

مقاله های پژوهشی

- ۵۵۰..... تحلیل بقای ۵ ساله ی پیوند کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن.....
امیرحسین هاشمیان، بهروز بیرانوند، دکتر منصور رضایی، امین روشنی شیخ آباد، دکتر عبدالرسول بردیده
- ۵۵۸..... تحلیل غیر خطی سیگنال مغزی کودکان مبتلا به نوشتار پرسی در حین و بعد از مهارت نوشتن جهت فهم بهتر عملکرد مغزی...
محبوبه پرستار فیض آبادی، دکتر محمدرضا یزدچی، دکتر مجید قشونی، دکتر پیمان هاشمیان
- ۵۶۹..... بررسی عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع بروسلوز در استان لرستان.....
دکتر مرگان انتظاری، صبا سپهوند
- ۵۸۰..... اثر مصرف کدو به تنهایی و یا به همراه ماست پروبیوتیک بر روی سطوح قند و چربی خون، نشاتگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲.....
آزاده بیات، مطهر حیدری بنی، دکتر آوات فیضی، دکتر بیژن ایرج، دکتر رضا غیاثوند، دکتر غلامرضا عسکری
- ### مقاله مروری
- ۵۹۰..... نقش میتوکندری در سرطان.....
دکتر مسعود هوشمند، الهه مسیبی

Original Articles

- Five-Year Survival Analysis of Renal Transplantation Graft and Affecting Factors.....557
Amir Hossein Hashemian PhD, Behrouz Beiranvand, Mansour Rezaei PhD, Amin Roshani-Sheykhabad, Abdolrasol Bardideh MD
- Nonlinear Analysis of Electroencephalogram in Writing-Disabled Children for a Better Understanding of Brain Functions.....568
Mahboubeh Parastar-Feizabadi MSc, Mohammadreza Yazdchi PhD, Majid Ghoshuni PhD, Peyman Hashemian MD
- Investigating Geographical Factors Affecting the Prevalence of Brucellosis in the Lorestan Province, Iran.....579
Mozhgan Entezari PhD, Saba Sepahvand MSc
- The Effect of Pumpkin and Probiotic Yogurt Consumption Separately or/and Simultaneously on Type II Diabetes.....589
Azadeh Bayat, Motahar Heydaribeni MSc, Awat Feizi PhD, Bijan Iraj MD, Reza Ghiasvand PhD, Gholamreza Askari MD
- ### Review Article
- Mitochondria in Cancer.....597
Massoud Houshmand PhD, Elaheh Mosaieby MSc



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۲۸۳)، بهشت چهارم خرداد ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

امور نشر:
(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)
شرکت فرزانتگان راداندیش
اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵
تلفن و دورنگار: ۰۳۱۱-۶۶۸۶۳۰۲
f.radandish@gmail.com
www.farzaneganco.ir
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:
انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی
صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۹۴۷۳۷
دورنگار: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۲۹۱
E-mail: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://www.journals.mui.ac.ir/jims

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

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

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

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

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

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

اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

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

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

اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

تحلیل بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن..... ۵۵۰
دکتر امیرحسین هاشمیان، بهروز بیرانوند، دکتر منصور رضایی، امین روشنی شیخ آباد، دکتر عبدالرسول بردیده

تحلیل غیر خطی سیگنال مغزی کودکان مبتلا به نوشتار پریشی در حین و بعد از مهارت نوشتن جهت فهم بهتر عملکرد مغزی..... ۵۵۸
محبوبه پرستار فیض آبادی، دکتر محمدرضا یزدچی، دکتر مجید قشونی، دکتر پیمان هاشمیان

بررسی عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع بروسلوز در استان لرستان..... ۵۶۹
دکتر مزگان انتظاری، صبا سپهوند

اثر مصرف کدو به تنهایی و یا به همراه ماست پروبیوتیک بر روی سطوح قند و چربی خون، نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲..... ۵۸۰
آزاده بیات، مطهر حیدری بنی، دکتر آوات فیضی، دکتر بیژن ایرج، دکتر رضا غیاثوند، دکتر غلامرضا عسکری

مقاله مروری

نقش میتوکندری در سرطان..... ۵۹۰
دکتر مسعود هوشمند، الهه مسیبی

تحلیل بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن

دکتر امیرحسین هاشمیان^۱، بهروز بیرانوند^۲، دکتر منصور رضایی^۳،
امین روشنی شیخ آباد^۴، دکتر عبدالرسول بر دیده^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پیوند کلیه روش درمانی مناسب و مؤثرترین استراتژی درمانی برای بیماران مبتلا به مرحله‌ی نهایی نارسایی کلیه می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین میزان بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن، در بین بیماران پیوند شده در دو مرکز پیوند در کرمانشاه از ابتدای سال ۱۳۸۰ تا پایان سال ۱۳۹۱ بود.

روش‌ها: مطالعه به صورت هم‌گروهی گذشته‌نگر بر روی اطلاعات ۷۵۶ پیوند کلیه‌ی انجام شده در شهر کرمانشاه طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ صورت پذیرفت. روش‌های Kaplan-Meier و رگرسیون Cox جهت برآورد میزان بقای پیوند و آزمون لگ رتبه (Log rank) برای بررسی اختلاف بین بقای تجمعی زیر گروه‌ها در محیط نرم‌افزاری STATA مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: با استفاده از روش Kaplan-Meier، میزان بقای شش ماهه، یک ساله، سه ساله و پنج ساله‌ی کلیه‌ی پیوندی به ترتیب ۸۹/۰، ۸۷/۴، ۸۰/۰ و ۷۵/۰ درصد به دست آمد. مدل رگرسیونی Cox نشان داد که متغیرهای نسبت دهنده، جنس دهنده و گیرنده، مقدار کراتینین و هموگلوبین بعد از عمل به صورت معنی‌داری با میزان بقای پیوند مرتبط می‌باشند.

نتیجه‌گیری: میزان بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه در این مراکز ۷۵ درصد به دست آمد که در مقایسه با میزان‌های گزارش شده از سایر مراکز بزرگ پیوند کلیه، رضایت‌بخش به نظر نمی‌رسد.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، میزان بقای پیوند، رگرسیون Cox

ارجاع: هاشمیان امیرحسین، بیرانوند بهروز، رضایی منصور، روشنی شیخ آباد امین، بر دیده عبدالرسول. تحلیل بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه و تعیین

عوامل مؤثر بر آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۳): ۵۵۷-۵۵۰

مالی زیاد به حساب می‌آید. تشخیص زودرس و مدیریت صحیح، نقش مهمی در پیشگیری از تبدیل CRF به بیماری پیشرفته‌ی کلیه (ESRD) یا End stage renal disease (ESRD) دارد (۱). روش‌های درمان مبتلایان به نارسایی مزمن کلیوی شامل سه دسته

مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی (Chronic renal failure) CRF که با شاخص میزان فیلتراسیون گلوبولین پایین‌تر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع از سطح بدن تعریف می‌شود، یکی از مشکلات بهداشتی با بار

۱- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت و مرکز تحقیقات عوامل محیطی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه آمار، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- استادیار، گروه نفرولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

پیوند شده در دو مرکز پیوند چهارمین شهید محراب و امام رضا (ع) کرمانشاه از ابتدای سال ۱۳۸۰ تا پایان سال ۱۳۹۱ بود.

روش‌ها

این مطالعه‌ی چند مرکزی گذشته‌نگر، بر روی سوابق پزشکی ۷۵۶ بیمار گیرنده‌ی پیوند کلیه انجام گرفت. این بیماران طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ در دو مرکز درمانی (امام رضا (ع) و چهارمین شهید محراب) تحت عمل جراحی کلیه قرار گرفتند. بیمارانی که کمتر از سه ماه پیگیری بودند، از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه، زمان دقیق پیوند به عنوان رویداد اولیه (Initial event) و زمان رد برگشت ناپذیر پیوند که منجر به بازگشت فرد به درمان با دیالیز و همچنین در مواردی که رد پیوند منجر به فوت بیمار شد، به عنوان رویداد پایانی در نظر گرفته شد. مواردی که رویداد پایانی به دلیل از دست رفتن پیگیری، فوت بیمار به دلایلی غیر از رد پیوند و یا پایان یافتن در آن‌ها رخ نداد، به عنوان داده‌های ناتمام محسوب شدند. داده‌های پژوهش از پرونده‌های مراکز پیوند چهارمین شهید محراب و امام رضا (ع) شهر کرمانشاه جمع‌آوری شد و برای تعیین وضعیت بقای پیوند، از پرونده‌های پیگیری پزشکی در خود مراکز پیوند و پرونده‌های موجود در مطب پزشکان نفرولوژیست و در مواردی هم از شماره‌ی تلفن موجود در پرونده‌ی فرد بیمار استفاده شد. متغیرهای وارد شده به مطالعه شامل سن دهنده و گیرنده، جنس دهنده و گیرنده، دیابت، نسبت دهنده (فامیل و غیر فامیل)، سمت کلیه‌ی پیوندی، همسانی گروه خونی، همسانی جنسیت، مقادیر کراتینین، هموگلوبین و اوره‌ی زمان

همودیالیز، دیالیز صفاقی و پیوند کلیه می‌باشد (۲-۳). پیوند کلیه یک روش درمانی مناسب و مؤثرترین شیوه‌ی درمانی در بین بیماران مبتلا به ESRD است و باعث افزایش کیفیت زندگی و کاهش خطر مرگ و میر بیماران در مرحله‌ی نهایی نارسایی می‌شود (۴-۵). پیوند عضو اولین بار در سال ۱۹۵۴ در آلمان از دهنده‌ی زنده‌ی فامیل انجام شد و اولین پیوند کلیه در ایران نیز در سال ۱۹۶۷ در شیراز انجام گرفت (۲).

در حال حاضر، پیوند کلیه در ایران به ۲۴ پیوند در هر یک میلیون نفر می‌رسد (۶). منابع تأمین عضو پیوندی شامل پیوند از دهنده‌ی زنده و پیوند از جسد می‌باشد که جسد یکی از منابع مهم پیوند می‌باشد (۷)؛ اما توجه به این نکته ضروری است که میزان بقای پیوند از دهنده‌ی زنده بیشتر از پیوند از جسد می‌باشد (۸-۱۰) و همچنین میزان بقای پیوند از دهنده‌ی زنده‌ی فامیل بیشتر از دهنده‌ی زنده‌ی غریبه است (۱۱).

بررسی میزان بقای کلیه‌ی پیوندی پس از عمل اهمیت زیادی دارد و در مراکز متعدد، بررسی‌های مرتبط با بقای کلیه‌ی پیوندی انجام گرفته است. از جمله مطالعه‌ای که در خود کرمانشاه انجام شده است و در آن، بقای کلیه‌ی پیوندی ۷۱۲ بیمار پیوند کلیه که در فاصله‌ی سال‌های ۸۰-۱۳۶۸ پیوند شده بودند، بررسی شد. میزان بقای کلیه‌ی پیوندی به ترتیب در افراد غیر فامیل و فامیل تا یک سال ۸۵/۶ و ۹۷/۴ درصد و تا سه سال ۷۷/۲ و ۹۲/۳ درصد برآورد شده است (۱۱). در سال ۱۳۸۸ در شیراز، میزان بقای ۱، ۳ و ۵ ساله‌ی پیوند کلیه به ترتیب ۹۸/۳، ۹۶/۴ و ۹۲/۵ درصد بود (۱۲).

هدف این مطالعه، تعیین میزان بقای ۵ ساله‌ی پیوند کلیه و تعیین عوامل مؤثر بر آن، در بین بیماران

ترخیص می‌باشند.

ترخیص می‌باشند. $34/40 \pm 68/75$ و $1/77 \pm 10/00$ بود و میانگین زمان پیگیری بیماران $38/40 \pm 37/80$ بود.

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، با استفاده از روش Kaplan-Meier، میزان بقای شش ماهه، یک ساله، سه ساله و پنج ساله‌ی کلیه‌ی پیوندی به ترتیب $89/0$ ، $87/4$ ، $80/0$ و $75/0$ درصد می‌باشد. در این مطالعه با استفاده از آنالیز تک متغیره

(Log-rank test) مشخص شد که میزان بقای پیوند کلیه بر اساس همسانی گروه خونی، ترکیب جنسی دهنده و گیرنده، سن گیرنده و سن دهنده، رابطه‌ی معنی‌داری نداشت. در حالی که جنس دهنده ($P = 0/042$)، جنس گیرنده ($P = 0/018$)، نسبت دهنده (فامیل یا غریبه) ($P = 0/037$)، سمت کلیه‌ی پیوند شده ($P = 0/031$)، مبتلا به دیابت و غیر مبتلا به دیابت ($P = 0/013$)، مقدار کراتینین بعد از عمل ($P = 0/001$)، مقدار هموگلوبین بعد از عمل ($P = 0/001$) و مقدار اوره‌ی بعد از عمل ($P = 0/001$) از جمله عوامل تأثیرگذار بر میزان بقای پیوند کلیه شناخته شدند. بررسی فرض ثابت بودن نسبت مخاطره با استفاده از روش‌های ذکر شده، نشان داد که این فرض غیر از متغیر سمت کلیه برای همه‌ی متغیرهایی که با استفاده از آزمون لگ رتبه معنی‌دار بودند، برقرار می‌باشد. روش نمودار $-\ln[-\ln(s)]$ بر روی زمان برای متغیر جنس گیرنده و روش مقایسه‌ی منحنی بقای مشاهده شده در کنار بقای انتظار برای مقدار کراتینین به ترتیب در شکل‌های ۲ و ۳ به عنوان نمونه نمایش داده شده‌اند.

مقادیر خطر نسبی (HR یا Hazard rate) برای متغیرهایی که با استفاده از آزمون Log-rank معنی‌دار بودند و همچنین فرض مخاطره‌ی متناسب را داشتند،

برای تعیین میزان بقا، از روش Kaplan-Meier و برای مقایسه‌ی بین منحنی‌های بقا، از آزمون لگ رتبه (Log rank) استفاده شد. برای مدل‌سازی داده‌ها، مدل رگرسیونی Cox مورد استفاده قرار گرفت و همچنین برای فرض ثابت بودن نسبت مخاطره از دو روش گرافیکی استفاده شد:

- روش نمودار $-\ln[-\ln(s)]$ بر روی زمان که در صورتی فرض برقرار است که دو منحنی موازی باشند.
- روش مقایسه‌ی منحنی بقای مشاهده شده در کنار بقای مورد انتظار؛ که اگر دو منحنی نزدیک هم باشند، فرض برقرار است.

برای آنالیز داده‌های بقا از نرم‌افزار STATA نسخه‌ی ۱۲ استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

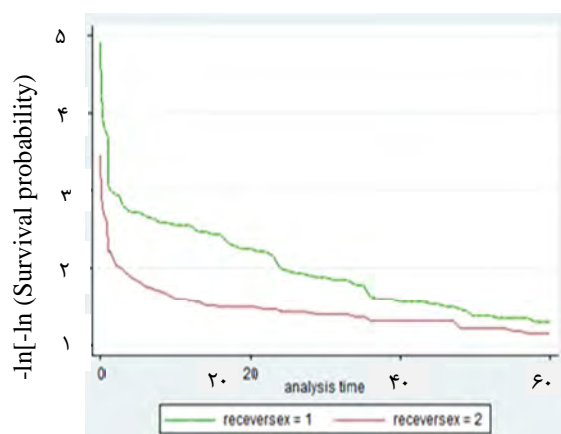
یافته‌ها

در این مطالعه‌ی هم‌گروهی گذشته‌نگر، تعداد ۷۵۶ بیمار، که طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۰ پیوند کلیه دریافت کرده بودند، وارد مطالعه شدند. همان‌طور که در جدول ۱ آمده است، از ۷۵۶ گیرنده‌ی پیوند مورد مطالعه، ۴۰۷ نفر مرد و ۳۴۹ نفر زن و گیرندگان نیز ۵۴۵ نفر مرد و ۲۱۱ نفر زن بودند. رده‌ی سنی بیماران ۴-۷۴ سال با میانگین $13/4 \pm 39/6$ و همچنین میانگین سنی اهدا کنندگان $7/5 \pm 27/4$ سال بود. ۴۹۱ نفر (۶۴/۹ درصد)، کلیه‌ی سمت چپ را پیوند داده بودند. اکثر بیماران از افراد غیر فامیل کلیه دریافت کرده بودند. بیشترین موارد مربوط به فشار خون بالا بود. مقادیر کراتینین، اوره و هموگلوبین زمان ترخیص به ترتیب $2/10 \pm 2/45$ ،

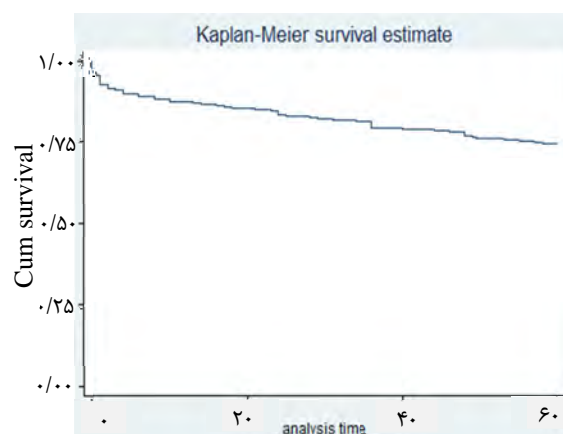
با استفاده از روش Cox (به صورت تک متغیره) متغیرهای جنس دهنده و گیرنده، نسبت فامیلی، مقدار کراتینین و هموگلوبین ($P = ۰/۰۵$) داشتند. انجام شد. همان‌طور که در جدول ۲ آمده است،

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران پیوند شده بر حسب متغیرهای تحت مطالعه و نتایج آزمون لگ رتبه

متغیر	زیر گروه‌ها	تعداد (درصد)	مقدار P
جنس دهنده	مرد	۵۴۵ (۷۲/۱۰)	۰/۰۴۲
	زن	۲۱۱ (۲۷/۹۰)	
جنس گیرنده	مرد	۴۰۷ (۵۳/۸۰)	۰/۰۱۸
	زن	۳۴۹ (۴۶/۲۰)	
جنسیت	یکسان	۵۵۶ (۷۳/۵۰)	۰/۱۸۸
	متفاوت	۲۰۰ (۲۶/۵۰)	
سن اهدا کننده	کمتر از ۳۰	۵۳۶ (۷۰/۹۰)	۰/۷۷۶
	۳۰ یا بیشتر	۲۲۰ (۲۲/۱۰)	
سن گیرنده	کمتر از ۴۰	۳۹۷ (۵۲/۵۰)	۰/۳۰۹
	۴۰ یا بیشتر	۳۵۹ (۴۷/۵۰)	
نوع دهنده	غریبه	۷۲۲ (۹۵/۵۰)	۰/۰۳۷
	فامیل	۳۴ (۴/۵۰)	
همسانی گروه خونی	یکسان	۷۳۴ (۹۷/۱۰)	۰/۱۸۸
	متفاوت	۲۲ (۲/۹۰)	
دیابت	نداشته	۶۳۳ (۸۳/۷۰)	۰/۰۱۳
	داشته	۱۲۳ (۱۶/۳۰)	
سمت کلیه‌ی پیوند شده	راست	۲۶۵ (۳۵/۱۰)	۰/۰۳۱
	چپ	۴۹۱ (۶۴/۹۰)	
کراتینین بعد از عمل	$۲ \leq$	۴۳۶ (۷/۵۷)	۰/۰۰۱
	$۲ >$	۳۲۰ (۴۲/۳۰)	
اوره‌ی بعد از عمل	$۵۵ \leq$	۴۵۶ (۶۱/۵۰)	۰/۰۰۱
	$۵۵ >$	۲۹۱ (۳۸/۵۰)	
هموگلوبین بعد از عمل	$۹ <$	۵۵۲ (۷۳/۰۰)	۰/۰۰۱
	$۹ >$	۲۰۴ (۲۷/۰۰)	



شکل ۲. بررسی فرض ثابت بودن نسبت مخاطره برای مقدار کراتینین بعد از عمل

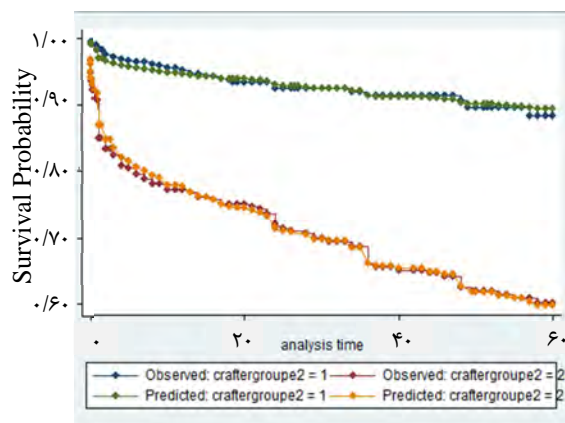


شکل ۱. منحنی میزان بقای پیوند کلیه در بین بیماران پیوند شده‌ی مورد پژوهش

در مطالعه‌ای که توسط اشرفی و همکاران در اصفهان انجام شد، میزان بقای یک ساله ۹۶ درصد گزارش شده است (۱۴) که از بقای یک ساله در مطالعه‌ی حاضر بیشتر است. نتایج مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با مطالعه‌ی تهران در هر دو مقطع زمانی یک و پنج ساله نتایج به نسبت بهتری را نشان می‌دهد (۱۵).

در مطالعه‌ی رضایی و همکاران، میزان بقای یک و پنج ساله برای پیوند از دهنده‌ی فامیل به ترتیب ۹۷/۴ و ۸۶/۸ درصد گزارش شده است؛ در حالی که در مطالعه‌ی اخیر، این میزان به ترتیب ۹۷ و ۹۱ درصد بود که وضعیت بهتری را در بقای ۵ ساله نشان می‌دهد. همچنین در مطالعه‌ی رضایی و همکاران میزان بقای یک و پنج ساله برای پیوند از دهنده‌ی غریبه به ترتیب ۸۵/۶ و ۶۷/۶ درصد گزارش شده است (۱۱). این میزان در مطالعه‌ی حاضر ۸۷ و ۷۴ درصد بود، که بیشتر از مطالعه‌ی قبلی در کرمانشاه است. در مطالعه‌ی El-Husseini و همکاران در کشور مصر، میزان بقای یک و پنج ساله به ترتیب برابر ۹۳ و ۷۵ درصد گزارش شده است (۱۶). در این مطالعه، میزان بقای یک ساله کمتر بود؛ اما بقای پنج ساله مشابه کشور مصر می‌باشد. اختلاف‌های مشاهده شده در بین مراکز، ممکن است به دلیل همزمان نبودن انجام مطالعه باشد و همچنین یکسان نبودن تجارب مراکز پیوندی و پزشکان نیز می‌تواند به عنوان علت دیگری برای وجود اختلاف در احتمال تجمعی بقای پیوند مطرح باشد.

در مورد رابطه‌ی بین گروه خونی دهنده و گیرنده با میزان بقای پیوند کلیه، در این مطالعه مشخص شد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های یکسان خونی دهنده و گیرنده و گروه‌های غیر یکسان وجود ندارد



شکل ۳. بررسی فرض ثابت بودن نسبت مخاطره برای جنس گیرنده

جدول ۲. خطر نسبی رد پیوند بر حسب متغیرهای تحت مطالعه

متغیر	HR (%۹۵ CI)	مقدار P
جنس دهنده	۱/۴۲ (۱/۰۰-۲/۰۰)	۰/۰۴۴
جنس گیرنده	۱/۴۸ (۱/۱۰-۲/۰۵)	۰/۰۱۹
نسبت دهنده	۰/۲۵ (۰/۰۶-۱/۰۳)	۰/۰۵۴
کراتینین	۴/۵۵ (۳/۱۰-۶/۷۲)	۰/۰۰۱
هموگلوبین	۰/۳۸ (۰/۲۷-۰/۵۳)	۰/۰۰۱
اوره	۱/۲۰ (۰/۸۵-۱/۷۰)	۰/۳۰۹
دیابت	۱/۰۳ (۰/۶۵-۱/۶۳)	۰/۱۲۰

HR: Hazard rate

بحث

با پیشرفت روش‌های جراحی و درمان سرکوبگر ایمنی، امروزه میزان بقای پیوند در مقایسه با دهه‌های گذشته افزایش داشته است. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، میزان بقای شش ماهه، یک ساله، سه ساله و پنج ساله‌ی کلیه‌ی پیوندی به ترتیب، ۸۹/۰، ۸۷/۴، ۸۰/۰ و ۷۵/۰ درصد به دست آمد. بر اساس گزارش شبکه‌ی فراهم‌آوری اعضای پیوندی ایران، میزان بقای یک ساله‌ی پیوند کلیه در ایران ۹۴/۷ درصد گزارش شده است (۱۳) که نتیجه‌ی حاصل از این مطالعه، نشان دهنده‌ی این مطلب می‌باشد که میزان بقای یک ساله‌ی پیوند کلیه در این مراکز، از میانگین کشوری پایین‌تر است.

مطالعه‌ی الماسی حشینی و همکاران ارتباط معنی‌داری گزارش نشد (۱۹)، که ممکن است به دلیل جوان‌تر بودن مردان اهدا کننده در مطالعه‌ی حاضر باشد. می‌توان عنوان کرد که میزان بقای پیوند در کرمانشاه نسبت به مطالعه‌ی گذشته در این شهر به نسبت بیشتر شده است اما در مقایسه با مطالعات صورت گرفته در سال‌های اخیر در دیگر استان‌ها، به وضوح پایین‌تر است و با تبادل تجربیات بین مراکز پیوند کلیه، شاید بتوان وضعیت بهتری برای بقا در این مرکز حاصل نمود. همچنین میزان بقای پیوند با توجه به ویژگی بیماران متفاوت است، که می‌توان با در نظر گرفتن متغیرهای مهم، به افزایش میزان بقای پیوند کلیه کمک کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی شماره‌ی ۹۱۴۰۴ است؛ از معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به خاطر قبول هزینه‌ی طرح صمیمانه تشکر می‌گردد. همچنین از بخش پیوند بیمارستان امام رضا (ع) به خاطر همکاری در اجرای مطالعه، سپاسگزاری می‌شود.

که تأییدی بر نتایج مشاهده شده در مطالعات دیگر می‌باشد (۱۶). در مطالعه‌ی Park و همکاران نشان داده شد که گروه‌های خونی یکسان در مقایسه با گروه خونی متفاوت میزان بقای پیوند بهتری را نشان می‌دهند (۱۷). البته در مطالعه‌ی ما، درصد بسیار کمی از بیماران گروه خونی غیر همسان داشتند. از جمله متغیرهایی که در این مطالعه رابطه‌ی معنی‌داری با میزان بقای پیوند نداشتند، ترکیب جنسی گیرنده و دهنده، سن دهنده و سن گیرنده بودند.

در خصوص متغیر رابطه‌ی فامیلی (فامیل، غریبه)، این مطالعه برای بیمارانی که از فامیل کلیه دریافت کرده بودند، بقای بیشتری را نشان داد که با مطالعه‌ی رضایی و همکاران (۱۱) در کرمانشاه و مطالعه‌ی بیمارستان هاشمی تهران (۱۵) هماهنگ است. در حالی که در بسیاری مطالعات از جمله مطالعه‌ی حسن‌زاده و همکاران در شیراز رابطه‌ی معنی‌داری یافت نشده است (۱۲). مقادیر هموگلوبین و کراتینین بعد از عمل، از دیگر متغیرهایی می‌باشند که با استفاده از روش Cox ارتباط معنی‌داری را نشان دادند که این نتایج تأییدی بر مطالعات مشابه است (۱۲، ۱۸). بقای کلیه برای کسانی که از اهدا کنندگان مرد کلیه دریافت کرده بودند، بیشتر بود. در حالی که در

References

1. Afshar R, Sanavi S, Salimi J. Epidemiology of chronic renal failure in Iran: a four year single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18(2): 191-4.
2. Mahdavi-Mazdeh M, Heidary RA, Norouzi S, Aghighi M, Rajolani H, Ahrabi S. Renal replacement therapy in Iran. *Urol J* 2007; 4(2): 66-70.
3. Mahdavi-Mazdeh M, Heidary-Rouchi A, Aghighi M, Rajolani H. Organ and tissue transplantation in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(1): 127-31.
4. Meier-Kriesche HU, Port FK, Ojo AO, Rudich SM, Hanson JA, Cibrik DM, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 58(3): 1311-7.
5. Shrestha BM, Haylor JL. Factors influencing long-term outcomes following renal transplantation: a review. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2007; 46(167): 136-42.
6. Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 222-8.

7. Tan SY, Chen TP, Lee SH, Tan PS, Chua CT, Teo SM, et al. Cadaveric renal transplantation at University Hospital Kuala Lumpur: a preliminary report. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 1811-2.
8. Courtney AE, McNamee PT, Maxwell AP. The evolution of renal transplantation in clinical practice: for better, for worse? *QJM* 2008; 101(12): 967-78.
9. Bakr MA, Ghoneim MA. Living donor renal transplantation, 1. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2005; 16(4): 573-83.
10. Tang H, Chelamcharla M, Baird BC, Shihab FS, Koford JK, Goldfarb-Rumyantzev AS. Factors affecting kidney-transplant outcome in recipients with lupus nephritis. *Clin Transplant* 2008; 22(3): 263-72.
11. Rezaei M, Kazemnezhad A, Raesi D. Survival of kidney transplant patients in Kermanshah. *Behood J* 2003; 7(3): 27-41. [In Persian].
12. Hassanzade J, Salahi H, Rajaeefard AR, Zeighami B, Almasi Hashiani A. A 10-year graft survival analysis of renal transplantation and factors affecting it in patients transplanted from live donor in Shiraz Transplant Research Center during 1999-2009. *J Kerman Univ Med Sci* 2011; 18(1): 28-39. [In Persian].
13. Iranian network for Organ Procurement [Online]. [cited 2007]; Available from: URL: www.irantransplant.org.ipaddress.com [In Persian].
14. Ashrafi M, Hamidi Beheshti MT, Shahidi Sh, Ashrafi F. Application of artificial neural network to predict graft survival after kidney transplantation: Reports of 22 years follow up of 316 patients in Isfahan. *Tehran Univ Med J* 2009; 67(5): 353-9. [In Persian].
15. Ghods AJ, Ossareh S, Savaj S. Results of renal transplantation of the Hashemi Nejad Kidney Hospital-Tehran. *Clin Transpl* 2000; 203-10.
16. El-Husseini AA, Foda MA, Shokeir AA, Shehab El-Din AB, Sobh MA, Ghoneim MA. Determinants of graft survival in pediatric and adolescent live donor kidney transplant recipients: a single center experience. *Pediatr Transplant* 2005; 9(6): 763-9.
17. Park K, Kim YS, Kim MS, Kim SI, Oh CK, Han DS, et al. A 16-year experience with 1275 primary living donor kidney transplants: univariate and multivariate analysis of risk factors affecting graft survival. *Transplant Proc* 1996; 28(3): 1578-9.
18. Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. Hemoglobin predicts long-term survival in dialysis patients: a 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney Int Suppl* 2003; (87): S6-11.
19. Almasi Hashiani A, Rajaeefard A, Hassanzade J, Salahi H. Survival analysis of renal transplantation and its relationship with age and sex. *Koomesh* 2010; 11(4): 302-6. [In Persian].

Five-Year Survival Analysis of Renal Transplantation Graft and Affecting Factors

Amir Hossein Hashemian PhD¹, Behrouz Beiranvand², Mansour Rezaei PhD³,
Amin Roshani-Sheykhabad⁴, Abdolrasol Bardideh MD⁵

Original Article

Abstract

Background: Renal transplantation is the appropriate and most effective therapeutic strategy for patients with end-stage renal disease. The aim of this study was to determine the five-year survival rate of renal transplantation graft and affecting factors.

Methods: A survival analysis study was performed on the data of 756 renal transplants in Kermanshah, Iran, during 2001 to 2012. Kaplan-Meier, Cox regression methods and log-rank tests were used to estimate the graft survival rate and comparison of cumulative survival difference between the groups was done using STATA software.

Findings: Via Kaplan-Meier method, the estimated survival rate of grafts at six months and one, three and five years were 89.0, 87.4, 80.0 and 75.0 percent, respectively. Cox regression model showed that the variables of kinship, donor and recipient sex, and after-surgery creatinine and hemoglobin levels were significantly associated with graft survival rate.

Conclusion: The five-year survival rate was 75.0% for renal transplants in the studied center, does not seem satisfactory compared with reported rates of major transplant centers.

Keywords: Kidney transplantation, Graft survival, Cox regression

Citation: Hashemian AH, Beiranvand B, Rezaei M, Roshani-Sheykhabad A, Bardideh A. **Five-Year Survival Analysis of Renal Transplantation Graft and Affecting Factors.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 550-7

1- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health AND Research Center for Environmental Determinants of Health (RCEDH), Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

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

3- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- MSc Student, Department of Statistics, School of Basic Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Department of Nephrology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Behrouz Beiranvand, Email: behroz.beiran@yahoo.com

تحلیل غیر خطی سیگنال مغزی کودکان مبتلا به نوشتار پریشی در حین و بعد از مهارت نوشتن جهت فهم بهتر عملکرد مغزی

محبوبه پرستار فیض‌آبادی^۱، دکتر محمدرضا یزدچی^۲، دکتر مجید قشونی^۳، دکتر پیمان هاشمیان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: الکتروانسفالوگرام (EEG یا Electroencephalogram) بازتاب فعالیت الکتریکی مغز و از مهم‌ترین ابزارهای تشخیص بیماری‌های نورولوژیکی است. اختلال در نوشتن یا نوشتار پریشی یکی از این انواع ناتوانی‌های یادگیری است. ثبت EEG از کودکان دارای اختلال نوشتن، می‌تواند کمک شایانی به درک نحوه فعالیت الکتریکی مغز این کودکان نماید. پیش از این، مطالعاتی با روش‌های غیر خطی بر روی سیگنال EEG کودکان دارای ناتوانی یادگیری انجام شده است.

روش‌ها: این مطالعه به بررسی فعالیت الکتریکی مغز کودکان نوشتار پریش در حالات نوشتن و استراحت به منظور درک بهتر نحوه فعالیت مغز، با استفاده از روش‌های آماری و تحلیل‌های غیر خطی پرداخت. الگوریتم‌ها شامل تخمین آنتروپی با روش رنی (Renyi) و تخمین طیف توان با روش Welch بود.

یافته‌ها: مغز کودکان نوشتار پریش در حالت نوشتن، پیچیدگی بیشتری نسبت به حالت استراحت داشت که این به معنی وجود رفتار نامنظم بیشتر و در نتیجه، فعال شدن ناهمگام نورون‌های بیشتر در ناحیه مرکزی در حالت نوشتن است. نتایج تخمین طیف توان نیز نشان دهنده وجود نسبت‌های بالاتر Theta/Beta و Theta/Alpha در حالت نوشتن در این کودکان بود و نارسایی بیشتر مغز کودکان نوشتار پریش را در حالت نوشتن نسبت به استراحت نشان داد.

نتیجه‌گیری: نوروفیدبک، به عنوان یکی از روش‌های نوین در درمان ناتوانی یادگیری جهت اصلاح فعالیت الکتریکی مغز کودکان نوشتار پریش پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: الکتروانسفالوگرافی، تخمین آنتروپی، چگالی طیف توان، نوشتار پریشی، حالات نوشتن و استراحت

ارجاع: پرستار فیض‌آبادی محبوبه، یزدچی محمدرضا، قشونی مجید، هاشمیان پیمان. تحلیل غیر خطی سیگنال مغزی کودکان مبتلا به نوشتار

پریشی در حین و بعد از مهارت نوشتن جهت فهم بهتر عملکرد مغزی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۳): ۵۵۸-۵۶۸

مغز و از مهم‌ترین ابزارهای تشخیص بیماری‌های نورولوژیکی است (۱). این سیگنال می‌تواند سیگنال ثبت شده از پوست سر و یا از درون جمجمه باشد و

مقدمه

الکتروانسفالوگرام (EEG) بازتاب فعالیت الکتریکی

۱- کارشناس ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

راست به چپ در زبان فارسی و از چپ به راست در زبان انگلیسی و تشخیص برتری جانبی دست، برخوردار باشد (۴).

ثبت EEG از کودکان دارای اختلال نوشتن می‌تواند کمک شایانی به درک نحوه‌ی فعالیت الکتریکی مغز این کودکان نماید. پیش از این، مطالعاتی با روش‌های غیر خطی بر روی سیگنال EEG کودکان دارای ناتوانی یادگیری، انجام شده است (۵-۸).

در این مطالعات به مقایسه‌ی سیگنال‌های EEG در کودکان LD و سالم پرداخته شده است. نحوه‌ی فعالیت الکتریکی مغز کودکان LD در مقایسه با کودکان سالم و تفاوت‌های موجود مورد بررسی قرار گرفته است. مقایسه‌ی فعالیت EEG کودکان LD در حین نوشتن یا دیکته، با همین فعالیت در حین استراحت، از جمله نوآوری‌ها و راهبردهای ارایه شده در این مقاله جهت فهم نحوه‌ی فعالیت الکتریکی مغز کودکان نوشتار پریش در دو حالت مختلف مغزی است. ضرورت انجام این طرح، درک بهتر از ویژگی‌های سیگنال EEG در این کودکان است. ابزار مقایسه و الگوریتم‌های مورد استفاده در این مقاله شامل روش‌های غیر خطی مانند تخمین آنتروپی و محاسبه‌ی توان مطلق باندهای فرکانسی Beta, Theta و Alpha توسط الگوریتم تخمین طیف توان (PSD یا Power spectral density) با روش Welch است.

روش‌ها

شرکت کنندگان در طرح شامل ۱۶ کودک، ۶ دختر و ۱۰ پسر ۹ ساله بودند که از میان معرفی شدگان یک درمانگاه و کلاس سوم یک مدرسه‌ی غیر انتفاعی در

در هر دو حالت تصور می‌شود که بازتاب بخش عمده‌ای از فعالیت نوروها و برهم‌کنش آن‌ها است. طبق تخمین‌های جهانی، کودکان ناتوان در یادگیری (LD یا Learning disability) حدود ۸ درصد از کودکان را تشکیل می‌دهند و اغلب، کودکان پسر به آن دچار می‌شوند. LD به طور معمول پیش از ورود به مدرسه شناخته نمی‌شود؛ زیرا این افراد مورد آموزش درسی قرار نگرفته‌اند (۲). کودکان ناتوان در یادگیری به گروهی از آن‌ها گفته می‌شود که در یک یا چند فرایند روانی اساسی در ارتباط با فهمیدن و یا کاربرد زبان شفاهی و کتبی، ناتوانی نشان می‌دهند. این ناتوانی ممکن است خود را در فعالیت‌هایی از قبیل گوش دادن، فکر کردن، سخن گفتن، خواندن، نوشتن، هجی کردن و یا ریاضیات نشان دهد.

اختلال در نوشتن یا نوشتار پریشی (Dysgraphia) یکی از این انواع ناتوانی‌های یادگیری است. عمل املا نویسی به دلیل انتزاعی بودن برای کودکان فعالیت دشوار است. به همین دلیل، زبان نوشتاری در سلسله مراتب توانایی‌های زبانی پس از گوش دادن، صحبت کردن و خواندن، فرا گرفته می‌شود. از این رو، هر گونه مشکلی در سایر زمینه‌ها می‌تواند در یادگیری زبان نوشتاری تأثیر منفی داشته باشد (۳). به منظور یادگیری نوشتن، کودک باید از رشد ذهنی، انگیزه و علاقه‌ی کافی برای یادگیری چگونه نوشتن برخوردار باشد. به علاوه، باید از هماهنگی بین چشم و دست، هماهنگی حرکتی، توانایی جهت‌گیری دیداری-فضایی، افتراق بصری، حافظه‌ی دیداری، توانایی مرتبط کردن بدن خود با فضای اطراف (تصویر ذهنی بدن)، مفهوم نوشتن از

پردازشی طرح در شکل ۲ آمده است. در ادامه روش‌های پردازشی معرفی می‌گردد.



شکل ۱. روند اخذ داده تا پیش از مرحله‌ی پیش پردازش EEG: Electroencephalogram



شکل ۲. روند پیش پردازش و پردازش داده‌ها EEG: Electroencephalogram

حذف نویز و درست‌نما

سیگنال‌های EEG از ضعیف‌ترین و اغتشاش پذیرترین سیگنال‌های حیاتی هستند؛ چرا که با

مشهد برای انجام این طرح انتخاب شدند. حجم نمونه با توجه به مطالعات پیشین (۵-۸) کافی است و می‌توان انتظار داشت که نتیجه‌گیری بر اساس این حجم، معقولانه باشد. همگی سوژه‌ها دارای اختلال یادگیری در نوشتن بودند و این بیماری توسط روان‌پزشک متخصص مورد تأیید قرار گرفت. رضایت‌نامه توسط والدین تکمیل و مصاحبه‌ی ساده‌ای پیرامون شرایط کودکان از والدین انجام شد. سپس ثبت EEG در دو حالت استراحت (۲ دقیقه) و دیکته‌نویسی (در حدود ۴ دقیقه) از موقعیت الکترودی C3 (۹) و مطابق با استاندارد ۱۰-۲۰ به عمل آمد.

متأسفانه آزمون استاندارد برای ارزیابی دیکته‌نویسی کودکان در سنین مختلف طراحی نشده است؛ از این رو، جهت طراحی یک آزمون واحد، از کودکان خواسته شد تا ۳ برگه از آزمون‌های دیکته‌نویسی خود را تحویل دهند. سپس با بررسی حدود ۴۸ برگه‌ی امتحانی، در مجموع ۶۰ لغت حاوی ۵۰ درصد کلمات ساده، ۲۵ درصد کلمات با دشواری متوسط و ۲۵ درصد کلمات با دشواری بالا جهت این آزمون انتخاب گردید.

سیگنال EEG با فرکانس نمونه‌برداری ۲۵۶ هرتز، با استفاده از دستگاه ProComp-۵ اخذ شد و در همان لحظه در نرم‌افزار BioGraph Infiniti ذخیره و مورد مشاهده قرار گرفت. داده‌ها در مجموع شامل ۱۶ سیگنال EEG ۴ دقیقه‌ای در حین دیکته‌نویسی و ۱۶ سیگنال EEG ۲ دقیقه‌ای در حین استراحت بود. شکل ۱ نمودار ساده‌ای از روند اخذ داده تا قبل از مرحله‌ی پیش پردازش داده‌ها را نشان می‌دهد. قبل از معرفی الگوریتم‌های به کار رفته، روند

روی دامنه‌ی سیگنال EEG صورت می‌گیرد. فیلتر کردن سیگنال در حوزه‌ی فرکانس، راهکار دیگری جهت حذف مؤلفه‌های ناخواسته‌ی فرکانسی است. زیرباند استاندارد تخصیص یافته برای EOG (Electrooculography) 0.2 تا 3 هرتز است که می‌تواند برای آشکارسازی حرکات افقی و عمودی چشم مورد استفاده قرار گیرد (۱۱). زیرباند $30-45$ هرتز نیز حاوی بیشینه‌ی انرژی موجود در سیگنال الکتریکی ماهیچه‌ها است (۱۳-۱۱). این درست‌نماها به همراه نویز 50 هرتز برق شهر به دلیل عدم تداخل فرکانسی با سیگنال مطلوب EEG در این پروژه (۳ تا 20 هرتز)، قابل جداسازی توسط بانک فیلترهای باترورت هستند.

استخراج زیرباندهای فرکانسی و تخمین طیف

مفهوم اصلی طیف فرکانسی، این است که هر سیگنال از ترکیب توابع سینوسی و کسینوسی ساخته می‌شود. طیف فرکانسی از تحلیل فوریه به دست می‌آید. تبدیل فوریه‌ی سیگنال مشخص می‌کند که چه فرکانس‌هایی در سیگنال وجود دارند. در بسیاری از موارد، خصوصاتی که از طیف فرکانسی سیگنال استخراج می‌شوند، بسیار مفیدتر از خصوصیات زمانی هستند.

هدف از تخمین طیف، توصیف توزیع (در فرکانس) توان یک سیگنال بر پایه‌ی یک مجموعه‌ی محدود از داده‌ها است. چگالی طیف توان، یک فرایند اتفاقی ایستا است. توابع و روش‌های مختلفی جهت تخمین طیف توان وجود دارد. روش Welch یکی از روش‌های غیر پارامتری تخمین طیف توان است. روش‌های غیر پارامتری روش‌هایی هستند که در آن‌ها PSD (Power spectral density) به صورت مستقیم با استفاده از سیگنال اصلی تخمین زده می‌شود.

کوچک‌ترین تغییر در حالت بدن، درست‌نماهای مختلفی به آن‌ها اضافه خواهد شد. یکی از مشکلات اصلی در تحلیل EEG، تشخیص انواع مختلف این درست‌نماها است. درست‌نما، شامل هر نوع پتانسیل الکتریکی غیر ایجاد شده توسط مغز است (۱۰). چهار منبع اصلی تولید کننده‌ی نویز و درست‌نما شامل دستگاه ثبت EEG، پتانسیل‌های الکتریکی خارجی به سوژه و سیستم ثبت، الکترودها و لیدهای ثبت سیگنال و نیز خود شخص و فعالیت‌های الکتریکی است که در قلب، چشم (پلک زدن و حرکت چشم) و ماهیچه‌های فرد ایجاد می‌شود (۱۰). ۳ مورد اول، منابع نویز خارجی و مورد آخر به عنوان منبع درست‌نمای داخلی به شمار می‌رود. اولین گام جهت حذف درست‌نماهای خارجی، جلوگیری از وقوع آن‌ها و ورودشان به سیستم ثبت EEG است؛ یعنی تا حد ممکن منابع نویز حذف شوند یا از سیستم ثبت فاصله داشته باشند و به علاوه، به سوژه آموزش داده شود تا از حرکت سر، چشم‌ها و بدن اجتناب نماید (۱۰).

حذف یا کاهش چشمگیر این نویزها و درست‌نماها امری ضروری است؛ چرا که وجود آن‌ها در سیگنال‌های مغزی می‌تواند منجر به تحلیل نادرست توسط پزشک شود.

به دلیل پایین بودن دامنه‌ی سیگنال EEG و بالا بودن دامنه‌ی برخی درست‌نماها از جمله درست‌نماهای حرکتی، جداسازی سیگنال از نویز کار راحتی نیست. از این رو، در ابتدای کار و به عنوان پیش پردازش در حوزه‌ی زمان، حذف قسمت‌هایی از سیگنال که نویز با دامنه‌ی بالا در آن دیده می‌شود، بسیار ضروری است. این کار توسط آستانه‌گذاری بر

سنجش قرار می‌گیرد که این نسبت نیز در کودکان LD در مقایسه با کودکان عادی به علت بالا بودن Theta و پایین بودن Beta در ناحیه‌ی مرکزی مغز، بالاتر است.

تخمین آنتروپی

تخمین آنتروپی یکی از اندازه‌گیری‌های مشهور و محبوب پیچیدگی برای تحلیل سیگنال‌های بیولوژیکی است (۱۷). تخمین آنتروپی روشی برای اندازه‌گیری میزان بی‌نظمی در یک سیستم است و بیشترین مقدار آن، نشان دهنده‌ی بیشترین پیچیدگی و تصادفی بودن سیگنال می‌باشد (۱۸). هر چه میزان آنتروپی تخمین زده شده کمتر باشد، رفتار منظم‌تری در داده‌ها وجود خواهد داشت که این نظم می‌تواند به معنای وجود بیماری و اختلال در مغز فرد باشد. تخمین آنتروپی یک روش غیر خطی در تحلیل سیگنال‌ها است. در این تحقیق، آنتروپی با روش‌های رنی (Renyi)، شانون (Shannon) و پینکوس (Pincus) محاسبه می‌شود.

آنتروپی رنی، نقش مهمی در تئوری اطلاعات بازی می‌کند. این آنتروپی، که در واقع تعمیم یافته‌ی آنتروپی شانون است، یکی از راه‌های کمی‌سازی گوناگونی و عدم قطعیت است (۱۹). این آنتروپی توسط Alfred Renyi معرفی شد. آنتروپی رنی با درجه‌ی q برای توزیع احتمال داده شده از رابطه‌ی ۱ به دست می‌آید.

رابطه‌ی ۱

$$S_q = \frac{1}{1-q} \log_2 \left(\sum_{i=1}^N P_i^q \right)$$

در این رابطه، $P_i \in [0, 1]$ توزیع احتمال هر کدام از مقادیر x_1, x_2, \dots, x_N است. حال برای چند مقدار q این آنتروپی به دست می‌آید.

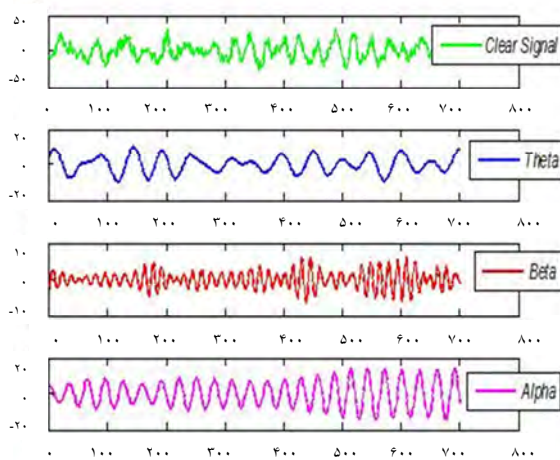
ساده‌ترین این روش‌ها پریودوگرام و نسخه‌ی پیشرفته‌ی پریودوگرام روش Welch است. روش Welch در واقع پریودوگرام‌های میان‌گیری شده از بخش‌های مختلف پنجره‌گذاری شده، با همپوشانی سیگنال است.

توان مطلق (AP یا Absolute power) باندهای Theta، Beta و Alpha توسط روش Welch قابل محاسبه بود و از نسبت توان باندهای Theta/Beta و Theta/Alpha به عنوان دو ویژگی جهت متمایزسازی حالات نوشتن و استراحت استفاده شد.

انتخاب نسبت توان‌های Theta/Beta و Theta/Alpha به عنوان دو ویژگی جهت ارزیابی سیگنال‌های EEG به دلیل مطالعات انجام شده در حوزه‌ی ناتوانی یادگیری است. مطالعات نشان دهنده‌ی سطوح بالایی از فعالیت Theta در کودکان LD نسبت به کودکان عادی است؛ به عبارتی توان مطلق و نسبی Theta در این کودکان نسبت به دیگر کودکان بالاتر است (۱۵-۱۴) و این به پیشرفت فعالیت‌های ذهنی صدمه می‌زند. از طرف دیگر، نشان داده شده است که حداقل توان مطلق Alpha جهت عملکردی رضایت‌بخش لازم است. از این رو به طور معمول نسبت توان مطلق Theta به توان مطلق Alpha مورد سنجش قرار می‌گیرد و این نسبت در کودکان LD در مقایسه با کودکان عادی بالاتر است (۱۴).

از طرفی، طی یک وظیفه که فرد نیاز به توجه و تمرکز برای انجام آن دارد، توان مطلق باند Beta در نواحی فرونتال (Frontal) و مرکزی (Central) مغز افزایش می‌یابد. هر چه این توان بالاتر باشد، میزان توجه بیشتر خواهد بود (۱۶). به همین دلیل، اغلب نسبت توان مطلق Theta به توان مطلق Beta نیز مورد

امواج Theta (۳ تا ۶ هرتز)، Alpha (۸ تا ۱۰ هرتز) و Beta (۱۵ تا ۲۰ هرتز) از سیگنال‌های الکتروآنسفالوگرام (کانال C۳) با استفاده از فیلترهای میان‌گذر باترورث استخراج شده است. شکل ۳ نمونه‌ای از امواج Alpha، Theta و Beta استخراج شده از سیگنال EEG مربوط به کانال C۳ را در هنگام انجام وظیفه‌ی نوشتن نشان می‌دهد.



شکل ۳. نمونه‌ای از امواج Alpha، Theta و Beta استخراج شده مربوط به کانال C۳ در حین نوشتن

چگالی طیف توان سیگنال‌ها از روش Welch با طول پنجره‌ی FFT ۱۰۲۴ نقطه‌ای محاسبه شده است. در شکل ۴ متوسط چگالی طیف توان سیگنال EEG داوطلبان در حالت استراحت و نوشتن ترسیم شده است. در تمامی کودکان چگالی طیف توان در حالت نوشتن مقادیر بیشتری نسبت به چگالی طیف توان در حالت استراحت دارد.

شکل ۵ نیز PSD های محاسبه شده بر روی امواج Theta، Beta و Alpha استخراج شده از سیگنال‌های EEG حالت استراحت (الف) و نوشتن (ب) را در یک داوطلب نشان می‌دهد.

در رابطه‌ی ۱ اگر $q = 0$ باشد، آن گاه $S_0 = \log_2(N)$ است که با نام آنتروپی هارتلی (Hartley) برای توزیع احتمال معین شناخته می‌شود. در همین رابطه اگر q به سمت ۱ میل کند، آن گاه می‌توان نشان داد که S_q به S_1 در رابطه‌ی ۲، که همان آنتروپی شانون است، همگرا می‌شود.

رابطه‌ی ۲

$$S_1 = -\sum_{i=1}^N P_i \cdot \log_2(P_i)$$

حال اگر q به سمت $-\infty$ میل کند، آن گاه آنتروپی بیشینه حاصل می‌شود. این آنتروپی بیشترین میزان آنتروپی S_q و به صورت $S_{-\infty} = -\log_2(\min(P_i))$ تعریف می‌شود. در نهایت، اگر q به سمت $+\infty$ میل کند، آنتروپی کمینه به صورت $S_{+\infty} = -\log_2(\min(P_i))$ حاصل می‌شود (۲۰).

یافته‌ها

به منظور حذف نویز و درست‌نماها در سیگنال EEG، از نرم‌افزار MATLAB نسخه‌ی ۷/۱۰/۰/۴۹۹ استفاده شد.

محدوده‌ی فرکانسی سیگنال EEG مطلوب در این مطالعه از فرکانس ۳ هرتز یعنی امواج Theta آغاز و به فرکانس ۲۰ هرتز یعنی Beta ختم می‌شود. با اعمال یک فیلتر باترورث میان‌گذر با فرکانس قطع پایین ۲/۵ هرتز و فرکانس قطع بالای ۲۲ هرتز، سیگنال تمیز باقی می‌ماند و درست‌نمای حرکت چشم یا EOG (فرکانس پایین)، نویز ۵۰ هرتز برق شهر و درست‌نمای انقباضات ماهیچه‌ای (فرکانس بالا) از سیگنال اصلی حذف می‌شوند.

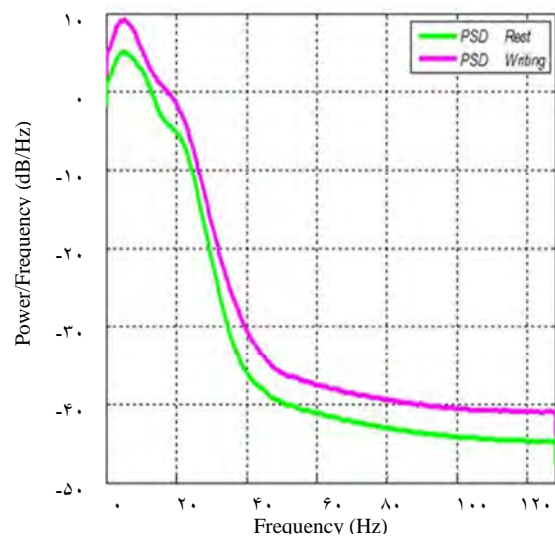
Theta/Alpha تمامی داوطلبان LD برای حالات

استراحت و نوشتن در جدول ۱ آمده است.

جدول ۲ متوسط و انحراف استاندارد آنتروپی رنی برای حالات نوشتن و استراحت را در کودکان LD نشان می‌دهد. این مقدار در واقع متوسط آنتروپی بیشینه ($q = \infty$) و کمینه ($q = -\infty$) رنی برای تمامی کودکان، در این دو حالت است.

مقدار آنتروپی هارتلی که با قرار گیری $q = 0$ در رابطه‌ی ۱ حاصل می‌شود، مستقل از توزیع احتمال مقادیر x است و فقط به طول سیگنال یعنی N وابسته است. با لحاظ کردن $q = 1$ آنتروپی شانون حاصل می‌شود و نتایج این آنتروپی همراه با نتایج آنتروپی هارتلی، آنتروپی در حالت $q = 2$ ، $q = -\infty$ و $q = \infty$ ، در جدول ۳ گزارش شده است.

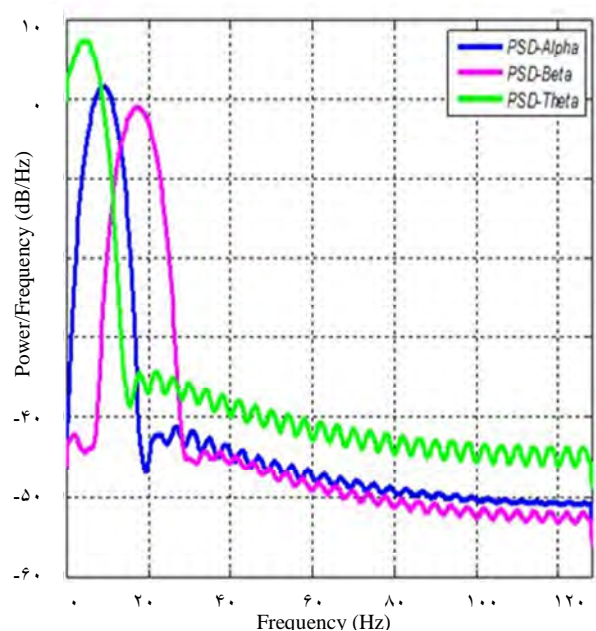
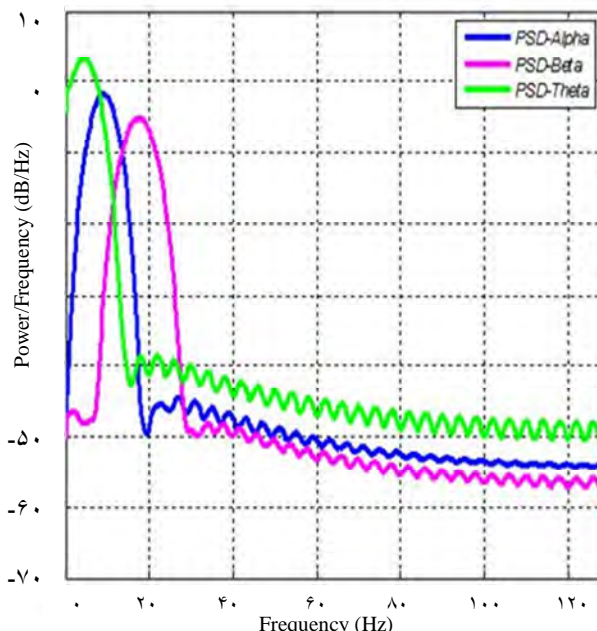
به منظور مقایسه‌ی بهتر، نتایج بالا در شکل ۶ ترسیم شده است.



شکل ۴. متوسط چگالی طیف توان سیگنال EEG

(Electroencephalogram) در حالت استراحت و نوشتن

هدف اصلی از محاسبه‌ی چگالی طیف توان، به دست آوردن توان مطلق باندهای Beta، Theta و Alpha و در نهایت نسبت‌های Theta/Beta و Theta/Alpha بود. متوسط نسبت‌های Theta/Beta و



شکل ۵. PSD (Power spectral density) در امواج Theta، Beta و Alpha استخراجی از EEG (Electroencephalogram)

در حالت استراحت (الف) و نوشتن (ب) در یک داوطلب

بحث

مطابق با نتایج به دست آمده در شکل ۵، مغز کودکان LD در حالت نوشتن دارای نسبت متوسط Theta به Beth (۸/۳۷) و Theta به Alpha (۱/۷۲۶) بیشتری نسبت به حالت استراحت (به ترتیب ۷/۰۶ و ۱/۱۹۷) است. این اختلاف به معنی وجود نارسایی بیشتر در مغز کودکان LD در زمان نوشتن نسبت به حالت استراحت است.

مطابق با جدول ۱ نیز، بین آنتروپی رنی در حالت نوشتن و استراحت تمایز وجود دارد. مقدار متوسط این آنتروپی برای حالت نوشتن ۱۴/۳ و در حالت استراحت این کودکان ۱۳/۵ به دست آمده است. هر چند میزان این اختلاف اندک و به اندازه ۰/۸ واحد است، اما همین میزان اختلاف گویای وجود تفاوت در عملکرد مغزی کودکان LD در شرایط مختلف (استراحت و نوشتن) است. بیشتر بودن آنتروپی در حالت نوشتن نسبت به حالت استراحت، به معنی افزایش پیچیدگی مغزی در قبال انجام وظیفه‌ی نوشتن نسبت به حالت استراحت است.

با توجه به جدول ۲ مقدار متوسط آنتروپی در حالات نوشتن و استراحت، در $q = -\text{inf}$ در حدود ۰/۷ واحد، هارتلی و $q = -\text{inf}$ حدود ۱ واحد و شانون ۹ واحد اختلاف وجود دارد که این مقدار در این آنتروپی‌ها قابل ملاحظه است. میزان این تفاوت در $q = ۲$ بسیار ناچیز و قابل نظر است. معنی‌داری این اختلاف‌ها در نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) بررسی شد و سطح معنی‌داری ۰/۰۱۹ با استفاده از آزمون t جفت شده تعیین شد. بیشترین اختلاف (۹ واحد) مربوط به آنتروپی شانون و کمترین اختلاف (۰/۰۰۱) مربوط به

جدول ۱. متوسط نسبت‌های فرکانسی Alpha و Theta/Beta در حالات استراحت و نوشتن

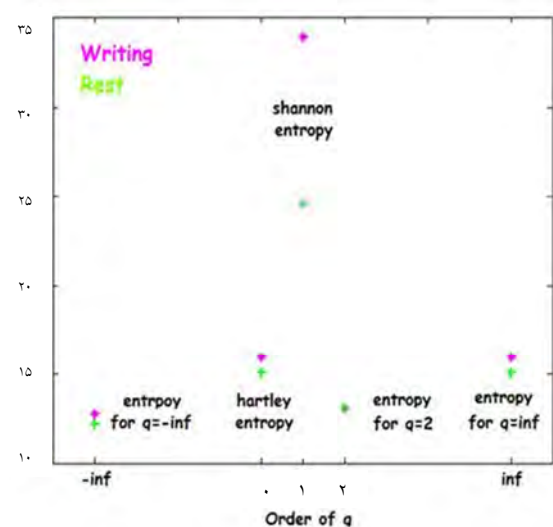
نسبت‌های فرکانسی	حالت نوشتن	حالت استراحت
Theta/Beta	۸/۳۷	۷/۰۶
Theta/Alpha	۱/۷۲۶	۱/۱۹۷

جدول ۲. مقدار متوسط و انحراف استاندارد آنتروپی رنی برای حالات نوشتن و استراحت در کودکان LD (Learning disability)

ویژگی	حالت نوشتن	حالت استراحت
مقدار متوسط	۱۴/۳	۱۳/۵
انحراف استاندارد	$\pm ۱/۵۸$	$\pm ۱/۴۶$

جدول ۳. مقدار متوسط آنتروپی در درجات $q = -\text{inf}$ ، $q = ۰$ ، $q = ۱$ (شانون)، $q = ۲$ و $q = \text{inf}$ برای حالات نوشتن و استراحت در کودکان LD (Learning disability)

مقدار متوسط آنتروپی برای درجات مختلف q	حالت نوشتن	حالت استراحت
$q = -\text{inf}$	۱۲/۷۳۶۸	۱۲/۱۱۸۷
$q = ۰$ هارتلی	۱۵/۹۰۶۹	۱۵/۰۱۱۸
$q = ۱$ شانون	۳۳/۸۷۴۹	۲۴/۵۲۷۶
$q = ۲$	۱۳/۰۶۵۳	۱۳/۰۶۴۱
$q = \text{inf}$	۱۵/۹۰۲۲	۱۵/۰۲۲۴



شکل ۶. ترسیم مقادیر متوسط آنتروپی در حالات مختلف q

نوروفیدبک در درمان ناتوانی LD است. از این رو، انجام نوروفیدبک در محل C3 از مغز به عنوان یکی از راه‌های درمانی مناسب (بی‌خطر و درمان در بازه‌ی زمانی کوتاه‌تر نسبت به سایر روش‌های موجود) پیشنهاد شده است و در دستور کار برای مطالعات تکمیلی بر روی این کودکان قرار دارد.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر محمد علی خلیل‌زاده عضو هیأت علمی گروه مهندسی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، به خاطر در اختیار قرار دادن تجهیزات لازم جهت انجام تحقیقات تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

آنتروپی در $q = 2$ به دست آمده است. نتایج تجربی از تحلیل غیر خطی آنتروپی نشان می‌دهد که مغز کودکان LD در حالت نوشتن پیچیدگی بیشتری نسبت به حالت استراحت دارد. این بدین معنی است که رفتارهای نامنظم بیشتری در این کودکان در حالت نوشتن وجود دارد. بنابراین فعالیت نورون‌ها در کانال C3 کودکان LD به صورت ناهمگام‌تر نسبت به حالت استراحت شکل می‌گیرد و منجر به این نارسایی می‌شود.

در سال‌های اخیر، چندین مطالعه در حوزه‌ی ناتوانی یادگیری با نوروفیدبک انجام شده است (۲۴-۲۱). نتایج اکثر این مطالعات، گواه بر تأثیر

References

1. Meyer-Lindenberg A. The evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99(5): 405-11.
2. Sayyah Sayyari N. Learning disabilities. 2nd ed. Tehran, Iran: Modabber Publication; 2007. [In Persian].
3. Heydari AR, Hafezi F, Tahankar Dezfuli M. Comparison of therapeutic effects of Fernald's multi-sensory and Kparts perceptual-motion in decreasing of writing disabilities of children. *New Funding in Psychology* 2009; 4(12): 65-78. [In Persian].
4. Kirk S, Chalfant J. Academic and developmental learning disabilities. Denver, CO: Love Pub Co; 1984.
5. Saavedra-Gastelum V, Rivera AL, Fernandez-Harmony T, Castano E, Castano VM. Signals from living biomaterials: analysis of human brain signals through wavelets. *Mat Res Innov* 2010; 14(3): 247-51.
6. Ismail KA, Mansor W, Khuan LY, Che Wan Fadzal CWNF. Spectral analysis of EEG signals generated from imagined writing. *Proceedings of the IEEE 8th International Colloquium on Signal Processing and its Applications (CSPA)*; 2012 Mar 23-25; Melaka, Malaysia; p. 510-13.
7. Thatcher RW, North DN, Biver C. Electroencephalographic (EEG) discriminant analyses of children with learning disabilities: correlations to school achievement and neuropsychological performance. *J Neurother* 2004; 8: 119-23.
8. Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Gruber W, Rohm D, Schwaiger J, et al. Alpha and beta band power changes in normal and dyslexic children. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(7): 1186-95.
9. Butlers P. Method of the EEG operant conditioning for the children with learning disabilities. *Neurosci Lett* 2011; 500: 37-8.
10. Geetha G, Geethalakshmi SN. Scrutinizing different techniques for artifact removal from EEG signals. *Int J Eng Sci Tech* 2011; 3(2): 1167-72.
11. Tsui CSL, Pei J, Gan JQ, Huosheng H, Kui Y. EMG-based hands-free wheelchair control with EOG attention shift detection. *Proceedings of IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics*; 2007 De 15-18; Sanya, china; p. 1266-71.
12. Barreto AB, Scargle SD, Adjouadi M. A practical EMG-based human-computer interface for users with motor disabilities. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37(1): 53-63.
13. Mohammad Rezazadeh I, Firoozabadi SM, Hou H, Hashemi Golpayegani MR. Quantative evaluation of the efficiency of facial bio-potential signals based on forehead three-channel electrode placement for facial gesture

- recognition applicable in a human-machine interface. *Iran J Med Phys* 2010; 7(2): 79-65. [In Persian].
14. Fernandez T, Herrera W, Harmony T, Diaz-Comas L, Santiago E, Sanchez L, et al. EEG and behavioral changes following neurofeedback treatment in learning disabled children. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34(3): 145-52.
 15. Fernandez T, Harmony T, Fernandez-Bouzas A, Silva J, Herrera W, Santiago-Rodriguez E, et al. Sources of EEG activity in learning disabled children. *Clin Electroencephalogr* 2002; 33(4): 160-4.
 16. Monastra JV. Unlocking the potential of patients with ADHD: a model for clinical practice. Washington, DC: American Psychological Association; 2008. p. 156.
 17. Gao J, Hu J, Tung W. Entropy measures for biological signal analyses. *Nonlinear Dyn* 2012; 68(3): 431-44.
 18. Vandeput S, Verheyden B, Aubert AE, Van HS. Nonlinear heart rate dynamics: circadian profile and influence of age and gender. *Med Eng Phys* 2012; 34(1): 108-17.
 19. Easwaramoorthy D, Uthayakumar R. Estimating the complexity of biomedical signals by multifractal analysis. *Proceedings of the 2010 IEEE Students' Technology Symposium (TechSym)*; 2010 Apr 3-4; Kharagpur, India; p. 6-11.
 20. Easwaramoorthy D, Uthayakumar R. Improved generalized fractal dimensions in the discrimination between Healthy and Epileptic EEG Signals. *J Comput Sci* 2011; 2(1): 31-8.
 21. Breteler MHM, Arns M, Peters S, Giepman I, Verhoeven L. Improvements in spelling after QEEG-based neurofeedback in dyslexia: A randomized controlled treatment study. *Appl Psychophysiology Biofeedback* 2010; 35(1): 5-11.
 22. Walker JE. Case report: Dyslexia remediated with QEEG-guided neurofeedback. *NeuroConnections* 2010; 3: 28.
 23. Thornton KE, Carmody DP. Electroencephalogram biofeedback for reading disability and traumatic brain injury. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2005; 14(1): 137-62.
 24. Walker JE, Norman CA. The neurophysiology of dyslexia: A selective review with implications for neurofeedback remediation and results of treatment in twelve consecutive cases. *J Neurotherapy* 2006; 10(1): 45-55.

Nonlinear Analysis of Electroencephalogram in Writing-Disabled Children for a Better Understanding of Brain Functions

Mahboubeh Parastar-Feizabadi MSc¹, Mohammadreza Yazdchi PhD², Majid Ghoshuni PhD³,
Peyman Hashemian MD⁴

Original Article

Abstract

Background: Electroencephalogram (EEG) shows the electrical activity of the brain and is one of the most important diagnostic tools for neurological diseases and disabilities. Dysgraphia is one of the most common learning disabilities occurs regardless of the ability to read and is not due to intellectual impairments. Nonlinear methods are used in recent studies to access the electroencephalogram in children with dysgraphia.

Methods: In this study, nonlinear analysis of electroencephalogram in writing-disabled children for a better understanding of brain functions was done. The Renyi entropy estimation and Welch power spectrum estimation methods were used.

Findings: Writing-disabled children's brains were more complex at the time of writing than the rest condition as a result of more erratic behavior and thus, more asynchronous activation of neurons in the central brain zone. There was a higher proportion of Theta/Beta and Theta/Alpha in writing mood showed more brain insufficiency in writing compared to the rest condition.

Conclusion: Neurofeedback, as a new approach in the treatment of learning disabilities, is proposed to modify the electrical activity of the brain in writing-disabled children.

Keywords: Electroencephalography, Entropy, Power spectral density, Learning disability, Writing and rest condition

Citation: Parastar-Feizabadi M, Yazdchi M, Ghoshuni M, Hashemian P. **Nonlinear Analysis of Electroencephalogram in Writing-Disabled Children for a Better Understanding of Brain Functions.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 558-68

1- Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, Islamic Azad University, Mashhad Branch, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor, Department of Psychiatry, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Mahboubeh Parastar-Feizabadi MSc, Email: m_parastar@eng.ui.ac.ir

بررسی عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع بروسلوز در استان لرستان

دکتر مژگان انتظاری^۱، صبا سپهوند^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بروسلوز یک بیماری عفونی مزمن مشترک بین انسان و دام (زئونوز) و یکی از معضلات بهداشتی در بسیاری از نقاط جهان است که در سال‌های اخیر در برخی از مناطق جهان به صورت اپیدمی درآمده است. این بیماری به عنوان یک مشکل اساسی در بهداشت همگانی در مناطقی است که دام منبع درآمد و اشتغال می‌باشد. بنابراین شناسایی عوامل مؤثر بر شیوع این بیماری مانند عوامل محیطی و اقلیمی، در مدیریت این بیماری نقش مهمی دارد.

روش‌ها: در این پژوهش ارتباط بین متغیرهای اقلیمی دما و بارش و عامل جغرافیایی ارتفاع از سطح دریا با میزان شیوع بروسلوز در شهرستان‌های استان لرستان مورد بررسی قرار گرفته است. به منظور شناسایی متغیرهای اقلیمی مؤثر بر شیوع بروسلوز، از نرم‌افزار Arc GIS برای پهنه‌بندی مناطق بر اساس متغیرهای مورد نظر استفاده شد.

یافته‌ها: در شهرستان الیگودرز، که در نقشه‌ی پراکندگی مکانی بیماری، جزء مناطق پرخطر است، میانگین دمای ۳ ماهه‌ی سرد سال کمتر از $3/3^{\circ}\text{C}$ و ارتفاع بالاتر از ۱۹۰۰ متر بود. ارتباط شیوع بیماری با افزایش ارتفاع از سطح دریا و سردی دما تأیید شد؛ اما بین میانگین بارش سالانه و فراوانی شیوع بروسلوز در شهرستان‌های مختلف استان، ارتباط معنی‌داری به دست نیامد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این پژوهش بیانگر ارتباط افزایش ارتفاع از سطح دریا و کاهش دما با افزایش شیوع بروسلوز در شهرستان‌های مختلف استان لرستان می‌باشد.

واژگان کلیدی: بروسلوز، دما، ارتفاع از سطح دریا، بارش، استان لرستان

ارجاع: انتظاری مژگان، سپهوند صبا. بررسی عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع بروسلوز در استان لرستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۳): ۵۷۹-۵۶۹

جنبه‌های خاص این تندرستی نسبت به اقلیم و آب و هوا حساس هستند. در این بین، رشته‌ی جغرافیای پزشکی رشته‌ای نوپا در ایران است که شکل پراکندگی امراض مختلف را که با شرایط و امکانات زیست محیطی گره می‌خورد، مورد بررسی قرار می‌دهد. به دیگر سخن، امراض معینی در نواحی

مقدمه

اثرات اقلیمی محیط در زمینه‌ی پزشکی به ویژه در قرن اخیر از اهمیت زیادی برخوردار گشته است. سازمان بهداشت جهانی، بهداشت را به عنوان حالتی از تندرستی کامل جسمی، ذهنی، اجتماعی و نه تنها عدم بیماری و ضعف تعریف کرده است. بی‌شک

۱- استادیار، گروه جغرافیای طبیعی، دانشکده‌ی علوم جغرافیا و برنامه‌ریزی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه جغرافیای پزشکی، دانشکده‌ی علوم جغرافیا و برنامه‌ریزی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

بیشترین تعداد مبتلایان در گروه سنی ۱۹-۱۰ سال است و ۷۹ درصد از موارد در مناطق روستایی و ۲۱ درصد از آن‌ها در مناطق شهری اتفاق می‌افتد و در منابع مختلف ذکر شده است که مردان به نسبت بیشتری از زنان به این بیماری مبتلا می‌شوند (۵).

این بیماری به عنوان یک مشکل اساسی بهداشت دام و بهداشت همگانی در مناطقی که دام منبع درآمد و اشتغال می‌باشد، مطرح است. عوارض اقتصادی ناشی از معدوم نمودن حیوانات اهلی مبتلا به این بیماری بسیار بالا است و هزینه‌ی درمانی بسیاری را نیز متوجه سازمان‌های درمانی کشور نموده است (۶). در مورد بیماری تب مالت و رابطه‌ی آن با عوامل و عناصر اقلیمی تاکنون مطالعه‌ای صورت نگرفته است، اما در خصوص اپیدمیولوژی این بیماری در مناطق مختلف مطالعات بسیاری انجام شده است. در ادامه به برخی از این مطالعات اشاره می‌شود. حدادی و همکاران در مطالعه‌ای به این نتیجه رسیدند که در تهران میانگین سنی مبتلایان بروسلوز ۳۵/۵ سال و بیشترین موارد ابتلا در فصل تابستان و سپس بهار بوده است. همچنین شایع‌ترین راه انتقال (۷۴/۳۸ درصد) مصرف مواد لبنی آلوده گزارش شده است و در خانواده‌ی ۱۹/۵۱ درصد بیماران، سابقه‌ی تب مالت مثبت بوده است (۷). مومن هروی و افضلی در مطالعه‌ی دیگری در شهرستان کاشان به این نتیجه رسیدند که ۵۸/۹ درصد مبتلایان به بروسلوز، مرد و بقیه زن بودند. بیشتر بیماران در گروه سنی ۲۰-۳۹ سال (۳۱/۶ درصد) قرار داشتند و بیشترین موارد بستری در فصل تابستان بوده است (۸).

مرادی و همکاران در مطالعه‌ای در استان کردستان به این نتیجه رسیدند که مردان در روستا و زنان

خاص جغرافیایی انتشار می‌یابد و از خصیصه‌های نواحی جغرافیایی تأثیر می‌پذیرد که عوامل محیطی و طبیعی به اشکال گوناگون در پیدایش، تشدید و گسترش این امراض مؤثر هستند.

عواملی که در جغرافیایی پزشکی مرتبط با امراض مطالعه می‌شود، عبارت از عرض جغرافیایی، ریزش‌های جوی، میزان رطوبت، درجه‌ی حرارت، فشار، روزهای آفتابی و ابری، سرعت و جهت باد، ناهمواری‌ها، خاک‌ها، آب‌ها و قوه‌ی مغناطیس زمین می‌باشد. بیماری بروسلوز، یک بیماری عفونی مزمن مشترک بین انسان و دام (زئونوز) و یکی از معضلات بهداشتی در بسیاری از نقاط جهان به ویژه در کشورهای حوزه‌ی مدیترانه و خاور میانه از جمله ایران می‌باشد. این بیماری به طور تقریبی در اغلب کشورهای جهان وجود دارد و تنها ۱۷ کشور در جهان به طور رسمی عاری از تب مالت اعلام شده‌اند (۱). این بیماری توسط میکروب‌های جنس بروسلا به ویژه گونه‌های بروسلا ملیتسن، بروسلا آبورتوس و بروسلایس ایجاد می‌شود و موارد بدون علامت بروسلوز حدود ۱۲ برابر موارد با علائم کلینیکی تخمین زده می‌شوند. بروز این بیماری دارای حالت فصلی است و در فصل بهار و تابستان که زمان حاملگی و زایش دام‌ها است، افزایش می‌یابد (۲).

در ایران سالانه حدود پنجاه هزار مورد بروسلا گزارش می‌شود که بالاترین شیوع آن در استان‌های خراسان، همدان، آذربایجان غربی، کردستان، لرستان، فارس و آذربایجان شرقی می‌باشد (۳). این بیماری در انسان می‌تواند در کبد، طحال، استخوان و در برخی اندام‌های دیگر عفونت چرکی موضعی ایجاد کند (۴). بروز آن بین ۱۳۰-۹۸ در صد هزار است.

خانه‌دار در شهرها به عنوان یکی از شایع‌ترین گروه‌های درگیر مطرح هستند و قروه و بیجار دو شهر در معرض خطر از نظر تب مالت شناخته شده‌اند (۹).

حسینی و همکاران در مطالعه‌ای در شهرستان ازنا به این نتیجه رسیدند که تعداد مبتلایان به بروسلوز در بین مردان بیشتر از زنان و اکثر موارد بیماری در بهار و تابستان بوده است و شایع‌ترین راه انتقال، تماس با دام آلوده ذکر شده است (۱۰).

سلیمانی و همکاران در مطالعه‌ای در آذربایجان شرقی به این نتیجه رسیدند که بروسلوز به عنوان یکی از مشکلات سلامتی در استان آذربایجان شرقی مطرح است و کنترل آن نیازمند تلاش عوامل درگیر به خصوص وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و وزارت جهاد کشاورزی می‌باشد (۱۱).

Abela در مطالعه‌ای در جزیره‌ی مالت با استفاده از اطلاعات جمع‌آوری شده از اداره‌ی دامپزشکی به ارزیابی برنامه‌ی ریشه‌کنی تب مالت در سال ۱۹۸۷ در این جزیره پرداختند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد با عملیاتی شدن این برنامه، شیوع تب مالت در گروه‌های دامی از ۲۳ درصد در سال ۱۹۸۷ به ۱/۵ درصد در سال ۱۹۹۳ کاهش یافته است (۱۲).

تعیین میزان شیوع بیماری تب مالت در کشور به دلیل عدم گزارش کامل موارد بیماری، مشکل است؛ اما با وجود سیستم مراقبت، گزارش‌های جاری می‌تواند مبین روند میزان بروز واقعی بیماری باشد. با بررسی تعداد و میزان بروز بیماری در کشور، بیماری از سال ۱۳۵۹ لغایت ۱۳۶۸ رو به افزایش بوده است و از سال ۱۳۶۸ تا ۱۳۸۹ با شروع برنامه‌های اول و دوم توسعه از ۱۷۰ مورد در صد هزار نفر به حدود

۹/۱۵ در صد هزار نفر رسیده است و به دنبال ارتقای سیستم مراقبت و گزارش‌دهی بیماری روند به نسبت رو به افزایش بیماری از سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ وجود داشته است و از سال ۱۳۸۵ به دنبال موفقیت در افزایش پوشش واکسیناسیون دام‌ها، روند بیماری رو به کاهش بوده است (۱۳).

با توجه به بالا بودن تعداد مبتلایان به بروسلوز، نسبت بالای جمعیت روستایی و عشایری و آندمیک بودن این بیماری در استان لرستان که یکی از قطب‌های پرورش دام محسوب می‌شود، تاکنون مطالعات انجام شده فقط جنبه‌های اپیدمیولوژیک بروسلوز را مورد بررسی قرار داده است و بر عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع آن تأکید نشده است. هدف از این پژوهش، بررسی پراکنندگی مکانی این بیماری با توجه به تعیین شاخص بیماری در انسان، تعیین شهرستان‌های پرخطر از نظر شیوع این بیماری، بررسی تأثیر عناصر اقلیمی دما و بارش و عامل جغرافیایی ارتفاع از سطح دریا در گسترش و شیوع این بیماری در شهرستان‌های استان می‌باشد.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که از دو نوع داده به منظور بررسی رابطه‌ی بین عوامل و عناصر اقلیمی و میزان شیوع بروسلوز در شهرستان‌های استان لرستان استفاده نمود. اولین نوع داده‌ها، پارامترهای اقلیمی همچون دما، بارش، ارتفاع از سطح دریا در طول دوره‌ی آماری (سال‌های ۹۰-۱۳۸۶)، به صورت میانگین ماهانه و سالانه از اداره‌ی کل هواشناسی استان لرستان و بانک اطلاعات این اداره‌ی کل تهیه و استخراج شده است

(جدول ۱). دومین نوع داده‌ی مورد استفاده، آمار تعداد مبتلایان به بروسلوز و درصد ابتلای بیماری در استان به تفکیک شهرستان که تشخیص بیماری در این افراد به تأیید دانشگاه علوم پزشکی استان رسیده است و این آمار به صورت مجموع سالانه برای دوره‌ی آماری سال‌های ۹۰-۱۳۸۶ تهیه شده است (جدول ۲). در این پژوهش، از سیستم اطلاعات جغرافیایی و نرم‌افزار GIS استفاده شده است. یکی از زمینه‌های کاربردی نرم‌افزار GIS که امروزه در سطح جهان به صورت وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرد، اطلاع‌رسانی و کمک به تصمیم‌گیری جهت مدیریت بهداشت و درمان و پیشگیری از وقوع، شیوع و کنترل بیماری‌های مختلف است. در سیستم‌های بهداشتی داده‌های بسیاری به طور مستمر جمع‌آوری و بایگانی می‌شوند، بدون این که به اطلاعات قابل استفاده تبدیل شوند. علاوه بر این، با توجه به وسعت زیاد منطقه‌ی تحت پوشش و تنوع اقلیمی زیاد، مدیران عرصه‌ی سلامت در ایران با حجم زیادی از داده‌ها مواجه هستند که تفسیر و مدیریت آن‌ها با روش‌های

سستی بسیار مشکل است. با توجه به اهمیت GIS در پیشگیری از همه‌گیری و شیوع بیماری‌ها و بررسی تأثیر عوامل و عناصر جغرافیایی مؤثر بر این بیماری در مطالعه‌ی حاضر شاخص بیماری تب مالت برای هر شهرستان به صورت جداگانه بر اساس میانگین کل تعداد موارد بیماری در طول دوره‌ی آماری ۹۰-۱۳۸۶ به دست آمد که بر اساس شاخص‌های به دست آمده، نقشه‌ی پهنه‌بندی بیماری با استفاده از نرم‌افزار Arc GIS به منظور معرفی کانون‌های اصلی شیوع بیماری تهیه شد و شهرستان‌های استان بر اساس شاخص به دست آمده به سه گروه مناطق کم خطر، با خطر متوسط و پرخطر از نظر شیوع بیماری تقسیم‌بندی شدند. نقشه‌ی پهنه‌بندی میزان ارتفاع و میانگین درجه‌ی حرارت ۳ ماهه‌ی سرد سال نیز با استفاده از اطلاعات میانگین ارتفاع از سطح دریا و میانگین درجه‌ی حرارت ۳ ماهه‌ی سرد سال در سطح شهرستان‌های استان در طول دوره‌ی آماری ۹۰-۱۳۸۶ با استفاده از نرم‌افزار Arc GIS تهیه شد و مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۱. متغیرهای هواشناسی و ارتفاع منطقه‌ی مورد استفاده از ایستگاه‌های سینوپتیک استان لرستان (۹۰-۱۳۸۶) (۱۳)

نام شهرستان	میانگین دمای ۳ ماهه‌ی سرد سال	میانگین دمای ۳ ماهه‌ی گرم سال	بارش متوسط	ارتفاع از سطح دریا (m)
بروجرد	۲/۹۶ ± ۴/۸۷	۰/۶۳ ± ۲۵/۲۹	۳۵۳/۰۲	۱۴۹۹
الشتر	۱/۷۳ ± ۳/۳۵	۰/۵۰ ± ۲۲/۸۹	۴۳۳/۳۰	۱۵۶۷
پلدختر	۱/۳۰ ± ۱۱/۷۲	۰/۶۰ ± ۳۵/۰۲	۳۱۹/۰۸	۷۱۳
خرم‌آباد	۱/۵۵ ± ۵/۸۷	۰/۷۴ ± ۲۷/۸۶	۳۹۱/۹۶	۱۱۴۸
درود	۲/۵۷ ± ۵/۷۵	۰/۳۱ ± ۲۷/۶۶	۵۲۲/۰۰	۱۵۲۲
الیگودرز	۲/۶۶ ± ۲/۵۴	۰/۳۰ ± ۲۴/۳۷	۳۳۰/۵۰	۲۰۲۲
ازنا	۱/۹۸ ± ۲/۱۱	۱/۵۵ ± ۲۳/۲۳	۳۶۳/۵۰	۱۸۷۲
نورآباد	۲/۹۷ ± ۱/۷۰	۰/۵۶ ± ۲۳/۰۶	۴۰۰/۱۱	۱۸۵۹
کوه‌دشت	۱/۴۶ ± ۶/۱۹	۰/۵۶ ± ۲۶/۱۸	۳۰۷/۴۴	۱۱۹۸

جدول ۲. میانگین تعداد مبتلایان به بروسلوز در شهرستان‌های استان لرستان (۹۰-۱۳۸۶) (۱۴)

نام شهرستان	مبتلایان فراوانی (درصد)
درود	۲۶ (۴/۸۴)
بروجرد	۲۶ (۴/۸۴)
خرم‌آباد	۲۷ (۵/۰۲)
کوهدشت	۲۸ (۵/۲۱)
دلفان	۳۴ (۶/۳۳)
ازنا	۴۲ (۷/۸۲)
الشتر	۴۸ (۸/۹۳)
پلدختر	۶۶ (۱۲/۲۹)
الیگودرز	۲۴۰ (۴۴/۶۹)

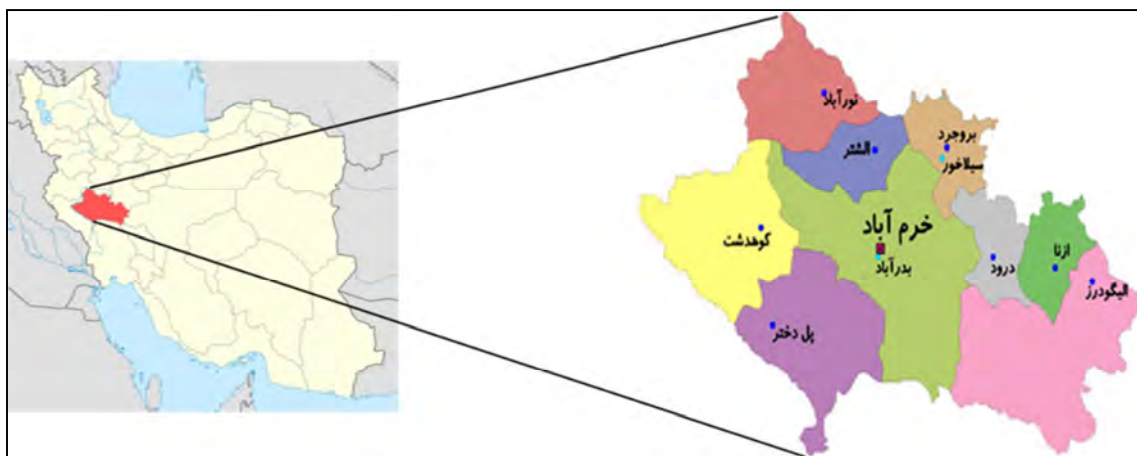
بلندترین قله‌ی آن اشترانکوه با ارتفاع ۴۰۸۰ متر از سطح دریا در میان رشته کوه زاگرس قرار دارد. استان لرستان از شمال به استان همدان، از شمال شرقی به استان مرکزی، از شرق به استان اصفهان، از جنوب به استان خوزستان، از غرب به استان ایلام و از شمال غربی به استان کرمانشاه محدود است (شکل ۱) (۱۵).

اقلیم منطقه

لرستان به لحاظ اقلیم و هواشناسی یک استان چهار فصل است و دارای آب و هوای متنوعی است. این تنوع از شمال به جنوب و از شرق به غرب به طور کامل محسوس است. زمستان هنگامی که در شمال لرستان برف و کولاک ادامه دارد، قسمت‌های جنوبی آن دارای هوایی مطبوع و بارانی است. اختلاف ثبت شده در شهرهای استان لرستان بین حداکثر و حداقل مطلق دمای بیش از ۸۰ درجه‌ی سانتی‌گراد است. حداکثر دمای ثبت شده ۴/۴۷ و حداقل دمای مطلق ثبت شده ۳۵- است. این استان با بارش میانگین سالانه ۶۰۰-۵۵۰ میلی‌متر بعد از استان‌های گیلان و مازندران، سومین استان از نظر بارندگی در کشور است (۱۳).

موقعیت منطقه‌ی مطالعاتی

استان لرستان با مساحتی حدود ۲۸۱۵۷ کیلومتر مربع در ناحیه‌ی جنوب غربی ایران بین ۴۶ درجه و ۵۰ دقیقه تا ۵۰ درجه و ۱ دقیقه طول شرقی و ۳۲ درجه و ۴۰ دقیقه تا ۳۴ درجه و ۲۳ دقیقه عرض شمالی از نصف‌النهار گرینویچ واقع شده است. میانگین ارتفاع آن بیش از ۲۲۰۰ متر از سطح دریا است، پست‌ترین نقطه‌ی استان با ارتفاع ۲۳۹ متر در دشت‌های استان و



شکل ۱. موقعیت جغرافیایی استان لرستان

یافته‌ها

بررسی پراکندگی جغرافیایی این بیماری نشان می‌دهد که شیوع آن از تراکم یکسانی در کشور برخوردار نمی‌باشد و بر این اساس، استان‌های کشور به صورت زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

- استان‌های با آلودگی بسیار بالا (میزان بروز ۳۱-۴۱ نفر در صد هزار نفر) آذربایجان شرقی، همدان، لرستان، مرکزی، خراسان جنوبی، آذربایجان غربی و کرمانشاه

- استان‌های با آلودگی بالا (میزان بروز ۲۱-۳۰ نفر در صد هزار نفر) خراسان رضوی، کردستان و زنجان

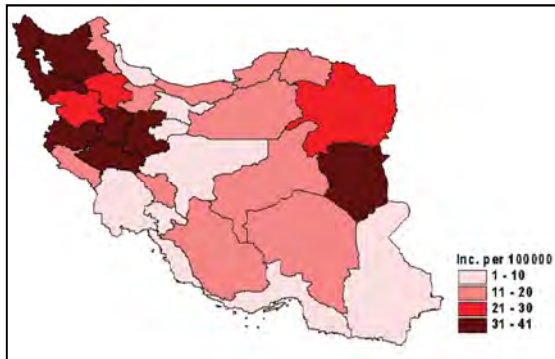
- استان‌های با آلودگی متوسط (میزان بروز ۱۱-۲۰ نفر در صد هزار نفر) گلستان، ایلام، قزوین، چهارمحال و بختیاری، سمنان، اردبیل، کرمان، مازندران، خراسان شمالی، فارس و یزد

- استان‌های با آلودگی پایین (میزان بروز ۱۰-۰ نفر در صد هزار نفر) خوزستان، کهگیلویه و بویراحمد، اصفهان، سیستان و بلوچستان، قم، گیلان، هرمزگان، تهران، البرز و بوشهر (شکل ۲) (۱۶).

با توجه به نقشه‌ی زیر، استان لرستان جزء کانون‌های پرخطر این بیماری محسوب می‌شود و بنابراین، بررسی آن ضروری به نظر می‌رسد.

به منظور بررسی وضعیت شیوع تب مالت در این استان، دو متغیر اقلیمی دما و بارش و عامل جغرافیایی ارتفاع مناطق از سطح دریا با توجه به داده‌های موجود در جدول ۱ با آمار تعداد مبتلایان به تب مالت در شهرستان‌های استان لرستان (جدول ۲) مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تجزیه و تحلیل این داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Arc GIS بین افزایش ارتفاع منطقه و میانگین دمای ۳ ماهه‌ی سرد سال با

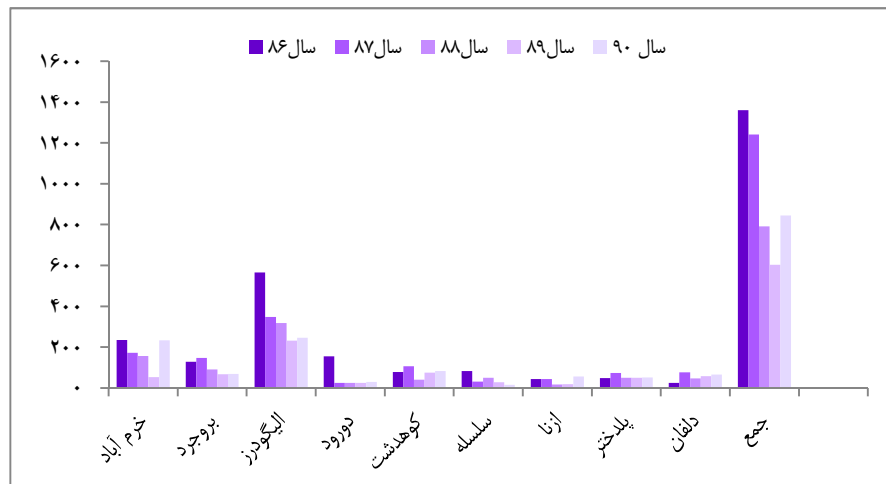
فراوانی بیماری در شهرستان‌های استان، رابطه‌ای معنی‌دار به دست آمد، اما بین میانگین بارش سالانه و فراوانی بیماری، رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد.



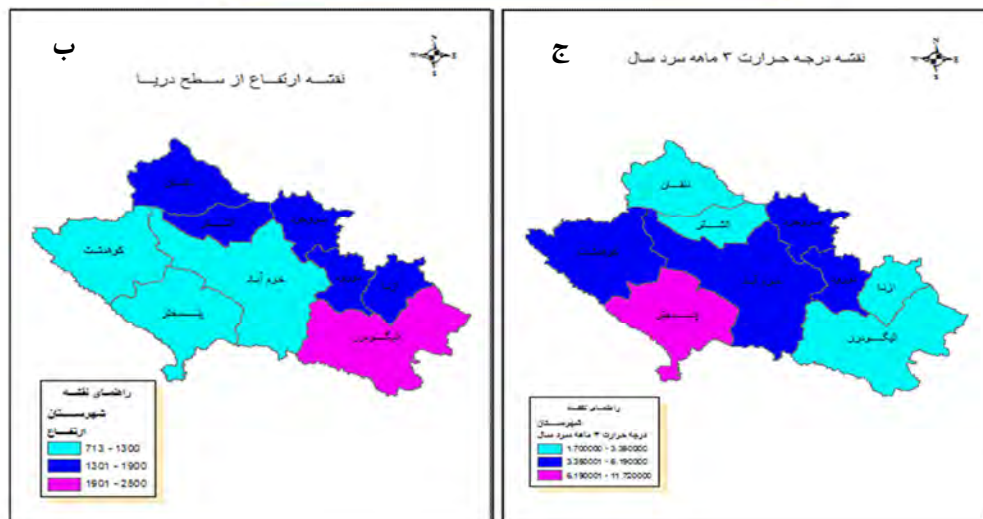
شکل ۲. پراکندگی جغرافیایی تب مالت در استان‌های کشور در سال ۱۳۸۹ (۱۶)

در این دوره‌ی آماری ۵ ساله با توجه به شکل ۳، میزان بروز بروسلوز از سال ۸۹-۱۳۸۶ روند رو به کاهشی را در استان نشان می‌دهد؛ اما در سال ۱۳۹۰، افزایش آمار مبتلایان به این بیماری در استان مشاهده می‌شود. همچنین پس از بررسی‌های انجام شده بین ارتفاع از سطح دریا در شهرستان‌های منطقه و میانگین حداقل دمای ۳ ماهه‌ی سرد سال رابطه‌ی معنی‌داری به دست آمد (شکل ۴).

شهرستان الیگودرز که دارای بیشترین آمار مبتلایان به بروسلوز بود، در ارتفاع بالاتر از ۱۹۰۰ متری از سطح دریا قرار دارد. بنابراین، می‌توان ادعا کرد در مناطقی که حداقل درجه‌ی حرارت ۳ ماهه‌ی سرد سال در آن‌ها پایین‌تر از ۳/۳ درجه بوده است و در ارتفاع بالاتر از ۱۹۰۰ متری هستند، بیماری از شیوع بیشتری برخوردار است که در بین شهرستان‌های استان فقط شهرستان الیگودرز این شرایط جغرافیایی را داشته است.



شکل ۳. تعداد مبتلایان به بروسلوز در دوره‌ی آماری (۱۳۸۶-۹۰) (۱۴)



شکل ۴. پهنه‌بندی توزیع بیماری تب مالت، درجه حرارت ۳ ماهه سرد و ارتفاع از سطح دریا

و همکاران (۷) و نیز مومن هروری و افضلی (۸)، بیشترین موارد بیماری در فصل بهار و تابستان اعلام شده است که با فصل زایمان دام‌ها و رویش مراتع همزمان است و در مناطقی همانند شهرستان الیگودرز که در این فصول دارای مراتع مناسبی برای دام‌ها می‌باشد این بیماری در فصل‌های بهار و تابستان بیشتر بروز می‌کند.

نتیجه‌گیری

طبق بررسی‌های انجام شده در این پژوهش، با پهنه‌بندی که بعد از تعیین شاخص انسانی بروسلوز در شهرستان‌های استان انجام شد (جدول ۲)، در شکل ۴- الف نشان داده شده است که شهرستان‌های استان به ۳ گروه پرخطر، دارای خطر متوسط و کم خطر تقسیم شدند. پهنه‌بندی نیز با توجه به جدول ۱ انجام شد که در شکل ۴- ج نمایش داده شده است که طبق این پهنه‌بندی مشخص شد که شیوع بیماری بیشتر در مناطقی است که در ارتفاع بالاتر از ۱۹۰۰ متر قرار دارد. در پهنه‌بندی که در شکل ۴- ب با توجه به داده‌های جدول ۲ تهیه شده است، می‌بینیم مناطقی که درجه‌ی حرارت آن‌ها کمتر از ۳/۳ می‌باشد، همان مناطقی هستند که در شکل ۴- الف جزء مناطق پرخطر هستند. تنها شهرستانی که در این ۳ پهنه‌بندی مشترک می‌باشد، شهرستان الیگودرز است که با توجه به نتایج به دست آمده بین ارتفاع شهرستان، میانگین دمای سه ماهه‌ی سرد سال و شیوع بروسلوز در این شهرستان، ارتباط معنی‌داری وجود دارد، اما بین بارش سالانه‌ی مناطق و شیوع بیماری در شهرستان‌های استان ارتباط معنی‌داری به دست نیامد.

طبق آمار تعداد مبتلایان در شکل ۳ و اطلاعات هواشناسی موجود در جدول ۳، تعداد مبتلایان از سال ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۹ روند رو به کاهشی داشته است، اما در سال ۱۳۹۰ افزایش آمار مبتلایان مشاهده می‌شود. با تجزیه و تحلیلی که صورت گرفت، مشخص شد که در سال ۱۳۹۰ میانگین دما در شهرستان‌های استان کاهش داشته است که می‌تواند شرایط آب و هوایی مناسبی را برای شیوع بیماری فراهم کند؛ زیرا بروسلوز در شرایط آب و هوایی معتدل و مرطوب بهتر تکثیر می‌یابد.

بحث

طبق بررسی‌های انجام شده در این پژوهش کشور ایران از نظر شیوع بروسلوز به ۳ گروه استان‌های با آلودگی بسیار بالا، متوسط و پایین تقسیم‌بندی شده است که استان لرستان در گروه استان‌های با آلودگی بسیار بالا قرار می‌گیرد (۱۶). با توجه به این که نسبت میزان شیوع این بیماری در کشور متفاوت می‌باشد، تاکنون مطالعه‌ای در زمینه‌ی تأثیر عوامل جغرافیایی مؤثر بر شیوع بروسلوز در کشور انجام نشده است. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که شرایط آب و هوایی و محیط جغرافیایی می‌تواند یکی از عوامل مؤثر بر شیوع این بیماری در مناطق مستعد باشد. شهرستان الیگودرز در استان لرستان به دلیل شرایط خاص آب و هوایی و محیطی (میانگین دمای ۳ ماهه‌ی سرد سال بین ۳/۳- تا ۱/۷ درجه سانتی‌گراد و ارتفاع بالاتر از ۱۹۰۰ متر از سطح دریا) و داشتن مراتع مناسب، دامداری به عنوان شغل اصلی مردم در این شهرستان محسوب می‌شود که این مسئله موجب شده این شهرستان یکی از کانون‌های پرخطر بروسلوز در استان لرستان باشد. در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده توسط حدادی

جدول ۳. میانگین دمای سالانه در شهرستان‌های استان لرستان (۱۳)

ایستگاه هواشناسی	۱۳۹۰	۱۳۸۹	۱۳۸۸	۱۳۸۷	۱۳۸۶
نورآباد	۱۱/۳۰ ± ۹/۴۰	۱۲/۰۵ ± ۹/۰۰	۱۲/۱۰ ± ۷/۸۳	۱۲/۴۰ ± ۹/۳۰	۱۲/۵۰ ± ۹/۸۴
الشر	۱۲/۰۰ ± ۸/۶۰	۱۳/۰۲ ± ۸/۲۰	۱۲/۸۰ ± ۷/۲۰	۱۳/۰۱ ± ۸/۲۰	۱۲/۵۰ ± ۹/۱۰
ریمله	۱۴/۴ ± ۹/۸۸	۱۵/۰۸ ± ۹/۳۵	۱۷/۰۰ ± ۸/۲۵	۱۵/۰۷ ± ۹/۲۰	۱۵/۱۰ ± ۹/۹۵
ازنا	۱۱/۶۰ ± ۸/۲۵	۱۲/۰۸ ± ۹/۵۷	۱۲/۹ ± ۸/۱۰	۱۳/۰۲ ± ۹/۰۰	۱۱/۹۰ ± ۱۰/۶۹
الیگودرز	۱۲/۸۰ ± ۹/۶۵	۱۳/۰۵ ± ۹/۲۷	۱۳/۰۳ ± ۸/۲۹	۱۳/۰۵ ± ۸/۸۸	۱۲/۲۰ ± ۱۰/۲۳
پلدختر	۲۲/۳۰ ± ۱۰/۵۳	۲۳/۰۷ ± ۱۰/۱۷	۲۲/۰۹ ± ۹/۲۵	۲۳/۰۱ ± ۱۰/۰۷	۲۲/۷۰ ± ۱۰/۴۳
بروجرد	-	۱۴/۰۷ ± ۸/۶۰	۱۴/۰۸ ± ۷/۶۱	۱۴/۰۷ ± ۸/۶۰	۱۳/۹۰ ± ۱۰/۲۵
درود	۱۵/۷۰ ± ۱۰/۷۵	۱۶/۰۹ ± ۸/۶۰	۱۶/۰۰ ± ۷/۶۱	-	۱۵/۶۰ ± ۱۰/۵۵
کوه‌دشت	۱۵/۳۰ ± ۹/۴۰	۱۶/۰۶ ± ۸/۷۳	۱۶/۰۱ ± ۸/۵۲	۱۶/۶۰ ± ۸/۷۷	۱۵/۵۰ ± ۹/۰۵
خرم‌آباد	۱۶/۳ ± ۹/۶۰	۱۷/۰۶ ± ۹/۲۳	۱۷/۰۰ ± ۸/۲۵	۱۷/۰۶ ± ۹/۲۰	۱۷/۰۰ ± ۹/۴۸

استان لرستان که در جمع آوری اطلاعات همکاری نمودند اعلام می‌دارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از کارکنان سازمان هواشناسی و دانشگاه علوم پزشکی

References

- Zoghi A. Theoretical overview on human brucellosis. Proceedings of the 2nd National Iranian Congress on Brucellosis; 2007 May 19-21; Tehran, Iran; p. 47-74.
- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, editors. Mandel, Douglas and Bennett principles and practice of infectious disease. 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005. p. 2669-74.
- Ministry of Health and Medical Education, Communicable Diseases Unit. Annual report of communicable disease control (CDC). Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2004.
- Tabatabaei SM, Zahraei M, Ahmadnai H, Ghotbi M, Rahimi F. Principles of disease prevention and Surveillance. 2nd ed. Tehran, Iran: Disease Management Center Publication; 2007. p. 173.
- Zeynali M, Shirzadi M. Effective factors in the control and prevention of brucellosis in the past two decades. Proceedings of the 2nd National Iranian Congress on Brucellosis; 2007 May 19-21; Tehran, Iran; p. 106-8.
- Kamal SH, Sadat Hashemi SM, Nasaji M, Moshiri E, Shahriyari R, Azizi A. Frequency of reported cases of Brucellosis to province health center from public and private sectors in Semnan 2006-2007?. Koomesh 2009; 10(2): 125-29. [In Persian].
- Haddadi A, Rasoulinejad M, Afhami SH, Mohraz M. Epidemiological, clinical, para clinical aspects of Brucellosis in Imam Khomeini and Sina Hospital of Tehran (1998-2005). Behbood J 2006; 10 (3): 242-51. [In Persian].
- Momen Heravi M, Afzali H. Clinical manifestations of brucellosis in hospitalized patients in Beheshti Hospital of Kashan 1996-2003. Feyz 2007; 11(1); 67-72. [In Persian].
- Moradi Gh, Kanani SH, Majidpour MS, Ghaderi A. Epidemiological status survey of 3880 case of brucellosis in Kurdistan. Iran J Infect Dis Trop Med 2006; 11(33): 27-33.
- Hosseini SS, Kasiri H, Lotfi M, Amani H. An epidemiological survey of brucellosis in Azna City in 2008-2009. Proceedings of the 4th National Iranian Congress of Brucellosis; 2011 Dec 13-15; Tehran, Iran.
- Soleimani A, Alizadeh S, Seif Farshad M, Kusha A, Mohamdzadeh M, Haghiri L, et al. Descriptive epidemiology of human brucellosis in east Azerbaijan, 2001-2009. Med J Tabriz Univ Med Sci 2012; 34(1): 63-9. [In Persian].
- Abela B. Epidemiology and control of brucellosis in ruminants from 1986 to 1996 in Malta. Rev Sci Tech 1999; 18(3): 648-59.
- Iran Meteorological Organization, Lorestan Meteorological Office. Long term Statistics [Online]. [cited] 2010; Available from: URL: <http://www.lorestanmet.ir/LongTermStatistics.a>

- spx. [In Persian].
14. Data center of Lorestan University of Medical Sciences. Statistical yearbook of medical sciences (2008-2012). Khorramabad, Iran: Lorestan University of Medical Sciences; 2012. [In Persian].
 15. Statistical Centre of Iran. Calendar of Lorestan Province [Online]. [cited 2010]; Available from: URL:<http://www.amar.org.ir/Default.aspx?tabid=1693>. [In Persian].
 16. Zeinali M, Shirzad M, Haj Rasoliha H, Sharifian J. A guide to combat brucellosis (Malta fever). Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education; 2010. [In Persian].

Investigating Geographical Factors Affecting the Prevalence of Brucellosis in the Lorestan Province, Iran

Mozhgan Entezari PhD¹, Saba Sepahvand MSc²

Original Article

Abstract

Background: Brucellosis is a common chronic infectious disease among humans and animals (zoonoses) and one of the major health problems in many parts of the world, which in recent years has become epidemic in some parts of the world. The disease is a major public health problem in areas where the animal is the source of income and employment. So, identifying the factors influence the prevalence of the disease plays an important role in managing it.

Methods: In this research, the relation of climate (temperature and precipitation) and geographical (height from sea level) factors with the prevalence of Brucellosis in Lorestan province, Iran, was studied. To identify climatic variables affecting the incidence of brucellosis, Arc GIS software for zoning districts-based variables were used.

Findings: In Aligoodarz city, as a high-risk area on the spatial distribution map, the 3-month mean temperature was less than 3.3°C and the height from sea level was more than 1900 meters. The correlation of the disease prevalence and the cold weather and the height from sea level was proved; but the average annual rainfall was not significantly correlated with the prevalence of brucellosis in various cities of the province.

Conclusion: The results of this study showed the relationship the height from sea level and the cold weather with an increased incidence of brucellosis in Lorestan province.

Keywords: Brucellosis, Temperature, Altitude, Rainfall, Lorestan province, Iran

Citation: Enrezari M, Sepahvand S. **Investigating Geographical Factors Affecting the Prevalence of Brucellosis in the Lorestan Province, Iran.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 569-79

1- Assistant Professor, Department of Physiography, School of Geographical Sciences and Planning, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Department of Medical Geography, School of Geographical Sciences and Planning, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Saba Sepahvand PhD, Email: sepahvand.saba@yahoo.com

اثر مصرف کدو به تنهایی و یا به همراه ماست پروبیوتیک بر روی سطوح قند و چربی خون، نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

آزاده بیات^۱، مطهر حیدری بنی^۲، دکتر آوات فیضی^۳، دکتر بیژن ایرج^۴، دکتر رضا غیاثوند^۵،
دکتر غلامرضا عسکری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۲ نوعی بیماری اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها می باشد که یکی از بیماریهای مزمن شایع در بسیاری از کشورها از جمله ایران است. در سالهای اخیر، مصرف کدو به عنوان یکی از گیاهان دارویی در درمان دیابت شناسایی شده است. همچنین استفاده از محصولات لبنی تخمیری و پروبیوتیک، اثرات مفیدی بر افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ داشته است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر مصرف کدو و ماست پروبیوتیک به صورت مجزا و همزمان بر دیابت نوع ۲ بود.

روشها: مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی موازی بود. پس از انتخاب افراد بر اساس معیارهای ورود به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه مصرف کننده‌ی کدو (۱۰۰ گرم)، گروه مصرف کننده‌ی ماست پروبیوتیک (۱۵۰ گرم)، گروه مصرف کننده‌ی کدو و ماست پروبیوتیک (به ترتیب ۱۰۰ گرم و ۱۵۰ گرم)، گروه شاهد. کدو و ماست پروبیوتیک در وعده‌ی ناهار مصرف می‌شد.

یافته‌ها: در تمامی گروه‌های مداخله، کلسترول توتال کاهش یافت، اما تنها در گروه مصرف کننده‌ی ماست پروبیوتیک و مصرف همزمان ماست پروبیوتیک و کدو این تغییر معنی‌دار بود. در تمامی گروه‌های مداخله، تری‌گلیسیرید کاهش و HDL (High density lipoprotein) افزایش یافت؛ اما تنها این تغییرات در گروه ماست پروبیوتیک به همراه کدو معنی‌دار بود. مصرف ماست پروبیوتیک چه به صورت جداگانه و چه همراه با کدو، سبب کاهش معنی‌دار (Low density lipoprotein) LDL شد. مداخله در تمامی گروه‌ها، منجر به کاهش معنی‌دار قند خون ناشتا و HbA1C (Glycated hemoglobin) و (High sensitivity C-Reactive Protein) hsCRP شد. فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک در گروه‌های کدو و ماست پروبیوتیک به صورت جداگانه به طور معنی‌داری کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر مصرف کدو و ماست پروبیوتیک به صورت جداگانه و همزمان با هم اثرات مفیدی بر پروفایل لیپیدی، FBS (Fasting blood sugar) و HbA1C و hsCRP داشت.

واژگان کلیدی: کدو، ماست پروبیوتیک، دیابت نوع ۲، پاسخ گلیسمیک، پروفایل لیپیدی، نشانگرهای التهابی

ارجاع: بیات آزاده، حیدری بنی مطهر، فیضی آوات، ایرج بیژن، غیاثوند رضا، عسکری غلامرضا. اثر مصرف کدو به تنهایی و یا به همراه ماست پروبیوتیک بر روی سطوح قند و چربی خون، نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۳؛ ۳۱ (۲۸۳): ۵۸۹-۵۸۰

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و مرکز تحقیقات امنیت غذایی و علوم غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و مرکز تحقیقات امنیت غذایی و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

Email: askari@mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر غلامرضا عسکری

مقدمه

دیابت ملیتوس، یک اختلال متابولیکی مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌باشد (۱) که با افزایش سطوح قند خون یا به دلیل عدم ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین مشخص می‌شود (۲). شیوع دیابت نوع ۲ که به دلیل کاهش جذب محیطی گلوکز ایجاد می‌شود، در سال‌های اخیر در حال افزایش است (۳). ۴ درصد مردم کل دنیا مبتلا به دیابت هستند و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۵ به ۵/۴ درصد افزایش یابد. همچنین دیابت به عنوان یکی از بیماری‌های مزمن شایع در ایران می‌باشد (۴). شیوع این بیماری در استان‌های اصفهان و تهران به ترتیب ۷ و ۸ درصد می‌باشد (۵-۶). دیابت نوع ۲ منجر به عوارض شدیدی در سیستم عصبی، کلیه‌ها و چشم‌ها می‌شود که پیشگیری و درمان این بیماری بایستی مورد توجه قرار گیرد (۷-۸).

یکی از راه‌های پیشگیری و درمان این بیماری، استفاده از درمان‌های گیاهی می‌باشد و بیش از ۸۰۰ گیاه در درمان دیابت مورد استفاده قرار گرفته است. ترکیبات فعال این گیاهان که خواص هیپوگلیسمیک دارند، شامل صمغ موسیلاژ، گلیکان‌ها، فلاونوئیدها، تری‌ترپن‌ها و آلکالوئیدها می‌باشند. Cucurbita ficifolia (Cucurbitaceae) که به کدو (Pumpkin) معروف است، نوعی سبزیجات است که به طور سنتی در آسیا مورد استفاده قرار می‌گیرد (۹-۱۰).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رژیم غذایی غنی از کدو، می‌تواند در کاهش قند خون، چربی خون و بهبود تحمل گلوکز اثرگذار باشد (۱۰). به هر حال، مکانسیم دقیق اثر ضد دیابتی کدو هنوز مشخص

نشده است (۱۱). یکی دیگر از عواملی که اثرات مفید آن بر سلامتی گزارش شده است، غذاهای پروبیوتیک می‌باشد. این مواد غذایی حاوی ارگانیزم‌های زنده‌ای هستند که دارای اثرات مفیدی بر سلامتی می‌باشند. مطالعات حاکی از آن است که مصرف مواد غذایی پروبیوتیک یا مکمل یاری با این ترکیبات ممکن است منجر به کاهش سطوح کلسترول سرمی و بهبود حساسیت به انسولین شود (۱۲).

از آن جایی که اطلاعات اندکی در مورد اثر کدو و غذاهای پروبیوتیک بر روی سطوح قند خون و اثرات مفید آن‌ها بر دیابت در انسان وجود دارد، این مطالعه با هدف بررسی اثر مصرف کدو به تنهایی و یا به همراه ماست پروبیوتیک بر روی سطوح قند و چربی خون، نشانگرهای التهابی و اندازه‌گیری‌های تن سنجی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی موازی بود. افراد شرکت کننده در مطالعه از بین بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انتخاب شدند.

معیارهای ورود شامل سن ۲۵-۷۵ سال، قند خون ناشتا (FBS یا Fasting blood sugar) بیشتر از ۱۲۶ mg/dl و کنترل سطوح چربی خون بدون تغییر در داروهای مصرفی بود. افراد مصرف کننده‌ی سیگار و الکل و افراد دارای سابقه‌ی بیماری‌های کلیوی، ریوی، کبدی، قلبی-عروقی، سندرم روده‌ی کوتاه و یا اختلالات پانکراس و اندوکراین و آلرژی، زنان باردار و شیرده از مطالعه خارج شدند. در نهایت،

انجام شد. ۵ cc خون از افراد گرفته شد، پلاسما و سرم جدا شد و نمونه‌ها در دمای $^{\circ}\text{C} 70-$ تا زمان آنالیز نگهداری شدند. کلسترول توتال (TC یا Total cholesterol)، (High density lipoprotein) HDL و تری‌گلیسیرید توسط اتوآنالیز اندازه‌گیری شد. LDL (Low density lipoprotein) توسط فرمول فریدوالد (Friedewald formula) محاسبه شد (۹). قند خون (روش گلوکز اکسیداز) و $\text{HbA}_{1\text{C}}$ (Glycated hemoglobin) توسط دستگاه اتوآنالیز اندازه‌گیری شدند (۱۰). غلظت سرمی CRP (C-reactive protein) با روش آنزیمی ایمونوتوربیدومتری با استفاده از کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری فشار خون

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای استاندارد بر روی دست راست پس از ۵ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد. قبل از اندازه‌گیری فشار خون از افراد در مورد مصرف چای و قهوه، فعالیت بدنی، مصرف دخانیات و پر بودن مثانه سؤال شد. فاز اول صدای کورتکوف به عنوان فشار خون سیستولیک و فاز پنجم صدای کورتکوف به عنوان فشار خون دیاستولیک در نظر گرفته شد.

اندازه‌گیری‌های تن سنجی

قد در شرایط استاندارد توسط متر غیر قابل ارتجاع با دقت ۱ cm بدون کفش در شرایطی که شانه‌ها و پاشنه‌های پا در شرایط طبیعی قرار داشتند، اندازه‌گیری شد. وزن با ترازوی استاندارد بدون کفش، با حداقل لباس با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. نمایه‌ی توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) از تقسیم وزن به کیلوگرم و قد به توان دو (متر) محاسبه شد.

۸۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ برای شرکت در مطالعه انتخاب شدند. تمامی شرکت‌کنندگان فرم رضایت‌نامه برای شرکت در مطالعه را امضا کردند. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت.

پس از انتخاب افراد به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه مصرف‌کننده‌ی کدو (۱۰۰ گرم)، گروه مصرف‌کننده‌ی ماست پروبیوتیک (۱۵۰ گرم)، گروه مصرف‌کننده‌ی کدو و ماست پروبیوتیک (به ترتیب ۱۰۰ گرم و ۱۵۰ گرم) و گروه شاهد. کدو و ماست پروبیوتیک در وعده‌ی ناهار مصرف می‌شد و از بیماران خواسته شده بود که رژیم معمول خود، فعالیت بدنی و شرایط زندگی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. پیروی از مداخلات در افراد از طریق تماس تلفنی و یا پیامک پیگیری می‌شد.

ماست پروبیوتیک مورد استفاده در این مطالعه از نوع کم چرب (۱/۵ درصد چربی) بود که حداقل سلول‌های زنده‌ی فعال پروبیوتیک در هر گرم از ماست ۱۰۰۰۰۰۰ بود. ماست پروبیوتیک حاوی باکتری‌های موجود در ماست‌های معمولی از قبیل استرپتوکوکوس ترموفیلوس و لاکتوباسیلوس بولگاریکوس به اضافه‌ی لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم لاکتیس بود.

جهت بررسی رژیم غذایی افراد، ثبت ۳ روزه‌ی غذایی گرفته شد و با نرم‌افزار Nutrition IV نسخه‌ی ۱۵ آنالیز شد. این مطالعه با کد IRCT20130413117632NV در سامانه‌ی ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی ثبت شد.

ارزیابی‌های بیوشیمیایی و آزمایشگاهی

خون‌گیری در ابتدای مطالعه و انتهای دوره‌ی مداخله

روش آنالیز آماری

تمامی متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) گزارش شدند. طبیعی بودن داده‌ها از طریق آزمون K-S و P-P plot ارزیابی شد. در مورد داده‌هایی که طبیعی نبودند، از روش تبدیل لگاریتمی استفاده شد. ANOVA یک طرفه (One-way analysis of variance) و آزمون χ^2 جهت ارزیابی متغیرها در ابتدای مطالعه در بین گروه‌ها استفاده شد. آزمون t زوجی جهت بررسی تفاوت بین متغیرها در ابتدا و انتهای هر کدام از گروه‌ها به صورت جداگانه استفاده شد. جهت آنالیزهای بیشتر و ارزیابی‌های بین گروهی از آنالیز واریانس چند متغیره (MANOVA یا Multivariate analysis of variance) و آنالیز چند متغیره با تعدیل عوامل مخدوش‌گر (MANCOVA یا Multivariate analysis of covariance) استفاده شد. از آزمون Post Hoc برای انجام مقایسه‌های دوتایی استفاده شد. حد معنی‌داری در تمامی آنالیزها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. تمامی آنالیزها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

تمامی افراد شرکت کننده مطالعه را تا انتها ادامه

دادند. میانگین سنی افراد $28/4 \pm 2/9$ سال و میانگین BMI افراد $28/86 \pm 0/90$ بود. با توجه به جدول ۱، افراد در گروه‌های مختلف در ابتدای مطالعه از نظر اندازه‌گیری‌های تن سنجی تفاوت معنی‌داری نداشتند. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر دریافت درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها (جدول ۲) و وزن افراد در ابتدای مطالعه وجود نداشت. در طول مداخله نیز تفاوت معنی‌داری در این متغیرها رخ نداد. همچنین دریافت غذایی افراد در انتهای مطالعه در بین گروه‌ها نیز تفاوت معنی‌داری نداشت.

لیپیدهای سرم

در گروه شاهد تغییر معنی‌داری در کلسترول توتال و LDL رخ نداد، اما تری‌گلیسیرید به طور معنی‌داری افزایش ($P = 0/010$) و HDL به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P = 0/030$). در تمامی گروه‌های مداخله، کلسترول توتال کاهش یافت، اما تنها در گروه مصرف کننده‌ی ماست پروبیوتیک و مصرف همزمان ماست پروبیوتیک و کدو این تغییر معنی‌دار بود (به ترتیب $P = 0/010$ و $P < 0/001$). در تمامی گروه‌های مداخله، تری‌گلیسیرید کاهش و HDL افزایش یافت، اما تنها این تغییرات در گروه ماست پروبیوتیک به همراه کدو معنی‌دار بود. مصرف ماست پروبیوتیک چه به صورت جداگانه و چه همراه با کدو، سبب کاهش معنی‌دار LDL شد (جدول ۳).

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و اندازه‌گیری‌های تن سنجی افراد در گروه‌های مختلف در ابتدای مطالعه

متغیر	شاهد	کدو	ماست	کدو + ماست	مقدار P
سن (سال)	$46/95 \pm 9/34$	$51/80 \pm 2/24$	$54/10 \pm 9/54$	$53/65 \pm 6/99$	0/08
جنسیت (مرد/%)	45	60	15	20	0/09
قد (cm)	$163/05 \pm 10/36$	$163/00 \pm 10/21$	$158/80 \pm 7/26$	$160/20 \pm 7/99$	0/36
وزن (kg)	$79/23 \pm 14/81$	$76/83 \pm 10/73$	$72/50 \pm 12/09$	$71/67 \pm 9/77$	0/15
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m^2)	$29/75 \pm 4/66$	$28/95 \pm 3/34$	$28/77 \pm 4/59$	$27/98 \pm 4/20$	0/62

جدول ۲. دریافت‌های غذایی افراد در چهار گروه مورد مطالعه

مقدار P	کدو+ماست	ماست	کدو	کنترل	متغیر
۰/۸۷۹	۱۵۰/۸۰ ± ۶۵/۲۷	۱۷۰/۳۰ ± ۱۰۳/۷۹	۱۶۸/۳۶ ± ۱۲۲/۱۶	۱۴۴/۸۳ ± ۱۱۴/۱۲	کربوهیدرات (g)
۰/۸۴۵	۵۱/۸۵ ± ۱۹/۱۵	۴۴/۲۳ ± ۱۶/۶۰	۴۶/۶۴ ± ۲۲/۸۴	۴۷/۶۰ ± ۳۲/۴۹	چربی کل (g)
۰/۵۸۰	۱۲/۵۹ ± ۵/۶۳	۱۱/۵۰ ± ۵/۸۹	۱۰/۸۷ ± ۳/۶۳	۱۰/۰۰ ± ۵/۴۷	چربی اشباع (g)
۰/۶۱۰	۱۵/۰۹ ± ۷/۶۳	۱۱/۱۲ ± ۴/۲۹	۱۱/۶۹ ± ۶/۹۵	۱۳/۸۱ ± ۱۴/۴۸	چربی تک غیر اشباع (g)
۰/۶۳۰	۱۳/۶۱ ± ۵/۴۹	۱۰/۲۴ ± ۴/۳۴	۱۳/۰۹ ± ۱۱/۱۲	۱۳/۷۳ ± ۱۰/۲۴	چربی چند غیر اشباع (g)
۰/۲۲۱	۷۵/۰۳ ± ۳۰/۶۲	۹۲/۲۱ ± ۶۳/۲۸	۵۴/۰۰ ± ۴۷/۱۶	۸۷/۷۲ ± ۶۶/۶۰	ویتامین C (mg)
۰/۵۰۷	۰/۶۲ ± ۰/۹۴	۰/۵۶ ± ۱/۰۴	۰/۲۵ ± ۰/۶۳	۰/۳۰ ± ۰/۵۴	ویتامین D (mg)
۰/۵۲۷	۲۳۸۴/۶۰ ± ۱۱۲۰/۱۴	۲۷۱۸/۱۰ ± ۱۸۱۹/۷۱	۲۵۶۳/۰۰ ± ۱۲۲۱/۴۸	۲۰۳۸/۱۰ ± ۸۷۸/۶۴	سدیم (mg)
۰/۷۳۳	۲۶۵۴/۹۰ ± ۴۸۹/۳۷	۲۵۸۰/۹۰ ± ۵۷۳/۵۷	۲۴۳۷/۰۰ ± ۶۴۹/۰۸	۷۳۴/۳۷ ± ۲۶۶۲/۲۰	پتاسیم (mg)
۰/۹۷۸	۶/۶۵ ± ۲/۴۳	۶/۶۶ ± ۳/۵۳	۶/۲۴ ± ۲/۷۰	۳/۲۰ ± ۶/۴۸	کل فیبر (g)
۰/۱۰۱	۰/۴۶ ± ۰/۳۳	۰/۵۲ ± ۰/۲۸	۰/۲۹ ± ۰/۲۵	۰/۵۳ ± ۰/۲۶	فیبر محلول (g)
۰/۱۳۸	۳/۴۲ ± ۲/۳۵	۲/۹۲ ± ۱/۲۸	۲/۲۰ ± ۱/۲۵	۳/۹۷ ± ۳/۰۰	فیبر نامحلول (g)
۰/۳۷۸	۱۰/۰۹ ± ۶/۳۲	۱۰/۲۳ ± ۶/۱۲	۷/۱۸ ± ۶/۴۲	۱۱/۶۶ ± ۹/۱۰	سوکروز (g)
۰/۵۴۹	۴۹/۶۵ ± ۱۶/۳۶	۴۷/۶۲ ± ۱۲/۰۰	۴۱/۹۶ ± ۱۶/۹۳	۴۸/۵۷ ± ۱۷/۰۸	شکر (g)
۰/۹۴۷	۸/۱۵ ± ۳/۷۸	۸/۹۶ ± ۳/۹۰	۸/۱۹ ± ۲/۹۲	۸/۴۴ ± ۵/۵۹	گلوکز (g)
۰/۹۶۰	۸۳۲/۶۳ ± ۳۰۷/۱۹	۷۷۲/۴۹ ± ۳۵۵/۰۰	۷۹۸/۴۱ ± ۳۳۶/۹۳	۷۹۰/۰۹ ± ۲۳۰/۳۴	کلسیم (mg)

خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ داشت. مصرف کدو نیز با کاهش سطوح LDL، hsCRP، فشار خون و کنترل گلیسمیک همرا بود. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، مصرف کدو به همراه ماست پروبیوتیک اثرات مفیدی بر پروفایل لیپیدی، FBS، HbA1C و hsCRP داشت. مطالعات انسانی کمی اثرات مفید مواد غذایی پروبیوتیک را بر روی چربی و لیپوپروتئین‌های خون انسان نشان داده‌اند (۱۳، ۱۱). تنها یک مطالعه بر روی افراد مبتلا به هیپرلیپیدمیا نشان داد که مصرف ماست پروبیوتیک منجر به کاهش کلسترول توتال می‌شود، اما در دیگر ترکیبات لیپیدی تغییری ایجاد نکرد (۱۴، ۱۲). مطالعات حیوانی نشان دادند که مصرف کدو می‌تواند منجر به کاهش TG (Triglyceride) و افزایش HDL و کاهش LDL شود (۱۶-۱۴).

فقد خون، HbA1C، hsCRP و فشار خون

مداخله در تمامی گروه‌ها منجر به کاهش معنی‌دار FBS و HbA1C در مقایسه با گروه شاهد شد. hsCRP (High sensitivity C-Reactive Protein) نیز در تمامی گروه‌های مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت. فشار خون سیستولیک (SBP) یا (Systolic blood pressure) و فشار خون دیاستولیک (Diastolic blood pressure یا DBP) در گروه‌های کدو و ماست پروبیوتیک به صورت جداگانه به طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول ۳).

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف ماست پروبیوتیک اثرات مطلوب معنی‌داری بر روی کلسترول توتال، FBS، HbA1C، hsCRP و فشار

جدول ۳. مقایسه‌ی تغییرات سطوح پروفایل لیپیدی، گلیسمیک و التهاب قبل و بعد از مداخله در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	کنترل	کدو	ماست	کدو+ماست	مقدار P [†]
کلسترول توتال (mg/dl)	قبل از مداخله	۱۷۸/۹۰ ± ۵۴/۹۷	۳۲/۵۳ ± ۱۸۸/۸۰	۴۹/۲۲ ± ۱۸۸/۸۵	۴۳/۰۵ ± ۱۸۹/۰۰
	بعد از مداخله	۱۸۹/۳۵ ± ۴۶/۳۶	۳۵/۷۹ ± ۱۶۸/۷۰	۴۲/۳۷ ± ۱۶۵/۷۰	۴۰/۷۸ ± ۱۵۰/۱۵
	مقدار P*	۰/۲۹۰	۰/۰۶۰	۰/۰۱۰	< ۰/۰۰۱
TG (mg/dl)	قبل از مداخله	۶۵/۵۸ ± ۱۶۵/۲۰	۱۴۸/۲۳ ± ۲۰۴/۰۵	۱۲۹/۱۱ ± ۱۹۰/۶۵	۸۷/۵۰ ± ۲۰۳/۷۰
	بعد از مداخله	۹۳/۲۴ ± ۲۰۶/۸۰	۴۸/۳۷ ± ۱۴۶/۳۰	۵۵/۰۰ ± ۱۴۲/۷۰	۳۷/۳۱ ± ۱۲۷/۱۱
	مقدار P	۰/۰۱۰	۰/۰۷۰	۰/۰۶۰	< ۰/۰۰۱
LDL (mg/dl)	قبل از مداخله	۴۱/۶۸ ± ۱۱۰/۶۶	۲۸/۶۲ ± ۱۲۱/۱۴	۳۴/۹۷ ± ۱۰۷/۶۳	۴۰/۴۳ ± ۱۰۹/۰۳
	بعد از مداخله	۲۹/۱۹ ± ۱۰۶/۵۵	۲۸/۶۳ ± ۹۵/۴۱	۲۷/۸۰ ± ۹۳/۸۲	۳۱/۶۰ ± ۹۲/۰۳
	مقدار P	۰/۰۵۰	۰/۰۰۳	۰/۰۵۰	۰/۰۰۴
HDL (mg/dl)	قبل از مداخله	۹/۴۳ ± ۴۴/۴۵	۷/۴۸ ± ۳۷/۷۰	۱۰/۰۴ ± ۴۴/۸۰	۹/۰۹ ± ۴۰/۵۵
	بعد از مداخله	۱۱/۵۰ ± ۴۰/۳۴	۹/۱۷ ± ۳۹/۷۰	۱۰/۴۹ ± ۴۸/۴۰	۱۲/۷۱ ± ۵۱/۵۰
	مقدار P	۰/۰۳۰	۰/۳۰۰	۰/۰۷۰	۰/۰۷۰
FBS (mg/dl)	قبل از مداخله	۱۴۵/۲۰ ± ۴۱/۹۰	۱۵۶/۱۰ ± ۴۳/۳۵	۱۴۸/۹۵ ± ۴۷/۲۶	۱۸۰/۸۰ ± ۶۸/۶۸
	بعد از مداخله	۱۶۵/۵۰ ± ۴۱/۳۴	۱۲۳/۹۵ ± ۲۱/۹۸	۱۲۶/۲۵ ± ۳۴/۰۱	۱۱۵/۰۰ ± ۲۲/۴۰
	مقدار P	۰/۲۵۰	۰/۰۰۱	۰/۰۱۰	< ۰/۰۰۱
HbA1C (%)	قبل از مداخله	۷/۵۴ ± ۲/۰۳	۷/۲۱ ± ۰/۹۱	۷/۰۶ ± ۱/۵۸	۷/۹۷ ± ۱/۲۶
	بعد از مداخله	۷/۵۵ ± ۱/۸۷	۶/۴۱ ± ۰/۷۸	۶/۴۹ ± ۱/۳۳	۶/۴۰ ± ۱/۱۸
	مقدار P	۰/۹۸۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	< ۰/۰۰۱
SBP (mmHg)	قبل از مداخله	۱۲۷/۰۰ ± ۱۳/۴۱	۱۲۵/۰۰ ± ۱۷/۰۱	۱۲۴/۵۰ ± ۱۲/۷۶	۱۲۵/۰۰ ± ۱۴/۶۸
	بعد از مداخله	۱۲۵/۵۰ ± ۱۴/۶۸	۱۱۳/۵۰ ± ۱۱/۸۲	۱۱۷/۵۰ ± ۹/۱۰	۱۲۲/۰۰ ± ۱۱/۰۵
	مقدار P	۰/۴۸۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۲۳۰
DBP (mmHg)	قبل از مداخله	۸۵/۵۰ ± ۹/۴۴	۸۶/۰۰ ± ۹/۹۴	۸۳/۰۰ ± ۸/۰۱۳	۸۲/۵۰ ± ۱۰/۶۹
	بعد از مداخله	۸۵/۰۰ ± ۱۰/۵۱	۷۷/۵۰ ± ۷/۱۶	۷۸/۵۰ ± ۵/۸۷	۸۱/۰۰ ± ۹/۶۷
	مقدار P	۰/۷۱۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	۰/۳۷۰
hsCRP	قبل از مداخله	۰/۲۴ ± ۱/۱۶	۰/۱۸ ± ۱/۴۰	۱/۲۹ ± ۰/۲۷	۰/۲۵ ± ۱/۶۹
	بعد از مداخله	۰/۳۲ ± ۱/۲۴	۰/۲۰ ± ۱/۱۶	۱/۱۳ ± ۰/۲۹	۰/۳۴ ± ۱/۱۳
	مقدار P	۰/۰۴۰	< ۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	< ۰/۰۰۱

DBP: Diastolic blood pressure; SBP: Systolic blood pressure; FBS: Fasting blood sugar

TG: Triglyceride; HDL: High density lipoprotein; LDL: Low density lipoprotein

*† مقایسه‌ی درون گروهی بر اساس آنالیز آزمون زوجی؛ † مقایسه‌ی بین گروهی بر اساس آنالیز MANOVA

مواد غذایی نپرداخته بود و این مسأله به عنوان یکی از نقاط قوت این مطالعه می‌باشد. مقدار زیاد پکتین موجود در کدو منجر به افزایش ترشح نمک‌های صفراوی و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز می‌شود و در نهایت، کاهش کلسترول ممکن است به دلیل

نتایج چشمگیر مطالعه‌ی حاضر، اثرات مفید همزمان ماست پروبیوتیک و کدو می‌باشد که منجر به کاهش لیپیدهای آتروژنیک و افزایش HDL-C (HDL cholesterol) شد. بر اساس بررسی‌های انجام شده هیچ مطالعه‌ای به بررسی همزمان این ترکیب

در کدو باشد (۱۵). در مورد اثرات مفید پروبیوتیک‌ها، Hadisaputro و همکاران (۲۵) اثرات مصرف کفیر را بر روی اینترلوکین ۱ (IL-۱) یا IL-۱ یا Interleukin-۱ و اینترلوکین ۶ (IL-۶) گزارش کردند. با این حال مظلوم و همکاران (۱۱) هیچ اثر معنی داری در جهت کاهش IL-۶ با مصرف کپسول پروبیوتیک گزارش نکردند. همچنین یافته‌های آن‌ها حاکی از افزایش سطوح CRP نیز بود. از جمله دلایل تفاوت در نتایج مطالعات، می‌تواند این باشد که در مطالعات قبلی از کپسول‌های حاوی پروبیوتیک استفاده می‌شد؛ در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر از مواد غذایی طبیعی استفاده شده است. اثرات مفید پروبیوتیک‌ها بر کاهش عوامل التهابی ممکن است در ارتباط با تنظیم فلور روده‌ای باشد (۲۶-۲۷).

در مطالعه‌ی حاضر کاهش معنی‌داری در DBP و SBP پس از مصرف همزمان ماست پروبیوتیک و کدو دیده شد. Agerholm-Larsen و همکاران (۲۸) نشان دادند که مصرف محصولات لبنی پروبیوتیک به مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنی‌دار SBP در افراد چاق و دارای اضافه وزن سالم می‌شود (۲۹). مصرف قرص‌های حاوی پودر شیر تخمیر شده در افراد طبیعی و یا دارای پرفشاری خون، منجر به کاهش فشار خون شد (۱۷). پروبیوتیک‌ها منجر به تولید پپتید آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین (ACE یا Angiotensin-converting enzyme) توسط فعالیت میکروبی می‌شوند و از این طریق می‌توانند در کاهش فشار خون مؤثر باشند (۳۰).

تا کنون مکانیسمی در مورد اثرگذاری کدو بر فشار خون شناخته نشده است. از آن جایی که استرس اکسیداتیو منجر به اختلالات اندوتلیال عروقی

ممانعت از فعالیت متیل گلوکوزیل COA ردوکتاز (HMG-COA ردوکتاز)، کاهش جذب کلسترول غذایی، مصرف کلسترول در سنتز دیواره‌ی سلولی و تأثیر بر روی اسیدهای صفراوی باشد (۱۷-۱۸).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف ماست پروبیوتیک و کدو به تنهایی و یا ترکیب با هم منجر به کاهش معنی‌دار FBS و HbA1C در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. مطالعات گذشته بر روی انسان‌های مبتلا به دیابت و همچنین مطالعات حیوانی حاکی از این هستند که مصرف پروبیوتیک منجر به بهبود قند خون و حساسیت به انسولین می‌شود (۱۳). این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی مظلوم و همکاران (۱۱) در مورد اثر پروبیوتیک بر روی سطوح FBS و انسولین مغایر می‌باشد. همچنین تعداد زیادی از مطالعات حیوانی اثرات مفید مصرف کدو بر کنترل گلیسمیک، حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را نشان دادند (۲۳-۱۹، ۱۴). مکانیسم اثر کدو می‌تواند به دلیل اثر ممانعتی بر β -گلوکوزیداز و α -آمیلاز (۲۵)، اثر بر عملکرد پانکراس و بهبود حساسیت به انسولین باشد (۱۵، ۱۱).

مقدار فیبر موجود در کدو به اندازه‌ای نیست که بتواند اثرات مفید بر لیپیدهای سرمی و گلیسمیک داشته باشد، اما شاید اثرات مفید آن در ارتباط با D-chiro اینوزیتول باشد (۱۹، ۱۴).

در تمامی گروه‌های مداخله، hsCRP کاهش معنی‌داری داشت. کاظمی و همکاران به بررسی اثر مصرف کدو بر روی موش‌های مبتلا به دیابت پرداختند و گزارش کردند که مصرف کدو منجر به کاهش سطوح CRP می‌شود. آن‌ها فرض کردند که شاید این اثر مفید کدو به دلیل فلاونوئیدهای موجود

به طور خلاصه، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف ماست پروبیوتیک و کدو به تنهایی و یا به طور همزمان اثرات مفیدی بر پروفایل لیپیدی، کنترل گلاسمیک، التهاب و فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دارد. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف همزمان ماست پروبیوتیک و کدو در مقایسه با دریافت جداگانه‌ی آن‌ها، می‌تواند اثرات بهتری بر سلامتی داشته باشد. با این حال، جهت بررسی اثرات بیشتر این دو ماده‌ی غذایی و تعیین مکانیسم‌های دقیق‌تر آن، انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

و فشار خون بالا می‌شود و این که کدو منجر به کاهش شاخص پراکسیداسیون لیپیدی از قبیل اسیدتیو باربیتوریک (Thiobarbituric acid reactive substances) یا (TBARS) و مالون دی آلدهید (MDA) یا (Malondialdehyde) و افزایش فعالیت گلوکوتاتیون پراکسیداز می‌شود، یکی از دلایل اثرگذاری کدو بر فشار خون می‌تواند همین مسأله باشد (۲۳، ۱۴). با این حال، هیچ مکانیسم دقیقی مبنی بر اثر همزمان مصرف کدو و ماست پروبیوتیک بر فشار خون یافت نشده است.

References

- Kiencke S, Handschin R, von DR, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9): 951-7.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
- Esteghamati A, Meysamie A, Khalilzadeh O, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F, et al. Third national Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: methods and results on prevalence of diabetes, hypertension, obesity, central obesity, and dyslipidemia. *BMC Public Health* 2009; 9: 167.
- Lutale J, Thordarson H, Sanyiwa A, Mafwiri M, Vetvik K, Krohn J. Diabetic retinopathy prevalence and its association with microalbuminuria and other risk factors in patients with type 1 and type 2 diabetes in Dar es Salaam, Tanzania. *JOECSA*. 2013;15(1): 3-10.
- Suksomboon N, Poolsup N, Boonkaew S, Suthisisang CC. Meta-analysis of the effect of herbal supplement on glycemic control in type 2 diabetes. *J Ethnopharmacol* 2011; 137(3): 1328-33.
- Rao MU, Sreenivasulu M, Chengaiah B, Reddy KJ, Chetty CM. Herbal medicines for diabetes mellitus: a review. *Int J PharmTech Res* 2010; 2(3): 1883-92.
- Quanhong L, Caili F, Yukui R, Guanghui H, Tongyi C. Effects of protein-bound polysaccharide isolated from pumpkin on insulin in diabetic rats. *Plant Foods Hum Nutr* 2005; 60(1): 13-6.
- Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(1-2): 1-9.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
- Kadish AH, Litle RL, Sternberg JC. A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption. *Clinical Chemistry* 1968; 14(2): 116-31.
- Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci* 2013; 38(1): 38-43.
- Ataei-Jafari A, Tahbaz F, Alavi-Majd H, Joodaki H. Comparison of the effect of a probiotic yogurt and ordinary yogurt on serum cholesterol levels in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2005; 4(3): 43-8. [In Persian].
- Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende CM, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids*

- Health Dis 2012; 11: 29.
14. Diaz-Flores M, Angeles-Mejia S, Baiza-Gutman LA, Medina-Navarro R, Hernandez-Saavedra D, Ortega-Camarillo C, et al. Effect of an aqueous extract of *Cucurbita ficifolia* Bouche on the glutathione redox cycle in mice with STZ-induced diabetes. *J Ethnopharmacol* 2012; 144(1): 101-8.
 15. Kazemi S, Asgari S, Moshtaghian SJ, Rafieian M, Mahzouni P. Preventive effect of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) on diabetic index and histopathology of pancreas in alloxan-induced diabetes in rats. *J Isfahan Med Sch* 2010; 28(117): 1108-17. [In Persian].
 16. Yoshinari O, Sato H, Igarashi K. Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on Goto-Kakizaki rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009; 73(5): 1033-41.
 17. Lye HS, Kuan CY, Ewe JA, Fung WY, Liong MT. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Sci* 2009; 10(9): 3755-75.
 18. Aggarwal J, Swami G, Kumar M. Probiotics and their Effects on Metabolic Diseases: An Update. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(1): 173-7.
 19. Acosta-Patino JL, Jimenez-Balderas E, Juarez-Oropeza MA, Diaz-Zagoya JC. Hypoglycemic action of *Cucurbita ficifolia* on Type 2 diabetic patients with moderately high blood glucose levels. *J Ethnopharmacol* 2001; 77(1): 99-101.
 20. Alarcon-Aguilar FJ, Hernandez-Galicia E, Campos-Sepulveda AE, Xolalpa-Molina S, Rivas-Vilchis JF, Vazquez-Carrillo LI, et al. Evaluation of the hypoglycemic effect of *Cucurbita ficifolia* Bouche (*Cucurbitaceae*) in different experimental models. *J Ethnopharmacol* 2002; 82(2-3): 185-9.
 21. Kazemi S, Asgari S, Moshtaghian SJ, Rafieian M, Shamsi F, Shklabady R. Pumpkin preventive effect on serum lipid levels in alloxan-induced diabetic mice. *J Jahrom Univ Med Sci* 2011; 9 (Special): 19-25.
 22. Jiang Z, Du Q. Glucose-lowering activity of novel tetrasaccharide glyceroglycolipids from the fruits of *Cucurbita moschata*. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21(3): 1001-3.
 23. Xia T, Wang Q. Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (*Cucurbitaceae*) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric* 2007; 87(9): 1753-7.
 24. Yadav M, Jain S, Tomar R, Prasad GB, Yadav H. Medicinal and biological potential of pumpkin: an updated review. *Nutr Res Rev* 2010; 23(2): 184-90.
 25. Hadisaputro S, Djokomoeljanto RR, Judiono, Soesatyo MH. The effects of oral plain kefir supplementation on proinflammatory cytokine properties of the hyperglycemia Wistar rats induced by streptozotocin. *Acta Med Indones* 2012; 44(2): 100-4.
 26. Jeppsson B, Mangell P, Thorlacius H. Use of probiotics as prophylaxis for postoperative infections. *Nutrients* 2011; 3(5): 604-12.
 27. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002; 50(Suppl 3): III54-III59.
 28. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(4): 288-97.
 29. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(4): 257-65.
 30. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993; 19(1): 59-66.

The Effect of Pumpkin and Probiotic Yogurt Consumption Separately or/and Simultaneously on Type II Diabetes

Azadeh Bayat¹, Motahar Heydaribeni MSc², Awat Feizi PhD³, Bijan Iraj MD²,
Reza Ghiasvand PhD², Gholamreza Askari MD²

Original Article

Abstract

Background: Type II diabetes is one of the carbohydrate disorders that is one of the most common types of chronic diseases in many countries of the world including Iran. Recently, pumpkin consumption is recognized as one of the herbs in treatment of the diabetes. In addition, consumption of fermented dairy products and probiotics have beneficial effects on people with type II diabetes. The aim of this study was investigation the effect of pumpkin and probiotic yogurt consumption separately or/and simultaneously on type II diabetes.

Methods: This was a parallel randomized clinical trial study. 80 eligible participants randomly were divided to 4 groups: 1- green pumpkin (100 g); 2- probiotic yoghurt (150 g); 3- pumpkin and probiotic yoghurt (100 g pumpkin plus 150 g yoghurt); and 4- control (dietary advice). Pumpkin and probiotic yoghurt were consumed at lunch time.

Findings: Total cholesterol levels decreased in all intervention groups; however these changes in probiotic yogurt and probiotic yogurt + pumpkin groups were significant. In all interventional groups, the level of triglyceride decreased and the level of high-density lipoprotein (HDL) increased; the changes were significant in yogurt + pumpkin group. Probiotic yogurt consumption separately or simultaneously with pumpkin decreased the level of low-density lipoprotein (LDL). All interventional treatments led to significantly decreased fasting blood sugar (FBS), glycated hemoglobin (HbA1C) and high sensitivity c-reactive protein (hsCRP). Systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP) decreased significantly in pumpkin and probiotic yogurt groups.

Conclusion: According to present study, pumpkin consumption separately or simultaneously with probiotic yogurt have beneficial effects on lipid profiles, FBS, HbA1C and hsCRP.

Keywords: Pumpkin, Probiotic yogurt, Type II diabetes, Glycemic response, Lipid profile, Inflammatory marker

Citation: Bayat A, Heydaribeni M, Feizi A, Iraj B, Ghiasvand R, Askari Gh. **The Effect of Pumpkin and Probiotic Yogurt Consumption Separately or/and Simultaneously on Type II Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 580-9

* This paper is derived from a MSc thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- MSc Student, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences AND Food Security Research Center AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences AND Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Gholamreza Askari MD, Email: askari@mui.ac.ir

نقش میتوکندری در سرطان

دکتر مسعود هوشمند^۱، الهه مسیبی^۲

مقاله مروری

چکیده

مدت زمانی طولانی است که این فرضیه که تغییرات فسفریلاسیون اکسیداتیو ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری در تومورزایی درگیر است، مورد بحث می‌باشد. میتوکندری برای تأمین انرژی زیستی سلول حیاتی است و در تکثیر سلولی نقش دارد و همچنین نقشی مرکزی در تأمین نقطه‌ی غیر قابل بازگشت فرایند آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) دارد. به علاوه، جهش DNA میتوکندری در سلول‌های سرطانی مختلف مشاهده شده است. با این حال، نقش جهش‌های DNA میتوکندری تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. اگر چه جهش در ژن‌های میتوکندریایی در سرطان‌ها شایع می‌باشد، اما این جهش‌ها منجر به غیر فعال شدن میتوکندری نمی‌شوند، بلکه بیوستتز و بیوانژنتیک آن را تغییر می‌دهند و منجر به تغییر در مسیرهای سیگنالی، رونویسی و حتی ساختار کروماتین می‌گردند. در این مقاله‌ی مروری، جهش‌های DNA میتوکندری و اختلالات مهم میتوکندریایی مرتبط با سرطان مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: سرطان، DNA میتوکندری، میتوکندری، فسفریلاسیون اکسیداتیو

ارجاع: هوشمند مسعود، مسیبی الهه. نقش میتوکندری در سرطان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۳): ۵۹۷-۵۹۰

مقدمه

در بیولوژی سلولی، میتوکندری اندامکی محدود شده به غشا است که در بیشتر سلول‌های یوکاریوتی دیده می‌شود. نقش اولیه‌ی این اندامک در تولید منابع انرژی به شکل ATP (Adenosine triphosphate) از طریق زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو است (۱). زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو متشکل از پنج کمپلکس پروتئینی است. فسفریلاسیون اکسیداتیو اکسیداسیون الکترونی که به وسیله‌ی اکسیژن حمل می‌شود، همزمان با تولید ATP تعریف می‌شود که این مسیر، ۹۰ درصد انرژی شیمیایی سلول را که در عملکردهای بیولوژیکی مختلف مورد نیاز است،

فراهم می‌کند (۲).

بسیاری از پارامترهای حیاتی سلولی مانند تولید انرژی، وضعیت اکسیداسیون/احیا، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species)، کنترل سطوح کلسیم سیتوزولی، شروع آپوپتوز از طریق فعال‌سازی نفوذ پذیری منافذی در میتوکندری، توسط میتوکندری کنترل می‌شوند. تغییر در این پارامترها می‌تواند منجر به اختلال در مسیرهای انتقال سیگنال سلولی، عوامل رونویسی و ساختار کروماتین شود و سلول را از حالت سکون به حالت تکثیری فعال نماید.

در دو دهه‌ی گذشته، بیماری‌های انسانی مرتبط با

۱- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

Warburg پیشنهاد کرد که سرطان از سلولی غیر سرطانی (Non neoplastic) که یک متابولیسم غیر هوازی را بعد از آسیب به سیستم تنفسی خود به عنوان روشی برای زنده ماندن در پیش گرفته است، ایجاد می‌شود و این گونه این ایده شکل گرفت که تومورها به وسیله‌ی آسیب مستمر به میتوکندری آغاز می‌شوند. از آن زمان به بعد، تغییرات در تعداد، شکل و عملکرد میتوکندری در سرطان‌های گوناگون گزارش شده است (۹).

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نقص در تنفس میتوکندری، منجر به افزایش سطح NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide) می‌شود که به دنبال آن مسیر (Phosphatase and tensin homolog) PTEN از طریق مکانیسم اکسیداسیون-احیا غیر فعال می‌گردد و مهار PTEN منجر به فعال شدن (Akt/PKB signaling pathway) AKT-PKB می‌شود. احتمال می‌رود AKT از طریق فسفریلاسیون گلوکوزی که مرحله‌ی محدود کننده‌ی سرعت گلیکولیز است، موجب افزایش گلیکولیز شود. تغییر Bioenergetic از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز به عنوان نشانگری برای اندازه‌گیری پیشرفت تومور پیشنهاد شده است (۱۰).

جهش‌های DNA میتوکندری در سرطان

جهش‌های سوماتیک و رده‌ی زایشی DNA میتوکندری تا کنون در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها گزارش شده‌اند. این سرطان‌ها شامل آدنوکارسینوم‌های کلیه، سرطان سلول‌های کلون، تومورهای سر و گردن، تومورهای استروسیتیک، تومورهای تیروئید، تومورهای پستان، تومورهای

اختلالات میتوکندری و ناشی از جهش در DNA میتوکندری، مشخص شده‌اند مانند تشنج و عدم تعادل، آتروفی عصب بینایی، دیستونیا، آب مروارید، دیابت، کوتاهی قد، کاردیومیوپاتی، ناشنوایی و نارسایی کلیه (۳-۴) و بیماری‌های تحلیل برنده‌ی مربوط به سن (۵).

بازآرایی‌های بزرگ یا حذف‌های ژنوم میتوکندری و ۲۰۰ جهش نقطه‌ای در زیرواحدهای کمپلکس I, II, III, IV و V rRNA, (Ribosomal RNA) ها و tRNA (Transfer RNA) ها با انواع اختلالات بالینی در ارتباط هستند (۶-۹).

جالب توجه است که سطح بالای جهش‌های DNA میتوکندری در بسیاری از تومورها و سلول‌های سرطانی یافت شده است (۸). بررسی پیامدهای پاتوفیزیولوژیک جهش‌های میتوکندری بینش جدیدی در ارتباط با اهمیت و پیچیدگی نقش تغییرات میتوکندری و سرطان ایجاد می‌کنند. در این مقاله، به بررسی نقش میتوکندری و ارتباط آن با سرطان می‌پردازیم.

میتوکندری غیر طبیعی در سلول‌های سرطانی

بیش از ۷۰ سال پیش Warburg مشاهده کرد که سلول‌های سرطانی در حضور اکسیژن لاکتات زیادی تولید می‌کنند که او این رخداد را گلیکولیز هوازی نامید. در سلول‌های سرطانی، متابولیسم بیش‌افزایی گلوکز نقش ساختمانی دارد. حتی در حضور اکسیژن فراوان، اغلب ATP را از طریق گلیکولیز هوازی سنتز می‌کنند که با بیش‌افزایی گلوکز و تولید لاکتات در ارتباط است. برای توضیح این حقیقت که در سلول‌های سرطانی فرایند تخمیر و تنفس کم است،

نشت کنند، به اکسیژن مولکولی منتقل می‌شوند و به این طریق، میزان اکسیژن را نیز کاهش می‌دهند (۱۲). ROS مولکول بسیار فعالی است که قادر است سبب آسیب به اجزای مختلف سلول از جمله DNA میتوکندری شود. DNA میتوکندری آسیب دیده می‌تواند به نوبه‌ی خود آغاز تومورزایی را ایجاد کند و یا سبب افزایش وسعت سرطان شود. البته علاوه بر اثرات سیتوتوکسیک ROS به وسیله‌ی میان‌کنش با گونه‌های لیپید و پروتئین‌های حاوی تیول در رشد و تمایز سلول نقش دارد (۱۳) و یا برای مثال، نشان داده شده است که H_2O_2 برای فعال کردن رسپتور تایروزین کیناز و فعال کردن Ras-MAPK (Ras-mitogen-activated protein kinase) (۱۴) و Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) (۱۵) ضروری است. همچنین ROS مسیریهای Stress-signalling شامل KappaB (NF-KB) (۱۶) و C-JUN NH₂-terminal (JNK) را میانجی‌گری می‌کند (۱۷). پس یک آستانه‌ای از سطح ROS برای عملکرد سلول طبیعی نیز مورد نیاز است و بالاتر از این سطح، مسیر مرگ سلول فعال می‌شود و تکثیر مهار می‌گردد. سلول‌های طبیعی که در معرض ROS قرار می‌گیرند، تکثیر افزایش یافته‌ای را نشان می‌دهند و ژن‌های وابسته به رشد را بیان می‌کنند (۱۸) و همچنین ROS قادر به جلوگیری از فعال‌سازی کاسپاز (Caspase) خواهد بود (۱۹).

تکثیر سریع سلولی در سرطان منجر به افزایش مصرف اکسیژن و در نتیجه کمبود اکسیژن بافت توموری می‌شود. عامل رونویسی HIF-1 (Hypoxia inducible factor-1) (عامل القایی کمبود اکسیژن) عاملی کلیدی در پاسخ به هیپوکسی

تخمندان، تومورهای پروستات و سرطان مثانه، نوروبلاستوماها و انکوسیتوماها می‌باشند.

جهش‌های DNA میتوکندری که در سرطان‌ها رخ می‌دهند، به اشکال گوناگون دخول (Insertion)، حذف (Deletion)، جهش نقطه‌ای (Spot mutation) و بازآرایی (Rearrangment) و Frame shift در بخش‌های مختلف ژنوم میتوکندری مانند rRNA (۱۲S و ۱۶S)، کمپلکس I (ND₁-ND₆)، کمپلکس III (cyt b) و کمپلکس IV (COI، COII و COIII)، ATPase ۶ و ۸ و ناحیه‌ی D-LOOP می‌تواند رخ دهد. در ناحیه‌ی D-LOOP یک توالی پشت سر هم Poly c (C-Tract) به نام ناحیه‌ی D₃₁₀ وجود دارد که در مقایسه با دیگر مناطق، بیشتر در معرض آسیب اکسیداتیو و حمله‌ی الکتروفیلی است. به طور کلی، منطقه‌ی D-Loop به عنوان نقطه‌ی داغ جهش‌خیز شناخته می‌شود و در مقایسه‌ی ژن‌های کمپلکس‌های تنفسی، بیشتر جهش‌ها در ژن‌های زیر واحدهای کمپلکس I یافت شده‌اند (۱۱).

در اغلب موارد جهش در DNA میتوکندری یک مزیت زنده ماندن را از طریق مهار کردن مسیر آپوپتوز و با افزایش سرعت تکثیر و یا افزایش مسیر گلیکولیتیک فراهم می‌کند که به این طریق، مشکل عدم آرایه‌ی اکسیژن کافی به سلول‌های توموری حل می‌شود.

علت جهش‌های فراوان میتوکندری

ROS اصطلاحی است که شامل گروهی از مولکول‌ها شامل سوپراکسید، رادیکال آزاد هیدروکسیل و پراکسی هیدروژن می‌شود. زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری، منبعی عظیم از ROS است که بعضی الکترون‌ها به جای این که از زنجیره به سمت خارج

اغلب با نقص میتوکندری همراهند، می‌توانند تحریک کننده‌ی شروع توموری شدن باشند (۲۲). ROS به عنوان واسطه‌ی هر دو اثرات پرو و آنتی آپوپتوتیک شناخته شده است که به واسطه‌ی غلظت خود عمل می‌کند (۲۳).

مسیر سیگنالی PKB/AKT که در سرطان‌ها مشهود است، نه تنها گلیکولیز هوازی را تنظیم می‌کند، بلکه مدولاسیون آپوپتوز و قادر ساختن سلول سرطانی برای بقا از طریق روش‌های متعدد را نیز موجب می‌شود، مانند جلوگیری از آزاد شدن سیتوکروم مستقل از عوامل آنتی آپوپتوزی. این مسیر می‌تواند با فسفریلاسیون از تجزیه‌ی پروکاسپاز ۹ جلوگیری کند و یا BAD (BCL-2 associated death promoter) را با فسفریله کردن غیر فعال کند و به این ترتیب، مانع برهمکنش BAD با پروتئین‌های BCL-2 شود. همچنین می‌تواند BIM (Bcl-2 interacting mediator of cell death) را فسفریله کند و مانع از فعالیت آن شود و یا FOXO۳A را غیر فعال کند و مانع رونویسی BIM شود و یا منجر به راه‌اندازی مسیرهای دیگری برای سرطانی کردن شود.

بیش‌افزایی چپرون‌های میتوکندری در بقای سلول‌های سرطانی دخیل هستند. برای مثال پیشنهاد شده است که پروتئین شوک حرارتی (Heat shock protein) HSP۹۰ و مولکول وابسته به میتوکندری آن یعنی TRAP-۱ (TNF receptor-associated protein-۱) با Cyclophilin D (از اجزای PTPC (Permeability transition pore complex))

(کمبود اکسیژن) است. این عامل، میانجی کلیدی پاسخ هیپوکسی از طریق تنظیم ژن‌های دخیل در سوخت و ساز، آنژیوژنز، چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز است (۲۰).

از جمله اعمالی که (Hypoxia inducible factor) HIF در تنظیم آنژیوژنز انجام می‌دهد فعال کردن رونویسی از عامل رشد عروق اندوتلیال و گلوکز ترانسپورتر برای سازگاری با شرایط هیپوکسی است. برای مهار تولید و تکامل میتوکندری از طریق سرکوب فعالیت C-MYC ضروری است و همچنین در تنظیم مثبت مسیر گلیکولیز نقش دارد. شواهد روزافزون نقش مهم تولید ROS میتوکندری را طی فعال‌سازی HIF در شرایط هیپوکسی نشان داده است.

آپوپتوز، ارتباطی دیگر بین اختلال عملکرد میتوکندری و تومورزایی

در طی رشد و نمو سلول‌های یوکاریوتی، لازمه‌ی روند مراحل مختلف تکاملی، مرگ سلولی است. آپوپتوز به معنای مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و از هم‌گسیختن نظم سلول است. نقش اصلی آپوپتوزیس حذف سلول بدون آسیب به سلول‌های همسایه است. دو مسیر وابسته به هم برای کنترل آپوپتوز وجود دارند. مسیرهای داخلی و خارجی که هر دو مسیر نیاز به فعالیت کاسپازها از طریق مسیرهای آبشاری (سیگنالینگ) پیچیده‌ای دارند که منجر به مرگ سلولی وابسته به انرژی می‌شوند (۲۱). مسیر داخلی به شکل مستقیم از طریق میتوکندری انجام می‌شود. نقص در آپوپتوز جزء علل عمده‌ی تومورزایی است و میتوکندری نقشی مهم در آپوپتوز بازی می‌کند. سطوح پایین ATP و سطوح بالای کلسیم که

پاسخ منفی متصل کننده بین متابولیسم میتوکندری غیر طبیعی و سرطان‌زایی پیشنهاد شده است. Cytoplast (سلول تخلیه از هسته) سلول‌های توموری زمانی که با هسته‌ای از سلول طبیعی ترکیب می‌شوند ویژگی‌های تومورزایی را منتقل می‌کنند، این نشان می‌دهد که عوامل سیتوپلاسمی می‌توانند فنوتیپ بدخیمی را القا کنند (۲۸).

سیگنالینگ پاسخ منفی بیان یک تعداد از ژنوم‌های اختصاصی تومور نشانگر مانند پروتئاز ماتریکس خارج سلولی، (Transforming growth factor beta) TGF- β و Epiregulin و همچنین سایر ژن‌هایی که کنترل رشد و تکثیر سلول را دارند، مانند CREB (cAMP response element-binding protein)، Mitogen-activated protein kinase (JNK-MAPK)، NF- κ B (C-JUN NH₂-terminal-kinase)، Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (PKC) و (Protein kinase C) را القا می‌کند (۲۶).

نقص میتوکندری و ناپایداری ژنوم

از آن جایی که میتوکندری منبع عمده‌ی تولید ATP سلولی است، این احتمال وجود دارد که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به کاهش سطح ATP شود که ممکن است روی مسیرهای وابسته به ATP از جمله رونویسی DNA، همانندسازی DNA، ترمیم DNA و نوترکیبی تأثیر بگذارد. همچنین میتوکندری در بیوسنتز dNTP (Deoxyribosenucleoside triphosphates) درگیر است. به این ترتیب، این قابل تصور است که نقص میتوکندری منجر به موتاژنز در ژنوم هسته‌ای شود.

کمپلکس منافذ انتقالی نفوذ پذیر) برای جلوگیری از مرگ سلولی میان‌کنش می‌دهد. اگر چه نشان داده شده است HSP60 یک برنامه‌ی زنده ماندن سلولی گسترده بر محور پایدار کردن میتوکندری برای مهار کردن عملکرد P53 تنظیم کرده است (۲۵-۲۴).

تنظیم منفی و سایر مکانیسم‌های سیگنالینگ در سلول‌های سرطانی

تنظیم منفی یک مسیر ارتباطی از میتوکندری به هسته است که توصیفی از پاسخ سلولی به تغییرات عملکردی میتوکندری است. اولین شاهد تغییر بیان ژن‌های هسته‌ای در پاسخ به اختلال عملکرد میتوکندری در سلول‌های سرطانی، افزایش سطح mRNA (Messenger RNA) کدکننده‌ی انواع پروتئین‌های میتوکندریایی در رده‌های سلولی با DNA میتوکندری کمتر (P0) است (۲۵). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی جهت ایفای نقش در پاسخ منفی، استرس میتوکندریایی است که به وسیله‌ی تغییر پتانسیل غشای میتوکندری و تغییر میزان کلسیم پشتیبانی می‌شود (۲۶).

در سلول‌های توموری، سیگنال‌های منفی با عنوان مسیری که اختلال عملکرد میتوکندری را با حوادث سرطان‌زایی مرتبط می‌کند، نشان داده شده‌اند. در پاراگانگلیوم‌ها، جهش‌ها در مهار کننده‌های توموری (Tumor suppressor) میتوکندریایی یعنی سوکسینات دهیدروژناز (SDH) یا Succinate dehydrogenase) منجر به تجمع سوکسینات می‌شود که نشان داده شده است HIF 1- α Proxylase را مهار می‌کند و منجر به پایدار و فعال شدن HIF 1- α می‌شود (۲۷). بنابراین، سوکسینات به عنوان یک

یک نشانگر مولکولی قدرتمند برای تشخیص اولیه‌ی غیر تهاجمی بودن سرطان مورد استفاده قرار گیرد. مطالعاتی که در آینده صورت می‌گیرد، ارزش تشخیصی شناسایی این جهش‌ها در روش‌های تشخیص زود هنگام را تعیین خواهد کرد.

در مخمر گزارش شده است که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به مهار تنفس، کاهش یا حذف DNA میتوکندری و دو یا سه برابر افزایش فرکانس جهش DNA هسته‌ای می‌شود (۲۹).

تشخیص میتوکندریایی نئومورها

در طی دهه‌ی گذشته تلاش‌های زیادی در بهبود و توسعه‌ی روش‌های تشخیصی سرطان با استفاده از شناسایی نشانگرهای مولکولی در نمونه‌های بالینی صورت گرفته است که اغلب تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی پایه‌ی این مطالعات بوده‌اند؛ اما در حال حاضر، نشان داده شده است که آسیب DNA میتوکندریایی در رده‌های سلولی منجر به تکامل سریع جهش‌های هموپلاسمیک می‌شود (۳۰).

در مطالعات گوناگون سرطان‌های بافت‌های مختلف مانند پستان، مثانه، پانکراس، پروستات، کبد و بسیاری از بافت‌های دیگر، جهش‌های میتوکندریایی در نمونه‌های کلینیکی در مراحل اولیه‌ی پیشرفت سرطان وجود داشت. بنابراین به دلیل تعداد کمی زیاد میتوکندری، احتمال می‌رود این اندامک بتواند به عنوان

نتیجه‌گیری

نتیجه این که جهش‌های DNA میتوکندریایی و یا حذف/ اضافه شدن در انواع مختلفی از سرطان‌های مختلف انسانی مشاهده شده‌اند. همچنین نقص عملکردی میتوکندری به دلیل بیان غیر طبیعی DNA میتوکندریایی کد کننده‌ی پروتئین‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو نیز دیده می‌شود. تنوع فنوتیپی بالینی جهش‌های میتوکندری و تنوع پلی مورفیسمی در ژنوم میتوکندری، چالش‌هایی در استفاده از نمونه‌های بالینی در تشخیص زود هنگام ایجاد کرده‌اند. مطالعات زیادی در آینده مورد نیاز است که بتوان به نقش عملکردی جهش‌های مختلف میتوکندریایی در آغاز و پیشرفت سرطان پی برد و به راهبردهای تشخیصی و درمانی بسیاری در این زمینه دست یافت.

References

1. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 289-333.
2. Pasternak J. Molecular genetics of mitochondrial disorders. In: Pasternak J, editor. *An introduction to human molecular genetics*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Inc; 2005. p. 349-76.
3. Houshmand M, Larsson NG, Holme E, Oldfors A, Tulinius MH, Andersen O. Automatic sequencing of mitochondrial tRNA genes in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1226(1): 49-55.
4. Houshmand M, Larsson NG, Oldfors A, Tulinius M, Holme E. Fatal mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and complex I deficiency associated with a heteroplasmic A --> G mutation at position 3251 in the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene. *Hum Genet* 1996; 97(3): 269-73.
5. Wallace DC. A mitochondrial paradigm for degenerative diseases and ageing. *Novartis Found Symp* 2001; 235: 247-63.
6. Akouchekian M, Houshmand M, Akbari MH, Kamalidehghan B, Dehghan M. Analysis of mitochondrial ND1 gene in human colorectal cancer. *J Res Med Sci* 2011; 16(1): 50-5.
7. Houshmand M, Lindberg C, Moslemi AR,

- Oldfors A, Holme E. A novel heteroplasmic point mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene in a sporadic case of mitochondrial encephalomyopathy: de novo mutation and no transmission to the offspring. *Hum Mutat* 1999; 13(3): 203-9.
8. Lu J, Sharma LK, Bai Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis. *Cell Res* 2009; 19(7): 802-15.
 9. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res* 1978; 22: 190-274.
 10. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, et al. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6674-81.
 11. Zhao YB, Yang HY, Zhang XW, Chen GY. Mutation in D-loop region of mitochondrial DNA in gastric cancer and its significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11(21): 3304-6.
 12. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59(3): 527-605.
 13. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 1997; 11(2): 118-24.
 14. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ. Activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂. Role in cell survival following oxidant injury. *J Biol Chem* 1996; 271(8): 4138-42.
 15. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 1999; 11(1): 1-14.
 16. Mercurio F, Manning AM. NF-kappaB as a primary regulator of the stress response. *Oncogene* 1999; 18(45): 6163-71.
 17. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. *EMBO J* 1999; 18(5): 1321-34.
 18. Preston TJ, Abadi A, Wilson L, Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: potential for drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 49(1-2): 45-61.
 19. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17.
 20. Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96(3): 1173-7.
 21. Degterev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene* 2003; 22(53): 8543-67.
 22. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *Am J Med Genet* 2001; 106(1): 62-70.
 23. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH, Altieri DC. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283(8): 5188-94.
 24. Kang BH, Plescia J, Dohi T, Rosa J, Doxsey SJ, Altieri DC. Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network. *Cell* 2007; 131(2): 257-70.
 25. Wang H, Morais R. Up-regulation of nuclear genes in response to inhibition of mitochondrial DNA expression in chicken cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1352(3): 325-34.
 26. Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004; 14(1): 1-15.
 27. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005; 7(1): 77-85.
 28. Howell AN, Sager R. Tumorigenicity and its suppression in cybrids of mouse and Chinese hamster cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75(5): 2358-62.
 29. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(14): 3909-17.
 30. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(14): 3909-17.

Mitochondria in Cancer

Massoud Houshmand PhD¹, Elaheh Mosaieby MSc²

Review Article

Abstract

The hypothesis that changes in oxidative phosphorylation induce by mitochondrial dysfunction involved in tumorigenesis is so long discussed. Mitochondrion is vital for cell proliferation and has irreversible central role in the apoptosis (programmed cell death). Furthermore, mtDNA mutations have been founded in various cancer cells; although, the role of mitochondrial DNA mutations remains largely unknown. The mitochondria mutations do not lead to its deactivation but these mutations can change biosynthesis, bioenergetics, signal transduction, transcription and chromatin structure of the cell. In this paper, the major impairment in mtDNA and its effect on tumorigenesis were discussed.

Keywords: Cancer, Mitochondrial DNA, Mitochondria, Oxidative phosphorylation

Citation: Houshmand M, Mosaieb E. **Mitochondria in Cancer**. J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 590-7

1- Assistant Professor, Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

2- Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

Corresponding Author: Massoud Houshmand PhD, Email: housh62@yahoo.com

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

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

INSTRUCTION TO AUTHORS

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

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 283, 4th week, June 2014

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

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

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Telefax: +98 311 7922291

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

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

Office Secretary: Golnaz Rajabi

Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

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

Telefax: +98 311 6686302

E-mail: esfahanfarzanegan@yahoo.com

f.radandish@gmail.com

www.farzaneganco.ir

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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