دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴x

هفته‌نامه

سال سی و چهارم/ شماره ۳۸۲/ هفته دوم تیر ۱۳۹۵

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly

Vol. 34, No. 382, 2nd Week, July 2016

مقاله‌های پژوهشی

ارتباط میان چاقی و اختلال رفلاکس معدی- مروی در بزرگسالان ایرانی ۴۹۶
فائزه دهقانی، آزاده رضایت، پروانه صانعی، عمار حسن‌زاده کشتلی، حامد دقاق‌زاده، احمد اسماعیل‌زاده، پیمان ادیبی

تأثیر پلی‌مورفیسم etmval66 ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده ۵۰۶
ابوالفضل شایان نوش آبادی، علیرضا صابری کاخکی، مهدی سهرابی، محمدعلی دولتی

بررسی شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با روش Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Multiplex RT-PCR) ۵۱۵
فرزاد عالی‌زاده مفرد، مهدی دریکوند، فرید دولتشاهی، پارسا محمد جعفری، صابر آقامحمدی

مقایسه‌ی نتایج و عوارض جراحی پیوند کلیه در دریافت کنندگان پیوند از جسد و اهدا کننده‌ی زنده: تجربه‌ی یک مرکز در ایران ۵۲۱
رضا مهدوی زفرقندی، مجتبی عاملی، حامد معصومی، رحیم تقوی، محمود توکلی، بهنام شکیبا، لیلا غلامی مهتاج

مقاله مروری

پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان ۵۲۶
معصومه فلاح، مسعود هوشمند، محمد فرهادی

Original Articles

The Association between Obesity and Gastroesophageal Reflex (GERD) in Iranian Adults 505
Faezeh Dehghani, Azadeh Rezayat, Parvaneh Saneei, Ammar Hassanzadeh-Keshteli, Hamed Daghaghzadeh, Ahmad Esmaillzadeh, Peyman Adibi

The Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) val66met Polymorphism on the Learning of Complex Motor Skill 514
Abolfazl Shayan-Nooshabadi, Alireza Saberi-Kakhki, Mehdi Sohrabi, Mohamad Ali Dowlati

Prevelance of BCR-ABL Gene Fusions in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction 520
Farzad Alizadeh-Mofrad, Mahdi Darikvand, Farid Dolatshahi, Parsa Mohammad-Jafari, Saber Agha-Mohammadi

Comparing the Outcome and Surgical Complications between Living and Cadaveric Renal Transplants: A Single Center Experience in Iran 525
Reza Mahdavi-Zafarghandi, Mojtaba Ameli, Hamed Masoumi, Rahim Taghavi, Mahmoud Tavakkoli, Behnam Shakiba, Leila Gholami-Mahtaj

Review Article

Presbycusis: From Current Knowledge to Future Treatment Prospects 535
Masoumeh Falah, Massoud Houshmand, Mohammad Farhadi

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۸۲)، هفته دوم تیرماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

امور نشر:

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

انتشارات فرزانگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۳۲۲۲۴۳۳۵-۰۳۱

دورنگار: ۳۲۲۲۴۳۸۲-۰۳۱

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
هفته نامه

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. *لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.* لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

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

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

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

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

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

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

نحوه ارایه مقاله

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود.

–تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

– در صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

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

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

– اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- 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.

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

- 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.

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

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

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، 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.

- هزینه انتشار:

محاسبه هزینه‌های دریافتی براساس جدول زیر می‌باشد:

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۱۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۲۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۲۰۰	۱۰۰

نکته: هر تصویر و نمودار معادل ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌گردد.

*** هزینه‌های ستون سوم صرفاً برای مقالاتی که هم نویسنده اول و هم نویسنده مسؤول هر دو وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IUMS) باشند، مشمول ۵۰٪ تخفیف خواهد بود.**

- ۵۰ درصد کل هزینه در ابتدا و بعد از دریافت ایمیل شروع فرآیند به عنوان (Processing fee) به منظور شروع داوری دریافت می‌گردد. این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود. فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله و پرداخت وجه فقط جهت فرآیند داوری می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌نماید. ۵۰ درصد هزینه باقیمانده در صورت پذیرش نهایی مقاله به عنوان Acceptance fee دریافت خواهد شد.

- نویسنده مسؤول می بایست وجه مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت بنام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای پرداخت از طریق بانک‌های ملت و شماره شبا ۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ به شماره شناسه ۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲ برای پرداخت از طریق سایر بانک‌ها واریز نماید. سپس اسکن فیش واریزی را فقط از طریق سایت به دفتر مجله ارسال نماید.

نکته: درج نام نویسنده مسؤول، شماره مقاله و عنوان هزینه پرداختی (هزینه فرایند داوری یا هزینه پذیرش نهایی) در اسکن فیش پرداختی الزامی است.

- در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی مقاله تا تصمیم گیری نهایی به ۲۵-۲۰ روز تقلیل خواهد یافت. در این حالت کل هزینه به اضافه ۴۰ درصد هزینه "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند داوری اخذ خواهد شد.

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.

- فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر 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 مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

ارتباط میان چاقی و اختلال رفلاکس معدی- مروی در بزرگسالان ایرانی..... ۴۹۶

فائزه دهقانی، آزاده رضایت، پروانه صانعی، عمار حسن‌زاده کشتلی، حامد دقاق‌زاده، احمد اسماعیل‌زاده، پیمان ادیبی

تأثیر پلی‌مورفیسم etmval66 ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده..... ۵۰۶

ابوالفضل شایان نوش‌آبادی، علیرضا صابری کاخکی، مهدی سهرابی، محمدعلی دولتی

بررسی شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با روش Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Multiplex RT-PCR)..... ۵۱۵

فرزاد عالی‌زاده مفرد، مهدی دریکوند، فرید دولتشاهی، پارسا محمد جعفری، صابر آقامحمدی

مقایسه‌ی نتایج و عوارض جراحی پیوند کلیه در دریافت کنندگان پیوند از جسد و اهدا کننده‌ی زنده: تجربه‌ی یک مرکز در ایران..... ۵۲۱

رضا مهدوی زفرقندی، مجتبی عاملی، حامد معصومی، رحیم تقوی، محمود توکلی، بهنام شکیبا، لیلا غلامی مهتاج

مقاله مروری

پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان..... ۵۲۶

معصومه فلاح، مسعود هوشمند، محمد فرهادی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۲/هفته‌ی دوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۲

ارتباط میان چاقی و اختلال رفلاکس معدی– مروی در بزرگسالان ایرانی

فائزه دهقانی[۱]، آزاده رضایت[۱]، پروانه صانعی[۲]، عمار حسن‌زاده کشتلی[۳]، حامد دقاق‌زاده[۴]، احمد اسماعیل‌زاده[۵]، پیمان ادیبی[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: چاقی، یکی از عوامل مرتبط با اختلال رفلاکس معدی- مروی می‌باشد. با این حال، یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده در رابطه با چاقی و رفلاکس، ضد و نقیض هستند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط میان چاقی با رفلاکس در گروه بزرگی از جمعیت بزرگسال ایرانی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی انجام شده روی ۴۴۵۷ بزرگسال، اطلاعات در مورد متغیرها با استفاده از پرسش‌نامه‌ی خود-اجرا به دست آمد. با استفاده از اندازه‌های تن‌سنجی برگرفته از این پرسش‌نامه، افراد بر اساس شاخص توده‌ی بدنی به سه دسته افراد با وزن طبیعی، افراد با اضافه وزن و افراد چاق و بر اساس اندازه‌ی دور کمر به سه دسته افراد با دور کمر طبیعی، افراد دارای اضافه وزن شکمی و افراد با چاقی شکمی طبقه‌بندی شدند. شیوع رفلاکس با توجه به معیارهای ROME III مشخص شد.

یافته‌ها: شیوع رفلاکس معدی- مروی در بین افراد مورد مطالعه، ۲۳/۹ درصد بود. در مدل خام، افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی، ۵۸ درصد شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۵۸، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۹۸-۱/۲۵)، اما با تعدیل اثر تمامی عوامل مخدوشگر، ارتباط بین چاقی و اندازه‌ی دور کمر از حالت معنی‌داری خارج شد (نسبت شانس = ۱/۰۶، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۴۸-۰/۷۵). پس از تعدیل برای متغیرهای بالقوه از جمله رفتارهای تغذیه‌ای، افراد با چاقی شکمی ۴۳ درصد شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۴۳، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۸۵-۱/۱۳)؛ با این وجود، وقتی متغیر وزن تعدیل شد، این ارتباط از حالت معنی‌داری خارج شد (نسبت شانس = ۱/۲۶، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۶۵-۰/۹۶). آنالیزها به تفکیک جنس، نشان دهنده‌ی عدم وجود ارتباط بین چاقی و ابتلا به رفلاکس در مردان بود. زنان با چاقی عمومی ۴۳ درصد و زنان با چاقی شکمی ۵۱ درصد، شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند؛ اما تعدیل بیشتر برای دور کمر و شاخص توده‌ی بدنی این ارتباطها ناپدید شد. پس از تعدیل برای عوامل مخدوشگر بالقوه، ارتباط معنی‌داری بین چاقی و چاقی شکمی با تکرر و همچنین شدت علایم رفلاکس یافت نشد.

نتیجه‌گیری: ارتباط مثبت معنی‌داری بین چاقی عمومی و اختلال رفلاکس معدی- مروی مشاهده شد که پس از در نظر گرفتن رفتارهای تغذیه‌ای و اثرات متقابل دور کمر، از بین رفت. افراد با چاقی شکمی نیز نسبت به افراد با دور کمر طبیعی، شانس بالاتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند.

واژگان کلیدی: رفلاکس معدی- مروی، شاخص توده‌ی بدنی، چاقی عمومی، چاقی شکمی

ارجاع: دهقانی فائزه، رضایت آزاده، صانعی پروانه، حسن‌زاده کشتلی عمار، دقاق‌زاده حامد، اسماعیل‌زاده احمد، ادیبی پیمان. **ارتباط میان چاقی و اختلال رفلاکس معدی- مروی در بزرگسالان ایرانی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۰۵-۴۹۶

مقدمه

اختلال رفلاکس معدی- مروی، منجر به بازگشت محتویات معده و یا حتی روده به داخل مری می‌شود و با علایمی همچون سوزش سر دل و برگشت غذا به داخل دهان همراه است (۲-۱). این بیماری در اروپا و آمریکای شمالی شیوع ۲۰-۱۰ درصد دارد (۳). در تحقیقات اخیر، شیوع رفلاکس از ۳/۱ درصد در سال ۲۰۰۵ به ۸/۵ درصد در سال ۲۰۱۰ در کشورهای آسیایی رسیده است (۴). در ایران، شیوع رفلاکس از ۵۲/۰-۱/۹ درصد بر اساس مطالعات مختلف و جمعیت

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی دکتری، گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، و مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دانشیار، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- استاد، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی علوم تغذیه و رژیم‌درمانی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- استاد، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: پیمان ادیبی
Email: adibi@med.mui.ac.ir

مورد مطالعه متفاوت بوده است (۵). مطالعات قبلی، حاکی از آن است که رفلاکس کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد و همچنین، خواب و فعالیت اجتماعی فرد مبتلا را مختل می‌کند.

پاتوفیزیولوژی و علت اصلی بروز رفلاکس هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که یک بیماری چند علیتی باشد (۶، ۲). عوامل مختلفی همچون جنسیت مذکر، سن، سابقه‌ی خانوادگی، سطح اجتماعی- اقتصادی پایین و مصرف غذای چرب با بیماری رفلاکس مرتبط هستند (۱۰-۷). افزایش شیوع رفلاکس و چاقی با هم، فرضیه‌ی ارتباط این دو اختلال را قوی‌تر می‌کند (۱۷-۱۱). با وجود این که نتایج در این زمینه اغلب ارتباط رفلاکس و چاقی را تأیید می‌کنند، اما بعضی مطالعات این ارتباط را رد کرده‌اند. برای مثال، در یک مطالعه‌ی مقطعی انجام شده بر روی جمعیت ایرانی، ارتباط شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) با علایم رفلاکس رد شده است (۱۸).

با وجود مطالعات گسترده در این زمینه، بیشتر این تحقیقات در کشورهای پیشرفته انجام شده است و تعداد کمی از مطالعات مربوط به خاور میانه -که مردمان آن الگوی چاقی خاص خود را دارند- می‌باشد. بیش از دو سوم زنان در منطقه‌ی خاورمیانه، چاقی شکمی دارند، در حالی که مطالعات قبلی فقط به چاقی عمومی پرداخته‌اند و این نوع چاقی، که خطرات بسیاری برای مبتلایان را به دنبال دارد، کمتر مورد توجه واقع شده است. به علاوه، مطالعات گذشته، اغلب جمعیت‌های کوچکی را مورد بررسی قرار داده‌اند و عواملی که ممکن است، رابطه‌ی میان چاقی و رفلاکس را مخدوش کند، کمتر در این مطالعات در نظر گرفته شده است (۱۹-۱۸). از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین چاقی و رفلاکس معدی- مروی در جمعیت بزرگی از بزرگسالان ایرانی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در قالب پروژه‌ی سپاهان انجام شد؛ پروژه‌ای که با هدف تعیین شیوع بیماری‌های عملکردی گوارش و بررسی ارتباط عوامل مربوط به شیوه‌ی زندگی با این اختلالات در جمعیت بزرگسال ایرانی صورت گرفت. اطلاعات دقیق در مورد روش انجام در مطالعات قبلی توضیح داده شده است (۲۰). به صورت خلاصه، کارکنان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که در بیمارستان‌ها و دانشگاه و مراکز بهداشتی- درمانی مشغول به کار بودند، به این مطالعه دعوت شدند. جمع‌آوری داده‌ها، به منظور افزایش دقت کار و افزایش میزان پاسخ‌دهی، طی دو مرحله‌ی مختلف صورت گرفت. در مرحله‌ی اول، همه‌ی شرکت کنندگان پرسش‌نامه‌های حاوی سؤالات دموگرافیک و عوامل مربوط به شیوه‌ی زندگی را پاسخ دادند (میزان پاسخ‌دهی: ۸۶/۱۶ درصد). در مرحله‌ی دوم، پرسش‌نامه‌ی دیگری در جهت جمع‌آوری اطلاعات مربوط به بیماری‌های گوارشی توزیع شد که میزان پاسخ‌دهی به آن ۶۴/۶۴ درصد بود.

در آنالیز حاضر، از اطلاعات مربوط به ۴۴۵۷ فرد شرکت کننده که داده‌های مربوط به شاخص‌های تن‌سنجی و علایم گوارشی آنان موجود بود، استفاده گردید. کمیته‌ی اخلاق حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، شیوه‌نامه‌ی مطالعه و محتوای پرسش‌نامه‌ها را تأیید نمود.

ارزیابی شاخص‌های تن‌سنجی یا آنتروپومتریک: داده‌های مربوط به قد، وزن و دور کمر، از طریق پرسش‌نامه‌هایی که خود افراد گزارش می‌کردند، جمع‌آوری شد. BMI از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم به مجذور قد بر حسب متر به دست آمد. افراد شرکت کننده، از نظر BMI به سه دسته افراد با وزن طبیعی (BMI ≤ ۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع)، افراد دارای اضافه وزن (۲۹/۹-۲۵ کیلوگرم بر مترمربع = BMI) و افراد چاق (BMI ≤ ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع) تقسیم‌بندی شدند.

چاقی شکمی، با استفاده از شاخص دور کمر تعریف شد. شرکت کنندگان بر اساس معیار ارایه شده توسط برنامه‌ی آموزش کلسترول ملی (NCEP یا National Cholesterol Education Program) (۲۱) به سه دسته تقسیم شدند: افراد با دور کمر طبیعی (دور کمر کمتر از ۸۰ سانتی‌متر برای زنان و کمتر از ۹۴ سانتی‌متر برای مردان)، افراد دارای اضافه وزن شکمی یا چاقی شکمی درجه‌ی ۱ (دور کمر بین ۸۸-۸۰ سانتی‌متر برای زنان و بین ۱۰۲-۹۴ سانتی‌متر برای مردان) و افراد دارای چاقی شکمی یا چاقی شکمی درجه‌ی ۲ (دور کمر بیشتر از ۸۸ سانتی‌متر برای زنان و بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر برای مردان). اعتبار داده‌های خود-گزارش‌دهی شده توسط شرکت کنندگان در یک زیر گروه ۲۰۰ نفری از شرکت کنندگان در مطالعه ارزیابی شد (۲۲)؛ که در آن داده‌های خود گزارش‌دهی شده با اندازه‌گیری‌های انجام شده توسط کارشناس مجرب مقایسه شد. ضریب همبستگی این داده‌ها برای وزن ۰/۹۵، برای قد ۰/۸۳، BMI ۰/۷۰ و برای دور کمر ۰/۶۰ بود. در نتیجه، داده‌های خود-گزارش‌دهی شده توسط شرکت کنندگان در این مطالعه، مقادیر قابل قبولی برای شاخص‌های مورد نظر هستند (۲۲).

ارزیابی اختلال رفلاکس معدی- مروی: با استفاده از یک پرسش‌نامه‌ی اعتبارسنجی شده، وجود یا عدم وجود اختلال رفلاکس در شرکت کنندگان مشخص شد. شرکت کنندگان در مورد تکرر سوزش سر دل در سه ماه اخیر مورد پرسش قرار گرفتند. آن‌ها می‌توانستند از ۴ گزینه‌ی «هرگز یا به ندرت»، «گاهی اوقات»، «بیشتر اوقات» و «همیشه» یکی را انتخاب کنند. وجود علامت سوزش سر دل به صورت گاهی اوقات، بیشتر اوقات یا همیشه در طی سه ماه اخیر، بیانگر وجود رفلاکس در افراد در نظر گرفته شد. شدت علامت

سوزش سر دل، با استفاده از انتخاب گزینه‌های با شدت کم، متوسط، شدید و خیلی شدید توسط شرکت کنندگان مشخص شد.

ارزیابی سایر متغیرها: اطلاعات تکمیلی در مورد سن، جنس، تحصیلات، وضعیت تأهل، عادت سیگار کشیدن و سابقه‌ی دیابت، از طریق پرسش‌نامه به دست آمد. همچنین عادات غذایی شامل خوب جویدن (افرادی که غذا را متوسط یا زیاد می‌جوند)، وعده‌های غذایی منظم (افرادی که اغلب یا همیشه منظم غذا مصرف می‌کنند)، غذا خوردن سریع (≥ ۱۰ دقیقه برای هر یک از سه وعده‌ی غذایی)، نخوردن صبحانه (افرادی که کمتر از ۵ بار در هفته صبحانه می‌خورند)، تعداد وعده‌های غذایی (وعده‌ی غذایی اصلی در روز)، مصرف مایعات (لیوان در روز)، مصرف غذاهای تند (تعداد دفعات در هفته) نیز با استفاده از پرسش‌نامه مورد بررسی قرار گرفت. پرسش‌نامه‌ی فعالیت فیزیکی (General Practice Physical Activity Questionnaire یا GPPAQ) برای ارزیابی سطح فعالیت فیزیکی افراد مورد مطالعه استفاده گردید. این پرسش‌نامه، یک ابزار غربالگری ساده و اعتبارسنجی شده بود که برای رتبه‌بندی افراد بر اساس فعالیت فیزیکی به کار می‌رود و بر فعالیت فیزیکی معمول افراد در ساعات کار و اوقات فراغت تمرکز دارد. از افراد مورد مطالعه، درخواست شد که فعالیت‌های خود را بر اساس سؤال‌های GPPAQ گزارش کنند. در آنالیزها، افراد از نظر فعالیت فیزیکی به دو گروه «فعال و نسبتا فعال» (فعالیت فیزیکی ۱ ساعت در هفته یا بیشتر) و «نسبتا غیر فعال و غیر فعال» (فعالیت فیزیکی کمتر از ۱ ساعت در هفته) طبقه‌بندی شدند.

روش‌های آماری: مقایسه‌ی متغیرهای پیوسته در گروه‌های مختلف BMI و دور کمر با استفاده از آزمون One-way ANOVA ارزیابی شد. برای بررسی توزیع افراد در سطوح مختلف BMI و دور کمر، از آزمون χ^2 استفاده شد. شیوع رفلاکس در گروه‌های مختلف BMI نیز با استفاده از χ^2 محاسبه شد. رابطه‌ی بین چاقی و رفلاکس با استفاده از رگرسیون لجستیک در مدل‌های مختلف ارزیابی شد. ابتدا این ارتباط در مدل خام مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس، در مدل ۱ تعدیل برای سن (پیوسته) و جنس (مرد، زن)، در مدل ۲ تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی (≤ ۱ ساعت در هفته، > ۱ ساعت در هفته)، وضعیت سیگار کشیدن (عدم مصرف سیگار، ترک سیگار، مصرف سیگار)، و میزان تحصیلات (زیر دیپلم، دیپلم، دانشگاهی) صورت گرفت.

در مدل ۳، علاوه بر متغیرهای قبلی، عادات غذایی شامل تعداد وعده‌های غذایی (کمی)، نظم وعده‌های غذایی (منظم، نامنظم)، کیفیت جویدن (غیر خوب، خوب)، سرعت خوردن ناهار (آرام، سریع یا در طی کمتر از ۱۰ دقیقه)، سرعت خوردن شام (آرام، سریع یا در طی کمتر از ۱۰ دقیقه)، فاصله‌ی غذا خوردن تا خواب (کوتاه، متوسط، طولانی)، مصرف وعده‌ی صبحانه (همیشه، صرف نظر کننده از صبحانه یا ≥ ۴ بار در هفته)، مصرف مایعات حین غذا (کمی)، مصرف غذای تند (کیفی)، مصرف شکلات (کمی)، مصرف چای (کمی) و مصرف قهوه (کمی) در نظر گرفته شد. در مدل نهایی (مدل ۴)، تعدیل بیشتر برای اثرات متقابل دور کمر و وزن صورت گرفت.

در همه‌ی آنالیزها، افراد با BMI طبیعی (< ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) و دور کمر طبیعی (< ۸۰ سانتی‌متر برای زنان، < ۹۴ سانتی‌متر برای مردان) به عنوان گروه مبنا در نظر گرفته شدند. در کنار آنالیز کل جمعیت، یک آنالیز طبقه‌بندی شده بر اساس جنس نیز انجام شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) برای همه‌ی آنالیزها استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های کلی افراد مورد مطالعه در گروه‌های مختلف وزنی و دور کمر در جدول ۱ آمده است. افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی، دارای سن بیشتر بیشتر بودند و درصد بیشتری از آنان ازدواج کرده بودند. درصد کمتری از افراد چاق را زنان تشکیل می‌دادند. درصد شیوع دیابت نیز در افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی، افزایش قابل توجهی داشت. افراد با چاقی شکمی نسبت به افراد با دور کمر طبیعی نیز دارای وزن و BMI بیشتری بودند و درصد بیشتری از آن‌ها زنان و متأهل بودند. شیوع سیگار کشیدن و همچنین دیابت نیز در افراد با چاقی شکمی نسبت به افراد با دور کمر طبیعی بیشتر بود.

توزیع شرکت کنندگان با توجه به رفتارهای تغذیه‌ای در گروه‌های مختلف وزنی و دور کمر در جدول ۲ آمده است. درصد کمتری از افراد چاق، نسبت به افراد با وزن طبیعی، وعده‌های غذایی منظم داشتند و اغلب آن‌ها غذا را کمتر می‌جویدند. شیوع تند غذا خوردن در وعده‌ی شام نیز در بین افراد چاق کمتر بود. درصد بیشتری از افراد چاق، نسبت به افراد با وزن طبیعی، ناهار خود را سریع‌تر می‌خوردند. در مورد دیگر عادات یا رفتارهای تغذیه‌ای، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف BMI وجود نداشت.

توزیع افراد با توجه به تعداد وعده‌های غذایی روزانه در گروه‌های مختلف دور کمر به طور معنی‌داری متفاوت بود؛ درصد کمی از افراد با چاقی شکمی، سه وعده‌ی غذایی روزانه داشتند. همچنین، در مقایسه با افراد با دور کمر طبیعی، نظم وعده‌های غذایی در افراد با چاقی شکمی کمتر بود و کمتر غذا را می‌جویدند، شام و ناهار را تندتر صرف می‌نمودند و صبحانه را بیشتر حذف می‌کردند. توزیع افراد بر اساس تعداد دفعات مصرف غذاهای تند در هفته نیز در گروه‌های مختلف دور کمر متفاوت بود.

جدول ۱. مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه در بین رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر[۱]

متغیر	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)				دور کمر		
	< ۲۵ (n = ۲۳۷۷)	۲۵-۲۹/۹ (n = ۱۶۴۸)	≥ ۳۰ (n = ۴۳۲)	مقدار P[۳]	طبیعی (n = ۱۵۵۱)	اضافه وزن شکمی (n = ۱۰۱۳)	چاقی شکمی (n = ۱۰۳۹)	مقدار P[۳]
سن (سال)	۳۴/۳ ± ۷/۸	۳۸/۴ ± ۷/۴	۳۹/۹ ± ۷/۸	< ۰/۰۰۱	۳۴/۷ ± ۷/۹	۳۷/۱ ± ۷/۵	۳۸/۶ ± ۷/۲	< ۰/۰۰۱
وزن (کیلوگرم)	۶۱/۰ ± ۸/۸	۷۵/۳ ± ۹/۲	۸۷/۱ ± ۱۶/۷	< ۰/۰۰۱	۶۴/۰ ± ۱۲/۱	۷۰/۱ ± ۱۳/۲	۷۴/۶ ± ۱۲/۱	< ۰/۰۰۱
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۲/۱ ± ۲/۰	۲۷/۰ ± ۱/۳	۳۳/۸ ± ۷/۲	< ۰/۰۰۱	۲۲/۹ ± ۴/۱	۲۵/۴ ± ۳/۸	۲۸/۱ ± ۴/۳	< ۰/۰۰۱
زن (درصد)	۶۲	۴۹	۵۹	< ۰/۰۰۱	۴۳	۶۰	۷۸	< ۰/۰۰۱
متأهل (درصد)	۹۰	۹۱	۷۳	< ۰/۰۰۱	۷۴	۸۶	۹۰	< ۰/۰۰۱
تحصیلات دانشگاهی (درصد)	۶۲	۵۴	۴۸	< ۰/۰۰۱	۵۸	۶۰	۵۳	۰/۰۰۴
مصرف کننده‌ی سیگار (درصد)	۱۴	۱۵	۱۶	۰/۰۷۰	۱۳	۱۳	۱۶	۰/۰۴۰
مبتلا به دیابت (درصد)	۱	۲	۴	< ۰/۰۰۱	۱	۲	۳	۰/۰۰۱
از نظر فیزیکی فعال[۲] (درصد)	۶۵	۶۶	۶۱	۰/۲۱۰	۶۹	۶۳	۵۹	< ۰/۰۰۱

۱. تمام مقادیر میانگین ± انحراف معیار هستند، به جز موارد مشخص شده؛ ۲. داشتن فعالیت بدنی ≤ ۱ ساعت در هفته؛ ۳. به دست آمده از One-way ANOVA برای متغیرهای پیوسته و آزمون χ^2 برای متغیرهای گسسته

شیوع رفلاکس معدی- مروی در بین افراد مورد مطالعه ۲۳/۹ درصد بود. میزان شیوع رفلاکس در رده‌های مختلف BMI در شکل ۱ و نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای رفلاکس معدی- مروی در رده‌های مختلف BMI و دور کمر در جدول ۳ آمده است. در مدل خام، افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی، ۵۸ درصد شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۵۸، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۹۸-۱/۲۵).

جدول ۲. توزیع افراد از نظر رفتارهای مرتبط با تغذیه در بین رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر[۱]

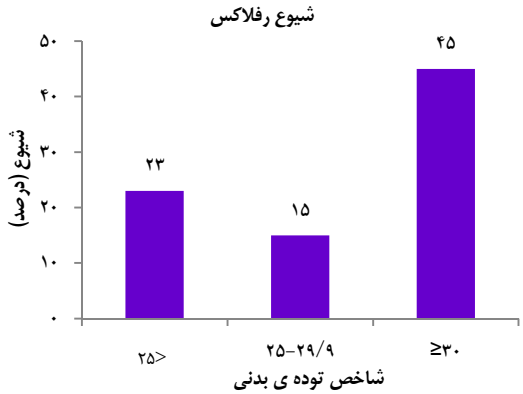
متغیر		شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)			مقدار P[۶]	دور کمر			مقدار P[۶]
		< ۲۵ (n = ۲۳۷۷)	۲۵-۲۹/۹ (n = ۱۶۴۸)	≥ ۳۰ (n = ۴۳۲)		طبیعی (n = ۱۵۵۱)	اضافه وزن شکمی (n = ۱۰۱۳)	چاقی شکمی (n = ۱۰۳۹)	
تعداد وعده‌های غذایی (وعده‌ی اصلی/روز)	۱	۳	۴	۴	۰/۱۷۰	۳	۴	۴	۰/۰۲۰
	۲	۲۴	۲۷	۲۷		۲۴	۲۷	۲۸	
	۳	۷۱	۶۶	۶۷		۷۲	۶۸	۶۵	
نظم وعده‌های غذایی[۲]		۶۰	۶۰	۵۰	< ۰/۰۰۱	۶۲	۶۱	۵۶	۰/۰۰۵
خوب جویدن[۳]		۸۹	۸۴	۷۶	< ۰/۰۰۱	۹۰	۸۳	۸۱	< ۰/۰۰۱
خوردن سریع ناهار[۴]		۱۳	۱۷	۱۸	۰/۰۰۱	۱۲	۱۶	۱۸	۰/۰۰۱
خوردن سریع شام[۴]		۸۰	۷۶	۷۰	< ۰/۰۰۱	۷۹	۷۷	۷۴	۰/۰۱۰
مصرف کننده‌ی صبحانه[۵]		۲۲	۲۲	۲۶	۰/۱۴۰	۲۱	۲۰	۲۴	۰/۰۴۰
مصرف نوشیدنی (لیوان/روز)	< ۲	۲۵	۲۳	۲۶	۰/۱۳۰	۲۳	۲۷	۲۷	۰/۲۹۰
	۲-۵	۵۳	۵۱	۴۹		۵۲	۵۲	۵۰	
	۶-۸	۱۶	۱۹	۱۸		۱۸	۱۶	۱۷	
	> ۸	۴	۵	۶		۵	۴	۴	
مصرف غذاهای تند (دفعات در هفته)	هرگز	۶	۷	۶	۰/۰۹۰	۶	۶	۶	۰/۰۲۰
	۱-۳	۳۷	۳۹	۳۹		۴۰	۳۷	۳۲	
	۴-۶	۳۲	۳۱	۳۱		۲۹	۳۴	۳۳	
	هر روز	۲۴	۲۰	۲۳		۲۲	۲۱	۳۷	

۱. تمام مقادیر درصد هستند؛ ۲. کسانی که برای مصرف وعده‌های غذایی به طور منظم «اغلب» یا «همیشه» را پاسخ داده‌اند؛ ۳. کسانی که در مورد جویدن «متوسط» یا «بیشتر از حد کافی» را پاسخ داده‌اند؛ ۴. کسانی که ≥ ۱۰ دقیقه برای شام یا ناهار وقت صرف می‌کنند؛ ۵. کسانی که ≥ ۴ بار در هفته صبحانه مصرف می‌کنند؛ ۶. به دست آمده از آزمون χ^2

جدول ۳. نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای رفلاکس معدی- مروی در رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر[۱]

	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)			دور کمر		
	۲۵ >	۲۵-۲۹/۹	۳۰ ≤	طبیعی	اضافه وزن شکمی	چاقی شکمی
مدل خام	۱/۰۰	۱/۲۵ (۱/۰۸-۱/۴۶)	۱/۵۸ (۱/۲۵-۱/۹۸)	۱/۰۰	۱/۲۴ (۱/۰۲-۱/۴۹)	۱/۶۱ (۱/۳۵-۱/۹۳)
مدل ۱	۱/۰۰	۱/۲۷ (۱/۰۸-۱/۴۹)	۱/۴۷ (۱/۰۵-۱/۹۰)	۱/۰۰	۱/۲۱ (۰/۹۹-۱/۴۹)	۱/۵۷ (۱/۲۷-۱/۹۴)
مدل ۲	۱/۰۰	۱/۲۳ (۱/۰۳-۱/۴۶)	۱/۳۳ (۱/۰۲-۱/۷۵)	۱/۰۰	۱/۱۸ (۰/۹۵-۱/۴۶)	۱/۴۷ (۱/۱۷-۱/۸۳)
مدل ۳	۱/۰۰	۱/۲۳ (۱/۰۳-۱/۴۷)	۱/۲۹ (۰/۹۷-۱/۷۱)	۱/۰۰	۱/۱۲ (۰/۹۰-۱/۴۱)	۱/۴۳ (۱/۱۳-۱/۸۵)
مدل ۴	۱/۰۰	۱/۱۴ (۰/۹۳-۱/۴۱)	۱/۰۶ (۰/۷۵-۱/۴۸)	۱/۰۰	۱/۰۶ (۰/۸۴-۱/۳۴)	۱/۲۶ (۰/۹۶-۱/۶۵)

[۱] مدل ۱: تعدیل برای سن و جنس، مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و میزان تحصیلات، مدل ۳: تعدیل بیشتر برای عادات غذایی شامل تکرر وعده‌های غذایی، نظم وعده‌های غذایی، میزان جویدن غذا، سرعت غذا خوردن، فاصله‌ی بین خواب تا وعده‌ی غذایی، صبحانه نخوردن، میزان مصرف مایعات حین غذا، میزان مصرف غذای تند، مصرف شکلات، مصرف چای و مصرف قهوه، مدل ۴: تعدیل بیشتر برای دور کمر در مورد رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و تعدیل برای وزن در مورد رده‌های مختلف دور کمر، علاوه بر تعدیل‌های انجام شده در ۳ مدل قبلی.



شکل ۱. شیوع اختلال رفلاکس معدی- مروی در سطوح مختلف شاخص توده‌ی بدنی

با تعدیل اثر سن و جنس، فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و تحصیلات، این ارتباط همچنان معنی‌دار بود، اما با تعدیل اثر رفتارهای تغذیه‌ای و اندازه‌ی دور کمر، ارتباط بین چاقی و اندازه‌ی دور کمر از حالت معنی‌داری خارج شد (نسبت شانس = ۱/۰۶، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۴۸-۰/۷۵). ارتباط مستقیم معنی‌داری بین اندازه‌ی دور کمر و رفلاکس معدی- مروی مشاهده شد؛ به طوری که حتی پس از تعدیل برای متغیرهای بالقوه از جمله رفتارهای تغذیه‌ای، افراد با چاقی شکمی ۴۳ درصد شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۴۳، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۸۵-۱/۱۳). با این وجود، وقتی متغیر وزن تعدیل شد، این ارتباط از حالت معنی‌داری خارج شد (نسبت شانس = ۱/۲۶، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۶۵-۰/۹۶).

وقتی آنالیزها به تفکیک جنس صورت گرفت (جدول ۴)، ارتباط معنی‌داری بین چاقی و ابتلا به رفلاکس در مردان یافت نشد.

جدول ۴. نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای رفلاکس معدی- مروی در رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر، طبقه‌بندی شده بر اساس جنس[۱]

گروه جنسی	مدل	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)			دور کمر		
		۲۵ >	۲۵-۲۹/۹	۳۰ ≤	طبیعی	اضافه وزن شکمی	چاقی شکمی
مردان	مدل خام	۱/۰۰	۱/۲۵ (۱/۰۰-۱/۵۷)	۱/۴۴ (۱/۰۰-۲/۰۸)	۱/۰۰	۱/۲۲ (۰/۹۲-۱/۶۱)	۱/۴۲ (۱/۰۲-۱/۹۸)
	مدل ۱	۱/۰۰	۱/۳۱ (۱/۰۱-۱/۶۸)	۱/۲۷ (۰/۸۳-۱/۹۵)	۱/۰۰	۱/۱۸ (۰/۸۷-۱/۶۱)	۱/۵۱ (۱/۰۴-۲/۱۹)
	مدل ۲	۱/۰۰	۱/۲۶ (۰/۹۷-۱/۶۳)	۱/۱۸ (۰/۷۶-۱/۸۶)	۱/۰۰	۱/۱۰ (۰/۸۰-۱/۵۲)	۱/۴۳ (۰/۹۷-۲/۱۰)
	مدل ۳	۱/۰۰	۱/۲۱ (۰/۹۲-۰/۶۰)	۱/۱۱ (۰/۶۹-۱/۷۷)	۱/۰۰	۰/۹۷ (۰/۶۹-۱/۳۶)	۱/۴۵ (۰/۹۷-۲/۱۷)
	مدل ۴	۱/۰۰	۱/۱۸ (۰/۸۶-۰/۶۱)	۱/۰۷ (۰/۶۲-۱/۸۵)	۱/۰۰	۰/۹۰ (۰/۶۳-۱/۳۰)	۱/۳۱ (۰/۸۴-۲/۰۴)
زنان	مدل خام	۱/۰۰	۱/۳۰ (۱/۰۶-۱/۵۹)	۱/۶۸ (۱/۲۵-۲/۲۵)	۱/۰۰	۱/۲۴ (۰/۹۶-۱/۶۲)	۱/۶۶ (۱/۳۱-۲/۱۱)
	مدل ۱	۱/۰۰	۱/۲۵ (۱/۰۱-۱/۵۵)	۱/۶۲ (۱/۱۸-۲/۲۱)	۱/۰۰	۱/۲۴ (۰/۹۴-۱/۶۴)	۱/۶۰ (۱/۲۳-۲/۰۹)
	مدل ۲	۱/۰۰	۱/۲۱ (۰/۹۶-۱/۵۳)	۱/۴۵ (۱/۰۲-۲/۰۴)	۱/۰۰	۱/۲۴ (۰/۹۲-۱/۶۶)	۱/۵۱ (۱/۱۳-۲/۰۰)
	مدل ۳	۱/۰۰	۱/۲۵ (۰/۹۸-۱/۵۹)	۱/۴۳ (۱/۰۰-۲/۰۵)	۱/۰۰	۱/۲۱ (۰/۸۹-۱/۶۵)	۱/۵۱ (۱/۱۲-۲/۰۴)
	مدل ۴	۱/۰۰	۱/۰۶ (۰/۸۰-۱/۴۱)	۰/۹۷ (۰/۶۲-۱/۵۳)	۱/۰۰	۱/۱۵ (۰/۸۳-۱/۵۷)	۱/۳۲ (۰/۸۸-۱/۹۳)

[۱] مدل ۱: تعدیل برای سن، مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و میزان تحصیلات، مدل ۳: تعدیل بیشتر برای عادات غذایی شامل تکرر وعده‌های غذایی، نظم وعده‌های غذایی، میزان جویدن غذا، سرعت غذا خوردن، فاصله‌ی بین خواب تا وعده‌غذایی، صبحانه نخوردن، میزان مصرف مایعات حین غذا، میزان مصرف غذای تند، مصرف شکلات، مصرف چای و مصرف قهوه، مدل ۴: تعدیل بیشتر برای دور کمر در مورد رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و تعدیل برای وزن در مورد رده‌های مختلف دور کمر، علاوه بر تعدیل‌های انجام شده در ۳ مدل قبلی.

جدول ۵. نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای تکرر رفلاکس معدی- مروی در رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر[۱]

جمعیت	مدل	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)				دور کمر	
		< ۲۵	۲۵-۲۹/۹	≥ ۳۰	طبیعی	اضافه وزن شکمی	چاقی شکمی
در کل جمعیت	مدل خام	۱/۰۰	۱/۲۶ (۱/۰۹-۱/۴۶)	۱/۵۹ (۱/۲۷-۲/۰۰)	۱/۰۰	۱/۲۲ (۱/۰۱-۱/۴۷)	۱/۶۳ (۱/۳۶-۱/۹۶)
	مدل ۱	۱/۰۰	۱/۲۷ (۱/۰۸-۱/۴۹)	۱/۴۸ (۱/۱۵-۱/۹۱)	۱/۰۰	۱/۲۰ (۰/۹۸-۱/۴۷)	۱/۵۹ (۱/۲۹-۱/۹۶)
	مدل ۲	۱/۰۰	۱/۲۳ (۱/۰۳-۰/۴۶)	۱/۳۵ (۱/۰۳-۱/۷۷)	۱/۰۰	۱/۱۶ (۰/۹۳-۱/۴۴)	۱/۴۸ (۱/۱۸-۱/۸۵)
	مدل ۳	۱/۰۰	۱/۲۳ (۱/۰۳-۱/۴۷)	۱/۲۹ (۰/۹۷-۱/۷۱)	۱/۰۰	۱/۱۰ (۰/۸۸-۱/۳۸)	۱/۴۳ (۱/۱۳-۱/۸۰)
	مدل ۴	۱/۰۰	۱/۱۵ (۰/۹۴-۱/۴۱)	۱/۰۶ (۰/۷۶-۱/۴۸)	۱/۰۰	۱/۰۴ (۰/۸۲-۱/۳۱)	۱/۲۷ (۰/۹۷-۱/۶۶)
در مبتلایان به رفلاکس	مدل خام	۱/۰۰	۱/۰۸ (۰/۷۶-۱/۰۴)	۱/۰۰ (۰/۵۸-۱/۶۸)	۱/۰۰	۰/۸۰ (۰/۵۰-۱/۲۵)	۰/۹۷ (۰/۶۴-۱/۴۶)
	مدل ۱	۱/۰۰	۱/۰۵ (۰/۷۱-۱/۵۴)	۰/۹۸ (۰/۵۵-۱/۷۷)	۱/۰۰	۰/۸۵ (۰/۵۲-۱/۳۸)	۱/۰۵ (۰/۶۵-۱/۶۸)
	مدل ۲	۱/۰۰	۱/۰۴ (۰/۶۹-۱/۵۶)	۱/۰۳ (۰/۵۵-۱/۷۷)	۱/۰۰	۰/۸۳ (۰/۴۹-۱/۴۲)	۱/۰۶ (۰/۶۳-۱/۷۸)
	مدل ۳	۱/۰۰	۱/۰۵ (۰/۶۸-۱/۶۰)	۰/۹۳ (۰/۴۹-۱/۷۸)	۱/۰۰	۰/۸۳ (۰/۴۸-۱/۴۳)	۱/۰۶ (۰/۶۳-۱/۷۸)
	مدل ۴	۱/۰۰	۱/۰۵ (۰/۶۴-۱/۷۱)	۰/۹۱ (۰/۴۲-۱/۹۶)	۱/۰۰	۰/۸۳ (۰/۴۸-۱/۴۳)	۱/۰۶ (۰/۶۰-۱/۸۷)

[۱] مدل ۱: تعدیل برای سن و جنس، مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و میزان تحصیلات، مدل ۳: تعدیل بیشتر برای عادات غذایی شامل تکرر وعده‌های غذایی، نظم وعده‌های غذایی، میزان جویدن غذا، سرعت غذا خوردن، فاصله‌ی بین خواب تا وعده‌ی غذایی، صبحانه نخوردن، میزان مصرف مایعات حین غذا، میزان مصرف غذای تند، مصرف شکلات، مصرف چای و مصرف قهوه، مدل ۴: تعدیل بیشتر برای دور کمر در مورد رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و تعدیل برای وزن در مورد رده‌های مختلف دور کمر، علاوه بر تعدیل‌های انجام شده در ۳ مدل قبلی.

در زنان، بین ابتلا به رفلاکس و چاقی در مدل خام و مدل‌های تعدیل شده، ارتباط معنی‌داری وجود داشت (نسبت شانس = ۱/۴۳، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۲/۰۵-۱/۰۰)، اما با تعدیل برای دور کمر، این ارتباط از بین رفت. در مورد چاقی شکمی، بعد از تعدیل اثر سن، آقایان با چاقی شکمی ۵۱ درصد، شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۵۱، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۲/۱۹-۱/۰۴).

در زنان نیز ارتباط معنی‌داری بین چاقی شکمی و خطر ابتلا به رفلاکس مشاهده شد؛ به طوری که پس از تعدیل اثر سایر عوامل مخدوشگر، زنان با چاقی شکمی ۵۱ درصد شانس بیشتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند (نسبت شانس = ۱/۵۱، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۲/۰۴-۱/۱۲)؛ اما تعدیل بیشتر برای BMI منجر به ناپدید شدن معنی‌داری این ارتباط شد (نسبت شانس = ۱/۳۲، ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان: ۱/۹۳-۰/۸۸).

نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای تکرر رفلاکس معدی- مروی در رده‌های مختلف BMI و دور کمر، در جدول ۵ آمده است. هر چند قبل از تعدیل عوامل مخدوشگر، ارتباط معنی‌داری بین چاقی عمومی و چاقی شکمی و تکرار سوزش سر دل دیده شد، اما پس از تعدیل برای عادات غذایی، وزن و اندازه‌ی دور کمر، این ارتباط‌ها از بین رفت. وقتی آنالیز به افرادی که رفلاکس داشتند محدود شد، ارتباطی بین چاقی عمومی یا چاقی شکمی و تکرر علایم رفلاکس یافت نشد.

نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای شدت رفلاکس معدی- مروی در مبتلایان به این اختلال، در رده‌های مختلف BMI و دور کمر در **جدول ۶** آمده است. ارتباط معنی‌داری بین چاقی و چاقی شکمی با شدت علایم رفلاکس قبل و بعد از تعدیل برای مخدوشگرهای بالقوه مشاهده نشد.

جدول ۶. نسبت‌های شانس خام و تعدیل شده برای شدت رفلاکس معدی- مروی در مبتلایان به این اختلال در رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و دور کمر[۱]

	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)			دور کمر		
	< ۲۵	۲۵-۲۹/۹	≥ ۳۰	طبیعی	اضافه وزن شکمی	چاقی شکمی
مدل خام	۱/۰۰	۱/۰۹ (۰/۸۶-۱/۳۹)	۱/۰۴ (۰/۷۲-۱/۴۸)	۱/۰۰	۰/۸۷ (۰/۶۴-۱/۱۸)	۱/۱۲ (۰/۸۴-۱/۴۹)
مدل ۱	۱/۰۰	۱/۱۱ (۰/۸۶-۱/۴۴)	۰/۹۱ (۰/۶۱-۱/۳۵)	۱/۰۰	۰/۸۹ (۰/۶۳-۱/۲۴)	۱/۱۵ (۰/۸۳-۱/۶۱)
مدل ۲	۱/۰۰	۱/۲۶ (۰/۹۵-۱/۶۶)	۰/۹۲ (۰/۶۰-۱/۴۲)	۱/۰۰	۰/۹۸ (۰/۶۹-۱/۳۹)	۱/۱۷ (۰/۸۲-۱/۶۷)
مدل ۳	۱/۰۰	۱/۲۳ (۰/۹۲-۱/۶۵)	۰/۹۴ (۰/۶۰-۱/۴۷)	۱/۰۰	۱/۰۱ (۰/۶۹-۱/۴۶)	۱/۲۰ (۰/۸۳-۱/۷۳)
مدل ۴	۱/۰۰	۱/۲۸ (۰/۹۰-۱/۸۱)	۱/۰۰ (۰/۵۸-۱/۷۲)	۱/۰۰	۰/۹۸ (۰/۶۷-۱/۴۳)	۱/۱۲ (۰/۷۴-۱/۶۹)

[۱] مدل ۱: تعدیل برای سن و جنس، مدل ۲: تعدیل بیشتر برای فعالیت فیزیکی، سیگار کشیدن و میزان تحصیلات، مدل ۳: تعدیل بیشتر برای عادات غذایی شامل تکرر وعده‌های غذایی، نظم وعده‌های غذایی، میزان جویدن غذا، سرعت غذا خوردن، فاصله‌ی بین خواب تا وعده‌ی غذایی، صبحانه نخوردن، میزان مصرف مایعات حین غذا، میزان مصرف غذای تند، مصرف شکلات، مصرف چای و مصرف قهوه، مدل ۴: تعدیل بیشتر برای دور کمر در مورد رده‌های مختلف شاخص توده‌ی بدنی و تعدیل برای وزن در مورد رده‌های مختلف دور کمر، علاوه بر تعدیل‌های انجام شده در ۳ مدل قبلی.

بحث

در این مطالعه‌ی مقطعی، پس از تعدیل عوامل دموگرافیک، ارتباط معنی‌داری بین چاقی و اختلال رفلاکس معدی- مروی مشاهده شد و خطر ابتلا به رفلاکس در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن طبیعی بود؛ با این وجود، در نظر گرفتن رفتارهای تغذیه‌ای و اثرات متقابل دور کمر، باعث از بین رفتن این ارتباط شد. افراد با چاقی شکمی نیز نسبت به افراد با دور کمر طبیعی، حتی پس از تعدیل برای عادات غذایی، ۴۳ درصد شانس بیشتر برای ابتلا به رفلاکس داشتند. در زنان، این ارتباط چاقی و رفلاکس قوی‌تر از مردان بود. در جمعیت مورد مطالعه و همچنین در افراد مبتلا به رفلاکس، بین چاقی و تکرر علایم اختلال رفلاکس رابطه‌ای وجود نداشت. چاقی عمومی و چاقی شکمی با شدت علایم رفلاکس در مبتلایان مرتبط نبود. این مطالعه، جزء اولین مطالعات با حجم نمونه‌ی بالا بود که بر روی جمعیتی از ناحیه‌ی خاور میانه به انجام رسید و ارتباط بین چاقی عمومی و چاقی شکمی با رفلاکس معدی- مروی را مورد بررسی قرار داد.

اختلال رفلاکس معدی- مروی، باعث کاهش کیفیت زندگی فرد مبتلا می‌شود و مشکلاتی چون اختلالات خواب، اختلالات روانی، اختلالات متابولیک، بیماری‌های قلبی، گرفتگی صدا، احساس مزه‌ی بد در دهان و احساس ناخوشایند در گلو ایجاد می‌کند. این اختلال، همچنین با تحمیل هزینه‌های بالای سالانه (۱۱۱/۴ دلار به ازای هر نفر در آمریکا) تأثیر زیادی بر جامعه می‌گذارد. با توجه به ارتباط چاقی با بیماری رفلاکس، می‌توان با کنترل وزن از طریق رعایت رژیم غذایی صحیح و افزایش سطح فعالیت فیزیکی، از بروز این بیماری جلوگیری نمود.

مطالعات اخیر در دنیا نشان دهنده‌ی آن است که چاقی، از مهم‌ترین عوامل دخیل در Gastroesophageal reflux disease (GERD) می‌باشد؛ هر چند نتایج مختلفی از شیوع GERD در افراد چاق گزارش شده است (۱۲). در یک مطالعه‌ی بزرگ که بر روی ۸۰۱۱۰ عضو یک سازمان بهداشت در سال ۲۰۰۷ انجام شد، افزایش چاقی شکمی یک عامل غیر مستقل در شدت علایم GERD در سفید پوستان شناخته شد. در حالی که در سیاه پوستان و جوامع آسیایی، با افزایش چاقی، علایم GERD نیز افزایش می‌یافت (۱۷).

در یک مطالعه‌ی بزرگ دیگر که به صورت هم‌گروهی بر روی ۱۰۵۴۵ زن انجام شد، رابطه‌ی قابل توجهی بین افزایش BMI و تکرر علایم GERD به دست آمد؛ به طوری که با افزایش BMI، تکرار علایم رفلاکس بیشتر می‌شد و با افزایش وزن، علایم رفلاکس شدیدتر و با کاهش وزن علایم شدت کاهش می‌یافت (۱۶).

در یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی که Nandurkar و همکاران بر روی ۵۹۸ فرد آمریکایی انجام دادند، رابطه‌ی معنی‌داری بین BMI و شیوع رفلاکس مشاهده کردند، اما بین رفلاکس و فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی ارتباطی مشاهده نشد (۱۵). مطالعه‌ی مورد- شاهدی ابراهیمی ممقانی و همکاران در ایران که بر روی ۲۱۷ نفر انجام شد، نشان دهنده‌ی ارتباط مثبت معنی‌داری بین رفلاکس و چاقی بود، اما در این مطالعه مشاهده شد که اضافه وزن بیشتر از چاقی بر رفلاکس اثر گذار بود (۲۳). همچنین، در مطالعه‌ی صومی و همکاران، با افزایش BMI، شیوع رفلاکس در جمعیت مورد بررسی افزایش می‌یافت (۲۴).

با وجود همه‌ی مطالعاتی که رابطه‌ی بین چاقی و GERD را نشان دادند، برخی مطالعات دیگر خلاف این یافته‌ها را به دست آورده‌اند.

در ایران در مطالعه‌ی مورد- شاهدی صلح‌پور و همکاران، علایم اختلالات گوارشی با استفاده از پرسش‌نامه‌ی توزیع شده در بین ۶۳۲۵ فرد مشخص گردید و ۴۴۲ نفر به عنوان مورد و ۴۴۴ نفر به عنوان شاهد از میان افراد اولیه انتخاب شدند. در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین رفلاکس و چاقی مشاهده نشد که به نظر می‌رسد دلیل این نتیجه‌ی متفاوت، طراحی مقطعی مطالعه یا روش تشخیص افراد مبتلا به اختلال رفلاکس باشد (۱۸).

همچنین، در مطالعه‌ی مستغنی و همکاران که بر روی ۷۴۸ نفر از افراد ایل قشقایی انجام شد، رابطه‌ای بین GERD و چاقی یافت نشد که می‌تواند به دلیل عادات تغذیه‌ای خاص گروه مورد مطالعه یا فعالیت فیزیکی بالای این گروه باشد (۱۹).

در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که در نیوزلند انجام شد، هیچ رابطه‌ای بین BMI و علایم GERD یافت نشد؛ نویسندگان این مقاله دلیل آن را جوان بودن جمعیت مورد مطالعه دانسته‌اند و ذکر کرده‌اند که علایم GERD به طور معمول تا میانسالی بروز نمی‌کنند (۲۵).

در توجیه یافته‌های این مطالعه باید متذکر شد که چاقی به خصوص چاقی مرکزی، فشار داخل معده و فشار معدی- مروی را افزایش می‌دهد؛ بنا بر این، برگشت محتویات معده به مری را تسهیل می‌کند. این افزایش فشار در فتق هیاتال که به عنوان عامل خطر دیگری برای GERD به حساب می‌آید نیز دیده می‌شود (۲۶). به علاوه، مسایل پاتوفیزیولوژیک متفاوتی از جمله کاهش تونیسیته‌ی (Tonicity) اسفنگتر تحتانی مری، فتق هیاتال و افزایش فشار داخل شکمی، ارتباط GERD و چاقی را توجیه می‌کنند (۱۲).

از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به حجم نمونه‌ی بالای آن، بررسی ارتباط با چاقی شکمی علاوه بر چاقی عمومی، در نظر گرفتن تمام عوامل مخدوشگر و بررسی تکرر و شدت رفلاکس با چاقی (که در مطالعات مشابه وجود نداشت) اشاره کرد. البته در کنار آن، لازم است نقاط ضعف در تفسیر داده‌های حاصل مد نظر قرار گیرد. به علت مقطعی بودن مطالعه، رابطه‌ی علیتی قابل استنتاج

نیست. به علاوه، شیوع چاقی و عوامل خطر مرتبط با آن با استفاده از پرسش‌نامه خود-اجرا بررسی شد که به علت خطای طبقه‌بندی، می‌تواند بر روی نتایج مؤثر باشد؛ اگر چه نتایج حاصل از اعتبارسنجی این پرسش‌نامه، نشان دهنده‌ی دقت قابل قبول یافته‌های به دست آمده می‌باشد (۲۲). درصد قابل توجهی از جمعیت مورد مطالعه تحصیل کرده بودند که این خود نشان دهنده‌ی نیاز به مطالعات بیشتر جهت بررسی این ارتباط می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که ارتباط مثبت معنی‌داری بین چاقی عمومی و اختلال رفلاکس معدی- مروی مشاهده شد که پس از در نظر گرفتن رفتارهای تغذیه‌ای و اثرات متقابل دور کمر، از بین رفت. افراد با چاقی شکمی نیز، نسبت به افراد با دور کمر طبیعی، شانس بالاتری برای ابتلا به رفلاکس داشتند. تکرر و شدت علایم رفلاکس با چاقی عمومی و چاقی شکمی مرتبط نبود. مطالعات بیشتر، به خصوص با طراحی آینده‌نگر، برای تأیید یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه دوره‌ی دکتری حرفه‌ای، تصویب شده توسط مرکز تحقیقات جامع عملکردی گوارش در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد (شماره‌ی طرح: ۲۹۲۰۱۶). بدین وسیله از مرکز تحقیقات جامع عملکردی گوارش جهت حمایت مالی از انجام این مطالعه و همچنین، از تمامی کارکنان علوم پزشکی دانشگاه اصفهان برای شرکت در این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Djarv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. World J Gastroenterol 2012; 18(28): 3710-4.
2. Song JH, Chung SJ, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Son HJ, et al. Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17(1): 54-60.
3. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. Acta Gastroenterol Latinoam 2011; 41(1): 60-9. [In Spanish].
4. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17(1): 14-27.
5. Fazel M, Keshteli AH, Jahangiri P, Daneshpajouhnejad P, Adibi P. Gastroesophageal reflux disease in Iran: SEPAHAN systematic review No. 2. Int J Prev Med 2012; 3(Suppl 1): S10-S17.
6. Jones R, Galmiche JP. Review: what do we mean by GERD?—definition and diagnosis. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl 1: 2-10.
7. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. Am J Med 1999; 106(6): 642-9.
8. Goh KL. Gastroesophageal reflux disease in Asia: A historical perspective and present challenges. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26 Suppl 1: 2-10.
9. de MarkoS, Passaglia C. Obesity and gastroesophageal reflux disease. Recenti Prog Med 2010; 101(3): 106-11. [In Italian].
10. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary lipids and functional gastrointestinal disorders. Am J Gastroenterol 2013; 108(5): 737-47.
11. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39(1): 39-46.
12. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. Dig Dis Sci 2008; 53(9): 2307-12.
13. Aslam M, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Nonlinear relationship between body mass index and esophageal acid exposure in the extraesophageal manifestations of reflux. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(8): 874-8.
14. Lopez-Alvarenga JC, Vargas JA, Lopez LH, Fass R, Sobrino-Cossio S, Higgins P, et al. Effect of body weight and esophageal damage on the severity of gastroesophageal reflux symptoms. Mexican GERD working group. Arch Med Res 2009; 40(7): 576-81.
15. Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(5): 497-505.
16. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA, Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. N Engl J Med 2006; 354(22): 2340-8.
17. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. Gut 2007; 56(6): 756-62.
18. Solhpour A, Pourhoseingholi MA, Soltani F, Zarghi A, Habibi M, Ghafarnejad F, et al. Gastro-esophageal reflux symptoms and body mass index: no relation among the Iranian population. Indian J Gastroenterol 2008; 27(4): 153-5.
19. Mostaghni A, Mehrabani D, Khademolhosseini F, Masoumi SJ, Moradi F, Zare N, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran. World J Gastroenterol 2009; 15(8): 961-5.
20. Adibi P, Keshteli AH, Esmaillzadeh A, Afshar H, Roohafza H, Bagherian-Sararoudi R, et al. The study on the epidemiology of psychological, alimentary health and nutrition (SEPAHAN): Overview of methodology. J Res Med Sci 2012; 17(Spec 2): S291-S297.
21. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

(Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106(25): 3143-421.

22. Aminian-far S, Saneei P, Nouri M, Shafiei R, Keshteli AH, Esmaillzadeh A, Adibi P. Validation study of self-reported anthropometric indexes among Isfahan medical sciences university staff. Jisfahan Med Sch 2015. [In Persian]. [In Press].

23. Ebrahimi-Mameghani M, Saghafi-Asl M, Arefhosseini S, Khoshbaten M. Is there any association between overweight, obesity and symptoms of reflux disease? Pak J Biol Sci 2008; 11(3): 443-7.

24. Somi MH, Farhang S, Mirinezhad K, Jazayeri E, Nasseri-Moghaddam S, Moayeri S, et al. Prevalence and precipitating factors of gastroesophageal reflux disease in a young population of Tabriz, Northwest of Iran. Saudi Med J 2006; 27(12): 1878-81.

25. Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. Am J Gastroenterol 2004; 99(9): 1807-14.

26. Falk GW. Obesity and gastroesophageal reflux disease: another piece of the puzzle. Gastroenterology 2008; 134(5): 1620-2.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 34, No. 381, 2nd Week, July 2016

Received: 05.03.2016

Accepted: 22.05.2016

The Association between Obesity and Gastroesophageal Reflex (GERD) in Iranian Adults

Faezeh Dehghani[1], Azadeh Rezayat[1], Parvaneh Saneei[2], Ammar Hassanzadeh-Keshteli[3], Hamed Daghaghzadeh[4], Ahmad Esmaillzadeh[5], Peyman Adibi[6]

Original Article

Abstract

Background: Obesity is among the factors that are linked with gastroesophageal reflux disease (GERD). However, findings of previous studies on the relationship between obesity and GERD were conflicting. We aimed to assess the relationship between obesity and GERD in a large group of Iranian adults.

Methods: This cross-sectional study was performed on 4457 adults. Anthropometric measures were obtained by the use a validated self-reported questionnaire. Subjects were classified into three categories based on their body mass index (BMI): normal weight, overweight and obese. Also they were classified into three categories based on their waist circumference: normal, abdominally overweight and abdominally obese. The prevalence of gastrointestinal reflux disease was assessed according to Rome III criteria. Additional information about other variables was obtained using a self-administered questionnaire.

Findings: The prevalence of GERD among study population was 23.9%. In crude model, the obese individuals had a 58% greater chance for GERD [odds ratio (OR) = 1.58, 95% confidence interval (CI): 1.25-1.98), compared to those with normal weight. However, after adjustment for dietary habits and waist circumference, this association disappeared (OR = 1.06, 95%CI: 0.75-1.48). After adjustment for confounders, those with abdominal obesity had a 43% greater odd for GERD (OR = 1.43, 95%CI: 1.13-1.85). However further adjustment for weight interaction lead to a non-significance association (OR = 1.26, 95%CI: 0.96-1.65). Stratified analysis by gender revealed no significant association between obesity and GERG in men. But obese women had 43% increased odds of GERD and abdominally obese women had 51% higher odds of GERD; although adjustment for the mutual effects of waist circumference and weight disappeared these relations. There was no significant association between general or abdominal obesity and frequency or severity of GERD, after adjustment for all potential confounders.

Conclusion: General obesity was significantly associated with increased risk of GERD; however, this association disappeared after controlling for dietary habits and waist circumference. Abdominally obese individuals had higher odds of GERD, compared to those with normal waist circumference.

Keywords: Gastrointestinal reflux disease, Body mass index (BMI), General obesity, Abdominal obesity

Citation: Dehghani F, Rezayat A, Saneei P, Hassanzadeh-Keshteli A, Daghaghzadeh H, Esmaillzadeh A, Adibi P. **The Association between Obesity and Gastroesophageal Reflex (GERD) in Iranian Adults.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 495-505.

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD Candidate, Department of Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences AND Student Research Committee AND Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- General Practitioner, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Associate Professor, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Professor, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6- Professor, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Peyman Adibi, Email: adibi@med.mui.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۲/هفته‌ی دوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۱۱

تأثیر پلی‌مورفیسم val66met ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده

ابوالفضل شایان نوش‌آبادی[۱]، علیرضا صابری کاخکی[۲]، مهدی سهرابی[۳]، محمدعلی دولتی[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor)، پروتئینی است که نقش مهمی در حفاظت نورونی، نورون‌زایی و شکل پذیری سیناپسی دارد و به واسطه‌ی آن، می‌تواند نقش مهمی در یادگیری حرکتی ایفا کند. وجود پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی val66met در یکی از نواحی ژن BDNF، منجر به اختلال در بیان این پروتئین می‌شود. هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی تأثیر این پلی‌مورفیسم بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده بود.

روش‌ها: ۱۰۰ دانشجو از دانشگاه‌های شهر کاشان (با میانگین سنی ۲/۲۰ ± ۲۱/۶۰) به صورت تصادفی انتخاب شدند و پس از انجام آزمایش‌های ژنتیک، ۴۶ نفر فاقد پلی‌مورفیسم val66met و ۵۴ نفر تحت تأثیر این پلی‌مورفیسم شناسایی شدند. ۲۸ نفر از افراد هر دو گروه ژنتیک (۵۶ نفر)، پس از اجرای پیش‌آزمون، به ۱۰ جلسه تمرین دراپ کنترلی بدمینتون پرداختند و ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، پس‌آزمون اجرا شد. برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون Kolmogorov–Smirnov و برای تحلیل داده‌ها، از آزمون‌های Independent t و Repeated masseurs ANOVA، در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ = α استفاده شد.

یافته‌ها: هر چند هر دو گروه، پیشرفت قابل توجهی در اثر تمرین داشتند، تفاوت معنی‌داری در مراحل پیش و پس‌آزمون بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در کل، نتایج این تحقیق نشان از عدم تفاوت بین افراد دارای پلی‌مورفیسم val66met و افراد فاقد این پلی‌مورفیسم در یادگیری مهارت دراپ کنترلی بدمینتون بود. این عدم تفاوت، می‌تواند ناشی از عوامل بسیاری از جمله نوع تکلیف و شیوه‌نامه‌ی تمرینی مورد استفاده در این تحقیق باشد.

واژگان کلیدی: عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، یادگیری، مهارت حرکتی

ارجاع: شایان نوش‌آبادی ابوالفضل، صابری کاخکی علیرضا، سهرابی مهدی، دولتی محمدعلی. **تأثیر پلی‌مورفیسم val66met ژن عامل رشد عصبی مشتق شده از مغز بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۱۴-۵۰۶

مقدمه

یکی از فراوان‌ترین نوروتروفین‌ها در مغز بالغ، عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor) است. این پروتئین، به میزان زیادی در ساختارهای مختلف دستگاه عصبی مرکزی بیان می‌شود (۱) و نقش مهمی در نورون‌زایی دارد (۲). این پروتئین، همچنین با شکل پذیری (Plasticity) سیناپسی، که نقش شناخته شده‌ای در القا و نگهداری حافظه و یادگیری دارد، در ارتباط است (۳). تأثیر BDNF بر حافظه و یادگیری به دلیل توانایی آن در تنظیم کارکردهای سیناپسی حیاتی، مثل انتقال سیناپسی و بقا، تمایز پذیری و رشد سلول عصبی (۴) و همچنین، اثر ویژه بر فرایند نیرومندسازی بلند مدت (LTP یا Long-term potentiation) می‌باشد (۶-۵، ۱). مطالعات حیوانی، از طریق تنظیم بیان BDNF به شیوه‌های مختلف، نقش آن در کارایی عملکردهایی مثل یادگیری ترس (۷)، یادگیری فضایی و غیر فضایی (۸) و به ویژه یادگیری حرکتی (۱۰-۹) را نشان داده‌اند. در انسان نیز تحقیقاتی در ارتباط با رابطه‌ی BDNF با برخی تکالیف شناختی نظیر تکلیف انطباق نام-چهره (۸) و حافظه (۳)، صورت گرفته است. با این حال، با توجه به محدودیت در دسترسی مستقیم به مغز انسان، ارتباط این پروتئین با عملکردهای شناختی و به ویژه یادگیری حرکتی از طریق بررسی ژن BDNF صورت گرفته است.

۱- دانشجوی دکتری، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲- استادیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۳- دانشیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۴- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا صابری کاخکی
Email: askakhki@um.ac.ir

وجود یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP یا Single nucleotide polymorphism) در کدون ۶۶ ژن BDNF برخی از افراد، منجر به مبادله‌ی اسیدآمینه‌ی والین با اسیدآمینه‌ی متیونین، در یک یا هر دو الل موجود در این ناحیه می‌شود. این رخداد، منجر به تمایز سه نوع ژنوتیپ می‌شود: افراد با دو والین، افراد با یک والین و یک متیونین و افراد با دو متیونین. افراد حامل یک یا دو متیونین، تحت عنوان حاملان متیونین (Met-carrier) یا افراد دارای پلی‌مورفیسم val66met، و افراد دارای دو والین به عنوان افراد فاقد پلی‌مورفیسم val66met شناخته می‌شوند (۳).

در جوامع مختلف، نسبت خاصی از این نوع ژنوتیپ‌ها وجود دارد. به عنوان مثال، در آلمان این نسبت ۶۰ درصد برای فاقدان پلی‌مورفیسم و ۴۰ درصد برای حاملان متیونین است (۱۱)؛ در حالی که این نسبت در تحقیقی در کره، به ترتیب ۳۱ و ۶۹ درصد گزارش شده است (۱۲). مطالعات نشان داده است در حالی که این پلی‌مورفیسم ساختارBDNF بالغ را تغییر نمی‌دهد، بیان آن را مختل می‌کند. در مطالعات قبلی، وجود پلی‌مورفیسم val66met با کاهش رهایی BDNF وابسته به فعالیت (۳) و کاهش حجم هیپوکامپ (۱۳) و کارکرد آن، یعنی حافظه‌ی اپیزودیک (۱۴، ۳) در بین افراد سالم جوان همراه بوده است.

با توجه به بیان BDNF در ساختارهای مختلف مغزی، اثرات تنظیم کننده‌ی سیناپسی و همچنین، اثرات اثبات شده‌ی آن بر یادگیری حرکتی در حیوانات، این فرضیه که پلی‌مورفیسم val66met ممکن است سیستم‌های یادگیری، حافظه و به صورت کلی عملکردهای شناختی در انسان را تحت تأثیر قرار دهد، محتمل به نظر می‌رسد. مطالعات نشان داده‌اند که وجود این پلی‌مورفیسم در انسان، با یادگیری تکلیف تطابق دیداری- حرکتی (Visuomotor adaptation task) ضعیف (۴)، شکل پذیری کوتاه مدت قشر حرکتی (۱۷-۱۵)، فعال‌سازی هیپوکامپی ضعیف در طول فرایندهای رمزگذاری و بازیابی و حافظه‌ی اخباری ضعیف (۱۸) همراه می‌شود. با این وجود، برخی مطالعات با شیوه‌نامه‌های به نسبت متفاوت نتوانسته‌اند این یافته‌ها را تکرار کنند (۲۰-۱۹، ۱).

از جمله تحقیقاتی که به صورت مستقیم تغییرات در یادگیری حرکتی را در این حوزه‌ی تحقیقی مورد ارزیابی قرار داده است، پژوهشی است که McHughen و همکاران انجام دادند. آن‌ها با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی کاربردی (FMRI یا Functional magnetic resonance imaging) نشان دادند که حاملان متیونین، در هنگام انجام تکلیف حرکتی، حجم فعال‌سازی کمتری را در چندین ناحیه‌ی مغزی در مقایسه با افراد فاقد پلی‌مورفیسم val66met دارا هستند. به استدلال آن‌ها، این موضوع بیان کننده‌ی تفاوت‌هایی در کارکرد سیستم حرکتی مغز و یادگیری حرکتی کوتاه مدت بین این دو گروه از افراد است (۱۵). McHughen و همکاران در مطالعه‌ای دیگر نیز نشان دادند که بعد از یک روز تمرین تکلیف جهت‌یابی (Marble navigation task)، حاملان متیونین در یادگیری تکلیف مورد نظر ضعیف‌تر از افراد فاقد پلی‌مورفیسم عمل کردند (۱۶).

با این حال، Freundlieb و همکاران در تحقیق خود نشان دادند، تفاوتی بین حاملان متیونین و افراد فاقد پلی‌مورفیسم val66met در یادگیری حرکتی و یادگیری واژگان وجود ندارد (۱).

بنا بر این، با توجه به نقش BDNF در یادگیری حرکتی از یک سو و اختلالی که پلی‌مورفیسم val66met در بیان و ترافیک این پروتئین ایجاد می‌کند از سوی دیگر، به نظر می‌رسد افراد حامل متیونین در یادگیری مهارت‌های حرکتی با افراد فاقد پلی‌مورفیسم متفاوت باشند. در چندین تحقیق، این فرضیه به اشکال مختلف مورد بررسی قرار گرفته است، اما شمار تحقیقاتی که به صورت مستقیم یادگیری حرکتی را مورد هدف قرار داده‌اند بسیار کم است و تکالیف انتخاب شده در آن‌ها اغلب بسیار ساده و به حرکت چند انگشت وابسته بوده‌اند؛ به گونه‌ای که بار شناختی و پردازش اطلاعاتی آن‌ها بر بار حرکتی آن‌ها غالب بوده است. از سوی دیگر، از مطالعات قبلی چنین بر می‌آید که ممکن است میزان شیوع انواع ژنوتیپ BDNF و همچنین، میزان تأثیرگذاری رفتاری آن‌ها در نژادهای مختلف متفاوت باشد (۲۲-۲۱، ۱۲).

بنا بر این، در پژوهش حاضر، محقق سعی در پاسخ به این سؤال داشته است که «آیا افراد دارای ژنوتیپ مختلف در یک جامعه‌ی ایرانی، در یادگیری یک تکلیف حرکتی پیچیده (دراپ کنترلی بدمینتون) متفاوت عمل می‌کنند؟».

روش‌ها

جامعه‌ی آماری این تحقیق، شامل دانشجویان مرد دانشگاه‌های شهر کاشان با محدوده‌ی سنی ۲۵-۱۹ سال بود. از بین این دانشجویان، ۱۰۰ دانشجوی ایرانی (۲۳، ۴) به صورت تصادفی انتخاب شدند. هیچ یک از آزمودنی‌ها، سابقه‌ی بیماری‌های بهداشتی، عصب‌شناختی، اختلالات روان‌پزشکی و مشکلات رفتاری و حرکتی نداشتند و از داروهای غیر قانونی و داروهای محرک عصبی (بیشتر از ۱۵ سیگار در روز، بیشتر از ۶ فنجان قهوه در روز و بیشتر از ۵۰ گرم الکل در روز) استفاده نمی‌کردند (۱). علاوه بر این، به دلیل احتمال عدم وجود کارایی ادراکی- حرکتی مناسب در افراد دارای بهره‌ی هوشی کمتر از ۷۰ (۲۴)، این افراد انتخاب نشدند. به منظور بررسی دقیق‌تر موضوع، گروه‌ها از نظر سابقه‌ی ورزشی و شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا

Body mass index) افراد نیز همگن شدند. همچنین، به دلیل اثر احتمالی فعالیت هورمون‌های جنسی بر تظیم بیان BDNF (۲۶-۲۵)، همه‌ی افراد، مرد و مجرد انتخاب شدند. همچنین، هیچ یک از افراد آشنایی با تکلیف دراپ کنترلی بدمینتون نداشتند.

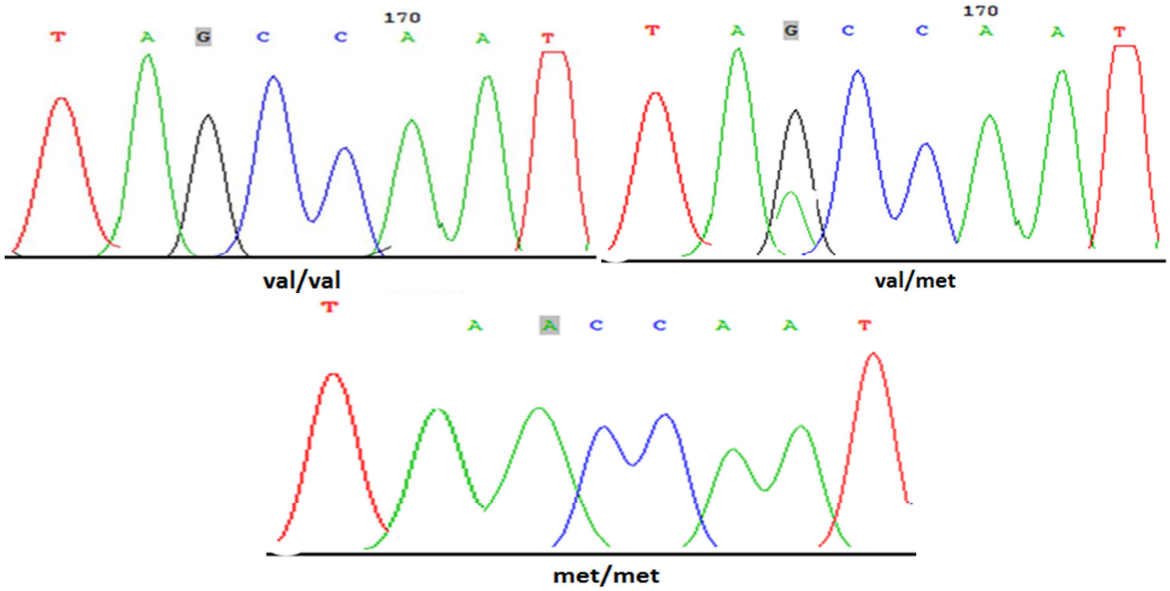
آزمایش‌های ژنتیک نشان داد که فراوانی الل G یا Val و الل A یا Met در شرکت کنندگان در تحقیق به ترتیب ۱۳۲ و ۶۸ عدد بود. ۴۶ نفر از افراد مورد تحقیق، حامل دو اسیدآمینه‌ی والین، ۱۴ نفر از افراد، حامل دو اسیدآمینه‌ی متیونین و ۴۰ نفر از افراد، حامل یک والین و یک متیونین بودند. مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم val66met مشاهده شده در دو دسته‌ی Val/Val و Val/Met در آزمودنی‌های این تحقیق با توزیع این ژنوتیپ‌ها در تحقیقات گذشته (۲۳، ۲۰، ۱۱) نشان از پیروی این توزیع از تعادل Hardy-Weinberg دارد. بنا بر این، افراد حامل دو متیونین از تحقیق حذف شدند. سپس، ۲۸ نفر از افراد حامل دو والین و ۲۸ نفر از افراد حامل یک والین و یک متیونین به صورت تصادفی انتخاب شدند و طبق شیوه‌نامه‌ی تمرینی تعیین شده، تحت تمرین و آزمایش‌های مربوط قرار گرفتند.

روند اجرا: پس از انتخاب آزمودنی‌ها و احراز شرایط ورود به مطالعه بر اساس معیارهای لازم، ضمن تشریح روند پژوهش، رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه از آنان اخذ شد و اطلاعات مربوط به مشخصات فردی جمع‌آوری گردید. سپس، ژنوتیپ افراد تعیین شد و هر گروه شیوه‌نامه‌ی تمرینی مربوط به خود را اجرا کردند.

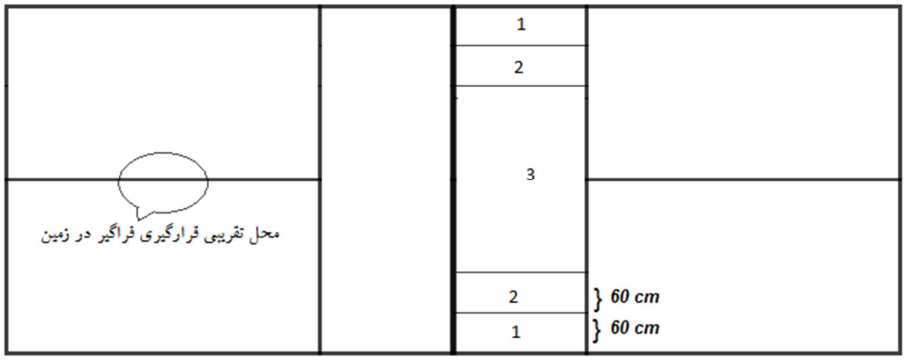
تعیین ژنوتیپ BDNF: از طریق کیت‌های مخصوص استخراج DNA (Gene All)، DNA ژنومیک (Genomic) از خون کامل افراد و به وسیله‌ی روش ستونی تهیه گردید. برای تعیین پلی‌مورفیسم val66met از واکنش زنجیره‌ی پلیمراز (PCR یا Polymerase chain reaction) استفاده گردید. برای انجام PCR ژن BDNF، از پرایمر رفت 5-ACTCTGGAGAGCGTGAAT-3 و پرایمر برگشت 5-ATACTGTCACACACGCTG-3 استفاده گردید. مقادیر مواد استفاده شده برای انجام PCR، شامل ۱ میکرولیتر DNA الگو، ۱ میکرولیتر پرایمر رفت، ۱ میکرولیتر پرایمر برگشت، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس ۲x (با مارک Ampliqun قرمز، Gene All) و ۹/۵ میکرولیتر آب مقطر بود.

انجام PCR با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Thermal cycler) (Lab Net, USA)، با Denaturation اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، برای ۱۲ دقیقه آغاز شد و با دناتوراسیون ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، Annelling ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۴۵ ثانیه و Extension در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در طول ۳۰ ثانیه، برای ۳۰ چرخه ادامه یافت و با یک Extension نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و در طول ۴ دقیقه پایان یافت.

محصول PCR به دست آمده با استفاده از ژل الکتروفورز ۱/۵ درصد تأیید گردید و سپس با تکنیک Sequencing و با استفاده از آنالیزگر ABI PRISM 7000 Sequencing تعیین توالی گردید. بر اساس آنالیزها، افراد مورد آزمایش به سه دسته تقسیم شدند: افراد حامل دو اسیدآمینه‌ی والین در کدون ۶۶ ژن BDNF (Val/Val)، افراد حامل یک اسیدآمینه‌ی والین و یک اسیدآمینه‌ی متیونین در این ناحیه (Val/Met) و افراد حامل دو اسیدآمینه‌ی متیونین در این ناحیه (Met/Met) (شکل ۱).



شکل ۱. تصاویر مربوط به تعیین توالی سه ژنوتیپ



شکل ۲. زمین بدمینتون و تعیین مناطق مشخص برای امتیازگیری. اگر ضربه‌ی دراپ وارد مناطق ۱ زمین می‌شد، ۵ امتیاز برای فرد در نظر گرفته می‌شد، اگر وارد مناطق ۲ می‌شد، ۳ امتیاز و اگر وارد منطقه‌ی ۳ می‌شد، تنها ۱ امتیاز به فرد تخصیص می‌یافت. ورود ضربه به هر منطقه‌ای به غیر از مناطق ۵گانه، امتیازی را در پی نداشت.

شیوه‌نامه‌ی تمرینی ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمینتون: ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمینتون، دارای ویژگی‌های خاصی است که به واسطه‌ی آن‌ها توپ در نزدیک‌ترین فاصله با تور بدمینتون (قبل از خط شورت) فرود می‌آید. فرد در ابتدای حرکت باید خود را با توپی که به سمت او می‌آید، هماهنگ کند و بر اساس مشخصات توپ در حال حرکت، گام خود را تنظیم کند. سپس با استفاده از راکت، به صورت کنترلی از بالاترین نقطه به توپ ضربه بزند. قرار گرفتن آرنج بالاتر از شانه در هنگام برخورد توپ با راکت، استفاده از حرکت مچ، به جای حرکت شانه در هنگام ضربه به توپ و فاصله‌ی کم توپ از تور، در هنگام عبور توپ از تور، نشان دهنده‌ی انجام حرکت به شکل صحیح می‌باشد.

قبل از شروع تمرین، از فراگیران که همگی بدون تجربه بودند، یک پیش‌آزمون ۶ کوششی به عمل آمد. سپس، فراگیران ۱۰ جلسه‌ی تمرین را گذراندند. ۲ روز اول تمرین، شامل آموزش نحوه‌ی صحیح گرفتن راکت، آشنایی با توپ، ضربه‌ی تاس و ضربه‌ی درایو بود. ۲ جلسه‌ی بعدی، به آموزش نحوه‌ی صحیح ضربه‌ی دراپ کنترلی و دادن دستورالعمل‌هایی که باید در حین زدن ضربه رعایت شود، پرداخته شد. پس از آن، فراگیران ۶ جلسه، به صورت یک روز در میان به تمرین پرداختند. هر جلسه، شامل ۴ بلوک ۲۰ کوششی، یعنی ۸۰ کوشش بود (میزان و آرایش تمرین در مطالعه‌ی پایلوت تعیین شده بود). در حین انجام کوشش‌ها، افراد تنها از بازخورد بینایی خود برای آگاهی از نتیجه‌ی کار خود استفاده کردند و فقط زمانی که سه مسأله را رعایت نمی‌کردند، به آن‌ها تذکر داده شد: زمانی که هنگام برخورد توپ با راکت، آرنج فرد از شانه‌اش پایین‌تر بود، زمانی که فرد برای زدن ضربه به جای استفاده از مچ، از شانه کمک می‌گرفت و زمانی که فاصله‌ی توپ از تور، در هنگام عبور توپ از تور زیاد بود.

امتیازات ۲۰ کوشش آخر هر جلسه، به منظور آگاهی از روند پیشرفت آزمودنی‌ها ثبت شد. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، آزمون تکلیف مورد نظر، که شامل ۲۰ کوشش بود، اجرا شد.

از آن جایی که آزمون استانداردی در زمینه‌ی مهارت دراپ کنترلی بدمینتون وجود نداشت، محققان با استفاده از نظرات کارشناسان، آزمونی را طراحی کردند. آزمون به این شکل بود که منطقه‌ی شورت (۱متر و ۹۸ سانتی‌متری نزدیک به تور) زمین مقابل فرد آزمون دهنده به ۵ قسمت تقسیم شد و برای هر قسمت امتیاز خاصی در نظر گرفته شد (شکل ۲). از ۲۰ نفر با سطوح مختلف مهارت در بدمینتون خواسته شد که در دو نوبت با فاصله‌ی زمانی ۱۵ روز، ۵ ضربه‌ی دراپ روانه‌ی زمین روبه‌رو کنند. تمامی توپ‌های از دست رفته، اعم از برخورد توپ به تور، فرود توپ در منطقه‌ای غیر از مناطق ۵ گانه و همچنین، عدم رعایت ۳ مسأله‌ی اساسی پیش‌گفته، به منزله‌ی نمره‌ی صفر بود.

برای تعیین روایی آزمون، از نظرات چند تن از کارشناسان بدمینتون استفاده شد و تأیید پایایی آن، با استفاده از روش آزمون- باز آزمون انجام شد. ثبات درونی این آزمون $\alpha = ۰/۸۱$ به دست آمد.

روش‌های آماری: از آزمون Kolmogorov–Smirnov به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها برای آزمون فرضیه‌های تحقیق، از آزمون‌های پارامتریک Independent t و Repeated measures ANOVA (تحلیل مرکب ۶ × ۲) استفاده شد. کلیه‌ی تجزیه و تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری $\alpha = ۰/۰۵۰$ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

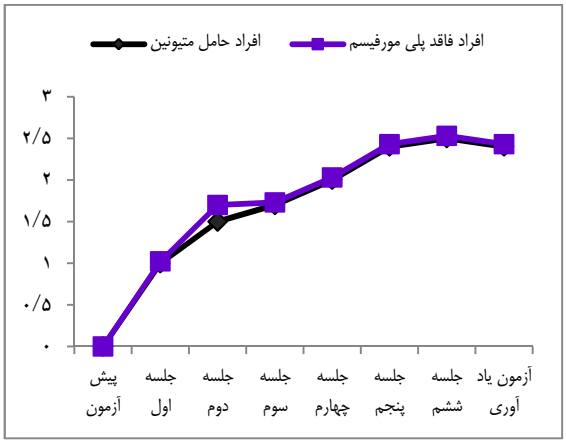
یافته‌ها

آمار دموگرافیک و آمار توصیفی در جدول ۱ آمده است. گروه‌ها از نظر سن، جنس، سابقه‌ی ورزشی و شاخص توده‌ی بدنن همگن شده بودند تا آثار احتمالی این متغیرها خنثی شود. همان‌طور که در جدول

جدول ۱. آمار دموگرافیک و آمار توصیفی که به صورت فراوانی، یا میانگین ± انحراف استاندارد آمده است.

متغیر مورد بررسی		افراد فاقد پلی‌مورفیسم (n = ۲۸)	افراد حامل متیونین (n = ۲۸)
سن (سال)		۲۱/۶۴ ± ۲/۱۹	۲۱/۵۷ ± ۲/۳۹
جنس (مرد/زن)		۰/۲۸	۰/۲۸
سابقه‌ی ورزشی	مدرسه یا شهرستان	۲۱	۲۱
	استان	۳	۳
	بدون سابقه	۴	۴
قد (متر)		۱/۷۷ ± ۰/۰۵	۱/۷۷ ± ۰/۰۶
وزن (کیلوگرم)		۷۲/۶۴ ± ۱۱/۷۸	۶۹/۲۸ ± ۹/۹۷
شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	< ۲۰	۶	۶
	۲۰–۲۵	۱۸	۱۸
	۲۵–۳۰	۴	۴
نمره	پیش‌آزمون	۰/۱۲ ± ۰/۲۵	۰/۱۱ ± ۰/۲۴
	پس‌آزمون	۲/۴۷ ± ۰/۷۷	۲/۳۶ ± ۰/۸۲

مشاهده می‌شود، تمرین موجب پیشرفت در نمرات هر دو گروه مورد تحقیق از پیش‌آزمون به پس‌آزمون شد. آزمون Independent t نشان دهنده‌ی عدم تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، هم در مرحله‌ی پیش‌آزمون (P = ۰/۸۵۵ و t = ۰/۱۸۴) و هم در مرحله‌ی پس‌آزمون (P = ۰/۶۰۰ و t = ۰/۵۲۸) بود. همچنین، آزمون Repeated measures ANOVA (تحلیل مرکب ۶ × ۲) نشان داد که در مرحله‌ی اکتساب، تفاوت درون گروهی معنی‌دار بود (P = ۰/۰۰۱ و F = ۱۳۰/۲۸)، اما اثر تعاملی (P = ۰/۳۲۱ و F = ۱/۱۸) و تفاوت بین گروهی (P = ۰/۸۱۰ و F = ۰/۰۶) معنی‌دار نبود. وضعیت دو گروه تمرینی در مراحل آزمون و جلسات تمرین در شکل ۳ دیده می‌شود.



شکل ۳. وضعیت دو گروه در مراحل مختلف تمرین

بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر پلی‌مورفیسم val66met بر یادگیری مهارت حرکتی پیچیده بود. به این منظور، افرادی که تحت تأثیر این پلی‌مورفیسم قرار گرفته بودند، شناسایی و با افراد فاقد پلی‌مورفیسم مقایسه شدند. عدم وجود تفاوت معنی‌دار در پیش‌آزمون‌های دو گروه، نشان دهنده‌ی این موضوع است که هر تفاوتی در پس‌آزمون دو گروه نشان‌دهنده‌ی تفاوت توانایی در فراگیری تکلیف ضربه‌ی دراپ بدمینتون می‌باشد. به طور کلی، نتایج نشان داد که هر دو گروه، به میزان قابل توجهی مهارت حرکتی مورد نظر را فرا گرفته‌اند، اما تفاوت معنی‌داری بین هیچ یک از مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون در دو گروه مشاهده نشد. همچنین، هر چند تحلیل نتایج نشان دهنده‌ی پیشرفت تدریجی افراد در جلسات تمرینی می‌باشد، اما به وضوح از عدم تفاوت بین دو گروه تمرینی، به طور تقریبی در هر ۶ جلسه‌ی تمرین خبر می‌دهد.

شمار تحقیقاتی که اثر پلی‌مورفیسم val66met بر یادگیری حرکتی را به طور مستقیم بررسی کرده باشند، اندک به نظر می‌رسد. با این حال، نتایج این تحقیق با مطالعه‌ی Joundi و همکاران همخوانی ندارد. آن‌ها نشان دادند که وجود پلی‌مورفیسم val66met در انسان، با یادگیری تکلیف تطابق دیداری–حرکتی ضعیف همراه است. تکلیف مورد نظر این گونه بود که فرد جلوی کامپیوتر می‌نشست و با کنترل جویستیک (Joystick) به وسیله‌ی دست راست خود، مکان‌نما را کنترل می‌کرد، تا هدف کوچکی را که از وسط دایره‌ای بزرگ به نقاط مختلف روی محیط دایره، به صورت پرشی منتقل می‌شد، دنبال کند (۴).

تحقیق حاضر، همچنین با مطالعه‌ی McHughen و همکاران هم‌راستا نیست. آن‌ها با به کارگیری دو تکلیف حرکتی، مدعی شدند که حاملان متیونین یادگیری حرکتی ضعیف‌تری نسبت به افراد فاقد پلی‌مورفیسم val66met دارند. یکی از این تکالیف، پاسخ به نشانه‌های ویدئویی با حرکات بستن (Adduction) و باز کردن (Abduction) انگشت اشاره‌ی دست بود و تکلیف دیگر، یک تکلیف شبیه‌سازی رانندگی بود که در آن، ماشین با استفاده از یک فرمان در جلوی کامپیوتر و در یک مسیر منحنی کنترل می‌شد (۱۵).

آن‌ها در مطالعه‌ی دیگری نیز با استفاده از یک تکلیف جهت‌یابی که در آن، افراد یک سنگ مرمر را روی یک صفحه‌ی دارای ۹ فرورفتگی (در سه سطر و سه ستون) توسط انگشت اشاره‌ی دست و مطابق با صفحه‌ی نمایش حرکت می‌دادند، به این نتیجه رسیدند که حاملان متیونین از یادگیری حرکتی ضعیف‌تری نسبت به افراد فاقد پلی‌مورفیسم برخوردار هستند (۱۶). با این حال، نتایج این تحقیق با مطالعه‌ی Freundlieb و همکاران هم‌راستا می‌باشد. آن‌ها تفاوتی بین حاملان متیونین و افراد فاقد پلی‌مورفیسم در یادگیری حرکتی و یادگیری واژگان، که با استفاده از تکلیف زمان عکس‌العمل سریالی سنجیده شده بود، نیافتند (۱).

با توجه به تأثیر BDNF بر حافظه و یادگیری، که به دلیل توانایی آن در تنظیم کارکردهای سیناپسی حیاتی، مثل انتقال سیناپسی و بقا، تمایز پذیری و رشد سلول عصبی (۴) و همچنین، اثر ویژه بر LTP در چندین ناحیه از مغز می‌باشد (۶-۵، ۱)، و همچنین تأثیرات قطعی بر یادگیری حرکتی حیوانات (۱۰-۹)، انتظار می‌رود که وجود پلی‌مورفیسم val66met یادگیری حرکتی را با مشکل روبه‌رو سازد، اما در تحقیق حاضر، بر خلاف بیشتر تحقیقات گذشته، این اتفاق رخ نداد. به منظور توجیه تفاوت نتیجه‌ی این تحقیق با اغلب تحقیقات گذشته و نیز تفاوت آن با فرضیات قبلی، می‌توان چندین استدلال نظیر تفاوت در تعداد افراد مورد تحقیق و نوع تکلیف به کار گرفته شده و همچنین، عدم کنترل جنسیت در تحقیقات گذشته را بیان کرد.

تکالیف مورد استفاده در تحقیقات قبلی بسیار ساده هستند و از بار حرکتی کمی برخوردارند و اغلب وابسته به سرعت تصمیم‌گیری هستند. شاید تکالیف پیچیده مثل ضربه‌ی دراپ کنترلی بدمینتون، تحت تأثیر متغیرهای مهم دیگری نیز قرار گرفته‌اند که برای ما ناشناخته‌اند و اثر پلی‌مورفیسم را پوشش داده‌اند. تکلیف حرکتی پیچیده، به تکلیفی گفته می‌شود که از اجزای زیادی تشکیل شده باشد و وقتی این اجزا از ارتباط بالایی برخوردار باشند، یعنی اجرای یک بخش به اجرای بخش پیشین وابسته باشد، می‌توان به آن تکلیف دشوار نیز گفت (۲۷). بنا بر این، تکلیف دراپ بدمینتون را می‌توان پیچیده و دشوار تلقی کرد، در حالی که تکالیف استفاده شده در تحقیقات قبلی، اغلب حداقل پیچیدگی و دشواری را دارا هستند. از طرفی، همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، افراد هر دو گروه هنوز به نیمه راه امتیاز نیز نرسیده‌اند و شاید با ادامه‌ی تمرین تفاوت‌های بین دو گروه آشکار شود. از سوی دیگر، در تحقیقات گذشته، جنسیت افراد کنترل نشده است. استروژن، که یک هورمون جنسی زنانه است، محرک بیان BDNF می‌باشد (۲۶)؛ بنا بر این، ممکن است به این واسطه نتیجه‌گیری در مورد اختلال ایجاد شده توسط پلی‌مورفیسم val66met را چالش برانگیز نماید.

علاوه بر این، در برخی تحقیقات عنوان شده است که اثرات پلی‌مورفیسم val66met بر مغز انسان، به طور احتمالی وابسته به سن قلمداد شده است؛ یعنی ممکن است پلی‌مورفیسم مورد نظر تنها مغز افراد مسن را تحت تأثیر قرار دهد (۱). به عنوان آخرین استدلال، شاید بتوان به مفهوم تحکیم‌سازی (Consolidation) حافظه‌ای اشاره کرد. در یادگیری حرکتی، علاوه بر اکتساب مهارت حرکتی که فوری به دست می‌آید، عنصر مهم دیگر، به یادآوری مهارت‌های حرکتی کسب شده‌ی قبلی است. تحکیم‌سازی حافظه‌ی حرکتی، تثبیت ردهای حافظه‌ای (Memory traces) است که در طول مرحله‌ی اکتساب (جلسات تمرینی) ایجاد شده است. این امر، منجر به افزایش پایداری در مقابل مداخلات و حتی پیشرفتی محسوس در اجرا، بعد از یک دوره‌ی فاقد تمرین می‌شود (۲۸).

تحقیقات نشان می‌دهد، تحت برخی شرایط، زیر لایه‌های نورونی مربوط به ارتباطات رفتاری حافظه‌ی حرکتی، در طول چند ساعت یا چند روز بی‌تمرینی مقاوم می‌شوند (۲۹). هر چند مطالعات انجام شده بر پایه‌ی شکل پذیری سیناپسی، مشارکت BDNF را در هر دو فرایند اکتساب و تحکیم‌سازی حافظه‌ای بلند مدت تکالیف در حال یادگیری نشان می‌دهد (۳۰)، مطالعات دیگر اصول عصبی به کار گرفته شده در طول فرایند تحکیم‌سازی را با اصول مربوط به دوره‌ی تمرین متفاوت می‌دانند (۳۱). بنا بر این، ممکن است اختلال به وجود آمده در بیان BDNF که در مرحله‌ی اکتساب و پس از یک وقفه‌ی یک روزه منجر به اختلال در یادگیری حرکتی نشد، در طول فرایند تحکیم‌سازی حافظه‌ای و پس از یک دوره‌ی فاقد تمرین به نسبت طولانی، اثر خود را نمایان سازد. وجود تحقیقاتی که نشان داده‌اند فراگیری تکلیف، در مرحله‌ی اکتساب و مراحل یادآوری و یادداری مختلف وابسته به سیستم‌های عصبی متفاوتی است و با گذر زمان، مکان ذخیره‌ی حافظه‌ی حرکتی تغییر می‌کند (۳۳-۳۲، ۲۹)، این احتمال با را تأمل برانگیز می‌سازد.

در کل، نتایج این تحقیق نشان از عدم تفاوت بین حاملان متیونین، که تحت تأثیر پلی‌مورفیسم val66met قرار گرفته‌اند و

افراد فاقد این پلی‌مورفیسم در یادگیری مهارت دراپ کنترلی بدمینتون داشت. این عدم تفاوت، می‌تواند ناشی از عوامل بسیاری نظیر نوع تکلیف و شیوه‌نامه‌ی مورد استفاده باشد. با این حال، شایسته است که در مورد نتایج این تحقیق با احتیاط سخن گفته شود و در مطالعات آتی، بررسی‌های دقیق‌تر و در صورت امکان با استفاده از ابزارهای نوروفیزیولوژیک (Neurophysiological equipment) صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی رشته‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، گرایش رفتار حرکتی متعلق به آقای ابوالفضل شایان نوش‌آبادی می‌باشد که طرح آن در دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، با کد ۳/۳۷۵۳۹ و در تاریخ ۱۳۹۴/۰۲/۱۶ به تصویب رسیده است. بدین وسیله، از همه‌ی افرادی که در پژوهش حاضر شرکت داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Freundlieb N, Philipp S, Schneider SA, Bruggemann N, Klein C, Gerloff C, et al. No association of the BDNF val66met polymorphism with implicit associative vocabulary and motor learning. PLoS One 2012; 7(11): e48327.
2. Goekint M, Roelands B, de Pauw K, Knaepen K, Bos I, Meeusen R. Does a period of detraining cause a decrease in serum brain-derived neurotrophic factor? Neurosci Lett 2010; 486(3): 146-9.
3. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell 2003; 112(2): 257-69.
4. Joundi RA, Lopez-Alonso V, Lago A, Brittain JS, Fernandez-Del-Olmo M, Gomez-Garre P, et al. The effect of BDNF val66met polymorphism on visuomotor adaptation. Exp Brain Res 2012; 223(1): 43-50.
5. Meis S, Endres T, Lessmann V. Postsynaptic BDNF signalling regulates long-term potentiation at thalamo-amygdala afferents. J Physiol 2012; 590(1): 193-208.
6. Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. Cell 1999; 98(6): 739-55.
7. Ou LC, Gean PW. Regulation of amygdala-dependent learning by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. Neuropsychopharmacology 2006; 31(2): 287-96.
8. Griffin EW, Bechara RG, Birch AM, Kelly AM. Exercise enhances hippocampal-dependent learning in the rat: evidence for a BDNF-related mechanism. Hippocampus 2009; 19(10): 973-80.
9. Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. Brain Res 2004; 1028(1): 92-104.
10. von dem Bussche D. The role of brain-derived neurotrophic factor in cortical motor learning [Doctoral Thesis]. San Diego, CA: University of California; 2007.
11. Gajewski PD, Hengstler JG, Golka K, Falkenstein M, Beste C. The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. Neurobiol Aging 2011; 32(12): 2327-19.
12. Pivac N, Kim B, Nedic G, Joo YH, Kozaric-Kovacic D, Hong JP, et al. Ethnic differences in brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in Croatian and Korean healthy participants. Croat Med J 2009; 50(1): 43-8.
13. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. J Neurosci 2004; 24(45): 10099-102.
14. Ho BC, Milev P, O'Leary DS, Librant A, Andreasen NC, Wassink TH. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(7): 731-40.
15. McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Marchal CL, Procaccio V, et al. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. Cereb Cortex 2010; 20(5): 1254-62.
16. McHughen SA, Pearson-Fuhrhop K, Ngo VK, Cramer SC. Intense training overcomes effects of the Val66Met BDNF polymorphism on short-term plasticity. Exp Brain Res 2011; 213(4): 415-22.
17. Antal A, Chaieb L, Moliadze V, Monte-Silva K, Poreisz C, Thirugnanasambandam N, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. Brain Stimul 2010; 3(4): 230-7.
18. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. J Neurosci 2003; 23(17): 6690-4.
19. Li Voti P, Conte A, Suppa A, Iezzi E, Bologna M, Aniello MS, et al. Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. Exp Brain Res 2011; 212(1): 91-9.
20. Beste C, Baune BT, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C. Paradoxical association of the brain-derived-neurotrophic-factor val66met genotype with response inhibition. Neuroscience 2010; 166(1): 178-84.
21. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of

the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2004; 126B(1): 122-3.
22. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. Cogn Affect Behav Neurosci 2006; 6(1): 79-85.
23. Tonacci A, Borghini A, Mercuri A, Pioggia G, Andreassi MG. Brain-derived neurotrophic factor (Val66Met) polymorphism and olfactory ability in young adults. J Biomed Sci 2013; 20: 57.
24. Ghasempour L, Hosseini FS, Mohammadzadeh H. Effect of sensory integration training on fine motor skills in children with trainable mental retardation. Middle Eastern Journal of Disability Studies 2013; 3(1): 27-36. [In Persian].
25. Carbone DL, Handa RJ. Sex and stress hormone influences on the expression and activity of brain-derived neurotrophic factor. Neuroscience 2013; 239: 295-303.
26. Zhou J, Zhang H, Cohen RS, Pandey SC. Effects of estrogen treatment on expression of brain-derived neurotrophic factor and cAMP response element-binding protein expression and phosphorylation in rat amygdaloid and hippocampal structures. Neuroendocrinology 2005; 81(5): 294-310.
27. Magill RA. Motor learning and control: Concepts and applications. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2003.
28. Janacsek K, Nemeth D. Predicting the future: From implicit learning to consolidation. International Journal of Psychophysiology 2012; 83(2): 213-21.
29. Krakauer JW, Shadmehr R. Consolidation of motor memory. Trends Neurosci 2006; 29(1): 58-64.
30. Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. Prog Neurobiol 2005; 76(2): 99-125.
31. Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(50): 18237-41.
32. Bracha V, Zhao L, Irwin KB, Bloedel JR. The human cerebellum and associative learning: dissociation between the acquisition, retention and extinction of conditioned eyeblinks. Brain Res 2000; 860(1-2): 87-94.
33. Diedrichsen J, Verstynen T, Lehman SL, Ivry RB. Cerebellar involvement in anticipating the consequences of self-produced actions during bimanual movements. J Neurophysiol 2005; 93(2): 801-12.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 34, No. 381, 2nd Week, July 2016

Received: 21.02.2016

Accepted: 31.05.2016

The Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) val66met Polymorphism on the Learning of Complex Motor Skill

Abolfazl Shayan-Nooshabadi[1], Alireza Saberi-Kakhki[2], Mehdi Sohrabi[3], Mohamad Ali Dowlati[4]

Original Article

Abstract

Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), is a protein that plays an important role in neuroprotection, neurogenesis and synaptic plasticity, by which it plays an important role in motor learning. The presence of val66met single nucleotide polymorphism in one area of the BDNF gene Leads to disruption in the expression of this protein. The purpose of this study was to investigate whether this polymorphism can impair the learning of the complex motor skill.

Methods: 100 students from different universities in Kashan, Iran, (mean age 21/60 ± 2/20) were randomly selected and after genetic test, we identified 46 people without val66met polymorphism, while the other 54 were affected. 28 people of both genetic group (56 people overall), after Pre-test, practiced badminton drop shot for 10 sessions, and 72 hours after the last training session, the post-test had been done. Kolmogorov-Smirnov test was used to investigate the normality of data distribution, and independent t-test and repeated measures ANOVA were used for data analysis ($\alpha = 0.05$).

Findings: Results showed that, although both groups improved their performance through exercise, there was no significant difference between the groups in the pre and post-test.

Conclusion: Results of the study showed no significant differences between people with and without val66met polymorphism in the learning of badminton drop shot; however, this may be due to many factors including the type of task and the exercise protocol used in this study.

Keywords: Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Single nucleotide polymorphism, Learning, Motor Skill

Citation: Shayan-Nooshabadi A, Saberi-Kakhki A, Sohrabi M, Dowlati MA. **The Effect of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) val66met Polymorphism on the Learning of Complex Motor Skill.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 506-14.

1- PhD Student, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
3- Associate Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education and Sports Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
4- Assistant Professor, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Corresponding Author: Alireza Saberi-Kakhki, Email: askakhki@um.ac.ir

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۲/هفته‌ی دوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۱۵

بررسی شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با روش Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Multiplex RT-PCR)

فرزاد عالی‌زاده مفرد[۱]، مهدی دریکوند[۱]، فرید دولتشاهی[۲]، پارسا محمد جعفری[۱]، صابر آقامحمدی[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: لوسمی میلوئید مزمن (CML یا Chronic myeloid leukemia) یک بدخیمی کلونال سلول‌های بنیادی هماتوپتیک است. نوع فیوژن‌ها در بیماران CML اهمیت بالینی دارد و به درک بهتری در فهم پاتوژنز سلول‌های لوکمیک دارای t(۹:۲۲) کمک می‌کند. هدف از انجام این پژوهش، بررسی شیوع موتاسیون‌های BCR-ABL و تعیین فراوانی فیوژن‌های گوناگون ژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به CML با روش Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) بود.

روش‌ها: با کسب اطمینان از مبتلا بودن بیماران و جلب رضایت ایشان، به روش آسپتیک، ۸-۵ میلی‌لیتر خون از بیماران گرفته شد. پس استخراج RNA از نمونه‌های خون، برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای (MNCs یا Mononuclear cells) سانتریفیوژ انجام و RNA تام استخراج شد. واکنش Multiplex RT-PCR در ۳۵ چرخه انجام شد.

یافته‌ها: از ۴۰ بیمار مورد بررسی از نظر فیوژن‌های BCR-ABL همه مثبت بودند که ۲۱ نفر (۵۲/۵ درصد) دارای فیوژن b3a2 و ۱۶ نفر (۳۸/۸ درصد) دارای فیوژن b2a2 و ۳ نفر (۵/۵ درصد) دارای فیوژن ela2 بودند.

نتیجه‌گیری: یکنواختی محصولات در واکنش و نتایج به دست آمده در این مطالعه، نشان داد که روش RT-PCR به عنوان روشی سریع، حساس و مطمئن برای بررسی شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL در نمونه‌برداری از خون محیطی به آسانی قابل انجام است. همچنین، تفاوت در میزان شیوع فیوژن‌ها می‌تواند به دلیل تفاوت نژادی در جامعه‌ی مورد بررسی باشد.

واژگان کلیدی: لوسمی میلوئید مزمن، واکنش زنجیره‌ی پلیمراز معکوس، فیوژن‌های BCR-ABL، ایران

ارجاع: عالی‌زاده مفرد فرزاد، دریکوند مهدی، دولتشاهی فرید، محمد جعفری پارسا، آقامحمدی صابر. **بررسی شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن با روش Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Multiplex RT-PCR)**. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۲۰-۵۱۵

مقدمه

لوسمی میلوئید مزمن (CML یا Chronic myeloid leukemia) یک بدخیمی کلونال سلول‌های بنیادی هماتوپتیک است که باعث افزایش رده‌های سلولی اریتروئید، میلوئید و مگاکاریوسیت در خون محیطی و هایپرپلازی در مغز استخوان می‌شود (۲-۱). این لوسمی، در ۹۵ درصد از موارد با یک ناهنجاری کروموزومی به نام فیلادلفیا (PH یا Philadelphia) همراه است که در نتیجه‌ی جابه‌جایی متقابل قسمتی از کروموزوم ۹ و قسمتی از کروموزوم ۲۲ ایجاد می‌شود. هنگامی که قسمت جدا شده‌ی کروموزوم ۹ به کروموزوم ۲۲ می‌چسبد (۵-۳)، باعث ایجاد ژن BCR-ABL و در نتیجه یک ژن هیبریدی می‌شود.

ژن BCR-ABL به پروتئین DK210 ترجمه می‌شود که به عنوان BCR-ABL (P210) شناخته می‌شود. P210، دارای فعالیت مداوم تیروزین کیناز می‌باشد و به نوبه‌ی خود، باعث افزایش رشد سلولی و مهار آپوپتوز می‌شود. Messenger RNA (mRNA) حاصل از نسخه‌برداری این ژن، به طور تقریبی در ۹۵ درصد از مبتلایان به CML و گاهی در لوسمی لنفوپلاستی حاد

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارومیه، ارومیه، ایران
۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، دامغان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: فرزاد عالی‌زاده مفرد
Email: khashayarsha2500@gmail.com

(ALL یا Acute lymphoblastic leukemia) دیده می‌شود (۹-۶، ۳). فیوژن‌های BCR-ABL در مبتلایان به CML شامل b3a2، b2a2 و ela2 می‌باشند که دارای اهمیت و فراوانی بیشتری نسبت به فیوژن‌های e19a2، b2a3 و b3a3 می‌باشند (۱۱-۱۰).

بررسی بیان ژن‌های درگیر و میزان شیوع فیوژن‌های مختلف در مبتلایان به CML به طور بالقوه‌ای می‌تواند منجر به راهبردهای تشخیصی و درمانی جدیدی برای این دسته از بیماران شود. از این رو، هدف از انجام این پژوهش، بررسی موتاسیون‌های BCR-ABL و تعیین فراوانی فیوژن‌های گوناگون ژن BCR-ABL در مبتلایان به CML در ارومیه به روش Multiplex reverse transcription polymerase chain reaction (Multiplex RT-PCR) بود.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع توصیفی- تحلیلی بود. این مطالعه، از اردیبهشت ماه ۱۳۹۳ تا تیر ماه ۱۳۹۴ در ارومیه بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به CML که تحت درمان بودند، انجام شد. پس از کسب اطمینان مبتلا بودن بیماران و جلب رضایت آنان، به روش آسپتیک، ۸-۵ میلی‌لیتر خون از بیماران گرفته شد. سپس سلول‌های خونی از جنبه‌ی ریخت‌شناسی توسط دستگاه خودکار Cell counter شمارش شدند.

در ادامه، RNA از نمونه‌های خون افراد استخراج و برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای (MNCs یا Mononuclear cells) مورد سانتریفیوژ قرار گرفت و ۱۰۶ سلول تک‌هسته‌ای، با استفاده از محلول LOZIRT (شرکت Invitrogen Gibco) جدا شدند. برای جداسازی RNA، محلول هموژن با ۰/۳ میلی‌لیتر کلروفروم ورتکس شد و به مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ انجام شد. قسمت بالایی که حاوی RNA بود، با ۰/۵ میلی‌لیتر ایزوپروپانول ترکیب و در ۱۵ دقیقه با شتاب ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ انجام گرفت. در نتیجه، رسوب RNA درته لوله قرار گرفت و پس از مرحله‌ی شستن RNA و خشک کردن رسوب، RNA به دست آمده در ۱۰۰ میکرلیتر بافر TBE (Tris-borate-ethylenediaminetetraacetic acid یا Tris-borate-EDTA) قرار گرفت.

پیش از واکنش نسخه‌برداری معکوس (Reverse transcriptase)، مقدار RNA با روش تعیین چگالی نوری (OD یا Optical density) و اندازه‌گیری کیفیت RNA توسط ژل الکتروفورز مورد ارزیابی قرار گرفت و باندهای 28S و 16S روی باند مشاهده شدند. پس از کسب اطمینان از کیفیت و مقدار RNA، ساخت complementary DNA (cDNA) با حجم ۱ میکرولیتر از RNA تام استخراج شده انجام شد. برای ساخت cDNA به تناسب تعداد نمونه‌ها، Master mix که شامل M-MLV RT ۱/۲µl (Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase)، Buffer ۵µl، dNTP ۰/۵µl (Deoxynucleotide triphosphate)، RNase inhibitor ۱µl، $MgCl_2$ ۱ml، DDT ۱µl، Random primer ۱µl (Dichlorodiphenyltrichloroethane)، Total RNA (۱µg) Aµl، H_2O ۸/۳ Aµl DEPC treated (Diethylpyrocarbonate) در حجم ۲۰µl میکرولیتر بود، فراهم شد (تمام محلول‌های Master mix ساخت شرکت Merck آلمان بود).

مخلوط در میکروتیوب‌های ۰/۵ میلی‌لیتری تقسیم شد. پس از ۱۲ دقیقه که لوله‌ها در دمای اتاق بودند، به مدت ۴۵ دقیقه در دمای ۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس، برای بی‌اثر کردن آنزیم در درون لوله‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۳ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوباسیون انجام گرفت. cDNA ساخته شده تا زمان انجام PCR در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد (برای سنتز cDNA از کیت شرکت تکاپوزیست استفاده شد).

با توجه به مناطق شکست در فیوژن‌های ژن BCR-ABL که در مناطق مختلفی قرار داشتند، پرایمرها به گونه‌ای طراحی شدند که با انجام یک مرحله‌ی PCR، کلیه‌ی فیوژن‌ها تکثیر شوند. در نتیجه، ژن BCR-ABL به عنوان سکانس پرایمرهای هدف (جدول‌های ۱ و ۲) و نسخه‌های BCR به عنوان شاهد مثبت و آب مقطر به عنوان شاهد منفی به کار برده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای طراحی شده برای واکنش Multiplex reverse transcription polymerase chain (Multiplex RT-PCR) reaction

نام پرایمر	ردیف پرایمر
BCR-C	5' ACCGCATGTTCCGGGACAAAAG 3'
B2B	5' ACAGAATTCCGCTGACCATCAATAAG 3'
CA3-	5'GTTGACTGGCGTGATGTAGTTGCTTGG 3'
C5e	5' ATAGGATCCTTTGCAACCGGGTCTGAA 3'

روش Multiplex PCR با به کارگیری دمای ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۹۶ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۳ دقیقه، ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۵ دقیقه، ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۵ دقیقه، ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۱۵ ثانیه، ۹۷ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۴۵ ثانیه، ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۳۰ ثانیه، ۷۸ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۲۵ ثانیه، ۷۳ درجه‌ی سانتی‌گراد در ۴۵ ثانیه، ۳۱ چرخه از مراحل ۱۰-۵ و در

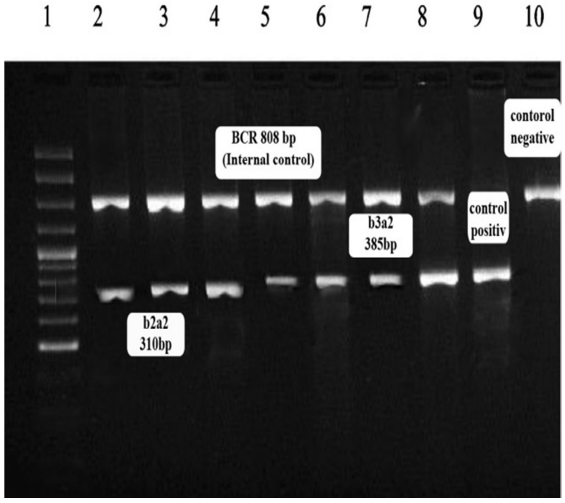
پایان، ۷ دقیقه در ۷۳ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام گرفت. الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲ درصد انجام شد.

جدول ۲. اندازه‌ی نواحی تکثیر شده بر اساس پرایمرهای طراحی شده برای نسخه‌های BCR-ABL

نام پرایمر	اندازه‌ی ناحیه‌ی تکثیر شده (bp)	محصول
BCR-C/CA3	۱۸۱	ela2
B2B/CA3	۳۸۵	b3a2
	۳۱۰	b2a2
B2B/C5e	۸۰۸	BCR

یافته‌ها

در این پژوهش، تمامی بیمارانی که به CML دچار شده بودند، در آزمایشگاه فوق تخصصی‌خون مورد بررسی قرار گرفتند. پس از انجام واکنش Multiplex RCP، نمونه‌های روی ژل گونه‌هایی را که در بیماران مبتلا به CML رونوشت غالب بودند، نشان دادند (شکل ۱). همچنین، شرایطی فراهم شد تا انواع گوناگون ژن‌های ترکیبی BCR-ABL به طور ویژه‌ای بر روی نمونه‌ی cDNA بیماران مبتلا به CML تشخیص داده شوند. فیوژن‌های گوناگون از جمله P320، P210 و P190 مورد بررسی قرار گرفتند و شیوع جهش‌های گوناگون تجزیه و تحلیل شد.



شکل ۱. ستون ۱: نشانگر bp ۱۰۰۰–۱۰۰، ستون‌های ۸–۲: نسخه‌ی BCR ۸۰۸ bp. ستون‌های ۴–۲: مربوط به بیماران مبتلا به Chronic myeloid leukemia (LMC) با واریانت ۳۱۰ bp b2a2. ستون‌های ۸–۵: واریانت ۳۸۵ bp b3a2. ستون ۹: شاهد منفی (آب دو بار تقطیر شده) و ستون ۱۰: شاهد مثبت (BCR). سایر بیماران از نظر کروموزوم Philadelphia منفی بودند.

از ۴۰ بیمار مورد بررسی، از نظر فیوژن‌های BCR-ABL همه مثبت بودند که ۲۱ نفر (۵۲/۵ درصد) دارای فیوژن b3a2، ۱۶ نفر (۳۸/۸ درصد) دارای فیوژن b2a2 و ۳ نفر (۵/۵ درصد) دارای فیوژن ela2 بودند و بیان هم‌زمان b3a2 و ela2 (P210/P190) مشاهده نشد.

کمینه‌ی سن بیماران ۱۶ سال، بیشینه‌ی آن ۶۳ سال و میانگین آن ۱۶/۵۷ ± ۴۵/۰۰ بود. ۲۲ نفر بیماران مرد و ۱۸ نفر زن بودند. در میان زنان، ۵۵/۵۵ درصد دارای فیوژن b3a2 و ۳۸/۸۸ درصد دارای فیوژن b2a2 و ۵/۵۰ درصد دارای فیوژن ela2 بودند. در گروه مردان، ۵۰/۰۰ درصد دارای فیوژن b3a2، ۴۰/۰۹ درصد دارای فیوژن b2a2 و ۹/۱۰ درصد دارای فیوژن ela2 بودند.

بحث

مطالعات اندکی راجع به اهمیت دانستن فیوژن‌های BCR-ABL انجام شده است، اما یافته‌های جدید نشان می‌دهد که نوع فیوژن‌ها در بیماران، می‌تواند اهمیت بالینی داشته باشد و به درک بهتری در فهم پاتوژنز سلول‌های لوکمیک (Leukemic cells) دارای t(۹:۲۲) کمک کند. برای نمونه، در بیماران مبتلا به CML که میزان شیوع فیوژن b3a2 در آنان بیشتر است، مقادیر بالاتر پلاکت (۱۳–۱۲) و همچنین، بقای بیشتری نسبت به بیماران دارای فیوژن b2a2 دیده می‌شود (۱۴).

در مطالعه‌ی یغمایی و همکاران بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به CML، تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی از نمونه‌های مغز استخوان با استفاده از روش پلیمراز معکوس برای نسخه‌های BCR-ABL بود. در روش RT-PCR، فراوانی فیوژن‌های گوناگون شامل ۶۲ درصد b3a2، ۲۰ درصد b2a2 و ۱۶درصد ela2 بود (۱۲). در یافته‌های مطالعه‌ی Hassan و همکاران، برای تشخیص BCR-ABL در بیماران مبتلا به CML، ۶۸/۸ درصد موارد بازآرایی در ناحیه‌ی b3a2 و ۳۱/۴ درصد در ناحیه‌ی b2a2 یافت شد (۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج حاصل از شیوع فیوژن‌های b3a2 و b2a2 به ترتیب ۵۲/۵ و ۳۸/۸ درصد بود؛ در حالی که در مطالعات دیگری نظیر مطالعه‌ی یغمایی و همکاران (۱۲)، شیوع فیوژن‌های b3a2 حدود ۳ برابر فراوانی فیوژن‌های b2a2 در مبتلایان به CML عنوان شده است (۱۲)؛ این تفاوت در میزان شیوع فیوژن‌ها، می‌تواند به دلیل تفاوت نژادی در جامعه‌ی مورد بررسی باشد.

Mino و همکاران در اکوادور شیوع فیوژن‌های b3a2 و b2a2 را به ترتیب ۵ درصد و ۹۵ درصد (۱۶) و نیز Osman و همکاران در سودان که این شیوع را به ترتیب ۴۲ درصد و ۵۴ درصد (۱۷) عنوان کردند. این مطالعات نیز هم‌راستا با مطالعه‌ی حاضر، نتایج متفاوت مطالعه را به دلیل تنوع نژادی در مبتلایان به CML دانستند.

همچنین، میزان فراوانی فیوژن‌های ela2 در این مطالعه، ۵/۵ درصد بود. حضور P190 دال بر پیشرفت بیماری به دلیل مقاومت دارویی در مبتلایان به CML می‌باشد (۱۸) که نظارت بر مقاومت دارویی در بیماران مبتلا، برای جلوگیری از پیشرفت بیماری الزامی است. همچنین، بیان هم‌زمان ela2 و b3a2 مشاهد نشد. علت عدم مشاهده‌ی دیگر گونه‌های BCR-ABL، نایاب بودن سایر گونه‌ها می‌باشد و یا این که امکان دارد به علت عوامل فنی در آزمایش نظیر میزان حساسیت روش یا امکان تفاوت‌های ژنتیک میان جمعیت‌های مورد مطالعه و تنوع فنوتیپی در بیماران مبتلا در این مطالعه باشد (۲۰-۱۹). در نتیجه، از آن جا که شناسایی و بررسی گونه‌های مختلف BCR-ABL نقش به‌سزایی در تشخیص و درمان بیماران CML دارد، با بررسی گونه‌های مختلف BCR-ABL از منظر فراوانی و نوع گونه، می‌توان گام مهمی در پیشبرد روند شناسایی گونه‌های کمیاب و تشخیص و درمان بیماری CML برداشت.

نتیجه‌گیری نهایی این که تفاوت‌های نژادی و جنسی به عنوان عوامل مهم و تأثیرگذار در فراوانی و شیوع فیوژن‌های ژن BCR-ABL می‌توانند تأثیرگذار باشند. همچنین، یکنواختی محصولات در واکنش و نتایج به دست آمده در این مطالعه، نشان داد که روش Multiplex RT-PCR به عنوان روشی سریع، حساس و مطمئن برای بررسی‌های اولیه‌ی شیوع ژن‌های BCR-ABL در نمونه‌برداری از خون محیطی به آسانی قابل انجام است و در تعیین میزان بیماری، بررسی پاسخگویی مراحل درمانی و شناسایی بهبودی بیماری در سلامت بیماران، ابزاری مفید و توانا با اختصاصیت و حساسیت بالایی خواهد بود.

با توجه به شیوع بالای فیوژن BCR-ABL در بیماران مبتلا به CML و اهمیت بالینی و کمک به درک پاتوژنز سلول‌های لوکمیک و در نهایت پیشبرد درمان بیماران، پیشنهاد می‌شود بررسی‌هایی در زمینه‌ی نوع فیوژن‌ها و نشانه‌های اولیه در بیماران مبتلا به CML و ارتباط آن با عود بالینی بیماری انجام شود. لازم است تفاوت‌های نژادی و جنسی، به عنوان عوامل مهم در بررسی‌های آتی در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از خانم بهار بیرانوند و تمام بیمارانی که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Inukai T, Sugita K, Suzuki T, Ijima K, Goi K, Tezuka T, et al. A novel 203 kD aberrant BCR-ABL product in a girl with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 1993; 85(4): 823-5.
2. Bain BJ, Clark DM, Wilkins BS. Bone Marrow Pathology. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Lichtman MA, Williams WS. Williams Hematology. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006. p. 1264-70.
4. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007 [Online]. [cited 2007]; Available from: URL: http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2007/index
5. Sessions J. Chronic myeloid leukemia in 2007. J Manag Care Pharm 2007; 13(8 Suppl A): 4-7.
6. Zhang JG, Goldman JM, Cross NC. Characterization of genomic BCR-ABL breakpoints in chronic myeloid leukaemia by PCR. Br J Haematol 1995; 90(1): 138-46.
7. Gutierrez MI, Timson G, Siraj AK, Bu R, Barbhaya S, Banavali S, et al. Single monochrome real-time RT-PCR assay for identification, quantification, and breakpoint cluster region determination of t(9;22) transcripts. J Mol Diagn 2005; 7(1): 40-7.
8. Foroni L, Gerrard G, Nna E, Khorashad JS, Stevens D, Swela B, et al. Technical aspects and clinical applications of measuring BCR-ABL1 transcripts number in chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 2009; 84(8): 517-22.
9. Langabeer SE, Haslam K, Kelly J, Leahy M, Vandenberghe E. Acute lymphoblastic leukaemia with an e1a3 BCR-ABL1 fusion. Acta Haematol 2011; 126(4): 214-5.
10. He J, Lipson D, Nahas M, Otto GA, Wang K, Knapp KM, et al. Development and analytical validation of a clinical next generation sequencing-based assay for hematolymphoid malignancies. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting; 2014 Apr 5-9; San Diego, CA, USA.
11. Chen Y, Wang HW, Chen XH, Xu ZF, Qin YH, Ren FG, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia with atypical BCR-ABL transcript e1a3: a case report and literature review. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2013; 34(11): 965-6. [In Chinese].
12. Yaghmaie M, Ghaffari SH, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Mousavi SA, Irvani M, et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcript in Iranian patients with chronic myeloid leukemia. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2015; 2(3): 1-5.
13. Perego RA, Costantini M, Cornacchini G, Gargantini L, Bianchi C, Pungolino E, et al. The possible influences of B2A2 and B3A2 BCR/ABL protein structure on thrombopoiesis in chronic myeloid leukaemia. Eur J Cancer 2000; 36(11): 1395-401.
14. Prejzner W. Relationship of the BCR gene breakpoint and the type of BCR/ABL transcript to clinical course, prognostic indexes and survival in patients with chronic myeloid leukemia. Med Sci Monit 2002; 8(5): BR193-BR197.
15. Hassan R, Ramli M, Abdullah WZ, BaBa A. Short communication One-Step Multiplex RT-PCR for

detection of BCR/ABL gene in Malay patients with chronic myeloid leukaemia. Asia Pac J Mol Biol Biotechnol 2008; 16(2): 41-4.
16. Mino C, Burgos R, Morillo SA, Santos JC, Fiallo BF, Leone PE. BCR-ABL rearrangement frequencies in chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in Ecuador, South America. Cancer Genet Cytogenet 2002; 132(1): 65-7.
17. Osman EA, Hamad K, Elmula IM, Ibrahim ME. Frequencies of BCR-ABL1 fusion transcripts among Sudanese chronic myeloid leukaemia patients. Genet Mol Biol 2010; 33(2): 229-31.
18. Junmei Z, Fengkuan Y, Yongping S, Baijun F, Yuzhang L, Lina L, et al. Coexistence of P190 and P210 BCR/ABL transcripts in chronic myeloid leukemia blast crisis resistant to imatinib. Springerplus 2015; 4: 170.
19. Tashfeen S, Ahmed S, Bhatti FA, Ali N. Real time polymerase chain reaction in diagnosis of chronic myeloid leukemia. J Coll Physicians Surg Pak 2014; 24(3): 190-3.
20. Anand MS, Varma N, Varma S, Rana KS, Malhotra P. Cytogenetic & molecular analyses in adult chronic myelogenous leukaemia patients in north India. Indian J Med Res 2012; 135: 42-8.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 11.03.2016
Vol. 34, No. 381, 2nd Week, July 2016
Accepted: 04.06.2016

Prevelance of BCR-ABL Gene Fusions in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Multiplex Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

Farzad Alizadeh-Mofrad[1], Mahdi Darikvand[1], Farid Dolatshahi[2], Parsa Mohammad-Jafari[1], Saber Agha-Mohammadi[1]

Original Article

Abstract

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal malignancy of hematopoietic stem cells. Type of fusion in these patients can be clinically significant and help to better understand the pathogenesis of leukemic cells with t (9:22). The aim of this study is to check BCR-ABL mutations and determine the prevelance of various gene fusions using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) method in patients with CML.

Methods: After making sure of having the disease and signing the written consent, 5-8 ml blood was taken from patients with aseptic technique. After RNA extraction, blood samples were centrifuged to separate mononuclear cells (MNCs) and complete RNA was extracted. Multiplex reaction PCR was carried out in 35 cycles.

Findings: All 40 patients were positive in terms of BCR-ABL fusions. Of them 21 persons (52.5%) had b3a2 fusion and 16 persons (38.88%) with b2a2 fusion and finally 3 persons with ela2 fusion.

Conclusion: Uniformity of reaction products and the results obtained in this study showed that RT-PCR method is feasible as a fast, sensitive and safe method to determine the prevelance of BCR-ABL genes in the sampling of peripheral blood. Also, the difference in the rate of fusion due to racial differences in the population can be studied.

Keywords: Chronic myeloid Leukemia (CML), Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), BCR-ABL fusion, Iran

Citation: Alizadeh-Mofrad F, Darikvand M, Dolatshahi F, Mohammad-Jafari P, Agha-Mohammadi S. **Prevelance of BCR-ABL Gene Fusions in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Multiplex RT-PCR.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 515-20.

1- Department of Biology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Urmia Branch, Urmia ,Iran
2- Department of Biology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan,Iran
Corresponding Author: Farzad Alizadeh-Mofrad, Email: khashayarsha2500@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۲/هفته‌ی دوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۲۰

مقایسه‌ی نتایج و عوارض جراحی پیوند کلیه در دریافت کنندگان پیوند از جسد و اهدا کننده‌ی زنده: تجربه‌ی یک مرکز در ایران

رضا مهدوی زفرقندی[۱]، مجتبی عاملی[۲]، حامد معصومی[۳]، رحیم تقوی[۱]، محمود توکلی[۴]، بهنام شکیبا[۵]، لیلا غلامی مهتاج[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده‌اند که بقای پیوند کلیه از اهدا کننده‌ی زنده نسبت به اهدا کننده‌ی جسد بهتر است؛ در حالی که مطالعات دیگر، عملکرد خوب کلیه‌ی پیوندی و بقای مناسب آن را در اهدا کنندگان جسد ثابت کرده‌اند. این مطالعه، با هدف بررسی مقایسه‌ای بقای کلیه‌ی پیوندی و عوارض جراحی در دو گروه بیماران دریافت کننده از انسان زنده و جسد انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی هم‌گروهی تاریخی، دو گروه بیمار بررسی شدند. گروه یک، شامل ۶۹ بیمار که کلیه‌ی پیوندی را از جسد دریافت کرده بودند و گروه دو، شامل ۱۴۳ بیمار که از دهنده‌ی زنده کلیه دریافت کرده بودند.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری در عوارض جراحی بین دو گروه مشاهده نشد. بقای کلیه‌ی پیوندی در گروه یک در پی‌گیری ۱، ۳ و ۴ ساله ۹۹ درصد، ۸۵ درصد و ۸۵ درصد بود و در گروه دو، ۹۹ درصد، ۹۶ درصد و ۷۸ درصد بود. اختلاف معنی‌داری در میزان بقای کلیه‌ی پیوندی در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: دریافت کلیه از دهنده‌ی جسد با بقای خوبی همراه است و عوارض جراحی کمی دارد. همچنین، این مزیت وجود دارد که دیگر اندام‌های جسد برای پیوند استفاده شود. بنا بر این، طبق یافته‌های این مطالعه، دهنده‌ی جسد یک انتخاب بسیار مناسب برای پیوند کلیه می‌باشد.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، دهنده‌ی زنده، جسد

ارجاع: مهدوی زفرقندی رضا، عاملی مجتبی، معصومی حامد، تقوی رحیم، توکلی محمود، شکیبا بهنام، غلامی مهتاج لیلا. **مقایسه‌ی نتایج و عوارض جراحی پیوند کلیه در دریافت کنندگان پیوند از جسد و اهدا کننده‌ی زنده: تجربه‌ی یک مرکز در ایران.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۲۵-۵۲۱

مقدمه

پیوند کلیه، درمان انتخابی نارسایی کلیه می‌باشد. تعداد سالانه‌ی پیوند کلیه در ایران، از کمتر از ۱۰۰ پیوند در سال ۱۳۶۵ به سالی ۱۸۰۰ پیوند در سال ۱۳۸۵ رسیده است (۱) و طی سال‌های اخیر، میزان پیوند کلیه باز هم افزایش یافته و در سال، حدود ۲۷۰۰-۲۵۰۰ پیوند کلیه در ایران انجام می‌شود (۲). جراحی پیوند کلیه، همچون دیگر جراحی‌ها عوارضی دارد که در گزارش‌ها، میزان عوارض عروقی ۱۰-۵ درصد گزارش شده است (۳). همچنین، عوارض اورولوژیک، شیوعی برابر ۴/۶ درصد داشته است (۴). اهدا کنندگان کلیه، جهت پیوند به دو گروه هدا کنندگان زنده و جسد تقسیم می‌شوند. تا کنون، در ایران بیشتر پیوندهای کلیه از دهندگان زنده انجام شده است (۱).

در مطالعاتی گزارش شده است که بقای کلیه ی پیوندی از دهندگان زنده بهتر از جسد بوده است (۶-۵)؛ در حالی که مطالعات

۱- استاد، گروه اورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
۳- اورولوژیست، مشهد، ایران
۴- استادیار، گروه اورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵- اورولوژیست، مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مجتبی عاملی
Email: mojtaba.ameli@gmail.com

دیگری هم وجود دارند که نتایج مطلوبی از عملکرد و بقای کلیه ی پیوندی از جسد گزارش کرده‌اند (۸-۷). این مطالعه، با هدف بررسی و مقایسه‌ی بقای کلیه‌ی پیوندی و عوارض جراحی پیوند کلیه در بین دو گروه دهندگان زنده و جسد انجام شد.

روش‌ها

افراد مورد بررسی در این مطالعه‌ی هم‌گروهی تاریخی، مشتمل بر دو گروه بودند. گروه یک، شامل ۶۹ دریافت کننده‌ی پیوند کلیه (۳۹ مرد و ۳۰ زن، با میانگین سنی ۱۲/۸ ± ۳۰/۲ سال) که کلیه‌ی پیوندی را از اهدا کننده‌ی جسد دریافت کرده بودند. گروه دوم، شامل ۱۴۳ دریافت کننده‌ی پیوند کلیه (۹۵ مرد و ۴۸ زن، با میانگین سنی ۱۳/۸ ± ۳۴/۸ سال) که کلیه‌ی پیوندی را از اهدا کننده‌ی زنده دریافت کرده بودند.

تمامی اعمال جراحی پیوند کلیه در این مطالعه، در بیمارستان امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۵ انجام شده بود. روش عمل جراحی و تیم جراحی پیوند کلیه، برای هر دو گروه یکسان بود. بعد از انجام پیوند کلیه، رژیم درمانی دارویی برای تضعیف سیستم ایمنی برای هر دو گروه به یک شکل بود. شیوه‌نامه‌ای که همه‌ی بیماران برای القای تضعیف سیستم ایمنی دریافت کردند، شامل داروهای متیل پردنیزولون، سل سپت (مایکوفنولات موفتیل) و سیکلوسپورین و استروئیدها بود.

عوارض عمل جراحی به سه گروه عوارض عروقی (تنگی شریان کلیه، کینک شدن شریان کلیه، ترومبوز شریان یا ورید کلیه‌ی پیوندی)، عوارض اورولوژیک (نشت ادرار، تنگی حالب) و عوارض لنفاوی (لنفوسل) تقسیم‌بندی شدند. میانگین دوره‌ی زمانی پی‌گیری بیماران در این مطالعه برای گروه یک ۱۱/۸ ± ۲۹/۱ ماه و برای گروه دو، ۱۱/۳ ± ۳۰/۴ ماه بود.

آنالیز آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. برای ترسیم منحنی بقای کلیه ی پیوندی، از روش Kaplan-Meier استفاده شد. از آزمون Log-rank برای مقایسه‌ی تفاوت در میزان بقا استفاده شد. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک به تفکیک نوع دهنده‌ی کلیه به طور کامل در جدول ۱ آمده است. فقط در مدت زمان دیالیز قبل از پیوند، بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت و در سایر خصوصیات پایه‌ی دو گروه، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

همان گونه که در جدول ۲ مشاهده می شود، عوارض عروقی، اورولوژیک و لنفاوی به ترتیب در ۱، ۱ و ۴ بیمار از گروه یک و ۸، ۴ و ۱۳ بیمار از گروه دو مشاهده شد. هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر میزان بروز عوارض عمل جراحی مشاهده نشد (P = ۰/۴۴۶).

۶ بیمار از گروه یک و ۶ بیمار از گروه دو، کلیه ی پیوندی خود را از دست دادند. در میان ۶ بیماری که در گروه یک کلیه‌ی خود را از دست دادند، تنها یک بیمار عارضه‌ی عروقی داشت و بقیه‌ی بیماران، عارضه‌ی جراحی نداشتند. از ۶ بیمار گروه دوم، ۳ بیمار عارضه‌ی شریانی و ۲ بیمار عارضه‌ی وریدی داشتند و ۱ بیمار فاقد عارضه‌ی جراحی بود. میزان بقای کلیه‌ی پیوندی بعد از ۱، ۳ و ۴ سال، به ترتیب در گروه یک ۹۹ درصد، ۸۵ درصد و ۸۵ درصد بود و در گروه دو، ۹۹ درصد، ۹۶ درصد و ۷۸ درصد بود (شکل ۱). هیچ اختلاف معنی‌داری بین میزان بقای کلیه‌ی پیوندی در دو گروه مشاهده نشد (P = ۰/۳۸۱).

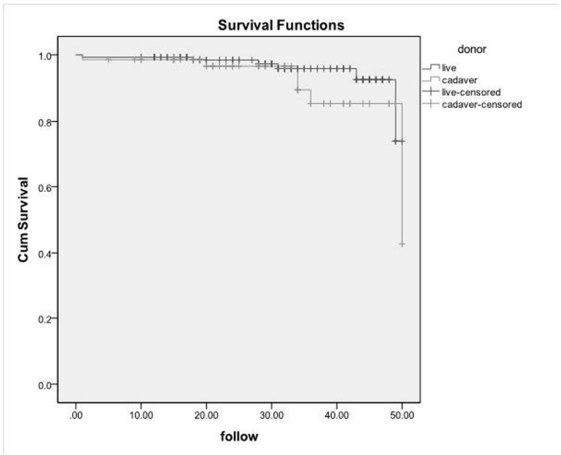
جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران در دو گروه مورد مطالعه

خصوصیات		گروه یک (n = ۶۹) تعداد (درصد)	گروه دو (n = ۱۴۳) تعداد (درصد)	مقدار P
سن بیماران (سال) میانگین ± انحراف معیار		۱۲/۸ ± ۳۰/۲	۱۳/۸ ± ۳۴/۸	اختلاف معنی‌دار نبود
جنس (مرد/زن)		۳۰/۳۹	۴۸/۹۵	اختلاف معنی‌دار نبود
پیوند دوم		۴ (۵/۸)	۴ (۲/۸)	اختلاف معنی‌دار نبود
علت نارسایی کلیه	دیابت	۲ (۲/۹)	۱۶ (۱۱/۲)	
	فشار خون بالا	۱۰ (۱۴/۵)	۱۵ (۱۰/۵)	
	کلیه‌ی پلی کیستیک	۲ (۲/۹)	۹ (۶/۳)	اختلاف معنی‌دار نبود
	علل دیگر*	۱۱ (۱۵/۹)	۲۰ (۱۴/۰)	
	ناشناخته	۴۴ (۶۳/۸)	۸۳ (۵۸/۰)	
میانگین مدت دیالیز (ماه)		۲۱/۴ ± ۲۷/۳	۱۲/۵ ± ۱۵/۳	P < ۰/۰۰۱

* علل دیگر شامل مثانه‌ی نوروژنیک، دریچه‌ی پیشابراه خلفی، سیستینوری و ...

جدول ۲. عوارض جراحی در دو گروه

عارضه‌ی جراحی	گروه یک (n = ۶۹) تعداد (درصد)	گروه دو (n = ۱۴۳) تعداد (درصد)	مقدار P
عروقی	۸ (۵/۶)	۱ (۱/۴)	اختلاف معنی‌دار نبود
کینک شریان	۳ (۲/۱)	۰ (۰)	
تنگی شریان	۱ (۰/۷)	۰ (۰)	
ترومبوز شریان	۲ (۱/۴)	۱ (۱/۴)	
ترومبوز ورید	۲ (۱/۴)	۰ (۰)	
اورولوژیک	۴ (۲/۸)	۱ (۱/۴)	اختلاف معنی‌دار نبود
نشت ادراری	۲ (۱/۴)	۰ (۰)	
تنگی حالب	۲ (۱/۴)	۱ (۱/۴)	
لنفوسل	۱۳ (۹/۰)	۴ (۵/۸۴)	اختلاف معنی‌دار نبود



شکل ۱. منحنی مقایسه‌ی بقای کلیه‌ی پیوندی در دو گروه (P = ۰/۳۸۱)

بحث

در حال حاضر، لیست انتظار بیماران نارسایی کلیه و نیازمند پیوند کلیه بسیار بیشتر از اهدا کنندگان کلیه است. در نتیجه، مطلوب است که به هر شکل ممکن بتوان از هر اهدا کننده‌ای جهت پیوند استفاده شود. انواعی از اهدا کنندگان کلیه وجود دارد. در سراسر دنیا، از اهدا کنندگان مرگ مغزی و جسد، بیشتر برای پیوند استفاده می‌شود؛ در حالی که طبق آمار موجود، تا کنون در ایران بیشتر از اهدا کنندگان زنده استفاده شده است. بعد از طراحی برنامه‌های آموزشی و آموزش عمومی، میزان اهدای عضو در موارد مرگ مغزی افزایش یافته است (۹). اکنون نتایج پیوند کلیه هم در دهنده‌ی زنده و هم در دهنده‌ی جسد بهبود یافته است، اما خیلی از مطالعات بقای بهتر کلیه‌ی پیوندی و عوارض کمتر عمل جراحی را در دهندگان زنده گزارش کرده‌اند (۱۲-۱۰).

در بعضی گزارش‌ها، عوارض عروقی کلیه‌ی پیوندی که از جسد اهدا شده است، بیشتر از اهدا کننده‌ی زنده بوده است. مطالعات قبلی که بر بهتر بودن نتایج پیوند از دهنده‌ی زنده تأکید دارند، توجیه نتایج بهتر را در همخوانی HLA بین دهنده و گیرنده و شرایط سلامتی بهتر در دهنده‌ی زنده و زمان ایسکمی سرد کمتر در این موارد می‌دانند. بعضی مطالعات دیگر نشان داده‌اند که عوامل دیگری نظیر جنس، سن و نژاد نیز بر بقای کلیه‌ی پیوندی تأثیر دارند (۱۳، ۶).

بر خلاف یافته‌های مطالعات ذکر شده در مطالعه‌ی حاضر، سن و جنس گیرنده‌های پیوند کلیه بر بقای کلیه‌ی پیوندی و عوارض عمل جراحی تأثیر نداشته‌اند. همچنین، علت به وجود آورنده‌ی نارسایی کلیه در بیمار و سابقه‌ی قبلی پیوند کلیه نیز بر بقای کلیه‌ی پیوندی و عوارض عمل تأثیر نداشته‌اند. مطالعه‌ی حاضر به عنوان تجربه‌ی پیوند در یک کشور در حال توسعه نشان داده است که نتایج پیوند در اهدا کنندگان زنده و جسد تفاوتی ندارد. همچنین، از نظر بقای کلیه‌ی پیوندی و عوارض عمل جراحی، این دو گروه یکسان هستند.

این مطالعه، محدودیت‌هایی داشت. اول این که حجم نمونه‌ی کم مطالعه می‌تواند در قدرت مطالعه تأثیر داشته باشد. دوم این که در این مطالعه، اثر سابقه‌ی پزشکی بیمار و رژیم درمانی فعلی و دیگر عوامل مربوط به گیرنده‌ی کلیه، بر بقای کلیه ارزیابی نشد. سوم این که رابطه‌ی بین عوامل مربوط به خود کلیه‌ی پیوندی (مانند وزن کلیه، تعداد شریان کلیه، زمان عمل و ...) و عمل جراحی، با بقای کلیه بررسی نگردید.

در نتیجه، پیوند کلیه از دهنده‌ی جسد با بقای خوب کلیه‌ی پیوندی و عوارض جراحی کمی همراه است. همچنین، امکان استفاده از دیگر اندام‌ها نیز برای پیوند همچون کبد، ریه و پانکراس وجود دارد. مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که با روش‌های فعلی جراحی و درمان سرکوبگر سیست ایمنی، پیوند کلیه از جسد یک انتخاب خیلی

خوب برای درمان نارسایی کلیه می‌باشد. توصیه می‌شود سیاست‌گذاران امور سلامت و بهداشت، برنامه‌های آموزشی را برای افزایش تمایل به اهدای عضو طراحی و اجرا نمایند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۸۹۵۸۲ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

References

1. Mahdavi-Mazdeh M, Heidary Rouchi A, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal replacement therapy in Iran. Urol J 2007; 4(2): 66-70.
2. Alatab S, Pourmand G. Implication of thymoglobulin in kidney transplant patients: review article. Tehran Univ Med J 2015; 73(8): 545-53. [In Persian].
3. Granata A, Clementi S, Londrino F, Romano G, Veroux M, Fiorini F, et al. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. J Ultrasound 2015; 18(2): 101-7.
4. Rahnemai-Azar AA, Gilchrist BF, Kayler LK. Independent risk factors for early urologic complications after kidney transplantation. Clin Transplant 2015; 29(5): 403-8.
5. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. J Am Soc Nephrol 2005; 16(7): 2098-110.
6. Naderi GH, Mehraban D, Kazemeyni SM, Darvishi M, Latif AH. Living or deceased donor kidney transplantation: a comparison of results and survival rates among Iranian patients. Transplant Proc 2009; 41(7): 2772-4.
7. Chkhotua AB, Klein T, Shabtai E, Yussim A, Bar-Nathan N, Shaharabani E, et al. Kidney transplantation from living-unrelated donors: comparison of outcome with living-related and cadaveric transplants under current immunosuppressive protocols. Urology 2003; 62(6): 1002-6.
8. Park YH, Min SK, Lee JN, Lee HH, Jung WK, Lee JS, et al. Comparison of survival probabilities for living-unrelated versus cadaveric renal transplant recipients. Transplant Proc 2004; 36(7): 2020-2.
9. Ghafari A, Taghizade AA, Makhdoomi K, Sepehrvand N, Gasemi-Rad M, Shamspour SZ, et al. Cadaveric renal transplantation: a single-center experience. Transplant Proc 2009; 41(7): 2775-6.
10. Amukele SA, Belletete B, Samadi AA, Edye M, El-Sabrout R, Butt K, et al. Urologic complications in renal transplant recipients by donor type. J Endourol 2006; 20(10): 771-5.
11. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. Kidney Int 2000; 58(2): 491–9.
12. Tarantino A. Why should we implement living donation in renal transplantation? Clin Nephrol 2000; 53(4): suppl-63.
13. Go KW, Teo SM. Comparison of patient survival between various subgroups among renal transplant patients: a single center experience. Transplant Proc 2004; 36(7): 2046-7.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 34, No. 381, 2nd Week, July 2016

Received: 12.03.2016

Accepted: 09.06.2016

Comparing the Outcome and Surgical Complications between Living and Cadaveric Renal Transplants: A Single Center Experience in Iran

Reza Mahdavi-Zafarghandi[1], Mojtaba Ameli[2], Hamed Masoumi[3], Rahim Taghavi[1], Mahmoud Tavakkoli[4], Behnam Shakiba[5], Leila Gholami-Mahtaj[6]

Original Article

Abstract

Background: Studies reported that graft survivals with living kidney donors (LKD) are better than cadaveric kidney donors (CKD), while, other studies confirm good graft function and satisfactory graft survival from CKD. This study sought to compare graft survival after kidney transplantation in patients received kidney from CKD and LKD and their surgical complications in a single center in Iran.

Methods: This historical cohort study involved two groups. Group1 included 69 kidney recipients who received their renal transplant from CKD. The group 2 consisted of 143 renal transplant recipients with kidneys coming from LKD.

Findings: No significant differences existed in surgical complications between the two groups. Graft survival rates at 1, 3 and 4 years were 99, 85 and 85 percent in group1 and 99, 96 and 78 percent in group2. There was no significant difference in graft survival rates between the two groups.

Conclusion: Renal transplant from CKD is associated with good graft survival and low surgical complications. Also, it is possible to transplant other organs from a cadaveric. So, in our experience, CKD may be considered an optimal option for renal transplantation.

Keywords: Kidney transplantation, Living donors, Cadaveric

Citation: Mahdavi-Zafarghandi R, Ameli M, Masoumi H, Taghavi R, Tavakkoli M, Shakiba B, et al. **Comparing the Outcome and Surgical Complications between Living and Cadaveric Renal Transplants: A Single Center Experience in Iran.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 521-5.

1- Professor, Department of Urology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2- Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
3- Urologist, Mashhad, Iran
4- Assistant Professor, Department of Urology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5- Urologist, Students' Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran
Corresponding Author: Mojtaba Ameli, Email: mojtaba.ameli@gmail.com

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۲/هفته‌ی دوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۲۲

پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان

معصومه فلاح[۱]، مسعود هوشمند[۲]، محمد فرهادی[۳]

مقاله مروری

چکیده

کاهش شنوایی حسی- عصبی پیش‌رونده در طی افزایش سن، پیرگوشی نامیده می‌شود. پیرگوشی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کهن‌سالی است. این بیماری، به دلیل پیشرفت آرام و شیوع بالا، اغلب ناچیز شمرده می‌شود. همراهی عوامل محیطی با ژن‌های مستعد کننده از طریق آسیب به سلول‌های ناحیه‌ی حلزون گوش، مسؤول ایجاد این بیماری هستند. این سلول‌ها، توانایی بازسازی را از دست داده‌اند. در نتیجه، پیرگوشی غیر قابل برگشت است و درمانی ندارد. پیرگوشی، به مرور بر روی ارتباطات افراد تأثیر می‌گذارد و ثمره‌ی آن وابستگی، انزوا، ناامیدی و در نهایت کاهش کیفیت زندگی فرد بیمار و اطرافیانش خواهد بود. این اختلال، بار اجتماعی- اقتصادی زیادی را بر سلامت عمومی دارد. تمرکز بر رویکردهای زیست‌پزشکی جدید از قبیل سلول و ژن‌درمانی و پزشکی بازساختی، امیدهای جدیدی را برای درمان این بیماری ایجاد کرده است. به دلیل روند رو به رشد جمعیت پیر، شیوع پیرگوشی نیز رو به افزایش است. از این رو، هم اکنون باید به فکر تصمیم‌گیری برای مواجهه با این امر بود. این تنها راه برای افزایش کیفیت زندگی جمعیت کهن‌سال آینده است که منجر به صرفه‌جویی اقتصادی و ارتقای سلامت گوش نیز می‌شود. در این مقاله، با هدف پررنگ کردن اهمیت بیماری و نشان دادن نیاز برای انجام تحقیقات منسجم بر روی مکانیسم‌های درون سلولی ایجاد بیماری، به منظورتشخیص به موقع، مداخله‌ی مؤثر و درمان بیماری، به جنبه‌های مختلف بیماری از علل ایجاد آن تا چشم‌اندازهای درمانی پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: پیرگوشی، عامل خطر، درمان، مرگ سلولی

ارجاع: فلاح معصومه، هوشمند مسعود، فرهادی محمد. **پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۲): ۵۳۵-۵۲۶

مقدمه

پیری، فرایندی طبیعی و اجتناب ناپذیر است. فرایندی که باعث تجمع تغییرات فیزیولوژیک در بافت‌های مختلف بدن می‌شود. این تغییرات، می‌توانند زمینه‌ی ایجاد بعضی از بیماری‌ها را فراهم کنند. نتیجه‌ی چنین تغییراتی در سیستم شنوایی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کهن‌سالی به نام پیرگوشی (Presbycusis) را رقم می‌زند (۱). به جرأت می‌توان پیرگوشی را به عنوان یک عامل مؤثر بر اقتصاد و سلامت عمومی جامعه‌ی کنونی و آینده معرفی کرد. افزایش طول عمر در نتیجه‌ی تأثیر پیشرفت‌های علوم پزشکی و روند رو به رشد کهن‌سالی اکثر جوامع، باعث شده است جمعیت افراد مسن و به دنبال آن بیماری‌های وابسته به سن از قبیل پیرگوشی، سیر صعودی را در پیش گیرند (۲).

پیرگوشی، با علایمی از قبیل کاهش شنوایی حسی- عصبی دو طرفه‌ی متقارن و پیش‌رونده تعریف می‌شود. پیرگوشی، در گروه بیماری‌های چندعاملی یا ترکیبی طبقه‌بندی می‌گردد و در نتیجه‌ی افزایش سن حلزون، استعداد ژنتیک، عوامل محیطی، بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای اتوتوکسیک ایجاد می‌گردد (۳). همکاری این عوامل بیرونی و درونی با ایجاد مرگ در سلول‌های مویی- حسی گوش داخلی و همچنین، سلول‌های عصب اسپیرال گانگلیون و استریا وسکولار، باعث ایجاد پیرگوشی می‌شوند (۴). متأسفانه، این سلول‌ها، توانایی تولید مجدد را ندارند. بنا بر این، فرایند از دست دادن شنوایی، روندی یک سویه دارد و قابل برگشت نیست. این امر، باعث شده است هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته باشد (۵). امروزه، بهترین روش مواجهه با این اختلال، تقویت و دریافت امواج صدا با کمک ابزارهای الکترونیک از قبیل سمعک و پروتز کاشت حلزونی می‌باشد (۷-۶).

۱- دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی، مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی، سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فن‌آوری، تهران، ایران
۳- استاد، مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی، سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: محمد فرهادی
Email: mfa.ent@gmail.com

پیشرفت‌های کنونی در توسعه‌ی این ابزارهای بازتوانی کمک زیادی به مبتلایان و اطرافیانشان کرده است (۸)، اما متأسفانه، نمی‌تواند شنوایی طبیعی را به فرد برگرداند. استفاده از سمعک مناسب، در کاهش افسردگی و افزایش ارتباطات فرد و در مجموع افزایش کیفیت زندگی او مؤثر است (۹). با وجود تمام فواید، درصد افراد پیرگوشی که از سمعک کمک می‌گیرند، پایین است. مطالعه بر روی داده‌های National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) در سال‌های ۲۰۰۶-۱۹۹۹ نشان داد که ۱ نفر از ۷ فرد بالای ۵۰ سال با اختلال شنوایی، از سمعک استفاده می‌کند (۱۰).

شنیدن صدا در فرکانس‌های بلند، از اولین مشکلاتی است که افراد پیرگوش با آن روبه‌رو هستند. آن‌ها صداها را آهسته‌تر و با وضوح کمتر می‌شنوند و در اکثر مواقع، قدرت تشخیص و تمیز کلمات در آنان کاهش می‌یابد؛ به طوری که اغلب افراد پیر می‌گویند: «من صدای تو را می‌شنوم، اما متوجه نمی‌شوم». این مسأله، تأثیر ویژه‌ای بر ارتباطات این افراد به ویژه در محیط پر سر و صدا می‌گذارد و به مرور زمان، بر عملکرد اجتماعی، رفتاری، احساسی و حتی شرایط فیزیکی آن‌ها اثر می‌گذارد و باعث انزوا، گوشه‌گیری، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس فرد می‌شود (۹). حتی امروزه، پیرگوشی را به عنوان عامل خطر بیماری‌های شناختی نظیر آلزایمر و زوال عقل می‌دانند (۱۱).

شیوع بالای اختلال پیرگوشی و این سیر صعودی به همراه بار اقتصادی و تأثیری که این اختلال بر کاهش کیفیت زندگی مبتلایان و جامعه می‌گذارد (۱۲)، اهمیت مدیریت راهبردی برای مواجهه با این بیماری رو به رشد را پررنگ می‌کند. تمرکز بر روش‌های پیش‌گیری، تشخیص به موقع و درمان این اختلال، به منزله‌ی یک پیش‌گیری به موقع از بار اقتصادی و همچنین یک هدیه‌ی ارزشمند از نظر سلامتی به جمعیت آینده‌ی کهن‌سال می‌باشد.

فراوانی پیرگوشی

مطابق آمار سال ۲۰۱۲ سازمان بهداشت جهانی، ۳۶۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از اختلال شنوایی رنج می‌برند که ۹۱ درصد آنان را بالغین تشکیل می‌دهند (۱۳). میزان شیوع پیرگوشی را مطالعات هم‌گروهی با جامعه‌ی بسیار بزرگ از قبیل مطالعات هم‌گروهی Framingham، Beaver Dam و HealthABC به ترتیب ۲۹ درصد، ۷۳ درصد و ۶۰ درصد گزارش می‌کنند (۱۶-۱۴). استفاده از تعاریف متفاوت از اختلال شنوایی در این مطالعات و دامنه‌ی سنی و نژادی متفاوت شرکت کنندگان، از دلایل نتایج مختلف این مطالعات است.

مطالعه‌ی جمعیت اروپا نشان داد که ۳۰ درصد آقایان و ۲۰ درصد خانم‌های بالای ۷۰ سال و ۵۵ درصد آقایان و ۴۵ درصد خانم‌های بالای ۸۰ سال، از کم‌شنوایی (HL یا Hearing loss) بیشتر از ۳۰ دسی‌بل رنج می‌برند (۱۷). Lin و همکاران با استفاده از بانک اطلاعات NHANES و تعریف سازمان بهداشت جهانی از اختلال شنوایی (میانگین آستانه‌ی تن خالص فرکانس‌های گفتاری ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ کیلوهرتز در گوش بهتر بیشتر از ۲۵ دسی‌بل)، شیوع اختلال شنوایی در افراد بیشتر از ۷۰ سال را در امریکا ۶۳/۱ درصد گزارش و بیان می‌کنند که شیوع این اختلال، از دهه‌ی دوم تا دهه‌ی هفتم در هر دهه ۲ برابر می‌شود (۳).

اما مسأله‌ای که اهمیت بیماری پیرگوشی را پررنگ‌تر می‌کند و لزوم تمرکز دقیق برآن را می‌طلبد، سیر پیری جمعیت در اغلب کشورها می‌باشد. در امریکا، تعداد افراد بالای ۶۵ سال در سال ۲۰۰۴، ۱۲/۴ درصد کل جمعیت را تشکیل داده است و برآورد می‌شود این درصد در سال ۲۰۳۰ به ۲۰ درصد از جامعه برسد. در کشورهای در حال توسعه از قبیل چین، جمعیت مسن بالای ۶۵ سال، ۷/۶۹ درصد جمعیت را درسال ۲۰۰۵ تشکیل می‌دادند و انتظار می‌رود که به ۲۵ درصد جمعیت در سال ۲۰۵۰ برسند (۱۸). مطابق هرم سنی اعلام شده از سوی سازمان آمار ایران در سال ۱۳۹۰، ۷۰ درصد جمعیت در سنین ۶۵-۱۵ سالگی هستند (۱۹). در نتیجه، در آینده‌ی نزدیک ایران نیز به کشور کهن‌سالی تبدیل خواهد شد. نتیجه‌ی افزایش جمعیت کهن‌سالان، افزایش بیماری‌های وابسته به سن از قبیل پیرگوشی خواهد بود.

عوامل خطر پیرگوشی

وراثت و عوامل خطر ژنتیک

پیرگوشی دارای وراثت پذیری حدود ۵۵-۳۵ درصد است (۲۰). مقایسه‌ی پرسش‌نامه و ادیوگرام ۵۵۷ مرد دوقلوی سوئدی ۸۰-۳۶ سال، نشان داد که ۴۷ درصد مشکلات شنوایی با فرکانس‌های بالا، دلیل ژنتیک و ۵۳ درصد دلایل محیطی دارند (۲۱).

از آن جایی که پیرگوشی بیماری چندژنی است و عوامل زیادی در آن درگیر هستند، مدل‌های موشی مختلفی برای مطالعه‌ی این بیماری ایجاد شدند (۲۲). تا به امروز، حداقل ۱۰ جایگاه ژنی در مدل‌های موشی شناخته شده‌اند. اولین جایگاه ژنی این اختلال به نام Ahl1 روی کروموزوم ۱۰ موش شناسایی شد. ژن مسؤول این جایگاه، در واقع یک پمپ انتقال کلسیم وابسته به انرژی داخل غشایی با وراثت مغلوب به نام Atp2b2 است که در انحطاط زودرس اندام کورتی، استریا وسکولار و عصب اسپیرال گانگلیون نقش دارد. در مراحل بعد، جایگاه‌های Ahl2 و Ahl3 به ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۵ و ۱۷ شناسایی شدند (۲۳).

در دهه‌های اخیر، مطالعه بر روی ژن‌های انسانی پیرگوشی شتاب گرفته است. ژن‌های شناسایی شده را می‌توان در سه گروه اصلی طبقه‌بندی کرد.

گروه اول، ژن‌هایی هستند که در ساختار و عملکرد حلزون گوش فعالیت دارند. از این گروه، می‌توان به عامل رونویسی GRHL2، Cadherin 23 به عنوان جزء اسکلت سلولی که در عملکرد استریوسلیای سلول‌های مویی نقش دارد، KCNQ4 به عنوان کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ، خانواده کانکسین به عنوان اتصال دهنده‌های بین سلولی حلزون گوش و GRM7 به عنوان گیرنده اشاره کرد (۲۶-۲۴). تا کنون، بیش از ۹۰ ژن دخیل در ایجاد ناشنوایی غیر سندرمی شناسایی شده‌اند. با استناد بر این موضوع که بعضی ژن‌های ناشنوایی (GJB2) می‌توانند در ایجاد فرم‌های مختلف ناشنوایی سندرمی، غیر سندرمی، وراثت غالب، مغلوب، شروع زود و دیر هنگام نقش داشته باشند (۲۸-۲۷)، در نتیجه، همه‌ی ژن‌های مونوژنیک اختلال شنوایی پتانسیل کاندیدا شدن برای پیرگوشی را نیز دارند (۲۹).

گروه دوم، ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو هستند. در طی فرایند متابولیسم هوازی در بدن، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species) ایجاد می‌شوند. گونه‌های فعال اکسیژن اغلب جزء رادیکال‌های آزاد هستند و به اجزای داخل سلولی از قبیل ژنوم هسته و میتوکندری و همچنین، بسیاری از پروتئین‌های داخل سلولی آسیب می‌رسانند (۳۰). بدن به عنوان مکانیسم دفاعی در برابر آن‌ها، سیستم آنتی‌اکسیدان را تکامل داده است. شکست فرایند دفاعی سیستم آنتی‌اکسیدان در برابر این عوامل، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. دو گروه از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوتاتیون وآنزیم‌های مسؤول شکست آنیون‌ها، در حلزون گوش فعال هستند. حلزون گوش از بافت‌های متابولیک بسیار فعال است، در نتیجه، مقدار زیادی ROS در آن تولید می‌شود. مطالعات نشان داده است، بعد از مصرف داروهای اتوتوکسیک، تأثیر بیماری‌ها و تماس با صداهای بلند مقدار ROS در بافت‌های حلزون گوش به شدت زیاد می‌شود (۵).

ROS تولید شده، به طور مستقیم به خاطر استرس اکسیداتیو به این بافت صدمه می‌زند. همراه با افزایش ROS، کاهشی در تولید و عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان اتفاق می‌افتد و همچنین این استرس اکسیداتیو، با القای بیان ژن‌هایی که باعث ایجاد مرگ سلولی در حلزون شنوایی می شوند، باعث افزایش پیرگوشی می‌گردد (۳۱). مطالعات توانستند رابطه‌ی بین تغییر در ژن‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی نظیر GSTM1، GSTT1، NAT2، SOD2 و پیرگوشی را ثابت کنند (۳۳-۳۲).

گروه سوم ژن‌های وابسته به میتوکندری هستند. میتوکندری، تنها ارگانل سلولی می‌باشد که درست مثل هسته دارای ژنوم مختص به خود است. مقایسه‌ی استخوان تمپورال انسان بین افراد پیرگوش و گروه طبیعی در مطالعات مختلف نشان داد، ژنوم میتوکندری دچار حذف‌های بزرگ شده است. اولین حذف شناسایی شده 4977 bp بود که به نام Common deletion معروف است؛ چرا که تجمع آن همراه با افزایش سن به خصوص در بافت‌هایی مثل حلزون که دوباره تولید نمی‌شوند، افزایش می‌یابد. به طور دقیق، همین تغییر در موش نیز وجود دارد و پیوستگی آن با پیرگوشی در هر دو موجود ثابت شده است (۳۶-۳۴). سایرمطالعات حذف‌های بزرگ دیگری را نیز همراه با پیرگوشی در ژنوم میتوکندری از قبیل حذف ۵۱۴۲ و ۵۳۵۴ نوکلئوتیدی نشان داده‌اند (۳۷).

هوشمند و همکاران، یک ناحیه‌ی حذف /دو برابر شدگی در ژنوم میتوکندریایی را در یک زن ۵۷ ساله‌ی دارای اختلال شنوایی در ایران گزارش کردند (۳۸). البته تغییرات ژنوم میتوکندریایی تنها شامل حذف‌های بزرگ نیستند و انواعی از جهش‌ها چه در بیماران انسانی و چه در مدل‌های حیوانی در ژنوم میتوکندری شناسایی شده‌اند (۳۹). به طور تقریبی، ۲۰ درصد موارد ناشنوایی بعد از تولد در اثر تغییر در ژنوم میتوکندری ایجاد می‌شوند. ژن UCP2 یک پروتئین در غشای میتوکندری را کد می‌کند. این پروتئین، مسؤول انتقال آنیون و پروتن در غشای میتوکندری است و به نوعی در کنترل میزان ROS تولید شده در میتوکندری نقش دارد. پلی‌مورفیسم Ala55Val در این ژن رابطه‌ی معنی‌داری با پیرگوشی جمعیت ژاپنی نشان داده است (۲).

عوامل خطر غیر ژنتیک

از سایر عوامل خطر پیرگوشی، می‌توان به عوامل مختلفی از قبیل افزایش سن حلزون گوش، جنس، نژاد، تأثیر نویز، شرایط پزشکی، داروهای اتوتوکسیک، سبک زندگی، وضعیت اجتماعی و اقتصادی اشاره کرد (۴۰، ۲۳).

رابطه‌ی شدید و قوی بین پیرگوشی و افزایش سن حلزون گوش و جنس مرد دیده شده است (۱۶). جمعیت سیاه‌پوست کمتر به پیرگوشی مبتلا می‌شوند (۱۶). رنگ پوست و عملکرد ملانوسیت‌ها در حلزون شنوایی به عنوان دلیل اصلی ابتلای کمتر نژاد سیاه عنوان شده است (۴۱). ملانین که توسط ملانوسیت‌های استریال در حلزون شنوایی تولید می‌شود، با از بین بردن رادیکال‌های آزاد و تنظیم هموستاز کلسیم در تولید و نگهداری شنوایی طبیعی نقش بازی می‌کند. همچنان، مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتری برای بررسی نحوه‌ی تأثیر حفاظتی نژاد سیاه برای ناشنوایی نیاز است؛ چرا که شناسایی عامل اصلی مسبب این فرایند، می‌تواند در درمان‌های آینده مؤثر باشد.

تماس با نویز، یکی از این عواملی است که در مطالعات مختلف به خوبی نقش خود را نشان داده است (۴۲، ۱). تماس طولانی با نویز

در مرحله‌ی اول باعث از دست دادن سلول‌های مویی خارجی می‌شود و در صورت ادامه، حتی به سلول‌های گوش داخلی صدمه می‌زند (۴۳). به گفته‌ی علیرضا زالی رئیس سازمان نظام پزشکی، استاندارد آلودگی صوتی در مراکز مسکونی، ۵۵ دسی‌بل است، اما میزان آلودگی صوتی در تهران بالای ۸۳ دسی‌بل است و این موضوع، باعث افزایش شیوع پیرگوشی شده است؛ به طوری که حدود یک چهارم افراد بالای ۶۵ سال، به نوعی دچار پیرگوشی شده‌اند (۴۴).

سبک زندگی و تغذیه، از عوامل دیگر مؤثر در پیرگوشی هستند. محدودیت کالری، طول عمر اغلب گونه‌های پستانداران را زیاد می‌کند. مدل‌های حیوانی که از نظر دریافت کالری محدود شدند، آستانه‌ی شنوایی بهتری داشتند و از دست دادن سلول شنوایی و تحلیل حلزون شنوایی در آن‌ها نسبت به گروه شاهد کمتر بوده است (۴۵). جالب است که دادن رژیم غذایی پر چربی برای ۱۲ ماه، که به طور دقیق مخالف محدودیت کالری است، آستانه‌ی شنوایی را در فرکانس‌های بالا زیاد می‌کند (۴۶). بررسی بر روی ۴۰۸۳ فرد اروپایی با سن ۶۷-۵۳ سال، یکی از عوامل خطر پیرگوشی را داشتن شاخص توده‌ی بدنی بالا عنوان می‌کند (۴۲).

از دیگر عوامل مؤثر در پیرگوشی، می‌توان به شرایط پزشکی و عوامل تأثیرگذار بر سلامت افراد اشاره کرد. صدمه به ناحیه‌ی سر، بیماری‌های قلبی- عروقی (فشار خون، چربی بالا، آرترواسکلروزیس)، دیابت شیرین، اختلالات عملکردی سیستم ایمنی، بیماری متابولیک، نارسایی کلیه، شرایط غدد درون ریز، سطح هورمون آلدسترون (انجام یک مطالعه در ایران رابطه‌ای را نشان نداد (۴۷)، بیماری‌های گوش (Meniere، اتواسکلروزیس) و تراکم استخوان از شرایط پزشکی هستند که بر روی پیرگوشی تأثیر دارند (۲۱، ۳).

استفاده از بعضی داروها نظیر سیس‌پلاتین، سالیسیلات و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید، می‌توانند به سلول‌های مویی درست مانند نویز صدمه بزنند و باعث اختلال شنوایی غیر قابل برگشت در فرکانس‌های بالا شوند. به علاوه، آمینوگلیکوزید و نویز می‌توانند اثر مخرب همدیگر را تقویت کنند (۴۸، ۳). مصرف سیگار، تنباکو و الکل نیز در ایجاد اختلال شنوایی وابسته به سن تأثیر دارند (۴۲، ۱).

مکانیسم ایجاد پیرگوشی

پیرگوشی، در نتیجه‌ی آسیب و از دست رفتن سلول‌های مویی حسی، سلول‌های اسپیرال گانگلیون و همچنین، سلول‌های استریا وسکولار ایجاد می‌شود. از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجاد پیرگوشی، می‌توان به استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز اشاره کرد.

بین مکانیسم‌های مختلف در ایجاد پیرگوشی، معروف‌ترین و بحث‌برانگیزترین آن‌ها، فرضیه‌ی غشای پیری است که به عنوان تئوری «ساعت پیری میتوکندریایی» نیز معروف است (۴۹). این فرضیه ثابت می‌کند که پیری، باعث تجمع مواد سمی زیادی در میتوکندری می‌شود که به مرور زمان عملکرد میتوکندری‌ها را مختل می‌کنند. این ارگانل، در فرایندهای مختلفی نظیر تولید انرژی، تقسیمات سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و ذخیره‌ی کلسیم نقش بازی می‌کند. گزارش‌های فروانی از ارتباط میتوکندری‌های ناکارامد و فرایند پیری، بیماری‌های دژنراتیو، سرطان و از دست رفتن فعالیت سلول‌های شنوایی در دست است (۵۲-۵۰). به دلیل نقش میتوکندری در زنجیره‌ی تنفسی، منشأ اصلی تولید ROS در بدن محسوب می‌شود (۵۳). از طرفی، از اولین اهداف برای حمله‌ی ROS، ژنوم میتوکندری است. ژنوم میتوکندری، نسبت به ژنوم هسته بسیار حساس‌تراست. عدم وجود سیستم بازسازی DNA و پروتئین‌های محافظتی هیستون، باعث شده است این ژنوم به شدت تحت تأثیر عوامل مختلف از جمله ROS تغییر کند (۵۴). متأسفانه، ناکارامدی میتوکندری به منزله‌ی افزایش تولید ROS و شروع دوباره‌ی اثرات مخرب آن می‌باشد (۵).

در موش‌های حامل موتاسیون در ژن Polg میتوکندریایی، مرگ سلولی افزایش یافت و این موش‌ها، خیلی زود شروع به از دست دادن سلول‌های شنوایی و به دنبال آن، توانایی شنوایی خود می‌کنند (۵۵). ژن Polg سازنده‌ی پلیمراز گاما می‌باشد که مسؤول تکثیر ژنوم میتوکندریایی می‌باشد. تغییر در این ژن، به شدت روی ثبات و درستی کل ژنوم میتوکندری جدید که تکثیر می‌شود، تأثیر دارد. مطالعات مختلف، همواره به افزایش انواع تغییرات تک نوکلئوتیدی و حذف‌های کوچک و بزرگ در بیماران مبتلا به پیرگوشی در برابر گروه سالم اشاره کرده‌اند (۳۹، ۲). مقایسه‌ی پروفایل بیان ژنی موش‌های ۲ و ۸ ماهه، کاهش شدید بیان ژن‌های زنجیره‌ی تنفسی میتوکندری حلزون شنوایی موش‌های پیر را نشان داد (۳۵). این یافته‌ها، نشان می‌دهد که تجمع موتاسیون‌های ژنوم میتوکندریایی،منجر به اختلال میتوکندری، اختلال در متابولیسم انرژی و القای برنامه‌ی مرگ در حلزون گوش و در نهایت، پیرگوشی می‌شود.

مطالعه‌ی Sha و همکاران بر روی موش CBA/J نشان داد که از دست رفتن سلول‌های مویی در نتیجه‌ی ترکیبی از انواع مرگ سلولی اتفاق می‌افتد، اما مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز، علت اصلی این فرایند می‌باشد (۵۶). Someya و Prolla نیز علت اصلی مرگ سلول‌هایی مویی و اسپیرال گانگلیون را آپوپتوز معرفی می‌کنند (۳۳). در سال ۲۰۱۴، با کمک روش میکرواری در انسان نیز

نقش آپوپتوز و ژن‌های آن در پیرگوشی ثابت شد ۵۷).

آپوپتوز فرایندی در سلول است که از طریق آبشار مولکولی پروتئین‌های کاسپاز، سلول را به سمت مرگ برنامه‌ریزی شده هدایت می‌کند. این فرایند، از طریق دو مسیر مختلف در سلول شروع می‌شود؛ مسیر خارجی، از طریق تحریک گیرنده‌های مرگ غشای خارجی سلول و با کمک شکستن کاسپاز ۸ فرایند خودکشی سلول را با کمک کاسپاز ۳ به راه می‌اندازد. مسیر داخلی، از طریق تغییر نفوذ پذیری غشای میتوکندری با کمک کاسپاز ۹ و آزادسازی سیتوکروم c سلول را وادار به خودکشی می‌کند و جالب این است که به طور هم‌زمان مقدار ROS را نیز در سلول افزایش می‌دهد. نقش آپوپتوز به واسطه‌ی کاسپاز در از بین رفتن سلول‌های مویی در مطالعات بسیاری ثابت شده است (۵۸).

استرس اکسیداتیو در مدل موشی، نشان داد که یکی از اهداف ROS در واقع DNA هسته می‌باشد. آسیب به این DNA، با افزایش بیان ژن P53 مسیر آپوپتوز وابسته به BAK میتوکندری را به راه می‌اندازد (۳۳). BAK یکی از پروتئین‌های مسیر داخلی آپوپتوز است. این پروتئین، از اعضای خانواده‌ی ژنی Bcl2 است و باعث افزایش آپوپتوز می‌گردد. بررسی بر روی مکانیسم عملکرد این پروتئین نشان می‌دهد که انتهای کربوکسیل این پروتئین با اتصال به همدیگر، منافذی را در غشای میتوکندری ایجاد می‌کند که باعث افزایش آزادسازی سیتوکروم c و در نهایت، مرگ سلولی در سلول هدف می‌گردند (۵۴).

مطالعه‌ی Esterberg و همکاران نشان داد که استفاده از آمینوگلیکوزید با افزایش ROS در سیتوپلاسم، از طریق اختلال در هموستاز کلسیم بین شبکه‌ی اندوپلاسمیک و میتوکندری و در نتیجه آزادسازی کلسیم در میتوکندری و افزایش نفوذپذیری میتوکندری، باعث ایجاد آسیب و مرگ سلولی در سلول‌های مویی می‌شود (۵۹)؛ البته آپوپتوز در پیرگوشی از طریق مسیرهای غیر میتوکندریایی نظیر SAP/JNK و p38 MAP kinase نیز شروع می‌شود (۵۳).

کاربرد و نتایج تحقیقات نوین زیست‌پزشکی در پیش‌گیری، تشخیص و درمان

امروزه، پیری و بیماری‌های وابسته به آن در سراسر دنیا به شدت مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند (۶۰). دلیل اصلی این موضوع، افزایش رو به رشد جمعیت کهن‌سال می‌باشد. تحقیق بر روی مکانیسم‌های ایجاد بیماری‌های وابسته به سن به منظور مقابله با آن‌ها، می‌تواند باعث افزایش کیفیت زندگی افراد کهن‌سال شود. به علاوه، از بار اقتصادی- اجتماعی این بیماری‌ها بکاهد. پیرگوشی، به عنوان شایع‌ترین بیماری وابسته به سن در نتیجه‌ی از دست رفتن سلول‌های سیستم شنوایی ایجاد می‌شود. متأسفانه، این سلول‌ها توانایی بازتوانی و تولید مجدد را در پستانداران از دست داده‌اند. مطالعه‌ی مکانیسم‌های ایجاد این بیماری، به خوبی نقش مرگ سلولی و ژن‌های وابسته به آن، ژنوم میتوکندری و دفاع آنتی‌کسیدانی را نشان داده است. در نتیجه، ژن‌درمانی، سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی، به عنوان فرصت‌ها و اهداف اصلی در درمان این اختلال محسوب می‌شوند (۶۱).

پیشرفت سریع تکنولوژی سلول‌های بنیادی، امید جدیدی را در درمان پیرگوشی ایجاد کرده است. این تکنولوژی، بر پایه‌ی دو راهبرد شامل «تحریک پروژنیتورها و سلول‌های بنیادی گوش داخلی برای تمایز به سلول‌های شنوایی» و «معرفی سلول‌های خارجی به گوش داخلی برای جایگزینی نرون‌های شنوایی آسیب دیده» استوار است. در مهره‌داران غیر پستاندار، این توانایی وجود دارد که سلول‌های شنوایی آسیب دیده، با سلول‌های جدید جایگزین شوند. در این موجودات، سلول‌های حمایت کننده‌ی اطراف سلول‌های مویی قادرند به سلول‌های شنوایی جدید تمایز پیدا کنند. وجود این سلول‌ها در پستانداران نیز ثابت شده و نتایج تحقیقات نشان داده است که خاموش شدن بعضی از ژن‌ها در طی مراحل اولیه‌ی رشد، باعث شده است که این سلول‌ها نتوانند مانند غیر پستانداران عمل کنند. دستکاری مکانیسم‌های مولکولی برای فعال‌سازی پروژنیتورهای سلول شنوایی الزامی است.

Kuo و همکاران، با علم به این مسأله با کمک β-catenin و Atoh1 توانستند در حلزون موش بر مشکلات تولید مجدد سلول‌هایی مویی غلبه کنند و سلول‌های با عمر طولانی‌تر و تعداد بالاتر را ایجاد کنند (۶۲). Zhong و همکاران، از طریق دخالت ویروسی با افزایش بیان ژن‌های c-Myc و cyclin A2 توانستند قدرت تکثیر سلول‌های پروژنیتور حلزون گوش را افزایش دهند (۶۳)، اما در راهبرد دوم، سلول‌های بنیادی عصبی توانسته‌اند با محیط حلزون سازش پیدا کنند و حتی پیش‌سازهای نابالغ عصبی، پتانسیل افتراق پیدا کردن به فنوتیپ سلول‌های شنوایی را نشان داده‌اند (۶۴). توانایی سلول بنیادی جنینی و مغز استخوان در تولید سلول‌های شنوایی در مدل‌های حیوانی پیرگوشی ثابت شده است (۶۵). نروتروفین (عامل رشد و بقا عصب) و نروژنین (از عوامل نسخه‌برداری مؤثر در تمایز اعصاب) در باز سازی اسپیرال گانگلیون به عنوان عامل کلیدی معرفی می‌شوند.

شناسایی مکانیسم‌های درون سلولی فرایند پیری حلزون، حتی می‌تواند در بهتر کردن روش‌های رایج برای درمان از قبیل کاشت حلزون مؤثر باشد. پیوند سلول‌هایی که به طور ژنتیک دستکاری شدند تا توانایی آزادسازی چند نوتروفین حیاتی برای بقای نرون‌های

شنوایی را داشته باشند، همراه با پروتز کاشت حلزون در خوک باعث افزایش بقای نرون و کیفیت بهتر نتیجه‌ی کاشت شد (۶۶).

ژن‌های شناخته شده در مکانیسم ایجاد پیرگوشی، به عنوان اهداف اصلی ژن‌درمانی این اختلال می‌باشند. نقش ژن BAK1 به عنوان افزایش دهنده‌ی مرگ سلولی، باعث شد محققین با دستکاری ژنتیک، موش‌هایی را درست کنند که BAK1 در آن‌ها حذف شده بود. نتایج بسیار جالب بود؛ چرا که مرگ سلولی در سلول‌های حلزون گوش کاهش یافت و شروع پیرگوشی به تأخیر افتاد (۳۱). ژن BCL2 یکی دیگر از ژن‌های مؤثر در مرگ سلولی است. این ژن، به طور طبیعی در مسیر داخلی ایجاد آپوپتوز از طریق مهار آزادسازی سیتوکروم C، از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند. مطالعه‌ی انجام شده در میمون، ثابت کرد که سرکوب بیان ژن BCL2 با القای مرگ سلولی، باعث پیرگوشی زودرس می‌شود (۶۷). مدت بقای سلول‌های شنوایی در موش‌های ترانس‌ژنیک که مقدار بیان BCL2 در آن‌ها زیاد شده بود، حتی بعد از درمان با آمینوگلیکوزید، افزایش می‌یابد (۶۸). دستکاری ژنتیک، به منظور افزایش بیان کاتالاز در مدل موش، آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت پیرگوشی را کاهش می‌دهد (۳۱).

وجود رابطه‌ی بین تغییر در ژن‌های آنتی‌اکسیدان و اختلال پیرگوشی، باعث شد خیلی از محققین روی مکمل‌های خوراکی آنتی‌اکسیدان به عنوان درمان تأکید کنند. استفاده از آنتی‌اکسیدان آلفا لیپوئیک اسید (Alpha lipoic acid) و استیل ال کارنتین (Acetyl-L-carnitine) در موش و در رت‌های Fisher و Wistar پیرگوشی را به تأخیر انداخت. Seidman در طول ۳ سال به رت‌ها ویتامین‌های E و C و ملاتونین داد. این حیوانات، حساسیت شنوایی بهتری را در برابر گروه شاهد نشان دادند (۴۵). همچنین، Seidman و همکاران نشان داد که مصرف خوراکی Lecithin با فعال‌سازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و گلوتاتیون نتایج مشابهی را نشان می‌دهد (۵۰).

Someya و Prolla، ۱۷ آنتی‌اکسیدان مختلف را روی موش C57BL/6J امتحان کردند و آلفا لیپوئیک اسید، کوانزیم Q و ان استیل ال سیستین (N-acetyl-L-cysteine یا NAC) نتایج آزمون شنوایی موش‌های پیر را بهبود بخشید. از بین تمام آنتی‌اکسیدان‌های استفاده شده تنها آلفا لیپویک اسید و NAC که در کاهش تولید ROS و حفظ عملکرد میتوکندری نقش دارند و کوانزیم Q که در زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری نقش آنتی‌اکسیدان را بازی می‌کند، توانستند در تأخیر پیرگوشی مؤثر باشند (۳۳). آلفا لیپویک اسید و کوانزیم Q با کاهش بیان ژن BAK1 در حلزون شنوایی، باعث کاهش مرگ سلولی و در نهایت، کاهش پیرگوشی در موش می‌شوند (۳۱)؛ حتی در انسان نیز در چندین مطالعه، استفاده از ویتامین‌های مختلف نظیر C، E، B2، B3، رتینول، بتا کاروتن و عناصری مانند منیزیم، با سطح شنوایی بهتر در افراد مسن ارتباط نشان داده‌اند (۶۹، ۱).

محدودیت کالری و ورزش، به عنوان مداخله‌ی مورد قبول در معکوس‌سازی فرایند پیری پذیرفته شده است. مطالعات بر روی مدل‌های موشی مختلف ثابت کرده است که در نتیجه محدودیت کالری, ژن Sir3 با کاهش آسیب اکسیداتیو به کمک فرایند های ضد پیری می‌آید.(۷۰)

شناسایی مکانیسم‌های دقیق مولکولی ایجاد پیرگوشی، در زمینه‌ی تشخیص به موقع و پیش‌گیری از این اختلال نیز کاربرد دارند. در حال حاضر، محققین در حال جستجو برای شناسایی نشانگرهای زیستی مرتبط با پیرگوشی هستند. نشانگرهای زیستی که اختصاصی این اختلال باشند و افراد مستعد به آسیب اندام‌های شنوایی را قبل از بروز علایم بالینی شناسایی کنند. این تشخیص به موقع، اجازه‌ی مداخلات مؤثر و پرسنال مدیسین برای جلوگیری از پیشرفت پیرگوشی و حفظ شرایط موجود را فراهم می‌کند (۷۱). Pang و همکاران، miR-34a را به عنوان یکی از نشانگرهای زیستی برای پیرگوشی معرفی کردند (۷۲). این RNA ای غیر کد کننده‌ی کوچک، علاوه بر این که در فرایند انحطاط سلول‌های مویی نقش دارند، به طور تقریبی در خون پایدار هستند. این مولکول‌ها در مهار یا افزایش ترجمه‌ی RNA مهم سلول نقش بازی می‌کنند. پیش از فقدان سلول‌ها و تغییر آستانه‌ی شنوایی، مقدار MicroRNA (mi-RNA) در بدن افزایش می‌یابد. اثبات رابطه‌ی اللهای ژن GRM7 با انواع آزمایش‌های شنوایی در مطالعات مختلف، آن را به عنوان یکی دیگر از این نشانگرهای تشخیصی معرفی می‌کند (۲۵).

تا کنون، تمام مسیرهای ژن‌درمانی و سلول‌درمانی در حد مطالعات حیوانی است و هنوز نیاز به بررسی بیشتری برای انجام آن در انسان وجود دارد، اما مسلم است که با تلاش‌های محققین و پیشرفت‌های تکنولوژی در آینده‌ی نزدیک، این روش‌ها می‌تواند جای خود را به عنوان روش‌های مؤثر و کم خطر در فرایند درمان باز کند.

نتیجه‌گیری نهایی این که پیرگوشی، یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامت عمومی است. این بیماری با تجلی بحث برانگیز در پاتولوژی و فیزیولوژی، تحت تأثیر عوامل گوناگونی از ژنتیک تا محیط ایجاد می‌شود و هنوز درمانی که بتواند شنوایی طبیعی را به فرد برگرداند، برای آن وجود ندارد.

راهبردهای بازتوانی مدرن، ژن‌درمانی و سلول‌درمانی، پیشرفت خوبی نشان داده‌اند، اما هنوز نیاز است که مطالعات کارآزمایی بالینی بزرگی راه‌اندازی شوند تا بتوان از این درمان‌ها در انسان استفاده نمود که به دلیل ارزش اجتماعی، کیفیت زندگی مبتلایان، بار اقتصادی پیرگوشی و امنیت خیلی از مداخلات مؤثر، امید می‌رود این مطالعات

زودتر شروع شوند تا در آینده‌ی نزدیک با کمک این درمان‌ها و همچنین، مدیریت بهینه برای پیش‌گیری، تشخیص زود هنگام و راه‌اندازی روش‌های خود ارزیابی آسان و در دسترس برای افراد، بتوان از بار بیماری کاست و افراد درگیر را به زندگی عادی برگرداند.

یافته‌ها

این مقاله حاصل طرح پژوهشی به شماره۲۳۸۸۸-۱۱۹-۰۳-۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی ایران است.

References

1. Yang CH, Schrepfer T, Schacht J. Age-related hearing impairment and the triad of acquired hearing loss. Front Cell Neurosci 2015; 9: 276.
2. Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. Oxid Med Cell Longev 2014; 2014: 582849.
3. Lin FR, Thorpe R, Gordon-Salant S, Ferrucci L. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011; 66(5): 582-90.
4. Xiong H, Dai M, Ou Y, Pang J, Yang H, Huang Q, et al. SIRT1 expression in the cochlea and auditory cortex of a mouse model of age-related hearing loss. Exp Gerontol 2014; 51: 8-14.
5. Wong AC, Ryan AF. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. Front Aging Neurosci 2015; 7: 58.
6. Farhadi M, Daneshi A, Emamjomeh H, Hasanzadeh S. Cochlear implantation in Iran: a report of 190 cases. Adv Otorhinolaryngol 2000; 57: 435-8.
7. Daneshi A, Ajalloueyan M, Ghasemi MM, Hashemi BS, Emamjome H, Farhadi M, et al. Complications in a series of 4400 paediatric cochlear implantation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 79(9): 1401-3.
8. Farhadi M, Jalessi M, Salehian P, Ghavi FF, Emamjomeh H, Mirzadeh H, et al. Dexamethasone eluting cochlear implant: Histological study in animal model. Cochlear Implants Int 2013; 14(1): 45-50.
9. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. Clin Interv Aging 2012; 7: 159-63.
10. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing aid use among older adults in the United States. Arch Intern Med 2012; 172(3): 292-3.
11. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment-a risk factor and frailty marker for dementia and AD. Nat Rev Neurol 2015; 11(3): 166-75.
12. Li-Korotky HS. Age-related hearing loss: quality of care for quality of life. Gerontologist 2012; 52(2): 265-71.
13. World Health Organization. Deafness and hearing loss [Online]. [cited 2015 Mar]; Available from: URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/
14. Gates GA, Cooper JC, Jr., Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: the Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. Ear Hear 1990; 11(4): 247-56.
15. Cruickshanks KJ, Tweed TS, Wiley TL, Klein BE, Klein R, Chappell R, et al. The 5-year incidence and progression of hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129(10): 1041-6.
16. Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, Wisniewski SR, Zmuda JM, Talbott EO, et al. Race and sex differences in age-related hearing loss: the Health, Aging and Body Composition Study. J Am Geriatr Soc 2005; 53(12): 2119-27.
17. Roth TN, Hanebuth D, Probst R. Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268(8): 1101-7.
18. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267(8): 1179-91.
19. Statistical Center of Iran. National Population and Housing Census 2011 [Online]. [cited 2013 Nov 15]; Available from: URL: https://www.amar.org.ir/Portals/0/Files/abstract/1390/n_sarshomari90_2.pdf
20. Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH. Genetic associations in age-related hearing thresholds. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125(6): 654-9.
21. Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. Ear Hear 1997; 18(2): 114-20.
22. Bowl MR, Dawson SJ. The mouse as a model for age-related hearing loss - a mini-review. Gerontology 2015; 61(2): 149-57.
23. Liu XZ, Yan D. Ageing and hearing loss. J Pathol 2007; 211(2): 188-97.
24. van Laer L, van Eyken E, Fransen E, Huyghe JR, Topsakal V, Hendrickx JJ, et al. The grainyhead like 2 gene (GRHL2), alias TFCP2L3, is associated with age-related hearing impairment. Hum Mol Genet 2008; 17(2): 159-69.
25. Newman DL, Fisher LM, Ohmen J, Parody R, Fong CT, Frisina ST, et al. GRM7 variants associated with age-related hearing loss based on auditory perception. Hear Res 2012; 294(1-2): 125-32.
26. van Laer L, Huyghe JR, Hannula S, van Eyken E, Stephan DA, Maki-Torkko E, et al. A genome-wide association study for age-related hearing impairment in the Saami. Eur J Hum Genet 2010; 18(6): 685-93.
27. Falah M, Houshmand M, Akbaroghli S, Mahmodian S, Ghavami Y, Farhadi M. Profile of Iranian GJB2 mutations in young population with novel mutation. Iran J Basic Med Sci 2011; 14(3): 213-8.
28. Falah M, Houshmand M, Mahmoudian S, Emamdjomeh H, Ghavami Y, Farhadi M. The anticipation and inheritance pattern of c.487A>G mutation in the GJB2 gene. Arch Iran Med 2012; 15(1): 49-51.
29. Ciorba A, Hatzopoulos S, Bianchini C, Aimoni C, Skarzynski H, Skarzynski PH. Genetics of presbycusis and presbystasis. Int J Immunopathol Pharmacol 2015; 28(1): 29-35.

30. Goodarzi M, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M, Shourian M, Ghourchian H, Ahmad F, et al. Hemoglobin fructation promotes heme degradation through the generation of endogenous reactive oxygen species. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2014; 130: 561-7.
31. Someya S, Xu J, Kondo K, Ding D, Salvi RJ, Yamasoba T, et al. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(46): 19432-7.
32. van Eyken E, van Camp G, Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Demeester K, et al. Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2*6A to age-related hearing impairment. J Med Genet 2007; 44(9): 570-8.
33. Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss. Mech Ageing Dev 2010; 131(7-8): 480-6.
34. Liu H, Han Y, Wang S, Wang H. Association between the mitochondrial DNA 4977 common deletion in the hair shaft and hearing loss in presbycusis. Mol Med Rep 2015; 11(2): 1127-31.
35. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Major arc mitochondrial DNA deletions in cytochrome c oxidase-deficient human cochlear spiral ganglion cells. Acta Otolaryngol 2010; 130(7): 780-7.
36. Zhao XY, Sun JL, Hu YJ, Yang Y, Zhang WJ, Hu Y, et al. The effect of overexpression of PGC-1alpha on the mtDNA4834 common deletion in a rat cochlear marginal cell senescence model. Hear Res 2013; 296: 13-24.
37. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Detection of mitochondrial DNA deletions in the cochlea and its structural elements from archival human temporal bone tissue. Mutat Res 2008; 640(1-2): 38-45.
38. Houshmand M, Gardner A, Hallstrom T, Muntzing K, Oldfors A, Holme E. Different tissue distribution of a mitochondrial DNA duplication and the corresponding deletion in a patient with a mild mitochondrial encephalomyopathy: deletion in muscle, duplication in blood. Neuromuscul Disord 2004; 14(3): 195-201.
39. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Quantification of the mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. Laryngoscope 2009; 119(6): 1184-9.
40. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS, Wiley TL, Klein BE, Klein R, et al. Education, occupation, noise exposure history and the 10-yr cumulative incidence of hearing impairment in older adults. Hear Res 2010; 264(1-2): 3-9.
41. Lin FR, Maas P, Chien W, Carey JP, Ferrucci L, Thorpe R. Association of skin color, race/ethnicity, and hearing loss among adults in the USA. J Assoc Res Otolaryngol 2012; 13(1): 109-17.
42. Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, van Laer L, Huyghe JR, van Eyken E, et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. J Assoc Res Otolaryngol 2008; 9(3): 264-76.
43. Emmerich E, Richter F, Reinhold U, Linss V, Linss W. Effects of industrial noise exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea--long term experiments in awake guinea pigs. Hear Res 2000; 148(1-2): 9-17.
44. Presbycusis: new problem of Iran's major cities. Sanat-e Darman 2014: 4(41): 68. [In Persian].
45. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbyacusis. Laryngoscope 2000; 110(5 Pt 1): 727-38.
46. Du Z, Yang Y, Hu Y, Sun Y, Zhang S, Peng W, et al. A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats. Hear Res 2012; 287(1-2): 15-24.
47. Farahani F, Imami F, Goodarzi MT. Correlation between serum aldosterone level and hearing condition of elderly patients referred to Otolaryngology services of Hamadan, Western Iran. Audiology 2009; 18(1): 45-52. [In Persian].
48. Dowlati MA, Derakhshandeh-Peykar P, Houshmand M, Farhadi M, Shojaei A, Fallah M, et al. Novel nucleotide changes in mutational analysis of mitochondrial 12SrRNA gene in patients with nonsyndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. Mol Biol Rep 2013; 40(3): 2689-95.
49. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? J Am Geriatr Soc 1972; 20(4): 145-7.
50. Seidman MD, Ahmad N, Bai U. Molecular mechanisms of age-related hearing loss. Ageing Res Rev 2002; 1(3): 331-43.
51. Ghaffarpour M, Mahdian R, Fereidooni F, Kamalidehghan B, Moazami N, Houshmand M. The mitochondrial ATPase6 gene is more susceptible to mutation than the ATPase8 gene in breast cancer patients. Cancer Cell Int 2014; 14(1): 21.
52. Dowlati MA, Derakhshandeh-Peykar P, Houshmand M, Farhadi M, Shojaei A, Bazzaz JT. Novel human mitochondrial tRNA phe mutation in a patient with hearing impairment: a case study. Mitochondrial DNA 2013; 24(2): 132-6.
53. Op de Beek K, Schacht J, van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. Hear Res 2011; 281(1-2): 18-27.
54. Furness DN. Molecular basis of hair cell loss. Cell Tissue Res 2015; 361(1): 387-99.
55. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgemuth SE, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. Science 2005; 309(5733): 481-4.
56. Sha SH, Chen FQ, Schacht J. Activation of cell death pathways in the inner ear of the aging CBA/J mouse. Hear Res 2009; 254(1-2): 92-9.
57. Dong Y, Li M, Liu P, Song H, Zhao Y, Shi J. Genes involved in immunity and apoptosis are associated with human presbycusis based on microarray analysis. Acta Otolaryngol 2014; 134(6): 601-8.
58. Tadros SF, D'Souza M, Zhu X, Frisina RD. Apoptosis-related genes change their expression with age and hearing loss in the mouse cochlea. Apoptosis 2008; 13(11): 1303-21.
59. Esterberg R, Hailey DW, Rubel EW, Raible DW.

ER-mitochondrial calcium flow underlies vulnerability of mechanosensory hair cells to damage. J Neurosci 2014; 34(29): 9703-19.
60. Armanios M, de Cabo R, Mannick J, Partridge L, van Deursen J, Villeda S. Translational strategies in aging and age-related disease. Nat Med 2015; 21(12): 1395-9.
61. Monroe JD, Rajadinakaran G, Smith ME. Sensory hair cell death and regeneration in fishes. Front Cell Neurosci 2015; 9: 131.
62. Kuo BR, Baldwin EM, Layman WS, Taketo MM, Zuo J. In Vivo Cochlear Hair Cell Generation and Survival by Coactivation of beta-Catenin and Atoh1. J Neurosci 2015; 35(30): 10786-98.
63. Zhong C, Han Y, Ma J, Zhang X, Sun M, Wang Y, et al. Viral-mediated expression of c-Myc and cyclin A2 induces cochlear progenitor cell proliferation. Neurosci Lett 2015; 591: 93-8.
64. Kojima K, Tamura S, Nishida AT, Ito J. Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system in vitro. Acta Otolaryngol Suppl 2004; (551): 26-30.
65. Ren H, Chen J, Wang Y, Zhang S, Zhang B. Intracerebral neural stem cell transplantation improved the auditory of mice with presbycusis. Int J Clin Exp Pathol 2013; 6(2): 230-41.
66. Gillespie LN, Zanin MP, Shepherd RK. Cell-based neurotrophin treatment supports long-term auditory neuron survival in the deaf guinea pig. J Control Release 2015; 198: 26-34.
67. Alam SA, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Takasaka T, Ikeda K. The expression of apoptosis-related proteins in the aged cochlea of Mongolian gerbils. Laryngoscope 2001; 111(3): 528-34.
68. Cunningham LL, Matsui JI, Warchol ME, Rubel EW. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro. J Neurobiol 2004; 60(1): 89-100.
69. Kang JW, Choi HS, Kim K, Choi JY. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr 2014; 99(6): 1407-13.
70. Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. Cell 2010; 143(5): 802-12.
71. Ruan Q, Ma C, Zhang R, Yu Z. Current status of auditory aging and anti-aging research. Geriatr Gerontol Int 2014; 14(1): 40-53.
72. Pang J, Xiong H, Yang H, Ou Y, Xu Y, Huang Q, et al. Circulating miR-34a levels correlate with age-related hearing loss in mice and humans. Exp Gerontol 2016; 76: 58-67.

Journal of Isfahan Medical School Received: 06.03.2016

Vol. 34, No. 381, 2nd Week, July 2016 Accepted: 11.05.2016

Presbycusis: From Current Knowledge to Future Treatment Prospects

Masoumeh Falah[1], Massoud Houshmand[2], Mohammad Farhadi[3]

Review Article

Abstract

Presbycusis is the progressive sensorineural hearing loss during aging and is one of the most common chronic diseases of the elderly. Due to slow progress and high prevalence, it is usually underestimated. Collaboration of environmental factor and susceptibility genes by inducing cochlear cell death is responsible for it. These cells lose the ability of regeneration, so presbycusis is irreversible and doesn't have a treatment. Presbycusis slowly affects communication skills, so may lead to dependency, isolation, and frustration and will reduce quality of life of patients and those surrounding them. It has a great social and economic impact on public health. Focus on new biomedical approaches such as cell and gene therapy and regenerative medicine created new hope for treatment. Because of the growing elderly population, the prevalence of presbycusis will raise higher. Right now we should make a decision to deal with this growing population. It's the only way to increase the quality of life of future elderly and also lead to economic savings and promoting ear health. Here we review the different aspect of presbycusis from risk factors to future treatment view. With the aim of highlighting the importance of disease and demonstrating the need for research on intracellular mechanisms of presbycusis in order to finding early diagnosis, effective intervention and treatment.

Keywords: Presbycusis, Risk factor ,Treatment, Cell death

Citation: Falah M, Houshmand M, Farhadi M. **Presbycusis: From Current Knowledge to Future Treatment Prospects.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 526-35.

1- PhD Student, ENT and Head and neck Research Center and Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Associate Professor, Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
3- Professor, ENT and Head and neck Research Center and Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Mohammad Farhadi, Email: mfa.ent@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 382, 2nd Week July 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman**: Mansour Sholehvar MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

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

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://www.journals.mui.ac.ir/jims
Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com
Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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