



مقاله های پژوهشی

- ۴۸۴ پلی مورفیک تکرار دی نوکلئوتید GT در ژن PIK3CA و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کولورکتال
 سها پارسا، دکتر منوچهر تواسلی، دکتر سیمین همتی
- ۴۹۵ بررسی مقایسه ای احساس خوب بودن (Well-being) در خانم های زایمان کرده به روش سزارین و طبیعی
 دکتر زیبا فرج زادگان، پریسا سعیدی، دکتر نرگس معتمدی
- ۵۰۵ مقایسه ای دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین
 دکتر حمیدرضا بهمنی، دکتر سید ابراهیم صادقی، لادن حسینی پناه
- ۵۱۵ اپیدمیولوژی و روند مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران
 حسین رفیع منش، مصطفی عنایت راد، حمید صالحی نیا

مقاله مروری

- ۵۲۲ TERRA و بیماری های انسانی مرتبط با آن
 سپیده دشتی، دکتر مجید خیراللهی

Original Articles

- Polymorphic GT Dinucleotide Repeat in the PIK3CA Gene and its Association with Colorectal Cancer Risk 494
 Soha Parsafar, Manoochehr Tavassoli PhD, Simin Hematti PhD
- Comparative Study on Well-Being (Feel-Good) in Natural Childbirth and Cesarean Section ... 504
 Ziba Farajzadegan MD, Parisa Saeedi, Narges Motamedi MD
- Comparison of Prophylactic Antiemetic Effect of Ondansetron, Dexamethasone and Metoclopramide in Cesarean Delivery under General Anesthesia 514
 Hamidreza Bahmani MD, Seyed Ebrahim Sadeghi MD, Ladan Hosseinipناه
- Epidemiology and Trends of Mortality from prostate cancer in Iran 521
 Hosein Rafiemanesh, Mostafa Enayatrads, Hamid Salehiniya MSc

Review Article

- Telomeric Repeat-Containing RNA (TERRA) and Human Diseases 535
 Sepideh Dashti, Majid Kheirollahi PhD



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و سوم، شماره (۳۳۰)، بهمن و دوم خرداد ۱۳۹۴

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانتگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۰۳۱-۳۶۶۸۶۳۰۲
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی
صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷ **دورنگار:** ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **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 باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **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.
- ۸- **روش‌ها:** این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد. در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **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.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش 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.

۱۲- **جدول‌ها:** 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 دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

(EN): Inzer N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1987; 59(6): 314-7.

(FA): Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کمتر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود).

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ نام ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

(FA): Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran: Eshtiagh Publication; 2000.p.558.[Persian].

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان) آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی و حرف اول نام تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ نام ناشر؛ سال انتشار. p. صفحات. مثال:

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

۱۵- **نمونه‌خوانی (Proofreading):** یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

۱۶- **اختصارات و نشانه‌ها:** تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤول ارسال خواهد شد.

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

۴۸۴.....ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال.....**PIK³CA** در ژن **GT** در تکرار دی‌نوکلئوتید **GT** در ژن **PIK³CA** و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال.....
سها پارسافر، دکتر منوچهر توسلی، دکتر سیمین همتی

۴۹۵.....بررسی مقایسه‌ای احساس خوب بودن (**Well-being**) در خانم‌های زایمان کرده به روش سزارین و طبیعی.....
دکتر زیبا فرج‌زادگان، پریسا سعیدی، دکتر نرگس معتمدی

۵۰۵.....مقایسه‌ی دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین.....
دکتر حمیدرضا بهمنی، دکتر سید ابراهیم صادقی، لادن حسینی پناه

۵۱۵.....اپیدمیولوژی و روند مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران.....
حسین رفیع منش، مصطفی عنایت راد، حمید صالحی‌نیا

مقاله مروری

۵۲۲.....**TERRA** و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن.....
سپیده دشتی، دکتر مجید خیراللهی

پلی مورفیسم تکرار دی نوکلئوتید GT در ژن PIK3CA و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال

سها پارسافر^۱، دکتر منوچهر توسلی^۲، دکتر سیمین همتی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آنکوژن PIK3CA که کد کنندهی P110 α می‌باشد، یکی از ژن‌هایی است که به طور گسترده‌ای در سرطان‌های انسانی از جمله کلورکتال دچار جهش می‌شود. یک ناحیه از توالی تکراری از دی نوکلئوتید GT در اینترون ۱ این ژن وجود دارد که پلی مورفیسم و ارتباط این میکروستلایت با سرطان، در گذشته مورد مطالعه قرار نگرفته بود. در این مطالعه، پلی مورفیسم GT در اینترون ۱ این ژن در بین افراد مبتلا به سرطان کلورکتال و افراد سالم بررسی شد و ارتباط آن با سرطان کلورکتال مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها: نمونه‌ی خون محیطی از ۱۰۳ فرد بیمار و ۱۰۰ فرد سالم جمع‌آوری شد. پس از استخراج DNA، ناحیه‌ی حاوی تکرار دو نوکلئوتیدی GT با تکنیک PCR (Polymerase chain reaction) تکثیر شد و تعداد تکرارها، به وسیله‌ی الکتروفورز بر روی ژل پلی آکریل آمید مشخص و تعیین توالی گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۸ آلل مختلف در محدوده‌ی بین ۱۳ تا ۲۰ تکرار GT و ۲۴ ترکیب آلی مختلف (ژنوتیپ) در بین افراد شاهد و مورد تشخیص داده شد. افراد با دو آلل کوتاه‌تر از ۱۷ تکرار GT، در معرض خطر بالاتری در ابتلا به سرطان کلورکتال قرار داشتند ($P = 9 \times 10^{-6}$, OR = ۳/۶۵) و در مقابل، افراد با دو آلل بلندتر از ۱۶ تکرار GT، ۵/۶ مرتبه کمتر به سرطان کلورکتال مبتلا شده بودند ($P = 3/5 \times 10^{-6}$, OR = ۰/۱۸).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این پژوهش، آلل‌های بلند تکرار GT واقع در اینترون ۱ ژن PIK3CA، نقش محافظت‌کنندگی در برابر سرطان کلورکتال دارند و برعکس، آلل‌های کوتاه با خطر افزایش ابتلا به سرطان کلورکتال مرتبط می‌باشند.

واژگان کلیدی: PIK3CA، سرطان کلورکتال، تکرار GT، پلی مورفیسم

ارجاع: سها پارسافر، توسلی منوچهر، همتی سیمین. پلی مورفیسم تکرار دی نوکلئوتید GT در ژن PIK3CA و ارتباط آن با خطر ابتلا

به سرطان کلورکتال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۴۹۴-۴۸۴

مقدمه

طبیعی را نشان می‌دهند. توده‌ی سلولی ایجاد شده از این سلول‌های غیر طبیعی، می‌تواند داخل بافت منشأ باقی بماند که سرطان در محل (In situ cancer) نامیده می‌شود یا این که شروع به تهاجم به بافت‌های مجاور می‌کند که در این حالت به آن سرطان مهاجم

سرطان وقتی شروع می‌شود که یک سلول در بخشی از بدن، از قید قوانین طبیعی تقسیم سلولی خارج می‌شود و شروع به تکثیر خود مختار می‌کند. تمامی سلول‌های تولید شده از این سلول، رفتار تکثیر غیر

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

می‌دهد. در بین کلاس‌های مختلف میکروستلایت‌ها، تکرارهای دو نوکلئوتیدی GT/CA، فراوان‌ترین تکرار در ژنوم انسان می‌باشند که به عنوان تنظیم کننده‌ی سطوح رونویسی عمل می‌کنند. از آن جایی که ژن PIK3CA نقش آنکوژنی در بسیاری از سرطان‌ها ایفا می‌کند و با توجه به تأثیر پلی مورفیسم اشاره شده بر روی بیان ژن، پژوهش حاضر با هدف بررسی تعداد تکرارهای GT در ایترون ۱ ژن PIK3CA و ارتباط احتمالی آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال انجام شد.

روش‌ها

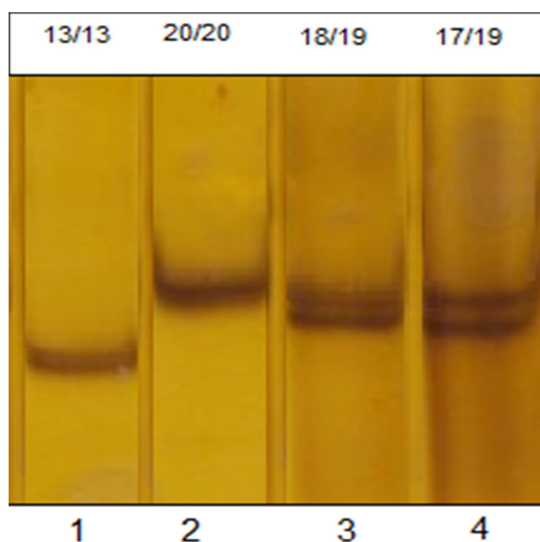
نمونه‌گیری خون از ۱۰۳ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال و ۱۰۰ فرد سالم، در واحد نمونه‌گیری بیمارستان حضرت سیدالشهدا (ع) شهر اصفهان با رضایت کتبی انجام شد. در مرحله‌ی بعد، اطلاعات بالینی و خانوادگی و درجه‌ی پیشرفت بیماری از پرونده‌ی بایگانی شده‌ی بیماران جمع‌آوری شد. DNA ژنومی با استفاده از روش نمکی میلر استخراج گردید (۱۰) و ناحیه‌ی پلی مورفیسم مورد نظر توسط پرایمرهای پیش‌رو (۳′-ACTGTTCTGCAGTGCATCAG-۵′) و پیرو (۳′-GTGAGATGAAAAACTTAAGC-۵′) تکثیر گردید. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) یا Polymerase chain reaction در حجم نهایی ۲۵ μl حاوی ۱۰۰-۲۰۰ ng DNA ژنومی، ۰/۲ mM (Deoxynucleotide triphosphate) dNTP، ۰/۲ μl از هر یک از پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۲/۵ μl بافر ۱۰x PCR، ۱/۵ mM MgCl₂ و ۲ واحد آنزیم SmarTag DNA polymerase (شرکت سیناژن

Invasive cancer) گفته می‌شود. تومور مهاجم، بدخیم (Malignant) می‌باشد و سلول‌هایی که از تومور بدخیم به داخل خون یا لنف رها می‌شوند، در سراسر بدن تومورهای جدید ایجاد می‌کنند که به آن متاستاز گفته می‌شود (۱-۲).

سرطان کلورکتال اغلب به عنوان یک رشد کوچک در دیواره‌ی روده آغاز می‌شود که پولیپ روده‌ی بزرگ یا آدنوما نامیده می‌شود. این رشدهای قارچی شکل اغلب خوشخیم‌اند، اما بعضی از آن‌ها با مرور زمان به سرطان تبدیل می‌شوند که به طور معمول از طریق کلونوسکوپی تشخیص داده می‌شوند (۳). سرطان کولورکتال شایع‌ترین سرطان دستگاہ گوارش و سومین سرطان رایج در جهان می‌باشد که عامل اصلی بروز آن به طور دقیق شناخته نشده است. فعال شدن مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT یکی از رایج‌ترین مکانیسم‌های مرتبط با سرطان کلورکتال در نظر گرفته می‌شود (۴-۵). موتاسیون در ژن PIK3CA که کد کننده‌ی P110α (زیر واحد کاتالیتیکی کلاس ۱ PI3K) می‌باشد، در بسیاری از سرطان‌های انسانی از جمله تخمدان، پستان، سر و گردن، مجاری ادراری، سرویکس و کلورکتال گزارش شده است. این ژن که در ناحیه‌ی ۳q۲۶/۳۲ واقع شده است، حاوی ۲۱ آگزون می‌باشد (۶-۷).

Samuels و همکاران برای اولین بار در سال ۲۰۰۴ جهش سوماتیک PIK3CA را در چندین سرطان انسانی از جمله سرطان کلورکتال شناسایی کردند (۸). این جهش در ۱۰-۳۲ درصد از سرطان‌های کلورکتال مشاهده شده است (۸-۹). بررسی بیوانفورماتیکی ژن PIK3CA یک ناحیه از توالی تکراری GT در ایترون ۱ این ژن را نشان

محاسبات، سطح احتمال $P < 0/05$ ، از نظر آماری معنی دار فرض شد و مورد قبول واقع گشت. در این مطالعه، نسبت افزایشده و (Confidence interval) CI با استفاده از سرویس اینترنتی SISA (Simple interactive statistical analysis) تعیین شد.



شکل ۱. تصویر ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد جهت بررسی پلی مورفیسم GT در اینترون ۱ ژن PIK3CA. اندازه‌ی متفاوت آلل‌ها نشان دهنده‌ی اختلاف در تعداد تکرار GT در افراد مختلف می‌باشد. نمونه‌ی ۱ حاوی کوچک‌ترین آلل (هموزیگوت ۱۳)، نمونه‌ی ۲ حاوی بزرگ‌ترین آلل (هموزیگوت ۲۰)، نمونه‌ی ۳ (هتروزیگوت ۱۹/۱۸) و نمونه‌ی ۴ (هتروزیگوت ۱۹/۱۷) قابل مشاهده می‌باشند. نمونه‌های ۱، ۲ و ۴ جهت تعیین توالی انتخاب شدند.

یافته‌ها

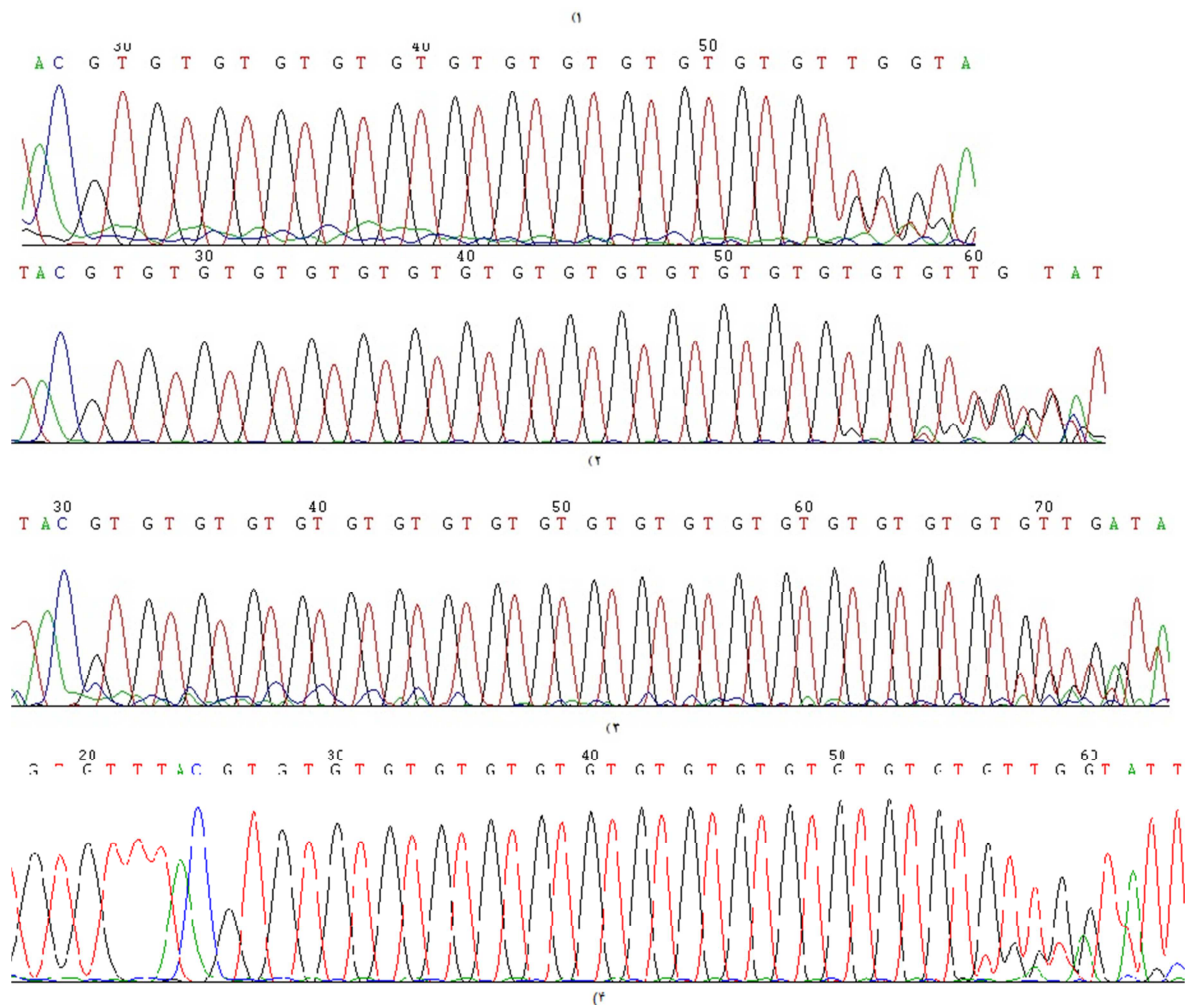
با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف طول نزدیک به هم، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی GT واقع در اینترون ۱ ژن PIK3CA، بررسی‌های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد انجام شد (شکل ۱).

تهران) در دستگاه ترمو سایکلر شرکت اپندورف انجام شد.

پس از واسرشت شدن اولیه در دمای 94°C به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ سیکل PCR در دمای 94°C به مدت ۱ دقیقه به منظور واسرشت شدن رشته‌ها، 60°C به مدت ۱ دقیقه جهت اتصال پرایمرها و 72°C به مدت ۱ دقیقه جهت گسترش پرایمرها انجام شد. یک سیکل انتهایی نیز جهت تکثیر توالی‌های ناقص به مدت ۱۰ دقیقه در دمای 72°C در نظر گرفته شد.

محصولات حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز توسط ژل آگارز ۱ درصد تأیید و جهت بررسی پلی مورفیسم ژن PIK3CA از الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد غیر واسرشت (Non-denaturing PAGE) استفاده و در نهایت رنگ‌آمیزی ژل به روش نیترات نقره به منظور آشکارسازی نتایج انجام شد (شکل ۱).

پس از مشاهده‌ی پلی مورفیسم، نمونه‌های ۱، ۲ و ۴ توسط کیت استخراج DNA از ژل آگارز شرکت فرمنتاز خالص‌سازی شدند. سپس جهت تعیین توالی به شرکت سینا کلون تهران ارسال شدند. نمونه‌های تعیین توالی شده به عنوان نشانگر برای تعیین دقیق طول تکرارهای آلل بیماران و افراد سالم مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۲). اختلاف در توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف، در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون χ^2 بررسی گردید. نسبت افزایشده (OR یا Odd ratio) با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد به عنوان شاخص ارتباط پلی مورفیسم ژنوتیپ‌های مختلف و خطر ابتلا به سرطان کلورکتال، در گروه‌های مورد مطالعه، محاسبه گردید. در تمامی



شکل ۲. تعیین توالی سه نمونه با تکرارهای GT متفاوت. نمونه‌ی ۱ هتروزیگوت ۱۳، نمونه‌ی ۲ هتروزیگوت ۱۷ (۱۷/۱۹)، نمونه‌ی ۳ هموزیگوت ۲۰ و نمونه‌ی ۴ هموزیگوت ۱۶

در این مطالعه، ۸ آلل مختلف در محدوده‌ی بین ۱۳-۲۰ تکرار در بین افراد مورد و شاهد تشخیص داده شد. نمودار سه ژنوتیپ تعیین توالی شده در شکل ۲ آمده است. از بین این آلل‌ها، آلل ۱۴ تکرار در بین افراد مورد (۳۱/۵۵ درصد) و آلل ۱۷ تکرار در بین افراد شاهد (۲۳/۰۰ درصد)، بیشترین فراوانی را داشت. دومین آلل رایج در بین افراد مورد و شاهد، آلل ۱۶ تکرار با فراوانی به ترتیب (۲۶/۶۹ درصد) و (۲۰/۵۰ درصد) مشاهده شد. آلل ۱۳ تکرار کم‌ترین فراوانی را در بین افراد شاهد

در افراد تحت بررسی ۲۴ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف برای ژن PIK3CA مشاهده شد. در این میان، ترکیب آللی ۱۴/۱۴ بیشترین فراوانی در بیماران (۱۶/۵۰ درصد) و ترکیب آللی ۱۸/۱۶ بیشترین فراوانی در افراد شاهد را با (۱۲ درصد) به خود اختصاص داد. توزیع میزان فراوانی ترکیبات آللی ژن PIK3CA در بین افراد مورد و شاهد در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف تکرار GT اینترون ۱ ژن PIK3CA در بین افراد مورد و شاهد

آلل	فراوانی آلل (درصد) مورد	فراوانی آلل (درصد) شاهد	Odd ratio	P value
GT _{۱۳}	۱ (۰/۴۸)	۱ (۰/۵)	۱/۰۳	۱
GT _{۱۴}	۶۵ (۳۱/۵۵)	۳۱ (۱۵/۵)	۳/۸۰	۰
GT _{۱۵}	۳۹ (۱۸/۹۳)	۲۹ (۱۴/۵)	۱/۴۹	۰/۰۵۸۰
GT _{۱۶}	۵۵ (۲۶/۶۹)	۴۱ (۲۰/۵)	۱/۶۴	۰/۰۱۲۳
GT _{۱۷}	۲۸ (۱۳/۵۹)	۴۶ (۲۳/۵)	۰/۴۰	$۸/۲ \times ۱۰^{-۶}$
GT _{۱۸}	۱۰ (۴/۸۵)	۲۴ (۱۲/۵)	۰/۳۴	۰/۰۰۰۱
GT _{۱۹}	۶ (۲/۹۰)	۱۸ (۹/۵)	۰/۲۸	۰/۰۰۰۱
GT _{۲۰}	۲ (۰/۹۷)	۱۰ (۵/۵)	۰/۱۷	۰/۰۰۰۵

جدول ۲. فراوانی انواع ترکیبات آللی مشاهده شده در افراد مورد و شاهد

ژنوتیپ	تعداد تکرار GT		تعداد افراد مورد	تعداد افراد شاهد
	آلل ۱	آلل ۲		
SS	۱۳	۱۶	۱	۰
	۱۴	۱۴	۱۷	۴
	۱۵	۱۴	۶	۴
	۱۶	۱۴	۱۵	۱۰
	۱۵	۱۵	۸	۴
	۱۶	۱۵	۷	۴
مجموع SS	۱۶	۱۶	۱۰	۵
	۱۳	۲۰	۶۴	۳۱
	۱۴	۱۷	۰	۱
LS	۱۴	۱۷	۷	۸
	۱۵	۱۸	۳	۱
	۱۵	۱۷	۶	۱۱
	۱۵	۱۸	۲	۱
	۱۵	۱۹	۲	۱
	۱۶	۱۷	۸	۵
مجموع LS	۱۶	۱۸	۴	۱۲
	۱۷	۱۷	۳۲	۳۰
	۱۷	۱۷	۲	۷
LL	۱۷	۱۹	۲	۷
	۱۷	۲۰	۱	۱
	۱۸	۱۸	۰	۲
	۱۸	۱۹	۰	۵
	۱۸	۲۰	۱	۱
	۱۹	۱۹	۱	۱
مجموع LL	۱۹	۲۰	۰	۳
	۲۰	۲۰	۰	۲
	۲۰	۲۰	۷	۲۹

آلل S (Short): آلل‌هایی با تعداد تکرار GT مساوی و یا کوچک‌تر از ۱۶؛ آلل L (Long): آلل‌هایی با تعداد تکرار GT بزرگ‌تر از ۱۶

جدول ۳. بررسی وجود ارتباط میان مجموع آلل‌ها و خطر بروز سرطان کلورکتال

آلل	فراوانی در افراد شاهد (درصد)	فراوانی در افراد مورد (درصد)	OR (Odd ratio)	مقدار P	فاصله‌ی اطمینان (CI)
مجموع S	۱۰۲ (۵۱)	۱۶۰ (۷۸/۶۴)	۳/۳۴	۰	۲/۱۷۵-۵/۱۳۴
مجموع L	۹۸ (۴۹)	۴۶ (۲۱/۳۴)	۰/۳۰	< ۰/۰۰۱	۰/۱۹۵-۰/۴۶۰

S آلل کوچک‌تر از ۱۷ تکرار، L آلل بزرگ‌تر از ۱۶ تکرار

جدول ۴. فراوانی، Odd-ratio و مقدار P ژنوتیپ‌های SS، SL و LL در بین افراد مورد و شاهد

ژنوتیپ	فراوانی در افراد مورد (درصد)	فراوانی در افراد شاهد (درصد)	OR (Odd ratio)	مقدار P	فاصله‌ی اطمینان (CI)
SS	۶۴ (۶۲/۱۳)	۳۱ (۳۱)	۳/۶۵۰	9×10^{-6}	۲/۰۴۰-۶/۵۳۰
SL	۳۲ (۳۱/۰۶)	۴۰ (۴۰)	۰/۶۸۰	۰/۱۸۳۵۰۰	۰/۳۸۰-۱/۲۰۰
LL	۷ (۶/۷۹)	۲۹ (۲۹)	۰/۱۷۸	$3/5 \times 10^{-6}$	۰/۰۷۴-۰/۴۳۰
دو آلل مساوی و بزرگ‌تر از ۱۸ تکرار	۲ (۱/۹۰)	۱۴ (۱۴)	۰/۱۲۲	۰/۰۱۴۳۴	۰/۰۲۷-۰/۵۵۰

نتایج پیشنهاد می‌کند که حاملین این آلل‌ها بیشتر از بقیه‌ی افراد به سرطان کلورکتال مبتلا می‌شوند. محاسبات آماری این افزایش خطر را تأیید می‌کند ($OR = 3/34, P < 0/001$) (جدول ۳).

فراوانی ژنوتیپ‌های SS در افراد مورد بیشتر از افراد شاهد بود. فراوانی بیشتر این ژنوتیپ‌ها در افراد مورد، این فرضیه را مطرح می‌کند که افراد با این ترکیب‌های آلی، بیشتر از افراد فاقد این آلل‌ها به سرطان کلورکتال مبتلا می‌شوند. صحت این مطلب با توجه به آزمون‌های آماری موجود در جدول ۴ تأیید می‌شود ($OR = 3/65, P = 9 \times 10^{-6}$). به عبارت دیگر، احتمال ابتلای افراد دارای ژنوتیپ‌های SS به سرطان کلورکتال بیشتر از افرادی است که دارای سایر ژنوتیپ‌ها می‌باشند. این نتایج نشان می‌دهد که احتمال دارد ژنوتیپ‌های SS نقش مؤثری در خطر بروز سرطان کلورکتال ایفا می‌کنند. افرادی که حامل دو آلل بزرگ‌تر از ۱۶ تکرار می‌باشند،

با توجه به توزیع متفاوت ژنوتیپ‌ها بین افراد شاهد و مورد و برای تسهیل محاسبات آماری، آلل‌ها به دو گروه تقسیم شدند. آلل‌های کوچک‌تر و مساوی ۱۶ تکرار GT، تحت عنوان آلل S (Short) و آن‌هایی که بزرگ‌تر از ۱۶ تکرار GT بودند، تحت عنوان آلل L (Long) نام‌گذاری شدند. بنابراین سه نوع ترکیب آلی SS، SL و LL در افراد وجود داشت.

فراوانی آلل‌های L در افراد شاهد بیشتر از مورد بود و احتمال می‌رود که حاملین این آلل‌ها کمتر از افراد فاقد این آلل‌ها به سرطان کلورکتال مبتلا شوند. به عبارت دیگر، آلل‌های بزرگ نقش محافظت‌کنندگی در ایجاد سرطان کلورکتال دارند. صحت این مطلب با توجه به آزمون‌های آماری موجود در جدول ۳ برای مجموع آلل‌های بزرگ تکرار GT (L)، یعنی نسبت افزایشدهی $OR = 0/3$ و سطح معنی‌داری $P < 0/001$ تأیید می‌شود. برعکس، فراوانی آلل‌های S در بین افراد مورد بیشتر از افراد شاهد می‌باشد. این

و ۳) فنوتیپ (CpG island methylator phenotype) (CIM (۲۲-۱۷).

PI3Kها، لیپید کینازهای هترودایمی هستند که از زیر واحدهای کاتالایتیک و تنظیمی تشکیل شده‌اند که با فسفریله کردن PIP2، پیامبر ثانویه PIP3 را تولید و در مسیرهای سیگنالی مهمی ایفای نقش می‌کنند. PI3K منجر به تنظیم و ترفیع فرایندهای سلولی متعدد از جمله تکثیر سلولی، مهاجرت سلولی، متابولیسم و آپوپتوز می‌گردد. بر اساس مطالعات انجام شده، فعال شدن آنکوژن PIK3CA (کد کننده‌ی زیر واحد کاتالایتیکی کلاس ۱ PI3K) در سرطان کلورکتال بسیار شایع می‌باشد. جهش‌های فعال کننده‌ی این ژن در تمامی کارسینوماهای کلورکتال منجر به کاهش بقای فرد می‌گردد (۲۶).

تا کنون تحقیقی در مورد پلی مورفیسم تکرارهای GT ایترون ۱ ژن PIK3CA و نیز ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال صورت نگرفته است. در این تحقیق، پلی مورفیسم تکرارهای GT و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان کلورکتال مورد بررسی قرار گرفت. به طور خلاصه، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که افراد دارای آلل‌ها و ژنوتیپ‌های کوتاه ($GT < 17$) در معرض خطر افزایش یافته‌ی ابتلا به این سرطان هستند و همچنین آلل‌ها و ژنوتیپ‌های بلند تکرار GT واقع در ایترون ۱ ژن PIK3CA ($GT > 16$)، نقش محافظت کننده‌ی در برابر سرطان کلورکتال ایفا می‌کنند. ارتباط به نسبت قوی آلل‌های کوتاه با افزایش خطر ابتلا به سرطان کلورکتال و فراوانی بالای این آلل‌ها در جمعیت بیماران، پیشنهاد می‌کند که شاید بتوان از این آلل‌ها به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی دهنده برای سرطان کلورکتال،

نسبت به افرادی که حامل آلل‌های دیگر می‌باشند ۵/۶ مرتبه کمتر در خطر ابتلا به سرطان کلورکتال می‌باشند ($OR = 0.178$) و این اثر محافظت کننده‌ی با افزایش طول تکرارها افزایش پیدا می‌کند؛ به طوری که افرادی که حامل دو آلل مساوی و بزرگتر از ۱۸ تکرار می‌باشند، نسبت به افرادی که حامل آلل‌های دیگرند، ۸/۲ مرتبه کمتر در خطر ابتلا به سرطان کلورکتال می‌باشند ($OR = 0.122$) (جدول ۴).

در مرحله‌ی بعد ارتباط بین ژنوتیپ توالی تکراری GT ژن PIK3CA بر سن بروز بیماری، درجه‌ی پیشرفت بیماری و جنسیت بیماران مورد بررسی قرار گرفت، اما هیچ ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. به هر حال، برای کسب نتایج دقیق‌تر انجام آزمایش‌های بیشتر بر روی جمعیت‌های بزرگ‌تر نیاز است.

بحث

سرطان کلورکتال سومین سرطان شایع در سراسر جهان می‌باشد که سالیانه منجر به مرگ تقریبی ۶۰۰۰۰۰۰ نفر در جهان می‌گردد. این بیماری به عنوان یک سرطان پیچیده‌ی چند ژنی در نظر گرفته می‌شود که در روند بیماری‌زایی آن، تجمع چندین موتاسیون توارثی و سوماتیکی منجر به بروز این بدخیمی می‌گردد. با توجه به پیچیدگی ذکر شده، تفسیر رفتار بیولوژیکی تومورها تنها بر اساس یک نشانگر، کار ساده‌ای نمی‌باشد. در میان چندین مسیر مولکولی مرتبط با این بیماری، سه مسیر مولکولی اصلی در روند بیماری‌زایی این سرطان، نقش عمده‌ای دارند: ۱) مسیر ناپایداری کروموزومی (CIN یا Chromosomal instability)، ۲) مسیر ناپایداری میکروستلایت (MSI یا Microsatellite instability)

تکرارهای GT در اینترون ۱ منجر به کاهش بیان آن و نیز منجر به نقش محافظت کنندگی آلل‌های بلند تکرارهای GT اینترون ۱ ژن PIK3CA در برابر سرطان کلورکتال شود. بر عکس، احتمال دارد آلل‌های کوتاه باعث افزایش بیان و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان شوند. تحقیقات بیشتر جهت مشخص شدن ارتباط بین طول تکرارهای GT و میزان بیان ژن PIK3CA نیاز می‌باشد.

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان تعداد تکرار GT ژن PIK3CA و سن بروز بیماری، درجه‌ی پیشرفت بیماری و جنسیت بیماران مشاهده نشد.

ارتباط به نسبت قوی آلل‌های کوتاه با افزایش خطر ابتلا به سرطان کلورکتال و فراوانی بالای این آلل‌ها در جمعیت بیماران، پیشنهاد می‌کند که شاید بتوان از این آلل‌ها به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی دهنده برای سرطان کلورکتال در جمعیت اصفهان استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

در پایان از حمایت معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان در راستای انجام این پروژه، از کلیه‌ی بیماران محترم، عوامل بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان به خاطر در اختیار قرار دادن اطلاعات پزشکی و نمونه‌ی خون بیماران و خانم الهه جان‌نشاری به خاطر یاری ایشان در جمع‌آوری نمونه‌ها و همچنین کلیه‌ی افرادی که به صورت مادی و معنوی به انجام این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

حداقل در جمعیت اصفهان استفاده نمود.

در بین کلاس‌های مختلف میکروستلایت‌ها، تکرارهای دو نوکلئوتیدی GT/CA، فراوان‌ترین تکرار در ژنوم انسان می‌باشند که ممکن است به عنوان تنظیم‌کننده‌ی سیس در رابطه با سطوح رونویسی عمل نمایند. تأثیر تکرارهای GT بر رونویسی احتمال دارد به علت شکل‌گیری ساختارهایی غیر از ساختار B DNA باشد (۱۱-۱۲). ساختارهای پورین/پیریمیدینی این تکرارها، پتانسیل اخذ ساختارهایی مانند Z DNA را به ناحیه‌ی مربوط می‌دهند که می‌تواند منجر به مهار دسترسی عامل رونویسی به منطقه‌ی مورد نظر شود (۲۹).

علاوه بر این، تکرارهای دو نوکلئوتیدی GT، می‌توانند رونویسی ژن را از طریق کاهش کارایی RNA Pol II تحت تأثیر قرار دهند (۳۰، ۲۴-۲۳). در میان عواملی که بر سطوح رونویسی ژن‌ها اثر می‌گذارند، طول ژن یکی از مهم‌ترین عوامل محسوب می‌شود. مطالعات مختلف حاکی از تأثیر توالی‌های تکراری دو نوکلئوتیدی GT/CA واقع در اینترون ۱ تعدادی از ژن‌ها بر روی بیان آن‌ها می‌باشد (۱۳-۱۴) و در بیشتر مطالعات پیشین مشخص شده است که فراوانی تکرارهای دوتایی و بیان ژن به شکلی معکوس با هم مرتبط می‌باشند (۲۸-۲۷، ۲۵) و تکرارهای بلند GT تأثیر منفی بر رونویسی دارد که این اثر منفی، با افزایش طول تکرارها بیشتر می‌شود (۱۶-۱۵)؛ فرضیه‌ای که نتایج به دست آمده از این تحقیق نیز از آن حمایت می‌کند.

از آن جایی که ژن PIK3CA نقش آنکوژنی در سرطان‌ها ایفا می‌کند، احتمال دارد افزایش تعداد

References

1. Alison MR, Lim SM, Nicholson LJ. Cancer stem cells: problems for therapy? *J Pathol* 2011; 223(2): 148-62.
2. Martinez JD, Parker MT, Fultz KE, Ignatenko NA, Gerner EW. *Molecular biology of cancer. Burger's medicinal chemistry and drug discovery*. New York, NY: John Wiley and Sons, Inc.; 2003. p. 213-21.
3. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011; 343: d6617.
4. Liu KQ, Liu ZP, Hao JK, Chen L, Zhao XM. Identifying dysregulated pathways in cancers from pathway interaction networks. *BMC Bioinformatics* 2012; 13: 126.
5. Ikenoue T, Kanai F, Hikiba Y, Obata T, Tanaka Y, Imamura J, et al. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer. *Cancer Res* 2005; 65(11): 4562-7.
6. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br J Cancer* 2006; 94(4): 455-9.
7. Guo XN, Rajput A, Rose R, Hauser J, Beko A, Kuropatwinski K, et al. Mutant PIK3CA-bearing colon cancer cells display increased metastasis in an orthotopic model. *Cancer Res* 2007; 67(12): 5851-8.
8. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304(5670): 554.
9. Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122(10): 2255-9.
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
11. Sawaya S, Bagshaw A, Buschiazzo E, Kumar P, Chowdhury S, Black MA, et al. Microsatellite tandem repeats are abundant in human promoters and are associated with regulatory elements. *PLoS One* 2013; 8(2): e54710.
12. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2449-60.
13. Weber JL, Wong C. Mutation of human short tandem repeats. *Hum Mol Genet* 1993; 2(8): 1123-8.
14. Hui J, Hung LH, Heiner M, Schreiner S, Neumuller N, Reither G, et al. Intronic CA-repeat and CA-rich elements: a new class of regulators of mammalian alternative splicing. *EMBO J* 2005; 24(11): 1988-98.
15. Zhang W, He L, Liu W, Sun C, Ratain MJ. Exploring the relationship between polymorphic (TG/CA)_n repeats in intron 1 regions and gene expression. *Hum Genomics* 2009; 3(3): 236-45.
16. Levinson G, Gutman GA. High frequencies of short frameshifts in poly-CA/TG tandem repeats borne by bacteriophage M13 in *Escherichia coli* K-12. *Nucleic Acids Res* 1987; 15(13): 5323-38.
17. Cathomas G. PIK3CA in Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 35.
18. Sharma VK, Kumar N, Brahmachari SK, Ramachandran S. Abundance of dinucleotide repeats and gene expression are inversely correlated: a role for gene function in addition to intron length. *Physiol Genomics* 2007; 31(1): 96-103.
19. Agarwal AK, Giacchetti G, Lavery G, Nikkila H, Palermo M, Ricketts M, et al. CA-Repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2: effects on gene expression and salt sensitivity. *Hypertension* 2000; 36(2): 187-94.
20. Dufour C, Capasso M, Svahn J, Marrone A, Haupt R, Bacigalupo A, et al. Homozygosity for (12) CA repeats in the first intron of the human IFN-gamma gene is significantly associated with the risk of aplastic anaemia in Caucasian population. *Br J Haematol* 2004; 126(5): 682-5.
21. Zhang W, He L, Liu W, Sun C, Ratain MJ. Exploring the relationship between polymorphic (TG/CA)_n repeats in intron 1 regions and gene expression. *Hum Genomics* 2009; 3(3): 236-45.
22. Gemayel R, Cho J, Boeynaems S, Verstrepen KJ. Beyond junk-variable tandem repeats as facilitators of rapid evolution of regulatory and coding sequences. *Genes (Basel)* 2012; 3(3): 461-80.
23. Gao PS, Heller NM, Walker W, Chen CH, Moller M, Plunkett B, et al. Variation in dinucleotide (GT) repeat sequence in the first exon of the STAT6 gene is associated with atopic asthma and differentially regulates the promoter activity in vitro. *J Med Genet* 2004; 41(7): 535-9.
24. Shimajiri S, Arima N, Tanimoto A, Murata Y, Hamada T, Wang KY, et al. Shortened microsatellite d(CA)₂₁ sequence down-regulates promoter activity of matrix metalloproteinase 9 gene. *FEBS Lett* 1999; 455(1-2): 70-4.

25. Phipps AI, Makar KW, Newcomb PA. Descriptive profile of PIK3CA-mutated colorectal cancer in postmenopausal women. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(12): 1637-42.
26. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009; 69(5): 1851-7.
27. Kato S, Iida S, Higuchi T, Ishikawa T, Takagi Y, Yasuno M, et al. PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007; 121(8): 1771-8.
28. Gebhardt F, Zanker KS, Brandt B. Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron 1. *J Biol Chem* 1999; 274(19): 13176-80.
29. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Sanderson K, Walters RJ, et al. PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. *PLoS One* 2013; 8(6): e65479.
30. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367(17): 1596-606.

Polymorphic GT Dinucleotide Repeat in the PIK3CA Gene and its Association with Colorectal Cancer Risk

Soha Parsafar¹, Manoochehr Tavassoli PhD², Simin Hematti PhD³

Original Article

Abstract

Background: The PIK3CA oncogene, which encodes p110 α , is one of the most mutated genes in human cancers such as colorectal. A polymorphic GT dinucleotide repeat exists in intron 1 of the PIK3CA gene. Till this research, there were no study on polymorphism of PIK3CA gene microsatellites and their relationship with cancer risk. In the present study, we investigated GT repeat polymorphism in the intron 1 of this gene among patients with colorectal cancer and healthy individuals and evaluated the association between this polymorphism and the potential genetic susceptibility to the development of colorectal cancer.

Methods: Peripheral blood samples were collected from 103 patients with colorectal cancer and 100 healthy blood donors. After DNA extraction, GT dinucleotide region was amplified using polymerase chain reaction (PCR) technique and the number of GT repeats was determined via polyacrylamide gel electrophoresis.

Findings: Eight distinct alleles were identified in these subjects, ranging in size from 13 to 20 GT repeats. People with two alleles shorter than 17 GT repeat had a significantly higher risk of developing colorectal cancer (OR = 3.65, P = 9×10^{-6}); in contrast, people with two alleles longer than 16 GT repeat were at a significantly lower risk of colorectal cancer (OR = 0.18, P = 3.5×10^{-6}).

Conclusion: Our findings indicate significant relationship between the numbers of repetitive sequences in intron 1 of PIK3CA gene and the risk of colorectal cancer.

Keywords: PIK3CA, Colorectal cancer, GT repeat, Polymorphism

Citation: Parsafar S, Tavassoli M, Hematti S. **Polymorphic GT Dinucleotide Repeat in the PIK3CA Gene and its Association with Colorectal Cancer Risk.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 484-94

1- MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Manoochehr Tavassoli PhD, Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

بررسی مقایسه‌ای احساس خوب بودن (Well-being) در خانم‌های زایمان کرده به روش سزارین و طبیعی

دکتر زیبا فرج‌زادگان^۱، پریسا سعیدی^۲، دکتر نرگس معتمدی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نظر به اهمیت موضوع خوب بودن (Well-being) در علم روان‌شناسی نوین و با توجه به اهمیت سلامت روانی مادران پس از زایمان و اثری که روی سلامت بهداشت روانی خانواده، فرزندان و جامعه می‌گذارد و با توجه به این که رضایتمندی فرد پس از زایمان در انتخاب شیوهی زایمانی در بارداری‌های بعدی فرد و اطرافیان او و شیوهی مراقبت از نوزاد اثر به سزایی دارد، بررسی مقولهی Well-being پس از زایمان از اهمیت قابل توجهی برخوردار می‌باشد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر نوع زایمان بر احساس خوب بودن به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر، ۱۰۰ زن باردار کاندیدای سزارین و ۱۰۰ زن باردار کاندیدای زایمان طبیعی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی استاندارد شده‌ی Well-being، در قبل و بعد از زایمان مورد مصاحبه قرار گرفتند و تأثیر شیوهی زایمان و متغیرهای مربوط به بارداری بر احساس خوب بودن بعد از زایمان بررسی شد. داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: میانگین نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل از زایمان در دو گروه تحت زایمان طبیعی و سزارین به ترتیب $17/88 \pm 65/40$ و $14/86 \pm 66/24$ و در بعد از زایمان به ترتیب $26/82 \pm 63/11$ و $22/24 \pm 64/52$ بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. بر حسب آزمون Regression خطی، جهت پیش‌بینی میزان خوب بودن بعد از زایمان، از بین متغیرهای مورد بررسی، دو متغیر سابقه‌ی فوت فرزند ($P = 0/030$)، $Beta = -0/150$ و میزان خوب بودن قبل از زایمان ($Beta = 0/220$ ، $P = 0/002$) تنها متغیرهایی بودند که میزان خوب بودن بعد از زایمان را پیش‌گویی می‌کردند و سایر متغیرها شامل سن مادر، جنس نوزاد، رتبه‌ی تولد، حاملگی ناخواسته، سابقه‌ی حاملگی خارج رحمی، سابقه‌ی سقط جنین و تعداد فرزند زنده، پیش‌گویی کننده‌ی این نمره نبودند.

نتیجه‌گیری: شیوه‌ی زایمان در نمره‌ی احساس خوب بودن قبل و بعد از زایمان تأثیر معنی‌داری ندارد. از طرف دیگر، سابقه‌ی فوت فرزند و نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل از زایمان، در نمره‌ی احساس خوب بودن بعد از زایمان تأثیر معنی‌دار داشتند. بنابراین، به دست اندر کاران امور بهداشتی توصیه می‌شود در مراقبت‌های مربوط به بارداری و زایمان به جنبه‌های تقویت احساس نشاط و شادمانی مادران توجه داشته باشند.

واژگان کلیدی: احساس خوب بودن، زایمان طبیعی، زایمان سزارین، افسردگی پس از زایمان

ارجاع: فرج‌زادگان زیبا، سعیدی پریسا، معتمدی نرگس. بررسی مقایسه‌ای احساس خوب بودن (Well-being) در خانم‌های زایمان کرده به روش سزارین و طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۴۹۵-۵۰۴

۱- استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دستیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مقدمه

اختلالات روحی روانی و به ویژه افسردگی پس از زایمان، از بیماری‌های شایع و از مشکلات خاص دوران بارداری و پس از آن می‌باشد (۱). عوارض و مشکلات روانی بعد از زایمان، از افسردگی خفیف (اختلال مختصری در روابط مادر و نوزاد و عدم اعتماد مادر نسبت به توانایی نگهداری از نوزاد) تا افسردگی شدید (میل به صدمه زدن به خود یا نوزاد) متغیر می‌باشد (۲).

افسردگی پس از زایمان به درجاتی از افسردگی یا خمودگی ظرف چند روز پس از زایمان اطلاق می‌گردد (۳). طبق مطالعات موارد زیادی از افسردگی پس از زایمان تشخیص داده نمی‌شود (۴). شیوع افسردگی در دوران پس از زایمان، ۲۰-۵۰ درصد گزارش شده است (۳، ۱). تداوم این مسأله، سبب محدودیت دوران شیردهی و جدایی شیرخوار از مادر می‌گردد که عوارض شناخته شده‌ای به همراه دارد (۱).

مسأله‌ی زایمان با تغییرات مهمی در کیفیت زندگی زنان همراه می‌باشد و اثرات قابل توجهی بر زندگی فرزندان و اطرافیان و اقتصاد جامعه دارد (۱). زایمان را می‌توان نوعی بحران موقعیتی به حساب آورد؛ به طوری که تجارب بد زایمان به عنوان یک تروما می‌تواند در برخی از زنان موجب ترس و اختلال استرسی بعد از زایمان شود (۳). افسردگی پس از زایمان از جمله اختلالات خلقی دوران تولید مثل زنان است که می‌تواند اثرات مخربی بر بهداشت روانی خانواده و همچنین تکامل شناختی و روحی کودک داشته باشد (۴). افسردگی بعد از زایمان در حدود ۵۵ درصد زنان بروز می‌نماید و از اهمیت بالایی برخوردار است و خطرات ناشی از آن، تمام

جوامع را درگیر می‌سازد (۵). اولین اقدام برای کاهش این مشکل، شناخت علل به وجود آورنده‌ی افسردگی و به عبارت دیگر، دلتنگی مادر است (۶).

در بررسی پیشینه‌ی تحقیق، عوامل زیادی در بروز افسردگی در خانم‌های باردار مطرح شده است، اما روان‌شناسی جدید سعی دارد توجه خود را تنها به مشکلات روانی معطوف نسازد و بیشتر بر جنبه‌های مثبت زندگی تأکید می‌کند (۷).

برای سال‌های زیادی، موضوع بهزیستی و شادکامی، مورد غفلت واقع می‌شد و روی جنبه‌های ناشاد انسانی مثل افسردگی، اضطراب و اختلال هیجانی تأکید می‌شد. اما در سال‌های اخیر، این تعادل برقرار شده است و در حال حاضر، مطالعات زیادی تحت عنوان بهزیستی ذهنی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به این که اختلالات روحی- روانی در فرایند بارداری و زایمان نیز شایع است، یکی از مباحثی که در این زمینه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، مسأله‌ی احساس خوب بودن (SWB یا Subjective well-being) است که احساس خرسندی و رضایت از زندگی و مؤلفه‌های نگرش مثبت افراد نسبت به جهانی است که در آن زندگی می‌کنند (۸).

این تئوری در مورد اثرات احساس احساس خوب بودن بر معیشت، تطابق و سازگاری تأکید دارد و همچنین شامل تقابل بین عوامل روان‌شناختی با شرایط زندگی است که در نهایت بر احساس خوب بودن تأثیر می‌گذارد تا راه‌هایی را که به شادی منجر می‌شود، درک نماید و فرایندهایی را که اساس تطابق با وقایع را تشکیل می‌دهند، کشف کند. همچنین تئوری‌هایی را که مشخص می‌کند چرا متغیرهای

نشاط روانی بیشتری برخوردار بوده‌اند، از نظر سطح هوشی، بالاتر از کودکانی هستند که مادرانی افسرده داشته‌اند و همچنین این کودکان، کمتر از کودکان مادران افسرده دچار مرگ ناگهانی می‌شوند (۳). کودکان مادران شاداب، همواره آرام‌تر و قوی‌تر و از نظر تکامل کلامی، پیشرفته‌تر از کودکان هم سن خود هستند. به طور متقابل، احتمال آن که رفتار مادر افسرده توسط کودک آموخته و تقلید شود نیز بسیار زیاد است. این کودکان، در آینده در ایفای نقش والد خود ممکن است با مشکل مواجه شوند (۱۰).

از طرف دیگر، احساس شادابی و نشاط بعد از زایمان تنها به روابط بین مادر و فرزند محدود نیست؛ بلکه بر روی زندگی زناشویی نیز تأثیر مثبت دارد و عشق به تداوم زندگی مشترک را توسعه می‌دهد (۱۰)؛ به طوری که ارتقای سطح SWB موجب حذف بد رفتاری و ناسازگاری در کل خانواده می‌گردد (۷). اثرات متقابل شرایط اقتصادی و SWB در مادران نیز قابل توجه است. مادران شاداب و سرزنده در ایفای مسؤولیت‌های اجتماعی، خانوادگی و شغلی خود، موفق‌تر هستند. به این ترتیب، بخش مهمی از نیروهای فعال جامعه از این گروه زنان هستند و خسارات آشکار اقتصادی بر خانواده و جامعه را کمتر خواهد کرد (۶). از این رو، با توجه به اثرات متعدد و چندین جانبه‌ی احساس خوب بودن بر روی سلامت مادر و کودک، خانواده، زندگی زناشویی، وضعیت شغلی و در نهایت اثرگذاری در اجتماع و نقش داشتن آن در اقتصاد خانواده و جامعه، بایستی با تأمل بیشتری به این مقوله اندیشید؛ چرا که بررسی معیارهای افسردگی پس از زایمان، تنها جنبه‌های منفی روح و روان را در مادران بررسی

خاصی به شکل‌های متفاوتی اجزای احساس خوب بودن (احساس رضایت زندگی، احساس خوشی و احساس ناخوشی) را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بررسی نماید (۹). به دلیل شیوع بالای افسردگی پس از زایمان و پیامدهای آن در جامعه، شاید بتوان آن را به عنوان یکی از مهم‌ترین مسایل دوران پس از زایمان تلقی نمود؛ اما متأسفانه درصد زیادی از موارد افسردگی پس از زایمان تشخیص داده نمی‌شود (۳) و اگر افسردگی ادامه یابد، شاید نیاز به بستری شدن در بیمارستان باشد که این امر خود مشکلات مادر، نوزاد و خانواده را افزایش می‌دهد (۹).

به طور متقابل، احساس خوب بودن که نقطه‌ی مقابل افسردگی پس از زایمان است نیز اغلب در کشورهای توسعه یافته مورد توجه می‌باشد. از آن جایی که مادر، اولین فردی است که مراقبت از نوزاد را بر عهده دارد، شادابی و نشاط او در تکامل نوزاد تأثیر به‌سزایی دارد و باید مورد توجه خاص قرار گیرد و عوامل مؤثر در بروز آن به دقت شناسایی شود. همچنین در عصر حاضر که اکثر خانواده‌ها با مشکلات عدیده‌ی اقتصادی و اجتماعی دست به گریبان هستند، پیشگیری از بروز افسردگی بعد از زایمان و تلاش در ارتقای احساس خوب بودن از طریق حذف و یا تعدیل عوامل توسعه دهنده و تقویت عوامل محدود کننده، می‌تواند موجبات ارتباط بیشتر مادر با نوزاد را فراهم سازد و این مسأله منجر به افزایش وابستگی مادر و فرزند می‌گردد. در نتیجه، مادر به تدریج نسبت به فرزند خود وابستگی بیشتری پیدا می‌کند و زمان بیشتری را صرف تربیت فرزند خود می‌نماید (۹).

کودکان مادرانی که پس از زایمان از شادابی و

می‌کنند، اما در SWB به نقاط مثبت توجه می‌شود. در کشور ما، مطالعه‌ای که مسأله‌ی SWB را در مقام مقایسه بین زایمان سزارین و طبیعی مورد بررسی قرار دهد، انجام نشده بود و نظر به اهمیت موضوع SWB در علم روان‌شناسی نوین و با توجه به اهمیت سلامت روانی مادران پس از زایمان و اثری که روی سلامت و بهداشت روانی خانواده، فرزندان و جامعه می‌گذارد و همچنین با توجه به این که رضایتمندی فرد پس از زایمان در انتخاب شیوه‌ی زایمان در بارداری‌های بعدی فرد و اطرافیان او اثر به‌سزایی دارد، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر نوع زایمان بر احساس خوب بودن به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر (Prospective cohort study) بود که در سال ۱۳۹۰ در مراکز آموزشی-درمانی و بیمارستان‌های شهر اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، خانم‌های کاندیدای زایمان طبیعی و سزارین سطح شهر بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۲۰-۳۵ سال و عدم ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مانند فشار خون، دیابت و بیماری‌های روانی بود. همچنین بیماران دچار مشکلات دوران حاملگی، مشکلات مرتبط با حاملگی، دیابت حاملگی، فشار خون حاملگی، کلاپسی و پره‌اکلاپسی از مطالعه خارج شدند. ضمن این که افراد کاندیدای زایمان طبیعی که به دلایلی مجبور به انجام سزارین اورژانسی شدند، از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است در این مطالعه این که آیا شیوه‌ی زایمانی توسط پزشک انتخاب شده بود یا خود فرد این شیوه را انتخاب نموده بود، مورد توجه نبود.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار نمره‌ی SWB که در مطالعه‌ی پایلوت حدود ۱/۵ به دست آمد و همچنین حداقل تفاوت معنی‌دار بین دو گروه که معادل ۰/۶ در نظر گرفته شد، به تعداد ۹۸ نفر در هر گروه برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۱۰۰ خانم کاندیدای زایمان انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی چند مرحله‌ای بود. ابتدا لیست چهارچوب نمونه‌گیری از معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان دریافت شد و ۱۰ زایشگاه به صورت تصادفی ساده از آن انتخاب گردید. سپس با مراجعه به هر زایشگاه، تعداد ۱۰ خانم که جهت انجام زایمان طبیعی مراجعه کرده بودند و ۱۰ خانم که نامشان در لیست نوبت زایمان سزارین مرکز وجود داشت، انتخاب شدند. مصاحبه با خانم‌های کاندیدای زایمان طبیعی در زمان بستری در مرکز و مصاحبه با خانم‌های کاندیدای سزارین به صورت تلفنی قبل از حضور در زایشگاه انجام شد و پرسش‌نامه‌ی SWB، مربوط به یک ماه آخر بارداری تکمیل شد. ۱۰ روز بعد بار دیگر با خانم‌ها تماس تلفنی برقرار شد و مصاحبه مجدد انجام گردید (لازم به ذکر است بستری خانم‌های کاندیدای زایمان سزارین قبل از عمل کوتاه مدت بود، مگر در موارد خاص مثل پرفشاری خون و ... که مشمول شرایط این مطالعه نبودند، به همین دلیل، صاحب‌با این افراد به صورت تلفنی انجام شد).

ابزار مورد استفاده در این مطالعه، پرسش‌نامه‌ای مورد تأیید WHO (World Health Organization)

شد و به وسیله نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) نسخه‌ی ۲۲ و آزمون‌های General linear model، t و χ^2 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ خانم باردار کاندیدای زایمان به روش سزارین با ۱۰۰ خانم باردار کاندیدای زایمان به روش طبیعی مورد مطالعه قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک زنان در جدول ۱ آمده است. بر حسب این جدول، میانگین سن مادر و جنس نوزاد در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. بررسی سوابق بارداری و زایمان در این دو گروه نشان داد که رتبه‌ی تولد و سابقه‌ی سقط جنین در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت؛ اما سایر متغیرها در دو گروه متفاوت نبود ($P > 0/050$).

بود است و در یک مطالعه‌ی پایلوت بر روی ۲۰ نفر پایایی آن بررسی شد که مقدار Cronbach's alpha برای این پرسش‌نامه ۰/۹۵ به دست آمد. روایی این پرسش‌نامه نیز در برخی مطالعات دیگر به تأیید رسیده است (۱۱-۱۲).

این پرسش‌نامه حاوی ۵ سؤال است و گزینه‌های آن در قالب مقیاس لیکرت به صورت «تمام اوقات، بیشتر اوقات، کمی بیشتر از نیمی از اوقات، کمی کمتر از نیمی از اوقات، بعضی اوقات، هیچ وقت» و امتیازشان به ترتیب ۵-۰ است. مجموع امتیازات این پرسش‌نامه بر مبنای ۱۰۰ است و برای نیل به این منظور، امتیازات هر فرد در عدد ۴ ضرب می‌گردد و بنابراین، دامنه‌ی امتیازات این پرسش‌نامه از صفر تا ۱۰۰ خواهد بود و در نتیجه، امتیاز بیشتر، نشانگر احساس خوب بودن بهتر می‌باشد.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک زنان مورد مطالعه

متغیر	سزارین N = 100	طبیعی N = 100	مقدار P
سن مادر (سال)	۲۶/۰ ± ۴/۳	۲۵/۸ ± ۴/۴	۰/۷۳۰
جنس نوزاد (تعداد و درصد)	۴۸ پسر ۵۲ دختر	۴۹ پسر ۵۱ دختر	۰/۸۹۰
رتبه‌ی تولد (تعداد و درصد)	۳۸ ۱ ۱۶ ۲ ۳ و بیشتر	۵۶ ۱ ۲۳ ۲ ۲۱ ۳ و بیشتر	۰/۰۰۳
سابقه‌ی سقط جنین (تعداد و درصد)	۲۳	۷	۰/۰۰۲
سابقه‌ی حاملگی خارج رحمی	۱	۰	۰/۹۹۰
فرزند زنده (تعداد و درصد)	۳۶ ۱ ۱۱ ۲ ۴ ۳ و بیشتر	۶۰ ۱ ۲۱ ۲ ۸ ۳ و بیشتر	۰/۰۹۰
فرزند فوت شده‌ی قبلی	۴	۳	۰/۶۷۰
بارداری ناخواسته‌ی فعلی	۲۶	۲۸	۰/۷۵۰

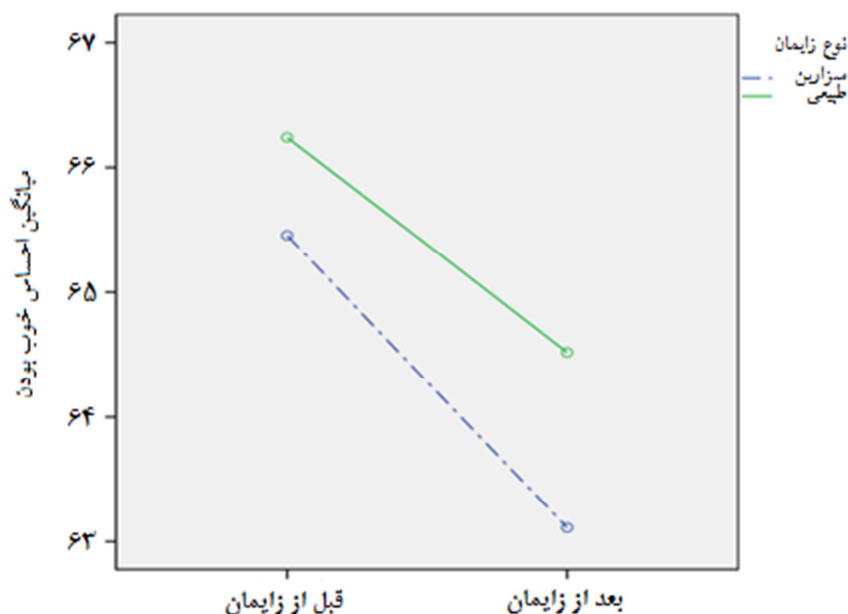
* در این جدول به علت مشابه بودن تعداد و درصد، تنها به ذکر یک عدد که هم نماینده‌ی تعداد و هم نماینده‌ی درصد است، اکتفا شد.

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل و بعد از زایمان در دو گروه زایمان طبیعی و سزارین نشان آمده است. به علت این که رتبه‌ی تولد و سابقه‌ی سقط جنین در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت، از آزمون *General linear model* جهت کنترل اثر مخدوشگری آن‌ها استفاده شد که نشان داد رتبه‌ی تولد و سابقه‌ی سقط جنین اثری بر نتایج ندارند و میانگین نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل و بعد از زایمان در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P < 0/050$). در شکل ۱ نیز میانگین نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل و بعد از زایمان در دو گروه آمده است.

بر حسب آزمون *Regression* خطی، جهت پیش‌بینی میزان خوب بودن بعد از زایمان، از بین متغیرهای مورد بررسی، دو متغیر سابقه‌ی فوت فرزند ($P = 0/030$, $Beta = -0/150$) و میزان خوب بودن قبل از زایمان ($P = 0/002$, $Beta = 0/220$) تنها متغیرهایی بودند که میزان خوب بودن بعد از زایمان را پیش‌گویی می‌کردند و سایر متغیرها شامل سن مادر، جنس نوزاد، رتبه‌ی تولد، حاملگی ناخواسته، سابقه‌ی حاملگی خارج رحمی، سابقه‌ی سقط جنین و تعداد فرزند زنده، پیش‌گویی‌کننده‌ی این نمره نبودند. در جدول ۳، توزیع فراوانی موارد *SWB* در قبل و بعد از زایمان در دو گروه آمده است.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار نمره‌ی احساس خوب بودن در دو گروه زایمان طبیعی و سزارین

مقدار P	طبیعی	سزارین	گروه	زمان
0/090	66/24 ± 14/86	65/4 ± 17/88		قبل زایمان
0/110	64/52 ± 22/24	63/11 ± 26/82		بعد زایمان
	0/410	0/450		مقدار P



شکل ۱. میانگین احساس خوب بودن در قبل و بعد از زایمان در دو گروه

جدول ۳. توزیع فراوانی موارد احساس خوب بودن (Subjective well-being) در طول یک ماه قبل از زایمان و ۱۰ روز بعد از زایمان در دو

گروه زایمان طبیعی و سزارین

گزینه	سطح	تمام اوقات	بیشتر اوقات	کمی بیشتر از نیمی از اوقات	کمی کمتر از نیم از اوقات	بعضی اوقات	هیچ وقت
شاد و خوش خلق بوده‌ام	سزارین	قبل	۲	۵۲	۲۲	۱۶	۸
		بعد	۱۱	۴۵	۱۶	۱۶	۳
	طبیعی	قبل	۰	۵۳	۲۸	۱۹	۰
		بعد	۶	۴۸	۱۷	۱۷	۷
احساس آرامش و راحتی داشته‌ام	سزارین	قبل	۳	۵۲	۲۰	۱۸	۱
		بعد	۱۲	۴۳	۱۳	۱۶	۷
	طبیعی	قبل	۰	۴۹	۳۴	۱۵	۲
		بعد	۶	۵۰	۱۷	۱۹	۲
احساس می‌کنم که فعال و پر انرژی بوده‌ام	سزارین	قبل	۳	۴۷	۲۹	۱۷	۰
		بعد	۱۱	۴۸	۱۸	۹	۷
	طبیعی	قبل	۲	۴۳	۳۵	۱۷	۰
		بعد	۵	۴۵	۲۶	۱۶	۲
شاداب و آسوده بیدار شده‌ام	سزارین	قبل	۳	۴۶	۲۵	۲۱	۱
		بعد	۱۰	۴۲	۱۶	۱۶	۷
	طبیعی	قبل	۰	۴۹	۳۰	۲۰	۱
		بعد	۶	۴۷	۱۶	۲۲	۳
زندگی روزمره‌ام مملو از چیزهای مورد علاقه‌ی من بوده است	سزارین	قبل	۳	۵۵	۲۶	۱۰	۱
		بعد	۱۰	۴۹	۱۴	۱۵	۸
	طبیعی	قبل	۲	۵۲	۳۲	۱۳	۰
		بعد	۷	۵۱	۱۸	۱۶	۲

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر دو روش زایمان سزارین و طبیعی بر نمره‌ی احساس خوب بودن در زنان باردار در زایشگاه‌های شهر اصفهان بود. در این مطالعه، دو گروه ۱۰۰ نفره از زایمان‌های طبیعی و سزارین مورد بررسی قرار گرفتند که این دو گروه، از نظر توزیع سنی و سوابق زایمان اختلاف معنی‌دار نداشتند.

برابر نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، نمره‌ی احساس خوب بودن در بعد از زایمان نسبت به قبل در دو گروه سزارین و طبیعی متفاوت نبود.

همچنین میانگین نمره‌ی احساس خوب بودن در دو گروه قبل از زایمان و نیز بعد از زایمان تفاوت معنی‌دار نداشت. از طرف دیگر، تحلیل تأثیر عوامل دموگرافیک و زایمان نشان داد که سابقه‌ی فوت فرزند و نمره‌ی احساس خوب بودن در قبل از زایمان، در نمره‌ی احساس خوب بودن بعد از زایمان تأثیر معنی‌دار داشتند. سابقه‌ی فوت فرزند، عامل مهمی است که به علت ایجاد ترس از مرگ نوزاد بعدی، موجب بروز نگرانی و اضطراب می‌گردد و این عوامل، بر روی احساس خوب بودن تأثیر منفی دارند؛ اما بعد از زایمان و با گذر از زمان مرگ و میر

وضعیت ظاهری بدن در زنان جوان و ... باشد. البته می‌توان علت تفاوت در نتایج این مطالعات با مطالعه‌ی حاضر را مربوط به کم بودن حجم نمونه و نیز تفاوت در زمان انجام مصاحبه و نیز عدم بررسی برخی عوامل دانست که در مطالعات دیگر مورد توجه بوده است.

به عنوان مثال، در مطالعه‌ی Rowlands و Redshaw زنان زایمان کرده با روش طبیعی نسبت به زنان زایمان کرده با زایمان سزارین از احساس شادابی بیشتری بعد از زایمان برخوردار بوده‌اند، در صورتی که در این مطالعه رتبه‌ی تولد بر این مقوله تأثیری نداشت (۱۰). یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی DiMatteo و همکاران نیز نشان داد نوع زایمان در احساس خوب بودن بعد از زایمان تأثیر دارد و زنان با زایمان طبیعی، از احساس خوب بودن مطلوب‌تری نسبت به زایمان‌های سزارین، برخوردار بودند (۱۳). در مطالعه‌ی Hannah و همکاران نیز دو گروه از زنان زایمان کرده به روش طبیعی و سزارین در ۶ هفته، ۲ ماه و ۶ ماه بعد از زایمان مورد بررسی قرار گرفتند که در این مطالعه، میزان بروز افسردگی پس از زایمان در زایمان‌های سزارین بیشتر از زایمان‌های طبیعی بوده است (۱۴).

تحقیقات نشان داده است که علل و عوامل متعددی در شادابی و نشاط پس از زایمان دخیل هستند که مهم‌ترین آن‌ها سوابق بارداری‌های قبلی، حاملگی ناخواسته و عدم حضور پدر در خانواده می‌باشد (۱۵).

این مطالعه نیز همچون مطالعات دیگر دچار محدودیت‌هایی بود که از آن جمله می‌توان به عدم بررسی تمام اقشار جامعه اشاره کرد. با توجه به این

حول نوزادی، ترس و نگرانی قبلی از بین می‌رود و بدین ترتیب، احساس خوب بودن نیز در مادر ارتقا می‌یابد و نشاط و شادابی به مادر باز می‌گردد. از طرف دیگر، احساس خوب بودن بعد از زایمان به مقدار زیادی به وضعیت احساس خوب بودن قبل از زایمان مربوط می‌گردد. بدین ترتیب که مادرانی که قبل از زایمان، احساس خوب بودن بیشتری دارند، بعد از زایمان نیز نشاط و شادابی و احساس خوب بودن مطلوب‌تری دارند.

بر حسب نتایج به دست آمده، سایر متغیرها شامل سن مادر، جنس نوزاد، رتبه‌ی تولد، حاملگی ناخواسته، سابقه‌ی حاملگی خارج رحمی، سابقه‌ی سقط جنین و تعداد فرزند زنده، پیش‌گویی کننده‌ی نمره‌ی احساس خوب داشتن نبودند. البته سایر مطالعات انجام گرفته نشان داده است که عواملی مثل حاملگی ناخواسته، نوع زایمان، تعداد حاملگی قبلی و سقط جنین با افسردگی پس از زایمان نسبت مستقیم و با احساس شادابی و خوب بودن، رابطه‌ی معکوس دارند (۱۳). دلیل چنین تفاوتی می‌تواند به وضعیت فرهنگی و اقتصادی- اجتماعی خانواده‌ها در کشور ما مربوط باشد؛ به طوری که در برخی خانواده‌ها به ویژه خانواده‌های روستایی و پر جمعیت، شادابی و نشاط مادر در قبل و بعد از بارداری مورد توجه خانواده قرار نمی‌گیرد و از طرف دیگر، سایر عوامل مؤثر در احساس خوب بودن آن قدر قدرتمند هستند که می‌توانند تأثیر این عوامل را کم‌رنگ و غیر معنی‌دار جلوه دهند. به عنوان مثال، نوع زایمان در برخی جوامع، دارای تأثیر معنی‌دار بر احساس خوب بودن مادر بعد از زایمان می‌باشد که این وضعیت، شاید ناشی از عوارض پس از زایمان و به هم خوردن

نهایت، امید است نتایج حاصل از این مطالعه بتواند سرنخ‌هایی از موارد احتمالی تأثیرگذار در SWB مادران پس از زایمان و تأثیر احتمالی شیوه‌ی زایمان بر SWB مادران در اختیار محققین و علاقه‌مندان به بررسی در این زمینه قرار دهد تا با بررسی‌های بیشتر و گسترده‌تر، به نتایج قطعی‌تر و محکم‌تر دست یابند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری رساندند، سپاسگزاری می‌گردد.

که افراد مورد بررسی مراجعه کنندگان به بیمارستان‌ها و زایشگاه‌های دولتی بوده‌اند، به نظر می‌رسد مطالعه در افراد با شرایط اقتصادی متوسط و رو به پایین انجام شده است.

مورد بعدی مربوط به خارج کردن افراد دچار بیماری و افراد دچار مشکلات مربوط به بارداری است که از مطالعه خارج شدند و نتایج در مورد این افراد، نمی‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. مسأله‌ی دیگر، مربوط به عدم توجه به برخی عوامل تأثیرگذار مثل سطح سواد افراد مورد بررسی می‌باشد. در

References

1. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's concise textbook of clinical psychiatry. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 406-7.
2. Spinelli MG. Antepartum and postpartum depression. *J Gend Specif Med* 1998; 1(2): 33-6.
3. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. Williams obstetrics. 23th ed. New York, NY: McGraw Hill Professional, 2009. p. 655-6, 1176.
4. Morris-Rush JK, Freda MC, Bernstein PS. Screening for postpartum depression in an inner-city population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5): 1217-9.
5. O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Wright EJ. Prospective study of postpartum blues. Biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9): 801-6.
6. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl 15): 26-32.
7. Gitlin MJ, Pasnau RO. Psychiatric syndromes linked to reproductive function in women: a review of current knowledge. *Am J Psychiatry* 1989; 146(11): 1413-22.
8. Gale S, Harlow BL. Postpartum mood disorders: a review of clinical and epidemiological factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2003; 24(4): 257-66.
9. Pariser SF, Nasrallah HA, Gardner DK. Postpartum mood disorders: clinical perspectives. *J Womens Health* 1997; 6(4): 421-34.
10. Rowlands IJ, Redshaw M. Mode of birth and women's psychological and physical wellbeing in the postnatal period. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012; 12: 138.
11. Farajzadegan Z, Koosha P, Sufi GJ, Keshvari M. The relationship between family function and women's well-being. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2013; 18(1): 9-13.
12. Gheissari A, Farajzadegan Z, Heidary M, Salehi F, Masaeli A, Mazrooei A, et al. Validation of Persian version of PedsQL™ 4.0™ generic core scales in toddlers and children. *Int J Prev Med* 2012; 3(5): 341-50.
13. DiMatteo MR, Morton SC, Lepper HS, Damush TM, Carney MF, Pearson M, et al. Cesarean childbirth and psychosocial outcomes: a meta-analysis. *Health Psychol* 1996; 15(4): 303-14.
14. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356(9239): 1375-83.
15. Porter M, van Teijlingen E, Chi Ying YL, Bhattacharya S. Satisfaction with cesarean section: qualitative analysis of open-ended questions in a large postal survey. *Birth* 2007; 34(2): 148-54.

Comparative Study on Well-Being (Feel-Good) in Natural Childbirth and Cesarean Section

Ziba Farajzadegan MD¹, Parisa Saeedi², Narges Motamedi MD³

Original Article

Abstract

Background: The importance of the topic well-being in modern psychology and science regarding the importance of mental health of postpartum mothers and its effect on family health and on the mental health of children and the community is proven. The mother's satisfaction after delivery has an important effect on the next selection of method of delivery for herself and her family, too. This study aimed to determine the impact of method of delivery on the feeling of well-being.

Methods: In a prospective cohort study, 100 pregnant women candidates for natural childbirth and 100 pregnant woman candidates for caesarian section were interviewed before and after delivery using well-being standardized questionnaire. The influence of the method of delivery and pregnancy and related variables on the feeling of well-being after childbirth was investigated.

Findings: Before the delivery, the mean score of well-being was 65.40 ± 17.88 and 66.24 ± 14.86 in cesarean section and natural childbirth groups, respectively; after the delivery, the mean score was 63.11 ± 26.82 and 64.52 ± 22.24 in the groups, respectively. There were no significant differences between the two groups before and after the delivery. Based on linear regression test, to predict the amount of well-being after childbirth, history of child death and the amount of well-being before the delivery were the only variables that prophesied the amount of well-being after the childbirth; other variables including age, sex, unwanted pregnancy, baby ranks, history of ectopic pregnancy, history of miscarriage and the number of the children were alive and were not score predictions.

Conclusion: According to the results, type of the delivery has no significant influence on the feeling of well-being after childbirth. History of child death and amount of well-being before the delivery are the only variables that prophesies the amount of well-being after childbirth.

Keywords: Feeling of well-being, Natural childbirth, Postpartum depression, Cesarean section delivery

Citation: Farajzadegan Z, Saeedi P, Motamedi N. **Comparative Study on Well-Being (Feel-Good) in Natural Childbirth and Cesarean Section.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 495-504

1- Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Resident, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Ziba Farajzadegan MD, Email: farajzadegan@med.mui.ac.ir

مقایسه‌ی دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین

دکتر حمیدرضا بهمنی^۱، دکتر سید ابراهیم صادقی^۱، لادن حسینی پناه^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از مضراتی که پس از سزارین ایجاد می‌شود، تهوع و استفراغ است. تأثیر چشمگیر داروهای ضد تهوع و استفراغ در کاهش این معضل به اثبات رسیده است. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی اثر داروی اندانسترون، دگزامتازون و متوکلوپرامید برای کنترل این عارضه است.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور، تعداد ۲۱۰ بیمار زن کاندید عمل جراحی سزارین غیر اورژانسی به ۳ گروه ۷۰ تایی تقسیم شدند و بیهوشی عمومی دریافت کردند. برای گروه اول، داروی اندانسترون، گروه دوم دگزامتازون و گروه سوم متوکلوپرامید در قبل عمل تزریق شد. اثرات ۳ دارو در کاهش تهوع و استفراغ بیماران در فاصله‌ی زمانی ۰، ۲، ۴ و ۸ ساعت پس از عمل مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. اطلاعات با استفاده از آزمون‌های آماری Kruskal-Wallis و جدول فراوانی تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: تزریق اندانسترون، متوکلوپرامید و دگزامتازون در پایان عمل جراحی، باعث کاهش تهوع و استفراغ بیماران پس از عمل شد. میزان کاهش تهوع و استفراغ در ۴ ساعت بعد از عمل در هر سه گروه تفاوت معنی‌دار داشت. مصرف دگزامتازون، بیشترین حالت تهوع و استفراغ را به دنبال داشت ($P = 0.007$).

نتیجه‌گیری: در بیمارانی که تحت عمل سزارین با بیهوشی عمومی قرار می‌گیرند، جهت کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل می‌توان از داروی اندانسترون و متوکلوپرامید استفاده کرد که اثربخشی طولانی‌تری را در ۴ ساعت بعد از عمل را نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: سزارین، متوکلوپرامید، اندانسترون، دگزامتازون، تهوع و استفراغ

ارجاع: بهمنی حمیدرضا، صادقی سید ابراهیم، حسینی پناه لادن. مقایسه دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۵۱۴-۵۰۵

مقدمه

تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی، یکی از شایع‌ترین و زجرآورترین عوارض به دنبال اعمال جراحی و بیهوشی می‌باشد و سبب تأخیر در ترخیص بیماران از بیمارستان می‌گردد (۱). عوامل متعددی بر تهوع و استفراغ پس از عمل تأثیر می‌گذارند که شامل

عوامل مربوط به بیمار (جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدن یا Body mass index، سابقه‌ی بیماری حرکت، تخلیه‌ی کند معده و کشیدن سیگار)، عوامل قبل از عمل جراحی (رژیم غذایی، مصرف داروها، علت جراحی و اضطراب)، عوامل حین عمل جراحی (تکنیک بیهوشی و نوع عمل جراحی)، عوامل پس از

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

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، واحد بین‌الملل، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: لادن حسینی پناه

اثر مستقیم بر روی غشا دارند. کورتیکواستروئیدها آگزودای سلولی و فیبرینی و انفیلتراسیون بافتی را کاهش می‌دهند. ممانعت از تشکیل کلاژن و بافت همبند، تأخیر در تولید مجدد سلول‌های اپی‌تلیال، کاهش تشکیل عروق جدید پس از التهاب و کاهش نفوذپذیری مویرگ‌های متورم، از دیگر اثرات دگزامتازون می‌باشد. در کل مکانیسم دگزامتازون هنوز به طور کامل شناخته شده نیست (۵).

متوکلوپرامیدها آنتاگونیست‌های گیرنده‌ی D₂ دوپامین هستند. در داخل دستگاه گوارش، فعال شدن گیرنده‌های دوپامین، تحریک کولینرژیک عضله‌ی صاف را مهار می‌کند. محققین معتقدند که مهار این اثر، مکانیسم اصلی عملکرد این داروها است. این داروها دامنه‌ی پرستالتیسم مری، فشار اسفنکتر تحتانی مری و تخلیه‌ی معده را افزایش می‌دهند، اما بر حرکات روده‌ی باریک یا کولون اثر ندارند. متوکلوپرامید گیرنده‌های دوپامینی D₂ در ناحیه‌ی راه‌اندازی کمورسپتور مدولا (Area postrema) را نیز مسدود می‌کنند که این امر موجب عملکرد قوی ضد تهوع و استفراغ می‌گردد (۶). با افزایش زمان جراحی و بیهوشی، خطر تهوع و استفراغ افزایش می‌یابد که احتمال مری‌رود ناشی از تجمع عوامل تهوع‌زای بیهوشی باشد. شیوع وقوع تهوع و استفراغ از ۲/۸ درصد در بیماران با مدت عمل کمتر از ۳۰ دقیقه به ۲۷ درصد در بیماران با مدت عمل بین ۱۸۰-۱۵۱ دقیقه افزایش می‌یابد. مدت بیهوشی، خطر تهوع و استفراغ را تا ۵۹ درصد به ازای هر ۳۰ دقیقه افزایش زمان، زیاد می‌کند (۷). البته برخی از عوامل مؤثر در ایجاد تهوع و استفراغ بعد از عمل، تحت کنترل متخصص بیهوشی

عمل جراحی (درد، حرکت زود هنگام پس از عمل و شروع تغذیه‌ی دهانی) می‌باشند (۲). تأثیر داروهایی که امروزه در دسترس هستند، چندان قابل توجه نمی‌باشد و گاهی ترکیب این داروها برای کنترل موفق (Postoperative nausea and vomiting) PONV مورد نیاز است (۱).

استفاده‌ی معمول از داروی پیشگیری کننده‌ی تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی فقط در بیمارانی که در خطر بالای PONV هستند، منطقی به نظر می‌رسد. برای این منظور، می‌توان از دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون حدود ۳۰-۱۵ دقیقه قبل از اتمام عمل جراحی استفاده نمود (۱). اندانسترون به عنوان یک آنتاگونیست سروتونین با مهار مرکز تهوع در ساقه‌ی مغز و فیبر آوران عصب واگ در دستگاه گوارش، باعث کاهش حالت تهوع و استفراغ بعد از عمل می‌شود. گرچه مکانیسم ضد تهوع و استفراغ دگزامتازون به خوبی شناخته شده نیست؛ اما خاصیت ضد پروستاگلاندین، مهار سروتونین در روده‌ها و نیز آزادسازی اندورفین‌ها دلایلی بر خاصیت ضد تهوع و استفراغ آن می‌باشد. متوکلوپرامید با مهار گیرنده‌های دوپامینی در مرکز تهوع (Center of trigger zone) باعث کاهش حالت تهوع و استفراغ می‌شود (۳). Henzi و همکاران مطالعه‌ی خود نشان دادند که استفاده از متوکلوپرامید تأثیر مهمی در کاهش تهوع پس از جراحی ندارد (۴). برخی محققان نیز در مطالعات خود نتایج مشابهی به دست آورده و بیان کرده‌اند که ترکیب دگزامتازون و متوکلوپرامید تأثیری در کاهش میزان بروز PONV ندارد (۵).

کورتیکواستروئیدها در غلظت‌های بالای موضعی

است که توجه به آن‌ها جهت کنترل این عارضه ضروری به نظر می‌رسد که شامل پره مدیکاسیون، نوع بیهوشی، داروهای هوشبر حین عمل، مدیریت بعد از عمل و داروهای ضد بیهوشی می‌باشند (۷). گزارش شده است که بیمارانی که بیهوشی عمومی می‌گیرند، نسبت به کسانی که آنستزی رژیونال یا بلوک برای درمان درد مزمن دریافت می‌کنند، ۱۱ بار احتمال بیشتری برای تهوع و استفراغ بعد از عمل دارند. استفاده از انتوباسیون به علت تحریک مکانورسپتورهای فارنژیال، گمان می‌رود که با افزایش خطر تهوع و استفراغ بعد از عمل همراه باشد (۷).

ضرورت این مطالعه این بود که دارویی با کمترین عارضه و بیشترین ممانعت در حالت تهوع و استفراغ، به پزشکان معرفی شود. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی اثر پروپیلاکسی ضد تهوع و استفراغ سه داروی دگزامتازون، متوکلوپرامید و اندانسترون در عمل جراحی سزارین تحت بیهوشی عمومی بود. این مطالعه تنها بر روی بیمارانی تحت سزارین در بیمارستان شهید مطهری مرودشت انجام شد.

روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور (Double-blind randomized controlled clinical trial) تعداد ۲۱۰ بیمار که در بیمارستان شهید مطهری مرودشت از بهمن ۱۳۹۲ تا مرداد ۱۳۹۳ تحت بیهوشی عمل جراحی قرار گرفتند و دچار لرز بعد از بیهوشی شدند و دارای معیار ورود بودند. قبل از انجام طرح، رضایت‌نامه‌ی کتبی از تمام بیمارانی در جهت آگاهی و رضایت آنان از انجام طرح پژوهشی

به عمل می‌آید. این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز به تصویب رسید. در این مطالعه فقط بیمارانی که به طور انتخابی زیر بیهوشی عمومی تحت عمل سزارین قرار می‌گرفتند، انتخاب شدند و بیمارانی که با روش نخاعی بیهوشی می‌گرفتند، بیمارانی که قبل از عمل به طور کامل ناشتا نبودند (حداقل به مدت ۸ ساعت)، افرادی که دارای سابقه‌ی سرگیجه و استفراغ‌های مکرر در طول حاملگی بودند، بیمارانی مصرف کننده‌ی سیگار و کسانی که در ۲۴ ساعت قبل از عمل از داروهای ضد تهوع و استفراغ استفاده نموده بودند، از مطالعه خارج شدند.

این بیمارانی که همگی در گروه‌های ASA I (American Society of Anesthesiologists I) و ASA II در محدوده‌ی سنی ۴۰-۱۸ سال قرار داشتند، به صورت تصادفی به سه گروه ۷۰ نفره به نام‌های O (اندانسترون)، D (دگزامتازون) و M (متوکلوپرامید) تقسیم شدند. روش انتخاب تصادفی به این صورت بود که ۲۱۰ نفر به صورت تصادفی به سه دسته‌ی ۷۰ تایی تقسیم شدند و بیمارانی به ترتیب ورود به مطالعه در جایگاه خود قرار گرفتند. بدین ترتیب که برای شروع بین سه مورد O، D و M قرعه‌کشی انجام شد. به عنوان مثال، بعد از انجام قرعه‌کشی بیمار اول در گروه O، نفر بعد در گروه D و بیمار سوم در گروه M قرار گرفتند و در ادامه، تمام ۲۱۰ بیمار به همین ترتیب مورد مطالعه قرار گرفتند؛ به طوری که هر کدام از گروه‌ها، ۷۰ نفره بود.

قبل از انجام بیهوشی، میزان ۵/۰ mg/kg اندانسترون، ۱۱/۰ mg/kg دگزامتازون و ۱۴/۰ mg/kg متوکلوپرامید برای گروه‌های O، D و M به صورت تزریقی مصرف گردید. پژوهشگر بدون اطلاع از

نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گردید.

یافته‌ها

محدوده‌ی سنی بیماران بین ۴۰-۱۸ سال در هر ۳ گروه اندانسترون، متوکلوپرامید و دگزامتازون بود. محدوده‌ی وزنی بیماران بین ۵۰-۱۰۰ kg بود. ۶۹ نفر (۹۸/۶ درصد) بیماران از گروه اندانسترون در گروه ASA I و ۱ نفر (۱/۴ درصد) در گروه ASA II بودند. ۶۸ نفر (۹۷/۱ درصد) بیماران از گروه دگزامتازون در گروه ASA I و ۲ نفر (۲/۹ درصد) در گروه ASA II بودند. ۶۶ نفر (۹۴/۳ درصد) بیماران از گروه متوکلوپرامید در گروه ASA I و ۴ نفر (۵/۷ درصد) در گروه ASA II بودند.

عوارض دارویی

در گروه دریافت کننده‌ی اندانسترون ۱ نفر (۱/۴ درصد) دچار سرگیجه شد، هیچ یک از افراد دچار سردرد نشد و ۶۹ نفر (۹۸/۶ درصد) بدون هیچ عارضه‌ای بودند. در گروه دریافت کننده‌ی دگزامتازون ۱ نفر (۱/۴ درصد) دچار سرگیجه، ۱ نفر (۱/۴ درصد) دچار سردرد و ۶۸ نفر (۹۷/۱ درصد) بدون هیچ عارضه‌ای بودند. در گروه دریافت کننده‌ی متوکلوپرامید ۲ نفر (۲/۹ درصد) دچار سرگیجه، ۶ نفر (۸/۶ درصد) دچار سردرد و ۶۲ نفر (۸۸/۶ درصد) بدون هیچ عارضه‌ای بودند.

بررسی شدت تهوع و استفراغ در زمان‌های مختلف

بعد از عمل

نتایج میزان حالت تهوع و استفراغ در زمان صفر بعد از عمل (از ۲ ساعت قبل از عمل تا زمان ریکاوری) در جدول ۱ آمده است.

دارویی که در طول عمل برای بیمار به کار رفته بود، به بررسی کاهش یا افزایش تهوع و استفراغ بعد از عمل و عوارض دارویی آن پرداخت. روش القای بیهوشی در تمام بیماران یکسان و با ۲/۵ mg/kg پروپوفول و ۲/۵ mg/kg سوکسینیل کولین صورت می‌گیرد. بعد از انجام انتوباسیون، ادامه‌ی بیهوشی بیماران با آتراکوریموم ۰/۳ mg/kg به عنوان شل کننده‌ی عضلانی و گاز اکسیژن ۴ L/min و ۴ L/min N₂O به نسبت ۵۰/۵۰ و نیز گاز ایزوفلوران به میزان ۱ درصد حفظ می‌گردد (۸). ضریب Apgar این ۳ دارو ۹/۰۰-۱۰/۰۰ بوده است که برای دگزامتازون ۹/۰۰-۱۰/۰۰، متوکلوپرامید ۹/۵۰-۱۰/۰۰ و اندانسترون ۹/۶۷-۱۰/۰۰ بوده است.

در ضمن، بعد از تولد نوزاد و بستن بند ناف ۱۰ mg مورفین به عنوان ضد درد به تمامی بیماران داده می‌شود. بعد از عمل در فاصله‌های زمانی ۰-۲ و ۲-۸ ساعت بعد از عمل، میزان و شدت تهوع و استفراغ را در گروه‌های مختلف بر اساس سیستم ۴ Bellville scoring scale سنجیده شد (۶۹). نمرات در این روش شامل فقدان تهوع و استفراغ (۰)، حالت تهوع به تنهایی (۱)، حالت تهوع به همراه عرق زدن (۲) و استفراغ (۳) بود.

در صورتی که بیمار در هر مرحله از مطالعه دچار استفراغ شدید شد (نمره‌ی ۳)، از ۴ mg اندانسترون به صورت وریدی استفاده می‌شد.

از جدول فراوانی و آزمون Cross tab و آنالیز واریانس یک طرفه (آزمون غیر پارامتری Kruskal-Wallis) استفاده شد. تحلیل گر آماری، فقط به اسم گروه‌ها بدون آگاهی از عامل تزریق شده دسترسی داشت. تمامی تحلیل‌های آماری در نرم‌افزار SPSS

جدول ۱. توزیع فراوانی وقوع تهوع و استفراغ در زمان صفر (اتاق ریکاوری)

گروه‌ها	شدت تهوع و استفراغ در زمان صفر (اتاق ریکاوری)		
	فقدان تهوع و استفراغ	حالت تهوع به تنهایی	حالت تهوع همراه عرق زدن
اندانسترون تعداد (درصد)	۵۸ (۸۲/۹)	۰ (۰)	۱۲ (۱۷/۱)
دگزامتازون تعداد (درصد)	۵۸ (۸۲/۹)	۱ (۱/۴)	۱۱ (۱۵/۷)
متوکلوپرامید تعداد (درصد)	۶۰ (۸۵/۷)	۱ (۱/۴)	۹ (۱۲/۹)

جدول ۲. توزیع فراوانی وقوع تهوع و استفراغ ۲ ساعت بعد از عمل

گروه‌ها	شدت تهوع و استفراغ در ۲ ساعت بعد از عمل		
	فقدان تهوع و استفراغ	حالت تهوع به تنهایی	حالت تهوع همراه عرق زدن
اندانسترون تعداد (درصد)	۶۰ (۸۵/۷)	۲ (۲/۹)	۸ (۱۱/۴)
دگزامتازون تعداد (درصد)	۵۱ (۷۲/۹)	۹ (۱۲/۹)	۹ (۱۲/۹)
متوکلوپرامید تعداد (درصد)	۵۵ (۷۸/۶)	۲ (۲/۹)	۱۰ (۱۴/۳)

جدول ۳. توزیع فراوانی وقوع تهوع و استفراغ ۴ ساعت بعد از عمل

گروه‌ها	شدت تهوع و استفراغ در ۴ ساعت بعد از عمل		
	فقدان تهوع و استفراغ	حالت تهوع به تنهایی	حالت تهوع همراه عرق زدن
اندانسترون تعداد (درصد)	۵۸ (۸۲/۹)	۶ (۸/۶)	۰ (۰)
دگزامتازون تعداد (درصد)	۴۱ (۵۸/۶)	۹ (۱۲/۹)	۸ (۱۱/۴)
متوکلوپرامید تعداد (درصد)	۵۲ (۷۴/۳)	۲ (۲/۹)	۶ (۸/۶)

هر ۳ دارو در کاهش شدت تهوع و استفراغ بعد از عمل یکسان بود. دگزامتازون، بالاترین رتبه را در کاهش تهوع و استفراغ در ۴ ساعت بعد از عمل داشت و از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۷$). سطح عملکرد هر ۳ دارو در کاهش شدت تهوع و استفراغ بعد از عمل یکسان نبود و دگزامتازون در کاهش تهوع و استفراغ در ۴ ساعت بعد از عمل کیفیت کمتری داشت و تعداد بیماران بیشتری در این گروه، حالت تهوع و استفراغ داشتند. دگزامتازون، بالاترین رتبه را در کاهش تهوع و استفراغ در ۸ ساعت بعد از عمل داشت، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۷۹$) و سطح عملکرد هر ۳ دارو در کاهش شدت تهوع و استفراغ بعد از عمل یکسان بود.

نتایج میزان حالت تهوع و استفراغ در ۲ ساعت بعد از عمل در جدول ۲ آمده است. نتایج میزان حالت تهوع و استفراغ در ۴ ساعت بعد از عمل در جدول ۳ آمده است. نتایج میزان حالت تهوع و استفراغ در ۸ ساعت بعد از عمل در جدول ۴ آمده است. با توجه به آزمون Kruskal-Wallis بالاترین رتبه را اندانسترون در کاهش تهوع و استفراغ در زمان صفر داشت؛ اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۸۵۷$) و سطح عملکردی هر ۳ دارو در کاهش شدت تهوع و استفراغ بعد از عمل یکسان بود. دگزامتازون، بالاترین رتبه را در کاهش تهوع و استفراغ در ۲ ساعت بعد از عمل داشت؛ اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۵۳$) و سطح عملکردی

جدول ۴. توزیع فراوانی وقوع تهوع و استفراغ ۸ ساعت بعد از عمل

گروه‌ها	شدت تهوع و استفراغ در ۸ ساعت بعد از عمل		
	فقدان تهوع و استفراغ	حالت تهوع به تنهایی	حالت تهوع همراه عقی زدن
اندانسترون تعداد (درصد)	۶۵ (۹۲/۹)	۰ (۰)	۵ (۷/۱)
دگزامتازون تعداد (درصد)	۵۵ (۷۸/۶)	۶ (۸/۶)	۷ (۱۰/۰)
متوکلوپرامید تعداد (درصد)	۶۰ (۸۵/۷)	۲ (۲/۹)	۷ (۱۰/۰)

بحث

عمل سزارین یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی زنان است. تهوع و استفراغ پس از درد شایع‌ترین عارضه‌ی اعمال جراحی می‌باشد. با توجه به عوارض جانبی داروهای ضد تهوع، امروزه به طور گسترده از آنتاگونیست گیرنده‌های سرتونینی استفاده می‌شود که یک ضد تهوع و استفراغ بسیار مؤثر است و عوارض جانبی آن، کمتر از سایر داروها می‌باشد. تهوع و استفراغ از عوارض ضمن عمل سزارین تحت بی‌حسی نخاعی می‌باشد و روش‌های متفاوتی جهت پیشگیری از آن پیشنهاد شده است. در مطالعه‌ی حاضر، جهت کاهش و درمان این عارضه، اثر ۳ داروی اندانسترون، دگزامتازون و متوکلوپرامید بر روی زنان تحت سزارین انجام شد و میزان تهوع و استفراغ و شدت آن در زمان‌های ۰، ۲، ۴ و ۸ ساعت بعد از عمل مقایسه شد که تنها دگزامتازون در ۴ ساعت بعد از عمل اثر بهبودی خوبی نداشت ($P = 0/007$) و در زمان‌های دیگر، هر ۳ دارو یکسان عمل کردند. مطالعه‌ی با هدف مقایسه‌ی اثرات اندانسترون و متوکلوپرامید در پیشگیری از تهوع و استفراغ حین عمل سزارین تحت بی‌حسی نخاعی توسط زاهدی و روزبه‌کارگر در مرکز آموزشی-درمانی میرزا کوچک خان دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. این مطالعه، کارآزمایی بالینی

شاهددار دوسوکور بر روی ۱۵۰ بیمار کلاس ۱ و ۲ که جهت عمل انتخابی سزارین تحت بی‌حسی نخاعی قرار گرفتند، انجام شد. در ۹۱/۸ درصد بیماران گروه اندانسترون و در ۹۱/۶ درصد بیماران گروه متوکلوپرامید استفراغ مشاهده نشد و در مقابل، تنها در ۶۰ درصد بیماران گروه دارونما تهوع و استفراغ دیده نشد ($P < 0/001$). با توجه به نتایج این مطالعه و عدم تفاوت معنی‌دار بین اندانسترون و متوکلوپرامید، توصیه می‌شود جهت جلوگیری از تهوع و استفراغ حین عمل سزارین تحت بی‌حسی نخاعی، از داروی متوکلوپرامید استفاده گردد (۹).

Pearman مشاهده کرد که تأثیر ۸ mg اندانسترون، ممکن است در زنان بارداری که بیشتر مستعد تهوع و استفراغ هستند، بیشتر از ۴ mg اندانسترون باشد (۱۰). اندانسترون و متوکلوپرامید برای تهوع و استفراغ دوران بارداری استفاده شده‌اند و عارضه‌ی جانبی آن‌ها روی جنین مشاهده نشده است (۱۱).

اندانسترون بدون ایجاد عارضه‌ی جانبی، توسط بیماران به خوبی تحمل شد. سردرد خفیف و یبوست با دوزهای بالای اندانسترون از عوارض شایع این دارو هستند که گزارش شده است (۱۲). در مطالعه‌ی حاضر هم گروه مصرف‌کننده‌ی اندانسترون، ۲۵ درصد سرگیجه داشتند و سردرد و عوارض دیگر

در آن‌ها مشاهده نشد. مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر دگزامتازون و اندانسترون در پیشگیری از تهوع و استفراغ در بیماران که برای افزایش بی‌دردی بعد از عمل جراحی سزارین مپریدین ایتتراتکال دریافت کرده بودند، صورت گرفت. مطالعه بر روی ۵۰ زن در ۲ گروه انجام شد که هر یک با ۵۰ mg لیدوکائین و ۲۵ mg مپریدین (۱/۵ cc) تحت بیهوشی نخاعی قرار گرفتند. قبل از بیهوشی نخاعی، به گروه اول ۸ mg دگزامتازون و به گروه دوم ۸ mg اندانسترون داخل وریدی تزریق شد. سپس بیماران از نظر وقوع تهوع، استفراغ در حین عمل، ریکاوری و زمان‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل مورد مقایسه قرار گرفتند. نتایج نشان داد که دگزامتازون یک انتخاب مناسب در پیشگیری از تهوع و استفراغ بوده است (۱۳)؛ اما در مطالعه‌ی حاضر در ۴ ساعت بعد از عمل در گروه دگزامتازون ۴۱ نفر (۲۷/۲ درصد) فقدان تهوع و استفراغ، ۹ نفر (۵۲/۹ درصد) حالت تهوع به تنهایی، ۸ نفر (۵۷/۱ درصد) حالت تهوع همراه با عرق زدن و ۱۲ نفر (۴۲/۹ درصد) استفراغ مشاهده گردید و نسبت به اندانسترون و متوکلوپرامید معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۷$). این یافته بیانگر این است که در ۴ ساعت بعد از عمل، بالاترین حالت تهوع و استفراغ در گروه دگزامتازون بوده است.

جبل عاملی و همکاران اثر اندانسترون در درمان تهوع و استفراغ را بر روی زنان تحت عمل سزارین مورد مطالعه قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری در کاهش تهوع و استفراغ در زنانی که تحت درمان به وسیله‌ی اندانسترون قرار گرفته بودند، دیده نشد (۱۴) که با مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد. مطالعه‌ای توسط EL-deeb و احمدی

جهت بررسی اثر اندانسترون در زنان تحت عمل سزارین جهت درمان تهوع و استفراغ انجام شد و در ۲۴-۶ ساعت بعد از عمل، میزان تهوع و استفراغ بررسی شد که اندانسترون تأثیر معنی‌داری روی تهوع و استفراغ نداشت (۱۵) که با مطالعه حاضر مطابقت دارد. در مطالعه‌ای توسط Han و همکاران مشاهده شد که مصرف اندانسترون به صورت وریدی، باعث کاهش تهوع و استفراغ پس از سزارین شده بود (۱۶). در مطالعه‌ای توسط Yazigi و همکاران اثر اندانسترون بر روی تهوع و استفراغ بررسی و مشاهده شد که فراوانی تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین در بیماران دریافت کننده‌ی اندانسترون کاهش یافته بود؛ اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود و هیچ گونه عوارض جانبی در این بیماران گزارش نشده بود (۱۷). این یافته با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

Pan و Moore طی مطالعه‌ای، اثر متوکلوپرامید و اندانسترون را در کاهش تهوع و استفراغ در بیماران تحت عمل سزارین بررسی و مشاهده کردند که فراوانی تهوع و استفراغ در گروه‌های اندانسترون، متوکلوپرامید و دارونما به ترتیب ۲۴، ۴۳ و ۵۷ درصد ($P < ۰/۰۰۳$) بود. فراوانی در دوره‌ی ۲۴ ساعته ۲۶، ۵۱ و ۷۱ درصد در گروه اندانسترون، متوکلوپرامید و دارونما ($P < ۰/۰۰۳$) بوده است. تعداد دفعات تهوع و استفراغ در گروه اندانسترون و متوکلوپرامید شبیه بود؛ اما نسبت به گروه دارونما بالاتر بوده است ($P < ۰/۰۵۰$) (۱۸) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد؛ در این مطالعه نیز بین گروه اندانسترون و متوکلوپرامید اختلافی در کاهش عارضه‌ی تهوع و استفراغ نبوده است و یکسان عمل کرده‌اند.

بعد از ۲۴ ساعت مورد بررسی قرار گرفت. شیوع تهوع و استفراغ در دوره‌ی ۲۴ ساعته ۳۷ و ۲۲/۲ درصد گروه نرمال سالین و ۲۰ و ۱۲ درصد برای دگزامتازون بود، اما اختلاف معنی‌دار نبوده است. بنابراین دگزامتازون تهوع و استفراغ را در زنان تحت عمل سزارین کاهش نمی‌دهد (۲۱) که در مطالعه‌ی حاضر هم در ۴ ساعت بعد از عمل پژوهشگران به نتیجه‌ی مشابهی رسیدند.

در پژوهشی توسط Nortcliffe و همکاران، اثر دگزامتازون و دارونما را در پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین بررسی کردند. بروز تهوع و استفراغ با دگزامتازون و دارونما ۳۳ در مقابل ۶۰ و ۶۷ درصد ($P < 0/050$) بوده و دگزامتازون اثر معنی‌داری در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل داشته است (۲۲)؛ اما در مطالعه‌ی حاضر، هر ۳ دارو یکسان عمل کردند و در ۴ ساعت بعد از عمل، دگزامتازون اثر بهبودی خوبی نداشته است.

نتیجه‌گیری

در بیمارانی که تحت عمل سزارین با بی‌هوشی عمومی قرار می‌گیرند، جهت کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل می‌توان از داروهای اندانسترون و متوکلوپرامید استفاده کرد که اثربخشی بیشتر و طولانی‌تری را نسبت به دگزامتازون نشان می‌دهند. این مطالعه نشان داد که بین اندانسترون و متوکلوپرامید تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد، اما در کل بیمارانی که اندانسترون دریافت کرده بودند، کمترین حالت تهوع و استفراغ مشاهده شد.

در مطالعه‌ای توسط Mohamed و همکاران، مصرف همزمان متوکلوپرامید و دگزامتازون به عنوان یک داروی ضد تهوع و استفراغ در عمل سزارین مورد بررسی قرار گرفت. پاسخ کامل به درمان تهوع و استفراغ ۸۳ درصد در گروه دگزامتازون و ۸۶ درصد در گروه دگزامتازون و متوکلوپرامید بوده است. بروز تهوع در طول دوره، در حین و بعد از عمل تفاوت نداشته است و از عوارض متوکلوپرامید اختلال چشایی و بویایی و گرگرفتگی بوده است. همچنین مصرف همزمان هر دو دارو، اثر بهتری در درمان تهوع داشته است (۱۹). در مطالعه‌ی حاضر، دگزامتازون در ۴ ساعت بعد عمل از لحاظ آماری افزایش معنی‌داری در تهوع و استفراغ داشته است، اما در زمان‌های دیگر، هر ۳ دارو یکسان عمل کرده‌اند و ۳۴/۱ درصد بدون عارضه بودند و تنها سردرد و سرگیجه دیده شد.

در مطالعه‌ی Mishriky و Habib اثر متوکلوپرامید برای درمان تهوع و استفراغ در طول و بعد از زایمان سزارین انجام شد و این مطالعه نشان داد که متوکلوپرامید اثر بهتری برای پروفیلاکسی PONV و IONV (Intra operative nausea and vomiting) داشته است (۲۰)؛ اما در این مطالعه، هر ۳ دارو یکسان عمل کردند به جز در زمان ۴ ساعت که دگزامتازون بالاترین حالت تهوع و استفراغ را داشت. مطالعه‌ای توسط Banhashem و همکاران، اثر دگزامتازون در کاهش تهوع و استفراغ بعد از عمل سزارین را مورد بررسی قرار داد. ۵۲ زن تحت سزارین شامل یک گروه شاهد و یک گروه مورد دریافت کننده‌ی دگزامتازون بودند. تهوع و استفراغ

References

1. Sherwood E, Williams CG, Prough DS. Anesthesiology principles, pain management and conscious sedation. In: Townsend CM, editor. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004. p. 434.
2. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004; 18(4): 312-28.
3. Alghanem SM, Massad IM, Rashed EM, Abu-Ali HM, Daradkeh SS. Optimization of anesthesia antiemetic measures versus combination therapy using dexamethasone or ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Surg Endosc* 2010; 24(2): 353-8.
4. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 1999; 83(5): 761-71.
5. Maddali MM, Mathew J, Fahr J, Zarroug AW. Postoperative nausea and vomiting in diagnostic gynaecological laparoscopic procedures: comparison of the efficacy of the combination of dexamethasone and metoclopramide with that of dexamethasone and ondansetron. *J Postgrad Med* 2003; 49(4): 302-6.
6. White PF, Freire AR. Ambulatory (outpatient) anesthesia. In: Miller RD, Editor. Anesthesia. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005. p. 2598-9.
7. Ku CM, Ong BC. Postoperative nausea and vomiting: a review of current literature. *Singapore Med J* 2003; 44(7): 366-74.
8. Miller RD. Miller's anesthesia. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2010.
9. Zahedi H, Rouzbeh Kargar L. Comparing the prophylaxis effect of ondansetron and metoclopramide against intraoperative nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *J Babol Univ Med Sci* 2004; 6(3): 32-6. [In Persian].
10. Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49(Suppl): 11-5.
11. Briggs GG. Teratogenicity and drugs in breast milk. In: Young LY, Koda-Kimble MA, Editors. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Incorporated; 1998. p. 45-51.
12. Pan PH, Moore CH. Intraoperative antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron versus droperidol for cesarean section patients under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 83(5): 982-6.
13. Banihashem N, Hassannasab B, Naziri F, Rahimifar AR, Hosseini V, Shirkhani Z. Comparison of the prophylactic effect of ondansetron and dexamethasone on postoperative nausea and vomiting after intrathecal meperidine in women scheduled for elective cesarean section. *J Babol Univ Med Sci* 2011; 13(3): 29-33. [In Persian].
14. Jabalameli M, Honarmand A, Safavi M, Chitsaz M. Treatment of postoperative nausea and vomiting after spinal anesthesia for cesarean delivery: A randomized, double-blinded comparison of midazolam, ondansetron, and a combination. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 2.
15. El-Deeb AM, Ahmady MS. Effect of acupuncture on nausea and/or vomiting during and after cesarean section in comparison with ondansetron. *J Anesth* 2011; 25(5): 698-703.
16. Han DW, Hong SW, Kwon JY, Lee JW, Kim KJ. Epidural ondansetron is more effective to prevent postoperative pruritus and nausea than intravenous ondansetron in elective cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(6): 683-7.
17. Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G. Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth* 2002; 14(3): 183-6.
18. Pan PH, Moore CH. Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron, and placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *J Clin Anesth* 2001; 13(6): 430-5.
19. Mohamed F, Firas D, Riadh B, Walid D, Lasaad S, Abdelhamid K. Combined use of metoclopramide and dexamethasone as a prophylactic antiemetic in elective cesarean section under spinal anesthesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2012; 21(6): 829-34.
20. Mishriky BM, Habib AS. Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after Caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; 108(3): 374-83.
21. Banihashem N, Hasannasab B, Alereza H. Does dexamethasone prevent subarachnoid meperidin-induced nausea, vomiting and pruritus after cesarean delivery? *Saudi J Anaesth* 2013; 7(2): 138-41.
22. Nortcliffe SA, Shah J, Buggy DJ. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *Br J Anaesth* 2003; 90(5): 665-70.

Comparison of Prophylactic Antiemetic Effect of Ondansetron, Dexamethasone and Metoclopramide in Cesarean Delivery under General Anesthesia

Hamidreza Bahmani MD¹, Seyed Ebrahim Sadeghi MD¹, Ladan Hosseinipanah²

Original Article

Abstract

Background: Positive effectiveness of antiemetic drugs was approved in reduction of post-operative nausea and vomiting (PONV). The purpose of this study was comparison of dexamethazone, ondansetron and metoclopramide in prevention of post-operative nausea and vomiting.

Methods: 210 women candidates for elective cesarean section under general anesthesia were divided in to three groups of 70. The groups received ondansetron, dexamethazone or metoclopramide near the end of the surgery. Post-operative nausea and vomiting was evaluated at 0, 2, 4 and 8 hours after the operation. The results were analyzed using Kruskal-Wallis test.

Findings: Injection of all three drugs, ondansetron, metoclopramide and dexamethazane reduced post-operative nausea and vomiting. The rate of reduction of nausea and vomiting was significant in all 3 groups at 4 hours after the surgery. At this time, the dexamethazane group had the highest nausea and vomiting ($P = 0.007$).

Conclusion: Ondansetron and metoclopramide can be used in the patients with elective cesarean section under general anesthesia for reduction of post-operative nausea and vomiting; the drugs showed more effectiveness with longer duration compared to dexamethasone.

Keywords: Cesarean section, Dexamethasone, Ondansetron, Metoclopramide, Nausea and vomiting

Citation: Bahmani H, Sadeghi SE, Hosseinipanah L. **Comparison of Prophylactic Antiemetic Effect of Ondansetron, Dexamethasone and Metoclopramide in Cesarean Delivery under General Anesthesia.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 505-14

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

2- Student of Medicine, School of Medicine, International Branch, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Ladan Hosseinipanah, Email: soogand.1988@gmail.com

اپیدمیولوژی و روند مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران

حسین رفیع منش^۱، مصطفی عنایت راد^۲، حمید صالحی نیا^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پروستات دومین علت مرگ و میر در مردان سراسر دنیا و هشتمین علت مرگ در اثر سرطان در ایران به شمار می‌آید. با توجه به مشخص نبودن وضعیت بیماری در مردان ایرانی، شناخت اپیدمیولوژی و روند مرگ ناشی از این سرطان ضروری به نظر می‌رسد. از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژی و روند مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران صورت گرفت.

روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه‌ی مقطعی-توصیفی بود. در این مطالعه، از اطلاعات مربوط به سیمای مرگ و میر در کشور استفاده گردید. پس از برنامه‌ریزی‌های اولیه برای مطالعه‌ی حاضر، داده‌های مرگ و میر مرتبط با سرطان پروستات در سال‌های مورد مطالعه استخراج و در فرم از پیش طراحی شده وارد گردید و روند مرگ و میر ناشی از این سرطان در کشور طی سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۹ ترسیم گردید.

یافته‌ها: میزان مرگ حاصل از سرطان پروستات از ۲/۶۷ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۵ به ۳/۲۴ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۹ افزایش یافته بود. میزان‌های مرگ و میر در کلیه‌ی سال‌های تحت مطالعه نشان داد که سرطان پروستات در مردان با افزایش سن افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: مرگ ناشی از سرطان پروستات در ایران همانند سایر کشورهای دنیا در مردان مسن رخ می‌دهد و با افزایش سن، میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد. روند تغییرات مرگ ناشی از این سرطان در ایران، افزایشی است که تغییرات آن، با مطالعات انجام گرفته در سال‌های گذشته و سایر کشورهای آسیایی هم‌خوانی دارد. با توجه به پیر شدن جمعیت ایران، آرایه‌ی یک برنامه‌ی غربال‌گری برای مردان دارای عوامل خطر، یکی از راه‌های پیشگیری از پیشرفت سرطان پروستات و کاهش مرگ و میر ناشی از آن است.

واژگان کلیدی: پروستات، مرگ و میر، اپیدمیولوژی، ایران

ارجاع: رفیع منش حسین، عنایت راد مصطفی، صالحی نیا حمید. اپیدمیولوژی و روند مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۵۲۱-۵۱۵

مقدمه

پس از سرطان ریه (۲۹ درصد) را به خود اختصاص داده است (۲). در سراسر دنیا، سرطان پروستات با ۲۵۸۰۰۰ مورد مرگ (۶ درصد) در سال ۲۰۰۸، ششمین علت منجر به مرگ را در بین سرطان‌های مردان دارد. بیش از نیمی از موارد مرگ در کشورهای بیشتر توسعه یافته اتفاق می‌افتد. در سال ۲۰۱۴ در

سرطان پروستات دومین علت مرگ و میر در مردان سراسر دنیا به شمار می‌آید (۱). بر اساس آمار سال ۲۰۱۰ از بین سرطان‌های مردان، سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان شناخته شده و بیشترین موارد بروز (۲۸ درصد) و دومین علت مرگ و میر (۱۱ درصد)

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۳- پژوهشگر، مرکز تحقیقات جراحی‌های کم‌تهاجمی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشجوی دکتری، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران.

Email: alesaleh70@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: حمید صالحی نیا

برای مناطق بیشتر توسعه یافته ۱۰/۶ بیان شده است. میزان مرگ برای سرطان پروستات در بسیاری از کشورهای توسعه یافته مانند استرالیا، کانادا، انگلستان، ایالات متحده، ایتالیا و نروژ کاهش یافته است که بخشی از این کاهش، به علت درمان‌های پیشرفته با داروهای مؤثر است (۸-۱۰).

استفاده از آزمون‌های غربال‌گری باعث ظهور تفاوت‌هایی در بروز و مرگ و میر از بیماری به صورت تفاوت‌های جغرافیایی شده است. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات نیز به طور معنی‌داری در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است (۲). میزان مرگ و میر استاندارد شده‌ی سنی در میان سیاهان ایالات متحده تا ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت آسیایی که در هنگ کنگ، ژاپن و سنگاپور زندگی می‌کنند، گزارش شده است (۱۱). میزان مرگ استاندارد شده‌ی سنی سرطان پروستات در چین ۱ و در ترینیداد و توباگو ۳۲/۳ است (۱۲).

با وجود کاهش میزان بروز و مرگ ناشی از سرطان پروستات در ایالات متحده و برخی از دیگر کشورهای غربی، میزان بروز و مرگ ناشی از این سرطان در کشورهای کمتر توسعه یافته و در حال توسعه در حال افزایش می‌باشد (۱۳). سرطان پروستات هشتمین علت مرگ در اثر سرطان در ایران است. همچنین در شمال کشور در سال‌های اخیر، بین تمام سرطان‌ها جزء ده سرطان شایع قرار داشته است (۶، ۲). میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات در ایران در مقایسه با دیگر سرطان‌ها به نسبت بالا می‌باشد. برای مثال، طبق برآورد سال ۱۳۸۲ به طور تقریبی ۱۳۰۹ مورد مرگ ناشی از سرطان پروستات در کشور رخ داده است که بر این اساس، میزان مرگ

آمریکا، سرطان پروستات ۲۷ درصد از کل سرطان‌های مردان و عامل ۱۰ درصد (۲۹۴۸۰ مرگ) از کل مرگ‌های ناشی از سرطان در مردان برآورد شده است. همچنین میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات در آمریکا سالانه ۳/۱ درصد بین سال‌های ۲۰۰۱-۰۶ کاهش یافته است (۳).

سرطان پروستات به دو شکل است: الف- شکل نهفته یا مخفی و یا شکل هیستولوژیک، که این شکل از بیماری در حدود ۳۰ درصد مردان آمریکایی بالای ۵۰ سال اتفاق می‌افتد و در ۶۰-۷۰ درصد مردان بالای ۸۰ سال دیده می‌شود. ب- شکل کلینیکی بیماری که در ۱۰ درصد از موارد مخفی بروز می‌کند (۴). نتایج حاصل از اتوپسی، حاکی از احتمال بیشتر نشانه‌های هیستولوژیک سرطان پروستات می‌باشد؛ به طوری که ۲۰ درصد از مردان ۶۰-۵۰ ساله و ۵۰ درصد از مردان ۸۰-۷۰ ساله نشانه‌های هیستولوژیک بدخیمی را دارند (۵).

تخمین زده شده است که در ۴۲ درصد از مردان ۵۰ ساله، خطر ایجاد نشانه‌های هیستولوژیک سرطان پروستات، در ۹/۵ درصد خطر ایجاد بیماری کلینیکی و در ۲/۹ درصد خطر مرگ ناشی از سرطان پروستات وجود دارد (۶). مردان ۵۰ ساله در بقیه‌ی عمر خود، ۴۰ درصد شانس ابتلا به سرطان پروستات مخفی (کشف شونده در اتوپسی) را دارند؛ این رقم برای سرطان پروستات واضح بالینی ۹/۵ درصد و برای مرگ ناشی از سرطان پروستات ۲/۹ درصد می‌باشد (۷).

بر اساس گزارش‌های جهانی در سال ۲۰۰۸، میزان مرگ استاندارد شده‌ی سنی از سرطان پروستات برای سنین ۷۴-۰ در مناطق کمتر توسعه یافته ۵/۶ و

تحقیقات کاربردی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از منابع مختلف شامل سازمان ثبت احوال، گورستان‌ها، بیمارستان‌ها و خانه‌های بهداشت جمع‌آوری و در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی یکسان‌سازی لازم برای داده‌ها انجام شد. برای گروه‌بندی بر اساس علل مرگ و میر، طبقه‌بندی بین‌المللی ICD-10 (International classification of diseases-10) که توسط سازمان بهداشت جهانی در ۱۷ گروه انجام شده است، مورد استفاده واقع شد (۲۱).

در این پژوهش اطلاعات مربوط به مرگ و میر در زمینه‌ی سرطان پروستات پس از حذف کدهای پوچ، استخراج و تصویری از روند تغییرات مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در کشور ترسیم گردید. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه کلیه‌ی اطلاعات مرگ و میر حاصل از سرطان پروستات از سال‌های ۸۹-۱۳۸۵ در کلیه‌ی گروه‌های جنسی و سنی بررسی شد. نتایج حاصل از محاسبه‌ی میزان‌های مرگ و میر در هر صد هزار نفر نشان داد که میزان مرگ حاصل از سرطان پروستات از ۲/۶۷ در سال ۱۳۸۵ به ۳/۲۴ در سال ۱۳۸۹ رسیده است. جدول ۱، میزان‌های مرگ و میر در کلیه‌ی سال‌های تحت مطالعه را نشان می‌دهد؛ سرطان پروستات در مردان دارای روندی افزایشی می‌باشد. در مردان این میزان از ۵/۲۷ در سال ۱۳۸۵ در هر صد هزار نفر به ۶/۴۱ در سال ۱۳۸۹ در هر صد هزار نفر رسیده است. در جدول ۲، محاسبه‌ی میزان‌های مرگ و میر حاصل از سرطان پروستات در کلیه‌ی سال‌های

ناشی از سرطان پروستات در همان سال برابر با ۳/۸۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر مرد برآورد شده است (۱۵-۱۴).

در ایران فراوانی مرگ ناشی از سرطان پروستات در سال‌های ۰۵-۲۰۰۴ در ۲۹ استان کشور، ۱۰۰۱ مورد گزارش شده است. تعداد مرگ برای کشور ۱۵۵۷ مورد و میزان مرگ در هر صد هزار نفر جمعیت، برای سرطان پروستات از سرطان‌های مردان ۴/۵ و در کل ۲/۳ برآورد شده است (۱۶). از آن جا که تنها، سرطان‌های موضعی قابل درمان (کامل) هستند، یک راه برای کاهش مرگ و میر، دستیابی به تشخیص زودرس توسط غربالگری مردان بدون علامت است (۱۷). خوشبختانه از زمان به وجود آمدن آزمایش PSA (Prostate-specific antigen)، تشخیص بیماری موضعی افزایش یافته و در نتیجه، بروز بیماری متاستاتیک کاهش یافته است (۱۸).

تصور افزایش تعداد مردان بالاتر از ۶۵ سال به ۴ برابر از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۵۰ و افزایش نسبت آنان از ۱۲/۴ درصد به ۱۹/۶ درصد کل جمعیت در سال ۲۰۳۰ (۲۰-۱۹) اهمیت توجه به این بیماری را روشن می‌سازد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اپیدمیولوژی مرگ و میر سرطان پروستات و روند تغییرات آن در ایران در طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۵ انجام گرفته است.

روش‌ها

این مطالعه بر روی داده‌های سیمای مرگ و میر در کشور ایران صورت گرفت. داده‌های مربوط به تعداد مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۵ در ۲۹ استان کشور توسط مرکز مدیریت شبکه‌ی گروه فن‌آوری و مدیریت اطلاعات و

نشان داد. موسوی و همکاران (۱۶) میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها در ایران در سال‌های ۲۰۰۳-۰۶ را بررسی و میزان مرگ استاندارد شده در مردان برای سرطان پروستات در سال‌های ۲۰۰۳-۰۵ را به ترتیب برابر ۵/۷۰، ۷/۲۴ و ۹/۴۱ گزارش کردند. این مطالعه نیز همانند مطالعه‌ی حاضر یک روند افزایشی از مرگ و میر را در سال‌های گذشته، برای سرطان پروستات نشان می‌دهد. مطالعه‌ی موسوی و همکاران (۱۶) میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات در سال ۲۰۰۴ برای مردان را ۴/۵ در هر صد هزار مرد و ۲/۳ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت به دست آورده است که این نتایج با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. میزان مرگ به دست آمده در این مطالعه با سایر برآوردهای جهانی برای مناطق در حال توسعه و کمتر توسعه یافته (۲۲) مطابقت دارد.

مطالعه‌ی Ferlay و همکاران (۲۳) میزان مرگ استاندارد شده‌ی سنی برای سرطان پروستات در کل دنیا را ۷/۵ برآورد کرده است. داده‌های مرگ و میر از برنامه‌ی SEER نشان داد که میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات به طور کلی با ۲۲/۱ مرگ در هر صد هزار مرگ در سال ۱۹۷۶ تا ۲۶/۷ مرگ در هر صد هزار مرگ در سال ۱۹۹۲ افزایش داشت و پس از آن میزان مرگ شروع به کاهش کرده است؛

تحت مطالعه در گروه‌های سنی و جنسی نشان می‌دهد که با افزایش سن، میزان مرگ حاصل از این سرطان نیز افزایش می‌یابد. میزان مرگ به دلیل ابتلا به این سرطان در گروه‌های سنی زیر ۵ سال و نیز بین ۱۴-۵ سال، کمترین مقدار می‌باشد. در حالی که با افزایش سن و در افراد بالای ۷۰ سال، میزان مرگ به دلیل ابتلا به این سرطان افزایش یافته است. در مردان بالای ۷۰ سال از ۱۱۴/۳۱ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۵ نفر به ۱۵۲/۷۵ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۹ رسیده است و در کل جمعیت نیز این میزان از ۶۱/۱۱ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۵ به ۷۹/۳۷ در هر صد هزار نفر در سال ۱۳۸۹ رسیده است.

جدول ۱. میزان مرگ و میر حاصل از سرطان پروستات در هر صد هزار نفر در سال‌های تحت مطالعه در گروه‌های جنسی

سال مطالعه	مرد	کل
۱۳۸۵	۵/۲۷	۲/۶۱
۱۳۸۶	۵/۸۳	۲/۹۵
۱۳۸۷	۵/۷۲	۲/۹۰
۱۳۸۸	۵/۹۵	۳/۰۱
۱۳۸۹	۶/۴۱	۳/۲۴

بحث

مطالعه‌ی حاضر یک روند افزایشی از میزان مرگ و میر سرطان پروستات در طی سال‌های مورد مطالعه را

جدول ۲. میزان مرگ و میر حاصل از سرطان پروستات در هر صد هزار نفر در سال‌های تحت مطالعه به تفکیک در گروه‌های سنی و جنسی

سال مطالعه	زیر ۵ سال		۵-۱۴		۱۵-۴۹		۵۰-۶۹		بالای ۷۰ سال	
	کل	مرد	کل	مرد	کل	مرد	کل	مرد	کل	مرد
۱۳۸۵	۰	۰	۰	۰	۰/۱۸	۰/۰۹	۸/۸۲	۴/۳۷	۱۱۴/۳۴	۶۱/۱۱
۱۳۸۶	۰	۰	۰	۰	۰/۱۷	۰/۰۸	۹/۸۴	۴/۸۵	۱۶۰/۰۹	۶۹/۲۰
۱۳۸۷	۰	۰	۰	۰	۰/۲۱	۰/۱۰	۹/۵۷	۴/۷۱	۱۲۹/۷۲	۶۸/۵۵
۱۳۸۸	۰	۰	۰	۰	۰/۲۰	۰/۱۰	۹/۴۵	۴/۶۵	۱۳۹/۳۶	۷۳/۰۰
۱۳۸۹	۰	۰	۰	۰	۰/۱۶	۰/۰۸	۱۰/۶۴	۵/۲۴	۱۵۲/۷۵	۷۹/۳۷

به طوری که در سال ۱۹۹۷ میزان مرگ به ۱۵/۹ مورد در هر صد هزار مرد رسیده است (۲۴).

در مطالعات انجام شده در دنیا، میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در کشورهای آسیایی و آفریقایی (برعکس کشورهای غربی) در حال افزایش است (۲۲، ۲۴). مطالعه‌ی حاضر نیز این روند افزایشی را برای ایران تأیید می‌کند. مطالعات *Jemal* و همکاران (۲۵، ۲) در سال‌های متمادی، مرگ ناشی از سرطان پروستات را دومین علت مرگ ناشی از سرطان مردان و بر حسب گروه‌های سنی فقط در گروه‌های سنی ۶۰-۷۹ سال و بالاتر از ۸۰ سال جزء پنج علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در مردان یافته‌اند. در مطالعه‌ی حاضر نیز بیشترین مرگ ناشی از سرطان پروستات، از بین سرطان‌های مردان برای گروه سنی بالاتر از ۷۰ سال و پس از آن برای گروه سنی ۶۹-۵۰ سال می‌باشد. از این رو، مرگ و میرهای ناشی از سرطان پروستات بر حسب گروه‌های سنی در این مطالعه با سایر مطالعات انجام گرفته در ایران و جهان هم‌خوانی دارد.

مطابق مطالعات انجام شده بر اساس داده‌های سازمان جهانی بهداشت، میزان مرگ و میر برای کشورهای اروپایی و غربی بالاتر از کشورهای آسیایی و آفریقایی است (۳). مطالعات نشان داده است که غربال‌گری به وسیله‌ی آزمایش PSA در مردان در معرض خطر، با تشخیص سرطان پروستات در مراحل اولیه، باعث کاهش مرگ و میر ناشی از این سرطان می‌شود (۲۶).

بنابراین، احتمال می‌رود که وجود یک برنامه‌ی غربال‌گری در ایران نیز به وسیله‌ی تشخیص و درمان سریع موارد، قادر خواهد بود روند افزایشی مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات را تغییر دهد. مطالعه‌ی *Bouchardy* و همکاران نقش آزمایش PSA در کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایالات متحده را مثبت دانسته‌اند. البته این مطالعه ذکر کرده‌اند که این کاهش مرگ و میر، می‌تواند به علت تورش مدت (*Length bias*) و تشخیص تومورهای کم خطر به وسیله‌ی غربال‌گری باشد (۲۶). مطالعات دیگر نیز نشان داده است که غربال‌گری جمعیت در معرض خطر (مردان بالاتر از ۴۰ سال) در کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات مؤثر است (۲۸-۲۷).

بنابراین با توجه به روند افزایشی مرگ ناشی از سرطان پروستات در ایران و بالا بودن مرگ در مردان مسن و در نظر داشتن روند پیر شدن جمعیت ایران (۲۹)، ارایه‌ی یک برنامه‌ی غربال‌گری برای مردان دارای عوامل خطر یکی از راه‌های پیشگیری از پیشرفت سرطان پروستات و کاهش مرگ و میر از این سرطان خواهد بود.

انجام مطالعات به منظور بررسی علل ایجاد کننده‌ی این سرطان در کشور ضروری به نظر می‌رسد. از طرفی، با توجه به برخی نتایج متفاوت برای تأثیر آزمایش‌های مختلف غربال‌گری برای مرگ ناشی از سرطان پروستات، در ایران نیاز به انجام یک مطالعه‌ی جامع در زمینه‌ی اثربخشی تشخیص سریع بر کاهش و روند مرگ ناشی از سرطان پروستات احساس می‌شود.

References

1. Zahir ST, Nazemian MR, Zand S, Zare S. Survival of patients with prostate cancer in

Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(2): 883-6.

2. Jemal A, Manager S, Epidemiologist JX, Ward E, President V. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2010; 60(5): 277-300.
3. Jemal A, Center MM, de Santis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(8): 1893-907.
4. Khakpour GH, Noorbala H, Eskandari A, Hoseinkhani A. Invasive and advanced prostate cancer in men below 45 years: Report of two cases. Kowsar Medical Journal 2000; 7(1): 12. [In Persian].
5. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. J Urol 1990; 143(4): 742-6.
6. Haghighi F, Habibi A, Tavakoli MR. Epidemiologic retrospective study of neoplasms of prostate gland in Birjand (South Khorasan province). J Birjand Univ Med Sci 2005; 12(1-2): 67-73. [In Persian].
7. Tanagho E, McAninch J. Smith's general urology. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2007.
8. Baade PD, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. Mol Nutr Food Res 2009; 53(2): 171-84.
9. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer 2010; 46(17): 3040-52.
10. Kvale R, Moller B, Angelsen A, Dahl O, Fossa SD, Halvorsen OJ, et al. Regional trends in prostate cancer incidence, treatment with curative intent and mortality in Norway 1980-2007. Cancer Epidemiol 2010; 34(4): 359-67.
11. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 2000; 85(1): 60-7.
12. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc; 2003.
13. Askari F, Kardoust Parizi M, Rashidkhani B. Dietary patterns and prostate cancer: A case-control study. Iran J Nutr Sci Food Technol 2013; 8(3): 17-25. [In Persian].
14. Mousavi SM. Toward prostate cancer early detection in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2009; 10(3): 413-8.
15. Naghavi M. Portrait of deaths in 23 provinces in 2003. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2005. [In Persian].
16. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009; 20(3556): 63.
17. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324(17): 1156-61.
18. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh urology. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in aging--United States and worldwide. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(6): 101-4, 106.
20. Lunenfeld B. The ageing male: demographics and challenges. World J Urol 2002; 20(1): 11-6.
21. Khosravi A, Aghamohamadi S, Kazemi E, Pour Malek F, Shariati M. Mortality profile in Iran (29 provinces) over the years 2006 to 2010. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2013. [In Persian].
22. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127(12): 2893-917.
24. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology 2003; 62(6 Suppl 1): 3-12.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59(4): 225-49.
26. Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F, et al. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. Int J Cancer 2008; 123(2): 421-9.
27. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. Urology 2001; 58(3): 417-24.
28. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. J Natl Cancer Inst 2009; 101(19): 1325-9.
29. Mirzaei M, Shams M. Elderly population in the censuses of 2006. Salmand Iran J Ageing 2007; 2(5): 326-32. [In Persian].

Epidemiology and Trends of Mortality from prostate cancer in Iran

Hosein Rafiemanesh¹, Mostafa Enayatrad², Hamid Salehiniya MSc³

Original Article

Abstract

Background: Prostate cancer is the second leading cause of death in men and the eighth cause of cancer death in the world. According to state of the disease in Iranian men, it is necessary to understand the epidemiology and trends of deaths from this cancer. This study aimed to investigate the epidemiology of prostate cancer trends of mortality from it in Iran.

Methods: In this cross-sectional study, published data were used to relate to the face of death in the Iran. The data of prostate cancer mortality during 2005-2010 were extracted and trends of mortality of this cancer were demonstrated in the Iran.

Findings: The death rate from prostate cancer had increased from 2.67 per hundred thousand people in 2005 to 3.24 in 2010. The mortality rates of prostate cancer increased with increasing in age in all the years of the study.

Conclusion: Death from prostate cancer in Iran, like other countries in the world, occurs in older men and the mortality rate increases with increasing in age. Trends of mortality from prostate cancer are increasing; changes in recent years are consistent with studies in other Asian countries. Due to the aging of the Iranian population, developing one screening program for men is the way for prevention of prostate cancer progression and reducing mortality of this cancer.

Keywords: Prostate, Mortality, Epidemiology, Iran

Citation: Rafiemanesh H, Enayatrad M, Salehiniya H. **Epidemiology and Trends of Mortality from prostate cancer in Iran.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 515-21

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

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

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

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

TERRA و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن

سپیده دشتی^۱، دکتر مجید خیراللهی^۲

مقاله مروری

چکیده

تلومرها، انتهای فیزیکی کروموزوم‌های خطی را تشکیل می‌دهند و عملکرد آن‌ها به منظور نگهداری پایداری کروموزومی ضروری می‌باشد. در صورت از دست رفتن عملکرد تلومرها، ظرفیت همانندسازی سلولی کاهش می‌یابد و در نهایت، منجر به پیری سلولی و بیماری‌های مرتبط با نقص در احیای اندام و بازسازی بافت (سندرم‌های تلومر) می‌گردد. از سوی دیگر، سرطان‌ها نیز می‌توانند در نتیجه‌ی ناپایداری‌های ژنومی ناشی از اختلال در عملکرد تلومر ایجاد شوند. تاکنون دو نوع مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM یا Telomere maintenance mechanism) شناسایی شده‌اند که شامل تلومراز و (Alternative lengthening of telomeres) ALT می‌باشد. در نتوپلازهای، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM) می‌توانند به پیش‌بینی بیماری کمک نمایند و احتمال می‌رود در آینده باعث درمان مستقیم شوند. در طی مطالعات اخیر، مشخص شد که تلومرهای یوکاریوتی رونویسی می‌شوند و به رونوشت آن‌ها TERRA (Telomeric repeat-containing RNA) می‌گویند. به طور کلی، افزایش میزان رونویسی از TERRA با کوتاه شدن طول تلومر مرتبط می‌باشد و در عملکرد تلومر تأثیرگذار است. در این مقاله، به طور خلاصه اصول کلی بیماری‌های مرتبط با اختلال در عملکرد تلومر بررسی شده است. به علاوه، در مورد ارتباطات شناخته شده بین رونوشت تلومر (TERRA) و بیماری‌ها بحث شده است. در نهایت، پتانسیل TERRA در رویکردهای درمانی بیماری‌های مرتبط با نقص در عملکرد تلومر مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: تلومر، Telomeric repeat-containing RNA، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر، ناپایداری ژنومی، سندرم‌های تلومر، سرطان

ارجاع: دشتی سپیده، خیراللهی مجید. TERRA و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۵۳۵-۵۲۲

تلومر

رشته‌ای به طول هزاران جفت باز را می‌سازند (۳). DNA دو رشته‌ای تلومر در انتها به صورت توالی DNA تک رشته‌ای می‌باشد که در مقیاس و سطح سلولی برای پایداری ژنوم ضروری است و در سطح ارگانیسمی، به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌نماید و احتمال می‌رود در فرایند پیری سلولی مشارکت داشته باشد (۴، ۱).

تلومرها وظایف متعددی بر عهده دارند و در تنظیم طول عمر سلول‌ها به ایفای نقش می‌پردازند

تلومرها شامل تکرارهای کوتاه پشت سر هم DNA به همراه مجموعه‌ی بزرگی از پروتئین‌های متصل شونده به آن می‌باشند و انتهای فیزیکی کروموزوم‌های خطی را تشکیل می‌دهند (۱). در اغلب یوکاریوت‌ها، از تکرارهای پشت سر هم توالی‌های کوتاه غنی از نوکلئوتید گوانین تشکیل شده‌اند (۲). در مهره‌داران، به صورت توالی‌های تکراری ۶ نوکلئوتیدی ۳'-TTAGGG-۵' می‌باشند که در مجموع، DNA دو

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خیراللهی

امکان ادامه‌ی تقسیمات سلولی خود را می‌دهد و این موضوع باعث نامیرایی سلولی می‌شود (۱۴-۱۵). چنانچه تلومرها نتوانند عملکرد محافظتی خود را اعمال نمایند، دچار اختلال شده‌اند. یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی این اختلال، نارسایی همانندسازی انتهای کروموزوم می‌باشد، که منجر به کوتاه شدن تلومرها می‌شود. رسیدن تلومرها به طول بحرانی، منجر به پیری رپلیکاتیو یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی می‌شود (۱۶-۱۷).

TERRA

تلومرها برای مدتی طولانی به دلیل وجود نشانه‌های هتروکروماتینی از قبیل تری متیلاسیون لیزین ۹ در هیستون H³، تری متیلاسیون لیزین ۲۰ در هیستون H⁴، هیپوسیتیلایسیون هیستون‌ها، حضور HP¹ (Heterochromatin protein 1) و هایپرمتیلاسیون سیتوزین در جزایر (Cytosine-phospho-guanine) CpG موجود در نواحی زیر تلومری، به عنوان نواحی هتروکروماتینی تلقی می‌شدند (۱۸-۱۹). همچنین ژن‌های نزدیک به ناحیه‌ی تلومری از نظر رونویسی خاموش می‌شوند و در مورد آن‌ها پدیده‌ی اثر مکانی مشاهده می‌شود (۲۰). از این رو، به دلیل حضور نشانه‌های هتروکروماتینی و کمبود ژن در ناحیه‌ی تلومر، تا مدت‌ها تصور بر آن بود که تلومرها از نظر رونویسی خاموش می‌باشند.

در طی مطالعات اخیر، مشخص شد که با وجود ساختار هتروکروماتینی تلومر، تلومرهای پستانداران رونویسی می‌شوند و به رونوشت آن‌ها TERRA (Telomeric repeat-containing RNA) می‌گویند (۲۱-۲۳). در واقع، TERRA یک RNA غیر کد

(۵). تلومرها در داخل سلول متشکل از DNA تلومری و پروتئین‌های مرتبط با آن می‌باشند که قادرند به تلومر اتصال یابند. به نظر می‌رسد حدود ۲۱۰ پروتئین با تلومر برهم‌کنش داشته باشند و بر عملکرد آن مؤثر باشند (۶).

به همراه چندین پروتئین مرتبط با تلومر، از انتهای کروموزوم‌ها در برابر فعالیت‌های ترمیمی ناخواسته شامل Non-homologous end joining و Homologous recombination حفاظت می‌نمایند (۷). افزون بر این، باعث ایجاد یک وضعیت هتروکروماتیک در انتهای کروموزوم‌ها می‌شوند و این وضعیت، ناشی از حضور لیزین‌های تری متیله در موقعیت لیزین نهم هیستون H³ (H³K⁹) و موقعیت لیزین بیستم هیستون H⁴ (H⁴K²⁰)، هایپوسیتیلایسیون هیستون‌ها، تجمع چندین ایزوفرم از Heterochromatin protein 1 و هایپرمتیلاسیون سیتوزین در جزایر CpG موجود در ناحیه‌ی زیر تلومر می‌باشد (۸-۹).

وضعیت هتروکروماتینی تلومرها می‌تواند در مکان‌یابی کروموزوم‌ها، حرکت آن‌ها در داخل هسته و تنظیم تلومراز دخیل باشد. به علاوه، وضعیت کروماتینی ناهنجار در تلومرها می‌تواند منجر به از دست رفتن اتفاقی و شدید توالی تلومر گردد و این امر، نشان دهنده‌ی نقش حیاتی ساختار تلومر در همانندسازی آن می‌باشد (۱۰-۱۱). تلومرها به دلیل بروز فرایندهای نوکلئولیتیکی در انتهای کروموزوم‌ها و نیز مشکلات همانندسازی انتهای کروموزوم‌ها، از انتهای خود شروع به کوتاه شدن می‌کنند (۱۲-۱۳). در مقابل، اگر بنا به هر دلیلی DNA تلومری در انتهای کروموزوم باقی بماند، به سلول‌های یوکاریوتی

رونویسی از TERRA

تجمع هسته‌ای TERRA و غنی بودن نواحی تلومری از آن، نشانگر آن است که رونوشت TERRA ترجمه نمی‌شود. رونویسی از روی TERRA در اغلب و یا در تمام انتهاهای کروموزومی انجام می‌شود و این فرایند با عوامل نظارت RNA (RNA surveillance factors) تنظیم می‌شود. این رونویسی در پاسخ به تغییر طول تلومر انجام می‌پذیرد (۱). TERRA از نواحی زیر تلومری تا انتهای کروموزوم رونویسی می‌شود و جهت رونویسی در آن از سمت سانترومر به سمت تلومر می‌باشد (۲۱-۲۳). پژوهش‌های مختلف حاکی از حضور یک ناحیه‌ی تکراری حفاظت شده در بسیاری از نواحی زیر تلومری در جهت سانترومر به تلومر می‌باشد. این نواحی تکراری شامل یک عنصر تکراری ۶۱ جفت بازی است که به دنبال آن دو عنصر تکراری ۲۹ جفت بازی و ۳۷ جفت بازی قرار گرفته‌اند (تکرارهای ۲۹-۳۷-۶۱). تکرارهای ۲۹ و ۳۷ جفت بازی، جزایری غنی از دی‌نوکلئوتیدهای CpG را تشکیل می‌هند. برخی از این جزایر CpG با توالی‌های پروموتور RNA پلیمراز II بسیاری از پستانداران مرتبط می‌باشند.

بر اساس آنالیزهای این سیلیکو و هیبریداسیون درجا، حداقل ۲۰ انتهای کروموزومی با تکرارهای ۳۷-۲۹-۶۱ در انسان یافت شده است. به نظر می‌رسد نقطه‌ی آغاز رونویسی از TERRA در همین ناحیه واقع شده است (۲۹). عناصر تکراری ۳۷-۲۹-۶۱ که در بالادست نقطه‌ی آغاز رونویسی TERRA قرار دارند، می‌توانند باعث تحریک رونویسی از یک ژن گزارشگر شوند و همین امر، نشان دهنده‌ی این است که این عناصر تکراری زیر تلومری، پروموتورهای

کننده‌ی طول می‌باشد که در پستانداران و قارچ‌ها شناسایی شده است و تمام اجزای هتروکروماتین تلومری را تشکیل می‌دهد (۲۲). البته گزارش‌های ابتدایی‌تر از وجود رونویسی تلومر در تریپانوزوم، پرندگان و دובالان خبر داده است (۲۴-۲۶). بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که RNA تلومری بسیار حفاظت شده است و نه تنها در انسان، بلکه در تعدادی از یوکاریوت‌ها از جمله پستانداران، گیاهان، پرندگان، ماهی‌ها و مخمر یافت می‌شود (۲۸-۲۷، ۲۴، ۲۱).

TERRA متشکل از تکرارهای UUAGGG

موجود در ناحیه‌ی تلومری است، اما بخشی از DNA زیر تلومری را نیز که رونویسی شده است، در بر می‌گیرد. احتمال می‌رود پروموتورهای TERRA در ناحیه‌ی زیر تلومری واقع شده باشند و به نظر می‌رسد از یک کیلوباز در بالادست توالی تلومری فراتر نمی‌روند. آنالیزهای این سیلیکو در مورد این عناصر پروموتوری پیش‌گویی می‌کند که نیمی از نواحی زیر تلومری ممکن است از نظر رونویسی فعال باشند و TERRA اختصاصی کروموزوم را بیان نمایند (۲۹). TERRA از نظر طول، هتروژن است و در پستانداران می‌تواند بین ۱۰۰ تا بالای ۹۰۰۰ جفت باز را شامل شود (۲۲-۲۱). در ساکارومایسز سرویزیه نیز هتروژن است و به طور میانگین ۳۸۰ جفت باز طول دارد (۲۳-۲۲). در مطالعه‌ای مشخص شد که طول تکرارهای تلومری TERRA (تکرارهای UUAGGG) تنها حدود ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشد (۳۰). این مطالعه نشان می‌دهد که بخش اعظم توالی TERRA از نواحی زیر تلومری هر کروموزوم مجزا منشأ می‌گیرد.

TERRA های فاقد دم پلی آدنیله، در ناحیه‌ی تلومر و زیر تلومر متصل به کروماتین هستند و بقیه در نوکلئوپلاسم حضور دارند (۲۲). دلیل این توزیع متفاوت نامشخص است و شاید مربوط به وجود سیگنال‌های مکان‌یابی متفاوت در انتهای پلی آدنیله و فاقد دم پلی آدنین باشد.

انتهای ۵' TERRA های مشتق شده از کروموزوم های مختلف مخمر ساکارومایسز سرویزیه هموژنوس است. در حالی که انتهای ۳'، هتروژنوس می‌باشد. شاید بتوان چنین نتیجه‌گیری نمود که نقطه‌ی شروع رونویسی در تمام کروموزوم‌ها یکسان است، اما نقطه‌ی پایان رونویسی از TERRA در مورد کروموزوم‌های مختلف متفاوت می‌باشد. به عبارت دیگر، انتهای ۳' TERRA به صورت‌های متفاوتی پردازش می‌شود (۲۲-۲۳).

عملکرد TERRA

از آن جا که TERRA در سال‌های اخیر کشف شده است، پژوهش‌های اندکی در این زمینه صورت گرفته و گزارش‌های محدودی از عملکرد TERRA در دسترس است. به همین دلیل، عملکرد و اثرات TERRA هنوز به طور کامل شناسایی نشده است.

در سلول‌های توموری تلومراز مثبت، مقدار TERRA بسیار اندک است. در حالی که سطح بیان TERRA در سلول‌های سوماتیک طبیعی و سلول‌های توموری که از مکانیسم ALT-TMM (Alternative lengthening of telomeres-Telomere maintenance mechanism) استفاده می‌کنند، بالا است. عملکرد مهاری TERRA بر تلومراز از طریق برهم‌کش مولکول‌های سنتتیک TERRA و آنزیم

TERRA را تشکیل می‌دهند. به علاوه، تکرارهای ۳۷-۲۹-۶۱ به شدت توسط DNMT۱ و DNMT۳b متیله می‌شوند (۲۹).

در طی برخی مطالعات، پژوهشگران به طور همزمان بیان دو ژن DNMT۱ و DNMT۳b را سرکوب و مشاهده نمودند که هیپومتیلاسیون پروموتور TERRA باعث افزایش سطح بیان TERRA می‌شود (۳۱). این موضوع نشانگر آن است که DNMT۳b و DNMT۱، اثر سرکوبگری خود را به طور مستقیم بر عناصر پروموتور اعمال می‌نمایند.

سنتز TERRA در پستانداران و مخمر توسط RNA پلیمراز II انجام می‌گیرد. البته، در سلول‌های پستانداران، تیمار با اکتینومایسین D که تمام پلیمرازها را مهار می‌کند، در مقایسه با مهار اختصاصی RNA پلیمراز II با آلفا-آمانیتین، باعث کاهش سریع‌تر سطح TERRA می‌شود. این امر، نشانگر امکان مشارکت سایر RNA پلیمرازها (RNA پلیمراز I و RNA پلیمراز III) در سنتز TERRA می‌باشد (۲۲، ۳۲). تمام TERRA های انسانی و اکثر TERRA های مخمر در سر ۵'، واجد ۷-متیل گوانوزین به عنوان کلاهک می‌باشند (۲۲-۲۱). در حالی که درصد کمی از TERRA های انسانی (حدود ۷ درصد) و تمام TERRA های مخمر در سر ۳'، پلی آدنیله هستند (۲۳-۲۱). وجود کلاهک و دم پلی آدنین در پایداری رونوشت TERRA نقش به‌سزایی بازی می‌کند. جالب به نظر می‌رسد که تنها رونوشت‌هایی از TERRA که فاقد دم پلی آدنین هستند، با کروماتین مرتبط می‌باشند (۳۰).

به طور کلی، تمام TERRA های پلی آدنیله، در نوکلئوپلاسم حضور دارند. در حالی که ۵۰ درصد از

احتمال می‌رود سطح بیان TERRA در طی تکوین تنظیم شود و منجر به طرح این فرضیه می‌شود که TERRA نقشی در طی تکوین و معاملات کروموزومی که در طی تمایز سلولی رخ می‌دهد، بازی می‌کند (۳۴-۳۵، ۲۷). به علاوه، TERRA در سلول‌های بنیادی جنینی تمایز نیافته نیز وجود دارد. در مردان با کروموزوم‌های X و Y و در زنان با هر دو کروموزوم X همراهی دارد. این موضوع در طی تمایز دستخوش تغییر می‌شود و تنها کروموزوم X غیر فعال در زنان و کروموزوم Y در مردان با TERRA اتصال دارند (۳۴). شباهت دیگر TERRA و Xist در این است که هر دو توسط فرایند تجزیه‌ی RNA ناشی از جهش بی‌معنی (NMD یا Nonsense-mediated mRNA decay) کنترل می‌شوند (۳۶-۳۷).

حضور TERRA در پدیده‌ی برنامه‌ریزی مجدد نیز مشهود است. پژوهشگران در طی آزمایش‌هایی، فیبروبلاست‌های تمایز یافته را جهت القای خاصیت پرتوانی و تبدیل آن‌ها به سلول‌های بنیادی پرتوان با عوامل دخیل در برنامه‌ریزی مجدد شامل Sox2، Klf4، c-myc و Oct3/4 تیمار نمودند و افزایش سطح TERRA را در این سلول‌ها نشان دادند (۳۲، ۳۵).

در حال حاضر علت این افزایش در سطح بیان TERRA ناشناخته است. تصور می‌شود که عوامل دخیل در برنامه‌ریزی مجدد می‌توانند به عنوان تنظیم کننده‌ی رونویسی عمل نمایند یا ممکن است چندین فرایند دیگر در طی تمایز و برنامه‌ریزی مجدد، باعث افزایش سطح بیان TERRA شده باشد.

تلومراز در In-vitro به اثبات رسید. در مطالعه‌ای نشان داده شد که TERRA به زیر واحد آنزیمی TERT متصل می‌شود و به عنوان یک لیگاند طبیعی و مهار کننده‌ی تلومراز انسانی عمل می‌نماید (۳۳). اگر چه هنوز به طور دقیق، نحوه‌ی برهم‌کنش آن‌ها با هم مشخص نیست؛ اما در پژوهش‌های اخیر، سه مدل برای آن پیشنهاد شده است. مدل اول بیان می‌کند که TERRA با اتصال به مجموعه‌ی مولکول تلومراز متصل به بخش پروکسیمال تلومر، مانع از دسترسی تلومراز به تلومر می‌گردد. مدل دوم حاکی از اتصال TERRA به هتروکروماتین تلومری و ممانعت از احتمال دسترسی تلومراز به انتهای ۳' تلومر می‌باشد. در مدل سوم TERRA به تلومراز متصل شده و در نتیجه مانع از اتصال تلومراز به کروماتین تلومری می‌گردد.

به علاوه، RNAهای غیر کد کننده‌ی بزرگ با به خدمت گرفتن مجموعه‌های بازسازی کروماتین، قادر به متأثر نمودن وضعیت هتروکروماتینی می‌باشند. یکی از مثال‌های آن Xist است که جهت غیر فعال‌سازی کروموزوم X در طی رویان‌زایی در زنان ضروری می‌باشد. شباهت بین Xist و TERRA، پیشنهاد دهنده‌ی وجود نقش احتمالی TERRA در حفاظت از وضعیت هتروکروماتینی انتهای کروموزوم می‌باشد.

حضور TERRA در ناحیه‌ی دیستال تلومر کروموزوم X غیر فعال شده در رویان مؤنث موش نیز گزارش شده است. به نظر می‌رسد که تجمع TERRA در این بخش به طور مستقیم به Xist مرتبط نبود؛ چرا که تجمع TERRA به بیان Xist بستگی ندارد (۳۴).

سیکل سلولی و TERRA

TERRA در سلول‌های انسانی در طی چرخه‌ی سلولی تنظیم می‌شود و در مرحله‌ی G_1 از چرخه‌ی سلولی بالاترین سطح خود را دارا است و میزان آن در ادامه‌ی چرخه‌ی سلولی تا ورود به مرحله‌ی S کاهش می‌یابد و در اواخر S و مرحله‌ی G_2 به کمترین سطح خود می‌رسد (۳۰). همچنان که سلول‌ها تقسیم میتوز را کامل می‌کنند، دوباره سطوح TERRA به تدریج افزایش می‌یابد و سلول‌های دختری جدید وارد مرحله‌ی G_1 می‌شوند. به طور کلی، TERRA در اواخر مرحله‌ی S و اوایل مرحله‌ی G_2 از چرخه‌ی سلولی کمترین مقدار را دارد. چون تلومرها در این مرحله در حال همانندسازی هستند و تلومراز، انتهای کروموزوم را توسعه می‌دهد. در این مدل، TERRA، سرکوبگر تلومراز در خارج از مرحله‌ی S می‌باشد (۲۳).

سرطان و تلومرها

پتانسیل اختلال در عملکرد تلومرها جهت آغاز تکوین سرطان به وسیله‌ی عملکرد $p53$ و $p16$ مهار می‌شود (۳۸-۴۰). سلول‌های توموری می‌بایست بر این مکانیسم سرکوب‌گر غلبه کنند. بنابراین، سلول‌های توموری از تلومرهای خود حفاظت و نگهداری می‌نمایند. در غیر این صورت، تکثیر سریع و بی‌برنامه‌ی سلول‌های توموری، می‌تواند منجر به کوتاهی کروموزوم و به دنبال آن، از دست رفتن اطلاعات ژنتیکی شود. جهت جلوگیری از این پدیده، سلول‌های توموری می‌بایست یک مکانیسم نگه‌دارنده‌ی طول تلومر را در خود ایجاد نمایند.

مکانیسم‌های نگه‌دارنده‌ی طول تلومر

تا کنون دو نوع مکانیسم نگه‌دارنده‌ی طول تلومر شناسایی شده‌اند که شامل تلومراز و مکانیسم نگه‌دارنده‌ی طول تلومر جایگزین مبتنی بر نوترکیبی همولوگ می‌باشند. حدود ۸۵-۸۰ درصد از سلول‌های توموری از عملکرد تلومراز بهره می‌گیرند (۴۲-۴۱). تلومراز یک مجموعه‌ی ریونوکلوپروتئینی است که به عنوان یک رونوشت بردار معکوس، فعالیت می‌نماید و تکرارهای TTAGGG را به انتهای کروموزوم اضافه می‌کند (۴۳). بخش کاتالیتیک این آنزیم TERT نام دارد و به صورت دایمر می‌باشد. همچنین جهت سنتز تکرارهای تلومری، از یک الگوی RNA در درون خود بهره می‌برد که TR یا TERC نام دارد (۱۳-۱۲) و تکرارهای TTAGGG را به انتهای ۳' مولکول‌های DNA خطی اضافه می‌نماید (۴۴). سپس رشته‌ی مکمل آن توسط آنزیم DNA پلیمرز سنتز می‌شود (۴۵).

در انسان، تلومراز در بیشتر بافت‌ها فقط در طی هفته‌ی اول جنین‌زایی بیان می‌شود (۴۶). چنین به نظر می‌رسد که سرکوب تلومراز در سلول‌های سوماتیک، یک عملکرد سرکوبگری توموری قوی می‌باشد و کوتاه شدن تلومرها در تعداد زیادی از سلول‌ها در طی همانندسازی و تقسیم سلولی، می‌تواند باعث القای پیری سلولی شود. در اکثر سرطان‌ها، سلول‌ها شروع به بیان مجدد تلومراز می‌نمایند و در واقع، سد رشد را از سر راه خود بر می‌دارند.

از سوی دیگر، در حداقل ۱۵ درصد از تومورها و رده‌های سلولی نامیرا، تلومراز بیان نمی‌شود و این سلول‌ها از مکانیسم‌های مستقل از تلومراز موسوم به

انتخابی بر اساس تشخیص نوع TMM متفاوت خواهد بود.

TERRA و سرطان

طبق مطالعات انجام گرفته، سطح TERRA در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی متفاوت است و نوع مکانیسم طول‌سازی تلومر مورد استفاده نیز بر میزان بیان TERRA در سلول تأثیر می‌گذارد (۵۴). سطح TERRA در سلول‌های ALT مثبت که از ترمیم مستقیم نوترکیبی همولوگ برای طول‌سازی تلومر استفاده می‌کنند، نسبت به سلول‌های تلومراز مثبت، به طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۵۴). اگر چه، هنوز مشخص نشده است که آیا رونویسی افزایش یافته‌ی TERRA برای تکثیر بهینه‌ی تلومر توسط ALT مورد نیاز است یا خیر؛ یکی از احتمالات ممکن این است که بیان TERRA در سلول‌های سرطانی تلومراز مثبت، به طور فعالی سرکوب می‌شود تا از طریق کاهش فراوانی رونویسی از تلومر، تمامیت ساختاری تلومر تضمین شود و به دنبال آن، ظرفیت تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که در چنین سرطان‌هایی، افزایش سطح TERRA، می‌تواند باعث القای کاهش طول تلومر و در نهایت مرگ سلول‌های سرطانی شود.

ارزیابی بیان ژن TERRA، سنجشی به نسبت نوین جهت تعیین نوع مکانیسم نگه‌دارنده‌ی طول تلومر است و نوع تومور را بر اساس فعال‌سازی آنزیم تلومراز (Tel-TMM) یا به کارگیری مکانیسم نوترکیبی همولوگ (ALT-TMM) مشخص می‌نماید (۵۳). گرچه آنالیز TERRA ابتدا برای تشخیص

مکانیسم نگه‌دارنده‌ی طول تلومر جایگزین (ALT) استفاده می‌نمایند (۴۸-۴۷). در رده‌های سلول‌هایی که از مکانیسم ALT استفاده می‌کنند، طول تلومر با استفاده از فرایند نوترکیبی همولوگ حفظ می‌شود (۴۹-۵۰). چنین سلول‌هایی واجد دو ویژگی متمایز کننده می‌باشند. این سلول‌ها دارای آرایه‌های تلومری بسیار طولی و ناهمگون از نظر اندازه هستند (۴۸) و واجد ساختارهای مولتی پروتئینی جدیدی می‌باشند که APBs (ALT-associated PML nuclear bodies) نامیده می‌شوند و در آن، پروتئین‌های تلومری و DNA در PML nuclear body متمرکز شده‌اند (۵۰-۵۱).

در نوپلازی‌ها، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM) می‌توانند به پیش‌بینی بیماری کمک نمایند و شاید در آینده باعث درمان مستقیم شوند. بر اساس این دو نوع مکانیسم نگهداری طول تلومر، ۴ گروه توموری در انسان تعریف می‌شود (۵۲). تومورهایی که فقط از تلومراز به عنوان TMM بهره می‌برند (Tel-TMM)، تومورهایی که فقط از ALT استفاده می‌کنند (ALT-TMM)، تومورهایی که از هیچ کدام از این سیستم‌های نگه‌دارنده‌ی طول تلومر استفاده نمی‌کنند (Non-determined telomere maintenance mechanism یا NDTMM) و تومورهایی که از هر دو سیستم ALT و تلومراز استفاده می‌نمایند (Tel/ALT-TMM).

بر اساس این گروه‌بندی چهارگانه، می‌توان نوع تومور را تشخیص داد (۵۳). از آن جایی که هر روزه مهار کننده‌های TMM گسترش می‌یابند، انکولوژیست‌ها نیاز خواهند داشت که نوع TMM توسط پاتولوژیست‌ها تعیین شود و نوع درمان

کوتاه شدن تلومر همراه هستند و ناشی از ناتوانی تلومراز در نگهداری طول تلومر می‌باشند (۶۱-۶۲). یکی از اختلالات به شدت مرتبط با کوتاه شدن طول تلومر، DC (Dyskeratosis congenita) می‌باشد که یک بیماری ژنتیکی نادر است و در آن مرگ و میر نوزادان، اغلب به علت اختلال در عملکرد مغز استخوان مرتبط با ناتوانی در نگهداری استخر سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد (۶۳). جهش‌های ژنتیکی در مرکز کمپلکس تلومراز (hTERT, hTR و Dyskerin)، $Tin2$ (Shelterin complex)، $Nop10$ ، $Nhp2$ و $TCAB1$ می‌تواند منجر به DC شود (۶۴، ۶۱). در حالی که hTERT، hTR و $Tin2$ به طور مستقیم در نگهداری طول تلومر دخیل هستند؛ $Nop10$ ، $Nhp2$ ، $Dyskerin$ و $TCAB1$ عملکردهای چندگانه‌ای را در بلوغ RNA بازی دارند و در پایداری hTR نیز ایفای نقش می‌کنند (۶۵، ۶۱). جهش در این ژن‌ها منجر به کوتاه شدن طول تلومر و پیدایش فنوتیپ‌های مرتبط با کوتاهی تلومر می‌شود (۶۶). برخی بیماری‌های شایع دیگر همراه با کوتاه شدن تلومر ها و ناشی از جهش در تلومراز شامل IPF (Idiopathic pulmonary fibrosis) و AA (Aplastic anemia) می‌باشد (۶۷، ۶۲، ۵۸). IPF، به وسیله‌ی زخم‌های ریوی پارانشیمال (Parenchymal lung scarring) مشخص می‌شود. در حالی که AA، ناشی از اختلال در مغز استخوان است. فرضیه‌ی اخیر در مورد سبب‌شناسی DC، IPF و AA بیان می‌دارد که هر سه بیماری در اثر کوتاه شدن تلومر به وقوع می‌پیوندند و حتی ناشی از جهش در ژن‌های یکسانی می‌باشند. شدت جهش‌های رخ داده تعیین کننده‌ی نوع بیماری است (۶۲). تظاهرات

Tel-TMM مطرح شد، اما ممکن است چشم‌اندازی برای تعیین وضعیت ALT-TMM را نیز فراهم نماید (۵۳).

انتظار می‌رود سلول‌های واجد DNA متیل ترانسفراز جهش یافته، سطوح بالایی از TERRA را بیان نمایند و نشان داده شده است که این سلول‌ها واجد هتروژنتی در طول تلومر می‌باشند و در آن‌ها میزان APB (که نشانه‌ی تومورهای با فعالیت ALT-TMM است) افزایش می‌یابد (۱۹). کاهش متیلاسیون و به دنبال آن افزایش رونوشت TERRA، باعث افزایش نوترکیبی می‌شود. غلظت‌های بالای رونوشت TERRA در تومورهایی با طول تلومر بلند که فاقد فعالیت تلومرازی هستند، مشاهده شده است (۵۵). بنابراین نتایج بررسی حاضر، بیانگر این موضوع است که افزایش سطح TERRA می‌تواند به عنوان نشانگری برای ALT-TMM محسوب شود (۵۳). همچنین، بررسی‌های قبلی حاکی از آن است که با افزایش گرید و وخیم‌تر شدن تومور، بیان TERRA کاهش می‌یابد (۵۶-۵۷).

سندرم‌های ناشی از کوتاهی طول تلومر

بر اساس شواهد موجود، تنظیم وضعیت تلومری نقشی بسیار برجسته‌تر از پیش‌بینی‌های گذشته در سبب‌شناسی بیماری ایفا می‌کند (۵۸). عملکرد تلومر اغلب به توسعه و پیشرفت سرطان ربط داده می‌شود (۵۹-۶۰). اگر چه، امروزه مشخص شده است که چگونگی عملکرد تلومرها در طیف گسترده‌ای از بیماری‌های مرتبط با نقص در احیای اندام و بازسازی بافت و نیز در بروز علائم مرتبط با پیری و سندرم‌های پروجریا نقش دارد (۵۸). بیماری‌های تلومر با

سلول‌های بنیادی و به دنبال آن تخریب بافت را به تأخیر بیاندازد یا از شدت آن بکاهد. پیشنهاد می‌شود که کاهش بیان TERRA از طریق خاموش‌سازی رونویسی ممکن است در سلول‌هایی که در آن‌ها نقص در تلومر به علت کوتاه شدن شدید تلومرها دیده می‌شود، به صورت بالقوه اثرات سودمندی را فراهم نماید. SIRT1 (داستیلاز وابسته به NAD از خانواده‌ی Sirtuin) و SIRT6 که هر دو ژن اورتولوگ Sir2 در مخمر می‌باشند، اولین کاندیداهایی هستند که می‌توانند به طور فعالی رونویسی از TERRA را سرکوب نمایند (۷۰). به علاوه، فعال کننده‌های Sirtuin به صورت تجاری موجود می‌باشد (۷۱).

مطابق یافته‌های اخیر، افزایش بیان SIRT1 برای تنظیم مناسب تلومر در کارسینومای سلولی کبدی ضروری می‌باشد (۷۱). SIRT6 عملکرد تلومر را نیز تنظیم می‌نماید و به طور مستقیم با کروماتین تلومری مرتبط است (۱۰). در غیاب SIRT6 ساختارهای نابجای تلومری تشکیل می‌شوند، کروماتین تلومری تغییر می‌کند و پیری سلولی اتفاق می‌افتد. روش دیگر برای غیر فعال‌سازی TERRA، استفاده از استراتژی RNAi می‌باشد؛ اگر چه، چنین رویکردهایی تا زمان انجام این مطالعه در آزمایش‌های کشت سلول موفق نبوده‌اند.

RNAi با اختصاصیت بالاتری به هدف متصل می‌شود، اما ممکن است منجر به مهار کوتاه شدن تلومر نشود؛ چرا که هنوز علت اصلی کوتاه شدن تلومر به درستی اثبات نشده است. داده‌های به دست آمده از مخمر و موش نشان می‌دهد که کاهش بیان TERRA به دلیل فعال‌سازی SIRT1 و SIRT6 یا Anti-sense

فوتویی بیماری‌های ناشی از جهش‌هایی که به شدت در عملکرد تلومر مداخله می‌کنند (همانند DC یا AA)، شاید در دوران کودکی بروز می‌کند. آل‌های موتانت با نفوذ کمتر، همانند آل‌های ایجاد کننده‌ی IPF، شاید در طی کوتاه شدن تلومرها به دلیل مشکلاتی که در پایان همانندسازی رخ می‌دهد، ایجاد می‌شوند و در سنین بالاتر بروز می‌نمایند. بروز فوتوپ‌های شدیدتر (DC و AA) و تظاهرات بالینی در سنین پایین‌تر، در زاده‌های بیماران مبتلا به IPF که تلومرهای کوتاه را به ارث می‌برند، تأییدی بر این فرضیه می‌باشد و در واقع در آن‌ها، پدیده‌ی Anticipation دیده می‌شود (۶۸، ۶۱، ۵۸).

TERRA و سندرم تلومرهای کوتاه

سندرم ICF (Immunodeficiency-centromeric region instability- facial anomalies) یک بیماری مغلوب اتوزوم نادر است و ناشی از جهش در DNA متیل ترانسفراز DNMT3B می‌باشد (۶۹). سلول‌های ICF با پل‌های آنافازی همراه هستند و ناپایداری ژنومی را افزایش می‌دهند. در پژوهش‌های اخیر نشان داده شده است که مبتلایان به سندرم ICF تلومرهای به شدت کوتاه شده دارند و رونویسی از TERRA در آن‌ها افزایش یافته است (۱۱). به احتمال زیاد، افزایش سطح TERRA در سلول‌های ICF پیامد کوتاهی تلومرها نمی‌باشد، اما ممکن است دلیل آن باشد. سطح TERRA در سایر بیماری‌های مرتبط با کوتاهی طول تلومر هنوز اندازه‌گیری نشده است. از آن جایی که کوتاه شدن تلومر مسئول بروز فوتوپ در بیماری‌های IPF، AA و DC می‌باشد، تلاش برای نگهداری طول تلومر ممکن است بتواند تخلیه‌ی

پژوهش در زمینه‌ی رفتار مولکولی سلول‌های سرطانی و پیشرفت حوزه‌ی پاتولوژی مولکولی و همچنین بررسی وضعیت بیان TERRA در سندرم‌های ناشی از کوتاهی تلومر، می‌تواند در پیش‌بینی زود هنگام تومورها و همچنین کند شدن روند پیری سلولی در سندرم‌های تلومر کوتاه و مدیریت بهبود یافته‌ی بیماری مؤثر واقع شود. تحقیقات بر روی TERRA، در ابتدای مسیر خود قرار دارد و اطلاعات کمی در زمینه‌ی عملکرد مولکولی آن در دسترس است. از این رو بررسی بیشتر و اعمال تغییرات در آن به منظور یافتن یک راهکار درمانی مناسب در بیماری‌های مرتبط با تلومر، مرکز توجه تحقیقات TERRA در آینده خواهد بود.

RNA، می‌تواند باعث افزایش طول تلومر در سندرم‌های تلومری از قبیل DC، IPF، AA و ICF گردد. از سویی، اجتناب از مهار کامل رونویسی TERRA ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که پیشنهاد شده است TERRA باعث تجمع زیر واحدهای Shelterin و POT1 (پروتئین‌های مرتبط با DNA تلومری) در تلومرها می‌شود و بنابراین از انتهای تلومرها محافظت می‌نماید (۷۲).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، افزایش میزان رونویسی از TERRA با کوتاه شدن طول تلومر مرتبط است و در عملکرد تلومر تاثیرگذار می‌باشد. از این رو به نظر می‌رسد

References

1. Luke B, Lingner J. TERRA: telomeric repeat-containing RNA. *EMBO J* 2009; 28(17): 2503-10.
2. McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomeres and their control. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 331-58.
3. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991; 350(6319): 569-73.
4. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mehdipour P. Alterations of telomere length in human brain tumors. *Med Oncol* 2011; 28(3): 864-70.
5. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345(6274): 458-60.
6. Dejjardin J, Kingston RE. Purification of proteins associated with specific genomic Loci. *Cell* 2009; 136(1): 175-86.
7. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annu Rev Genet* 2008; 42: 301-34.
8. Ottaviani A, Gilson E, Magdinier F. Telomeric position effect: from the yeast paradigm to human pathologies? *Biochimie* 2008; 90(1): 93-107.
9. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet* 2007; 8(4): 299-309.
10. Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature* 2008; 452(7186): 492-6.
11. Yehezkel S, Segev Y, Viegas-Pequignot E, Skorecki K, Selig S. Hypomethylation of subtelomeric regions in ICF syndrome is associated with abnormally short telomeres and enhanced transcription from telomeric regions. *Hum Mol Genet* 2008; 17(18): 2776-89.
12. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med* 2006; 12(10): 1133-8.
13. Cech TR. Beginning to understand the end of the chromosome. *Cell* 2004; 116(2): 273-9.
14. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279(5349): 349-52.
15. Zhang X, Mar V, Zhou W, Harrington L, Robinson MO. Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. *Genes Dev* 1999; 13(18): 2388-99.
16. Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol* 1992;

- 225(4): 951-60.
17. de Lange T, Shiue L, Myers RM, Cox DR, Naylor SL, Killery AM, et al. Structure and variability of human chromosome ends. *Mol Cell Biol* 1990; 10(2): 518-27.
 18. Garcia-Cao M, O'Sullivan R, Peters AH, Jenuwein T, Blasco MA. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. *Nat Genet* 2004; 36(1): 94-9.
 19. Gonzalo S, Jaco I, Fraga MF, Chen T, Li E, Esteller M, et al. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8(4): 416-24.
 20. Baur JA, Zou Y, Shay JW, Wright WE. Telomere position effect in human cells. *Science* 2001; 292(5524): 2075-7.
 21. Azzalin CM, Reichenbach P, Khoraiuli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science* 2007; 318(5851): 798-801.
 22. Feuerhahn S, Iglesias N, Panza A, Porro A, Lingner J. TERRA biogenesis, turnover and implications for function. *FEBS Lett* 2010; 584(17): 3812-8.
 23. Luke B, Panza A, Redon S, Iglesias N, Li Z, Lingner J. The Rat1p 5' to 3' exonuclease degrades telomeric repeat-containing RNA and promotes telomere elongation in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell* 2008; 32(4): 465-77.
 24. Solovei I, Gaginskaya ER, Macgregor HC. The arrangement and transcription of telomere DNA sequences at the ends of lampbrush chromosomes of birds. *Chromosome Res* 1994; 2(6): 460-70.
 25. Rudenko G, Van der Ploeg LH. Transcription of telomere repeats in protozoa. *EMBO J* 1989; 8(9): 2633-8.
 26. Morcillo G, Baretino D, Carmona MJ, Carretero MT, Diez JL. Telomeric DNA sequences differentially activated by heat shock in two *Chironomus* subspecies. *Chromosoma* 1988; 96(2): 139-44.
 27. Schoeftner S, Blasco MA. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. *Nat Cell Biol* 2008; 10(2): 228-36.
 28. Vrbsky J, Akimcheva S, Watson JM, Turner TL, Daxinger L, Vyskot B, et al. siRNA-mediated methylation of *Arabidopsis* telomeres. *PLoS Genet* 2010; 6(6): e1000986.
 29. Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, Khoraiuli L, Vitelli V, Chawla R, et al. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. *RNA* 2009; 15(12): 2186-94.
 30. Porro A, Feuerhahn S, Reichenbach P, Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways. *Mol Cell Biol* 2010; 30(20): 4808-17.
 31. Rhee I, Bachman KE, Park BH, Jair KW, Yen RW, Schuebel KE, et al. DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. *Nature* 2002; 416(6880): 552-6.
 32. Schoeftner S, Blasco MA. Chromatin regulation and non-coding RNAs at mammalian telomeres. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(2): 186-93.
 33. Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(17): 5797-806.
 34. Zhang LF, Ogawa Y, Ahn JY, Namekawa SH, Silva SS, Lee JT. Telomeric RNAs mark sex chromosomes in stem cells. *Genetics* 2009; 182(3): 685-98.
 35. Marion RM, Strati K, Li H, Tejera A, Schoeftner S, Ortega S, et al. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; 4(2): 141-54.
 36. Chawla R, Azzalin CM. The telomeric transcriptome and SMG proteins at the crossroads. *Cytogenet Genome Res* 2008; 122(3-4): 194-201.
 37. Ciaudo C, Bourdet A, Cohen-Tannoudji M, Dietz HC, Rougeulle C, Avner P. Nuclear mRNA degradation pathway(s) are implicated in Xist regulation and X chromosome inactivation. *PLoS Genet* 2006; 2(6): e94.
 38. Shay JW, Pereira-Smith OM, Wright WE. A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence. *Exp Cell Res* 1991; 196(1): 33-9.
 39. Smogorzewska A, de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. *EMBO J* 2002; 21(16): 4338-48.
 40. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999; 187(1): 112-26.
 41. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266(5193): 2011-5.
 42. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mohammadi-asl J, Mehdi-pour P. Telomerase activity in human brain tumors: astrocytoma and meningioma. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33(4): 569-74.
 43. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985; 43(2 Pt 1):

- 405-13.
44. Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12(3): 378-83.
 45. Cohen SB, Graham ME, Lovrecz GO, Bache N, Robinson PJ, Reddel RR. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science* 2007; 315(5820): 1850-3.
 46. Ulaner GA, Giudice LC. Developmental regulation of telomerase activity in human fetal tissues during gestation. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(9): 769-73.
 47. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, Dunham MA, Reddel RR. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines. *Nat Med* 1997; 3(11): 1271-4.
 48. Bryan TM, Englezou A, Gupta J, Bacchetti S, Reddel RR. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. *EMBO J* 1995; 14(17): 4240-8.
 49. Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, Reddel RR. Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nat Genet* 2000; 26(4): 447-50.
 50. Grobelyny JV, Kulp-McEliece M, Broccoli D. Effects of reconstitution of telomerase activity on telomere maintenance by the alternative lengthening of telomeres (ALT) pathway. *Hum Mol Genet* 2001; 10(18): 1953-61.
 51. Yeager TR, Neumann AA, Englezou A, Huschtscha LI, Noble JR, Reddel RR. Telomerase-negative immortalized human cells contain a novel type of promyelocytic leukemia (PML) body. *Cancer Res* 1999; 59(17): 4175-9.
 52. Hakin-Smith V, Jellinek DA, Levy D, Carroll T, Teo M, Timperley WR, et al. Alternative lengthening of telomeres and survival in patients with glioblastoma multiforme. *Lancet* 2003; 361(9360): 836-8.
 53. Hung NA, Hsia H, Royds JA, Slatter TL. Telomere maintenance mechanisms: prognostic and therapeutic implications for the pathologist and oncologist. *Open Journal of Pathology* 2013; 3(1): 10-20.
 54. Ng LJ, Copley JE, Pickett HA, Reddel RR, Suter CM. Telomerase activity is associated with an increase in DNA methylation at the proximal subtelomere and a reduction in telomeric transcription. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(4): 1152-9.
 55. Sampl S, Pramhas S, Stern C, Preusser M, Marosi C, Holzmann K. Expression of telomeres in astrocytoma WHO grade 2 to 4: TERRA level correlates with telomere length, telomerase activity, and advanced clinical grade. *Transl Oncol* 2012; 5(1): 56-65.
 56. Dashti S, Ashouri S, Kheirollahi M. Expression of TERRA in different grades of astrocytoma. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(317): 2333-42. [In Persian].
 57. Dashti S, Khorvash F, Salehi R, Mahzouni P, Koulivand L, Kheirollahi M. Expression of TERRA in human brain tumors. *Eur J Oncol* 2015. [In Press].
 58. Armanios M. Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 45-61.
 59. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31(1): 9-18.
 60. Blackburn EH. Walking the walk from genes through telomere maintenance to cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(4): 473-5.
 61. Mason PJ, Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. *Cancer Genet* 2011; 204(12): 635-45.
 62. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res* 2012; 730(1-2): 52-8.
 63. Walne AJ, Dokal I. Dyskeratosis Congenita: a historical perspective. *Mech Ageing Dev* 2008; 129(1-2): 48-59.
 64. Gu B, Bessler M, Mason PJ. Dyskerin, telomerase and the DNA damage response. *Cell Cycle* 2009; 8(1): 6-10.
 65. Kheirollahi M. Telomere, regulation and tumorigenesis. In: Mehdipour P, editor. *Telomere territory and cancer*. New York, NY: Springer; 2013. p. 55-98.
 66. Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. *Am J Hum Genet* 2009; 85(6): 823-32.
 67. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(3): 171-81.
 68. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(44): 15960-4.
 69. Ehrlich M. The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease. *Clin Immunol* 2003; 109(1): 17-28.
 70. Iglesias N, Redon S, Pfeiffer V, Dees M, Lingner J, Luke B. Subtelomeric repetitive elements determine TERRA regulation by Rap1/Rif and Rap1/Sir complexes in yeast. *EMBO Rep* 2011; 12(6): 587-93.

71. Colgin LM, Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9(1): 97-103.
72. Flynn RL, Centore RC, O'Sullivan RJ, Rai R,

Tse A, Songyang Z, et al. TERRA and hnRNPA1 orchestrate an RPA-to-POT1 switch on telomeric single-stranded DNA. *Nature* 2011; 471(7339): 532-6.

Telomeric Repeat-Containing RNA (TERRA) and Human Diseases

Sepideh Dashti¹, Majid Kheirollahi PhD²

Review Article

Abstract

Telomeres are the physical ends of linear chromosomes that maintain chromosomal stability. Loss of telomere function can lead to decrease in replication capacity, cellular senescence and progeria syndromes. In addition, cancer can be developed as a result of the genomic instability associated with telomere dysfunction. Till now, two types of telomere maintenance mechanism (TMM) have been known. The only two telomere maintenance mechanisms that have been described in mammalian cells are an enzymatic method that employs telomerase and recombination-based alternative lengthening of telomeres (ALT). In neoplasia, telomere maintenance mechanisms can be prognostic and may direct therapy in the future. Recently, a class of noncoding telomeric repeat-containing RNA (TERRA or TelRNA) transcripts has been transcribed from telomeres. Generally, increased TERRA transcription is associated with telomere shortening. In this review, we briefly evaluated the general principles behind telomere dysfunction. Moreover, the relationship between TERRA and disease has been described. Finally, TERRA potential in therapeutic approaches associated with defects in telomere function is studied.

Keywords: Telomere, Telomeric repeat-containing RNA (TERRA), Telomere maintenance mechanisms, Genomic instability, Telomere syndrome, Cancer

Citation: Dashti S, Kheirollahi M. **Telomeric Repeat-Containing RNA (TERRA) and Human Diseases.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 522-35

1- MSc Student, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
 - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
 - c. **Book:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
14. **Proof Reading:** A computer printout is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
 15. **Abbreviations and symbols:** Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
 16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
 17. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
 18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
 19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
 20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
 21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
 22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
 23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
 24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (<http://journals.mui.ac.ir/jims>) only. For more information you can contact with JIMS office via E-mail address (jims@med.mui.ac.ir).

INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.
This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications, Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: <http://journals.mui.ac.ir/jims>**
Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.
The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background, Methods, Results and Conclusion** followed by **3 to 5 Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age \pm standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References:** Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 33, No. 330, 2nd Week, June 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 31 37922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 31 36686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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