



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۹۶)، هفتم چهارم همراه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

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

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسئول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus

- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۹۸۵.....BALB/c در راستای ایجاد مدل متاستاتیک حیوانی در موش‌های
بنفشه فاضلی دلشاد، مزدک گنجعلی خانی حاکمی، فائزه سلطان‌پور غریب‌دوستی، نسرین شایانفر، رضا فلک، غلامعلی کاردر
- ۹۹۱.....مقایسه‌ی توزیع دز در طرح درمان‌های دو و چهار فیلدی با انرژی‌های ۶ و ۱۸ مگاولتاژ در بیماران دارای لنفوم هوچکین با درگیری مدیاستن
محمد باقر توکلی، مریم ملکی، علی اخوان، علیرضا عموحیدری، طاهره حدیثی‌نیا، رشا خواجویی فرد
- ۹۹۸.....بررسی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان مبتلا به بیماری کاوازاکی و عوامل خطر مرتبط با آنها
محمد رضا صبری، حمید رحیمی، سید مجتبی موسوی، امین عابدینی، پیمان رومی‌زاده، فرهاد محمودی، ابراهیم حقیقی‌زاده
- ۱۰۰۷.....ارتباط بین چاقی و سندرم روده‌ی تحریک پذیر در بزرگسالان ایرانی
نگین آخوندی، سحر معمارمنتظرین، پروانه صانعی، عمار حسن‌زاده کشتلی، احمد اسماعیل‌زاده، پیمان ادیبی
- ۱۰۱۳.....اثر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis
نعیم احتشام، محمد رضا شریفی، فریبرز خوروش، مجید خیراللهی

بررسی عملکرد رده‌ی سلولی سرطانی 4T1 در راستای ایجاد مدل متاستاتیک حیوانی در موش‌های BALB/c

بنفشه فاضلی دلشاد^۱، مزدک گنجعلی خانی حاکمی^۲، فائزه سلطان‌پور غریب‌دوستی^۱، نسرین شایانفر^۳، رضا فلک^۴، غلامعلی کاردر^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: متاستاز، مرحله‌ی پیشرفته‌ی سرطان است که سلول‌های سرطانی با جدا شدن از توده‌ی اولیه به مناطق دیگر بدن مهاجرت می‌کنند و با تکثیر خود توده‌های جدید ایجاد می‌کنند. می‌توان از مدل‌های حیوانی جهت بررسی روند مراحل متاستاز و همچنین پیش‌گیری و درمان آن استفاده کرد. رده‌ی سلولی کارسینوما‌ی 4T1 یک رده‌ی سلولی متاستاتیک است که با تکثیر شدید سلولی و با تهاجم می‌تواند به بافت‌های کبد، ریه، مغز و غدد لنفی وارد شده و آن‌ها را مورد تهاجم قرار دهد.

روش‌ها: حدود ۵۰۰۰۰۰ سلولی 4T1 به موش‌های BALB/c تزریق شد و پس از قابل لمس شدن بافت سرطانی، میزان رشد تومور، بقای حیوان و سایر علائم ظاهری بررسی و ثبت شد. جهت بررسی متاستاز، بافت‌های کبد، ریه و مغز جدا شده و با روش هماتوکسیلین-ئوزین (H-E یا Hematoxylin-Eosin) رنگ‌آمیزی شدند و نفوذ سلول‌های سرطانی در این بافت‌ها بررسی شد.

یافته‌ها: با گذشت زمان، میزان رشد تومور به طور فزاینده‌ای افزایش یافت و میزان بقای موش‌های سرطانی به ۷-۸ هفته کاهش یافت. با این که بافت‌های کبد و ریه ملتهب و حاوی توده‌های متعدد سرطانی و سلول‌های متاستاتیک در حال نکروز بودند، در بافت مغز متاستاز سلول‌های سرطانی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در این مدل موشی، تکثیر بالای سلول‌های سرطانی با کاهش شدید بقای موش‌ها همراه بود. همچنین، بافت‌های نرم ریه و کبد از بافت‌های در معرض متاستاز هستند. احتمال می‌رود این متاستاز به مغز با تزریق میزان بیشتری از سلول سرطانی و با سپری شدن مدت زمان بیشتر رخ می‌دهد.

واژگان کلیدی: رده‌ی سلولی 4T1، متاستاز، مدل موشی متاستاتیک

ارجاع: فاضلی دلشاد بنفشه، گنجعلی خانی حاکمی مزدک، سلطان‌پور غریب‌دوستی فائزه، شایانفر نسرین، فلک رضا، کاردر غلامعلی. **بررسی عملکرد رده‌ی سلولی**

سرطانی 4T1 در راستای ایجاد مدل متاستاتیک حیوانی در موش‌های BALB/c. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۹۹۰-۹۸۵

مقدمه

همه ساله، میلیون‌ها نفر به علت بیماری سرطان جان خود را از دست می‌دهند (۱). سرطان، توصیفی از صدها نوع بیماری مختلف است که در آن تکثیر سلول‌ها از کنترل خارج می‌شود و این سلول‌های در حال تکثیر، با درگیر کردن بافت‌های مختلف به اندام‌های مجاور گسترش می‌یابد (۲). به منظور تشخیص بهتر و درمان مؤثرتر، بیماری سرطان به مراحل مختلفی تقسیم‌بندی می‌شود که متاستاز در مرحله‌ی پیشرفته‌ی این مرحله‌بندی قرار می‌گیرد (۳-۴).

در سرطان‌های متاستاتیک، تغییرات مولکولی در سلول‌های

توموری و ریز محیط توموری، باعث جدا شدن این سلول‌ها از توده‌ی اولیه و تهاجم این سلول‌ها به درون استرومای تومور و در نهایت ورود آن‌ها به عروق خونی یا لنفی می‌گردد. این سلول‌ها، اغلب می‌توانند در جریان خون باقی بمانند و پس از خروج از جریان خون یا لنف، توانایی تشکیل توده‌های جدید و تکثیر و در نهایت متاستاز به اندام‌های دیگر را پیدا کنند (۵-۶).

گسترش و شدت بیماری سرطان در مرحله‌ی ایجاد متاستاز، به حدی است که برداشت این تومورها و همچنین درمان سرطان به سختی انجام می‌گیرد (۷). به همین دلیل، عامل حدود ۹۰ درصد

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- استادیار، مرکز تحقیقات ایمنی‌شناسی و گروه ایمنی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۵- استادیار، مرکز تحقیقات ایمنولوژی آسم آلرژی و گروه زیست‌فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: gakardar@tums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤو: غلامعلی کاردر

درجه‌ی حرارت ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و فشار دی‌اکسیدکربن ۵ درصد تحت شرایط استریل و عاری از عفونت‌های میکروبی و به خصوص مایکو پلاسمایی کشت داده شدند. موش‌های BALB/c ماده با سن ۶-۵ هفته از مرکز تحقیقات تجربی دانشگاه علوم پزشکی ایران تهیه شد. موش‌ها در دو گروه مورد و شاهد تقسیم‌بندی شدند و تحت شرایط متعادل از نظر دما، نور و تغذیه نگهداری شدند. تمام مراحل کار روی حیوانات آزمایشگاهی، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. سلول‌های رده‌ی 4T1 کشت داده شد و با استفاده از تریپسین و Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) از کف فلاسک جدا و پس از شستشو با محیط کشت، به مدت ۵ دقیقه با دور ۴۰۰ g سانتریفیوژ شد. مایع رویی دور ریخته شد و سلول‌ها در Phosphate buffered saline (PBS) سوسپانسیون شد و پس از بررسی حیات سلولی، شمارش و برای تزریق آماده گردید.

با استفاده از سرنگ انسولین حدود ۵۰۰ هزار سلول 4T1 در حجم ۱۰۰ میکرولیتر به صورت زیرجلدی به بافت چربی غده‌ی پستانی موش‌های گروه توموری تزریق شد. سپس، هر دو روز یک بار وزن موش‌ها و میزان رشد تومور اولیه به ترتیب با استفاده از ترازوی دیجیتال و کولیس ورنیه اندازه‌گیری شد. جهت محاسبه‌ی حجم تومور از فرمول طول × (عرض) × ۰/۵ استفاده شد.

موش‌هایی که برای بررسی متاستاز انتخاب شده بودند، پس از تشریح، وزن بافت‌های کبد، ریه و مغز نیز سنجیده شد. همچنین، میزان بقا، علائم بالینی، تغییرات ظاهری، گستره و کیفیت زندگی موش‌ها نیز بررسی شد. بافت‌های کبد، ریه و مغز گروه‌های مورد مطالعه از نظر پاتولوژی و متاستاز بررسی شد. بدین منظور، موش‌ها در پایان کار کشته شدند و این اندام‌ها از آنان جدا گردید و در فرمالدئید ۴ درصد تثبیت و نگهداری شدند. از بافت‌های پیش‌گفته، بلوک تهیه شد و پس از برش و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین، میزان متاستاز بررسی شد. بدین منظور، میزان رگ‌زایی (آنژیوژنز)، التهاب، نکروز و مهاجرت سلولی در بافت‌های پیش‌گفته مورد مطالعه قرار گرفت.

میانگین حجم تومورها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) محاسبه شد. همچنین، میزان بقای موش‌ها در دو گروه مورد مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism6 و با روش Kaplan-Meier آنالیز شد.

موارد مرگ ناشی از سرطان، بروز متاستاز است (۸). از این رو، شناخت وقایع متاستاز و فهم ارتباط آن با خصوصیات مولکولی تومور اولیه و همچنین، تشخیص زودهنگام و دقیق سرطان در مراحل اولیه، مفید است. از طرفی، به منظور قابل استفاده بودن نتایج حاصل از تحقیق در موارد انسانی، استفاده از مدل‌هایی که نزدیکی بیشتری از لحاظ روند بیماری با مدل انسانی دارند، دارای اهمیت است. همچنین، انتقال سلول‌های سرطانی همگن به گونه‌ای که ماهیت رده‌ی سلول سرطانی با ماهیت مدل حیوانی سازگار باشد، موجب حذف واکنش‌های ایمنولوژیک پیوند شده و بررسی واکنش‌های ایمنولوژیک متاستاز را تسهیل می‌کند (۹).

رده‌ی سلولی کارسینومای پستانی 4T1 مدل مناسبی برای بررسی روند متاستاز و شناخت مکانیسم‌های مولکولی آن است. این رده‌ی سلولی، یکی از چهار زیر رده‌ی سلولی است که برگرفته از رده‌ی سلولی سرطانی ۴/۱۰ می‌باشد. این رده‌ی سلولی، علاوه بر قابلیت پیوند و رشد در موش‌های BALB/c، می‌تواند در محیط کشت سلولی نیز به راحتی تکثیر یابد (۱۱-۱۰).

امروزه، استفاده از این سلول‌ها برای تقلید سرطان پستان انسان در مدل تجربی موش، بسیار رایج شده است؛ چرا که سلول‌های پیش‌گفته، به آسانی قابل پیوند و رشد در غدد پستانی هستند و تومور اولیه، می‌تواند در مکان آناتومیک مشابه انسان رشد کند. علاوه بر تومورزایی بالا، سلول‌های رده‌ی 4T1 به شدت مهاجم هستند و بر خلاف اغلب مدل‌های توموری، می‌تواند از تومور اولیه در ناحیه‌ی غدد پستانی جدا شوند و به مکان دور از ناحیه‌ی اولیه همانند غدد لنفی، کبد، ریه، مغز و مغز استخوان متاستاز بدهند (۱۳-۱۲).

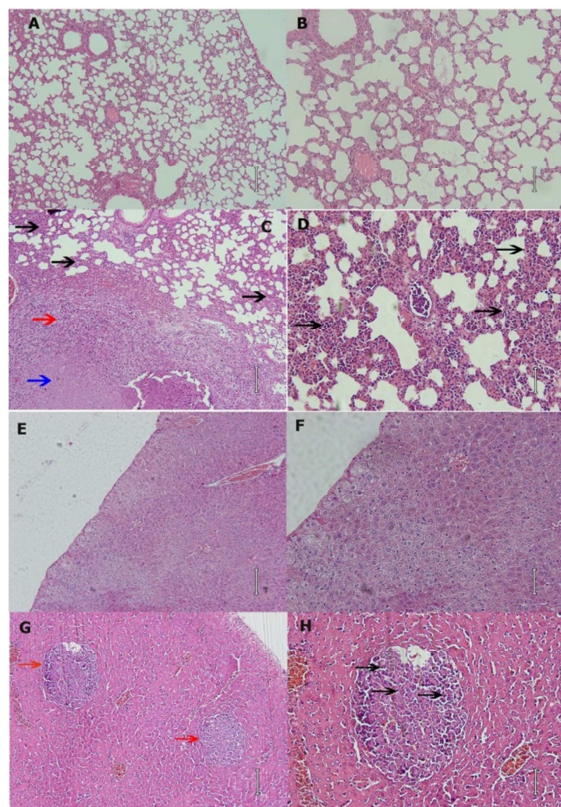
استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، می‌تواند به نزدیک شدن نتایج آزمایش‌ها به مدل انسانی کمک کند. از این رو، می‌توان با استفاده از رده‌ی سلولی موشی و انسانی، به این امر تحقق بخشید. هدف از انجام این مطالعه، معرفی یک مدل آزمایشگاهی تأیید شده‌ی متاستاز و بهینه‌سازی روش ایجاد آن برای محاسبه‌ی میزان پاسخ‌گویی به مطالعات دارویی و همچنین، تعیین میزان بقا در موش‌های دچار سرطان پستان بود. در این مطالعه، با استفاده از تغییرات مورفولوژیک حاصل از متاستاز رده‌ی سلولی 4T1، میزان متاستاز به بافت‌های مختلف بررسی شد.

یافته‌ها

پس از تلقیح رده‌ی سلولی 4T1، با اندازه‌گیری وزن، تغییرات مهمی در وزن موش‌های دو گروه مشاهده نشد. در اغلب موش‌ها (۴ موش از ۶ موش) در کمتر از ۱ هفته تومور اولیه ظاهر شده و با کولیس ورنیه قابل اندازه‌گیری بود. در بقیه‌ی موش‌ها، تومور قابل لمس در

روش‌ها

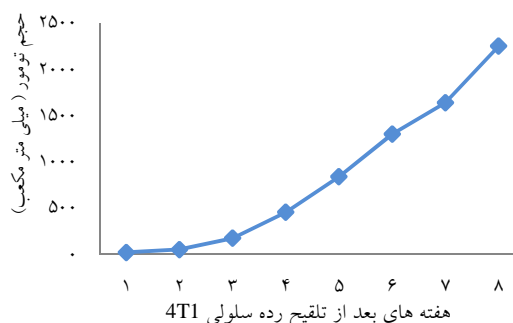
رده‌ی سلولی سرطان پستان موشی 4T1 در محیط کشت Roswell Park memorial institute-1640 (RPMI-1640) با افزودن ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS یا Fetal bovine serum) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین-استرپتومایسین در شرایط مرطوب با



شکل ۱. متاستاز در بافت‌های موش. متاستاز در کبد و ریه با روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انئوزین

A و B نشان دهنده‌ی بافت ریه‌ی سالم و C و D نشان دهنده‌ی بافت ریه‌ی توموری هستند. نواحی التهابی با مهاجرت سلول‌های تک هسته‌ای و ناحیه‌ی نکروز و سلول‌های توموری که به صورت نواحی جدا از هم قرار دارند، مشخص شده‌اند. نواحی E و F، بافت سالم کبد بدون التهاب و تومور هستند. نواحی G و H نواحی متاستاتیک سلول‌های 4T1 به همراه التهاب سلول‌های چند هسته‌ای به صورت متمرکز را نشان می‌دهند. ناحیه‌ی توموری با فلش قرمز، ناحیه‌ی نکروز با فلش آبی و التهاب به همراه سلول‌های التهابی با فلش مشکی نشان داده شده است.

طی هفته‌ی دوم پدیدار شد. اندازه‌گیری حجم تومور نشان داد که اندازه‌ی تومور پس از ۸ هفته به طور متوسط به $2/2$ سانتی‌متر مکعب رسید که نشان دهنده‌ی رشد فزاینده و تکثیر شدید سلول‌های توموری تلقیح شده بود (شکل ۱).



شکل ۱. نمودار رشد تومور رده‌ی سلولی 4T1

حجم تومور پس از تلقیح زیر جلدی رده‌ی سلولی 4T1 به موش‌های BALB/c نشان دهنده‌ی رشد بالای تومور در مدل موشی مورد نظر است.

همچنین، با روند رو به رشد تومور، مرکز بافت توموری اولیه دچار نکروز شده بود. در حدود هفته‌ی پنجم (روز ۳۸) پس از تلقیح سلول‌ها، کلون‌های متاستاتیک روی بافت‌های کبد و ریه مشاهده شد. در تمام موش‌های توموری، در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انئوزین، سلول‌های سرطانی 4T1 با هسته‌های درشت، سیتوپلاسم کم و سلول‌های در حال تقسیم، شناسایی شدند (شکل ۲). همچنین، متاستاز کلون‌های سرطانی به بافت‌های کبد و ریه، همراه با نکروز شدید مرکز بافت توموری، افزایش التهاب، افزایش تقسیمات سلولی و افزایش سلول‌های تک هسته‌ای و چند هسته‌ای دیده شد (جدول ۱). متاستاز شدید سلول‌های سرطانی به غدد لنفی ناحیه‌ی ستون فقرات نیز در این زمان دیده شد. با وجود این، در هیچ یک از موش‌ها، متاستاز سلول‌های سرطانی به بافت مغز دیده نشد.

جدول ۱. توصیف میزان متاستاز بافت‌های ریه و کبد

| تعداد کلون‌های متاستاتیک | درصد مهاجرت سلولی | رنگ‌زایی | نکروز | التهاب | موش‌ها | بافت متاستاتیک |
|--------------------------|-------------------|----------|-------|-----------------------------|--------|----------------|
| ۱۰ | ۴۰ | +۱ | ۰ | افزایش مونوسیت‌ها | ۱ | ریه |
| ۴ | ۷۰ | +۱ | +۳ | + | ۲ | |
| ۱ | ۶۰ | +۱ | ۰ | افزایش مونوسیت‌ها | ۳ | |
| ۱۱ | ۱۰ | +۲ | +۲ | افزایش سلول‌های چند هسته‌ای | ۱ | کبد |
| ۱۲ | ۵ | +۲ | +۱ | ۰ | ۲ | |
| ۱ | ۰ | +۱ | ۰ | ۰ | ۳ | |

میزان متاستاز از لحاظ میزان التهاب، رنگ‌زایی، نکروز، میزان مهاجرت سلول‌ها و تعداد کلون‌های متاستاتیک در بافت‌های کبد و ریه نشان داده شد.

اگر چه سلول‌های 4T1 بسیار مهاجم و متاستاتیک هستند، اما دز تزریق سلول به زمان و کیفیت متاستاز و نوع بافت‌های درگیر بسیار مرتبط است؛ بدین صورت که با میزان تزریق کم سلول و بررسی بافت‌های متاستاتیک پس از مدت زمان کوتاهی نسبت به زمان تلقیح تومور، نتایجی دقیق مبنی بر متاستاز در بافت‌های مختلف به دست نمی‌آید.

در مطالعه‌ی حاضر، با تزریق ۵۰۰۰۰۰ سلول و بعد از گذشت ۵ هفته، متاستاز در بافت‌های کبد و ریه مشاهده شد. در مطالعات پیشین، اهمیت این موضوع مشخص شده بود؛ به گونه‌ای که Peixoto و همکاران با تزریق زیر جلدی ۲۰۰۰۰ سلول 4T1 به غدد پستانی، موش‌ها را به تومور مبتلا کردند و پس از ۱۹ روز، با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، تغییرات بافت کبد به صورت فیروز و آسیب سلول‌های کبدی مشاهده شد. در ریه نیز التهاب به صورت افزایش سلول‌های نوتروفیل مشاهده شد و همچنین، در کلیه هیچ علائمی ظاهر نشد که در کل متاستاز مشخصی گزارش نگردید و در بیشتر موش‌های توموری شده، تغییری در میزان بقا دیده نشد (۱۴)، اما با افزایش زمان بین تلقیح سلول‌ها تا زمان بررسی متاستاز، می‌توان شدت متاستاز بافتی را بالا برد؛ به طوری که DuPre و همکاران در مطالعه‌ی خود، ۱۰۰۰۰ سلول 4T1 را به غدد پستانی موش تزریق کردند و بعد از ۲۹ روز متاستاز آن‌ها به کبد و ریه با روش هماتوکسیلین-ائوزین نشان دادند که در هر دو بافت، کلونی‌های متاستاز با مهاجرت گرانولوسیت‌ها قابل تشخیص بود (۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر، بافت‌های ریه و کبد از جمله بافت‌های مورد بررسی برای متاستاز بودند که متاستاز قابل توجهی در این بافت‌ها مشاهده شد، اما در رابطه با متاستاز به مغز، به نظر می‌رسد که دز تزریق سلول‌ها و همچنین، افزایش زمان بین تلقیح سلول‌ها تا بررسی متاستاز باید افزایش یابد.

در مطالعه‌ی Tao و همکاران پس از تزریق ۱ میلیون سلول 4T1 و بعد از گذشت ۶ هفته، میزان رشد تومور به بیش از ۱ متر مکعب رسید و علاوه بر متاستاز به کبد و ریه، متاستاز به مغز نیز مشاهده شد که البته متاستاز مغزی تنها در یک مورد از موش‌ها رخ داد (۱۶).

به طور مشابهی، در مطالعه‌ی حاضر نیز تزریق ۵۰۰۰۰۰ سلول (همانند تزریق ۱ میلیون سلول در مطالعه‌ی پیش‌گفته)، افزایش چشمگیری در رشد تومور را نشان داد و متاستاز به بافت‌های ریه و کبد بالا بود، اما به نظر می‌رسد که متاستاز رده‌ی سلولی 4T1 به مغز به سختی انجام شده و برای بررسی این نوع متاستاز، به میزان بیشتری از سلول و همچنین زمان بیشتر (بیش از ۶ هفته) نیاز است که موش‌های این مطالعه قبل از آن زمان، در اثر متاستاز سرطان به سایر بافت‌ها مردند. در نهایت، به نظر می‌رسد که نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی Tao

با نگهداری موش‌ها به مدت طولانی، میزان بقای آن‌ها نیز اندازه‌گیری شد و نتایج نشان داد که در مقایسه با موش‌های سالم، میزان بقای موش‌های توموری و متاستاتیک به شدت کاهش یافت؛ به طوری که میزان بقای موش‌های دچار سرطان پستان، حداکثر تا حدود ۷ هفته بعد از ابتلا به تومور بود.

بحث

امروزه، با توجه به پیشرفت‌های گسترده در زمینه‌ی درمان سرطان‌ها، در مراحل اولیه‌ی تشخیص می‌توان از گسترش آن جلوگیری به عمل آورد، اما با تشخیص دیر هنگام و پیشروی سرطان به سمت متاستاز، درمان فرد به مخاطره می‌افتد. بنابراین، مطالعات گسترده و بررسی دقیق در جهت شناخت این بیماری، کمک شایانی در روند تحقیقات پزشکی می‌کند. مدل‌های موشی متاستاتیک سرطانی، یکی از مواردی است که می‌تواند در پیشبرد این گونه تحقیقات مفید باشد.

در این مطالعه، ایجاد متاستاز در مدل موشی با میزان معینی از سلول‌های رده‌ی 4T1 صورت گرفت. با توجه به نتایج به دست آمده، ظهور تومور پس از تلقیح سلول‌های 4T1 اغلب پس از مدت یک هفته در بیشتر موش‌ها آغاز شد که این امر، نشان دهنده‌ی سازگاری بالای این رده‌ی سلولی با محیط بدن حیوان آزمایشگاهی است. از آن جایی که رده‌ی سلولی 4T1 بسیار مهاجم و متاستاتیک است، با تزریق ۵۰۰۰۰۰ سلول، متاستاز به سرعت در بافت‌ها و اندام‌های بدن موش گسترش یافت. با توجه به بررسی‌های انجام شده بر روی بافت‌های متاستاتیک کبد و ریه، کلون‌های متاستاتیک به راحتی در بافت‌های مورد نظر قابل تشخیص بودند و میزان التهاب و نکروز و مهاجرت سلول‌های التهابی به مناطق توموری افزایش نشان می‌داد (شکل ۲). این نتیجه نشان می‌دهد که با این میزان تزریق سلول و پس از مدت حدود ۵ هفته، می‌توان متاستاز به نسبت شدیدی را در ریه و سپس در کبد مورد بررسی قرار داد.

در راستای ظهور و افزایش متاستاز، بقا به طور چشمگیری کاهش یافت ($P = 0/003$)؛ بدین معنی که موش‌ها از زمان توموری شدن تا مرگ ناشی از تومور، تنها ۷-۸ هفته زنده ماندند که نشان دهنده‌ی تکثیر شدید رده‌ی سلولی 4T1 در موش‌های سرطانی است. بنابراین، به کمک این مدل، به راحتی می‌توان اثر عوامل دارویی را در محیط بدن (In vivo) بر روی مهار و یا القای متاستاز ارزیابی و مطالعه نمود.

عدم ارتباط معنی‌دار در وزن موش‌ها قبل و بعد از تلقیح تومور و همچنین، وزن بافت‌های توموری کبد، ریه و مغز بین دو گروه مورد (مبتلا به تومور) و شاهد، به عدم تأثیر وزن در روند شکل‌گیری تومور و متاستاز اشاره دارد. با وجود این، اندازه‌گیری وزن به دلیل جلوگیری از خطاهای احتمالی در روند کار، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۲۹۲۲۸۵ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و هزینه‌های اجرای طرح توسط مرکز تحقیقات ایمنونولوژی سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردیده است. همچنین، از مدیریت و پرسنل محترم مرکز تحقیقات ایمنونولوژی، گروه ایمنی‌شناسی و مرکز تحقیقات تجربی دانشگاه علوم پزشکی ایران که در اجرای این پروژه نقش کلیدی داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

و همکاران (۱۶) همخوانی دارد و می‌توان از آن به عنوان یک مدل متاستاتیک سرطان پستان استفاده نمود.

با توجه به قابلیت رشد سریع و متاستاز تهاجمی رده‌ی سلولی 4T1 و طبق مطالعات قبلی، درگیری عوامل مختلف در متاستاز سریع این رده‌ی سلولی، غیر قابل چشم‌پوشی است؛ همچنین، با توجه به فقدان یک راه‌کار درمانی موفق در زمینه‌ی درمان و حتی پیش‌گیری از متاستاز، انتظار می‌رود که مطالعات جزئی‌تر و کامل‌تری همانند کشف مسیرهای اصلی متاستاز و درمان آن بر روی این رده‌ی سلولی انجام گیرد.

References

- Lindsey T, Rebecca S, Ahmedin J. Global cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, Inc; 2012.
- Cairns J. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 1975; 255(5505): 197-200.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures [Online]. [cited 2015]; Available from: URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
- Ray MR, Jablons DM. Hallmarks of metastasis. In: Keshamouni V, Arenberg D, Kalemkerian G, Editors. Lung cancer metastasis: Novel biological mechanisms and impact on clinical practice. Berlin, Germany: Springer Science & Business Media; 2009. p. 29-46.
- Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(8): 563-72.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
- Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(8): 591-602.
- Ostrand-Rosenberg S, Kruisbeek AM. Animal models for tumor immunology. *Curr Opin Immunol* 2001; 20: 20.0. [Online]. [cited 2001]; Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142735.im2000s43/pdf>
- van Dalum G, Holland L, Terstappen LW. Metastasis and circulating tumor cells. *EJIFCC* 2012; 23(3): 87-97.
- Dexter DL, Kowalski HM, Blazar BA, Fligiel Z, Vogel R, Heppner GH. Heterogeneity of tumor cells from a single mouse mammary tumor. *Cancer Res* 1978; 38(10): 3174-81.
- Aslakson CJ, Miller FR. Selective events in the metastatic process defined by analysis of the sequential dissemination of subpopulations of a mouse mammary tumor. *Cancer Res* 1992; 52(6): 1399-405.
- Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Reduction of established spontaneous mammary carcinoma metastases following immunotherapy with major histocompatibility complex class II and B7.1 cell-based tumor vaccines. *Cancer Res* 1998; 58(7): 1486-93.
- Lelekakis M, Moseley JM, Martin TJ, Hards D, Williams E, Ho P, et al. A novel orthotopic model of breast cancer metastasis to bone. *Clin Exp Metastasis* 1999; 17(2): 163-70.
- Peixoto RC, Miranda-Vilela AL, de Souza Filho J, Carneiro ML, Oliveira RG, da Silva MO, et al. Antitumor effect of free rhodium (II) citrate and rhodium (II) citrate-loaded maghemite nanoparticles on mice bearing breast cancer: a systemic toxicity assay. *Tumour Biol* 2015; 36(5): 3325-36.
- DuPre SA, Redelman D, Hunter KW Jr. The mouse mammary carcinoma 4T1: characterization of the cellular landscape of primary tumours and metastatic tumour foci. *Int J Exp Pathol* 2007; 88(5): 351-60.
- Tao K, Fang M, Alroy J, Sahagian GG. Imagable 4T1 model for the study of late stage breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 228.

Evaluation of the Functionality of 4T1 Cell Line in Development of Metastatic Cancer in Balb/c Mice as an Animal Model

Banafsheh Fazeli-Delshad¹, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi², Faezeh Soltanpour-Gharibdousti¹, Nasrin Shayanfar³, Reza Falak⁴, Gholam Ali Kardar⁵

Original Article

Abstract

Background: Metastasis is an advanced stage of cancer in which tumor cells are removed from the primary tumor and migrate to other areas of the body and develop a new mass by high replication. Animal models could be applied to evaluate metastasis along with a metastatic and appropriate cell line. Carcinoma 4T1 cell line is a metastatic cell line with excessive cell proliferation and invasion up to the liver, lungs, brain and lymph nodes.

Methods: By injection of about 5×10^5 4T1 cells to BALB/c mice, primary tumor was developed. Rate of tumor growth, survival and other morphologic symptoms were checked and recorded. To study the metastasis process, liver, lung and brain tissues were separated and the pathological status was studied following hematoxylin/eosin dye staining.

Findings: The primary tumor growth was increased significantly. The survival rate in mice with breast cancer was decreased to maximum in 7-8 weeks. Liver and lung tissues were metastatic with necrosis and infiltration of numerous cancer cells while metastasis was not observed in brain tissue.

Conclusion: In this model, high proliferation of cancer cells in mice was in association with a sharp decline in survival rate as well as lung and liver tissues metastasis. Metastasis to the brain cells might be accomplished by injection of more 4T1 cells and presumably occurs in a longer period.

Keywords: 4T1 cell line, Metastasis, Metastatic mouse model

Citation: Fazeli-Delshad B, Ganjalikhani-Hakemi M, Soltanpour-Gharibdousti F, Shayanfar N, Falak R, Kardar GA. **Evaluation of the Functionality of 4T1 Cell Line in Development of Metastatic Cancer in Balb/c Mice as an Animal Model.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 985-90.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Immunology Research Center AND Department of Immunology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Assistant Professor, Asthma and Allergy Research Institute AND Department of Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicin, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Gholam Ali Kardar, Email: gakardar@tums.ac.ir

مقایسه‌ی توزیع دز در طرح درمان‌های دو و چهار فیلدی با انرژی‌های ۶ و ۱۸ مگاولتاژ در بیماران دارای لنفوم هوچکین با درگیری مدیاستن

محمدباقر توکلی^۱، مریم ملکی^۲، علی اخوان^۳، علیرضا عموحیدری^۴، طاهره حدیثی‌نیا^۵، رشا خواجه‌ی فرد^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری هوچکین (Hodgkin's disease) نوع خاصی از لنفوم یا سرطان می‌باشد که با رشد غیر طبیعی سلول‌ها در دستگاه لنفاوی همراه است. این مطالعه، جهت بررسی توزیع دز در طرح درمان‌های مختلف در زنان مبتلا به بیماری هوچکین انجام شد. به علت وجود اندام‌های حساس در این ناحیه و بروز بیماری‌ها و سرطان‌های ثانویه بعد از رادیوتراپی، بررسی طرح درمان‌های مختلف در این ناحیه حایز اهمیت است.

روش‌ها: از اطلاعات Computed tomography scan (CT scan) ۱۸ بیمار زن مبتلا به بیماری هوچکین با درگیری مدیاستن استفاده شد. در مرحله‌ی بعد، توسط نرم‌افزار طراحی درمان بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان، کانتورینگ تمام اندام‌های حساس داخل فیلد و حجم درمانی انجام گرفت. سپس، مقایسه‌هایی بین درمان رایج موازی - مخالف با انرژی ۶ و ۱۸ مگاولتاژ و تکنیک چهار میدان با وزن‌های مختلف صورت گرفت.

یافته‌ها: ماکزیمم دز رسیده به پستان در تکنیک چهار فیلدی نسبت به تکنیک رایج دو فیلد مقابل، ۳۳ درصد کاهش یافت. از طرفی، تکنیک چهار فیلدی دز میانگین رسیده به پستان را حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد. متوسط دز میانگین رسیده به حجم درمانی در تکنیک‌های دو فیلدی، ۱۰۲-۱۰۰ درصد و در تکنیک چهار فیلدی، ۹۹/۵ درصد بود.

نتیجه‌گیری: برای زنان مبتلا به بیماری هوچکین با درگیری مدیاستن، استفاده از تکنیک دو فیلدی با فوتون ۱۸ مگاولتاژ با وزن ۱/۵ از قدام و ۰/۵ از خلف، نسبت به فوتون ۶ مگاولتاژ نتایج قابل قبول‌تری دارد و استفاده از تکنیک چهار فیلدی، منجر به کاهش V_{20} برای کل ریه و کاهش دز میانگین رسیده به مری، آئورت، نخاع و نیز V_{30} قلب می‌گردد.

واژگان کلیدی: رادیوتراپی، طراحی درمان، بیماری هوچکین

ارجاع: توکلی محمدباقر، ملکی مریم، اخوان علی، عموحیدری علیرضا، حدیثی‌نیا طاهره، خواجه‌ی فرد رشا. **مقایسه‌ی توزیع دز در طرح درمان‌های دو و چهار فیلدی با انرژی‌های ۶ و ۱۸ مگاولتاژ در بیماران دارای لنفوم هوچکین با درگیری مدیاستن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۹۹۷-۹۹۱

مقدمه

با وجود دهه‌ها تحقیق در زمینه‌ی سرطان، هنوز هم این بیماری یکی از علل مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشد (۱). امروزه، در حدود ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان، به منظور درمان یا تسکین بیماری خود، تحت پرتودرمانی قرار می‌گیرند (۲). مطالعات نشان داده است که پرتودرمانی به عنوان یک جزء کلیدی در درمان‌های ترکیبی برای بیماران مبتلا به بیماری هوچکین (Hodgkin's disease) در مراحل اولیه

می‌باشد. با وجود استفاده از این روش درمانی در حدود یک قرن، همچنان به علت بروز عوارض ثانویه که وابسته به حجم، میدان و دز تابشی است، مورد چالش قرار گرفته است (۳-۶).

یکی از کلیدی‌ترین مراحل جهت انجام یک درمان مؤثر در پرتودرمانی، طراحی درمان است. در این مرحله، نوع و شدت باریکه‌های تابشی، زاویه‌ی تابش و ابعاد میدان با توجه به پارامترهای فیزیکی دستگاه، وضعیت آناتومیک بیمار و حد تحمل

۱- استاد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه رادیوتراپی - آنکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- متخصص رادیوتراپی - آنکولوژی، بیمارستان میلاد، اصفهان، ایران

۵- کارشناس ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

DVH) جهت پوشش بهتر حجم تومور و حفاظت از اندام‌های در خطر (OAR یا Organ at risk)، لازمه‌ی طراحی درمان است. زاویه‌ی گانتری (Gantry) برای میدان دو فیلدی قدیمی - خلفی، ۰ و ۱۸۰ درجه و برای تکنیک چهار فیلدی ۰، ۹۰، ۱۸۰ و ۲۷۰ درجه قرار گرفت. همچنین، مرکز حجم درمان (ایزوستر) به عنوان نقطه‌ی نرمالیزاسیون دریافت کننده‌ی دز مرجع ۱۰۰ درصد انتخاب و دز تجویزی کل ۳۰ گری به این نقطه اعمال شد.

اطلاعات CT scan بیماران به نرم‌افزار طراحی درمان جهت انجام کانتورینگ و طراحی درمان اندام‌های در خطر شامل پستان چپ و راست، ریه‌ی چپ و راست، مری، قلب و نیز حجم تومور داده شد. حجم هدف درمانی (PTV یا Plannig target volume) شامل محدوده‌ی گره‌های لنفی درگیر در مدیاستن در زمان تشخیص می‌باشد. طراحی درمان در دو قسمت انجام شد. ابتدا طرح درمان دو فیلدی قدیمی - خلفی با انرژی فوتون ۶ با استفاده از وزنه‌های متفاوت پرتو، با انرژی فوتون ۱۸ با استفاده از وزنه‌های متفاوت پرتو، با ترکیب انرژی فوتون های ۶ و ۱۸ با استفاده از وزنه‌های متفاوت پرتو انجام شد. در مرحله‌ی بعد، طرح درمان چهار فیلدی مشابه تمام طرح درمان‌های قدیمی - خلفی مرحله‌ی قبل انجام شد؛ با این تفاوت که در آن‌ها علاوه بر میدان‌های قبلی از میدان‌های جانبی با انرژی ۶ و ۱۸ مگاولتاژ استفاده گردید. میزان همگنی دز در حجم هدف شاخص یکنواختی (Homogeneity index یا H index) با استفاده از تعریف گروه آنکولوژی و پرتودرمانی (Radiation therapy oncology group) یا RTOG) و با استفاده از فرمول زیر تعریف می‌شود:

$$HI_{RTOG} = I_{max}/RI \quad (1) \quad \text{فرمول (۱)}$$

که در آن، I_{max} ماکزیمم دز و RI دز تجویزی ۳۰ گری می‌باشد. طبق پروتکل، $HI_{RTOG} \leq 2$ به عنوان معیار در نظر گرفته شد (۱۴-۱۳). این ضریب، نشان دهنده‌ی میزان تغییرات دز در ناحیه‌ی هدف است؛ در نتیجه، در طرح درمان هر چه تغییرات دز در ناحیه‌ی هدف کمتر و به دز تجویزی نزدیک‌تر باشد، بهتر است (۱۵).

یافته‌ها

در تکنیک رایج دو فیلدی موازی - مخالف با فوتون ۶ مگاولتاژ، بعد از انجام کلیه‌ی طراحی درمان‌ها با وجه تمایز وزن متفاوت در قدام و خلف، نتیجه‌ی قابل قبولی ایجاد نشد. ماکزیمم دز در تمامی اندام‌ها، بالاتر از معیار طراحی درمان (± 107 درصد دز تجویزی) بود و تمام طرح درمان‌ها، دارای نقطه‌ی داغ وسیع بودند. استفاده از فوتون ۱۸، با وزن یکسان در قدام و خلف نسبت به طرح درمان قبلی، ماکزیمم دز را در تمام اندام‌ها به طور تقریبی ۹-۸ درصد کاهش داد. وزن دهی به این طرح درمان در صورتی که وزن بیشتر از قدام

بافت‌های حساس مجاور توده و حد قابل قبول یکنواختی دز تومور، انتخاب می‌شوند. بروز بدخیمی‌های ثانویه، به ویژه سرطان سینه در زنان و شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی پس از پرتودرمانی، اهمیت بهینه کردن طرح درمان بیمار را ضروری می‌نماید. مطالعاتی توسط Nihei و همکاران (۷) و نیز Yang و همکاران (۸)، به جهت تعیین طرح درمان بهینه با استفاده از انرژی‌های متفاوت برای درمان سرطان‌های پستان، مری و پروستات انجام گرفت. نتایج این مطالعات نشان دهنده‌ی تغییر نتایج درمان در اثر تغییر انرژی و استفاده از تکنیک‌های نوین درمانی می‌باشد.

بیشتر مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران هوچکین به مقایسه‌ی تکنیک‌های جدید درمانی رادیوتراپی غدد درگیر (INRT) یا Involved node radiation therapy) و رادیوتراپی فیلد نواحی درگیر (Involved field radiation therapy یا IFRT) پرداخته‌اند و با کاهش اندازه‌ی فیلد درمانی، درمانی بهینه‌تر با عوارض کمتر ابداع شده است (۹-۱۰، ۴). با وجود کاهش دز و حجم درمانی، بحث سرطان‌های ثانویه و بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از تابش همچنان ادامه دارد. مطالعات صورت گرفته در این زمینه، با استفاده از انرژی ۶ مگاولتاژ به مقایسه‌ی تکنیک‌های درمانی پرداخته‌اند (۱۲-۱۱). از این رو، پژوهش حاضر با هدف بررسی توزیع دز در دو تکنیک طراحی درمان کانفورمال دو فیلدی و چهار فیلدی و نیز تأثیر دو انرژی متفاوت ۶ و ۱۸ مگاولتاژ با وزن‌های متفاوت پرتو انجام شد.

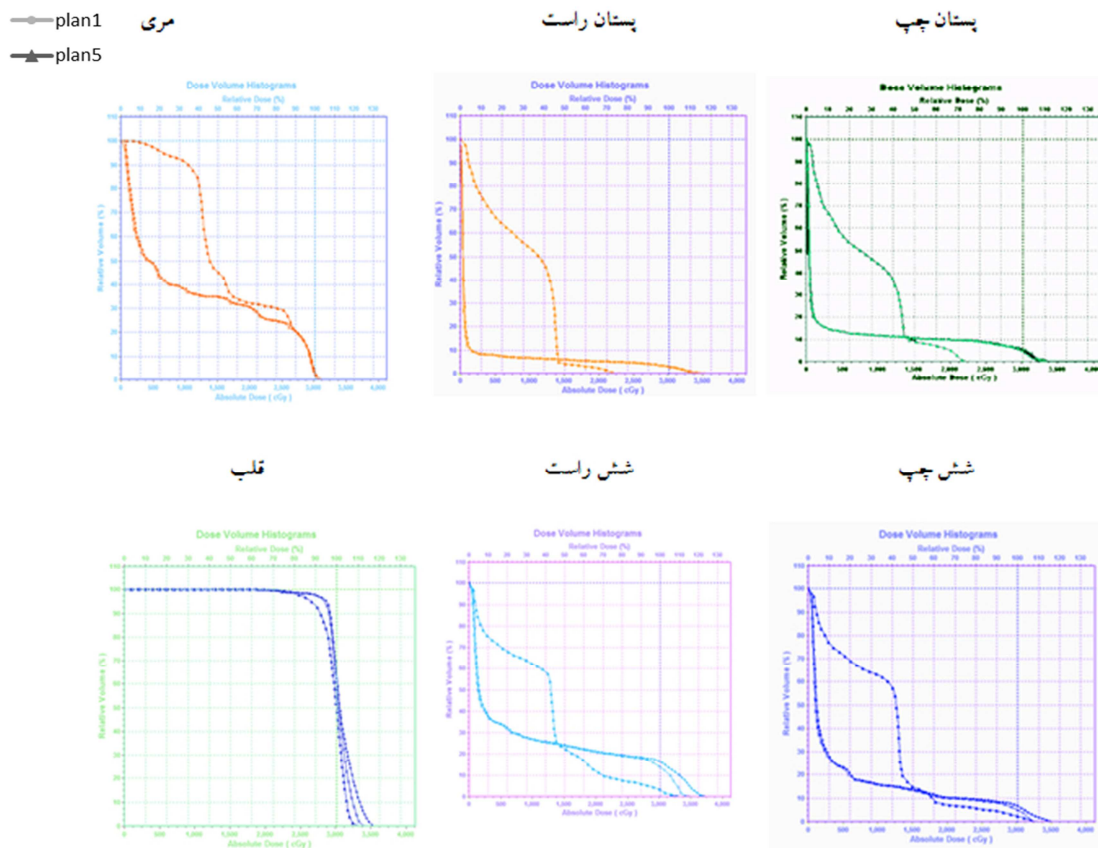
روش‌ها

در این مطالعه، اطلاعات (CT scan) Computed tomography scan ۱۸ بیمار زن دارای بیماری هوچکین با توده‌ی بالکی در ناحیه‌ی مدیاستن که پس از پاسخ به شیمی درمانی تحت درمان تکمیلی پرتودرمانی قرار گرفتند، استفاده شد. CT scan تمامی بیماران در وضعیت سوپاین و تحت شرایطی که دست‌های بیماران به صورت کشیده به سمت بالا قرار داشت، انجام گرفت. طراحی درمان‌های مورد مقایسه، شامل تکنیک دو فیلدی و چهار فیلدی کانفورمال با استفاده از فوتون‌های ۶ و ۱۸ مگاولتاژ و وزن‌های مختلف بوده است. برای تعیین توزیع دز بیماران، از نرم‌افزار طراحی درمان TIGRT و شتاب دهنده‌ی Oncor دارای (MLC) Multi leaf collimator ۴۰ برگگی بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان استفاده شد. در طراحی درمان رایج برای اغلب موارد بالینی ۳ بعدی کانفورمال، از میدان‌های موازی - مخالف (قدیمی - خلفی و خلفی - قدیمی) و انرژی پرتو فوتونی ۶ مگاولتاژ استفاده می‌شود (۲). محدوده‌ی دز مورد استفاده در پرتودرمانی هوچکین (۲۰-۳۶ گری) می‌باشد. از این رو، بهینه کردن میدان درمان و آنالیز منحنی نمودار دز - حجم (Dose-volume histogram) یا

درمان ۴) استفاده از فوتون با انرژی ۶ مگاولتاژ از قدام و ۱۸ مگاولتاژ از خلف و تکنیک چهار فیلدی شامل طرح ۵) استفاده از انرژی ۶ مگاولتاژ از قدام و خلف و ۱۸ مگاولتاژ از لترال با وزن‌های یکسان بود. شکل ۱، نمودار دز حجم اندام‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد. **دز رسیده به پستان:** در این مطالعه، متوسط حجم کل پستان ۷۳۳۰۵ سی‌سی (۸۲۳-۶۳۰ سی‌سی) در نظر گرفته شد. با توجه به جدول ۱ مشاهده می‌شود که ماکزیمم دز در تکنیک چهار فیلدی نسبت به طرح درمان ۱، ۳۳ درصد کاهش یافت. همچنین، برای تکنیک چهار فیلدی، افزایش دز میانگین ۲/۸ برابری به علت فیلدهای جانبی وجود داشت. **PTV:** با توجه به جدول ۲، پوشش دهی PTV توسط تکنیک چهار فیلدی نسبت به تکنیک‌های دو فیلدی ۷/۲ درصد کاهش یافت. با استفاده از میدان‌های مخالف AP-PA، خط ایزودز ۹۵ درصد، ۹۵-۱۰۰ درصد حجم PTV را پوشش داد. در تکنیک چهار فیلدی، منحنی ایزودز ۹۵ درصد، در حدود ۸۸ درصد حجم درمانی را پوشش داد که این مقدار، برای تکنیک دو فیلدی ۹۵-۹۴ درصد بود. طبق انتظار، در تکنیک چهار فیلدی کمترین تغییرات دز در ناحیه‌ی هدف مشاهده شد. مقایسه‌ی بین این تکنیک‌ها از جهت سایر پارامترها شامل $D_{95\%}$ و $\frac{D_{95\%}}{D_T}$ در جدول ۱ آمده است.

باشد، ماکزیمم دز و میانگین رسیده به اندام‌ها را اندکی کاهش می‌دهد و سبب کاهش سطح نقطه‌ی داغ در حد قابل قبول می‌گردد. با مقایسه‌ی طرح درمان‌های مربوط به ترکیب فوتون‌های ۶ و ۱۸ مگاولتاژ، مشخص گردید که استفاده از فوتون ۶ مگاولتاژ از قدام و ۱۸ مگاولتاژ از خلف، ماکزیمم دز را نسبت به عکس این حالت کاهش می‌دهد و سطح نقطه‌ی داغ نیز کمتر می‌شود، اما تمام طرح درمان‌های چهار فیلدی، از نظر پوشش دهی حجم هدف درمانی (PTV یا Planning target volume) و میزان یکنواختی دز تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. در این حالت، دز رسیده به قلب در تمامی طرح درمان‌ها به طور تقریبی یکسان بود و نقطه‌ی داغ در هیچ کدام از آن‌ها وجود نداشت.

پس از بررسی تمامی طرح درمان‌ها و بررسی وزن‌های مختلف پرتو به منظور یافتن طرح درمان بهینه، ۴ طرح درمان از تکنیک دو فیلدی و ۱ طرح درمان از تکنیک چهار فیلدی مقایسه گردید. تکنیک‌های دو فیلدی شامل طرح درمان ۱) استفاده از فوتون با انرژی ۶ مگاولتاژ از قدام و خلف، طرح درمان ۲) استفاده از فوتون با انرژی ۱۸ مگاولتاژ از قدام و خلف، طرح درمان ۳) استفاده از فوتون با انرژی ۱۸ مگاولتاژ با وزن ۱/۵ در قدام و وزن ۰/۵ از خلف، طرح



شکل ۱. نمودار Dose-volume histogram (DVH) برای اندام‌های پستان، ریه، قلب و مری در طرح درمان‌های ۱ و ۵

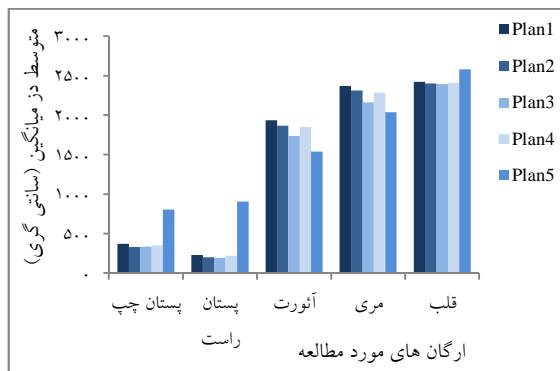
جدول ۱. متوسط ماکزیمم دز و دز میانگین، $D_{95\%}$ ، V_{30} و شاخص یکنواختی برای حجم درمانی

| طرح درمان (PTV) | شاخص یکنواختی | V_{30} (درصد) | $D_{95\%}/D_T$ (درصد) | $D_{95\%}$ (سانتی گری) | Dmean (سانتی گری) | Dmax (سانتی گری) |
|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------|------------------------|-------------------|------------------|
| طرح ۱ | ۱/۱۹۷۵ | ۷۱/۰۷ | ۹۵ | ۲۸۷۴/۳۹ | ۳۰۸۷/۱۷ | ۳۵۹۲/۷۵ |
| طرح ۲ | ۱/۱۲۵۶ | ۵۹/۳۱ | ۹۴ | ۲۸۳۲/۳۶ | ۳۰۲۸/۷۵ | ۳۳۷۶/۸۰ |
| طرح ۳ | ۱/۱۲۹۶ | ۵۰/۱۷ | ۹۱ | ۲۷۳۹/۷۵ | ۳۰۰۴/۳۴ | ۳۳۸۹/۰۶ |
| طرح ۴ | ۱/۱۴۰۶ | ۶۵/۰۶ | ۹۴ | ۲۸۴۳/۵۹ | ۳۰۴۷/۴۷ | ۳۴۲۱/۸۵ |
| طرح ۵ | ۱/۱۱۴۶ | ۵۲/۵۲ | ۸۸ | ۲۶۴۸/۰۱ | ۲۹۸۶/۵۰ | ۳۳۳۴/۹۸ |

PTV: Planning target volume; Dmean: The mean dose; Dmax: Maximum dose

* میزان دز رسیده به ۹۵ درصد حجم درمان؛ ** دز رسیده به ۹۵ درصد حجم درمان تقسیم بر دز تجویزی؛ *** درصد حجمی که حداقل ۳۰ گری دریافت کرده است.

دز رسیده به آنورت و مری: مطابق داده‌های جدول ۱، دز میانگین رسیده به آنورت در طرح درمان‌های ۴-۱، تفاوت معنی داری نشان ندادند، اما در بین طرح درمان‌های چهار فیلدی، طرح درمان ۵ از نظر دز میانگین و ماکزیمم دز، دارای کمترین مقدار بود و تفاوت معنی داری در ۴ طرح درمان دیگر مشاهده نشد. به منظور مقایسه‌ی بهتر، در شکل ۲ دز میانگین برای اندام‌های پستان، آنورت، مری و قلب رسم شده است.



شکل ۲. متوسط دز میانگین (سانتی گری) برای پستان چپ و راست، آنورت، مری و قلب

بحث

هدف از طراحی درمان، پوشش بهتر و انتقال ماکزیمم دز به حجم درمانی و در عین حال، رسیدن کمترین دز با کمترین عوارض جانبی به بافت طبیعی و سالم اطراف تومور می‌باشد. در مجموع طرح درمان‌های انجام شده با توجه به معیار ۲ گری $D_{mean} <$ جهت حفاظت پستان طرح درمان ۳ یعنی تکنیک دو فیلدی با فوتون ۱۸ مگاولتاژ مناسب می‌باشد. دز میانگین رسیده به پستان، با استفاده از تکنیک چهار فیلدی نسبت به طرح درمان‌های دیگر، حدود ۳ برابر افزایش یافت. نتایج به دست آمده برای حجم درمانی، نشان می‌دهد

دز رسیده به ریه: متوسط حجم ریه‌ها ۱۰۲۵ سی سی (۱۰۶۳-۸۹۲ سی سی) است. طبق داده‌های جدول ۲، ماکزیمم دز دریافتی در طرح درمان ۱ و طرح درمان‌های ۴ و ۵ به ترتیب دارای بیشترین و کمترین مقدار بودند. همچنین، دز میانگین در طرح درمان‌های ۴-۱ به طور تقریبی با یکدیگر برابر بود، اما مقدار آن در نوع چهار فیلدی به علت فیلدهای لترال افزایش یافت.

دز رسیده به قلب: متوسط حجم قلب ۵۲۵ سی سی (۵۸۴-۵۰۱ سی سی) است. طبق داده‌های جدول ۱، متوسط ماکزیمم دز رسیده به قلب به جز در طرح درمان ۱ در سایر طرح درمان‌ها، به طور تقریبی با یکدیگر برابر بود. درصد حجمی از قلب که حداقل ۳۰ گری دریافت می‌نمود (۴۶ درصد $V_{30} \leq (16)$)، به ترتیب ۳۰/۴۵، ۳۴/۷۵ و ۳۷/۳۶، ۳۲/۱۴ و ۳۱/۲۹ درصد بود.

جدول ۲. متوسط ماکزیمم دز، دز میانگین و V_{20} برای ریه‌های چپ و راست

| طرح درمان (PTV) | $V_{20} \leq 30-35$ (درصد) | Dmean (سانتی گری) | Dmax (سانتی گری) |
|-----------------|----------------------------|-------------------|------------------|
| ریه‌ی راست | | | |
| طرح ۱ | ۹/۹۳ | ۵۴۷/۶۲ | ۳۵۳۱/۷۰ |
| طرح ۲ | ۹/۹۳ | ۵۱۰/۹۶ | ۳۳۲۱/۶۵ |
| طرح ۳ | ۹/۲۵ | ۵۰۰/۰۴ | ۳۳۳۹/۹۶ |
| طرح ۴ | ۹/۴۱ | ۵۱۴/۲۶ | ۳۲۷۵/۱۸ |
| طرح ۵ | ۶/۷۹ | ۱۰۶۹/۱۰ | ۳۲۶۲/۷۰ |
| ریه‌ی چپ | | | |
| طرح ۱ | ۲۰/۶۴ | ۹۰۲/۷۰ | ۳۷۶۳/۷۲ |
| طرح ۲ | ۲۰/۳۸ | ۸۴۸/۷۳ | ۳۴۶۷/۵۱ |
| طرح ۳ | ۲۰/۱۶ | ۹۲۳/۸۰ | ۳۴۰۱/۱۷ |
| طرح ۴ | ۲۰/۳۸ | ۸۵۲/۰۲ | ۳۴۳۳/۱۰ |
| طرح ۵ | ۱۱/۵۰ | ۱۱۳۳/۷۹ | ۳۳۵۶/۵۳ |

Dmean: The mean dose; Dmax: Maximum dose

* درصد حجمی از ریه که حداقل ۲۰ گری دریافت نموده است.

طبق نتایج، کمترین دز میانگین رسیده به آنورت در طرح درمان ۵ است که حدود ۲۱ درصد کاهش دز نسبت به تکنیک‌های دو فیلدی نشان می‌دهد و این عدد برای مری ۱۴ درصد می‌باشد. در مجموع، با توجه به مصالحه‌ای که باید در طراحی درمان رعایت نمود، اگر چه ممکن است تکنیک چهار فیلدی خطر بروز عوارض قلبی-عروقی را کاهش دهد، اما به علت افزایش چندین برابری دز میانگین، احتمال ابتلا به سرطان پستان را نیز به همراه دارد. از مزایای دیگر این تکنیک، کاهش دز رسیده به آنورت و مری است. اگر چه در این تکنیک میانگین دز رسیده به ریه‌ها نیز افزایش می‌یابد، اما حجمی از ریه که ۲۰ گری را دریافت می‌کند، در تکنیک چهار فیلدی برای کل ریه ۴۵ درصد کاهش یافته است. از این رو، انتظار می‌رود این تکنیک برای مردان دارای بیماری هوچکین با درگیری مدیاستن مفید باشد که نیازمند بررسی بیشتری است. برای زنان، استفاده از فوتون ۱۸ مگاولتاژ با وزن ۱/۵ از قدام و ۰/۵ از خلف، تکنیک ارجحی نسبت به استفاده‌ی رایج از فوتون ۶ مگاولتاژ با وزن یکسان می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۴۴۴۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از پرسنل بخش پرتودرمانی بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان که جهت انجام این تحقیق همکاری صمیمانه داشتند، مراتب تشکر و قدردانی خود را به عمل آورند.

که بهترین پوشش دهی حجم درمان را طرح درمان‌های دو فیلدی دارند که تفاوت معنی داری از نظر دز میانگین رسیده به این عضو در آن‌ها وجود ندارد. ۹۵ درصد حجم درمان، در حدود ۹۵-۹۱ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند که در طرح درمان چهار فیلدی این مقدار به ۷ درصد کاهش یافته است. از نظر یکنواختی توزیع دز، تمام طرح درمان‌ها شاخص یکنواختی قابل قبولی (به طور میانگین ۱/۱۳) داشتند. شاخص یکنواختی به میزان جزئی در طرح درمان چهار فیلدی بهتر بود که در توافق با نتایج مطالعه‌ی Nieder و همکاران بود (۱۷). بنابراین، بهینه‌ترین طرح درمان جهت پوشش بهتر حجم درمان، طرح درمان ۱ می‌باشد که ۷۱ درصد حجم درمانی، ۱۰۰ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند.

همان طور که انتظار می‌رود، استفاده از تکنیک چهار فیلدی، دز میانگین به ریه‌ها را حدود ۲ برابر افزایش می‌دهد. عوامل ۲۰ گری $D_{mean} < V_{20}$ برای تمام طرح درمان‌ها قابل قبول می‌باشد، اما حجمی از ریه که حداقل ۲۰ گری را دریافت می‌کند، در طرح درمان ۵ کمتر بود. از این رو، استفاده از تکنیک چهار فیلدی محدودیتی ایجاد نمی‌کند. بنابراین، طرح درمان‌های ۳ و ۵ جهت حفاظت ریه مناسب می‌باشند. نتایج مربوط به دز رسیده به قلب، بیانگر آن است که تکنیک چهار فیلدی با توجه به این که ۱۰۰ درصد دز تجویزی به ۳۱ درصد از حجم قلب می‌رسد، طرح درمان مناسب برای حفاظت این عضو به نظر می‌رسد. این نتایج، با مطالعه‌ی Nieder و همکاران مطابقت داشت (۱۷).

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29.
2. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431-9.
4. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79(3): 270-7.
5. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, et al. Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2101-8.
6. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, Van't Veer MB, Noordijk EM, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(13): 971-80.
7. Nihei K, Mitsumori M, Ishigaki T, Fujishiro S, Kokubo M, Nagata Y, et al. Determination of optimal radiation energy for different breast sizes using CT-simulator [correction of simulator] in tangential breast irradiation. *Breast Cancer* 2000; 7(3): 231-6.
8. Yang GY, McClosky SA, Khushalani NI. Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3(2 Suppl): S6-S10.
9. Murray L, Sethugavalur B, Robertshaw H, Bayman E, Thomas E, Gilson D, et al. Involved Node, Site, Field and Residual Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second Malignancy Risks. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27(7): 401-10.
10. Weber DC, Peguret N, Dipasquale G, Cozzi L. Involved-node and involved-field volumetric modulated arc vs. fixed beam intensity-modulated radiotherapy for female patients with early-stage supra-diaphragmatic Hodgkin lymphoma: a comparative planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(5): 1578-86.

11. Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, Conson M, Camera L, Salvatore M, et al. Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiat Oncol* 2010; 5: 33.
12. Dabaja BS. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts. *Breast Diseases* 2008; 19(3): 264.
13. Feuvret L, Noel G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 333-42.
14. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 94.
15. Vaezzadeh SA, Allahverdi M, Nedaie H, Aghili M, Esfehni M, Mohammadi E. Dosimetric comparison of various radiotherapeutic treatment plans using cobalt-60 and linac for prostate cancer. *Iran J Med Phys* 2009; 6(2): 71-9. [In Persian].
16. Hoskin PJ, Diez P, Williams M, Lucraft H, Bayne M. Recommendations for the use of radiotherapy in nodal lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(1): 49-58.
17. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M. Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother Oncol* 2007; 82(3): 301-7.

Comparison of the Dose Distribution in the Two- and Four-Fields Treatment Plannings with Energy of 6 and 18 Mv in Patients with Hodgkin's Disease with Mediastinal Involvement

Mohammad Bagher Tavakoli¹, Maryam Maleki², Ali Akhavan³, Alireza Amouheidari⁴, Tahereh Hadisinia², Rasha Khajooe-Fard⁵

Original Article

Abstract

Background: Hodgkin's disease is a special type of lymphoma or cancer that is associated with the abnormal growth of cells in the lymphatic system. The purpose of this study was to investigate different methods of radiotherapy in women with Hodgkin's disease who need radiotherapy. Due to the presence of sensitive organs in this area, and secondary disease and cancers after radiotherapy, the importance of reviewing various treatment plans, is outstanding.

Methods: The data of computed tomography (CT) scan for 18 women with Hodgkin's disease with mediastinal involvement were used. In next step, contouring all sensitive organs inside the field and the involved volume was done, using treatment planning system of Seyedshohada Hospital, Isfahan, Iran. Then, the comparisons between the anterior-posterior/posterior- anterior (AP/PA) common treatment with the energy of 6 and 18 Mv and the four-field techniques with different weights were performed.

Findings: The maximum dose reached to the breast was reduced to 33%, compared to the current parallel-opposite technique, in the four- filed technique. On the other hand, the four- filed technique caused an increase of about 2.8 times in the average dose, due to the side-fields. The mean dose reached to the treatment volume was 100-102 percent in the 2-field technique and 99.5 percent in the four-filed technique.

Conclusion: For women with Hodgkin's disease with mediastinal involvement, using the two-field technique with 18 Mv photon weighing 1.5 of anterior and 0.5 of posterior, showed better results compared to the 6 photon. The use of the 4-field technique led to a decrease of V_{20} value for the whole lung and the average dose received by esophagus and aorta and spinal cord, and V_{30} value for the heart.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Treatment planning, Radiotherapy

Citation: Tavakoli MB, Maleki M, Akhavan A, Amouheidari A, Hadisinia T, Khajooe-Fard R. **Comparison of the Dose Distribution in the Two- and Four-Fields Treatment Plannings with Energy of 6 and 18 Mv in Patients with Hodgkin's Disease with Mediastinal Involvement.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 991-7.

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

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

3- Assistant Professor, Department Radiation-Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Radiation Oncologist, Milad Hospital, Isfahan, Iran

5- Department of Medical Physics and Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Maleki, Email: m.maleki777@yahoo.com

بررسی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان مبتلا به بیماری کاوازاکی و عوامل خطر مرتبط با آنها

محمدرضا صبری^۱، حمید رحیمی^۲، سید مجتبی موسوی^۳، امین عابدینی^۴، پیمان رومی‌زاده^۵، فرهاد محمودی^۶، ابراهیم حقیقی‌زاده^۷

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری کاوازاکی، یک واسکولیت حاد و خود محدود شونده با اتیولوژی نامشخص است. اختلالات قلبی - عروقی، شایع‌ترین عارضه‌ی جدی بیماری کاوازاکی است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان مبتلا به کاوازاکی و عوامل خطر مرتبط با آنها می‌باشد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی هم‌گروهی گذشته‌نگر، بر روی ۸۵ بیمار مبتلا به کاوازاکی انجام شد. تمامی بیماران تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند و همچنین، پرونده‌های بیماران بررسی شد. بیماران به گروه‌های دارای اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس و فاقد این اختلالات تقسیم شدند و بر روی داده‌ها آنالیز آماری صورت گرفت.

یافته‌ها: شایع‌ترین اختلال قلبی - عروقی زودرس و دیررس به ترتیب، نارسایی مینرال (۴۵/۹ درصد) و نارسایی تریکوسپید (۲۰/۰ درصد) بود. در آنالیز Logistic regression دریافت از دوم ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG یا Intravenous immunoglobulin) با نسبت شانس ۲/۸۱ به عنوان عوامل خطر اختلال قلبی - عروقی زودرس مشخص گردید. همچنین، افراد مبتلا به اختلال قلبی - عروقی در شروع بیماری، شانس بیشتری برای ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی دیررس داشتند (نسبت شانس = ۷/۲۳ و حدود اطمینان = ۱/۹۵-۲۶/۸).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص گردید که افراد دریافت کننده‌ی دوم IVIG در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی زودرس هستند. ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی در مرحله‌ی ابتدایی بیماری، به عنوان عامل خطر اختلالات قلبی - عروقی دیررس مطرح گردید. برای ارزیابی بهتر، مطالعاتی با حجم نمونه‌ی بیشتر و آینده‌نگر پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: کاوازاکی، اختلالات قلبی - عروقی، کودکان

ارجاع: صبری محمدرضا، رحیمی حمید، موسوی سید مجتبی، عابدینی امین، رومی‌زاده پیمان، محمودی فرهاد و همکاران. **بررسی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان مبتلا به بیماری کاوازاکی و عوامل خطر مرتبط با آنها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۹۹۸-۱۰۰۶

مقدمه

بیماری کاوازاکی، یک واسکولیت حاد و خود محدود شونده است که اتیولوژی آن نامشخص است و اغلب، شیرخواران و کودکان با سنین کمتر از ۵ سال را مبتلا می‌سازد. این بیماری، ابتدا با تب بالا، التهاب جلدی - مخاطی و لنفادنوپاتی گردنی ظهور می‌یابد (۱). این بیماری در تمامی مناطق و نژادها مشاهده می‌شود، اما میزان بروز آن در بین جمعیت‌های مختلف، متفاوت است؛ به گونه‌ای که بیشترین بروز در میان کودکان ژاپنی مشاهده می‌شود (۲-۳). تشخیص این بیماری بر مبنای معیارهای بالینی می‌باشد (۴) که شامل تب بیش از ۵ روز به

همراه ۴ مورد از موارد پرخونی غیر چرکی ملتحمه، تغییرات مخاط لب به صورت ادم، اریتم و پوسته‌ریزی، ادم و اریتم کف دست و پا به همراه پوسته‌ریزی، راش پلی‌مورف در تنه و آدنوپاتی گردنی بیش از ۱/۵ سانتی‌متر می‌باشد.

اختلالات قلبی - عروقی، شایع‌ترین عارضه‌ی جدی بیماری کاوازاکی است. آنوریسم شریان کرونر (Coronary artery aneurysm) یا CAA) مسؤول اغلب موارد بروز ناخوشی و مرگ و میر ناشی از این بیماری است (۵). با این وجود، این بیماری همراه با سایر اختلالات قلبی - عروقی مانند اختلال عملکرد بطن چپ، نارسایی‌های دریچه‌ای و

۱- استاد، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

آن‌ها برای انجام اکوکاردیوگرافی دعوت به عمل آمد. همچنین، از پرونده‌ی بیماران، اطلاعاتی نظیر اطلاعات دموگرافیک، یافته‌های آزمایشگاهی در بدو پذیرش در بیمارستان، یافته‌های اکوکاردیوگرافی در ۴۸ ساعت ابتدای بستری و ۶ هفته پس از شروع بیماری، نوع درمان، نوع بیماری (کامل یا ناکامل)، طول مدت بستری در بیمارستان و زمان شروع درمان پس از آغاز علائم جمع‌آوری و ثبت گردید.

اکوکاردیوگرافی: بیماران توسط کاردیولوژیست کودکان تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. برای انجام اکوکاردیوگرافی، از دستگاه Wing med 750 و روش دو بعدی داپلر رنگی استفاده گردید. در اکوکاردیوگرافی از نماهای ساب‌استرنال، آپیکال، پاراسترنال بلند و کوتاه محور و سوپراسترنال استفاده گردید. در اکوکاردیوگرافی، مواردی نظیر عملکرد بطن چپ، دیامتر عروق کرونری و بررسی ضایعات کرونری، اختلالات دریچه‌ای و ارزیابی از نظر افیوژن پریکاردا مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه، وجود اختلال در اکوکاردیوگرافی ۴۸ ساعت ابتدای بیماری به عنوان اختلال قلبی - عروقی زودرس و وجود اختلال در اکوکاردیوگرافی پی‌گیری بیمار که حداقل یک سال بعد انجام شد، به عنوان اختلال قلبی - عروقی دیررس در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری: داده‌های کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت درصد نمایش داده شدند. بیماران به گروه‌های دارای اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس و فاقد اختلال تقسیم شدند و تحت آنالیز آماری قرار گرفتند. برای مقایسه‌ی داده‌های کیفی بین گروه‌های مختلف بیماران، از آزمون‌های χ^2 و Fisher's exact استفاده گردید. برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بر حسب چگونگی توزیع داده‌ها، از آزمون‌های t یا Mann-Whitney استفاده گردید. برای ارزیابی عوامل خطر مرتبط با اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس، از آنالیز Logistic regression استفاده گردید و نسبت شانس (Odds ratio یا OR) و دامنه‌ی اطمینان (Confidence interval یا CI) تعیین گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) صورت پذیرفت. برای تمامی آنالیزها، $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱۸۴ نفر قابلیت ورود به مطالعه را داشتند. در ابتدای مطالعه، ۹۶ نفر به دلایل مختلف از مطالعه خارج شدند (شکل ۱) و برای ۸۸ نفر اکوکاردیوگرافی و بررسی پرونده‌ها صورت گرفت که ۳ نفر از آن‌ها به دلیل کمتر بودن پی‌گیری کمتر از ۱ سال، از مطالعه خارج شدند. در نهایت، بر روی اطلاعات مربوط به ۸۵ نفر، آنالیز آماری صورت گرفت.

افیوژن پریکاردا نیز می‌باشد که در این اختلالات، عروق کرونر درگیر نشده‌اند (۵-۸). در واقع، در کشورهای پیشرفته از نظر بهداشتی، این بیماری جایگزین تب روماتیسمی به عنوان شایع‌ترین دلیل اختلالات قلبی - عروقی اکتسابی شده است (۱).

تا کنون، مطالعات متعددی بر روی عوارض قلبی - عروقی زودرس از جمله CAA و عوامل خطر مرتبط با آن‌ها در بیماران مبتلا به کاوازاکی انجام شده است (۹-۱۳، ۵). در این مطالعات، تغییرات التهابی در مرحله‌ی حاد بیماری به عنوان یکی از مهم‌ترین علل CAA مطرح شده است (۱۵-۱۴). با این وجود، مطالعات به نسبت کمتری بر روی اختلالات قلبی - عروقی دیررس و عوامل خطر مرتبط با آن‌ها در این بیماری انجام شده است و این مطالعات هم بیشتر بر روی CAA تمرکز کرده‌اند (۱۶-۱۷) و سایر اختلالات قلبی - عروقی در این مطالعات کمتر بررسی شده‌اند. مطالعات انجام شده در ایران نیز به بررسی اختلالات زودرس پرداخته بودند (۲۱-۱۸) و مطالعه‌ای به منظور بررسی اختلالات قلبی - عروقی دیررس در این گروه از بیماران در کشور ما انجام نشده بود.

هدف از انجام این مطالعه، بررسی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان مبتلا به کاوازاکی و عوامل خطر مرتبط با آن‌ها بود.

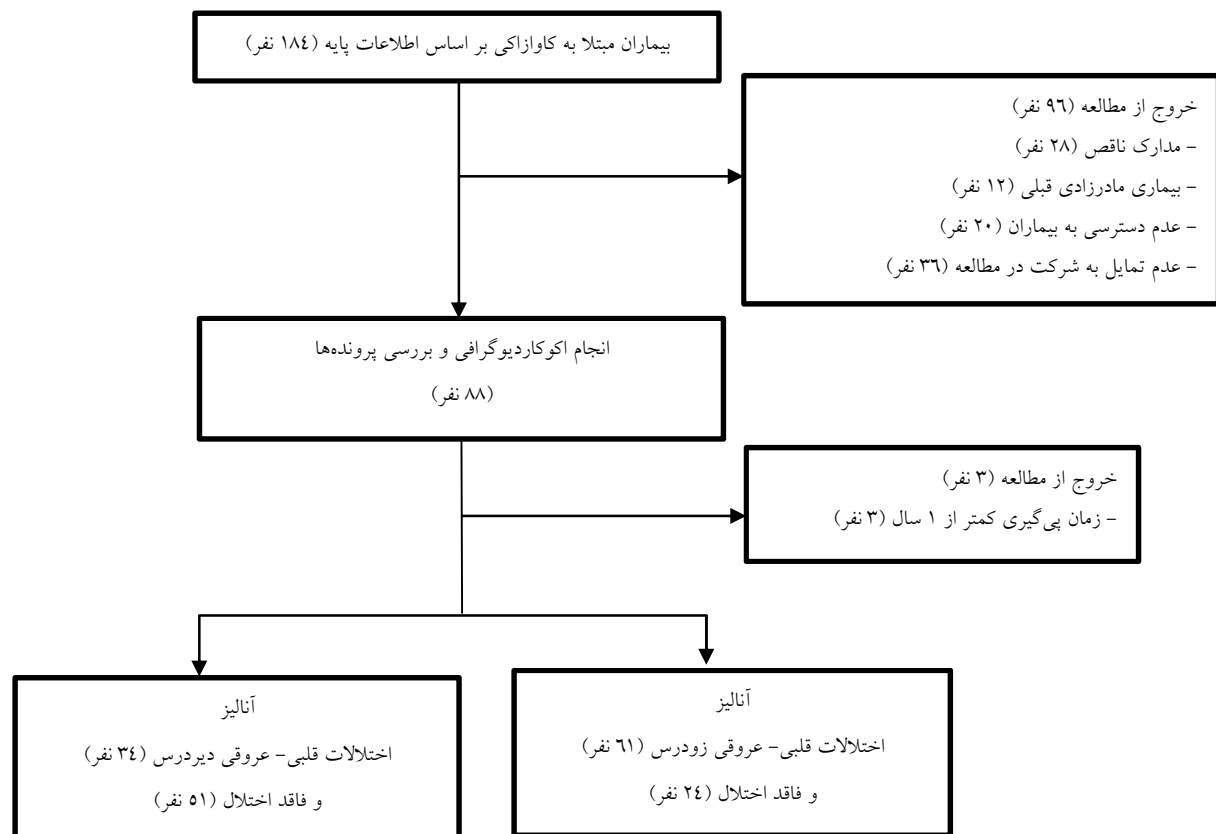
روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی تاریخی بود که در طول سال ۱۳۹۴ در شهر اصفهان انجام شد. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت.

جمعیت مورد مطالعه: این مطالعه، بر روی بیماران مبتلا به کاوازاکی که در سال‌های ۹۳-۱۳۸۷ در بیمارستان‌های الزهرا (س) و امام حسین (ع) اصفهان مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیمارستان‌های پیش‌گفته، تنها بیمارستان‌های کودکان ریفرال در سطح استان اصفهان می‌باشند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به کاوازاکی بر اساس معیارهای انجمن قلب آمریکا (کامل و ناکامل) (۲)، عدم ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی مادرزادی، عدم وجود نقص در مدارک بیماران و رضایت والدین و بیماران مبنی بر شرکت در مطالعه بودند.

بیمارانی که اکوکاردیوگرافی پی‌گیری آن‌ها کمتر از ۱ سال از زمان شروع بیماری آن‌ها انجام شده بود و همچنین، بیمارانی که تشخیص کاوازاکی در آن‌ها اثبات نشده بود، از مطالعه خارج شدند. کودکان با تشخیص کاوازاکی ناکامل، کمتر از چهار نشانه‌ی بالینی معمول را داشتند، اما سایر تشخیص‌ها در آن‌ها رد شده بود و به درمان استاندارد جواب داده بودند.

پس از مشخص شدن بیماران دارای شرایط شرکت در مطالعه، از



شکل ۱. فلوجارت مربوط به اجرای مطالعه

درگیری عروق کرونر در ابتدای بیماری در ۱۳ نفر (۱۵/۳ درصد) مشاهده گردید که در اکوکاردیوگرافی هفته‌ی ۶، ۴ نفر (۳۰/۷ درصد) از آن‌ها بهبود یافته بودند. در اکوکاردیوگرافی پی‌گیری بیماران که حداقل یک سال پس از ابتلا به بیماری به منظور ارزیابی اختلالات دیررس انجام شده بود، ۷ نفر (۸/۲ درصد) درگیری عروق کرونر داشتند که هر ۷ نفر، در اکوکاردیوگرافی هفته‌ی ۶ نیز این درگیری را داشتند.

مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک، آزمایشگاهی و بالینی بیماران دارای اختلال قلبی- عروقی زودرس و دیررس و افراد فاقد این اختلالات در جدول ۲ آمده است. مطابق با این جدول، فقط بین سطح سرعت رسوب اریتروسیت (Erythrocyte sedimentation rate) یا ESR در بیماران دارای اختلال قلبی- عروقی دیررس و افراد فاقد این اختلال، اختلاف معنی‌داری وجود داشت و میان سایر متغیرها در بین گروه‌های مختلف، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول ۳، نتایج بررسی متغیرهای کیفی در میان گروه‌های مختلف بیماران مبتلا به کاوازاکی را نشان می‌دهد. دریافت دز دوم IVIG در بیماران مبتلا به اختلالات قلبی- عروقی زودرس، به میزان بیشتری نسبت به افراد فاقد این اختلالات مشاهده گردید، اما سایر متغیرها در بین گروه‌های مختلف، تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

میانگین سن مبتلایان به کاوازاکی در زمان تشخیص بیماری، $37/08 \pm 21/89$ ماه بود. نسبت بیماران مذکر به مؤنث ۱/۶۵ بود. میانگین زمان پی‌گیری بیماران $3/46 \pm 1/73$ سال بود. تمامی بیماران، تحت درمان استاندارد با ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) یا Intravenous immunoglobulin و آسپیرین قرار گرفته بودند. ۵۷ بیمار (۶۷/۱ درصد) تحت درمان با دز دوم IVIG و ۵ نفر (۵/۴ درصد) تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گرفتند.

جدول ۱ نشان دهنده‌ی انواع اختلالات قلبی- عروقی در اکوکاردیوگرافی بیماران مبتلا به کاوازاکی می‌باشد. مطابق با این جدول، ۶۱ بیمار (۷۱/۷ درصد) دچار اختلالات زودرس و ۳۴ بیمار (۲۸/۲ درصد) مبتلا به اختلالات دیررس بودند. ۳۲ نفر (۳۷/۶ درصد) به طور هم‌زمان به بیش از یک اختلال قلبی- عروقی در ابتدای بیماری مبتلا شده بودند و ۸ نفر (۹/۴ درصد) بیش از یک اختلال قلبی دیررس داشتند. شایع‌ترین اختلال قلبی- عروقی زودرس و دیررس به ترتیب، نارسایی میترا (۴۵/۹ درصد) و نارسایی تریکوسپید (۲۰/۰ درصد) بود.

در اکوکاردیوگرافی هفته‌ی ۶، شایع‌ترین اختلالات قلبی- عروقی نارسایی میترا و تریکوسپید بودند که فراوانی ۲۵/۸ درصد داشتند.

جدول ۱. فراوانی اختلالات قلبی - عروقی مشاهده شده در اکوکاردیوگرافی بیماران (۸۵ نفر)

| اختلال | اکوکاردیوگرافی در شروع بیماری [تعداد (درصد)] | اکوکاردیوگرافی هفته‌ی ۶ [تعداد (درصد)] | اکوکاردیوگرافی پی‌گیری [تعداد (درصد)] | مقدار P |
|----------------------------|---|---|--|---------|
| درگیری عروق کرونر | ۱۳ (۱۵/۳) | ۱۱ (۱۲/۹) | ۷ (۸/۲۳) | ۰/۵۰۰ |
| نارسایی میترال | ۳۹ (۴۵/۹) | ۲۴ (۲۵/۸) | ۱۵ (۱۷/۶) | < ۰/۰۰۱ |
| نارسایی تریکوسپید | ۲۸ (۳۲/۹) | ۲۴ (۲۵/۸) | ۱۷ (۲۰/۰) | ۰/۱۵۷ |
| نارسایی آئورت | ۱۳ (۱۵/۳) | ۱ (۱/۱) | ۱ (۱/۱) | < ۰/۰۰۱ |
| نارسایی پولمونر | ۷ (۸/۲) | ۱۳ (۱۴/۰) | ۹ (۱۰/۶) | ۰/۳۳۶ |
| پریکاردیال افیوژن | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | - |
| اختلال عملکرد بطن چپ | ۰ (۰) | ۰ (۰) | ۰ (۰) | - |
| مجموع بیماران دارای اختلال | ۶۱ (۷۱/۷) | ۴۶ (۵۴/۱) | ۲۴ (۲۸/۲) | < ۰/۰۰۱ |

بحث

یکی از مهم‌ترین مشکلات بیماری کاوازاکی، عوارض قلبی - عروقی ناشی از بیماری است و هدف از درمان، جلوگیری از ایجاد این عوارض است. در میان عوارض، درگیری و آنوریسم عروق کرونر، یکی از مهم‌ترین مواردی است که پیش‌آگهی بیماری را تعیین می‌نماید (۱). البته این بیماری با سایر اختلالات قلبی - عروقی نظیر اختلالات دریچه‌ای نیز همراهی دارد (۵). یکی از چالش‌های متخصصین اطفال، جلوگیری از ایجاد عوارض قلبی - عروقی زودرس و دیررس در بیماران مبتلا به کاوازاکی است.

نتایج بررسی عوامل خطر مرتبط با اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس، با استفاده از آنالیز Logistic regression در جدول ۴ آمده است. مطابق این جدول، دریافت دز دوم IVIG با افزایش خطر ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی دیررس همراه بوده است. همچنین، ابتلا به اختلالات زودرس، به عنوان عامل خطری برای ابتلا به عوارض قلبی - عروقی دیررس در بیماران مبتلا به کاوازاکی مطرح شد و این دو یافته، از نظر آماری معنی‌دار بودند. سایر عوامل خطر احتمالی بررسی شده با اختلالات قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به کاوازاکی از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

جدول ۲. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک، آزمایشگاهی و بالینی در بین گروه بیماران دارای اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس و بیماران فاقد این اختلالات

| متغیر | اختلالات قلبی - عروقی زودرس | | | اختلالات قلبی - عروقی دیررس | | |
|---|-----------------------------|----------------------|---------|-----------------------------|-----------------------|---------|
| | + (۶۱ نفر) | - (۲۴ نفر) | P مقدار | + (۳۴ نفر) | - (۵۱ نفر) | P مقدار |
| جنسیت (مذکر به مؤنث) [*] | ۱ به ۱/۷ | ۱ به ۱/۴ | ۰/۸۱۰ | ۱ به ۲/۰۹ | ۱ به ۱/۴ | ۰/۳۵۰ |
| سن (ماه) | ۳۶/۳۰ ± ۲۲/۴۱ | ۳۹/۰۸ ± ۲۰/۸۶ | ۰/۶۰۰ | ۳۳/۰۰ ± ۱۹/۳۷ | ۱۹/۳۷ ± ۲۳/۲۱ | ۰/۱۶۰ |
| دمای بدن (سانتی‌گراد) | ۳۷/۶۴ ± ۰/۹۶ | ۳۷/۷ ± ۰/۹۲ | ۰/۷۸۰ | ۳۷/۵۱ ± ۰/۸۷ | ۳۷/۷۶ ± ۰/۹۹ | ۰/۲۳۰ |
| زمان شروع درمان پس از علائم (روز) | ۶/۳۹ ± ۲/۷۵ | ۶/۵۴ ± ۲/۹۴ | ۰/۸۲۰ | ۶/۶۴ ± ۲/۹۳ | ۶/۲۹ ± ۲/۷۲ | ۰/۵۷۰ |
| طول مدت تب قبل از درمان (روز) | ۶/۶۳ ± ۲/۹۵ | ۶/۱۲ ± ۲/۸۶ | ۰/۵۱۰ | ۶/۶۱ ± ۲/۶۹ | ۶/۴۱ ± ۳/۰۸ | ۰/۷۵۰ |
| طول مدت بستری (روز) | ۴/۳۷ ± ۱/۴۱ | ۴/۸۳ ± ۱/۵۲ | ۰/۱۹۰ | ۴/۴۴ ± ۱/۵۶ | ۴/۵۴ ± ۱/۳۹ | ۰/۷۴۰ |
| تعداد گلبول سفید (WBC/mm ^۳) | ۱۲۱۶۵/۲۲ ± ۳۰۴۹/۳۰ | ۱۱۶۳۷/۱۲ ± ۳۸۴۵/۵۳ | ۰/۵۰۰ | ۱۱۴۹۱/۴۱ ± ۳۶۲۷/۱۹ | ۱۲۳۶۵/۹۲ ± ۳۰۱۰/۱۸ | ۰/۲۳۰ |
| PMN (%) | ۴۹/۴۵ ± ۱۰/۶۰ | ۵۰/۴۵ ± ۱۱/۳۶ | ۰/۷۰۰ | ۴۹/۸۶ ± ۹/۴۳ | ۴۹/۶۵ ± ۱۱/۶۵ | ۰/۹۲۰ |
| هموگلوبین (g/dl) | ۱۱/۴۲ ± ۱/۵۲ | ۱۱/۸۰ ± ۱/۵۸ | ۰/۳۰۰ | ۱۱/۵۰ ± ۱/۵۳ | ۱۱/۵۵ ± ۱/۵۶ | ۰/۸۷۰ |
| پلاکت (Plt/mm ^۳) | ۴۲۲۳۵/۹۰ ± ۲۳۵۲۲/۰۶ | ۳۲۵۰۴۱/۶۶ ± ۱۵۷۴۰/۵۲ | ۰/۰۶۰ | ۴۱۳۹۵۵/۸۸ ± ۱۹۲۵۱۶/۶۰ | ۳۸۱۲۳۷/۰۵ ± ۲۳۷۰۰۱/۰۱ | ۰/۵۱۰ |
| ESR (mm/1 st h) | ۸۷/۶۵ ± ۳۲/۷۷ | ۸۲/۵۸ ± ۳۵/۱۱ | ۰/۵۱۰ | ۹۴/۱۴ ± ۳۴/۲۷ | ۸۰/۹۴ ± ۳۱/۹۱ | ۰/۰۴۰ |
| AST (U/l) | ۲۸/۷۸ ± ۹/۸۳ | ۳۱/۷۱ ± ۸/۵۰ | ۰/۲۰۰ | ۲۷/۸۱ ± ۹/۹۵ | ۳۰/۸۰ ± ۹/۱۲ | ۰/۱۵۰ |
| ALT (U/l) | ۳۸/۹۵ ± ۴۷/۹۷ | ۳۰/۶۲ ± ۱۳/۷۹ | ۰/۴۰۰ | ۳۶/۰۱ ± ۱۹/۱۷ | ۳۷/۰۰ ± ۵۱/۲۸ | ۰/۹۱۰ |

PMN: Polymorphonuclear; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; AST: Aspartate transaminase; ALT: Alanine transaminase

* به جز جنسیت، سایر مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آورده شده است.

جدول ۳. مقایسه‌ی متغیرهای کیفی در بیماران دارای اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس و مقایسه با بیماران فاقد این اختلالات

| متغیر | اختلالات قلبی - عروقی زودرس | | | اختلالات قلبی - عروقی دیررس | | |
|---------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | مقدار P | تعداد (درصد) + (۶۱ نفر) | تعداد (درصد) - (۲۴ نفر) | مقدار P | تعداد (درصد) + (۳۴ نفر) | تعداد (درصد) - (۵۱ نفر) |
| جنسیت | | | | | | |
| مذکر | | ۳۹ (۶۴) | ۱۴ (۵۸) | ۰/۸۱۰ | ۲۳ (۶۸) | ۳۰ (۵۹) |
| مؤنث | | ۲۲ (۳۶) | ۱۰ (۴۲) | | ۱۱ (۳۲) | ۲۱ (۴۱) |
| سن (سال) | | | | | | |
| ۱-۳ | | ۲۶ (۴۲) | ۹ (۳۷) | ۰/۸۴۰ | ۱۵ (۴۴) | ۲۰ (۳۹) |
| ۳-۵ | | ۲۳ (۳۸) | ۹ (۳۷) | | ۱۴ (۴۱) | ۱۸ (۳۵) |
| ۵≤ | | ۱۲ (۲۰) | ۶ (۲۵) | | ۵ (۱۵) | ۱۳ (۲۶) |
| طول مدت | | | | | | |
| ۱-۳ | | ۱۹ (۳۱) | ۶ (۲۵) | ۰/۳۷۰ | ۱۱ (۳۲) | ۱۴ (۲۷) |
| بستری (روز) | | | | | | |
| ۴-۶ | | ۳۸ (۶۲) | ۱۴ (۵۸) | | ۱۹ (۵۶) | ۳۳ (۶۵) |
| ۷-۹ | | ۴ (۷) | ۴ (۱۷) | | ۴ (۱۲) | ۴ (۸) |
| نوع بیماری | | | | | | |
| کامل | | ۵۲ (۸۵) | ۲۰ (۸۳) | ۰/۹۰۰ | ۲۷ (۷۹) | ۴۵ (۸۸) |
| ناکامل | | ۹ (۱۵) | ۴ (۱۷) | | ۷ (۲۱) | ۶ (۱۲) |
| دریافت دز دوم | | | | | | |
| + | | ۴۵ (۷۳) | ۱۲ (۵۰) | ۰/۰۴۰ | ۲۳ (۶۸) | ۳۴ (۶۷) |
| - | | ۱۶ (۲۷) | ۱۲ (۵۰) | | ۱۱ (۳۲) | ۱۷ (۳۳) |
| دریافت | | | | | | |
| + | | ۳ (۵) | ۲ (۸) | ۰/۹۲۰ | ۱ (۳) | ۴ (۸) |
| - | | ۵۸ (۹۵) | ۲۲ (۹۲) | | ۳۳ (۹۷) | ۴۷ (۹۲) |

IVIG: Intravenous immunoglobulin

می توان گفت این مطالعه، اولین مطالعه‌ای بود که به صورت جامع بر روی کودکان ایرانی جهت ارزیابی این عوامل خطر انجام شد.

این مطالعه، با هدف بررسی عوامل خطر احتمالی مرتبط با عوارض زودرس و دیررس قلبی - عروقی در بیماری کاوازاکی انجام شد.

جدول ۴. ارتباط بین عوامل بررسی شده و ایجاد اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس

| متغیر | اختلالات قلبی - عروقی زودرس | | | اختلالات قلبی - عروقی دیررس | | |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------|---------|-----------------------------|-------------------|---------|
| | نسبت شانس (OR) | حدود اطمینان (CI) | مقدار P | نسبت شانس (OR) | حدود اطمینان (CI) | مقدار P |
| جنسیت | | | | | | |
| مذکر | ۱/۲۶ | ۰/۴۸-۳/۳۲ | ۰/۶۳۰ | ۱/۴۶ | ۰/۵۸-۳/۶۳ | ۰/۴۱۰ |
| مؤنث | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| سن (سال) | | | | | | |
| ۱-۳ | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| ۳-۵ | ۱/۱۳ | ۰/۳۸-۳/۳۲ | ۰/۸۲۰ | ۰/۹۶ | ۰/۳۰-۲/۵۳ | ۰/۹۴۰ |
| ۵≤ | ۱/۴۴ | ۰/۴۱-۴/۹۸ | ۰/۵۶۰ | ۱/۹۵ | ۰/۵۷-۶/۶۶ | ۰/۲۸۰ |
| طول مدت | | | | | | |
| ۱-۳ | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| بستری (روز) | | | | | | |
| ۴-۶ | ۱/۱۶ | ۰/۳۸-۳/۵۱ | ۰/۷۸۰ | ۱/۳۶ | ۰/۵۱-۳/۶۰ | ۰/۵۳۰ |
| ۷-۹ | ۳/۱۶ | ۰/۶۰-۱۶/۶۹ | ۰/۱۷۰ | ۰/۷۸ | ۰/۱۵-۳/۸۷ | ۰/۷۶۰ |
| نوع بیماری | | | | | | |
| کامل | ۱/۱۵ | ۰/۳۱-۴/۱۸ | ۰/۸۲۰ | ۰/۵۱ | ۰/۱۵-۱/۶۹ | ۰/۲۷۰ |
| ناکامل | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| دریافت دز دوم | | | | | | |
| + | ۲/۸۱ | ۱/۰۵-۷/۵۱ | ۰/۰۳۰ | ۱/۰۴ | ۰/۴۱-۲/۶۳ | ۰/۹۲۵ |
| - | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| دریافت | | | | | | |
| + | ۰/۵۶ | ۰/۰۸-۳/۶۳ | ۰/۹۲۰ | ۰/۳۵۰ | ۰/۰۳-۳/۳۳ | ۰/۵۵۰ |
| - | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | | ۱ (رفرنس) | ۱ (رفرنس) | |
| کورتیکواستروئید | | | | | | |
| + | | | | | | |
| - | | | | | | |
| اختلال قلبی - عروقی زودرس | | | | | | |
| + | | | | | | |
| - | | | | | | |

IVIG: Intravenous immunoglobulin; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

در مطالعاتی که در لهستان (۹) و اهواز (۲۰) انجام شده است، ارتباطی بین جنسیت و همچنین سن، با افزایش بروز اختلالات قلبی زودرس مشاهده نشده است.

در مطالعه‌ای که بر روی کودکان آمریکایی، از نظر اختلالات قلبی - عروقی دیررس در مبتلایان به کاوزاکی انجام شده است، ارتباطی بین جنسیت و سن و افزایش خطر بروز این اختلالات مشاهده نشده است (۱۶)، اما در مطالعه‌ی حاضر، خلاف این موضوع وجود داشت. در واقع، به نظر می‌رسد که در سن بالای ۵ سال، تشخیص کاوزاکی مشکل باشد و این موضوع، منجر به درمان تأخیری و در نتیجه افزایش خطر بروز اختلالات قلبی شود (۱۳).

ایمنوگلوبولین داخل وریدی (IVIG)، مؤثرترین درمان برای جلوگیری از پیشرفت بیماری کاوزاکی و ایجاد CAA است (۲). اولین دز آن به میزان g/kg^2 تجویز می‌شود و در صورت عدم پاسخ، دز دوم IVIG پیشنهاد می‌شود (۲). در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد بیماری‌رانی که دز دوم IVIG را دریافت کرده‌اند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی زودرس هستند. این یافته، مشابه سه مطالعه‌ی ای بود که در ژاپن انجام شده است (۱۳-۱۲، ۱۰)، اما این موضوع به این معنی نمی‌باشد که دز دوم IVIG خطر ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد؛ بلکه به این معناست که این کودکان، بیماری شدیدتری داشته‌اند و نیازمند دریافت دز دوم IVIG بوده‌اند و به دلیل بیماری شدیدتر، ابتلا به اختلالات قلبی در آن‌ها بیشتر بوده است و این کودکان، نیاز به بررسی بیشتر از نظر این اختلالات دارند.

کورتیکواستروئید، درمان دیگری است که در موارد مقاوم به رژیم درمانی معمول، اضافه می‌گردد (۱)، اما در مورد میزان کارایی این درمان در مطالعات مختلف تناقض وجود دارد (۲۳-۲۲). در مطالعه‌ی حاضر، در مجموع ۵ بیمار کورتیکواستروئید دریافت کرده بودند و نتایج آنالیز مربوط به آن‌ها نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما در مطالعاتی که بر روی کودکان ژاپنی انجام شده است، مشخص گردیده است که در کودکانی که کورتیکواستروئید دریافت کرده‌اند، خطر CAA افزایش می‌یابد که البته به نظر می‌رسد که این موضوع، به دلیل شدید بودن بیماری در این افراد باشد (۱۳-۱۲).

یکی از یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، این موضوع بود که سطح ESR در کودکان دارای اختلال قلبی - عروقی دیررس نسبت به بیماران فاقد این اختلال بیشتر است. ESR، یک واکنش دهنده‌ی مرحله‌ی حاد است که به طور تقریبی در تمامی موارد بیماری کاوزاکی افزایش می‌یابد و نشان دهنده‌ی التهاب است (۲-۱). در مطالعه‌ی ای که بر روی ۱۹۸ بیمار، از نظر بررسی عوامل خطر مرتبط با اختلالات قلبی - عروقی در مرحله‌ی حاد بیماری کاوزاکی انجام شد، مشخص گردید که افزایش ESR و کاهش آلبومین که هر دو نشان

دهنده‌ی التهاب هستند، با افزایش بروز اختلالات قلبی - عروقی ارتباط دارد (۵). البته در مطالعاتی که در اهواز (۲۰) و لهستان (۹) انجام شده است، چنین ارتباطی مشاهده نگردید که شاید به دلیل حجم پایین نمونه‌ی آن مطالعات بوده است. مطالعه‌ی حاضر، نشان می‌دهد که افزایش التهاب با اختلالات قلبی - عروقی دیررس می‌تواند ارتباط داشته باشد و کودکان با سطح ESR بالاتر، باید از نظر عوارض دیررس قلبی - عروقی تحت مراقبت قرار گیرند.

میزان فراوانی اختلالات قلبی - عروقی زودرس در مطالعه‌ی حاضر ۷۱/۷ درصد بود که نسبت به سایر مطالعات از جمله مطالعات اصفهان (۶۶/۶ درصد) (۱۹)، اهواز (۲۰/۰ درصد) (۲۰)، تهران (۳۲/۹ درصد) (۲۱) به طور واضح بیشتر است. این تفاوت‌ها شاید به دلیل نحوه‌ی انتخاب بیماران مورد مطالعه و نوع مطالعه است. در واقع، چون در مطالعه‌ی حاضر از بیماران برای اکوکاردیوگرافی دعوت به عمل می‌آمد، منطقی به نظر می‌رسد که بیماری‌رانی که در شروع بیماری اختلال قلبی - عروقی داشته‌اند، تمایل بیشتری به شرکت در مطالعه داشته باشند و همین موضوع، باعث افزایش فراوانی این اختلالات در مطالعه‌ی حاضر نسبت به سایر مطالعات می‌شود.

در مطالعه‌ی حاضر، شایع‌ترین اختلال قلبی - عروقی زودرس نارسایی میترا با فراوانی ۴۵/۹ درصد بود که مشابه مطالعه‌ی ای بود که در ژاپن توسط Suzuki و همکاران (۲۴) انجام شده بود و نارسایی میترا ۴۷ درصد گزارش شده بود، اما نسبت به مطالعاتی که در آمریکا انجام شده است، فراوانی نارسایی میترا در مطالعه‌ی حاضر بیشتر بود و در این مطالعات، ۲۷ درصد (۵) و ۲۳ درصد (۲۵) بود. احتمال می‌رود چنین تفاوت‌هایی به دلیل اختلاف در تعریف نارسایی میترا و ماهیت کیفی یا کمی اندازه‌گیری آن باشند. این اختلال، در مطالعه‌ی قلبی اصفهان ۱۳/۳ درصد (۱۹) و در تهران ۳۱/۲ درصد (۲۱) گزارش گردید. در مطالعه‌ی حاضر، درگیری عروق کرونر در ۱۵/۳ درصد بیماران در ابتدای بیماری گزارش گردید. در مطالعه‌ی قلبی که در اصفهان انجام شد (۱۹)، میزان فراوانی درگیری عروق کرونر ۲۲/۱ درصد بود که مشخص است میزان فراوانی، کاهش یافته که به مفهوم تشخیص زودتر و مؤثرتر بیماری در سال‌های اخیر است و در شیراز، این میزان ۹ درصد گزارش گردیده است (۱۸). در سایر مطالعات، میزان بروز درگیری عروق کرونر متفاوت است؛ به صورتی که به ترتیب در آمریکا (۲۶)، اردن (۲۷)، ترکیه (۲۸) و کویت (۲۹)، این میزان ۴۴، ۴۱، ۳۳ و ۲۰ درصد گزارش شده است. شاید این میزان بروز بالا در بعضی از مطالعات، به دلیل شروع تأخیری درمان IVIG است؛ به گونه‌ای که میانگین شروع درمان در مطالعه‌ی حاضر، $2/79 \pm 6/43$ روز بود، اما در این مطالعات طولانی‌تر بوده است (۲۷).

اکوکاردیوگرافی یکی از ابزارهای پی‌گیری در بیماران کاوزاکی

عروقی زودرس، با نسبت شانس ۷/۲۳ در معرض اختلالات دیررس هستند. این یافته از این نظر اهمیت دارد که می‌توان با انجام اکوکاردیوگرافی که یک روش غیر تهاجمی است، در این دسته از بیماران که خطر زیادی برای ابتلا به اختلالات تأخیری دارند، این اختلالات را در آن‌ها، سریع‌تر تشخیص و درمان کرد.

مهم‌ترین محدودیت این مطالعه، حجم پایین نمونه نسبت به مطالعات مشابه در سایر کشورها بود که باعث بروز خطا در بررسی‌های انجام شده می‌گردد.

این مطالعه، به ارزیابی اختلالات قلبی - عروقی زودرس و دیررس در کودکان ایرانی مبتلا به کاوازاکی پرداخت. در این مطالعه، مشخص گردید که افراد دریافت‌کننده دز دوم IVIG در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی زودرس هستند. همچنین، سطح بالاتر ESR و ابتلا به اختلالات قلبی - عروقی در مرحله‌ی ابتدایی بیماری، به عنوان عامل خطر اختلالات قلبی - عروقی دیررس مطرح گردید. برای ارزیابی بهتر، مطالعاتی با حجم بیشتر نمونه و به صورت آینده‌نگر پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۳۹۴۲۱۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان مقاله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کمال تشکر را دارند. همچنین، از زحمات مسؤولین واحدهای بایگانی بیمارستان‌های الزهرا (س) و امام حسین (ع) اصفهان که در ارایه‌ی داده‌ها کمک بسیار مؤثری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

مبتلا به درگیری عروق کرونر می‌باشد (۲). در مطالعه‌ای که بر روی ۶۷ بیمار مبتلا به کاوازاکی انجام شد، مشخص گردید بیمارانی که ۲ ماه پس از شروع بیماری، دارای اکوکاردیوگرافی طبیعی از نظر درگیری عروق کرونر باشند، در پی گیری بعدی آن‌ها نیز درگیری عروق کرونر مشاهده نمی‌شود و در واقع، در این مطالعه پیشنهاد می‌گردد که در صورت طبیعی بودن اکوکاردیوگرافی تا ۶ هفته پس از بیماری، نیازی به انجام اکوکاردیوگرافی‌های بعدی نیست (۳۰).

همچنین در مطالعه‌ای که در تایوان انجام شد، این موضوع مشخص شد که پی گیری بیشتر در صورت طبیعی بودن اکوکاردیوگرافی بیماران تا هفته‌ی ۸ پس از بیماری نیاز نمی‌باشد (۳۱). در مطالعه‌ی حاضر، ۱۱ بیمار (۱۲/۹ درصد) در اکوکاردیوگرافی انجام شده ۶ هفته پس از بیماری، مبتلا به درگیری عروق کرونر بودند که از میان آن‌ها، ۴ نفر (۳۶/۳ درصد) بهبود یافتند و بقیه به صورت پایدار این اختلالات را داشتند. در واقع، در مطالعه‌ی حاضر در اکوکاردیوگرافی‌های پی‌گیری انجام شده که حداقل ۱ سال از شروع بیماری صورت گرفته بود، هیچ بیمار جدیدی مبتلا به درگیری عروق کرونر نشده بود و این یافته، مطابق مطالعات پیش‌گفته است.

شایع‌ترین اختلال قلبی - عروقی دیررس در مطالعه‌ی حاضر، نارسایی تریکوسپید بود. در مطالعه‌ی مشابه در آمریکا، شایع‌ترین اختلال قلبی - عروقی دیررس، CAA بود (۱۶). این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت در مدت پی‌گیری بیماران باشد؛ چرا که در این مطالعه، حداقل پی‌گیری ۱۵ سال و در مطالعه‌ی حاضر ۱ سال بود و این اختلاف، باعث بهبود سایر اختلالات قلبی مانند اختلالات دریچه‌ای خفیف می‌شود. بنابراین، میزان فراوانی در مطالعه کاهش می‌یابد. یکی از نتایج مطالعه‌ی حاضر، این موضوع بود که افراد دارای اختلال قلبی -

References

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(14): 1738-49.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110(17): 2747-71.
3. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 100(11): 1084-8.
4. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr* 2009; 155(5): 695-9.
5. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(1): 86-92.
6. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120(2): 366-72.
7. Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, Parness IA, Spevak PJ, Burns JC, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 2000; 139(2 Pt 1): 217-23.
8. Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, Parness IA, Beiser AS, Colan SD. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989; 79(6): 1237-46.
9. Berdej-Szczot E, Firek-Pedras M, Szydłowski L, Krzystolik-Ladzińska J, Klimek K, Malecka-Tendera E. Analysis of risk factors and prospective evaluation

- of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. *Kardiol Pol* 2013; 71(12): 1279-86.
10. Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: a case-control study. *Pediatr Int* 2002; 44(3): 254-8.
 11. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; 46(1): 33-8.
 12. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2003; 45(4): 410-3.
 13. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52(5): 790-4.
 14. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108(3): 388-92.
 15. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116(2): 174-9.
 16. Holve TJ, Patel A, Chau Q, Marks AR, Meadows A, Zaroff JG. Long-term cardiovascular outcomes in survivors of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2014; 133(2): e305-e311.
 17. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94(6): 1379-85.
 18. Asadi-Pooya AA, Borzooe M, Amoozgar H. The experience with 113 patients with Kawasaki disease in Fars Province, Iran. *Turk J Pediatr* 2006; 48(2): 109-14.
 19. Kordidarian R, Kazemi A, Nikyar A, Torfeh Nejad M. Assessing Kawasaki disease in children at Alzahra hospital (1995-1999). *J Qazvin Univ Med Sci* 2008; 11(4): 42-7. [In Persian].
 20. Shamsizadeh A, Ziaei KT, Razavi M, Cheraghian B. Clinical and epidemiological characteristics of kawasaki disease. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(8): e11014.
 21. Amirimoghadam Z, Molaee S, Rezazadeh M, Ghaneei Z, Babaei Haidarabadi A, Hemati R. Assessment Heart Involvement in Patients With Kawasaki Disease. *J Ilam Univ Med Sci* 2013; 21(1): 129-34. [In Persian].
 22. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163(4-5): 229-33.
 23. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007; 356(7): 663-75.
 24. Suzuki A, Kamiya T, Tsuchiya K, Sato I, Arakaki Y, Kohata T, et al. Tricuspid and mitral regurgitation detected by color flow Doppler in the acute phase of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1988; 61(4): 386-90.
 25. Gidding SS, Duffy CE, Pajcic S, Berdusis K, Shulman ST. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1987; 60(1): 76-9.
 26. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(7): 686-90.
 27. Al-Ammouri I, Al-Wahsh S, Khuri-Bulos N. Kawasaki disease in Jordan: demographics, presentation, and outcome. *Cardiol Young* 2012; 22(4): 390-5.
 28. Ozdemir H, Ciftci E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr* 2010; 56(4): 260-2.
 29. Abushaban L, Salama A, Uthaman B, Kumar A, Selvan J. Do we have a less severe form of Kawasaki disease or is it the gammaglobulin effect? *Int J Cardiol* 1999; 69(1): 71-6.
 30. Scott JS, Ettetdgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics* 1999; 104(5): e57.
 31. Lee MH, Dai ZK, Lee MS, Hsu JH, Chuang HY, Wu JR. The recommended frequency of echocardiography in follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46(6): 346-51.

Evaluation of Early- and Late-onset Cardiovascular Disorders and Related Risk Factors in Children with Kawasaki Disease

Mohammad Reza Sabri¹, Hamid Rahimi², Seyed Mojtaba Mousavi³, Amin Abedini³,
Peyman Roomizadeh³, Farhad Mahmoudi³, Ebrahim Haghighizadeh³

Original Article

Abstract

Background: Kawasaki disease is an acute and self-limited vasculitis which has unknown etiology. Cardiovascular disorders (CVDs) are the most common serious complication of this disease. The main aim of this study was the evaluation of early- and late-onset cardiovascular disorders and related risk factors in children with Kawasaki disease.

Methods: This historical cohort study was conducted among 85 patients with Kawasaki disease. Echocardiography was performed in all the patients. Besides, medical documents of all the patients were evaluated. Patients were divided in groups with and without early- and late-onset cardiovascular disorders and then, statistical analysis was performed on data.

Findings: The most common early- and late-onset cardiovascular disorders were mitral regurgitation (45.9%) and tricuspid regurgitation (20%), respectively. In logistic regression analysis, patients which received second dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) showed significantly higher risk of early-onset cardiovascular disorders (OR: 2.81, 95%CI: 1.05-7.51). In addition, patients who had cardiovascular disorders in onset of the disease showed higher risk for late-onset cardiovascular disorders (OR: 7.23, 95%CI: 1.95-26.8).

Conclusion: In this study, it was shown that patients who received second dose of IVIG were on higher risk for early onset cardiovascular disorders. Suffering of cardiovascular disorders in initial phase of the disease was proposed as risk factor for late onset these disorders. For better evaluation, studies with larger sample size and prospective design are suggested.

Keywords: Kawasaki disease, Cardiovascular disorders, Children

Citation: Sabri MR, Rahimi H, Mousavi SM, Abedini A, Roomizadeh P, Mahmoudi F, et al. **Evaluation of Early- and Late-onset Cardiovascular Disorders and Related Risk Factors in Children with Kawasaki Disease.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 998-1006.

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

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

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

Corresponding Author: Hamid Rahimi, Email: h_rahimi@med.mui.ac.ir

ارتباط بین چاقی و سندرم روده‌ی تحریک پذیر در بزرگسالان ایرانی

نگین آخوندی^۱، سحر معمارمنتظرین^۱، پروانه صانعی^۲، عمار حسن‌زاده کشتلی^۳، احمد اسماعیل‌زاده^۴، پیمان ادیبی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات اندکی به بررسی ارتباط بین سندرم روده‌ی تحریک پذیر (IBS یا Irritable bowel syndrome) و چاقی پرداخته‌اند. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی ارتباط IBS با چاقی و چاقی شکمی انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۴۷۶۳ بزرگسال ایرانی پرسش‌نامه‌ی مربوط به اطلاعات دموگرافیک و IBS را تکمیل نمودند. اطلاعات حاصل از قد، وزن و دور کمر افراد جهت محاسبه‌ی شاخص توده‌ی بدنی و تعیین چاقی شکمی مورد استفاده قرار گرفت. شیوع و فرکانس علائم IBS و زیر گروه‌های آن با استفاده از نسخه‌ی فارسی شده‌ی ROME III مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: IBS در افراد با چاقی شکمی (۲۵ درصد) در مقایسه با افراد طبیعی (۱۸ درصد)، شایع‌تر بود. به علاوه، این افراد خطر بیشتری برای ابتلا به فرکانس بالاتر علائم حتی بعد از تعدیل عوامل زمینه‌ای بالقوه داشتند؛ هر چند کنترل این عوامل سبب کاهش این ارتباط می‌شود. همچنین، IBS-Mixed شیوع بیشتری در بین افراد دارای چاقی شکمی داشت (OR = ۲/۷۱، CI: ۱/۰۹-۶/۷۲، درصد، ۹۵). هیچ ارتباط معنی‌داری بین شیوع IBS و چاقی عمومی وجود نداشت. هر چند افراد چاق بیشتر مستعد ابتلا به IBS-diarrhea بودند (OR = ۱/۵۱، CI: ۰/۹۸-۲/۳۰، درصد، ۹۵). به علاوه، افراد دارای اضافه وزن فرکانس بالاتری از علائم IBS-diarrhea را داشتند (OR = ۲/۵۱، CI: ۱/۲۴-۵/۰۸، درصد، ۹۵).

نتیجه‌گیری: چاقی عمومی و شکمی، با فرکانس علائم IBS بیشتر از شیوع IBS ارتباط دارد. همچنین، این ارتباط بین چاقی و زیر گروه IBS-diarrhea بیشتر است.

واژگان کلیدی: سندرم روده‌ی تحریک پذیر، شاخص توده‌ی بدنی، چاقی شکمی، ایران

ارجاع: آخوندی نگین، معمارمنتظرین سحر، صانعی پروانه، حسن‌زاده کشتلی عمار، اسماعیل‌زاده احمد، ادیبی پیمان. ارتباط بین چاقی و سندرم روده‌ی تحریک

پذیر در بزرگسالان ایرانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۱۰۱۲-۱۰۰۷

مقدمه

علائم IBS در بین جمعیت افراد مبتلا به چاقی، بیشتر از جمعیت غیر چاق است (۳).

تا به امروز، مطالعات اندکی به بررسی ارتباط بین چاقی و IBS پرداخته‌اند و نتایج حاصل، تناقضات فراوانی دارند. مطالعات ابتدایی‌تر در زمینه‌ی ارتباط IBS و چاقی اغلب در جوامع غربی انجام گرفته‌اند و اطلاعات محدودی در مورد کشورهای در حال توسعه در دسترس می‌باشد. به علاوه، مطالعات قبلی در این زمینه، محدودیت زیادی در حجم نمونه داشته‌اند (۵-۸). ارزیابی ارتباط بین چاقی و IBS، به

سندرم روده‌ی تحریک پذیر (IBS یا Irritable bowel syndrome)، بیماری گوارشی شایعی است که با درد مزمن شکمی و تغییر عادات روده‌ای بدون هیچ علت ساختاری شناخته شده‌ای خود را بروز می‌دهد (۱). در یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک که به تازگی به ثبت رسیده است، شیوع IBS در ایران ۱/۱-۲۵/۰ درصد گزارش شده است. این سندرم، باعث تحمل بار بیماری زیادی بر روی سیستم سلامت و افزایش هزینه‌های سلامت به صورت چشمگیری می‌گردد (۲). شیوع

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دکتری علوم تغذیه، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۵- استاد، مرکز تحقیقات کاربردی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: negin.akhondi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: نگین آخوندی

گاهی، اغلب و همیشه) استفاده گردید. در پرسش‌نامه‌ی اصلی ROME III، بروز علائم در شش ماه اخیر (قبل از مصاحبه) مورد ارزیابی قرار می‌گرفت، اما جهت پایا کردن پرسش‌نامه در این مطالعه، حذف این سؤال الزامی بود؛ چرا که یادآوری پاسخ این پرسش برای شرکت‌کنندگان دشوار بود. طبق تعریف، IBS حضور درد راجعه‌ی شکم یا احساس ناخوشی در شکم در طول حداقل سه ماه همراه با دو یا تعداد بیشتری از علائم شامل بهبود درد پس از دفع، شروع درد مرتبط با تغییر در فرکانس مدفوع و شروع درد مرتبط با تغییر در شکل مدفوع بود. همچنین، در این مطالعه، زیر گروه‌های IBS بر اساس معیارهای ROME III تعریف شدند:

۱. IBS با یبوست غالب (IBS-C)، به حالتی گفته می‌شود که بیمار IBS را به همراه هر دو علامت داشتن مدفوع توده‌ای یا سفت حداقل در گاهی از مواقع و نداشتن مدفوع شل و آبکی، داشته باشد.
 ۲. IBS با اسهال غالب (IBS-D)، به حالتی گفته می‌شود که بیمار IBS را به همراه هر دو علامت نداشتن مدفوع توده‌ای یا سفت داشتن مدفوع شل و آبکی حداقل در گاهی از مواقع، داشته باشد.
 ۳. IBS مختلط (IBS-M)، به حالتی گفته می‌شود که بیمار IBS را به همراه هر دو علامت داشتن مدفوع توده‌ای یا سفت حداقل در گاهی از مواقع و داشتن مدفوع شل و آبکی حداقل در گاهی از مواقع، داشته باشد.

آنالیز آماری: اطلاعات حاصل در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد و با استفاده از مدل‌های رگرسیون مختلف ارزیابی گردید.

یافته‌ها

در مقایسه با افراد دارای BMI طبیعی، افراد چاق بیشتر مرد و مسن‌تر، بدون داشتن مدرک دانشگاهی یا فعالیت فیزیکی و وزن بیشتر بودند. به علاوه، شیوع دیابت خود گزارش دهنده در بین آن‌ها شایع‌تر بود. چاقی شکمی، با جنس مؤنث، قد بلندتر و مقادیر بالاتر BMI همراه بود (جدول ۱). چاقی با کاهش کفایت جویدن، افزایش مصرف غذاهای ادویه‌ای و از دست دادن دندان‌ها مرتبط بود. الگوی مشابه در گروه‌های افراد بر حسب اندازه‌ی دور کمر مشهود است. در راستای بررسی ارتباط بین IBS و BMI، از مدل‌های رگرسیون چند متغیره استفاده شد (جدول ۲). هیچ ارتباط معنی‌داری بین IBS و BMI در مدل‌های چند متغیره قبل و بعد از تعدیل جنس، سن، فعالیت فیزیکی، وضعیت استعمال سیگار و اندازه‌ی دور کمر مشاهده نشد (جدول ۲). این یافته‌ها، برای تمام زیر گروه‌های IBS هم مشاهده شد. هر چند افراد چاق، Odds ratio (OR) برابر با ۱/۵۱ (۲۳۰-۹۸/۰ CI: ۹۵ درصد) برای IBS-D پس از تعدیل متغیرهای

خصوص در جمعیت خاورمیانه که الگوی خاصی از چاقی تحت عنوان «چاقی خاورمیانه‌ای» در آن‌ها بسیار شایع است، از اهمیت بسیاری برخوردار است. این مطالعه، با هدف بررسی ارتباط بین چاقی و IBS در جمعیت شرقی انجام شد.

روش‌ها

شرکت‌کنندگان: این مطالعه بخشی از پروژه‌ی SEPAHAN (Study on the Epidemiology of Psychological, Alimentary Health and Nutrition) می‌باشد. جزئیات پروژه در مطالعه‌ی قبلی ذکر شده است (۶). به طور خلاصه، SEPAHAN یک مطالعه‌ی مقطعی می‌باشد که به منظور بررسی شیوع اختلالات متعدد عملکرد دستگاه گوارش در میان حجم نمونه‌ی بزرگی از بالغین ایرانی و ارتباط آن‌ها با سبک زندگی، عوامل تغذیه‌ای و روان‌شناختی طراحی شده است. شرکت‌کنندگان، کارمندان غیر آکادمیک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان شاغل در ۵۰ مرکز مختلف شهری و روستایی بودند. پروژه در دو مرحله و با استفاده از پرسش‌نامه انجام گرفت. سبک زندگی، اطلاعات دموگرافیک و عوامل تغذیه‌ای در مرحله‌ی اول و پیشینه‌ی روان‌شناختی و سیستم گوارشی شرکت‌کنندگان در مرحله‌ی دوم مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع، ۸۶۹۱ نفر (نرخ پاسخگویی ۶۴/۶۴ درصد) در مرحله‌ی اول و ۶۲۳۹ نفر (میزان پاسخگویی ۷۱/۶۴ درصد) در مرحله‌ی دوم پرسش‌نامه‌های مربوط را تکمیل نمودند. پس از انطباق پرسش‌نامه‌های دو مرحله با هم، ۴۷۶۳ شرکت‌کننده به پرسش‌نامه‌های هر دو مرحله پاسخ داده بودند. تمامی شرکت‌کنندگان رضایت آگاهانه‌ی کتبی دادند و مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تأیید شده بود.

ارزیابی معیارهای آنتروپومتریک: اطلاعات قد، وزن و دور کمر (WC) یا Wrist circumference) توسط شرکت‌کنندگان در مرحله‌ی اول گزارش شد. شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) محاسبه شد. اضافه وزن بر اساس ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع $BMI \geq 25$ و ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع و چاقی بر اساس $BMI \geq 30$ تعریف شده است. همچنین، شرکت‌کنندگان بر اساس اندازه‌ی دور کمر خود به سه گروه طبیعی ($WC > 94$ سانتی‌متر در مردان و $WC > 80$ سانتی‌متر در زنان)، افزایش وزن شکمی ($WC \geq 94$ سانتی‌متر در مردان و $WC \geq 88$ سانتی‌متر در زنان) و چاقی شکمی ($WC \geq 102$ سانتی‌متر در مردان و $WC \geq 88$ سانتی‌متر در زنان) تقسیم شدند.

ارزیابی IBS: ارزیابی علائم متعدد گوارشی مرتبط با IBS با استفاده از پرسش‌نامه‌ی نسخه‌ی فارسی پایا شده‌ی ROME III انجام گردید. از مقیاس ۴ موردی برای ارزیابی فرکانس بروز علائم گوارشی (به ندرت،

جدول ۱. مشخصات عمومی شرکت کنندگان در گروه‌های مختلف (BMI) Body mass index و دور کمر

| مقدار P | دور کمر (سانتی متر) | | | مقدار P | BMI (کیلوگرم بر مترمربع) | | | متغیر |
|---------|---------------------|----------------|-------------|---------|--------------------------|------------|------------|---------------------------------------|
| | چاقی شکمی | اضافه وزن شکمی | طبیعی | | ≥ ۳۰ | ۲۵-۲۹/۹ | ≤ ۲۵ | |
| < ۰/۰۰۱ | ۷۸ | ۵۹ | ۴۳ | < ۰/۰۰۱ | ۵۹ | ۴۹ | ۶۲ | مؤنث (%) |
| ۰/۰۰۴ | ۵۳ | ۶۰ | ۵۸ | < ۰/۰۰۱ | ۴۸ | ۵۴ | ۶۲ | مدرک دانشگاهی (%) |
| ۰/۰۴۶ | ۱۶ | ۱۳ | ۱۳ | ۰/۰۷۱ | ۱۶ | ۱۵ | ۱۴ | استعمال اخیر سیگار (%) |
| < ۰/۰۰۱ | ۵۸/۵ | ۶۳ | ۶۹ | < ۰/۰۰۱ | ۵۹ | ۶۳ | ۶۷ | فعالیت فیزیکی بالا (%) |
| < ۰/۰۰۱ | ۲۸/۰ ± ۴/۳ | ۲۵/۰ ± ۳/۸ | ۲۳/۰ ± ۴/۱ | < ۰/۰۰۱ | ۳۴/۰ ± ۷/۲ | ۲۷/۰ ± ۱/۳ | ۲۲/۰ ± ۲/۰ | BMI (کیلوگرم بر مترمربع) [°] |
| < ۰/۰۰۱ | ۳۹/۰ ± ۷/۲ | ۳۷/۰ ± ۷/۵ | ۳۵/۰ ± ۷/۹ | < ۰/۰۰۱ | ۴۰/۰ ± ۷/۴ | ۳۸/۰ ± ۷/۴ | ۳۴/۰ ± ۷/۸ | سن (سال) [°] |
| < ۰/۰۰۱ | ۷۵/۰ ± ۱۲/۱ | ۷۰/۰ ± ۱۳/۲ | ۶۴/۰ ± ۱۲/۱ | < ۰/۰۰۱ | ۸۷/۰ ± ۱۶/۷ | ۷۵/۰ ± ۹/۲ | ۶۱/۰ ± ۸/۸ | وزن (کیلوگرم) [°] |
| < ۰/۰۰۱ | ۳ | ۲ | ۱ | < ۰/۰۰۱ | ۳/۵ | ۲ | ۱ | سابقه‌ی دیابت |
| ۰/۰۱۰ | ۳ | ۲ | ۱ | ۰/۰۱۰ | ۲ | ۳ | ۱ | مصرف داروها |

[°] مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار آورده شده است.

اما افراد دارای اضافه وزن، در مقایسه با افراد طبیعی، OR = ۲/۱۵ برای فرکانس علائم بالای IBS-D داشتند (۱/۲۴-۵/۰۸ CI: ۹۵ درصد). به علاوه، چاقی شکمی با فرکانس بالای علائم IBS-M مرتبط بود (OR = ۲/۷۱، ۱/۰۹-۶/۷۲ CI: ۹۵ درصد).

زمینه‌ای داشتند، OR (CI ۹۵ درصد) ابتدا به IBS در افراد دارای چاقی شکمی در مقایسه با دور کمر طبیعی ۲۰/۱ بود (۱/۴۶-۰/۹۹) که پس از تعدیل متغیرهای زمینه‌ای، این ارتباط از حالت معنی‌داری خارج شد. هیچ ارتباط معنی‌داری بین چاقی و فرکانس علائم IBS مشاهده نشد.

جدول ۲. نسبت شانس تعدیل شده برای (IBS) Irritable bowel syndrome و زیر گروه‌های آن در گروه‌های مختلف (BMI) Body mass index و دور کمر

| متغیر | دور کمر (سانتی متر) | | | BMI (کیلوگرم بر مترمربع) | | | Crude | IBS |
|-------|---------------------|------------------|-------|--------------------------|------------------|------|-------|------------------|
| | چاقی شکمی | اضافه وزن شکمی | طبیعی | ≥ ۳۰ | ۲۵-۲۹/۹ | ≤ ۲۵ | | |
| مدل ۱ | ۱/۲۰ (۰/۹۹-۱/۴۶) | ۱/۳۲ (۱/۰۹-۱/۶۰) | ۱/۰۰ | ۱/۰۲ (۰/۸۷-۱/۱۹) | ۱/۰۴ (۰/۸۱-۱/۳۳) | ۱/۰۰ | Crude | IBS |
| مدل ۲ | ۱/۱۱ (۰/۹۰-۱/۳۸) | ۱/۱۹ (۰/۹۵-۱/۴۸) | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ (۰/۹۳-۱/۳۱) | ۰/۹۹ (۰/۷۵-۱/۳۰) | ۱/۰۰ | مدل ۱ | |
| مدل ۳ | ۱/۱۱ (۰/۸۹-۱/۳۹) | ۱/۱۰ (۰/۸۷-۱/۳۹) | ۱/۰۰ | ۱/۰۵ (۰/۸۸-۱/۲۶) | ۱/۰۴ (۰/۷۷-۱/۳۹) | ۱/۰۰ | مدل ۲ | |
| مدل ۴ | ۱/۱۰ (۰/۸۸-۱/۳۸) | ۱/۰۸ (۰/۸۵-۱/۳۸) | ۱/۰۰ | ۱/۰۴ (۰/۸۷-۱/۲۵) | ۰/۹۹ (۰/۷۴-۱/۳۳) | ۱/۰۰ | مدل ۳ | |
| مدل ۴ | ۱/۱۰ (۰/۸۷-۱/۴۰) | ۱/۰۹ (۰/۸۲-۱/۴۴) | ۱/۰۰ | ۱/۰۶ (۰/۸۵-۱/۳۱) | ۰/۹۵ (۰/۶۶-۱/۳۶) | ۱/۰۰ | مدل ۴ | |
| مدل ۱ | ۱/۱۳ (۰/۸۲-۱/۵۴) | ۰/۸۴ (۱/۱۴-۱/۵۶) | ۱/۰۰ | ۰/۸۵ (۰/۶۷-۱/۰۸) | ۰/۸۲ (۰/۵۵-۱/۲۴) | ۱/۰۰ | Crude | IBS-Constipation |
| مدل ۲ | ۰/۸۹ (۰/۶۳-۱/۲۵) | ۰/۸۲ (۰/۵۷-۱/۱۶) | ۱/۰۰ | ۰/۹۴ (۰/۷۲-۱/۲۲) | ۰/۸۰ (۰/۵۱-۱/۲۶) | ۱/۰۰ | مدل ۱ | |
| مدل ۳ | ۰/۸۶ (۰/۵۹-۱/۲۳) | ۰/۸۰ (۰/۵۵-۱/۱۷) | ۱/۰۰ | ۰/۸۱ (۰/۶۱-۱/۰۹) | ۰/۸۲ (۰/۵۱-۱/۳۱) | ۱/۰۰ | مدل ۲ | |
| مدل ۴ | ۰/۸۴ (۰/۵۸-۱/۲۱) | ۰/۷۷ (۰/۵۳-۱/۱۳) | ۱/۰۰ | ۰/۸۱ (۰/۶۰-۱/۰۹) | ۰/۷۵ (۰/۴۶-۱/۲۲) | ۱/۰۰ | مدل ۳ | |
| مدل ۴ | ۰/۸۰ (۰/۵۴-۱/۱۶) | ۰/۶۸ (۰/۴۴-۱/۰۷) | ۱/۰۰ | ۰/۷۸ (۰/۵۴-۱/۱۲) | ۰/۸۲ (۰/۴۶-۱/۴۸) | ۱/۰۰ | مدل ۴ | |
| مدل ۱ | ۱/۳۶ (۰/۹۲-۲/۰۰) | ۱/۴۱ (۰/۹۶-۲/۰۶) | ۱/۰۰ | ۱/۲۲ (۰/۸۹-۱/۶۶) | ۱/۳۸ (۰/۸۶-۲/۲۰) | ۱/۰۰ | Crude | IBS-Diarrhea |
| مدل ۲ | ۱/۴۱ (۰/۹۲-۲/۱۶) | ۱/۵۶ (۱/۰۰-۲/۴۲) | ۱/۰۰ | ۱/۳۱ (۰/۹۳-۱/۸۴) | ۱/۲۳ (۰/۷۱-۲/۱۲) | ۱/۰۰ | مدل ۱ | |
| مدل ۳ | ۱/۵۰ (۰/۹۶-۲/۳۴) | ۱/۳۸ (۰/۸۵-۲/۲۴) | ۱/۰۰ | ۱/۴۵ (۱/۰۱-۲/۰۹) | ۱/۴۱ (۰/۷۹-۲/۵۰) | ۱/۰۰ | مدل ۲ | |
| مدل ۴ | ۱/۵۲ (۰/۹۷-۲/۴۰) | ۱/۳۸ (۰/۸۴-۲/۲۶) | ۱/۰۰ | ۱/۳۹ (۰/۹۶-۲/۰۳) | ۱/۴۲ (۰/۷۹-۲/۵۵) | ۱/۰۰ | مدل ۳ | |
| مدل ۴ | ۱/۴۷ (۰/۹۲-۲/۳۶) | ۱/۲۹ (۰/۷۳-۲/۲۵) | ۱/۰۰ | ۱/۵۱ (۰/۹۸-۲/۳۰) | ۱/۵۳ (۰/۷۸-۲/۹۹) | ۱/۰۰ | مدل ۴ | |
| مدل ۱ | ۱/۳۹ (۰/۹۳-۲/۱۰) | ۱/۱۴ (۰/۷۵-۱/۷۵) | ۱/۰۰ | ۱/۰۵ (۰/۷۶-۱/۴۵) | ۱/۱۴ (۰/۶۹-۱/۸۹) | ۱/۰۰ | Crude | IBS-Mixed |
| مدل ۲ | ۱/۳۷ (۰/۸۶-۲/۱۲) | ۱/۳۲ (۰/۸۲-۲/۱۱) | ۱/۰۰ | ۰/۹۸ (۰/۶۹-۱/۳۸) | ۱/۱۷ (۰/۶۹-۲/۰۱) | ۱/۰۰ | مدل ۱ | |
| مدل ۳ | ۱/۳۲ (۰/۸۴-۲/۰۸) | ۱/۱۶ (۰/۷۰-۱/۹۳) | ۱/۰۰ | ۰/۹۴ (۰/۶۵-۱/۳۶) | ۱/۰۸ (۰/۶۰-۱/۹۳) | ۱/۰۰ | مدل ۲ | |
| مدل ۴ | ۱/۳۶ (۰/۸۶-۲/۱۵) | ۱/۲۲ (۰/۷۳-۲/۰۴) | ۱/۰۰ | ۰/۹۳ (۰/۶۴-۱/۳۵) | ۱/۰۹ (۰/۶۱-۱/۹۶) | ۱/۰۰ | مدل ۳ | |
| مدل ۴ | ۱/۵۷ (۰/۹۶-۲/۵۸) | ۱/۶۲ (۰/۸۸-۳/۰۱) | ۱/۰۰ | ۰/۹۱ (۰/۶۰-۱/۳۹) | ۰/۵۹ (۰/۲۷-۱/۳۰) | ۱/۰۰ | مدل ۴ | |

مستقیم بین IBS و BMI را گزارش نمودند (۱۴) که توسط سایر مطالعات تأیید نشد. این ارتباط، در مقادیر بالاتر BMI مشخص تر بود (۱۶-۱۵). در یک مطالعه بر روی ۴۳ بیمار مبتلا به چاقی کشنده، نشان داده شد که IBS به صورت معنی داری با چاقی ارتباط دارد (۱۵). نکته‌ی جالب توجه این است که اغلب این ارتباط‌های نشان داده شده با بروز اسهال مرتبط بودند (۱۵، ۱۳، ۱۰، ۸-۴).

فرضیات مختلفی سعی در توضیح ارتباط بین چاقی و IBS یا اسهال دارند. پرخوری، در افراد چاق شایع تر می‌باشد. به علاوه، پرخوری با بروز IBS ارتباط معنی داری دارد (۱۷). اطلاعات حاصل از برخی مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به IBS با BMI بالاتر، زمان انتقال در کولون و رکتوسیگموئید سریع تر است که این خود باعث فرکانس بالاتر دفع می‌شود (۱۸).

طبق مطالعات موجود ارتباط بین چاقی شکمی و IBS قوی تر از چاقی عمومی است. Lee و همکاران، نشان دادند که IBS ارتباط معنی دار و مستقلاً با سندرم متابولیک دارد. آن‌ها توضیح دادند که فارغ از چاقی، در افراد مبتلا به IBS شیوع سندرم متابولیک بیشتر از گروه شاهد است. این ارتباط، بین خطر بروز IBS و چاقی، بیشتر از WC مرتبط است تا BMI. آن‌ها پیشنهاد نمودند که ارتباط بین IBS و چاقی، مرتبط با میکروبیوم روده‌ای است (۷). چاقی با فرکانس بالاتر مصرف غذاهای دارای ادویه مرتبط است. مطالعه‌ی قبلی نشان داد که افراد مبتلا به IBS، غذاهای دارای ادویه بیشتری مصرف می‌نمودند و ارتباط معنی داری بین شیوع IBS و مصرف غذاهای دارای ادویه وجود دارد (۱۹). به علاوه، نشان داده شده است که از دست دادن دندان‌ها با بروز چاقی مرتبط است. بنابراین، چنین فرضیه‌ای مطرح است که ارتباط بین IBS و مصرف غذاهای دارای ادویه، به علت چاقی است.

این مطالعه، دارای نقاط قوت فراوانی است. اول این که، حجم بالای نمونه‌ی این مطالعه و عدم انتخاب شرکت کنندگان از مراجعین به کلینیک‌های دستگاه گوارش است که احتمال بروز تورش انتخاب را کاهش می‌دهد. دوم این که، تشخیص IBS بر اساس پرسش‌نامه‌ی فارسی شده‌ی ROME III انجام گرفت و از WC به عنوان معیاری از چاقی استفاده شد که به ندرت در سایر مطالعات از آن استفاده شده بود. سوم این که، اثر متغیرهای زمینه‌ای محتمل با استفاده از آنالیزهای آماری قدرتمند تعدیل گردید و ارتباط مشخص شده در این مطالعه مستقل از سایر متغیرها می‌باشد. چهارم این که، این ارتباط در انواع زیر گروه‌های IBS ارزیابی شد. هر چند این مطالعه خالی از محدودیت نیز نمی‌باشد. BMI و WC استفاده از اطلاعات Subjective محاسبه شدند که این مورد باعث کاهش تخمین ارتباط بین IBS و چاقی می‌شود. به علاوه، هر چند تمام عوامل در نظر گرفته شده‌ی زمینه‌ای به نظر تعدیل شدند، اما همچنان متغیرهای زمینه‌ای باقی مانده مانند اختلالات تغذیه‌ای در

پس از کنترل برای سن و جنس، فرکانس علائم IBS در افراد دارای اضافه وزن در مقایسه با افراد دارای BMI طبیعی، ۱/۱۵ برابر بیشتر بود. تعدیل برای استعمال سیگار، وزن و عادات تغذیه‌ای هیچ تأثیری بر روی این ارتباط نداشتند، اما تعدیل برای اثر متقابل WC، سبب تضعیف این ارتباط شد. هیچ ارتباطی بین چاقی و فرکانس علائم در کل جمعیت مشاهده نشد. در مدل خام، افراد دارای چاقی شکمی، ۵۵ درصد بیشتر مستعد ابتلا به فرکانس بالای علائم بودند. حتی اثر متقابل BMI، نتوانست بر این ارتباط تأثیر بگذارد، اما تعدیل متغیرهای مخدوشگر سبب کاهش این ارتباط به ۳۰ درصد شد (OR = ۱/۳۰، CI: ۱/۰۴-۱/۶۳، ۹۵ درصد). هنگامی که آنالیز به کل جمعیت اختصاص یافت، هیچ ارتباط معنی داری بین چاقی شکمی و فرکانس علائم مشاهده نشد. بررسی‌ها، هیچ ارتباط معنی داری بین چاقی شکمی و عمومی و شدت درد شکمی نشان نداد. با وجود اختلاف اندک بین شیوع زیر گروه‌های مختلف IBS، آنالیز آماری هیچ ارتباط معنی داری بین شیوع زیر گروه‌های مختلف IBS و BMI نشان نداد. IBS در بین افراد دارای چاقی شکمی (۲۵ درصد) در مقایسه با افراد طبیعی (۱۸ درصد)، شایع تر بود، اما هیچ ارتباط معنی داری بین زیر گروه‌های IBS و گروه‌های مختلف BMI مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه، بروز IBS در افراد دارای چاقی شکمی شایع تر بود. به علاوه، این افراد تمایل بیشتری به بروز فرکانس بالاتر علائم IBS حتی پس از تعدیل متغیرهای زمینه‌ای بالقوه داشتند. هر چند کنترل مخدوشگرها منجر به کاهش این ارتباط شد. همچنین، در افراد مبتلا به IBS-M فرکانس علائم در افراد چاق بیشتر بود. مطالعات اندکی سعی در بررسی ارتباط بین IBS و اندازه‌ی دور کمر نموده‌اند (۸-۷، ۵). این مطالعات، ارتباط مستقیمی بین IBS و WC گزارش نموده‌اند. در یک مطالعه، به منظور بررسی ارتباط بین IBS و چاقی احشایی، نشان داده شد که WC و چاقی احشایی، ارزش بالاتری در بیماران مبتلا به IBS در مقایسه با گروه شاهد دارند. هر چند در این مطالعه، هیچ ارتباطی بین IBS و BMI بیماران مشاهده نشده است (۵).

در مطالعه‌ی حاضر نیز هیچ ارتباط معنی داری بین شیوع IBS و گروه‌های مختلف BMI مشاهده نشد. هر چند در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شده است که افراد چاق، استعداد بیشتری برای ابتلا به IBS-D دارند، در مورد فرکانس علائم IBS، افراد دارای اضافه وزن، فرکانس علائم بالاتر IBS-D را تجربه نمودند.

مطالعات محدودی شدت یا فرکانس علائم گوارشی را بررسی نموده‌اند (۱۳-۸، ۴). با وجود این بررسی‌ها، ارتباط بین IBS و BMI همچنان نامشخص بود. Crowell و همکاران برای اولین بار ارتباط

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که به شماره‌ی طرح ۲۹۲۰۲۲ در مرکز تحقیقات جامع عملکردی گوارش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شده است. بدین‌وسیله از همکاران مرکز تحقیقات جامع عملکردی گوارش جهت حمایت مالی از اجرای این مطالعه، سپاسگزاری می‌گردد.

این مورد در نظر گرفته نشدند. مطالعات بیشتری جهت تأیید اطلاعات موجود مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری نهایی این که در این گروه از بزرگسالان، چاقی شکمی یا عمومی با فرکانس علائم IBS بیشتر از شیوع IBS ارتباط داشت. همچنین، این ارتباط بین چاقی و IBS-D (به‌طور ویژه) مشاهده شد.

References

- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1480-91.
- Jahangiri P, Jazi MS, Keshteli AH, Sadeghpour S, Amini E, Adibi P. Irritable bowel syndrome in Iran: SEPAHAN systematic review No. 1. *Int J Prev Med* 2012; 3(Suppl 1): S1-S9.
- Pickett-Blakely O. Obesity and irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10(7): 411-6.
- Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16(4): 413-9.
- Lee CG, Lee JK, Kang YS, Shin S, Kim JH, Lim YJ, et al. Visceral abdominal obesity is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 310-9.
- Adibi P, Keshteli AH, Esmailzadeh A, Afshar H, Roohafza H, Bagherian-Sararoudi R, et al. The study on the epidemiology of psychological, alimentary health and nutrition (SEPAHAN): Overview of methodology. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 2): S292-S298.
- Lee SH, Kim KN, Kim KM, Joo NS. Irritable bowel syndrome may be associated with elevated alanine aminotransferase and metabolic syndrome. *Yonsei Med J* 2016; 57(1): 146-52.
- Talley NJ, Howell S, Poulton R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1807-14.
- Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Bolling-Sternevald E, Agreus L. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study. *Gut* 2005; 54(10): 1377-83.
- Delgado-Aros S, Locke GR 3rd, Camilleri M, Talley NJ, Fett S, Zinsmeister AR, et al. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(9): 1801-6.
- Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2008; 4(8): 572-8.
- Khademolhosseini F, Mehrabani D, Nejabat M, Beheshti M, Heydari ST, Mirahmadzadeh A, et al. Irritable bowel syndrome in adults over 35 years in Shiraz, southern Iran: prevalence and associated factors. *J Res Med Sci* 2011; 16(2): 200-6.
- Levy RL, Linde JA, Feld KA, Crowell MD, Jeffery RW. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(10): 992-6.
- Crowell MD, Cheskin LJ, Musial F. Prevalence of gastrointestinal symptoms in obese and normal weight binge eaters. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 387-91.
- Foster A, Richards WO, McDowell J, Laws HL, Clements RH. Gastrointestinal symptoms are more intense in morbidly obese patients. *Surg Endosc* 2003; 17(11): 1766-8.
- Schneck AS, Anty R, Tran A, Hastier A, Amor IB, Gugenheim J, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in a cohort of French morbidly obese patients candidate for bariatric surgery. *Obes Surg* 2016; 26(7): 1525-30.
- Peat CM, Huang L, Thornton LM, Von Holle AF, Trace SE, Lichtenstein P, et al. Binge eating, body mass index, and gastrointestinal symptoms. *J Psychosom Res* 2013; 75(5): 456-61.
- Sadik R, Bjornsson E, Simren M. The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(1): 102-8.
- Esmailzadeh A, Keshteli AH, Hajishafiee M, Feizi A, Feinle-Bisset C, Adibi P. Consumption of spicy foods and the prevalence of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19(38): 6465-71.

The Association of Irritable Bowel Syndrome and Obesity in Iranian Adults

Negin Akhondi¹, Sahar Memarmontazareyn¹, Parvaneh Saneei², Ammar Hassanzadeh-Keshteli³, Ahmad Esmailzadeh⁴, Peyman Adibi⁵

Original Article

Abstract

Background: There were few researches indicating the association between irritable bowel syndrome (IBS) and obesity. This study aimed to assess the association of IBS with obesity and abdominal obesity.

Methods: During this cross-sectional study, 4763 Iranian adults filled out self-administered questionnaires on demographics and IBS. Data on self-reported height, weight and waist circumference were used to calculate body mass index and abdominal obesity. The prevalence and symptom frequency of IBS and its subtypes was evaluated in each subgroup. Modified Persian version of ROME III questionnaire was applied for this purpose.

Findings: We found that IBS was more prevalent in individuals with abdominal obesity compared with normal individuals (25% vs. 18%). Additionally, these people had a greater probability to have frequent symptoms even after adjustment for potential confounders although control for these factors attenuated this relationship (OR: 1.30, 95%CI: 1.04-1.63). IBS-Mixed was also observed to have more symptom frequency in people with abdominal obesity (OR: 2.71, 95%CI: 1.09-6.72). No significant association was observed between IBS and different BMI categories although obese people had a greater probability to be affected by IBS-Diarrhea (OR: 1.51, 95%CI: 0.98-2.30). Besides, we showed that overweight people reported more frequent symptoms of IBS-Diarrhea (OR: 2.51, 95%CI: 1.24-5.08).

Conclusion: Obesity whether in general or abdominal was associated with symptom frequency rather than prevalence of IBS in this group of adults. In addition, this association was more prominent between obesity and IBS-Diarrhea subtype.

Keywords: Irritable bowel syndrome, Body mass index, Abdominal obesity, Iran

Citation: Akhondi N, Memarmontazareyn S, Saneei P, Hassanzadeh-Keshteli A, Esmailzadeh A, Adibi P. **The Association of Irritable Bowel Syndrome and Obesity in Iranian Adults.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 1007-12.

1- Student of Medicine, School of Medicine AND Students Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD in Nutrition, Food Security Research Center AND Students Research Committee, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- General Practitioner, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Food Security Research Center AND Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Science, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Professor, Integrative Functional Gastroenterology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Negin Akhondi, Email: negin.akhondi@yahoo.com

اثر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis

نعیم احتشام^۱، محمدرضا شریفی^۲، فریبرز خورش^۳، مجید خیراللهی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ریز RNAها، RNAهای غیر کد کننده می‌باشند که انواع مختلف فرایندهای سلولی مانند تمایز و مرگ سلولی را تنظیم می‌کنند. چندین مطالعه با هدف تعیین پروفایل بیانی ریز RNAها در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS) انجام شده‌اند تا نشانگرهای زیستی مناسب حاصل شود. در مطالعات گذشته، مشخص شد که Micro RNA-145 (miR-145) افزایش بیان نشان می‌دهد. این افزایش در بیمارانی که مصرف دارو را شروع نکرده بودند، رخ داد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مصرف داروی اینترفرون بتا بر بیان این ریز RNA در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis انجام شد.

روش‌ها: الگوی بیان miR-145 در ۱۵ بیمار که مصرف اینترفرون بتا را شروع نکرده بودند و به اصطلاح Treatment naive بودند و ۱۵ بیمار که تحت درمان بودند و همچنین، ۱۵ فرد سالم، با استفاده از تکنیک Real-time polymerase chain reaction بررسی گردید.

یافته‌ها: سطح بیان miR-145 در بیماران Treatment naive، ۳/۹ برابر افراد سالم بودند ($P = 0/005$). در حالی که سطح بیان این ریز RNA در بین افراد سالم و بیماران تحت درمان، تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: کاهش بیان miR-145 در بیماران تحت درمان به میزانی که به حد افراد سالم برسد، نشان دهنده‌ی این است که احتمال می‌رود بتا از این ریز RNA به عنوان نشانگر زیستی پیش‌بینی کننده استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اینترفرون بتا، بیان miR-145 Multiple sclerosis

ارجاع: احتشام نعیم، شریفی محمدرضا، خورش فریبرز، خیراللهی مجید. اثر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در بیماران مبتلا به Multiple sclerosis.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۶): ۱۰۱۸-۱۰۱۳

و در نتیجه‌ی اختلال در تنظیم سیستم ایمنی می‌باشد. غلاف میلین با عایق کردن آکسون‌ها، اجازه‌ی انتقال سریع‌تر پیام عصبی بین سلول‌ها را می‌دهد. بنابراین، فرایند از بین رفتن میلین به کندی یا انسداد کامل مسیرهای انتقال پیام در CNS منجر می‌شود. التهاب ایجاد شده، همچنین می‌تواند بر اولیگودندروسیت‌ها که سلول‌های عصبی را تغذیه می‌کنند، اثر بگذارد. آسیب به آکسون‌ها، در واقع ناشی از تخریب عایق و کمبود مواد غذایی فراهم شده به وسیله‌ی سلول‌های احاطه کننده می‌باشد. در طی این فرایندها، Scar tissue (Sclerosis) در مناطق متعددی (Multiple) از سیستم اعصاب مرکزی ایجاد

مقدمه

Multiple sclerosis (MS) به طور اساسی به عنوان یک بیماری خود ایمن تخریب کننده‌ی سیستم اعصاب (Neuro degenerative) شناخته می‌شود. MS بر سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system) یا CNS) و به ویژه بافت سفید (White matter) اثر می‌گذارد و منجر به ایجاد پلاک‌ها یا ضایعاتی در مغز و نخاع می‌شود. بافت سفید حاوی فیبرهای عصبی مسئول در انتقال پیام‌های الکتریکی در سراسر سیستم عصبی می‌باشد. علاوه بر ضایعات مغزی-نخاعی، ویژگی مهم دیگر این بیماری، از بین رفتن غلاف میلین به دلیل ماهیت خود ایمن MS

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: مجید خیراللهی

بنابراین، با توجه به این که بیان miR-145 در نمونه‌ی خون کامل افراد مبتلا به MS افزایش بیان قابل توجهی نشان داده است، احتمال می‌رود این ریز RNA، نقش مهمی در پاتوژنز بیماری دارد. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر داروی اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در افراد MS Relapsing-remitting (RRMS) با استفاده از تکنیک Real time PCR انجام شد تا علاوه بر شناخت بهتر نسبت به اثر مولکولی دارو، شاید بتوان از آن به عنوان نشانگر پیش‌بینی کننده استفاده نمود.

روش‌ها

نمونه‌ها: بعد از دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی و رعایت ملاحظات اخلاقی، ۵ سی‌سی نمونه‌ی خون شرکت کنندگان در مطالعه در لوله‌های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) جمع‌آوری و بلافاصله برای انجام مراحل بعدی به آزمایشگاه آورده شد. ۳۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در این مطالعه شرکت کردند که به دو دسته‌ی ۱۵ نفره تقسیم شدند. دسته‌ی اول، بیمارانی بودند که مصرف اینترفرون بتا را شروع نکرده بودند و به اصلاح Treatment naive بودند. دسته‌ی دوم، بیمارانی بودند که حداقل یک سال از زمان شروع مصرف دارو توسط آن‌ها گذشته بود و با توجه به بررسی‌های متخصص اعصاب، این دارو در آن‌ها به خوبی جواب داده بود. ۱۵ فرد سالم که از لحاظ سن، جنس و نژاد با بیماران همسان‌سازی شده بودند نیز به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA: استخراج RNA حداکثر تا ۲ ساعت پس از نمونه‌گیری انجام شد و در طی این مدت، نمونه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. شیوه‌نامه‌ی استخراج RNA با استفاده از کیت (Geneall, South Korea) Hybrid-RTM miRNA طبق دستور شرکت سازنده انجام شد. پس از استخراج RNA، کمیست و کیفیت آن با روش‌های Ultraviolet (UV)، اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز بر روی ژل آگارز، بررسی شد. پس از استخراج، ۲ میکرولیتر RNA کل با استفاده از کیت miRCURY Exiqon، LNA™ microRNA PCR, cDNA synthesis kit (Denmark) به (cDNA) complementary DNA تبدیل شد.

Real time PCR: به دنبال سنتز cDNA، RT-PCR با کیت ExiLENT SYBR® Green master mix (دانمارک، Exiqon) انجام پذیرفت. پرایمرهای miR-145 به صورت از پیش طراحی شده (Pre-design) از شرکت Exiqon خریداری شدند. از پرایمر U6 به منظور طبیعی‌سازی داده‌ها استفاده شد. برای هر واکنش نیز ۳ بار تکرار گذاشته شد.

می‌شود (۱). همانند بیشتر بیماری‌های رایج، MS به عنوان یک بیماری پیچیده دارای ویژگی‌هایی نظیر هتروژنیته، نفوذ ناکامل، تغییرات موقتی (Temporal changes)، وراثت چندژنی، تأثیر از عوامل محیطی و استعداد ژنتیک می‌باشد. از لحاظ بالینی، پیچیدگی این بیماری به خاطر متغیر و غیر قابل پیش‌بینی بودن محل، اندازه و مدت زمان ضایعات مغزی- نخاعی می‌باشد. عدم قابلیت پیش‌بینی، می‌تواند به طیف وسیعی از علائم که در آن‌ها تعداد حملات و اپیزودهای بیماری در طی پیشرفت آن متغیر است، منجر شود (۲).

ریز RNAها، RNAهای غیر کد کننده‌ی کوچکی می‌باشند که در گیاهان و جانوران یافت می‌شوند و عملکرد آن‌ها تنظیم بیان ژن پس از رونویسی می‌باشد. ریز RNAها انواع مختلف فرایندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز، متابولیسم و مرگ سلولی را تنظیم می‌کنند. این مولکول‌ها توسط DNA هسته‌ی یوکاریوتی کد می‌شوند و از طریق جفت شدن بازها با توالی مکملشان بر روی Messenger RNA (mRNA) ژن هدف، عملکرد خود را انجام می‌دهند؛ به طوری که اغلب با مهار ترجمه یا تخریب mRNA ژن‌های هدف خود، باعث خاموشی بیان ژن می‌گردند (۳).

در انسان تخمین زده شده است که بیش از ۱۰۰۰ ریز RNA در ژنوم وجود دارد که حدود ۶۰ درصد همه‌ی ژن‌های کد کننده را تنظیم می‌کنند. عدم تنظیم ریز RNAها از طریق ساز و کارهای گوناگون نظیر حذف، تکثیر و جهش موجب بیماری‌های گوناگون می‌شود (۴).

به تازگی، شواهدی مبنی بر نقش مهم ریز RNAها در تکوین سلول‌های ایمنی و همچنین، تنظیم سیستم ایمنی به دست آمده است (۵). با مشخص شدن نقش اساسی ریز RNAها در تنظیم سیستم ایمنی و تکوین سلول‌های دستگاه عصبی، جای تعجب نخواهد بود که مطالعات اخیر، ارتباط بین عملکرد معیوب ریز RNAها و خود ایمنی را مشخص کرده‌اند (۶). چندین مطالعه با هدف تعیین پروفایل بیانی ریز RNAها در بیماران مبتلا به MS انجام شده است تا علاوه بر این که شناخت بهتری از مکانیسم مولکولی ایجاد این بیماری به دست آید، نشانگرهای زیستی مناسب پیش‌آگهی و تشخیصی نیز حاصل شود (۷). یکی از شاخص‌ترین این ریز RNAها، Micro RNA-145 (miR-145) می‌باشد که در سه مطالعه‌ی مختلف به بررسی بیان آن در بیماران مبتلا به MS پرداخته شده است (۸-۹).

طی چند سال اخیر، مطالعات در زمینه‌ی یافتن نشانگر زیستی به سمت و سوی یافتن نشانگرهایی گام نهاده‌اند که بتوان بر اساس آن‌ها اثر دارو را در بیماران پیش‌بینی یا پیش‌کرد؛ چرا که با وجود تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی ابداع داروهای مؤثر برای درمان MS، متأسفانه هنوز درمان قطعی در این زمینه مشخص نشده است که شاید یکی از دلایل آن، عدم شناخت کامل از مکانیسم مولکولی اثر داروها می‌باشد.

بیماری زایمی MS و به دنبال آن استفاده از آن‌ها به عنوان نشانگر زیستی صورت گرفته است (۱۱).

در طی سالیان اخیر، تحقیقات در این زمینه به سمت تعیین تغییرات پروفایل بیانی ریز RNAها پس از مصرف دارو سوق یافته است تا شاید بتوان از آن‌ها به عنوان نشانگر زیستی برای پیش اثر دارو استفاده کرد. بیشتر این اطلاعات، از تحقیقات مربوط به داروی Natalizumab به دست آمد (۱۵-۱۲). از مدل حیوانی این بیماری برای بررسی اثر داروی Glatiramer acetate در تنظیم بیان ریز RNAها در هنگام اوج این بیماری استفاده شد (۱۶). اثر این دارو به همراه اینترفرون بتا در مطالعه‌ی دیگری مورد بررسی قرار گرفت (۱۷).

Keller و همکاران، با مقایسه‌ی ۲۰ فرد بیمار در مرحله‌ی عود-بهبودی (RRMS) و ۱۹ فرد سالم و با استفاده از تکنیک ریزآرایه، به بررسی بیان ۸۶۶ ریز RNA پرداختند. آن‌ها این آزمایش را بر روی نمونه‌های خون کامل انجام دادند و با توجه به نتایج مشخص شد که بیان ۱۶ عدد از ریز RNAها به طور قابل توجهی در افراد بیمار کاهش یا افزایش می‌یابد که در این بین، miR-145 افزایش بیان ۳ برابری نشان داد و در نتیجه نشان دادند که می‌توان از این ریز RNA به عنوان یک نشانگر تشخیصی با اختصاصیت ۸۹/۵٪ حساسیت ۹۰/۰٪ و دقت ۸۹/۷٪ درصد استفاده کرد. تأثیر مصرف دارو در این مطالعه نامشخص بود (۱۸).

در مطالعه‌ی دیگری، Sondergaard و همکاران، با مقایسه‌ای که بین خون کامل ۲۰ فرد بیمار که در مرحله‌ی عود-بهبودی به سر می‌بردند و ۲۱ فرد سالم و با استفاده از تکنیک ریزآرایه باز هم افزایش بیان ۳ برابری miR-145 را در افراد بیمار نشان دادند (P < ۰/۰۰۱) (۸). در مقایسه‌ی بین ۲۰ فرد بیمار دارو مصرف نکرده و ۲۱ فرد سالم (گروه شاهد) باز هم نتیجه‌ی دو مطالعه‌ی قبلی مورد تأیید قرار گرفت (۹).

تنها دو مطالعه در زمینه‌ی بررسی تأثیر اینترفرون بتا بر پروفایل بیانی ریز RNAها صورت گرفته است. اولین بررسی، یک مطالعه‌ی طولی بود که در آن، یک بار پیش از شروع مصرف دارو نمونه‌گیری از ۶ بیماری که در مرحله‌ی عود-بهبودی قرار داشتند، انجام شد. سپس، اثر داروی اینترفرون بتا b-1 در ۳ مقطع زمانی (۲، ۴ و ۳۰ روز پس از تزریق) بررسی شد. محققان این مطالعه مشاهده کردند که افزایش در بیان ژن‌های پاسخ دهنده به اینترفرون بتا، با کاهش میزان چندین ریز RNA همراه است. در این بررسی، افزایش بیان hsa-miR-16-5p و کاهش بیان hsa-miR-193a-3p و hsa-miR-193a-5p در طی درمان با اینترفرون نشان داد که ممکن است این دارو، بیان غیر طبیعی ریز RNAها را به حالت طبیعی برگرداند (۱۹).

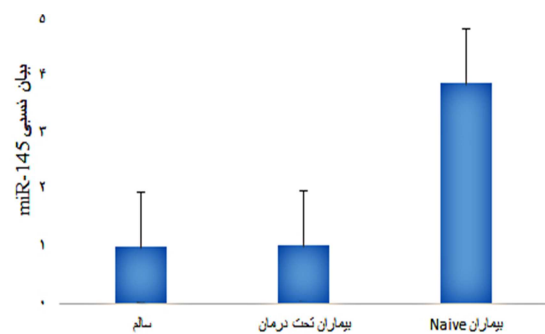
در مطالعه‌ی دیگری، خون محیطی ۴۰ بیمار که در مرحله‌ی

آنالیز آماری: پس از اتمام واکنش، با استفاده از نرم‌افزار دستگاه Real-time PCR بیان miR-145 به صورت کمی به دست آمد و آنالیزهای آماری به منظور مقایسه‌ی میانگین بیان نسبی miR-145 در سه گروه شرکت کننده در مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی انجام گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵ بیمار Treatment naive (با میانگین سنی 36.0 ± 10.0 سال و میانگین دوره‌ی بیماری 5.6 ± 1.9 سال)، ۱۵ بیمار تحت درمان با اینترفرون بتا به مدت حداقل یک سال (با میانگین سنی 33.2 ± 7.8 و میانگین دوره‌ی بیماری 4.4 ± 2.1 سال) و همچنین، ۱۵ فرد سالم (گروه شاهد) مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج مقایسه‌ی بیان miR-145 بین این سه گروه نشان داد که بیان این ریز RNA در افراد Treatment naive افزایش ۳/۹ برابری نشان داد ($P = 0.005$); در حالی که بین افراد تحت درمان با افراد سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه‌ی بیان Micro RNA-145 (miR-145) در بین سه دسته از افراد شرکت کننده در مطالعه

بحث

RNA یک مولکول دینامیک می‌باشد که سطوح آن در مراحل مختلف بیماری و در پاسخ به درمان تغییر می‌کند و بنابراین، می‌توان از آن به عنوان نشانگر پیش‌آگهی، تشخیصی و پیش‌بینی کننده استفاده کرد. در بیماری MS، به منظور شناخت بهتر اثر داروهای مختلف در سطح مولکولی و به دنبال آن تنوع در پاسخ به درمان، چندین مطالعه در زمینه‌ی تعیین پروفایل بیانی ژن‌ها پس از مصرف دارو صورت گرفته است. در بیماران، مرحله‌ی عود-بهبودی بیان تعدادی از ژن‌ها متناسب با پاسخ بهتری به درمان با اینترفرون است (۱۰). از زمان کشف ریز RNAها به عنوان یکی از اجزای مهم تنظیم بیان ژن بعد از رونویسی، مطالعات مختلفی در زمینه‌ی روشن کردن نقش آن‌ها در

است که مصرف این دارو، بیان miR-145 را به میزان طبیعی رسانده است. نتایج این مطالعه، درک بیشتری از مکانیسم عملکرد اینترفرون بتا در بیماران RRMS فراهم می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که ممکن است بخش مهمی از اثر این دارو از طریق تنظیم بیان miR-145 رخ دهد. برای مثال، از طریق تنظیم ژن‌های کدکننده‌ی عوامل رونویسی که بیان این ریز RNA را تنظیم می‌کنند. علاوه بر این، کاهش بیان miR-145 تا رسیدن به میزان طبیعی در افراد تحت درمان نشان داد که احتمال می‌رود بتوان در آینده از چنین نشانگرهایی برای پایش اثر دارو و به عنوان نشانگر پیش‌بینی کننده استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی به شماره‌ی ۳۹۳۷۶۵ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

عود- بهبودی قرار داشتند، قبل از شروع درمان و در دو بازه‌ی زمانی ۳ و ۶ ماه پس از شروع درمان، مورد بررسی قرار گرفت. تنها ریز RNA یکی که به طور قابل توجهی تغییر بیان نشان داد و این تغییر بیان تا ۶ ماه ثابت ماند، miR-26a-5p بود (۲۰).

در این مطالعه، تأثیر اینترفرون بتا بر بیان miR-145 در افراد بیمار که در مرحله‌ی عود- بهبودی به سر می‌بردند، بررسی شد؛ چرا که این ریز RNA یکی از چند ریز RNA می‌باشد که در طی مطالعات گذشته نشان داده شد که افزایش بیان قابل توجهی در افراد بیمار که در مرحله‌ی عود- بهبودی به سر می‌برند و هنوز مصرف دارو را شروع نکرده‌اند، نشان می‌دهد و بنابراین، احتمال می‌رود در بیماری‌زایی دخیل است و از آن، می‌توان به عنوان نشانگر تشخیصی استفاده کرد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که میزان بیان miR-145 در بیماران Treatment naive افزایش بیان ۳/۹ برابری نسبت به افراد سالم نشان می‌دهد؛ در حالی که میزان بیان آن در افراد تحت درمان به میزانی کاهش یافته بود که به سطح افراد سالم رسید و بیان کننده‌ی این نکته

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313): 1221-31.
2. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(Pt 11): 2705-12.
3. Ameres SL, Zamore PD. Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(8): 475-88.
4. Siomi H, Siomi MC. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. *Mol Cell* 2010; 38(3): 323-32.
5. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(33): 12481-6.
6. Yu D, Tan AH, Hu X, Athanasopoulos V, Simpson N, Silva DG, et al. Roquin represses autoimmunity by limiting inducible T-cell co-stimulator messenger RNA. *Nature* 2007; 450(7167): 299-303.
7. Gandhi R. miRNA in multiple sclerosis: search for novel biomarkers. *Mult Scler* 2015; 21(9): 1095-103.
8. Sondergaard HB, Hesse D, Krakauer M, Sorensen PS, Sellebjerg F. Differential microRNA expression in blood in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(14): 1849-57.
9. Gandhi R, Healy B, Gholipour T, Egorova S, Musallam A, Hussain MS, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for disease staging in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73(6): 729-40.
10. Sturzebecher S, Wandinger KP, Rosenwald A, Sathyamoorthy M, Tzou A, Mattar P, et al. Expression profiling identifies responder and non-responder phenotypes to interferon-beta in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1419-29.
11. Jin XF, Wu N, Wang L, Li J. Circulating microRNAs: a novel class of potential biomarkers for diagnosing and prognosing central nervous system diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33(5): 601-13.
12. Sievers C, Meira M, Hoffmann F, Fontoura P, Kappos L, Lindberg RL. Altered microRNA expression in B lymphocytes in multiple sclerosis: towards a better understanding of treatment effects. *Clin Immunol* 2012; 144(1): 70-9.
13. Munoz-Culla M, Irizar H, Castillo-Trivino T, Saenz-Cuesta M, Sepulveda L, Lopetegi I, et al. Blood miRNA expression pattern is a possible risk marker for natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2014; 20(14): 1851-9.
14. Ingwersen J, Menge T, Wingerath B, Kaya D, Graf J, Prozorovski T, et al. Natalizumab restores aberrant miRNA expression profile in multiple sclerosis and reveals a critical role for miR-20b. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2(1): 43-55.
15. Meira M, Sievers C, Hoffmann F, Rasenack M, Kuhle J, Derfuss T, et al. Unraveling natalizumab effects on deregulated miR-17 expression in CD4+ T cells of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 897249.
16. Singh J, Deshpande M, Suhail H, Rattan R, Giri S. Targeted stage-specific inflammatory microRNA profiling in urine during disease progression in experimental autoimmune encephalomyelitis: Markers of disease progression and drug response. *J Neuroimmune Pharmacol* 2016; 11(1): 84-97.
17. Waschbisch A, Atiya M, Linker RA, Potapov S, Schwab S, Derfuss T. Glatiramer acetate treatment normalizes deregulated microRNA expression in

- relapsing remitting multiple sclerosis. PLoS One 2011; 6(9): e24604.
18. Keller A, Leidinger P, Lange J, Borries A, Schroers H, Scheffler M, et al. Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing-remitting disease from healthy controls. PLoS One 2009; 4(10): e7440.
 19. Hecker M, Thamilarasan M, Koczan D, Schroder I, Flechtner K, Freiesleben S, et al. MicroRNA expression changes during interferon-beta treatment in the peripheral blood of multiple sclerosis patients. Int J Mol Sci 2013; 14(8): 16087-110.
 20. De Felice B, Mondola P, Sasso A, Orefice G, Bresciamorra V, Vacca G, et al. Small non-coding RNA signature in multiple sclerosis patients after treatment with interferon-beta. BMC Med Genomics 2014; 7: 26.

The Effect of Beta Interferon on the Expression of miR-145 in Patients with Multiple Sclerosis

Naeim Ehtesham¹, Mohammadreza Sharifi², Fariborz Khorvash³, Majid Kheirollahi⁴

Original Article

Abstract

Background: microRNAs are non-coding RNAs that modulate different types of cellular processes like differentiation and cell death. Hitherto several studies have been done to determine the expression profile of microRNAs in patients with multiple sclerosis (MS) to obtain appropriate biomarkers. In previous studies, it was found that miR-145 was over-expressed. This up-regulation was in patients who did not start taking medicine. Therefore, in this study we assessed the effect of beta interferon on the expression of this microRNA in patients with multiple sclerosis.

Methods: We evaluated the expression pattern of miR-145 in 15 patients who did not start taking medicine and called treatment naive, in 15 patients who were under treatment and also 15 healthy people using real-time polymerase chain reaction method.

Findings: The expression level of miR-145 in treatment naive patients was 3.9 fold of healthy people ($P = 0.005$), whereas expression level of this microRNA between healthy people and under treatment patients was not significantly different.

Conclusion: Down-regulation of miR-145 in under-treatment patients to the extent of healthy people suggests that probably, this microRNA could be used as predictive biomarker.

Keywords: Interferon beta, miR-145 expression, Multiple sclerosis

Citation: Ehtesham N, Sharifi M, Khorvash F, Kheirollahi M. **The Effect of Beta Interferon on the Expression of miR-145 in Patients with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(396): 1013-8.

1- MSc Student, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-Communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Majid Kheirollahi, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 396, 4th Week October 2016

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

- 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.