



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL



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

هفته نامه

سال سی و هفتم / شماره ۵۳۵ / هفته سوم شهریور ۱۳۹۸

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

Weekly Vol. 37, No. 535, 3rd Week, September 2019

مقاله های پژوهشی

- تأثیر انتخاب مجرای بینی راست یا چپ جهت لوله گذاری نازوتراکئال در بروز عوارض در بیماران تحت جراحی های فک و صورت ... ۸۱۶
حمیدرضا شتابی، سیدجلال هاشمی، یاسر فتونی
- بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ۸۲۴
مهناز رعایایی، نادیا نجفی زاده، مهران شریفی، نوشین ناظمی نژاد
- بررسی مقایسه ای تغییرات ضربان قلب و فشار خون حین و بعد از درمان الکتریکی تشنجی بیماران به دنبال استفاده از دو دز لابتالول ۸۳۲
بهزاد ناظم رعایا، عظیم هنرمند، نگار رضایی
- بررسی آلودگی الکترونی در میدان های فوتونی کلینیکی شتاب دهنده با کد BEAMnrc ۸۳۹
ناهید چگنی، سیده خدیجه حسینی، حجت اله شهبازیان، مریم حسونند

مقاله مروری

- کاربرد کشت سه بعدی در بهینه سازی تحقیقات دارویی سرطان: از روش های سنتی تا تکنولوژی نوین میکروسایالی ۸۴۵
شبنم شهریوری، زینب باقری، ندا سرای گرد افشاری، حمید لطیفی

Original Articles

- The Effect of Right or Left Nostril Selection for Nasotracheal Intubation on the Incidence of Complications in the Patients under Maxillofacial Surgery 823
Hamidreza Shetabi, Seyyed Jalal Hashemi, Yaser Fatouni
- The Effect of Captopril Added to Standard Chemotherapy Regimen Containing Capecitabine in the Prevention of Hand and Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer 831
Mahnaz Roayaei, Nadia Najafizadeh, Mehran Sharifi, Nooshin Nazeminejad
- Comparative Study of Heart Rate and Blood Pressure Changes during and after Electroconvulsive Therapy Followed by Two Different Doses of Labetalol 838
Behzad Nazemroaya, Azim Honarmand, Negar Rezaei
- Evaluation of the Electron Contamination in Photon Therapy Using BEAMnrc Code 844
Nahid Chegeni, Seyede Khadijeh Hosseini, Hojjatollah Shahbazian, Maryam Hassanvand

Review Article

- Three-Dimensional Cell Cultures in Anticancer Drug Researches: From Traditional Methods to Emerging Microfluidic Technology 856
Shabnam Shahrivari, Zeinab Bagheri, Neda Saraygord-Afshari, Hamid Latifi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۵۳۵)، هفتمه سوم شهریور ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
 - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
 - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
 - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
 - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
 - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
 - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
 - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
 - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
 - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
 - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
 - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
 - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
 - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
 - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
 - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
 - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

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

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

تأثیر انتخاب مجرای بینی راست یا چپ جهت لوله‌گذاری نازوتراکتال در بروز عوارض در بیماران تحت جراحی‌های فک و صورت.....۸۱۶
حمیدرضا شتابی، سیدجلال هاشمی، یاسر فتونی

بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش‌گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال.....۸۲۴
مهناز رعایایی، نادیا نجفی‌زاده، مهران شریفی، نوشین ناظمی‌نژاد

بررسی مقایسه‌ای تغییرات ضربان قلب و فشار خون حین و بعد از درمان الکتریکی تشنجی بیماران به دنبال استفاده از دو دز لابتالول.....۸۳۲
بهزاد ناظم رعایا، عظیم هنرمند، نگار رضایی

بررسی آلودگی الکترونی در میدان‌های فوتونی کلینیکی شتاب دهنده با کد **BEAMnrc**.....۸۳۹
ناهید چگنی، سیده خدیجه حسینی، حجت‌اله شهبازیان، مریم حسونند

مقاله مروری

کاربرد کشت سه بعدی در بهینه‌سازی تحقیقات دارویی سرطان: از روش‌های سنتی تا تکنولوژی نوین میکروسیالی.....۸۴۵
شبنم شهریوری، زینب باقری، ندا سرای‌گرد افشاری، حمید لطیفی

تأثیر انتخاب مجرای بینی راست یا چپ جهت لوله‌گذاری نازوتراکتال در بروز عوارض در بیماران تحت جراحی‌های فک و صورت

حمیدرضا شتابی^۱، سیدجلال هاشمی^۱، یاسر فتونی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تعداد قابل توجهی از بیماران تحت عمل جراحی دهان و فک و صورت، نیاز به لوله‌گذاری نازوتراکتال دارند. در انجام لوله‌گذاری نازوتراکتال، انتخاب مناسب‌ترین سوراخ بینی از نظر طبیعی بودن شرایط آناتومیک، می‌تواند در کاهش زمان لازم برای عبور دادن لوله در بینی و ایستاسی مؤثر باشد. به همین منظور، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی تأثیر انتخاب مجرای بینی راست یا چپ جهت لوله‌گذاری نازوتراکتال در بروز عوارض پس از آن صورت گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، تعداد ۱۱۱ نفر از بیماران تحت جراحی‌های فک و صورت تحت لوله‌گذاری نازوتراکتال از سوراخ چپ بینی (۵۵ نفر) و سوراخ راست بینی (۵۶ نفر) قرار گرفتند. زمان لوله‌گذاری و عوارض نظیر خونریزی موضعی، ایستاسی، برونکواسپاسم، استفراغ و لوله‌گذاری ساب موكوزال در تمام بیماران ثبت و بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: زمان لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی ($51/47 \pm 55/27$ ثانیه)، اختلاف معنی‌داری با سوراخ چپ بینی ($48/85 \pm 57/26$ ثانیه) نداشت ($P = 0/826$). در مقابل، بروز ایستاسی در لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی ($25/0$ درصد)، به طور معنی‌داری کمتر از مجرای چپ بینی ($43/6$ درصد) بود ($P = 0/039$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، اگر چه زمان لوله‌گذاری از دو سمت سوراخ بینی در بین دو گروه اختلاف نداشت، اما بروز ایستاسی و شدت آن در لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی به مراتب کمتر از سوراخ چپ بینی بود. بنابراین، به نظر می‌رسد سوراخ راست بینی در بیماران با بینی به ظاهر طبیعی، می‌تواند به عنوان یک مسیر لوله‌گذاری مناسب باشد.

واژگان کلیدی: جراحی‌های فک و صورت، لوله‌گذاری، بینی، ایستاسی

ارجاع: شتابی حمیدرضا، هاشمی سیدجلال، فتونی یاسر. تأثیر انتخاب مجرای بینی راست یا چپ جهت لوله‌گذاری نازوتراکتال در بروز عوارض در

بیماران تحت جراحی‌های فک و صورت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۵): ۸۲۳-۸۱۶

که حتی می‌تواند منجر به توربینکتومی و دایسکشن رتروفارنژیال شود (۲). معمول‌ترین عارضه‌ی این نوع اینتوباسیون، ایستاسی است که در مطالعات مختلف، بروز آن ۶۶-۱۸ درصد گزارش شده است (۳-۴). سودمندی استفاده از اینتوباسیون نازوتراکتال این است که دسترسی بهتری به حفره‌ی دهان در جراحی‌ها پیدا می‌شود و تثبیت این نوع اینتوباسیون، آسان است و بیمار در زمان ریکاوری احساس بهتری خواهد داشت (۵). اینتوباسیون نازوتراکتال، برای جراحی‌های فک و صورت دسترسی خوبی جهت جراحی فراهم می‌کند، اما آسیب بافتی در حفره‌ی بینی و نازوفارنکس، ممکن است اینتوباسیون نازوتراکتال را با مشکل روبه‌رو کند (۶).

مقدمه

اینتوباسیون نازوتراکتال، نوعی از اینتوباسیون است که اغلب در جراحی‌های فک و صورت استفاده می‌شود و امروزه، در این نوع جراحی‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در راهنماهای این نوع اینتوباسیون آمده است که در صورتی که راه هوایی بیمار مشکلی نداشته باشد، لوله‌ی تراکتال از طریق بینی وارد می‌شود که این کار پس از استفاده از بی‌حسی‌های موضعی و بلوک کننده‌های عصب-عضلانی انجام می‌شود. پس از آن، اغلب از لارنگوسکوپی مستقیم استفاده می‌شود تا لوله به طور دقیق وارد تراشه شود (۱). عوارض بسیاری به دنبال عبور مستقیم لوله از بینی ایجاد می‌شود

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

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

Email: yaser.ftouni91@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤو: یاسر فتونی

معرض آسیب هستند؛ در حالی که سپتوم در معرض خطر آسیب در سمت چپ است و با توجه به آنکه تغذیه‌ی خونی Turbinate‌ها بیشتر است، انتظار می‌رود که آسیب‌ها بیشتر در سمت راست ایجاد شود، اما این موضوع، در حد یک فرضیه می‌باشد و قابل اثبات نیست (۱۵).

بنابراین، با توجه به افزایش میزان جراحی‌های فک و صورت و نیاز به انجام اینتوباسیون‌های نازوتراکتال در این گونه جراحی‌ها، بهتر است از تکنیک‌هایی استفاده شود که عوارض ناشی از این نوع اینتوباسیون‌ها را کاهش دهد. با توجه به این که در مورد استفاده از سوراخ بینی راست و چپ در بروز اپیستاکسی شواهد اندکی وجود داشت و مطالعات کمی این بروز را بررسی کرده‌اند و با توجه به نتایج متناقض در این مطالعات محدود، مطالعه‌ی حاضر، با هدف ارزیابی تأثیر انتخاب سوراخ بینی راست یا چپ جهت لوله‌گذاری نازوتراکتال در بروز عوارض در بیماران تحت جراحی‌های فک و صورت انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۱۲۰ نفر (در دو گروه ۶۰ نفره) از بیماران کاندیدای جراحی‌های فک و صورت مراجعه کننده به بیمارستان الزهرای (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام شد. معیارهای ورود شامل بیماران کاندیدای جراحی انتخابی فک و صورت تحت بیهوشی عمومی در رده‌ی سنی ۷۰-۱۵ سال، بدون تأکید بر سوراخ بینی چپ و یا راست با درجات I و II بیهوشی بر اساس معیارهای ASA American Society of Anesthesiologists بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل سابقه‌ی آسیب بینی، جراحی و یا انسداد، شاخص توده‌ی بدنی بیش از ۳۰ کیلوگرم/مترمربع، اختلالات خونریزی دهنده یا استفاده از داروهای افزایش دهنده‌ی خطر خونریزی، سابقه‌ی Snoring یا Sleep apnea، پیش‌بینی مشکلات لوله‌گذاری تراشه و فشار خون کنترل نشده بودند. همچنین، معیارهای خروج از مطالعه، شامل عدم امکان انجام لوله‌گذاری نازال یا مشکل بودن آن، هر گونه تغییر در تکنیک لوله‌گذاری، شک به شکستگی کونکا و تعداد دفعات تلاش برای لوله‌گذاری نازوتراکتال بیش از ۳ بار بودند.

در این مطالعه، ۴ نفر در گروه لوله‌گذاری از سوراخ سمت راست بینی و ۵ نفر در گروه لوله‌گذاری از سوراخ چپ بینی به دلایل عدم امکان انجام لوله‌گذاری (در یک نفر عدم امکان لوله‌گذاری از سوراخ سمت راست بینی)، مشکل بودن آن و تعداد دفعات تلاش برای لوله‌گذاری نازوتراکتال بیش از ۳ بار، از مطالعه خارج شدند و حجم نمونه در دو گروه لوله‌گذاری نازال سوراخ راست و چپ بینی به ترتیب به ۵۶ و ۵۵ نفر کاهش یافت.

اینتوباسیون نازوتراکتال، ممکن است در موارد بسیاری باعث تروما به بینی شود. این نوع اینتوباسیون، موجب آسیب موکوس بینی یا آسیب کونکا می‌شود (۷). شایع‌ترین عارضه‌ی تروما به بینی، اپیستاکسی است که طی اینتوباسیون نازوتراکتال به وقوع می‌پیوندد و حتی منجر به خونریزی‌های تهدید کننده‌ی حیات و یا انسداد مجاری هوایی به دنبال اسپیره شدن خون می‌شود (۸). اپیستاکسی در بیشتر موارد آزار دهنده است و حتی در موارد استفاده از لوله‌های لیز شده (Lubricated) و نیز در موارد استفاده از تکنیک‌های دقیق لوله‌گذاری اتفاق می‌افتد (۹). در مطالعات پیشین بیان شده است که به احتمال زیاد، آسیبی که منجر به اپیستاکسی می‌شود، از طریق ترومای ابتدای لوله ایجاد می‌شود و روش‌های بسیاری نیز در جهت کاهش این تروما به کار گرفته شده است (۱۰). یکی از راه‌های جلوگیری از عوارض این لوله‌گذاری، انتخاب مناسب سوراخ بینی در تعبیه‌ی لوله می‌باشد (۱۱).

در مطالعات محدودی توجه به انجام این نوع اینتوباسیون از سوراخ بینی چپ و یا راست جلب شده است. در برخی از این مطالعات، در اینتوباسیون نازال پیشنهاد شده است که در حالاتی که Patency هر دو سوراخ بینی یکسان است، بهتر است از سوراخ بینی سمت راست استفاده شود که این کار، موجب عوارض کمتر این نوع اینتوباسیون می‌شود (۱۲). در این راستا، می‌توان بیان داشت که شبکه‌ی کیسلباخ در قسمت قدامی و پایینی مخاطی حفره‌ی بینی (با فاصله‌ی حدود ۲ سانتی‌متر از حفره‌ی بینی) قرار گرفته است. این شبکه، دارای یک شبکه‌ی مویرگی به خوبی توسعه یافته از سرخرگ فوقانی و شریان‌های غربالی قدامی و خلفی است که به خونریزی حساس است و با محرک‌های جزئی به راحتی آسیب می‌بیند. با توجه به مورب بودن لوله‌ی مربوط به لوله‌گذاری، سطح نوک لوله به شبکه‌ی کیسلباخ ساییده می‌شود. از این رو، احتمال آسیب و خونریزی در سوراخ سمت راست بینی نسبت به سمت چپ بینی کمتر خواهد بود.

اگر چه برخی دیگر از مطالعات نشان داده‌اند که شواهد قطعی وجود ندارد که نشان دهد خطر بروز تروما به بینی یا اشکال در اینتوباسیون در سوراخ بینی راست یا چپ بیشتر است (۱۳) و یا بروز اپیستاکسی به دنبال اینتوباسیون نازوتراکتال در بین دو سوراخ بینی تفاوت معنی‌داری نداشته است (۱۴). اگر چه برخی مطالعات، بیان کرده‌اند سمتی که Bevel لوله‌ی تراکتال قرار می‌گیرد، عامل مهمی در ایجاد عوارض است و علت ایجاد اپیستاکسی در طی اینتوباسیون نازال چندگانه است، اما آسیب سلول‌های اپی‌تلیال در Turbinate میانی و یا سپتوم بینی معمول است (۳-۶). اشکالات آناتومیک ناشناخته نظیر Nasal spur‌ها یا انحراف سپتوم که در دید خارجی قابل تشخیص نیست نیز می‌تواند باعث بروز اپیستاکسی شود. زمانی که سمت چپ Bevel لوله و نوک تیزتر آن در سمت راست قرار داده شود، Turbinate‌ها بیشتر در سمت راست در

عوارضی نظیر خونریزی موضعی، ایستاکسی و شدت آن در زمان ایتوباسیون، لوله‌گذاری ساب موکوزال، بروکواسپاسم و استفراغ در حین لوله‌گذاری و نیز عوارض در ریکاوری شامل ایستاکسی، گلودرد و تهوع نیز ثبت گردید.

جهت ارزیابی شدت ایستاکسی طی ایتوباسیون، وقتی ابتدای لوله به اوروفارنکس رسید، از لارنگوسکوپ مستقیم استفاده و وجود خون در فارنکس بررسی گردید. در صورت عدم وجود خون در فارنکس، بیمار در گروه عدم بروز ایستاکسی و در صورت وجود خون تنها بر روی نوک لوله‌ی تراشه، بیمار در گروه خونریزی خفیف و در صورت وجود خون در داخل فارنکس به نحوی که نیاز به ساکشن نباشد، در گروه خونریزی متوسط و در صورت وجود خون در داخل حلق که جهت ادامه‌ی لوله‌گذاری نیاز به ساکشن باشد، در گروه خونریزی شدید قرار گرفت. به علاوه، وضعیت پارامترهای بالینی بیماران نظیر ضربان قلب، فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن در زمان‌های قبل از لوله‌گذاری و دقایق اول، سوم، پنجم و دهم بعد از لوله‌گذاری ارزیابی و ثبت شد. در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (IBM Corporation, Armonk, NY) شد. در سطح آمار توصیفی برای نمایش داده‌ها از میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد. در سطح آمار استنباطی، از آزمون‌های Fisher's exact، χ^2 Independent t و Repeated measures ANOVA استفاده شد. در تمام آزمون‌های آماری، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، از ۵۶ بیمار تحت ایتوباسیون از سوراخ راست بینی ۳۸ نفر (۶۷/۹ درصد) مرد و ۱۸ نفر (۳۲/۱ درصد) زن با میانگین سنی $12/98 \pm 33/23$ سال و از ۵۵ بیمار تحت ایتوباسیون از سوراخ چپ بینی، ۴۰ نفر (۷۲/۷ درصد) مرد و ۱۵ نفر (۲۷/۳ درصد) زن با میانگین سنی $11/42 \pm 29/64$ سال بودند ($P > 0.05$). همچنین، دو گروه از نظر قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی، مدت جراحی و تعداد دفعات تلاش برای لوله‌گذاری اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱).

به علاوه، عوامل بالینی نظیر ضربان قلب و فشار خون سیستول این بیماران در قبل از لوله‌گذاری و در دقایق اول، سوم، پنجم و دهم بعد از لوله‌گذاری، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت؛ در حالی که فشار خون دیاستول، متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن در طی این زمان، تغییرات معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). همچنین، گروه مورد مطالعه در تمامی این عوامل نقش معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$). به بیان دیگر، وضعیت بالینی این بیماران در دو گروه یکسان ارزیابی شد (جدول ۲).

پس از اخذ کد IR.MUI.MED.REC.1397.306 از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کد IRCT20180416039326N9 از سایت کارآزمایی بالینی ایران و کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیمار یا همراه وی، ۱۲۰ بیمار کاندیدای جراحی‌های ماگزیلوفاشیال که نیاز به لوله‌گذاری داخل بینی تحت بیهوشی عمومی داشتند و واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، وارد مطالعه شدند. در ابتدا، خصوصیات دموگرافیک بیماران نظیر سن، جنسیت، داروهای مصرفی، سوراخ بینی مورد استفاده جهت انجام ایتوباسیون نازوتراکتال و Patency سوراخ‌های بینی ثبت شد.

به علاوه، با توجه به این که سوراخ هر دو بینی بیش از ۹۰ درصد بیماران یکسان بود، این بیماران به صورت یک در میان جهت لوله‌گذاری نازال در سوراخ چپ و راست بینی انتخاب شدند. در صورتی که بازی سوراخ‌های بینی برابر نبود، با بستن هر یک از سوراخ‌های بینی و نفس کشیدن بیمار، مشخص شد که کدام سوراخ بینی بازتر می‌باشد و آن سوراخ انتخاب شد و تا رسیدن به ۶۰ نفر در هر گروه، این فرایند ادامه داشت.

سپس، جهت اقدام به القای بیهوشی، از داروهای تیوپتال سدیم (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، آتراکوریم (۰/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم)، فتانیل (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) و اکسیژناسیون بیمار با ماسک بینی، لوله‌گذاری نازال با استفاده از لوله‌ی نازال ساخت شرکت Well lead کشور چین استفاده شد. سپس، در هر دو سوراخ بینی، از قطره‌ی فنیل‌افرین ۰/۵ درصد به میزان سه قطره در هر سوراخ بینی و ژل لوبریکانت به میزان ۳ میلی‌لیتر در هر سوراخ بینی با استفاده از سرنگ تجویز شد. برای لوله‌گذاری خانم‌ها، از لوله‌ی شماره‌ی ۶/۵ و برای آقایان از لوله‌ی شماره‌ی ۷ کاف‌دار استفاده شد. لوله‌گذاری نازوتراکتال توسط یک متخصص بیهوشی با تجربه که از اهداف دقیق طراحی مطالعه ناآگاه بود، انجام شد؛ به طوری که هر متخصص ۳۰ نفر از گروه راست و ۳۰ نفر از گروه چپ را لوله‌گذاری نمود، تا تأثیر مهارت متخصص بیهوشی نیز در این مطالعه کنترل شود.

آن گاه، در هر دو سوراخ بینی، از قطره‌ی فنیل‌افرین ۰/۵ درصد به میزان سه قطره در هر سوراخ بینی و ژل لوبریکانت به میزان ۳ میلی‌لیتر در هر سوراخ بینی با استفاده از سرنگ تجویز شد. بر این اساس، بیماران در دو گروه سوراخ بینی چپ یا راست قرار گرفتند و لوله‌گذاری به صورت معمول و استاندارد برای همه‌ی بیماران انجام شد؛ به طوری که لوله تحت دید مستقیم وارد شد و کاف مربوط به آن باد شد (۱۴). در صورت مقاومت در برابر عبور، هدایت لوله با کمی جهت‌دهی به سمت سفالاد صورت می‌گرفت.

سپس، مدت زمان جراحی، مدت زمان لوله‌گذاری (از زمان ورود لوله به نوستریل تا پایان ورود کاف لوله به داخل تراشه)، بروز

جدول ۱. تعیین و مقایسه‌ی خصوصیات دموگرافیک بیماران در بین دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	خصوصیات	
	چپ (n = ۵۵) تعداد (درصد)	راست (n = ۵۶) تعداد (درصد)
۰/۶۷۹	۴۰ (۷۲/۷)	۳۸ (۶۷/۹)
۰/۰۸۲	۱۵ (۲۷/۳)	۱۸ (۳۲/۱)
۰/۹۴۲	۴۹ (۸۹/۱)	۴۲ (۷۵/۰)
	۶ (۱۰/۹)	۱۴ (۲۵/۰)
	۳۵ (۶۳/۶)	۳۴ (۶۰/۷)
	۱۷ (۳۰/۹)	۱۹ (۳۳/۹)
	۳ (۵/۵)	۳ (۵/۴)
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
۰/۷۸۸	۸۴/۱۲ ± ۳۶/۰۸	۸۶/۹۶ ± ۶۷/۲۵
۰/۱۲۴	۲۹/۶۴ ± ۱۱/۴۲	۳۳/۲۳ ± ۱۲/۹۸
۰/۹۱۲	۶۶/۴۹ ± ۱۵/۱۹	۶۶/۱۶ ± ۱۶/۰۴
۰/۳۷۱	۱/۷۱ ± ۰/۱۲	۱/۶۸ ± ۰/۲۰
۰/۲۵۲	۲۲/۵۷ ± ۴/۰۳	۲۴/۸۸ ± ۱۴/۳۲

ASA: American Society of Anesthesiologists

نتایج مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA به گونه‌ای بود که سطح معنی‌داری حاصل از تأثیر زمان، تأثیر گروه و اثر متقابل زمان × گروه را نشان داد.

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی میانگین عوامل بالینی بیماران در بین دو گروه مورد مطالعه

مقدار P ^۱	مقدار P ^۲	مقدار P ^۳	چپ (n = ۵۵)	راست (n = ۵۶)	زمان بعد از لوله‌گذاری	متغیرها
۰/۹۸۷	۰/۸۲۴	۰/۰۵۲	۸۸/۹۸ ± ۱۲/۶۰	۸۹/۰۰ ± ۱۴/۳۹	قبل از لوله‌گذاری	ضربان قلب (بار/دقیقه)
			۹۲/۳۵ ± ۱۳/۰۵	۹۱/۸۹ ± ۱۷/۴۰	۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۲/۹۶ ± ۱۶/۲۲	۹۲/۱۳ ± ۱۴/۷۶	۳ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۲/۶۹ ± ۱۵/۱۱	۹۱/۶۳ ± ۱۷/۵۷	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۰/۳۱ ± ۱۳/۰۱	۹۰/۰۲ ± ۱۷/۳۸	۱۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
۰/۱۹۱	۰/۱۵۵	۰/۳۹۲	۱۲۷/۲۰ ± ۲۸/۰۴	۱۲۹/۲۰ ± ۱۹/۳۲	قبل از لوله‌گذاری	فشار خون سیستول (میلی‌متر جیوه)
			۱۲۹/۸۲ ± ۳۲/۹۷	۱۱۹/۸۶ ± ۱۹/۶۹	۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۱۲۶/۸۰ ± ۲۳/۵۶	۱۲۲/۰۹ ± ۱۹/۹۹	۳ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۱۲۹/۲۴ ± ۲۴/۹۱	۱۲۱/۶۸ ± ۲۵/۷۴	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۱۲۲/۹۶ ± ۲۶/۷۲	۱۲۲/۵۹ ± ۱۸/۸۲	۱۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
۰/۷۸۸	۰/۱۱۰	۰/۰۱۷	۸۵/۰۴ ± ۲۰/۰۲	۸۰/۵۷ ± ۱۵/۵۴	قبل از لوله‌گذاری	فشار خون دیاستول (میلی‌متر جیوه)
			۷۲/۷۴ ± ۲۰/۰۴	۷۳/۳۹ ± ۲۴/۴۶	۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۸۳/۵۵ ± ۲۰/۷۶	۷۶/۸۴ ± ۱۸/۲۷	۳ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۸۰/۷۸ ± ۲۰/۲۱	۷۷/۱۱ ± ۱۸/۸۲	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۸۳/۸۴ ± ۲۲/۸۱	۷۹/۴۳ ± ۲۱/۳۶	۱۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
۰/۶۶۷	۰/۲۴۷	۰/۰۰۷	۹۶/۱۵ ± ۲۴/۰۹	۹۳/۰۲ ± ۱۶/۱۷	قبل از لوله‌گذاری	فشار خون متوسط شریانی (میلی‌متر جیوه)
			۹۷/۱۸ ± ۱۹/۹۹	۸۸/۷۵ ± ۱۶/۷۱	۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۸۹/۶۲ ± ۲۴/۹۸	۸۸/۹۳ ± ۱۵/۶۱	۳ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۵/۴۹ ± ۲۰/۳۵	۸۹/۳۸ ± ۱۴/۸۵	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۷/۸۰ ± ۲۲/۹۵	۹۳/۷۱ ± ۱۹/۶۲	۱۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
۰/۱۲۳	۰/۰۶۹	۰/۰۰۴	۹۸/۴۰ ± ۱/۸۸	۹۷/۷۹ ± ۲/۹۵	قبل از لوله‌گذاری	درصد اشباع اکسیژن (درصد)
			۹۹/۳۳ ± ۰/۸۲	۹۸/۷۵ ± ۱/۷۶	۱ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۹/۲۲ ± ۰/۷۴	۹۸/۴۱ ± ۳/۲۳	۳ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۹/۱۸ ± ۰/۷۹	۹۹/۰۰ ± ۱/۴۸	۵ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	
			۹۹/۰۲ ± ۱/۰۶	۹۹/۳۰ ± ۰/۸۷	۱۰ دقیقه بعد از لوله‌گذاری	

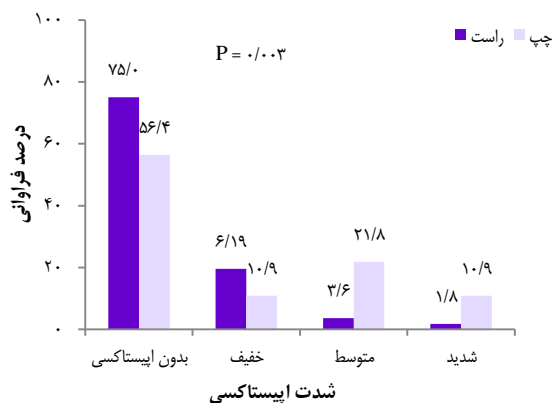
مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی عوارض حین لوله‌گذاری و در ریکاوری در بین دو گروه مورد مطالعه

عوارض	راست (n = ۵۶)	چپ (n = ۵۵)	نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	مقدار P
عوارض حین لوله‌گذاری				
خونریزی موضعی	۱۷ (۳۰/۴)	۲۵ (۴۵/۵)	۱/۹۱ (۰/۸۸-۴/۱۶)	۰/۱۲۰
ایستاکسی	۱۴ (۲۵/۰)	۲۴ (۴۳/۶)	۲/۳۲ (۱/۰۴-۵/۲۰)	۰/۰۳۹
لوله‌گذاری ساب موکوزال	۲ (۳/۶)	۰ (۰)	-	۰/۴۹۵
برونکواسپاسم	-	-	-	-
استفراغ	-	-	-	-
عوارض در ریکاوری				
ایستاکسی	۴ (۷/۱)	۵ (۹/۱)	۱/۳۰ (۵/۱۲-۰/۳۳)	۰/۷۰۷
گلودرد	۱۷ (۳۰/۴)	۱۲ (۲۱/۸)	۰/۶۴ (۱/۵۱-۰/۲۷)	۰/۳۸۸
تهوع	۲ (۳/۶)	۵ (۹/۱)	۲/۷۰ (۰/۵۰-۱۴/۵۵)	۰/۲۷۱

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

ایجاد شده نیز بیشتر است، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار شناخته نشد ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۴).



شکل ۱. تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی شدت ایستاکسی در حین اینتوباسیون در دو گروه مورد مطالعه

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که عوارضی نظیر برونکواسپاسم و استفراغ در هیچ یک از بیماران رخ نداده است و لوله‌گذاری ساب موکوزال نیز تنها در ۲ نفر در گروه لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی گزارش شد که به طور کلی، این عوارض بسیار نادر و غیر معنی دار در بین دو گروه بودند.

در نهایت، بررسی عوارض اینتوباسیون، حاکی از آن بود که عوارضی نظیر استفراغ و برونکواسپاسم در حین اینتوباسیون در هیچ یک از دو گروه رخ نداد. به علاوه، خونریزی موضعی و لوله‌گذاری ساب موکوزال در اینتوباسیون از سوراخ راست بینی به ترتیب ۳۰/۴ و ۳/۶ درصد و از سوراخ چپ بینی، ۴۵/۵ و صفر درصد بود که از نظر آماری در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۳). عارضه‌ی ایستاکسی در گروه تحت اینتوباسیون از سوراخ چپ بینی با ۴۳/۶ درصد، به طور قابل ملاحظه و معنی‌داری بیش از گروه تحت اینتوباسیون از سوراخ راست بینی با ۲۵/۰ درصد بود؛ به طوری که شانس بروز ایستاکسی در سوراخ چپ بینی، ۲/۳۲ برابر بیشتر از سوراخ راست بینی بود ($P = ۰/۰۳۹$).

به علاوه، شدت ایستاکسی در گروه تحت اینتوباسیون از سوراخ چپ بینی به مراتب بیش از گروه اینتوباسیون از سوراخ راست بینی بود؛ به گونه‌ای که شدت ایستاکسی متوسط و شدید در گروه سوراخ چپ بینی به ترتیب با ۲۱/۸ و ۱۰/۹ درصد به مراتب بیشتر از گروه سوراخ راست بینی به ترتیب با ۳/۶ و ۱/۸ درصد بوده است ($P = ۰/۰۰۳$) (شکل ۱). در آخر نیز بروز عوارض در ریکاوری شامل ایستاکسی، گلودرد و تهوع در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۳).

در نهایت، ارزیابی ارتباط زمان لوله‌گذاری با بروز ایستاکسی نیز نشان داد که هر چه زمان لوله‌گذاری بیشتر باشد، شدت ایستاکسی

جدول ۴. تعیین و مقایسه‌ی زمان لوله‌گذاری بر اساس شدت ایستاکسی در بین دو گروه مورد مطالعه

سوراخ بینی	بدون ایستاکسی	خفیف	متوسط	شدید	مقدار P
راست	۴۹/۸۸ ± ۴۹/۰۱	۶۹/۰۹ ± ۱۸/۹۹	۶۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۱۲۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۴۲۴
چپ	۵۷/۹۶ ± ۵۰/۹۲	۴۹/۱۷ ± ۴۱/۰۴	۵۴/۰۹ ± ۴۶/۴۱	۶۸/۳۳ ± ۵۸/۷۹	۰/۹۶۸

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آمده است.

همسو با یافته‌های این مطالعه، نتایج مطالعه‌ی Boku و همکاران نیز نشان داد که هر چه زمان عبور دادن لوله از بینی طولانی‌تر باشد، میزان اپیستاکسی بیشتر خواهد بود (۱۲) و این نتیجه، با نتایج مطالعه‌ی Sim و همکاران هم‌خوانی داشت (۸). در مطالعه‌ی Sanuki و همکاران نیز زمان لوله‌گذاری نازوتراکئال از سوراخ راست بینی کمتر از سوراخ سمت چپ بینی بوده است (۳).

Coe و Human نیز به بررسی میزان مشکل‌های پیش آمده در لوله‌گذاری با توجه به سوراخ بینی مورد استفاده پرداختند، اما تفاوتی در میزان دشواری‌های آن‌ها گزارش نکردند (۱۴). با این حال، به خاطر عدم ارایی‌ی تعریف و توصیف شفاف از مشکلات لوله‌گذاری، نمی‌توان یافته‌های مطالعه‌ی آن‌ها را تحلیل نمود.

به طور کلی، از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر نیز می‌توان به کوچک بودن حجم نمونه و عدم ارزیابی طبیعی بودن دو سمت بینی با استفاده از معاینات اندوسکوپی بینی اشاره کرد. اگر چه بیماران علایم یا نشانه‌های انسداد بینی نداشتند، اما ممکن است که اختلالات بینی ناخواسته وجود داشته باشد. همچنین، از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر، انجام تمام موارد ایتوباسیون توسط یک فرد متخصص واحد بود که تأثیر عامل مخدوشگر تفاوت در مهارت متخصصین را مهار نمود.

نتیجه‌گیری کلی این که اگر چه زمان لوله‌گذاری از دو سمت سوراخ بینی در بین دو گروه اختلاف نداشت، اما بروز اپیستاکسی و شدت آن در لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی به مراتب کمتر از سوراخ چپ بینی بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای به شماره‌ی ۳۹۷۶۷۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری این دانشگاه انجام گردید. در ضمن این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطرح و با کد IR.MUI.MED.REC.1397.306 تأیید گردید. بدین وسیله، از تمامی افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، مراتب سپاس و تشکر تقدیم می‌گردد.

در مقابل، بروز اپیستاکسی در گروه لوله‌گذاری از سوراخ چپ بینی با ۴۳/۶ درصد به مراتب بیش از گروه لوله‌گذاری از سوراخ راست بینی با ۲۵ درصد بود. از طرفی، شدت بروز این عارضه در لوله‌گذاری سوراخ چپ بینی، به طور قابل ملاحظه و معنی‌داری بیش از سوراخ راست بینی بود.

همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، Sanuki و همکاران (۳) و نیز Boku و همکاران (۱۲) گزارش دادند که لوله‌گذاری نازوتراکئال در هنگامی که از سوراخ چپ بینی برای لوله‌گذاری استفاده شود، بیشتر باعث اپیستاکسی می‌گردد (۱۲، ۳). در مقابل، Coe و Human، درصد شیوع و شدت اپیستاکسی را از طریق هر کدام از سوراخ‌های بینی متفاوت نیافتند (۱۴). Ahmed-Nusrath و همکاران نیز نشان دادند که میزان شیوع اپیستاکسی در هر دو سوراخ بینی مشابه است (۱۳).

با توجه به آن که مطالعه‌ی Coe و Human ارزیابی از طبیعی بودن دو سمت سوراخ بینی بیماران انجام نداده بود و این امکان وجود دارد که بیمار با ناهنجاری‌های داخل بینی نیز همراه بوده باشد و از طرفی، حجم نمونه در این مطالعه نیز کوچک بوده است، از این رو، شاید بتوان علت مغایرت یافته‌های مطالعه‌ی آن‌ها با نتایج مطالعه‌ی حاضر را در این موارد دانست. به علاوه، از آن جایی که بسیاری از عوامل نظیر اندازه‌ی لوله (۱۴)، طراحی نوک لوله (۱۶، ۳)، مواد و اصطکاک لوله (۴)، مهارت متخصصین بیهوشی و استفاده از مواد مقبض‌کننده‌ی عروق (۱۷) بر میزان شیوع اپیستاکسی در هنگام لوله‌گذاری نازوتراکئال تأثیر می‌گذارند، نتایج بسیاری از مطالعات می‌تواند با یکدیگر متفاوت باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد مقایسه‌ی شیوع لوله‌گذاری نازوتراکئال در بین مطالعات مختلف بی‌معنا باشد؛ چرا که هر مطالعه، در شرایط مختلف و مخصوص به خودش انجام شده است.



از سوی دیگر، در مطالعه‌ی حاضر زمان لوله‌گذاری از سمت سوراخ راست بینی، کمتر از سوراخ چپ بینی بود، اگر چه این اختلاف معنی‌دار شناخته نشد. همچنین، با افزایش زمان لوله‌گذاری، شانس بروز اپیستاکسی نیز بیشتر بود؛ هر چند این ارتباط نیز معنی‌دار نبود.

References

1. Prasanna D, Bhat S. Nasotracheal intubation: An overview. *J Maxillofac Oral Surg* 2014; 13(4): 366-72.
2. Rahimzadeh G, Farshidi F, Rezai MS, Rezai S. The effect of bacteriophages against gram-negative bacteria infections in vivo: A systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2019; 37(524): 427-34. [In Persian].
3. Sanuki T, Hirokane M, Kotani J. Epistaxis during nasotracheal intubation: A comparison of nostril sides. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(3): 618-21.
4. Rahimzadeh G, Saeedi M, Farshidi F, Rezai MS. Phage therapy in treatment of gram-negative bacterial infections: A systematic review. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 28(165): 203-12. [In Persian].
5. Gomez-Rios MA, Serradilla LN. Use of the Airtraq(R) optical laryngoscope for nasotracheal intubation in predicted difficult airway management in oral surgery. *Can J Anaesth* 2010; 57(12): 1136-7.

6. Halloran O, Grecu B, Sinha A. Methods and complications of nasotracheal intubation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(1): 61-6.
7. Ricard JD. Hazards of intubation in the ICU: Role of nasal high flow oxygen therapy for preoxygenation and apneic oxygenation to prevent desaturation. *Minerva Anesthesiol* 2016; 82(10): 1098-106.
8. Sim WS, Chung IS, Chin JU, Park YS, Cha KJ, Lee SC, et al. Risk factors for epistaxis during nasotracheal intubation. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30(4): 449-52.
9. Hagberg C, Georgi R, Krier C. Complications of managing the airway. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19(4): 641-59.
10. Seo KS, Kim JH, Yang SM, Kim HJ, Bahk JH, Yum KW. A new technique to reduce epistaxis and enhance navigability during nasotracheal intubation. *Anesth Analg* 2007; 105(5): 1420-4, table.
11. Lim HS, Kim D, Lee J, Son JS, Lee JR, Ko S. Reliability of assessment of nasal flow rate for nostril selection during nasotracheal intubation. *J Clin Anesth* 2012; 24(4): 270-4.
12. Boku A, Hanamoto H, Hirose Y, Kudo C, Morimoto Y, Sugimura M, et al. Which nostril should be used for nasotracheal intubation: the right or left? A randomized clinical trial. *J Clin Anesth* 2014; 26(5): 390-4.
13. Ahmed-Nusrath A, Tong JL, Smith JE. Pathways through the nose for nasal intubation: a comparison of three endotracheal tubes. *Br J Anaesth* 2008; 100(2): 269-74.
14. Coe TR, Human M. The peri-operative complications of nasal intubation: a comparison of nostril side. *Anaesthesia* 2001; 56(5): 447-50.
15. Vinales J, Ibanez MV, Ayala G. Predicting recovery at home after ambulatory surgery. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 269.
16. Lee JH, Kim CH, Bahk JH, Park KS. The influence of endotracheal tube tip design on nasal trauma during nasotracheal intubation: magill-tip versus murphy-tip. *Anesth Analg* 2005; 101(4): 1226-9, table.
17. O'Hanlon J, Harper KW. Epistaxis and nasotracheal intubation--prevention with vasoconstrictor spray. *Ir J Med Sci* 1994; 163(2): 58-60.

The Effect of Right or Left Nostril Selection for Nasotracheal Intubation on the Incidence of Complications in the Patients under Maxillofacial Surgery

Hamidreza Shetabi¹, Seyyed Jalal Hashemi¹, Yaser Fatouni²

Original Article

Abstract

Background: A significant number of patients undergoing maxillofacial surgery needs nasotracheal intubation. In nasotracheal intubation, selecting the most appropriate nostril regarding normal anatomical conditions can be effective in reducing the time needed to pass the tube through the nose and epistaxis. The purpose of this study was to evaluate the effect of choosing right or left nostril on the post nasotracheal intubation complications.

Methods: In this study, 111 patients underwent maxillofacial surgery with nasotracheal intubation of the left (n = 55) and the right nostril (n = 56), were enrolled. Intubation time and complications such as bleeding, epistaxis, bronchospasm, vomiting, and submucosal intubation were recorded and compared between the two groups.

Findings: The time of intubation through the right nostril with 55.72 ± 51.47 seconds was not significantly different from the left nostril with 57.86 ± 48.88 seconds ($P = 0.826$). In contrast, the incidence of epistaxis in intubation through the right nostril with 25.0% was significantly lower than the left one with 43.6% ($P = 0.039$).

Conclusion: According to the results of this study, although the time of intubation through the both nostrils was not different between the two groups, the incidence of epistaxis and its severity in the intubation through the right nostril were far less than the left one. Therefore, it seems that the right nostril be an appropriate pathway of intubation in the patients with a natural-looking nose.

Keywords: Maxillofacial surgery, Intubation, Nose, Epistaxis

Citation: Shetabi H, Hashemi SJ, Fatouni Y. **Effect of Right or Left Nostril Selection for Nasotracheal Intubation on the Incidence of Complications in the Patients under Maxillofacial Surgery.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 816-23.

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

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

Corresponding Author: Yaser Fatouni, Email: yaser.ftouni91@gmail.com

بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش‌گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

مهناز رعایایی^۱، نادیا نجفی‌زاده^۲، مهران شریفی^۳، نوشین ناظمی‌نژاد^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف تعیین تأثیر کاپتوپریل در پیش‌گیری و درمان سندرم دست و پا، در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با کپسیتابین انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۶۶ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپسیتابین، در دو گروه ۳۳ نفره توزیع شدند. گروه اول، روزانه ۵۰ میلی‌گرم کاپتوپریل و گروه شاهد، دارونما با دز مشابه از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی تا پایان دوره‌ی سوم درمان دریافت کردند. بیماران دو گروه در سه و شش هفته بعد از شروع شیمی درمانی و چهار هفته بعد از پایان سه دوره‌ی شیمی درمانی، از نظر بروز سندرم دست و پا بررسی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: در انتهای مطالعه، ۲ نفر (۶/۱ درصد) از گروه مورد و ۸ نفر (۲۴/۲ درصد) از گروه شاهد مبتلا به سندرم دست و پا بودند ($P = ۰/۰۳۹$). بروز سندرم دست و پا در دو گروه مورد و شاهد، در سه هفته بعد از شروع درمان، صفر و در شش هفته بعد از شروع درمان در دو گروه مورد و شاهد، به ترتیب ۳ مورد (۹/۱ درصد) و ۵ مورد (۱۵/۲ درصد) بود ($P = ۰/۴۵۰$) و در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی، ۲ مورد (۶/۱ درصد) و ۸ مورد (۲۴/۲ درصد) بود ($P = ۰/۰۳۹$).

نتیجه‌گیری: تجویز کاپتوپریل در بیماران تحت شیمی درمانی حاوی کپسیتابین، باعث کاهش بروز علائم سندرم دست و پا در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی گردید و با توجه به شباهت پاتوژنز سندرم دست و پا با دیگر اختلالات عروقی، به نظر می‌رسد تجویز کاپتوپریل با کاهش بروز علائم سندرم دست و پا همراه باشد.

واژگان کلیدی: سندرم دست و پا، کاپتوپریل، کپسیتابین

ارجاع: رعایایی مهناز، نجفی‌زاده نادیا، شریفی مهران، ناظمی‌نژاد نوشین. بررسی تأثیر افزودن کاپتوپریل به رژیم استاندارد شیمی درمانی حاوی کپسیتابین در پیش‌گیری از بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۵): ۸۳۱-۸۳۴

مقدمه

سرطان از مهم‌ترین علل مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می‌رود و حدود ۱۳ درصد علل مرگ را تشکیل می‌دهد. در این بین، سرطان روده‌ی بزرگ، چهارمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد (۱). مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال، نزدیک به ۶۰۹۰۰۰ تخمین زده می‌شود (۲-۳). بر اساس مطالعات اخیر، بروز این سرطان در ایران بین ۱۷/۶۲-۲/۳۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر متفاوت است و میزان بروز این بیماری در ایران، سیر صعودی داشته

است (۴).

جهت درمان سرطان کولورکتال، از روش‌های مختلف درمان سرطان شامل جراحی، شیمی درمانی، پرتودرمانی و غیره استفاده می‌شود. داروهای شیمی درمانی متفاوتی در درمان این سرطان کاربرد دارند که از آن جمله می‌توان به فلوروراسیل-۵ (FU-5)، لکوزین، اگزالی پلاتین، ایرینوتکان، کپسیتابین و غیره اشاره کرد (۲). در این بین، داروی کپسیتابین (زلودا)، یک پیش‌داروی سیستمیک FU-5 است که به صورت خوراکی تجویز می‌شود (۵). این دارو، در درمان

- ۱- دانشیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه خون و سرطان بالغین، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دستیار، گروه رادیوانکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: نوشین ناظمی‌نژاد

Email: nooshin.nazemi@yahoo.com

حمایتی، قطع درمان یا کاهش دز، به عنوان اصول اصلی مدیریت این سندرم ذکر شده‌اند (۱۳). همچنین، از فرمولاسیون‌های موضعی و مواد سیستمیک و در رأس آن‌ها مهارکننده‌های Cyclooxygenase-2 (COX2) استفاده شده است (۱۳).

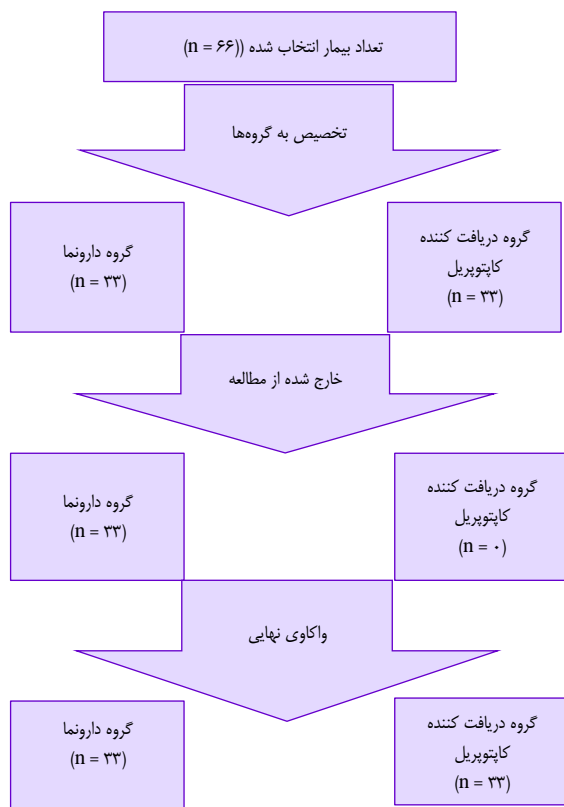
در یک گزارش بیمار، خانم ۵۵ ساله مبتلا به سرطان پستان تحت شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین و پکلی‌تاکسل، عارضه‌ی سندرم دست و پا رخ داد و با تجویز امولسیون حاوی آلوورا، ویتامین E و پیریدوکسین به صورت ۴۰ میلی‌گرم روزانه، تا حدودی تحت کنترل قرار گرفت و توانست دوره‌ی سوم درمان را کامل کند (۱۴). در مطالعات دیگری، مواردی نظیر قطع و کاهش دز دارو، اقدامات حمایتی مراقبت موضعی زخم، بالا بردن اندام و کمپرس سرد جهت کاهش درد، مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک، کاهش جریان خون اندام و مصرف موضعی دی‌متیل سولفوکسید ۹۹ درصد، تا حدی در کنترل این عارضه، مؤثر دانسته شده‌اند (۱۹-۱۵). همچنین، به نقش آموزش بیماران در جهت شناخت سریع‌تر این عارضه توسط خود فرد و مراجعه‌ی سریع‌تر جهت اقدام فوری در این زمینه اشاره شده است (۲۰).

با توجه به بروز به نسبت بالای عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا در بیماران دریافت‌کننده‌ی داروی کپسیتابین و عدم وجود اطلاعات قوی در دسترس در پیش‌گیری از بروز این عارضه‌ی دارویی شایع و مهم و محدودکننده‌ی دز و نیز خصوصیات ضد التهابی و حفظ و ترمیم جدار مویرگی داروهای دسته‌ی ACEI Angiotensin-converting-enzyme inhibitor نظیر کاپتوپریل (۲۱) و طبق راهنماهای موجود و تجارب گذشته (۲۴-۲۲)، فرضیه‌ی مطرح در مطالعه‌ی حاضر این بود که تجویز این دارو، می‌تواند همراه با کاهش بروز HFS در بیماران تحت شیمی‌درمانی با کپسیتابین باشد. طبق راهنمای American College of Cardiology/American Heart Association (ACC-AHA) در سال ۲۰۰۵ تا به امروز برای مدیریت بیماران با بیماری عروق محیطی، توصیه به استفاده از مهارکننده‌های ACEI (کاپتوپریل) برای بیماران علامت‌دار یا بدون علامت اندام با بیماری عروق محیطی، برای کاهش خطر حوادث قلبی-عروقی نموده‌اند (۲۵). در تعدادی از مطالعات، به ارتباط بین داروهای ACEI شامل کاپتوپریل و تأثیر آن‌ها در پیش‌گیری از حوادث عروقی پرداخته شده است (۲۳-۲۵). در مطالعه‌ی Hirsch و همکاران نشان داده شده است که اختلال عملکرد اندوتلیال، گام اولیه‌ی پاتوفیزیولوژیک در پیشرفت صدمه‌ی عروقی است و همچنین، به اثبات رسیده است که پرفشاری خون نیز منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال می‌شود و در نتیجه، درمان با داروهای ACEI، باعث بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال می‌گردد (۲۳). در مطالعه‌ی Yusuf و همکاران، اشاره شده

سرطان‌های متعددی نظیر پستان، کولورکتال، گاستروازوفازیا، هپاتوسلولار، پانکراس و غیره و در خطوط متنوع درمان کاربرد دارد (۲). اسهال و سندرم دست و پا (Hand and foot syndrome) یا HFS عوارض جانبی اصلی این دارو می‌باشند (۲). به اثبات رسیده است که عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا، توکسیسیته محدودکننده‌ی دز مزمن این دارو می‌باشد و منجر به بروز قابل‌ملاحظه‌ی بیماری و ناخوشی، در افراد دریافت‌کننده‌ی آن می‌شود (۵). شیوع دقیق این عارضه‌ی دارویی نامشخص است، اما طبق مطالعات، حدود بیش از ۵۰ درصد بیماران، از این عارضه رنج می‌برند (۶).

سندرم دست و پا به صورت یک عارضه‌ی پوستی بروز می‌کند که در کف دست‌ها و پاها رخ می‌دهد و بروز آن در دست‌ها شدیدتر است (۷). تظاهر بالینی سندرم دست و پا، به صورت Dysesthesia در کف دست و پا و در ادامه‌ی آن اریتم، ادم متقارن و دردناک و با حدود مشخص در کف دست و پا، پوسته‌ریزی و غیره می‌باشد (۷). متوسط بروز علائم ۷۹ روز است و با قطع دارو در طی یک تا دو هفته، رژنراسیون رخ می‌دهد (۷). پاتوفیزیولوژی و مکانیسم دقیق این عارضه‌ی دارویی نامعلوم است، اما احتمالاتی ناشی از نقش تجمع متابولیت‌های دارو در مویرگ‌ها و دژنراسیون و التهاب مویرگی، واکنش نوع التهابی سیکلواکسیژناز، آنزیم‌ها و منتقل‌کننده‌های دخیل در جذب، کاهش لایه‌ی شاخی پوست از طریق تحریک اختلال عملکرد میتوکندریال داخل سلولی و در نهایت، فعال‌سازی مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز، افزایش واسکولاریزاسیون و فشار و دما در دست و پا، سطوح Thymidine phosphorylase (TP) بالا یا سطوح پایین آنزیم Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)، در بروز آن دخیل دانسته‌اند (۹-۸). از موارد دیگر با احتمال مشارکت در این سندرم، اشاره به نقش دفع دارو در تعریق و فشار موضعی می‌باشد (۱۰). همچنین، از سایر عوامل مؤثر در بروز سندرم دست و پا، میزان هموگلوبین با نقطه‌ی برش ۱۲ میلی‌گرم/دسی‌لیتر است که به صورت قابل‌ملاحظه‌ای با بروز این سندرم مرتبط می‌باشد (۱۱).

بر اساس یافته‌های سایر مطالعات، از سایر علل مرتبط با این سندرم می‌توان به سن، جنس، وضعیت عملکردی (Performance status) بر اساس معیار Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)، مصرف داروهای هم‌زمان، تعداد و محل متاستازها، یافته‌های معاینه‌ی فیزیکی، نوع سرطان، رخداد قلبی استوماتیت ناشی از شیمی‌درمانی و غیره اشاره کرد (۱۲، ۴). هم‌اکنون با توجه به نامعلوم بودن مکانیسم و پاتوفیزیولوژی این سندرم، مناسب‌ترین اقدام در مدیریت آن نیز نامشخص است، اما در مطالعات مختلف، به شیوه‌هایی برای پیش‌گیری از این سندرم اشاره شده است. برای مثال، در یکی از مطالعات، تشخیص زودرس، آموزش به بیمار، اقدامات



شکل ۱. الگوریتم اجرای طرح

پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه که با کد IR.MUI. MED.REC.1397.025 به تصویب رسید و انجام هماهنگی‌های لازم، از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی برای بیماران گروه مورد، روزانه دو عدد قرص ۲۵ میلی‌گرمی کاپتوپریل (ساخت کارخانه داروسازی اکسیر با نام تجاری کاپتوپریل اکسیر) تجویز شد و در گروه شاهد نیز روزانه دو عدد قرص دارونما که ظاهری مشابه داروی کاپتوپریل ۲۵ میلی‌گرمی دارد، از یک هفته قبل از شروع شیمی‌درمانی تا پایان دوره‌ی سوم آن، تجویز گردید.

رژیم شیمی‌درمانی در تمامی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، به صورت رژیم *Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX)* با دز ۱۳۰ میلی‌گرم/مترمربع داروی اگزالی پلاتین در روز ۱ و دز ۱۰۰۰ میلی‌گرم/مترمربع داروی کاپیسیتابین به صورت روزانه دو بار در روزهای ۱۴-۲ بود.

کلیه‌ی بیماران در سه و شش هفته بعد از شروع درمان و چهار هفته بعد از اتمام سومین نوبت شیمی‌درمانی، تحت معاینه و بررسی قرار گرفتند و میزان بروز و شدت عارضه‌ی سندرم دست و پا در آنان تعیین و ثبت گردید.

در خلال درمان، کلیه‌ی بیماران از نظر عوارض جانبی شایع کاپتوپریل (افت زیاد فشار خون، سرگیجه، سرفه‌ی خشک، شب

است که پرفشاری خون، به عنوان یکی از عوامل خطر اصلی برای رخداد توسعه‌ی دیابتیک رتینوپاتی است و داروهای ACEI، اثرات سودمندی بر اختلالات عروقی ناشی از دیابت در همودینامیک رتین و نفوذپذیری عروقی دارند (۲۵).

با توجه به فراوانی به نسبت بالای عارضه‌ی دارویی سندرم دست و پا در بیماران دریافت‌کننده‌ی کپسیتابین و عدم وجود روشی استاندارد در پیش‌گیری از این عارضه و با توجه به خصوصیات ضد التهابی و حفظ و ترمیم جدار مویرگی و ضد فشار خون داروهای دسته‌ی ACEI نظیر کاپتوپریل و عدم انجام مطالعات کافی، این مطالعه با هدف تعیین تأثیر کاپتوپریل در پیش‌گیری و درمان سندرم دست و پا، در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی‌درمانی با کپسیتابین، انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور شاهددار تصادفی شده بود که در سال ۱۳۹۶ در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، شامل بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نیازمند شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلا به سرطان کولورکتال کاندیدای دریافت شیمی‌درمانی با داروی کپسیتابین، عدم مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم، باربیتورات‌ها، آلپورینول، سیپروفلوکسازین، ایماتینیب، تمسیرولیموس، دنوزوماب، دیکلوفناک سیستمیک، فنی‌توئین، آنتاگونیست‌های ویتامین k نظیر وارفارین در زمان مطالعه، عدم ابتلا به بیماری متابولیک از جمله دیابت و بیماری کلیوی، عدم ابتلا به پرفشاری خون و یا مصرف سایر داروهای ضد فشار خون، عدم سابقه‌ی حساسیت دارویی به کاپتوپریل و رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، فوت بیمار قبل از اتمام مداخله، انصراف از ادامه‌ی حضور در مطالعه و بروز حساسیت به کاپتوپریل، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی شیوع در دو گروه، هر کدام به تعداد ۳۳ بیمار برآورد شد. روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان می‌باشد و ۶۶ بیمار حایز شرایط ورود با روش تخصیص تصادفی با استفاده از نرم‌افزار *Random allocation* در دو گروه ۳۳ نفره‌ی مورد و شاهد توزیع شدند. الگوریتم اجرای طرح در شکل ۱ نشان داده شده است.

روش کورسازی بدین صورت بود که دارو توسط مجری طرح برای بیماران تجویز می‌شد و بررسی پیامد درمان و معاینه‌ی بیماران توسط یک پزشک دیگر که نسبت به داروی تجویز شده بی‌اطلاع بود، صورت می‌گرفت. همچنین، بیماران نیز از نوع داروی دریافتی بی‌اطلاع بودند.

بود. ۱۱ بیمار (۱۶/۷ درصد) در مرحله‌ی ۲ (Stage)، ۵۴ نفر (۸۱/۸ درصد) در مرحله‌ی ۳ و ۱ نفر (۱/۵ درصد) در مرحله‌ی ۴ بیماری بودند.

در جداول ۱ و ۲، توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران به تفکیک در دو گروه مورد و شاهد آمده است. بنا بر نتایج پیش گفته، توزیع سنی و جنسی، درجه و مرحله‌ی بیماری در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپستاتین، در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد		گروه شاهد		مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)	۵۹/۹ ± ۸/۹	۶۲/۷ ± ۱۰/۱	۰/۲۴۰		
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)			
فراوانی	۱۹ (۵۷/۶)	۲۴ (۷۲/۷)	۰/۲۰۰		
جنس	۱۴ (۴۲/۴)	۹ (۲۷/۳)			
درجه‌ی سرطان	۵ (۱۵/۲)	۷ (۲۱/۲)	۰/۴۷۰		
کولورکتال	۱۹ (۵۷/۶)	۱۴ (۴۲/۴)			
مرحله‌ی سرطان	۹ (۲۷/۳)	۱۲ (۳۶/۴)	۰/۴۸۰		
کولورکتال	۴ (۱۲/۵)	۶ (۱۸/۲)			
	۲	۲۶ (۷۸/۸)			
	۳	۱ (۳/۰)			
	۴	۰ (۰)			

جدول ۲. توزیع فراوانی بروز و شدت سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی کپستاتین،

در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	زمان	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
بروز سندرم دست و پا	سه هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شش هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۳ (۹/۱)	۵ (۱۵/۲)	۰/۴۵۰
	چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی درمانی	۲ (۶/۱)	۸ (۲۴/۲)	۰/۰۳۹
شدت سندرم دست و پا	سه هفته بعد از شروع شیمی درمانی	۳۳ (۱۰۰)	۳۳ (۱۰۰)	> ۰/۹۹۹
	خفیف	۰ (۰)	۰ (۰)	
	متوسط	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	
	ندارد	۳۰ (۹۰/۹)	۲۸ (۸۴/۸)	۰/۴۵۰
	خفیف	۳ (۹/۱)	۵ (۱۵/۲)	
	متوسط	۰ (۰)	۰ (۰)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	
	ندارد	۳۱ (۹۳/۹)	۲۵ (۷۵/۸)	۰/۰۷۰
	خفیف	۲ (۶/۱)	۳ (۹/۱)	
	متوسط	۰ (۰)	۵ (۱۵/۲)	
	شدید	۰ (۰)	۰ (۰)	

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۶ بیمار تحت درمان با کپستاتین با میانگین سنی $61/3 \pm 9/6$ سال (دامنه‌ی ۳۷-۸۴ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. ۴۳ نفر (۶۵/۲ درصد) بیماران مرد و ۲۳ نفر (۳۴/۸ درصد) زن بودند. درجه‌ی (Grade) سرطان کولورکتال در ۱۲ نفر (۱۸/۲ درصد) بالا، در ۳۳ نفر (۵۰/۰ درصد) متوسط و در ۲۱ نفر (۳۱/۸ درصد) پایین

ادرازی، تکرر ادرار، تهوع، استفراغ، اسهال و غیره) مورد پرسش قرار گرفتند که موردی مشاهده نشد. میزان پاسخ به درمان، میزان بروز و شدت عارضه بر اساس معیارهای Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) نسخه‌ی ۵/۰ تعیین و ثبت شد.

جدولی است که بر اساس معاینه‌ی بالینی و پرسش از بیمار در مورد علائم پوستی، بیمار را در یکی از سه درجه‌ی خفیف، متوسط یا شدید قرار می‌دهد.

معیار بررسی در این مطالعه، از طریق مشاهده بود و علائم عارضه‌ی سندرم دست و پا شامل اریتم، ادم، پوسته‌ریزی و غیره در اندام‌ها بود.

داده‌های مطالعه در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 ، Mann-Whitney (برای مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه) و t (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه)، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۳. توزیع فراوانی بروز سندرم دست و پا در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تحت شیمی‌درمانی با رژیم حاوی کپستاتین بر حسب مشخصات دموگرافیک و وضعیت بالینی سرطان کولورکتال

مقدار P	ابتلا به سندرم دست و پا		متغیر
	خیر	بلی	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۲۰۰	۸ (۱۴/۵)	۴ (۳۶/۴)	Poor
	۲۸ (۵۰/۹)	۵ (۴۵/۵)	Moderate
	۱۹ (۳۴/۵)	۲ (۱۸/۲)	Well
۰/۰۴۴	۱۱ (۲۰/۰)	۰ (۰)	۲
	۴۴ (۸۰/۰)	۱۰ (۹۰/۹)	۳
	۰ (۰)	۱ (۹/۱)	۴
	۰ (۰)	۱ (۹/۱)	۴
۰/۷۳۰	۳۵ (۶۳/۶)	۸ (۷۲/۷)	مرد
	۲۰ (۳۶/۴)	۳ (۲۷/۳)	زن
میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۴۵۰	۶۱/۷ \pm ۹/۶	۵۹/۳ \pm ۹/۶	سن (سال)

که بیماران مبتلا و غیر مبتلا به HFS از نظر میانگین سنی تفاوت معنی‌دار نداشتند ($P=0/45$). همچنین، بروز HFS در مردان ۸ مورد (۱۸/۶ درصد) و در زنان ۳ مورد (۱۳/۰ درصد) در شش دوره بعد از شروع شیمی‌درمانی بود و جنسیت بیماران نیز تأثیری در ابتلا به HFS نداشت ($P=0/730$) (جدول ۳).

بحث

این مطالعه، با هدف تعیین اثر کاپتوپریل بر پیش‌گیری از سندرم دست و پا ناشی از شیمی‌درمانی یا داروی کپستاتین و مقایسه‌ی آن با دارونما در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، در جهت پیش‌گیری از این عارضه‌ی مهم، شایع و آسیب‌رسان انجام شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تجویز ۵۰ میلی‌گرم کاپتوپریل خوراکی روزانه در طی شیمی‌درمانی، می‌تواند بروز سندرم دست و پا را تا حد قابل‌قبولی کاهش دهد؛ به طوری که بروز سندرم دست و پا در چهار هفته بعد از اتمام دوره‌ی سوم شیمی‌درمانی، در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

در نهایت، بنا بر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، فراوانی بروز عارضه‌ی سندرم دست و پا در مصرف‌کنندگان کپستاتین، نسبت به سایر مطالعات کمتر بود که این اختلاف، به احتمال زیاد ناشی از کم بودن حجم نمونه، کوتاه بودن دوره‌ی پی‌گیری، دز متفاوت داروی مصرفی در بیماران و همچنین، اشکال در مشاهده‌ی عوارض باشد و لازم است در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری نهایی این‌که تجویز کاپتوپریل در بیماران تحت شیمی‌درمانی، باعث کاهش بروز سندرم دست و پا در این بیماران می‌شود. هر چند که مطالعه‌ی دیگری اثر کاپتوپریل را در پیش‌گیری

در انتهای مطالعه (چهار هفته پس از اتمام سه دوره‌ی شیمی‌درمانی)، ۱۰ بیمار مبتلا به سندرم دست و پا شدند که ۲ نفر (۶/۱ درصد) از گروه مورد و ۸ نفر از گروه شاهد (۲۴/۲ درصد) بودند و بروز عارضه در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/39$). بروز سندرم دست و پا در مقاطع زمانی در جدول ۲ آمده است که طبق آن، بروز عارضه در سه هفته بعد از شروع درمان و شش هفته بعد از شروع درمان بین دو گروه متفاوت نبود ($P=0/450$). شدت سندرم دست و پا در شش هفته بعد از شروع شیمی‌درمانی در هر ۸ بیمار مبتلا (۳ نفر از گروه مورد و ۵ نفر از گروه شاهد) در حد خفیف بود. شدت این عارضه، در چهار هفته بعد از اتمام سه دوره‌ی شیمی‌درمانی، در ۲ نفر از گروه مورد و ۳ نفر از گروه شاهد در حد خفیف و در ۵ بیمار از گروه شاهد، در حد متوسط ارزیابی شد، اما شدت عارضه در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/070$) (جدول ۲).

بر حسب نتایج به دست آمده، بروز سندرم دست و پا بر حسب درجه‌ی سرطان کولورکتال تفاوت معنی‌داری نداشت، اما بر حسب مرحله‌ی بیماری، اختلاف معنی‌داری داشت؛ به طوری که از مجموع ۱۱ بیمار مبتلا به سندرم دست و پا در شش دوره‌ی بعد از شیمی‌درمانی، ۴ نفر (۳۶/۴ درصد) در درجه‌ی پایین، ۵ نفر (۴۵/۵ درصد) در درجه‌ی متوسط و ۲ نفر (۱۸/۲ درصد) در درجه‌ی بالا بودند ($P=0/200$). از نظر مرحله‌ی بیماری، در مرحله‌ی دو هیچ بیماری مبتلا نشد، اما در مرحله‌ی سه، ۱۰ نفر (۹۰/۹ درصد) و در مرحله‌ی چهار، ۱ نفر (۹/۱ درصد) مبتلا به سندرم دست و پا در شش دوره بعد از شیمی‌درمانی شدند ($P=0/044$).

بررسی بروز سندرم دست و پا بر حسب سایر متغیرها نشان داد

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی پرتودرمانی است که با کد ۳۹۶۵۰۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

از این عارضه بررسی نکرده نبود، اما به علت پاتورژن مشابه، سندرم دست و پا با دیگر اختلالات عروقی و نقش کاپتوپریل در بهبود عملکرد عروقی، به نظر می‌رسد استفاده از کاپتوپریل در این بیماران مؤثر و مفید واقع گردد و نتایج به دست آمده از این مطالعه، منطقی باشد، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر نظیر کم بودن حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بیشتر و در سطح وسیع‌تر در این زمینه انجام گیرد.

References

1. Amori N, Aghajani M, Asgarian FS, Jazayeri M. Epidemiology and trend of common cancers in Iran (2004-2008). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(5).
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed. LWW; Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2015.
3. Emami MH, Fatemi AM, Farajzadegan Z, Movahed Abtahi SM. Epidemiology of colorectal cancer In Isfahan Province. *Govaresh* 2005; 10(3): 134-9. [In Persian].
4. Rahimi Pordanjani S, Baeradeh N, Lotfi MH, Pourmohammadi B. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival rates and risk factors. *Razi J Med Sci* 2016; 23(144): 41-50. [In Persian].
5. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12(3): 131-41.
6. Chen M, Chen J, Peng X, Xu Z, Shao J, Zhu Y, et al. The contribution of keratinocytes in capecitabine-stimulated hand-foot-syndrome. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017; 49: 81-8.
7. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101(6): 798-9.
8. Lou Y, Wang Q, Zheng J, Hu H, Liu L, Hong D, et al. Possible pathways of Capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Chem Res Toxicol* 2016; 29(10): 1591-601.
9. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety* 2011; 10(2): 159-69.
10. Lorusso D, Di SA, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1159-64.
11. Naito M, Yamamoto T, Hara S, Shimamoto C, Miwa Y. Hemoglobin Value Is the Most Important factor in the development of hand-foot syndrome under the Capecitabine regimen. *Chemotherapy* 2017; 62(1): 23-9.
12. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Yasui K, Hongo F, Yamaguchi K, Moriguchi M, et al. Predictive factors for sorafenib-induced hand-foot skin reaction using ordered logistic regression analysis. *Am J Health Syst Pharm* 2016; 73(1): e18-e23.
13. Nikolaou V, Syrigos K, Saif MW. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(12): 1625-33.
14. Lal HS. Hand and foot syndrome secondary to capecitabine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80(5): 427-30.
15. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(4): 225-34.
16. Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, Weiss RB. Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1989; 111(8): 688-9.
17. Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990; 8(1): 57-63.
18. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1995; 13(11): 2851-5.
19. Chin SF, Tchen N, Oza AM, Moore MJ, Warr D, Siu LL. Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents [abstract 1632]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 409a.
20. Yamagiwa K, Shigematsu T, Takeda K, Shirai M, Amemori K, Sunda K, et al. Assessment of hand-foot syndrome in cancer patients treated with capecitabine-containing chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40(Suppl 2): 161-3. Japanese
21. Zhang JZ, Xi X, Gao L, Kern TS. Captopril inhibits capillary degeneration in the early stages of diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2007; 32(10): 883-9.
22. Coppola G, Romano G, Corrado E, Grisanti RM, Novo S. Peripheral artery disease: potential role of ACE-inhibitor therapy. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(6): 1179-87.
23. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the

ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11): e463-e654.

24. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25(1): 17-24.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.

The Effect of Captopril Added to Standard Chemotherapy Regimen Containing Capecitabine in the Prevention of Hand and Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer

Mahnaz Roayaei¹, Nadia Najafizadeh², Mehran Sharifi³, Nooshin Nazeminejad⁴

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the effect of captopril added to standard chemotherapy regimen containing capecitabine in the prevention of hand and foot syndrome in patients with colorectal cancer.

Methods: In a clinical trial study, 66 patients with colorectal cancer under chemotherapy with capecitabine-containing regimens were distributed in two groups of 33. The first group received 50 mg of captopril daily and the control group, placebo with a similar dose from one week before commencement of chemotherapy to the end of third course of treatment. Patients in two groups were evaluated for the onset of hand and foot syndrome three and six weeks after starting chemotherapy, and four weeks after the end of third course of chemotherapy.

Findings: At the end of our study, 2 patients (6.1%) in the intervention group and 8 patients (24.2%) in the control group suffered from hand and foot syndrome ($P = 0.039$). Six weeks after the start of treatment, the prevalence of hand and foot syndrome in intervention and control groups was 3 (9.1%) and 5 (15.2%) ($P = 0.45$), and 2 (6.1%) and 8 (24.2%) cases four weeks after the completion of the three courses of chemotherapy, respectively ($P = 0.039$).

Conclusion: Administration of captopril in patients undergoing chemotherapy with capecitabine-containing regimen reduced symptoms of hand and foot syndrome four weeks after the completion of the three courses of chemotherapy. According to the similarity of the pathogenesis of hand and foot syndrome with other vascular disorders, administration of captopril seems to reduce the symptoms of hand and foot syndrome.

Keywords: Hand-foot syndrome, Captopril, Capecitabine

Citation: Roayaei M, Najafizadeh N, Sharifi M, Nazeminejad N. **The Effect of Captopril Added to Standard Chemotherapy Regimen Containing Capecitabine in the Prevention of Hand and Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 824-31.

1- Associate Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Hematology and Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Resident, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nooshin Nazeminejad, Email: nooshin.nazemi@yahoo.com

بررسی مقایسه‌ای تغییرات ضربان قلب و فشار خون حین و بعد از درمان الکتریکی تشنجی بیماران به دنبال استفاده از دو دز لابتالول

بهزاد ناظم رعایا^۱، عظیم هنرمند^۲، نگار رضایی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، الکتروشوک درمانی به عنوان یکی از روش‌های درمانی کارآمد در اختلالات روان‌پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، هم تحریک اولیه‌ی ایجاد شده توسط Electroconvulsive therapy (ECT) و هم تشنج ایجاد شده منجر به افزایش تعداد ضربان قلب و فشار خون به شکل قابل توجهی می‌گردد و به حدی می‌رسد که در بیماران با خطر بالا، می‌تواند منجر به ایسکمی و بیماری کرونری گردد. در این مقاله به مقایسه‌ی اثرگذاری دو دز دارویی لابتالول بر روی تغییرات همودینامیک ناشی از الکتروشوک درمانی پرداخته شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع بر روی ۳۶ بیمار، برای دو نوبت درمان ECT به صورت تصادفی، در هر بار یک دز لابتالول شامل دزهای ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده گردید. همچنین، تمام بیماران سوکسینیل کولین ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم و تیوپنتال سدیم با دز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم دریافت نمودند. فشار خون، ضربان قلب، میزان اشباع اکسیژن، مدت ریکاوری و زمان ایجاد تنفس خودبه‌خودی پس از ECT و عوارض در دو ترکیب درمانی ثبت و مقایسه گردید.

یافته‌ها: در دو گروه میانگین فشار خون متوسط، سیستول و دیاستول تفاوت معنی‌داری در مقایسه با هم نداشتند و میزان تهوع و استفراغ به طور معنی‌داری در گروه با دز کم لابتالول نسبت به گروه با دز بالای لابتالول کمتر و این تفاوت معنی‌دار بود ($P = 0.020$).

نتیجه‌گیری: هر دو دز ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم لابتالول، بدون تأثیر بر کیفیت و زمان تشنج، می‌تواند همودینامیک پایداری را طی الکتروشوک درمانی ایجاد نماید، اما از نظر بروز عوارض، دز کم لابتالول مطلوب‌تر است.

واژگان کلیدی: الکتروشوک درمانی، لابتالول، هودینامیک

ارجاع: ناظم رعایا بهزاد، هنرمند عظیم، رضایی نگار. بررسی مقایسه‌ای تغییرات ضربان قلب و فشار خون حین و بعد از درمان الکتریکی تشنجی بیماران به دنبال استفاده از دو دز لابتالول. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۳۷: ۸۳۲-۸۳۸ (۵۳۵): ۸۳۲-۸۳۸

مقدمه

الکتروشوک درمانی (Electroconvulsive therapy یا ECT) روش بسیار مؤثری در درمان اختلالات روان‌پزشکی به ویژه در موارد تهدید کننده‌ی حیات و یا بدون پاسخ درمان مؤثر به روش‌های دیگر است (۱). با این وجود، هم تحریک اولیه‌ی ایجاد شده توسط ECT و هم تشنج ایجاد شده، منجر به تحریک سیستم قلبی-عروقی به ترتیب از طریق تحریک پاراسمپاتیک و سپس سمپاتیک می‌گردد (۲). واکنش اولیه در اثر تحریک واگ اتفاق می‌افتد که چند ثانیه‌ای به

طول می‌انجامد و با شروع تشنج به پایان می‌رسد. در ادامه، آزادسازی کاتکلامین‌ها منجر به تحریک شدید سمپاتیک می‌شود که می‌تواند برای ساعت‌ها ادامه یابد. تعداد ضربان قلب و فشار خون به شکل قابل توجهی افزایش می‌یابد و به حدی می‌رسد که در بیماران با خطر بالا، می‌تواند منجر به ایسکمی و بیماری کرونری گردد (۳). غربالگری پیش‌درمانی، می‌تواند به بیماران در خطر قلبی-عروقی طی درمان با الکتروشوک درمانی کمک نماید. احتمال می‌رود در این بیماران، اتخاذ تصمیم فعالانه جهت تحریک پاسخ مناسب قلبی-

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

۲- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

کلیوی، بیماری کبدی، بیماری تنفسی مزمن و آرژی دارویی بودند. همچنین، معیارهای خروج از مطالعه عبارت از عدم تمایل بیمار/تیم قانونی وی جهت شرکت در مطالعه، بروز هر گونه ناپایداری همودینامیک طی الکتروشوک درمانی، نیاز به لوله‌گذاری حین الکتروشوک درمانی و نیز بروز تشنج با طول مدت کمتر از ۲۰ ثانیه و یا بیش از ۹۰ ثانیه بودند.

مطالعه‌ی حاضر در قالب طرح پژوهشی با کد IR.MUI.MED.REC.1396.3.677 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب گردید و با شماره‌ی IRCT20160307026950N9 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت شد. سپس، با اخذ رضایت از بیماران یا قیم قانونی آن‌ها، با استفاده از نرم‌افزار Random allocation، بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تحت درمان با لابتالول ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تقسیم شدند.

در کورسازی افراد مورد مطالعه، تزریق‌ها توسط استاد بیهوشی و ارزیابی‌های بالینی توسط کارورز مسؤول طرح که از داروی تزریقی اطلاعی نداشت، انجام گرفت.

برای تمامی بیماران، یک عدد رگ وریدی تعبیه شد و دستگاه‌های الکتروکاردیوگرافی، پالس‌اکسی‌متری و دستگاه فشار خون (جهت اندازه‌گیری فشار خون سیستول و دیاستول) به بیماران متصل گردید. البته، دستگاه فشار خون و پالس‌اکسی‌متری به دو دست متفاوت بسته شد تا از تأثیر احتمالی آن‌ها بر یکدیگر و هر گونه سوگیری در نتایج جلوگیری شود. همچنین، الکترودهای الکتروشوک، به صورت تمپورال دو طرفه تعبیه شدند.

تمامی بیماران تحت القای بیهوشی با تیوپتال سدیم (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم) و سوکسینیل کولین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) قرار گرفتند و نیز Airway guedels برای جلوگیری از گاز گرفتگی زبان برای ایشان تعبیه شد. همچنین، داروی لابتالول (KERN PHARMA company, Canada) با دو دز درمانی ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت وریدی و ۱ دقیقه قبل از القای بیهوشی تجویز گردید.

پس از پایان شوک، ضربان قلب، فشار خون سیستول و دیاستول و نیز متوسط فشار شریانی بیماران در دقایق ۱، ۵ و ۱۰ اندازه گرفته شد. همچنین، بیماران پس از اتمام الکتروشوک درمانی، وارد اتاق ریکاوری شدند و از نظر آپنه‌ی بعد از الکتروشوک درمانی، بر اساس شمارش تعداد تنفس در دقیقه و نیز عوارض احتمالی شامل تهوع، استفراغ و لارنگواسپاسم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

اطلاعات به دست آمده از بیماران، جهت واکاوی وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید.

عروقی درحین الکتروشوک درمانی لازم باشد. جهت دستیابی به این هدف، تعداد متنوعی از داروها مورد آزمایش قرار گرفته اند (۶-۴). درمان‌های مورد آزمایش با مشکلاتی مانند عدم کارایی کافی یا نیمه‌عمر طولانی حتی بیش از یک دوره‌ی الکتروشوک درمانی روبه‌رو بوده‌اند.

در حال حاضر، تمایلات به استفاده از داروهای بتابلوکر با نیمه‌عمر کوتاه جلب شده‌اند. با این وجود، عوارضی نظیر کوتاه نمودن دوره‌ی تشنج، افت فعالیت قلبی-عروقی طولانی مدت و افت فشار خون بیش از اندازه با استفاده از این ترکیب‌های دارویی گزارش شده‌اند (۸-۷). این در حالی است که از مدت‌ها پیش، طول مدت تشنج به عنوان عاملی برای ارزیابی کیفیت و کفایت الکتروشوک درمانی در نظر گرفته می‌شود (۹). از این رو، تحقیقات به دنبال یافتن دارویی با مناسب‌ترین پاسخ قلبی-عروقی و کمترین اثر بر کیفیت تشنج طی الکتروشوک درمانی هستند (۱۰، ۱).

لابتالول، یک داروی بلوک‌کننده‌ی گیرنده‌ی آدرنژیک است که اثرات محدودی بر گیرنده‌ی آدرنژیک آلفا-۱ و اثر غالبی بر گیرنده‌ی بتا آدرنژیک دارد. این ترکیب دارویی، به صورت موفقیت‌آمیزی در سایر اقدامات بیهوشی نظیر استرس ناشی از لارنگوسکوپ‌ی لوله‌گذاری به کار رفته است (۱۱). این دارو، شروع اثر طی ۵-۲ دقیقه پس از تجویز و نیمه‌عمر ۱۵-۵ دقیقه دارد. این ویژگی‌ها، منجر به انتخاب این دارو جهت الکتروشوک درمانی شده است؛ چرا که واکنش سمپاتیک و آزادسازی کاتکولامینی شامل اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین به دنبال این درمان طی ۱۵-۱۰ دقیقه آغاز می‌شود و طی ۱۵-۱۰ دقیقه پس از پایان درمان، به سطح پایه باز می‌گردد (۱۲).

در این مطالعه، با هدف ارزیابی تأثیر لابتالول بر همودینامیک و کیفیت تشنج و مقایسه‌ی دزهای مختلف این دارو طی الکتروشوک درمانی انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized controlled trial یا RCT) حاضر بر روی ۳۶ بیمار تحت درمان با الکتروشوک درمانی مراجعه کننده به بخش روان‌پزشکی بیمارستان الزهراء (س) طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل بیماران با محدوده‌ی سنی ۲۵-۶ سال، درجه‌ی بیهوشی I و یا II بر اساس معیارهای American Society of Anesthesiologists (ASA) و کاندیدای الکتروشوک درمانی حداقل برای دو جلسه بودند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل بیماران با درجه‌ی بیهوشی III و یا ASA، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی شدید، بیماری

اطلاعات توصیفی به صورت میانگین و انحراف معیار و نیز تعداد و درصد گزارش شدند. جهت اطلاعات تحلیلی از آزمون‌های Kolmogorov-Smirnov برای تشخیص طبیعی بودن، χ^2 ، Repeated measures ANOVA، Mann-Whitney، Fisher's exact و Independent t و Generalized nonlinear regression استفاده گردید. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، تعداد ۳۶ بیمار کاندیدای الکتروشوک درمانی یک جلسه تحت درمان لابتالول با دز دارویی ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم و یک بار با دز دارویی ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم قرار گرفتند. این بیماران، متشکل از ۲۲ زن (۶۱/۱ درصد) و ۱۴ مرد (۳۸/۹ درصد) با محدوده‌ی سنی ۱۷-۱۰ سال (با میانگین سنی $1/64 \pm 14/91$ سال) و میانگین وزنی $9/71 \pm 56/61$ کیلوگرم (بسیار محدوددهی ۸۱-۴۰ کیلوگرم) بودند. از نظر بیماری‌های زمینه‌ای نیز ۳۳ نفر (۹۱/۷ درصد) اختلالات دو قطبی، یک نفر (۲/۸ درصد) اختلال سلوک، یک نفر (۲/۸ درصد) اسکیزوفرنی و یک نفر (۲/۸ درصد) اوتیسم داشتند.

میانگین فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA، قبل از تزریق دارو، در دو گروه دارویی اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P = 0/46$).

ولی، میانگین فشار خون دیاستول قبل از تزریق دارو در گروه ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم، به طور معنی داری بالاتر از گروه ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم بود ($P = 0/01$)، اما به صورت کلی، پس از یک دقیقه از پایان شوک، میانگین فشار خون سیستول ($P = 0/02$) و دیاستول ($P = 0/03$) در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری را نشان داد. همچنین، فشار متوسط شریانی در یک دقیقه بعد از تجویز داروها تفاوت معنی داری داشت ($P = 0/02$)، اما در سایر زمان‌ها اختلاف معنی داری را نشان نداد ($P = 0/21$). اطلاعات کامل در جدول ۱ آمده است.

تایکاردی (ضربان قلب ≤ 100) به غیر از زمان قبل از تزریق دارو که به طور معنی داری در گروه ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم بالاتر بود ($P = 0/02$)، در سایر زمان‌ها اختلاف معنی داری بین دو گروه نداشت ($P > 0/05$). در کل، بر اساس آزمون Generalized estimating equation (GEE)، دو گروه از نظر بروز تایکاردی اختلاف معنی داری را نشان ندادند ($P = 0/99$). برادیکاردی (ضربان قلب کمتر از ۶۰) در هیچ گروهی و در هیچ زمانی مشاهده نشد.

افت میزان اشباع اکسیژن (اشباع کمتر از ۹۰) به غیر از دقیقه‌ی ۱۰ پس از اتمام شوک که به طور غیر معنی داری در گروه ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم بالاتر بود ($P = 0/49$)، در سایر زمان‌ها مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۱. بررسی فشار خون سیستول، دیاستول و متوسط شریانی بین دو گروه مورد مطالعه

متغیر اندازه‌گیری شده	زمان مورد بررسی	لابتالول ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم	لابتالول ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم	مقدار P	مقدار P
فشار خون سیستول (میلی مترجیوه)	قبل از تزریق دارو	$144/04 \pm 60/93$	$143/5 \pm 47/13$	۰/۴۶	۰/۰۹
	دقیقه‌ی ۱ پس از تزریق	$139/19 \pm 66/23$	$138/00 \pm 84/84$	۰/۸۲	۰/۰۲
	دقیقه‌ی ۵ پس از اتمام شوک	$137/16 \pm 81/70$	$127/37 \pm 66/07$	۰/۱۳	۰/۰۲
	دقیقه‌ی ۱۰ پس از اتمام شوک	$119/11 \pm 80/37$	$118/44 \pm 68/00$	۰/۹۱	۰/۰۲
	قبل از تزریق دارو	$91/08 \pm 60/78$	$90/16 \pm 57/17$	۰/۲۵	۰/۸۱
فشار خون دیاستول (میلی مترجیوه)	قبل از تزریق دارو	$92/12 \pm 68/82$	$92/17 \pm 64/19$	۰/۸۸	۰/۰۳
	دقیقه‌ی ۱ پس از تزریق	$86/18 \pm 60/49$	$81/06 \pm 52/13$	۰/۶۱	۰/۰۳
	دقیقه‌ی ۵ پس از اتمام شوک	$80/18 \pm 53/81$	$77/19 \pm 47/28$	۰/۴۹	۰/۰۳
	دقیقه‌ی ۱۰ پس از اتمام شوک	$75/00 \pm 14/33$	$72/15 \pm 41/13$	۰/۲۱	۰/۴۰
	قبل از تزریق دارو	$109/12 \pm 42/17$	$108/11 \pm 45/14$	۰/۲۱	۰/۴۰
فشار خون متوسط شریانی (میلی مترجیوه)	قبل از تزریق دارو	$108/23 \pm 48/09$	$107/10 \pm 47/23$	۰/۰۲	۰/۰۲
	دقیقه‌ی ۱ پس از تزریق	$103/17 \pm 63/03$	$96/13 \pm 51/10$	۰/۸۸	۰/۰۲
	دقیقه‌ی ۵ پس از اتمام شوک	$95/18 \pm 55/48$	$91/43 \pm 36/96$	۰/۲۱	۰/۰۲
	دقیقه‌ی ۱۰ پس از اتمام شوک	$89/07 \pm 45/56$	$87/41 \pm 53/70$	۰/۵۸	۰/۵۸
	قبل از تزریق دارو				

مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار آمده است.

جدول ۲. ارزیابی بروز تاکیکاردی و افت میزان اشباع اکسیژن در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	لابتالول ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم	لابتالول ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم	زمان مورد بررسی	متغیر اندازه گیری شده
۰/۰۲	۲ (۲/۸)	۱۰ (۱۳/۹)	قبل از تزریق دارو	بیماران دارای تاکیکاردی
۰/۰۷	۴ (۵/۶)	۱۰ (۱۳/۹)	دقیقه ۱ پس از تزریق	
۰/۲۶	۲ (۲/۸)	۶ (۸/۳)	دقیقه ۱ پس از اتمام شوک	
۰/۴۹	۰ (۰)	۲ (۲/۸)	دقیقه ۵ پس از اتمام شوک	
۰/۴۹	۰ (۰)	۲ (۲/۸)	دقیقه ۱۰ پس از اتمام شوک	
-	۰ (۰)	۰ (۰)	قبل از تزریق دارو	بیماران دارای افت میزان اشباع اکسیژن
-	۰ (۰)	۰ (۰)	دقیقه ۱ پس از تزریق	
-	۰ (۰)	۰ (۰)	دقیقه ۱ پس از اتمام شوک	
-	۰ (۰)	۰ (۰)	دقیقه ۵ پس از اتمام شوک	
۰/۴۹	۲ (۲/۸)	۰ (۰)	دقیقه ۱۰ پس از اتمام شوک	

مقادیر به صورت تعداد (درصد) آمده است.

بر نتایج مطالعه نداشته‌اند و از تأثیر عوامل مخدوشگر پیش‌گیری شده است که از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.

بر طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، استفاده از دو دز ۰/۲ و ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم از داروی لابتالول به صورت کلی تفاوت معنی داری از نظر فشار خون سیستول و دیاستول، متوسط فشار خون شریانی یافت نشد؛ این در حالی است که در دقیقه ۱ اول، تزریق لابتالول با دز بالاتر، در قیاس با دز ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم منجر به کاهش معنی دار در فشار خون گردید. بروز تاکیکاردی قبل از تزریق یا در زمان قبل از مداخله‌ی دارویی (استفاده از این دارو به طور معمول ضربان قلب را کاهش می‌دهد)، می‌تواند ناشی از وجود اضطراب بیماران برای دریافت الکتروشوک باشد و افت میزان اشباع اکسیژن، تفاوتی را در دو گروه مورد مطالعه نشان نداد.

همچنین، بررسی‌های بیشتر در زمینه‌ی مدت زمان ریکاوری، برگشت خودبه‌خودی تنفس و مدت زمان القای تشنج، تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد. نکته‌ی مهم قابل توجه دیگر در این مطالعه، طول مدت تشنج بیش از ۲۰ ثانیه در الکتروشوک درمانی در هر دو دز بود که مدت زمان لازم جهت دستیابی به کیفیت مناسب را ایجاد نمودند (۱۴).

در مدت زمان اقامت در ریکاوری ($P = ۰/۴۳$)، میانگین زمان برگشت خودبه‌خودی تنفس ($P = ۰/۹۸$) و میانگین زمان تشنج حرکتی اختلاف معنی داری بین دو گروه دیده نشد ($P = ۰/۳۱۰$). اما تهوع و استفراغ در گروه ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم به طور معنی داری کمتر از گروه ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم بود ($P = ۰/۰۲$). عارضه‌ی لارنگواسپاسم در هیچ گروهی مشاهده نشد (جدول ۳).

بحث

با توجه به این که الکتروشوک درمانی از اصلی‌ترین درمان‌ها در روان‌پزشکی به ویژه در موارد بدون پاسخ مناسب به درمان پزشکی می‌باشد، ایجاد کمترین عوارض و بالاترین کیفیت تشنج، از مهم‌ترین اهداف این رویکرد درمانی می‌باشد. ناپایداری و عوارض همودینامیک الکتروشوک درمانی، از مهم‌ترین عوارض است که توجه محققین را به خود اختصاص داده است (۱۳).

این مطالعه، به ارزیابی دو دز متفاوت از داروی لابتالول جهت کنترل ناپایداری همودینامیکی طی الکتروشوک درمانی در گروه واحدی از بیماران پرداخته است. از این رو، با اجرای طرح بر روی یک گروه واحد از بیماران، عواملی نظیر نوع اختلال زمینه‌ای و یا عوامل دموگرافیک تأثیری

جدول ۳. بررسی متغیرهای مربوط به اتاق ریکاوری بین دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	لابتالول دز ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم	لابتالول دز ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم	متغیر اندازه گیری شده
۰/۴۳	۴۳/۳ ± ۶/۱۲	۴۱/۲ ± ۷/۲۴	میانگین زمان اقامت در ریکاوری (دقیقه)
۰/۹۸	۷۶/۲ ± ۱۱/۱۷	۷۸/۵ ± ۱۶/۱۲	زمان برگشت خودبه‌خودی تنفس (ثانیه)
۰/۳۱	۴۳/۳ ± ۶/۱۲	۴۱/۲ ± ۷/۱۴	میانگین مدت زمان تشنج حرکتی (ثانیه)
۰/۰۲	۱۰ (۱۳/۹)	۲ (۲/۸)	تهوع و استفراغ
-	۰ (۰)	۰ (۰)	لارنگواسپاسم

موفق تغییرات هایپر دینامیک حین الکتروشوک درمانی، تأثیر منفی بر زمان و کیفیت تشنج ناشی از این درمان نداشت (۱۷).

در مطالعه‌ی McCall و همکاران، به استفاده از دو دز ۵ و ۱۰ میلی گرمی از لابتالول مبادرت ورزیدند. در این مطالعه، در حالی که کنترل ضربان قلب به دز درمانی وابسته بود، فشار خون تحت تأثیر دز لابتالول قرار نگرفت. البته، هر دو دز درمانی به صورت موفقیت آمیزی منجر به کنترل تحریک سمپاتیک طی الکتروشوک درمانی شدند؛ ضمن این که بر مدت زمان تشنج تأثیر منفی نداشتند (۱۸). در مطالعه‌ی Shrestha و همکاران، به مقایسه‌ی لابتالول با دز ۰/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم با دارونما پرداختند. در حالی که لابتالول در مجموع به صورت مؤثری منجر به کنترل فشار خون و ضربان قلب گردید، این اثرگذاری حداقل نیاز به ۱۰-۳ دقیقه زمان داشت. ضمن این که مقایسه‌ی لابتالول با اسمولول، حاکی از برتری معنی دار اسمولول با توجه به اثرگذاری سریع تر و مهار بهتر تغییرات همودینامیک این دارو بود (۱۱).

نتیجه گیری نهایی این که مطالعه‌ی حاضر بر روی جمعیتی شامل کودکان انجام گرفته و از محدود مطالعاتی است که علاوه بر ارزیابی تأثیر لابتالول بر همودینامیک و کیفیت تشنج، به مقایسه‌ی دزهای مختلف این دارو پرداخته است. یافته‌های این مطالعه نشان داد که هر دو دز ۰/۲ و ۰/۴ میلی گرم/کیلوگرم لابتالول بدون تأثیر بر کیفیت و زمان تشنج، می توانند همودینامیک پایداری را طی الکتروشوک درمانی ایجاد نمایند. همچنین، دو دز درمانی، تأثیری بر مدت زمان ریکاوری و تنفس خودبه خودی نداشتند، اما از نظر بروز عوارض، دز پایین تر مطلوب تر بود؛ چرا که هم از نظر اقتصادی به صرفه تر بود و هم داروی کمتری به بیمار تحمیل می شد و به لحاظ تئوری، علوم فارماکودینامیک مؤید آن است و از نظر عملی نیز یافته‌های این مطالعه آن را تأیید می کند. در انتها، نویسندگان این مقاله، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه و بر روی جمعیت حساس کودکان را توصیه می کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، نهایت تشکر خود را از کارکنان بخش روان پزشکی اطفال بیمارستان الزهرا (س) مبذول می دارند. این طرح پژوهشی، با کد ۳۹۶۶۷۷ به تصویب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان رسید.

تنها تفاوت معنی دار میان دو گروه در رابطه با عوارض پس از الکتروشوک درمانی بود؛ به گونه ای که در دز بالاتر، به صورت معنی داری تهوع و استفراغ بیشتری گزارش گردید؛ در حالی که هیچ موردی از لارنگواسپاسم چه در گروه درمان با دز پایین و چه دز بالا یافت نشد. ناظم رعایا و همکاران، در مطالعه ای کت آمین و تیوپنتال سدیم را مورد مقایسه قرار دادند و مشاهده کردند که با وجود تغییرات همودینامیک بیشتر و معنی داری در گروه کت آمین بود، اما عوارضی نظیر تهوع و استفراغ و لارنگواسپاسم در این گروه کمتر بود (۱۵).

در مطالعه‌ی Boere و همکاران، مشابه با مطالعه‌ی حاضر، تغییر چشم گیر همودینامیک در دقیقه‌ی اول تزریق لابتالول دیده شد، اما در دقیقه‌ی ۵، این تغییرات وجود نداشت. همچنین، در مطالعه‌ی آنان، نشان داده شد لابتالول، عوارض قلبی- عروقی ناشی از الکتروشوک درمانی را کاهش می دهد، اما لاندیلول در مقایسه با لابتالول تأثیر منفی کمتری بر کیفیت تشنج دارد و همچنین، لاندیلول آزادسازی کاتکولامین ها را بهتر از لابتالول مهار می کند. از طرفی، لابتالول اثرات قلبی- عروقی طولانی تری نسبت به لاندیلول ایجاد می نماید (۱۰).

در مطالعه‌ی Weinger و همکاران، که به مقایسه‌ی لابتالول با اسمولول و فتانیل پرداخته بودند، از دز ۰/۳ میلی گرم/کیلوگرم لابتالول استفاده شد. طی این مطالعه، سطوح سرمی عواملی نظیر وازوپرسین، اپی نفرین، نوراپی نفرین و کورتیزول اندازه گیری و مشخص گردید که بیشترین تأثیرگذاری مربوط به داروی اسمولول می باشد. همچنین، بیان داشتند که لابتالول، تأثیری بر کاتکولامین های آزاد شده در سرم نداشت (۱۶). از این رو، به نظر می رسد لابتالول بیشترین تأثیر خود را قبل از تحریک سمپاتیک و قبل از آزاد شدن کاتکولامین ها می گذارد، اما اسمولول در زمانی که تحریک سمپاتیک اتفاق می افتد و کاتکولامین ها آزاد می شوند، اثر مهاری بهتری دارد. در نتیجه، در حین اعمال جراحی که به نحوی قرار است سمپاتیک تحریک شود، بهتر است به عنوان پیش گیری لابتالول استفاده شود، اما اگر دارویی به عنوان پیش گیری به کار نرود و حین جراحی سمپاتیک تحریک شود، بهتر است اسمولول مورد استفاده قرار گیرد.


در مطالعه‌ی Avramov و همکاران بر روی جمعیت بزرگسالان، نیکاردیپین را در همراهی با ۱۰ میلی گرم لابتالول جهت کنترل وقایع هایپر دینامیک طی الکتروشوک درمانی استفاده نمودند. در این مطالعه، دو گروه مورد بررسی تحت درمان با نیفدیپین یا با بدون لابتالول بودند و ایشان مشاهده نمودند که استفاده از لابتالول ضمن کنترل

References

1. Sakamoto A, Ogawa R, Suzuki H, Kimura M, Okubo Y, Fujiya T. Landiolol attenuates acute hemodynamic responses but does not reduce seizure duration during maintenance electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58(6): 630-5.
2. Heijnen WT, Birkenhager TK, Wierdsma AI, van den

- Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(5): 616-9.
3. Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, Krystal AD. *Clinical manual of electroconvulsive therapy*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2010.
 4. Fu W, Stool LA, White PF, Husain MM. Is oral clonidine effective in modifying the acute hemodynamic response during electroconvulsive therapy? *Anesth Analg* 1998; 86(5): 1127-30.
 5. Kraus RP, Remick RA. Diazoxide in the management of severe hypertension after electroconvulsive therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139(4): 504-5.
 6. Lee JT, Erbguth PH, Stevens WC, Sack RL. Modification of electroconvulsive therapy induced hypertension with nitroglycerin ointment. *Anesthesiology* 1985; 62(6): 793-6.
 7. van den Broek WW, Leentjens AF, Mulder PG, Kusuma A, Bruijn JA. Low-dose esmolol bolus reduces seizure duration during electroconvulsive therapy: A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 1999; 83(2): 271-4.
 8. Parikh DA, Garg SN, Dalvi NP, Surana PP, Sannakki D, Tendolkar BA. Outcome of four pretreatment regimens on hemodynamics during electroconvulsive therapy: A double-blind randomized controlled crossover trial. *Ann Card Anaesth* 2017; 20(1): 93-9.
 9. Omoigui S. *Pain drugs handbook*. Hoboken, NJ: Wiley; 1999.
 10. Boere E, Birkenhager TK, Groenland TH, van den Broek WW. Beta-blocking agents during electroconvulsive therapy: A review. *Br J Anaesth* 2014; 113(1): 43-51.
 11. Shrestha S, Shrestha BR, Thapa C, Pradhan SN, Thapa R, Adhikari S. Comparative study of esmolol and labetalol to attenuate haemodynamic responses after electroconvulsive therapy. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007; 5(3): 318-23.
 12. Schoenfeld H, Muhm M, Allemann Y, Exadaktylos A, Fisch HU, Schlaepfer TE. Bigeminy during electroconvulsive therapy resolves spontaneously. *Ger J Psychiatry* 2004; 7(3): 45-8.
 13. Aydogan MS, Yucel A, Begec Z, Colak YZ, Durmus M. The hemodynamic effects of dexmedetomidine and esmolol in electroconvulsive therapy: A retrospective comparison. *J ECT* 2013; 29(4): 308-11.
 14. Lihua P, Su M, Ke W, Ziemann-Gimmel P. Different regimens of intravenous sedatives or hypnotics for electroconvulsive therapy (ECT) in adult patients with depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD009763.
 15. Nazemroaya B, Shafa A, Khizab M. Comparison of the effect of ketamine and sodium thiopental on blood pressure and heart rate during electroconvulsive therapy in patients admitted to the ward of psychiatry: a double-blind randomized clinical trial. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(402): 1197-204. [In Persian].
 16. Weinger MB, Partridge BL, Hauger R, Mirow A, Brown M. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: II. Effects of pretreatment regimens on catecholamines, ACTH, vasopressin, and cortisol. *Anesth Analg* 1991; 73(5): 563-9.
 17. Avramov MN, Stool LA, White PF, Husain MM. Effects of nicardipine and labetalol on the acute hemodynamic response to electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 1998; 10(5): 394-400.
 18. McCall WV, Shelp FE, Weiner RD, Austin S, Harrill A. Effects of labetalol on hemodynamics and seizure duration during ECT. *Convuls Ther* 1991; 7(1): 5-14.

Comparative Study of Heart Rate and Blood Pressure Changes during and after Electroconvulsive Therapy Followed by Two Different Doses of Labetalol

Behzad Nazemroaya¹, Azim Honarmand², Negar Rezaei³

Original Article

Abstract

Background: Nowadays, electroconvulsive therapy (ECT) is considered as an effective treatment for psychological disorders. The ECT, and induced seizure, stimulates cardiovascular system through parasympathetic system and then sympathetic stimulation. Therefore, heart rate and blood pressure increase significantly to the extent that may cause ischemia and coronary diseases in high-risk patients. In the current study, the effects of two different doses of labetalol treatment on hemodynamic changes during ETC were compared.

Methods: The current cross-sectional randomized clinical trial study was conducted on 36 patients underwent two sessions of ECT. Each time, they were randomly treated with one of the labetalol doses of 0.2 or 0.4 mg/kg. Furthermore, all the patients were treated with 0.5 mg/kg succinylcholine and 2 mg/kg sodium thiopental. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation, recovery duration, time of spontaneous respiration return following ECT, and dose-related complications were recorded in two groups and compared.

Findings: Comparison of two groups presented no statistical differences regarding mean arterial, systolic, and diastolic blood pressure; while nausea and vomiting occurred less in low-dose-treated group ($P = 0.020$).

Conclusion: Both doses of 0.2 and 0.4 mg/kg labetalol could make a stable hemodynamic without affecting the quality and duration of the seizure in negative manner; but low dose of labetalol was accompanied with fewer adverse effects.

Keywords: Electroconvulsive therapy, Labetalol, Hemodynamics

Citation: Nazemroaya B, Honarmand A, Rezaei N. Comparative Study of Heart Rate and Blood Pressure Changes during and after Electroconvulsive Therapy Followed by Two Different Doses of Labetalol. J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 832-8.

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

2- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Behzad Nazemroaya, Email: behzad_nazem@med.mui.ac.ir

بررسی آلودگی الکترونی در میدان‌های فوتونی کلینیکی شتاب دهنده با کد BEAMnrc

ناهد چگنی^۱، سیده خدیجه حسینی^۲، حجت‌اله شهبازیان^۳، مریم حسنونند^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: امروزه، پرتوهای فوتونی پرنرژی در درمان انواع سرطان‌ها استفاده‌ی بسیاری دارد. با این وجود، تولید الکترون به عنوان ذرات آلوده کننده در مسیر فوتون‌ها، ضرورت تحقیق در این زمینه را فراهم می‌آورد.

روش‌ها: با استفاده از کد BEAMnrc، کلاهک درمان شتاب دهنده‌ی Varian2100C/D با انرژی ۶ مگاولت شبیه‌سازی شد و با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته‌ی کاهش واریانس، منحنی‌های دز عمقی محور مرکزی به دست آمد و با منحنی‌های اندازه‌گیری شده مقایسه گردید. برای محاسبه‌ی PDD) Percentage depth dose) و پروفایل، از کد DOSXYZ استفاده شد. همچنین، اثر حذف آلودگی الکترونی توسط فیلترهای Al، Pb، methyl PMMA) Poly(methacrylate)، خلأ و کیسه‌ی هلیوم بین ستون هوای کلاهک شتاب دهنده و تخت درمان و ترکیب آن‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: با افزایش Source to surface distance (SSD) و افزایش ستون هوا، انتظار افزایش سهم آلودگی الکترون می‌رفت، اما نشان داده شد که افزایش ارتفاع ستون هوا، خود مانند یک فیلتر عمل می‌کند و الکترون‌های کم‌انرژی را جذب می‌کند. حضور هلیوم به جای ستون هوا، دز سطحی را تا حدود ۱۰ درصد نسبت به ستون هوا کاهش می‌دهد و برای عناصر سبک نظیر Al و PMMA نه تنها آلودگی الکترون کاهش نیافت، بلکه افزایش پیدا کرد و تنها برای فیلتر سربی کاهش ۳/۵ درصد مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: جهت فیلتراسیون آلودگی الکترون ناشی از کلاهک دستگاه و کولیماتورهای ثانویه، استفاده از مواد با عدد اتمی و چگالی بالا و کیسه‌ی هلیوم به طور هم‌زمان پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: پرتودرمانی، فوتون‌ها، الکترون‌ها، هلیوم، فیلتر

ارجاع: چگنی ناهید، حسینی سیده خدیجه، شهبازیان حجت‌اله، حسنونند مریم. بررسی آلودگی الکترونی در میدان‌های فوتونی کلینیکی شتاب دهنده با

کد BEAMnrc. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۵): ۸۴۴-۸۳۹

الکترونی با کیسه‌ی هلیوم، خلأ، فیلتر و اجزای مغناطیسی (۳-۴، ۱) بهره می‌گیرند. از جمله مشکلاتی که ذرات آلوده کننده ایجاد می‌کنند، این است که توزیع دز در بیمار یا فانتوم را تغییر می‌دهند، موجب افزایش دز در منطقه‌ی انبوهش و جابه‌جایی عمق دز بیشینه (d_{max}) می‌شوند (۲). دزیمتری دقیق پرتوهای فوتونی به دلیل ذرات تابشی که به وسیله‌ی شتاب دهنده‌ی خطی ایجاد می‌شوند، مشکل است؛ چرا که این ذرات، تنها شامل پرتوهای فوتونی اولیه و ثانویه نیستند و ذرات آلوده کننده نیز تولید می‌شوند. شبیه‌سازی مونت کارلو، یک ابزار محاسباتی دقیق برای تخمین دز در مرزهای ناهمگن بافت (۵) و

مقدمه

پرتوهای فوتونی ۶ مگاولت، امروزه در درمان تومورهای سرطانی کاربرد فراوان دارند، اما یکی از مشکلات پرتوهای فوتونی با انرژی بالا، تولید ذرات آلوده کننده است. ذرات آلوده کننده (الکترون، پوزیترون و نوترون) از برهم‌کنش فوتون اولیه با اجزایی که در مسیرش قرار دارند، مانند فیلتر مسطح کننده (Fattening filter)، اتاقک یونش (Ionchamber)، فک‌ها (Collimator) و هوا ایجاد می‌شوند. برای مشخص کردن آلودگی الکترونی، به طور معمول از سه روش تحلیلی (۱)، شبیه‌سازی (۲) و اندازه‌گیری حذف آلودگی

۱- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

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

۳- دانشیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، بیمارستان گلستان اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- استادیار، گروه فیزیک هسته‌ای، دانشکده‌ی فیزیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hassanvand@cc.iut.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: مریم حسنونند

$0.2 \times 0.5 \times 0.5$ سانتی متر مکعب استفاده شد. برای محاسبات پروفایل نیز در خارج از محدوده‌ی میدان از وکسل‌های $1 \times 0.5 \times 0.1$ سانتی متر مکعب و $1 \times 0.5 \times 0.33$ سانتی متر مکعب در محدوده‌ی میدان استفاده شد. خطای نسبی دز زیر ۱ درصد و در بیشینه‌ی دز، با عدم قطعیت در حدود 0.4 درصد به منظور تعیین دقیق d_m در نظر گرفته شد. برای این منظور، در این مطالعه، از 10^4 ذره به عنوان ورودی برای میدان $30 \times 30 \times 30$ سانتی متر مربع استفاده شد.

در این پژوهش، از کیسه‌ی هلیم برای حذف آلودگی الکترونی ناشی از ستون هوای بین کلاهک شتاب دهنده و تخت درمان استفاده شد؛ چرا که چگالی هلیم در مقابل هوا، $6/8$ بار کمتر است. شبیه‌سازی مونت‌کارلو نشان می‌دهد که حداقل 20 سانتی متر از هوا، حدود 70 درصد سهم دز را به کل ستون هوا تولید می‌کند. بنابراین، 20 سانتی متر حجم هوا منبع غالب آلودگی الکترونی ناشی از هوا می‌باشد. از این رو، از نظر آماری، 30 درصد الکترون‌های تولید شده باید بردی بزرگ‌تر از 20 سانتی متر در هوا یا 0.2 میلی متر در آب داشته باشند. فقط سهم کمی از دز انباشته شده در لایه‌های پایه‌ای پوست (0.07 میلی متر) ناشی از فوتون‌ها می‌باشد و بیشتر آن، ناشی از الکترون‌های تولید شده در هوا و کلاهک شتاب دهنده است (۱۰). در این مطالعه، آلودگی الکترونی در حضور خلأ به جای هوا نیز بررسی شده است. همچنین، جهت بررسی اثر عدد اتمی فیلتر و با توجه به فراوانی شیلدهای سربی و PMMA به عنوان صفحه‌ی نگه‌دارنده‌ی شیلد، سرب و PMMA با Z بالا و پایین آلومینیوم به عنوان فیلتری با عدد اتمی متوسط با ضخامت 4 میلی متر و ترکیب سرب با کیسه‌ی هلیم و خلأ برای کاهش یا حذف آلودگی الکترونی مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها

جهت بررسی اثر تغییر SSD بر میزان تولید آلودگی الکترون در میدان $30 \times 30 \times 30$ سانتی متر مربع در حضور هوا یا هلیم، سهم آلودگی الکترون در SSDهای مختلف ارزیابی شد (شکل ۱-الف). این شکل، نشان می‌دهد که سهم آلودگی الکترون ناشی از ستون هوا در 100 سانتی متر = SSD و عمق‌های کم حدود 2 درصد از دیگر فواصل ($160-120$ سانتی متر) بیشتر را نشان می‌دهد و با افزایش عمق حدود 0.5 سانتی متر برای فاصله‌ی 160 سانتی متر، بیشترین کاهش دیده شد که علت این کاهش، می‌تواند پراکندگی بیشترین الکترون‌ها به بیرون از میدان درمانی باشد.

در این مطالعه، همچنین اثر حضور فیلترهای Al، Pb و PMMA جهت کاهش آلودگی الکترونی در میدان $30 \times 30 \times 30$ سانتی متر مربع و 100 سانتی متر = SSD مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱-ب). با قرار دادن فیلترهای مختلف مشخص شد که برای عناصر سبک نظیر

نیازمند اطلاعات جزئی در مورد هندسه و مواد هر یک از اجزای داخل شتاب دهنده‌ی خطی پزشکی (Linear particle accelerator یا LINAC) است (۶). با شبیه‌سازی کامل سر شتاب دهنده و اجزای آن، می‌توان از طریق صفحه‌ی فازی (یک فایل شامل اطلاعات و تاریخچه‌ی ذرات) اطلاعاتی در مورد نوع ذرات و میزان آلودگی‌های تولید شده در LINAC به دست آورد.

در این مطالعه، میزان آلودگی الکترونی در پرتودرمانی به وسیله‌ی شتاب دهنده‌ی پزشکی ۶ مگاولت Varian2100CD در فواصل مختلف از چشمه، مورد مطالعه قرار گرفت. همچنین، میزان کاهش آلودگی الکترونی در حضور کیسه‌ی هلیم، خلأ و در حضور فیلترهای سربی و آلومینیومی بررسی شد.

روش‌ها

کلاهک درمانی مربوط به شتاب دهنده‌ی Varian2100CD با استفاده از کد BEAMnrc و اطلاعات منتشر شده توسط کارخانه‌ی سازنده‌ی دستگاه شبیه‌سازی و در مطالعه‌ی قبلی با شاخص گاما برابر با 2 درصد 2 میلی متر اعتبارسنجی شد (۷). در شبیه‌سازی با استفاده از کد BEAMnrc، از تکنیک کاهش واریانس Directional bremsstrahlung splitting به دلیل بهره‌وری بیشتر آن نسبت به دیگر روش‌ها (۸) استفاده شد. برای کم شدن زمان اجرای برنامه از انرژی 0.1 مگاالکترون‌ولت برای فوتون‌ها (Photon cut-off energy یا PCUT) و 7 مگاالکترون‌ولت برای الکترون‌ها (Electron cut-off energy یا ECUT) استفاده شد. با استفاده از تکنیک وازنش برد (Range rejection) و ESARE برابر با 2 مگاالکترون‌ولت = زمان اجرای برنامه $3-2$ برابر کاهش یافت و این در حالی است که تنها 1 درصد فوتون‌های تولید شده در کلاهک (به جز هدف)، نادیده گرفته شد (۹).

فایل صفحه‌ی فازی شبیه‌سازی پرتو در Source to surface distance (SSD) معادل 100 ، 120 ، 140 و 160 سانتی متر برای اندازه‌ی میدان $30 \times 30 \times 30$ سانتی متر مربع در سطح فانتوم دایره‌ای به شعاع 20 سانتی متر و نیز در حضور فیلترهایی از جنس آلومینیوم، سرب و PMMA Poly(methyl methacrylate) بررسی شد. در این مطالعه، اطلاعات موجود در صفحه‌ی فازی برای به دست آوردن پارامترهای پرتو (نظیر شار انرژی، توزیع زاویه‌ای و میانگین انرژی) با کد BEAMdp تحلیل شدند و جهت محاسبات تولید دز در فانتوم کد DOSXYZnrc/EGSnrc مورد استفاده قرار گرفتند. محاسبات دز در فانتوم آب با اندازه‌ی $30 \times 30 \times 30$ سانتی متر مکعب با وکسل‌های مختلف در محاسبات منحنی‌های (PDD) Percentage depth dose و پروفایل انجام شد. برای محاسبات PDD در 2 سانتی متر اول وکسل‌های $0.1 \times 0.5 \times 0.5$ و در 20 سانتی متر بعدی، وکسل‌های

فیلتر سربی، بلافاصله زیر سینی بلاک، در فاصله‌ی ۶۱/۵ سانتی‌متر از منبع، کاهش می‌یابد. آن‌ها بیان کردند که تفاوت درصد دز عمقی میدان باز و فیلتر شده، کمتر از ۲ درصد بود که در این کار، حدود ۳/۵ درصد محاسبه شد. بر اساس یافته‌های یک پژوهش (۱۴)، فیلتر سربی با ضخامت ۱ میلی‌متر در خارج از کلاهک شتاب دهنده، اثر هر آلودگی الکترونی ناشی از اجزای سر دستگاه تا محل فیلتر را کاهش می‌دهد. در مطالعه‌ی دیگری، نحوه‌ی حذف آلودگی الکترونی توسط فیلتر، به صورت پراکنده کردن الکترون‌ها بیان شده است؛ به طوری که بیشتر الکترون‌های آلوده کننده را از پرتو حذف می‌کند و هر الکترون تولید شده در فیلتر را در منطقه‌ی وسیعی پراکنده می‌سازد. فیلتر، همچنین الکترون‌های آلوده کننده کم‌انرژی را حذف می‌کند. بنابراین، ضخامت فیلتر باید به اندازه‌ی کافی باشد (۱۵).

در اندازه‌گیری‌های انجام شده توسط بحرینی طوسی و همکاران بر روی شتاب دهنده‌ی نپتون ۶ مگا‌ولت، سهم هلیوم و فیلتر سربی (به ضخامت ۰/۴ میلی‌متر در فاصله‌ی ۳۸/۵ سانتی‌متری) در حذف آلودگی الکترون برای بزرگ‌ترین میدان (۲۵ × ۲۵ سانتی‌متر مربع) به ترتیب حدود ۳/۲ و ۹/۶ درصد برآورد شده است که با مقادیر ۷/۸ و ۳/۵ درصد این مطالعه، اختلاف آشکاری دارد که می‌تواند مربوط به نوع شتاب دهنده، ضخامت سرب و محل قرارگیری آن باشد (۱۶).

Nilsson (۱۷)، بیان داشت که دز سطحی ناشی از الکترون‌های تولید شده از کولیماتورها کمتر از ۵ درصد است و همچنین، منبع غالب آلودگی الکترونی برای منبع ۲۱ مگا‌ولت را فیلتر مسطح کننده بیان کرد. در مطالعه‌ی Butson و همکاران (۳)، برای پرتوی ۶ مگا‌ولت، مشاهده کردند که ۹ درصد دز انباشته شده در سطح پوست بیمار، ناشی از الکترون‌های تحریک شده در ستون هوای تحت تابش است. برای میدان بزرگ‌تر، این مقدار به طور تقریبی به ۳۰ درصد دز تحویل داده شده به این منطقه نیز می‌رسد. از نتایج مطالعات Khan (۱۸) و نیز Padical و Deye (۱۹) نتیجه می‌شود که در حضور آلودگی الکترونی، دز ناحیه‌ی انبوهش افزایش می‌یابد و منجر به جابه‌جایی عمق دز بیشینه به سمت عمق‌های کمتر می‌شود.

نتیجه‌گیری نهایی این که با افزایش SSD و افزایش ستون هوا، انتظار افزایش سهم آلودگی الکترون می‌رفت که در این مطالعه، این نتیجه حاصل نشد. به بیان دیگر، افزایش ارتفاع ستون هوا خود همانند یک فیلتر عمل کرد و منجر به پراکنده شدن الکترون‌های کم انرژی شد. استفاده از مواد با عدد اتمی و چگالی بالا جهت فیلتراسیون آلودگی الکترون ناشی از کلاهک دستگاه و کولیماتورهای ثانویه و کیسه‌ی هلیوم به طور هم‌زمان پیشنهاد می‌شود. با طراحی فیلتر سربی که در جایگاه وج قرار می‌گیرد، به خصوص در بیماران با درگیری سینه که با تکنیک ایزوستر دچار سوختگی می‌شوند و اغلب نمی‌توان

هوا خود مانند یک فیلتر عمل می‌کند و الکترون‌های کم انرژی را جذب یا پراکنده می‌سازد که در انرژی‌های پایین، پدیده‌ی غالب پراکندگی است (۱۱).

برای بررسی سهم ستون هوای زیر کولیماتورها، این قسمت به صورت خلأ در نظر گرفته می‌شود که محاسبات سهم آلودگی الکترون را حدود ۸/۲۱ درصد نشان می‌دهد. از آن جایی که خلأ نقشی در تولید، جذب یا پراکندگی الکترون‌های تولید شده ندارد، پس می‌توان این درصد را به عنوان سهم تقریبی مربوط به عواملی نظیر فیلتر مسطح کننده، اتاقک یونش و کولیماتورهای ثانویه در نظر گرفت. حال، اگر زیر کولیماتورها هوا یا هلیوم در نظر گرفته شود، با کم کردن سهم عواملی بالای سر دستگاه، سهم هوا یا هلیوم در ایجاد آلودگی الکترون به ترتیب ۹/۵ و ۱/۷ درصد محاسبه می‌شود.

با قرار دادن کیسه‌ی هلیوم به جای حجم هوای بین کلاهک درمانی و سطح بدن بیمار، مقدار دز سطحی در ۱۰۰ سانتی‌متر = SSD از ۴۴/۶۶ درصد به ۳۶/۸۴ درصد کاهش پیدا کرد که معادل ۷/۸ درصد کاهش را نشان داد (شکل ۱-الف). همچنین، در SSD معادل ۱۲۰، ۱۴۰ و ۱۶۰ سانتی‌متر، مقدار دز سطحی از ۴۱/۹۶، ۴۱/۸۳ و ۴۲/۰۷، به ۳۴/۲۳، ۳۲/۰۰ و ۳۱/۳۲ کاهش یافت. به عبارت دیگر، هلیوم دز سطحی را تا حدود ۱۰-۸ درصد نسبت به ستون هوا کاهش می‌دهد.

با قرار دادن فیلترهای مختلف، مشخص شد که برای عناصر سبک نظیر Al و PMMA، نه تنها آلودگی الکترون کاهش نیافته است؛ بلکه افزایش پیدا کرده است (شکل ۱-ب). برای ارزیابی عملکرد فیلترها در حضور هوا، اگر سهم عوامل دیگر (هوا، کولیماتورهای ثانویه، فیلتر مسطح کننده و غیره) را حذف کنیم، مشخص می‌شود که آلومینیوم و PMMA به طور تقریبی به ترتیب باعث افزایش ۱/۴ و ۴/۸ و سرب باعث کاهش ۳/۶ درصدی آلودگی الکترون رسیده به سطح فانتوم می‌شود. البته، اگر فیلتر سربی با کیسه‌ی هلیوم یا خلأ همراه باشد، سهم کاهشی فیلتر سربی به ترتیب حدود ۵/۶ و ۵/۸ درصد خواهد بود که بازگو کننده‌ی این مطلب است که ستون هوا، خود باعث ایجاد و یا پراکنده کردن الکترون‌ها به سمت سطح فانتوم می‌شود. علت این کاهش را با توجه به شکل ۲ (الف و ب) می‌توان توضیح داد. فیلتر سربی بر خلاف دو فیلتر دیگر، سبک‌تر است و به دلیل پراکندگی بیشتر فوتون‌هایی با انرژی متوسط بین ۴-۱ مگا‌ولت، باعث کاهش شار این الکترون‌ها می‌شود و این در حالی است که برای فوتون‌های با انرژی‌های بالاتر، تفاوت ناچیزی وجود دارد.

مطالعه‌ی Rao و همکاران، نشان داد که سرب، فیلتر مناسبی برای میدان ۳۰ × ۳۰ سانتی‌متر مربع است (۱۲). در مطالعه دیگری (۱۳)، مشاهده شد که برای پرتو ۶ مگا‌ولت، آلودگی الکترونی با قرار دادن

از وج استفاده کرد، می‌توان میزان آلودگی الکترونی را کاهش داد.

بیمارستان گلستان اهواز برای همکاری صمیمانه و همچنین، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز برای تأمین هزینه‌های این طرح پژوهشی با شماره‌ی ثبت U-94056 تشکر و قدردانی کنند.



تشکر و قدردانی

پژوهشگران بر خود لازم می‌دانند که از بخش پرتودرمانی و انکولوژی

References

- Lopez MA, Teijeiro A, Garcia J, Esperon J, Terron JA, Ruiz DP, et al. Characterization of electron contamination in megavoltage photon beams. *Med Phys* 2005; 32(5): 1281-92.
- Allahverdi M, Zabihzadeh M, Ay M, Mahdavi S, Shahriari M, Mesbahi A et al. Monte Carlo estimation of electron contamination in a 18 MV clinical photon beam. *Int J Radiat Res* 2011; 9(1): 15-28.
- Butson MJ, Cheung T, Yu PKN. Calculation of electron contamination doses produced using blocking trays for 6MV X-rays. *Radiation Measurements* 2002; 35(2): 99-102.
- Kumar M, Sahani G, Chourasiya G. Magnetic removal of electron contamination for 60Co panoramic gamma ray exposure--Investigations with CaSO₄:Dy and LiF based dosimeters. *Appl Radiat Isot* 2010; 68(6): 1173-6.
- Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys* 2007; 34(12): 4818-53.
- Yani S, Dirgayussa IGE, Rhani MF, Soh RCX, Haryanto F, Arif I. Monte Carlo study on electron contamination and output factors of small field dosimetry in 6 MV photon beam. *Smart Science* 2016; 4(2): 87-94.
- Chegeni N, Hosseini K, Shahbazian H, Maskani R, Hoseini Ghafarokhi M, Mirkhaghani F, et al. Validation of the linac varian simulated using BEAMnrc code for 6mv photon energy. *Jundishapur Sci Med J* 2016; 15(5): 551-61. [In Persian].
- Kawrakow I, Rogers DW, Walters BR. Large efficiency improvements in BEAMnrc using directional bremsstrahlung splitting. *Med Phys* 2004; 31(10): 2883-98.
- Sheikh-Bagheri D, Rogers DW, Ross CK, Seuntjens JP. Comparison of measured and Monte Carlo calculated dose distributions from the NRC linac. *Med Phys* 2000; 27(10): 2256-66.
- Butson MJ, Cheung T, Yu PKN, Carolan M, Metcalfe PE. Simulation and measurement of air generated electron contamination in radiotherapy. *Radiation Measurements* 2000; 32(2): 105-11.
- Shukla R, Patel N, Yadav H, Kaushal V. A Monte Carlo simulation study on the effectiveness of electron filters designed for telecobalt radiation therapy treatment. *Int J Radiat Res* 2019; 17(2): 217-27.
- Rao BM, Prasad SG, Parthasaradhi K, Lee Y, Ruparel R, Garces R. Investigations on the near surface dose for three 10-MV x-ray beam accelerators with emphasis on the reduction of electron contamination. *Med Phys* 1988; 15(2): 246-9.
- Parthasaradhi K, Prasad SG, Rao BM, Lee Y, Ruparel R, Garces R. Investigation on the reduction of electron contamination with a 6-MV x-ray beam. *Med Phys* 1989; 16(1): 123-5.
- Kosunen A, Rogers DW. Beam quality specification for photon beam dosimetry. *Med Phys* 1993; 20(4): 1181-8.
- Rogers DW, Faddegon BA, Ding GX, Ma CM, We J, Mackie TR. BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys* 1995; 22(5): 503-24.
- Bahreyni Toosi MT, Saberi H, Hashemian A, Salek R. Application of an optimum filter for a neptune 10 PC linac to reduce electron contamination. *Proceedings of the 2nd European IRPA congress on radiation protection - Radiation Protection: from Knowledge to Action; 2006 May 15-19; Paris, France.*
- Nilsson B. Electron contamination from different materials in high energy photon beams. *Phys Med Biol* 1985; 30(2): 139-51.
- Khan FM. Use of electron filter to reduce skin dose in cobalt teletherapy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111(1): 180-1.
- Padikal TN, Deye JA. Electron contamination of a high-energy X-ray beam. *Phys Med Biol* 1978; 23(6): 1086-92.

Evaluation of the Electron Contamination in Photon Therapy Using BEAMnrc Code

Nahid Chegeni¹, Seyedeh Khadijeh Hosseini², Hojjatollah Shahbazian³, Maryam Hassanvand⁴

Original Article

Abstract

Background: Today, high-energy photon beams are widely used in the treatment of all types of cancers. However, the production of electrons as contaminants in the photon pathway provides the necessity for research in this field.

Methods: Using BEAMnrc code, a Varian2100C/D accelerator head was simulated with 6 MV energy. Applying the advanced techniques of the variance reduction, Depth Dose curves at the Isocenter were obtained and compared to the measurements. We used DOSXYZ code to calculate the Percentage depth dose (PDD) and profile curves. The effect of eliminating electron contamination by helium bag between the accelerator head and treatment bed, Vacuum, Al, Pb, Poly(methyl methacrylate) (PMMA) filters and their composition were also investigated.

Findings: By increasing the source to surface distance (SSD) and the air column, we expected an increase in the contribution of electron contamination, but our results showed that increasing the height of air column acted like a filter and scattered low-energy electrons. The presence of helium instead of the air column reduced the surface dose by about 10% compared to the air column. Electron contamination increased for light elements such as Al and PMMA, and decreased by 3.5% for the lead filter.

Conclusion: The use of materials with lower atomic numbers and high densities for filtration of electron contamination of the head of the device and secondary collimators and helium bag is simultaneously proposed.

Keywords: Radiation therapy, Photons, Electrons, Helium

Citation: Chegeni N, Hosseini SK, Shahbazian H, Hassanvand M. **Evaluation of the Electron Contamination in Photon Therapy Using BEAMnrc Code.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 839-44.

1- Assistant Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- MSc Student, Department of Medical Physics, Student Research Committee, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Associate Professor, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Assistant Professor, Department of Nuclear Physics, School of Physics, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Hassanvand, Email: hassanvand@cc.iut.ac.ir

کاربرد کشت سه بعدی در بهینه‌سازی تحقیقات دارویی سرطان: از روش‌های سنتی تا تکنولوژی نوین میکروسیالی

شب‌نم شهریوری^۱، زینب باقری^۲، ندا سرای گرد افشاری^۳، حمید لطیفی^۴

مقاله مروری

چکیده

با وجود هزینه‌های هنگفت و زمان بسیاری که در مراحل پیش کارآزمایی‌های بالینی صرف می‌شود، بیش از نیمی از فراورده‌های دارویی به دلیل عدم اثربخشی یا بروز عوارض جانبی از چرخه‌ی تولید حذف می‌گردند. این در حالی است که بروز مقاومت‌های دارویی و تفاوت‌های فردی، در بیماری‌های پیچیده‌ای همچون سرطان و نیز گسترش روزافزون مفهوم پزشکی شخصی، نیاز به ارایه‌ی مدل‌های کارآمد و مؤثر را در بررسی‌های دارویی بیش از پیش نمایان می‌سازد. کشت‌های سلولی، ابزارهای مهمی بررسی‌های دارویی هستند که در مراحل پیش کارآزمایی بالینی به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه، مسجل شده است که سهم عظیمی از عدم موفقیت مراحل پیش کارآزمایی بالینی به عدم موفقیت کشت‌های سلولی در شبیه‌سازی شرایط بدن بر می‌گردد. به همین دلیل، امروزه ظهور کشت‌های سه بعدی، پنجره‌ای جدید را به روی مطالعات دارویی گشوده است. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که شیوه‌های نوین کشت سلول با توانایی شبیه‌سازی تعاملات سلول-سلول، سلول-ماتریکس و ایجاد شب غلظت دارو، اکسیژن، متابولیت‌ها و مواد غذایی، مشابه با شرایط بدن، به طور مستقیم یا غیر مستقیم (از طریق تأثیرگذاری بر بیان ژن‌ها و ایجاد فنوتیپ طبیعی)، مطالعات دارویی را قابل اعتمادتر کرده است. به تازگی، برای تطابق بیشتر با بدن، از کشت‌های سه بعدی در تراشه‌های میکروسیالی نیز استفاده می‌شود. ریزتراشه‌ها، به دلیل اندازه‌ی نزدیک به سلول‌ها و عروق بدن، امکان کشت سلول به شیوه‌ی پویا و غیره، شباهت بیشتری با بدن فراهم می‌کنند. در مقاله‌ی پیش‌رو، ضمن مروری بر روش‌های مختلف کشت سه بعدی، کاربردهای آن در مطالعات دارویی نیز مطرح می‌گردد.

واژگان کلیدی: سرطان، ریزتراشه میکروسیالی، کشت سلولی، توسعه و کشف فراورده‌ی دارو

ارجاع: شهریوری شب‌نم، باقری زینب، سرای گرد افشاری ندا، لطیفی حمید. کاربرد کشت سه بعدی در بهینه‌سازی تحقیقات دارویی سرطان: از روش‌های سنتی تا تکنولوژی نوین میکروسیالی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۳۵): ۸۴۵-۸۵۶

مقدمه

در مرحله‌ی کارآزمایی بالینی از جریان تولید خارج می‌گردند (۱-۳). این مهم در مورد بیماری‌های پیچیده‌ای همچون سرطان، بسیار بارزتر است. در مورد داروهای جدیدی که برای تیمار بدخیمی‌های سرطانی معرفی می‌شوند، نه تنها هزینه‌ی تمام شده‌ی دارو بسیار بالا می‌باشد؛ بلکه گاهی نرخ پاسخ‌گویی به درمان با داروهای جدید نیز پایین‌تر بوده است و بیمار با عوارض جانبی بیشتری مواجه می‌گردد. از این رو، با وجود نیاز به معرفی داروهای کارآمدتر، در مواردی، نظام‌های سلامت همچون انستیتوی ملی مزیت سلامتی و بالینی (UK's National Institute for Health and Clinical Excellence) یا (NiCE) و سرویس سلامت ملی (National Health Service) یا

معرفی یک داروی جدید به بازار، مستلزم سال‌ها مطالعه و تحقیق و صرف هزینه‌های گزاف است. این فرایند، از کشف ترکیبات زیست فعال و تبدیل آن‌ها به ترکیبات پیش‌رو (Hit to lead (H2L) on generation) شروع می‌شود و پس از طی مراحل «پیش کارآزمایی بالینی» و «کارآزمایی بالینی» (Preclinical and clinical trials)، راهی دراز را برای تجاری شدن می‌پیماید (شکل ۱-الف). متأسفانه، با وجود صرف هزینه‌های هنگفت، بیش از ۹۰ درصد از داروها در مراحل مختلف پیش کارآزمایی بالینی شامل تحقیقات برون‌تنی (In vitro) و درون‌تنی (In vivo) در حیوانات آزمایشگاهی به دلیل عدم موفقیت،

۱- گروه زیست‌فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه مهندسی زیستی و زیست نانو فن‌آوری، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری‌های زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه زیست‌فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- استاد، پژوهشکده‌ی لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ندا سرای گرد افشاری

Email: afshari.n@iums.ac.ir

(NHS) بریتانیا، تصمیمات محدود کننده‌ای را برای بازپرداخت هزینه‌های مربوط به تجویز داروهای جدید در نظر گرفته‌اند (۲). مطالعات نشان می‌دهند که آمار بالای ناکامی داروهای جدید در مرحله‌ی کارآزمایی بالینی، به دلیل عدم تأمین اعتبار نخستین گام‌های بررسی‌های دارویی است که نیازمند تحولات بنیادی هستند (۴).

مطالعات پیش کارآزمایی بالینی، در فرایند توسعه‌ی فرآورده‌های دارویی، از مطالعات سلولی شروع و به بررسی اثرات دارو در حیوانات آزمایشگاهی ختم می‌شوند. در این راستا، کشت سلول یکی از نقاطی است که می‌تواند در نتیجه‌ی آزمایش تأثیر به‌سزایی بگذارد. کشت سلول که به طور سنتی به صورت تک لایه‌های دو بعدی در محیط‌های بی حرکت (پتری دیش و/یا فلاسک) به انجام می‌رسد (۵). به دلیل تفاوت در تعاملات سلولی در کشت‌های دو بعدی (تعاملات سلول با سلول و سلول با محیط اطراف)، تفاوت در دسترسی به اکسیژن، مواد غذایی، مولکول‌های پیام‌رسانی و غیره و نیز تفاوت در قطبیت و ویژگی‌های فیزیکی و مکانیکی سلول‌ها و تأثیر این موارد بر بسیاری از فرایندهای حیاتی سلول (همچون، رشد، تمایز، پاسخ‌گویی به محرک‌ها و غیره) نسبت به شرایط طبیعی، کشت‌های دو بعدی نمی‌توانند مدل‌های مناسبی برای تعمیم نتایج بررسی‌های دارویی باشند (۶). به گونه‌ای که نرخ ریزش (Attrition rates) داروهای بررسی شده در کشت‌های دو بعدی در بالین گاهی به ۹۵ درصد نیز می‌رسد (۷).

برای رفع این مشکل در دهه‌ی ۱۹۸۰، Petersen و همکاران، پس از بررسی تأثیر ماتریکس خارج سلولی در ویژگی‌های سلول‌ها، راه‌کاری را برای کشت سلول به شیوه‌ی سه بعدی پیشنهاد دادند (۸-۹). در این روش، نه تنها ارتباطات بین سلولی به شرایط داخل بدن شبیه‌تر می‌شود و ویژگی‌های فیزیکی سلول حفظ می‌گردد، بلکه دسترسی سلول‌ها به محرک‌ها، مواد غذایی، داروها و غیره نیز به شرایط بدن شبیه‌تر است. کشت‌های سه بعدی حتی می‌توانند عوامل کلیدی بافت را تولید کنند. به دلیل امکان شبیه‌سازی ژنتیکی در کشت سلول سه بعدی، این روش را حتی مؤثرتر از مطالعات حیوانی می‌دانند (۱۰). در این‌جا، تلاش خواهد شد تا ضمن معرفی روش‌های متداول کشت سه بعدی، جایگاه آن در مطالعات دارویی مورد بحث قرار گیرد.

ویژگی‌های سلولی در کشت‌های دو و سه بعدی

بر خلاف کشت دو بعدی که در آن سلول‌ها به صورت تک لایه‌هایی با ضخامت تقریبی سه میکرون، به یک سطح صاف می‌چسبند و رشد می‌کنند، در کشت سه بعدی با شبیه‌سازی شرایط طبیعی، محیطی ایجاد می‌شود که در آن سلول‌ها بتوانند در تمامی جهت‌ها رشد کنند و کره‌هایی با ضخامت ۳۰-۱۰ میکرون را تشکیل دهند. این مهم، از

طریق تأثیر بر میزان و تنوع ارتباطات سلولی، نه تنها بر قطبیت، فنوتیپ و ریخت‌شناسی سلول‌ها، آرایش و توزیع اندامک‌ها و در نهایت فعالیت متابولیک و عملکرد تأثیر می‌گذارد، بلکه بر میزان مواد غذایی و ترکیبات زیست فعال در دسترس سلول مؤثر است و آن‌ها را به شرایط طبیعی نزدیک‌تر می‌کند. این عوامل، زمینه را برای تغییر در الگوی بیان ژن و الگوی تکثیر سلولی، تأثیر بر فرایندهای تمایزی و مرگ سلولی و غیره فراهم می‌کند که نتیجه‌ی مستقیم آن، تغییر در فرایندهای جذب، متابولیسم، حساسیت و مقاومت دارویی است.

Souza و همکاران، الگوی تغییر بیان ژن‌ها به منظور تبیین تأثیر شیوه‌ی کشت بر رفتار تهاجمی سلول‌ها را مطالعه کردند. این گروه تحقیقاتی، رده‌های PC-3 و LNCaP را به روش‌های دو و سه بعدی کشت دادند و در هر مورد، بیان ژن‌های Annexin A1 (ANXA1) و CD44 را که مسؤؤل رفتار تهاجمی تومورهای پروستات و مقاومت آن‌ها به شیمی درمانی هستند، ارزیابی کردند. نتایج این بررسی، مبین افزایش بیان این ژن‌ها در کشت‌های سه بعدی و شباهت آن با حالت طبیعی بود (۱۱).

کاهش سرعت تکثیر سلول‌ها در کشت‌های سه بعدی (در نتیجه‌ی نرخ پایین حذف سلول‌های نکروتیک و سیر نزولی شیب غلظت ریز مغذی‌ها و اکسیژن در بخش‌های درونی کره‌های سلولی)، از دیگر مواردی است که در بسیاری از مطالعات به آن پرداخته شده است (۱۲). به عنوان مثالی از این مطالعات، می‌توان به مطالعه‌ی گروه تحقیقاتی Chignola اشاره کرد که میزان تکثیر سلول‌های گلیوبلاستوما در کشت‌های دو و سه بعدی را بررسی و با شرایط طبیعی مقایسه کردند و شباهت کشت سه بعدی را به شرایط درون تنی نشان می‌دهد (۱۳).

فرایندهای تمایزی در کشت سه بعدی کارآمدتر می‌باشند و به راحتی با میکروسکوپ بررسی می‌شوند (۱۴). به عنوان مثال، Caron و همکاران، نشان دادند که برای تمایز مجدد سلول‌های کندروسیت عروق انسانی، کشت سه بعدی پتانسیل غضروف سازی بیشتری را ارائه می‌دهد و این را می‌توان به بیان mRNAهای مواد غضروف‌ساز همچون کلاژن تیپ I، SRX9 (Sex determining region Y)-box 9 I و آگریکان (Aggrecan) در کشت سه بعدی نسبت داد (۱۵). همچنین، می‌توان نشان داد که افزایش تعاملات سلول-سلول در کشت‌های سه بعدی، زمینه را برای مقاومت به آپوپتوز فراهم می‌کند که یکی از دلایل IC50 بالاتر داروها در کشت‌های سه بعدی معرفی می‌شود (۱۶).

عوامل مؤثر در تأثیر دارو بر سلول

عوامل دخیل در تأثیر دارو بر سلول‌ها را می‌توان در دو گروه

وجود این شیب غلظت، بسیاری از رفتارهای سلول نظیر مهاجرت (Migration)، تحرک (Motility) و پیام‌رسانی سلولی (Cell Signaling) را متأثر می‌کند. شیب غلظت مواد غذایی و اکسیژن از خارج به داخل توده سلولی، منجر به ایجاد یک ناحیه تکثیر شونده (Proliferative zone)، یک ناحیه خاموش (Hypoxic core) و یک ناحیه نکروزی می‌شود (شکل ۱- و).

به علت سرعت بالای رشد، سلول‌های موجود در لایه‌ی تکثیر شونده، اغلب به داروهای شیمی‌درمانی پاسخ می‌دهند؛ در مقابل، به علت پایین تر بودن سرعت تکثیر در ناحیه‌ی خاموش، سلول‌های این ناحیه اغلب به شیمی‌درمانی، رادیودرمانی و ایمنی‌درمانی مقاوم می‌باشند (۲۳-۲۴). همچنین، شیب غلظت اکسیژن، باعث وجود هیپوکسی در لایه‌های داخلی تومور می‌شود. این عامل، زمینه را برای فعال‌سازی ژن‌های پیش‌آنژیوژنیک و بقای سلول فراهم می‌کند و در نهایت، منجر به بروز مقاومت دارویی می‌شود (۲۵). همچنین، داروهایی نظیر Doxorubicin و Cisplatin که مرگ سلولی را در اثر ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS) القا می‌کنند (به اکسیژن نیاز دارند)، در نواحی داخلی توده‌ی سلولی اثربخشی کمی دارند.

شیب pH نیز روی اثربخشی دارو تأثیرگذار است. pH در بخش‌های داخلی و هیپوکسیک سلول‌های توموری، اسیدی‌تر است. از این رو، داروهای قلبیایی (همچون Methotrexate)، در این نقاط پروتونه می‌شوند و توانایی خود را در ورود به سلول از دست می‌دهند (۲۶).

تمامی مثال‌های پیش‌گفته نشان می‌دهند که در شرایط طبیعی، نه تنها دسترسی تمامی سلول‌های توده‌های موجود در بدن به اکسیژن، pH، مواد غذایی و غیره یکسان نیست؛ بلکه مجاورت با مواد دفعی و تأثیرپذیری آن‌ها از فشار مکانیکی نیز متفاوت است. این در حالی است که تمامی سلول‌ها در کشت‌های دو بعدی به طور یکسان از این عوامل تأثیر می‌پذیرند. به همین دلیل، مطالعات دارویی انجام شده در بستر دو بعدی، نمی‌توانند اطلاعات قابل اعتمادی را فراهم آورند. به نظر می‌رسد این مشکل، با استفاده از مدل‌های کشت سه بعدی مرتفع گردد. به همین دلیل، در ادامه تلاش خواهد شد تا برخی از مهم‌ترین روش‌های کشت سه بعدی و تأثیر آن در مطالعات دارویی به اختصار معرفی گردند.

مروری بر روش‌های کشت سه بعدی

روش‌های مختلف کشت سه بعدی را می‌توان در دو گروه کلی کشت‌های مبتنی بر داربست (متخلخل و هیدروژلی) و کشت‌های مستقل از داربست نظیر قطره‌ی آویزان (Hanging Drop)، پلیت‌های

عوامل مستقیم فیزیکی و شیمیایی (سختی بستر و ماتریکس خارج سلولی، شیب pH و غیره) و عوامل غیر مستقیم زیستی (فرار از آپوپتوز، کاهش بیان هدف دارو و غیره) بررسی کرد. این عوامل خود به طور مستقیم و غیر مستقیم از چگونگی کشت سلول تأثیر می‌پذیرند. در ادامه، برخی از مهم‌ترین این عوامل به بحث گذاشته خواهند شد.

انتشار و خون‌یاری (Perfusion) دو مکانیسم اصلی دارورسانی موثری هستند (۱۷). هر دوی این مکانیسم‌ها، تحت تأثیر نوع و ترکیب اجزای ماتریکس خارج سلولی و بستر قرار می‌گیرند. سلول‌های تومور نیز برای کم کردن دسترسی به دارو، ترکیبات ماتریکس خارج سلولی خود را تغییر می‌دهند؛ به طوری که، بیشتر داروهای ضد سرطان با مشکل نفوذ به داخل تومور مواجه هستند (۱۸). ترکیبات ماتریکس خارج سلولی، همچنین می‌توانند باز یا بسته شدن کانال‌های یونی غشا را تحت تأثیر قرار دهند و بر تراوشات دارویی تأثیر بگذارند (۱۹).

نوع و ترکیب ماتریکس خارج سلولی، می‌تواند بر سختی بافت تأثیر بگذارد و فشار مکانیکی وارده بر سلول را تعیین کند؛ عاملی که یا به طور مستقیم بر تقسیم سلولی، چسبندگی سلولی، مورفوژن، انتقال وزیکول‌ها، هموستاز مایعات و غیره تأثیر می‌گذارد و یا به طور غیر مستقیم میزان و چگونگی بیان ژن‌ها را تعیین می‌کند. این ژن‌ها، شامل ژن‌های مربوط به گیرنده‌های دارویی، فرار از آپوپتوز، مکانیسم‌های تعمیر DNA و غیره هستند (۲۰).

به عنوان مثال، Lam و همکاران، در یک مطالعه‌ی برون‌تنی بر روی کشت سه بعدی سلول‌های MDA-MB-231 سرطان پستان، در غلظت‌های متفاوتی از کلاژن نوع I (به عنوان ماتریکس خارج سلولی)، ارتباط افزایش غلظت کلاژن (و در نتیجه افزایش سختی بستر) با افزایش مقاومت داروی Paclitaxel را تبیین کردند (۲۱). همچنین، در مطالعه‌ای که توسط Wei و همکاران بر روی تأثیر سختی بستر بر قدرت تهاجمی سلول‌های سرطان پستان (MCF10A) صورت گرفت، مشخص شد که سختی ماتریکس کلاژنی، باعث آزاد شدن عامل Twist-related protein 1 (TWIST1) (یک میانجی‌گر مکانیکی که منجر به انتقال اپی‌تلیال مزانشیمی می‌شود) از همراه سیتوپلاسمی G3BP2 خود می‌شود که پس از ورود TWIST1 به هسته و با افزایش بیان اینتگرین، باعث تغییر ویژگی‌های اپی‌تلیالی سلول به بافت مزانشیمی و افزایش تهاجم آن می‌شود (۲۲).

در بافت‌های داخل بدن، انتشار مولکول‌های محلول، مانند مواد غذایی، متابولیت‌ها، اکسیژن و pH از عروق خونی به داخلی‌ترین لایه‌های توده‌های سلولی، شیب غلظتی از این مواد را ایجاد می‌کند.

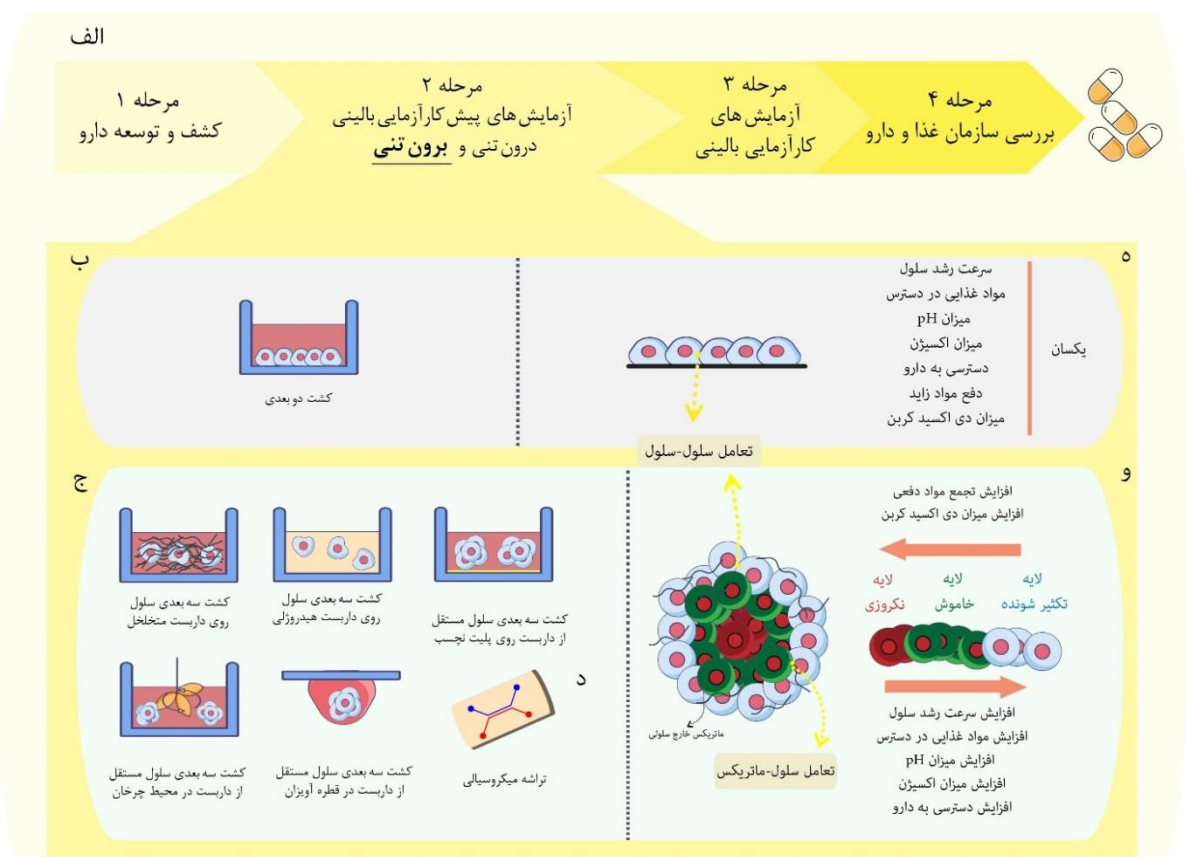
برای مطالعات سلولی فراهم می‌کنند.

عواملی همچون جنس، زیست تخریب پذیری، زیست سازگار بودن، میزان تخلخل، اندازه‌ی حفره‌ها، هندسه‌ی فضایی و ویژگی‌های مکانیکی داربست و نیز امکان کشت همراه (Co-culture) (کشت‌های متشکل از چند نوع سلول) بر ویژگی‌های داربست و اثربخشی زیستی آن تأثیر می‌گذارند. هر پژوهشگر، می‌تواند با در نظر گرفتن هدف از مطالعه، داربست مورد نیاز خود را طراحی و استفاده کند. به طور کلی، داربست‌های مورد استفاده در کشت سلول در دو گروه داربست‌های متخلخل و هیدروژلی تقسیم می‌شوند (۲۷).

داربست‌های متخلخل، ساختارهای سه بعدی ساخته شده از زیست موادهای جامد هستند که بسته به نوع عملکرد، جنس و ساخت، می‌توانند منافذی بین ۵۰۰-۱۰ میکرومتر داشته باشند و فضای مناسبی را برای جاگیری سلول‌ها ایجاد کنند (۲۷). سه روش عمده برای تولید داربست‌های متخلخل وجود دارد. در روش اول، به ماده‌ی اولیه‌ی جامد یا حل شده در حلال، مواد پروژن (Porogens) (در حالت‌های گاز مانند کربن دی‌اکسید، مایع مانند آب یا جامد مانند پارافین) اضافه می‌شود.

نچسب (Ultra-low attachment surface plate)، میکروپلیت‌های دارای سطوح ریز پردازش شده (Micro-patterned surfaces microplate)، فلاسک‌های چرخان (Spinner flask) و غیره طبقه‌بندی کرد (شکل ۱-ج). چنان‌که در ادامه ذکر خواهد شد، هر کدام از این روش‌ها مزایا و معایبی دارند و لازم است با در نظر گرفتن هدف از مطالعه، انتخاب گردند. برای سهولت مطالعه، برخی از ویژگی‌های متداول‌ترین روش‌های کشت سلول و کارایی آن‌ها در مطالعات دارویی در جدول ۱ آمده است.

کشت سه بعدی مبتنی بر داربست: می‌توان با استفاده از داربست‌های از پیش ساخته شده یا ماتریکس خارج سلولی، کشت‌های دو بعدی را به سه بعدی تبدیل کرد و شرایط را به محیط درون‌تنی نزدیک نمود. این داربست‌ها، می‌توانند از مواد طبیعی (کلاژن و فیبرین، ابریشم، آلژینات، کیتوزان) یا مصنوعی (پلیتانوم، پلیمرها، شیشه‌های فعال شده) تهیه گردند. بدیهی است که داربست‌های مصنوعی نمی‌توانند نقش‌های عملکردی داربست‌های طبیعی را به طوری عینی منعکس کنند، اما در عوض، به دلیل قابل کنترل بودن شرایط ساخت و ترکیب مواد، تکرار پذیری بیشتری را



شکل ۱. الف) مراحل توسعه‌ی داروی جدید، ب) کشت دو بعدی، ج) روش‌های متفاوت کشت سلول سه بعدی، د) استفاده از کشت سه بعدی در تراشه‌ی میکروسیالی، ه) ویژگی‌های کشت سلول دو بعدی و و) ویژگی‌های کشت سلول سه بعدی

جدول ۱. بررسی مقایسه‌ای مرسوم‌ترین روش‌های کشت سلول

منابع	میزان دسترسی دارویی	هزینه	شباهت ژنوتیپی و فنوتیپی با بدن	تکرارپذیری	آرایش سلولی	روش کشت
(۵)	بسیار بالا و بدون مانع	کم	کم	بالا	سلول به شکل تک لایه‌ای چسبنده بر بستر ظرف رشد می‌کند.	کشت دو بعدی
(۲۷، ۳۴)	ممانعت نسبی داربست، ماتریکس خارج سلولی و لایه‌های سلولی محیطی برای فراهمی ترکیبات دارویی	بسته به نوع داربست می‌تواند پرهزینه باشد (به عنوان مثال در مورد داربست‌های کلاژنی)	زیاد	کم	سلول در ساختارهای ژل ماندنی قرار گرفته و در سه بعد رشد می‌کند.	کشت سه بعدی در داربست‌های سخت پلیمری
(۲۸، ۳۱)	ممانعت نسبی داربست، ماتریکس خارج سلولی و لایه‌های سلولی محیطی برای فراهمی ترکیبات دارویی	بسته به نوع داربست می‌تواند پرهزینه باشد.	بسیار زیاد	بسته به نوع داربست و تکنولوژی ساخت آن متفاوت است.	کره‌های سلولی در حفرات موجود در داربست‌های متخلخل شکل می‌گیرند.	کشت سه بعدی در داربست‌های متخلخل
(۳۹-۴۱)	ممانعت بالا در نفوذ دارو به واسطه‌ی تعاملات فشرده‌ی سلول‌ها در ساختارهای اسفروئیدی	کم	بسیار زیاد	بالا	کره‌های فشرده‌ی سلولی در شرایط غیر چسبنده به صورت آزاد ایجاد می‌شوند.	کشت سه بعدی مستقل از داربست

توده‌های توموری و بافت‌های چند لایه‌ای داخل بدن است. نخست این که لایه‌های سلولی در اسفروئید، همانند لایه‌های توده‌ی توموری در بدن، به گونه‌ای تجمع پیدا می‌کنند که در مرکز آن (به علت عدم دسترسی به محیط کشت، مواد غذایی و اکسیژن، تجمع مواد دفعی ناشی از متابولیسم و پایین بودن pH) یک ناحیه‌ی حاوی سلول‌های نکروتیک به وجود می‌آید.

این ناحیه‌ی نکروتیک توسط لایه‌ی میانی خاموش و لایه‌ی تکثیر شونده‌ی خارجی احاطه می‌گردد (شکل ۱- و). دوم این که، روند رشد اسفروئیدها نیز مشابه توده‌های توموری است. در داخل بدن، توده‌های توموری کوچک که از لایه‌های سلولی کمتری تشکیل شده‌اند، به دلیل دسترسی کافی به مواد غذایی و اکسیژن، با سرعت بالایی رشد می‌کنند. با افزایش ابعاد توده، کمبود مواد غذایی و اکسیژن موجب ورود توده به مرحله‌ی سکون رشد می‌شود (۳۷-۳۸). سوم این که، از نظر نیم‌رخ بیان ژن نیز شباهت زیادی بین اسفروئیدها و توده‌های توموری وجود دارد. برای مثال، پژوهشی توسط Ghosh و همکاران، روی بیان ۱۷۹ ژن کدکننده‌ی سیتوکاین‌ها، عوامل پیش‌آزنیوزن و مولکول‌های مربوط به اتصال سلول‌های ملانوما صورت گرفت و مشخص شد که بعضی از این ژن‌ها، تنها در حالت اسفروئید دچار افزایش بیان می‌شوند و این ژن‌ها، همان ژن‌هایی بودند که در حالت توموری در پیشرفت، تهاجم و متاستاز سلول‌های ملانوما نقش مهمی داشتند. این تحقیقات، این ایده را تقویت می‌کند که می‌توان با هدف قرار دادن این ژن‌ها، داروهایی را برای درمان این بیماری پیشنهاد داد (۳۹).

روش‌های متعددی برای تشکیل اسفروئیدها وجود دارد. قطره‌ی آویزان، استفاده از پلیت‌های نجسب، میکروپلیت‌های دارای سطوح ریز پردازش شده و فلاسک‌های چرخان از مرسوم‌ترین این روش‌ها هستند (شکل ۱- ج). برای انجام روش قطره‌ی آویزان، قطره‌ای از سوسپانسیون سلولی روی درب پتری‌دیش یا لام پوشاننده‌ی حفرات پلیت‌های کشت چندخانه قرار داده می‌شود و سپس، پتری‌دیش یا پلیت حاوی مایع با درب یا لام حاوی قطرات سلولی مسدود می‌گردد. مایع موجود در پتری‌دیش یا پلیت، نقش متعادل‌سازی فرایند تبخیر را ایفا می‌کند و پس از مدتی، به دلیل عدم وجود سطوحی برای اتصال، توده‌ی اسفروئید تشکیل می‌شود. برای این روش، پلیت‌های تجاری نیز موجود است (۴۰).

روش پلیت‌های نجسب نیز از این جهت که در آن سطحی برای اتصال سلول طراحی نشده است، مشابه روش قطره‌ی آویزان است. در این پلیت‌ها، چاهک‌ها به منظور کاهش نسبت سطح به حجم به شکل گرد یا مخروطی طراحی می‌شوند تا اتصال سلول‌ها به یکدیگر را برای تشکیل توده‌ی سلولی اسفروئید سرعت ببخشند. در برخی

اندازه‌ی این مواد، می‌توانند اندازه‌ی نهایی منافذ را مشخص کند. پس از مخلوط شدن و شکل گرفتن داربست، مواد ایجادکننده‌ی منافذ از طریق تصعید، تبخیر یا فرایند ذوب خارج می‌شوند و داربست متخلخل بر جا می‌ماند (۲۹-۲۸). در روش دوم، از الیاف بافته شده/نشده استفاده می‌شود. این الیاف یا از قبل وجود داشته‌اند، یا با روشی مانند الکتروریسی ایجاد می‌شوند. سپس، الیاف به صورت یک توده‌ی به هم پیچ خورده در می‌آیند و از طریق گرما یا چسب، به هم متصل می‌شوند (۳۰). در روش آخر که نمونه‌سازی سریع (Rapid prototyping) می‌باشد، داربست‌ها با استفاده از پرینتر سه بعدی یا استریولیتوگرافی ساخته می‌شوند. در این روش، طرح نهایی داربست به صورت لایه به لایه در نرم‌افزار طراحی می‌شود و پس از پرینت گرفتن، لایه‌ها روی یکدیگر قرار می‌گیرند (۳۱).

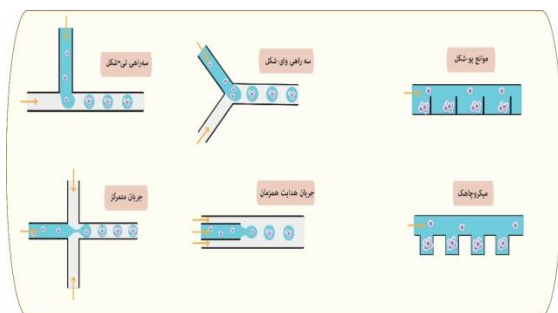
هیدروژل‌ها، شبکه‌های سه بعدی تشکیل شده از پلیمرهای آب‌دوست هستند که از طریق پیوند کوالانسی یا جاذبه‌های بین‌مولکولی و درون مولکولی به یکدیگر اتصال می‌یابند و می‌توانند مقدار زیادی آب جذب کنند (۳۲). این داربست‌ها، می‌توانند در حین پلیمریزه شدن یا ژله‌ای شدن، سلول‌ها را در خود به دام انداخته و کپسوله کنند. پلیمریزه شدن یا ژله‌ای شدن هیدروژل‌ها از طریق تغییرات pH، دما، قدرت یونی محلول، نور و غیره کنترل می‌شود. هیدروژل‌ها، می‌توانند از مواد طبیعی نظیر آگارز یا کیتوزان یا مواد مصنوعی مانند پلی‌اتیلن گلیکول یا پلی‌وینیل الکل تهیه شوند (۳۳). البته، برخی مواد مانند آگارز و آلژینات، شرایط لازم برای اتصال و تمایز سلول را فراهم نمی‌کنند. از این رو، ترکیبات غنی از توالی آرژینین-لیزین-آسپارتیک اسید (مانند کلاژن) به این هیدروژل‌ها افزوده می‌شود تا اتصال سلول به داربست را تسهیل و نرخ زنده ماندن سلول را در این نوع از داربست‌ها بهبود ببخشد (۳۴).

کشت سه بعدی مستقل از داربست: Sutherland و همکاران،

در مطالعه‌ای در خصوص بررسی اثر پرتودرمانی روی سلول‌های تومور انسان، برای اولین بار این نوع کشت سه بعدی را معرفی کردند (۳۵). کره‌های ایجاد شده در این نوع کشت، یا از تجمع تعداد زیادی سلول در کنار هم و یا از تکثیر یک تک سلول به وجود می‌آیند. در این روش، برخی از سلول‌ها می‌توانند خودشان ماتریکس خارج سلولی تولید کنند و ساختاری کروی به نام اسفروئید را تشکیل دهند. همه‌ی سلول‌ها توانایی تشکیل کره‌ی سلولی از طریق تکثیر یک سلول را ندارند. تشکیل اسفروئید از تک سلول به عواملی مانند حضور مولکول‌های اتصال، بار سطحی سلول، تشکیل تجمعات کانونی (Junctional complexes) و حتی وجود پمپ سدیم-پتاسیم (K+/Na+) بستگی دارد (۳۶).

کشت سلول به شیوه‌ی اسفروئید از چندین وجه مشابه شرایط

تراشه‌ها، ساختارهای نظیر سه راهی T شکل (T-junction)، ساختارهای تو در تو هدایت هم‌زمان و هم‌جهت جریان مایعات آلی و آبی با فشار متفاوت (Co-flowing junction) و تقاطع‌های طراحی شده برای آمیختگی متقابل حلال‌های آبی و آلی (Flow-focusing junction) طراحی شده‌اند (شکل ۲) (۵۱-۵۰). از متداول‌ترین سوسپانسیون‌های سلولی که در این روش‌ها تولید می‌شوند، می‌توان به سوسپانسیون محیط کشت در روغن و سوسپانسیون هیدروژل در روغن (ژل در روغن) اشاره کرد (۵۳-۵۲).



شکل ۲. طراحی انواع تراشه‌های میکروفلوئیدیک فاقد داربست برای تشکیل اسفروئید سلولی

مثالی از این ابزارها، مطالعه‌ی Wong و همکاران می‌باشد که امولسیون‌های سلولی (از نوع محیط کشت در روغن) از سلول‌های غیر چسبنده‌ی E6.1 (لوکمی) و چسبنده‌ی MDA-MB-231 (سرطان پستان)، که به ترتیب حاوی ترکیبات دارویی برتوزیمیب-ورینوستات و سیسپلاتین-اپیرویسین بودند، در ریز تراشه ایجاد گردید تا اثرات این ترکیبات دارویی مورد مطالعه قرار گیرد. استفاده از ریز تراشه‌ها برای کشت سه بعدی، برخلاف سایر روش‌ها، امکان بررسی سمیت دارویی در لحظه (Real time) را فراهم می‌کند (۵۴).

در روش بعدی، ریز تراشه به گونه‌ای طراحی می‌شود که بتواند سلول‌ها را در حین حرکت به دام بیندازد. طراحی‌های U شکل و میکروچاهک (شکل ۲) از مرسوم‌ترین ساختارهای مورد استفاده هستند (۵۶-۵۵). سلول‌های در حال حرکت در این ساختارها به دام می‌افتند و بعد از چند روز در کنار هم تجمع می‌یابند و به علت عدم اتصال به سطوح، تشکیل اسفروئید می‌دهند. اندازه و شکل اسفروئیدها را می‌توان با تغییر در طراحی، اندازه‌ی چاهک و میزان سلول به دام افتاده کنترل کرد. گاهی برای مطالعات دارویی، تراشه‌های ایجاد کننده‌ی شیب غلظت را با محفظه‌های کشت سلول ادغام می‌کنند تا هم‌زمان اثر غلظت‌های مختلف دارو بر اسفروئیدهای داخل یک تراشه مورد بررسی قرار گیرد (۵۷).

موارد، لازم است که سطح داخلی پلیت با موادی همچون پلی‌هما و آگارز پوشانده می‌شود تا اتصال بین سلول و پلیت به کمترین مقدار ممکن کاهش یابد (۴۱). روش بعدی، استفاده از فلاسک‌های چرخان است. این فلاسک‌ها، به گونه‌ای طراحی می‌شوند که بتوان محیط کشت را به طور پیوسته در آن هم زد. در این شرایط، سلول‌ها اجازه‌ی ته‌نشین شدن و اتصال به سطوح را پیدا نمی‌کنند. در نتیجه، به یکدیگر اتصال می‌یابند و تشکیل اسفروئید می‌دهند. حجم بالای استفاده از محیط کشت، قرار گرفتن سلول‌ها تحت تنش‌های برشی و تشکیل اسفروئیدهای غیر هم‌شکل، از جمله معایب این روش است. میکروپلیت‌های دارای سطوح ریز پردازش شده، دارای طرح‌های ریزی در سطح پلیت هستند که می‌توانند با ایجاد حفراتی برای تشکیل اسفروئید، الگوی تشکیل آن و میزان چسبندگی سلول‌ها را تعیین کنند. تخریب و از دست رفتن این الگوها در اثر پیتاژ (به علت ظرفیت و کوچک بودن الگوها) از معایب این روش می‌باشد (۴۲).

کشت سه بعدی سلول در ابزارهای میکروسیالی (Microfluidic)

ابزارهای میکروسیالی به تراشه‌هایی اطلاق می‌شود که می‌توانند مقادیر بسیار کمی از سیال (در حد میکرولیتر، پیکولیتر و نانولیتر) را در کانال‌ها و اتاقک‌های ساخته شده در مقیاس میکرونی، تغییر دهند و کنترل کنند (۴۳). این ابزارها، قابلیت آن را دارند که آزمایش‌های زیستی و شیمیایی را با صرف هزینه و زمان کمتر انجام دهند. همچنین، قادر به انجام غربالگری‌های وسیع به صورت اتوماتیک می‌باشند (۴۴-۴۶). علاوه بر این، به دلیل اندازه‌ی میکرونی کانال‌ها و تناسب آن با اندازه‌ی سلول‌ها و عروق بدن، کشت‌های داخل تراشه، نسبت به روش‌های متداول کشت، به شرایط داخل بدن نزدیک‌تر هستند. همچنین، جریان پیوسته‌ی سیال در کانال‌ها و اتاقک‌های ریز تراشه، می‌تواند زمینه را برای کشت سلول به شیوه‌ی پویا نیز فراهم آورد (۴۷-۴۸). برای انجام کشت سه بعدی در ریز تراشه‌ها نیز از روش‌های مبتنی بر داربست و مستقل از داربست استفاده می‌شود. در روش اول، قطعاتی از داربست، داخل اتاقک‌های ریز تراشه گنجانده می‌شود تا سلول‌ها بتوانند در فضاهای خالی داخل آن به شیوه‌ی سه بعدی رشد کنند. روش مستقل از داربست در ریز تراشه‌ها با دو شیوه‌ی عمده‌ی ایجاد امولسیون سلولی و به دام انداختن سلول انجام می‌شود (۴۹).

در ایجاد امولسیون سلولی، از آمیختگی مایعات آلی و آبی، استفاده می‌شود؛ به نحوی که سلول‌ها در قطرات امولسیون به دام می‌افتند و تشکیل اسفروئید می‌دهند. قطرات امولسیونی، اسفروئید را از محیط بیرون جدا می‌سازند و شرایط قابل کنترلی را برای رشد و بررسی آن‌ها فراهم می‌کنند. برای تشکیل این امولسیون‌ها در ریز

جایگاه کشت سه بعدی در کشف و توسعه‌ی فرآورده‌های دارو

ظهور بیماری‌های جدید، مطلوب نبودن روش‌های درمانی موجود و گسترش مفهوم پزشکی شخصی، محرک‌هایی برای کشف فرآورده‌های دارویی جدید هستند (۵۸). در این راستا، می‌توان اظهار داشت که به دلیل سادگی، سرعت، کم‌هزینه بودن و تنوع بالای کشت‌های سلولی، این ابزارها مدل‌های مناسبی در فرایندهای کشف و توسعه‌ی فرآورده‌های دارویی می‌باشند و جایگاه بسیار با اهمیتی دارند. با توجه به برتری‌های کشت سه بعدی، بدیهی است که ظهور روش‌های متنوع کشت‌های سه بعدی و استفاده از آن‌ها در مدل‌سازی بیماری‌ها، فرایندهای کشف و توسعه‌ی فرآورده‌های دارویی را متحول کرده باشد. امروزه، ثابت شده است کارایی کشت‌های سه بعدی در مدل‌سازی بیماری، می‌تواند تا آن جا گسترش یابد که گاهی پژوهشگران را از مدل‌های حیوانی نیز بی‌نیاز سازد. از جمله مدل‌هایی که با کمک کشت سه بعدی امکان بررسی آن به صورت برون تنی میسر شده است، مدل بررسی تأثیر دارو بر سلول‌های متاستازی، در مراحل ورود و خروج از عروق می‌باشد که امروزه با استفاده از تراشه‌های میکروسیالی امکان پذیر و تسهیل شده است (۵۹). برای مثال، Shin و همکاران، ریز تراشه‌ای متشکل از دو قسمت شامل اتاقت کشت سه بعدی سلول‌های سرطانی و اتاقت پوشیده شده با لایه‌ای از سلول‌های عروقی *Human umbilical vein endothelial cell* (HUVEC) را مورد استفاده قرار دادند. آنان با استفاده از این ابزار، قدرت تهاجم و توانایی ورود سلول‌های سرطانی LoVo و SW480 کلون (روی ماتریکس ماتری ژل) به عروق را مطالعه کردند و نشان دادند که مدل آن‌ها، در مقایسه با مدل‌های حیوانی، می‌تواند بررسی داروهای ضد متاستاز را در مقیاس کوچک‌تر، با هزینه‌ی کمتر و سهولت بیشتر انجام دهد. همچنین، مشکل تفاوت ژنتیکی مدل حیوانی و انسانی در این ریز تراشه نیز مرتفع شده است که یک مزیت افزوده به شمار می‌آید (۶۰).

از دیگر چالش‌های فرایند توسعه‌ی فرآورده‌های دارویی که توسط کشت سه بعدی قابل مدیریت است، بررسی عوارض جانبی داروهای راه یافته به مرحله‌ی کارآزمایی بالینی در اندام‌های سالم است. راه حلی که کشت سه بعدی برای این بررسی عوارض جانبی روی اندام‌های حیاتی ارائه می‌دهد، بررسی اثر سمیت دارو روی ارگانوئیدهای بافت‌ها و اندام‌های سالم و استفاده از تراشه‌های میکروسیالی اندام روی تراشه (Organ-on-chips) یا بدن روی تراشه (Body-on-chips) است. این ارگانوئیدها و ریزتراشه‌ها، می‌تواند با شبیه‌سازی شرایط یک اندام، سمیت داروی مورد نظر را پیش از تجویز پیش‌بینی کنند. Huh و همکاران، ریز تراشه‌ای را مورد مطالعه قرار دادند که در آن از این ابزارها برای بررسی سمیت اینترلوکین-۲

(مورد استفاده در درمان برخی سرطان‌ها) در ادم رویی استفاده شده است. در طراحی این ریز تراشه، که از دو اتاقت سوار بر هم تشکیل شده است، از سلول‌های عروقی اندوتلیال ریوی Lonza برای پوشاندن اتاقت پایینی و از سلول‌های اپی‌تلیال کیسه‌ی هوایی برای پوشاندن اتاقت بالایی تراشه استفاده شد. در حد فاصل بین این دو اتاقت نیز غشای متخلخلی، که از فیبرونکتین (برای اتصال سلول‌ها) پوشیده شده بود، قرار گرفت. سپس، به منظور ایجاد ساختاری مشابه با کیسه‌های هوایی ریه، پس از پوشیده شدن کامل غشا توسط سلول‌های اپی‌تلیال، در سمت اتاقت بالایی، محیط کشت تخلیه و محفظه‌ی هوادی شد؛ در حالی که سلول‌ها همچنان مواد غذایی مورد نیاز خود را از طریق انتشار از محیط کشت اتاقت پایینی تأمین می‌کردند. همچنین، به منظور شبیه‌سازی شرایط تخلیه‌ی ریوی، دو اتاقت متصل به پمپ خلأ نیز در اطراف اتاق‌های بالایی و پایینی تعبیه گردید تا با پر و خالی کردن هوای داخل آن، سلول‌ها بتوانند انقباضاتی مشابه شرایط ریه را در بدن حس کنند. این تراشه، در نشان دادن بروز ادم ریوی در نتیجه‌ی استفاده از اینترلوکین-۲ موفق بود و مشخص کرد که استفاده از آنژیوپوئیتین-۱ و مهار کننده‌ی کانال یونی وانیلوئید-۴، می‌تواند نرخ بروز ادم را در بیمارانی که از اینترلوکین-۲ استفاده می‌کنند، کاهش دهد (۶۱).

بحث

کشت سه بعدی سلول‌های حاصل از نمونه برداری مستقیم، امکان یافتن داروی مناسب با دز بهینه به صورت فرد محور را فراهم ساخته است. با این حال، با وجود شباهت فیزیولوژیک کشت سه بعدی به شرایط بدن و وجود روش‌های متنوع کشت، همچنان مشکلاتی در استفاده‌ی گسترده از این روش‌ها در مطالعات دارویی وجود دارد. به عنوان مثال، به دلایلی همچون پخش، جذب و عدم عبور نور از میان لایه‌های کره‌های سه بعدی سلولی و همچنین، ایجاد توده‌های سلولی در ساختارهای پیچیده‌ی هندسی (انواع داربست‌ها)، بررسی اثرات دارویی را در مقیاس وسیع با مشکل روبه‌رو می‌کند. همچنین، تفاوت در اندازه، شکل و ساختار توده‌های سلولی، که تکرارپذیری آزمایش‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، از دیگر مشکلات استفاده از این روش‌های نوین است. با این حال، پیشرفت‌های اخیر در خصوص تولید ابزارهای بررسی توده‌های سلولی (نظیر پلیت‌های ۱۵۳۶ خانه‌ی نجسب) پاره‌ای از این مشکلات را مرتفع ساخته و قابلیت‌های کاربردی این ابزارها را افزایش داده است. به تازگی، استفاده از کشت سه بعدی در ابزارهایی نظیر بدن روی تراشه یا اندام روی تراشه نیز امیدهایی را در خصوص جایگزین کردن هر چه بیشتر آن‌ها با مطالعات مدل‌های حیوانی مطرح کرده است. به علاوه، ظهور این

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از مطالعات و بررسی‌های انجام شده در راستای طرح تحقیقاتی با کد ۹۵-۰۳-۳۱-۲۹۴۵۲ است که توسط دانشگاه علوم پزشکی ایران تأمین مالی شده است. بدین وسیله، از این مجموعه قدردانی می‌گردد.

ابزارهای پیشرفته، می‌تواند قدرت پیش‌گویی عوارض جانبی داروها را پیش از استفاده در بالین افزایش دهد. با توجه به تلاش‌های گسترده‌ای که برای ارتقای کیفی، افزایش سطح تکنیکی و تسهیل کاربری این روش‌ها به چشم می‌خورد، به نظر می‌رسد که این روش‌ها، در آینده جای خود را در بسیاری از مطالعات پایه و بالینی بیش از پیش باز کنند.

References

- Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement (NY)* 2017; 3(4): 651-7.
- Hait WN. Anticancer drug development: the grand challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(4): 253-4.
- Polson AG, Fuji RN. The successes and limitations of preclinical studies in predicting the pharmacodynamics and safety of cell-surface-targeted biological agents in patients. *Br J Pharmacol* 2012; 166(5): 1600-2.
- Begley CG, Ellis LM. Raise standards for preclinical cancer research. *Nature* 2012; 483(7391): 531-3.
- Jedrzejczak-Silicka M. History of cell culture. In: Gowder SJT, editor. *New insights into cell culture technology*. London, UK: IntechOpen; 2017.
- Larson B. 3D cell culture: A review of current techniques. *BioTek [Online]*. [cited 2015 Nov 12]; Available from: URL: <https://www.biotek.com/resources/white-papers/3d-cell-culture-a-review-of-current-techniques/>
- Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(8): 711-5.
- Ravi M, Paramesh V, Kaviya SR, Anuradha E, Solomon FD. 3D cell culture systems: advantages and applications. *J Cell Physiol* 2015; 230(1): 16-26.
- Petersen OW, Ronnov-Jessen L, Howlett AR, Bissell MJ. Interaction with basement membrane serves to rapidly distinguish growth and differentiation pattern of normal and malignant human breast epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(19): 9064-8.
- Fang Y, Eglén RM. Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. *SLAS Discov* 2017; 22(5): 456-72.
- Souza AG, Silva IBB, Campos-Fernandez E, Barcelos LS, Souza JB, Marangoni K, et al. Comparative Assay of 2D and 3D Cell Culture Models: Proliferation, Gene Expression and Anticancer Drug Response. *Curr Pharm Des* 2018; 24(15): 1689-94.
- Edmondson R, Broglie JJ, Adcock AF, Yang L. Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay Drug Dev Technol* 2014; 12(4): 207-18.
- Chignola R, Schenetti A, Andrighetto G, Chiesa E, Feroni R, Sartoris S, et al. Forecasting the growth of multicell tumour spheroids: implications for the dynamic growth of solid tumours. *Cell Prolif* 2000; 33(4): 219-29.
- Zhang X, Xie Y, Koh CG, James LL. A novel 3-D model for cell culture and tissue engineering. *Biomed Microdevices* 2009; 11(4): 795-9.
- Caron MM, Emans PJ, Coolens MM, Voss L, Surtel DA, Cremers A, et al. Redifferentiation of dedifferentiated human articular chondrocytes: comparison of 2D and 3D cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20(10): 1170-8.
- Nunes AS, Costa EC, Barros AS, de Melo-Diogo D, Correia IJ. Establishment of 2D Cell Cultures Derived From 3D MCF-7 Spheroids Displaying a Doxorubicin Resistant Profile. *Biotechnol J* 2019; 14(4): e1800268.
- Nizzero S, Ziemys A, Ferrari M. Transport Barriers and Oncophysics in Cancer Treatment. *Trends Cancer* 2018; 4(4): 277-80.
- Tredan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1441-54.
- Nourse JL, Pathak MM. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 71: 3-12.
- Tyler WJ. The mechanobiology of brain function. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(12): 867-78.
- Lam CR, Wong HK, Nai S, Chua CK, Tan NS, Tan LP. A 3D biomimetic model of tissue stiffness interface for cancer drug testing. *Mol Pharm* 2014; 11(7): 2016-21.
- Wei SC, Fattet L, Tsai JH, Guo Y, Pai VH, Majeski HE, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nat Cell Biol* 2015; 17(5): 678-88.
- Chouaib S, Noman MZ, Kosmatopoulos K, Curran MA. Hypoxic stress: obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer. *Oncogene* 2017; 36(4): 439-45.
- Carrera S, de Verdier PJ, Khan Z, Zhao B, Mahale A, Bowman KJ, et al. Protection of cells in physiological oxygen tensions against DNA damage-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2010; 285(18): 13658-65.
- Kinoshita M, Johnson DL, Shatney CH, Lee YL, Mochizuki H. Cancer cells surviving hypoxia obtain hypoxia resistance and maintain anti-apoptotic potential under reoxygenation. *Int J Cancer* 2001; 91(3): 322-6.
- Gerweck LE, Vijayappa S, Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base

- chemotherapeutics. *Mol Cancer Ther* 2006; 5(5): 1275-9.
27. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Sakthi Kumar D. Polymeric scaffolds in tissue engineering application: A review. *International Journal of Polymer Science* 2011; 2011: 290602.
 28. Chevalier E, Chulia D, Pouget C, Viana M. Fabrication of porous substrates: a review of processes using pore forming agents in the biomaterial field. *J Pharm Sci* 2008; 97(3): 1135-54.
 29. Chan BP, Leong KW. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J* 2008; 17 Suppl 4: 467-79.
 30. Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part II. Rapid prototyping techniques. *Tissue Eng* 2002; 8(1): 1-11.
 31. Hollister SJ. Porous scaffold design for tissue engineering. *Nat Mater* 2005; 4(7): 518-24.
 32. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; 2013(3): 316-42.
 33. Fan L, Yang H, Yang J, Peng M, Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydr Polym* 2016; 146: 427-34.
 34. Batorsky A, Liao J, Lund AW, Plopper GE, Stegemann JP. Encapsulation of adult human mesenchymal stem cells within collagen-agarose microenvironments. *Biotechnol Bioeng* 2005; 92(4): 492-500.
 35. Sutherland RM, Inch WR, McCredie JA, Kruuv J. A multi-component radiation survival curve using an in vitro tumour model. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1970; 18(5): 491-5.
 36. Bjerkvig R. Spheroid Culture in Cancer Research (1991). Taylor & Francis Group; 2017.
 37. Jeppesen M, Hagel G, Glenthoj A, Vainer B, Ibsen P, Harling H, et al. Short-term spheroid culture of primary colorectal cancer cells as an in vitro model for personalizing cancer medicine. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183074.
 38. Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev* 2009; 23(5): 537-48.
 39. Ghosh S, Spagnoli GC, Martin I, Ploegert S, Demougin P, Heberer M, et al. Three-dimensional culture of melanoma cells profoundly affects gene expression profile: a high density oligonucleotide array study. *J Cell Physiol* 2005; 204(2): 522-31.
 40. Tung YC, Hsiao AY, Allen SG, Torisawa YS, Ho M, Takayama S. High-throughput 3D spheroid culture and drug testing using a 384 hanging drop array. *Analyst* 2011; 136(3): 473-8.
 41. Close DA, Camarco DP, Shan F, Kochanek SJ, Johnston PA. The Generation of Three-Dimensional Head and Neck Cancer Models for Drug Discovery in 384-Well Ultra-Low Attachment Microplates. *Methods Mol Biol* 2018; 1683: 355-69.
 42. Langhans SA. Three-Dimensional in Vitro Cell Culture Models in Drug Discovery and Drug Repositioning. *Front Pharmacol* 2018; 9: 6.
 43. Taromi N, Saraygord-Afshari N. Technology to aid the early detection of cancer: A review on the CTC detection techniques, from conventional methods to the advent of the microfluidic Lab-On-Chip devices. Tehran, Iran: Baraye Farda Publications; 2016. [In Persian].
 44. Bagheri Z, Ehtesabi H, Hallaji Z, Aminoroaya N, Tavana H, Behroodi E, et al. On-chip analysis of carbon dots effect on yeast replicative lifespan. *Analytica Chimica Acta* 2018; 1033: 119-27.
 45. Shahrivari S, Saraygord Afshari N, Bagheri Z, Arzaghy H. Lab-on-chip circulating tumor cell isolation micro devices: A new window for decoding the evolutionary model of cancer. *Proceedings of 9th International Congress of Laboratory and Clinic*; 2017 Feb 21-24; Tehran, Iran. [In Persian].
 46. Shahrivari S, Saraygord-Afshari N, Bagheri Z. The emergence of micro-isolator devices for high throughput exosome analysis: A technological leap towards personalized cancer treatment. *Proceedings of the 2nd International Personalized Medicine Congress, with Cancer Main Topics*; 2018 Jan 13-15; Tehran, Iran. [In Persian].
 47. Shahrivari S, Saraygord-Afshari N, Bagheri Z. Microfluidic 3D cell-culture platforms for drug response monitoring: potential applications for individualized cancer treatment. *Proceedings of 1st International Congress on Biomedicine*; 2017 Dec 18-21; Tehran, Iran. [In Persian].
 48. Shahrabi Farahani M, Taromi N, Saraygord Afshari N, Farajollahi MM. diagnosis of prostate cancer, from conventional methods towards the new promising CTCS. *Alborz University Medical Journal* 2016; 5(1): 53-8. [In Persian].
 49. Mintz PJ, Rietz AC, Cardo-Vila M, Ozawa MG, Dondossola E, Do KA, et al. Discovery and horizontal follow-up of an autoantibody signature in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(8): 2515-20.
 50. Bagheri Z, Ehtesabi H, Latifi H, Samimi A, Salehi Moghaddam M, Roshani S. Droplet-based Microfluidic Synthesis of Fluorescent Carbon Dot Hydrogel for Mercury Ions Detection. *Proceedings of the EMBL Microfluidics 2018 Conference*; 2018 Jul 15-17; Heidelberg, Germany. 2018.
 51. Damiani S, Kompella UB, Damiani SA, Kodzius R. Microfluidic devices for drug delivery systems and drug screening. *Genes (Basel)* 2018; 9(2).
 52. Chan HF, Zhang Y, Leong KW. Efficient one-step production of microencapsulated hepatocyte spheroids with enhanced functions. *Small* 2016; 12(20): 2720-30.
 53. McMillan KS, Boyd M, Zagnoni M. Transitioning from multi-phase to single-phase microfluidics for long-term culture and treatment of multicellular spheroids. *Lab Chip* 2016; 16(18): 3548-57.
 54. Wong AH, Li H, Jia Y, Mak PI, Martins RPDS, Liu Y, et al. Drug screening of cancer cell lines and human primary tumors using droplet microfluidics. *Sci Rep* 2017; 7(1): 9109.
 55. Chen Y, Gao D, Liu H, Lin S, Jiang Y. Drug cytotoxicity and signaling pathway analysis with three-dimensional tumor spheroids in a microwell-based microfluidic chip for drug screening. *Anal Chim Acta* 2015; 898: 85-92.

56. Fu CY, Tseng SY, Yang SM, Hsu L, Liu CH, Chang HY. A microfluidic chip with a U-shaped microstructure array for multicellular spheroid formation, culturing and analysis. *Biofabrication* 2014; 6(1): 015009.
57. Lim W, Park S. A microfluidic spheroid culture device with a concentration gradient generator for high-throughput screening of drug efficacy. *Molecules* 2018; 23(12).
58. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* 2011; 162(6): 1239-49.
59. Arzaghy H, Saraygord Afshari N, Bagheri Z, Shahrivari S. The Art of metastasis-on-chip platforms to create metastasis models and developing cancer understandings. *Proceedings of 9th International Congress of Laboratory and Clinic*; 2017 Feb 21-24; Tehran, Iran. [In Persian].
60. Shin MK, Kim SK, Jung H. Integration of intra- and extravasation in one cell-based microfluidic chip for the study of cancer metastasis. *Lab Chip* 2011; 11(22): 3880-7.
61. Huh D, Leslie DC, Matthews BD, Fraser JP, Jurek S, Hamilton GA, et al. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice. *Sci Transl Med* 2012; 4(159): 159ra147.

Three-Dimensional Cell Cultures in Anticancer Drug Researches: From Traditional Methods to Emerging Microfluidic Technology

Shabnam Shahrivari¹, Zeinab Bagheri², Neda Saraygord-Afshari³, Hamid Latifi⁴

Review Article

Abstract

Despite the expensive and time-consuming pre-clinical assessments, more than 50% of medicines fail to reach manufacturing cycle due to the low therapeutic index or possible side effects. Moreover, the challenge of drug resistance and person-to-person variation in complex diseases, such as cancer, and the growing concept of personalized medicine has also made a strong demand for more reliable pre-clinical drug assessment models. Cell culture is an essential and widely-used model in pre-clinical trials, but today we know that traditional culture methods fail to mimic the real in-vivo microenvironment, and hence they are proven to be responsible for the trials' failure. It seems that the problem is going to be solved by the advent of three-dimensional (3D)-cell culture systems in which cell-cell and cell-matrix interaction, as well as the gradients of drugs, oxygen, metabolites, and nutrients, are well designed to efficiently mimic natural conditions, and provide more reliable results for drug assessments. A variety of researchers have purposed that this new paradigm, either directly or indirectly (by affecting gene expression and inducing natural phenotypes), affect cell behavior to meet the challenge of pre-clinical and clinical inconsistency. Recently, 3D-cultures on microfluidic platforms are used to provide a higher level of adaptation to living bodies. Due to the comparable similarity between microchips and living cells scales as well as the body vessels, besides the possibility to run a dynamic culture situation with real physical tension, etc. they are more potent to mimic actual in vivo microenvironment. Therefore, here, we are going to review various models of 3D-cell culture systems, and discuss their impact on pharmaceutical researches.

Keywords: Cancer, Microfluidic microchips, Cell culture, Drug discovery

Citation: Shahrivari S, Bagheri Z, Saraygord-Afshari N, Latifi H. **Three-Dimensional Cell Cultures in Anticancer Drug Researches: From Traditional Methods to Emerging Microfluidic Technology.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(535): 845-56.

1- Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology Engineering and Nanotechnology, School of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Professor, Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Neda Saraygord-Afshari, Email: afshari.n@iums.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 535 3rd Week September 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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