

مقاله های پژوهشی

- بررسی مقایسه ای دو سیستم نمره دهی SOFA و APACHE III در پیش بینی پیش آگهی بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت های ویژه ۱۳۴۳
پرویز کاشفی، سعید عباسی، مریم فهیم
- بررسی توالی اگزون های ژن گیرنده ی ۱ اینترفرون گاما در بیماران (MSMD) Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases در منطقه ی مرکزی ایران ۱۳۴۹
رویا شرکت، مجید یاران، نیوشا نکویی، الهه طالبی، حمید رحیمی، بهرام باقریور، مهدیه بهنام، سودابه رستمی، سمیه نجفی، آرزیتا نوری مهدوی، مزدک گنجعلی خانی حاکمی، فریبا فرید، نرگس رحمانیان
- بررسی اثر کرم نانوامولیبونی حاوی اسانس لاواند و عصاره ی شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در موش صحرایی ۱۳۵۵
مریم کاظمی، محمد حسین اعرابی، عصمت آقاداتوود، سید علیرضا طلایی
- ارزیابی تأثیر راد یویولوژیک مواد پرکننده ی دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس ۱۳۶۲
پگاه سعادت مند، ایرج عابدی، علیرضا عموحیدری، احمد شائقی
- مقایسه ی تأثیر سه روش بی حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی بر پیامدهای مادری- جنینی در زنان با زایمان طبیعی: یک مطالعه ی کارآزمایی بالینی ۱۳۶۹
مینو موحدی، الهام مدنی نائینی

Original Articles

- Comparison of Sequential Organ Failure Assessment and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III Scoring Systems on Detection Prognosis of Mortality in Patients with Trauma Admitted to the Intensive Care Unit 1348
Parviz Kashefi, Saeed Abbasi, Maryam Fahim
- Exons Analysis of Interferon-Gamma Receptor 1 Gene in Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) in the Central Region of Iran 1354
Roya Sherkat, Majid Yaran, Nioosha Nekoeei, Elaheh Talebi, Hamid Rahimi, Bahram Bagherpoor, Mahdiah Behnam, Soodabeh Rostami, Somayeh Najafi, Azita Nourimahdavi, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Fariba Farid, Narges Rahmanian
- The Effects of Nanoemulsion Cream Containing Lavender Essential Oil and Licorice Extract on Healing of Deep Skin Wound in Rats 1361
Maryam Kazemi, Mohammad Hossein Aarabi, Esmat Aghadavoud, Sayyed Alireza Talaei
- The Radiobiological Impact of Dental Root Filling Material in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma 1368
Pegah Saadatmand, Iraj Abedi, Alireza Amouheidari, Ahmad Shanei
- Comparison of the Effect of Spinal, Epidural, and Combined of Neuroaxial Anesthesia on Maternal and Fetal Outcomes of Normal Vaginal Delivery: A Clinical Trial Study 1375
Minoo Movahedi, Elham Madani-Naeini



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۵۰۳)، بهمنه سوم دی ماه ۱۳۹۷

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	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) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز 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: Tailor R, editor. Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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 مسؤؤل 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 کلیه 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

بررسی مقایسه‌ای دو سیستم نمره‌دهی SOFA و APACHE III در پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه..... ۱۳۴۳
پرویز کاشفی، سعید عباسی، مریم فهیم

بررسی توالی‌های اگزون‌های ژن گیرنده‌ی ۱ ایتترفرون گاما در بیماران Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) در منطقه‌ی مرکزی ایران..... ۱۳۴۹
رویا شرکت، مجید یاران، نوشا نکویی، الهه طالبی، حمید رحیمی، بهرام باقرپور، مهدیه بهنام، سودابه رستمی، سمیه نجفی، آریتا نوری مهدوی، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی، فریبا فرید، نرگس رحمانیان

بررسی اثر کرم نانوامولسیون‌ی حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در موش صحرائی..... ۱۳۵۵
مریم کاظمی، محمد حسین اعرابی، عصمت آقاداوود، سید علیرضا طلایی

ارزیابی تأثیر رادیویولوژیک مواد پرکننده‌ی دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس..... ۱۳۶۲
پگاه سعادت‌مند، ایرج عابدی، علیرضا عموحیدری، احمد شائی

مقایسه‌ی تأثیر سه روش بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی بر پیامدهای مادری- جنینی در زنان با زایمان طبیعی: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی..... ۱۳۶۹
مینو موحدی، الهام مدنی نائینی

بررسی مقایسه‌ای دو سیستم نمره‌دهی SOFA و APACHE III در پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

پرویز کاشفی^۱، سعید عباسی^۲، مریم فهیم^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تا کنون سیستم‌های امتیازدهی متعددی برای پیش‌بینی و بررسی پیش‌آگهی بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای تعیین پیش‌بینی مرگ و میر بیماران، سیستم‌هایی طراحی شده است که از جمله آن‌ها می‌توان از Sequential organ failure assessment (SOFA) و Acute physiology and chronic health evaluation III (APACHE III) نام برد. این پژوهش، با هدف مقایسه‌ی این دو سیستم امتیازدهی در بیماران دچار ترومای بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی-توصیفی از نوع گذشته‌نگر، ۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی از بین بیماران دچار ترومای بستری در ICU بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انتخاب و به دو گروه زنده و فوت شده تقسیم شدند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی و نتایج آزمایشگاهی از پرونده‌ی بیماران استخراج و تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: دو سیستم نمره‌دهی در گروه فوت شده به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه زنده بود. بر اساس نمره‌بندی کیفی سیستم SOFA، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت. بر اساس آزمون منحنی Receiver operating characteristic (ROC curve)، به ترتیب حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) برای سیستم نمره‌دهی SOFA، به میزان ۹۰/۳۲ و ۹۴/۲۰ درصد و برای سیستم نمره‌دهی APACHE III، به میزان ۹۰/۳۲ و ۸۶/۹۶ درصد به دست آمد.

نتیجه‌گیری: ابزارهای نمره‌دهی APACHE III و SOFA در پیش‌بینی کردن پیش‌آگهی بیماران دچار ترومای بستری در ICU حساسیت و ویژگی بالایی دارند و نمی‌توان یک سیستم را بر دیگری برتر دانست. ساده‌تر بودن SOFA در محاسبه، ممکن است ارزیابی را آسان‌تر کند و زمان آن را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: تروما، بخش مراقبت‌های ویژه، Sequential organ failure assessment، Acute physiology and chronic health evaluation II

ارجاع: کاشفی پرویز، عباسی سعید، فهیم مریم. بررسی مقایسه‌ای دو سیستم نمره‌دهی SOFA و APACHE III در پیش‌بینی پیش‌آگهی

بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۴۸-۱۳۴۳

ویژه (Intensive care unit یا ICU) منتقل می‌شوند تا در آن‌جا از بالاترین خدمات درمانی بهره ببرند. طبق آمار ارایه شده، حدود ۲۰-۱۰ درصد از کل بیماران بستری در ICU جان خود را از دست می‌دهند (۲) که این امر، اهمیت موضوع بهبود کیفیت مراقبت، پی‌گیری و پیش‌بینی میزان مرگ و میر بیماران بستری در ICU به دلیل تروما را نشان می‌دهد. تا کنون سیستم‌های امتیازدهی متعددی برای پیش‌بینی و بررسی پیش‌آگهی بیماران بستری شده در ICU مورد استفاده قرار گرفته‌اند که هر کدام به نوبه‌ی خود مؤثر می‌باشند.

مقدمه

تروما به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تهدیدکننده‌ی حیات به شمار می‌رود که نه تنها باعث مرگ می‌شود؛ بلکه در موارد خفیف‌تر، باعث آسیب دیدن فرد و ایجاد معلولیت‌های دائمی و کاهش کیفیت زندگی افراد می‌شود. در رأس علل تروما در کشور ما، تصادفات جاده‌ای قرار دارد. بنا بر گزارش‌های ارایه شده توسط اکبری و همکاران، سالانه بیشتر ۲۷ هزار مرگ و حدود ۸۰۰ هزار آسیب ناشی از تروما در ایران وجود دارد (۱). در موارد شدید تروما، بیماران به بخش مراقبت‌های

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

ترخیص یا فوت در ۴۸ ساعت پس از پذیرش در ICU (یعنی قبل از کامل شدن اطلاعات مورد نیاز مطالعه) بود. قابل ذکر است نمونه‌گیری از بین بیماران دچار ترومای بستری در ICU بیمارستان الزهرا (س) با استفاده از جدول اعداد تصادفی (ایجاد شده توسط نرم‌افزار رایانه‌ای Random allocation software) انجام گرفت.

سپس، بیماران به دو گروه بر اساس مرگ و میر تقسیم شدند؛ به این صورت که بیمارانی که فوت شده بودند، در گروه فوت شده و بیمارانی که فوت نشده بودند، در گروه زنده تقسیم‌بندی شدند. بعد از مشخص شدن بیماران مورد مطالعه، اطلاعات دموگرافیک و بالینی شامل سن، جنس، مکانیسم آسیب، میانگین فشار سیستول، دیاستول و شریانی (میلی متر جیوه)، ضربان قلب، تعداد تنفس در دقیقه، درجه‌ی حرارت بدن، (GCS) Glasgow coma scale، آنالیز گاز شریانی و میزان اشباع اکسیژن، نتایج آزمایشگاهی شامل گلبول‌های سفید، هماتوکریت و هموگلوبولین، سطح سرمی گلوکز، پلاکت، کراتینین، آل‌بومین، پتاسیم، سدیم و BUN جهت محاسبه‌ی امتیازهای APACHE III و SOFA از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. این دو امتیاز توسط یک کارشناس تروما تکمیل و داده‌ها وارد نرم‌افزار محاسبه‌ی امتیاز این دو سیستم شد. برای محاسبه‌ی امتیاز SOFA و APACHE III باید حداقل ۲۴ ساعت از بستری بیمار گذشته باشد. بنابراین، در انتهای ۲۴ ساعت بستری در ICU یا آخرین ساعت حضور بیمار در ICU (در صورتی که مدت اقامت حداقل ۲۴ ساعت باشد)، جهت محاسبه‌ی امتیاز APACHE III و SOFA داده‌ها استخراج شد. قابل ذکر است که امتیاز SOFA، بین ۰-۲۴- نمره‌بندی می‌شود و در سه سطح خفیف (۰-۷)، متوسط (۸-۱۵) و شدید (بالای ۱۶)، خطر مرگ و میر را تقسیم‌بندی می‌کند که هر چه نمره‌ی این سیستم امتیازبندی بیشتر باشد، خطر مرگ و میر بیشتر است (۶). همچنین، امتیاز APACHE III بین ۰-۲۹۹- امتیازبندی می‌شود و هر چه این امتیاز بیشتر باشد؛ یعنی خطر مرگ و میر در بیمار بیشتر است (۷). سپس، دو گروه بر اساس داده‌های مورد مطالعه مقایسه شدند.

واکاوی آماری: داده‌ها پس از جمع‌آوری کامل، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شد. آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار و فراوانی (درصد) بر روی داده‌ها انجام شد.

همچنین، برای محاسبه‌ی اختلاف دو گروه مورد مطالعه، از آزمون‌های χ^2 و Independent t و Mann-Whitney استفاده شد. علاوه بر این، از آزمون منحنی Receiver operating characteristic (ROC curve) برای بررسی میزان حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) استفاده شد. قابل ذکر است که $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که عوامل متعددی در تعیین پیش‌آگهی بیماران بستری شده در ICU مؤثر می‌باشند که از جمله‌ی این عوامل، سن، فشار خون، pH، نبض، تعداد تنفس، میزان سدیم و پتاسیم، میزان کراتینین، هماتوکریت، درجه‌ی هوشیاری، میزان White blood cell (WBC)، اکسیژن خون شریانی، پلاکت، بیلی‌روبین، Blood urea nitrogen (BUN)، آل‌بومین و پرونده اداری می‌باشند (۳).

برای تعیین پیش‌آگهی و پیش‌بینی مرگ و میر بیماران، سیستم‌هایی طراحی شده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان از Sequential organ failure assessment (SOFA) (۴) و Acute physiology and chronic health evaluation III (APACHE III) (۵) نام برد. سیستم امتیازبندی APACHE III برای تعیین شدت بیماری استفاده می‌شود و در ۲۴ ساعت اول حضور بیمار در ICU سنجیده می‌شود. این سیستم، دارای سه قسمت است و امتیازی بین ۰-۲۹۹- دارد و این سه قسمت شامل Age، Acute physiology score و Chronic health evaluation می‌باشد و هر چه امتیاز بیمار بیشتر باشد، پیش‌آگهی بدتری نیز دارد (۵). از آن طرف، سیستم امتیازدهی SOFA برای تخمین میزان نارسایی اعضا استفاده می‌شود. این سیستم، از شش زیر مجموعه شامل علائم تنفسی، قلبی-عروقی، کبدی، انعقادی، کلیوی و علائم نورولوژیک تشکیل شده است و نقش مهمی در تعیین پیش‌آگهی بیماران بستری شده در ICU ایفا می‌نماید (۴).

هر کدام از این سیستم‌ها، دارای نقاط ضعف و نقاط قوت مربوط به خود می‌باشند و استفاده از هر کدام از این سیستم‌های امتیازدهی برای بررسی پیش‌آگهی بیماران بستری در ICU انجام می‌شود. از آن جایی که بررسی پیش‌آگهی بیماران دچار تروما از جهت مرگ و میر آن‌ها اهمیت فراوانی دارد. از این رو، پژوهش حاضر با هدف مقایسه‌ی این دو سیستم امتیازدهی در بیماران دچار ترومای بستری شده در ICU و تعیین ارزش اخباری مثبت و منفی این دو سیستم انجام شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی-توصیفی از نوع گذشته‌نگر که در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده است، ۱۰۰ بیمار دچار تروما به صورت تصادفی از بین بیماران دچار ترومای بستری در ICU بیمارستان الزهرا (س) در سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران دچار تروما با سن بالای ۱۵ سال که در ۲۴ ساعت اول مراجعه کرده بودند و معیارهای خروج شامل عدم همکاری لازم در روند درمان و

جدول ۱. مشخصات بیماران در گروه زنده و فوت شده

متغیر	گروه زنده تعداد (درصد)	گروه فوت شده تعداد (درصد)	مقدار P
تعداد	۶۹ (۶۹)	۳۱ (۳۱)	-
جنس	مرد ۵۶ (۸۱/۲)	۲۲ (۷۱/۰)	۰/۲۵۰
	زن ۱۳ (۱۸/۸)	۹ (۲۹/۰)	
مکانیسم آسیب	ترومای غیر نافذ (Blunt) ۴۶ (۶۶/۷)	۱۴ (۴۵/۲)	۰/۰۴۰
	ترومای نافذ ۲۳ (۳۳/۳)	۱۷ (۵۴/۸)	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)	۳۹/۱۵ \pm ۲۴/۱۷	۵۷/۱۶ \pm ۱۹/۱۶	< ۰/۰۰۱
فشار خون سیستول (mmHg)	۱۲۹/۲۰ \pm ۱۰/۵۸	۹۸/۱۱ \pm ۱۷/۱۳	< ۰/۰۰۱
GCS	۳۴/۸۴ \pm ۱۱/۱۰	۹۳/۱۷ \pm ۵/۲۰	< ۰/۰۰۱
کراتینین (mg/dl)	۴۱/۷۲ \pm ۱/۰۰	۵۴/۰۶ \pm ۱/۱۰	۰/۰۷۰
بیلی‌روبین توتال (mg/dl)	۴۰/۴۹ \pm ۱/۱۰	۲۸/۵۱ \pm ۲/۲۰	۰/۰۰۲
پلاکت ($10^3/mm^3$)	۱۲۹/۵۶ \pm ۴۲/۲۹	۱۰۴/۶۶ \pm ۸۳/۷۲	۰/۵۱۰

GCS: Glasgow coma scale

سیستم SOFA، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت. جدول ۲ اطلاعات دو سیستم نمره‌دهی را به طور کامل نشان می‌دهد.

جدول ۲. نمرات دو سیستم امتیازدهی
SOFA Sequential organ failure assessment (SOFA) و
Acute physiology and chronic health evaluation III
(APACHE III) در گروه زنده و فوت شده

نمره	گروه زنده میانگین \pm انحراف معیار	گروه فوت شده میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
SOFA	۳۳/۹۸ \pm ۶/۲۰	۱۴/۲ \pm ۹/۳۷	< ۰/۰۰۱
APACHE III	۷۰/۳۵ \pm ۱۵/۵۷	۱۴۴/۲۴ \pm ۲۹/۱۱	< ۰/۰۰۱
SOFA	خفیف ۴۴ (۶۳/۸)	تعداد (درصد) ۰ (۰)	< ۰/۰۰۱
	متوسط ۲۵ (۳۶/۲)	۱۹ (۶۱/۳)	
	شدید ۰ (۰)	۱۲ (۳۸/۷)	

SOFA: Sequential organ failure assessment; APACHE III: Acute physiology and chronic health evaluation III

بر اساس آزمون Roc Curve با در نظر گرفتن مقدار ۱۲ به عنوان Cutoff برای سیستم نمره‌دهی SOFA، میزان حساسیت و ویژگی این سیستم نمره‌دهی به ترتیب ۹۰/۳۲ و ۹۴/۲۰ درصد به دست می‌آید. همچنین، با در نظر گرفتن Cutoff ۱۲۵ برای سیستم امتیازدهی APACHE III، میزان حساسیت آن ۹۰/۳۲ درصد و میزان ویژگی آن برابر با ۸۶/۹۶ درصد به دست آمد.

یافته‌ها

در این مطالعه، از بین ۱۰۰ بیمار دچار تروما با محدوده‌ی سنی ۱۹-۸۲ سال بستری در ICU که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، ۶۹ نفر (۵۶ مرد و ۱۳ زن با میانگین سنی $39/24 \pm 15/17$ سال) زنده ماندند و ۳۱ نفر (۲۲ مرد و ۹ زن با میانگین سنی $57/19 \pm 16/16$ سال) فوت شدند. میانگین سنی بیمارانی که فوت شده بودند، به صورت معنی‌داری بالاتر از افرادی بود که زنده ماندند ($P < 0/001$)، اما بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس جنس وجود نداشت ($P > 0/050$). مکانیسم آسیب در گروه زنده بیشتر ترومای غیرنافذ (Blunt) (۶۶/۷ درصد) و در گروه فوت شده بیشتر از نوع ترومای نافذ (۵۴/۸ درصد) بود. بنابراین، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس مکانیسم آسیب وجود داشت ($P = 0/040$).

همچنین، فشار خون سیستول و GCS در گروه فوت شده به صورت معنی‌داری کمتر از گروه زنده بود ($P < 0/050$). علاوه بر این، میزان بیلی‌روبین توتال در گروه فوت شده به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه زنده بوده ($P = 0/002$)، اما بین دو گروه اختلاف معنی‌داری بر اساس کراتینین و پلاکت وجود نداشت ($P > 0/050$). قابل ذکر است اطلاعات دموگرافیک و بالینی این مطالعه در جدول ۱ آمده است.

دو سیستم نمره‌دهی یعنی سیستم SOFA و APACHE III در گروه فوت شده به صورت معنی‌داری بالاتر از گروه زنده بود ($P < 0/001$) برای هر دو مورد). همچنین امتیاز SOFA به صورت کیفی نشان داد که بیشتر افرادی در گروه زنده در حالت متوسط تا خفیف بودند، اما در گروه فوت شده، این امتیاز از شدید تا متوسط بود. بنابراین، بر اساس نمره‌بندی کیفی

بحث

SOFA برای اولین بار در سال ۱۹۹۶ توسط کار گروه محقق بر اختلالات ناشی از سپسیس که از اعضای جامعه‌ی طب مراقبت‌های ویژه‌ی اروپا بودند، معرفی گردید (۸). در طی سال‌های اخیر، مطالعات مختلفی جهت سنجش مؤثر بودن آن در تخمین مرگ و میرهای بیمارستانی انجام و نتایج مطلوبی گزارش شده است (۹-۱۰). آسان بودن محاسبه‌ی شاخص‌های آن در بالین و درگیر ساختن اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی باعث شده است که SOFA برای به کارگیری در بیمارستان کاربرد داشته باشد (۱۱). سیستم نمره‌دهی APACHE I در سال ۱۹۸۱ و بر پایه‌ی امتیازدهی از نظر فیزیولوژی در جهت ارزیابی درجه‌ی حدت بیماری و نیز ارزیابی پیش‌داورانه در جهت تعیین وضعیت سلامت طولانی مدت بیمار معرفی گردید (۱۲). در سال ۱۹۸۵، مدل APACHE II با ویرایش و ساده‌سازی مدل قبلی تهیه گردید (۱۳) و در سال ۱۹۹۱، ویرایش APACHE III منتشر شد که تا سال ۱۹۹۸ تکمیل گردید (۱۴) و هم اکنون ابزار APACHE IV معرفی شده است (۱۵). مؤثر بودن این سیستم نمره‌دهی نیز در مطالعات مختلف مورد آزمایش قرار گرفته است. در کنار وجود فرضیه‌هایی منعی بر دقت کمتر این سیستم در خارج از ICU (۱۶)، این سیستم نمره‌دهی به طور کلی به عنوان ابزار قدرتمندی در تخمین مرگ و میر بیماران بستری در ICU در نظر گرفته می‌شود (۱۷-۱۹). سیستم نمره‌دهی SOFA در قالب ابزار تعیین درجه‌ی اختلالات اندامی، پیش‌آگهی بیمار را تعیین می‌کند و مشابه با پایه‌ی ارزیابی فیزیولوژیک در سیستم APACHE می‌باشد (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر، این دو سیستم نمره‌دهی در بیماران دچار ترومایی که در ICU بستری بودند، مورد استفاده قرار گرفتند. ویژگی و حساسیت این دو روش به صورت مطلوبی بالا و قابل قبول بود. با وجود این که ویژگی سیستم SOFA اندکی بالاتر از سیستم APACHE III بود، این اختلاف معنی‌دار نبود. از ویژگی‌های کارآمد SOFA، امکان ارزیابی کیفی پیش‌آگهی بیماران در سه سطح خفیف، متوسط و شدید در گروه زنده بود که گروه خفیف تر نسبت به گروه شدیدتر در این ارزیابی تفاوت معنی‌داری در پیش‌آگهی از طریق این سیستم نمره‌دهی داشتند.

مطالعه‌ی Hwang و همکاران در مقایسه‌ی سیستم‌های نمره‌دهی Trauma and injury severity score و APACHE II، SOFA (TRISS) با هم جهت ارزیابی پیش‌آگهی بیماران دچار تروما در ICU انجام شد (۲۱). در مطالعه‌ی آن‌ها، ۷۰۶ بیمار بستری مورد بررسی قرار گرفتند و این ابزارها از نظر حساسیت، ویژگی و دقت با هم مقایسه شدند. نتیجه‌ی مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که SOFA در

مقایسه با APACHE II و TRISS در پیش‌بینی کردن پیش‌آگهی بیماران دچار تروما در ICU تفاوت معنی‌داری نداشته و مزیت SOFA امکان محاسبه‌ی آسان‌تر و ساده‌تر آن بوده است. از این نظر، یافته‌های این مطالعه با مطالعه‌ی Tranca و همکاران همسو می‌باشد. Tranca و همکاران، در مطالعه‌ی تأثیر سیستم‌های APACHE II، SOFA، Injury Severity Score (ISS) و نمره‌ی شدت Revised trauma score (RTS) را در تخمین عوارض سپتیک در ۶۴ بیمار مولتیپل ترومای (Multiple traumata) بستری در ICU بررسی کردند (۲۲). نتیجه‌ی مطالعه‌ی آن‌ها بیانگر این بود که این ابزارها در پیش‌بینی احتمال بروز سپسیس و همچنین، میزان مرگ و میر ناشی از آن در بیماران مولتیپل تروما مؤثر است. یافته‌های آماری مطالعه‌ی آن‌ها، بیانگر عدم وجود اختلاف چشم‌گیر آماری در میان سیستم‌های نمره‌دهی مورد مطالعه بود. با وجود حجم نمونه‌ی کمتر این مطالعه، یافته‌های آن‌ها با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد.

از طرف دیگر، مطالعه‌ی Saleh و همکاران نشان داد که در بیماران دیسترس حاد تنفسی بستری در ICU، ابزارهای امتیازدهی دقت محدودی در پیش‌بینی کردن پیش‌آگهی بیماران بستری دارد و APACHE II/III نسبت به سایر سیستم‌ها در ارزیابی پیش‌آگهی و شدت بیماری برتری داشته است (۲۳). حجم نمونه‌ی کم و جزئیات سیستم‌های امتیازدهی بر اساس سیاست‌های بستری و تریخیص و درمان و همچنین، استفاده‌ی یک مرحله‌ای از این سیستم با وجود تغییر سیر بیماری در طول درمان و سایر موارد، از عوامل محدودکننده‌ی این مطالعه بودند و به تهیه‌ی یک سیستم ارزیابی پیش‌آگهی در بیماران با مشکل تنفسی توصیه شده است. بنابراین، به نظر می‌رسد که ابزارهای APACHE III و SOFA از نظر قدرت پیش‌بینی پیش‌آگهی در بیماران دچار تروما نسبت به هم برتری ندارند و در عین حال، هر دو قدرتمند می‌باشند.

نتیجه‌گیری نهایی این که ابزارهای نمره‌دهی APACHE III و SOFA در پیش‌بینی کردن پیش‌آگهی بیماران دچار ترومای بستری در ICU حساسیت و ویژگی بالایی دارند و نمی‌توان یک سیستم را بر دیگری برتر دانست. ساده‌تر بودن SOFA در محاسبه ممکن است ارزیابی را آسان‌تر کند و زمان آن را کاهش دهد، اما مطالعات دیگری با حجم نمونه‌ی بالاتر جهت بررسی نقش جزئیات این سیستم در بهبود سرعت عمل توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی با کد تصویب ۳۹۵۴۴۴ می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

References

1. Akbari M, Tabrizi R, Heydari ST, Sekhavati E, Moosazadeh M, Lankarani KB. Prediction of trauma-specific death rates of pedestrians of Fars Province, Iran. *Electron Physician* 2015; 7(5): 1247-54.
2. Jensen HI, Gerritsen RT, Koopmans M, Downey L, Engelberg RA, Curtis JR, et al. Satisfaction with quality of ICU care for patients and families: the euroQ2 project. *Crit Care* 2017; 21(1): 239.
3. Schuster DP. Predicting outcome after ICU admission: The art and science of assessing risk. *Chest* 1992; 102(6): 1861-71.
4. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1649-54.
5. Niewinski G, Starczewska M, Kanski A. Prognostic scoring systems for mortality in intensive care units--the APACHE model. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46(1): 46-9.
6. Nair R, Bhandary NM, D'Souza AD. Initial Sequential Organ Failure Assessment score versus Simplified Acute Physiology score to analyze multiple organ dysfunction in infectious diseases in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2016; 20(4): 210-5.
7. Mazandarani Darbandsar P, Heydari K, Hatamabadi H, Kashani P, Jamali DY. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Score compared to Trauma-Injury Severity Score (TRISS) in Predicting Mortality of Trauma Patients. *Emerg (Tehran)* 2016; 4(2): 88-91.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-10.
9. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14): 1754-8.
10. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care* 2017; 21(1): 38.
11. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1649-54.
12. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9(8): 591-7.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
14. Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Wright L, Alzola C, Knaus WA. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med* 1998; 26(8): 1317-26.
15. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34(5): 1297-310.
16. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Notas G, Vlachonikolis IG, Samonakis D, Romanos J, et al. A comparison of child-pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 7.
17. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res* 2017; 9(11): 907-10.
18. Gilani MT, Razavi M, Azad AM. A comparison of Simplified Acute Physiology Score II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III scoring system in predicting mortality and length of stay at surgical intensive care unit. *Niger Med J* 2014; 55(2): 144-7.
19. Dossett LA, Redhage LA, Sawyer RG, May AK. Revisiting the validity of APACHE II in the trauma ICU: improved risk stratification in critically injured adults. *Injury* 2009; 40(9): 993-8.
20. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010; 14(2): 207.
21. Hwang SY, Lee JH, Lee YH, Hong CK, Sung AJ, Choi YC. Comparison of the Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system, and Trauma and Injury Severity Score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med* 2012; 30(5): 749-53.
22. Tranca S, Petrisor C, Hagau N, Ciuce C. Can APACHE II, SOFA, ISS, and RTS Severity Scores be Used to Predict Septic Complications in Multiple Trauma Patients? *J Crit Care Med* 2016; 2(3): 124-30.
23. Saleh A, Ahmed M, Sultan I, Abdel-lateif A. Comparison of the mortality prediction of different ICU scoring systems (APACHE II and III, SAPS II, and SOFA) in a single-center ICU subpopulation with acute respiratory distress syndrome. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2015; 64(4): 843-8.

Comparison of Sequential Organ Failure Assessment and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III Scoring Systems on Detection Prognosis of Mortality in Patients with Trauma Admitted to the Intensive Care Unit

Parviz Kashefi¹, Saeed Abbasi², Maryam Fahim³

Original Article

Abstract

Background: So far, several scoring systems have been used to predict the prognosis of patients admitted to intensive care unit (ICU). Sequential organ failure assessment (SOFA) and acute physiology and chronic health evaluation III (APACHE III) are two of these scoring systems. In this study, these two scoring systems were compared in patients with trauma hospitalized in ICU.

Methods: In this retrospective cross-sectional descriptive study, 100 patients were randomly selected from those who admitted to the ICU of Alzahra hospital in Isfahan, Iran in, during 2016-2017, and divided into two groups of living and dead. Demographic and clinical data and laboratory results were extracted and analyzed from patient medical files.

Findings: The scores calculated by two scoring systems were significantly higher in the dead group than the living group. There was a significant difference between the two groups based on the qualitative scores of the SOFA system. Based on the receiver operating characteristic (ROC) curve, the sensitivity and the specificity was 90.32% and 94.20% for SOFA, and 90.32% and 86.96% for APACHE III, respectively.

Conclusion: APACHEIII and SOFA scoring systems are with high sensitivity and the specificity to predict the prognosis of patients with trauma hospitalized in ICU, and cannot be considered superior to another. The simplicity of the SOFA in the calculation may make the assessment easier and less time-consuming.

Keywords: Trauma, Intensive care unit, Sequential organ failure assessment, Acute physiology and chronic health evaluation II

Citation: Kashefi P, Abbasi S, Fahim M. Comparison of Sequential Organ Failure Assessment and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation on Detection Prognosis of Mortality in Traumatic Patients Who Admitted to the Intensive Care Unit. J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1343-8.

1- Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, 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: Maryam Fahim, Email: maaaryamfahim@gmail.com

بررسی توالی اگزون‌های ژن گیرنده‌ی ۱ اینترفرون گاما در بیماران Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) در منطقه‌ی مرکزی ایران

رویا شرکت^۱، مجید یاران^۲، نیوشا نکویی^۳، الهه طالبی^۴، حمید رحیمی^۵، بهرام باقرپور^۶، مهدیه بهنام^۷، سودابه رستمی^۸، سمیه نجفی^۹، آریتا نوری مهدوی^{۱۰}، مزدک گنجعلی خانی حاکمی^{۱۱}، فریبا فرید^{۱۲}، نرگس رحمانیان^{۱۳}

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری حساسیت مندلی به عفونت مایکوباکتریایی (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases یا MSMD)، یک بیماری نقص ایمنی اولیه است که در اثر نقص ژنتیکی در مسیر پیام‌رسانی اینترفرون گاما ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به MSMD مستعد ابتلا به عفونت با پاتوژن‌هایی با بیماری‌زایی ضعیف نظیر مایکوباکتریوم‌های غیر سلی می‌باشند. با توجه به این که تعداد زیادی از جهش‌های شناخته شده در MSMD بر روی ژن Interferon gamma receptor 1 (IFNGR1) قرار دارد، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی وجود موتاسیون در اگزون‌های ژن IFNGR1 در این بیماران در منطقه‌ی مرکزی ایران بود.

روش‌ها: بر روی DNA جدا شده از خون محیطی ۳۱ بیمار مشکوک به حساسیت مندلی به عفونت‌های مایکوباکتریایی، Polymerase chain reaction (PCR) انجام شد و توالی اگزون‌های ژن IFNGR1، بررسی گردید.

یافته‌ها: در این تحقیق، توالی اگزون یک تا شش ژن IFNGR1 در بیماران مبتلا به MSMD مورد بررسی قرار گرفت که از بین ۳۱ بیمار مورد مطالعه، شش پلی‌مورفیسم مشاهده گردید. دو پلی‌مورفیسم تا به حال گزارش نشده بودند و برای اولین بار در این مطالعه مشاهده شدند و چهار پلی‌مورفیسم دیگر، در مطالعات قبلی نیز گزارش شده بودند.

نتیجه‌گیری: در این بررسی، دو پلی‌مورفیسم rs17181457 و rs2234711 که در اگزون شماره‌ی یک مشاهده شدند، باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی می‌شوند. انتخاب نوع درمان برای مبتلایان به عفونت در بیماران MSMD بر اساس تشخیص نوع جهش ژنتیکی است. بنابراین، تشخیص انواع جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های مستعد کننده به بیماری MSMD، کمک شایانی به درمان و پیش‌گیری از عفونت منتشره در این بیماران می‌کند.

واژگان کلیدی: عفونت مایکوباکتریایی، حساسیت به بیماری، گیرنده‌ی ۱ اینترفرون گاما، توپرکولوز، واکسن Bacillus Calmette–Guerin

ارجاع: شرکت رویا، یاران مجید، نکویی نیوشا، طالبی الهه، رحیمی حمید، باقرپور بهرام، بهنام مهدیه، رستمی سودابه، نجفی سمیه، نوری مهدوی آریتا، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، فرید فریبا، رحمانیان نرگس. **بررسی توالی اگزون‌های ژن گیرنده‌ی ۱ اینترفرون گاما در بیماران Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) در منطقه‌ی مرکزی ایران.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۵۴-۱۳۴۹

- ۱- استاد، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- دکترای علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- مرکز تحقیقات عفونت‌های بیمارستانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۵- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۶- دکترای پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۷- آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۸- دکترای میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۹- مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۱۰- پزشک عمومی، مرکز بهداشت ملاحادی سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۱۱- دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۱۲- پزشک عمومی، گروه مبارزه با بیماری‌ها، مرکز بهداشت استان اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۱۳- پزشک عمومی، دکترای پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: نرگس رحمانیان
Email: nrg_rahmanian@yahoo.com

مقدمه

بیماری حساسیت مندلی به عفونت مایکوباکتریایی (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases) یا MSMD، یک بیماری نقص ایمنی اولیه است که در اثر نقص ژنتیکی در مسیر Mononuclear phagocyte/T helper cell type 1 (Th1) ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به MSMD، مستعد ابتلا به عفونت‌های منتشر با پاتوژن‌هایی با بیماری‌زایی ضعیف نظیر مایکوباکتریوم‌های محیطی غیر توپرکلوزیز (Environmental nontuberculous mycobacteria یا NTM) و مایکوباکتریوم موجود در واکسن سل (Bacillus Calmette-Guérin) می‌باشند. همچنین، عفونت منتشر شونده‌ی شدید و مکرر با مایکوباکتریوم توپرکلوزیز (Tuberculosis یا TB) در این بیماران مشاهده می‌شود. در این بیماران، به طور معمول عفونت مایکوباکتریایی به اندام‌های مختلف انتشار می‌یابد و درمان آن مشکل است. در بیماران MSMD در مسیر پیام‌رسانی اینترفرون گاما (Interfron-gamma یا IFN- γ) / اینترلوکین ۱۲ (Interleukin 12) اختلال ایجاد شده است. ایمنی وابسته به اینترفرون گاما، برای کنترل عفونت‌های مایکوباکتریایی ضروری است. همچنین، از آن جایی که IFN- γ یکی از عوامل مهم در حذف پاتوژن‌های داخل سلولی است، این بیماران مستعد ابتلا به دیگر پاتوژن‌های داخل سلولی نظیر سالمونلا، لیستریا، لیشمانیا، قارچ‌ها و بعضی از انواع ویروس‌ها نیز هستند (۱-۳).

درمان تهاجمی با آنتی‌بیوتیک، تنها درمان پذیرفته شده در این بیماران است. استفاده از IFN- γ در بیشتر موارد مفید است، اما در موارد نقص کامل اتوزومال مغلوب در گیرنده‌ی IFN- γ به خاطر کمبود گیرنده، چندان مؤثر نیست. در این گونه موارد شدید، پیوند سلول‌های خونی ممکن است مفید باشد، اما میزان موفقیت به نسبت پایین است که احتمال می‌رود به خاطر سطح بالای IFN- γ باشد. انتخاب درمان مناسب برای مبتلایان به عفونت در این بیماران، بر اساس تشخیص نوع جهش ژنتیکی است (۴-۵).

از سال ۱۹۹۶ که اولین نقص ژنتیکی در بیماران MSMD شناخته شد، تا کنون درگیری نه ژن در این بیماری شناخته شده است که هفت مورد از آن‌ها (شامل IFN- γ R2، IFNGR1، STAT1، IL-12B، IL-12R β 1، IRF8 و ISG15) به صورت اتوزومال به ارث می‌رسند و دو مورد دیگر وابسته به X (شامل NEMO و CYBB) می‌باشند که سطح بالایی از ناهمگنی آلی دارند و منجر به ۱۸ اختلال مختلف می‌شود. محصولات این نه ژن از لحاظ فیزیولوژیکی مرتبط هستند و در ایمنی وابسته به اینترفرون گاما دخیل می‌باشند. این اختلالات، تولید Interleukin 12B (IL12B)،

IL12R β 1 subunit beta 1 (IL12RB1)، Interferon-stimulated (IRF8) Interferon regulatory factor 8، NF-kappa-B essential modulator و (ISG15) gene 15، IFNGR1 interferon gamma receptor 1 یا پاسخ به (NEMO) Signal transducer and activator of IFNGR2، (IFNGR1) transcription 1 (STAT1)، IRF8، و Cytochrome b beta (CYBB) اینترفرون گاما را مختل می‌کنند (۶).

تعداد زیادی از جهش‌های شناخته شده در MSMD بر روی IFNGR1 قرار دارد. ژن IFNGR1 بر روی کروموزوم 6q23.3 قرار دارد و حدود ۲۲ کیلوباز طول و هفت اگزون دارد. جهش بیماری‌زای در IFNGR1 اولین بار در سال ۱۹۹۶ گزارش شد (۷-۸) و تا کنون ۱۳۵ فرد مبتلا به MSMD با ۴۰ نوع جهش متفاوت در ژن IFNGR1 شناسایی شده‌اند. جهش اتوزومال مغلوب در این ژن، باعث کمبود کامل یا نسبی در گیرنده می‌شود؛ در حالی که جهش اتوزومال غالب، تنها باعث کمبود نسبی در گیرنده می‌شود. سطح سرمی IFN- γ در افراد سالم غیر قابل تشخیص است، اما در این بیماران به دلیل عدم وجود گیرنده‌ی مناسب، میزان IFN- γ سرم افزایش چشم‌گیری نشان می‌دهد (۹). در جهش اتوزومال مغلوب کامل، گیرنده‌ی اینترفرون گاما به طور کامل وجود ندارد که باعث ایجاد عفونت شدید و گاهی کشنده و منتشر شونده در دوران نوزادی یا اوایل کودکی می‌شود. این بیماران، نیاز به درمان طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک دارند و به دلیل عدم وجود گیرنده، درمان با IFN- γ تأثیری در بهبود عملکرد سیستم ایمنی ندارد. جهش اتوزومال مغلوب و غالب نسبی، باعث کاهش پاسخ به IFN- γ می‌شود، اما پاسخ به طور کامل قطع نمی‌شود. در این بیماران، نسبت به نوع کامل عفونت خفیف‌تر و دیرتر (در نوجوانی یا بزرگسالی) رخ می‌دهد و پاسخ بهتری به درمان با آنتی‌بیوتیک می‌دهند. همچنین، استفاده از IFN- γ با دز بالا، ممکن است مفید واقع شود (۱۰-۱۱).

با توجه به این که تعداد زیادی از جهش‌های شناخته شده در MSMD بر روی IFNGR1 قرار دارد، هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی وجود موتاسیون در اگزون‌های ژن IFNGR1 در بیماران مشکوک به حساسیت مندلی به عفونت‌های مایکوباکتریایی در منطقه‌ی مرکزی ایران (استان‌های اصفهان، یزد، مرکزی، چهارمحال و بختیاری و کهگیلویه و بویراحمد) است. یکی از روش‌های غربالگری این بیماری، بررسی جهش‌های شایع است که نیازمند تعیین فراوانی این جهش‌ها در ایران است. همچنین، تشخیص و انتخاب نوع درمان در بیماران MSMD نیازمند تعیین نوع جهش می‌باشد. این بررسی، به شناخت جهش‌های شایع در IFNGR1 کمک می‌کند.

روش‌ها

جمع‌آوری گردید. DNA به روش پروتئیناز K استخراج شد. برای بررسی کمیت و کیفیت DNA استخراج شده، از دستگاه نانودراپ شرکت اپندورف آلمان استفاده شد. پس از اطمینان از کیفیت DNA استخراج شده، اگزون‌های ژن IFNGR1 توسط پرایمرهای اختصاصی (توالی پرایمری در جدول ۱) که با نرم‌افزار DNASTAR طراحی شده بود، با روش PCR تکثیر گردید.

بررسی قطعه‌ی تکثیر شده توسط PCR برای بررسی کیفی و کمی محصول PCR، از الکتروفورز ژل آگارز ۱/۵ درصد استفاده شد و قطعات تکثیر یافته برای بررسی حضور و نوع جهش در ژن IFNGR1 برای توالی‌یابی به شرکت Metabion آلمان ارسال گردید. در نهایت، این قطعات برای تأیید نهایی با استفاده از نرم‌افزار اختصاصی DNASTAR مورد مطالعه قرار گرفتند. برای تحلیل داده‌ها، از آمار توصیفی استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع، در این مطالعه ۳۱ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. در این تحقیق، توالی اگزون یک تا شش ژن IFNGR1 در بیماران مبتلا به MSMD مورد بررسی قرار گرفت که از بین ۳۱ بیمار مورد مطالعه، شش پلی‌مورفیسم در پنج بیمار شناسایی شد. یک بیمار دارای دو پلی‌مورفیسم در اگزون ۱ در نوکلئوتید ۳۰۵ با تغییر نوکلئوتیدی C/T (rs17181457) و نوکلئوتید ۳۲۱ با تغییر نوکلئوتیدی A/G (rs2234711) بود. این بیمار، دختر ۷ ساله‌ای با عفونت منتشر مایکوباکتریای غیر توبرکلوزی بود. دو بیمار دارای یک پلی‌مورفیسم در اگزون ۵ در نوکلئوتید ۵۸۹ با تغییر نوکلئوتیدی G/A (rs55666220) بودند. یکی از این بیماران، پسر ۱ ساله‌ی مبتلا به BCG-osis و دیگری، مرد بالغ مبتلا به عفونت مکرر مایکوباکتریای غیر توبرکلوزی بود. همچنین، دو بیمار با دو پلی‌مورفیسم جدید شناسایی شدند.

بیماران: جامعه‌ی آماری این مطالعه، شامل ۳۱ بیمار (۸ زن، ۱۱ مرد، ۵ کودک دختر و ۶ کودک پسر) مشکوک به حساسیت مندلی به عفونت‌های مایکوباکتریایی بود که به مراکز بهداشتی، درمانی و آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از جمله مرکز بهداشت نواب صفوی و مرکز بهداشت ملاحادی سبزواری که به مراکز تحقیقاتی نقص ایمنی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارجاع داده شده بودند. معیارهای انتخاب افراد بر اساس معیارهای انجمن نقص ایمنی اروپا (European Society for Immunodeficiencies) یا ESID بود که عبارت از وجود یک یا چند عامل شامل بیماران دارای سابقه‌ی BCGosis (Bacillus Calmette-Guérin)، بیماران دارای عفونت مکرر مایکوباکتریایی، بیماران با تظاهر عفونت مایکوباکتریایی دارای سابقه‌ی فامیلی مثبت بدون ارتباط با خویشاوند مبتلا به عفونت مایکوباکتریایی، بیماران مبتلا به عفونت مایکوباکتریایی شدید غیر توبرکلوزی، بیماران مبتلا به عفونت هم‌زمان مایکوباکتریایی در چند عضو مختلف در بدن و بیماران مبتلا به عفونت مایکوباکتریایی شدید و بیش از حد انتظار و مقاوم به درمان بودند. بیماران مبتلا به سرطان، داشتن سابقه‌ی شیمی‌درمانی، افراد مبتلا به نقص ایمنی اولیه نظیر Human immunodeficiency virus (HIV) و به طور کلی بیماران مبتلا به انواع بدخیمی‌ها که تحت درمان با داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی بودند، از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه، از روش سرشماری برای نمونه‌گیری و برای تحلیل داده‌ها از آمار توصیفی استفاده شد. سپس، رضایت‌نامه‌ی کتبی ورود به مطالعه از همه‌ی بیماران دریافت گردید و فرم پرسش‌نامه‌ی اطلاعات فردی توسط بیماران تکمیل شد.

استخراج DNA و انجام Polymerase chain reaction (PCR)

از هر فرد شرکت‌کننده در این مطالعه برای استخراج DNA به میزان ۱۰ سی‌سی خون وریدی گرفته شد و در لوله‌های حاوی ماده‌ی ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)

جدول ۱. توالی پرایمری شش اگزون ژن گیرنده‌ی ۱ اینترفرون گاما

نام قطعه	طول قطعه (حفت باز)	توالی پرایمر Reverse	توالی پرایمر Forward
Exon 1	۲۵۶	5'GAACGACGGTACCTGAGGAC 3'	5'GCCTTCCCGACTTGACC 3'
Exon 2	۳۴۲	5'GTGGCAAAACATTCTAAACTGCTTA3'	5'CTTTCTTCAAATATACATATCTGGGC 3'
Exon 3	۴۲۷	5'GGAGGAATTTAGAGTCAGTACAGG3'	5'CTCTGCTCTTCTACCGCTTTG 3'
Exon 4	۱۷۳	5'ACACATACCTCACTCCGTTTCAT 3'	5'TATACTTCTCCTCCTCTTCCC 3'
Exon 5	۴۱۴	5'ACAATATTCATTTGCATTAGTTCCAT3'	5'ATTCTTCAGTTGTTTGACCAGGACT3'
Exon 6	۱۲۸	5'CCAAGGACTTGGGTAATATTATGCT 3'	5'GGTCTCTTTGGATTCCAGTTGTT 3'

برای اولین بار در این مقاله گزارش شدند. در یک بیمار، دو پلی‌مورفیسم rs17181457 و rs2234711 در اگزون شماره ۱ مشاهده شد. طبق مطالعات قبلی، هر دوی این پلی‌مورفیسم‌ها باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی می‌شوند.

Rudko و همکاران، ارتباط این دو پلی‌مورفیسم را با عفونت گسترده‌ی مایکوباکتریایی (Generalized tuberculosis) و عوارض بعد از واکسن BCG در کودکان نشان دادند (۱۲). همچنین، He و همکاران نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs2234711 و خطر ابتلا به توبرکلوزیز وجود دارد. در واقع، این پلی‌مورفیسم در AP4 binding site قرار دارد و استعداد ابتلا به بعضی عفونت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳). AP4، یک عامل رونویسی است که بیان بعضی از ژن‌ها را فعال یا غیر فعال می‌کند (۱۴). پلی‌مورفیسم rs55666220 بر روی اگزون ۵ ژن IFNGR1 قرار دارد که در دو بیمار دیده شد؛ یکی از این بیماران، پسر ۱ ساله‌ی مبتلا به BCG-osis و دیگری، مرد بالغ مبتلا به عفونت مکرر مایکوباکتریایی غیر توبرکلوزی بود. البته، طی مطالعات گذشته، این پلی‌مورفیسم غیر بیماری‌زا شناخته شده است (۹). همچنین، دو بیمار با دو پلی‌مورفیسم جدید شناسایی شدند. یکی از این بیماران، پسر ۳ ساله‌ای با سابقه‌ی BCG-osis بود که یک پلی‌مورفیسم در اگزون ۲ در جایگاه ۱۲۵۳۷ bp با تغییر نوکلئوتیدی C/T داشت و بیمار دیگر، دختر ۶ ساله‌ی مبتلا به عفونت مکرر مایکوباکتریایی غیر توبرکلوزی بود که یک پلی‌مورفیسم در اگزون ۵ در جایگاه ۱۵۸۵۴ bp با تغییر نوکلئوتیدی G/C داشت. جهت تأیید این دو پلی‌مورفیسم به عنوان عامل مستعد کننده به توبرکلوز، نیاز به مطالعات بیشتر و وسیع‌تری می‌باشد.

درمان توبرکلوزیز در بیماران MSMD شامل استفاده‌ی طولانی مدت از آنتی‌بیوتیک، استفاده از اینترفرون گاما و پیوند سلول‌های خونی بنیادی می‌باشد. همچنین، ژن‌درمانی ممکن است کمک کننده باشد که البته هنوز در ابتدای راه است. انتخاب نوع درمان برای مبتلایان به عفونت در بیماران MSMD بر اساس تشخیص نوع جهش ژنتیکی است (۴-۵). به عنوان مثال، در جهش اتوزومال مغلوب کامل رسپتور اینترفرون گاما، نیاز به درمان طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک می‌باشد و به دلیل عدم وجود گیرنده، درمان با IFN- γ تأثیری در بهبود عملکرد سیستم ایمنی ندارد. در این گونه موارد شدید، پیوند سلول‌های خونی ممکن است مفید باشد، اما میزان موفقیت به نسبت پایین است که احتمال می‌رود به خاطر سطح بالای IFN- γ در سرم باشد. در جهش اتوزومال مغلوب و غالب نسبی گیرنده‌ی اینترفرون گاما، کاهش پاسخ به IFN- γ دیده می‌شود، اما پاسخ به طور کامل قطع نمی‌شود. در این بیماران نسبت به نوع کامل،

جدول ۲. مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه

مشخصات	زیر گروه‌ها	تعداد
جنسیت	مرد	۱۱
	زن	۹
نسبت خویشاوندی والدین	کودک دختر	۵
	کودک پسر	۶
	ندارند	۲۰
	دارند	۱۱

یکی از این بیماران، پسر ۳ ساله‌ای با سابقه‌ی BCG-osis بود که یک پلی‌مورفیسم در اگزون ۲ در جایگاه ۱۲۵۳۷ bp با تغییر نوکلئوتیدی C/T داشت و بیمار دیگر، دختر ۴ ساله‌ی مبتلا به عفونت مکرر مایکوباکتریایی غیر توبرکلوزی بود که یک پلی‌مورفیسم در اگزون ۵ در جایگاه ۱۵۸۵۴ bp با تغییر نوکلئوتیدی G/C داشت (جدول ۳).

جدول ۳. پلی‌مورفیسم‌های مشاهده شده در بیماران

شماره‌ی اگزون	نوع پلی‌مورفیسم
یک	rs17181457
یک	rs2234711
دو	۱۲۵۳۷bp C/T
پنج	rs55666220
پنج	۱۵۸۵۴bp G/C

بحث

بیماری حساسیت مندلی به عفونت مایکوباکتریایی، یک بیماری ژنتیکی است که در اثر اختلال در تولید یا اختلال در پاسخ به اینترفرون گاما ایجاد می‌شود. افراد مبتلا به این اختلال، در پاسخ به عفونت‌های درون سلولی مشکل دارند و شایع‌ترین عفوتی که در این بیماران دیده می‌شود، عفونت‌های مایکوباکتریایی است. پاتوژن‌هایی با بیماری‌زایی ضعیف نظیر مایکوباکتریوم‌های محیطی غیر توبرکلوزیز و مایکوباکتریوم موجود در واکسن سل (Bacillus Calmette-Guérin) باعث ایجاد عفونت‌های سیستمیک و شدید در این بیماران می‌شود (۱-۲). تعداد زیادی از جهش‌های شناخته شده در MSMD بر روی IFNGR1 قرار دارد (۹). هدف از انجام این پژوهش، بررسی وجود جهش در اگزون‌های ژن IFNGR1 در بیماران مشکوک به حساسیت مندلی به عفونت‌های مایکوباکتریایی در منطقه‌ی مرکزی ایران (استان‌های اصفهان، یزد، مرکزی، چهار محال و بختیاری و کهگیلویه و بویراحمد) بود. از بین ۳۱ بیمار مورد مطالعه، شش پلی‌مورفیسم در پنج بیمار دیده شد که دو مورد از آن‌ها تا زمان انجام این مطالعه، مشاهده نشده بودند و

بیماران شناخته شده‌ی MSMD، هیچ یک از ۱۸ نقص ژنتیکی شناخته شده وجود ندارد که نشان دهنده‌ی درگیری تعداد دیگری از پروتئین‌های موجود در مسیر اینترفرون گاما/ اینترلوکین ۱۲ (IL-12) می‌باشد، بررسی ژنوم افراد مبتلا با استفاده از Whole exome sequencing (WES) و Whole genome sequencing (WGS) کمک شایانی به تشخیص بقیه‌ی موارد جهش‌های ژنتیکی منجر به MSMD می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۲۹۳۳۱۸ می‌باشد که هزینه‌ی انجام آن توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین شده است. همچنین، شایسته است که از زحمات خانم دکتر فرج‌زادگان که در تمامی مراحل این پژوهش ما را مساعدت نمودند، قدردانی شود.

عفونت خفیف‌تر و دیرتر (در نوجوانی یا بزرگسالی) رخ می‌دهد و پاسخ بهتری به درمان با آنتی‌بیوتیک می‌دهند. همچنین، استفاده از IFN- γ با دز بالا، ممکن است مفید واقع شود (۱۶-۱۵).

همچنین، با توجه به احتمال بروز BCG-osis (عفونت منتشر ناشی از تزریق واکسن BCG) در بعضی از انواع این بیماری مثل جهش اتوزومال مغلوب کامل گیرنده‌ی اینترفرون گاما، در صورت تشخیص زود هنگام این بیماری تزریق واکسن BCG انجام نمی‌گیرد و از عوارض مهلک آن، جلوگیری می‌شود (۱۷). بنابراین، تشخیص انواع جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های مستعد کننده به بیماری MSMD کمک شایانی به درمان و پیش‌گیری از عفونت منتشره در این بیماران می‌کند.

همان‌طور که بیان شد تا کنون درگیری نه ژن در این بیماری شناخته شده است که سطح بالایی از ناهمگنی آللی دارند و منجر به ۱۸ اختلال مختلف می‌شود. با توجه به این که هنوز در نیمی از

References

- Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1043-51.
- Stenger S, Modlin RL. T cell mediated immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2(1): 89-93.
- Hadifar S, Moghim S, Gasemian-Safaei H, Fazeli H, Farid F, Moghoofei M, et al. Identification of non-tuberculosis mycobacteria isolates by polymerase chain reaction-restriction enzyme analysis of 360-bp fragment of rpoB gene. *J Isfahan Med Sch* 2014; 31(266): 2131-8. [In Persian].
- Holland SM. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect* 2000; 2(13): 1579-90.
- Holland SM. Immunotherapy of mycobacterial infections. *Semin Respir Infect* 2001; 16(1): 47-59.
- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin Immunol* 2014; 26(6): 454-70.
- Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1956-61.
- Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1941-9.
- van de Vosse E, van Dissel JT. IFN-gammaR1 defects: Mutation update and description of the IFNGR1 variation database. *Hum Mutat* 2017; 38(10): 1286-96.
- Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, Doffinger R, Fondaneche MC, Fieschi C, et al. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma. *J Clin Invest* 2000; 105(10): 1429-36.
- Doffinger R, Jouanguy E, Dupuis S, Fondaneche MC, Stephan JL, Emile JF, et al. Partial interferon-gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000; 181(1): 379-84.
- Rudko AA, Garaeva AF, Bragina EY, Babushkina NP, Kolokolova OV, Lipaenkova ON, et al. Mutations in genes underlying atypical familial mycobacteriosis are not found in tuberculosis patients from Siberian populations. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95(2): 204-7.
- He J, Wang J, Lei D, Ding S. Analysis of functional SNP in ifng/ifngr1 in Chinese Han population with tuberculosis. *Scand J Immunol* 2010; 71(6): 452-8.
- Imai K, Okamoto T. Transcriptional repression of human immunodeficiency virus type 1 by AP-4. *J Biol Chem* 2006; 281(18): 12495-505.
- Haverkamp MH, van de Vosse E, van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infections in children with inborn errors of the immune system. *J Infect* 2014; 68(Suppl 1): S134-S150.
- Sologuren I, Boisson-Dupuis S, Pestano J, Vincent QB, Fernandez-Perez L, Chapgier A, et al. Partial recessive IFN-gammaR1 deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds. *Hum Mol Genet* 2011; 20(8): 1509-23.
- Shahmohammadi S, Saffar M J, Rezai M S. BCG-osis after BCG vaccination in immunocompromised children: Case series and review. *J Pediatr Rev* 2014; 2(1): 62-74.

Exons Analysis of Interferon-Gamma Receptor 1 Gene in Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) in the Central Region of Iran

Roya Sherkat¹, Majid Yaran², Nioosha Nekooei³, Elaheh Talebi⁴, Hamid Rahimi⁵,
Bahram Bagherpoor⁶, Mahdieh Behnam⁷, Soodabeh Rostami⁸, Somayeh Najafi⁹,
Azita Nourimahdavi¹⁰, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi¹¹, Fariba Farid¹², Narges Rahmanian¹³

Original Article

Abstract

Background: Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) is a rare immunodeficiency disease which is caused by interferon-gamma (IFN- γ) signaling impairment. Patients with MSMD are susceptible to infections with weakly virulent non-tuberculous mycobacteria (NTM) and the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine strain. Regarding that a great number of identified mutations in MSMD are located on IFN- γ receptor 1 (IFNGR1) gene, this study aimed to evaluate IFNGR1 mutation in patients with MSMD in the central region of Iran.

Methods: We examined 31 patients suspected to MSMD based on defined criteria. IFNGR1 gene mutation analysis was performed on the DNA samples using polymerase chain reaction (PCR) and gene sequencing methods.

Findings: The sequencing of exons 1-6 of IFNGR1 gene in patients with MSMD was evaluated, and among 31 patients, six polymorphisms were found, that two of them were not reported before.

Conclusion: In this research, two polymorphisms were found in exon 1, rs17181457 and rs2234711, both of them increase the susceptibility to mycobacterial infection. The approach to treatment of infection in patients with MSMD is based on the kind of mutation. Therefore, assessment of gene mutation in these patients is helpful to choose the appropriate treatment.

Keywords: Mycobacterium infections, Disease susceptibility, Interferon gamma receptor 1, Tuberculosis, BCG vaccine

Citation: Sherkat R, Yaran M, Nekooei N, Talebi E, Rahimi H, Bagherpoor B, et al. **Exons Analysis of Interferon-Gamma Receptor 1 Gene in Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases (MSMD) in the Central Region of Iran.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1349-54.

1- Professor, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD in Laboratory Sciences, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- PhD Candidate, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Nosocomial Infection Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- PhD in Molecular Medicine, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

7- Medical Genetics Laboratory, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

8- PhD in Microbiology, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

9- Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

10- General Practitioner, Molahadi Sabzevari Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

11- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

12- General Practitioner, Department of Disease Control, Provincial Health Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

13- General Practitioner, PhD in Molecular Medicine, Acquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Narges Rahmanian, Email: nrg_rahmanian@yahoo.com

بررسی اثر کرم نانوامولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در موش صحرایی

مریم کاظمی^۱، محمد حسین اعرابی^۲، عصمت آقداوود^۳، سید علیرضا طلایی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با وجود ویژگی‌های دارویی بسیار خوب اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان، عواملی مانند واکنش‌های آلرژیک و زیست تخریب‌پذیر بودن، فعالیت آن‌ها به عنوان داروهای درمانی را محدود می‌کند. ساخت نانوامولسیون، راهی برای غلبه بر این محدودیت‌ها می‌باشد. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر کرم نانوامولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در مدل موش صحرایی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، نانوامولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان به روش امولسیون‌سازی خودبه‌خودی ساخته شد. جهت بررسی تأثیر در روند بهبود زخم، روی پوست ۸۵ سر موش صحرایی نر، زخم عمیق ایجاد گردید. برای اندازه‌گیری مساحت سطح زخم در روزهای ۲، ۷، ۱۰، ۱۴ و ۱۷ بعد از ایجاد زخم از نمونه‌ها عکس‌برداری دیجیتالی انجام شد و به منظور محاسبه، نرم‌افزار Image J مورد استفاده قرار گرفت. همچنین، در روزهای ۲، ۷ و ۱۴ مطالعه، از محل زخم نمونه‌برداری صورت گرفت و میزان بیان ژن‌های Transforming growth factor-beta1 (TGF-β1)، Type I collagen (Col I) و Col III با روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: کرم نانوامولسیون، مساحت سطح زخم را به طور قابل ملاحظه‌ای سریع‌تر از کرم غیر نانوامولسیونی ($P < 0.010$) و کرم فنی‌توئین ۱ درصد ($P < 0.050$) کاهش داد. همچنین، داده‌های RT-PCR نشان داد که درمان موضعی زخم‌ها با کرم نانوامولسیونی بیان ژن‌های TGF-β1، Col I و Col III را افزایش می‌دهد ($P < 0.010$).

نتیجه‌گیری: کرم نانوامولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان از پتانسیل بالقوه‌ای برای بهبود زخم پوستی عمیق در مدل موش صحرایی برخوردار می‌باشد.

واژگان کلیدی: ترمیم زخم، نانوامولسیون، لاواند، شیرین بیان

ارجاع: کاظمی مریم، اعرابی محمد حسین، آقداوود عصمت، طلایی سید علیرضا. بررسی اثر کرم نانوامولسیونی حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی

شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۶۱-۱۳۵۵

مقدمه

ترمیم زخم، یک فرایند طبیعی است و بدن می‌تواند آسیب به بافت زخمی را جبران کند، اما این فرایند به آرامی صورت می‌گیرد و با خطر بالای عفونت میکروبی مواجه است. بنابراین، نیاز به کمک‌های خارجی برای تسریع روند بهبود زخم وجود دارد (۱). راهبردهای مختلفی شامل کرم‌های حاوی آنزیم‌ها (DNase و کلاژناز)، پانسمان‌های زخم مدرن، پلی‌یورتان‌ها، هیدروژل‌های هیالورونیک اسید و عوامل رشد مصنوعی برای درمان زخم توسعه داده شده است (۲). در سال‌های اخیر، استفاده از داروهای گیاهی با عوارض جانبی کمتر و پتانسیل بهبود قابل توجه در انواع مختلفی از اختلالات پوستی

مانند بریدگی‌ها، سوختگی‌ها و زخم مشاهده شده است (۳).

به منظور استفاده از ترکیبات فعال گیاهان، می‌توان آن‌ها را در قالب عصاره و یا اسانس استخراج نمود. برای مثال، عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) با داشتن ترکیبات زیستی فعالی مثل Glabridin A & B و Glycyrrhizic acid می‌تواند فرایند بهبود زخم پوستی را در مراحل مختلف ترمیم بافت تحت تأثیر قرار دهد و سبب تسریع روند بهبود زخم‌های پوستی شود (۴). از سوی دیگر، اسانس گیاه لاواند (*Lavandula angustifolia*) که Linalool و Linalyl acetate از اصلی‌ترین ماده‌های مؤثره‌ی آن هستند و خاصیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن‌ها به اثبات رسیده است (۵-۶)، نیز در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

Email: talaei@kaums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: سید علیرضا طلایی

نظر تک‌قسمتی بودن و دو قسمتی بودن (نقطه‌ی ابری) بررسی شد. بعد از گذشت زمان مورد نیاز و به دست آوردن محلول شفاف، امولسیون تهیه شده داخل یک ظرف درپوش‌دار نگهداری شد.

برای انجام این مطالعه‌ی تجربی، از ۸۵ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی کاشان تهیه شد و در حیوان‌خانه با دمای ۲۲±۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت ۴۵ درصد و چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش‌ها در طول مطالعه از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. مطالعه‌ی حاضر، پس از اخذ مجوز IR.KAUMS.MEDNT.REC.1396.68 از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد و اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با دستورهای آن کمیته رعایت گردید. حیوانات به صورت تصادفی به گروه‌های زیر (هر گروه ۱۷ سر) شامل گروه ۱ شاهد، گروه ۲ دارونما، گروه ۳ فنی‌توئین ۱ درصد، گروه ۴ دریافت‌کننده‌ی کرم حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان به فرم نانوامولسیون و گروه ۵ دریافت‌کننده‌ی کرم حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان تقسیم شدند. ابتدا، حیوان‌ها با تزریق داخل صفاقی کتامین (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلایزن (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس، موهای ناحیه‌ی پشت گردن حیوان تراشیده شد و با بتادین سطح آن ضد عفونی گردید. توسط تیغ جراحی، زخمی شامل برداشت تمام لایه‌های پوستی با مساحت تقریبی ۲۵ میلی‌متر مربع در پشت گردن موش، ایجاد شد (۷). عمق زخم شامل درم و هیپودرم بود. سپس، بستر زخم به صورت روزانه تحت تیمار دارو (روزی یک مرتبه و به میزانی که سطح زخم به طور کامل پوشانده شود) به صورت موضعی طبق گروه‌های طراحی شده قرار داده شد. کرم‌های مورد استفاده در پایه اوسرین توسط شرکت داروسازی باریج اسانس کاشان تهیه شدند (شکل ۱).



شکل ۱. محل زخم در نمونه‌ی دریافت‌کننده‌ی نانوامولسیون در روز صفر (چپ) و روز ۱۴ مطالعه (راست)

مراحل مختلف روند ترمیم زخم مؤثر می‌باشد (۷).

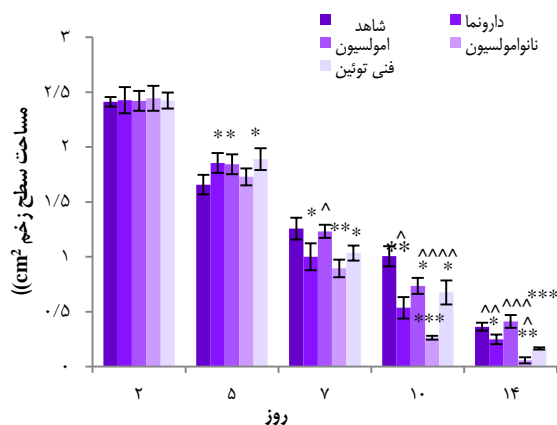
اگر چه استفاده‌ی موضعی این محصولات گیاهی ممکن است، اما اول این که این ترکیبات فرار و ناپایدار هستند و اگر در برابر عوامل خارجی (مانند اکسیداسیون، تخییر شدن، حرارت و نور) محافظت نشوند، به راحتی تخریب می‌شوند. دوم این که فن‌آوری‌های نوین داروسازی با افزایش فراهمی زیستی و پایداری فیزیکی می‌توانند استفاده از این ترکیبات را کارآمدتر کنند (۸). نانوامولسیونه کردن، یکی از این روش‌های نوین داروسازی است. نانوامولسیون‌ها، قطرات کوچکی با قطر تقریبی ۲۰۰-۲۰ نانومتر هستند. این ترکیبات غیر سمی، دارای عملکرد سریع می‌باشند و سبب محافظت ترکیب دارو در مقابل فرایند هیدرولیز و اکسیداسیون می‌شوند (۹).

با توجه به آثار مفید گزارش شده برای اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان در بهبود زخم و با در نظر گرفتن مزایای سیستم‌های داروسازی نوین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر کرم نانوامولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان بر بهبود زخم پوستی عمیق در مدل موش صحرایی می‌باشد.

روش‌ها

اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان از شرکت داروسازی باریج اسانس کاشان خریداری شد و برای ساخت نانوامولسیون، از روش امولسیون‌سازی خودبه‌خودی (Spontaneous emulsification) استفاده گردید. در مطالعه‌ی قبلی صورت گرفته توسط محققین مرکز دانشگاه علوم پزشکی کاشان، به منظور رسیدن به بهترین فرمولاسیون جهت تشکیل یک نانوامولسیون پایدار، نسبت‌های مختلفی از امولسیفایرها با اسانس‌ها ترکیب شدند (نتایج منتشر نشده است). نتایج حاکی از آن بود که بهترین نسبت برای امولسیفایرها ۱:۲ به ترتیب برای توئین ۲۰ و توئین ۸۰ می‌باشد. همچنین، کمک حلال‌های پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰ و گلیسرین با نسبت ۱:۱ استفاده گردید. برای تهیه‌ی نانوامولسیون، ابتدا مقدار تعیین شده از امولسیفایر بر حسب گرم (توئین ۲۰ و توئین ۸۰) برداشته شد و سپس، مقادیر تعیین شده از عصاره‌ی شیرین بیان و اسانس لاواند (بر حسب گرم) به آن اضافه و به این ترتیب قسمت روغنی تشکیل شد. پس از پوشاندن سطح ظرف با پارافیلیم، ظرف حاوی قسمت روغنی داخل بن‌ماری قرار گرفت. از طرف دیگر، محلول آبی از کمک‌حلال‌ها (گلیسرین و پلی‌اتیلن گلیکول ۴۰۰) تهیه و ظرف حاوی قسمت آبی نیز داخل بن‌ماری قرار گرفت. در ادامه، ظرف حاوی قسمت روغنی از بن‌ماری خارج و در حمام آب گرم تبخیر شده بر روی هیتر استایر (دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، در ۲۰۰ در دقیقه) قرار داده شد و قسمت آبی، به صورت قطره‌قطره به قسمت روغنی اضافه شد. در حین چرخیدن، محلول از

داد که بهبود زخم در همه‌ی گروه‌ها اتفاق افتاده است ($P < 0/001$). به علاوه، واکاوی آماری داده‌ها نشان داد که بین روند بهبود زخم طی روزهای مختلف و بین گروه‌های مختلف مطالعه، اختلاف آماری وجود داشت ($P = 0/016$). نتایج پس‌آزمون Tukey حاکی از آن است که تنها اختلاف بین گروه‌های شاهد و دریافت‌کننده‌ی نانوامولسیون معنی‌دار بود ($P = 0/018$)؛ به عبارت دیگر، اگر چه بقیه‌ی مداخلات توانسته‌اند تغییری در روند بهبود زخم ایجاد کنند و هم‌زمان با پیشرفت مطالعه از مساحت زخم بکاهند، اما اختلاف آن‌ها با گروه شاهد معنی‌دار نیست.



شکل ۲. مقایسه‌ی مساحت زخم پوستی ایجاد شده در حیوانات گروه‌های مختلف در روزهای ۲، ۵، ۷، ۱۰ و ۱۴ مطالعه

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده‌اند.

* اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/050$), ** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد

($P < 0/010$), *** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/001$).

^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/050$), ^^ اختلاف معنی‌دار با گروه

نانوامولسیون ($P < 0/010$), ^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/001$).

بررسی تغییرات بیان ژن‌های مورد نظر در گروه‌های مختلف با روش Real time PCR نیز نشان داد که تحت تأثیر مداخلات مختلف، بیان ژن‌ها در گروه‌ها تغییر کرده است. نتایج به دست آمده از سنجش بیان ژن TGF- β 1 نشان داد که استفاده از دارونما طی روزهای مختلف آزمایش، تأثیری بر بیان این ژن نداشته است، اما مصرف موضعی فنی‌توئین، امولسیون و نانوامولسیون بیان ژن را تغییر داده است (شکل ۳).

برای ارزیابی هیستومتری، در روزهای ۲، ۵، ۷، ۱۰ و ۱۴ با استفاده از تصاویر دوربین دیجیتال (SONY, HX90 V, JAPAN) با درج مقیاس در کنار زخم تهیه شد. جهت اندازه‌گیری مساحت سطح زخم، از نرم‌افزار Image J (NIH, USA) استفاده شد.

جهت ارزیابی بیان ژن‌های Transforming growth factor-beta1 (TGF- β 1)، Type I collagen (Col I) و Col III حیوانات در روزهای ۲، ۷ و ۱۴ بعد از ایجاد زخم کشته شدند و از محل زخم هر یک از حیوانات، یک نمونه شامل همه‌ی لایه‌های پوست استخراج شد. نمونه‌ها با استفاده از دستگاه هموژنایزر، هموژنیزه شدند و استخراج RNA تمام با استفاده از کیت مخصوص استخراج DNA complementary (cDNA) از کیت WizardTM RT master (Wizbios, South Korea) صورت گرفت. برای Real time polymerase chain reaction (Real time PCR) جهت ارزیابی میزان بیان ژن‌های TGF- β 1، Col III و Col I استفاده گردید. برای این منظور، از کیت (EVA) WizPureTM qPCR Master (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) استفاده شد. پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Light Cycler (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland) طراحی و توسط شرکت سیناکلون سنتز شدند. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است. Comparative CT method ($\Delta\Delta$ CT) یا روش مقایسه‌ای CT برای اندازه‌گیری سطح بیان ژن‌های مورد نظر استفاده شد (۱۰). برای طبیعی کردن داده‌ها، از ژن RNA 18S به عنوان ژن شاهد داخلی استفاده شد.

آنالیز متغیرهای کمی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون One-way repeated measures ANOVA انجام شد. همچنین، برای مقایسه‌ی دو به دوی گروه‌ها، از پس‌آزمون Tukey استفاده گردید.

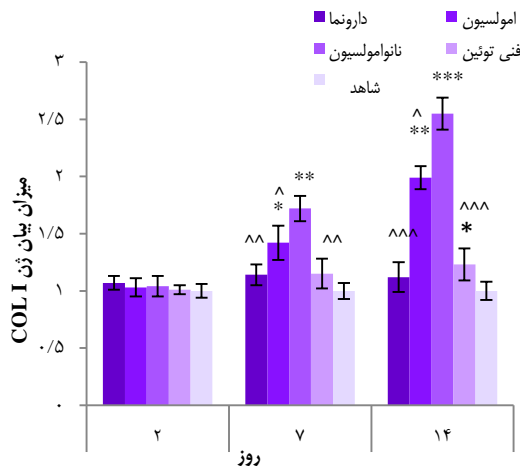
یافته‌ها

داده‌های مربوط به تغییرات مساحت سطح زخم طی روزهای مختلف مطالعه در شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین، بررسی یافته‌ها با استفاده از آزمون One-way repeated measures ANOVA نشان

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

نام ژن	توالی پرایمر R	توالی پرایمر F
TGF- β 1	CTCTGTGGAGCTGAAGCAGTAG	ACTGATACGCTGAGTGGCTGT
Col 1 α	TCCATCGGTCATGCTCTCTC	CATGCCGTGACCTCAAGATG
Col 3 α	CATACCCCGTATCCCTGGAC	GAAGACGGCAAAGATGGGTC
RNA 18S	GGCCTACTAAACCATCCAA	GCAATTATCCCCATGAACG

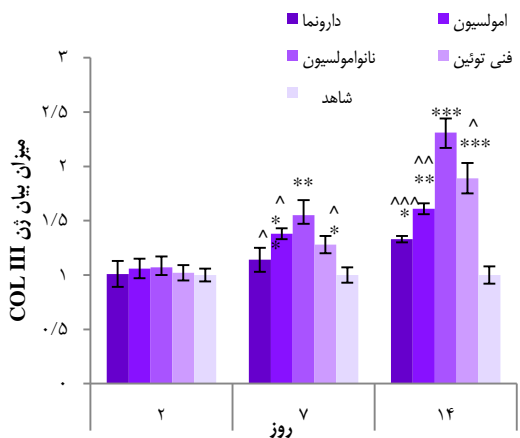
TGF- β 1: Transforming growth factor-beta1; Col 1 α : Type I collagen



شکل ۴. مقایسه‌ی تغییرات میزان بیان ژن COL I (Type I collagen) در زخم پوستی جدا شده از حیوانات گروه‌های مختلف مطالعه در روزهای ۲، ۷ و ۱۴ آزمایش

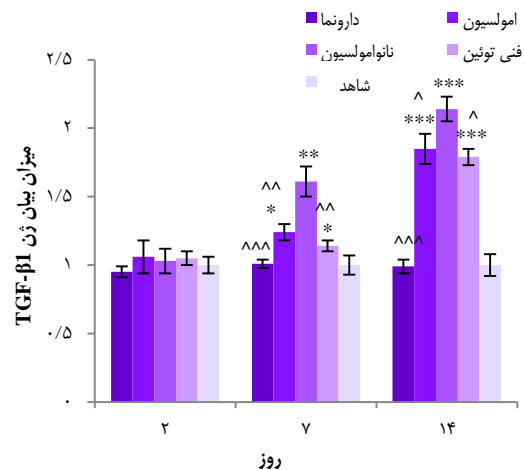
داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/050$), ** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/010$), *** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/001$). ^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/050$), ^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/010$), ^^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/001$).

نتایج آزمون آماری، نشان داد که تنها اختلاف بین روند بیان ژن در گروه دریافت‌کننده‌ی نانوامولسیون و گروه شاهد معنی‌دار بود ($P = 0/001$).



شکل ۵. مقایسه‌ی تغییرات میزان بیان ژن COL III در زخم پوستی جدا شده از حیوانات گروه‌های مختلف مطالعه در روزهای ۲، ۷ و ۱۴ آزمایش

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/050$), ** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/010$), *** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/001$). ^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/050$), ^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/010$), ^^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/001$).



شکل ۳. مقایسه‌ی تغییرات میزان بیان ژن

TGF-beta1 Transforming growth factor-beta1 در زخم پوستی جدا شده از حیوانات گروه‌های مختلف مطالعه در روزهای ۲، ۷ و ۱۴ آزمایش

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/050$), ** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/010$), *** اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد ($P < 0/001$). ^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/050$), ^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/010$), ^^^ اختلاف معنی‌دار با گروه نانوامولسیون ($P < 0/001$).

بیشترین تغییر در بیان ژن TGF-beta1 مربوط به گروه دریافت‌کننده‌ی نانوامولسیون بود؛ به طوری که بیان آن در انتهای مطالعه، ۲/۱۴ برابر گروه شاهد بود ($P = 0/011$). دریافت امولسیون نیز باعث شد بیان ژن TGF-beta1 در انتهای مطالعه، ۱/۷۹ برابر گروه شاهد باشد ($P = 0/019$).

دریافت دارونما و فنی توئین تغییر معنی‌داری در بیان ژن COL I جدا شده از زخم‌های پوستی در طی مطالعه ایجاد نکرده بود (شکل ۴).

با مصرف موضعی کرم حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان طی ۱۴ روز بیان این ژن در زخم‌های پوستی در مقایسه با گروه شاهد ۱/۹۹ برابر شده بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. مصرف موضعی نانوامولسیون بیان ژن COL I را در انتهای مطالعه ۲/۵۵ برابر کرده بود و این اختلاف، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0/001$).

همه‌ی مداخلات انجام شده در روند بهبود زخم باعث افزایش بیان ژن COL III شده بود (شکل ۵). به طوری که طی ۱۴ روز مطالعه، بیان ژن COL III در گروه دارونما به ۱/۳۳ برابر، در گروه دریافت‌کننده‌ی امولسیون به ۱/۶۱ برابر، در گروه دریافت‌کننده‌ی فنی توئین به ۱/۸۹ برابر و در گروه دریافت‌کننده‌ی نانوامولسیون به ۲/۳۱ برابر نسبت به گروه شاهد رسیده بود.

بحث

این مطالعه، نشان داد که کاربرد موضعی کرم نانومولسیونی حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان سبب تسریع بهبود زخم شد و نیز افزایش بیان ژن $TGF-\beta 1$ و به دنبال آن افزایش بیان ژن کلاژن نوع ۱ و کلاژن نوع ۳ در بافت زخم مشاهده شد. $TGF-\beta 1$ در فرایند ترمیم زخم اهمیت دارد و به منظور تکثیر فیبروبلاست‌ها، تحریک تشکیل بافت گرانولی، کمک به سنتز و رسوب کلاژن نوع ۱ و ۳ و همچنین، افزایش قدرت کششی زخم مورد نیاز می‌باشد (۱۱). کلاژن، از اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی می‌باشد که به طور شاخصی، کشش زخم و فرایند بهبود آن به بیوستز تنظیم شده، رسوب و به دنبال آن بلوغ کلاژن وابسته است. Ganeshkumar و همکاران، اثر موضعی *Acalypha indica* را در بهبود زخم پوستی از طریق تنظیم بیان ژن کلاژن نوع ۱ و ۳ در موش صحرایی بررسی کردند. این مطالعه، نشان داد که استفاده‌ی موضعی از *Acalypha indica* از طریق افزایش بیان ژن $TGF-\beta 1$ باعث افزایش قابل توجهی در بیان ژن کلاژن نوع ۱ و ۳ می‌شود که در نهایت، باعث افزایش قدرت کششی و تسهیل فرایند ترمیم زخم می‌شود (۱۲).

Mori و همکاران، تأثیر اسانس لاواند را بر بهبود زخم، به واسطه‌ی تسریع فرایند گرانوله شدن بافت و انقباض زخم از طریق القای $TGF-\beta 1$ در مدل موش صحرایی بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که کاربرد موضعی اسانس لاواند روند بهبود زخم را با تسریع تشکیل بافت گرانولی از طریق افزایش سنتز کلاژن، بازسازی بافت از طریق جایگزینی کلاژن نوع ۳ توسط کلاژن نوع ۱ و انقباض زخم سرعت می‌بخشد (۱۱). همچنین، علومی و همکاران، تأثیر عصاره‌ی ریشه‌ی گیاه شیرین بیان را در روند بهبود زخم پوست در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه، نشان داد که این عصاره، تأثیر مثبتی در تکثیر سلولی، تشکیل بافت گرانولی و ری‌اپیتلیالیزاسیون دارد. همچنین، افزایش محتوای هیدروکسی پرولین که نشان دهنده‌ی افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها و به دنبال آن افزایش سنتز کلاژن است، در بافت پوست مشاهده شد (۴).

همان‌طور که ملاحظه می‌شود، عصاره‌ی شیرین بیان و اسانس لاواند به طور مؤثری در ترمیم زخم نقش دارند، اما با وجود مزایای موجود، محدودیت‌هایی نظیر ناپایداری و آلرژی بودن در استفاده از

این ترکیبات گیاهی به عنوان داروهای کارآمد وجود دارد. یکی از راه‌های غلبه بر این محدودیت‌ها ایجاد محلول نانومولسیونی از آن‌ها می‌باشد. نانومولسیون‌ها، امولسیون‌هایی با مقیاس نانو هستند که جهت بهبود رسانش ترکیبات دارویی فعال، تولید شده‌اند (۱۳). افزایش فراهمی زیستی دارو، افزایش پایداری فیزیکی، افزایش شرایط جذب، توانایی قرارگیری در فرمولاسیون‌هایی مانند کرم و اسپری، کمک به حلالیت داروی‌های چربی دوست، پایدار بودن در برابر ته‌نشینی و تهیه‌ی ساده‌ی آن، از جمله ویژگی‌های مهم نانومولسیون‌ها به شمار می‌آیند (۸، ۴).

Alam و همکاران، در مطالعه‌ی اثرات اسانس گل میخک بر بهبود زخم و میزان کلاژن، از طریق کپسوله کردن آن در فرم نانو امولسیون در موش صحرایی را مورد بررسی قرار دادند. نانومولسیون، اثرات بهبودی قابل توجهی را نسبت به فرم غیر نانومولسیونی نشان داد. از طرفی، افزایش قابل توجهی در محتوای لوسین در مقایسه با فرم غیر نانومولسیونی و شاهد نشان داد. از طرف دیگر، مساحت سطح زخم را در روزهای ۲۰ و ۲۴ مطالعه به مقدار مشابه با گروه شاهد مثبت رساند (۱۵). به نظر می‌رسد در مطالعه‌ی حاضر نیز نانومولسیونه کردن عصاره‌ی شیرین بیان و اسانس لاواند از طریق افزایش فراهمی زیستی، افزایش پایداری فیزیکی و افزایش قدرت جذب، توانسته است اثر بهبود دهنده‌ی بیشتری بر زخم پوستی داشته باشد. در نهایت، می‌توان گفت نانومولسیون حاوی اسانس لاواند و عصاره‌ی شیرین بیان، روند بهبود زخم را به طور مؤثرتری نسبت به اسانس و عصاره تسریع می‌کند و می‌توان این نانومولسیون را در قالب فرمولاسیون‌های دارویی همچون کرم به کار برد.

تشکر و قدردانی



این مطالعه، حاصل بخشی از نتایج به دست آمده از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد که هزینه‌ی آن، از طریق طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۹۶۱۳۷ مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان تأمین شده است. بدین وسیله، نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آن معاونت اعلام می‌دارند.

References

1. Sabale P, Bhimani B, Prajapatiand C, Sabale V. An overview of medicinal plants as wound healers. J Appl Pharm Sci 2012; 2(11): 143-50.
2. Barreiros VC, Dias FJ, Iyomasa MM, Coutinho-Netto J, de Sousa LG, Fazan VP, et al. Morphological and morphometric analyses of crushed sciatic nerves after application of a purified protein from natural latex and hyaluronic acid hydrogel. Growth Factors 2014; 32(5): 164-70.
3. Moghadamtousi SZ, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Karimian H, Abdulla MA, Kadir HA. Annona muricata leaves accelerate wound healing in rats via

- involvement of Hsp70 and antioxidant defence. *Int J Surg* 2015; 18: 110-7.
4. Oloumi MM, Derakhshanfar A, Nikpoor A. Healing potential of liquorice root extract on dermal wounds in rats. *Iran J Vet Med* 2007; 1(1): 147-54.
 5. de Cassia da Silveira e Sa R, Andrade LN, de Sousa DP. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. *Molecules* 2013; 18(1): 1227-54.
 6. Marin I, Sayas-Barbera E, Viuda-Martos M, Navarro C, Sendra E. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils from Organic Fennel, Parsley, and Lavender from Spain. *Foods* 2016; 5(1).
 7. Ben Djemaa FG, Bellassoued K, Zouari S, El Feki A, Ammar E. Antioxidant and wound healing activity of *Lavandula aspic L.* ointment. *J Tissue Viability* 2016; 25(4): 193-200.
 8. Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Shafiq S. Skin permeation mechanism and bioavailability enhancement of celecoxib from transdermally applied nanoemulsion. *J Nanobiotechnology* 2008; 6: 8.
 9. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: An advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech* 2015; 5(2): 123-7.
 10. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25(4): 402-8.
 11. Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF-beta in a rat model. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16: 144.
 12. Ganeshkumar M, Ponrasu T, Krithika R, Iyappan K, Gayathri VS, Suguna L. Topical application of *Acalypha indica* accelerates rat cutaneous wound healing by up-regulating the expression of Type I and III collagen. *J Ethnopharmacol* 2012; 142(1): 14-22.
 13. Bilia AR, Guccione C, Isacchi B, Righeschi C, Firenzuoli F, Bergonzi MC. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 651593.
 14. Okonogi S, Chaiyana W. Enhancement of anti-cholinesterase activity of *Zingiber cassumunar* essential oil using a microemulsion technique. *Drug Discov Ther* 2012; 6(5): 249-55.
 15. Alam P, Ansari MJ, Anwer MK, Raish M, Kamal YK, Shakeel F. Wound healing effects of nanoemulsion containing clove essential oil. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2017; 45(3): 591-7.

The Effects of Nanoemulsion Cream Containing Lavender Essential Oil and Licorice Extract on Healing of Deep Skin Wound in Rats

Maryam Kazemi¹, Mohammad Hossein Aarabi², Esmat Aghadavoud³, Sayyed Alireza Talaei⁴

Original Article

Abstract

Background: Despite the very good medicinal properties of lavender essential oil and licorice extract, some factors, such as allergic reaction and being biodegradable, limit the application of them as candidates for pharmacotherapeutic treatments. Nano-emulsification is one of the ways to overcome these limitations. The aim of this study was to investigate the effects of nanoemulsion cream containing lavender essential oil and licorice extract on healing of deep skin wound in rat model.

Methods: In this experimental study, nanoemulsion cream containing lavender essential oil and licorice extract was made using self-emulsifying method. To investigate its effect on wound healing process, a full-thickness skin wound was produced on 85 male Wistar rats. The wound area was digitally photographed at 2nd, 5th, 7th, 10th, and 14th days after surgery using a digital camera; then, the area was quantified using an image analysis system (Image J). Moreover, the expression of transforming growth factor-beta1 (TGF-β1), type I collagen (Col I), and Col III genes was evaluated using real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) at days 2, 7, and 14.

Findings: Nanoemulsion cream significantly decreased the surface area of the wounds faster than lavender essential oil and licorice extract cream ($P < 0.010$) and phenytoin ($P < 0.050$). Moreover, real-time PCR showed that topical treatment of wounds with nanomulsion cream increased the expression of TGF-β1, Col I, and Col III genes in rat's skin ($P < 0.01$).

Conclusion: Nanoemulsion cream containing lavender essential oil and licorice extract exhibits a promising wound healing potential towards excisional wound models in rats.

Keywords: Wound healing, *Lavandula angustifolia*, *Glycyrrhiza glabra*

Citation: Kazemi M, Aarabi MH, Aghadavoud E, Talaei SA. **The Effects of Nanoemulsion Cream Containing Lavender Essential Oil and Licorice Extract on Healing of Deep Skin Wound in Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1355-61.

1- MSc Student, Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

2- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

4- Assistant Professor, Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Corresponding Author: Sayyed Alireza Talaei, Email: talaei@kaums.ac.ir

ارزیابی تأثیر رادیوبیولوژیک مواد پرکننده دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس

پگاه سعادت‌مند^۱، ایرج عابدی^۲، علیرضا عموحیدری^۳، احمد شانه‌ی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به احتمال اختلال ناشی از مواد پرکننده دندان (Dental Filling Material یا DFM) در طراحی درمان سرطان نازوفارنکس، بررسی تأثیر این مواد بر احتمال کنترل تومور (Tumor control probability یا TCP) و احتمال عوارض بافت سالم (Normal tissue control probability یا NTCP) با استفاده از استخراج اطلاعات توزیع دوز حجمی (Dose volume histograms یا DVHs) تومور و اعضای حساس از سیستم طراحی درمان اندازه‌گیری شد.

روش‌ها: فرایند بهینه‌سازی دوز روش Intensity modulated radiotherapy (IMRT) با استفاده از ۷ و ۹ بیم فوتون ۶ مگاولت برای دو گروه ۱۵ نفره از بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس دارای پر شدگی دندان و فاقد آن با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess انجام شد. پس از استخراج Dose volume histogram (DVHs)، با استفاده از مدل رادیوبیولوژیک نایمیریکو واکاوی و مقایسه‌ی دز معادل یکنواخت (Equivalent uniform dose یا EUD)، TCP و NTCP انجام شد.

یافته‌ها: میانگین EUD، TCP و شاخص انطباق (Conformity index یا CI) در تومور برای تکنیک ۹ بیم فوتون کاهش معنی‌داری در بیماران دارای پر شدگی دندان نسبت به بیماران فاقد آن نشان داد، اما در شاخص همگنی (Homogeneity index یا HI) تغییر مشاهده نشد. همچنین، میانگین EUD و NTCP مندیبل در هر دو تکنیک و میانگین NTCP عصب چپ بینایی در تکنیک ۹ میدان افزایش معنی‌داری در اثر حضور DFM نشان داد. به علاوه، در چشم راست در تکنیک ۷ بیم کاهش معنی‌داری در NTCP ناشی از حضور DFM گزارش شد.

نتیجه‌گیری: تأثیر حضور مواد پرکننده دندان وابسته به زاویه‌ی بیم تابشی IMRT است و منجر به کاهش TCP تومور، افزایش NTCP و EUD در مندیبل و NTCP در عصب چپ بینایی و کاهش NTCP چشم راست می‌شود.

واژگان کلیدی: سرطان نازوفارنکس، پرتودرمانی با شدت مدوله شده، مواد پرکننده ریشه‌ی دندان، رادیوبیولوژی

ارجاع: سعادت‌مند پگاه، عابدی ایرج، عموحیدری علیرضا، شانه‌ی احمد. ارزیابی تأثیر رادیوبیولوژیک مواد پرکننده دندان در پرتودرمانی با شدت مدوله شده در بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۶۸-۱۳۶۲

مقدمه

سرطان نازوفارنکس، یکی از سرطان‌های رایج در ناحیه‌ی سر و گردن می‌باشد. کارسینوم نازوفارنکس، یک سرطان بومی در جنوب چین و جنوب شرقی آسیا می‌باشد که میزان شیوع سالانه‌ی آن بین ۵۰-۲۰ مورد به ازای هر صد هزار نفر است (۱). همچنین، شیوع این بیماری در ایران در سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۰۴ حدود ۰/۳۸ در صد هزار نفر اعلام شده است (۲). استفاده از پرتودرمانی با شدت مدوله شده

(Intensity modulated radiation therapy یا IMRT) به دلیل موقعیت دشوار آناتومیکی نازوفارنکس و کاهش دز بافت‌های سالم ناشی از ایجاد توزیع دز به شدت تطبیق یافته با حجم هدف برای تومورهای نازوفارنکس در حال گسترش است (۳-۷). طراحی درمان به عنوان گام مهم در پرتودرمانی سرطان با استفاده از اطلاعات چگالی الکترونی حاصل از تصاویر سی تی اسکن (Computed Tomography scan یا CT scan) انجام می‌شود (۸).

- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- متخصص پرتودرمانی و آنکولوژی، بخش پرتودرمانی و آنکولوژی، بیمارستان میلاد اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shanei@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: احمد شانه‌ی

بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس در مراحل ۲ و ۳ بیماری، دارا بودن ۳-۷ دندان پر شده برای گروه بیماران دارای پر شدگی دندان و عدم وجود هر گونه پر شدگی در گروه بیماران فاقد پر شدگی دندان بود.

معیارهای عدم ورود به مطالعه: بیماران با سابقه‌ی قبلی پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، دارای ایمپلنت‌های دندانی و پروتز ناحیه‌ی سر، گردن و صورت به مطالعه وارد نشدند.

معیارهای خروج از مطالعه: بیماران دارای تعداد دندان پر شده‌ی کمتر از ۳ و بیشتر از ۷ از مطالعه خارج شدند.

شبیه‌سازی: بعد از این که بیماران با استفاده از یک ماسک ترموپلاست سر و گردن در وضعیت طاق باز ثابت شدند، تصاویر CT با استفاده از دستگاه Siemens 64-Slice با ضخامت ۲ میلی‌متری تهیه و به صورت الکترونیکی به سیستم طراحی درمان دستگاه ارسال گردید.

کانتورینگ و دز تجویزی: کانتورینگ حجم ماکروسکوپی تومور (Gross tumor volume یا GTV)، حجم هدف بالینی (Clinical target volume یا CTV) و OARs شامل نخاع، ساقه‌ی مغز، غدد پاروتید، کیاسما، چشم‌ها، اعصاب بینایی، حفره‌ی دهان و استخوان مندیبل بر طبق گزارش ۵۰، ۶۰ و ۸۳ کمیته‌ی بین‌المللی واحدهای تابش و اندازه‌گیری (International Commission on Radiation Units and Measurements یا ICRU)، تعیین شد. CTV₇₀ با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به GTV برای تجویز ۷۰ گری در ۳۳ جلسه، CTV_{59.4} با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به CTV₇₀ و افزودن غدد لنفاوی ۱ تا ۵ به آن، برای تجویز ۵۹/۴ گری در ۳۳ جلسه و CTV₅₄ شامل غدد لنفاوی با احتمال درگیری پایین با تجویز ۵۴ گری تعریف شدند (۱۵). به علاوه، حجم هدف در طراحی (Planning target volume یا PTV) با اضافه کردن حاشیه‌ی ۵ میلی‌متری به هر CTV در نظر گرفته شد.

فرایند بهینه‌سازی: طراحی درمان IMRT به صورت طراحی درمان معکوس (Inverse planning) با استفاده از نرم‌افزار طراحی درمان Prowess و با استفاده از تکنیک حرکت و شلیک (Step & shoot) انجام شد. این مطالعه، از دو تکنیک IMRT با ۷ بیم و زوایای ۰، ۷۵، ۱۳۰، ۱۵۵، ۲۰۵، ۲۳۰ و ۲۸۵ با ۹ بیم و فواصل زاویه‌ای مساوی ۴۰ درجه با استفاده از بیم فوتونی ۶ مگاولت استفاده شد. توزیع دز به گونه‌ای ایجاد شد که دز تجویزی حداقل ۹۵ درصد از PTV₇₀ را در برگیرد و بیشتر از ۲۰ درصد از حجم PTV₇₀ از ۱۱۰ درصد دز تجویزی تجاوز نکند. به علاوه، محدودیت دز OARs به گونه‌ای بود که در آن بیشترین دز ۴۵ گری برای نخاع، ۵۴ گری برای ساقه‌ی مغز، اعصاب بینایی و کیاسما،

حضور ساختارهای فلزی مانند مواد پرکننده‌ی دندان (Dental filling material یا DFM) به دلیل چگالی بالا، منجر به تولید آرتیفکت، نادرستی در اعداد CT (CT number)، ابهام در تشخیص مرز هندسی اعضا و در نتیجه، از دست رفتن تومور و کاهش حفظ اعضای در معرض خطر (Organs at risk یا OARs) می‌شود (۹-۱۰). این نگرانی با گسترش تکنیک IMRT متشکل از پروتوهای قدیمی، که قبل از رسیدن به تومور به طور مستقیم از DFM و ناحیه‌ی تحت تأثیر آرتیفکت عبور می‌کنند، بیشتر می‌شود (۱۱-۱۲).

با توجه به این که هدف در پرتودرمانی رسیدن دز بیشینه به تومور و سالم نگه داشتن بافت‌های سالم اطراف آن می‌باشد، ارزیابی طرح‌های درمانی با استفاده از معیارهای کمی برای پرتودرمانی، ضروری به نظر می‌رسد. امروزه، ارزیابی طرح‌های درمانی در پرتودرمانی علاوه بر بررسی توزیع سه بعدی دز و Dose volume histograms (DVH)، متکی بر تخمین مدل‌های رادیوبیولوژیک شامل Tumor control probability (TCP) و Normal tissue control probability (NTCP) می‌باشد. بنابراین، این مدل‌ها به برخی از سیستم‌های طراحی درمان جهت کمک به ارزیابی طرح‌های درمانی اضافه شده است (۱۳).

تا زمان اجرای این مطالعه، تنها یک مطالعه توسط Kim و Tome با استفاده از الگوریتم‌های کاهش آرتیفکت به ارزیابی TCP و NTCP پاروتید و نخاع پرداخته بود (۱۴)، اما NTCP برای سایر اعضای حساس محاسبه نشده بود. در این مطالعه، به دلیل اهمیت واکاوی رادیوبیولوژیک طراحی درمان از مدل رادیوبیولوژیک در دسترس و پرکاربرد نایمیرکو (Niemierko) که در سیستم طراحی درمان مورد استفاده در این مطالعه نیز وارد شده است، جهت ارزیابی اختلال ناشی از حضور DFM بر NTCP دیگر اعضای حساس در مجاورت نازوفارنکس استفاده می‌شود. محاسبه و مقایسه‌ی TCP و NTCP در این مدل، با استفاده از محاسبه‌ی توزیع یکنواخت دز معادل (Equivalent uniform dose یا EUD) که از DVH استخراج می‌شود، صورت می‌گیرد.

روش‌ها

انتخاب بیماران: این مطالعه بر روی دو گروه ۱۵ نفره از بیماران مبتلا به سرطان نازوفارنکس در محدوده‌ی سنی ۲۳-۵۹ سال در مراحل ۲ و ۳ بیماری، صورت گرفت. تقسیم‌بندی گروه‌ها بر اساس وجود یا فقدان پر شدگی دندان انجام شد. به دلیل این که اعمال درمان‌های متعدد به دلایل اخلاقی بر روی بیماران امکان‌پذیر نبود، در این مطالعه، از CT scan بیماران جهت شبیه‌سازی درمانی بیمارانی که نیاز به پرتودرمانی داشتند، استفاده گردید.

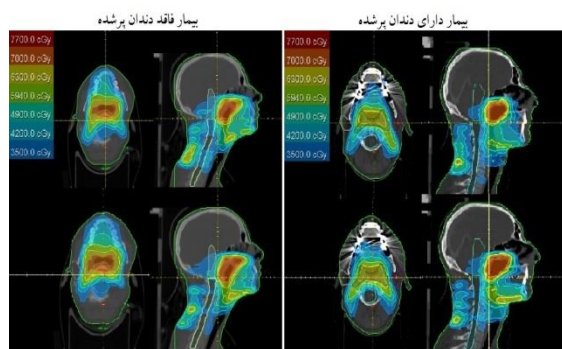
معیارهای ورود به مطالعه: معیارهای ورود به مطالعه شامل

۵۰ درصد تومور را با تابش همگن کنترل کرد و TD₅₀ دز تحمل برای عوارض ۵۰ درصد در یک بازه‌ی زمانی مشخص می‌باشد، وقتی کل عضو مورد نظر به طور یکنواخت تحت تابش قرار گیرد. مقادیر (TCD₅₀ یا a, γ₅₀, TD₅₀) مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۱ آمده است (۱۷-۱۸).

واکاوای داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ و Independent t برای مقایسه‌ی EUD، TCP و NTCP بین دو گروه استفاده شد که P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

توزیع دز در هر دو تکنیک شامل پوشش دز تجویزی توسط PTV₇₀، PTV_{59.4} و PTV₅₄ می‌باشد؛ به طوری که محدودیت دز OARs رعایت شود. نمونه‌ای از توزیع دز معمول برای یک بیمار از هر دو گروه دز، در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. توزیع دز برای تکنیک Intensity modulated radiotherapy

(IMRT) شامل ۷ میدان (در بالا) و ۹ میدان (در پایین) در بیماران دارای پر شدگی دندان و فاقد آن

۸ گری برای لنزها، ۷۰ گری برای مندیبل و میانگین دز ۲۶ گری برای هر یک از غدد پاروتید و ۵۰ گری برای گوش داخلی رعایت شود (۱۶-۱۵). کیفیت طرح‌های درمان بر طبق گزارش ICRU 83، با اندازه‌گیری حجمی از PTV که ۱۰۰ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند و اندازه‌گیری شاخص همگنی (Homogeneity index یا HI) و تطابق (Conformity index یا CI) و بر طبق فرمول‌های زیر برای هر دو گروه محاسبه و مقایسه شد:

$$HI = \frac{(D_{2\%} - D_{98\%})}{D_{50\%}} \quad (1)$$

$$CI = \frac{V_{PTV} \times V_{TV}}{TV_{PV}^2} \quad (2)$$

به طوری که D_{2%}، D_{98%} و D_{50%} به ترتیب دز دریافت شده توسط ۲، ۹۸ و ۵۰ درصد از حجم می‌باشند. به علاوه، حجم درمان ایجاد شده به وسیله‌ی خطوط ایزودز، V_{PTV} حجم PTV و TV_{PV} حجم PTV درون V_{TV} است.

پس از استخراج DVHs بیماران از سیستم طراحی درمان، با استفاده از فرمول نایمیرکو بر اساس تعریف EUD پارامترهای TCP و NTCP به صورت فرمول‌های زیر، محاسبه گردید:

$$EUD = (\sum_i (v_i D_i^a))^{\frac{1}{a}} \quad (3)$$

$$TCP = \frac{1}{1 + (\frac{TCD_{50}}{EUD})^{4\gamma_{50}}} \quad (4)$$

$$NTCP = \frac{1}{1 + (\frac{TD_{50}}{EUD})^{4\gamma_{50}}} \quad (5)$$

که در آن D_i و v_i به ترتیب دز تفاضلی و کسر حجمی است که DVH استخراج شده است و a و γ₅₀ نیز پارامترهای بدون واحد برای تومور و OARs هستند که γ₅₀ شیب منحنی پاسخ دز را نیز توصیف می‌کند. به علاوه TCD₅₀، دزی است که می‌توان با آن

جدول ۱. مقایسه پوشش دوز حجم هدف کلینیکی (یا PTV) در تکنیک Intensity modulated radiotherapy (IMRT) با ۷ و ۹ بیم در بیماران دارای پر شدگی دندان و فاقد آن

تکنیک IMRT با ۹ بیم		تکنیک IMRT با ۷ بیم		پارامتر
بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	
۹۸/۳۶ ± ۱/۵۸	۹۷/۱۶ ± ۲/۳۶	۹۷/۷۷ ± ۲/۳۶	۹۷/۰۱ ± ۲/۳۹	V _{100%} (PTV ₇₀)
۹۷/۳۴ ± ۰/۸۸	۹۷/۳۱ ± ۱/۰۵	۹۷/۱۶ ± ۱/۳۸	۹۷/۰۱ ± ۰/۸۷	V _{100%} (PTV _{59.4})
۹۶/۲۹ ± ۲/۳۶	۹۵/۳۸ ± ۲/۳۹	۹۵/۳۷ ± ۲/۳۸	۹۵/۱۹ ± ۱/۸۷	V _{100%} (PTV ₅₄)
°۱/۷۹ ± ۰/۲۱	°۱/۶۱ ± ۰/۲۳	۱/۷۶ ± ۰/۳۶	۱/۹۱ ± ۰/۷۲	CI (PTV ₇₀)
۲/۶۱ ± ۰/۳۲	۲/۵۸ ± ۰/۱۶	۲/۶۹ ± ۳۸/۰۰	۲/۶۹ ± ۰/۱۶	CI (PTV _{59.4})
۰/۰۷ ± ۰/۰۳	۰/۰۸ ± ۰/۰۴	۰/۰۹ ± ۰/۰۸	۰/۰۸ ± ۰/۰۱	HI (PTV ₇₀)
۰/۲۴ ± ۰/۰۲	۰/۲۵ ± ۰/۰۲	۰/۲۶ ± ۰/۰۲	۰/۲۶ ± ۰/۰۱	HI (PTV _{59.4})

V_{100%} حجم دریافت کننده‌ی ۱۰۰ درصد دز تجویزی

*: اختلاف معنی دار بین دو گروه

IMRT: Intensity modulated radiotherapy; PTV: Planning target volume; CI: Conformity index; HI: Homogeneity index

جدول ۲. مقایسه پارامترهای رادیوبیولوژیک بین دو گروه از بیماران برای تومور و اعضای در معرض خطر

عضو مورد مطالعه (TCD ₅₀ یا a, γ ₅₀ , TD ₅₀)	پارامتر	تکنیک IMRT با ۷ میدان		تکنیک IMRT با ۹ میدان	
		بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران دارای پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)	بیماران فاقد پر شدگی دندان (میانگین ± انحراف معیار)
PTV ₇₀ (-۱۳، ۳/۲۸، ۶۱/۵۹)	EUD	۷۳۱۲/۷۷ ± ۲۹/۹۲	۷۳۴۲/۳۸ ± ۶۹/۱۷	۷۲۷۹/۵۳ ± ۹۸/۷۶	۷۳۵۴/۵۸ ± ۱۲۴/۹۶
TCP	TCP	۹۵/۸۸ ± ۰/۱۵	۹۶/۰۲ ± ۰/۳۲	۹۵/۶۹ ± ۰/۰۶	۹۶/۰۵ ± ۰/۰۶
نخاع (۷/۴، ۴، ۶۶/۵)	EUD	۳۱۱۷/۰۴ ± ۲۸۴/۱۸	۳۱۶۳/۹۸ ± ۲۷۸/۲۷	۳۲۲۴/۸۶ ± ۲۶۳/۷۵	۳۱۴۹/۲۸ ± ۲۰۴/۱۴
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
ساقه مغز (۷، ۳، ۶۵)	EUD	۳۷۵۰/۷۶ ± ۲۶۶/۴۲	۳۷۲۸/۰۷ ± ۲۹۵/۹۳	۳۷۸۶/۷۹ ± ۲۰۰/۹۶	۳۶۴۳/۵۴ ± ۳۱۶/۵۹
NTCP	NTCP	۰/۱۷ ± ۰/۱۰	۰/۱۷ ± ۰/۱۲	۰/۱۷ ± ۰/۰۹	۰/۱۴ ± ۰/۱۳
پاروتید چپ (۱، ۲/۲، ۲۴/۸)	EUD	۲۲۵۰/۸۲ ± ۲۶۹/۹۰	۲۲۵۸/۴۱ ± ۳۲۹/۱۵	۲۳۵۶/۵۰ ± ۲۶۲/۸۶	۲۲۷۸/۰۷ ± ۳۱۷/۹۴
NTCP	NTCP	۱۴/۵۴ ± ۱۰/۹۰	۱۶/۱۴ ± ۱۲/۳۱	۱۹/۲۰ ± ۱۰/۳۴	۱۶/۵۷ ± ۱۱/۵۹
پاروتید راست (۱، ۲/۲، ۲۴/۸)	EUD	۲۱۰۴/۸۱ ± ۶۱۱/۵۳	۲۱۴۴/۹۸ ± ۳۲۲/۴۷	۲۳۹۰/۹۷ ± ۲۰۵/۸۱	۲۲۵۳/۲۱ ± ۲۷۱/۷۶
NTCP	NTCP	۱۳/۷۹ ± ۱۱/۳۱	۱۱/۲۶ ± ۸/۱۸	۱۸/۵۴ ± ۱۱/۳۱	۱۴/۶۶ ± ۱۰/۳۰
عصب چپ بینایی (۲۵، ۳، ۶۵)	EUD	۹۶۷/۰۳ ± ۶۹۶/۴۴	۷۲۶/۰۶ ± ۵۵۷/۸۵	۱۰۰۹/۱۶ ± ۷۵/۰/۰	۱۰۰۵/۱۵ ± ۴۰۴/۵۵
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
عصب راست بینایی (۲۵، ۳، ۶۵)	EUD	۹۴۳/۵۴ ± ۷۳۶/۶۴	۶۴۱/۲۲ ± ۵۲۹/۶۶	۸۵۰/۹۸ ± ۶۶۶/۰۸	۵۳۸/۱۲ ± ۳۹۴/۰۱
NTCP	NTCP	± ۰/۰۱ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
کیاسما (۴، ۳، ۶۵)	EUD	۶۵۲/۲۴ ± ۵۰۷/۱۸	۷۱۲/۰۹ ± ۴۲۰/۳۳	۷۰۱/۳۷ ± ۶۴۶/۸۸	۷۹۴/۲۲ ± ۵۰۰/۸۰
NTCP	NTCP	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
چشم چپ (۵، ۲، ۶۵)	EUD	۳۱۶/۶۵ ± ۳۰۶/۶۲	۴۰۵/۷۸ ± ۳۲۶/۱۱	۲۹۶/۶۰ ± ۲۸۰/۲۴	۴۰۳/۱۷ ± ۳۵۸/۵۴
NTCP	NTCP	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰	۰/۰۰ ± ۰/۰۰
چشم راست (۵، ۲، ۶۵)	EUD	± ۳۳۹/۵۴ ± ۳۳۵/۶۸	± ۴۵۷/۴۶ ± ۳۸۶/۲۳	± ۴۶۵/۸۸ ± ۳۶۵/۰۱	± ۴۴۰/۲۵ ± ۳۳۹/۲۵
NTCP	NTCP	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰	± ۰/۰۰ ± ۰/۰۰
لنز چپ (۳، ۱، ۱۸)	EUD	۲۱۳/۳۵ ± ۱۵۸/۲۷	۲۳۹/۵۵ ± ۲۲۱/۳۱	۱۹۱/۱۱ ± ۱۵۴/۶۷	۲۹۳/۳۹ ± ۲۲۹/۷۶
NTCP	NTCP	۰/۳۹ ± ۰/۱۶	۰/۰۲ ± ۰/۰۱	۰/۵۶ ± ۰/۱۶	۰/۰۱ ± ۰/۰۰
لنز راست (۳، ۱، ۱۸)	EUD	۲۱۹/۴۳ ± ۲۲۵/۳۸	۲۵۱/۲۹ ± ۲۳۶/۶۵	۳۸۷/۰۳ ± ۲۶۰/۳۶	۲۴۱/۱۸ ± ۲۲۸/۱۸
NTCP	NTCP	۰/۰۷ ± ۰/۰۳	۰/۰۴ ± ۰/۰۲	۰/۰۶ ± ۰/۰۲	۰/۰۲ ± ۰/۰۱
مندیبل (۱۴، ۴، ۷۲)	EUD	± ۵۱۸/۵۸ ± ۳۰۱/۴۹	± ۴۸۵۴/۲۹ ± ۲۹۴/۷۷	± ۵۱۳۷/۱۳ ± ۳۹۹/۸۴	± ۴۸۸۹/۶۷ ± ۲۷۶/۷۷
NTCP	NTCP	± ۰/۵۸ ± ۰/۴۵	± ۰/۲۷ ± ۰/۲۷	± ۰/۶۶ ± ۰/۴۸	± ۰/۳۱ ± ۰/۲۹
حفره دهان (۱۰، ۲، ۶۸)	EUD	± ۵۱۴/۳۳ ± ۳۲۷/۷۲	± ۵۲۱۴/۴۳ ± ۲۲۹/۹۷	± ۵۱۳۸/۷۳ ± ۳۱۱/۲۵	± ۵۱۷۵/۱۴ ± ۲۳۶/۲۸
NTCP	NTCP	± ۱۰/۳۵ ± ۴/۴۲	± ۱۰/۳۱ ± ۴/۴۳	± ۱۰/۲۴ ± ۴/۴۷	± ۱۰/۴۴ ± ۳/۵۲

از علائم *، **، †، ‡، §، ¶، ††، ‡‡، §§، ¶¶ و *† برای مشخص کردن معنی داری آماری بین گروه‌ها استفاده شده است.

IMRT: Intensity modulated radiotherapy; EUD: Equivalent uniform dose; TCP: Tumor control probability; NTCP: Normal tissue control probability

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، میانگین EUD و TCP در تکنیک IMRT با ۹ بیم به ترتیب با مقادیر ۷۲۷۹/۵۳ ± ۹۸/۷۶ سانتی‌گری و ۹۵/۶۹ ± ۰/۰۶ درصد در بیماران دارای پر شدگی دندان و ۱۲۴/۹۶ ± ۷۳۵۴/۵۸ سانتی‌گری و ۹۶/۰۵ ± ۰/۰۶ درصد در بیماران فاقد پر شدگی، کاهش معنی‌داری در پارامتر TCP (P = ۰/۰۳۱) برای بیماران دارای پر شدگی نشان داد، اما در تکنیک ۷ بیم، این کاهش معنی‌دار گزارش نشد.

همچنین حضور DFM منجر به افزایش در میانگین EUD و NTCP هر دو پاروتید در تکنیک ۹ بیم و پاروتید راست در تکنیک ۷ بیم شد. مقدار میانگین EUD و NTCP ساقه مغز در بیماران

مقایسه‌ی پوشش دز PTVs بین دو گروه با استفاده از تکنیک IMRT با ۷ و ۹ بیم در جدول ۲ آمده است. بر طبق جدول ۲، وجود مواد پرکننده دندان، منجر به کاهش V_{100%} در همه‌ی PTVs و در هر دو تکنیک شد، اما این کاهش معنی‌دار نبود. به علاوه، HI و CI با استفاده از فرمول‌های ۱ و ۲ محاسبه شد. پارامتر CI فقط در تکنیک ۹ بیم کاهش معنی‌داری برای PTV₇₀ از مقدار ۰/۲۱ ± ۱/۷۹ به ۰/۲۳ ± ۱/۶۱ در اثر حضور مواد پرکننده دندان نشان داد، اما HI تفاوت معنی‌داری در دو گروه نداشت.

همچنین، جدول ۲ مقایسه‌ی بین پارامترهای EUD، TCP و NTCP بین دو گروه از بیماران را با استفاده از مدل نایمیرکو نشان می‌دهد.

تصاویر CT مگا ولتاژ که یک روش کارآمد برای اصلاح آرتیفکت ناشی از مواد با چگالی بالا است، ندارند (۱۹). بنابراین، به منظور ارزیابی دقیق بالینی تأثیر این آرتیفکت‌ها، مقایسه‌ی نتایج بین گروه بیماران دارای پرشدگی دندان و فاقد پرشدگی نیاز است.

در این مطالعه، اختلال ناشی از حضور آرتیفکت ایجاد شده در اثر DFM بین دو گروه با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess بررسی شد. لازم به ذکر است که بررسی میزان اختلال ناشی از چگالی بالای مواد پرکننده دندان به طور دقیق با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess امکان پذیر نبود؛ چرا که این مواد، دارای چگالی تقریبی ۱۳-۱۲ گرم/سانتی‌متر مکعب می‌باشد؛ در حالی که سیستم طراحی درمان Prowess در عدد CT برابر با ۳۰۹۵ (چگالی تقریبی ۴ گرم/سانتی‌متر مکعب) اشیاع می‌شود. بنابراین، اندازه‌گیری دقیق میزان اختلال ناشی از ماده‌ی آمالگام به تنهایی نیازمند استفاده از روش‌های تجربی و یا استفاده از سیستم طراحی درمان دارای محدوده‌ی گسترده‌ی اعداد CT می‌باشد که با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess امکان پذیر نبود و این موضوع از اهداف این مطالعه خارج است.

با این وجود، سیستم طراحی درمان Prowess نسبت به سیستم طراحی درمان رایج TiGRT دارای محدوده‌ی وسیع‌تری برای عدد CT می‌باشد و این امر به صحت نتایج کمک می‌کند.

مطالعه‌ی Kim و Tome، افزایش ۱/۱ و ۰/۱ درصد به ترتیب در NTCP غدد پاروتید و نخاع در اثر حضور آرتیفکت فلزات در IMRT تومورهای سر و گردن را گزارش کرد، اما نتایج این مطالعه، افزایشی در NTCP نخاع نشان نداد و افزایش در NTCP پاروتید در تکنیک ۹ بیم در هر دو پاروتید تا ۳/۸۸ درصد و افزایش در تکنیک ۷ بیم تا ۲/۵۳ درصد در پاروتید راست مشاهده شد. همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد حضور مواد پرکننده دندان به کاهش معنی‌دار ۰/۳۶ درصد در TCP حجم هدف بالینی در مقایسه با کاهش ۰/۶ درصد گزارش شده توسط Kim و Tome منجر می‌شود. لازم به ذکر است در مورد تفاوت اعداد گزارش شده در این مطالعه با نتایج مطالعه‌ی Kim و Tome، بایستی این نکته ذکر شود که در مطالعه‌ی Kim، از روشی برای کاهش آرتیفکت استفاده شده است که به طور تقریبی شرایط بدون آرتیفکت فراهم شود؛ در صورتی که در این مطالعه، به منظور ارزیابی دقیق بالینی از گروه بیماران فاقد هر گونه پرشدگی و آرتیفکت برای مقایسه استفاده شد.

همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که توسط Webster و همکاران انجام شده بود، گزارش شده است که اختلال ناشی از حضور آرتیفکت دندانی در پرتودرمانی سر و گردن، در عضو هدف پاروتید و حجم هدف بالینی با استفاده از جداول CT به چگالی تعمیم یافته و با استفاده از اصلاح دستی چگالی، کاهش یافت. با وجود این که اختلال ارزیابی دزیمتریک ناشی از

دارای پرشدگی دندان بیشتر از بیماران فاقد پرشدگی دندان بود، اما این تفاوت معنی‌دار گزارش نشد. به علاوه افزایش معنی‌داری ($P = 0/035$) در مقدار میانگین EUD عصب بینایی چپ در اثر حضور مواد پرکننده دندان در تکنیک ۹ بیم، با مقادیر $1009/16 \pm 750/00$ و $404/55 \pm 605/15$ سانتی‌گری به ترتیب در بیماران دارای پرشدگی و فاقد آن گزارش شد. اگر چه NTCP عصب بینایی راست در تکنیک ۹ میدان تفاوت معنی‌داری از لحاظ آماری ($P = 0/035$) بین دو گروه نشان داد، اما این تفاوت تا دو رقم اعشار مشاهده نمی‌شد و از لحاظ کلینیکی نگرانی ایجاد نمی‌کند.

میانگین EUD و NTCP در کیاسما و چشم‌ها در بیماران دارای پرشدگی دندان نسبت به بیماران فاقد آن کمتر گزارش شد، اما فقط چشم راست در تکنیک ۷ میدان، با میانگین EUD $339/54 \pm 335/68$ و $457/46 \pm 386/23$ سانتی‌گری به ترتیب در بیماران دارای پرشدگی دندان و فاقد آن از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش گردید ($P = 0/044$). به علاوه، در لنزها و حفره‌ی دهان نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

میانگین NTCP مندیبل، افزایش معنی‌دار ($P = 0/032$) از $0/26 \pm 0/27$ درصد به $0/45 \pm 0/58$ درصد با تکنیک ۷ بیم و افزایش معنی‌دار ($P = 0/020$) از مقدار $0/29 \pm 0/31$ درصد به $0/48 \pm 0/66$ درصد با تکنیک ۹ بیم، در اثر DFM نشان داد. این افزایش در پارامتر EUD مندیبل نیز معنی‌دار گزارش شد ($P = 0/027$).

بحث

نگرانی ناشی از حضور ماده‌ی پرکننده دندان با چگالی بالا به دلیل ایجاد آرتیفکت ناشی از این مواد در تصاویر CT، ممکن است علاوه بر اختلال در تشخیص مرزهای هندسی تومور و اعضای حیاتی، عدد CT و در نتیجه چگالی بافت‌های اطراف را تغییر دهد. در نتیجه، بررسی میزان اختلال ناشی از حضور این مواد در تکنیک IMRT با پرتوهای قدامی که به طور مستقیم از این مواد و آرتیفکت‌های اطراف عبور می‌کند، ضروری به نظر می‌رسد.

برای کاهش اثرات مواد پرکننده دندان، استفاده از بیم با زوایایی توصیه می‌شود که به طور مستقیم از مواد پرکننده دندان با چگالی بالا عبور نکنند، اما این امر، ممکن است به صورت چشم‌گیری منجر به ایجاد نتایج ضعیف از لحاظ پوشش هدف و حفاظت از OARs در طراحی درمان IMRT شود (۱۹). از سوی دیگر، استفاده از روش‌های کاهش آرتیفکت با استفاده از فیلترهای موجود در دستگاه CT اسکن و الگوریتم‌های موجود در سیستم طراحی درمان برای از بین بردن کامل آرتیفکت‌ها کافی نیست (۱۱).

همچنین، بسیاری از مراکز امکانات لازم را برای استفاده از

این وجود، این نکته ضروری است که تأثیر این مواد با توجه به وابستگی به زوایای میدان به کار برده شده، بایستی قبل از اعمال هر تکنیک سنجیده شود تا ضمن برآورده شدن هدف درمان و در نظر گرفتن محدودیت اعضا، زوایای بهینه با کمترین تأثیر ناشی از مواد پرکننده دندان به کار گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح ۳۹۶۸۹۱ می‌باشد که توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد حمایت مالی قرار گرفته است. بدین وسیله، از حمایت‌های معاونت پژوهش و فن‌آوری این دانشگاه و مدیریت بیمارستان میلاد اصفهان جهت همکاری در اجرای مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

اختلال مواد دندانی در مطالعات متعددی در نظر گرفته شده است، بررسی پارامترهای رادیوبیولوژیک فقط در مطالعات پیش‌گفته وجود داشت که در آن‌ها ارزیابی بسیاری از اعضای بحرانی اطراف تومور در ناحیه‌ی سر و گردن در نظر گرفته نشده است. بررسی سایر اعضای بحرانی در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در EUD و NTCP اعضای مندیبل در هر دو تکنیک IMRT و عصب چپ بینایی در تکنیک ۹ بیم و کاهش معنی‌دار در چشم راست در تکنیک ۷ بیم را نشان داد.

با توجه به تفاوت نتایج در دو تکنیک ۷ و ۹ میدان IMRT، می‌توان نتیجه گرفت که میزان تأثیر مواد پرکننده‌ی دندان با زوایای تکنیک IMRT مرتبط است. به علاوه، به دلیل کوچک بودن اندازه‌ی پرکنندگی دندان، انتظار می‌رود در اعضای بزرگ همچون مندیبل، تأثیر این مواد بیشتر نمایان باشد، اما در اعضای کوچک نتایج معنی‌داری گزارش نشد. با

References

- Zhang LL, Zhou GQ, Li YY, Tang LL, Mao YP, Lin AH, et al. Combined prognostic value of pretreatment anemia and cervical node necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: A large-scale retrospective study. *Cancer Med* 2017; 6(12): 2822-31.
- Safavi A, Raad N, Raad N, Ghorbani J. Epidemiology of nasopharyngeal cancers in Iran: A 6-year report. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(10): 4447-50.
- Zhang L, Chen QY, Liu H, Tang LQ, Mai HQ. Emerging treatment options for nasopharyngeal carcinoma. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 37-52.
- Tham IW, Hee SW, Yeo RM, Salleh PB, Lee J, Tan TW, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1481-6.
- Kamomae T, Itoh Y, Okudaira K, Nakaya T, Tomida M, Miyake Y, et al. Dosimetric impact of dental metallic crown on intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy for head and neck cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2016; 17(1): 234-45.
- Lin YW, Chen CC, Lin LC, Lee SP. The impact of reduced-volume, intensity-modulated radiation therapy on disease control in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125283.
- Zhang MX, Li J, Shen GP, Zou X, Xu JJ, Jiang R, et al. Intensity-modulated radiotherapy prolongs the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma compared with conventional two-dimensional radiotherapy: A 10-year experience with a large cohort and long follow-up. *Eur J Cancer* 2015; 51(17): 2587-95.
- Bazalova M, Beaulieu L, Palefsky S, Verhaegena F. Correction of CT artifacts and its influence on Monte Carlo dose calculations. *Med Phys* 2007; 34(6): 2119-32.
- Richard P, Sandison G, Dang Q, Johnson B, Wong T, Parvathaneni U. Dental amalgam artifact: Adverse impact on tumor visualization and proton beam treatment planning in oral and oropharyngeal cancers. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5(6): e583-e588.
- Shimamoto H, Sumida I, Kakimoto N, Marutani K, Okahata R, Usami A, et al. Evaluation of the scatter doses in the direction of the buccal mucosa from dental metals. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16(3): 5374.
- Asena A. Dosimetry in the vicinity of high-density materials in radiotherapy [PhD Thesis]. Brisbane, Australia: Queensland University of Technology; 2017.
- Webster GJ, Rowbottom CG, Mackay RI. Evaluation of the impact of dental artefacts on intensity-modulated radiotherapy planning for the head and neck. *Radiother Oncol* 2009; 93(3): 553-8.
- Wang H, Cooper BT, Schiff P, Sanfilippo NJ, Wu SP, Hu KS, et al. Dosimetric assessment of tumor control probability in intensity and volumetric modulated radiotherapy plans. *Br J Radiol* 2018; 20180471. [Epub ahead of print].
- Kim Y, Tome WA. On the radiobiological impact of metal artifacts in head-and-neck IMRT in terms of tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP). *Med Biol Eng Comput* 2007; 45(11): 1045-51.
- Lee N, Kramer A, Xia P. RTOG 0225: a phase II study of intensity modulated radiation therapy (IMRT)+/- chemotherapy for nasopharyngeal cancer. Philadelphia, PA: Radiation Therapy Oncology Group; 2003.
- Chen BB, Huang SM, Xiao WW, Sun WZ, Liu MZ, Lu TX, et al. Prospective matched study on comparison of volumetric-modulated arc therapy and intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Dosimetry, delivery efficiency and outcomes. *J Cancer* 2018; 9(6): 978-86.
- Lee TF, Ting HM, Chao PJ, Fang FM. Dual arc volumetric-modulated arc radiotherapy (VMAT) of nasopharyngeal carcinomas: A simultaneous integrated boost treatment plan comparison with intensity-modulated radiotherapies and single arc VMAT. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(3): 196-207.
- Gay HA, Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys Med* 2007; 23(3-4): 115-25.
- Schreiner LJ, Rogers M, Salomons G, Kerr A. Metal artifact suppression in megavoltage computed tomography. *SPIE* 2005; 5745: 637-45.

The Radiobiological Impact of Dental Root Filling Material in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

Pegah Saadatmand¹, Iraj Abedi², Alireza Amouheidari³, Ahmad Shanei⁴

Original Article

Abstract

Background: Regarding the possibility of perturbation due to the presence of dental root filling material (DFM) in treatment planning of patients with nasopharyngeal cancer, we aimed to evaluate the impact of this material on tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) using dose volume histograms (DVHs) of tumor and organ at risks, measured via treatment planning system.

Methods: The optimization process of two intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques was performed by means of Prowess treatment planning system using 7- and 9-field 6-MV photons in two groups of 15 patients with nasopharyngeal cancer, with a difference in the presence or absence of DFM. After preparing DVHs, analysis and comparing of equivalent uniform dose (EUD), TCP, and NTCP were performed using Niemierko's equivalent.

Findings: In 9-field IMRT, there was statically significant decrease in mean EUD, TCP, and conformity index (CI) of tumor in patients with DFM; but there was no significant differences in homogeneity index (HI). Moreover, due to presence of DFM, there was statically significant increase in mean EUD and NTCP of mandible in both 7- and 9-field techniques, and in NTCP of left optic nerve in 9-field IMRT. Although for right eye, there was a statically significant decrease in NTCP by 7-field IMRT technique, due to presence of DFM.

Conclusion: The effect of the presence of DFM on IMRT depends on field angles, and leads to significant decrease in TCP target volume, significant increase in NTCP of and EUD mandible and NTCP of left optic nerve, and significant decrease in NTCP of right eye.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, intensity-modulated, Root canal filling materials, Radiobiology

Citation: Saadatmand P, Abedi I, Amouheidari A, Shanei A. **The Radiobiological Impact of Dental Root Filling Material in Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1362-8.

1- MSc Student, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Radiation Oncologist, Department of Radiation-Oncology, Milad Hospital, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Ahmad Shanei, Email: shanei@med.mui.ac.ir

مقایسه‌ی تأثیر سه روش بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی بر پیامدهای مادری - جنینی در زنان با زایمان طبیعی: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی

مینو موحدی^۱، الهام مدنی نائینی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: فرایند زایمان طبیعی با درد شدید حین زایمان همراه است که تا کنون روش‌های مختلفی برای کاهش آن ارایه شده است که ایجاد بی‌حسی نخاعی از روش‌های شایع مورد استفاده در این زمینه می‌باشد. این مطالعه، با هدف تعیین و مقایسه‌ی پیامد مادری - جنینی در حین زایمان واژینال در سه روش مختلف بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی انجام گرفت.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی ۱۰۵ زن باردار در شرف زایمان طبیعی، به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و به طور تصادفی در سه گروه ۳۵ نفره توزیع گردیدند. جهت کاهش درد زایمان، گروه اول تحت بی‌حسی نخاعی، گروه دوم تحت بی‌حسی Epidural و گروه سوم تحت بی‌حسی Combined قرار گرفتند و عوارض مادری و نوزادی در سه گروه تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین نمره‌ی Apgar ۱ و ۵، در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت، اما میانگین مدت زمان مرحله‌ی دو در سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی (۶/۳۸ ± ۲۶/۲۴ دقیقه)، Epidural (۷/۵۷ ± ۳۲/۰۶ دقیقه) و ترکیبی (۷/۳۹ ± ۳۵/۷۸ دقیقه) ارزیابی گردید و در گروهی که تحت بی‌حسی Epidural قرار گرفتند، کمتر بود (P = ۰/۰۲۷). سایر عوارض، از جمله خونریزی و مرگ و میر در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: بروز عوارض مادری و جنینی در سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی، اختلاف معنی‌داری نداشت، اما مدت زمان مرحله‌ی دوم زایمان در گروه تحت بی‌حسی Epidural به طور معنی‌داری کمتر بود. از این رو، به نظر می‌رسد استفاده از بی‌حسی Epidural جهت کاهش درد زایمان، نسبت به روش نخاعی و ترکیبی ارجح باشد.

واژگان کلیدی: پیامد زایمان، پیامد جنینی، درد زایمان، بی‌حسی نخاعی، بی‌حسی Epidural

ارجاع: موحدی مینو، مدنی نائینی الهام. مقایسه‌ی تأثیر سه روش بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی بر پیامدهای مادری - جنینی در زنان با زایمان طبیعی: یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۰۳): ۱۳۷۵-۱۳۶۹

مقدمه

سلامت مادر و جنین، از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر شاخص‌های سلامت هر جامعه می‌باشد. یکی از عوامل عمده‌ی تأثیرگذار بر این شاخص‌ها، چگونگی زایمان و عوامل مؤثر بر آن است. بنابراین، سلامت مادر و جنین در حین زایمان طبیعی و سزارین از جمله هنگام انتخاب روش بی‌حسی، باید مورد توجه قرار بگیرد (۱).

درد حین زایمان، از جمله مشکلاتی است که علاوه بر اذیت و آزار بیمار در حین زایمان طبیعی، منجر به بروز و تشدید اضطراب و استرس در قبل زایمان می‌گردد که این عوامل نیز می‌توانند باعث بالا

رفتن فشار خون و ضربان قلب مادر در قبل و حین زایمان گردند (۲) و از این رو، ایجاد بی‌دردی در زایمان می‌تواند در حفظ سلامت مادر و جنین بسیار مؤثر باشد (۳).

روش‌های ایجاد بی‌دردی در زایمان طبیعی شامل روش‌های دارویی و غیر دارویی می‌باشد. از روش‌های غیر دارویی می‌توان به زایمان در آب، تقویت شرایط روحی - روانی مادر در قبل از زایمان، ماساژ کارما و حمایت‌های تنفسی اشاره نمود. روش‌های درمانی دارویی شامل استفاده از داروهای ضد درد و ایجاد بی‌حسی اندام تحتانی به صورت نخاعی یا Epidural می‌باشد (۴).

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: الهام مدنی نائینی

Email: elham_madani2000@gmail.com

۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار نمره‌ی Apgar دقیقه‌ی ۱ که معادل ۱/۱۷ در نظر گرفته شد و همچنین، حداقل تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها که معادل ۰/۸ در نظر گرفته شد، به تعداد ۳۵ نفر در هر گروه برآورد گردید. روش نمونه‌گیری به شیوه‌ی آسان بود و تخصیص بیماران به گروه‌ها، بدین صورت بود که سه بیمار اول به قید قرعه در یکی از گروه‌ها قرار می‌گرفتند و بیماران بعدی، به طور متوالی و منظم بر حسب زمان ورود به مطالعه در سه گروه توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر سه گروه رسید.

این مطالعه، به صورت دو سو کور انجام شد و بیماران از نوع روش بی‌حسی بی‌اطلاع بودند و همچنین، دارو توسط متخصص بیهوشی تزریق شد و جمع‌آوری داده‌ها توسط فردی که از روش ایجاد بی‌حسی بی‌اطلاع بود، انجام گرفت.

روش کار بدین صورت بود که پس از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، ۱۰۵ زن باردار حایز معیارهای ورود، در سه گروه ۳۵ نفره توزیع شدند. گروه اول، تحت بی‌حسی نخاعی با ۲/۵ میلی‌گرم بویواکائین ۰/۵ درصد و ۲/۵ میکروگرم/کیلوگرم سوپتانیل قرار گرفتند. در گروه دوم، بی‌حسی Epidural با ۱۰ میلی‌لیتر بویواکائین ۰/۱۲۵ درصد و فنتانیل ۱۲ میکروگرم/میلی‌لیتر و گروه سوم نیز به صورت ترکیبی (با ۱۰ میلی‌لیتر بویواکائین ۰/۱۲۵ درصد و فنتانیل ۱۲ میکروگرم/میلی‌لیتر قرار گرفتند. تزریق دارو با نیدل نخاعی و تزریق ۶ میلی‌لیتر/ساعت محلول بویواکائین ۱/۲۵ میلی‌گرم/میلی‌لیتر و فنتانیل ۲ میکروگرم/میلی‌لیتر تحت بی‌حسی قرار گرفتند (۴). قابل ذکر است در تمام بیماران، تزریق دارو توسط یک نفر از متخصصین بیهوشی انجام گرفت.

طول مرحله‌ی دوم زایمان در شرکت کنندگان بر حسب دقیقه ثبت شد. در ۴۸-۲۴ ساعت اول بعد از زایمان، داشتن یا نداشتن خونریزی بر اساس معاینه‌ی بالینی ثبت شد و همچنین، نمره‌ی Apgar نوزادان متولد شده در دقایق ۱ و ۵ اندازه‌گیری شد.

برای اندازه‌گیری حجم خونریزی، تغییرات سطح هموگلوبین بررسی گردید و مواردی که کاهش سطح هموگلوبین بیش از دو واحد داشتند، به عنوان خونریزی غیر طبیعی در نظر گرفته شدند.

دیگر عوارض مادری و نوزادی از جمله نحوه‌ی خروج جفت، مدت زمان خروج جفت، نیاز به تزریق خون، علائم حیاتی مادر، مرگ و میر مادری و نوزادی، ضعف اندام تحتانی مادر و بروز آنونی، نیاز به احیای نوزاد، نیاز به بستری در Neonatal intensive care unit (NICU) در سه گروه تعیین و مقایسه گردید.

تمامی این اطلاعات در چک لیست ویژه‌ای که به همین منظور تهیه شده بود، ثبت گردید.

استفاده از بی‌حسی Epidural برای کنترل درد مادران هنگام زایمان، به تدریج باعث کنترل بهتر درد، کاهش ضعف اندام‌های تحتانی و همچنین، استفاده‌ی کمتر از داروهای ضد درد می‌شود (۵).

روش بی‌حسی نخاعی به دلیل شروع اثر سریع‌تر، از روش Epidural مقبولیت بیشتری دارد، اما به دلیل احتمال هیپوپیروژن رحمی جفتی که منجر به کاهش جریان خون در ویلوس‌های جفتی می‌شود، احتمال اسیدمی جنین را بالا می‌برد که در صورت ایجاد استرس جنینی، منجر به کاهش نمره‌ی Apgar نوزاد حین تولد می‌شود (۴) و همچنین، احتمال بروز سردرد بعد از تزریق، استفاده از این روش در زایمان طبیعی توصیه نشده است و بی‌حسی Epidural در زایمان طبیعی ترجیح داده می‌شود (۶)، اما در زایمان طبیعی، تزریق داروهای ضد درد به روش Epidural باعث تأخیر در فرایند زایمان می‌شوند (۶).

از ابتدای سال ۱۹۹۰، روش ترکیبی شامل روش‌های نخاعی و Epidural به دلیل شروع سریع‌تر بی‌دردی و ضعف حرکتی کمتر در زایمان طبیعی مقبولیت زیادی پیدا کرده است. مطالعات مختلف کنترل درد بهتر روش ترکیبی و همچنین، مدت زمان کمتر زایمان را نتیجه‌گیری کرده‌اند (۶-۵)، اما مطالعاتی نیز وجود دارند که کنترل درد بهتر روش ترکیبی را به چالش کشیده‌اند و همچنین، بیان می‌کنند که استفاده از روش ترکیبی منجر به عدم موفقیت زایمان واژینال می‌شود و برای تعداد بیشتری از مادران روش سزارین اعمال می‌گردد (۷).

بیشتر مطالعاتی که به بررسی روش ترکیبی پرداخته‌اند، این روش را در سزارین بررسی نموده‌اند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین و مقایسه‌ی پیامد مادری-جنینی در حین زایمان واژینال در سه روش مختلف بی‌حسی ترکیبی، نخاعی و Epidural انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که با کد ۳۹۵۹۹۰ در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان (که مرکز ارجاع بیشترین موارد زایمان می‌باشند) انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه، مادران باردار با سن بارداری بیش از ۳۷ هفته بودند.

معیار ورود به مطالعه شامل زنان کاندیدای زایمان واژینال، نبود بیماری زمینه‌ای، عدم سابقه‌ی مصرف مژمن مسکن یا مخدر، عدم ابتلا به دیابت حاملگی و یا سایر بیماری‌های سیستمیک و عدم ابتلا به هر نوع بیماری در طول حاملگی و رضایت آگاهانه‌ی شرکت در مطالعه بود. همچنین، تغییر روش زایمان یا تغییر تکنیک بی‌حسی در طی مطالعه به هر علت به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها و با در نظر گرفتن سطح اطمینان

جدول ۱. توزیع ویژگی‌های دموگرافیک و پایه در سه گروه

مقدار P	نوع بی‌حسی			متغیر
	ترکیبی	Epidural	نخاعی	
۰/۳۹۰	میانگین \pm انحراف معیار ۲۶/۷۲ \pm ۵/۲۴	میانگین \pm انحراف معیار ۲۸/۲۵ \pm ۴/۶۹	میانگین \pm انحراف معیار ۲۷/۳۵ \pm ۳/۹۹	سن مادر (سال)
۰/۱۴۰	میانگین \pm انحراف معیار ۳۷/۶۳ \pm ۰/۷۹	میانگین \pm انحراف معیار ۳۷/۶۲ \pm ۰/۷۶	میانگین \pm انحراف معیار ۳۷/۶۲ \pm ۰/۷۶	سن بارداری (هفته)
۰/۷۴۰	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد بارداری قبلی
	۲۲ (۶۸/۸)	۲۵ (۶۹/۴)	۲۵ (۶۷/۶)	۱
	۹ (۲۸/۱)	۱۱ (۳۰/۶)	۱۰ (۲۷)	۲
۰/۵۹۰	۱ (۳/۱)	۰ (۰)	۲ (۵/۴)	۳
	میانگین \pm انحراف معیار ۱۶ (۵۰/۰)	میانگین \pm انحراف معیار ۲۲ (۶۱/۱)	میانگین \pm انحراف معیار ۱۹ (۵۱/۴)	جنس نوزاد
	۱۶ (۵۰/۰)	۱۴ (۳۸/۹)	۱۸ (۴۸/۶)	پسر دختر

۳۵ نفره تحت بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیب نخاعی و Epidural مورد مطالعه قرار گرفتند. در طی مدت مطالعه، هیچ بیماری به علت بروز عوارض ناخواسته از مطالعه خارج نشد.

زنان سه گروه از نظر میانگین سن، سن بارداری، تعداد بارداری قبلی و جنس نوزاد اختلاف معنی‌داری نداشتند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک سه گروه مورد مطالعه آمده است.

میانگین و انحراف معیار فشار خون و ضربان قلب بیماران در قبل از القای بی‌حسی و بعد اتمام بی‌حسی به تفکیک سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی در جدول ۲ آمده است. بر حسب آزمون One-way ANOVA، میانگین فشار خون سیستول و دیاستول و ضربان قلب در قبل و بعد از مداخله در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، میانگین این پارامترها در قبل و بعد از زایمان در هیچ یک از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت.

قابل ذکر است از کلیه‌ی بیماران برای شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید و همچنین، تمهیدات لازم در خصوص درمان عوارض ناخواسته از جمله اختلالات همودینامیک اندیشیده شد. همچنین، به منظور کنترل عوامل مخدوشگر، سعی گردید بیماران سه گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک نظیر سن، سن حاملگی و تعداد زایمان‌های قبلی همسان‌سازی شوند.

اطلاعات جمع‌آوری شده در محیط نرم‌افزاری SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) و با آزمون‌های آماری χ^2 ، Kruskal-Wallis و Paired t، ANOVA و One-way تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۵ زن باردار در شرف زایمان طبیعی در سه گروه

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار فشار خون و ضربان قلب در قبل و بعد از بی‌حسی

مقدار P*	نوع بی‌حسی			متغیر
	ترکیبی (میانگین \pm انحراف معیار)	Epidural (میانگین \pm انحراف معیار)	نخاعی (میانگین \pm انحراف معیار)	
۰/۲۷۰	۱۱۵/۲ \pm ۱۴/۳	۱۳۰/۶ \pm ۱۲/۲	۱۱۰/۷ \pm ۷/۷	فشار خون سیستول
۰/۶۷۰	۱۱۳/۷ \pm ۹/۴	۱۲۹/۷ \pm ۱۰/۱	۱۰۸/۰ \pm ۸/۵	بعد از زایمان
	۰/۱۱۰	۰/۷۲۰	۰/۱۵۰	مقدار P**
۰/۶۴۰	۷۳/۴ \pm ۹/۳	۷۱/۰ \pm ۵/۴	۷۱/۴ \pm ۷/۸	فشار خون دیاستول
۰/۶۹۰	۷۲/۲ \pm ۷/۵	۷۰/۸ \pm ۸/۰	۷۱/۹ \pm ۸/۴	بعد از زایمان
	۰/۵۲۰	۰/۷۲۰	۰/۹۹۰	مقدار P**
۰/۹۳۰	۷۸/۶ \pm ۱۵/۲	۷۸/۳ \pm ۱۹/۶	۷۹/۷ \pm ۱۶/۰	ضربان قلب
۰/۸۴۰	۷۷/۵ \pm ۱۷/۶	۷۷/۶ \pm ۱۸/۸	۷۸/۷ \pm ۱۷/۵	قبل از زایمان
	۰/۱۲۰	۰/۱۱۰	۰/۷۲۰	مقدار P**
۰/۰۸۰	۱۱/۸۱ \pm ۰/۹۱	۱۱/۲۸ \pm ۰/۹۶	۱/۴۴ \pm ۱/۰۲	سطح هموگلوبین
۰/۱۸۰	۱۰/۱۷ \pm ۱/۰۸	۹/۵۵ \pm ۱/۷۳	۹/۸۲ \pm ۱/۱۹	بعد از زایمان

* سطح معنی‌داری اختلاف سه گروه در قبل و بعد از بی‌حسی بر حسب آزمون One-way ANOVA

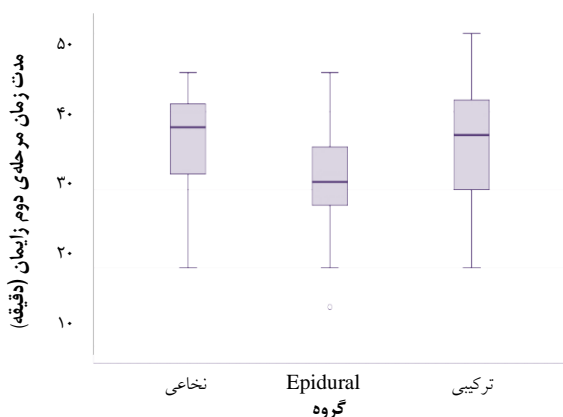
** سطح معنی‌داری اختلاف قبل و بعد از بی‌حسی در درون هر گروه بر حسب آزمون Paired t

جدول ۳. توزیع فراوانی عوارض مادری و نوزادی در سه گروه

مقدار *P	نوع بی‌حسی			متغیر
	ترکیبی	Epidural	نخاعی	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۳۳۰	۲ (۶/۳)	۰ (۰)	۲ (۵/۴)	نیاز به بستری نوزاد در NICU
۰/۵۸۰	۲ (۶/۳)	۳ (۸/۳)	۱ (۲/۷)	بروز آتونی در مادر
۰/۵۰۰	۲۹ (۹۰/۶)	۳۵ (۹۷/۲)	۳۵ (۹۴/۶)	خودبه‌خود
	۳ (۹/۴)	۱ (۲/۸)	۲ (۵/۴)	دستی
۰/۲۸۰	۳ (۹/۴)	۷ (۱۹/۴)	۳ (۸/۱)	ضعف اندام تحتانی
۰/۱۰۰	۲ (۶/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	نیاز به تزریق خون
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۱۹۰	۵۸۹/۴ \pm ۱۹۰/۳	۵۵۹/۹ \pm ۲۰/۷	۵۶۰/۲ \pm ۶۱/۴	حجم خونریزی (میلی لیتر)
۰/۳۱۰	۶/۸ \pm ۱/۶	۷/۱ \pm ۱/۵	۶/۹ \pm ۱/۵	مدت زمان خروج جفت (دقیقه)

NICU: Neonatal intensive care unit

مرحله‌ی دو در گروهی که تحت بی‌حسی Epidural قرار گرفتند، کمتر بود.

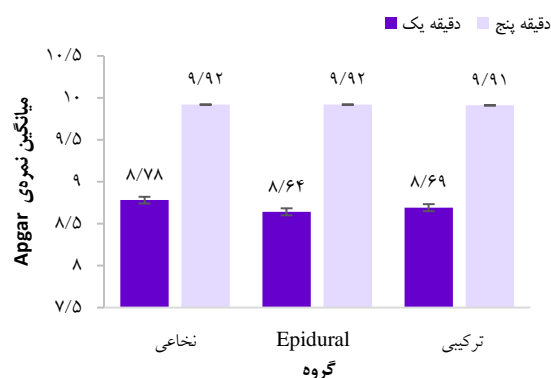


شکل ۲. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ درصد مدت زمان مرحله‌ی دوم زایمان در سه گروه

میانگین سطح هموگلوبین در قبل از مداخله در سه گروه بی‌حسی نخاعی (۱/۰۲ \pm ۱/۴۴)، Epidural (۱۱/۲۸ \pm ۰/۹۶) و ترکیبی (۱۱/۸۱ \pm ۰/۹۱) بررسی گردید و اختلاف سه گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۰۸۰$). در بعد از مداخله، میانگین سطح هموگلوبین در سه گروه پیش‌گفته به ترتیب ۱/۱۹ \pm ۹/۸۲، ۱/۷۳ \pm ۹/۵۵ و ۱/۰۸ \pm ۱۰/۱۷ بود و تفاوت سه گروه معنی‌دار نبود ($P = ۰/۱۸۰$).

۱ نفر (۲/۷ درصد) از گروه نخاعی، ۳ نفر (۸/۳ درصد) از گروه Epidural و ۲ نفر (۶/۳ درصد) از گروه ترکیبی دارای خونریزی بیش از حد بودند، اما اختلاف سه گروه، معنی‌دار نبود ($P = ۰/۵۸۰$). قابل ذکر است در طی مطالعه، موردی از مرگ مادر و نوزاد رخ نداد.

میانگین نمره‌ی Apgar دقیقه‌ی ۱ نوزاد در سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی (۸/۷۸ \pm ۰/۴۲)، Epidural (۸/۶۴ \pm ۰/۵۴) و ترکیبی (۸/۶۴ \pm ۰/۶۴) اندازه‌گیری گردید و اختلاف معنی‌داری بین سه گروه دیده نشد ($P = ۰/۵۱۰$). میانگین نمره‌ی Apgar دقیقه‌ی ۵ نیز در این سه گروه به ترتیب ۹/۹۲ \pm ۰/۲۸، ۹/۹۲ \pm ۰/۲۸ و ۹/۹۱ \pm ۰/۳۰ بود و اختلاف معنی‌داری بین سه گروه دیده نشد ($P = ۰/۹۸۰$). همچنین، برابر نتایج به دست آمده، در گروه بی‌حسی نخاعی و Epidural، موردی از نمره‌ی Apgar کمتر از ۷ در بدو تولد مشاهده نشد، اما در گروه ترکیبی، ۱ مورد (۳/۱ درصد) نمره‌ی Apgar زیر ۷ در بدو تولد مشاهده گردید (شکل ۱).



شکل ۱. میانگین نمره‌ی Apgar دقایق ۱ و ۵ در سه گروه مورد مطالعه

میانگین مدت زمان مرحله‌ی دو در سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی (۶/۳۸ \pm ۳۶/۲۴ دقیقه)، Epidural (۷/۵۷ \pm ۳۲/۰۶ دقیقه) و ترکیبی (۷/۳۹ \pm ۳۵/۷۸ دقیقه) اندازه‌گیری و اختلاف معنی‌داری بین سه گروه دیده شد ($P = ۰/۰۲۷$)؛ به طوری که مدت زمان

زایمان در سه گروه اختلاف معنی‌داری داشت و این مدت زمان در گروه تحت بی‌حسی Epidural کمتر بود. در این راستا، نتایج مطالعه‌ی Gambling و همکاران که بر روی ۳۹۸ زن باردار انجام گرفت، مدت زمان مرحله‌ی دوم زایمان در گروه ترکیبی به طور معنی‌داری بیشتر بود (۴).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین نمره‌ی Apgar ۱ و ۵، در سه گروه اختلاف معنی‌داری نداشت؛ در صورتی که در مطالعه‌ی Gambling و همکاران، فراوانی نمره‌ی Apgar کمتر از ۷ در دقیقه‌ی اول شایع بوده است، اما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه تحت بی‌حسی نخاعی و Epidural مشاهده نشد (۴). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Nakamura و همکاران بر روی ۴۰ زن باردار انجام شد، نمره‌ی Apgar هنگام تولد در گروه ترکیبی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Epidural بوده است، اما نمره‌ی Apgar ۱ و ۵ مشابه بوده است (۸).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز عوارض مادری و نوزادی در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت که این نتیجه، در مطالعات دیگری همچون مطالعات Tan و همکاران (۹)، Rasheed و همکاران (۱۰) و نیز مطالعه‌ی Small (۱۱) گزارش شده است و در این مطالعات، بروز عوارض بر حسب نوع بی‌حسی اختلاف معنی‌داری نداشت؛ اما بروز برخی عوارض نظیر کم‌درد بعد از زایمان، در بی‌حسی نخاعی بیشتر بوده است (۱۱).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز عوارض مادری و جنینی در سه گروه تحت بی‌حسی نخاعی، Epidural و ترکیبی، اختلاف معنی‌داری نداشت، اما مدت زمان مرحله‌ی دوم زایمان در گروه تحت بی‌حسی Epidural به طور معنی‌داری کمتر بود. از این رو، به نظر می‌رسد استفاده از روش بی‌حسی Epidural جهت کاهش درد زایمان، نسبت به روش نخاعی و ترکیبی ارجح باشد، اما به علت تناقض مطالعات موجود و محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر از جمله کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی زنان و زایمان بود که با شماره‌ی ۳۹۵۲۰۱ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تشکر می‌نمایند.

در جدول ۳، توزیع فراوانی عوارض مادری و نوزادی به تفکیک سه گروه آمده است. بر حسب این جدول، توزیع فراوانی نیاز به بستری نوزاد در NICU، بروز آتونی در مادر، نحوه‌ی خروج جفت، ضعف اندام تحتانی، نیاز به تزریق خون، حجم خونریزی و مدت زمان خروج جفت در سه گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت.

بحث

درد زایمان از جمله دردهایی است که به عنوان یکی از شدیدترین دردهایی که بشر آن را تجربه کرده است، مطرح می‌باشد و با توجه به اثرات سوء روانی آن بر سیر زایمان، کنترل درد مورد توجه متخصصین این رشته بوده است. تا کنون پژوهش‌های زیادی در جهت کاهش درد زایمان انجام شده است و راه‌کارهای مختلفی در این زمینه ارائه شده است.

هر چند که تا کنون روش‌های مختلفی اعم از دارویی و غیر دارویی جهت کاهش درد زایمان ارائه شده است و از بین این روش‌ها، بی‌حسی نخاعی از جمله روش‌هایی است که به علت تأثیر مطلوب‌تر نسبت به سایر روش‌ها، جهت تخفیف درد حین زایمان، موافقان بیشتری دارد، اما روش بی‌حسی مورد استفاده جهت تخفیف درد، مورد اختلاف محققین بوده است؛ به طوری که در برخی مطالعات، بی‌حسی نخاعی با شروع اثر سریع‌تر همراه است، اما به دلیل هیپوپرفیوژن جفتی، احتمال اسیدمی جنین بالا می‌رود که در صورت ایجاد استرس جنینی، منجر به کاهش نمره‌ی Apgar نوزاد در حین تولد می‌شود (۵). در برخی مطالعات نیز بی‌حسی Epidural به نخاعی ترجیح داده شده است، اما به علت کاهش ضعف اندام تحتانی ایجاد شده و نیاز به استفاده‌ی مکرر از داروهای ضد درد، مورد توافق قرار نگرفته است (۸).

همچنین، در برخی مطالعات، استفاده از روش ترکیبی نخاعی و Epidural پیشنهاد گردیده است، اما در هر حال، در تمامی روش‌های پیش‌گفته، اختلاف نظر وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین و مقایسه‌ی پیامد مادری-جنینی در حین زایمان واژینال در سه روش مختلف بی‌حسی ترکیبی، نخاعی و Epidural به انجام رسید.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، سه گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای دموگرافیک و عمومی تفاوت معنی‌داری نداشتند و اثر مخدوش‌کننده‌ای از این عوامل بر روی پیامدهای مادری و نوزادی، از جمله خونریزی، اختلال همودینامیک و نمره‌ی Apgar نوزاد دیده نشد. برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، میانگین مدت زمان مرحله‌ی دوم

References

1. Abdallah MW, Elzayyat NS, Abdelhaq MM, Gado AAM. A comparative study of general anesthesia versus combined spinal-epidural anesthesia on the fetus in cesarean section. *Egypt J Anaesth* 2014; 30(2): 155-60.
2. Raja D, Kumar D. Randomized Double blind study on obstetric and fetal outcome with two different doses of epidurally administered bupivacaine in combined spinal epidural labour analgesia. *Indian J Appl Res* 2018; 8(2): 38-40.
3. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000331.
4. Gambling D, Berkowitz J, Farrell TR, Pue A, Shay D. A randomized controlled comparison of epidural analgesia and combined spinal-epidural analgesia in a private practice setting: pain scores during first and second stages of labor and at delivery. *Anesth Analg* 2013; 116(3): 636-43.
5. Wahdan AS, El-Sakka AI, Gaafar HMI. The effect of addition of dexamethasone to levobupivacaine in parturients receiving combined spinal-epidural for analgesia for vaginal delivery. *Indian J Anaesth* 2017; 61(7): 556-61.
6. Hussain U, Tahir A, Javaid Y, Nazeer T, Hussain R. Patient's preference regarding general or regional anaesthesia for elective cesarean section. *Pak J Med Health Sci* 2018; 11(1): 409-10.
7. Solangi SA, Siddiqui SM, Khaskheli MS, Siddiqui MA. Comparison of the effects of general vs spinal anesthesia on neonatal outcome. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care* 2012; 16(1): 18-23.
8. Nakamura G, Ganem EM, Rugolo LM, Castiglia YM. Effects on mother and fetus of epidural and combined spinal-epidural techniques for labor analgesia. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2009; 55(4): 405-9.
9. Tan DJA, Sultana R, Han NLR, Sia ATH, Sng BL. Investigating determinants for patient satisfaction in women receiving epidural analgesia for labour pain: A retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18(1): 50.
10. Rasheed N, Khan MH, Rasheed N. Comparison of Incidence of Low Back Pain in Women with Normal Vaginal Delivery and Cesarean Section. *J Pak Ortho Assoc* 2017; 29(4): 14-8.
11. Small K. The trouble with normal birth. *Australian Midwifery News* 2018; 18(1): 21-3.

Comparison of the Effect of Spinal, Epidural, and Combined of Neuroaxial Anesthesia on Maternal and Fetal Outcomes of Normal Vaginal Delivery: A Clinical Trial Study

Minoo Movahedi¹, Elham Madani-Naeini²

Original Article

Abstract

Background: Natural delivery process is accompanied by severe pain during labor, and various ways of reducing it have been presented so far, of them, spinal anesthesia is one of the most commonly used methods. The aim of this study was to compare the effect of spinal, epidural, and combined neuroaxial anesthesia on the maternal and fetal outcomes of normal vaginal delivery.

Methods: In a clinical trial study, 105 pregnant women candidates for normal delivery were randomly assigned to three groups of 35. To reduce labor pain, the first group was under spinal anesthesia, the second under epidural anesthesia, and the third under combined anesthesia. The incidences of maternal and neonatal complications were determined and compared between the three groups.

Findings: The mean Apgar scores of 1st and 5th seconds were not significantly different between the three groups, but the mean duration of stage two was significantly less in the group under epidural anesthesia (32.66 ± 7.57 minutes) compared to those in spinal (36.28 ± 6.38 minutes) and combined anesthesia (35.78 ± 7.39 minutes) ($P = 0.027$). Other complications, including bleeding and mortality, were not significantly different between the study groups.

Conclusion: The incidence of maternal and fetal complications in the three groups under the spinal, epidural, and combined anesthesia did not show a significant difference, but the duration of the second stage of delivery was significantly lower in the group of epidural anesthesia. Therefore, it seems that the use of epidural anesthesia is preferable to the spinal and combined anesthesia to reduce delivery pain.

Keywords: Pregnancy outcome, Fetal outcome, Labor pain, Anesthesia, Spinal, Epidural anesthesia

Citation: Movahedi M, Madani-Naeini E. Comparison of the Effect of Spinal, Epidural, and Combined of Neuroaxial Anesthesia on Maternal and Fetal Outcomes of Normal Vaginal Delivery: A Clinical Trial Study. J Isfahan Med Sch 2019; 36(503): 1369-75.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elham Madani-Naeini, Email: elham_madani2000@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cg.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