



### مقاله های پژوهشی

- مقایسه دو سیستم نمره دهی (SAPS<sup>3</sup>) و Simplified acute physiology score<sup>3</sup> (SAPS<sup>3</sup>) و (APACHE<sup>4</sup>)  
 Acute physiology and chronic health evaluation<sup>4</sup> در پیش گویی مرگ و میر بیماران بستری در بخش  
 مراقبت های ویژه..... ۲۰۱  
 دکتر سیامک یعقوبی، دکتر محمدرضا ابوترابی، دکتر فیروزه نادری، الهام ارفعی، اعظم محمدی
- سلزلین عامل افزایش تمایز سلول های بنیادی عصبی موش به نورون..... ۲۱۲  
 دکتر کامبیز حسن زاده، دکتر روح اله مولودی، مهنوش نیک زبان، هامون مقبل، دکتر اسماعیل ایزدپناه
- تغییر تک نوکلئوتیدی rs1800247 پرموتور ژن استئوکلستین در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید..... ۲۲۰  
 جبار لطفی، دکتر محمد تقی خانی، مرجان ظریف یگانه، سارا شیخ الاسلامی، دکتر مهدی هدایتی
- بررسی اعتبار و پایایی نسخه فارسی پرسش نامه ی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال: EORTC QLQ-CR29..... ۲۲۸  
 دکتر ندا خزانلی، دکتر پرستو گلشیری، دکتر زبیا فرج زادگان، دکتر سیمین همتی، دکتر علیرضا عموحیدری، دکتر محمدرضا حکیمیان،  
 دکتر محمد حسن امامی، دکتر علی غلامرضایی

### مقاله مروری

- نقش اسیدهای چرب امگا ۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی..... ۲۴۳  
 حمید ذوالفقاری، دکتر کورش جعفریان، دکتر بیژن ایرج، دکتر غلامرضا عسکری

### Original Articles

- Comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV and Simplified Acute  
 Physiology (SAPA) III Scoring Methods in Predicting Mortality Rate in Patients Admitted to Intensive  
 Care Unit.....211  
 Siamak Yaghoubi MD, Mohammadreza Abotorabi MD, Firoozeh Naderi MD, Elham Arfaei, Azam Mohammadi
- Selegiline Increases the Mouse Neural Stem Cell Differentiation into Neurons.....219  
 Kambiz Hassanzadeh PhD, Rohallah Moloudi PhD, Mehrmoosh Nikzaban MSc, Hamoon Moghbel,  
 Esmael Izadpanah PhD
- Single Nucleotide Polymorphism of rs1800247 in Promoter Region of Osteocalcin Gene in Patients  
 with Medullary Thyroid Carcinoma.....227  
 Jabar Lotfi MSc, Mohammad Taghikhani PhD, Marjan Zarif-Yeganeh, Sara Sheikholeslami, Mehdi Hedayati PhD
- Evaluating the Validity and Reliability of Persian Version of the European Organization for Research  
 and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Colorectal Cancer (EORTC QLQ-CR29) 242  
 Neda Khazaeli MD, Parastoo Golshiri MD, Ziba Farajzadegan MD, Simin Hemati MD, Alireza Amouheidari MD,  
 Mohammad Reza Hakimian MD, Mohammad Hassan Emami MD, Ali Gholamrezaei MD
- Review Article
- The Role of Omega-3 Fatty Acids on the Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver  
 Disease: A Review of Published Papers.....255  
 Hamid Zolfaghari, Kouros Jafarian PhD, Bijhan Iraj MD, Gholamreza Askari MD, PhD



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۲۷۶)، بهمن اول اردیبهشت ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

E-mail: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۹۴۷۳۷

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

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

وب سایت مجله:

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزانتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱۱-۶۶۸۶۳۰۲

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

## راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

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

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند.

۱۲- **جدول‌ها:** تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

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

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

**اگر منبع مورد نظر مقاله است:**

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

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

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

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

**اگر منبع مورد نظر کتاب است:**

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

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

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

**اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:**

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

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

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

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

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

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

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

## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

مقایسه‌ی دو سیستم نمره‌دهی<sup>۳</sup> Simplified acute physiology score (SAPS<sup>۳</sup>) و<sup>۴</sup> Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE<sup>۴</sup>) در پیش‌گویی مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه..... ۲۰۱

دکتر سیامک یعقوبی، دکتر محمدرضا ابوترابی، دکتر فیروزه نادری، الهام ارفعی، اعظم محمدی

۲۱۲..... سلزلین عامل افزایش تمایز سلول‌های بنیادی عصبی موش به نورون.....  
دکتر کامبیز حسن‌زاده، دکتر روح‌اله مولودی، مهرانوش نیک‌زبان، هامون مقبل، دکتر اسماعیل ایزدپناه

۲۲۰..... تغییر تک نوکلئوتیدی rs1800247 پروموتور ژن استئوکلسین در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید.....  
جبار لطفی، دکتر محمد تقی خانی، مرجان ظریف یگانه، سارا شیخ‌الاسلامی، دکتر مهدی هدایتی

۲۲۸..... بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال؛ EORTC QLQ-CR۲۹.....  
دکتر ندا خزانلی، دکتر پرستو گلشیری، دکتر زیبا فرج‌زادگان، دکتر سیمین همتی، دکتر علیرضا عموحیدری، دکتر محمدرضا حکیمیان، دکتر محمدحسن امامی، دکتر علی غلامرضایی

### مقاله مروری

۲۴۳..... نقش اسیدهای چرب امگا ۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی.....  
حمید ذوالفقاری، دکتر کورش جعفریان، دکتر بیژن ایرج، دکتر غلامرضا عسکری

## مقایسه‌ی دو سیستم نمره‌دهی<sup>۳</sup> Simplified acute physiology score<sup>۳</sup> (SAPS<sup>۳</sup>) و<sup>۴</sup> Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup> (APACHE<sup>۴</sup>) در پیش‌گویی مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

دکتر سیامک یعقوبی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا ابوترابی<sup>۲</sup>، دکتر فیروزه نادری<sup>۳</sup>، الهام ارفعی<sup>۴</sup>، اعظم محمدی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پیش‌بینی مرگ در بخش مراقبت‌های ویژه، با استفاده از سیستم‌های نمره‌دهی مختلفی که شدت بیماری را می‌سنجند، صورت می‌گیرد. این بررسی جهت ارزیابی سیستم امتیازدهی APACHE<sup>۴</sup> (Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>) و SAPS<sup>۳</sup> (Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>) در پیش‌گویی میزان مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، تعداد ۶۰ بیمار که از خرداد تا آذر سال ۱۳۹۱ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مرکز آموزشی-درمانی شهید رجایی بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. نمرات APACHE<sup>۴</sup> و SAPS<sup>۳</sup> و نیز میزان مرگ و میر پیش‌بینی شده بر اساس این مدل‌ها و میزان مرگ و میر واقعی در این بیماران بررسی شد. سپس با محاسبه‌ی مساحت سطح زیرمنحنی ROC (Receiver operating characteristic) میزان کارایی و تمایز این مدل‌ها برای پیش‌بینی مرگ و میر بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ و آزمون Mann-Whitney با هم مقایسه شدند.  $P < 0/050$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** از ۷۴ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۶۰ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند که ۳۸ نفر مرد و ۲۲ بیمار زن بودند. میانگین سنی بیماران ۵۹ سال و متوسط زمان بستری ۱۰/۱۲ روز بود و از این تعداد، ۱۱ بیمار فوت کردند. میانگین و انحراف معیار نمرات APACHE<sup>۴</sup>  $15/0 \pm 2/0$  و SAPS<sup>۳</sup>  $3/4 \pm 3/0$  بود. فاصله‌ی اطمینان مساحت زیر منحنی ROC در APACHE<sup>۴</sup> (۰/۹۳۰-۱/۰۰۸) و در SAPS<sup>۳</sup> (۰/۹۹۰-۱/۰۰۸) بود. اختلاف بین این دو میانگین، معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که مدل APACHE<sup>۴</sup> در پیش‌گویی مرگ و میر بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه دارای قدرت بیشتری نسبت به مدل SAPS<sup>۳</sup> می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** بخش مراقبت‌های ویژه، سیستم نمره‌دهی، Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>، Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>، پیش‌گویی مرگ و میر

**ارجاع:** یعقوبی سیامک، ابوترابی محمدرضا، نادری فیروزه، ارفعی الهام، محمدی اعظم. **مقایسه‌ی دو سیستم نمره‌دهی<sup>۳</sup> Simplified acute physiology score<sup>۳</sup> (SAPS<sup>۳</sup>) و<sup>۴</sup> Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup> (APACHE<sup>۴</sup>) در پیش‌گویی مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۶): ۲۰۱-۲۱۱

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

۲- دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳- دانشجوی دکتری، گروه علوم اعصاب شناختی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تاکستان، قزوین، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه پرستاری، بیمارستان شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران



## مقدمه

امروزه جهت مشخص کردن وخامت حال و تعیین احتمال مرگ بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، از سیستم‌های امتیازدهی استاندارد استفاده می‌شود (۱-۲). سیستم‌های تخمین مرگ بیمارستانی که بر پایه‌ی شدت بیماری استوار می‌باشند، در ۲۰ سال اخیر به طور روز افزون به ویژه در زمینه‌ی مراقبت ویژه پزشکی رایج شده‌اند. اطلاعات پیش‌گویی کننده، برای ارایه دهندگان خدمات پزشکی، بیماران و خانواده‌ی آن‌ها مهم است. این پیش‌گویی‌ها می‌توانند در تعیین تخصیص منابع و تصمیم‌گیری‌های بالینی به ویژه در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) (۳) یا بهبود کیفیت مراقبت‌های ارایه شده به بیماران، مفید باشند (۴).

پیامد بیماران در ICU که به طور معمول، با گزارش مرگ و میر ارزیابی می‌شود، به دو دسته از عوامل شامل عوامل مربوط به بیمار و کیفیت مراقبت‌های بیمارستانی بستگی دارد. سیستم‌های نمره‌دهی، میزان مرگ و میر را بر اساس شدت بیماری اندازه می‌گیرد؛ از این رو، به طور تئوری تفاوت بین مرگ و میر پیش‌بینی شده و مرگ واقعی می‌تواند تخمینی از عملکرد ICU به دست دهد (۵).

برای این که قضاوت بالینی در مورد وضعیت بیماران به درستی انجام شود، لازم است که معیارهای متعددی در هر سیستم نمره‌دهی (پیش‌گویی کننده) در نظر گرفته شوند. قابل اعتماد بودن، دقت و صحت یک روش در ارزیابی بیماران، به ویژه بیماران بستری در ICU که بیماری‌های همراه مختلف و خصوصیات بالینی متفاوتی دارند، در استفاده‌ی معمول از آن

روش، نقش اساسی بازی می‌کنند (۴)؛ چرا که بیماری‌های زمینه‌ای و همراه، نقشی مستقل در پیامد بستری در بیمارستان در چنین بیمارانی را دارند. با این حال، استفاده از سیستم‌های نمره‌دهی موجود برای یک گروه خاص از بیماران، از قبیل بیماران مبتلا به سپتی سمی، بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (Human immunodeficiency virus یا HIV)، بیماران مبتلا به پنومونی پنوموسیستیس کارینی، بیماری‌های قلبی-عروقی یا مبتلایان به بدخیمی‌ها تأیید نشده‌اند (۳).

در ابتدا دو سیستم APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation) در سال ۱۹۸۱ و سیستم SAPS (Simplified acute physiology score) در سال ۱۹۸۸ به وجود آمدند. تلاش‌های بعدی منجر به پیدایش ویرایش‌های بهتر این دو سیستم شد که هم اکنون به طور گسترده در بخش‌های ویژه به صورت عمومی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶-۷).

در مطالعه‌ای، مدل‌های پیش‌گویی کننده‌ی میزان مرگ و میر SAPS<sup>۱</sup>، SAPS<sup>۲</sup>، APACHE<sup>۱</sup>، APACHE<sup>۲</sup>، MPM<sup>۱</sup> (Mortality Probability Model) و MPM<sup>۲</sup> در بیماران ICU به هنگام پذیرش و ۲۴ ساعت بعد محاسبه شدند؛ به طوری که در ۱۳۷ بخش ICU در ۱۲ کشور اروپایی و آمریکایی در طی ۳ ماه، ۱۴۷۴۵ بیمار را بررسی کردند. هر چند سطح زیر منحنی ROC (Receiver operator characteristic) در تمام مدل‌ها قابل قبول بود؛ اما مدل‌های جدیدتر (SAPS<sup>۲</sup> و MPM<sup>۲</sup>) بهتر از مدل‌های قبلی بودند. APACHE<sup>۳</sup> نیز هم از نظر AUC (Appropriate use criteria) و

مراقبت ویژه استفاده می‌شود، اما مطالعه‌ی ای جهت مقایسه‌ی سیستم APACHE<sup>۴</sup> - که جزء آخرین ویرایش‌های این سیستم است - با سیستم SAPS III انجام نشده بود، این مطالعه با هدف بررسی قدرت این دو سیستم در پیش‌گویی میزان مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه اجرا گردید.

### روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۶۰ بیماری که در طول ۶ ماه از خرداد تا آذر سال ۱۳۹۱ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی مرکز آموزشی - درمانی شهید رجایی بستری شده بودند، انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل سوختگی، سن زیر ۱۶ سال، بستری بیش از ۱۲ ساعت از درخواست اولیه و آفازی بروکا بود. جهت تعیین امتیاز APACHE<sup>۴</sup> مجموعه‌ای از اطلاعات شامل یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در بدو پذیرش در بخش مراقبت‌های ویژه اندازه‌گیری شد.

یافته‌های بالینی شامل معیار کمای گلاسکو (GCS) یا (Glasgow coma scale)، درجه‌ی حرارت، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، برون‌ده ادراری، شرایط بیماری‌زا مانند نارسایی مزمن کلیه، سندرم نقص سیستم ایمنی، نارسایی کلیوی، سرطان متاستاتیک، مبدأ پذیرش بیمار به بخش، تشخیص بیماری که باعث بستری بیمار در ICU شده بود، مشخصات دموگرافیک (شامل سن و جنس)، متغیرهای آزمایشگاهی (شامل  $\text{pH}$ ،  $\text{O}_2\text{Sat}$ ،  $\text{FiO}_2$ ،  $\text{PaCO}_2$ ،  $\text{PaO}_2$  بی‌کربنات، سدیم، پتاسیم، منیزیم، کلسیم، پروتئین تام، آلومین، فسفر، لاکتات، اوره و کراتینین سرم، قند

هم از نظر تطابق، بهتر از APACHE<sup>۲</sup> بود (۸). در مطالعه‌ای قدرت پیش‌بینی APACHE<sup>۲</sup> و SAPS<sup>۲</sup> در ۶۷۲ بیمار تحت جراحی مغز و اعصاب که در طی ۲ سال در ICU بستری شده بودند، با هم مقایسه شد. متغیرها در ۲۴ ساعت اول پذیرش بیمار جمع‌آوری شدند. مرگ و میر مشاهده شده ۲۴/۸ درصد بود، در حالی که برای APACHE<sup>۲</sup>، ۳۷/۷ درصد و برای SAPS<sup>۲</sup>، ۳۸/۴ درصد بود. منحنی کالیبراسیون نزدیک به خط پیش‌بینی دقیق (Perfect prediction) بود. در نهایت، نتیجه‌گیری شد که SAPS<sup>۲</sup> در بیماران مبتلا به SAH (Subarachnoid hemorrhage) یک عامل مستقل است؛ اما در مورد بیماران مبتلا به ضربه‌ی مغزی، هر دو سیستم به عنوان عوامل مستقل در پیش‌گویی مرگ و میر مطرح هستند. در نهایت، پیشنهاد شد که یک سیستم جدید برای بیماران با اختلال مغز و اعصاب طراحی شود (۱).

در مطالعه‌ای به روش مشاهده‌ای در آلمان، اعتبار APACHE<sup>۴</sup> با SAPS<sup>۲</sup> و APACHE<sup>۲</sup> در بیماران بستری در ICU ۵۹ مرکز آلمان مورد مقایسه قرار گرفت. ۴۴۱۱۲ نفر از ۶۲۷۳۷ بیمار، واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. دقت، قدرت تمایز و کالیبراسیون برای APACHE<sup>۲</sup>، SAPS<sup>۲</sup> و APACHE<sup>۴</sup> اندازه‌گیری شد. نتیجه این بود که مدل APACHE<sup>۴</sup> دقت و قدرت تمایز بالایی داشت، اما دارای میزان کالیبراسیون ضعیفی بود (۹).

سیستم‌های پیش‌بینی کننده اهمیت ویژه‌ای دارند و مطالعات گسترده‌ای در رابطه با مقایسه‌ی انواع این سیستم‌ها انجام شده است. با توجه به این که سیستم APACHE و SAPS به طور عمومی در بخش‌های

گردید. سپس با استفاده از سطح زیر منحنی ROC که با استفاده از نرم‌افزار SPSS رسم می‌گردد، میزان حساسیت و ویژگی هر مدل با میزان واقعی سنجیده و برای سنجش اختلاف بین آن‌ها از آماره‌ی t استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از ۷۴ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، ۶۰ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند که ۳۸ نفر مرد و ۲۲ بیمار زن بودند. میانگین سنی بیماران ۵۹ سال و متوسط زمان بستری ۱۰/۱۲ روز بود و از این تعداد، ۱۱ بیمار فوت کردند.

میانگین و انحراف معیار نمرات APACHE<sup>۴</sup>  $30/0 \pm 3/4$  و میانگین و انحراف معیار نمرات SAPS<sup>۳</sup>  $15/0 \pm 2/0$  بود. آزمون Mann-Whitney اختلاف معنی‌داری را بین این دو میانگین نشان داد ( $P = 0/001$ ). این میانگین جهت موارد فوت شده و زنده، به تفکیک بررسی گردید و نتایج در جدول ۱ آمده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، میانگین امتیاز APACHE<sup>۴</sup> در موارد مرده ۷۷/۹ و SAPS<sup>۳</sup> برابر با ۴۱ بود که نشان دهنده‌ی نزدیک‌تر بودن بیشتر امتیازات APACHE<sup>۴</sup> به موارد مرگ واقعی می‌باشد (جدول ۱).

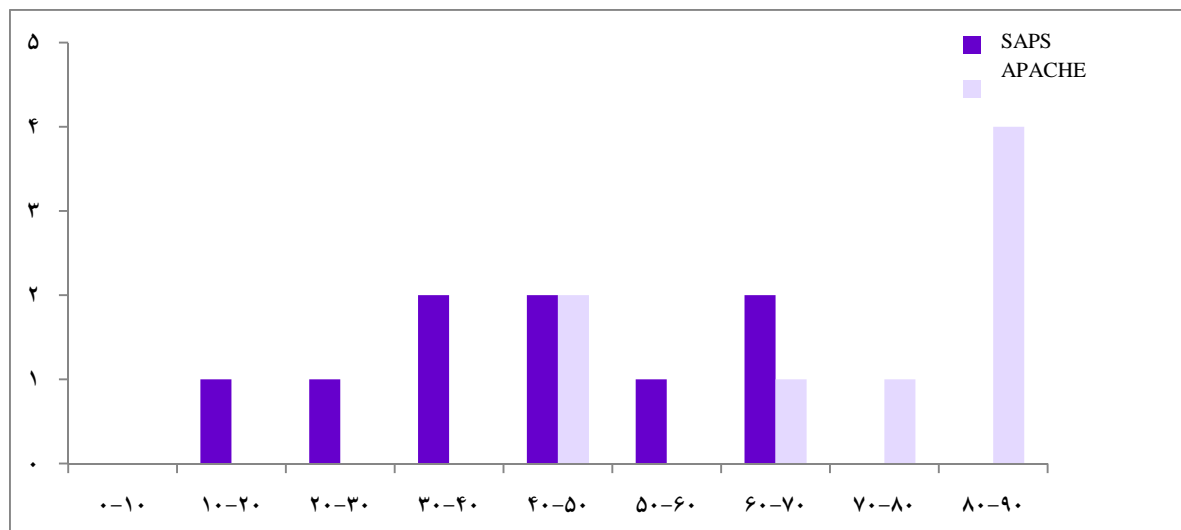
خون، میزان هموگلوبین، هماتوکریت، ESR (Erythrocyte sedimentation rate)، تعداد سلول‌های سفید خون، LDH (Lactate dehydrogenase) و پلاکت و آزمون‌های انعقادی و عملکرد کبد) و جهت تعیین معیار SAPS<sup>۳</sup> سطح GCS (Glasgow coma scale)، درجه‌ی حرارت، فشار خون سیستولیک شریانی، مشخصات دموگرافیک (شامل سن و جنس)، متغیرهای آزمایشگاهی (شامل PaO<sub>۲</sub>, pH شریانی، کراتینین، پلاکت، تعداد سلول‌های سفید خون و بیلی روبین)، شرایط بیماری‌زا مانند نارسایی مزمن کلیه، سندرم نقص سیستم ایمنی، نارسایی کلیوی، سرطان متاستاتیک، مبدأ پذیرش بیمار به بخش و تشخیص بیماری که باعث بستری بیمار در ICU شده بود، ثبت شد و سپس امتیاز APACHE<sup>۴</sup> و SAPS<sup>۳</sup>، میزان مرگ پیش‌بینی شده بر اساس این امتیازها و مدت زمان اقامت بیمار در بخش، برای هر بیمار توسط نرم‌افزار آماری تحت Excel، به دست آمد.

سپس بیماران مورد پیگیری قرار گرفتند و مرگ و میر آن‌ها در بخش ثبت شد. نمره‌ی پیش‌گویی کننده‌ی پیامد بیماران در هر دو سیستم SAPS<sup>۳</sup> و APACHE<sup>۴</sup> محاسبه شد. نمرات حاصل از دو سیستم و میزان مرگ و میر واقعی وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL)

جدول ۱. بررسی مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار APACHE<sup>۴</sup> و SAPS<sup>۳</sup> در موارد زنده و مرده

متغیر	گروه	میانگین و انحراف معیار	مقدار P
SAPS <sup>۳</sup>	زنده	۹/۱ ± ۷/۴	< ۰/۰۰۱
	مرده	۴۱/۰ ± ۱۸/۲	
APACHE <sup>۴</sup>	زنده	۱۸/۰ ± ۱۱/۷	< ۰/۰۰۱
	مرده	۷۷/۹ ± ۱۸/۶	

SAPS<sup>۳</sup>: Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>; APACHE<sup>۴</sup>: Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>



شکل ۱. میزان موارد مرگ و میر بر اساس امتیازدهی APACHE<sup>۴</sup> (Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>) و SAPS<sup>۳</sup> (Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>) در نمره‌بندی ۱۰ تا ۱۰۰

جدول ۲. مقایسه‌ی حساسیت و ویژگی دو سیستم SAPS<sup>۳</sup> و APACHE<sup>۴</sup> در پیش‌گویی میزان موارد مرگ و میر در بیماران مورد مطالعه

روش مورد نظر	ویژگی	حساسیت	حداکثر	حداقل
APACHE <sup>۴</sup>	۴۰	۹۰	۹۶/۰	۲/۹
SAPS <sup>۳</sup>	۳۳	۷۸	۶۹/۰	۰/۰

SAPS<sup>۳</sup>: Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>; APACHE<sup>۴</sup>: Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>

SAPS<sup>۳</sup> (۱/۰۰۸-۰/۹۷۰) (۰/۹۳) بود که مساحت بیشتر منحنی ROC مدل APACHE<sup>۴</sup> نشان دهنده‌ی نزدیک‌تر بودن پیش‌گویی میزان مرگ و میر این مدل به میزان مرگ و میر واقعی می‌باشد. همچنین میزان حساسیت و ویژگی مدل APACHE<sup>۴</sup> به ترتیب برابر با ۹۰ و ۴۰ و در مدل SAPS<sup>۳</sup> برابر با ۷۸ و ۳۳ بود که نشان دهنده‌ی برتری مدل APACHE<sup>۴</sup> نسبت به SAPS<sup>۳</sup> در پیش‌گویی موارد مرگ و میر به موارد واقعی است (جدول ۲ و شکل ۲).

### بحث

در مطالعه‌ی حاضر، آنالیز سطح زیر منحنی ROC و میزان حساسیت و ویژگی دو سیستم APACHE<sup>۴</sup> و SAPS<sup>۳</sup>، نشان داد که سیستم APACHE<sup>۴</sup> در

میزان پیش‌گویی سیستم SAPS<sup>۳</sup> در تقسیم‌بندی‌های ۱۰ تا ۱۰۰ نشان داد که ۲۷ درصد موارد مرگ زیر نمره‌ی ۲۰، ۲۷ درصد بین ۲۰-۴۰، ۱۹ درصد بین نمرات ۴۰-۵۰ و ۲۸ درصد در نمرات بالاتر از ۵۰ که بالاترین آن تا ۷۰ بود، پیش‌گویی کرد؛ در صورتی که پیش‌گویی مرگ در سیستم APACHE<sup>۴</sup> از ۴۰-۵۰ شروع شد و حدود ۷۳ درصد پیش‌گویی‌ها بالاتر از نمرات ۷۰ بود که حداکثر امتیاز به ۹۸ رسید. در شکل ۱ بیماران در محدوده‌های ۱۰ تا ۱۰۰ از امتیازات قرار داده و فراوانی میزان مرگ در هر محدوده نشان داده شده است.

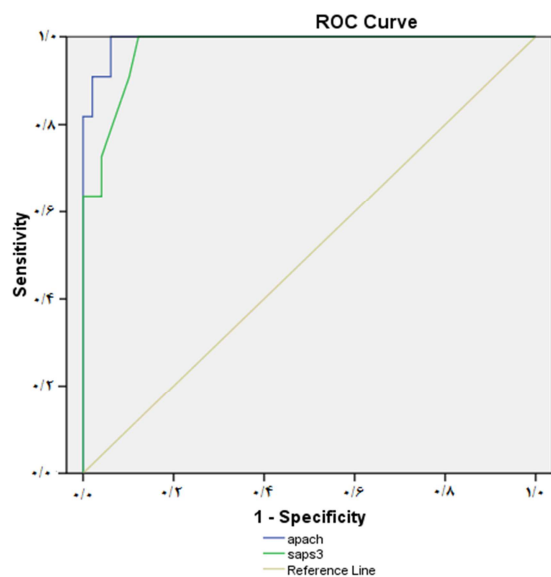
مساحت زیر منحنی ROC در APACHE<sup>۴</sup> با فاصله‌ی اطمینان (۱/۰۰۸-۰/۹۳۰) (۰/۹۹) و در

است، از ۲۰ متغیر مختلف تشکیل شده است و میزان خطر بیماری و کیفیت مراقبت‌های ارائه شده را اندازه‌گیری می‌نماید. بعد از استفاده‌ی گسترده از روش‌های اعتبار سنجی متقابل، این سیستم اعتبار داخلی خوبی را نشان داده است. با این وجود، مطالعات آینده‌نگر در جمعیت‌های متفاوت در بیماران بخش‌های مراقبت ویژه، به صورت کاربردی توانسته‌اند این سیستم را قابل تعمیم سازند؛ به طوری که Soares و همکاران در مطالعه‌ی آینده‌نگر در بیماران سرطانی، اعتبار مناسبی از این سیستم را نشان دادند (۱۱). در مطالعات قبلی این سیستم در بیماران جراحی بستری در بخش‌های مراقبت ویژه اعتبار خوبی را نشان نداد (۱۱-۱۳).

مطالعه‌ی نشان داد که سیستم SAPS<sup>۳</sup> در اولین ساعت پذیرش بیماران، مشابه SAPS<sup>۲</sup> و از APACHE<sup>۲</sup> بهتر بوده است؛ اما در این بررسی مشاهده شد که این سیستم چون در اولین ساعت پذیرش دارای کارایی بهتری است، در تریاژ کاربرد بیشتری دارد.

این سیستم‌ها جهت استفاده در بخش‌های مراقبت ویژه با بیماران مختلف باید دارای حداکثر اطمینان و اعتماد باشند. در مطالعه‌ی حاضر، امتیاز SAPS<sup>۲</sup> جهت پیش‌گویی مرگ و میر از ۲۰ شروع شد. این در حالی است که Cut of point این مطالعه بر روی ۱۰۰ قرار دارد و این نشان دهنده‌ی قدرت پایین این سیستم در امتیازهای پایین و بیماران با خطر کم می‌باشد. در صورتی که در مطالعه‌ی Sakr و همکاران بر روی بیماران جراحی بستری در بخش مراقبت ویژه، حدود ۷۰ درصد میزان مرگ و میرها در امتیاز SAPS<sup>۳</sup> بالاتر از ۸۰ اتفاق افتاد و این میزان برای

پیش‌بینی مرگ و میر بهتر بود و این برتری اختلاف آماری معنی‌داری داشت.



شکل ۲. مقایسه‌ی دو روش SAPS<sup>۳</sup> (Simplified acute physiology score<sup>۳</sup>) و APACHE<sup>۴</sup> (Acute physiology and chronic health evaluation<sup>۴</sup>) در پیش‌گویی میزان مرگ و میر بیماران بستری در ICU بر اساس منحنی ROC (Receiver operating characteristic)

در بخش مراقبت‌های ویژه، میزان خطر و پیش‌بینی مرگ و میر به طور معمول از طریق سیستم‌های طبقه‌بندی شدت مانند APACHE<sup>۴</sup>، SAPS و MPM انجام می‌شود. مدل APACHE<sup>۴</sup> جدیدترین مدل از این سیستم می‌باشد و علاوه بر متغیرهای یکسان نسبت به مدل‌های دیگر از این سیستم، زیر گروه‌های بیماری‌های خاص نیز به آن اضافه شده است. این مدل‌ها به طور گسترده در اروپا و کشورهای آمریکای شمالی با عملکرد بسیار خوب استفاده شده‌اند (۱۰).

SAPS<sup>۳</sup> که به تازگی به طور گسترده در بخش‌های مراقبت ویژه مورد استفاده قرار گرفته

میر به میزان مرگ و میر واقعی در این تحقیق، دقیق‌تر از سیستم SAPS<sup>۳</sup> و دارای کالیبراسیون بالاتری می‌باشد.

میزان مرگ و میر پیش‌بینی شده در بخش مراقبت‌های ویژه که به وسیله‌ی امتیاز APACHE<sup>۴</sup> به دست می‌آید، بر اساس مراقبت‌های استاندارد ارایه شده در بخش مراقبت‌های ویژه‌ای که کیفیت خدمات آن‌ها به طور مداوم مورد ارزیابی قرار می‌گیرد و دارای پیشرفته‌ترین امکانات نوین پزشکی می‌باشند، محاسبه شده است. حتی در کشورهایی که بالاترین کیفیت خدمات بهداشتی-درمانی را ارایه می‌دهند، میزان مرگ و میر در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های عمومی اغلب تفاوت زیادی با مرگ و میر پیش‌بینی شده توسط امتیاز APACHE<sup>۴</sup> دارد (۱۵). به عنوان نمونه در یک پژوهش مرگ و میر ۱۷ بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های عمومی در جنوب انگلستان را با مرگ و میر پیش‌بینی شده توسط امتیاز APACHE<sup>۴</sup> مورد مقایسه قرار دادند. میزان مرگ و میر واقعی ۲/۸ برابر میزان پیش‌گویی شده توسط APACHE بود (۱۶).

همچنین بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی معینی و همکاران، تفاوت مرگ و میر واقعی و مدت اقامت واقعی بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه، با مرگ و میر و مدت اقامت پیش‌بینی شده توسط APACHE<sup>۴</sup>، بالاتر ۵۰ بوده است (۱۶).

اولین معیار APACHE دارای 33 معیار فیزیولوژیک بود. معیارهای پیش‌گویی کننده‌ی مرگ و میر در APACHE<sup>۲</sup> بر اساس انحراف از مقادیر طبیعی برای 12 مقدار فیزیولوژیک استوار بود (۱۷). با معرفی APACHE<sup>۳</sup>، معیار APACHE بر اساس

SAPS<sup>۲</sup> و APACHE<sup>۲</sup> در امتیازهای بسیار پایین‌تری قرار داشت (۴).

در مطالعه‌ی Mbongo و همکاران که بر روی بیماران داخلی و جراحی بستری در بخش ویژه انجام شده بود، دو سیستم SAPS<sup>۳</sup> و APACHE<sup>۲</sup> با هم مقایسه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که مساحت زیر منحنی ROC در APACHE<sup>۲</sup> ۰/۹ و در مدل SAPS<sup>۳</sup> ۰/۸۹ بود. در این مطالعه نیز ثابت شد که سیستم SAPS<sup>۳</sup> در امتیازهای پایین دارای تمایز بالایی نمی‌باشد که این نتایج در راستای مطالعه حاضر می‌باشند. با وجود این که سیستم APACHE<sup>۲</sup> نسبت به این سیستم دارای تمایز بهتری بود، اما از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود (۱۴).

مطالعه‌ی حاضر بر روی بیماران جراحی و داخلی و ضربه به سر و مطالعه‌ی Mbongo و همکاران (۱۴) نیز بر روی بیماران داخلی و جراحی انجام شده است و در هر دو مطالعه، سیستم SAPS<sup>۳</sup> در امتیازهای پایین نیز دارای پیش‌گویی مرگ و میر بالایی بوده و در نتیجه، کالیبراسیون خوبی نداشته است. اما در مطالعه‌ی Sakr و همکاران (۴) که فقط بر روی بیماران جراحی صورت گرفته است، این سیستم دارای تمایز قابل قبولی می‌باشد. شاید بتوان گفت این سیستم در مورد بیماران ترکیبی دارای تمایز خوبی ندارد و فقط باید در یک نوع از بیماران مورد ارزیابی قرار گیرد.

در مطالعه‌ی حاضر ۷۳ درصد میزان پیش‌گویی مرگ و میر در سیستم APACHE<sup>۴</sup> در امتیازهای بالاتر از ۷۰ و نزدیک به میزان مرگ و میر واقعی بود که نشان دهنده‌ی این موضوع می‌باشد که دقت سیستم APACHE<sup>۴</sup> جهت پیش‌گویی میزان مرگ و

SAPS<sup>۳</sup> ۰/۹۱ و در مطالعه‌ی Sakr و همکاران (۴)، میزان ROC در این سیستم ۰/۸۴ بود. در کل با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات، می‌توان تا حدودی نتیجه گرفت که میزان تمایز این دو سیستم در حد خوبی قرار دارد؛ اما چون سیستم SAPS<sup>۳</sup> دارای پیش‌گویی مرگ و میر در امتیازهای پایین نیز می‌باشد و دارای حساسیت ۷۸ و ویژگی ۳۳ بوده است، نسبت به سیستم APACHE<sup>۴</sup> که دارای حساسیت ۹۰ و ویژگی ۴۰ می‌باشد، دارای قدرت پایین‌تری در پیش‌گویی مرگ و میر و درجه‌ی تمایز پایین‌تر می‌باشد.

مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی بود. اول این که در یک مرکز درمانی انجام شد و به دلیل بررسی بر روی موارد متفاوت، ممکن است به دلیل کیفیت در مراقبت‌ها و سیاست‌های متفاوت، مطالعه دارای انحرافات باشد؛ به صورتی که پذیرش بیماران با خطر کمتر، میزان مرگ و میر را به صورت کاذب به موارد واقعی نزدیک‌تر نماید. همان‌طور که گفته شد، سیستم SAPS<sup>۳</sup> در مطالعات متفاوت در موارد دارای خطر پایین دارای حساسیت پیش‌گویی کننده‌ی بهتری بوده است. دوم این که به دلیل بررسی بر روی نمونه‌ی کوچک کالیبراسیون آنالیز آماری دارای دقت بالایی نمی‌باشد.

### نتیجه‌گیری

سیستم‌های پیش‌بینی کننده‌ی مرگ و میر می‌توانند خطر مرگ و میر بیمارستانی را برای هر فرد محاسبه کنند، اما بهتر است این سیستم‌ها جهت ارزیابی‌های وسیع‌تری نظیر کارآیی، مصرف منابع و کیفیت خدمات در ICU استفاده شوند. چنین مطالعاتی در

یک ارزیابی علمی از اثر هر کدام از متغیرهای فیزیولوژیک بر روی وضعیت حاد بیماری تعیین شد. تغییر در اساسنامه و اقدامات مداخله‌ای در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، سبب یک بازنگری کلی در معادلات APACHE<sup>۳</sup> شد که تحت عنوان APACHE<sup>۴</sup> شناخته شد (۱۸).

تعدیل اساسی در سال ۲۰۰۳ انجام شد و هدف اصلی در تعدیل انجام شده، افزایش قابلیت پیش‌گویی مرگ و میر در یک بیمار منفرد و نیز افزایش توان پیش‌گویی مرگ و میر گروهی در بخش مراقبت‌های ویژه برای مقایسه‌ی کیفیت ارایه‌ی خدمات بین بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی مختلف می‌باشد (۱۹).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Vasilevskis و همکاران بر روی ۱۶۲ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، نشان داده شد که امتیاز APACHE<sup>۴</sup> دارای حساسیت ۹۶ درصد و ویژگی ۸۴ درصد برای پیش‌گویی مرگ و میر بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد (۲۰).

در بررسی درجه‌ی تمایز دو مدل با استفاده از سطح زیر منحنی ROC، در مدل APACHE<sup>۴</sup> ۰/۹۹ درصد و در مدل SAPS<sup>۳</sup> ۰/۹۳ درصد بود و این تفاوت، از نظر آماری معنی‌دار بود. این موضوع نشان دهنده‌ی درجه‌ی تمایز خوب سیستم APACHE<sup>۴</sup> نسبت به SAPS<sup>۳</sup> می‌باشد.

در مطالعه‌ی گسترده‌ای که Zimmerman و همکاران بر روی ۱۳۱۶۱۸ بیمار بستری در بخش ویژه انجام دادند، درجه‌ی تمایز مدل APACHE<sup>۴</sup> بر اساس منحنی ROC، ۰/۸۸ بود (۱۵). در مطالعه‌ی Mbongo و همکاران (۱۴) میزان ROC سیستم

مطالعات آینده‌نگر بیشتر و در یک جامعه‌ی بزرگ‌تر برای نتیجه‌گیری قابل تعمیم‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل نتایج پایان‌نامه‌ی دوره دستپاری گروه بیهوشی در دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشد. لازم است از تمامی کارکنان شاغل در بخش‌های مراقبت ویژه‌ی بیمارستان شهید رجایی که تلاش شایانی جهت بهبود بیماران در این بخش‌ها انجام می‌دهند، مراتب قدردانی خود را اعلام نمایم.

ارزیابی هزینه‌ی اقتصادی، بار عاطفی و نیازهای تکنولوژیک محیط ICU مهم هستند. از طرف دیگر، اگرچه پیش‌بینی سرانجام بیماری و اندازه‌گیری آن نباید تنها معیار سنجش کارایی ICU باشد، اما می‌توان از آن برای پایش کارایی ICU و مقایسه‌ی آن با مراکز دیگر استفاده کرد.

اگر چه تعمیم نتایج مطالعه‌ی حاضر به همه‌ی بخش‌های مراقبت‌های ویژه امکان‌پذیر نیست، اما بنا بر عقیده‌ی پژوهشگران حاضر، جامعه‌ی مورد مطالعه نشان دهنده‌ی بازتاب قابل اطمینانی تحت شرایط خاص این مطالعه می‌باشد. با این حال اجرای

### References

1. Marino PL. The ICU Book. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 875-9.
2. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw Hill Professional; 2011. p. 2196.
3. Park SK, Chun HJ, Kim DW, Im TH, Hong HJ, Yi HJ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. J Korean Med Sci 2009; 24(3): 420-6.
4. Sakr Y, Krauss C, Amaral AC, Rea-Neto A, Specht M, Reinhart K, et al. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their customized prognostic models in a surgical intensive care unit. Br J Anaesth 2008; 101(6): 798-803.
5. Poole D, Rossi C, Anghileri A, Giardino M, Latronico N, Radrizzani D, et al. External validation of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3 in a cohort of 28,357 patients from 147 Italian intensive care units. Intensive Care Med 2009; 35(11): 1916-24.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10): 818-29.
7. Ho KM, Lee KY, Williams T, Finn J, Knuiman M, Webb SA. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality. Anaesthesia 2007; 62(5): 466-73.
8. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. Crit Care Med 1995; 23(8): 1327-35.
9. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, de Jonge E, Bosman RJ, Peelen L, et al. External validation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II. J Crit Care 2011; 26(1): 105-8.
10. Faruq MO, Mahmud MR, Begum T, Ahsan A, Fatema K, Ahmed F, et al. A Comparison of Severity Systems APACHE II and SAPS II in Critically ill Patients. Bangladesh Crit Care J 2013; 1(1): 27-32.
11. Soares M, Salluh JI, Ferreira CG, Luiz RR, Spector N, Rocco JR. Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. Intensive Care Med. 2005; 31(3): 408-15.
12. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. Intensive Care Med 2005; 31(10):



- 1345-55.
13. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med* 2005; 31(10): 1336-44.
  14. Mbongo CL, Monedero P, Guillen-Grima F, Yepes MJ, Vives M, Echarri G. Performance of SAPS3, compared with APACHE II and SOFA, to predict hospital mortality in a general ICU in Southern Europe. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(11): 940-5.
  15. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM, Shaffer VL. Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV. *Crit Care Med* 2006; 34(10): 2517-29.
  16. Moini L, Fani A, Peyroshabani B, Baghinia M. Evaluation of the standards of health care services and comparison of predicted mortality and real mortality in patients admitted to valiasr and amiralmomenin hospitals of Arak by apache iv scoring system (2009-2010). *J Arak Univ Med Sci* 2011; 14(4): 79-85. [In Persian].
  17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
  18. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100(6): 1619-36.
  19. Prakash P, Krishna K, Bhatia D. Usefulness of SAPS II Scoring System as an Early Predictor of Outcome in ICU Patients. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine* 2006; 7(3): 202-5.
  20. Vasilevskis EE, Kuzniewicz MW, Cason BA, Lane RK, Dean ML, Clay T, et al. Mortality probability model III and simplified acute physiology score II: assessing their value in predicting length of stay and comparison to APACHE IV. *Chest* 2009; 136(1): 89-101.

## Comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV and Simplified Acute Physiology (SAPA) III Scoring Methods in Predicting Mortality Rate in Patients Admitted to Intensive Care Unit

Siamak Yaghoubi MD<sup>1</sup>, Mohammadreza Abotorabi MD<sup>2</sup>, Firoozeh Naderi MD<sup>3</sup>,  
Elham Arfaei<sup>4</sup>, Azam Mohammadi<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The prediction of death in intensive care units is done by using scoring systems assess the disease severity. This study was performed to compare two scoring systems, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV and Simplified Acute Physiology (SAPA) III, in predicting mortality rate in intensive care units (ICU).

**Methods:** In this retrospective cross-sectional study, we calculated 60 patient during the year 2012 admitted to ICU wards in Shahid Rajaei hospital, Qazvin, Iran. APACHE IV and SAPA III scores and predicted mortality were calculated. Then, the real mortality in intensive care units were recorded. Using the area under the curve of receiver operating characteristic (ROC), performance and differentiation of these models to predict mortality were assessed. Data were analyzed using Mann-Whitney test at the significant level of P-value of less than 0.05.

**Findings:** Of 74 patients admitted to the intensive care unit, 60 were included in the study, 38 men and 22 women. The mean age of patients was 59.0 years and the average duration of hospital staying was 12.10 days; 11 patients died. The mean scores of APACHE IV and SAPA III were  $30.0 \pm 3.4$  and  $15.0 \pm 2.0$ , respectively. The area under ROC curve was 0.990 for APACHE IV with confidence interval of 0.930 to 1.008 and 0.97 for SAPA III with confidence interval 0.97-1.008 with a significant difference ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our study revealed that APACHE IV scoring method predicted the mortality rates in intensive care units better than SAPSIII method.

**Keywords:** Intensive care unit, Scoring systems, Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) IV score, Simplified acute physiology (SAPA) III score, Predicted mortality

**Citation:** Yaghoubi S, Abotorabi M, Naderi F, Arfaei E, Mohammadi A. **Comparing APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) IV and SAPA (Simplified Acute Physiology Score) III Methods in Predicting Mortality Rate in Patients Admitted to Intensive Care Unit.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(275): 201-11

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

2- Resident, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

3- PhD Student, Department Neuroscience, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Takestan Branch, Qazvin, Iran

4- MSc Student, Department of Nursing, Shahid Rajaei Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Corresponding Author:** Firoozeh Naderi MD, Email: Firoozeh.naderi@yahoo.com

## سلزلیین عامل افزایش تمایز سلول‌های بنیادی عصبی موش به نورون

دکتر کامبیز حسن‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر روح‌اله مولودی<sup>۲</sup>، مهرانوش نیک‌زبان<sup>۳</sup>، هامون مقبل<sup>۴</sup>، دکتر اسماعیل ایزدپناه<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** مطالعه‌ی تأثیر عوامل مختلف بر تمایز سلول‌های بنیادی عصبی، به دلیل قابلیت استفاده از این سلول‌ها در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این مطالعه تأثیر سلزلیین بر میزان تمایز سلول‌های بنیادی عصبی موش مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** سلول‌های بنیادی عصبی از دیواره‌ی بطن‌های جانبی مغز موش‌های نر ۳-۲ ماهه نژاد C57 جداسازی شد. به منظور ارزیابی اثر سلزلیین بر درصد تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت از تکنیک ایمونوسیتوشیمی استفاده شد. سلول‌های بنیادی عصبی در معرض غلظت‌های مختلف سلزلیین ( $10^{-9}$ ،  $10^{-8}$ ،  $10^{-7}$  و  $10^{-6}$  مولار) با دوره‌ی زمانی ۷ روزه قرار داده شدند. در پایان این دوره، نمونه‌ها در معرض آنتی‌بادی‌های اختصاصی بر علیه نورون ( $\beta$  tubulin)، آستروسیت (GFAP یا Glial fibrillary acidic protein) و الیگودندروسیت (OSP) یا Oligodendrocyte-specific protein قرار گرفتند. تعداد سلول‌های تمایز یافته، شمارش و به صورت درصد نسبت به کل سلول‌ها گزارش شد.

**یافته‌ها:** سلزلیین سلول‌های  $\beta$  tubulin مثبت را در غلظت‌های  $10^{-9}$ ،  $10^{-8}$  و  $10^{-7}$  مولار افزایش و سلول‌های GFAP مثبت را در غلظت  $10^{-6}$  مولار به طور معنی‌داری نسبت به شاهد کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** سلزلیین میزان تمایز به نورون را در سلول‌های بنیادی عصبی افزایش می‌دهد و احتمال می‌رود بتوان از این دارو در آماده کردن سلول‌های بنیادی عصبی جهت پیوند استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** سلول‌های بنیادی عصبی، سلزلیین، تمایز

**ارجاع:** حسن‌زاده کامبیز، مولودی روح‌اله، نیک‌زبان مهرانوش، مقبل هامون، ایزدپناه اسماعیل. سلزلیین عامل افزایش تمایز سلول‌های بنیادی

عصبی موش به نورون. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۶): ۲۱۲-۲۱۳

طی مراحل تکثیر، خاصیت چند استعدادی خود را از دست دهند (۱-۲). مطالعات نشان داده‌اند که NSCs در تکامل سیستم عصبی جنینی نقش اساسی دارند و همچنین در بزرگسالی، توانایی خود تجدیدی این سلول‌ها می‌تواند در عملکردهایی مانند یادگیری، حافظه و پاسخ به آسیب، تأثیرگذار باشد (۳).

### مقدمه

سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cells یا NSCs) به عنوان یک ابزار درمانی برای ترمیم اختلالات CNS (Central nervous system) از پتانسیل زیادی برخوردار هستند. این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه قادر به تکثیر هستند، بدون این که

۱- استادیار، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

معمول استفاده می‌شود و اثر دوپامین را تقویت می‌نماید (۱۹). از طرفی سلزلیلین، مرگ نورون‌های حرکتی فاسیال بعد از اکسوتومی در رت‌های نابالغ (۲۰) و تولید رادیکال‌های آزاد (۲۱) را کاهش می‌دهد. همچنین گزارش شده است که این دارو آپوپتوز القا شده توسط هیپوکسی و حذف عوامل رشد از محیط کشت نورون‌های شبکیه را هم مهار می‌کند (۲۲).

با توجه به مطالب بیان شده در این مطالعه‌ی پایه، تأثیر سلزلیلین بر میزان تمایز سلول‌های بنیادی عصبی موش به سلول‌های عصبی و گلیال بررسی و مقایسه شد.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر به صورت تجربی و روی سلول‌های جداسازی شده از دیواره‌ی بطن‌های جانبی مغز موش‌های C57 انجام گرفت. نمونه‌های مورد مطالعه، سلول‌های بنیادی عصبی بودند. این سلول‌ها از قبل در آزمایشگاه از مکان‌های پیش‌گفته جداسازی و ذخیره شده بودند و به طور تصادفی انتخاب شدند تا مطالعه روی آن‌ها انجام شود (۲۳-۲۵).

### القای تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های

#### عصبی و گلیال

به منظور القای تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های عصبی و گلیال، پس از تبدیل توده‌های سلولی به سلول‌های منفرد توسط تریپسین، این سلول‌ها بر روی لامل‌های تیمار شده با Poly-D-lysine و لامینین (Sigma) کشت داده شدند و به مدت ۷ روز در معرض محیط تمایز (DMEM-F1۲) و مکمل B۲۷ و ۱ درصد FBS یا (Fetal bovine serum) و غلظت‌های

در چند سال اخیر، توجه زیادی به سلول‌های بنیادی عصبی به عنوان یک عامل درمانی در بیماری‌های نورودژنراتیو معطوف شده است. این سلول‌ها می‌توانند به انواع مختلف سلول‌ها در CNS شامل نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت تمایز یابند (۴-۵). همچنین آن‌ها قادرند حمایت‌های ساختاری و شیمیایی برای بافت‌های آسیب دیده را فراهم کنند (۶-۷).

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی عصبی انسانی، بازسازی اکسون‌های کورتیکواسپینال را ارتقا می‌بخشد و با نورون‌های میزبان بعد از پیوند، سیناپس تشکیل می‌دهند (۸). از این سلول‌ها در مدل‌های مختلف اختلالات نورودژنراتیو و تروماتیک CNS از جمله ضایعه‌ی نخاعی (۹)، ایسکمی مغزی (۱۰)، پارکینسون (۱۱)، آسیب تروماتیک مغزی (۱۲) و نوروپاتی (۱۳) استفاده شده است.

اما مسأله‌ای که مطرح است، این است که سلول‌های بنیادی عصبی بعد از پیوند اغلب به آستروسیت تمایز پیدا می‌کنند (۱۸، ۱۵-۱۴) و این مسأله می‌تواند مشکلاتی مانند آلودینیا ایجاد کند که استفاده از این سلول‌ها را با محدودیت روبه‌رو کرده است (۱۶). بنابراین یافتن عواملی که بتوانند روی درصد تمایز این سلول‌ها در شرایط *In vitro* و *In vivo* تأثیر بگذارند، از اهمیت زیادی برخوردار است.

از طرفی، مطالعات پیشین حاکی از آن است که سلزلیلین به عنوان یک مهار کننده‌ی غیر قابل برگشت مونو آمین اکسیداز نوع B (MAO-B) روی تمایز به نورون در سلول‌های دارای منشأ جنینی و بافت چربی مؤثر می‌باشد (۱۷-۱۸).

این دارو در درمان بیماری پارکینسون به طور

هر آزمایش سه بار تکرار و از هر لامل، ده فیلد میکروسکوپی به صورت تصادفی مورد بررسی قرار گرفت. جهت مقایسه‌ی داده‌ها از آنالیز آماری (One-way analysis of variance) One-way ANOVA استفاده گردید و  $P < 0/050$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

#### تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، سلول‌های بنیادی عصبی بعد از قرار گرفتن در محیط تمایز، به نورون (الف) آستروسیت (ب) و الیگودندروسیت (ج) تمایز پیدا کردند که البته در گروه‌های مختلف همان‌طور که در نمودارها نشان داده شده است، درصد تمایز به این سلول‌ها متفاوت بود.

#### مقایسه‌ی تأثیر سلزلیلین بر تمایز به نورون

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، درصد تمایز به نورون در دوره‌ی ۷ روزه در غلظت‌های ۹-۱۰، ۸-۱۰ و ۷-۱۰ مولار به طور معنی‌داری نسبت به شاهد افزایش نشان داد و غلظت ۷-۱۰ مؤثرترین غلظت در القای تمایز به نورون بود ( $P < 0/001$ ).

#### مقایسه‌ی تأثیر سلزلیلین بر تمایز به آستروسیت

همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، درصد تمایز به آستروسیت در دوره‌ی زمانی ۷ روزه در غلظت ۶-۱۰ مولار به طور معنی‌داری نسبت به شاهد کاهش نشان داد ( $P < 0/010$ ).

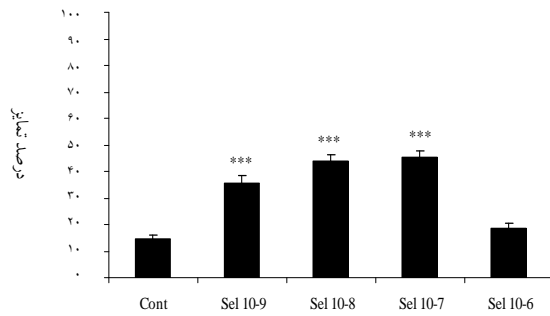
#### مقایسه‌ی تأثیر سلزلیلین بر تمایز به الیگودندروسیت

سلزلیلین بر درصد تمایز به الیگودندروسیت در دوره‌ی زمانی ۷ روزه تغییر معنی‌داری نسبت به شاهد ایجاد نکرد (شکل ۴).

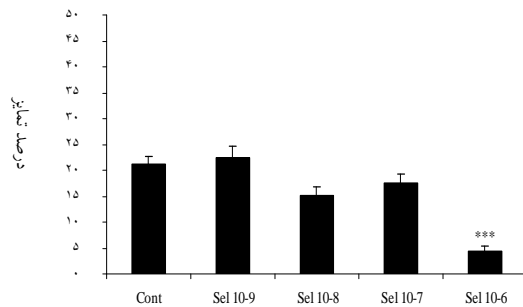
مختلف سلزلیلین ( $10^{-6}$ ،  $10^{-7}$ ،  $10^{-8}$ ،  $10^{-9}$  و  $10^{-6}$  مولار) قرار داده شدند (۱۷-۱۸).

#### ارزیابی‌های ایمونوسیتوشیمی

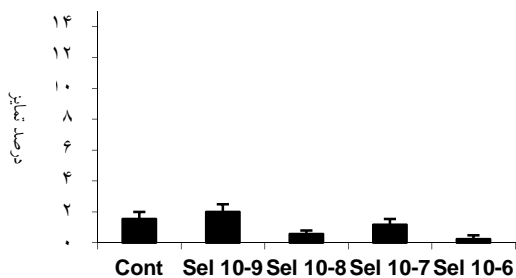
برای شناسایی انواع مختلف سلول‌های عصبی، از روش ایمونوسیتوشیمی با استفاده از آنتی بادی‌های اختصاصی نورون (Abcam, U.K Beta tubulin III)، الیگودندروسیت (OSP, Abcam, U.K) و آستروسیت (GFAP, Abcam, U.K) بهره گرفته شد. بعد از سپری شدن زمان مورد نظر (۷ روز)، سلول‌ها از انکوباتور خارج شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در معرض پارافرمالدئید ۴ درصد قرار گرفتند و بعد در دو مرحله با PBS (Phosphate buffered saline) شسته شدند و در مرحله‌ی بعد، از بافر بلاک کننده حاوی Triton X-100 و BSA (Bovine serum albumin) به ترتیب برای نفوذ پذیر کردن سلول‌ها و پوشاندن مکان‌های غیر اختصاصی استفاده گردید. به دنبال آن، لامل‌ها در معرض آنتی بادی‌های اولیه‌ی آنتی  $\beta$  tubulin III ( $1:500$ )، آنتی GFAP ( $1:500$ ) و آنتی OSP ( $1:100$ ) به مدت یک شبانه روز در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شدند. در روز بعد، آنتی بادی‌های اولیه خارج و در دو مرحله با PBS شستشو انجام شد و آنتی بادی‌های ثانویه‌ی کونژوگه با Texas red در محیط تاریک و مرطوب به مدت یک ساعت اضافه گردید. در نهایت پس از شستشو با PBS، از Vectashield hard set حاوی Dapi (برای شناسایی هسته‌ی سلول‌ها) جهت چسباندن لامل‌ها استفاده شد. به منظور مشاهده و عکس‌برداری، از میکروسکوپ فلورسنت Olympus مدل IX71 استفاده گردید (۲۶). داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد درصد سلول‌های تمایز یافته نسبت به کل سلول‌ها گزارش شد.



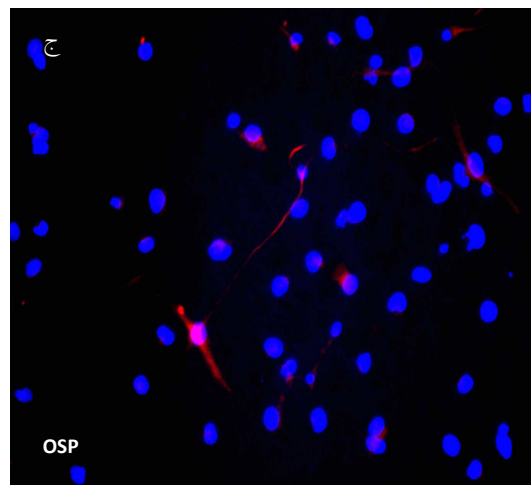
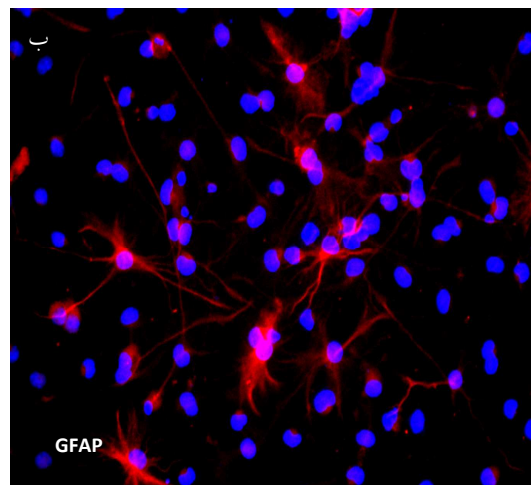
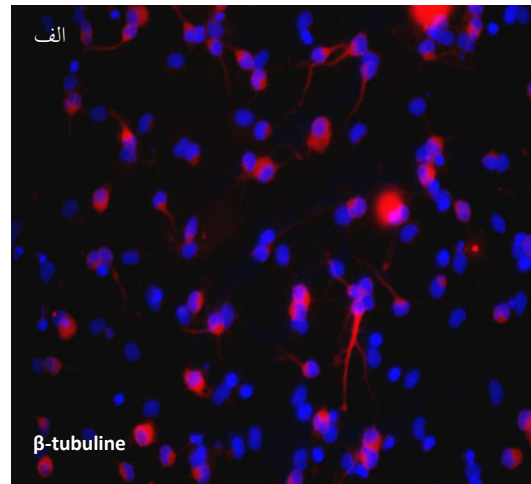
شکل ۲. مقایسه‌ی تأثیر سلزلیلین بر درصد تمایز به نورون در سلول‌های بنیادی عصبی موش در دوره‌ی زمانی ۷ روزه. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار درصد تمایز به نورون در ۳۰ فیلد میکروسکوپی می‌باشد.  
 $P < 0.001$  نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد است.



شکل ۳. مقایسه تأثیر سلزلیلین بر درصد تمایز به آستروسیت در سلول‌های بنیادی عصبی موش در دوره‌ی زمانی ۷ روزه. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  SEM درصد تمایز به نورون در ۳۰ فیلد میکروسکوپی می‌باشد.  
 $P < 0.001$  نشانگر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل می‌باشد.



شکل ۴. مقایسه تأثیر سلزلیلین بر درصد تمایز به الیگودندروسیت در سلول‌های بنیادی عصبی موش در دوره‌ی زمانی ۷ روزه. هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار درصد تمایز به نورون در ۳۰ فیلد میکروسکوپی می‌باشد.



شکل ۱. تصاویر مربوط به تمایز سلول‌های بنیادی عصبی موش به نورون (بیان نشانگر  $\beta$ -tubuline)، آستروسیت (بیان نشانگر GFAP) و الیگودندروسیت (بیان نشانگر OSP). بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر.

GFAP: Glial fibrillary acidic protein,  
 OSP: Oligodendrocyte specific protein

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درصد تمایز به نورون در غلظت‌های  $10^{-9}$ ،  $10^{-8}$  و  $10^{-7}$  مولار سلزلیلین به طور معنی‌داری نسبت به شاهد افزایش پیدا کرد و در این میان، غلظت  $10^{-7}$  مولار مؤثرترین غلظت در افزایش تمایز به نورون بود. از طرفی، درصد تمایز به آستروسیت در غلظت  $10^{-6}$  به طور معنی‌داری نسبت به شاهد کاهش پیدا کرد. از نظر تمایز به الیگودندروسیت، تفاوت معنی‌داری در دوره‌ی زمانی فوق مشاهده نشد.

نتایج مطالعات مشابه در رابطه با تأثیر سلزلیلین بر القای تمایز عصبی در سلول‌های با منشأ جنینی و بافت چربی، مؤید یافته‌های فوق در این مطالعه می‌باشند (۱۷-۱۸).

القای تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به نورون، اهمیت زیادی دارد؛ چرا که در اکثر اختلالات CNS مشکل اصلی از بین رفتن نورون‌ها است که با جایگزینی آن‌ها می‌توان به درمان یا حداقل به کاهش پیشرفت بیماری امیدوار شد. از طرفی، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سلول‌های بنیادی عصبی موش در حالت معمول و بدون اعمال هیچ عامل بیرونی، بیشتر به آستروسیت تمایز پیدا کردند که مؤید یافته‌های آذری و همکاران می‌باشد (۲۷).

مطالعه بر روی عواملی که درصد تمایز سلول‌های بنیادی عصبی را تغییر می‌دهند، می‌تواند در یافتن راهکاری مناسب جهت تمایز این سلول‌ها یا آماده کردن این سلول‌ها جهت تمایز به یک رده‌ی خاص قبل از پیوند، اهمیت شایانی داشته باشد؛ زیرا تمایز به رده‌های ناخواسته می‌تواند بعد از پیوند، مشکلات عدیده‌ای ایجاد کند.

در زمینه‌ی تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به رده‌های سلولی موجود در CNS، گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی عصبی بعد از پیوند، فقط به آستروسیت تمایز می‌یابند (۱۵). برخی دیگر گزارش نموده‌اند که به آستروسیت و الیگودندروسیت تمایز یافته‌اند (۸، ۱۴). در حالی که مطالعات دیگر نشان داده‌اند که به هر سه رده‌ی سلولی موجود در CNS تمایز می‌یابند (۲۸-۲۹).

Macias و همکاران گزارش کرده‌اند که پیوند سلول‌های بنیادی عصبی جنینی موش به ضایعه‌ی نخاعی منجر به ایجاد آلودینیا می‌شود و علت اصلی این عارضه را تمایز زیاد به آستروسیت عنوان کرده‌اند (۱۶). همچنین Davies و همکاران گزارش کردند که همه‌ی آستروسیت‌های منشأ گرفته از پیش‌سازهای جنینی نمی‌توانند ارزش یکسانی در ترمیم ضایعه‌ی نخاعی داشته باشند؛ بلکه بعضی از آن‌ها می‌توانند بعد از پیوند، منجر به ایجاد سندرم‌های درد شوند. بنابراین، پیشنهاد کردند بررسی‌های لازم قبل از پیوند جهت جلوگیری از ایجاد آلودینیا صورت گیرد (۳۰). همچنین در رابطه با اهمیت القای تمایز به رده‌ی خاصی از سلول‌ها، می‌توان به مطالعه‌ی Eaton و همکاران اشاره کرد که گزارش کردند که سلول‌های عصبی تمایز یافته به نورون‌های گابا‌ترژیک بعد از پیوند در مدل ایجاد درد نوروپاتی، احساس درد را کاهش دادند (۳۱).

در نهایت، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سلزلیلین به عنوان یک مهارکننده‌ی مونو آمین اکسیداز میزان تمایز به نورون و آستروسیت در سلول‌های بنیادی عصبی را تغییر می‌دهد. بنابراین احتمال می‌رود بتوان از

معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان، به خاطر حمایت‌های مالی اعلام می‌دارند. این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره‌ی ۱۳۸۹/۳۵ می‌باشد.

این دارو جهت بهینه‌سازی پیوند سلول‌های بنیادی عصبی به مدل‌های بیماری‌های نورودژنراتیو استفاده کرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و سپاس خود را از

### References

- Cao QL, Howard RM, Dennison JB, Whittemore SR. Differentiation of engrafted neuronal-restricted precursor cells is inhibited in the traumatically injured spinal cord. *Exp Neurol* 2002; 177(2): 349-59.
- Lee IS, Jung K, Kim M, Park KI. Neural stem cells: properties and therapeutic potentials for hypoxic-ischemic brain injury in newborn infants. *Pediatr Int* 2010; 52(6): 855-65.
- Tamm C, Duckworth J, Hermanson O, Ceccatelli S. High susceptibility of neural stem cells to methylmercury toxicity: effects on cell survival and neuronal differentiation. *J Neurochem* 2006; 97(1): 69-78.
- Okano H. Stem cell biology of the central nervous system. *J Neurosci Res* 2002; 69(6): 698-707.
- Okano H. Neural stem cells and strategies for the regeneration of the central nervous system. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010; 86(4): 438-50.
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433-8.
- Tian Y, Liu Y, Chen X, Zhang H, Shi Q, Zhang J, et al. Tetramethylpyrazine promotes proliferation and differentiation of neural stem cells from rat brain in hypoxic condition via mitogen-activated protein kinases pathway in vitro. *Neurosci Lett* 2010; 474(1): 26-31.
- Liang P, Jin LH, Liang T, Liu EZ, Zhao SG. Human neural stem cells promote corticospinal axons regeneration and synapse reformation in injured spinal cord of rats. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119(16): 1331-8.
- Izadpanah E, Fathi F, Hassanzadeh K, Asgari A. Assessment of simultaneous injection of neural stem cells and (-)-deprenyl to improve contusive spinal cord injury in rats. *Cell J Yakhteh* 2010; 12(3): 411-20.
- Zhu JM, Zhao YY, Chen SD, Zhang WH, Lou L, Jin X. Functional recovery after transplantation of neural stem cells modified by brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischaemia. *J Int Med Res* 2011; 39(2): 488-98.
- Zhu Q, Ma J, Yu L, Yuan C. Grafted neural stem cells migrate to substantia nigra and improve behavior in Parkinsonian rats. *Neurosci Lett* 2009; 462(3): 213-8.
- Ma H, Yu B, Kong L, Zhang Y, Shi Y. Transplantation of neural stem cells enhances expression of synaptic protein and promotes functional recovery in a rat model of traumatic brain injury. *Mol Med Rep* 2011; 4(5): 849-56.
- Franchi S, Valsecchi AE, Borsani E, Procacci P, Ferrari D, Zalfa C, et al. Intravenous neural stem cells abolish nociceptive hypersensitivity and trigger nerve regeneration in experimental neuropathy. *Pain* 2012; 153(4): 850-61.
- Vroemen M, Aigner L, Winkler J, Weidner N. Adult neural progenitor cell grafts survive after acute spinal cord injury and integrate along axonal pathways. *Eur J Neurosci* 2003; 18(4): 743-51.
- Cao QL, Zhang YP, Howard RM, Walters WM, Tsoulfas P, Whittemore SR. Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. *Exp Neurol* 2001; 167(1): 48-58.
- Macias MY, Syring MB, Pizzi MA, Crowe MJ, Alexanian AR, Kurpad SN. Pain with no gain: allodynia following neural stem cell transplantation in spinal cord injury. *Exp Neurol* 2006; 201(2): 335-48.
- Esmaeili F, Tiraihi T, Movahedin M, Mowla SJ. Selegiline induces neuronal phenotype and neurotrophins expression in embryonic stem cells. *Rejuvenation Res* 2006; 9(4): 475-84.
- Abdanipour A, Tiraihi T. Induction of adipose-derived stem cell into motoneuron-like cells using selegiline as preinducer. *Brain Res* 2012; 1440: 23-33.
- Magyar K, Palfi M, Tabi T, Kalasz H, Szende B, Szoko E. Pharmacological aspects of (-)-deprenyl. *Curr Med Chem* 2004; 11(15): 2017-31.
- Ju WY, Holland DP, Tatton WG. (-)-Deprenyl alters the time course of death of axotomized facial motoneurons and the hypertrophy of neighboring astrocytes in immature rats. *Exp*



- Neurol 1994; 126(2): 233-46.
21. Chiueh CC, Huang SJ, Murphy DL. Suppression of hydroxyl radical formation by MAO inhibitors: a novel possible neuroprotective mechanism in dopaminergic neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 1994; 41: 189-96.
  22. Xu L, Ma J, Seigel GM, Ma JX. 1-Deprenyl, blocking apoptosis and regulating gene expression in cultured retinal neurons. *Biochem Pharmacol* 1999; 58(7): 1183-90.
  23. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96(1): 25-34.
  24. Golbar M, Fathi F, Mowla SJ, Soheili F, Ahmadi A, Izadpanah E. Gene expression profiling of NCAM, NCAM-L1, N-cadherin, ninjurin-1 and ninjurin-2 during the course of differentiation of murine neural stem cells. *Cell J Yakhteh* 2010; 11(4): 390-9.
  25. Fathi F, Jafari Kermani A, Golbar MR, Izadpanah E, Golmoahammadi MGh, Mowla SJ, et al. Isolation, induction of neural and glial differentiation and evaluating the expression of five self renewal genes in adult mouse neural stem cells. *J Iran Anat Sci* 2007; 5(19): 81-92.
  26. Bose R, Moors M, Tofighi R, Cascante A, Hermanson O, Ceccatelli S. Glucocorticoids induce long-lasting effects in neural stem cells resulting in senescence-related alterations. *Cell Death Dis* 2010; 1: e92.
  27. Azari H, Golmohammadi MGh, Esfandiari E, Mardani M, Reynolds BA. Comparison of neural stem cells neurogenesis by using flow cytometry versus manual counting method. *J Isfahan Med Sch* 2007; 25(86): 9-18. [In Persian].
  28. Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T, Miyao S, Watanabe M, Nakamura M, et al. Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res* 2002; 69(6): 925-33.
  29. Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, Salazar DL, Hooshmand M, Summers R, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(39): 14069-74.
  30. Davies JE, Proschel C, Zhang N, Noble M, Mayer-Proschel M, Davies SJ. Transplanted astrocytes derived from BMP- or CNTF-treated glial-restricted precursors have opposite effects on recovery and allodynia after spinal cord injury. *J Biol* 2008; 7(7): 24.
  31. Eaton MJ, Plunkett JA, Martinez MA, Lopez T, Karmally S, Cejas P, et al. Transplants of neuronal cells bioengineered to synthesize GABA alleviate chronic neuropathic pain. *Cell Transplant* 1999; 8(1): 87-101.

## Selegiline Increases the Mouse Neural Stem Cell Differentiation into Neurons

Kambiz Hassanzadeh PhD<sup>1</sup>, Rohallah Moloudi PhD<sup>2</sup>, Mehrnoosh Nikzaban MSc<sup>3</sup>,  
Hamoon Moghbel<sup>4</sup>, Esmael Izadpanah PhD<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The effect of various agents on neural stem cells differentiation, because of their ability to use in neurodegenerative diseases, has been widely considered. In this study, the effect of selegiline on mouse neural stem cells differentiation was evaluated.

**Methods:** Neural stem cells were isolated from the subventricular zone of the brain of male C57 mice (2-3 months of age). To assay the effect of selegiline on neural stem cells differentiation into neurons, astrocytes and oligodendrocytes, immunocytochemical techniques were utilized. Neural stem cells were exposed to different concentrations of selegiline (nano to micro Molar) for 7 days. Subsequently, samples were exposed to specific antibodies against neurons ( $\beta$  tubulin), astrocytes (Glial fibrillary acidic protein or GFAP) and oligodendrocytes (Oligodendrocyte-specific protein or OSP). The differentiated cells were counted and reported as percent of total cells.

**Findings:** Selegiline increased the  $\beta$  tubulin positive cells (0.001 to 0.1  $\mu$ M) and decreased the GFAP positive cells (1  $\mu$ M) compared to vehicle treated neural stem cells.

**Conclusion:** We found that selegiline increased the differentiation of neural stem cells into neurons. Therefore, selegiline may be a reasonable choice to use in preparation of neural stem cells for transplantation.

**Keywords:** Neural stem cells, Selegiline, Differentiation

**Citation:** Hassanzadeh K, Moloudi R, Nikzaban M, Moghbel H, Izadpanah E. **Selegiline Increases the Mouse Neural Stem Cell Differentiation into Neurons.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(276): 212-9

1- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran  
2- Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran  
3- Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran  
4- Student of Medicine, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran  
**Corresponding Author:** Esmael Izadpanah PhD, Email: eizadpanah2000@yahoo.com

## تغییر تک نوکلئوتیدی rs1800247 پروموتور ژن استئوکلکسین در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید

جبار لطفی<sup>۱</sup>، دکتر محمد تقی خانی<sup>۲</sup>، مرجان ظریف یگانه<sup>۳</sup>، سارا شیخ الاسلامی<sup>۳</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** کارسینوم مدولاری تیروئید توموری بدخیم با منشأ سلول‌های پارافولیکولار تیروئید می‌باشد. استئوکلکسین مهم‌ترین پروتئین غیر کلاژنی استخوان است و ژن آن بر روی کروموزوم شماره ۱ قرار دارد. پلی مورفیسم مهم در پروموتور ژن استئوکلکسین در محل ۲۹۸- (rs1800247) می‌باشد که در آن باز C به T تبدیل می‌شود. در این مطالعه، جهت بررسی حضور این پلی مورفیسم در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید، پروموتور ژن استئوکلکسین مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** تعداد افراد بیمار و سالم شامل ۲۰۰ نفر بودند که ۱۰۶ نفر آنان را مرد و ۹۴ نفر آنان را زن تشکیل می‌دادند (۱۰۰ نفر بیمار یا مورد و ۱۰۰ نفر به عنوان شاهد). میانگین سنی در جمعیت بیمار ۱۱/۳ ± ۳۵/۰ سال و در گروه شاهد ۱۳/۸ ± ۳۷/۰ سال بود. DNA ژنومی نمونه‌ها پس از استخراج، به روش نمک اشباع/ پروتئیناز K با روش PCR-sequencing (Polymerase Chain Reaction-sequencing) تحت مطالعه قرار گرفتند. داده‌ها با آنالیز آماری لجستیک رگرسیون و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ با سطح اطمینان ۹۵ درصد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در گروه مورد، فراوانی ژنوتیپی هموزیگوت CC ۷ درصد، هموزیگوت TT ۴۸ درصد و هتروزیگوت CT ۴۵ درصد بود. در گروه شاهد، فراوانی‌های ژنوتیپی به شرح زیر بود: CC ۸ درصد، TT ۵۵ درصد و CT ۳۷ درصد بود. در گروه مورد، فراوانی آلی C ۲۹/۵ درصد و فراوانی آلی T ۷۰/۵ درصد و در گروه شاهد فراوانی آلی C ۳۵/۵ درصد و فراوانی آلی T ۶۴/۵ درصد بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** بین فراوانی آلی و ژنوتیپی در دو گروه بیمار و سالم تفاوت معنی‌داری دیده نشد، از این رو، پلی مورفیسم ذکر شده با بیماری ارتباطی ندارد و همچنین این تغییر تک نوکلئوتیدی، با بروز بیماری ارتباط ندارد.

**واژگان کلیدی:** کارسینوم مدولاری تیروئید، پروموتور ژن استئوکلکسین، پلی مورفیسم

**ارجاع:** لطفی جبار، تقی خانی محمد، ظریف یگانه مرجان، شیخ الاسلامی سارا، هدایتی مهدی. تغییر تک نوکلئوتیدی rs1800247 پروموتور ژن استئوکلکسین در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۶): ۲۲۰-۲۲۷

### مقدمه

سرطان‌ها در انسان می‌باشد (۱). این سرطان به چهار نوع پاپیلاری، مدولاری، فولیکولار و آناپلاستیک طبقه بندی می‌شود. کارسینومای مدولاری تیروئید

سرطان تیروئید شایع‌ترین سرطان بدخیم غدد اندوکرین و مسؤول بروز حدود ۱ درصد کل

۱- کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: hedayati@endocrine.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی هدایتی

تیروئید، غلظت استئوکلسین نسبت به افراد سالم بالاتر است (۱۲). در مطالعه‌ی Lian و همکاران دیده شد که ناحیه‌ی پروموتوری مورد مطالعه در این تحقیق، ناحیه‌ی بسیار مهمی در تعیین میزان بیان ژن استئوکلسین می‌باشد (۱۳).

همان‌طور که پیش از این گفته شد، کارسینومای مدولاری تیروئید از منشأ سلول‌های C می‌باشد که در متابولسیم کلسیم با تولید و ترشح هورمون کلسی‌تونین تأثیرگذار است و با پروتئین‌های درگیر در روند استخوان‌سازی از قبیل استئوکلسین در ارتباط هستند. بنابراین، سؤالاتی مطرح بودند که «آیا در بدخیمی سلول‌های پارافولیکولار غده‌ی تیروئید، این تغییر تک نوکلئوتیدی در پروموتور ژن استئوکلسین مشاهده می‌گردد؟» و «آیا می‌توان از وجود احتمالی آن در تشخیص ژنتیکی کارسینومای مدولاری تیروئید استفاده کرد؟».

در نهایت، در این مطالعه به منظور بررسی وجود احتمالی پلی مورفیسم ذکر شده با سرطان مدولاری تیروئید و همچنین درک بیشتر ارتباط کارسینوم مدولاری تیروئید با بافت استخوان و استفاده از آن به عنوان یک نشانگر ژنتیکی برای تشخیص کارسینوم فوق، ناحیه‌ی پروموتوری ژن استئوکلسین مورد بررسی قرار گرفت.

### روش‌ها

در این تحقیق، ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید به صورت پایلوت به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ نفر از افراد سالم به عنوان گروه شاهد بودند. این افراد به صورت داوطلبانه و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. بر اساس شواهد

(MTC یا Medullary thyroid cancer) از سلول‌های پارافولیکولار منشأ می‌گیرد و به دو صورت تک گیر (۷۵ درصد موارد) و ارثی (۲۵ درصد موارد) دیده می‌شود. این نوع حدود مسؤل ۱۰-۵ درصد از سرطان‌های تیروئید می‌باشد (۴-۲).

استئوکلسین که به عنوان گاما کربوکسی گلوتامیک اسید استخوان نیز مطرح است. استئوکلسین مهم‌ترین پروتئین غیر کلاژنی استخوان است و در استخوان و دندان‌ها یافت می‌شود. استئوکلسین نشانگر ساخت استخوانی است و کربوکسیلاسیون آن وابسته به ویتامین K می‌باشد. این زنجیره‌ی پلی پپتیدی حاوی ۴۹ اسید آمینه با وزن مولکولی ۵/۸ کیلو دالتون است. در انسان ژن استئوکلسین بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره‌ی ۱ قرار دارد (q۳۱-q۲۵) که در سطح نسخه‌برداری توسط ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D<sub>۳</sub> کنترل می‌شود (۷-۵). استئوکلسین ابتدا به صورت پره-پرو استئوکلسین حاوی ۹۸ اسید آمینه سنتز می‌شود و پس از مراحل پردازش به صورت استئوکلسین بالغ پدیدار می‌گردد (۸).

یکی از مهم‌ترین نواحی پلی مورفیک در ژن استئوکلسین واقع در نوکلئوتید شماره‌ی ۲۹۸ می‌باشد که برای اولین بار توسط Dohi و همکاران گزارش شد (rs۱۸۰۰۲۴۷) (۹). در این تغییر تک نوکلئوتیدی، باز C تبدیل به باز T می‌شود که ۱۹۸ نوکلئوتید بالاتر از آگزون شماره‌ی ۱ ژن استئوکلسین است (۹). در تعدادی از مطالعات، وجود رابطه بین این پلی مورفیسم و بروز برخی سرطان‌ها به اثبات رسیده است (۱۱-۱۰).

همچنین در مطالعه‌ی Simionescu و همکاران مشخص شد که در بیماران مبتلا به بیماری‌های

مدت ۱ دقیقه، واکنش Annealing در دمای ۵۷/۹ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۵ ثانیه، واکنش Extension در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، واکنش Final extension در دمای ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه و در مجموع، در ۳۰ سیکل توسط دستگاه Thermal cycler (TC-XP-E) ساخت شرکت Bioner (چین) به انجام رسید.

در انجام تمامی مراحل، میکروتیوب‌ها در ظرف یخ قرار گرفته بودند. پس از انجام واکنش در شرایط پیش‌گفته، جهت تأیید تکثیر DNA مورد نظر از ژل پلی‌آکریل آمید (۸ درصد) تانک کوچک (شرکت پایا پژوهش تهران)، ولتاژ ۲۰۰ مدت زمان ۹۰ دقیقه، استفاده گردید. پس از انجام الکتروفورز، ژل‌ها با استفاده از روش رنگ‌آمیزی نترات نقره، رنگ‌آمیزی و بررسی شدند. سپس محصولات جهت انجام تعیین توالی بر اساس پرایمر Forward به میکروتیوب‌های استریل ۱/۵ میلی‌لیتری منتقل و به کشور کره‌ی جنوبی ارسال شد. پس از تعیین توالی، سکانس‌ها توسط نرم‌افزار Chromas مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و جهت اطمینان از وجود تغییر تک نوکلئوتیدی در پایگاه NCBI (National Center for Biotechnology Information) تحت BLAST (Basic local alignment search tool) کردن قرار گرفتند (شکل ۱).

سپس برای بررسی ارتباط ژنوتیپی افراد مورد مطالعه با بیماری و همین‌طور بررسی ارتباط آلل‌ها، از روش رگرسیون لجستیک مقادیر Odds ratio و Confidence interval به دست آمد و با مقدار P به دست آمده، ارتباط فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) بررسی شد.

آسیب شناختی وجود MTC در افراد مبتلا در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی نقاط مختلف کشور به تأیید پاتولوژیست رسیده بود و جهت انجام اقدامات درمانی بیشتر به بیمارستان طالقانی تهران و پژوهشکده‌ی غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع داده می‌شدند. برای تعیین ژنوتیپ و فراوانی آللی، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی از افراد اخذ و سپس DNA ژنومی با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع/ پروتئیناز K استخراج شد. برای اطمینان از کیفیت و خلوص DNA به دست آمده، نسبت جذب نوری نمونه‌ها در ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، از پرایمرهایی استفاده شد که در مطالعه‌ی Dohi و همکاران مورد استفاده قرار گرفتند (۹) که توالی آن‌ها به صورت زیر می‌باشد:

Forward: ۵'-AGGCAGTGTCAAGAGC-۳'

Reverse: ۵'-CAATAGGGCGAGGAGT-۳'

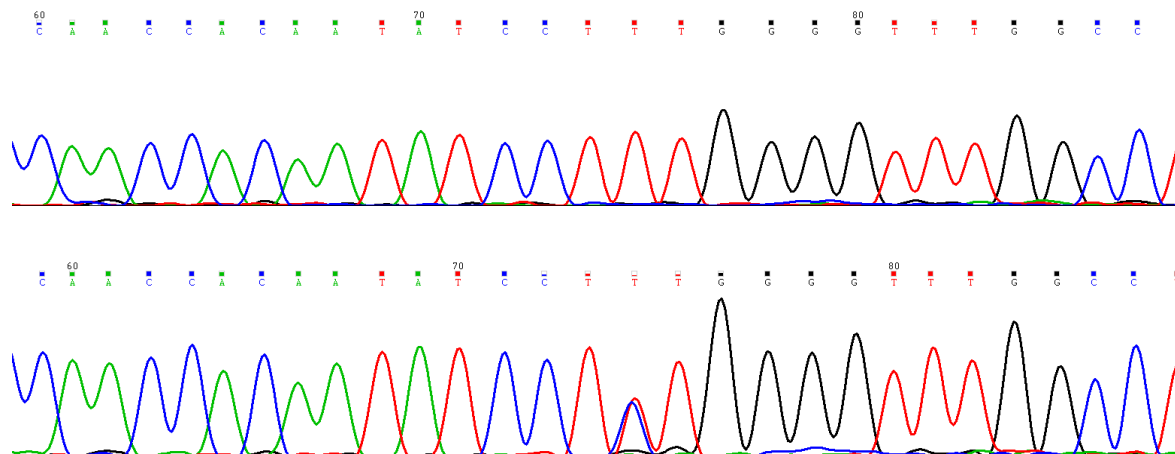
این پرایمرها قطعه‌ای به طول ۳۲۶ جفت باز را در ناحیه‌ی پروموتور ژن BGLAP (Bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein) تکثیر می‌نمایند. واکنش PCR (Polymerase chain reaction) در میکروتیوب‌های لیوفلیزه آماده‌ی PCR (Premix, Bioneer, Korea) با اضافه کردن پرایمر Forward و Reverse هر کدام به مقدار ۰/۷  $\mu\text{M}$  (۱۰ pmol/ $\mu\text{l}$ )، DNA به مقدار ۱۰۰ ng/ $\mu\text{l}$  (۱  $\mu\text{l}$ ) و DMSO (Dimethyl sulfoxide) به مقدار ۱/۵  $\mu\text{l}$  و آب مقطر استریل به حجم ۲۵/۹  $\mu\text{l}$  در حجم نهایی ۳۰  $\mu\text{l}$  انجام گرفت.

شرایط بهینه برای انجام واکنش PCR نیز به قرار زیر بود: دمای Denaturation اولیه‌ی ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه، Denaturation ثانویه به

## یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر بیمار (گروه مورد) و ۱۰۰ فرد سالم (گروه شاهد) بودند. گروه مورد شامل ۵۱ نفر مرد و ۴۹ نفر زن بودند. در گروه شاهد تعداد ۵۵ نفر مرد و ۴۵ نفر زن بودند. میانگین سن در گروه مورد  $35/0 \pm 11/3$  سال و در گروه شاهد  $37/0 \pm 13/8$  سال بود. در گروه مورد، فراوانی ژنوتیپی هموزیگوت CC ۷ درصد، هموزیگوت TT ۴۸ درصد و هتروزیگوت CT ۴۵

درصد به دست آمد. در گروه شاهد، فراوانی‌های ژنوتیپی به شرح CC ۸ درصد، TT ۵۵ درصد و CT ۳۷ درصد بود. فراوانی آللی C در جمعیت بیماران  $29/5$  درصد و فراوانی آللی T  $70/5$  درصد، در گروه شاهد فراوانی آللی C  $35/5$  درصد و فراوانی آللی T  $64/5$  درصد مشاهده گردید. همان‌طوری که در جداول ۱ و ۲ دیده می‌شود، این تغییر تک نوکلئوتیدی با بیماری ارتباط معنی‌داری نداشت.



شکل ۱. نتیجه‌ی تعیین توالی DNA در ناحیه‌ی پرموتری ژن استنوکلسین. پیک مشخص‌شده‌ی شکل بالا، توالی DNA طبیعی و شکل

پایین تغییر تک نوکلئوتیدی مورد انتظار (T > C) را که به صورت هتروزیگوت می‌باشد، نمایش می‌دهد.

جدول ۱. فراوانی ژنوتیپی rs1800247 در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	OR	CI	گروه مورد (n = 100)	گروه شاهد (n = 100)	Genotype
-	1 (Reference)	-	7 (7)	8 (8)	CC
0/48	1/47	0/4-4/6	48 (48)	37 (37)	TT
0/9	0/9	0/3-2/9	45 (45)	55 (55)	CT

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

جدول ۲. فراوانی آللی rs1800247 در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	OR	CI	گروه شاهد	گروه مورد	Allele type
-	1 (Reference)	-	71 (35/5)	59 (29/5)	C
0/2	1/31	0/86-2	129 (64/5)	141 (70/5)	T

OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

## بحث

همان‌گونه که اشاره شد، MTC کارسینوما می‌باشد که تیروئید است که بهبودی آن به میزان بالایی به تشخیص زود هنگام آن بستگی دارد. کشف آل‌های جهش یافته در بیماران، توارث بیماری را پیش‌بینی می‌کند و اساسی برای تیروئیدکتومی پیشگیرانه در کودکان فراهم می‌کند. در این مطالعه به منظور بررسی ارتباط تغییر تک نوکلئوتیدی در ناحیه‌ی پروموتوری ژن استئوکلسین با وجود کارسینوم مدولاری تیروئید، نمونه‌ی DNA ۲۰۰ نفر با روش PCR-Sequencing مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، مشاهده شد که فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد مبتلا به بیماری با افراد سالم تفاوتی ندارد. در تمامی پژوهش‌هایی که از گذشته تا به حال انجام گرفته‌اند، از روش RFLP (Restriction fragment length polymorphism) استفاده شده است که در مقایسه با روش Sequencing از لحاظ علمی، اعتبار کمتری دارد و از طرفی، شناسایی تغییرات تک نوکلئوتیدی جدید را امکان پذیر نمی‌نماید. از این رو، استفاده از روش تعیین توالی از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر بود و بیشتر با اهداف کشف تغییرات تک نوکلئوتیدی جدید انجام گرفت. هر چند که در این مطالعه، تغییر جدیدی در افراد مورد مطالعه یافت نشد، اما ابزار تحقیق به درستی انتخاب شده بود. در این مطالعه، برای اولین بار توالی ناحیه‌ی مورد تکثیر به روش Sequencing مورد بررسی قرار گرفت که از نوآوری‌های این مطالعه محسوب می‌شود.

در تمامی مطالعات صورت گرفته تا زمان اجرای این پژوهش، ناحیه‌ی پروموتوری ژن استئوکلسین تنها از نظر وجود یک پلی مورفیسم در نوکلئوتید شماره‌ی

۲۹۸ مورد بررسی قرار گرفت و نوکلئوتیدهای قبل یا بعد بررسی نشدند. غربالگری بیوشیمیایی بر اساس سطح افزایش کلسی‌تونین سرم برای تشخیص بیماران در خطر ابتلا به MTC اثری استفاده می‌شود. در واقع از نظر بالینی، هیچ علائم و نشانه‌های واضحی وجود ندارد و برترین سنجش، اندازه‌گیری کلسی‌تونین سرم بوده است که با یک ژن روی کروموزوم ۱۱p کد می‌شود و دو نوع mRNA مجزا تولید می‌کند (۱۴) و اغلب با یک سطح افزایش یافته‌ی آنتی ژن CEA (Carcino-embriionario) همراه است؛ اگر چه مورد آخر مخصوص MTC نیست (۱۵).

جهش‌های ژرم‌لاین مرتبط با FMTC (Familial medullary thyroid carcinoma) و MEN2A (Multiple endocrine neoplasia 2A) که در ناحیه‌ی تیروزین کیناز رخ می‌دهند، فعالیت تغییر دهنده‌ی اندکی دارند و کمتر در حالت حاد بیماری دیده شده‌اند و بیماری حاصل از این جهش از طریق اندازه‌گیری سطح کلسی‌تونین در سنین بالاتر که بیماری پیشرفت زیادی کرده است، تشخیص داده می‌شود.

در برخی افراد مبتلا -اگر چه دارای سطح کلسی‌تونین طبیعی هستند- احتمال وجود چنین جهش‌هایی وجود دارد و افزایش در سطح کلسی‌تونین این افراد دیرتر رخ می‌دهد (۱۶). بنابراین، احتمال دارد که بسیاری افراد مبتلا دارای سطح کلسی‌تونین طبیعی باشند. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های زیادی در فهم بیولوژی رشد کریستال‌های عصبی جهت توضیح صورت گرفته است و پاتوفیزیولوژی MTC بیشتر شفاف شده است (۱۷-۱۸). برای مثال، عوامل مهم رشد عصبی

پلی مورفیسم‌ها از جمله پلی مورفیسم بررسی شده در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری وجود دارد و در استئوپروز، ژن‌های مختلفی دخیل هستند که یکی از آن‌ها می‌تواند ژن استئوکلسین باشد.

در پژوهشی که توسط Das و همکاران بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در دو جمعیت سفید پوست و آفریقایی انجام گرفت (۲۳)، مشاهده شد که در این بیماران پلی مورفیسم rs1800247 واقع در پروموتور ژن استئوکلسین با برخی خصوصیات سندرم متابولیک از جمله غلظت بالای گلوکز ناشتا و حساسیت پایین به انسولین، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد، اما پلی مورفیسم غیر معمول rs34702397 در جمعیت آفریقایی با برخی خصوصیات ذکر شده در مورد سندرم متابولیک مرتبط است.

در نهایت، می‌توان این گونه بیان کرد که با توجه به عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین فراوانی آللی و ژنوتیپی ناحیه‌ی مورد مطالعه در پروموتور ژن استئوکلسین در افراد مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید نسبت به افراد سالم، پلی مورفیسم ذکر شده کاندیدای مناسبی جهت تشخیص ژنتیکی نیست و احتمال می‌رود که این تغییر تک نوکلئوتیدی، نقشی در بیماری‌زایی سرطان تیروئید نداشته باشد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات سلولی مولکولی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به انجام رسیده است. نویسندگان این مقاله مراتب سپاس و قدردانی خود از تمامی این عزیزان را اعلام می‌دارند.

(Neurotropic) شامل عامل رشد عصبی مشتق شده از گلیا (Glial cell line-derived neurotrophic factor یا GDNF) که یک لیگاند طبیعی برای گیرنده‌ی RET (Rearranged during transfection) است. همچنین، دیگر عوامل رشد عصبی که نقش اساسی در افزایش بقا و تمایز مشتقات سستیغ عصبی (Neural crest derivatives) دارند (۱۹).

در مطالعه‌ی Toivonen و همکاران، مشخص شد که در بیماران مبتلا به سرطان‌های تیروئید که تحت درمان با لیوتیروکسین هستند، میزان نشانگرهای بافت استخوانی از قبیل استئوکلسین بالاتر از افراد شاهد است (۲۰).

در مطالعه‌ی Hoffmann و همکاران اطلاعات زیادی درباره‌ی پروموتور ژن استئوکلسین به دست آمد (۲۱). از طرف دیگر، در مطالعه‌ی Lian و همکاران مشخص شد که ناحیه‌ی بالادست اگزون شماره‌ی ۱ ژن استئوکلسین یکی از مناطق بسیار مهم در تنظیم بیان ژن استئوکلسین می‌باشد، از این رو، وجود تغییرات پلی مورفیسمی در این ناحیه می‌تواند بر میزان پروتئین استئوکلسین تأثیرگذار باشد (۱۳).

در مطالعه‌ی Wu و همکاران دیده شد که فراوانی آللی و ژنوتیپی rs1800247 در افراد مبتلا به سرطان پروستات نسبت به افراد سالم متفاوت است (۱۱). در مطالعه‌ی Lin و همکاران ۱۱ پلی مورفیسم در ژن‌های مختلف از قبیل (rs1800469) TGFβ1-509، (rs1799724) TNFα-857 و (rs1800247) Osteocalcin جهت بررسی ارتباط آن‌ها با تراکم مواد معدنی استخوان مطالعه گردید (۲۲). در نهایت مشخص شد که در زنان پس از سن یائسگی بین پایین بودن تراکم مواد معدنی استخوان با تعدادی از



## References

- Sywak M, Pasieka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004; 86(1): 44-54.
- Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, Duskova J, Vlcek P, Ryska A, et al. New multiple somatic mutations in the RET proto-oncogene associated with a sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16(3): 311-6.
- Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5(5): 407-24.
- Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Domingues R, Santos JR, Cid MO, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 2009; 100(11): 1777-83.
- Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66(5): 878-83.
- Price PA, Baukol SA. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1980; 255(24): 11660-3.
- Price PA, Nishimoto SK. Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77(4): 2234-8.
- Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia* 2011; 54(6): 1291-7.
- Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, et al. A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10): 1633-9.
- Koeneman KS, Kao C, Ko SC, Yang L, Wada Y, Kallmes DF, et al. Osteocalcin-directed gene therapy for prostate-cancer bone metastasis. *World J Urol* 2000; 18(2): 102-10.
- Wu HC, Lin CC, Chen WC, Chen HY, Tsai FJ. Osteocalcin gene HindIII C/T polymorphism is a biomarker for prostate cancer and responsiveness to hormone therapy. *Eur Urol* 2003; 43(2): 197-200.
- Simionescu L, Dumitriu L, Dumitriu V, Zamfir-Grigorescu D, Campean G, Dumitriu E, et al. The serum osteocalcin levels in patients with thyroid diseases. *Endocrinologie* 1988; 26(1): 27-33.
- Lian J, Stewart C, Puchacz E, Mackowiak S, Shalhoub V, Collart D, et al. Structure of the rat osteocalcin gene and regulation of vitamin D-dependent expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(4): 1143-7.
- Ainahi A, Kebbou M, Timinouni M, Benabdeljalil N, Fechtali T, Oufara S, et al. Study of the RET gene and his implication in thyroid cancer: Morocco case family. *Indian J Cancer* 2006; 43(3): 122-6.
- Jackson CE, Tashjian AH, Jr., Block MA. Detection of medullary thyroid cancer by calcitonin assay in families. *Ann Intern Med* 1973; 78(6): 845-52.
- Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 371-87.
- Prazeres HJ, Rodrigues F, Figueiredo P, Naidenov P, Soares P, Bugalho MJ, et al. Occurrence of the Cys611Tyr mutation and a novel Arg886Trp substitution in the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 families and sporadic medullary thyroid carcinoma cases originating from the central region of Portugal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(6): 659-66.
- Chang CF, Yang WS, Su YN, Wu IL, Chang TC. Mutational spectrum of multiple endocrine neoplasia type 2 and sporadic medullary thyroid carcinoma in taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(5): 402-8.
- Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Modification of multiple endocrine neoplasia 2A phenotype by cell membrane proximity of RET mutations in exon 10. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(1): 171-7.
- Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol* 1998; 138(6): 667-73.
- Hoffmann HM, Beumer TL, Rahman S, McCabe LR, Banerjee C, Aslam F, et al. Bone tissue-specific transcription of the osteocalcin gene: role of an activator osteoblast-specific complex and suppressor hox proteins that bind the OC box. *J Cell Biochem* 1996; 61(2): 310-24.
- Lin GT, Tseng HF, Chang CK, Chuang LY, Liu CS, Yang CH, et al. SNP combinations in chromosome-wide genes are associated with bone mineral density in Taiwanese women. *Chin J Physiol* 2008; 51(1): 32-41.
- Das SK, Sharma NK, Elbein SC. Analysis of osteocalcin as a candidate gene for type 2 diabetes (T2D) and intermediate traits in Caucasians and African Americans. *Dis Markers* 2010; 28(5): 281-6.

## Single Nucleotide Polymorphism of rs1800247 in Promoter Region of Osteocalcin Gene in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma

Jabar Lotfi MSc<sup>1</sup>, Mohammad Taghikhani PhD<sup>2</sup>, Marjan Zarif-Yeganeh<sup>3</sup>,  
Sara Sheikholeslami<sup>3</sup>, Mehdi Hedayati PhD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Medullary thyroid carcinoma is a malignant tumor originated from parafollicular cells. Osteocalcin (OC) is the most non-collagenous protein in bone and its gene is located on chromosome 1 (1q25-q31). Important polymorphism in promoter region of osteocalcin gene is located at 298nt (rs1800247), in which C base is converted to T base. In this study, to evaluate the presence of this polymorphism with existence of medullary thyroid carcinoma (MTC), the rs1800247 polymorphism in promoter region of osteocalcin was studied.

**Methods:** In a case-control study, we evaluated the single nucleotide polymorphism (SNP) of rs1800247 in osteocalcin gene promoter in 200 volunteers, including 100 cases and 100 controls, consist of 106 men and 94 women. The mean age was  $35.0 \pm 11.3$  and  $37.0 \pm 13.8$  years in patients and controls, respectively. Thyroid biopsies and pathology confirmation were considered as confirmation of the medullary thyroid carcinoma diagnosis. Genomic DNA was extracted from the leukocytes using the standard Salting Out/Proteinase K method. Polymorphism detection was performed by polymerase chain reaction-sequencing (PCR-sequencing) and direct DNA sequencing methods. Obtained results were statistically analyzed using logistic regression method. The confidence level considered at 95%.

**Findings:** In patients' population, the genotype frequency was 7%, 48%, and 45% for CC, TT, and CT, respectively; these amounts were 8%, 55%, and 37% in controls, respectively. The frequency of C allele was 29.5% in patients 35.5% in controls; and the frequency of T allele frequency was 70.5%, and 64.5% in patients and controls, respectively. There was not any statistically significant difference between the groups in any of the cases.

**Conclusion:** There was no association between the single nucleotide polymorphism of rs1800247 in promoter region of osteocalcin gene in patients with medullary thyroid carcinoma compared with normal individuals. According to no difference between allelic and genotypic frequencies between patients and controls, the mentioned polymorphism is not suitable candidate for genetic diagnosis of medullary thyroid carcinoma.

**Keywords:** Medullary thyroid carcinoma, Promoter, Osteocalcin gene, Polymorphism

**Citation:** Lotfi J, Taghikhani M, Zarif-Yeganeh M, Sheikholeslami S, Hedayati M. **Single Nucleotide Polymorphism of rs1800247 in Promoter Region of Osteocalcin Gene in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(276): 220-7

1- Department of Clinical Biochemistry, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Mehdi Hedayati PhD, Email: hedayati@endocrine.ac.ir

## بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال؛ EORTC QLQ-CR۲۹

دکتر ندا خزائی<sup>۱</sup>، دکتر پرستو گلشیری<sup>۲</sup>، دکتر زیبا فرج زادگان<sup>۳</sup>، دکتر سیمین همتی<sup>۴</sup>،  
دکتر علیرضا عموحیدری<sup>۵</sup>، دکتر محمدرضا حکیمیان<sup>۶</sup>، دکتر محمدحسن امامی<sup>۷</sup>، دکتر علی غلامرضایی<sup>۸</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پرسش‌نامه‌ی EORTC QLQ-CR۲۹ توسط کارگروه کیفیت زندگی EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) به طور اختصاصی برای بررسی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال (Colorectal cancer یا CRC) طراحی شده است. مطالعه‌ی حاضر با هدف اعتبارسازی زبان شناختی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ (Quality of life questionnaires-colorectal۲۹) و تعیین خصوصیات سایکومتریک آن در جامعه‌ی ایرانی فارسی زبان انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه از نوع اعتباریابی زبانشناختی بود. ترجمه‌ی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ طبق روش استاندارد Forward-backward translation انجام شد. پس از انجام مطالعه‌ی راهنما در ۱۵ بیمار، پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ به همراه پرسش‌نامه‌های EORTC QLQ-C ۳۰ و فهرست علایم ام. دی. اندرسون (MDASI یا M.D. Anderson symptom inventory) توسط ۱۰۰ بیمار مبتلا به CRC تکمیل شد و خصوصیات سایکومتریک آن مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به CRC در مطالعه‌ی اصلی شرکت کردند؛ میانگین سنی آن‌ها  $۱۳/۹ \pm ۶۰/۴$  سال بود و ۶۴ درصد آنان مذکر بودند. Cronbach's alpha کل پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ برابر با ۰/۸۹ و Cronbach's alpha ابعاد پرسش‌نامه از ۰/۶۵ تا ۰/۹۸ متغیر بود. در تمامی شاخص‌های چند موردی، ضریب همبستگی هر مورد با شاخص مربوط بیش از ۰/۴ (۰/۷-۰/۹) بود. بین شاخص‌های عملکردی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۳۰ و ۱۱ شاخص پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ رابطه‌ی متوسط تا قوی و معنی‌داری وجود داشت ( $۰/۶۶۷ \leq r \leq ۰/۳۰۱$ ). همچنین در بسیاری از موارد، بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و نمره‌ی شدت علایم و نمره‌ی اثر علایم بر کیفیت زندگی از پرسش‌نامه‌ی MDASI رابطه وجود داشت ( $۰/۲۶۵ \leq r \leq ۰/۵۸۵$ ).

**نتیجه‌گیری:** طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، خصوصیات سایکومتریک نسخه‌ی فارسی ضمیمه‌ی EORTC QLQ-CR۲۹ در جامعه‌ی ایرانی قابل قبول است و این پرسش‌نامه می‌تواند در مطالعات آینده جهت بررسی دقیق‌تر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CRC مورد استفاده قرار گیرد.

**واژگان کلیدی:** سرطان کولورکتال، کیفیت زندگی، اعتبار، پایایی، اعتباریابی زبان‌شناسی، فارسی، ایران

**ارجاع:** خزائی ندا، گلشیری پرستو، فرج زادگان زیبا، همتی سیمین، عموحیدری علیرضا، حکیمیان محمدرضا، امامی محمدحسن، غلامرضایی علی. **بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه‌ی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال؛ EORTC QLQ-CR۲۹.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۶): ۲۲۸-۲۳۴

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۱۰۱۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

- ۱- پژوهشگر، مرکز پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار، گروه طب پیشگیری و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استاد، گروه طب پیشگیری و پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه رادیوتراپی-انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- متخصص رادیوتراپی-انکولوژی، بیمارستان میلاد، اصفهان، ایران
- ۶- فوق تخصص جراحی سرطان، مؤسسه‌ی تحقیقاتی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران
- ۷- استاد، گروه بیماری‌های گوارش و کبد، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۸- پژوهشگر، مؤسسه‌ی تحقیقاتی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران

Email: ali.gholamrezaei@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علی غلامرضایی

## مقدمه

سرطان روده‌ی بزرگ (Colorectal cancer یا CRC) شایع‌ترین سرطان دستگاه گوارش و دومین علت مرگ و میر در آمریکا و سایر کشورهای توسعه یافته می‌باشد (۱). در ایران نیز CRC در مقایسه با سایر کشورهای آسیای شیبوع بالایی دارد و در نواحی بررسی شده، بروز آن در طی دو دهه‌ی اخیر هم در مردان و هم در زنان رو به افزایش بوده است (۲-۳). جراحی درمان انتخابی برای اکثر بیماران مبتلا به CRC است که در زمان تشخیص دچار متاستاز نشده‌اند. رادیوتراپی قبل از عمل جراحی به کنترل بهتر بیماری کمک می‌کند و شیمی درمانی تا حدودی بقای بیماران را افزایش می‌دهد (۴). با این وجود، میزان بقا به تنهایی نمی‌تواند بیانگر یک رژیم درمانی مناسب برای بیماران مبتلا به سرطان باشد. پیشرفت‌های عمده در بهداشت عمومی و طب پیشگیری موجب بازنگری‌هایی در تعریف سلامت شده است که شاید مهم‌ترین آن‌ها به کار بردن مفهوم کیفیت زندگی باشد (۵).

کیفیت زندگی عبارت از برداشت و درک فرد از وضعیت زندگی خود است که در ارتباط با عوامل فرهنگی، اهداف، عقاید و باورهای او تعیین می‌شود. تعریف کیفیت زندگی یک مفهوم چند بعدی، شامل توانایی عملکرد و سلامت، بهزیستی و وضعیت روحی- روانی است (۵). سرطان‌ها می‌توانند با ایجاد اختلال جسمی، اجتماعی، اقتصادی و غیره سبب تغییر ارزیابی بیمار از وضعیت سلامت و کیفیت زندگی خود شوند. آگاهی از کیفیت زندگی بیماران می‌تواند به عنوان عامل مؤثری در اخذ تصمیمات بالینی و اداری مشکلات این افراد تلقی شود و

همچنین می‌تواند در راهنمایی و همراهی این بیماران در استفاده‌ی بهتر از امکانات حمایتی و توانبخشی موجود مفید باشد (۶).

جهت سنجش کیفیت زندگی ابزارهای عمومی و نیز ابزارهای اختصاصی مربوط به هر بیماری وجود دارند. ابزارهای عمومی، مانند SF-۳۶ (Short form-۳۶ health Survey)، وضعیت فرد را به طور وسیع‌تری مورد ارزیابی قرار می‌دهند و امکان مقایسه‌ی کیفیت زندگی بین گروه‌های مختلف (بیمار و سالم) را فراهم می‌آورند (۷).

در عین حال، این ابزارها بر مسایل مربوط به یک بیماری خاص متمرکز نیستند و ممکن است به اندازه‌ی کافی نسبت به تغییرات با اهمیت بالینی حساس نباشند و در نتیجه نتوانند اثرات درمان‌های مختلف را نشان دهند. بنابراین، سعی شده است تا برای هر بیماری یک ابزار خاص آن ایجاد شود تا علاوه بر تمرکز بر آن دسته از ابعاد زندگی که تحت تأثیر یک بیماری خاص قرار می‌گیرند، بتوان از این ابزارها جهت ارزیابی اثربخشی درمان‌های مختلف بهره جست (۸).

یک کارگروه در سازمان تحقیقات و درمان سرطان اروپا (EORTC یا European Organization for Research and Treatment of Cancer) به ایجاد ابزارهای اختصاصی سنجش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان پرداخته است. ابزار EORTC QLQ-C۳۰ (EORTC Quality of life questionnaire-C۳۰) یک ابزار جامع برای سنجش مشکلات شایع و مشترک بین بیماران با سرطان‌های مختلف است. ضمیمه‌ی EORTC QLQ-CR۳۸ برای سنجش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CRC در هلند ایجاد شد و سپس به

بیماران مراجعه کننده به کلینیک رادیوتراپی - شیمی درمانی بیمارستان میلاد، بیمارستان امید و یک کلینیک خصوصی سرپایی در شهر اصفهان انجام شد. با توجه به این که هدف از مطالعه‌ی حاضر سنجش کیفیت زندگی بیماران نبود؛ بلکه تعیین اعتبار و پایایی ابزار سنجش بود، طبق راهنمای ارایه شده توسط کارگروه کیفیت زندگی (EORTC)، ۱۵ نفر جهت مطالعه‌ی راهنما در فرایند ترجمه و ۱۰۰ نفر جهت تعیین اعتبار و پایایی ابزار مورد نیاز بود (۱۱). مطالعه به تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید و از بیماران برای شرکت در مطالعه رضایت شفاهی دریافت شد.

### روش‌های جمع‌آوری اطلاعات

- پرسش‌نامه‌ی بررسی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان (EORTC QLQ-C۳۰) EORTC QLQ-C۳۰ یک ابزار خود-ایفا شامل ۳۰ سؤال است که به طور اختصاصی جهت سنجش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان طراحی شده است. هدف این پرسش‌نامه، بررسی اثر بیماری و درمان بر زندگی روزانه‌ی بیماران است. موارد، پنج بعد عملکرد (فیزیکی، نقش پذیری، هیجانی، شناختی و اجتماعی)، یک بعد کلی کیفیت زندگی، سه بعد علایم (خستگی، تهوع- استفراغ و درد) و ۶ آیتم مجزا را شامل می‌شوند. پاسخ‌ها به صورت لیکرت چهار گزینه‌ای از ۱ تا ۴ است و نمره‌ی نهایی پرسش‌نامه برای شاخص‌های عملکرد به صفر (بدترین وضعیت سلامتی) تا ۱۰۰ (بهترین وضعیت سلامتی) و برای شاخص‌های علایم و وضعیت کلی سلامت به صفر (عدم وجود علایم، بهترین وضعیت سلامتی) تا ۱۰۰ (بیشترین شدت علایم، بدترین وضعیت سلامتی) اختصاص می‌یابد. این

طور وسیعی در مطالعات مختلف استفاده شد (۹). با ویرایش این ابزار، ضمیمه‌ی QLQ-CR۲۹ ایجاد شد و اعتبار بین‌المللی آن در یک مطالعه با شرکت بیماران از ۷ کشور سنجیده و تأیید شد (۱۰). جهت بررسی دقیق کیفیت زندگی بیماران CRC در جامعه‌ی ایرانی وجود یک ابزار اختصاصی ضروری است. با توجه به این که ضمیمه‌ی QLQ-CR۲۹ (Quality of life questionnaire - colorectal۲۹) به عنوان یک ابزار بین‌المللی طراحی و اعتباریابی شده است، می‌توان از این ابزار، پس از ترجمه، در جامعه‌ی ایرانی نیز استفاده کرد. در عین حال، فرایند ترجمه‌ی یک پرسش‌نامه، به ویژه پرسش‌نامه‌های کیفیت زندگی، باید به اندازه‌ی فرایند ایجاد آن دقیق و طبق روش‌های استاندارد اعتباریابی زبان‌شناختی (Linguistic validation) انجام شود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف اعتبارسازی زبان‌شناختی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و تعیین اعتبار و پایایی آن در جامعه‌ی ایرانی فارسی زبان انجام شد.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع اعتبارسازی (Validation study) بود که بر روی بیماران مبتلا به CRC فارسی زبان در شهر اصفهان در سال ۱۳۹۲ انجام شد. معیارهای ورود شامل سن ۱۸ سال و بالاتر، ابتلا به آدنوکارسینوم کولون و یا رکتوم بر اساس شواهد پاتولوژیک و رضایت بیمار جهت شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج شامل عدم توانایی تکمیل پرسش‌نامه (چه به صورت خود-ایفا یا با کمک مصاحبه‌گر) و یا عدم همکاری لازم در تکمیل پرسش‌نامه بود. نمونه‌گیری به روش پی در پی از

امتیاز با استفاده از مقیاس عددی ۰ تا ۱۰ اندازه‌گیری می‌شوند (۱۳).

اعتباریابی زبان‌شناسی این ابزار در یک مطالعه‌ی راهنما با شرکت بیماران مبتلا به CRC و بیماران مبتلا به سرطان پستان (۷۷ بیمار) انجام شده و پرسش‌نامه دارای اعتبار و پایایی قابل قبولی بوده است (Cronbach's alpha ۰/۷۴-۰/۹۱، ضریب همبستگی با نمره‌ی کیفیت زندگی ۰/۶۷۴-۰/۵۹۲) (۱۴).

### اعتبارسازی زبان‌شناختی

ابتدا از کارگروه کیفیت زندگی EORTC برای اعتبارسازی زبان‌شناختی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ اجازه دریافت شد. بر اساس پروتکل ارائه شده توسط این کارگروه (۱۱) و نیز بر اساس راهنمای مؤسسه‌ی MAPI research trust که از مراکز معتبر در خصوص اعتباریابی زبان‌شناسی است، اعتباریابی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ طبق روش استاندارد Forward-backward translation انجام شد (۱۵) که به طور خلاصه شامل مراحل زیر بود:

- ۱- تعیین مفهوم هر یک از گویه‌ها (Conceptual definition)، ۲- ترجمه از زبان اصلی به زبان هدف (Forward translation)، ۳- ترجمه‌ی نسخه‌ی زبان هدف به زبان اصلی (Backward translation)، ۴- مطالعه‌ی راهنما با مشارکت ۱۵ بیمار شامل الف- بررسی درک جامعه‌ی هدف نسبت به هر گویه (Cognitive debriefing) و ب- بازبینی توسط متخصص بالینی (Clinician's review) و ۵- ویرایش.

تیم همکار در فرایند اعتبارسازی شامل یک متخصص رادیوتراپی-انکولوژی، یک متخصص جراحی سرطان، یک متخصص بیماری‌های دستگاه

پرسش‌نامه توسط دکتر صفایی و مقیم در تهران هنجاریابی شده است و اعتبار و پایایی آن مورد تأیید قرار گرفته است (۱۲).

### - پرسش‌نامه‌ی بررسی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CRC (QLQ-CR۲۹):

ضمیمه‌ی QLQ-CR۲۹ یک ابزار خود-ایفا شامل ۲۹ سؤال است که جهت سنجش کیفیت زندگی بیماران CRC طراحی شده است. گزینه‌ها، علایم (مانند علایم گوارشی، ادراری و درد) و وضعیت عملکردی (مانند عملکرد جنسی و تصور بدنی) را که مربوط به CRC می‌باشد، بررسی می‌کنند. این پرسش‌نامه، سؤالاتی مجزا برای بیماران مبتلا به استوما و سالم و همچنین سؤالات مجزا برای سنجش عملکرد جنسی مردان و زنان دارد. پاسخ‌ها به صورت لیکرت چهار گزینه‌ای از ۱ تا ۴ است و نمره‌ی نهایی پرسش‌نامه برای شاخص‌های عملکردی به صفر (بدترین وضعیت سلامتی) تا ۱۰۰ (بهترین وضعیت سلامتی) و برای شاخص‌های علایم به صفر (عدم وجود علایم) تا ۱۰۰ (بیشترین شدت علایم) تبدیل می‌شود. سؤالات پرسش‌نامه مربوط به وضعیت بیمار در یک هفته‌ی گذشته است؛ غیر از عملکرد جنسی که مربوط به ۴ هفته‌ی گذشته است (۱۰).

### - فهرست علایم ام. دی. اندرسون (MDASI یا M.D. Anderson symptom inventory)

شدت علایم و تأثیر آن‌ها در زندگی روزمره‌ی بیمار با استفاده از پرسش‌نامه‌ی MDASI اندازه‌گیری شد. ابزار MDASI به منظور ارزیابی شدت علایم رنج‌آور بیماران سرطانی مورد استفاده و تأیید واقع شده است. این پرسش‌نامه، شامل ۱۳ مورد در خصوص سنجش علایم و علایم مرتبط با نوع درمان و ۶ مورد در خصوص تداخل با زندگی روزمره می‌باشد که هر دو

شدت علایم و تأثیر بر کیفیت زندگی MDASI از طریق آزمون Spearman correlation نیز سنجیده شد. پیش‌بینی شد که نمره‌ی شدت علایم و تأثیر بر کیفیت زندگی از ابزار MDASI با شاخص‌های QLQ-CR29 همسویی مناسبی داشته باشد. در تمام آنالیزها،  $P < 0/050$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

#### مشخصات بیماران

در مدت انجام مطالعه، ۱۴۳ بیمار CRC برای شرکت در مطالعه دعوت شدند که از این تعداد ۲۸ نفر تمایل به شرکت در مطالعه را نداشتند که در بیشتر موارد به علت همزمانی مصاحبه با فرایند درمان بود. در نهایت، ۱۵ بیمار در مطالعه‌ی راهنما و ۱۰۰ نفر در مطالعه‌ی اصلی شرکت کردند (اطلاعات ۱۵ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه‌ی راهنما در آنالیزهای سایکومتریک منظور نشده است).

میانگین سنی بیماران  $60/4 \pm 13/9$  سال بود و ۶۴ درصد بیماران مرد بودند. مشخصات دموگرافیک در جدول ۱ نشان داده شده است. اکثر بیماران شیمی‌درمانی-رادیوتراپی دریافت کرده بودند، ۲۴ درصد تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و ۲۰ درصد نیز هنگام شرکت در مطالعه، استوما داشتند.

#### خصوصیات سایکومتریک پرسش‌نامه

از مجموع دو پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR29 و QLQ-C30، بیماران به ۹۱/۱ درصد موارد پاسخ داده بودند. در پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR29، درصد عدم پاسخ برای موارد عملکرد و علایم جنسی به ترتیب ۲۶ و ۲۳ درصد بود که در برخی موارد، بیمار پاسخ به سؤال را به صورت نگارشی توضیح داده بود. درصد عدم

گوازش، چهار پزشک متبحر در زبان انگلیسی و محقق اصلی بود که در هر مرحله، بازنگری و ویرایش پرسش‌نامه توسط این تیم انجام می‌شد.

#### تجزیه و تحلیل اطلاعات

آنالیز داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. جهت بررسی پایایی از روش بررسی ثبات درونی (تعیین Cronbach's alpha) استفاده شد و حداقل همبستگی (Cronbach's alpha) مورد انتظار ۰/۷ بود. جهت بررسی اعتبار ساختار (Construct validity) پرسش‌نامه، اعتبار همگرا (Convergent validity)، اعتبار واگرا (Divergent validity) و اعتبار افتراقی (Discriminant validity) مورد سنجش قرار گرفت. بدین منظور، ابتدا آنالیز شاخص‌های دارای بیش از یک سؤال انجام شد و همبستگی هر مورد با نمره‌ی کلی شاخص مربوط به آن و سایر شاخص‌ها از طریق آزمون Spearman correlation (به علت توزیع غیر طبیعی داده‌ها) بررسی شد. انتظار بر آن بود که هر مورد با شاخص مربوط به خود، ضریب همبستگی بیش از ۰/۴ داشته باشد (اعتبار همگرا) و این رابطه بزرگ‌تر از رابطه‌ی آن مورد با سایر شاخص‌ها باشد (اعتبار افتراقی).

همچنین، ارتباط بین نمره‌ی ابعاد QLQ-CR29 و نمره‌ی ابعاد پرسش‌نامه‌ی QLQ-C30 از طریق آزمون Spearman correlation سنجیده شد. انتظار می‌رفت بین ابعادی که از نظر مفهوم مورد سنجش با هم مرتبط بودند، رابطه‌ای قوی موجود باشد (اعتبار همگرا) و بین ابعادی که مفاهیمی جداگانه و غیر مرتبط را مورد سنجش قرار می‌دادند، رابطه‌ای نباشد (اعتبار واگرا). ارتباط بین نمره‌ی ابعاد QLQ-CR29 با نمره‌ی دو بعد

### ثبات درونی

نمره‌ی ابعاد مختلف پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR29 و Cronbach's alpha ابعاد دارای بیش از یک سؤال، در جدول ۲ آمده است. بدین ترتیب، Cronbach's alpha، جدول ۲ آمده است. بدین ترتیب، Cronbach's alpha، کل پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR29 برابر با ۰/۸۹ بود. Cronbach's alpha ابعاد پرسش‌نامه در تمام موارد به جز شاخص مربوط به تکرر ادرار (۰/۶۵) نیز بیش از ۰/۷ بود. حذف هیچ کدام از موارد، Cronbach's alpha کل پرسش‌نامه را بیش از ۰/۰۵ افزایش نداد.

### رابطه‌ی بین مشخصات دموگرافیک و شاخص‌های

#### پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR29

رابطه‌ی بین شاخص‌های ضمیمه‌ی QLQ-CR29 با سن، سطح تحصیلات، میزان فعالیت جسمی و شاخص توده‌ی بدنی از طریق آزمون Spearman سنجیده شد. از بین شاخص‌ها، فقط عملکرد جنسی ( $r = -0.314$ ) و علایم جنسی ( $r = 0.350$ ) با سن مرتبط بود ( $P < 0.050$ ). بین سطح سواد با شاخص مشکل در مراقبت از استوما، رابطه‌ی قوی وجود داشت ( $r = -0.582$ ). فعالیت فیزیکی تنها با درد شکم رابطه داشت ( $r = -0.289$ ) و شاخص توده‌ی بدنی با شاخص عملکردی اضطراب ( $r = 0.302$ ) و نگرانی نسبت به وزن ( $r = 0.331$ ) رابطه داشت ( $P < 0.050$ ).

#### اعتبار همگرا، واگرا و افتراقی

آنالیز شاخص‌های دارای بیش از یک سؤال: در تمامی شاخص‌هایی که بیش از یک سؤال داشتند (تکرر ادرار، خون/موکوس در مدفوع، تواتر مدفوع و تصور از بدن)، ضریب همبستگی هر مورد با شاخص مربوط بیش از ۰/۴ بود (ضریب همبستگی از ۰/۷ تا ۰/۹) و ضریب همبستگی هر مورد با شاخص‌های غیر مرتبط دیگر، کمتر از ۰/۴ بود (ضریب همبستگی از ۰/۰۰۴ تا ۰/۳۷۶).

پاسخ برای موارد عملکرد تصور از بدن (موارد ۱۶ و ۱۷) به ترتیب ۸ و ۹ درصد بود. درصد عدم پاسخ برای سایر موارد، از ۱ تا ۳ درصد متغیر بود. در ۱۵ شاخص (موارد ۱-۶، ۱۲-۱۶، ۱۷ و ۲۵-۲۰) بین ۵۰ تا ۸۰ درصد بیماران گزینه‌ی ۱ را از لیکرت چهار گزینه‌ای انتخاب کرده بودند (Floor effect). در هیچ کدام از موارد، بیش از ۵۰ درصد بیماران گزینه‌ی ۴ را از لیکرت چهار گزینه‌ای انتخاب نکرده بودند (Ceiling effect).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران (به تعداد ۱۰۰ نفر)

سن (سال)	۶۰/۴ ± ۱۳/۹ (۲۶-۸۸)
مرد/زن	۳۶/۶۴
وضعیت تأهل	مجرد ۱
	متاهل ۹۴
	مطلقه ۱
سطح سواد	همسر فوت کرده ۴
	بی سواد ۳۱
	ابتدایی ۴۰
فعالیت فیزیکی	راهنمایی/دیپلم ۲۳
	دانشگاهی ۶
مصرف سیگار	هرگز یا به ندرت ۵۳
	گاهی اوقات ۳۱
نوع سرطان	منظم ۱۶
	کولون ۳۶
جراحی	رکتال ۶۴
	جراحی ۵۰
شیمی درمانی	رادیوتراپی ۸۸
	شیمی درمانی ۹۰
مراقبت توسط دیگران	استوما ۲۰
	مراقبت توسط دیگران ۲۷
شاخص توده‌ی بدنی	۲۳/۵ ± ۴/۳ (از ۱۵/۵-۳۵/۵)



جدول ۲. مشخصات شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۲۹ در مطالعه‌ی حاضر و ثبات درونی پرسش‌نامه و شاخص‌های آن

شاخص‌ها	موارد	میانگین	انحراف از معیار	انحراف از خطا	Cronbach's alpha	در Cronbach's alpha صورت حذف مورد
تکرر ادرار	۱ و ۲	۲۵/۹	۳۳/۶	۳/۹	۰/۶۵	۰/۸۹
خون/ موکوس در مدفوع	۸ و ۹	۱۳/۷	۲۷/۱	۳/۲	۰/۹۴	۰/۸۷
تواتر مدفوع	۲۲ و ۲۳	۲۰/۰	۲۰/۲	۲/۴	۰/۹۳	۰/۸۸
تصور از بدن	۱۵ تا ۱۷	۷۸/۳	۱۹/۲	۲/۲	۰/۹۸	۰/۸۸
بی‌اختیاری ادرار	۳	۷/۹	۲۲/۸	۲/۷		۰/۸۷
سوزش ادرار	۴	۱۴/۰	۲۶/۸	۳/۱		۰/۹۰
درد شکم	۵	۳۱/۹	۳۶/۲	۰/۷		۰/۸۷
درد باسن/ مقعد	۶	۳۳/۳	۴۰/۲	۴/۷		۰/۸۷
احساس نفخ	۷	۳۵/۷	۱۰/۳	۴/۷		۰/۸۷
خشکی دهان	۱۰	۲۳/۴	۳۳/۵	۳/۹		۰/۸۸
ریزش مو	۱۱	۱۱/۲	۲۳/۸	۲/۸		۰/۸۸
اختلال چشایی	۱۲	۱۶/۹	۳۲/۳	۳/۸		۰/۸۷
اضطراب	۱۳	۶۴/۷	۳۵/۵	۴/۲		۰/۸۸
وزن	۱۴	۶۵/۷	۳۵/۱	۴/۱		۰/۸۹
دفع بیش از حد گاز روده	۱۹	۳۲/۳	۲۴/۲	۲/۸		۰/۸۹
بی‌اختیاری مدفوع	۲۰	۱۰/۷	۱۷/۵	۲/۰		۰/۸۹
زخم پوستی	۲۱	۱۷/۱	۲۴/۱	۲/۸		۰/۸۹
احساس خجالت از تواتر دفع	۲۴	۲۸/۴	۲۷/۶	۳/۲		۰/۸۹
مشکل در مراقبت از استوما	۲۵	۱۹/۷	۲۷/۶	۷/۳		۰/۸۸
اختلال در نعوظ	۲۷	۴۷/۶	۳۶/۶	۵/۴		۰/۹۰
دیسپارونی	۲۹	۵۳/۱	۳۸/۲	۷/۶		۰/۹۰
عملکرد جنسی مردان	۲۶	۵۴/۴	۳۵/۹	۵/۳		۰/۹۰
عملکرد جنسی زنان	۲۸	۵۱/۷	۳۸/۶	۷/۷		۰/۹۰

QLQ-C۲۹ : Quality of life- colorectal۲۹

پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ نداشتند (جدول ۳).

رابطه‌ی بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ و شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ در تعدادی از موارد که مفاهیم به نسبت مشترک یا مرتبطی را بررسی می‌کردند، بیش از ۰/۵ بود، مانند رابطه‌ی درد و عملکرد فیزیکی با اضطراب (۰/۵۶ و ۰/۶۰)، رابطه‌ی عملکرد هیجانی با تصور از بدن و اضطراب (۰/۵۲ و ۰/۶۹)، رابطه‌ی بی‌اشتهایی و خشکی دهان (۰/۵۹) و غیره.

رابطه‌ی بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ و شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹: بین شاخص‌های عملکردی پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ و حدود ۱۱ شاخص پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ رابطه‌ی متوسط تا قوی و معنی‌داری وجود داشت. در عین حال، شاخص‌های بی‌اختیاری مدفوع، زخم پوستی، احساس خجالت از تواتر دفع، مشکل در مراقبت از استوما، اختلال در نعوظ/ دیسپارونی و عملکرد جنسی هیچ رابطه‌ی قابل توجهی با شاخص‌های عملکردی

جدول ۳. رابطه‌ی بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۲۹ و شاخص‌های عملکردی پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰

شاخص‌های عملکردی پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰						شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۲۹
عملکرد اجتماعی	عملکرد شناختی	عملکرد هیجانی	نقش فیزیکی	عملکرد فیزیکی	سلامت عمومی	
-۰/۴۰۵**	-۰/۳۷۹**	-۰/۴۴۴**	-۰/۳۲۰**	-۰/۲۴۱	-۰/۱۸۱	تکرر ادرار
-۰/۳۲۳*	-۰/۳۰۱*	-۰/۳۷۵**	-۰/۲۳۴	-۰/۴۳۱**	-۰/۱۱۷	خون/موکوس در مدفوع
-۰/۰۹۳	-۰/۰۲۳	۰/۱۵۳	۰/۰۷۵	۰/۱۲۶	-۰/۱۹۹	تواتر مدفوع
۰/۳۳۷**	۰/۳۲۲*	۰/۲۵۳*	۰/۵۶۰**	۰/۴۵۷**	۰/۴۰۱**	تصور از بدن
-۰/۲۱۰	-۰/۱۴۲	۰/۰۴۲	-۰/۱۵۷	-۰/۱۳۶	-۰/۲۵۹*	بی‌اختیاری ادرار
-۰/۲۶۰*	-۰/۲۶۹*	-۰/۳۸۵**	-۰/۰۴۹	-۰/۲۷۸*	-۰/۱۳۴	سوزش ادرار
-۰/۲۶۰*	-۰/۱۴۳	-۰/۲۷۰*	-۰/۴۹۶**	-۰/۵۱۱**	-۰/۳۲۲**	درد شکم
-۰/۳۵۷**	-۰/۲۹۷*	-۰/۳۱۱**	-۰/۳۳۸**	-۰/۴۷۷**	-۰/۲۲۶	درد باسن/مقعد
-۰/۳۴۹**	-۰/۱۵۴	-۰/۱۱۷	-۰/۳۱۲*	-۰/۱۸۹	-۰/۱۲۰	احساس نفخ
-۰/۲۷۰*	-۰/۳۳۷**	-۰/۲۴۲*	-۰/۴۱۷**	-۰/۴۶۹**	-۰/۳۸۳**	خشکی دهان
-۰/۲۶۵*	-۰/۳۰۱*	-۰/۳۹۳**	-۰/۱۴۸	-۰/۱۶۰	-۰/۱۰۳	ریزش مو
-۰/۳۰۳*	-۰/۵۵۳**	-۰/۲۹۱*	-۰/۳۹۶**	-۰/۴۰۲**	-۰/۳۴۵**	اختلال چشایی
۰/۲۵۹*	۰/۳۹۹**	۰/۲۸۰*	۰/۶۶۷**	۰/۶۳۲**	۰/۲۹۶*	اضطراب
۰/۱۷۲	۰/۲۸۲*	۰/۰۸۵	۰/۳۰۳*	۰/۳۲۲*	۰/۳۰۱*	وزن
۰/۲۴۰*	۰/۱۵۶	۰/۱۲۲	۰/۰۲۷	۰/۱۷۹	۰/۱۵۸	دفع بیش از حد گاز روده
-۰/۰۸۵	-۰/۰۰۳	-۰/۰۱۷	-۰/۰۵۶	-۰/۰۵۳	-۰/۰۹۵	بی‌اختیاری مدفوع
-۰/۰۷۸	-۰/۰۰۵	-۰/۰۸۲	-۰/۰۳۱	-۰/۰۳۹	۰/۰۰۳	زخم پوستی
-۰/۰۹۷	-۰/۰۴۳	۰/۱۰۳	-۰/۰۱۲	۰/۰۲۵	-۰/۰۶۳	احساس خجالت از تواتر دفع
-۰/۳۳۲	۰/۱۰۱	۰/۳۸۳	-۰/۱۰۵	۰/۱۷۲	-۰/۲۲۳	مشکل در مراقبت از استوما
-۰/۱۱۶	۰/۰۶۴	۰/۰۶۵	-۰/۰۸۰	-۰/۱۳۶	-۰/۰۷۰	اختلال در نعوظ/دیسپارونی
۰/۰۷۱	-۰/۱۰۷	-۰/۱۰۷	۰/۰۵۴	۰/۰۵۹	۰/۰۶۱	عملکرد جنسی

داده‌ها نمایانگر ضرایب همبستگی در آنالیز Spearman می‌باشد. \*  $P < ۰/۰۵۰$  و \*\*  $P < ۰/۰۱۰$

QLQ-C۲۹: Quality of life- colorectal<sup>۲۹</sup>; QLQ-C۳۰: Quality of life- colorectal<sup>۳۰</sup>

بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و نمره‌ی شدت علائم و نمره‌ی اثر علائم بر کیفیت زندگی از پرسش‌نامه‌ی MDASI، رابطه وجود داشت (ضریب همبستگی ۰/۲۶۵ تا ۰/۵۸۵). در عین حال، برخی شاخص‌های QLQ-CR۲۹ رابطه‌ای با ابعاد MDASI نداشتند، شامل تواتر مدفوع، بی‌اختیاری ادرار، ریزش مو، دفع بیش از حد گاز روده، بی‌اختیاری مدفوع، زخم پوستی، احساس خجالت از تواتر دفع، مشکل در مراقبت از استوما، اختلال در نعوظ/دیسپارونی و عملکرد جنسی (جدول ۴).

همچنین، ضریب همبستگی کوچک (کمتر از ۰/۰۲) بین بسیاری از شاخص‌های این دو پرسش‌نامه که مفاهیم جداگانه‌ای را بررسی می‌کردند، وجود داشت؛ مانند رابطه‌ی تکرر ادرار و درد باسن/مقعد با تنگی نفس (۰/۰۱۲ و ۰/۰۰۲)، رابطه‌ی بی‌اختیاری ادرار با تهوع/استفراغ (۰/۰۰۵)، رابطه‌ی ریزش مو با خستگی و یبوست (۰/۰۱۴ و ۰/۰۱۷)، رابطه‌ی اختلال چشایی با اسهال (۰/۰۰۸) و غیره. رابطه‌ی بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و ابعاد پرسش‌نامه‌ی MDASI: در بسیاری از موارد،

جدول ۴. رابطه‌ی بین شاخص‌های پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۲۹ و نمره‌ی شدت علائم و نمره‌ی تأثیر علائم

بر کیفیت زندگی در پرسش‌نامه‌ی MDASI

شاخص‌ها	نمره‌ی شدت علائم MDASI	نمره‌ی اثر بر کیفیت زندگی MDASI
تکرر ادرار	۰/۳۲۷**	۰/۱۸۳
خون/موکوس در مدفوع	۰/۳۷۳**	۰/۲۴۹
تواتر مدفوع	۰/۰۶۰	-۰/۰۵۰
تصور از بدن	-۰/۵۴۷**	-۰/۴۹۹**
بی‌اختیاری ادرار	۰/۲۲۸	۰/۱۹۷
سوزش ادرار	۰/۲۶۵*	۰/۱۰۸
درد شکم	۰/۵۶۹**	۰/۳۵۴**
درد باسن/مقعد	۰/۴۷۵**	۰/۳۰۷*
احساس نفخ	۰/۳۳۲**	۰/۱۸۶
خشکی دهان	۰/۵۸۵**	۰/۴۷۱**
ریزش مو	۰/۱۰۵	۰/۱۰۹
اختلال چشایی	۰/۴۰۰**	۰/۵۱۴**
اضطراب	-۰/۵۲۲**	-۰/۵۵۶**
وزن	-۰/۴۱۴**	-۰/۳۷۹**
دفع بیش از حد گاز روده	-۰/۱۵۰	۰/۰۲۱
بی‌اختیاری مدفوع	۰/۰۸۱	۰/۰۰۱
زخم پوستی	۰/۰۳۴	-۰/۰۴۴
احساس خجالت از تواتر دفع	۰/۰۵۰	-۰/۰۳۶
مشکل در مراقبت از استوما	۰/۱۰۶	-۰/۰۸۹
اختلال در نعوظ/ دیسپارونی	-۰/۱۰۸	-۰/۰۳۴
عملکرد جنسی	۰/۰۸۶	۰/۱۳۲

داده‌ها نمایانگر ضرایب همبستگی در آنالیز Spearman می‌باشد. \*  $P < 0.05$  و \*\*  $P < 0.01$

QLQ-C۲۹: Quality of life- colorectal ۲۹; MDASI: M.D. Anderson symptom inventory

## بحث

از چند دهه‌ی گذشته، بررسی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان از دیدگاه خودشان، به خصوص در موارد بیماری پیشرفته، اهمیت بسیار زیادی در تعیین وضعیت بیمار، بیماری و درمان پیدا کرده است (۵-۶). بررسی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CRC و متعاقب آن برگزاری برنامه‌های مداخله‌ای جهت افزایش کیفیت زندگی بیماران از چندین جهت حایز اهمیت خاص است: ۱- طول عمر برخی از بیماران

سرطانی بسیار کوتاه است و از طرف دیگر، نیازهای بیماران سرطانی در سال‌های متفاوت پس از تشخیص، با هم متفاوت است. ۲- طبق برخی گزارش‌ها، موارد مبتلا به CRC در جامعه‌ی ما جوان‌تر از موارد مبتلا در جوامع توسعه یافته‌اند (۱۹-۱۶) که نشان دهنده‌ی درگیری بیمار با بیماری در سنین کار، اشتغال و فعالیت‌های اجتماعی وی است. ۳- با در نظر گرفتن افزایش تمایل به برنامه‌های غربالگری CRC در ایران و تشخیص زودتر بیماری، انتظار می‌رود که بقای بیماران

نیز افزایش یابد که این امر باعث افزایش مدت زمان درگیری بیمار با سرطان می‌شود و در نتیجه، کیفیت زندگی بیمار اهمیت بیشتری می‌یابد (۲۰-۲۱).

با توجه به این که ابزاری اختصاصی جهت بررسی کیفیت زندگی بیماران CRC در جامعه‌ی فارسی زبان وجود نداشت، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، اعتبارسازی زبان‌شناختی پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و تعیین اعتبار و پایایی آن در جامعه‌ی ایرانی فارسی زبان بود. در مطالعه‌ی حاضر، سطح همکاری بیماران به طور کلی مناسب بود و درصد داده‌های ناقص، غیر از سؤالات مربوط به علایم و عملکرد جنسی، در اکثر سؤالات محدود بود که نشان دهنده‌ی پذیرش و فهم به نسبت مناسب پرسش‌نامه توسط بیماران است. تعداد زیاد گزینه‌های دارای Floor effect و عدم وجود گزینه‌های دارای Ceiling effect در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند ناشی از خصوصیات نمونه‌ی مورد مطالعه باشد و برای بررسی بهتر به حجم نمونه‌ی بیشتری از بیماران در مراحل مختلف بیماری نیاز است.

Cronbach's alpha کلی پرسش‌نامه (۰/۸) و همچنین شاخص‌های آن (۰/۶ تا ۰/۹) نشان دهنده‌ی ثبات درونی (پایایی) مناسب پرسش‌نامه است. همچنین، عدم تغییر Cronbach's alpha با حذف هر یک از سؤالات، نشان می‌دهد که سؤالات با کل پرسش‌نامه همخوانی دارند. در خصوص اعتبار پرسش‌نامه، آنالیزها نشان داد که موارد شاخص‌های چند موردی به خوبی با شاخص مربوط به خود همگرایی دارند و نیز عدم رابطه‌ی قوی با سایر شاخص‌ها، نشان از اعتبار افتراقی مناسب موارد دارد که مشابه با نتایج مطالعه‌ی EORTC بود (۱۰). در عین حال، این همخوانی و همگرایی تنها خصوصیت

یک مورد برای قرار گرفتن در یک پرسش‌نامه نیست. در مطالعه‌ی حاضر، فقط عملکرد و علایم جنسی با سن مرتبط بودند که مشابه با نتایج برخی مطالعات دیگر بود (۲۲-۲۳). اگرچه در مطالعه‌ی Arraras و همکاران در اسپانیا اختلال چشایی نیز با سن رابطه داشت (۲۳) و در مطالعه‌ی Peng و همکاران در چین، سن با تصور ذهنی از بدن، احساس خجالت نسبت به تواتر دفع و سوزش ادرار نیز رابطه داشت (۲۲). همچنین، سطح سواد با شاخص مشکل در مراقبت از استوما در مطالعه‌ی حاضر رابطه‌ی قوی و قابل انتظار داشت؛ در حالی که در سایر مطالعات این رابطه گزارش نشده است (۲۲-۲۳).

رابطه‌ی شاخص توده‌ی بدنی با نگرانی نسبت به وزن نیز قابل انتظار بود. اگر چه در مطالعات قبلی به این نکته اشاره‌ای نشده است.

در مطالعه‌ی حاضر، بین بسیاری از شاخص‌های دارای مفاهیم مشترک یا دارای ارتباط اثبات شده، از دو پرسش‌نامه‌ی QLQ-CR۲۹ و QLQ-C۳۰ رابطه‌ی قوی وجود داشت و نیز بین شاخص‌های دارای مفاهیم جداگانه از این دو پرسش‌نامه، رابطه‌ی وجود نداشت یا رابطه ضعیف بود که مؤید اعتبار همگرا و واگرایی به نسبت مناسب ضمیمه‌ی QLQ-C۲۹ می‌باشد. با این وجود، نزدیک به نیمی از شاخص‌های ضمیمه‌ی QLQ-CR۲۹ رابطه‌ی قابل توجهی با شاخص‌های عملکردی پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ و همچنین با ابعاد پرسش‌نامه‌ی MDASI نداشتند. فقط بخشی از موارد مربوط به این شاخص‌ها دارای Floor effect بودند و نمی‌توان این عدم رابطه را به طور کامل به عدم وجود علایم مربوط در بیشتر بیماران یا به کیفیت ترجمه نسبت داد.

۰/۸۴ متغیر بود که مقایسه‌ی آن با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌تواند نشان دهنده‌ی پایایی مناسب نسخه‌ی فارسی پرسش‌نامه باشد، گرچه باید به همگونی زیاد بیماران در مطالعه‌ی حاضر و ناهمگونی بیماران در مطالعه‌ی اصلی دقت کرد. در مطالعه‌ی EORTC همچنین، ضریب همبستگی بین تمام شاخص‌های ضمیمه‌ی QLQ-C۲۹ و QLQ-C۳۰ کمتر از ۰/۴ بود و محققین این گونه نتیجه گرفتند که ضمیمه، مفاهیمی مجزا از پرسش‌نامه‌ی مرکزی را اندازه‌گیری می‌کند.

در مطالعه‌ی حاضر، گرچه در برخی موارد ضریب همبستگی بیش از ۰/۵ بود، اما با وجود ارتباط شاخص‌ها، به طور مشخص مفاهیمی جداگانه را اندازه‌گیری می‌کردند، مانند رابطه‌ی اضطراب و عملکرد فیزیکی. این تفاوت نیز می‌تواند متأثر از همگونی بیماران در مطالعه‌ی حاضر باشد. در مطالعه‌ی EORTC، همچنین برای بررسی اعتبار گروه‌های شناخته شده‌ی (Known-groups validity) بیماران با و بدون استوما و بیماران با و بدون سابقه‌ی رادیوتراپی-کموتراپی به طور جداگانه با هم مقایسه شدند که در تعدادی از شاخص‌ها مانند تکرر ادرار، تصور ذهنی از بدن، بی‌اختیاری ادرار، بی‌اختیاری مدفوع، زخم پوستی، درد شکم، خشکی دهان، اختلال چشایی و ریزش مو بین گروه‌های مختلف تفاوت وجود داشت و مؤید اعتبار گروه‌های شناخته شده در پرسش‌نامه‌ی اصلی می‌باشد (۱۰).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Arraras و همکاران در اسپانیا انجام شد (۲۳)، میزان داده‌ی ناقص ۳ درصد و بیشتر مربوط به موارد علائم و عملکرد جنسی بود. مشابه با مطالعه‌ی حاضر، در این مطالعه ۱۴ شاخص دارای Floor effect و نیز ۴ شاخص دارای

این در حالی است که اکثر شاخص‌های عملکردی و علامتی پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ با ابعاد MDASI رابطه‌ای قوی داشتند. اگر چه این عدم رابطه می‌تواند مؤید محتوای به طور کامل متفاوت شاخص‌های دو پرسش‌نامه باشد، این انتظار وجود داشت که بسیاری از علائم بر عملکردهای فیزیکی، هیجانی و اجتماعی بیمار اثر بگذارد. با توجه به این که طبق توصیه‌ی کار گروه کیفیت زندگی (EORTC)، پرسش‌نامه‌ی QLQ-C۳۰ نقشی کلیدی در سنجش کیفیت زندگی بیماران سرطان و ضمیمه‌ها نقشی فرعی دارند، این امکان وجود دارد که برای ایجاد ضمیمه‌ای کوتاه‌تر، بتوان بخشی از شاخص‌های ضمیمه‌ی QLQ-C۲۹ را که تأثیر قابل توجهی بر کیفیت زندگی و عملکرد بیمار نمی‌گذارند، حذف نمود. در عین حال، این مطالعه بدین منظور طراحی نشده بود و مطالعات با حجم نمونه‌ی کافی در بیماران در مراحل مختلف بیماری مورد نیاز است.

طبق پایگاه داده‌ی EORTC، ضمیمه‌ی QLQ-۲۹ CR تا کنون به ۱۸ زبان مختلف ترجمه شده است. در عین حال، فقط تعداد محدودی گزارش در مورد خصوصیات سایکومتریک ترجمه‌های انجام شده موجود است. در مطالعه‌ی بین‌المللی EORTC با شرکت بیماران از ۷ کشور (۱۰)، ۲۸ درصد بیماران حین تکمیل پرسش‌نامه نیاز به راهنمایی داشتند و ۴ درصد بیماران اعتقاد داشتند که سؤالات علائم و عملکرد جنسی، نامربوط است.

میزان داده‌ی ناقص در این مطالعه، ۲/۳ درصد بود و اغلب مربوط به موارد علائم عملکرد جنسی بود که از این نظر مطالعه‌ی حاضر مشابه با مطالعه‌ی اصلی بود. Cronbach's alpha در این مطالعه از ۰/۵۴ تا

QLQ-CR29 در سؤالات مربوط به علائم جنسی، گزینه‌ای مبنی بر عدم رابطه‌ی جنسی وجود ندارد و در نتیجه، بیمارانی که رابطه‌ی جنسی نداشته‌اند، به این سؤالات پاسخ نمی‌دهند. به نظر می‌رسد وجود سؤالات گزینه‌ای که علائم جنسی را می‌پرسند، لازم است. باید به این نکته توجه داشت که سؤالات مربوط به عملکرد جنسی در ضمیمه‌ی QLQ-CR29 محدود است و طبق پیشنهاد کارگروه EORTC نیاز است تا یک بخش به طور اختصاصی برای سنجش عملکرد جنسی بیماران طراحی شود (۱۰).

مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز بود. با توجه به این که نمونه‌گیری در مطالعه‌ی حاضر فقط از سه کلینیک مشابه رادیوتراپی-انکولوژی انجام شد و حجم نمونه نیز محدود بود، بیماران در مطالعه‌ی حاضر، بسیار همگون بودند که موجب Floor effect بالا و نیز عدم امکان مقایسه‌ی گروه‌های مختلف با هم شد و نیز به علت عدم جمع‌آوری داده‌های دقیق در ارتباط با بیماری‌های همراه و زمان ابتلا به بیماری به دست نیامده است.

### نتیجه‌گیری

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، خصوصیات سایکومتریک نسخه‌ی فارسی ضمیمه‌ی EORTC QLQ-CR29 در جامعه‌ی ایرانی قابل قبول است و این پرسش‌نامه می‌تواند در مطالعات آینده جهت بررسی دقیق‌تر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CRC مورد استفاده قرار گیرد. انجام مطالعات وسیع‌تر در بیماران با درجات مختلف بیماری، در شهرهای مختلف و نیز بررسی رابطه‌ی عوامل مختلف جسمی، هیجانی و نیز اقتصادی-اجتماعی با کیفیت زندگی جهت

Ceiling effect بودند. Cronbach's alpha در این مطالعه، بین ۰/۲۷ تا ۰/۷۰ متغیر بود. همچنین اعتبار گروه‌های شناخته شده مورد بررسی قرار گرفت. گرچه نتایج آن با مطالعه‌ی اصلی متفاوت بود و فقط در تعداد کمی از شاخص‌ها، بیماران با و بدون استوما و بیماران با و بدون سابقه‌ی کموتراپی با هم متفاوت بودند که این تفاوت را می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در گروه‌های مختلف و نیز همگونی نمونه‌ی مورد این مطالعه نسبت داد (۲۳).

در مطالعه‌ی انجام شده بر نسخه‌ی چینی پرسش‌نامه، Peng و همکاران گرچه گزارشی از خصوصیات سایکومتریک پرسش‌نامه ارایه نداده‌اند، بررسی اعتبار گروه‌های شناخته شده در این مطالعه نشان داد که بین بیماران با و بدون استوما در شاخص‌های علائم دفع، احساس خجالت نسبت به دفع و تصور ذهنی از بدن تفاوت وجود دارد. همچنین، این مطالعه نشان داد که بی‌اختیاری مدفوع و اسهال در بیماران دریافت‌کننده رادیوتراپی بیشتر است (۲۲). متأسفانه در مطالعه‌ی حاضر با توجه به محدودیت حجم نمونه و تعداد کم بیماران در گروه‌های مختلف، امکان بررسی دقیق اعتبار گروه‌های شناخته شده وجود نداشت.

همان‌طور که ذکر شد، بیماران در پاسخ به سؤالات مربوط به علائم و عملکرد جنسی به طور تقریبی در تمام مطالعات مشابه انجام شده دچار مشکل هستند (۲۴-۲۳، ۱۰). مسایل جنسی بسیار شخصی است و به خصوص در کشور ما عوامل فرهنگی و اجتماعی به میزان زیادی بر نحوه‌ی سؤالات و پاسخ به آن‌ها مؤثر هستند. تعداد زیادی از بیماران به این سؤالات پاسخ نمی‌دهند و بسیاری نیز عدم رابطه‌ی جنسی را مساوی با عدم تمایل گزارش می‌دهند. همچنین، در ضمیمه‌ی

پزشکی اصفهان انجام شد. از کارکنان بخش شیمی درمانی - رادیوتراپی بیمارستان میلاد اصفهان و بیمارستان امید به خاطر همکاری در اجرای طرح سپاسگزاری می‌شود.

برنامه‌ریزی برای راهکارهای مناسب ارتقای کیفیت زندگی در این بیماران در ایران توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با حمایت مالی دانشگاه علوم

### References

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4): 225-49.
- Hosseini SV, Izadpanah A, Yarmohammadi H. Epidemiological changes in colorectal cancer in Shiraz, Iran: 1980-2000. *ANZ J Surg* 2004; 74(7): 547-9.
- Yazdizadeh B, Jarrahi AM, Mortazavi H, Mohagheghi MA, Tahmasebi S, Nahvijo A. Time trends in the occurrence of major GI cancers in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6(2): 130-4.
- Moy B, Farraye FA, Jacobson BC. Surveillance after colorectal cancer resection. *UpToDate* 2009 [Online]. 2014 Apr. [cited 2014 Feb 26]; Available from: URL:<http://www.uptodate.com/contents/surveillance-after-colorectal-cancer-resection>.
- What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. *World Health Forum* 1996; 17(4): 354-6.
- Trask PC1, Hsu MA, McQuellon R. Other paradigms: health-related quality of life as a measure in cancer treatment: its importance and relevance. *Cancer J* 2009; 15(5): 435-40.
- Montazeri A, Goshtasebi A, Vahdaninia M, Gandek B. The Short Form Health Survey (SF-36): translation and validation study of the Iranian version. *Qual Life Res* 2005; 14(3): 875-82.
- Fayers PM, Machin D. Quality of life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2007.
- Sprangers MA, te VA, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38). European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1999; 35(2): 238-47.
- Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45(17): 3017-26.
- Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC quality of life group translation procedure. 3<sup>rd</sup> ed. Brussels, Belgium: European Organisation for Research and Treatment (EORTC); 2009.
- Safae A, Moghim DB. Validation study of a quality of life (QOL) questionnaire for use in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8(4): 543-6.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89(7): 1634-46.
- Goli F, Scheidt CE, Gholamrezaei A, Farzanegan M. The role of locus of control and attributional style in coping strategies and quality of life among Iranian breast cancer and colorectal cancer patients: a pilot study. *Int J Body Mind Culture* 2014; 1(1): 65-72.
- Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2): 94-104.
- Foroutan M, Rahimi N, Tabatabaeifar M, Darvishi M, Hashemi M, Hossein-Panah F, et al. Clinical features of colorectal cancer in Iran: a 15-year review. *J Dig Dis* 2008; 9(4): 225-7.
- Pahlavan PS, Jensen K. A short impact of epidemiological features of colorectal cancer in Iran. *Tumori* 2005; 91(4): 291-4.
- Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraei M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Cancer Lett* 2006; 240(1): 143-7.
- Azadeh S, Moghimi-Dehkordi B, Fatem SR, Pourhoseingholi MA, Ghiasi S, Zali MR. Colorectal cancer in Iran: an epidemiological

- study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9(1): 123-6.
20. Allameh Z, Davari M, Emami MH. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening methods in Iran. *Arch Iran Med* 2011; 14(2): 110-4.
21. Fatemi SR, Shivarani S, Malek FN, Vahedi M, Maserat E, Iranpour Y, et al. Colonoscopy screening results in at risk Iranian population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(6): 1801-4.
22. Peng J, Shi D, Goodman KA, Goldstein D, Xiao C, Guan Z, et al. Early results of quality of life for curatively treated rectal cancers in Chinese patients with EORTC QLQ-CR29. *Radiat Oncol* 2011; 6: 93.
23. Arraras JI, Suarez J, Arias dl, V, Vera R, Asin G, Arrazubi V, et al. The EORTC Quality of Life questionnaire for patients with colorectal cancer: EORTC QLQ-CR29 validation study for Spanish patients. *Clin Transl Oncol* 2011; 13(1): 50-6.
24. Thaysen HV, Jess P, Laurberg S, Groenvold M. Validation of the Danish version of the disease specific instrument EORTC QLQ-CR38 to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10: 150.



## Evaluating the Validity and Reliability of Persian Version of The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Colorectal Cancer (EORTC QLQ-CR29)

Neda Khazaeli MD<sup>1</sup>, Parastoo Golshiri MD<sup>2</sup>, Ziba Farajzadegan MD<sup>3</sup>, Simin Hemati MD<sup>4</sup>, Alireza Amouheidari MD<sup>5</sup>, Mohammad Reza Hakimian MD<sup>6</sup>, Mohammad Hassan Emami MD<sup>7</sup>, Ali Gholamrezaei MD<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Colorectal Cancer (EORTC QLQ-CR29) is developed to specifically evaluate the quality of life in patients with colorectal cancer. In this study, we aimed to validate the QLQ-CR29 in Iranian patients with Persian language linguistically and to determine its psychometric properties.

**Methods:** This was a linguistic validation study. The QLQ-CR29 was translated by standard forward-backward translation method. After a pilot study with 15 patients, 100 patients with colorectal cancer completed the QLQ-CR29 along with the EORTC QLQ-C30 and the MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) and the psychometric properties of the QLQ-CR29 were evaluated.

**Findings:** A hundred of patients with colorectal cancer participated in the main study with the mean age of  $60.4 \pm 13.4$  year; 64% were men. Cronbach's alpha was 0.89 for the whole QLQ-CR29 and ranged from 0.65 to 0.98 for the subscales. In all the multi-item subscales, the correlation of the item with its corresponding subscale was above 0.4 ( $r = 0.7$  to  $0.9$ ). There was a moderate to strong significant correlation between the functional subscales of the QLQ-CR29 and the QLQ-C30 subscales ( $r = 0.3$  to  $0.6$ ). In addition, most of the QLQ-CR29 subscales were correlated with MDASI severity and interference subscales ( $r = 0.2$  to  $0.5$ ).

**Conclusion:** According to these results, the psychometric properties of the Persian version of the EORTC QLQ-CR29 are acceptable in Iranian society. This questionnaire can be applied for more precise evaluation of quality of life in patients with colorectal cancer in the future studies.

**Keywords:** Colorectal cancer, Quality of life, Validity, Reliability, Linguistic validation

**Citation:** Khazaeli N, Golshiri P, Farajzadegan Z, Hemati S, Amouheidari A, Hakimian MR, et al. **Evaluating the Validity and Reliability of Persian Version of The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Colorectal Cancer (EORTC QLQ-CR29).** J Isfahan Med Sch 2014; 32(276): 228-42

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis No. 391344 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Researcher, Medical Students' Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Community and Preventive Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Community and Preventive Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Radiotherapy-Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Isfahan Milad Hospital, Isfahan, Iran

6- Poursina Hakim Research Institution, Isfahan, Iran

7- Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Ali Gholamrezaei PhD, Email: ali.gholamrezaei@med.mui.ac.ir

## نقش اسیدهای چرب امگا ۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی

حمید ذوالفقاری<sup>۱</sup>، دکتر کورش جعفریان<sup>۲</sup>، دکتر بیژن ایرج<sup>۳</sup>، دکتر غلامرضا عسکری<sup>۴</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** ۳۵-۱۰ درصد از جمعیت بزرگسالان سراسر جهان به بیماری کبد چرب غیر الکلی مبتلا می‌باشند. تا کنون هیچ درمان قطعی برای این بیماری پیشنهاد نشده است. اسیدهای چرب امگا ۳ در اثرات مفیدی در درمان هایپرلیپیدمی و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشند و به تازگی برای درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی استفاده می‌شوند. هدف از این مطالعه، مرور مطالعاتی بود که نقش اسیدهای چرب امگا ۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی را بررسی کرده بودند.

**روش‌ها:** ابتدا از پایگاه‌های PubMed و ISI مقالاتی که در متن خود دارای کلمات NASH (Non-alcoholic fatty liver disease)، NAFLD (Nonalcoholic steatohepatitis)، EPA (Eicosapentaenoic acid)، Fish oil و Omega ۳ بودند، جستجو شدند. سپس مقالات به سه دسته مطالعات حیوانی، مطالعات مقطعی و مطالعات مورد-شاهدی و کارآزمایی بالینی تقسیم‌بندی شدند که در مجموع، ۲۱ مقاله مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعات مقطعی و مورد-شاهدی همسو نبود، اما نتایج مطالعات قوی‌تر نشان می‌داد که دریافت ناکافی از منابع غذایی امگا ۳ با بروز بیماری کبد چرب در ارتباط می‌باشد. بیشتر مداخلات انجام شده در مطالعات حیوانی و انسانی، تأثیر مثبتی از مصرف مکمل امگا ۳ در کاهش تری‌گلیسیرید و چربی کبدی در مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی گزارش کرده‌اند.

**نتیجه‌گیری:** کاهش دریافت امگا ۳ از منابع غذایی به دلیل عادات غذایی نادرست، می‌تواند یکی از دلایل چند عاملی بودن بیماری کبد چرب باشد. همچنین، مصرف مکمل آن می‌تواند در کنار اصلاح الگوی غذایی و سبک زندگی برای این بیماران مفید باشد.

**واژگان کلیدی:** کبد چرب غیر الکلی، استئاتوزیس، امگا ۳، دوکوزاهگزانوئیک اسید، ایکوزاپنتانوئیک اسید

**ارجاع:** ذوالفقاری حمید، جعفریان کورش، ایرج بیژن، عسکری غلامرضا. نقش اسیدهای چرب امگا ۳ در پیشگیری و درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۶): ۲۴۳-۲۵۵

## مقدمه

کبد چرب غیر الکلی شامل استئاتوزیس (نوع ۱)، استئاتوزیس و التهاب (نوع ۲)، استئاتوزیس و صدمه دیدن سلول‌های کبدی (نوع ۳) و استئاتوزیس و فیروزه شدن سینوزوئیدها (نوع ۴) می‌باشد (۱). اگر

کبد چرب غیر الکلی تجمع پاتولوژیکی چربی (به طور عمده تری‌گلیسیرید) در کبد است که در آن هیچ گونه بیماری کبدی وجود ندارد. مراحل گسترش بیماری

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده علوم تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده علوم تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اثرات لیپو آپوپتوزی تجمع بیش از حد لیپیدها در بافت‌های غیر چربی ثابت شد (۸)؛ به طوری که در سایر مطالعات مشخص گردید این فرایند منجر به اختلال عملکردی این سلول‌ها و در نهایت بروز مرگ سلولی می‌شود. بر این اساس، افزایش تجمع و گردش اسیدهای چرب اشباع در کبد، می‌تواند منجر به پیشرفت تخریب کبدی از طریق فعال کردن فرایند آپوپتوز شود (۹-۱۰).

به علاوه این اسیدهای چرب آزاد در بدن در معرض استرس اکسیداتیو قرار دارند و با افزایش اکسیداسیون، سبب تخریب میتوکندری‌ها و افزایش سطوح ترکیبات فعال اکسیژن (ROS) یا Reactive oxygen species می‌شوند که به خودی خود می‌تواند یک عامل قوی در بروز و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی باشد (۱۱).

از این رو، اقدامات درمانی برای جلوگیری از پیشرفت کبد چرب غیر الکلی علاوه بر رژیم‌های کاهش وزن به اصلاح پروفایل لیپیدی و کاهش ترکیبات اکسیدانی و التهابی بدن بیمار نیز می‌پردازد (۱۲).

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژی، رابطه‌ای معکوس بین دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ و بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات متابولیکی و بیماری کبد چرب غیر الکلی یافت شد (۱۳).

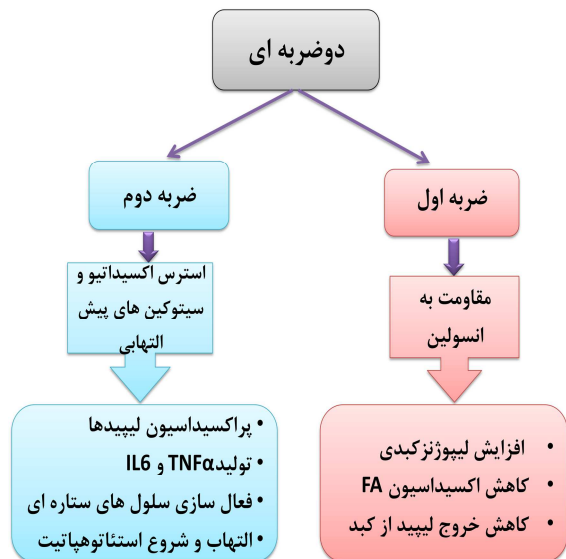
این مقاله‌ی مروری به بررسی مطالعات انجام شده پیرامون مکانیسم و اثرات درمانی دریافت اسیدهای چرب امگا ۳ در جلوگیری از بروز و یا درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی پرداخته شد. برای این که یافته‌های مطالعاتی پیرامون این فرضیه که دریافت غذایی امگا ۳ از طریق رژیم غذایی یا مکمل‌های غذایی می‌تواند نتایج درمانی بر این بیماران داشته

چه مکانیسم اصلی که منجر به بروز کبد چرب غیر الکلی می‌شود، همچنان نامشخص است، اما در پاتوژنز این بیماری عواملی همچون اختلال در متابولیسم انرژی، چاقی، سندرم متابولیک، مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمیا نقش دارند؛ به طوری که عوامل تغذیه‌ای، متابولیکی و ژنتیکی همگی می‌توانند در بروز آن مؤثر باشند (۴-۲). مدلی که بتواند پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی را نشان دهد فرضیه‌ی دو ضربه‌ای است که بر اساس آن، این بیماری بر اثر بروز ضربه‌ی اول همانند ابتلا به مقاومت انسولینی، چاقی و دیس لیپیدمی ایجاد می‌شود و بر اثر ضربه‌های دوم همچون استرس اکسیداتیو، سیتوکین‌های پیش التهابی و توکسین‌های باکتریایی روده‌ای، در نهایت سلول‌های کبدی را به سمت بروز التهاب، فیروز و مرگ سلولی پیش می‌برد (۵) (شکل ۱).

میزان شیوع این بیماری در سراسر جهان ۳۵-۱۰ درصد در بزرگسالان تخمین زده شده است. این بیماری در مردان شایع‌تر از زنان است و در زنان بعد از سنین یائسگی شیوع آن افزایش می‌یابد. مطالعات متعدد نشان داده است که کبد چرب غیر الکلی احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و مرگ و میر ناشی از آن‌ها را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر، پیشرفت بیماری کبد چرب غیر الکلی، مرتبط با افزایش پروفایل لیپیدی آتروژنیک شامل هایپر تری گلیسیریدمیا، افزایش غلظت VLDL (Very low density lipoprotein) و LDL (Low density lipoprotein) و کاهش سطح HDL (High density lipoprotein) پلاسمایی می‌باشد (۶-۷). تأثیر عملکرد لیپیدها بر پیشرفت کبد چرب غیر الکلی زمانی بیشتر مورد توجه قرار گرفت که

غذا (مطالعات مورد-شاهدی) و چه از طریق مکمل (مطالعات حیوانی و کارآزمایی بالینی) به صورت دهانی و شامل بیماران مبتلا به دو مرحله‌ی ابتدایی کبد چرب غیر الکلی یعنی NAFLD و NASH باشد. مطالعات انسانی که در آن نمونه‌ها الکل مصرف می‌کردند، تحت درمان با دارو بودند و یا تغذیه‌ی وریدی می‌شدند، از مطالعه حذف شدند. همچنین مطالعاتی که به زبان غیر انگلیسی چاپ شده بودند و یا به مقاله‌ی کامل دسترسی نبود نیز از مطالعه‌ی مروری حاضر خارج شدند. در پایان، در مجموع ۲۱ مقاله (۸ مطالعه‌ی حیوانی، ۷ مطالعه‌ی مورد-شاهدی و ۶ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

باشد، مطالعات حیوانی و انسانی، بر اساس نوع مطالعه طبقه‌بندی و بررسی شدند.



شکل ۱. فرضیه‌ی دو ضربه‌ای در پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی

### مکانیسم اثر اسیدهای چرب امگا ۳

اسیدهای چرب امگا ۳ دارای اثرات ضد التهابی، ضد آریتمیک، کاهش دهندگی چربی خون و گشاد کنندگی عروق هستند. این اثرات اسیدهای چرب امگا ۳ به طور ثانویه از بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع ۲، فشار خون، هایپرلیپیدمی و افسردگی جلوگیری می‌کند.

همچنین اسیدهای چرب امگا ۳ به همراه دو عامل رونویسی  $PPAR\alpha$  (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha) و  $SREBP-1$  (Sterol regulatory element-binding protein-1) تنظیم کننده‌های کلیدی رونویسی از ژن‌های کبدی هستند؛ به طوری که این تنظیم کننده‌ها می‌توانند اثرات گوناگونی بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها به جا بگذارند (۱۴).

#### ۱) اثر امگا ۳ بر $SREBP$

(Sterol regulatory element-binding protein)

$SREBP$  سه ایزوform دارد که شامل  $1c$ ،  $1a$  و  $2$

### روش‌ها

ابتدا از پایگاه‌های PubMed و ISI مقالاتی که در متن خود دارای کلمات NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease)، NASH، DHA، Steatosis، (Nonalcoholic steatohepatitis)، EPA (Eicosapentaenoic acid)، Fish oil و  $\Omega 3$  بودند، جستجو شدند. جستجو به صورت سیستماتیک در جهت شناسایی و ارزیابی مطالعات انجام شده پیرامون تأثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام شد. نتایج به دست آمده به سه دسته‌ی مطالعات حیوانی، مطالعات مقطعی و مورد-شاهدی و مطالعات کارآزمایی بالینی تقسیم‌بندی شدند. شرایط ورود به مطالعه مروری به شرح زیر بود: مطالعاتی که در آن‌ها دریافت امگا ۳ چه از طریق

جایگزینی چربی رژیم غذایی از منابع MUFA (Monounsaturated fatty acids) و SFA (Saturated fatty acid) با منابع EPA و DHA بر مدل موش صحرایی Fischer ۳۴۴ (این مدل به طور مادرزادی مبتلا به مقاومت انسولینی و لپتینی می باشد) پرداختند. طی این مطالعه که به مدت ۴ هفته انجام شد، ۴۵ درصد از کالری جیره‌ی غذایی گروه شاهد از منابع MUFA و SFA تأمین گردید که در جیره‌ی غذایی گروه مورد، ۱۰ درصد از این میزان با منابع EPA و DHA جایگزین شده بود. در پایان مطالعه، وضعیت استئاتوز کبدی در گروه مورد بهبود یافت و همچنین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، میزان SREBP-1c و Serum FFA (Serum free fatty acid) کاهش و حساسیت انسولینی و PPAR $\alpha$  افزایش یافت (۲۲).

Svegliati-Baroni و همکاران به بررسی نقش PPAR $\alpha$  و تأثیر درمانی مصرف اسید چرب امگا ۳ در آسیب‌های کبدی پرداختند. در این مطالعه، وضعیت آنزیم‌های کبدی و میزان تجمع چربی در کبد نیز مورد بررسی قرار گرفت. موش‌های صحرایی در گروه شاهد برای ۳ ماه تحت جیره‌ی غذایی پر چرب با ۵۸ درصد چربی اغلب از نوع اشباع و موش‌های صحرایی در گروه مورد با جیره‌ی غذایی مشابه با این تفاوت که ۱ درصد از چربی آن با EPA و DHA جایگزین شده بود، قرار گرفتند. در پایان مطالعه، میزان آنزیم کبدی AST (Aspartate aminotransferase) در دو گروه بدون تفاوت باقی ماند؛ اما میزان ALT (Alanine aminotransferase) و تجمع TG (Triglyceride) کبدی در گروه مورد کاهش یافت. همچنین نسبت امگا ۳ به امگا ۶ در سلول‌های کبدی و گلبول‌های قرمز در گروه مورد در مقایسه با گروه

می باشد (۱۵). SREBP-1c بر روی ژن‌های درگیر در سنتز اسیدهای چرب و SREBP-2 بر روی ژن‌های درگیر در سنتز کلسترول اثر می گذارند (۱۶). با افزایش سطح قند و انسولین خون سنتز پیش سازهای pSREBP-1c افزایش می یابد. در ادامه، این پیش سازها به شبکه‌ی آندوپلاسمی و دستگاه گلژی انتقال می یابند و در آن جا به SREBP-1c بالغ تبدیل می شوند و به هسته منتقل می گردند تا به عوامل تنظیم کننده‌ی ژن اتصال یابند (۱۷). در نتیجه‌ی این تغییرات، فرایندهای گلیکولیز و لیپوژنز افزایش می یابد (۱۸).

در مطالعات انسانی و حیوانی مشاهده شد که اسیدهای چرب امگا ۳ میزان SREBP-1c را کاهش می دهد و از این رو، سبب کاهش اثرات تحریک کننده‌ی انسولین و همچنین سنتز اسیدهای چرب می شود (۱۹).

## ۲) اثر امگا ۳ بر PPAR $\alpha$ ( Peroxisome proliferator activated receptor alpha)

با فعال شدن PPAR $\alpha$ ، چندین ژن که با متابولیسم اسیدهای چرب و لیپیدها مرتبط هستند، فعال می شوند. از این رو، اکسیداسیون اسیدهای چرب افزایش می یابد. این امر سبب کاهش لیپیدهای پلاسما و افزایش بتا اکسیداسیون در میتوکندری می شود (۲۰). مطالعات مختلف نشان داده است امگا ۳ اثرات تحریکی بر PPAR $\alpha$  دارد و از این طریق می تواند سبب افزایش اکسیداسیون لیپیدها گردد (۲۱).

### بررسی مطالعات انجام شده

#### ۱. مطالعات حیوانی

##### ۱-۱. مطالعات انجام شده بر Rat

Levy و همکاران مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر

چرب امگا ۳ بر مدل C57BL/6J +/+ Lep ob + /+ (SREBP-1 در آن سرکوب شده است) که مبتلا به کبد چرب می‌باشد، پرداختند. در این مطالعه، به گروه شاهد جیره‌ی غذایی با ۲۵ درصد کالری از چربی MUFA و به گروه مورد جیره‌ی غذایی که دارای ۲۵ درصد کالری از MUFA و ۵ درصد کالری از EPA داده شد. یافته‌های مطالعه نشان داد که میزان تجمع TG در کبد و غلظت خونی آنزیم ALT در گروه مورد کاهش معنی‌داری داشت. همچنین میزان SREBP-1c و سطح پلاسمایی انسولین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش یافته بود (۲۶).

El-Badry و همکاران به مدت ۱۲ ماه به بررسی تأثیرات پیشگیری کننده‌ی مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ از ریپرفیوژن و آسیب‌های کبدی در مدل C57BL/6J ob/ob مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداختند. آن‌ها به گروه شاهد جیره‌ی غذایی Chow و به گروه مورد، جیره‌ی غذایی Chow با جایگزینی روغن ماهی Tuna با منبع چربی به عنوان ۳۰ درصد از کالری آن دادند. یافته‌های مطالعه هیچ تأثیری در بهبود وضعیت حساسیت انسولینی و آنزیم‌های کبدی در گروه مورد نشان نداد. در این مطالعه، وضعیت TG ذخیره‌ای کبدی گزارش نشد (۲۷).

Martin و همکاران در یک مطالعه‌ی حیوانی به بررسی تأثیرات نوترژنومیک امگا ۳ بر مدل C57BL/6J -/- PPAR $\alpha$  پرداختند. در این مطالعه، از یک رژیم استاندارد استفاده شد؛ به طوری که به گروه شاهد جیره‌ی غذایی با ۵ درصد کالری از منابع چربی به میزان مساوی و به گروه مورد جایگزینی دو سوم از ۵ درصد کالری چربی رژیمی با امگا ۳ داده شد. یافته‌های مطالعه مشخص کرد که مصرف امگا ۳

شاهد افزایش یافت. در نهایت، مشاهده شد که میزان PPAR $\alpha$  و TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد به ترتیب افزایش و کاهش یافت (۲۳).

Buettner و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی تأثیرات متابولیکی و ملکولی انواع مختلف چربی‌ها در نمونه‌ی موش صحرایی Wistar با یک جیره‌ی غذایی پرچرب پرداختند. در این مطالعه به گروه شاهد جیره‌ی غذایی با ۴۲ درصد کالری از MUFA و SFA و به گروه مورد، جیره‌ی غذایی با ۴۲ درصد از کالری از روغن ماهی به عنوان کل چربی دریافتی به مدت ۱۲ ماه داده شد. پس از این مدت، هیچ تفاوت معنی‌داری در میزان TG کبدی و آنزیم‌های ALT و AST در بین دو گروه دیده نشد؛ اما میزان حساسیت انسولینی و PPAR $\alpha$  در گروه مورد افزایش یافت (۲۴).

Shirouchi و همکاران مطالعه‌ای را بر گونه‌ی OLETF از موش صحرایی انجام دادند که به صورت ژنتیکی فاقد رسپتور CCK (Content construction kit) می‌باشد و نسبت به سایر گونه‌ها بسیار هاپیر فاژیک است. در این مطالعه، تأثیر مصرف امگا ۳ بر بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله کبد چرب مورد بررسی قرار گرفت؛ به طوری که به گروه شاهد جیره‌ی غذایی Chow غنی شده با ۳ درصد پودر زرده‌ی تخم مرغ و به گروه مورد جیره‌ی غذایی Chow غنی شده با ۳ درصد پودر سالمون داده شد. یافته‌های مطالعه هیچ تفاوتی در میزان TG کبدی در دو گروه نشان نداد؛ اما در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، میزان آدیپونکتین و SREBP-1c به ترتیب افزایش و کاهش یافت (۲۵).

## ۱-۲. مطالعات انجام شده بر Mouse

Sekiya و همکاران به بررسی تأثیر مصرف اسیدهای

می‌تواند سبب کاهش TG کبدی و SREBP-1c و افزایش PPAR $\alpha$  گردد (۲۸).

Gonzalez-Periz و همکاران مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر درمانی مصرف امگا ۳ بر بهبود کبد چرب و ارتقای حساسیت انسولینی در مدل ob/ob B6.V-Lepob/J (که به صورت مادرزادی فاقد لپتین هستند و هایپرفازیک می‌باشند) انجام دادند. به مدت ۵ هفته به گروه شاهد جیره‌ی غذایی Chow و به گروه مورد همین جیره‌ی غذایی با جایگزینی ۱ درصد از ۸ درصد کالری حاصل از چربی رژیم با EPA و DHA داده شد. در پایان مطالعه، در گروه مورد نسبت به گروه شاهد میزان TG کبدی کاهش و میزان PPAR $\alpha$  افزایش یافت. این در حالی بود که هیچ تغییری در ALT و TG سرمی در بین دو گروه مشاهده نشد (۲۹).

## ۲. مطالعات مقطعی و مورد-شاهدی

در مجموع، می‌توان گفت که به طور تقریبی در همه‌ی مطالعات حیوانی نشان داده شد که استئاتوز و محتوای تری گلیسیرید هپاتوسیت‌ها در مواردی که مصرف اسیدهای چرب امگا ۳ یا روغن ماهی جایگزین سایر درشت مغذی‌ها شده بود، کاهش یافته بود.

در اکثر مطالعات نشان داده شد که فعالیت عامل رونویسی PPAR $\alpha$  در گروه دریافت کننده‌ی EPA و DHA بیشتر از گروه شاهد بوده است که سبب افزایش پروتئین‌ها و آنزیم‌های اکسیداز اسیدهای چرب می‌شود. از طرف دیگر، مشاهده شد که اسیدهای چرب امگا ۳ سبب کاهش فعالیت SREBP-1c می‌شود و در نهایت باعث کاهش بیان آنزیم‌های لیپوزنیک می‌گردد.

یافته‌های حاصل از برخی از این مطالعات نتایج گوناگونی از تأثیر امگا ۳ در حساسیت انسولینی و

Capristo و همکاران در ایتالیا مطالعه‌ای با هدف بررسی تغییرات متابولیسمی، ترکیب بدن و انرژی دریافتی در بیماران مبتلا به کبد چرب انجام دادند. در این مطالعه، ۲۰ مرد مبتلا به NAFLD و ۱۴ مرد مبتلا به HCV (Hepatitis C virus) به عنوان گروه مورد و ۲۰ مرد سالم در گروه شاهد انتخاب شدند. ترکیب بدن از طریق روش Resting metabolic rate, Dual-energy X-ray از طریق کالریمتری غیر مستقیم اندازه‌گیری شد و ثبت غذایی ۷ روزه از آن‌ها دریافت شد. در پایان مطالعه، وزن و درصد چربی بدن افراد مبتلا به NAFLD بیشتر از دو گروه دیگر بود. مبتلایان به NAFLD دارای Resting metabolic rate پایین‌تری نسبت به گروه‌های دیگر بودند. همچنین مشخص گردید که مبتلایان به NAFLD نسبت به افراد سالم انرژی بیشتر، چربی اشباع بیشتر و چربی غیر اشباع کمتری مصرف می‌کنند (۳۰).

در اکثر مطالعات نشان داده شد که فعالیت عامل رونویسی PPAR $\alpha$  در گروه دریافت کننده‌ی EPA و DHA بیشتر از گروه شاهد بوده است که سبب افزایش پروتئین‌ها و آنزیم‌های اکسیداز اسیدهای چرب می‌شود. از طرف دیگر، مشاهده شد که اسیدهای چرب امگا ۳ سبب کاهش فعالیت SREBP-1c می‌شود و در نهایت باعث کاهش بیان آنزیم‌های لیپوزنیک می‌گردد.

یافته‌های حاصل از برخی از این مطالعات نتایج گوناگونی از تأثیر امگا ۳ در حساسیت انسولینی و

Cortez-Pinto و همکاران به بررسی تفاوت‌های الگوی غذایی بیماران مبتلا به NASH با سایر افراد سالم همان جامعه پرداختند. برای این کار از طریق آزمایش بیوپسی ۵۶ بیمار مبتلا به NASH تشخیص داده و وارد مطالعه شدند. همچنین با استفاده از یک مطالعه‌ی هم‌گروهی، ۸۵۶ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب گردیدند. اطلاعات تن سنجی و بیوشیمیایی از بیماران جمع‌آوری شد و الگوی غذایی آن‌ها از طریق فرم FFQ (Food frequency questionnaire) سنجیده شد.

سالم در اسرائیل انجام دادند. برای تشخیص از آن‌ها آزمایش اولتراسونوگرافی و آزمایش بیوشیمیایی گرفته شد و برای بررسی رژیم غذایی از پرسش‌نامه‌ی بسامد غذایی استفاده گردید. در پایان، یافته‌ها حاکی از آن بود که مبتلایان به NAFLD تقریباً ۲ برابر افراد سالم از نوشیدنی‌های شیرین استفاده می‌کنند. همچنین مشخص شد که مبتلایان به NAFLD ۲۷ درصد بیشتر از افراد سالم گوشت قرمز مصرف می‌کنند. اما این بیماران میزان کمتری از منابع غذایی دریایی غنی از امگا ۳ مثل ماهی‌های چرب در مقایسه با افراد سالم استفاده می‌کنند (۳۳).

در امریکا، Kim و همکاران به بررسی الگوهای غذایی در مبتلایان به بیماری‌های کبدی NAFLD، HCV و HBV (Hepatitis B virus) پرداختند. دریافت‌های غذایی به صورت هفتگی از ۲۳۳ فرد مورد مطالعه ثبت گردید و سروینگ‌های غذایی بر اساس هرم غذایی USDA (United States Department of Agriculture) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه، بیماران مبتلا به کبد چرب با بیماران هپاتیتی مورد مقایسه قرار گرفتند. یافته‌ها نشان داد که مبتلایان به کبد چرب و HCV میزان بیشتری از گروه‌های کم ارزش غذایی نسبت به مبتلایان HBV دریافت می‌کنند. از طرف دیگر، مبتلایان به کبد چرب و HCV میزان بیشتری سدیم و گوشت‌های پرچرب نسبت به مبتلایان HBV دریافت می‌کنند. هیچ تفاوت معنی‌داری در دریافت منابع امگا ۳ در بین گروه‌ها دیده نشد (۳۴).

Shi و همکاران در چین مطالعه‌ای مورد-شاهدی با هدف بررسی ارتباط عادات غذایی و سبک زندگی افراد با بیماری کبد چرب در مقایسه با افراد سالم انجام دادند. مطالعه بر روی ۲۰۰ مورد و ۲۰۰ شاهد

یافته‌های مطالعه نشان داد که بیماران در مقایسه با افراد گروه شاهد، میزان کمتری فیبر و کربوهیدرات دریافت کردند. اما از طرف دیگر، میزان بیشتری چربی به خصوص از نوع امگا ۶ نسبت به گروه شاهد مصرف کردند؛ به طوری که نسبت امگا ۶ به امگا ۳ در گروه NASH بسیار بالاتر از گروه شاهد بوده است. در مجموع به نظر می‌رسد نوع دریافتی کربوهیدرات و چربی بسیار مهم‌تر از میزان آن در بروز این بیماری باشد؛ زیرا به عنوان مثال، مصرف بیشتر منابع امگا ۶ از غذا می‌تواند سبب افزایش خواص پیش التهابی در این بیماری گردد (۳۱).

در ژاپن Toshimitsu و همکاران به بررسی عادات و دریافت‌های غذایی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداختند. برای این مطالعه ۲۸ بیمار مبتلا به NASH و ۱۸ بیمار مبتلا به NAFLD که از طریق روش‌های هیستولوژیک و بیوپسی تشخیص داده شدند، انتخاب گردیدند. اطلاعات تغذیه‌ای آن‌ها با جزییات از طریق سؤالات توسط پزشک و متخصص تغذیه جمع‌آوری گردید. یافته‌ها نشان داد بیماران مبتلا به NASH در مقایسه با بیماران مبتلا به NAFLD میزان بیشتری کربوهیدرات به خصوص از نوع ساده دریافت می‌کنند. از طرف دیگر، بیماران مبتلا به NASH در مقایسه با بیماران مبتلا به NAFLD میزان کمتری پروتئین و روی و چربی‌های چند غیر اشباع دریافت می‌کنند. اما بین دریافت منابع چربی‌های چند غیر اشباع در بیماران مبتلا به NAFLD و میانگین دریافت آن در عموم ژاپنی‌ها، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۳۲).

Zelber-Sagi و همکاران مطالعه‌ای مورد-شاهدی بر روی ۱۹۵ بیمار کبد چرب و ۱۸۰ فرد



ناشتا، میزان تری گلیسیرید و نسبت امگا ۳ به امگا ۶ سرم اندازه‌گیری شد. در پایان مطالعه، یافته‌ها نشان داد که در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، نسبت امگا ۳ به امگا ۶ سرم افزایش و میزان تری گلیسیرید سرم و میزان استئاتوزیس کبد کاهش یافت. این در حالی بود که میزان گلوکز خون ناشتا در دو گروه ثابت باقی ماند (۳۶).

Itoh و همکاران در کشور ژاپن به بررسی تأثیر دریافت روزانه ۲ گرم امگا ۳ (EPA) به مدت ۳ ماه در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداختند. این مطالعه بر روی ۵۲ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک دارای کبد چرب انجام شد. یافته‌ها نشان داد که مصرف امگا ۳ در این بیماران می‌تواند باعث افزایش سطح آدیونکتین گردد، اما تأثیری بر آنزیم‌های کبدی ندارد (۳۷).

Spadaro و همکاران در ایتالیا طی مطالعه‌ای بر روی ۴۰ بیمار که برای آن‌ها اولتراسونوگرافی کبدی، آزمایش‌های کبدی و آزمایش مقاومت به انسولین انجام شد، به بررسی مصرف روزانه ۲ گرم امگا ۳ (EPA و DHA) پرداختند. پس از ۶ ماه از شروع مطالعه، آزمایش‌های بالینی نشان داد که میزان TG سرمی، ALT و TNF- $\alpha$  کاهش و میزان حساسیت انسولینی افزایش یافت (۳۸).

در ژاپن، Tanaka و همکاران مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر مصرف مکمل امگا ۳ (EPA) بر روی ۲۳ بیمار با استئاتوزیس کبدی غیر الکلی انجام دادند. آزمایش‌های بیوشیمیایی، آزمایش‌های هیستولوژی و اولتراسونیک برای آن‌ها انجام شد و روزانه ۳ گرم مکمل امگا ۳ به مدت ۱۲ ماه به گروه مورد داده شد. در پایان مطالعه، میزان استئاتوزیس کبدی، کلسترول، اسیدهای چرب آزاد و ALT کاهش یافت و میزان

انجام گردید. برای تشخیص از معیارهای بیوشیمیایی، آنتروپومتریک و سونوگرافی شکمی استفاده شد. پرسش‌نامه‌ی غذایی FFQ برای بررسی گروه‌های غذایی مصرفی دریافت گردید. یافته‌ها نشان داد که دریافت گروه غلات و کربوهیدرات و مصرف ماهی در دو گروه با هم هیچ تفاوت معنی‌داری نداشت. دریافت میوه، سبزیجات و لبنیات در گروه مورد کمتر از گروه شاهد و دریافت گوشت در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بوده است (۳۵).

در مجموع، می‌توان گفت نتایج این مطالعات نشان می‌دهد عادات و رژیم غذایی نامناسب می‌تواند هم با بروز و هم با پیشرفت بیماری کبد چرب در ارتباط باشد. عواملی همچون مصرف زیاد کربوهیدرات‌های دارای گلاسیسمی بالا، نوشیدنی‌های شیرین و چربی‌های حیوانی و مصرف پایین سبزیجات و منابع حاوی چربی‌های غیر اشباع (به خصوص از نوع امگا ۳) و ریز مغذی‌هایی مثل روی و ویتامین E در پاتوفیزیولوژی این بیماری مؤثر است. بدیهی است به دلیل پاتوفیزیولوژی چند علتی که بیماری کبد چرب غیر الکلی دارد، عواملی همچون ژنتیک و سبک زندگی غیر فعال و چاقی نیز می‌تواند در بروز این بیماری نقش ایفا کند.

### ۳. مطالعات کارآزمایی بالینی

Capanni و همکاران در ایتالیا مطالعه‌ای بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام دادند که طی آن، روزانه ۱ گرم اسیدهای چرب امگا ۳ (EPA و DHA) برای ۱۲ ماه به گروه مورد داده شد. در این مطالعه، ۴۲ بیمار به عنوان گروه مورد و ۱۴ بیمار به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. میزان استئاتوزیس کبدی، آزمایش‌های کبدی، گلوکز خون

اسید سرم افزایش و میزان تری گلیسیرید سرم و میزان استئاتوزیس کبد کاهش یافت. نتایج این مطالعه هیچ تفاوتی در میزان ALT و شاخص توده‌ی بدنی و حساسیت به انسولین در دو گروه نشان نداد (۴۱). مطالعات کارآزمایی بالینی در جدول ۱ آمده است.

### بحث

اگر چه بیشتر مطالعات انجام شده تا کنون پیرامون تأثیر ترکیب اسیدهای چرب بر بروز بیماری قلبی و سندرم متابولیک نشان دهنده‌ی کمبود دریافت‌های غذایی امگا ۳ در این بیماران می‌باشد. اما ارتباط بین این ناکفایتی با بروز کبد چرب تا کنون به طور دقیق مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

تنها چند مطالعه‌ی محدود مشاهده‌ای پیرامون بررسی ارتباط میزان دریافت غذایی اسیدهای چرب امگا ۳ و بروز کبد چرب انجام گرفته است که اکثر آن‌ها به دلیل حجم کم نمونه، عدم تمایز بیماران کبدی به مراحل NAFLD و NASH، تفاوت‌های زیاد در

تری گلیسیرید سرم، HDL، میزان قند خون ناشتا، سطح آدیپونکتین و مقاومت به انسولین بدون تغییر باقی ماند (۳۹).

Sofi و همکاران در ایتالیا مطالعه‌ای را بر روی ۱۱ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی انجام دادند که به آن‌ها مصرف روزانه‌ی ۵/۶ میلی‌لیتر روغن زیتون غنی شده با امگا ۳ (DHA و EPA) به مدت ۱۲ ماه دستور داده شد. یافته‌های مطالعه، کاهش میزان تری گلیسیرید سرم و میزان آنزیم‌های کبدی و افزایش آدیپونکتین خون را گزارش کرد (۴۰).

Nobili و همکاران در آمریکا ۶۰ کودک مبتلا به کبد چرب غیر الکلی را به دو گروه تقسیم کردند. به یک گروه ۵۰۰ میلی‌گرم در روز مکمل امگا ۳ (DHA) و به گروه دیگر، دارونما روزانه به مدت ۶ ماه داده شد. آزمایش‌هایی برای اندازه‌گیری حساسیت انسولینی، میزان ALT، تری گلیسیرید و شاخص توده‌ی بدنی انجام شد. در پایان، یافته‌ها نشان داد در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، دوکوزاهگزانوئیک

جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده پیرامون بررسی تأثیر مصرف مکمل امگا ۳ در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

نام محقق	تعداد نمونه	دوز مکمل امگا ۳	تأثیر بر پروفایل لیپیدی و تری گلیسیرید کبدی	تأثیر بر حساسیت انسولینی و قند خون
۱ Capanni و همکاران (۳۶) ایتالیا	۵۶ بیمار بزرگسال مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۱ گرم در روز طی ۱۲ ماه	+	↔
۲ Itoh و همکاران (۳۷) ژاپن	۵۲ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک	۱/۸ گرم روزانه طی ۳ ماه	↔	+
۳ Spadaro و همکاران (۳۸) ایتالیا	۴۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۲ گرم در روز طی ۶ ماه	+	+
۴ Tanaka و همکاران (۳۹) ژاپن	۲۳ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۲/۷ گرم روزانه طی ۱۲ ماه	+	↔
۵ Sofi و همکاران (۴۰) ایتالیا	۱۱ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۶/۵ میلی‌لیتر در روز طی ۱۲ ماه	+	بدون گزارش
۶ Nobili و همکاران (۴۱) آمریکا	۶۰ کودک مبتلا به کبد چرب غیر الکلی	۵۰۰ میلی‌گرم در روز طی ۶ ماه	+	↔

زمینه، برای اثبات درستی این فرضیه نیاز است. همچنین با بررسی مطالعات مختلف به نظر می‌رسد مصرف مکمل امگا ۳ در بیماران NAFLD تأثیری خنثی بر میزان حساسیت انسولینی در این بیماران داشته باشد. این اثر خنثی از طرفی به دلیل افزایش عملکرد عامل رونویسی SREBP-1c است که سبب مقاومت سلول‌های کبدی به تأثیرات لیپوژنیک انسولین می‌شود و از طرف دیگر، به دلیل اثر تحریکی امگا ۳ بر عامل رونویسی PPAR $\gamma$  است که سبب افزایش حساسیت انسولینی محیطی به خصوص در سلول‌های چربی می‌گردد.

در نهایت، به نظر می‌رسد کاهش دریافت امگا ۳ از منابع غذایی به دلیل همراه بودن آن با عادات غذایی نادرست، می‌تواند یکی از دلایل چند عاملی بودن بیماری کبد چرب باشد. همچنین مصرف مکمل آن می‌تواند در کنار اصلاح الگوی غذایی و سبک زندگی برای این بیماران مفید باشد.

طراحی مطالعات و عدم تمایز بین میزان دریافت منبع PUFA (Polyunsaturated fatty acids) از امگا ۳، امگا ۶ و سایر منابع LCFA (Long-chain fatty acids) از هم، اطلاعاتی ناکافی در مورد تأثیر احتمالی دریافت غذایی منابع امگا ۳ در پیشگیری از بروز و پیشرفت بیماری کبد چرب الکلی برای قضاوت ارایه می‌نماید. مطالعات شاهد-موردی حیوانی و انسانی به بررسی تأثیر مصرف مکمل امگا ۳ بر جوانب مختلف بیماری کبد چرب پرداخته است. یافته‌های حاصل از این مطالعات نشان دهنده‌ی عملکرد مثبت امگا ۳ بر کاهش تری‌گلیسیرید کبدی و استئاتوز از طریق تأثیر بر فرایندهای متابولیکی همانند افزایش مصرف لیپدهای ذخیره شده در کبد و کاهش تولید تری‌گلیسیریدهای جدید در کبد می‌باشد.

از طرف دیگر، به نظر می‌رسد مصرف امگا ۳ با کاهش TNF $\alpha$  و ایتروکین‌های التهابی، می‌تواند از پیشرفت بیماری کبد چرب به مراحل شدیدتر جلوگیری کند. اگر چه مطالعات آینده‌نگر در این

## References

1. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8(3): 521-33, viii.
2. Hegazi RA, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Kuller LH, Belle S, Yamamoto M, et al. Relationship of adiposity to subclinical atherosclerosis in obese patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2003; 11(12): 1597-605.
3. Malaguarnera L, Di RM, Zambito AM, dell'Ombra N, Di MR, Malaguarnera M. Potential role of chitotriosidase gene in nonalcoholic fatty liver disease evolution. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(9): 2060-9.
4. Malaguarnera L, Di RM, Zambito AM, dell'Ombra N, Nicoletti F, Malaguarnera M. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; 55(9): 1313-20.
5. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.
6. Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, Malaguarnera M, Li VG, Galvano F. Effect of L-carnitine on the size of low-density lipoprotein particles in type 2 diabetes mellitus patients treated with simvastatin. *Metabolism* 2009; 58(11): 1618-23.
7. Galvano F, Li VG, Malaguarnera M, Avitabile T, Antic T, Vacante M, et al. Effects of simvastatin and carnitine versus simvastatin on lipoprotein(a) and apoprotein(a) in type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(12): 1875-82.
8. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585(2-3): 202-12.
9. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54(12): 3541-6.

10. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(5): 2498-502.
11. de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr* 2002; 21(3): 219-23.
12. Yki-Jarvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: human data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13(6): 709-14.
13. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004; 3(2): 63-5.
14. Shapiro H, Tehilla M, Attal-Singer J, Bruck R, Luzzatti R, Singer P. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2011; 30(1): 6-19.
15. Henkel J, Frede K, Schanze N, Vogel H, Schurmann A, Spruss A, et al. Stimulation of fat accumulation in hepatocytes by PGE(2)-dependent repression of hepatic lipolysis, beta-oxidation and VLDL-synthesis. *Lab Invest* 2012; 92(11): 1597-606.
16. Owen JL, Zhang Y, Bae SH, Farooqi MS, Liang G, Hammer RE, et al. Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(40): 16184-9.
17. Zhang J, Tan Y, Yao F, Zhang Q. Polydatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in rats by inhibiting the expression of TNF-alpha and SREBP-1c. *Mol Med Rep* 2012; 6(4): 815-20.
18. Porter JR, Lee CY, Espenshade PJ, Iglesias PA. Regulation of SREBP during hypoxia requires Oxf1-mediated control of both DNA binding and degradation. *Mol Biol Cell* 2012; 23(18): 3764-74.
19. Akarte AS, Srinivasan BP, Gandhi S. Vildagliptin selectively ameliorates GLP-1, GLUT4, SREBP-1c mRNA levels and stimulates beta-cell proliferation resulting in improved glucose homeostasis in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Diabetes Complications* 2012; 26(4): 266-74.
20. Yahagi N, Shimano H, Hasty AH, Amemiya-Kudo M, Okazaki H, Tamura Y, et al. A crucial role of sterol regulatory element-binding protein-1 in the regulation of lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 1999; 274(50): 35840-4.
21. Shao W, Espenshade PJ. Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab* 2012; 16(4): 414-9.
22. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 2004; 39(3): 608-16.
23. Svegliati-Baroni G, Candelaresi C, Saccomanno S, Ferretti G, Bachetti T, Marziani M, et al. A model of insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and n-3 polyunsaturated fatty acid treatment on liver injury. *Am J Pathol* 2006; 169(3): 846-60.
24. Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Scholmerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol* 2006; 36(3): 485-501.
25. Shirouchi B, Nagao K, Inoue N, Ohkubo T, Hibino H, Yanagita T. Effect of dietary omega 3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *J Agric Food Chem* 2007; 55(17): 7170-6.
26. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38(6): 1529-39.
27. El-Badry AM, Moritz W, Contaldo C, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Prevention of reperfusion injury and microcirculatory failure in macrosteatotic mouse liver by omega-3 fatty acids. *Hepatology* 2007; 45(4): 855-63.
28. Martin PG, Guillou H, Lasserre F, Dejean S, Lan A, Pascussi JM, et al. Novel aspects of PPARalpha-mediated regulation of lipid and xenobiotic metabolism revealed through a nutrigenomic study. *Hepatology* 2007; 45(3): 767-77.
29. Gonzalez-Periz A, Horrillo R, Ferre N, Gronert K, Dong B, Moran-Salvador E, et al. Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: a role for resolvins and protectins. *FASEB J* 2009; 23(6): 1946-57.
30. Capristo E, Miele L, Forgione A, Vero V, Farnetti S, Mingrone G, et al. Nutritional aspects in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(5): 265-8.
31. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr* 2006; 25(5): 816-23.
32. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23(1): 46-52.
33. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based

- study. *J Hepatol* 2007; 47(5): 711-7.
34. Kim CH, Kallman JB, Bai C, Pawloski L, Gewa C, Arsalla A, et al. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg* 2010; 20(2): 154-60.
35. Shi L, Liu ZW, Li Y, Gong C, Zhang H, Song LJ, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with lifestyle/dietary habits among university faculty and staff in Chengdu. *Biomed Environ Sci* 2012; 25(4): 383-91.
36. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8): 1143-51.
37. Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(9): 1918-25.
38. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagona C, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(3): 194-9.
39. Tanaka N, Sano K, Horiuchi A, Tanaka E, Kiyosawa K, Aoyama T. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(4): 413-8.
40. Sofi F, Giangrandi I, Cesari F, Corsani I, Abbate R, Gensini GF, et al. Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(8): 792-802.
41. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Rise P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011; 96(4): 350-3.

## The Role of Omega-3 Fatty Acids on the Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Published Papers

Hamid Zolfaghari<sup>1</sup>, Kouros Jafarian PhD<sup>2</sup>, Bijhan Iraj MD<sup>3</sup>, Gholamreza Askari MD, PhD<sup>4</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** 10 to 35% of the adult population all round the world is infected with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). So far, no cure is recommended for this disease. Omega-3 fatty acids have beneficial effects in the treatment of hyperlipidemia and cardiovascular disease; the resort is recently used for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. The aim of this study was to review the studies about the role of omega-3 fatty acids on the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease.

**Methods:** First, PubMed and ISI databases were searched for the papers in their text there were the words NAFLD, NASH, nonalcoholic fatty liver, steatosis, DHA, EPA, fish oil and omega 3. Then, the papers were divided into tree groups: animal studies, cross-sectional studies, and case-control studies and clinical trials. Totally, 21 articles were evaluated.

**Findings:** The results of cross-sectional and case-control studies were not similar, but more robust studies showed that inadequate intakes of dietary sources of omega-3 was associated with fatty liver disease. Most interventions have been conducted in animal and human studies that have been reported positive effects of omega-3 supplementation in reducing triglycerides and fatty liver in patients with nonalcoholic fatty liver.

**Conclusion:** According to the available evidence, it seems that reduction of omega-3 food sources due to poor eating habits can be one of the reasons of multi-factorial fatty liver disease. In addition, the use of omega-3 supplement along with modification of the diet pattern and lifestyle is beneficial for patients.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, Predicting, Omega-3, Docosahexaenoic acid, Eicosapentaenoic acid

**Citation:** Zolfaghari H, Jafarian K, Iraj B, Askari G. **The Role of Omega-3 Fatty Acids on the Prevention and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Published Papers.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(276): 243-55

1- MSc Student, Department of Nutrition and Biochemistry, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran university of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Nutrition and Biochemistry, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran university of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Assistant Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Gholamreza Askari PhD, Email: h-zolfaghari@razi.tums.ac.ir



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

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

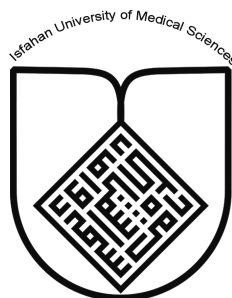


## INSTRUCTION TO AUTHORS

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

### ***Editorial Board (In alphabetical order)***

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



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 276, 1<sup>st</sup> week, May 2014

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

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

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Telefax: +98 311 7922291

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 311 6686302

E-mail: [esfahanfarzanegan@yahoo.com](mailto:esfahanfarzanegan@yahoo.com)

[f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

[www.farzaneganco.ir](http://www.farzaneganco.ir)

Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexers

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

---

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

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