگذاری فعالیت جسمانی بر شدت تشنج در حیوانات ماده و عوارض نامطلوب تشنج در دوران بارداری بر موالید، این تحقیق جهت بررسی تأثیرات تمرین هوازی در دوران بارداری بر شدت تشنج در موش‌های ماده و به خصوص با تأکید بر دوران بارداری طراحی شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع تجربی-آزمایشگاهی بود و در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در دانشکده‌ی علوم دانشگاه رازی کرمانشاه انجام شد. در این مطالعه، کلیه‌ی ملاحظات اخلاقی و شیوه‌نامه‌های کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته‌ی نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی بود.

موش‌های ماده و نر نژاد (ICR) Institute of Cancer Research (در سن ۸ هفتگی) از لابراتوار مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه- ایران خریداری شدند. موش‌ها در قفس استاندارد پلی‌کربناتی در اتاقی با دمای کنترل شده با چرخه‌ی ثابت ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی (۸ صبح، ۸ شب) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. این شرایط، به عنوان یک شرایط مناسب در همه‌ی مراحل آزمایشگاهی در نظر گرفته شده است.

ارزیابی شد (۴). موش‌هایی که در سه تزریق آخر مراحل ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج را نشان دادند، وارد مرحله‌ی بعدی شدند. برای بررسی حفظ حالت کیندلینگ، حیوانات ده روز پس از آخرین روز اتمام کیندلینگ با ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی PTZ درون صفاقی دوباره به چالش کشیده شدند. در این مرحله نیز موش‌هایی که به مراحل ۴ و ۵ امتیازبندی تشنج رسیدند، وارد مرحله‌ی بارداری شدند (۱۲).

حیوانات در گروه فعالیت هوازی در طی سه روز قبل از شروع فرایند بارداری به مدت ۱۵ دقیقه در روز با سرعت ۸ متر بر دقیقه با شب صفر درجه با تردمیل آشنا شدند. شوک الکتریکی در طی آشناسازی با دویدن برای تحریک حیوانات به دویدن، با شدت ۰/۳ میلی‌آمپر استفاده شد. قابلیت آموزش‌پذیری موش‌ها بر اساس عملکردشان در مقیاس ۵-۱ اندازه‌گیری شد. پارامترهای مقیاس شامل ۱- عدم دویدن، ۲- پایین‌تر از حد میانگین دویدن (پراکنده، توقف بین دویدن، دویدن در راستای مخالف) ۳- در حد میانگین دویدن، ۴- بالاتر از حد میانگین دویدن (منظم، در موارد اندکی از تردمیل جا ماندن) و ۵- دویدن عالی (مدام در جلوی تردمیل قرار داشتن) بودند. حیواناتی که امتیاز ۳ و بالاتر از ۳ را نشان دادند، در گروه فعالیت هوازی گنجانده شدند (۱۳).

به منظور سهولت جفت‌گیری، موش‌های ماده و نر به تعداد یک در مقابل یک در قفس‌های مجزا نگهداری شدند. جفت‌گیری موفق در صبح روز بعدی (ساعت ۸ قبل از ظهر) با مشاهده‌ی پلاگ‌های واژینالی (Vaginal plug) مشخص شد و این روز، به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. پس از مشخص کردن موش‌های باردار، حیوانات از قفس جفت‌گیری به قفس استاندارد منتقل و به طور مجزا نگهداری شدند.

در نهایت، ۴۸ موش ماده (با نرخ مرگ ۲۱/۴۲ درصدی ناشی از

۱۰ دقیقه در سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در طی جلسات اول به ۳۰ دقیقه در سرعت ۱۲ متر بر دقیقه در روزهای تمرینی بعدی افزایش یافت. موش‌های ماده‌ی غیر باردار با فعالیت هوازی نیز مشابه با این گروه به فعالیت هوازی واداشته شدند. موش‌های باردار غیر فعال در همان مدت زمان مساوی با گروه موش‌های باردار فعال که بر روی تردمیل به فعالیت می‌پردازند، به طور ثابت و بدون هیچ گونه حرکتی بر روی تردمیل قرار گرفتند (۱۴). شدت تمرین هوازی به کار رفته در این مطالعه، جزء تمرینات با شدت متوسط طبقه‌بندی شده است (۱۵). طرح زمان‌بندی تحقیق در شکل ۱ نشان داده شده است.

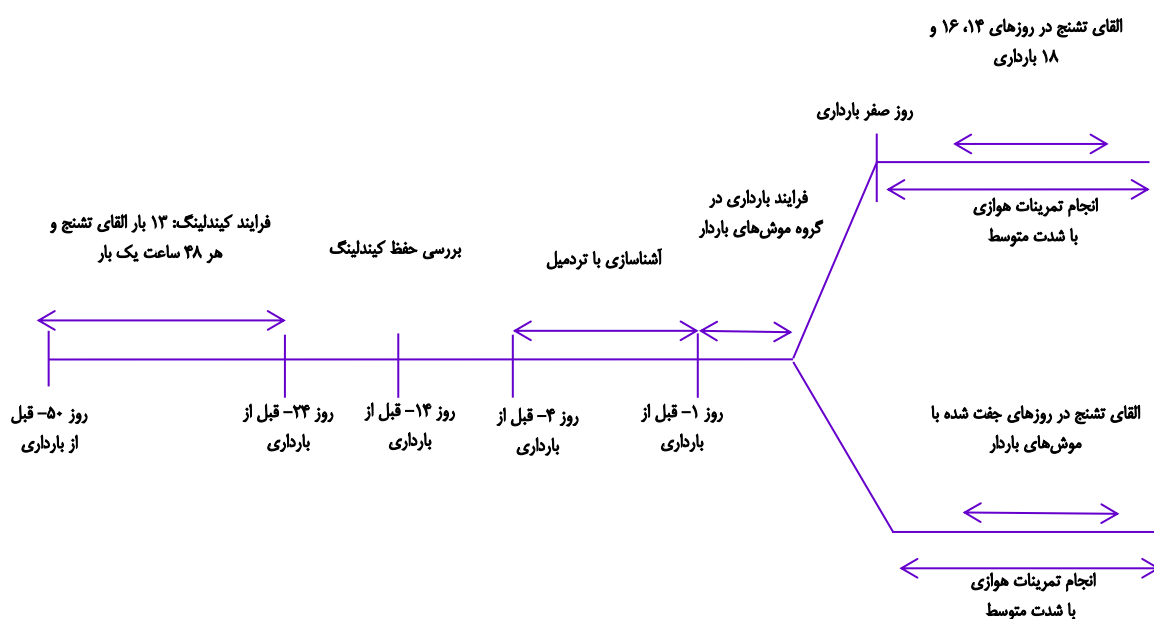
در تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. داده‌ها بر اساس میانگین \pm انحراف استاندارد بیان شد. میانگین شدت فعالیت تشنجی در روزهای ۱۴، ۱۶ و ۱۸ بارداری پس از تزریق درون صفاقی PTZ با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis و آزمون تعقیبی Dunn (طبیعی نبودن توزیع داده‌ها) بررسی شد. در تمامی بررسی‌ها، $P < 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از القای تشنج با PTZ در موش‌های باردار و غیر باردار در جدول ۱ آمده است و همان گونه که مشاهده می‌شود، میانگین شدت تشنج در موش‌های ماده بدون فعالیت ورزشی بیشتر از موش‌های ماده با فعالیت هوازی می‌باشد.

القای تشنج، یک سر موش ماده با عدم نشان دادن مرحله‌ی چهارم یا پنجم شدت تشنج در مرحله‌ی حفظ کیندلینگ و ۶ سر موش با عدم تثبیت بارداری) کیندل کامل شدند و به ۴ گروه و به تعداد ۱۲ سر موش در هر گروه تقسیم گردیدند. این ۴ گروه شامل (۱) موش‌های باردار با تزریق دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار (۱۲) با فعالیت هوازی در دوران بارداری، (۲) موش‌های باردار با تزریق دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار بدون فعالیت هوازی در دوران بارداری بودند. برای بررسی تأثیر احتمالی بارداری بر شدت تشنج، ۲ گروه دیگر به طرح تحقیق اضافه شدند که شامل (۳) موش‌های ماده‌ی کیندل شده و غیر باردار و بدون فعالیت جسمانی و (۴) موش‌های ماده‌ی کیندل شده و غیر باردار با فعالیت هوازی بودند. در این دو گروه نیز القای تشنج با تزریق دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی PTZ به صورت درون صفاقی در روزهای جفت‌شده با گروه‌های باردار انجام شد. القای تشنج در ساعت ۸-۱۰ صبح انجام گرفت. میزان تشنج ۳۰ دقیقه پس از القای تشنج به وسیله‌ی PTZ بر اساس روش پنج نمره‌ای همان گونه که توضیح داده شد- اندازه‌گیری گردید.

موش‌های باردار فعال در دوران بارداری تا روز ۲۰ بارداری در تمرینات هوازی از ساعت ۳-۱ بعد از ظهر بر روی تردمیل شرکت داده شدند. جلسات تمرینی با ۳ دقیقه گرم کردن موش‌ها با سرعت ۸ متر بر دقیقه آغاز شد. زمان و سرعت دویدن از



شکل ۱. طرح شماتیک از زمان‌بندی اجرای مطالعه

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد شدت فعالیت تشنجی ناشی از القای تشنج در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری و هر ۴۸ ساعت یک بار

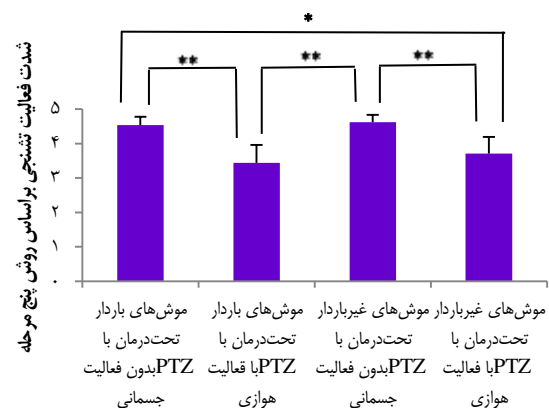
گروه‌های مورد مطالعه				متغیر
موش‌های غیر باردار تحت درمان با PTZ با فعالیت هوازی	موش‌های غیر باردار تحت درمان با PTZ بدون فعالیت جسمانی	موش‌های باردار تحت درمان با PTZ با فعالیت هوازی	موش‌های باردار تحت درمان با PTZ بدون فعالیت جسمانی	
۳/۷۱ ± ۰/۴۸	۴/۶۲ ± ۰/۲۱	۳/۴۴ ± ۰/۵۲	۴/۵۳ ± ۰/۲۵	میانگین شدت تشنج القا شده در روزهای ۱۹-۱۴ بارداری

PTZ: Pentylentetrazol

ورزش هوازی را بر کاهش تشنج نشان داده بودند (۹-۸)، هم‌خوان بود، اما با یافته‌های تنها تحقیق تجربی صورت گرفته بر روی موش‌های ماده، مغایرت داشت (۱۱). نقش تمرین جسمانی به عنوان یک تنظیم کننده بالقوه‌ی تهیج‌پذیری نورونی در برخی از مطالعات بالینی مشاهده شده است (۱۳). تمرین، می‌تواند سبب تحریک نوروپپتید گابای مغز شود که تحریک‌پذیری هیپوکمپ را سرکوب می‌کند (۱۶). شواهد دیگری نیز نشان می‌دهد که نوروترانسمیترهای مغزی تحت تأثیر تمرین قرار می‌گیرند. به عنوان مثال، فعالیت جسمانی سبب افزایش نورآدرنالین می‌شود و اثرات بازدارندگی این نوروترانسمیتر در پیشرفت کیندلینگ مشاهده می‌شود و حذف آن نیز گسترش فعالیت تشنجی را در هیپوکمپ Rat‌های کیندل شده تسهیل می‌کند (۱۷).

Arida و همکاران، در مطالعه‌ی دیگری اثرات مثبت فعالیت جسمانی را بر رشد کیندلینگ نشان دادند و مشاهده نمودند که تمرین جسمانی سبب افزایش تعداد سلول‌های Parvalbumin در هیپوکمپ می‌شود. سلول‌های Parvalbumin همانند سلول‌های گابا، سبب کاهش تحریک‌پذیری سیستم عصبی می‌شود (۸). استرس نیز به صورت گسترده‌ای به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده تشنج در بسیاری از مبتلایان به صرع شناسایی شده است (۱۸). در میان راه کارهای درمانی برای کاهش دادن استرس و در نتیجه کاهش تشنج، تمرین جسمانی منظم برای درمان تشنج پیشنهاد شده است. شواهد نشان می‌دهد که حساسیت به استرس، بعد از تمرین طولانی مدت و فعالیت بدنی منظم، کاهش می‌یابد و می‌تواند به عنوان یک کاندیدای مناسب برای کاهش استرس در افراد مبتلا به صرع در نظر گرفته شود (۱۹). با این وجود، پیشنهاد شده است که فعالیت ورزشی شدید، ممکن است تشنج را افزایش دهد (۲۰). به علاوه، گزارش شده است که تمرینات با شدت زیاد (۲۰ متر بر دقیقه) نه تنها رفتارهای شبه اضطرابی را تغییر نمی‌دهد (۲۱)؛ بلکه این نوع تمرینات، می‌تواند منجر به اضطراب شود و سطوح هورمون استرسی کورتیکوسترون را در سرم افزایش دهد (۲۲). تزریق واحد و مکرر هورمون استرسی کورتیکوسترون به حیوانات مبتلا به تشنج، فعالیت تشنجی را در مغز افزایش می‌دهد و پتانسیل تشنج را به همراه دارد (۲۳).

با استفاده از نتایج آزمون Kruskal-Wallis مشاهده شد که تفاوت در میانگین شدت فعالیت تشنجی در بین گروه‌های مورد مطالعه معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/01$ و $\chi^2 = 32/166$). با استفاده از آزمون تعقیبی Dunn مشاهده شد که تمرین هوازی با شدت متوسط، سبب کاهش معنی‌دار شدت تشنج در مقایسه با موش‌های ماده‌ی تحت درمان با PTZ بدون فعالیت جسمانی می‌شود ($P < 0/05$) که نتایج آن در شکل ۲ مشاهده می‌شود. همچنین، همان گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، تفاوتی میان شدت تشنج در بین موش‌های باردار با گروه جفت‌شده‌ی خویش از گروه موش‌های غیر باردار وجود نداشت ($P > 0/05$).



شکل ۲. تأثیر تمرین هوازی بر شدت تشنج القا شده با استفاده از

(PTZ) Pentylentetrazol

PTZ با دز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. نمره‌ی تشنجی به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق PTZ اندازه‌گیری شد. نتایج بر اساس میانگین ± انحراف استاندارد گزارش شده است. * $P < 0/05$ و ** $P < 0/01$ در مقابل گروه دیگر.

بحث

این مطالعه، تأثیر تمرین هوازی بر شرایط تشنج‌زا در موش‌های ماده‌ی باردار و غیر باردار تحت درمان با PTZ را نشان می‌دهد و تأییدی بر کارایی تمرین هوازی بر کنترل تشنج می‌باشد. در بررسی تأثیر تمرین هوازی بر شدت تشنج، نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقاتی که تأثیر

دیگر این تحقیق، نشان داد که تفاوتی میان شدت تشنج در موش‌های باردار و غیر باردار وجود ندارد. سطوح افزایش یافته‌ی هورمون‌های پروژسترون و استروژن در دوران بارداری (۲۷)، می‌تواند تأثیر متفاوتی بر شدت تشنج بگذارد. نقش ضد تشنجی پروژسترون گزارش شده است (۲۸)، اما در مود تأثیر استروژن بر شدت تشنج، نتایج تا حدودی بحث برانگیز است (۲۹).

در مطالعه‌ی Battino و همکاران، بر روی نمونه‌های انسانی نیز در ۷۰/۵ درصد افراد تغییری در شدت تشنج در دوران بارداری مشاهده نشد. در حالی که در ۱۲ درصد افراد، کاهش شدت تشنج و در ۱۵/۸ درصد افراد، افزایش تشنج در دوران بارداری مشاهده شد (۳۰). در مجموع و با توجه به این که ماده‌های بالغ در مقایسه با نرها، پتانسیل هیجانی بیشتری به الگوهای استرسی نشان می‌دهند و مشاهده شده است که تمرینات با شدت زیاد، می‌تواند میزان استرس را افزایش دهد، به نظر می‌رسد که تمرینات هوازی با شدت متوسط بتواند یک رویکرد مؤثر در کاهش شدت تشنج باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه دکتری تخصصی در رشته‌ی رفتار حرکتی است که با شماره‌ی ۲۲۱۲۵۳۸/۰۱ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه رازی کرمانشاه به تصویب رسیده است.

با توجه به مطالب پیش‌گفته، به نظر می‌رسد که یکی از دلایل عدم هم‌خوانی یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی Campos و همکاران در زمینه‌ی بررسی تأثیر تمرین هوازی بر کاهش تشنج در موش‌های ماده‌ی مبتلا به صرع (۱۱)، بالا بودن شدت تمرینات به خصوص در هفته‌های آخر تحقیق می‌باشد؛ چرا که شدت این تمرینات، جزء تمرینات با شدت زیاد طبقه‌بندی شده است (۲۴) و همان‌گونه که گفته شد، تمرینات با شدت زیاد نه تنها استرس را کاهش نمی‌دهد؛ بلکه سبب افزایش استرس نیز می‌شود، به خصوص این که ماده‌های بالغ، پتانسیل هیجانی بیشتری را به الگوهای استرسی مزمن نشان می‌دهند. تفاوت‌های جنسی در استریاتوم شکمی (Ventral striatum)، سبب آسیب‌پذیری هیجانی در ماده‌های بالغ می‌شود (۲۵).

Brancato و همکاران، نشان دادند که اعمال متغیرهای استرس زا به صورت مزمن بر روی موش‌های ماده و نر، تنها سبب تغییرات سیناپتیک در نوروترانسمیشن‌های گلوتاماترژیک در هسته‌های آکومبیس در موش‌های ماده می‌شود (۲۶). شواهد دیگری نیز وجود دارد که نشان می‌دهد اختلال در انتقال‌دهنده‌های گلوتاماترژیک در هسته‌های آکومبیس، یک ویژگی پاتوفیزیولوژیک کلیدی در افزایش پتانسیل استرس و افسردگی در موش‌های ماده می‌باشد. هسته‌های آکومبیس، بخشی از استریاتوم شکمی است که در پردازش‌های هیجانی و مربوط به پاداش، نقش مهمی ایفا می‌کند (۲۵). یافته‌ی

References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
2. Ablah E, Hesdorffer DC, Liu Y, Paschal AM, Hawley S, Thurman D, et al. Prevalence of epilepsy in rural Kansas. *Epilepsy Res* 2014; 108(4): 792-801.
3. Cossa AC, Lima DC, do Vale TG, de Alencar Rocha AK, da GN-M, da Silva Fernandes MJ, et al. Maternal seizures can affect the brain developing of offspring. *Metab Brain Dis* 2016; 31(4): 891-900.
4. Pourmotabbed A, Nedaei SE, Cheraghi M, Moradian S, Touhidi A, Aeinfar M, et al. Effect of prenatal pentylene-tetrazol-induced kindling on learning and memory of male offspring. *Neuroscience* 2011; 172: 205-11.
5. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol* 2012; 98(2): 145-65.
6. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: Neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD010236.
7. Nakken KO, Loyning A, Loyning T, Gloersen G, Larsson PG. Does physical exercise influence the occurrence of epileptiform EEG discharges in children? *Epilepsia* 1997; 38(3): 279-84.
8. Arida RM, de Jesus V, Cavalheiro EA. Effect of physical exercise on kindling development. *Epilepsy Res* 1998; 30(2): 127-32.
9. Arida RM, Sanabria ER, da Silva AC, Faria LC, Scorza FA, Cavalheiro EA. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy. *Physiol Behav* 2004; 83(1): 165-71.
10. Arida RM, Scorza FA, de Lacerda AF, Gomes da SS, Cavalheiro EA. Physical training in developing rats does not influence the kindling development in the adult life. *Physiol Behav* 2007; 90(4): 629-33.
11. Campos DV, Lopim GM, de Almeida VS, Amado D, Arida RM. Effects of different physical exercise programs on susceptibility to pilocarpine-induced seizures in female rats. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 262-7.
12. Rajabzadeh A, Bideskan AE, Fazel A, Sankian M, Rafatpanah H, Haghiri H. The effect of PTZ-induced epileptic seizures on hippocampal expression of PSA-NCAM in offspring born to kindled rats. *J Biomed*

- Sci 2012; 19: 56.
13. Gomes FG, Gomes da SS, Cavalheiro EA, Arida RM. Beneficial influence of physical exercise following status epilepticus in the immature brain of rats. *Neuroscience* 2014; 274: 69-81.
 14. Gomes da SS, de Almeida AA, Fernandes J, Lopim GM, Cabral FR, Scerni DA, et al. Maternal Exercise during Pregnancy Increases BDNF Levels and Cell Numbers in the Hippocampal Formation but Not in the Cerebral Cortex of Adult Rat Offspring. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147200.
 15. Wang N, Liu Y, Ma Y, Wen D. High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sci* 2017; 191: 122-31.
 16. Gall C, Lauterborn J, Bundman M, Murray K, Isackson P. Seizures and the regulation of neurotrophic factor and neuropeptide gene expression in brain. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 4: 225-45.
 17. Arida RM, Cavalheiro EA, da Silva AC, Scorza FA. Physical activity and epilepsy: proven and predicted benefits. *Sports Med* 2008; 38(7): 607-15.
 18. Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology* 2007; 69(20): 1905-10.
 19. Hafele CA, Freitas MP, da Silva MC, Rombaldi AJ. Are physical activity levels associated with better health outcomes in people with epilepsy? *Epilepsy Behav* 2017; 72: 28-34.
 20. Arida RM, Scorza FA, Terra VC, Scorza CA, de Almeida AC, Cavalheiro EA. Physical exercise in epilepsy: what kind of stressor is it? *Epilepsy Behav* 2009; 16(3): 381-7.
 21. Burghardt PR, Fulk LJ, Hand GA, Wilson MA. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. *Brain Res* 2004; 1019(1-2): 84-96.
 22. Brown DA, Johnson MS, Armstrong CJ, Lynch JM, Caruso NM, Ehlers LB, et al. Short-term treadmill running in the rat: what kind of stressor is it? *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103(6): 1979-85.
 23. Tolmacheva EA, Oitzl MS, van LG. Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm Behav* 2012; 61(5): 706-10.
 24. Ghodrati-Jaldbakhan S, Ahmadelipour A, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Alizadeh M. Low- and high-intensity treadmill exercise attenuates chronic morphine-induced anxiogenesis and memory impairment but not reductions in hippocampal BDNF in female rats. *Brain Res* 2017; 1663: 20-8.
 25. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(9): 609-25.
 26. Brancato A, Bregman D, Ahn HF, Pfau ML, Menard C, Cannizzaro C, et al. Sub-chronic variable stress induces sex-specific effects on glutamatergic synapses in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 2017; 350: 180-9.
 27. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: A longitudinal study. *Behav Neurosci* 2012; 126(1): 73-85.
 28. Tauboll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 3-11.
 29. Moezi L, Hassanipour M, Zaeri M, Ghorbani H, Shafaroodi H. The influence of ovariectomy on anti-convulsant effect of pioglitazone in mice. *Pathophysiology* 2015; 22(3): 159-63.
 30. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1621-7.

The Effect of Moderate-Intensity Aerobic Activity on Pentylentetrazol-Induced Epileptic Behaviors in Pregnant Mice

Ayoob Sabaghi¹, Ali Heyrani², Amir Kiani³, Namdar Yousofvand⁴

Original Article

Abstract

Background: Epilepsy is one of the major and common neurological disorders. It has been observed that physical activity can be a complementary therapy to treat seizures. Nevertheless, studies regarding the effects of physical activity on epilepsy are largely performed on males, and there is little information on the extent of these effects in females, especially during pregnancy; since it appears that seizures during pregnancy have adverse effects on development of the offspring. The present study was designed to investigate the effect of aerobic training during pregnancy on pentylentetrazol (PTZ)-induced seizure in mice.

Methods: The kindled female mice were divided into 4 groups; 1. the pregnant mice treated with pentylentetrazol between the fourteenth and nineteenth days of pregnancy once in 48 hours, without physical training during the pregnancy; 2. the pregnant mice treated with pentylentetrazol between the fourteenth and nineteenth days of pregnancy once in 48 hours, with moderate-intensity aerobic training during pregnancy between 1:00 and 3:00 p.m.; 3. the non-pregnant mice treated with pentylentetrazol in yoked days with pregnant mice group and without physical training; and 4. the non-pregnant mice treated with pentylentetrazol in yoked days with pregnant mice group with moderate-intensity aerobic training between 1:00 and 3:00 p.m. The seizure activity was measured for half an hour after pentylentetrazol injection.

Findings: The aerobic training reduced seizure severity in female mice; and there was no difference in seizure severity between pregnant and non-pregnant mice.

Conclusion: These findings revealed that middle-intensity aerobic training could be a complementary therapeutic strategy to reduce the severity of seizure, especially in pregnancy.

Keywords: Seizure, Pregnancy, Aerobic exercise, Mouse

Citation: Sabaghi A, Heyrani A, Kiani A, Yousofvand N. **The Effect of Moderate-Intensity Aerobic Activity on Pentylentetrazol-Induced Epileptic Behaviors in Pregnant Mice.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 535-41.

1- PhD Student in Motor Behavior, School of Physical Education and Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

2- Assistant Professor, School of Physical Education and Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

3- Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- Assistant Professor, Department of Biology, School of Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Ali Heirani, Email: iliaheirani2004@gmail.com

ارزیابی پایایی شاخص عصب-کوارتی (neuro-QWERTY Index)، یک روش مبتنی بر رایانه برای تشخیص زود هنگام بیماری پارکینسون

سید محمود تقوی شهری^۱، بهزاد مهکی^۲، فاطمه تقوی شهری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شاخص عصب-کوارتی (neuro-QWERTY index) با تحلیل آماری نحوه‌ی تعامل کاربران با صفحه‌ی کلید رایانه در یک الگوریتم محاسباتی توانسته است به تشخیص زود هنگام بیماری پارکینسون بپردازد. این پژوهش، با هدف مطالعه‌ی پایایی شاخص عصب-کوارتی انجام شد؛ چرا که پایایی برای مفید بودن آزمون‌های تشخیصی و غربالگری ضروری است.

روش‌ها: دادگان بیماری پارکینسون اولیه که در سال ۲۰۱۶ توسط Giancardo و همکاران برای معرفی شاخص عصب-کوارتی و بررسی اعتبار آن به صورت تجمیع شده استفاده شده بود، در این پژوهش در قالب اصلی برای بررسی پایایی آزمون و بازآزمون شاخص عصب-کوارتی استفاده شد. برای تحلیل‌های آماری، از ضریب همبستگی درون گروهی، نمودار Bland-Altman و ضریب تکرارپذیری استفاده گردید. همچنین، با استفاده از آزمون آماری DeLong، سطح زیر منحنی‌های مشخصه‌ی عملکرد برای نمرات آزمون و بازآزمون و متوسط آن‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: ضریب همبستگی درون گروهی ۰/۹۴ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد، ۰/۸۹-۰/۹۷ به دست آمد. نمودار Bland-Altman نشان داد که تفاوت‌های بین نمرات آزمون و بازآزمون کوچک است. ضریب تکرارپذیری ۰/۰۴ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد، ۰/۰۳-۰/۰۵ بود. سطح زیر منحنی مشخصه‌ی عملکرد برای نمرات آزمون، بازآزمون و متوسط آن‌ها به ترتیب ۰/۸۹، ۰/۹۰ و ۰/۹۲ به دست آمد. تفاوت بین سطح زیر منحنی‌های مشخصه‌ی عملکرد معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۲۵$).

نتیجه‌گیری: شاخص عصب-کوارتی دارای پایایی مناسبی است. از این رو، با توجه به سادگی و هزینه‌ی اندک اندازه‌گیری، نداشتن عوارض جانبی، اعتبار خوب بر حسب حساسیت و ویژگی و نیز طبق آن چه در این پژوهش نشان داده شد، پایایی خوب، می‌تواند کاندیدای مناسبی برای غربالگری بیماری پارکینسون باشد.

واژگان کلیدی: بیماری پارکینسون، تشخیص با کمک رایانه، پایایی آزمون و باز آزمون

ارجاع: تقوی شهری سید محمود، مهکی بهزاد، تقوی شهری فاطمه. ارزیابی پایایی شاخص عصب-کوارتی (neuro-QWERTY Index)، یک روش مبتنی بر رایانه برای تشخیص زود هنگام بیماری پارکینسون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۴۲-۵۴۷

از لحاظ شیوع، بیماری پارکینسون دومین بیماری مزمن مغز است. برآورد جهانی شیوع بیماری پارکینسون برای سال ۲۰۱۵ میلادی ۷۷ میلیون نفر، برآورد تعداد مرگ‌ها ۱۷۷ هزار نفر و مجموع سال‌های از دست رفته‌ی عمر بر اثر مرگ یا از کار افتادگی، حدود دو میلیون نفر در سال بوده است (۳). پیش‌بینی شده است که تعداد بیماران مبتلا به پارکینسون در دهه‌های آتی افزایش یابد. به عنوان مثال، در ایالات متحده‌ی آمریکا

مقدمه

بیماری پارکینسون، در اثر مرگ سلول‌های مغزی تولید کننده‌ی دوپامین ایجاد می‌شود. کاهش دوپامین، باعث افزایش لرزش‌های غیر ارادی می‌شود و حرکات عضلات، غیر منقطع و کند می‌گردد. علاوه بر آن، با ضعیف شدن رفلکس‌های بدن تعادل بیمار از دست می‌رود. سایر علائم ممکن است شامل افسردگی، اضطراب، تغییرات روحی، اختلال شناختی، مشکل بلعیدن، مشکلات ادراری، یبوست، خستگی و مشکلات خواب باشد (۱).

۱- دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه‌ی اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

۲- دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیک، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تحلیل نحوه‌ی تعامل کاربران رایانه با صفحه‌ی کلید رایانه، به تشخیص بیماری پارکینسون بپردازد (۱۶).

شاخص عصب-کوارتی کاندیدای بسیار مناسبی برای طرح‌های غربالگری می‌باشد که به نظر می‌رسد به جز بحث پایایی که هنوز بررسی نشده است، از سایر مؤلفه‌های لازم برخوردار باشد (۱۷). از این رو، با توجه به اهمیت موضوع، پژوهش حاضر به بررسی پایایی شاخص عصب-کوارتی با استفاده از روش آزمون و بازآزمون می‌پردازد.

روش‌ها

در این مطالعه، از اطلاعات دادگان بیماری پارکینسون اولیه، شامل ۱۸ نفر در مراحل ابتدایی بیماری پارکینسون به عنوان گروه مورد و ۱۳ نفر از افراد سالم به عنوان گروه شاهد، استفاده شد. این دادگان، همچنین در مقاله‌ی معرفی شاخص عصب-کوارتی، برای بررسی اعتبار این شاخص به صورت میانگین دوبار محاسبه‌ی آزمون و بازآزمون استفاده شده است (۱۸، ۱۶). در مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از اطلاعات خام جمع‌نشده، پایایی شاخص عصب-کوارتی بررسی گردید.

افراد مورد مطالعه در این پژوهش، روزی حداقل نیم ساعت تجربه‌ی کار با رایانه داشتند. در هر جلسه از هر یک از افراد مورد مطالعه خواسته می‌شد متن متفاوتی را تایپ کنند و توسط نرم‌افزار ویژه‌ای که طراحی شده بود، زمان فشرده نگه داشته شدن هر کلید محاسبه و به عنوان داده‌ی خام ثبت می‌گردید. داده‌های خام به دست آمده سپس در الگوریتم محاسباتی شاخص عصب-کوارتی برای به دست آوردن نمرات آزمون و بازآزمون استفاده شد.

تمام شیوه‌نامه‌های تجربی توسط مؤسسه‌ی تکنولوژی ماساچوست (Massachusetts Institute of Technology)، ایالات متحده‌ی آمریکا (کمیته‌ی استفاده از انسان به عنوان مواد آزمایشی یا Committee on the Use of Humans as Experimental Subjects با مجوزهای شماره‌ی ۱۴۰۲۰۰۶۲۰۳ و ۱۴۱۲۰۰۶۸۰۴)، بیمارستان ۱۲ داکتوبر (Hospital 12 de Octubre) اسپانیا (شماره‌ی 14/090: CEIC)، بیمارستان کلینیکو سن کارلوس (Hospital Clinico San Carlos) اسپانیا (شماره‌ی 14/136-E) و بیمارستان اجام (HM Hospitales) اسپانیا (15.05.796-GHM) تأیید شد و رضایت آگاهانه نیز از همه‌ی افراد شرکت‌کننده در مطالعه دریافت گردید.

برای تحلیل‌های آماری، از نمودار بلند-آلتمن (Bland-Altman plot)، ضریب همبستگی درون‌گروهی (Intraclass correlation coefficient) و ضریب تکرارپذیری (Coefficient of repeatability) با فواصل اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. همچنین، با استفاده از آزمون آماری دلانگ (DeLong) سطح زیر منحنی‌های مشخصه‌ی عملکرد برای

برآورد شده است که در فاصله‌ی سال‌های ۲۰۱۵-۲۰۱۸ میلادی، تعداد بیماران بالای ۵۰ سال مبتلا به پارکینسون ۷ درصد افزایش داشته باشد و در ۱۰ سال بعدی نیز از ۲۰۱۸-۲۰۲۸ میلادی، بر تعداد بیماران مورد نظر ۲۹ درصد افزوده شود (۴). چند دلیل برای افزایش تعداد بیماران مبتلا به پارکینسون در دهه‌های آتی ارائه شده است که از مهم‌ترین آن‌ها یکی سالخوردگی جمعیت است که شیوع بیماری پارکینسون در سالمندان بیشتر می‌باشد و دیگری کیفیت بهبود یافته‌ی مراقبت‌ها است که باعث بقای طولانی مدت بیماران در مراحل پیشرفته‌ی بیماری می‌شود (۵).

بروز بیماری پارکینسون به طور معمول بین ۵۰-۱۰ در صد هزار نفر-سال و شیوع آن بین ۳۰۰-۱۰۰ در صد هزار نفر جمعیت است (۶). بر پایه‌ی یک مطالعه‌ی فراتحلیل، شیوع این بیماری در سالخورگان به مراتب بیشتر است؛ به طوری که از ۱۰۷ مورد در سنین ۵۹-۵۰ سال، به ۴۲۸ مورد در سنین ۶۹-۶۰ سال و ۱۰۸۷ مورد در سنین ۷۹-۷۰ سال می‌رسد (۷).

در حال حاضر، متأسفانه بیش از ۶۵ درصد موارد تازه تشخیص داد شده از بیماری پارکینسون، در همان ابتدای تشخیص نیز عرشه‌های در حالت استراحت را که اغلب در دست‌ها دیده می‌شود، دارند (۸). هر چند با داروها و سایر روش‌های درمانی، می‌توان نشانه‌های بیماری را تا حدودی کنترل کرد، اما با توجه به این که فرایند پاتولوژی ایجادکننده‌ی بیماری حدود ۱۳-۵ سال قبل از تشخیص بالینی بیماری آغاز می‌شود (۱۰-۹)، برآورد شده است که در زمان تشخیص بیماری، حداقل ۵۰ درصد اعصاب تولیدکننده‌ی دوپامین دچار مرگ شده باشد و در عمل، با تشخیص فعلی مبتنی بر ظهور علائم بالینی، بیماری پارکینسون قابل درمان نباشد (۱۱، ۱).

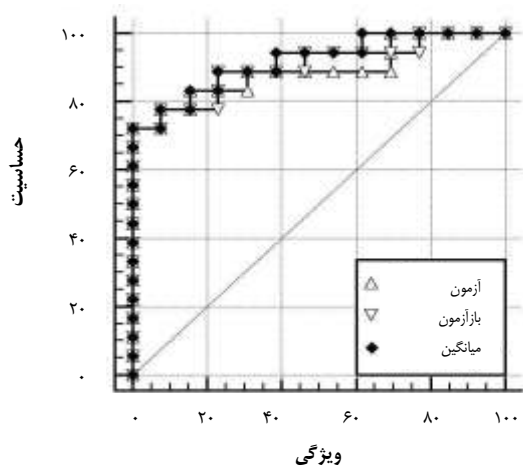
از این رو، به تازگی تلاش‌های بسیار زیادی برای تشخیص زودهنگام بیماری پارکینسون انجام شده است. از جمله‌ی آن‌ها، الگوریتم تشخیصی مبتنی بر طبقه‌بندی نشانه‌های بالینی و ژنتیک (۱۲)، ابزارهای مبتنی بر فن‌آوری نظیر الکترومیوگرافی (Electromyography یا EMG) و الکتروانسفالوگرام (Electroencephalogram یا EEG) و تصاویر سه بعدی Computed tomography scan (CT scan) و Magnetic resonance imaging (MRI) و همچنین، حسگر حرکات به صورت پوشیدنی، حسگر گفتاری (۱۳) و نشانگرهای زیستی (۱۴-۱۵) است.

یکی دیگر از روش‌هایی که به تازگی معرفی شده و بسیار مورد توجه قرار گرفته است، شاخص عصب-کوارتی می‌باشد. این روش مبتنی بر رایانه، در سال ۲۰۱۶ میلادی معرفی شده و توانسته است با

نمرات آزمون و بازآزمون و متوسط آن‌ها مقایسه گردید. نرم‌افزار آماری MedCalc (ویرایش 18/2/1 سال 2018) برای انجام تحلیل‌های آماری به کار گرفته شد.

یافته‌ها

نمره‌ی شاخص عصب-کوارتی در آزمون و بازآزمون به طور میانگین برای افراد سالم 0/067 و 0/069 و برای افراد بیمار 0/138 و 0/143 بود. نمودار Bland-Altman در شکل 1 ارایه شده است و نشان می‌دهد که تفاوت‌های بین نمرات آزمون و بازآزمون به طور متوسط نزدیک صفر و در 95 درصد موارد در داخل حدود توافق به طور تقریبی 0/04 (با فاصله‌ی اطمینان حدود 0/03-0/05) می‌باشد. همچنین، در نمودار Bland-Altman، بیشترین تفاضل مشاهده شده بین نمرات آزمون و بازآزمون کمتر از 0/06 بود. از این رو، نمرات آزمون یا بازآزمون حتی برای دو مشاهده با بیشترین اختلاف نمرات، می‌تواند در نهایت 0/03 کمتر (سمت چپ) یا بیشتر (سمت راست) از میانگین آن‌ها در نمودار باشد که با توجه به فاصله‌ی این نقاط تا مرز تقریبی افراد سالم و بیمار، تغییر چندانی در تشخیص شاخص عصب-کوارتی بر اثر تکرار ایجاد نمی‌شود (شکل 1).

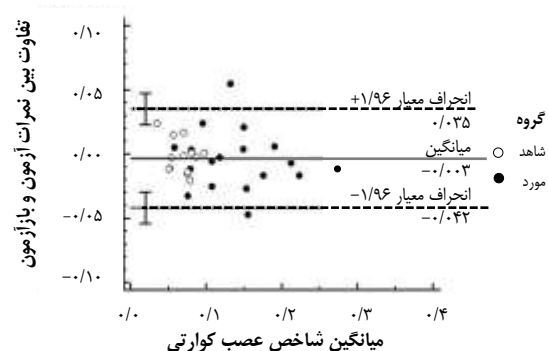


شکل 2. منحنی‌های مشخصه‌ی عملکرد برای تشخیص بیماری پارکینسون با استفاده از نمرات آزمون و بازآزمون شاخص عصب-کوارتی و میانگین نمرات آزمون و بازآزمون

ضریب همبستگی درون گروهی برای نمرات شاخص عصب-کوارتی 0/94 با فاصله‌ی اطمینان 0/89-0/97 به دست آمد و ضریب تکرارپذیری نیز 0/04 با فاصله‌ی اطمینان 0/03-0/05 بود.

بحث

در این مطالعه، پایایی شاخص عصب-کوارتی با استفاده از آزمون و بازآزمون شرکت کنندگان بررسی شد. توسط همبستگی درون گروهی، نشان داده شد که پایایی نمره‌ی شاخص عصب-کوارتی در سطح خوب تا عالی است (19). همچنین، آزمون آماری DeLong نشان داد که منحنی مشخصه‌ی عملکرد شاخص عصب-کوارتی در تشخیص بیماری پارکینسون با به کار بردن نمرات آزمون (بار اول اندازه‌گیری)، یا نمرات بازآزمون (بار دوم اندازه‌گیری) و یا میانگین نمرات آزمون و بازآزمون (میانگین دو بار اندازه‌گیری) تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. از این رو، در تکرار آزمایش شاخص عصب-کوارتی، نتیجه‌ی تشخیصی که وضعیت سلامت یا بیمار بودن فرد را مشخص می‌کند، یکسان خواهد بود. همچنین، با توجه به این که نتیجه‌ی تشخیص حتی با محاسبه‌ی میانگین از دو بار اندازه‌گیری نمرات شاخص عصب-کوارتی تغییر معنی‌داری پیدا نکرده است. از



شکل 1. نمودار Bland-Altman برای تکرارپذیری نمرات آزمون و بازآزمون شاخص عصب-کوارتی در افراد سالم و بیمار شامل حدود توافق و فواصل اطمینان 95 درصد برای حدود توافق

سطح زیر منحنی مشخصه‌ی عملکرد برای تشخیص بیماری پارکینسون با استفاده از نمره‌ی شاخص عصب-کوارتی در آزمون شرکت کنندگان 0/89 و در آزمون مجدد 0/90 به دست آمد. همچنین، سطح زیر منحنی مشخصه‌ی عملکرد بر مبنای متوسط دوبار اندازه‌گیری نمرات آزمون و بازآزمون شرکت کنندگان، 0/92 به دست آمد. در آزمون آماری DeLong، تفاوت سطح زیر منحنی‌های مشخصه‌ی عملکرد بین آزمون شرکت کنندگان (بار اول اندازه‌گیری) و بازآزمون (بار دوم اندازه‌گیری) معنی‌دار نبود ($P = 0/85$). همچنین،

مطالعه‌ی Giancardo و همکاران بررسی و تأیید شده بود، پایایی آن نیز مناسب است. از این رو، استفاده از شاخص عصب-کوارتی در کاربرد نیز ارزشمند و مفید خواهد بود.

نتیجه‌ی نهایی این که با توجه به تأیید پایایی شاخص عصب-کوارتی در این مطالعه و نیز با توجه به اعتبار بیشتر آن نسبت به دیگر شاخص‌های مرسوم شاخص‌های مورد بررسی در مطالعه‌ی Giancardo و همکاران، همچنین سادگی و هزینه‌ی اندک اندازه‌گیری، نداشتن عوارض جانبی و اعتبار خوب بر حسب حساسیت و ویژگی، می‌توان شاخص عصب-کوارتی را نه تنها به عنوان جایگزین مناسب‌تری برای بخش سوم مقیاس یکپارچه‌ی درجه بندی بیماری پارکینسون در تشخیص بالینی این بیماری به کار برد؛ بلکه حتی می‌توان آن را به عنوان کاندیدی مناسبی برای استفاده در طرح‌های آتی غربالگری بیماری پارکینسون پیشنهاد کرد (۱۷).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پروفیسور Giancardo استادیار دانشگاه تگزاس آمریکا به خاطر همکاری در انجام محاسبات شاخص عصب-کوارتی سپاسگزاری می‌گردد.

این رو، نتیجه گرفته می‌شود که به علت پایایی مناسب این شاخص حتی برای کنترل یا بهبود تشخیص بیماری پارکینسون، در عمل به تکرار آزمایش شاخص عصب-کوارتی نیازی نخواهد بود.

Giancardo و همکاران در مطالعه‌ای به معرفی شاخص عصب-کوارتی و بررسی اعتبار آن بر حسب حساسیت و ویژگی پرداختند. همچنین، ارتباط شاخص عصب-کوارتی را با سایر شاخص‌های مرسوم نظیر بخش سوم مقیاس یکپارچه‌ی درجه بندی بیماری پارکینسون (Unified Parkinson's disease rating scale part III)، ضربه زدن متناوب انگشت (Alternating finger tapping)، ضربه زدن به تک کلید (Single Key Tapping) و سرعت تایپ بررسی کردند و نشان دادند که شاخص عصب-کوارتی دارای اعتبار بالاتری نسبت به تمامی شاخص‌های مورد مطالعه بوده است (۱۶).

پایایی هر آزمون تشخیصی یا غربالگری، توانایی آن در به دست آوردن نتایج مشابه در صورت تکرار آزمایش است و صرف نظر از حساسیت و ویژگی که نشان دهنده‌ی اعتبار آزمون تشخیصی یا غربالگری است، به وضوح اگر نتایج آن قابل تکرار نباشد، مفید بودن و ارزش آن حداقل خواهد بود (۲۰). از این رو، در این پژوهش، پایایی شاخص عصب-کوارتی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که علاوه بر اعتبار مناسب شاخص عصب-کوارتی که در

References

1. Wong SL, Gilmour H, Ramage-Morin PL. Parkinson's disease: Prevalence, diagnosis and impact. *Health Rep* 2014; 25(11): 10-4.
2. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172(1): 14-26.
3. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16(11): 877-97.
4. Rossi A, Berger K, Chen H, Leslie D, Mailman RB, Huang X. Projection of the prevalence of Parkinson's disease in the coming decades: Revisited. *Mov Disord* 2018; 33(1): 156-9.
5. Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJ, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RT, et al. Parkinson disease in long term care facilities: a review of the literature. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15(2): 90-4.
6. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4): 473-90.
7. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29(13): 1583-90.
8. Gigante AF, Pellicciari R, Iliceto G, Liuzzi D, Mancino PV, Custodero GE, et al. Rest tremor in Parkinson's disease: Body distribution and time of appearance. *J Neurol Sci* 2017; 375: 215-9.
9. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: What can we learn from neuroimaging studies. *Ann Neurol* 2003; 53(Suppl 3): S160-S166.
10. Marek K, Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? *Neurology* 2009; 72(7 Suppl): S21-S26.
11. Goldman SM. A diagnostic algorithm for Parkinson's disease: what next? *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 971-3.
12. Nalls MA, McLean CY, Rick J, Eberly S, Hutten SJ, Gwinn K, et al. Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study. *Lancet Neurol* 2015; 14(10): 1002-9.
13. Oung QW, Muthusamy H, Lee HL, Basah SN, Yaacob S, Sarillee M, et al. Technologies for Assessment of Motor Disorders in Parkinson's Disease: A Review. *Sensors (Basel)* 2015; 15(9): 21710-45.
14. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci Bull* 2017; 33(5): 585-97.
15. Li S, Le W. Biomarker Discovery in Parkinson's Disease: Present challenges and future opportunities. *Neurosci Bull* 2017; 33(5): 481-2.

16. Giancardo L, Sanchez-Ferro A, Arroyo-Gallego T, Butterworth I, Mendoza CS, Montero P, et al. Computer keyboard interaction as an indicator of early Parkinson's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 34468.
17. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol* 2014; 26(13): 811-28.
18. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* 2000; 101(23): E215-E220.
19. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15(2): 155-63.
20. Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 105.

Evaluating the Reliability of Neuro-QWERTY Index, a Computer-Based Method for Early Diagnostic of Parkinson's Disease

Seyed-Mahmood Taghavi-Shahri¹, Behzad Mahaki², Fatemeh Taghavi-Shahri³

Original Article

Abstract

Background: Early diagnose of Parkinson's disease has been possible by using neuro-QWERTY index, a computational algorithm for analyzing users' interactions with a computer keyboard. This research was devoted to study the reliability of neuro-QWERTY index; as detecting the reliability is necessary to clear the usefulness of diagnostic and screening tests.

Methods: Early Parkinson's disease database, which was used in aggregated format by Giancardo et al. in 2016 to introduce neuro-QWERTY index, and to assess its validity, was used in this study in original format to assess the test-retest reliability of neuro-QWERTY index. Intraclass correlation coefficient (ICC), Bland-Altman plot, and coefficient of repeatability (CR) were used for statistical analyses. Moreover, using DeLong's statistical test, area under curves (AUCs) of receiver operating curves (ROCs) was compared for test and retest scores, and their average scores.

Findings: Intraclass correlation coefficient was 0.94, with a 95% confidence interval (CI) of 0.89 to 0.97. Bland-Altman plot showed that differences between test and retest scores were small. Coefficient of repeatability was 0.04, with a 95% CI of 0.03 to 0.05. The area under curves were 0.89, 0.90, and 0.92 for receiver operating curves of test score, retest score, and their average score, respectively. Differences between the areas under curves of receiver operating curves were not significant ($P \geq 0.25$).

Conclusion: Neuro-QWERTY index have a good reliability. Therefore, it could act as a suitable candidate for screening of Parkinson's disease, considering simplicity and inexpensiveness of its measurements, no side effects, good validity in terms of sensitivity and specificity, and as shown in this study, its acceptable reliability.

Keywords: Parkinson disease, Computer-assisted diagnosis, Test-retest reliability

Citation: Taghavi-Shahri SM, Mahaki B, Taghavi-Shahri F. **Evaluating the Reliability of Neuro-QWERTY Index, a Computer-Based Method for Early Diagnostic of Parkinson's Disease.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 542-7.

1- PhD in Biostatistics, Social Development and Health Promotion Research Center, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

2- Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physics, School of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Fatemeh Taghavi-Shahri, Email: taghavishahri@um.ac.ir

مقایسه‌ی تأثیر ترکیب کتامین - سوفنتانیل با پروپوفول - رمی فنتانیل بر کیفیت آرام‌بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی

حمیدرضا شتابی^۱، نیما اسدی^۲، محمد گلپور^۳، امیر شفا^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ترکیبی از داروهای آرام‌بخش و ضد درد به طور شایع در کودکان با بدخیمی‌های خونی که تحت روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی ترکیب کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی فنتانیل در کودکان با بدخیمی خونی تحت روش‌های تشخیصی دردناک اسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۸۲ کودک با بدخیمی که اندیکاسیون مداخلات تشخیصی - درمانی دردناک را داشتند، به صورت تصادفی در دو گروه موازی کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی فنتانیل گروه‌بندی شدند. در گروه کتامین - سوفنتانیل، سوفنتانیل ۰/۵ میکروگرم/کیلوگرم و کتامین ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، در گروه پروپوفول - رمی فنتانیل، پروپوفول ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم و رمی فنتانیل ۱ میکروگرم/کیلوگرم به صورت بولوس تجویز شد. در هر گروه، شاخص‌های همودینامیک آرام‌بخشی، عوارض جانبی، زمان شروع اثربخشی و مدت اقامت در ریکاوری، اندازه‌گیری و ثبت شد.

یافته‌ها: بین دو گروه بر اساس حرکاتی که نیاز به دز تکراری داشته باشد، نمره‌ی درد با استفاده از ابزار ارزیابی درد (Universal pain assessment tool) و سطح آرام‌بخشی با استفاده از مقیاس آرام‌بخشی دانشگاه Michigan (University of Michigan sedation scale) اختلاف معنی‌داری وجود داشت. از طرفی، بین دو گروه از نظر عوارض بعد از عمل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در کودکان تحت روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک کوتاه مدت (اسپیراسیون، بیوپسی مغز استخوان و تزریق داخل نخاعی)، ترکیب کتامین - سوفنتانیل و پروپوفول - رمی فنتانیل برای آرام‌بخشی مناسب هستند. ترکیب کتامین - سوفنتانیل در تسکین درد، کاهش حرکات و نیاز به دز تکراری بهتر از پروپوفول - رمی فنتانیل بود.

واژگان کلیدی: کتامین، سوفنتانیل، پروپوفول، رمی فنتانیل، کودکان

ارجاع: شتابی حمیدرضا، اسدی نیما، گلپور محمد، شفا امیر. مقایسه‌ی تأثیر ترکیب کتامین - سوفنتانیل با پروپوفول - رمی فنتانیل بر کیفیت آرام‌بخشی حین فرایندهای دردناک در کودکان با بدخیمی خونی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۴۸-۵۵۶

جهانی بهداشت و آکادمی کودکان آمریکا، بیهوشی عمومی با استفاده از ترکیب داروهای ضد درد را برای این روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک در کودکان پیشنهاد می‌کنند (۳). رویکردهای مختلفی برای کنترل اضطراب و درد نظیر آموزش به والدین و کودکان، درمان رفتارهای شناختی، بیهوشی عمومی و تسکینی پیشنهاد شده‌اند. بیهوشی عمومی با دپرسیون تنفسی، قلبی - عروقی و عصبی - عضلانی همراه می‌باشد. بیماران طی بیهوشی عمومی نیازمند استفاده از تهویه

مقدمه

کودکان با بدخیمی خونی در سیر بیماری تحت روش‌های تشخیصی دردناک پونکسیون کمری (Lumbar puncture)، اسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان (Aspiration, Bone marrow biopsy) قرار می‌گیرند. این مداخلات، اغلب در فواصل منظم تکرار می‌شوند و با استرس در کودکان و والدین همراه است (۱). همچنین، این روش‌ها در ارتباط با افسردگی و اختلالات روان‌شناسی هستند (۲). سازمان

۱- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دارند (۱۵). مطالعات کمی در مورد ترکیبات داروهای آرام‌بخش بر روی کنترل درد برای روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک در اطفال با بدخیمی‌های خونی وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر آرام‌بخشی و ضد درد کتامین - سوفتانیل و پروپوفول - رمی‌فتانیل برای مداخلات دردناک در اطفال با بدخیمی خونی بود.

روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور بود که پس از تأیید دانشکده‌ی پزشکی در سال ۱۳۹۶ در مرکز پزشکی سیدالشهدا (ع) اصفهان انجام شد.

۸۲ کودک ۶ ماه تا ۱۴ ساله‌ی مبتلا به بدخیمی خونی مانند لوسمی لنفوبلاستی حاد (Acute lymphoblastic leukemia یا ALL) که برای انجام روش‌های تشخیصی - درمانی دردناک نظیر اسپیراسیون یا بیوپسی مغز استخوان (Bone marrow aspiration/Biopsy یا BMA/BMB) و یا تزریق داخل نخاعی (Intrathecal یا IT) به بیمارستان سیدالشهدا (ع) ارجاع شده بودند، پس از اخذ رضایت آگاهانه از والدینشان وارد مطالعه شدند. معیارهای عدم ورود شامل بیماران با تروما به سر، فشار داخل چشمی و داخل مغزی بالا، سابقه‌ی آلرژی یا واکنش آلرژی به داروهای مورد مطالعه، بیماری‌های کبدی یا تنفسی یا قلبی، صرع یا سابقه‌ی تشنج یا اختلالات نورولوژی، تومور یا متاستاز مغزی، استفاده از داروهای آرام‌بخش یا ضد درد قبل از مطالعه و سندرم درد مزمن بود. همچنین، بیمارانی که هر گونه عارضه‌ی جدی که موجب تغییر برنامه‌ی بیهوشی شد یا سابقه‌ی حساسیت به داروهای آرام‌بخش را داشتند یا داروهای آنالژژیک یا آرام‌بخش قبل از بیهوشی مصرف کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

زمان ناشتا برای کودکان ۳۶-۶ ماه ۶ ساعت و برای کودکان بزرگ‌تر، ۸ ساعت بود. بیماران مجاز به مصرف آب تا ۲ ساعت قبل از جراحی بودند. قبل از مداخله با استفاده از جدول بیماران (مورد یا شاهد) ایجاد شده توسط نرم‌افزار Random allocation، بیماران به دو گروه موازی دریافت‌کننده‌ی کتامین - سوفتانیل و پروپوفول - رمی‌فتانیل، به صورت تصادفی تقسیم شدند. سپس، برای هر گروه، ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول، میانگین فشار خون شریانی و اشباع اکسیژن شریانی قبل از تزریق بیهوشی، توسط دستیار همکار اندازه‌گیری و ثبت شد. این اندازه‌گیری‌ها در ۱ ساعت قبل، حین و لحظه بعد از فرایند (در ریکاوری و قبل از انتقال به بخش) تکرار و ثبت شد. همچنین، زمان‌های شروع اثر دارو، طول مدت فرایند، مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار و ریکاوری ثبت شد.

تکنیک بیهوشی: اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس

مکانیکی هستند (۴). پروپوفول، یک داروی آرام‌بخش است که به طور شایع در بیهوشی عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر پروپوفول به صورت داخل وریدی تزریق شود، می‌تواند به سرعت عمل کند. عوارض تهوع و استفراغ بعد از عمل با پروپوفول کمتر است (۵-۶).

پروپوفول اثر ضد درد ندارد؛ بنابراین، برخی پزشکان برای روش‌های دردناک از ترکیب داروهای ضد درد با پروپوفول استفاده می‌کنند. عوارض جانبی شامل سرکوب قلبی - عروقی و تنفسی مرتبط با دز و برادری‌کاردی می‌باشند (۷).

از داروهای آرام‌بخش و ضد درد مانند کتامین، فتانیل و آلفتانیل، سوفتانیل و رمی‌فتانیل در شرایط دردناک در کودکان استفاده می‌شود. کتامین وریدی (Intravenous یا IV) یا عضلانی (Intramuscular یا IM)، به طور معمول برای آرام‌بخشی و بی‌دردی در کودکان به کار می‌رود. کتامین، بی‌دردی شدید، تحریک سیستم اعصاب سمپاتیک و افزایش فشار خون و ضربان قلب را به همراه دارد. بر خلاف پروپوفول، کتامین کمترین سرکوب قلبی - عروقی و تنفسی را به دنبال دارد و در بیماران رفلکس‌های محافظتی راه‌هوایی و تنفس خود به خود وجود دارد. کتامین، موجب حالتی تحت عنوان «بیهوشی متقابل» (Dissociative anesthesia) می‌شود. در واقع، بیهوشی متقابل نوعی از بیهوشی عمومی نه به طور الزام بیهوشی کامل است که در حالت‌هایی نظیر کاتاتونیا، کاتالپسی و آمیزی وجود دارد (۸-۹).

رمی‌فتانیل، یک مخدر بسیار کوتاه اثر با شروع اثر سریع است که بی‌دردی و مقداری آرام‌بخشی را فراهم می‌کند. اثر بالینی آن در عرض ۵-۲ دقیقه از بین می‌رود. عوارض جانبی رمی‌فتانیل شامل حالت تهوع، استفراغ، خارش، سفتی عضلات و سرکوب قلبی وابسته به دز است (۱۰).

حدود ۲ دهه است که از رمی‌فتانیل برای آرام‌سازی و بی‌دردی استفاده می‌شود (۱۱). این دارو، اغلب در ترکیب با پروپوفول استفاده می‌شود که بی‌دردی کافی را فراهم می‌کند. رمی‌فتانیل با پایداری رضایت بخش همودینامیک، سرکوب جزئی تنفسی و بهبودی سریع، به بیماران اجازه می‌دهد حدود ۱۵ دقیقه پس از عمل ترخیص شوند (۱۲). مدت تأثیر سوفتانیل طولانی‌تر از رمی‌فتانیل است (۱۳).

شروع اثر سوفتانیل سریع، اما کمی کندتر از فتانیل است. سوفتانیل ۱۰ برابر قوی‌تر از فتانیل با بهبود سریع‌تر از فتانیل است. فتانیل، می‌تواند با پروپوفول برای کاهش بیشتر درد استفاده شود. همچنین، این ترکیبات عوارض جانبی پایین و زمان ریکاوری کوتاه‌تری دارند (۱۴، ۵-۶). سوفتانیل و رمی‌فتانیل، اپیوئیدهای قوی‌تری نسبت به فتانیل هستند که اثر بیشتر، ریکاوری سریع‌تر و عوارض کمتری

استفاده از مقیاس سنجش دانشگاه Michigan (University Of Michigan sedation scale یا UMSS) و ابزار ارزیابی درد (Universal pain assessment tool یا UPAT) اندازه‌گیری و ثبت شد. نمره‌ی UMSS در واقع شامل ۴ نمره (بین ۰-۴) به منظور عمق آرامش (Sedation) در بیمار که هر چه امتیاز بیشتر باشد، به معنای عمق آرامش بیشتر است (۱۶). در این مطالعه، هدف رسیدن به سطح آرام‌بخشی ۳ بر اساس معیار آرام‌بخشی دانشگاه Michigan (Deeply sedation) بود. بنابراین، برای بیمارانی که امتیاز UMSS کمتر از ۳ داشتند (در واقع به مرحله‌ی Deeply sedation نرسیده بودند)، از سرنگ شماره‌ی ۷ به میزان ۱ سی‌سی/کیلوگرم به منظور ایجاد آرامش بیشتر استفاده می‌شد.

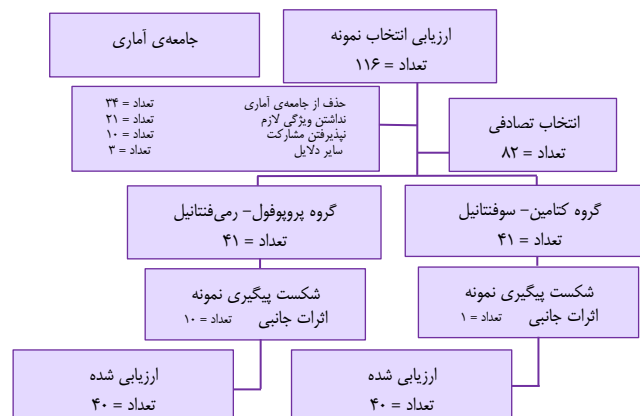
در زمان انجام مداخله، کیفیت تسکین درد با استفاده از UPAT ارزیابی و ثبت گردید. UPAT، نمره‌ای بین ۰-۱۰ داشت و شامل ۰ برای هیچ دردی، ۱-۲ برای درد خفیف، ۳-۴ و ۵-۶ برای درد متوسط و بیش از ۶ برای درد شدید بود. همچنین، در بیمارانی که میزان درد بیش از ۶ یا شدید بود، از سرنگ شماره‌ی ۷ یا پروپوفول به میزان ۱ سی‌سی/کیلوگرم تزریق می‌شد. در مورد هر بیمار، کل مدت زمان آرام‌بخشی و نیز طول مدت انجام فرایند و مدت زمان ریکاوری، عوارض احتمالی بیمار در طول انجام فرایند و نیز در زمان ریکاوری (شامل تاکی‌کاردی، برادی‌کاردی، کم‌فشاری خون، پرفشاری خون، افت اشباع اکسیژن شریانی، بی‌قراری، گیجی، تهوع، استفراغ، دوبینی، لرز، توهّم و ...) و همچنین، نیاز بیمار به تهویه‌ی کمکی حین آرام‌بخشی ثبت شد. بیمارانی از نظر بروز آپنه (فقدان تنفس بیش از ۱۰ ثانیه یا افت درصد اشباع اکسیژن به زیر ۹۰ درصد) مورد ارزیابی قرار گرفتند. زمانی که بیمارانی به Alderete score ۹ یا ۱۰ رسیدند، از ریکاوری ترخیص شدند.

همه‌ی بیمارانی تا ۲ ساعت بعد از آرام‌بخشی تحت مراقبت بودند. از هر یک از گروه‌های مورد مطالعه، یک بیمار خارج شد (شکل ۱).

وزن بدن ثبت شد. در اتاق عمل، بیماران تحت مراقبت و پایش قلبی و تنفسی، پالس‌اکسی‌متری و فشار خون غیرتهاجمی قرار گرفتند. تعداد تنفس، ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و متوسط شریانی و اشباع اکسیژن در سه زمان مختلف (قبل و حین مداخله و در حال بهبودی) ثبت شد. برای بیماران، اکسیژن از راه بینی تعبیه گردید.

مراقبت از کودکان قبل، حین و بعد از آرام‌بخشی با استفاده از توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی و آکادمی اطفال آمریکا (American Academy of Pediatrics یا AAP) صورت گرفت (۱۳-۱۱). به منظور کورسازی مطالعه، داروهای مورد استفاده توسط همکار طرح آماده و پس از کدگذاری در اختیار مجری طرح قرار گرفت؛ به طوری که سرنگ‌های شماره‌ی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب حاوی کتامین با غلظت ۱ میلی‌گرم در سی‌سی، سوفتانیل با غلظت ۰/۵ میکروگرم/سی‌سی و نرمال‌سالین (به عنوان دارونما) برای گروه اول و سرنگ‌های شماره‌ی ۴، ۵ و ۶ حاوی پروپوفول با غلظت ۱/۵ میلی‌گرم/سی‌سی و رمی‌فتانیل با غلظت ۱ میکروگرم/سی‌سی و نرمال‌سالین (به عنوان دارونما) برای گروه ۲ بودند. همچنین، سرنگ شماره‌ی ۷ حاوی ۰/۵ میلی‌گرم/سی‌سی پروپوفول بود. مجری طرح در گروه کتامین - سوفتانیل در شروع آرام‌بخشی ۱ سی‌سی/کیلوگرم از سرنگ ۱ و ۲ و بعد از آماده‌سازی محل از سرنگ ۳ تزریق می‌کرد. در گروه پروپوفول - رمی‌فتانیل، ۱ سی‌سی/کیلوگرم از سرنگ‌های شماره‌ی ۴ و ۵ در شروع آرام‌سازی و از سرنگ شماره‌ی ۶ بعد از آماده‌سازی محل تزریق می‌کرد. در هر دو گروه، از سرنگ ۷ در صورت نیاز ۱ سی‌سی/کیلوگرم تزریق شد. قابل ذکر است که مجری طرح از نوع گروه‌ها و داروهای مورد استفاده در هر گروه مطلع نبود. پس از تجزیه و تحلیل آماری، این کدها به مجری طرح داده شد.

اکسیژن کمکی (۶-۴ لیتر در دقیقه) با استفاده از ماسک تجویز شد. سپس، این روش توسط یک آنکولوژیست اطفال انجام شد. در ابتدای فرایند، عمق آرامش بیماران و شدت درد با



شکل ۱. دیاگرام بیماران در مراحل مطالعه

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه (n = ۴۱ در هر گروه)

مشخصات	گروه پروپوفول-رمی فتانیل	گروه کتامین-سوفتانیل	مقدار P
جنسیت	مرد ۲۴ (۵۸/۵)	۲۶ (۶۳/۴)	*۰/۶۵
	زن ۱۷ (۴۱/۵)	۱۵ (۳۶/۶)	
سن (میانگین ± انحراف معیار) (سال)	۵/۸۲ ± ۳/۲۰	۷/۲۴ ± ۳/۰۶	**۰/۷۶
وزن (میانگین ± انحراف معیار) (کیلوگرم)	۱۹/۰۴ ± ۹/۲۲	۲۵/۳۵ ± ۱۲/۳۹	**۰/۰۴
سطح آرام‌بخشی بر اساس UMSS	۲ (۲/۵)	۰ (۰)	*۰/۰۳
	۳ (۳۷/۵)	۶ (۱۵/۰)	
	۴ (۶۵/۹)	۳۴ (۸۵/۰)	
شدت درد بر اساس معیار UPAT	بدون درد ۶ (۱۵/۰)	۲ (۵/۰)	۰/۰۳
	خفیف ۲۳ (۵۷/۵)	۳۳ (۸۲/۵)	
	متوسط ۱۱ (۲۷/۵)	۵ (۱۲/۵)	

UMSS: University of Michigan sedation scale; UPAT: universal pain assessment tool

* χ^2 ; ** Independent t

معنی داری وجود نداشت. وزن بدن در گروه کتامین-سوفتانیل به طور معنی داری بیشتر از گروه پروپوفول-رمی فتانیل بود ($P = ۰/۰۴$). سطح آرام‌بخشی و شدت درد بین دو گروه بررسی شد و اختلاف معنی داری بین دو گروه بر اساس سطح آرام‌بخشی و شدت درد وجود داشت؛ به طوری که سطح آرام‌بخشی در گروه کتامین-سوفتانیل عمیق‌تر از گروه پروپوفول-رمی فتانیل بود و همچنین، بیماران در گروه کتامین-سوفتانیل، درد کمتری (خفیف تری) نسبت به گروه پروپوفول-رمی فتانیل داشتند ($P = ۰/۰۳$ برای هر دو مورد) (جدول ۱).

پارامترهای حیاتی مانند ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و اشباع اکسیژن شریانی بین دو گروه در جدول ۲ در سه زمان مختلف (قبل و حین مداخله و در بهبودی) آمده است. همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA نشان داد که تغییرات پارامترهای حیاتی پیش‌گفته در قبل، حین و بعد از مداخله در دو گروه معنی دار بود ($P < ۰/۰۱$ برای همه‌ی موارد). همچنین، بین دو گروه اختلاف معنی دار ملموسی بر اساس تغییرات همودینامیک وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$).

عوارض جانبی: درحین پروسیجر، فراوانی افت فشارخون در گروه پروپوفول-رمی فتانیل (۲۷.۵٪) نسبت به گروه کتامین-سوفتانیل بالاتر بود (۱۵٪) ($p = ۰/۱۷$) بود که این اختلاف معنی دار نبود و همچنین فراوانی سایر عوارض تفاوت معنی داری بین دو گروه درحین پروسیجر و در ریکاوری نداشت ($P > 0.05$). در هر دو گروه ۲ نفر دچار آپنه شدند که با استفاده از ماسک صورت و آمبویگ حمایت تنفسی دریافت کردند.

نوع اقدام: توزیع فراوانی نوع اقدام اختلاف معنی داری بین دو گروه نداشت ($P = ۰/۰۳$)؛ به طوری که اقداماتی نظیر BMA و

واکاوی آماری: مطابق با فرمول حجم نمونه، سطح اطمینان و توان مطالعه به ترتیب ۹۸ و ۸۰ درصد بود و انحراف معیار ۱/۷ و کمترین تفاوت معنی دار در هر دو گروه ۱/۲ بود. علاوه بر این، تعداد هر گروه ۴۱ نفر بود. قابل ذکر است که فردی که اطلاعات را ثبت می‌کرد و کارشناس آماری، از روند اجرای مطالعه بی‌اطلاع بودند. تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی شد. آزمون‌های χ^2 ، Man-Whitney و Independent t برای تفاوت‌های بین دو گروه مورد استفاده قرار گرفت و همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA برای تغییرات علایم حیاتی شامل ضربان قلب (Heart rate یا HR)، فشار خون سیستول (Systolic blood pressure یا SBP)، فشار خون دیاستول (Diastolic blood pressure یا DBP)، متوسط فشار خون شریانی (Mean arterial pressure یا MAP)، اشباع اکسیژن شریانی (Blood oxygen saturation یا SpO₂)، سطح آرام‌بخشی (UMSS) و نمره‌ی درد (UPAT) مورد استفاده قرار گرفت. داده‌ها در تعداد (درصد) و میانگین و انحراف معیار نشان داده شد و $P < ۰/۰۵$ به عنوان یک رابطه‌ی معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۲ کودک با بدخیمی خونی در دو گروه دریافت کننده‌ی کتامین-سوفتانیل (۲۶ پسر و ۱۵ دختر) و دریافت کننده‌ی پروپوفول-رمی فتانیل (۲۴ پسر و ۱۷ دختر) مورد مطالعه قرار گرفتند. با توجه به نتایج به دست آمده، میانگین سنی در گروه کتامین-سوفتانیل $۷/۷ \pm ۳/۶$ و در گروه پروپوفول-رمی فتانیل $۵/۸ \pm ۳/۳$ سال بود. بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف

BMA/IT در گروه کتامین - سوفتانیل بیشتر از پروپوفول -
رمی فتانیل و اقدام IT در گروه پروپوفول - رمی فتانیل بیشتر از گروه
کتامین - سوفتانیل بود.

حرکت حین اقدام و نیاز به تکرار دز دارو: اختلاف معنی داری
بین دو گروه بر اساس حرکت (P = ۰/۰۴) و نیاز به تکرار دز
(P = ۰/۰۳) وجود داشت؛ به این صورت که میزان حرکت حین عمل
و نیاز داشتن به دز تکرار شونده‌ی داروی آرام‌بخش در گروه

پروپوفول - رمی فتانیل بیشتر از گروه کتامین - سوفتانیل بود.
زمان: میانگین شروع اثر (P = ۰/۴۵) و مدت زمان اقدام
(P = ۰/۹۰)، مدت اقامت در اتاق بهبودی (P = ۰/۳۵) و مدت کل
زمان‌های ذکر شده (P = ۰/۲۰)، اختلاف معنی داری را بین دو گروه
نشان نداد، اما میانگین زمان از پایان اقدام تا بیداری بیمار
(P < ۰/۰۱)، در گروه کتامین - سوفتانیل نسبت به گروه پروپوفول -
رمی فتانیل به طور معنی داری بیشتر بود (جدول ۲).

جدول ۲. تغییرات همودینامیک، عوارض حین و بعد از اقدام، میزان حرکت حین اقدام و نیاز داشتن به دز تکراری دارو در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	کتامین - سوفتانیل	پروپوفول - رمی فتانیل	متغیرها
۰/۹۳	۱۰۶/۶۴ ± ۱۸/۸۱	۱۰۸/۷۸ ± ۱۸/۳۴	ضربان قلب (میانگین ± انحراف معیار) (دقیقه)
۰/۱۸	۱۱۰/۲۹ ± ۱۶/۲۷	۹۷/۲۲ ± ۱۹/۴۶	در حین مداخله
۰/۳۴	۱۰۰/۹۷ ± ۱۶/۳۶	۱۰۱/۹۵ ± ۱۸/۹۴	بعد از مداخله
۰/۶۱	۹۸/۰۵ ± ۰/۹۲	۹۸/۱۲ ± ۱/۰۷	اشباع اکسیژن خون
۰/۱۹	۹۹/۷۱ ± ۰/۴۶	۹۹/۰۳ ± ۰/۹۷	(میانگین ± انحراف معیار) (درصد)
۰/۰۱	۹۹/۳۷ ± ۰/۹۱	۹۹/۵۰ ± ۰/۵۵	بعد از مداخله
۰/۰۲	۱۱۳/۶۵ ± ۱۴/۴۱	۱۰۱/۵۶ ± ۹/۷۴	قبل از مداخله
۰/۲۵	۱۱۵/۳۹ ± ۱۴/۲۰	۸۷/۸۰ ± ۱۱/۷۷	در حین مداخله
۰/۶۹	۱۱۲/۰۹ ± ۱۳/۴۲	۹۳/۱۲ ± ۱۳/۶۴	بعد از مداخله
۰/۵۸	۷۶/۶۰ ± ۱۳/۶۸	۶۵/۸۰ ± ۱۲/۲۸	قبل از مداخله
۰/۱۱	۷۷/۳۹ ± ۱۶/۱۶	۵۲/۵۰ ± ۱۶/۱۸	در حین مداخله
۰/۷۹	۷۴/۰۴ ± ۱۲/۶۷	۵۴/۸۵ ± ۱۵/۲۲	بعد از مداخله
۰/۷۹	۹۳/۵۳ ± ۱۳/۷۴	۷۹/۵۳ ± ۱۱/۷۰	قبل از مداخله
۰/۳۴	۹۳/۹۷ ± ۱۴/۲۴	۶۸/۰۷ ± ۱۳/۵۵	در حین مداخله
۰/۸۸	۸۸/۹۵ ± ۱۳/۴۷	۷۱/۰۷ ± ۱۳/۳۷	بعد از مداخله
۰/۱۵	۲ (۵/۰)	۰ (۰)	تاکی کاردی
۰/۱۷	۶ (۱۵/۰)	۱۱ (۲۷/۵)	کم فشاری خون
> ۰/۹۹	۱ (۲/۵)	۱ (۲/۵)	پرفشاری خون
۰/۳۴	۱ (۲/۵)	۰ (۰)	تهوع و استفراغ
> ۰/۹۹	۲ (۵/۰)	۲ (۵/۰)	آپنه
۰/۰۳	۱۲ (۲۹/۳)	۲۵ (۶۱/۰)	IT
	۱۴ (۳۴/۱)	۷ (۱۷/۱)	BMA
	۱۴ (۳۴/۱)	۸ (۱۹/۵)	BMA/IT
	۱ (۲/۴)	۱ (۲/۴)	BMA/BMB
۰/۰۴	۷ (۱۷/۵)	۱۵ (۳۷/۵)	داشتن حرکت حین عمل
۰/۰۳	۵ (۱۲/۵)	۱۳ (۳۲/۵)	نیاز داشتن به دز تکرار شونده
۰/۴۵	۳/۶۰ ± ۱/۱۷	۴/۳۵ ± ۱/۱۴	شروع اثر
۰/۹۰	۴/۸۰ ± ۰/۹۶	۴/۷۵ ± ۱/۰۰	طول مدت اقدام
< ۰/۰۱	۲/۵۸ ± ۱/۵۳	۶/۱۲ ± ۴/۵۱	مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار
۰/۳۵	۲۴/۷۲ ± ۳/۵۸	۲۵/۵۵ ± ۳/۶۹	ریکاوری

تاکی کاردی: افزایش تعداد ضربان قلب حداقل ۲۰ درصد بیشتر از حد پایه (قبل از تزریق بیهوشی)؛ برادی کاردی: تعداد ضربان قلب کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه؛ پرفشاری خون: افزایش فشار خون متوسط شریانی برای حداقل ۲۰ درصد بیشتر از مقدار اولیه (قبل از تزریق بیهوشی)؛ کم فشاری خون: کاهش فشار متوسط خون شریانی برای حداقل ۲۰ درصد بیشتر از حد اولیه (قبل از تزریق بیهوشی).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه تفاوتی از نظر پارامترهای علایم حیاتی و عوارض جانبی وجود نداشت، اما میزان حرکات حین عمل و نیاز به دز تکرار شونده داروی آرام‌بخش در گروه پروپوفول-رمی فتانیل به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه کتامین-سوفتانیل، ایجاد آرام‌بخشی بر اساس نمره‌ی UMSS در گروه کتامین-سوفتانیل بیشتر از پروپوفول-رمی فتانیل و همچنین، شدت درد بر اساس معیار UPAT در گروه کتامین-سوفتانیل کمتر (خفیف‌تر) از پروپوفول-رمی فتانیل بود. بنابراین، استفاده از ترکیب دو داروی کتامین-سوفتانیل در ایجاد آرام‌بخشی، ضد دردی، کاهش حرکات حین عمل و نیاز به دز تکراری دارو، بهتر از پروپوفول-رمی فتانیل بود. در رابطه با دیگر عوامل مؤثر بر کیفیت آرام‌بخشی و شدت درد بعد از اعمال جراحی مثل عوامل دموگرافیک و داروهای مختلف، تحقیقات زیادی انجام گرفته است (۲۰-۱۷)، اما در مجموع، هنوز در این زمینه اجماع نظر کلی وجود ندارد و به نظر می‌رسد به تحقیقات بیشتری در این رابطه نیاز می‌باشد.

در یک مطالعه‌ی غیر همسو با مطالعه‌ی حاضر که توسط Hayes و همکاران در مورد اثربخشی ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل برای آرام‌سازی در کودکان تحت پونکسیون کمری (Lumbar puncture) انجام شد، نتایج نشان داد که استفاده از ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل، باعث بهتر شدن آرامش و کوتاه شدن طول مدت ریکاوری در بیماران می‌شود (۲۱). در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس زمان ریکاوری، شروع اثر دارو و طول مدت اقدام وجود نداشت، اما مدت زمان پایان دوره تا بیداری بیمار در گروه کتامین-سوفتانیل به صورت معنی‌داری کمتر از پروپوفول-رمی فتانیل بود. در مطالعه‌ی Berkenbosch و همکاران که برای ارزیابی اثر آرام‌بخشی ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در کودکان در طول برونکوسکوپي Flexible fiberoptic انجام شد، آرام‌بخشی مؤثر و ریکاوری سریع به عنوان نتایج حاصل از تجویز این ترکیب گزارش شد (۲۲).

Hungerford و همکاران، ۳۸ کودک با آسیب تروماتیک مغزی بستری در Pediatric intensive care unit (PICU)، از نظر اثر رمی فتانیل برای ایجاد سطح کافی آرام‌بخشی ارزیابی کردند و نتیجه گرفتند که رمی فتانیل یک داروی آرام‌بخش مناسب با شروع سریع اثربخشی و ریکاوری کوتاه است که اجازه‌ی انجام چندین معاینه‌ی فیزیکی نورولوژیک توسط پزشک را می‌دهد (۲۳).

در یک مطالعه بیان شد که ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل برای بیماران اطفال تحت جراحی توراکس تأثیر مفیدی ندارد (۲۴). در یک مطالعه‌ی دیگر، بیان شد که استفاده از رمی فتانیل برای اقدامات کوتاه

مدت نظیر Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)، تأثیر آرام‌بخشی و ضد دردی خوبی داشت (۲۵). در مطالعه‌ی Bairy و همکاران که به بررسی و مقایسه‌ی کلونیدین و رمی فتانیل برای حین جراحی اندوسکوپي سینوس پرداخته بود، به این نتیجه رسید که هر دو دارو، تأثیر مشابهی در این جراحی دارند، اما کلونیدین داروی ایمن تری نسبت به رمی-فتانیل بود و همچنین، بیمارانی که کلونیدین دریافت کرده بودند، به داروی ضد درد بعد از عمل کمتری نیاز داشتند (۲۶).

در یک مطالعه‌ی غیر همسو دیگر، بیان شد که ترکیب پروپوفول-کتامین، به خاطر طولانی بودن مدت زمان ریکاوری نسبت به ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در جراحی‌های کوتاه مدت مثل جراحی استخراج دندان مولر سوم باید کمتر مورد استفاده قرار بگیرد (۲۷).

در مطالعه‌ی حیدری و همکاران میزان اثر آرام‌بخشی دو ترکیب کتامین-فتانیل و پروپوفول-رمی فتانیل در انجام Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) مقایسه شد و بین دو گروه در مقایسه‌ی نمره‌ی آرام‌بخش، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت؛ اما کنترل بهتر درد با کاهش تهوع و زمان بهبودی کمتر در ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل بود. در حالی که آپنه و نیاز به اکسیژن در ترکیب کتامین-فتانیل بالاتر بود (۸). در صورتی که در نتایج مطالعه‌ی حاضر اختلاف معنی‌داری بین دو گروه پروپوفول-رمی فتانیل و کتامین-سوفتانیل در مدت زمان ریکاوری وجود نداشت، اما میزان اشباع اکسیژن خون در گروه پروپوفول-رمی فتانیل بعد از مداخله بیشتر از گروه کتامین-سوفتانیل بود.

در مطالعه‌ی Seol و همکاران که ترکیبی از پروپوفول-کتامین و پروپوفول-رمی فتانیل را در بیماران کودک تحت تغییرات سوختگی به وسیله‌ی پانسمان مقایسه کردند، هر دو ترکیب، اثر آرام‌بخش و ضد درد داشتند، اما ترکیب پروپوفول-رمی فتانیل در مقایسه با ترکیب پروپوفول-کتامین، زمان ریکاوری کوتاه‌تری داشت (۹).

در مطالعه‌ی قاسمی و همکاران، فتانیل همراه با پروپوفول به عنوان یک انتخاب خوب در روش‌های تشخیصی-درمانی دردناک کوتاه مدت در کودکان پیشنهاد گردید (۳). در مطالعه‌ی دیگری، پروپوفول به عنوان یک داروی کمکی برای کنترل درد در کودکان مبتلا به سرطان پیشنهاد شد (۲۸).

بر اساس یافته‌های مطالعات قبلی و مطالعه‌ی حاضر، ترکیبات کتامین-سوفتانیل و پروپوفول-رمی فتانیل، انتخاب خوبی برای روش‌های تشخیصی درمانی دردناک مانند IT و BMA/BMB در بیماران مبتلا به سرطان هماتولوژیک است، اما ترکیب کتامین-سوفتانیل در کاهش حرکت و عدم نیاز برای تکرار دز، کنترل درد و افزایش اثر آرام‌بخشی بهتر است.

پزشکی اصفهان با کد ۳۹۶۲۳۷ به تصویب رسیده است. بدین وسیله از تمامی کسانی که در اجرای این مطالعه با پژوهشگران همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم

References

- Bhatnagar S, Mishra S, Gupta M, Srikanti M, Mondol A, Diwedi A. Efficacy and safety of a mixture of ketamine, midazolam and atropine for procedural sedation in paediatric oncology: a randomised study of oral versus intramuscular route. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4): 201-4.
- Jay S, Elliott CH, Fitzgibbons I, Woody P, Siegel S. A comparative study of cognitive behavior therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children. *Pain* 1995; 62(1): 3-9.
- Ghasemi A, Gharavi FM, Sabzevari A. General anesthesia for lumbar puncture and bone marrow aspiration /biopsy in children with cancer. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2013; 3(2): 54-8.
- Hockenberry MJ, McCarthy K, Taylor O, Scarberry M, Franklin Q, Louis CU, et al. Managing painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(2): 119-27.
- Cechvala MM, Christenson D, Eickhoff JC, Hollman GA. Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(2): 142-7.
- Hollman GA, Schultz MM, Eickhoff JC, Christenson DK. Propofol-fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(6): 616-22.
- Tosun Z, Esmaglu A, Coruh A. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl combinations for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes. *Paediatr Anaesth* 2008; 18(1): 43-7.
- Heidari SM, Loghmani P. Assessment of the effects of ketamine-fentanyl combination versus propofol-remifentanyl combination for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Res Med Sci* 2014; 19(9): 860-6.
- Seol TK, Lim JK, Yoo EK, Min SW, Kim CS, Hwang JY. Propofol-ketamine or propofol-remifentanyl for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth* 2015; 25(6): 560-6.
- Cock C, Doeltgen SH, Omari T, Savilampi J. Effects of remifentanyl on esophageal and esophagogastric junction (EGJ) bolus transit in healthy volunteers using novel pressure-flow analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30(2).
- Conway A, Sutherland J. Depth of anaesthesia monitoring during procedural sedation and analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2016; 63: 201-12.
- Rudner R, Jalowiecki P, Kaweckı P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious analgesia/sedation with remifentanyl and propofol versus total intravenous anesthesia with fentanyl, midazolam, and propofol for outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(6): 657-63.
- Soltesz S, Biedler A, Silomon M, Schopflin I, Molter GP. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86(6): 763-8.
- Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Giamelli J, Grodin W, Cohn M, Sandoval C, et al. Intravenous anesthesia with propofol for painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(5): 290-3.
- Battershill AJ, Keating GM. Spotlight on remifentanyl: its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *CNS Drugs* 2006; 20(6): 519-22.
- Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, Merkel S, Tremper K, Naughton N. Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). *Br J Anaesth* 2002; 88(2): 241-5.
- Moradi-Farsani D, Naghibi K, Taheri S, Ali-Kiaii B, Rahimi-Varposhti M. Effects of age and gender on acute postoperative pain after cataract surgery under topical anesthesia and sedation. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(414): 1627-33. [In Persian].
- Moradi-Farsani D, Akrami F, Naghibi K, Alikiaii B, Nazemorroaya B. The effect of age and sex on postoperative pain after deep vitrectomy. *J Isfahan Med Sch* 2017; 34(415): 1660-5. [In Persian].
- Naghibi K, Moradi-Farsani D, Hirmandpour A, Forutan A. Comparison of the effect of dexamethasone, acetaminophen, and normal saline on the prevention of headache in patients under elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(424): 345-50. [In Persian].
- Nazemorroaya B, Moradi-Farsani D, Sadeghi-Vaghfi A. Comparison of cisatracurium and succinylcholine on hemodynamic changes during and after electroconvulsive therapy. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(395): 963-70. [In Persian].
- Hayes JA, Lopez AV, Pehora CM, Robertson JM, Abl O, Crawford MW. Coadministration of propofol and remifentanyl for lumbar puncture in children: dose-response and an evaluation of two dose combinations. *Anesthesiology* 2008; 109(4): 613-8.
- Berkenbosch JW, Graff GR, Stark JM, Ner Z, Tobias JD. Use of a remifentanyl-propofol mixture for pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy sedation. *Paediatr Anaesth* 2004; 14(11): 941-6.
- Hungerford JL, O'Brien N, Moore-Clingenpeel M, Sribnick EA, Sargel C, Hall M, et al. Remifentanyl for Sedation of Children With Traumatic Brain Injury.

- J Intensive Care Med 2017; 885066617704390.
24. Wang HY, Ting CK, Liou JY, Chen KH, Tsou MY, Chang WK. A previously published propofol-remifentanil response surface model does not predict patient response well in video-assisted thoracic surgery. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(19): e6895.
25. Sun GQ, Gao BF, Li GJ, Lei YL, Li J. Application of remifentanil for conscious sedation and analgesia in short-term ERCP and EST surgery. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(16): e6567.
26. Bairy L, Vanderstichelen M, Jamart J, Collard E. Clonidine or remifentanil for adequate surgical conditions in patients undergoing endoscopic sinus surgery: a randomized study. *PeerJ* 2017; 5: e3370.
27. Kramer KJ, Ganzberg S, Prior S, Rashid RG. Comparison of propofol-remifentanil versus propofol-ketamine deep sedation for third molar surgery. *Anesth Prog* 2012; 59(3): 107-17.
28. Hooke MC, Grund E, Quammen H, Miller B, McCormick P, Bostrom B. Propofol use in pediatric patients with severe cancer pain at the end of life. *J Pediatr Oncol Nurs* 2007; 24(1): 29-34.

The Comparison of the Effect of Ketamine-Sufentanil Combination and Propofol-Remifentanil Combination on the Quality of Sedation during Painful Procedures in Children with Hematological Malignancies

Hamidreza Shetabi¹, Nima Asadi², Mohamad Golparvar³, Amir Shafa¹

Original Article

Abstract

Background: The combinations of sedative and analgesic drugs are used commonly in pediatric patients with hematological malignancies undergoing painful procedures. In this study, we aimed to compare the sedative effect of combinations of ketamine-sufentanil and propofol-remifentanil in pediatric patients with hematologic malignancies undergoing bone marrow aspiration and biopsy.

Methods: In this randomized, double-blinded clinical trial study, 82 pediatric patients with hematologic malignancies with indications of painful procedures were enrolled according to inclusion and exclusion criteria. Patients randomly were allocated into two parallel groups. The first group underwent anesthesia with ketamine-sufentanil (sufentanil 0.5 µg/kg, and ketamine 1 mg/kg), and the second group with propofol-remifentanil (propofol 1 mg/kg and remifentanil 1 µg/kg). Hemodynamic features of sedation, as well as side effects, the time of starting the efficacy, and the time of staying in recovery room were compared between the two groups.

Findings: There were significant differences between the two groups in movements that needed repeating doses of sedative drugs, pain based on visual analogue scale (VAS), and sedation scale based on the University of Michigan Sedation Scale (UMSS). Besides, there was no significant difference between the two groups according to side effects.

Conclusion: Combination of ketamine-sufentanil and propofol-remifentanil are appropriate for sedation in the pediatrics undergoing diagnostic and therapeutic procedures such as bone marrow aspiration, bone marrow biopsy and intraspinal injection; but the combination of ketamine-sufentanil is better than propofol-remifentanil in pain relief, decreasing movements, and the need for repeating doses.

Keywords: Ketamine, Sufentanil, Propofol, Remifentanil, Pediatrics

Citation: Shetabi H, Asadi N, Golparvar M, Shafa A. **The Comparison of the Effect of Ketamine-Sufentanil Combination and Propofol-Remifentanil Combination on the Quality of Sedation during Painful Procedures in Children with Hematological Malignancies.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 548-56.

1- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nima Asadi, Email: asadinima92@yahoo.com

مقایسه‌ی تأثیر روش درمانی ماساژ شکم با ملین پلی‌اتیلن گلیکول در بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران با یبوست عملکردی: کارآزمایی بالینی

منصور بهاردوست^۱، شهیدیه کریمی^۲، علیرضا هجرتی^۳، فرشاد ناصری فر^۴، پیمان نامدار^۵، آرزو چهارمحالی^۶، مرجان مخترع^{۶*}

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یبوست مزمن عملکردی، یکی از اختلالات عملکردی دستگاه گوارش است. یبوست، اثر منفی بر کیفیت زندگی دارد. اثربخشی درمان‌های دارویی و غیر دارویی برای یبوست، همچنان مورد بحث است. این مطالعه، با هدف مقایسه‌ی تأثیر دو روش درمانی ماساژ شکم با پلی‌اتیلن گلیکول بر بهبود علائم و کیفیت زندگی در یبوست عملکردی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، بیماران مبتلا به یبوست عملکردی مبتنی بر معیارهای Rome IV و با محدوده‌ی سنی ۶۵-۱۸ سال که به درمانگاه گوارش بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمان با ملین پلی‌اتیلن گلیکول و ماساژ شکم قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، پرسش‌نامه‌ی کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به یبوست، نمره‌ی Bristol و علائم در ابتدا و در پایان درمان ثبت شد. اثرات جانبی ناشی از دارو و پای‌بندی به درمان در فرم جمع‌آوری داده‌ها ثبت شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS در بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: ۹۴ بیمار (۴۷ بیمار در هر گروه) در مطالعه شرکت نمودند. یبوست در زنان، بیماران کم درآمد، تحصیل کرده و متأهل شایع‌تر بود. داده‌های دموگرافیک اولیه در بین دو گروه درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند. کیفیت زندگی ($P = 0.028$)، علائم ($P = 0.032$) و نمره‌ی Bristol ($P < 0.001$) به صورت معنی‌داری در درمان ملین نسبت به ماساژ شکم بهبود یافت. عارضه‌ی جانبی در ۸ درصد از گروه ملین و ۱ درصد از گروه ماساژ شکم گزارش شد ($P < 0.001$) که خفیف و گذرا بودند.

نتیجه‌گیری: ماساژ شکم، یک روش غیر دارویی و غیر جراحی، در دسترس، بدون عارضه و ارزان در درمان یبوست می‌باشد، اما به تنهایی برای درمان یبوست مؤثر نمی‌باشد. مطالعات بیشتری برای بررسی تأثیر مصرف ماساژ شکم هم‌زمان با سایر روش‌های درمانی و بررسی مدت زمان مناسب برای درمان ماساژ شکم، توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: بیماری‌های عملکردی روده‌ی بزرگ، یبوست، ملین، ماساژ درمانی، کیفیت زندگی

ارجاع: بهاردوست منصور، کریمی شهیدیه، هجرتی علیرضا، ناصری فر فرشاد، نامدار پیمان، چهارمحالی آرزو، مخترع مرجان. **مقایسه‌ی تأثیر روش درمانی ماساژ شکم با ملین پلی‌اتیلن گلیکول در بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران با یبوست عملکردی: کارآزمایی بالینی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۰): ۵۶۳-۵۵۷

تقسیم می‌شود. یبوست، یک بیماری شایع گوارشی است که ممکن است علائم مزمن و ناتوان‌کننده را به همراه داشته باشد (۲). مقادیر سلامت عمومی، عملکرد اجتماعی و سلامت روان در مقایسه با افراد سالم به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. بعضی از بیماران، بازه‌ای از هفته‌ها بدون حرکت روده‌ای را تجربه می‌کنند و از نفخ، سنگینی

مقدمه

یبوست عملکردی، یک اختلال روده‌ای رایج است و به عنوان «دفع دشوار، با دفعات کم و یا ناقص»، بدون هیچ علت ساختاری و ارگانیک تعریف می‌شود (۱). یبوست، به سه دسته‌ی اختلالات تخلیه‌ای، یبوست با ترانزیت آهسته و یبوست با ترانزیت طبیعی

- ۱- مرکز تحقیقات کولورکتال، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۲- دستیار، گروه داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۳- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۴- دستیار فلوشیپ گوارش، گروه داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
- ۵- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک و گروه طب اورژانس، بیمارستان بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- ۶- استادیار، مرکز تحقیقات کولورکتال، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: marjanmokhtare@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: مرجان مخترع

ملین‌ها، ممکن است با عوارض جانبی مضر نظیر افزایش یبوست پس از قطع درمان و تجمع مدفوع همراه باشد (۱۲-۱۰).

ماساژ شکمی، یک روش پذیرفته شده برای درمان یبوست است، اما به عنوان درمان استاندارد مورد پذیرش نمی‌باشد. ممکن است این روش به دلیل مزیت‌هایی همچون غیر تهاجمی بودن، ارزان و مقرون به صرفه بودن، نداشتن عوارض جانبی و قابلیت انجام توسط خود بیمار در هر موقعیتی، روش قابل قبول و کارایی تلقی شود (۱۳). با این حال، همچنان شواهد قوی و قابل استنادی از اثربخشی و کارایی ماساژ درمانی جهت درمان یبوست مزمن ارایه نشده است.

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که ماساژ شکمی می‌تواند پرستالیز را تحریک کند، زمان انتقال مدفوع در کولون را کاهش دهد، حرکات روده‌ها را در بیماران مبتلا به یبوست افزایش و احساس ناراحتی و درد را کاهش دهد (۸، ۱۴). با این حال، با بررسی تمام آزمایش‌ها و علائم بالینی کنترل شده، مشخص شده است که شواهد صحیحی برای اثربخشی ماساژ شکمی در درمان یبوست مزمن وجود ندارد (۱۴).

هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، مقایسه‌ی اثر ملین پلی‌اتیلن گلیکول و ماساژ شکم در بهبود علائم و کیفیت زندگی مبتلایان به یبوست عملکردی مزمن مراجعه کننده به درمانگاه گوارش مرکز آموزشی- درمانی حضرت رسول اکرم (ص) تهران بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر در قالب یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی انجام شد. این کارآزمایی بالینی، بر روی دو گروه موازی از بیماران مبتلا به یبوست مزمن، با دریافت دو روش مداخله‌ای متفاوت به صورت دو سو کور انجام شد.

کلیه‌ی بیماران با دامنه‌ی سنی ۶۵-۱۸ سال و مبتلا به یبوست عملکردی مبتنی بر معیارهای Rome IV که به درمانگاه گوارش در بیمارستان آموزشی رسول اکرم (ص) مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. معیار Rome IV بر اساس شاخص‌هایی نظیر کمتر از ۳ بار دفع مدفوع در هفته، مدفوع سخت، زور زدن، احساس انسداد در مسیر دفع، احساس تخلیه‌ی ناقص و مانور دستی برای تخلیه ارزیابی می‌شود و شامل بیمارانی است که دو یا بیشتر از دو مورد از این شاخص‌ها را داشته باشد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران با شرح حال سابقه‌ی استفاده از داروهای ضد افسردگی، ضد فشار خون، ضد تشنج، ضد درد، خواب‌آور، مبتلا به بیماری سیستمیک (دیابت، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی، ریوی، کلیوی، کبدی، بیماری تیروئید، سرطان، میوپاتی، نوروپاتی و اسکلوئیدرمی)، بارداری، تغذیه با شیر مادر، درد

شکم، دفع ناخوشایند با ناتوانی در تخلیه و یا تخلیه‌ی دردناک رنج می‌برند (۴-۳). یبوست، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پزشکی است و شیوع آن تا ۳۰ درصد، بسته به عوامل جمعیت‌شناختی و معیارهای مورد استفاده برای تشخیص برآورد شده است (۵). برآورد شیوع یبوست در آمریکای شمالی بین ۱۵-۱۰ درصد است. در بررسی اقوام آسیایی، شیوع یبوست مزمن به ترتیب در ۲۳-۲۱ درصد از پاسخ دهندگان زن و ۱۱ درصد از پاسخ دهنده‌های مرد گزارش شد. از نظر کیفیت زندگی، ۷۰ درصد از پاسخ دهندگان احساس اختلال در فعالیت‌های روزمره‌ی خود را بیان می‌نمایند (۶). شیوع یبوست در ایران بین ۳۷/۰-۴/۱ درصد و شیوع یبوست عملکردی ۲۴/۲ درصد بود. به نظر می‌رسد جنس، سن، وضعیت اجتماعی- اقتصادی و سطح تحصیلات بر این وضعیت تأثیر بزرگی داشته باشد. شیوع یبوست و یبوست عملکردی در تهران حدود ۴-۲ درصد بود (۷-۸).

هدف از درمان یبوست، تسکین علائم و شدت درد بیمار و ایمن و بی‌خطر بودن دارو می‌باشد. بهبود علائم و درمان یبوست مزمن، به درمان طولانی مدت نیاز دارد. درمان اولیه‌ی یبوست مزمن، به صورت توصیه به مصرف مکمل‌های فیبر رژیم غذایی، افزایش مصرف مایعات و ورزش می‌باشد. در مرحله‌ی بعد، درمان‌های دارویی و پودرهای مسهل و مکمل توصیه می‌گردد (۲).

جهت درمان دارویی یبوست مزمن در جمعیت بزرگسال و به صورت عام، گزینه‌های زیادی شامل ملین‌های اسمزی مانند پلی‌اتیلن گلیکول (Polyethylene glycol یا PEG)، مسهل‌های ترشحي، اسمز معکوس ساکارا، ملین‌های حجم دهنده (فیبرهای غیر محلول و محلول)، ملین‌های محرک (ترکیبات آنترانویئید، مشتقات دی فینیل ماتان، اسید ریکینولیک)، نرم کننده‌های مدفوع و شیاف وجود دارد. در پایان، پس از تکمیل دوره‌ی درمان، تعداد دفعات دفع مدفوع و رضایت بیمار از درمان، به عنوان معیارهای اثربخشی درمان در نظر گرفته می‌شود (۹).

بیشتر پزشکان سعی می‌کنند جهت جلوگیری از وابستگی دارویی و کارایی بهتر برای درمان یبوست مزمن، ملین‌های اسمزی نظیر پلی‌اتیلن گلیکول را که مانع از Dehydration محتویات روده و اصلاح قوام مدفوع و افزایش حجم مدفوع می‌شود، تجویز کنند. پلی‌اتیلن گلیکول، با افزایش مقدار ورود مایعات و آب در روده‌ی بزرگ و امکان عمل دفع از روده را راحت‌تر می‌کند. پلی‌اتیلن گلیکول، بدون تغییر و بدون وابستگی به وضعیت فلور میکروبیال کولون، از تمام دستگاه گوارش از جمله کولون عبور می‌کند (۲).

پلی‌اتیلن گلیکول، شایع‌ترین روش برای کنترل و درمان یبوست مزمن می‌باشد. با این حال، استفاده‌ی طولانی مدت از بعضی از

بیمار ثبت شد.

اطلاعات پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22 IBM Corporation, Armonk, NY) مورد واکاوی قرار گرفت. آمار توصیفی و شاخص‌های مرکزی (میانگین، میانه) برای داده‌های دموگرافیک استفاده شد. برای مقایسه‌ی متغیرهای کمی در دو گروه، از آزمون t و برای مقایسه‌ی درمان وابسته در مراحل مختلف در طول درمان، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده گردید. متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون χ^2 در دو گروه تجزیه و تحلیل شدند. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۹۴ بیمار بر اساس معیارهای ورود وارد مطالعه شدند. متوسط سن بیماران مورد مطالعه $14/14 \pm 38/00$ بود. نسبت زن به مرد $2/6$ برآورد شد. عمده‌ی بیماران خانم، متأهل و وضعیت اقتصادی پایین و دارای سطح تحصیلات بالاتر از لیسانس بودند. تفاوت معنی‌داری در داده‌های دموگرافیک بیماران در دو گروه درمانی مشاهده نشد (جدول ۱).

رفع سفتی مدفوع پس از پایان درمان، به طور معنی‌داری در گروه ملین پلی اتیلین گلیکول بهتر از گروه ماساژ درمانی گزارش شد ($P = 0/032$). بر اساس نتایج این مطالعه، از نظر بهبود علامت عدم تخلیه‌ی کامل در بین بیماران دو گروه، پس از پایان درمان تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P = 0/680$).

در حالی که برای علامت تخلیه با انگشت، بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده شد و بهبود این علامت در بیماران گروه ملین به طور معنی‌داری بالاتر گزارش شد ($P = 0/204$)، اما برای علامت زور زدن، این تفاوت معنی‌دار گزارش نشد ($P = 0/059$) (جدول ۲).

شکمی، جراحی قبلی شکم، فتق شکمی (ناف و/یا اینگوئینال)، انسداد مکانیکی و/یا کاذب روده و آلرژی به داروهای تجویز شده تعریف می‌شوند. بیمارانی که تمایل به شرکت در مطالعه نداشتند، از مطالعه حذف شدند.

روش‌های مداخله: تعداد ۹۴ بیمار وارد مطالعه شدند. پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه و توضیح روند مطالعه، تعداد ۴۷ بیمار بر اساس جدول تصادفی، در هر یک از گروه‌های درمانی مورد بررسی قرار گرفتند. شیوه‌نامه‌ی مطالعه شامل توصیه‌های لازم در خصوص مصرف فیبر و مایعات کافی در قالب فرم داده‌های روزانه بود. گروه A شامل بیمارانی بود که به مدت ۲ هفته تحت درمان با پلی اتیلین گلیکول ۲۰ گرم (۲ بسته ساشه‌ی کولولاکس) (شرکت داریان تجارت، ایران) در روز قرار گرفتند که به صورت یک جا صبح‌ها مصرف می‌نمودند. گروه B شامل بیمارانی بود که به مدت ۲ هفته برای حداقل یک بار، به صورت روزانه صبح‌ها به مدت ۱۵ دقیقه توسط همکاران گروه توان‌بخشی تحت درمان با ماساژ شکم به شیوه‌ی غربی قرار گرفتند. داده‌های دموگرافیک، علائم بیماران، نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی ارزیابی کیفیت زندگی بیمار مبتلا به بیوست (Patient assessment of constipation quality of life) یا PAC-QOL (۷) و نمره‌ی Bristol در ابتدا و در پایان درمان ثبت شد. کلیه‌ی علائم مرتبط با بیوست شامل تعداد دفع روزانه، زور زدن، مدفوع سخت، تخلیه‌ی ناکامل مدفوع، احساس انسداد در مسیر دفع، مانورهای دستی برای تخلیه‌ی مدفوع) در ویزیت اول (قبل از شروع درمان) و دومین ویزیت (۲ هفته پس از شروع درمان) در برگه‌های جمع‌آوری داده‌های بالینی بیماران ثبت شد. در ویزیت ۲ هفته پس از شروع درمان، عوارض جانبی دارو و میزان پذیرش درمان توسط

جدول ۱. مقایسه‌ی داده‌های دموگرافیک پایه‌ی بیماران در دو گروه درمانی

متغیر	گروه پلی اتیلین گلیکول	گروه ماساژ درمانی	مقدار P
سن (سال)	$37/05 \pm 13/77$	$39/33 \pm 12/80$	0/240
مصرف مایعات (لیوان در روز)	$5/51 \pm 2/30$	$6/02 \pm 3/97$	0/680
جنس	زن	۳۴ (۷۴)	0/100
	مرد	۱۵ (۳۳)	
مصرف سیگار (مثبت)	۹ (۲۳)	۶ (۱۳)	0/080
	سطح تحصیلات	۴ (۱۰)	۶ (۱۳)
وضعیت تأهل	زیر دیپلم	۱۲ (۲۶)	
	دیپلم	۳۱ (۶۱)	
	لیسانس به بالا	۲۹ (۶۱)	
درآمد ماهیانه (ریال)	متأهل	۳۱ (۶۷)	0/120
	مجرد	۱۶ (۳۳)	
	۱۲۰۰۰۰۰۰-۶۰۰۰۰۰۰	۲۵ (۵۳)	0/420
	۱۵ (۳۲)		
	۵ (۱۳)	۷ (۱۵)	
	$24000000 - 12000000$		
	> 24000000		

جدول ۲. مقایسه‌ی دو روش درمانی در رفع علائم اولیه‌ی بیماران در پایان درمان و دو هفته پس از قطع درمان

مقدار P	پلی اتیلن گلیکول	ماساژ	علائم	رفع سفتی مدفوع [تعداد (درصد)]
۰/۰۳۲	۲۵ (۵۳)	۲۷ (۵۸)	هفته‌ی صفر	
	۱۲ (۲۵)	۲۲ (۴۷)	پایان درمان	
	۱۸ (۳۸)	۲۵ (۵۳)	دو هفته پس از درمان	
۰/۰۶۸	۳۵ (۷۴)	۲۸ (۶۰)	هفته‌ی صفر	عدم تخلیه‌ی کامل [تعداد (درصد)]
	۱۷ (۳۸)	۲۰ (۴۲)	پایان درمان	
	۱۹ (۴۰)	۲۳ (۴۸)	دو هفته پس از درمان	
۰/۰۴۲	۲۴ (۵۱)	۲۵ (۵۳)	هفته‌ی صفر	تخلیه با کمک انگشت [تعداد (درصد)]
	۱۴ (۲۹)	۲۰ (۴۲)	پایان درمان	
	۱۶ (۳۴)	۲۱ (۴۴)	دو هفته پس از درمان	
۰/۰۵۹	۳۱ (۶۶)	۳۰ (۶۳)	هفته‌ی صفر	زور زدن [تعداد (درصد)]
	۱۸ (۳۹)	۲۱ (۴۴)	پایان درمان	
	۱۹ (۴۱)	۲۳ (۴۹)	دو هفته پس از درمان	

۲/۷ ± ۲/۶ و در گروه ماساژ درمانی ۱/۳ ± ۱/۷ بود که میزان بهبود قوام مدفوع به طور معنی‌داری در گروه درمانی ملین بالاتر گزارش شد (P < ۰/۰۰۱).

بحث

یبوست یکی از شایع‌ترین مشکلات گوارشی است و به علت مزمن بودن و اثرات منفی بر کیفیت زندگی، آزار دهنده می‌باشد. در برخی موارد، علائم یبوست می‌تواند شدید و بر کارایی فردی، خانوادگی، شغلی و اجتماعی بیمار تأثیرگذار باشد. همچنین، به سبب هزینه‌های درمان و کاهش کارکرد فرد در اجتماع، عواقب اقتصادی عمده‌ای دارد. از این رو، انجام مطالعات بیشتر مبتنی بر تخمین شیوع یبوست، عوامل خطر مرتبط با آن و راه‌های کنترل و درمان آن توصیه می‌شود (۱).

ملین Polyethylene glycol electrolyte lavage solution (PEG-ELS) (حاوی الکترولیت) به لحاظ نظری، ممکن است به افزایش بار سدیم و عوارضی در سالمندان منجر شود. به همین دلیل، برخی از محققان، اثربخشی و ایمنی درمان‌های ملین Polyethylene glycol electrolyte free solution (PEG-EFS) (بدون الکترولیت) برای درمان یبوست مزمن را بررسی کردند. بر اساس مطالعات پیشین، روش ملین PEG (بدون الکترولیت) برای بیماران مبتلا به یبوست مزمن، ایمن و بی‌خطر گزارش شده است (۱۰).

با این حال، اثربخشی درمانی تنها برای دو هفته مورد بررسی قرار گرفت. از دیدگاه نظری، این ملین ممکن است منجر به از دست دادن الکترولیت پلاسما شود، اما رویداد نامطلوب تا کنون گزارش نشده است. علاوه بر این، در مطالعات اخیر، بین PEG-ELS و PEG-EFS از نظر ایمنی، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است.

ارزیابی کیفیت زندگی بر پایه‌ی پرسش‌نامه انجام شد؛ به گونه‌ای که به طور کلی، میزان بهبود کیفیت زندگی در بیماران گروه پلی اتیلن گلیکول ۱۲ نمره نسبت به حالت اولیه بهبود داشت، در حالی که میزان بهبود در گروه ماساژ درمانی ۴ نمره گزارش شد که این نسبت از نظر آماری در دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. همچنین، در بررسی زیر گروه‌های کیفیت زندگی شامل رضایت از درمان، اضطراب و اختلالات فیزیکی، وضعیت در گروهی که ملین دریافت کرده بودند، نسبت به گروهی که فقط ماساژ دریافت کرده بودند، به طور معنی‌داری بهتر گزارش شد (P < ۰/۰۵۰)؛ در حالی که در زیر گروه‌های اختلالات روانی و افسردگی بین دو گروه درمانی، تفاوت معنی‌داری گزارش نشد (P > ۰/۰۵۰) (جدول ۳).

جدول ۳. ارزیابی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به یبوست مزمن

مقدار P	ماساژ درمانی	پلی اتیلن گلیکول	PAC-QOL پرسش‌نامه‌ی فارسی
۰/۴۰۰	۳۸ ± ۱۶	۳۸ ± ۸	نمره‌ی کلی قبل از درمان
۰/۰۲۸	۳۴ ± ۱۴	۲۶ ± ۱۰	نمره‌ی کلی بعد از درمان
۰/۰۳۲	۱ ± ۱	۳ ± ۱	اختلالات فیزیکی
۰/۰۰۹	۳ ± ۳	۴ ± ۲	اختلالات روانی
۰/۰۲۳	۶ ± ۳	۳ ± ۱	اضطراب
۰/۰۶۲	۸ ± ۱۳	۱۴ ± ۷	افسردگی
۰/۰۱۹	۱ ± ۳	۶ ± ۱	رضایت از درمان

PAC-QOL: Patient assessment of constipation quality of life

میزان بهبود قوام مدفوع با مقایسه‌ی اختلاف نمره‌ی بریستول در ابتدا و انتهای درمان بین دو گروه درمانی بررسی شد. تفاوت درجه‌ی Bristol در ابتدا و انتهای درمان در گروه پلی اتیلن گلیکول

درمان (۱۲-۳ هفته با تأثیر بهتری هفته‌های بیشتر)، روزانه بودن یا نبودن ماساژ (اثر واضح جلسات روزانه بر ترانزیت روده و دفعات دفع)، مدت زمان هر جلسه‌ی درمان (بین ۲۰-۱۰ دقیقه بدون تعیین عدد دقیق) و فشار اعمال شده در هنگام ماساژ شکم (با تأثیر بیشتر فشار متوسط نسبت به فشار سبک و اهمیت ارتباط فرد ماساژ دهنده با بیمار به علت لمس شکم و ضرورت راحتی بیمار با شخص ماساژ دهنده) می‌باشند. در این مطالعه، کاهش شدت علائم یبوست در گروه مداخله دیده شد، اما ماساژ شکم به تنهایی، قادر به درمان یبوست نیست و به تنهایی توصیه نمی‌شود (۱۷-۱۸). مطالعات مختلف با لحاظ کردن هر کدام از معیارهای مؤثر بر ماساژ شکم طراحی شده‌اند. در مطالعه‌ی دیگری، ماساژ شکم روزانه برای مدت ۱۰ روز در گروه سالمندان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مداخله قابل قبول بود و این تأثیر تا ۱۰ روز پس از اتمام درمان ادامه یافت (۸).

در مطالعه‌ی حاضر نیز مانند مطالعات پیشین، اثر ملین PEG در بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران یبوست نشان داده شد. میزان بروز عوارض جانبی در گروه ملین و ماساژ شکم به ترتیب ۸ و ۱ درصد بود. کلیه‌ی عوارض موقت و خفیف بودند و منجر به قطع درمان نشدند. شایع‌ترین عوارض جانبی شامل تهوع، نفخ و اسهال بود.

ماساژ شکم به تنهایی، در تخفیف شدت علائم یبوست و بهبود کیفیت زندگی بیماران تأثیر عمده‌ای ندارد، اما یک روش راحت و بدون عوارض جانبی است و بیماران پس از دریافت آن احساس رضایت نموده و این احساس رضایت را در کل ابعاد بیماری عنوان کرده‌اند (۱۹). نتایج مطالعات حاضر نیز با سایر مطالعات مطابقت دارد.

محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر شامل دوره‌ی کوتاه مطالعه (افزایش تعداد هفته‌ها ممکن است اثرات اضافی بر عملکرد دستگاه گوارش را نشان دهد)، بررسی بهبود علائم بر اساس پرسش‌نامه‌ای که بر مبنای اعتماد به خود بیمار تکمیل می‌گردد و از طرفی، تأثیر ماساژ شکمی تغییرات فردی است و باید تجزیه و تحلیل گروه مداخله در سطح فردی انجام شود.

این مطالعه نشان داد که استفاده از ملین پلی اتیلن گلیکول به صورت کوتاه مدت بی‌خطر است و همچنین، بر بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به یبوست کارکردی مؤثر می‌باشد. ارایه‌ی روش‌های درمانی غیر دارویی و غیر جراحی نظیر ماساژ شکم، گزینه‌های بیشتر درمانی را در اختیار بیماران و ارایه دهنندگان مراقبت‌های بهداشتی قرار خواهد داد. ماساژ شکم، یک روش غیر دارویی و غیر جراحی، در دسترس، بدون عارضه و ارزان در درمان یبوست می‌باشد، اما به تنهایی برای درمان یبوست مؤثر نیست. مطالعات بیشتری برای بررسی تأثیر مصرف ماساژ شکم هم‌زمان با سایر روش‌های درمانی و بررسی مدت زمان مناسب برای درمان

اثربخشی درمان PEG-EFS برای درمان حاد یبوست (در عرض ۲۴ ساعت) و همچنین، درمان یبوست مزمن نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. با وجود این که تعداد بیماران مورد بررسی برای نتیجه‌گیری کوچک بود، اما در کل هیچ واکنش ناخواسته‌ای وجود نداشته و هیچ بیماری بی‌اختیاری مدفوع و یا درد شکم و یا اسهال را گزارش نکرده است (۳). نتایج مطالعه‌ی اخیر، با این مطالعه هم‌خوانی دارد.

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی تصادفی مقایسه‌ای در مدت چند سال، محققان نتیجه گرفتند که PEG-ELS در بیماران مبتلا به یبوست مزمن مؤثرتر و قابل تحمل‌تر از ملین اسمزی لاکتولوز است. در هر دو گروه، هیچ عارضه‌ی قابل توجهی وجود نداشت. علاوه بر این، یک تجزیه و تحلیل هزینه پس از آن نشان داد که PEG-ELS به عنوان خط اول درمان می‌تواند هزینه‌های کلی در مدیریت بیماران مبتلا به یبوست مزمن را کاهش دهد. اثربخشی طولانی مدت، ایمنی و تحمل ELS-PEG نیز با نتایج مطلوب مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر این، پیشنهاد شد که درمان طولانی مدت ممکن است اثرات مطلوبی بر علائم شکم مانند نفخ، درد، نفخ شکمی و صدهای روده‌ای داشته باشد (۱۰).

PEG یک داروی سالم است که اثرات مضر ثانویه‌ی ناشی از آن، ناچیز است و به خوبی با تنظیم دز کنترل می‌شود. در بیشتر مطالعات، پذیرش بیماران برای PEG بیشتر از سایر ملین‌های مورد بررسی بوده است. با توجه به نتایج، دز توصیه شده در بزرگسالان ۲۰-۱۰ گرم در روز از PEG است. چندین کارآزمایی تصادفی مورد-شاهدی نتیجه گرفتند که مزایای قابل توجهی از PEG در بهبود فرکانس روده و قوام مدفوع، وجود دارد (۱۵).

ملین PEG به طور سیستمیک جذب ضعیفی دارد و به نظر نمی‌رسد با افزایش خطر ابتلا به ناهنجاری در زنان باردار همراه باشد. اگر چه مسهل‌های اسمزی به طور کلی می‌توانند باعث اختلالات الکترولیتی، اضافه بار آب و یا کم آبی بدن شوند. این داروها، با احتیاط در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی یا اختلالات قلبی نیز استفاده شده‌اند (۱۶).

ماساژ شکمی، یک روش پذیرفته شده برای درمان یبوست است، اما به عنوان درمان استاندارد مورد پذیرش نمی‌باشد. ممکن است این روش به دلایل مزیت‌هایی شامل غیر تهاجمی بودن، ارزان و مقرون به صرفه بودن، نداشتن عوارض جانبی و قابلیت انجام توسط خود بیمار در هر موقعیتی، روش قابل قبول و کارایی تلقی شود (۱۳). با این حال، همچنان، شواهد قوی و قابل استنادی از اثربخشی و کارایی ماساژ درمانی جهت درمان یبوست مزمن ارایه نشده است. حداقل زمان لازم برای تسکین علائم در یک مطالعه ۸ هفته بود. این مطالعه نشان داد که ماساژ شکم حداقل به ۴ هفته زمان نیاز دارد و با تداوم درمان نتایج بهتر شد.

عوامل مداخله‌گر در میزان اثر ماساژ شکم شامل تعداد هفته‌های

ماساژ در درمان یبوست بیماران مراجعه کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی ایران بوده است. در نهایت، نویسندگان این مقاله از همکاری بیماران جهت اتمام این طرح، نهایت تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارند.

ماساژ شکم، توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، بر اساس طرح مقایسه‌ی ملین پلی اتیلن گلیکول و

References

1. Iraj N, Keshteli AH, Sadeghpour S, Daneshpajouhnejad P, Fazel M, Adibi P. Constipation in Iran: SEPAHAN Systematic Review No. 5. *Int J Prev Med* 2012; 3(Suppl 1): S34-S41.
2. Shin JE, Jung HK, Lee TH, Jo Y, Lee H, Song KH, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22(3): 383-411.
3. Sgouros SN, Mantides A. Polyethylene glycol in chronic constipation. *Ann Gastroenterol* 2004; 17(2): 142-4.
4. Mimidis K, Mourvati E, Kaliontzidou M, Papadopoulos V, Thodis E, Kartalis G, et al. Efficacy of polyethylene glycol in constipated CAPD patients. *Perit Dial Int* 2005; 25(6): 601-3.
5. Tack J, Muller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation--a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(8): 697-710.
6. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(5): 599-608.
7. Mokhtare M, Ghafoori SM, Soltani-Kermanshahi M, Boghratian AH, Agah S, Sheikvatan M. Reliability and validity of the Persian version of patient assessment of constipation- quality of life (PAC-QOL) questionnaire. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017; 10(4): 289-94.
8. Sinclair M. The use of abdominal massage to treat chronic constipation. *J Bodyw Mov Ther* 2011; 15(4): 436-45.
9. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1277-94.
10. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007570.
11. Babb RR. Constipation and laxative abuse. *West J Med* 1975; 122(1): 93-6.
12. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, van Wijk MP, Bongers ME, Liem O, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009; 124(6): e1108-e1115.
13. McClurg D, Hagen S, Hawkins S, Lowe-Strong A. Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler* 2011; 17(2): 223-33.
14. Preece J. Introducing abdominal massage in palliative care for the relief of constipation. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2002; 8(2): 101-5.
15. Minguez M, Lopez HA, Judez J. Use of polyethylene glycol in functional constipation and fecal impaction. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108(12): 790-806.
16. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003; 349(14): 1360-8.
17. Lamas K, Lindholm L, Stenlund H, Engstrom B, Jacobsson C. Effects of abdominal massage in management of constipation--a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2009; 46(6): 759-67.
18. Kim TI, Nam MJ, Bang YI, Yeon YS. Effects of abdominal meridian massage with aroma oils by volunteers on the relief of constipation in hospitalized disability patients with brain lesions. *Journal of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society* 2012; 13(5): 2267-77.
19. Lamas K, Graneheim UH, Jacobsson C. Experiences of abdominal massage for constipation. *J Clin Nurs* 2012; 21(5-6): 757-65.

A Comparison between Polyethylene Glycol and Abdominal Massage on Symptoms and Quality of Life Improvement in Functional Constipation: A Randomize Clinical Trial Study

Mansour Bahardoost¹, Shahdieh Karimi², Alireza Hejrati³, Farshad Naserifar⁴, Peyman Namdar⁵, Arezoo Chaharmahali², Marjan Mokhtare⁶

Original Article

Abstract

Background: Chronic functional constipation is one of functional gastrointestinal disorders. Constipation has negative impact on quality of life (QOL). Pharmacological and non-pharmacological treatments are considered for constipation. This study was designed to compare the efficacy of polyethylene glycol (PEG) and abdominal massage on symptoms and quality of life improvement in functional constipation.

Methods: In this randomize clinical trial study, all the patients with functional constipation, based on Rome IV criteria, with age of 18-65 years, who referred to gastroenterology clinic of Rasoul-e-Akram university hospital, Tehran, Iran, were enrolled. The patients were randomly assigned to two groups of treatment with polyethylene glycol or abdominal massage. Basic demographic data, Patient Assessment of Constipation Quality of Life (PAC-QOL) questionnaire, Bristol score, and presenting symptoms were recorded. We visited our patients in 2 weeks at the end of treatment and 2 weeks after completing treatment. Drug adverse effects and patient's adherence to treatment were recorded in data gathering sheets, too. The data were compared between the two groups using SPSS software.

Findings: 94 patients (47 patients in each group) completed the study. Constipation was more common in women, and low income, educated, and married patients. No significant difference was seen in demographic data between the groups. Quality of life score was significantly better in polyethylene glycol therapy than abdominal massage ($P = 0.028$). Moreover, symptoms ($P = 0.032$) and Bristol score ($P < 0.001$) were significantly improved more in polyethylene glycol therapy. Treatment side effects were seen in 8% of polyethylene glycol group, as well as 1% in abdominal massage group ($P < 0.001$), which were transient and mild.

Conclusion: Abdominal massage is a non-surgical non-medical modality for treatment of functional constipation. It is feasible, without any cost and adverse effect; but it is not an effective modality, lonely. Further studies should be considered to combine abdominal massage with other treatment modalities in these patients.

Keywords: Functional colonic diseases, Constipation, Laxatives, Massage therapy, Quality of life

Citation: Bahardoost M, Karimi S, Hejrati A, Naserifar F, Namdar P, Chaharmahali A, et al. **A Comparison between Polyethylene Glycol and Abdominal Massage on Symptoms and Quality of Life Improvement in Functional Constipation: A Randomize Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(480): 557-63.

1- Colorectal Research Center, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Resident, Department of Internal Medicine, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Fellowship Resident of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Rasoul-e-Akram hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Metabolic Disease Research Center AND Department of Emergency Medicine, Boali Hospital, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

6- Assistant Professor, Colorectal Research Center, Rasoul-e-Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Marjan Mokhtare, Email: marjanmokhtare@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 36, No. 480, 4th Week July 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:

Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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