



### مقاله های پژوهشی

- ۵۳۶ ..... بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار غربالگری دلیریوم در تشخیص آن در واحدهای مراقبت ویژه  
 مهدیه ترشیزی، داود حکمت پو، محمدرضا شربافچی، حمید افشار، محمد مهدی آیتی
- ۵۴۷ ..... بهینه‌سازی کیفیت الکترون‌درمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار بعد از ماستکتومی  
 هدی مهدوی، کیوان جباری، مهناز روایعی
- Common Variable Immunodeficiency (BCMA) B-Cell Maturation Antigen (BCMA) بیماران مبتلا به  
 ۵۵۵ ..... (CVID)  
 محبوبه انصاری، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی، رویا شرکت، عباس رضایی، رضا یزدانی، شریفه خسروی
- ۵۶۳ ..... بررسی ارتباط چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲  
 نفیسه سبحانی، محمد حسن انتظاری، آوات فیضی، غلامرضا عسگری، جمال رئیسی

### مقاله مروری

- ۵۷۲ ..... اهمیت بررسی ناپایداری‌های ژنومی در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی  
 اکرم علیزاده، ثریا قاسمی

### Original Articles

- Reliability and Validity of the Persian Version of Intensive Care Delirium Screening Checklist in Detection of  
 Delirium in Intensive Care Units ..... 546  
 Mahdieh Torshizi, Davoud Hekmatpou, Mohammad Reza Sharbafchi, Hamid Afshar, Mohammad Mehdi Ayati
- Optimization of Treatment Parameters for Post Mastectomy Electron Therapy of Defected Chest-Wall ..... 554  
 Hoda Mahdavi, Keyvan Jabbari, Mahnaz Roayaei
- Evaluation of Mutation in B Cell Maturation Antigen (BCMA) Gene in Patients with Common Variable  
 Immunodeficiency (CVID) ..... 562  
 Mahboobeh Ansari, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Roya Sherkat, Abbas Rezaei, Reza Yazdani, Sharifeh Khosravi
- Association of Dietary Fatty Acids with Metabolic Syndrome Indices in Patients with Type 2 Diabetes ..... 571  
 Nafiseh Sobhani, Mohammad Hasan Entezari, Awat Feizi, Gholamreza Asgari, Jamal Reiesi

### Review Article

- Importance of Analyzing the Genomic Instability in Stem Cell-Based Therapies ..... 579  
 Akram Alizadeh, Sorayya Ghasemi



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۳۸۳)، هفته سوم تیرماه 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: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱

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  | ■ Google Scholar                               |
| ■ Chemical Abstracts                                  | ■ Index Copernicus                             |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC)         | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ)      |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus                             |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus                              | ■ 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 مغبثی	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، 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 شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> 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 کننده ی 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. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان نامه (فاصله) [مقطع پایان نامه] (.) 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](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

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

- اختصارات و نشانه ها: تنها از اختصارات و نشانه های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

۵۳۶..... بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار غربالگری دلیریوم در تشخیص آن در واحدهای مراقبت ویژه..... مهدیه ترشیزی، داود حکمت‌پو، محمدرضا شعرباغچی، حمید افشار، محمدمهدی آیتی

۵۴۷..... بهینه‌سازی کیفیت الکترون‌درمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار بعد از ماستکتومی..... هدی مهدوی، کیوان جباری، مهناز رعایایی

بررسی وجود جهش در ژن **Common Variable Immunodeficiency (BCMA) B-Cell Maturation Antigen** بیماران مبتلا به

۵۵۵..... **(CVID)**..... محبوبه انصاری، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی، رویا شرکت، عباس رضایی، رضا یزدانی، شریفه خسروی

۵۶۳..... بررسی ارتباط چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲..... نفیسه سبحانی، محمد حسن انتظاری، آوات فیضی، غلامرضا عسگری، جمال رئیسی

### مقاله مروری

۵۷۲..... اهمیت بررسی ناپایداری‌های ژنومی در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی..... اکرم علیزاده، ثریا قاسمی

## بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار غربالگری دلیریوم در تشخیص آن در واحدهای مراقبت ویژه

مهديه ترشیزی<sup>۱</sup>، داود حکمت‌پو<sup>۲</sup>، محمدرضا شعرباغی<sup>۳</sup>، حمید افشار<sup>۴</sup>، محمدمهدی آیتی<sup>۵</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** دلیریوم، یک سندرم عصبی- روان پزشکی آسیب زنده است. پرسش‌نامه‌ی غربالگری دلیریوم در واحدهای مراقبت ویژه، یک ابزار مناسب برای تشخیص این بیماری است. این ابزار، به فارسی ترجمه و اعتبارسنجی نشده بود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار در تشخیص دلیریوم در واحدهای مراقبت ویژه بود.

**روش‌ها:** این مطالعه، از نوع ارزیابی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار بود. نمونه‌ی مورد مطالعه، بیماران بستری در واحدهای مراقبت ویژه در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان و کارشناسان پرستاری در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بودند. در هر مورد، به فاصله‌ی ۳۰ دقیقه از تشخیص‌گذاری توسط روان‌پزشک بر اساس معیارهای *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Forth Version-Text Revision (DSM-IV-TR)*، ارزیابی با استفاده از ابزار توسط پرستار صورت می‌گرفت؛ بدون این که از تشخیص مطرح شده توسط روان‌پزشک اطلاع داشته باشد. در نهایت، موارد تشخیص دلیریوم بر اساس نمره‌ی ابزار با تشخیص دلیریوم توسط روان‌پزشک به عنوان مبنای مقایسه و ویژگی‌های روان‌سنجی ابزار محاسبه شد.

**یافته‌ها:** پس از ترجمه، روایی صوری ابزار تأیید شد. متوسط شاخص اعتبار محتوای ابزار در مربوط بودن  $0/83$ ، در واضح بودن  $0/81$  و در روان بودن  $0/86$  بود. برای روایی سازه بر اساس تحلیل عاملی، بار عاملی همه‌ی گویه‌ها بالاتر از  $0/5$  بود. در روایی ملاکی، نقطه‌ی برش نسخه‌ی فارسی ابزار، معادل نمره‌ی ۵ بود و در این نقطه‌ی برش، حساسیت ابزار ۸۰ درصد و ویژگی آن ۹۳ درصد بود. ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در این نقطه‌ی برش، به ترتیب ۹۲ درصد و ۸۸ درصد بود. همبستگی در تشخیص دلیریوم بین دو روش  $0/740$  ( $P = 0/001$ ) بود. پایایی ابزار با ضریب Cronbach's alpha  $0/83$  و با روش دو نیمه کردن  $0/72$  بود.

**نتیجه‌گیری:** نسخه‌ی فارسی ابزار غربالگری دلیریوم واحد مراقبت ویژه، از روایی و پایایی بالایی برای تشخیص اختلال دلیریوم برخوردار است. این ابزار، در نقطه‌ی برش ۵، با ارزش اخباری مثبت و منفی بالایی موارد مبتلا به اختلال دلیریوم را از افراد سالم تمیز می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** دلیریوم، غربالگری، پرستار، واحد مراقبت ویژه

**ارجاع:** ترشیزی مهديه، حکمت‌پو داود، شعرباغی محمدرضا، افشار حمید، آیتی محمدمهدی. بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار غربالگری

دلیریوم در تشخیص آن در واحدهای مراقبت ویژه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۴۶-۵۳۶

طی چند ساعت تا چند روز و به شکل ناگهانی و حاد آغاز می‌شوند و در طول روز نوسان دارند (۱-۲).

سن بالای ۶۵ سال، اختلال در حواس پنج‌گانه به خصوص بینایی و شنوایی و بی‌حرکتی و وابسته بودن، موجب افزایش بروز این اختلال و حساسیت به مشکلات زمینه‌ای می‌شود (۳-۴). افراد مبتلا به دمانس دو برابر بیشتر احتمال دارد که دچار دلیریوم شوند و

## مقدمه

دلیریوم، یک سندرم عصبی- روان پزشکی با شروع حاد و با سیر موج است. علائم این سندرم عبارت از بی‌توجهی، عدم تمرکز، اختلال در جهت‌یابی، تفکر سازمان نیافته، تغییر سطح هوشیاری، نقایص شناختی، اختلالات درکی، اختلالات روانی- حرکتی، تغییر چرخه‌ی خواب و بیداری و اختلالات عاطفی می‌باشند (۱). این علائم، اغلب

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه پرستاری و مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- دانشیار، گروه پرستاری و مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک و گروه روان پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک و گروه روان پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- گروه روان‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، تهران، ایران

دیرهنگام به ماهیت بروز اختلال دلیریوم، عدم آگاهی کافی پرستاران و کادر درمانی نسبت به علائم دلیریوم، نوسان در علائم و عدم استفاده‌ی معمول از ابزار مناسب برای تشخیص‌گذاری می‌باشد (۲۲).

تشخیص اختلال دلیریوم در مرحله‌ی اول بر عهده‌ی پزشک است و تشخیص دقیق بر اساس معیارهای تشخیصی *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Forth Version-Text Revision (DSM-IV-TR)* صورت می‌گیرد که نیاز به تجربه‌ی قابل توجه و مهارت بالینی کافی دارد (۲۳، ۱)، اما به دلیل نوسان علائم، پرستاران واحدهای مراقبت ویژه که زمان بیشتری را بر بالین بیمار می‌گذرانند، بهترین فرد برای تشخیص به موقع و اطلاع به پزشک معالج هستند (۲۴). با این وجود، تشخیص بالینی همیشه با احتمال خطای قابل توجهی همراه است. به همین دلیل، اغلب راهنماهای فعلی، استفاده از یک ابزار را برای تشخیص سریع و قابل اعتماد دلیریوم توصیه می‌کنند (۲۶-۲۵).

با این حال، مطالعات انجام شده در محیط‌های بیمارستانی نشان داده‌اند که استفاده از ابزارهای کارآمد در واحدهای مراقبت ویژه به اندازه‌ی کافی صورت نمی‌گیرد (۲۷، ۱). از مهم‌ترین موانع این امر، وقت‌گیر و پیچیده بودن استفاده از این ابزارها ذکر شده است (۲۸، ۲۶).

تا کنون ابزارهای متعددی برای تشخیص سریع دلیریوم مورد استفاده قرار گرفته و به زبان‌های مختلف ترجمه و اعتباریابی شده‌اند (۲۹-۳۱، ۱). در میان این ابزارها، *ICDSC Intensive Care Delirium Screening Checklist*، مزیت‌های منحصر به فردی دارد. این ابزار، موارد خفیف‌تر دلیریوم و موارد تحت آستانه‌ای را نیز به خوبی شناسایی می‌کند و در نتیجه، بیماران را در مرحله‌ای که نفع بیشتری از درمان می‌برند، تشخیص می‌دهد؛ استفاده از این ابزار ساده‌تر است و حتی در بیمارانی که ارتباط کلامی برقرار نمی‌کنند، قابل استفاده است (۳۳-۳۲).

پرسش‌نامه‌ی *ICDSC* اولین بار توسط *Bergeron* و همکاران در سال ۲۰۰۱ به عنوان ابزاری برای غربالگری دلیریوم بر اساس معیارهای *DSM-IV-TR* و علائم بالینی دلیریوم طراحی شد. این ابزار، علائم بیماری را در هشت حیطه‌ی تغییر در سطح هوشیاری، اختلال در توجه، اختلال در جهت‌یابی، توهم یا هذیان، بی‌قراری یا کندی روانی - حرکتی، خلق یا کلام نامتناسب، اختلال در چرخه‌ی خواب و بیداری و نوسان در علائم بررسی می‌کند (۳۴). این ابزار، توسط *Gusmao-Flores* و همکاران به زبان پرتغالی و توسط *Radtke* و همکاران به زبان آلمانی ترجمه و اعتبارسنجی شده بود (۳۶-۳۵). این ابزار به فارسی ترجمه و اعتبارسنجی نشده بود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اعتبار و پایایی نسخه‌ی فارسی ابزار

سایر بیماری‌ها مستعد کننده عبارت از افسردگی، سکته‌ی مغزی، عفونت، مشکلات کبدی و کلیوی و سایر اختلالات نظیر شکستگی، مشکلات قلبی - عروقی و نورولوژیک می‌باشند (۳-۶). مواد و داروهای مستعد کننده نیز شامل داروهای آنتی‌کولینرژیک، داروهای سایکوتروپیک و سایر مواد نظیر الکل هستند (۷-۸).

همچنین، بعضی از شرایط باعث تسریع در بروز دلیریوم می‌شوند که از جمله مهم‌ترین آن‌ها بستری در بیمارستان به ویژه واحد مراقبت ویژه (ICU یا *Intensive care unit*) می‌باشد. اختلالات الکترولیتی، کم‌آبی، هیپوآلبومینمی، تب، درمان چند دارویی، استفاده از مخدرها و خواب‌آورها، عمل‌های جراحی به خصوص تعویض مفصل هیپ یا جراحی قلب باز، کم‌خونی و تحمل درد شدید را می‌توان به عنوان سایر علل بروز دلیریوم دانست (۵-۸).

دلیریوم در سالمندان از همه شایع‌تر است. بروز دلیریوم در افراد بالای ۵۵ سال ۱ درصد و در افراد بالای ۸۵ سال ۱۳ درصد است. در مجموع، مطالعات مختلف نشان داده است که اختلال دلیریوم در بیماران بستری در واحدهای اورژانس بیمارستان‌ها ۵۶-۱۲ درصد، در جراحی قلب باز تا ۳۰ درصد، در جراحی مفصل هیپ تا ۵۰ درصد و در بیماران واحدهای مراقبت ویژه ۸۷-۷۰ درصد اتفاق می‌افتد (۹-۱۲، ۱).

دلیریوم، یک بیماری خطرناک و آسیب‌زننده است و به طور مستقل با عوارضی مانند افزایش طول مدت بستری در بیمارستان، مرگ و میر و عوارض دراز مدتی مانند افت شناختی و عملکردی و درصد بالای بستری شدن در مؤسسات نگهداری همراه است. خطر مرگ و میر در بیماران بستری مبتلا به دلیریوم بین ۷۶-۲۲ درصد متفاوت بوده است، که معادل مرگ و میر در بیماران دچار سکته‌ی قلبی یا سپسیس می‌باشد. میزان مرگ و میر یک ساله در دلیریوم ۴۰-۳۰ درصد گزارش شده است (۱۶-۱۳).

با توجه به شیوع بالا و عوارض دلیریوم، تشخیص آن باید مورد توجه زیاد باشد. یکی از مهم‌ترین چالش‌های تشخیصی این است که علائم معمول بیماران مانند درد و اضطراب، از شرایط مربوط به دلیریوم مانند بی‌قراری روانی - حرکتی و سایکوز افتراق داده شوند (۱۷). تشخیص سریع نه تنها اجازه‌ی مدیریت سریع علت اصلی پزشکی را فراهم می‌آورد، بلکه اجازه‌ی به کارگیری مداخلات اصلی بر علیه عوامل خطر فردی را نیز می‌دهد و به این وسیله، شدت، طول مدت و عواقب دلیریوم کاهش می‌یابد (۲۰-۱۸).

اما با وجود اهمیت بالینی قابل توجه دلیریوم، این بیماری اغلب به درستی تشخیص داده نمی‌شود. مطالعات مختلف، میزان تشخیص دلیریوم توسط پرستاران شاغل در بخش‌های مختلف بالینی را کمتر از ۳۱ درصد گزارش کرده‌اند (۲۱). علت این تشخیص نادرست و

غربالگری دلیریوم واحد مراقبت ویژه (ICDSC) در تشخیص دلیریوم در واحدهای مراقبت ویژه بود.

### روش‌ها

طراحی مطالعه و جامعه‌ی آماری: این تحقیق، از نوع روان‌سنجی ابزار بود که به صورت توصیفی انجام شد. این مطالعه بر اساس بیانیه‌ی Helsinki در زمینه‌ی تحقیقات زیست‌پزشکی بر روی انسان‌ها طراحی شد و توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک و اصفهان مورد تأیید قرار گرفت. نمونه‌ی مورد مطالعه، از میان بیماران بستری شده در واحدهای مراقبت ویژه در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان و کارشناسان پرستاری با توجه به ملاک‌های ورود به مطالعه به طور تقریبی از پاییز ۱۳۹۳ تا اردیبهشت ۱۳۹۴ جمع‌آوری شدند. نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی و آسان صورت گرفت.

معیارهای ورود برای پرستاران شامل داشتن مدرک کارشناسی پرستاری، سابقه‌ی کار پرستاری بین ۵-۲ سال، سابقه‌ی کار در واحد مراقبت ویژه بین ۲-۱ سال و موافقت و رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه بودند. معیارهای حذف پرستاران عبارت از عدم تمایل پرستار به ادامه‌ی شرکت در مطالعه بود. همچنین، معیارهای ورود برای بیماران شامل سن بالای ۱۸ سال، بستری در واحد مراقبت ویژه برای بیش از ۴۸ ساعت، حداقل سطح هوشیاری بالای ۳- با مقیاس Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (۳۱) و توانایی برای فهم زبان و گویش فارسی بود. معیارهای حذف برای بیماران عبارت از مشکل در برقراری ارتباط به علت نایبایی یا ناشنوایی و نیز سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر یا الکل به علت احتمال بروز علائم ترک بود. ابزار غربالگری: پرسش‌نامه‌ی ICDSC اولین بار توسط Bergeron و همکاران به عنوان ابزاری برای غربالگری دلیریوم بر اساس معیارهای DSM-IV-TR و علائم بالینی دلیریوم طراحی شد. این ابزار، علائم بیماری را در هشت حیطه‌ی تغییر در سطح هوشیاری، اختلال در توجه، اختلال در جهت‌یابی، توهم یا هذیان، بی‌قراری یا کندی روانی - حرکتی، خلق یا کلام نامتناسب، اختلال در چرخه‌ی خواب و بیداری و نوسان در علائم بررسی می‌کند. دامنه‌ی نمرات بین ۰-۸ است و نمره‌ی  $\leq 4$  با حساسیت ۹۹ درصد و ویژگی ۶۴ درصد، وجود دلیریوم را مطرح می‌کند ( $\alpha = 0.75$ ) (۳۴).

ترجمه‌ی ابزار: در ابتدا، ابزار توسط دو روان‌پزشک به زبان فارسی ترجمه شد و نسخه‌های ترجمه شده به شکل یک نسخه‌ی واحد ترکیب و تلفیق گردید. سپس، دو روان‌پزشک دیگر که به زبان انگلیسی و فارسی مسلط بودند، ترجمه را به زبان انگلیسی برگرداندند (۳۸-۳۷). در نهایت، متن ترجمه شده توسط تیم ترجمه برای تصمیم‌نهایی ارزیابی شد و نظرات اصلاحی و تکمیلی اعمال شدند؛ به

گونه‌ای که تفاوتی در متن و مفهوم گزاره‌های ابزار گزارش نشد. اعتبار صورتی: برای تعیین اعتبار صورتی یا کیفی، پرسش‌نامه به ۱۰ نفر از استادان روان‌پزشکی و پرستاری داده شد و از نظر موارد مربوط به شکل ظاهری، نقطه‌گذاری، شیوه‌ی نگارش سلیس و روان، مفهوم بودن و جمله‌بندی مناسب بررسی شد. پس از بررسی نظرات، در صورت لزوم تغییرات لازم اعمال گردید.

اعتبار محتوا: برای بررسی اعتبار محتوا، از شاخص اعتبار محتوا (CVI یا Content validity index) استفاده شد. به منظور محاسبه‌ی شاخص اعتبار محتوا، از روش Waltz و Bussel استفاده شد. بدین منظور، ابزار در اختیار ۱۰ نفر از استادان روان‌پزشکی و پرستاری قرار گرفت و از آن‌ها خواسته شد تا بر اساس شاخص اعتبار محتوای Waltz و Bussel، میزان مربوط بودن، واضح بودن و روان بودن هر یک از گویه‌های موجود در ابزار را با نمرات ۱-۴ تعیین نمایند. امتیاز شاخص اعتبار محتوا برای هر گویه، از طریق تقسیم تعداد متخصصان موافق برای گویه‌ی با رتبه‌های ۳ و ۴ بر تعداد کل متخصصان محاسبه شد. سپس، بر اساس میانگین نمرات شاخص اعتبار محتوای همه‌ی گویه‌های ابزار، متوسط شاخص اعتبار محتوای ابزار محاسبه گردید. در این روش، گویه‌های دارای نمره‌ی بالاتر از ۰/۷۹ مناسب بودند، گویه‌های دارای نمره‌ی ۰/۷۹-۰/۷۰ نیاز به اصلاح داشتند و گویه‌های دارای نمره‌ی کمتر از ۰/۷۰ غیر قابل قبول بودند (۴۱-۳۹).

اعتبار سازه: اعتبار سازه بر مبنای تحلیل عامل اکتشافی و با استفاده از محاسبه‌ی همبستگی بین گویه‌ها و تعیین بار عاملی گویه‌ها با استفاده از آزمون کرویت Bartlett (Bartlett's sphericity test) و آزمون Kaiser-Mayer-Olkin (KMO) به دست آمد (۴۰).

اعتبار ملاکی: برای ارزیابی روایی ملاکی، از روش روایی هم‌زمان استفاده شد؛ بدین گونه که دو آزمون مورد نظر (ابزار ICDSC و تشخیص متخصص روان‌پزشکی بر مبنای DSM-IV-TR) به صورت هم‌زمان استفاده شدند. بدین ترتیب، حساسیت و ویژگی آزمون پیش‌بین (ابزار ICDSC) با استفاده از آزمون ملاک (تشخیص متخصص) ارزیابی شد (۴۱-۳۹).

پایایی: برای ارزیابی پایایی از ضریب Cronbach's alpha با روش همسانی درونی از طریق همبستگی Item-scale و روش دو نیمه کردن استفاده شد. انتخاب پرستاران: بعد از انتخاب سه پرستار بر اساس معیارهای ورود و خروج، اطلاعات کافی درباره‌ی نحوه‌ی انجام و شرایط مطالعه و همچنین، شیوه‌ی استفاده از ابزار ICDSC در اختیار آن‌ها قرار گرفت. برای هر واحد مراقبت ویژه، یک پرستار به عنوان انجام دهنده‌ی آزمون انتخاب شد که با بیماران آن واحد آشنایی نداشت. قبل از شروع کار، یک جلسه‌ی دو ساعته‌ی آموزشی برای پرستاران

ارایه‌ی خدمات به بیماران تداخلی ایجاد نمی‌شد و همچنین، پرستاران با اختیار وارد مطالعه می‌شدند و در برنامه‌ی کاری و ارزشیابی آن‌ها خللی ایجاد نمی‌شد.

### یافته‌ها

#### اطلاعات دموگرافیک

در این مطالعه، در مجموع ۸۳ بیمار بستری شده در واحدهای مراقبت ویژه مورد ارزیابی قرار گرفتند. از بین ۸۳ بیمار، ۴۷ نفر (۵۶/۶ درصد) مرد و ۳۶ نفر (۴۳/۴ درصد) زن بودند. از بین افراد بدون دلیریوم، ۲۳ نفر (۵۴/۸ درصد) مرد و ۱۹ نفر (۴۵/۲ درصد) زن بودند. در گروه دلیریوم، ۲۴ نفر (۵۸/۵ درصد) مرد و ۱۷ نفر (۴۱/۵ درصد) زن بودند. تعداد زنان و مردان در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۷۲۹$ ).

میانگین سن بیماران  $۱۲/۴۴ \pm ۶۷/۸۸$  سال بود. کمترین سن ۴۴ سال و بیشترین سن ۹۱ سال بود. میانگین سن مردان  $۱۲/۹۱ \pm ۶۶/۷۷$  سال و میانگین سن زنان  $۱۱/۸۱ \pm ۶۹/۳۳$  سال بود. متوسط سن مردان و زنان در این مطالعه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۳۵۵$ ). میانگین سن بیماران در گروه بدون دلیریوم  $۱۲/۲۵ \pm ۶۵/۷۱$  سال بود و میانگین سن بیماران در گروه دلیریوم  $۱۲/۳۹ \pm ۷۰/۱$  سال بود. متوسط سن بیماران در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۱۰۹$ ).

میانگین تعداد روزهای بستری در بیماران  $۱۳/۱۱ \pm ۲۴/۵۳$  روز، کمترین تعداد روز بستری ۴ روز و بیشترین تعداد روز بستری ۵۳ روز بود. میانگین تعداد روزهای بستری در مردان  $۱۲/۵ \pm ۲۴/۱$  روز و میانگین تعداد روز بستری در زنان  $۱۴/۰ \pm ۲۵/۰$  روز بود. متوسط تعداد روز بستری در این مطالعه بین زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۷۳۹$ ). میانگین تعداد روزهای بستری در گروه بدون دلیریوم  $۱۳/۲۲ \pm ۲۳/۱۶$  روز و در گروه مورد  $۱۳/۰۰ \pm ۲۵/۹۲$  روز بود. متوسط تعداد روزهای بستری در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P = ۰/۳۴۱$ ). علل اصلی بستری در واحد مراقبت ویژه بر اساس شیوع به ترتیب عبارت از سپسیس، تروما، نارسایی قلبی-تنفسی، مشکلات نورولوژیک، نارسایی کلیوی و جراحی شکمی بودند. مقایسه‌ی اطلاعات دموگرافیک دو گروه و علل اصلی بستری بیماران در واحد مراقبت ویژه در جدول ۱ آمده است.

#### روایی صوری

پس از ترجمه به روش اشاره شده در قسمت روش‌ها، پرسش‌نامه بین استادان توزیع گردید و با توجه به نظر استادان، تعدادی از سؤالات از نظر ویرایشی اصلاح شدند.

ترتیب داده شد و خصوصیات کلی دلیریوم، نحوه‌ی تشخیص آن و شیوه‌ی استفاده از ابزار ICDSC به طور کامل آموزش داده شد.

انتخاب بیماران و استفاده از ابزار: برای انتخاب بیماران در فواصل زمانی یک هفته، کلیه‌ی بیماران هر واحد مراقبت ویژه که بر اساس معیارهای ورود و خروج واجد شرایط بودند، مورد بررسی قرار گرفتند؛ بدین صورت که ابتدا توسط یک روان‌پزشک عضو هیأت علمی، ارزیابی و مصاحبه‌ی بالینی بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR برای تشخیص دلیریوم صورت می‌گرفت. در هر مورد، به فاصله‌ی ۳۰ دقیقه از انجام مصاحبه و تشخیص‌گذاری توسط روان‌پزشک، ارزیابی با استفاده از ابزار ICDSC توسط پرستار مربوط صورت می‌گرفت، بدون این که آن پرستار از تشخیص مطرح شده توسط روان‌پزشک اطلاع داشته باشد. این روند تا انتخاب ۴۰ بیمار غیر مبتلا و ۴۰ بیمار مبتلا به اختلال دلیریوم بر اساس تشخیص روان‌پزشک ادامه یافت. در نهایت، موارد تشخیص دلیریوم بر اساس نمره‌ی ابزار ICDSC با تشخیص دلیریوم توسط روان‌پزشک به عنوان مبنا، مورد مقایسه قرار گرفت و موارد مثبت کاذب، مثبت حقیقی، منفی کاذب و منفی حقیقی مشخص شدند. اطلاعات دموگرافیک شامل سن، جنس، علت بستری، طول مدت بستری و بیماری‌های زمینه‌ای می‌شد که در ابتدای مطالعه تکمیل می‌گردید.

کورسازی: پرستاران از تشخیص مطرح شده توسط روان‌پزشک مطلع نبودند. همچنین، فرد تحلیل‌کننده‌ی اطلاعات، از دست‌بندی بیماران مطلع نبود.

تجزیه و تحلیل اطلاعات: اطلاعات به دست آمده از طریق پرسش‌نامه، پس از کدگذاری در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد و از آمار توصیفی و محاسبه‌ی شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. برخی از اطلاعات دموگرافیک به صورت کمی (مانند سن و طول مدت بستری) و تعدادی به صورت کیفی (مانند جنس) گزارش شد. آنالیز داده‌ها از طریق آنالیز توصیفی و آنالیز تحلیلی با استفاده از آزمون‌های Independent t،  $\chi^2$ ، همبستگی Pearson و Spearman، منحنی Receiver operating characteristic (ROC)، Cronbach's alpha، دو نیمه‌سازی Guttman (Guttman Split-half)، کروییت Bartlett و KMO انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: به بیماران یا قیم قانونی بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات فقط در جهت اهداف پژوهش مورد استفاده قرار گرفته و محرمانه خواهند بود. محققین، خود را متعهد می‌دانستند کلیه‌ی کدهای اخلاق در پژوهش مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی را رعایت کنند. در این مطالعه، در نحوه‌ی

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و شرایط پایه در افراد مورد مطالعه (n = ۸۳)

ویژگی‌ها	گروه بدون دلیریوم (n = ۴۲)	گروه دلیریوم (n = ۴۱)	مقدار P
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)	۶۵/۷۱ ± ۱۲/۲۵	۷۰/۱۰ ± ۱۲/۴۰	۰/۱۰۹°
جنس [تعداد (درصد)]	۲۳ (۵۴/۸)	۲۴ (۵۸/۵)	۰/۷۲۹**
	۱۹ (۴۵/۲)	۱۷ (۴۱/۵)	
مدت بستری (روز) (میانگین ± انحراف معیار)	۲۳/۱۶ ± ۱۳/۲۲	۲۵/۹۲ ± ۱۳/۰۰	۰/۳۴۱°

\* بر اساس آزمون Independent t؛ \*\* بر اساس آزمون  $\chi^2$ 

این مقدار، نشان داد که نمونه‌ی حاضر از کفایت و بسندگی کافی برای تحلیل عاملی برخوردار است ( $P = ۰/۰۰۱$ ). در تحلیل عاملی، برای سؤالات پرسش‌نامه تنها یک جزء (Component) استخراج شد. از این رو، نیازی به چرخش واریماکس (Varimax rotation) نبود و بر اساس آن، بار عاملی همه‌ی گویه‌ها بالاتر از ۰/۵ بود (جدول ۳).

#### روایی ملاکی

برای ارزیابی روایی ملاکی، دو آزمون مورد نظر (ابزار ICDSC به عنوان پیش‌آزمون و تشخیص متخصص روان‌پزشکی بر مبنای DSM-IV-TR به عنوان آزمون ملاک) به صورت هم‌زمان استفاده شدند و با استفاده از منحنی ROC با سطح زیر منحنی ۰/۹۴، نقطه‌ی برش نسخه‌ی فارسی ابزار معادل نمره‌ی ۵ به دست آمد؛ به گونه‌ای که برای نسخه‌ی فارسی ابزار ICDSC، نمره‌ی  $\leq ۵$  با حساسیت ۸۰ درصد و ویژگی ۹۳ درصد تشخیص دلیریوم را مطرح می‌کند (شکل ۱ و جدول ۴). با در نظر گرفتن نمره‌ی ۵ برای تشخیص، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی در این نقطه‌ی برش به ترتیب معادل ۹۲ درصد و ۸۸ درصد محاسبه شد.

#### روایی محتوا

امتیاز شاخص اعتبار محتوا برای هر گویه، از طریق تقسیم تعداد متخصصان موافق برای گویه‌ی با رتبه‌های ۳ و ۴ بر تعداد کل متخصصان محاسبه شد. بر اساس میانگین نمرات به دست آمده، ۲ گویه در قسمت واضح بودن میانگین نمره‌ی ۰/۷۶ داشتند که بر اساس نظرات متخصصین اصلاح شدند. در نهایت، بر اساس میانگین نمرات شاخص اعتبار محتوای همه‌ی گویه‌های ابزار، متوسط شاخص اعتبار محتوای ابزار در قسمت مربوط بودن معادل ۰/۸۳، در قسمت واضح بودن ۰/۸۱ و در قسمت روان بودن ۰/۸۶ به دست آمد.

#### روایی سازه

برای ارزیابی اعتبار سازه بر مبنای تحلیل عامل اکتشافی، ابتدا همبستگی بین گویه‌ها با آزمون همبستگی Pearson سنجیده شد که همه‌ی گویه‌ها همبستگی مثبت و معنی‌داری داشتند (جدول ۲). سپس، اجرای تحلیل عاملی اولیه نشان داد که بر اساس آزمون کرویست Bartlett، گویه‌ها قابلیت تحلیل عاملی را دارند ( $\chi^2 = ۲۸۳/۸$ ،  $P = ۰/۰۰۱$ ). همچنین، میزان KMO برای ارزیابی کفایت و بسندگی نمونه‌ی پژوهش محاسبه شد که معادل ۰/۸ بود.

جدول ۲. ماتریس همبستگی بین گویه‌های ابزار غربالگری دلیریوم واحد مراقبت ویژه

گویه	هوشیاری	توجه	جهت‌یابی	توهم، هذیان	سایکوموتور	تکلم، خلق	خواب
توجه	۰/۲۲۹° (۰/۰۳۸)						
جهت‌یابی	۰/۳۳۹** (۰/۰۰۱)	۰/۳۹۸** (۰/۰۰۱)					
توهم، هذیان	۰/۴۴۲** (۰/۰۰۱)	۰/۳۰۲** (۰/۰۰۵)	۰/۳۷۸** (۰/۰۰۱)				
سایکوموتور	۰/۴۱۸** (۰/۰۰۱)	۰/۲۲۹° (۰/۰۳۷)	۰/۳۵۳** (۰/۰۰۱)	۰/۴۳۸** (۰/۰۰۱)			
تکلم، خلق	۰/۳۲۵** (۰/۰۰۳)	۰/۳۷۳** (۰/۰۰۱)	۰/۳۹۸** (۰/۰۰۱)	۰/۳۵۱** (۰/۰۰۱)	۰/۳۷۴** (۰/۰۰۱)	۰/۴۹۴** (۰/۰۰۱)	
خواب	۰/۴۹۶** (۰/۰۰۱)	۰/۴۹۴** (۰/۰۰۱)	۰/۳۲۵** (۰/۰۰۳)	۰/۲۳۳° (۰/۰۳۴)	۰/۴۵۰** (۰/۰۰۱)	۰/۴۹۴** (۰/۰۰۱)	
نوسان	۰/۴۲۰** (۰/۰۰۱)	۰/۵۱۸** (۰/۰۰۱)	۰/۴۴۲** (۰/۰۰۱)	۰/۴۴۲** (۰/۰۰۱)	۰/۲۷۳** (۰/۰۱۳)	۰/۴۴۲** (۰/۰۰۱)	۰/۳۹۹** (۰/۰۰۱)

\* آزمون همبستگی Pearson  $P = ۰/۰۵۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است؛ \*\* آزمون همبستگی Pearson  $P = ۰/۰۱۰$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شده است.

جدول ۳. ماتریس بار عاملی گویه‌های ابزار غربالگری دلیریوم واحد مراقبت ویژه

گویه	جزء
هوشیاری	۰/۶۸۷
توجه	۰/۶۴۹
جهت‌یابی	۰/۶۷۸
توهم، هذیان	۰/۶۵۲
سایکوموتور	۰/۶۴۲
تکلم، خلق	۰/۶۸۹
خواب	۰/۷۲۰
نوسان	۰/۷۲۶

جدول ۴. توزیع نمرات حساسیت و ویژگی بر اساس منحنی (ROC) Receiver operating characteristic

نتیجه‌ی مثبت در بالاتر یا مساوی اعداد	حساسیت	ویژگی-۱
-۱/۰۰۰	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰
۰/۵۰۰	۱/۰۰۰	۰/۷۳۸
۱/۵۰۰	۱/۰۰۰	۰/۵۹۵
۲/۵۰۰	۱/۰۰۰	۰/۵۰۰
۳/۵۰۰	۰/۹۲۷	۰/۳۵۷
۴/۵۰۰	۰/۸۰۵	۰/۰۷۱
۵/۵۰۰	۰/۷۰۷	< ۰/۰۰۱
۶/۵۰۰	۰/۵۶۱	< ۰/۰۰۱
۷/۵۰۰	۰/۳۱۷	< ۰/۰۰۱
۹/۰۰۰	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱

حداقل نمره‌ی برش معادل حداقل نمره‌ی آزمون منهای ۱ و حداکثر نمره‌ی برش معادل حداکثر نمره‌ی آزمون + ۱. سایر نقاط برش عبارت از میانگین دو نمره‌ی پایایی آزمون می‌باشند.

### پایایی

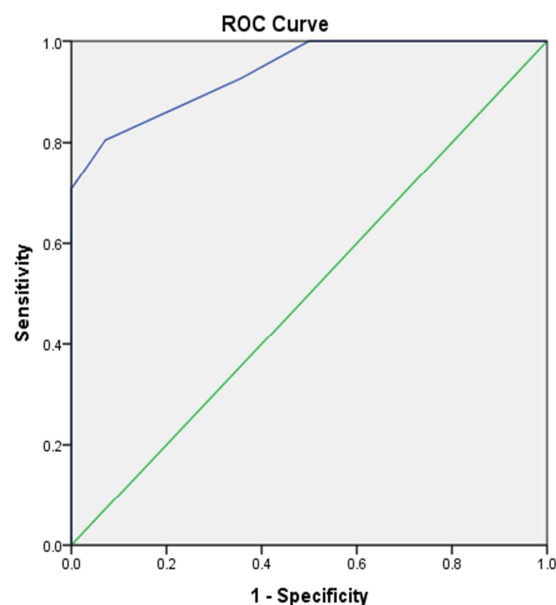
برای ارزیابی پایایی، ضریب Cronbach's alpha با روش همسانی درونی از طریق همبستگی Item-scale، معادل ۰/۸۳ به دست آمد. پایایی ابزار، همچنین با روش دو نیمه کردن از طریق فرمول Guttman split-half محاسبه شد. نتایج نشان داد که ضریب پایایی برای ۴ سؤال اول (هوشیاری، توجه، جهت‌یابی، توهم و هذیان) معادل ۰/۶۹ و برای ۴ سؤال دوم (سایکوموتور، تکلم و خلق، خواب، نوسان) معادل ۰/۷۲ بود. این دو دسته سؤال، همبستگی مثبت (۰/۳۲۲) داشتند. ضریب پایایی کلی ابزار نیز معادل ۰/۸۴ به دست آمد.

### بحث

دلیریوم، یکی از شایع‌ترین اختلالات پیش آمده در واحدهای مراقبت ویژه است و با توجه به شکل مرموز و غیر اختصاصی علائم آن، در بسیاری از موارد دیر تشخیص داده می‌شود (۱). با وجود این که دلیریوم دارای معیار تشخیصی می‌باشد، اما آستانه‌ی تعیین معیارها و تأیید تشخیص قطعی، به طور کامل به تجربه و مهارت بالینی فرد بستگی دارد. از این رو، یکی از روش‌های تشخیصی که در اغلب راهنماها پیشنهاد می‌شود، استفاده از ابزار تشخیصی می‌باشد (۲۵). Gesin و همکاران، در مطالعات قبلی نشان داده‌اند که استفاده از این ابزار به پرستاران برای تشخیص سریع و دقیق دلیریوم کمک کرده است (۳۱). ابزار ICDSC، یکی از ساده‌ترین و در عین حال کارآمدترین ابزارهای مورد استفاده در زمینه‌ی تشخیص دلیریوم است و در این مطالعه، این ابزار به زبان فارسی ترجمه و ویژگی‌های روان‌سنجی آن ارزیابی گردید.

پس از ترجمه، ابزار از لحاظ روایی صورتی شکل قابل قبولی داشت. روایی صورتی از این نظر اهمیت دارد که امکان استفاده‌ی ساده و بدون پیچیدگی‌های ادبی و متنی از ابزار را فراهم می‌آورد. پرستارانی نیز که از ابزار برای تشخیص دلیریوم استفاده می‌کردند، در خصوص روان بودن و مفهوم بودن متن سؤالات ابزار رضایت می‌کردند. به نظر آن‌ها، متن سؤالات نکته‌ی مبهمی یا ایرادی که کار با ابزار را دشوار کند، نداشت.

در تعیین روایی محتوا، واضح بودن، مربوط بودن و روان بودن تک تک گویه‌های ابزار بر اساس نمره‌دهی استادان مورد ارزیابی قرار



شکل ۱. منحنی (ROC) Receiver operating characteristic

معنی که در مقایسه با نقطه‌ی برش ۴، تعداد کمتری از افراد در دسته‌ی مبتلایان به دلیریوم قرار می‌گیرند و از این رو، حساسیت ابزار کمتر می‌شود و همچنین، تعداد کمتری از افراد به اشتباه تشخیص دلیریوم می‌گیرند، از این رو ویژگی ابزار بالاتر می‌شود.

Gusmao-Flores و همکاران، حساسیت و ویژگی ترجمه‌ی

پرغفالی ابزار ICDSC را در مقایسه با ابزارهای Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) و CAM-ICU Flowsheet مورد بررسی قرار دادند.

در این مطالعه نیز مشابه مطالعه‌ی حاضر، تشخیص دلیریوم در ابتدا توسط روان‌پزشک یا نورولوژیست با استفاده از مصاحبه‌ی بالینی گذاشته می‌شد و سپس با تشخیص پرستاران توسط هر کدام از ابزارها مقایسه می‌شد. آن‌ها نیز نقطه‌ی برش ابزار را نمره‌ی ۵ به دست آوردند و در این نقطه‌ی برش، ابزار ICDSC از حساسیت ۹۶/۲ درصد و ویژگی ۷۲/۴ درصد برخوردار بود (۳۵). از این رو، به نظر می‌رسد که نقطه‌ی برش ۵ که در مطالعه‌ی حاضر و نیز مطالعه‌ی Gusmao-Flores و همکاران (۳۵) به دست آمده است، نسبت به نقطه‌ی برش ۴ در نسخه‌ی ابتدایی ابزار، به شکل دقیق‌تری می‌تواند اختلال دلیریوم را شناسایی کند. با وجود این که در مطالعه‌ی حاضر، حساسیت ابزار کمتر بود (۸۰ درصد)، اما ارزش اخباری ۹۲ درصد در مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که با توجه به حجم نمونه، تعداد قابل توجهی از بیماران واقعی توسط ابزار شناسایی خواهند شد.

در مطالعه‌ی حاضر، پرستارانی که از ابزار استفاده می‌کردند، قبل از شروع سنجش بیماران با ابزار، طی یک جلسه‌ی دو ساعته در خصوص دلیریوم و علائم و تشخیص آن و نحوه‌ی استفاده از ابزار ICDSC آموزش جامعی دریافت کردند. این موضوع می‌تواند به تشخیص دقیق‌تر دلیریوم منتهی شود.

Radtke و همکاران نیز ابزار ICDSC را به زبان آلمانی ترجمه کردند و با ارزیابی ۶۸ بیمار بستری شده در واحد مراقبت ویژه، اعتبار آن را سنجیدند. آن‌ها نتیجه گرفتند که ابزار ترجمه شده، حساسیت ۸۹ درصد و ویژگی ۵۷ درصد داشت (۳۶). در مطالعه‌ی آن‌ها نیز ابزار حساسیت بالا و ویژگی پایین‌تری داشت.

در مطالعه‌ی Neto و همکاران، ۱۶ مطالعه انجام شده در ارزیابی ابزارهای غربالگری دلیریوم مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعات، در مجموع ۱۵۲۳ بیمار در بخش‌های مراقبت ویژه، جراحی و اورژانس، با استفاده از ابزارهای مختلف از جمله ICDSC از نظر وجود دلیریوم بررسی شده‌اند و همانند مطالعه‌ی حاضر تشخیص دلیریوم با استفاده از ابزار، با تشخیص بالینی توسط روان‌پزشک مقایسه شده است. آن‌ها از مجموع این مطالعات نتیجه گرفتند که ابزار ICDSC حساسیت ۸۰/۱ درصد و ویژگی ۷۴/۶ درصد در تشخیص

گرفت؛ بدین معنی که گویه‌ها به موضوع مورد نظری که برای آن طراحی شده بودند، مربوط باشند و به وضوح، آن موضوع را مورد سنجش قرار دهند. بعد از انجام اصلاحات لازم در بعضی از گویه‌های ابزار طبق نظر استادان، امتیاز شاخص اعتبار محتوا در قسمت مربوط بودن معادل ۰/۸۳، در قسمت واضح بودن ۰/۸۱ و در قسمت روان بودن ۰/۸۶ به دست آمد. با توجه به این که نمرات بالاتر از ۰/۷۹ برای اعتبار محتوایی قابل قبول است، این نتایج نشان دهنده‌ی اعتبار بالای محتوایی برای نسخه‌ی فارسی ابزار ICDSC می‌باشد.

در ارزیابی اعتبار سازه بر مبنای تحلیل عامل اکتشافی، همه‌ی گویه‌ها همبستگی مثبت و معنی‌دار داشتند که نشان می‌دهد گویه‌های مختلف، ابزار موضوع مورد سنجش را در یک راستا می‌سنجند. اجرای تحلیل عاملی نشان داد که گویه‌ها نه تنها قابلیت تحلیل عاملی را دارند، بلکه میزان KMO نیز معادل ۰/۸ به دست آمد و این مقدار، نشان می‌دهد که نمونه‌ی مورد ارزیابی که شامل ۸۳ فرد (۴۲ فرد بدون دلیریوم و ۴۱ فرد مبتلا به دلیریوم) بود، از کفایت و بسندگی کافی برای تحلیل عاملی برخوردار بوده است. در تحلیل عاملی برای سؤالات پرسش‌نامه، تنها یک جزء (Component) استخراج شد؛ یعنی همه‌ی گویه‌ها روی یک عامل بار می‌شدند و نیازی به استفاده از چرخش واریماکس نبود و با توجه به این که بار عاملی همه‌ی گویه‌ها بالاتر از ۰/۵ بود، ابزار ICDSC از اعتبار سازه‌ی مناسب برخوردار است.

در مطالعه‌ی حاضر، برای ارزیابی روایی ملاکی، ابزار ICDSC به عنوان پیش‌آزمون و تشخیص متخصص روان‌پزشکی بر مبنای معیار DSM-IV-TR به عنوان آزمون ملاک به شکل هم‌زمان با فاصله‌ی ۳۰ دقیقه مورد استفاده قرار گرفتند. نقطه‌ی برش نسخه‌ی فارسی ابزار معادل نمره‌ی ۵ به دست آمد، که در این نقطه‌ی برش، ابزار مورد نظر حساسیت ۸۰ درصد و ویژگی ۹۳ درصد داشت. این مقادیر، نشان می‌دهد که نسخه‌ی فارسی این ابزار از حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص اختلال دلیریوم برخوردار است. ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی ابزار با توجه به تعداد نمونه‌ی مورد بررسی در این نقطه‌ی برش به ترتیب معادل ۹۲ درصد و ۸۸ درصد محاسبه شد. این مقادیر، نشان می‌دهد که چنانچه این ابزار به شکل درست استفاده شود، تعداد اندکی از موارد دلیریوم بدون تشخیص باقی می‌ماند.

Bergeron و همکاران، ابزار ICDSC را طراحی و با نظر تشخیصی روان‌پزشک اعتبارسنجی کردند. با استفاده از آنالیز ROC، حساسیت و ویژگی تعیین شده توسط آن‌ها با نمره‌ی برش ۴، به ترتیب ۹۹ درصد و ۶۴ درصد بود (۳۴). در مطالعه‌ی حاضر، حساسیت ابزار کمتر (۸۰ درصد) و ویژگی آن بیشتر (۹۳ درصد) بود. این موضوع، به این علت است که نقطه‌ی برش در مطالعه‌ی حاضر  $\leq 5$  بود؛ بدین



استفاده از علائم بالینی بیمار را بررسی می‌کردند، سنجیدند. آن‌ها نشان دادند که توانایی پرستاران برای تشخیص دلیریوم با استفاده از ابزار در مقایسه با تشخیص بدون استفاده از ابزار، به شکل معنی‌داری بیشتر بود (۳۱).

پس از تعیین نقطه‌ی برش و بر اساس نقطه‌ی برش ۵، هم‌گرایی تشخیص دلیریوم با استفاده از ابزار با تشخیص متخصص در خصوص وجود یا عدم وجود دلیریوم محاسبه شد که معنی‌دار بود و نشان دهنده‌ی این است که تشخیص پرستار با استفاده از ابزار با تشخیص متخصص در یک راستا و نزدیک به هم است.

در مطالعه‌ی حاضر، ابزار ICDSC با ضریب Cronbach's alpha معادل ۰/۸۳، پایایی قابل قبولی داشت؛ بدین معنی که همه‌ی گویه‌های ابزار می‌توانستند موضوع مورد مطالعه را به خوبی بسنجند. دو نیمه کردن ابزار نیز نشان داد که ضریب ۴ سؤال اول (هوشیاری، توجه، جهت‌یابی، توهم و هذیان) و ۴ سؤال دوم (سایکوموتور، تکلم و خلق، خواب، نوسان) همبستگی مثبت داشتند و ضریب پایایی کلی ابزار نیز قابل قبول بود.

نتیجه‌گیری نهایی این که نسخه‌ی فارسی ابزار ICDSC از حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص اختلال دلیریوم برخوردار است. این ابزار در نقطه‌ی برش ۵، می‌تواند با ارزش اخباری مثبت و منفی بالایی موارد مبتلا به اختلال دلیریوم را از افراد سالم تمیز دهد. این ابزار، می‌تواند به تشخیص سریع و دقیق دلیریوم توسط پرستاران در واحد مراقبت ویژه کمک کرده و از تأخیر در تشخیص اختلال و عواقب منفی به دنبال آن جلوگیری نماید. بدین ترتیب، این پرسش‌نامه به عنوان ابزاری کارا و قابل اعتماد می‌تواند در واحد مراقبت ویژه توسط پرستاران مورد استفاده قرار گیرد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، هم‌گرایی این ابزار با سایر ابزارهای غربالگری دلیریوم مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر خود را از پرسنل واحدهای مراقبت ویژه بیمارستان الزهراء (س) اصفهان اعلام می‌دارند.

دلیریوم دارد (۱۷). این مقادیر، از لحاظ حساسیت مشابه مطالعه‌ی حاضر و از نظر ویژگی کمتر می‌باشد.

همچنین، Gusmao-Flores و همکاران، در یک مرور سیستماتیک دیگر، ۴ مطالعه شامل ۳۶۱ بیمار را که از ICDSC استفاده کرده بودند، مورد آنالیز قرار دادند. آن‌ها نشان دادند که ابزار ICDSC، در مجموع از حساسیت ۷۴ درصد و ویژگی ۸۱/۵ درصد برخوردار است، که به معنی حساسیت متوسط و ویژگی به نسبت بالا می‌باشد (۲۹).

از طرفی George و همکاران، در مطالعه‌ی ابزار ICDSC را با استفاده از معیارهای تشخیصی International Classification of Diseases-10 (ICD-10) در ۵۳ بیمار بستری شده در واحد مراقبت ویژه اعتبارسنجی کردند. آن‌ها نتیجه گرفتند که این ابزار حساسیت ۷۵ درصد و ویژگی ۷۴ درصد برای تشخیص دلیریوم دارد (۴۲). در مطالعه‌ی آن‌ها، هم حساسیت و هم ویژگی ابزار در حد متوسط بود. در مقابل، مطالعه‌ی van Eijk و همکاران، نشان داد که تشخیص با ICDSC توسط پرستاران حساسیت ۴۳ درصد و ویژگی ۹۵ درصد داشته است (۴۳). مطالعه‌ی van Eijk و همکاران (۴۳) از نظر ویژگی مشابه مطالعه‌ی حاضر بود که ویژگی ابزار در حد ۹۳ درصد ارزیابی شد. همچنین، در مطالعه‌ی آن‌ها، ICDSC نسبت به یک ابزار معروف دیگر در زمینه‌ی غربالگری دلیریوم است، اختصاصیت بیشتری داشت. بر خلاف آن چه در مطالعه‌ی Tomasi و همکاران به دست آمده بود (۴۴).

مطالعه‌ی van Eijk و همکاران نشان داد که تشخیص دلیریوم با استفاده از ابزار ICDSC توسط پرستاران، حساسیت بیشتری نسبت به تشخیص توسط پزشک عمومی بدون استفاده از ابزار دارد (۴۳). Olson نیز در مطالعه‌ی نشان داد که استفاده‌ی پرستاران واحد مراقبت ویژه از ابزارهای کمکی از جمله ICDSC برای غربالگری دلیریوم، تأثیر قابل توجهی در خصوص افزایش موارد تشخیص داده شده‌ی دلیریوم دارد (۲۴). همچنین، Gesin و همکاران نیز در مطالعه‌ی تفاوت میزان تشخیص صحیح دلیریوم را در پرستارانی که از ابزار ICDSC استفاده می‌کردند، با پرستارانی که بدون ابزار و با

### References

1. Solai LKK. Delirium. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1153-67.
2. Jackson P, Khan A. Delirium in critically ill patients. Crit Care Clin 2015; 31(3): 589-603.
3. Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenenthal AC. Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. J Trauma Acute Care Surg 2014; 77(6): 944-51.
4. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2012; 26(3): 277-87.
5. Catic AG. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. Drugs Aging 2011; 28(9): 737-48.

6. Leentjens AF, van der Mast RC. Delirium in elderly people: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18(3): 325-30.
7. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad Med J* 2009; 85(1006): 405-13.
8. Soejono CH. Sindrom delirium akut (acute confusional state). In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Kolopaking MS, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta, Indonesia: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2006. p.1433-8.
9. Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(11): 890-6.
10. Sri-on J, Tirrell GP, Vanichkulbodee A, Niruntarai S, Liu SW. The prevalence, risk factors and short-term outcomes of delirium in Thai elderly emergency department patients. *Emerg Med J* 2016; 33(1): 17-22.
11. Cole MG, McCusker J, Bellavance F, Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, et al. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002; 167(7): 753-9.
12. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34(6): 639-46.
13. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 2002; 162(4): 457-63.
14. Pauley E, Lishmanov A, Schumann S, Gala GJ, van DS, Katz JN. Delirium is a robust predictor of morbidity and mortality among critically ill patients treated in the cardiac intensive care unit. *Am Heart J* 2015; 170(1): 79-86, 86.
15. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Oh E, Sieber FE, Chandra A, Ghosh A, et al. Long-Term Outcomes of Older Adults with and Without Delirium Immediately After Recovery from General Anesthesia for Surgery. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(10): 1067-74.
16. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g6652.
17. Neto AS, Nassar AP, Jr., Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Esposito DC, et al. Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; 40(6): 1946-51.
18. Devlin JW, Brummel NE, Al-Qadheeb NS. Optimising the recognition of delirium in the intensive care unit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26(3): 385-93.
19. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(1): 18-23.
20. Lemiengre J, Nelis T, Joosten E, Braes T, Foreman M, Gastmans C, et al. Detection of delirium by bedside nurses using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(4): 685-9.
21. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM, Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161(20): 2467-73.
22. Law TJ, Leistikow NA, Hoofring L, Krumm SK, Neufeld KJ, Needham DM. A survey of nurses' perceptions of the intensive care delirium screening checklist. *Dynamics* 2012; 23(4): 18-24.
23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: APA; 2000.
24. Olson T. Delirium in the intensive care unit: role of the critical care nurse in early detection and treatment. *Dynamics* 2012; 23(4): 32-6.
25. Devlin JW, Fong JJ, Howard EP, Skrobik Y, McCoy N, Yasuda C, et al. Assessment of delirium in the intensive care unit: nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care* 2008; 17(6): 555-65.
26. Devlin JW, Bhat S, Roberts RJ, Skrobik Y. Current perceptions and practices surrounding the recognition and treatment of delirium in the intensive care unit: a survey of 250 critical care pharmacists from eight states. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10): 1217-29.
27. Pun BT, Gordon SM, Peterson JF, Shintani AK, Jackson JC, Foss J, et al. Large-scale implementation of sedation and delirium monitoring in the intensive care unit: a report from two medical centers. *Crit Care Med* 2005; 33(6): 1199-205.
28. Riekerk B, Pen EJ, Hofhuis JG, Rommes JH, Schultz MJ, Spronk PE. Limitations and practicalities of CAM-ICU implementation, a delirium scoring system, in a Dutch intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs* 2009; 25(5): 242-9.
29. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RA, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care* 2012; 16(4): R115.
30. Orman ES, Perkins A, Ghabril M, Khan BA, Chalasani N, Boustani MA. The confusion assessment method for the intensive care unit in patients with cirrhosis. *Metab Brain Dis* 2015; 30(4): 1063-71.
31. Gesin G, Russell BB, Lin AP, Norton HJ, Evans SL, Devlin JW. Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly. *Am J Crit Care* 2012; 21(1): e1-11.
32. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33(6): 1007-13.
33. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 2012; 116(5): 987-97.
34. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27(5): 859-64.
35. Gusmao-Flores D, Salluh JI, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, Lima MA, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(11): 1917-22.
36. Radtke FM, Franck M, Oppermann S, Lutz A,

- Seeling M, Heymann A, et al. The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44(2): 80-6. [In German].
37. World Health Organization. Process of translation and adaptation of instruments. [Online]. [cited 2012 Mar 11]; Available from: URL: [http://www.who.int/substance\\_abuse/research\\_tools/translation/en/](http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/translation/en/)
38. Jones EG, Mallinson RK, Phillips L, Kang Y. Challenges in language, culture, and modality: translating English measures into American sign language. *Nurs Res* 2006; 55(2): 75-81.
39. Yaghmaei F. Measuring behavior in research by valid and reliable instrument. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2009. [In Persian].
40. Ganji H, Sabet M. Psychometry: Theoretical foundations of psychological tests. Tehran, Iran: Savalan Publications: 2011. [In Persian].
41. Hyrkas K, Appelqvist-Schmidlechner K, Oksa L. Validating an instrument for clinical supervision using an expert panel. *Int J Nurs Stud* 2003; 40(6): 619-25.
42. George C, Nair JS, Ebenezer JA, Gangadharan A, Christudas A, Gnanaseelan LK, et al. Validation of the Intensive Care Delirium Screening Checklist in nonintubated intensive care unit patients in a resource-poor medical intensive care setting in South India. *J Crit Care* 2011; 26(2): 138-43.
43. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de WN, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(6): 1881-5.
44. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care* 2012; 27(2): 212-7.

## Reliability and Validity of the Persian Version of Intensive Care Delirium Screening Checklist in detection of delirium in Intensive Care Units

Mahdieh Torshizi<sup>1</sup>, Davood Hekmatpou<sup>2</sup>, Mohammad Reza Sharbafchi<sup>3</sup>,  
Hamid Afshar<sup>4</sup>, Mohammad Mehdi Ayati<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Delirium is a dangerous neuro-psychiatric syndrome. Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) is a suitable tool for diagnosis of this disease. This tool has not been translated and validated into Persian language until now. The goal of this study was to determine the reliability and validity of Persian version of this tool in detection of delirium in intensive care units (ICU).

**Methods:** This study is a psychometric study of the Persian version. All samples were selected from hospitalized patients in ICU and nurses in Al-Zahra hospital, Isfahan, Iran, in 2015. In each case, after 30 minutes of making diagnoses based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Forth Version-Text Revision (DSM-IV-TR) criteria by a psychiatrist, a nurse makes her diagnoses by using ICDSC without knowing the psychiatrist's idea. Then all cases of delirium diagnosis according to the tool were compared with delirium diagnosis by psychiatrist and psychometric properties of tool were assessed.

**Findings:** After doing forward and backward translation, the face validity was confirmed. The mean of content validity index (CVI) in relevancy, clarity and simplicity were 0.83, 0.81, and 0.86 respectively. The construct validity based on factor analysis outputs were above 0.5 for all items. In criterion validity measurement, the cut point of five for Persian version of ICDSC is founded. In this cut point the sensitivity and specificity of the tool was calculated 80% and 93%, respectively. The positive predictive value and negative predictive value in this cut off was calculated 92% and 88%, respectively. The correlation between an equivalent criteria with this tool for delirium screening was 0.74 ( $P = 0.001$ ). Internal Consistency for the tool based on Cronbach's alpha was 0.83 and the correlation between two split half of the tool for delirium screening was 0.72.

**Conclusion:** The Persian version of ICDSC has a high validity and reliability for delirium screening. This tool in cut point of five can differentiate delirium from normal case with high positive and negative predictive value.

**Keywords:** Delirium, Screening, Nurse, Intensive care unit

**Citation:** Torshizi M, Hekmatpou D, Sharbafchi MR, Afshar H, Ayati MM. **Reliability and Validity of the Persian Version of Intensive Care Delirium Screening Checklist in detection of delirium in Intensive Care Units.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 536-46.

1- MSc Student, Department of Nursing and Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2. Associate Professor, Department of Nursing and Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

3. Assistant Professor, Psychosomatic Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4. Associate Professor, Psychosomatic Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5. Department of Clinical Psychology, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Davood Hekmatpou, Email: dr\_hekmat@arakmu.ac.ir

## بهینه‌سازی کیفیت الکترون‌درمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار بعد از ماستکتومی

هدی مهدوی<sup>۱</sup>، کیوان جباری<sup>۲</sup>، مهناز رعایایی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** الکترون‌درمانی، مزیت افت سریع دوز در عمق بعد از نقطه‌ی ۸۰ درصد منحنی دوز- عمق دارد. شکل منحصر به فرد منحنی‌های ایزودوز پرتو الکترون و انحناى سطح قفسه‌ی سینه، الکترون‌درمانی این ناحیه را پیچیده می‌سازد. بولوس ماده‌ای است که شکل‌دهی به پوشش دوز را میسر می‌سازد و ناهمواری‌های سطوح را جبران می‌کند. با توجه به در دسترس نبودن وسیع روش‌های درمان انطباقی الکترون‌درمانی، این مطالعه با هدف آرایه‌ی پیشنهادهایی در بهینه‌سازی روش‌های سنتی (غیر انطباقی) الکترون‌درمانی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار با استفاده از بولوس و انرژی‌های مختلف الکترون انجام شد.

**روش‌ها:** پرتودرمانی ۱۰ بیمار ماستکتومی شده که ضایعات سطحی جراحی به صورت ناهمواری با حداقل ۱ سانتی‌متر اختلاف سطح داشتند، بدون بولوس یا با بولوس ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌متری و مقادیر انرژی ۹، ۱۲، ۱۵ و ۱۸ مگا الکترون ولت طراحی شد. دوز سطح، دوز متوسط حجم درمان، ریه و قلب بیماران با استفاده از سیستم طراحی درمان محاسبه و با روش‌های آماری تحلیل شد.

**یافته‌ها:** ترکیب میزان انرژی بالا و بولوس ضخیم، خطر کاهش دوز متوسط حجم درمان را کاهش داد. با استفاده از الکترون ۹ همراه با بولوس دوز کافی به حجم درمان نمی‌رسید. در اغلب حالت‌های درمان، افزایش دوز دریافتی ریه با مقادیر انرژی بالاتر و ضخامت کمتر بولوس، از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** دقت در انتخاب ضخامت بولوس در درمان با میزان انرژی کمتر الکترون اهمیت دارد. یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌دهد که در سطوح ناهموار، استفاده از انرژی‌های بالاتر الکترون و استفاده از بولوس‌های ضخیم، در حجم درمان بیماران ماستکتومی شده با سطوح ناهموار، پوشش دوز بهتری فراهم می‌کند.

**واژگان کلیدی:** پرتودرمانی، ماستکتومی، الکترون، بولوس

**ارجاع:** مهدوی هدی، جباری کیوان، رعایایی مهناز. بهینه‌سازی کیفیت الکترون‌درمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار بعد از ماستکتومی. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۵۴-۵۴۷

## مقدمه

پرتودرمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و لنف ناحیه‌ای بعد از ماستکتومی، یکی از درمان‌های مهم سرطان پستان با خطر عود ناحیه‌ای می‌باشد. پیشرفت‌های شیمی‌درمانی سیستمیک سرطان سبب شده است اندیکاسیون‌های پرتودرمانی بعد از ماستکتومی محدود شود، اما کنترل موضعی با پرتودرمانی حتی بیش از پیش اهمیت می‌یابد؛ چرا که بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به سابق افزایش یافته است و درمان موضعی مناسب می‌تواند سبب افزایش بقا گردد (۱). حجم هدف درمان پرتودرمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه بعد از ماستکتومی شامل دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی سمت جراحی و غدد لنفاوی ناحیه‌ای

می‌باشد. بنا بر این، حجم هدف درمان از عمق کمتر از ۱ سانتی‌متر تا بیش از ۵ سانتی‌متر متغیر است و از عمق پوست و بافت‌ها تا مرز دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و پلور می‌باشد (۲-۳). شکل هندسی پیچیده‌ی قفسه‌ی سینه، آگزایلا، فضای سوپراکلاو و لنف‌نودهای اینترنال ممانی سبب شده است پوشش دوز کافی حجم هدف به همراه حفاظت از بافت طبیعی در پرتودرمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، مشکل باشد. شیوه‌ی ارجح پرتودرمانی قفسه‌ی سینه تعیین نشده است، اما استفاده از فوتون‌درمانی به صورت میدان‌های تانژانت روشی مرسوم است. مطالعات مشخص کرده‌اند که استفاده از شیوه‌ی نامناسب پرتودرمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه می‌تواند سبب افزایش مرگ و میر

۱- دستیار، گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

می‌گرفت، با نرم‌افزار طراحی درمان شبیه‌سازی شد و تغییر انواع معیارهای انرژی الکترون و ضخامت‌های مختلف بولوس بررسی گردید. سپس، دوز دریافتی سطح و متوسط حجم درمان داخل میدان الکترون و قلب و ریه بررسی شد و حالت‌های مختلف درمان مقایسه گردید.

### روش‌ها

تعداد بیمار با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری  $P = 0/05$ ، قدرت آماری ۹۰ درصد و مجذور اندازه‌ی اثر (Effect size) برابر با ۰/۲۱، ۱۰ نفر در نظر گرفته شد. بیماران به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و Computed tomography simulation (CT simulation) آن‌ها از آرشویو یک ساله‌ی بیمارستان استخراج گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود ماستکتومی راست یا چپ، وجود ضایعه‌ی قابل مشاهده روی جدار قفسه‌ی سینه با اختلاف سطح ناهمواری جداری حداقل ۱ سانتی‌متر و انجام CT simulation بدون ماده‌ی حاجب با برست‌بورد (Breast board) و قرارگیری در وضعیت (باز و به طور تقریبی عمود نسبت به قفسه‌ی سینه و ثابت شده نزدیک سر) بود. نیمی از بیماران ناهمواری سمت چپ و نیمی سمت راست دیواره‌ی قفسه‌ی سینه داشتند. تمامی بیماران CT simulation با Multi detector ۶۴ انجام داده بودند.

کانتورینگ (Contouring): طراحی درمان پرتودرمانی با استفاده از نرم‌افزار طراحی درمان TIGRT (Linac, China, Shanghai) انجام شد. پوست و ریه‌ها با استفاده از نرم‌افزار طراحی درمان به صورت خود به خود کانتور گردید و قلب و دیواره‌ی قفسه‌ی سینه به طور دستی کانتور شد. حجم بالینی درمان (CTV) یا Clinical target volume (Clinical target volume) جدار قفسه‌ی سینه‌ی بیماران ماستکتومی، طبق دستورالعمل Radiation therapy oncology group (RTOG) برای بیمار کسر پستان با خطر بالا کانتور شد. ناحیه‌ی حاوی ناهمواری (CTVI) نیز جداگانه کانتور شد.

طراحی درمان: نحوه‌ی درمان بیماران این مطالعه، استفاده از میدان‌های مستقیم متعدد و مجاور الکترون فرض شد (۱۲). شبیه‌سازی درمان یکی از میدان‌های الکترون که حاوی ناهمواری بود، صورت گرفت. حجم درمان الکترون (PTVI) با حاشیه‌ی یک سانتی‌متر از CTV1 به منظور اطمینان از قرار گرفتن حجم درمان خارج از نیم‌سایه‌ی پرتوی الکترون صورت گرفت. ابعاد میدان درمان با استفاده از شیلد محدود گردید؛ به طوری که در محدوده‌ی میدان، انحنای دیواره‌ی قفسه‌ی سینه بیش از ۳۰ درجه در محور عرضی مجاز نبود. محور پرتو، منطبق با بالاترین سطح حجم درمان قرار گرفت. بنا بر این، مرکز میدان با فاصله‌ی استاندارد Source to surface distance (SSD) نزدیک‌ترین نقطه به منبع درمان بود (شکل ۱).

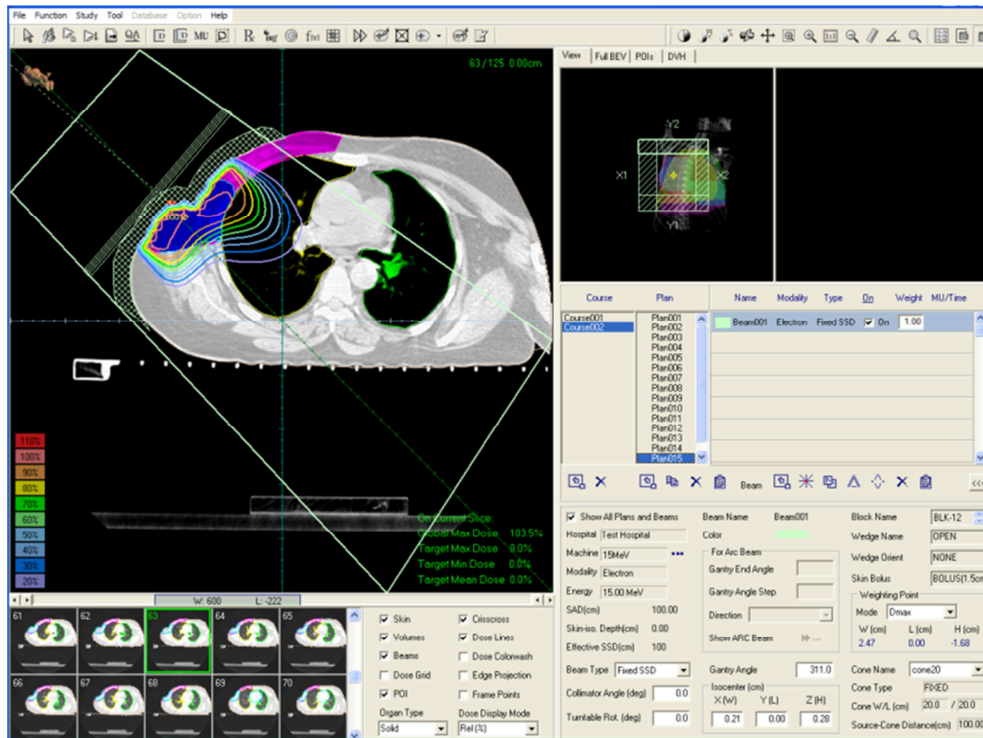
در اثر عوارض قلبی شود. شیوه‌های جایگزین درمان با فوتون، شامل درمان الکترون با میدان‌های متعدد یا میدان منفرد الکترون و الکترون آرک‌درمانی (Electron arc therapy) می‌باشد (۴-۵، ۱).

یکی از مزایای درمان با الکترون، راحتی و زمان کم طراحی و اجرای درمان است (۶). مطالعات بزرگ کارآزمایی بالینی که پرتودرمانی بعد از ماستکتومی با استفاده از الکترون را مورد بررسی قرار داده‌اند، نشان دادند که با استفاده از این روش، بقا افزایش می‌یابد و عود موضعی و ناحیه‌ای کاهش می‌یابد (۷-۱۱، ۵). نگرانی اصلی در این روش، در مورد دوز دریافتی ریه می‌باشد (۱۲). همانند شیوه‌های به کارگیری فوتون، درمان بیمار با ۵۰ گری در ۲۵ جلسه برای ۵ هفته صورت می‌گیرد (۱۳).

تعیین دوز در محور مرکزی پرتوی الکترون، با دقت خوبی قابل انجام است، اما پیش‌بینی توزیع دوز الکترون در مقطع عرضی، مشکل است؛ چرا که بر هم‌کنش‌های الکترون سبب ایجاد شکل ویژه‌ی منحنی‌های ایزودوز می‌شود (۱۴). به علاوه، درمان با الکترون در سطوحی که ناهمواری ناشی از اشکالات جراحی دارند، می‌تواند غیر یکنواختی قابل توجهی در دوز بافت‌های زیرین ایجاد کند و این امر، می‌تواند سبب کاهش دوز در هدف درمان و یا عوارض ناخواسته شود. برخی از بیمارانی که ناهنجاری‌های قفسه‌ی سینه دارند و همچنین، بیمارانی که به علت عود موضعی بعد از فوتون‌درمانی، جراحی شده‌اند، کاندیدای الکترون‌درمانی می‌باشند (۱۵، ۴).

به طور کلی، ۳ کاربرد بولوس (Bolus) در درمان با الکترون، شامل هموار ساختن ناهمواری‌های سطحی و جبران عدم یکنواختی‌های آناتومیک عمقی، کاهش نفوذ الکترون در بافت و افزایش دوز سطحی می‌باشد (۱۳). کلیات استفاده از بولوس و درمان الکترون در منابع مختلف بررسی شده و الگوریتم‌های طراحی بولوس برای اصلاح ناهمگنی بافت و ناهمواری سطح درمان الکترون ایجاد شده است (۱۶). نرم‌افزارهای پیشرفته‌ی طراحی بولوس با ضخامت متغیر و تراش آن‌ها طبق مشخصات بیمار در قالب روش‌های درمان انطباقی (Conformal) الکترون شکل گرفته است که نتایج درمان آن با Intensity modulated radiotherapy (IMRT) قابل مقایسه بوده است (۱۷). این روش‌ها هنوز به طور وسیع در دسترس نمی‌باشند و همچنان روش‌های سنتی (Conventional) (غیر انطباقی) تعبیه‌ی بولوس مرسوم است. از این رو، هدف از انجام این مطالعه، تعیین ترکیب مناسب از ضخامت بولوس و انرژی الکترون در روش سنتی درمان دیواره‌ی قفسه‌ی سینه با میدان‌های الکترون به منظور نتایج بهتر پوشش دوز و حفاظت بهتر از اندام‌های سالم بود.

در این مطالعه، با فرض درمان گروهی از بیماران با استفاده از میدان‌های متعدد الکترون، یک میدان الکترون که ناهمواری را در بر



شکل ۱. نمونه‌ای از پلن کامپیوتری طراحی شده در یک بیمار. **Clinical target volume (CTV)** به رنگ صورتی و **CTV1** به رنگ آبی پررنگ مشخص شده است. **Beam eye view** میدان الکترون، در بالا و راست تصویر نمایش داده شده است.

ریه‌ی راست و چپ، قلب و پوست استخراج شد. با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) مقایسه‌ی بین روش‌های درمانی صورت گرفت. از آزمون غیر پارامتریک Kruskal-Wallis جهت مقایسه‌ی معیارهای تمام ۱۶ حالت درمان استفاده شد.

بدیهی است که درمان‌های متعدد بر روی بیمار امکان پذیر نمی‌باشد. بنا بر این، در این مطالعه از **Computed tomography scan (CT scan)** بیماران جهت شبیه‌سازی درمان بیمارانی که نیازمند پرتودرمانی بودند، استفاده شد. به این ترتیب، مشکلات مربوط به رضایتمندی بیماران وجود نداشت.

### یافته‌ها

#### دوز سطح

شکل ۲ نشان می‌دهد که میانگین دوز سطحی نقطه‌ای، با افزایش انرژی (از ۹ مگا الکترون ولت به ۱۸ مگا الکترون ولت) و افزایش ضخامت بولوس (از ۵ میلی‌متر به ۱۵ میلی‌متر) افزایش می‌یافت. چنانچه در این شکل قابل مشاهده است، در انرژی ۱۸ مگا الکترون ولت، متوسط دوز سطح درمان بیماران در امتداد محور مرکزی در حالت‌های مختلف آزمایش به نسبت یکسان بود.

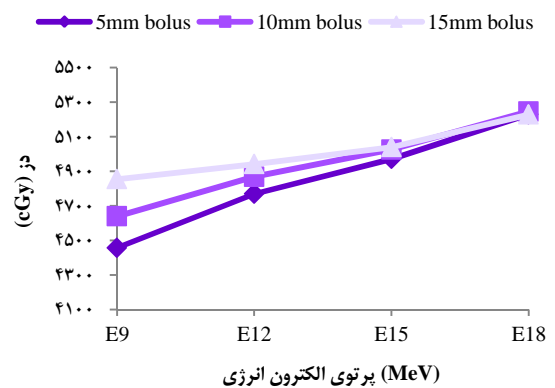
طرح‌های مختلف درمان با حالت‌های مختلف انرژی‌های الکترون ۹، ۱۲، ۱۵ و ۱۸ مگا الکترون ولت و ضخامت یکنواخت بولوس ۱۰ و ۱۵ میلی‌متر و حالت بدون بولوس برای هر یک از بیماران طراحی شد. بدین ترتیب، ۱۶ حالت مختلف درمان حاصل گردید. نقطه‌ی طبیعی‌سازی (نقطه‌ای که دوز تجویزی به آن اعمال می‌شود) در حالت بدون بولوس و انرژی ۹ مگا الکترون ولت، در فاصله‌ی ۲/۲ سانتی‌متری سطح که به طور تقریبی برابر با عمق **Dmax** در میدان استاندارد در آب می‌باشد، قرار داده شد و در سایر طرح‌های درمان، درصد دوز عمقی مشابه این نقطه در **Dmax** اعمال گردید. در تمامی موارد، درمان با دوز تجویزی ۵۰ گری در ۲۵ فراکشن تعریف شد. از این پس، در متن از عبارات‌های مستعار برای معرفی هر یک از حالت‌های درمان استفاده می‌شود: به عنوان مثال، منظور از **E9-15mmB**، حالت درمان با انرژی ۹ مگا الکترون ولت و ۱۵ میلی‌متر بولوس می‌باشد.

مقایسه‌ی طرح‌های درمان: نرم‌افزار طراحی درمان قادر است اطلاعات کامل دوز جذبی را در هر طرح درمان با استفاده از منحنی‌های ایزودوز و یا هیستوگرام دوز-حجم (**DVH**) یا **Dose-volume histogram (Dose-volume histogram)** محاسبه کند. اطلاعات مربوط به **DVH** هر طرح درمان که شامل دوز متوسط و حداکثر در **CTV1**.

آماري معنی‌دار بود. شکل ۳ نشان می‌دهد که نزدیک‌ترین مقدار دوز متوسط به دوز تجویز شده در حالت E18-10mmB بود و کمترین مقدار انحراف استاندارد در این حالت وجود داشت. همان‌طور که در شکل ۳ ملاحظه می‌گردد، مقادیر عددی دوز متوسط به حجم درمان در انرژی‌های بالاتر الکترون، با تغییر ضخامت بولوس تغییر اندکی دارد؛ به طوری که آنالیز تحلیلی Dunnet post hoc نیز نشان داد که تفاوت دوز متوسط به حجم درمان در حالت E18-10mmB و E18-15mmB، E18-5mmB، E18-10mmB، E15-15mmB و E15-10mmB از نظر آماری معنی‌دار نبود.

**ریه**

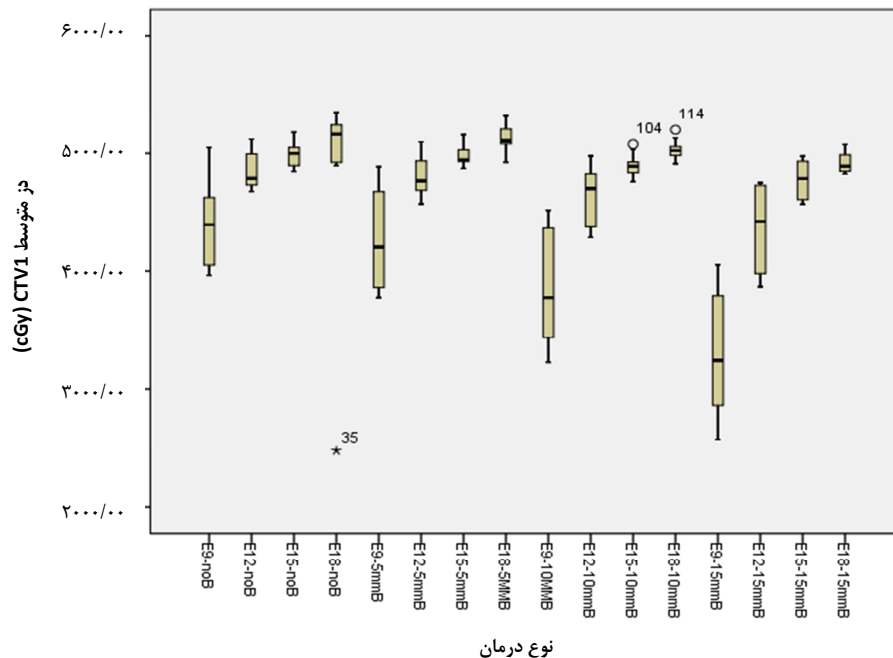
شکل ۴، میانگین دوز ریه را بر حسب انرژی الکترون و ضخامت بولوس نشان می‌دهد. انتخاب انرژی کمتر الکترون و بولوس ضخیم‌تر، نقش محافظتی برای ریه دارد. کمترین دوز متوسط به ریه همان سمت در حالت انرژی ۹ مگا الکترون ولت با ۱۵ میلی‌متر بولوس (E9-15mmB) حاصل شد. آنالیز تحلیلی Dunnet post hoc نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین دوز رسیده به ریه در حالت E9-15mmB و اغلب حالت‌های دیگر وجود دارد. تفاوت بین E9-15mmB و حالت‌های E9-noB، E9-10mmB و E12-15mmB از نظر آماری معنی‌دار نبود.



شکل ۲. ارتباط بین دوز سطحی‌ترین نقطه‌ی حجم درمان در محور مرکزی میدان و انرژی پرتوی الکترون بر حسب ضخامت بولوس. اعداد نشان دهنده‌ی میانگین در تمام بیماران است.

**متوسط دوز به حجم درمان**

دوز متوسط CTV1 در تمامی درمان‌ها با انرژی‌های مختلف الکترون به جز انرژی ۹ مگا الکترون ولت، بالاتر از ۴۵۰۰ سانتی‌گری بود (شکل ۳). آزمون t نشان داد که اختلاف بین رقم متوسط ۴۵۰۰ سانتی‌گری و حالت‌های E9-10mmB ( $P < 0.001$ ) و E9-15mmB ( $t(9) = -4/1$  و  $P < 0.001$ ) و  $t(9) = -7/6$  از نظر



شکل ۳. نمودار جعبه‌ای (Box plot) مربوط به دوز متوسط Clinical target volume1 (CTV1) در بیماران نسبت به نوع درمان. ترکیب انرژی‌های مختلف الکترون و ضخامت‌های مختلف بولوس نوع درمان را تعیین می‌کند. در نمودار، کمینه، بیشینه، میانه، چارک اول (صدک ۲۵) و چارک سوم (صدک ۷۵) آمده است.



داشت. از آن جایی که اختلاف نتایج پوشش دوز در چندین حالت درمان از نظر آماری معنی‌دار نبود، می‌توان این طور استنباط کرد که در صورت احتمال اهمیت بالای بروز عارضه در ریه، تمایل بیشتری به استفاده از حالت E15-15mmB وجود دارد. بنا بر این، تصمیم‌گیری برای انتخاب انرژی و ضخامت بولوس تا حدودی مرتبط با اولویت‌های بالینی درمان هر بیمار بود.

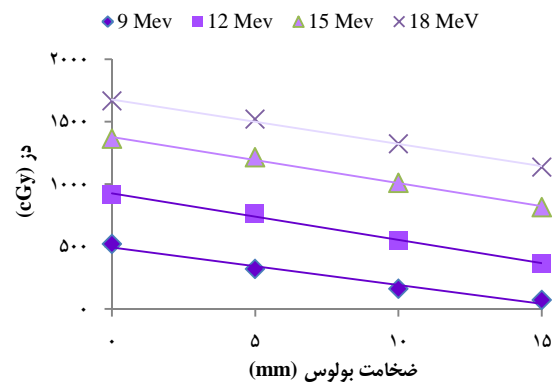
به کار بردن بولوس ۱/۵ سانتی‌متری به منظور ایجاد همگنی دوز، خطر کاهش دوز به حجم درمان را ایجاد می‌کند. این مسأله، به ویژه در هنگام استفاده از پرتوی الکترون با انرژی ۹ مگا الکترون ولت اهمیت می‌یابد. دوز متوسط حجم درمان کمتر از ۴۵۰۰ سانتی‌گری (معادل ۹۰ درصد دوز تجویز شده) قابل قبول نمی‌باشد. ارقام نشان دادند که در بیماران در حالت استفاده از انرژی ۹ مگا الکترون ولت با بولوس و حتی در اغلب موارد بدون بولوس، دوز حجم درمان به مقدار قابل قبول نمی‌رسید. از طرفی، پراکندگی داده‌ها به ویژه در مقادیر انرژی ۹ و ۱۲ مگا الکترون ولت، پیشنهاد می‌دهد که خصوصیات آناتومیک بیمار در درمان با انرژی پایین‌تر مهم است و در این موارد، طراحی درمان کامپیوتری اهمیت بیشتری می‌یابد.

نرسیدن دوز کافی به سطح درمان در محور مرکزی، یکی از یافته‌های مهم در استفاده از انرژی ۹ مگا الکترون ولت همراه با ۵ میلی‌متر بولوس می‌باشد. مقدار عددی میانگین دوز نقطه‌ای سطح درمان در بقیه‌ی حالت‌های درمان قابل قبول بود. در انرژی ۱۸ مگا الکترون ولت، دوز نقطه‌ای سطح با تغییر ضخامت بولوس تغییرات ناچیزی داشت.

یافته‌های این مطالعه در مورد دوز سطحی مطابق با مطالعات پایه‌ای در مورد الکترون‌درمانی می‌باشد. درمان با الکترون، سبب می‌شود دوز بالایی به سطح تحمیل شود که غیر قابل اجتناب است. در درمان با الکترون، ممکن است سوختگی ایجاد شود، اما به قطع درمان در صورت بروز درماتیت توصیه نشده است. ژنتیک، سن و افزایش دوز در هر جلسه، بر ایجاد عوارض پوستی پرتودرمانی کانسر پستان تأثیر دارد (۱۳).

نکته‌ی دیگر این است که در درمان با انرژی ۱۵ و ۱۸ مگا الکترون ولت، تغییر ضخامت بولوس، تغییرات کمی بر دوز متوسط حجم درمان ایجاد کرد. از طرفی، پراکندگی داده‌ها به ویژه در انرژی‌های پایین‌تر الکترون پیشنهاد می‌دهد که اگر ضخامت بولوس غیر یکنواخت باشد (برای مثال در حالت‌های استفاده از بولوس به عنوان اصلاح نقص کمبود بافت)، تغییرات دوز دریافتی حجم درمان زیرین، با انرژی بالاتر الکترون کمتر خواهد بود.

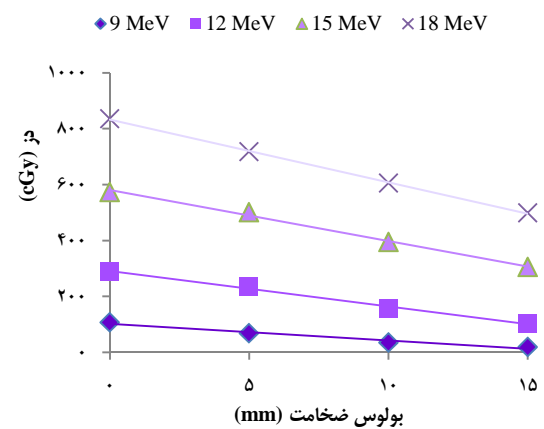
نتایج آنالیز تحلیلی مشخص کرد که استفاده از انرژی کمتر الکترون در حفاظت از بافت ریه اهمیت دارد. دوز ریه، با افزایش



شکل ۴. ارتباط دوز متوسط ریه سمت درمان به ضخامت بولوس بر حسب انرژی پرتوی الکترون

### قلب

شکل ۵، میانگین دوز قلب را بر حسب انرژی الکترون و ضخامت بولوس نشان می‌دهد. همانند نمودار ریه، کمترین دوز رسیده به قلب در حالت انرژی ۹ مگا الکترون ولت با ۱۵ میلی‌متر بولوس (E9-15mmB) بود. آنالیز تحلیلی Dunnet post hoc نشان داد که تفاوت بین دوز متوسط به قلب در حالت E9-15mmB و سایر حالت‌های درمان از نظر آماری معنی‌دار نبود.



شکل ۵. ارتباط دوز متوسط قلب به ضخامت بولوس بر حسب انرژی پرتوی الکترون

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در حالت E18-10mmB، دوز متوسط حجم درمان نزدیک‌ترین مقدار را به دوز تجویز شده داشته است. در این حالت، کمترین پراکندگی داده‌ها وجود داشت. از این رو، می‌توان نتیجه گرفت که در مواردی که نگرانی شدید در مورد عود تومور سطحی وجود دارد، با استفاده از روش درمانی مشابه E18-10mmB، می‌توان اطمینان بیشتری از پوشش دوز حجم درمان در سطح ناهموار

تغییرات در ضایعات جراحی رخ می‌دهد (۱۳). در سطوح هتروژن، پیش‌بینی توزیع دوز بر اساس رفتار منحنی‌های ایزودوز استاندارد در آب مشکل می‌شود. به علت گوناگونی خصوصیات آناتومیک جدار قفسه‌ی سینه‌ی بیماران، در هنگام طراحی الکترون‌درمانی، استفاده از CT scan برای انتخاب انرژی الکترون و طراحی بولوس ضروری به نظر می‌رسد (۶).

به طور کلی، یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌دهد که می‌توان با استفاده از افزایش انرژی الکترون و با استفاده از بولوس، معیارهای درمان را در دیواره‌ی قفسه‌ی سینه‌ی ناهموار به استاندارد درمانی نزدیک‌تر ساخت. در مطالعه‌ی حاضر، شبیه‌سازی درمان غیر انطباقی صورت گرفت و امکان طراحی بولوس اختصاصی (Custom) نبود. از این رو، رسیدن به معیارهای درمان انطباقی برای پوشش حجم درمان دور از انتظار بود. از طرفی، باید در نظر داشت محاسبات درمان‌هایی نظیر IMRT با الکترون و درمان انطباقی با استفاده از بولوس‌های اختصاصی در نرم‌افزارهای معمول طراحی درمان به صورت تجاری در دسترس نیستند و در بسیاری از موارد، درمان‌های الکترون همچنان به روش غیر انطباقی صورت می‌گیرد. اهمیت نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه در مواردی از درمان سنتی است که اطمینان از پوشش دوز الکترون میسر نیست و نگرانی در درمان با فوتون نیز وجود داشته باشد. این می‌تواند شامل موارد پرتودرمانی مجدد بعد از عود یا در بعضی ناهنجاری‌های قفسه‌ی سینه که دوز دریافتی بافت‌های سالم با فوتون بالا می‌رود نیز باشد.

باید در نظر داشت که میزان خطای سیستم طراحی درمان با محاسبه‌ی پرتوی مدادی (Pencil beam) در محاسبه‌ی دوز سطح و دوز مرزهای بافت‌ها بالا می‌باشد و این مسأله، از محدودیت‌های این مطالعه بود. با روش‌های آنالیتیک مرسوم در سیستم‌های طراحی درمان، خطای محاسبه تا حدود ۱۰ درصد می‌رسد. روش‌های دقیق‌تر محاسبه‌ی توزیع دوز در بافت غیر هموژن وجود دارد که روش محاسباتی Monte Carlo از این موارد است و قابلیت محاسبه‌ی فرایندهایی چون پراکندگی به خلف از بافت‌های دارای تراکم بالا را نیز دارد.

طبق مطالعه‌ی، خطای این محاسبه در فانتوم هموژن حدود ۲ درصد و در صورت وجود ناهمگنی، حدود ۳ درصد بود (۱۸). به دلیل مشکلات محاسباتی الگوریتم‌های معمول سیستم‌های طراحی درمان، دوزیمتری عملی در میدان‌های الکترون جایگاه ویژه‌ای دارد، اما محدودیت‌های موجود در این کار شامل عملی نبودن دوزیمتری در داخل بافت ریه و قلب و حجم درمان می‌باشد. در مطالعات آینده، می‌توان فانتوم‌هایی بر اساس آناتومی بیمار طراحی کرده، دوزیمتری در نواحی مختلف آن انجام داد. همچنین، با استفاده از امکانات پرتودرمانی سنتی، می‌توان بولوس با ضخامت‌های غیر یکنواخت

انرژی افزایش می‌یابد؛ چرا که با افزایش انرژی، مقدار نفوذ پرتوی الکترون افزایش می‌یابد. کم بودن تراکم بافت ریه نسبت به سایر بافت‌ها، سبب می‌شود نفوذ الکترون به داخل بافت بالا باشد. خط ایزودوز ۴۰ درصد که به عنوان آستانه‌ی بروز پنومونیت در پرتودرمانی کانسر پستان محسوب می‌گردد، در ریه ۳-۴ برابر جلوتر از بافت نرم است. احتمال آسیب ریوی در دوز کمتر از ۲۰ گری شایع نیست، اما در نواحی که ۳۰-۴۰ گری دریافت می‌کنند، شایع است و در نقاط بالاتر از ۴۰ گری به طور تقریبی اجتناب ناپذیر می‌باشد.

آسیب، به دوز کلی، نوع جزءبندی (Fractionation) و حجم ریه‌ی دریافت‌کننده‌ی اشعه ارتباط دارد. البته علاوه بر مؤلفه‌ی دوزیمتری، خصوصیات بیمار نیز تعیین‌کننده‌ی آسیب ریوی در اثر پرتودرمانی است (۱۳، ۱). مقدار عددی دوز ریه برای طرح درمان مناسب مهم است؛ چرا که چنانچه گفته شد، با افزایش انرژی پوشش CTV بهتر می‌شود. بنا بر این، انتخاب نهایی باید با در نظر گرفتن این رفتارها و بهینه‌سازی دوز در هر دو قسمت CTV و بافت طبیعی صورت گیرد. لازم به ذکر است در این مطالعه با توجه به این که طراحی درمان محدود به یک میدان درمان می‌شد، امکان مقایسه‌ی معیارهای حجمی کفایت درمان با مقادیر استاندارد برای ریه وجود نداشت. این معیارها نظیر  $V_{20}$  در ریه (حجمی که ۲۰ گری دریافت می‌کند) و همچنین  $V_{30}$  در قلب می‌باشد. دوز متوسط قلب در حالت‌های مختلف درمان از نظر عددی اختلاف داشت، اما میزان این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در مطالعه‌ی، بیماران که درمان دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و ایترنال ممانی با الکترون دریافت کرده بودند، به مدت ۱۰ سال پی‌گیری شدند و این طور نتیجه‌گیری شد که در الکترون‌درمانی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، نگرانی زیادی در خصوص دوز دریافتی قلب وجود ندارد. در مطالعه‌ی دیگر نشان داده شد که درمان با الکترون در مقایسه با درمان با فوتون، باعث افزایش بیماری قلبی ناشی از پرتودرمانی نمی‌شد (۱۷، ۶). البته باید در نظر داشت عوامل خطر دیگری چون دریافت داری شیمی‌درمانی از دسته‌ی آنتراسایکلین‌ها در این بیماران وجود دارد. بنا بر این، باید کاهش دوز قلب را تا حد امکان در نظر گرفت.

پرتودرمانی ایده‌آل با الکترون، در حالت سطح هموار در بافت هموژن است. ناهمگنی (Heterogeneity)‌ها می‌تواند عمق نفوذ پرتو را تغییر دهد. شبیه‌ها دوز را به سطح نزدیک می‌کنند و دامنه‌ی نفوذ پرتو را افزایش می‌دهند. این مسأله به ویژه در زوایای بالای ۳۰ درجه از نظر بالینی اهمیت پیدا می‌کند. اختلاف‌های ارتفاع تعادل جانبی دوز را تغییر می‌دهد و نواحی با کاهش و افزایش دوز ایجاد می‌کند. این

جهت راهنمایی‌های ارزشمند در اجرای مطالعه، کمال تشکر را دارند. منبع مالی این مطالعه از بودجه‌ی پژوهانه به پایان‌نامه دستیاری هدی مهدوی به شماره‌ی ثبت ۳۹۳۳۶۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردید. بدین وسیله از حمایت مالی این دانشگاه سپاسگزاری می‌گردد.

طراحی کرد و انواع بولوس را از نظر پوشش دوز هدف و محافظت از اندام‌های حساس با هم مقایسه کرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از گروه فیزیک بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان

### References

- Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, et al. Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol* 2000; 57(1): 91-6.
- White J, Tai A, Arthur D, Buchholz T, MacDonald S, Marks L, et al. Breast cancer atlas for radiation therapy planning: Consensus definition. Philadelphia, PA: Radiation Therapy Oncology Group; 2011.
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Fort Washington, PA: NCCN; 2013.
- Perkins GH, McNeese MD, Antolak JA, Buchholz TA, Strom EA, Hogstrom KR. A custom three-dimensional electron bolus technique for optimization of postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(4): 1142-51.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1539-69.
- Spierer MM, Hong LX, Wagman RT, Katz MS, Spierer RL, McCormick B. Postmastectomy CT-based electron beam radiotherapy: dosimetry, efficacy, and toxicity in 118 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(4): 1182-9.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(14): 949-55.
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9165): 1641-8.
- Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(2): 116-26.
- Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6): 532-45.
- Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1220-9.
- Wennberg B, Gagliardi G, Sundbom L, Svane G, Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1196-206.
- Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Perez and Bradys principles and practice of radiation oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
- Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
- Kudchadker RJ, Hogstrom KR, Garden AS, McNeese MD, Boyd RA, Antolak JA. Electron conformal radiotherapy using bolus and intensity modulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(4): 1023-37.
- Low DA, Starkschall G, Bujnowski SW, Wang LL, Hogstrom KR. Electron bolus design for radiotherapy treatment planning: bolus design algorithms. *Med Phys* 1992; 19(1): 115-24.
- Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, Normolle DP, Koelling T, Marsh RB, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1220-30.
- Nedaie HA, Mosleh-Shirazi MA, Allahverdi M. Monte Carlo N Particle code - Dose distribution of clinical electron beams in inhomogeneous phantoms. *J Med Phys* 2013; 38(1): 15-21.

## Optimization of Treatment Parameters for Post Mastectomy Electron Therapy of Defected Chest-Wall

Hoda Mahdavi<sup>1</sup>, Keyvan Jabbari<sup>2</sup>, Mahnaz Roayaei<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Electrons have an advantage of steep dose fall-off after R80. The unique curved geometry of the chest-wall and the special isodose shapes of electrons make complexities to chest-wall electron therapy. Bolus material has been applied to electron fields for shaping the coverage of planned volume and compensating for surface irregularities. Electron bolus conformal therapy methods are not yet vastly available; therefore, this study tries to extrapolate suggestions for conventional usage of bolus and different electron beam energies.

**Methods:** Computer plans for 10 post-mastectomy patients with at least 1cm elevated or depressed surgical defects were designed. Bolus thicknesses of 5, 10, and 15 mm and electron energies of 9, 12, 15, and 18 MeV were applied to the clinical target volume. Average doses to the surface, clinical target volume (CTV1), ipsilateral lung and heart were calculated by the planning system and then analyzed.

**Findings:** High energies of electrons and thicker bolus reduced the risk of CTV1 underdose. Bolus increases surface dose whereas decreases mean dose to CTV. Nine MeV electrons and bolus was unsuitable for this type of treatment. In most treatments the dose increase to lung was statistically significant ( $P < 0.01$ ) with higher energies of electrons and lower thicknesses of bolus. This was not observed for the heart.

**Conclusion:** Careful design of bolus thickness is important when planning with lower energy electrons. This study suggests that planning with thicker bolus material and higher energy selection has advantage of dose conformity with conventional methods of electron therapy in a defected surface.

**Keywords:** Radiotherapy, Mastectomy, Electron, Bolus

**Citation:** Mahdavi H, Jabbari K, Roayaei M. **Optimization of Treatment Parameters for Post Mastectomy Electron Therapy of Defected Chest-Wall.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 547-54.

1- Resident, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

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

**Corresponding Author:** Mahnaz Roayaei, Email: roayaei@med.mui.ac.ir

## بررسی وجود جهش در ژن B-Cell Maturation Antigen (BCMA) بیماران مبتلا به (CVID) Common Variable Immunodeficiency

محبوبه انصاری<sup>۱</sup>، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی<sup>۲</sup>، رویا شرکت<sup>۳</sup>، عباس رضایی<sup>۴</sup>، رضا یزدانی<sup>۵</sup>، شریفه خسروی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immunodeficiency یا CVID)، فراوان‌ترین نارسایی ایمنی اولیه از نظر بروز علائم بالینی و مجموعه شرایط ناهمگنی است که با کمبود ارثی آنتی‌بادی (هایپوگاماگلوبولینمی) از حداقل دو ایزوتیپ ایمونوگلوبولین به همراه اختلال در بلوغ سلول‌های B و جهش سوماتیک، کاهش تعداد سلول‌های خاطره‌ی تعویض کلاس شده و نشده در گردش خون و اغلب با نبود پلاسماسل شناخته می‌شود. B-cell maturation antigen (BCMA) یکی از اعضای گیرنده‌ی خانواده‌ی نکروز تومور (TNFRSF یا Tumor necrosis factor receptor superfamily) است و بیشتر به خاطر عملکردی که در بقای پلاسماسل‌ها برای حفظ ایمنی هومورال با دوام دارد و همچنین، اهمیتی که در زنده ماندن پلاسماسل‌های با عمر طولانی مغز استخوان دارد، شناخته شده است. با توجه به این که یکی از مشخصات بیماری CVID، کاهش شدید یا فقدان پلاسماسل است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی وجود جهش در ژن BCMA بیماران مبتلا به CVID در مقایسه با افراد سالم بود.

**روش‌ها:** ابتدا ۲ میلی‌لیتر خون کامل حاوی ضد انعقاد (EDTA) Ethylenediaminetetraacetic acid از ۱۰ بیمار CVID و ۱۰ داوطلب سالم گرفته شد. سپس، DNA نمونه‌ها استخراج و پس از انجام Polymerase chain reaction (PCR)، تعیین توالی شدند.

**یافته‌ها:** پس از بررسی بیوانفورماتیک یافته‌ها و مقایسه با توالی مرجع، نتایج حاکی از عدم وجود جهش در اگزون‌های ژن BCMA بود.

**نتیجه‌گیری:** علاوه بر بررسی وجود جهش در ژن BCMA، باید میزان بیان ژن و پروتئین BCMA و همچنین، عوامل کاهش دهنده‌ی بیان این ژن به منظور شناخت بیشتر نقش این ژن در این بیماری بررسی شود.

**واژگان کلیدی:** پلاسماسل، Common variable immunodeficiency، B-cell maturation antigen.

**ارجاع:** انصاری محبوبه، مزدک حاکمی گنجعلی‌خانی، شرکت رویا، رضایی عباس، یزدانی رضا، خسروی شریفه. **بررسی وجود جهش در ژن B-Cell Maturation Antigen (BCMA) بیماران مبتلا به (CVID) Common Variable Immunodeficiency.** مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۵۵-۵۶۲

### مقدمه

۱۹۵۳ در یک خانم ۳۵ ساله و یک سال بعد از گزارش آگاماگلوبولینمیای وابسته به x، بروتون، گزارش شد (۳). این بیماری، اغلب با داشتن نقص ایمنی در دهه‌های دوم، سوم یا چهارم زندگی بعد از این که بیماران چندین پنومونی داشته‌اند، مشخص می‌شود. با این حال، کودکان و افراد مسن نیز ممکن است تحت تأثیر این بیماری

نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immunodeficiency یا CVID) از نظر بالینی شایع‌ترین نارسایی ایمنی محسوب می‌شود که به طور معمول با سطح سرمی پایین IgG (Immunoglobulin G)، IgA و یا IgM شناخته می‌شود (۱-۲) و برای اولین بار در سال

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشجوی دکتری، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

## روش‌ها

## گروه‌های مورد و شاهد

مطالعه‌ی حاضر از نوع مورد-شاهدی بود و به منظور انجام این مطالعه، پس از کسب رضایت‌نامه، تعداد ۱۰ فرد سالم (گروه شاهد) و ۱۰ فرد بیمار (گروه مورد) مبتلا به CVID مراجعه کننده به بخش دی‌کلینیک مرکز آموزشی-درمانی بیمارستان الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند.

چون تمام بیماران با Intravenous immunoglobulin (IVIG) تحت درمان بودند، نمونه‌گیری ۳-۴ هفته بعد از تزریق IVIG (قبل از تزریق نوبت بعدی) انجام شد. پس از نمونه‌گیری، خون کامل افراد مورد مطالعه (همراه با ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid یا EDTA) در شرایط استاندارد (دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد) به آزمایشگاه گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی منتقل شد.

برای تعیین‌نامی بیماران، معیارهای European Society for Immunodeficiencies/Pan American Society for Immune Deficiency (ESID/PAGID) Group شامل کاهش محسوس در سطح IgG (حداقل ۲ انحراف معیار زیر میانگین) و کاهش در حداقل یکی از کلاس‌های ایمونوگلوبولین IgA و IgM، به همراه داشتن فراسنج‌هایی شامل شروع نقص ایمنی در بیشتر از دو سالگی، فقدان ایزوهموگلوبوتینین و یا پاسخ ضعیف به واکسیناسیون، مستثنی کردن موارد تعریف شده‌ی هاپوگاماگلوبولینمیا بر اساس لیست تشخیص افتراقی هاپوگاماگلوبولینمیا جهت تشخیص CVID در نظر گرفته شد (۲۰).

## PCR و تعیین توالی

DNA ژنومیک نمونه‌های خون افراد شاهد و مورد با استفاده از کیت استخراج DNA شرکت GenetBio و طبق دستورالعمل ارائه شده در کیت استخراج شد. پس از بررسی کیفیت DNA استخراج شده با الکتروفورز روی ژل آگارز و و تأیید کمیت آن توسط اسپکتروفوتومتر، آگزون‌های ژن BCMA با استفاده از واکنش Polymerase chain reaction (PCR) و پرایمرهای اختصاصی طراحی شده به کمک نرم‌افزار Primer3 (جدول ۱) تکثیر یافتند. به این منظور، حجم نهایی PCR برای تکثیر هر نمونه، ۲۵ میکرولیتر در نظر گرفته شد که شامل ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای رفت و برگشت (غلظت نهایی ۱۰ پیکومولار)، ۰/۷۵ میکرولیتر  $MgCl_2$  (غلظت نهایی ۱/۵ میلی‌مولار)، ۰/۵ میکرولیتر Deoxynucleoside triphosphate (dNTP) (غلظت نهایی ۲۰۰ میکرومولار)، ۲/۵ میکرولیتر بافر  $10 \times$ ، ۰/۲۵ میکرولیتر Taq DNA polymerase، ۱۷ میکرولیتر آب و ۲ میکرولیتر از نمونه‌ی DNA با غلظت نهایی ۱۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر بود.

قرار بگیرند (۴). بیشتر از ۲۰ درصد بیماران عوارض خود ایمنی را نشان می‌دهند و در حدود یک سوم از بیماران نیز لنفوپرولیفراسیون با اسپلنومگالی دیده می‌شود (۱). اغلب موارد بیماری تک‌گیر می‌باشد. با این حال، حدود ۲۰-۱۰ درصد موارد نیز خانوادگی هستند (۶-۵). هر چند، مکانیزم‌های ژنتیک که منجر به CVID می‌شوند، تا به امروز ناشناخته باقی مانده است، اما نقص در ژن‌های رمزگذار کمک محرک القایی (ICOS یا Inducible T-cell costimulator)، فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی Calcium modulator ligand (CAML) (Transmembrane activator and CAML interactor یا TACI)، CD19، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (BAFFR یا CD81)، CD20 و CD21 در برخی بیماران گزارش شده است. با این حال، نقص ژنی اغلب در ۱۰ درصد از بیماران شناسایی شده است (۸-۷).

در بیماران مبتلا به CVID، تعداد پلاسماسل‌ها کاهش می‌یابد و یا به صفر می‌رسد (۹، ۴). پلاسماسل‌ها، از پلاسما بلاست‌هایی که از سلول‌های B فعال شده (اغلب سلول‌های B خاطره) به وجود آمده‌اند، تمایز می‌یابند و پلاسماسل‌های با عمر طولانی، منبع آنتی‌بادی‌های حفاظتی هستند (۱۰). ژن BCMA، به طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌های B بیان می‌شود و ارتباط آن با تعدادی از سرطان‌ها، ناهنجاری‌های خود ایمنی و بیماری‌های عفونی مشخص شده است (۱۵-۱۱).

Laabi و همکاران، اولین بار در سال ۱۹۹۲ از طریق آنالیز مولکولی، BCMA را شناسایی و مشخص کردند که این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم 16 قرار دارد و شامل سه آگزون و دو اینترون می‌باشد و پلی‌پپتید ۱۸۴ اسید آمینه‌ای را رمزدهی می‌کند (۱۴). بیان این ژن در سلول‌های B آرمیده (Resting) ضعیف است، اما در پلاسماسل‌ها و سلول‌های B مرکز زایا افزایش نشان می‌دهد (۱). BCMA، گیرنده‌ی عمده روی پلاسماسل‌های با عمر طولانی است (۱۷-۱۶).

دیده شده است که در موش‌های دارای نقص در BCMA، بقای پلاسماسل‌های دارای عمر طولانی دچار نقص می‌شود و کاهش شدیدی در پلاسماسل‌های تولید کننده‌ی IgG با عمر طولانی در مغز استخوان این موش‌ها به چشم می‌خورد (۱۹-۱۸). از آن جایی که در اغلب بیماران مبتلا به CVID نیز کاهش شدید پلاسماسل‌ها دیده می‌شود، ممکن است علاوه بر علل شناخته شده، بیماری ناشی از وجود جهش‌های احتمالی در ژن BCMA و یا علل ناشناخته‌ی دیگر باشد. به همین منظور، در این مطالعه، سه آگزون این ژن به طور جداگانه توسط سه جفت پرایمر تکثیر گردید و با توالی‌های مرجع مقایسه شد تا هر گونه تغییر ژنتیک و وجود جهش‌های احتمالی در این آگزون‌ها بررسی شود.

جدول ۱. پرایمرهای اختصاصی جهت تکثیر آگزون‌های ژن (BCMA) B-cell maturation antigen

پرایمر برگشت	پرایمر رفت	آگزون
۳-AACTCACCATCATGCCCAT-۵	۳-CTTGATGCTGTGGGCTTGT-۵	۱
۳-AGAAAATCTGCCAAGGTGTCA-۵	۳-GGGCAACAGAGCAAGACTTT-۵	۲
۳-GCCTGGCCAAAAGTGGAG-۵	۳-ATTGCTTTGAGTCCCGATGT-۵	۳

## روش واکاوی آماری داده‌ها

بررسی نتایج تعیین توالی هر دو گروه شاهد و مورد با استفاده از سایت <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> و نرم‌افزار Chromas صورت گرفت. این نتایج با توالی‌های مرجع در سایت National center for biotechnology information (NCBI) توسط نرم‌افزار Alignment مقایسه گردید تا هر گونه تغییر ژنتیک در توالی ژنومی این بیماران مشخص گردد. تصاویری از گراف‌های حاصل از تعیین توالی و مقایسه‌ی آن‌ها با توالی‌های مرجع در این سایت در شکل‌های ۲-۴ مشخص شده است.

## یافته‌ها

پس از انجام برنامه‌ی PCR جهت تکثیر سه آگزون ژن BCMA (شکل ۱) و تعیین توالی محصولات به دست آمده، نتایج حاصل از تعیین توالی DNA استخراج شده از نمونه‌های بیماران COVID و افراد شاهد با هم مقایسه و توالی‌ها با کمک نرم‌افزارهای موجود در NCBI، هم‌ترازی شدند. پس از هم‌ترازی و مقایسه‌ی توالی‌ها برای آگزون اول افراد مورد و شاهد، طبق بررسی‌ها و نتایج به دست آمده، هیچ جهشی در این آگزون مشاهده نشد، اما پلی‌مورفیسم‌هایی با فراوانی مشابه در افراد مورد و شاهد یافت گردید که از جمله‌ی آن‌ها، وجود یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 11570139 در موقعیت ۱۷۲ بود (شکل ۲). این Single nucleotide polymorphism (SNP) در همه‌ی افراد گروه‌های مورد و شاهد دیده شد و فراوانی آن در میان افراد شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری نداشت.

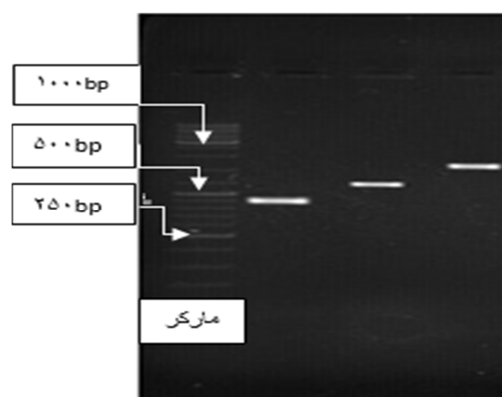
این بررسی‌ها برای آگزون‌های دوم و سوم نیز انجام شد که نتایج به دست آمده، حاکی از عدم وجود جهش در این دو آگزون بود. اگر چه هیچ جهش مرتبط با بیماری در توالی این سه آگزون مشاهده نشد، اما انواع پلی‌مورفیسم‌های موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی در توالی‌های هر سه آگزون در گروه‌های مورد و شاهد، دیده شد که با توجه به جمعیت محدود بررسی شده در این مطالعه، نتایج قابل ملاحظه‌ای از مقایسه‌ی آلل‌های SNP یافت شده بین گروه‌های مورد و شاهد به دست نیامد. به عنوان مثال، در بررسی برخی از SNPها مانند rs 3743591 (در آگزون ۱) rs 11570148 (در آگزون ۲) و rs 34545237 (در آگزون ۳)، به دلیل کم بودن تعداد افراد مورد بررسی، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار مشاهده گردید (شکل‌های ۳ و ۴).

برای انجام واکنش PCR نیز از دستگاه ترموسایکلر BIO-RAD, USA استفاده شد. برنامه‌ی دمایی استفاده شده جهت تکثیر قطعات مورد نظر برای ۳۵ چرخه در جدول ۲ آمده است. پس از انجام واکنش و تأیید کیفیت به کمک الکتروفورز، محصولات نهایی PCR به منظور تعیین توالی (Sequencing) و بررسی وجود جهش‌های احتمالی به شرکت تکاپوزیست ارسال گردید. محصولات PCR حاصل از تکثیر آگزون‌های ژن هدف به ترتیب ۵۷۵ جفت باز، ۴۵۲ جفت باز و ۷۲۴ جفت باز بود که با الکتروفورز بر روی ژل آگارز و با استفاده از نشانگر ۵۰ جفت بازی تأیید شدند (شکل ۱).

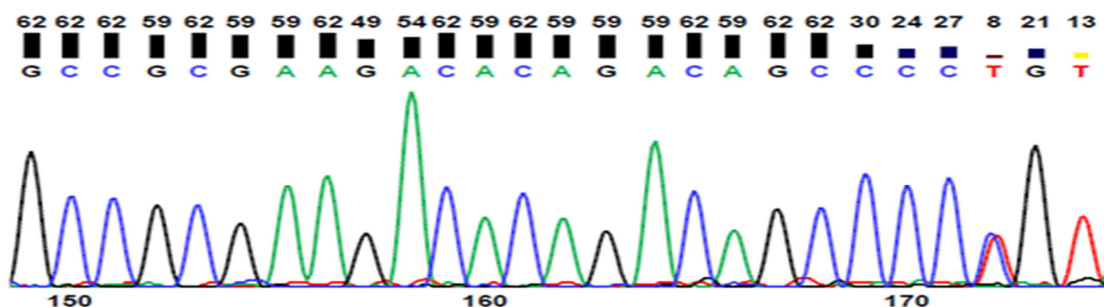
جدول ۲. برنامه‌ی استفاده شده جهت تکثیر آگزون‌های ژن

## (BCMA) B-cell maturation antigen در ترموسایکلر

زمان (S)	دما (°C)	مراحل آزمایش
۳۰۰	۹۵	First denaturation
۳۰	۹۴	Denaturation
۴۰	۵۵ برای آگزون اول ۶۴ برای آگزون دوم ۵۴ برای آگزون سوم	Annealing
۴۵	۷۲	Extension
۶۰۰	۷۲	Final extension
۸	۴	Final hold



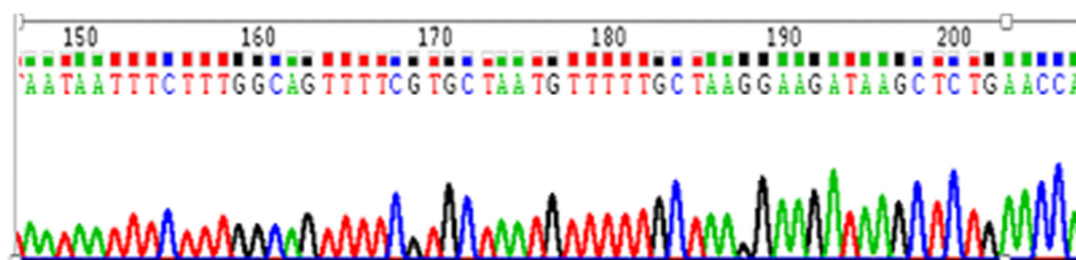
شکل ۱. بررسی محصولات PCR (Polymerase chain reaction) آگزون‌های ژن (BCMA) B-cell maturation antigen بر روی ژل آگارز. آگزون ۲ (۴۵۲ جفت باز)، آگزون ۱ (۵۷۵ جفت باز) و آگزون ۳ (۷۲۴ جفت باز) (به ترتیب از سمت چپ به راست).



rs=11570139|pos=256|len=511|taxid=9606|mol="genomic"|class=1|alleles="C/T"|build=132  
Sequence ID: [gnldbSNPirs11570139](#) Length: 511 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
761 bits(412)	0.0	416/418(99%)	1/418(0%)	Plus/Plus
Query 11	CTGGCTGAG-AATTTCTTCTATAAATAAGCAGTTCCTGTTTCAGATGTGATATGCCCTGA	69		
Sbjct 94	CTGGCTGAGAAAATTTCTTCTATAAATAAGCAGTTCCTGTTTCAGATGTGATATGCCCTGA	153		
Query 70	TATTTACACCCCTGCTCTTACCCCATCCCAAGACTCAAACCTTAGAAAACCTTGAATTAGATGT	129		
Sbjct 154	TATTTACACCCCTGCTCTTACCCCATCCCAAGACTCAAACCTTAGAAAACCTTGAATTAGATGT	213		
Query 130	GGTATTCAAATCCTTAGCTGCCGCGAAGACACAGACAGCCCTGTAAAGAACCCACGAAGC	189		
Sbjct 214	GGTATTCAAATCCTTAGCTGCCGCGAAGACACAGACAGCCCTGTAAAGAACCCACGAAGC	273		

شکل ۲. کروماتوگرام آنالیز توالی اگزون ۱ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم‌ترازی آن با توالی مرجع. در موقعیت ۱۷۲ یک Single nucleotide polymorphism (SNP) مشاهده شد که در بررسی این SNP در گروه‌های مورد و شاهد، هر سه ژنوتیپ مورد انتظار TT، CT و CC مشاهده گردید و توزیع فراوانی هر سه ژنوتیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت.



rs=11570148|pos=256|len=511|taxid=9606|mol="genomic"|class=1|alleles="G/T"|build=120  
Sequence ID: [gnldbSNPirs11570148](#) Length: 511 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
701 bits(379)	0.0	394/401(98%)	4/401(0%)	Plus/Plus
Query 28	GTATAGTGAATATTAATGTTATCAGCTCCATTATCTGCTGATGTTACTTTTCATAAAGGT	87		
Sbjct 109	GTAT-GTGAATATTAATGTTATCAGCT-CATTATCTGCTGATGTT-CTTTTCATAAAGGT	165		
Query 88	GTGACCAATTCAGTGAAGGAACGAATGCGATTCTCTGGACCTGTTTGGGACTGAGCTTA	147		
Sbjct 166	GTGACCAATTCAGTGAAGGAACGAATGCGATTCTCTGGACCTGTTTGGGACTGAGCTTA	225		
Query 148	ATAATTTCTTTGGCAGTTTTTCGIGCTAATGTTTTGCTAAGGAAGATAAGCTCTGAACCA	207		
Sbjct 226	ATAATTTCTTTGGCAGTTTTTCGIGCTAATGTTTTGCTAAGGAAGATAAGCTCTGAACCA	285		

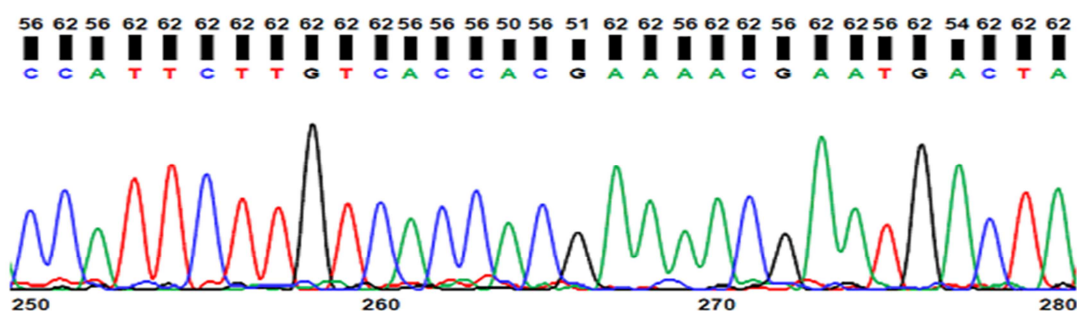
شکل ۳. کروماتوگرام آنالیز توالی اگزون ۲ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم‌ترازی آن با توالی مرجع. در موقعیت ۱۷۶، یک Single nucleotide polymorphism (SNP) مشاهده شد که در بررسی این SNP در افراد گروه‌های مورد و شاهد، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار (TT) مشاهده گردید.

مطالعه بر روی موش‌های BCMA<sup>-/-</sup> و مشاهده‌ی اختلال در بقای پلاسماسل‌ها در این موش‌ها نسبت به موش‌های کنترل نوع وحشی و نیز کاهش شدید پلاسماسل‌های این موش‌ها، تأیید شده است (۲۱، ۱۹-۱۸).

### بحث

بر اساس مطالعات انجام شده، اغلب بیماران مبتلا به COVID، فاقد پلاسماسل و یا دارای تعداد کاهش یافته‌ی پلاسماسل می‌باشند (۱۵-۱۴). از طرفی، نقش BCMA در حفظ و بقای پلاسماسل‌ها با





rs=34546237[pos=301|len=601|taxid=9606|mol="genomic"|class=1|alleles="C/G"|build=132  
Sequence ID: [gnldbSNPs34546237](#) Length: 601 Number of Matches: 1

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1088 bits(589)	0.0	597/601(99%)	2/601(0%)	Plus/Minus
Query 18	CACATTCTCTGTGA-GTTTAGGGTTAATGTTTCCGTTTCTACATAAATTAGGATCAGGTCT			76
Sbjct 600	CACATTCTCTGTGAAGTIT-GGGTTAATGTTTCCGTTTCTACATAAATTAGGATCAGGTCT			542
Query 77	CCTGGGCATGGCTAACATTGACCTGGAAAAGAGCAGGACTGGTGAATGAAATTAATTCCTCC			136
Sbjct 541	CCTGGGCATGGCTAACATTGACCTGGAAAAGAGCAGGACTGGTGAATGAAATTAATTCCTCC			482
Query 137	GAGAGGCCTCGAGTACACGGTGGAAAGATGACCTGTGAAGACTGCATCAAGAGCAAACC			196
Sbjct 481	GAGAGGCCTCGAGTACACGGTGGAAAGATGACCTGTGAAGACTGCATCAAGAGCAAACC			422
Query 197	GAAGGTCGACTCTGACCAATTCCTTCCACTCCAGCTATGGAGGAAGGCGCAACCATTCT			256
Sbjct 421	GAAGGTCGACTCTGACCAATTCCTTCCACTCCAGCTATGGAGGAAGGCGCAACCATTCT			362
Query 257	TGTCACCACGAAAACGAATGACTATTGCAAGAGCCTGCCAGTCTGCTTTGAGTGTCTACGGA			316
Sbjct 361	TGTCACCACGAAAACGAATGACTATTGCAAGAGCCTGCCAGTCTGCTTTGAGTGTCTACGGA			302
Query 317	GATAGAAAATCAATTTCTGCTAGGTAATTAACCAATTCGACTCGAGCAGTCCACATTTA			376
Sbjct 301	SATAGAAAATCAATTTCTGCTAGGTAATTAACCAATTCGACTCGAGCAGTCCACATTTA			242

شکل ۴. کروماتوگرام آنالیز توالی آگزون ۳ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم ترازوی آن با توالی مرجع. در موقعیت ۳۱۷، SNP Single nucleotide polymorphism مشاهده شد که در بررسی این SNP در گروه‌های مورد و شاهد، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار (GG) مشاهده گردید.

هر چند هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی توالی ژن BCMA بین افراد گروه‌های مورد و شاهد و طبق این هدف، بررسی ۱۰ فرد بیمار کافی بود.

نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعاتی که در این زمینه بر روی بیماران مبتلا به COVID در ژاپن، اروپا و یونان انجام شده بود، همخوانی داشت (۲۹-۲۷). Jin و همکاران، در مطالعه‌ی وجود جهش در آگزون‌های BCMA در بیماران ژاپنی مبتلا به COVID را بررسی کردند؛ که در آن، هیچ جهشی مرتبط با این بیماری شناسایی نشد (۲۷). در مطالعه‌ی Salzer و همکاران در جمعیت اروپایی، اگر چه تعدادی SNP با فراوانی یکسان در بین بیماران و افراد سالم یافت شد، اما هیچ جهش مرتبط با بیماری COVID در آگزون‌های ژن BCMA شناسایی نشد (۲۸). نتایج تعیین توالی این ژن در گزارش موردی Sarantopoulos و همکاران در یک بیمار یونانی مبتلا به COVID نیز هیچ جهش مرتبط با این بیماری را نشان نداد (۲۹).

اگر چه هیچ جهشی در آگزون‌های این ژن در مطالعه‌ی حاضر و مطالعات مشابه، شناسایی نشد، اما با توجه به اهمیت این ژن در بقای پلاسماسل و با توجه به این که همانند مطالعه‌ی حاضر، سایر مطالعات نیز تنها وجود جهش در آگزون‌های این ژن را بررسی

از طرفی، در دو مطالعه نشان داده شد که تعداد افزایش یافته‌ی پلاسماسل‌ها و تولید بالای آنتی‌بادی‌های خودی در بیماران مبتلا به Systemic lupus erythematosus (SLE) با بیان بالای BCMA در ارتباط است (۲۳-۲۲). همچنین، BCMA به عنوان یک آنتی‌ژن بسیار گزینشی در درمان جدید Multiple myeloma مورد هدف قرار گرفته است (۲۴) و درمان بر مبنای آنتی‌بادی‌های مسدود کننده‌ی سیگنالینگ (Signaling) آن نیز یک گزینه‌ی امیدوار کننده برای درمان مؤثر بیماری‌های خود ایمن و Multiple myeloma می‌باشد (۲۵).

با توجه به این که نقش BCMA روی سلول‌های B در بیماری‌های انسانی کمتر شناخته شده است (۲۶)، بررسی وجود جهش در این ژن ضروری به نظر می‌رسید. نتایج حاصل از بررسی توالی آگزون‌های ژن BCMA در مطالعه‌ی حاضر، هیچ جهشی مرتبط با بیماری COVID را نشان نداد. هر چند، پلی‌مورفیسم‌های متعددی در آگزون‌های بررسی شده‌ی این ژن یافت شد، اما فراوانی آن‌ها در میان افراد گروه‌های شاهد و مورد تفاوتی نداشت و حتی در مورد برخی SNPها، همه‌ی ژنوتیپ‌های مورد انتظار مشاهده نشد. این خود به دلیل کوچک بودن جمعیت مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد؛

## تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد محبوبه انصاری به شماره‌ی ۲۹۳۱۴۳ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با همکاری مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی به انجام رسید. بدین وسیله، از زحمات پرسنل گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی و همچنین، از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

کردند، این احتمال وجود دارد که جهش یا جهش‌هایی در بخش‌های ایترونی و یا در بخش پروموتور و یا نواحی دیگر مرتبط با ژن وجود داشته باشد که با این بیماری در ارتباط باشند. البته، این موضوع نیاز به بررسی اختصاصی دارد. از طرفی، با توجه به این که تحقیق حاضر، اولین مطالعه در خصوص بررسی جهش در ژن BCMA در بیماران مبتلا به CVID در ایران بود، لازم است جهت بررسی ارتباط بین هر یک از SNPها و بیماری CVID، تعداد بیشتر و جمعیت بزرگ‌تری بررسی شود تا نتایج معتبرتری به دست آید.

## References

- Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4): 740-6.
- Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011; 36(1): 25-32.
- Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(6): 595-601.
- Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? *Adv Immunol* 2011; 111: 47-107.
- Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol* 2005; 115(2): 147-53.
- Koopmans W, Woon ST, Brooks AE, Dunbar PR, Browett P, Ameratunga R. Clinical variability of family members with the C104R mutation in transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI). *J Clin Immunol* 2013; 33(1): 68-73.
- Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet* 2008; 372(9637): 489-502.
- Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(3): 401-9.
- Jacquot S, Macon-Lemaître L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients. *Int Immunol* 2001; 13(7): 871-6.
- Geffroy-Luseau A, Jegou G, Bataille R, Campion L, Pellat-Deceunynck C. Osteoclasts support the survival of human plasma cells in vitro. *Int Immunol* 2008; 20(6): 775-82.
- Coquery CM, Erickson LD. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. *Crit Rev Immunol* 2012; 32(4): 287-305.
- Bellucci R, Alyea EP, Chiaretti S, Wu CJ, Zorn E, Weller E, et al. Graft-versus-tumor response in patients with multiple myeloma is associated with antibody response to BCMA, a plasma-cell membrane receptor. *Blood* 2005; 105(10): 3945-50.
- Xu S, Lam KP. B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses. *Mol Cell Biol* 2001; 21(12): 4067-74.
- Laabi Y, Gras MP, Brouet JC, Berger R, Larsen CJ, Tsapis A. The BCMA gene, preferentially expressed during B lymphoid maturation, is bidirectionally transcribed. *Nucleic Acids Res* 1994; 22(7): 1147-54.
- Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(2): 77-88.
- Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(2): 155-63.
- Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, Good KL. BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol* 2006; 18(5): 305-17.
- Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. *Immunol Rev* 2011; 244(1): 115-33.
- Zhang X, Park CS, Yoon SO, Li L, Hsu YM, Ambrose C, et al. BAFF supports human B cell differentiation in the lymphoid follicles through distinct receptors. *Int Immunol* 2005; 17(6): 779-88.
- Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 116-26.
- O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med* 2004; 199(1): 91-8.
- Luo J, Niu X, Zhang M, Zhang K, Chen M, Deng S. Inhibition of B lymphocyte-induced maturation protein-1 reduces the production of autoantibody and

- alleviates symptoms of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2015; 48(2): 80-6.
23. Jacob CO, Yu N, Guo S, Jacob N, Quinn WJ 3<sup>rd</sup>, Sindhava V, et al. Development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice in the absence of any single BAFF receptor. *Arthritis Rheum* 2013; 65(4): 1043-54.
  24. Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. *Immunotherapy* 2015; 7(11): 1187-99.
  25. Oden F, Marino SF, Brand J, Scheu S, Kriegel C, Olal D, et al. Potent anti-tumor response by targeting B cell maturation antigen (BCMA) in a mouse model of multiple myeloma. *Mol Oncol* 2015; 9(7): 1348-58.
  26. Koarada S, Tada Y, Sohma Y, Haruta Y, Suematsu R, Mitamura M, et al. Autoantibody-producing RP105(-) B cells, from patients with systemic lupus erythematosus, showed more preferential expression of BCMA compared with BAFF-R than normal subjects. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4): 662-70.
  27. Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, et al. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med* 2008; 21(2): 233-8.
  28. Salzer U, Neumann C, Thiel J, Woellner C, Pan-Hammarstrom Q, Lougaris V, et al. Screening of functional and positional candidate genes in families with common variable immunodeficiency. *BMC Immunol* 2008; 9: 3.
  29. Sarantopoulos A, Tselios K, Skendros P, Bougiouklis D, Theodorou I, Boura P. Genetic polymorphism study of regulatory B cell molecules and cellular immunity function in an adult patient with Common Variable Immunodeficiency. *Hippokratia* 2008; 12(3): 188-90.

## Evaluation of Mutation in B cell Maturation Antigen (BCMA) Gene in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Mahboobeh Ansari<sup>1</sup>, Mazdak Ganjalikhani-Hakemi<sup>2</sup>, Roya Sherkat<sup>3</sup>, Abbas Rezaei<sup>4</sup>,  
Reza Yazdani<sup>5</sup>, Sharifeh Khosravi<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Common variable immune deficiency (CVID) is the commonest symptomatic primary immunodeficiency and represents a heterogenous collection of disorders resulting mostly in antibody deficiency and recurrent infections. The syndrome includes impaired B-cell maturation, impaired somatic hypermutation, reduced numbers of circulating memory and isotype-switched memory B cells, and absent or reduced plasma cells. B cell maturation antigen (BCMA) is a tumor necrosis family receptor superfamily member 17 (TNFRSF17), expressed only on B cell lines, and is essential for survival of long-lived plasma cells. The aim of this study was to evaluate mutations in BCMA in patients with CVID in compare with normal individuals in Isfahan, Iran.

**Methods:** Blood samples were collected from 10 CVID patients with substitutive immunoglobulin therapy before immunoglobulins (Ig) infusion and 10 normal controls in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes then DNA samples were extracted and after the polymerase chain reaction (PCR) was done, samples were sequenced.

**Findings:** After reviewing the results of the sequence and alignment of the sequences, no mutations in the gene were seen.

**Conclusion:** In addition to the study of mutation in BCMA gene, BCMA gene and protein expression level should be considered to understand more aspects of this disease.

**Keywords:** Plasma cell, B cell maturation antigen (BCMA), Common variable immune deficiency (CVID)

**Citation:** Ansari M, Ganjalikhani-Hakemi M, Sherkat R, Rezaei A, Yazdani R, Khosravi S. **Evaluation of Mutation in B cell Maturation Antigen (BCMA) Gene in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID).** J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 555-62.

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

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

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

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

5- PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- PhD Student, Department of Genetics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

## بررسی ارتباط چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

نقیسه سبحانی<sup>۱</sup>، محمد حسن انتظاری<sup>۲</sup>، آوات فیضی<sup>۳</sup>، غلامرضا عسگری<sup>۴</sup>، جمال رئیسی<sup>۵</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سندرم متابولیک، مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک است که شیوع آن در بیماران مبتلا به دیابت در حال افزایش است. کیفیت چربی‌های رژیم غذایی بر روی شاخص‌های سندرم متابولیک اثر دارد. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط اسیدهای چرب رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، از نوع مطالعات مقطعی بود و بر روی ۳۰۰ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. رژیم غذایی افراد شرکت کننده با پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک ارزیابی شد. تحلیل داده‌های غذایی با نرم‌افزار Nutritionist4 و محاسبات آماری با نرم‌افزار SPSS انجام شد.

**یافته‌ها:** ۶۹/۶ درصد از بیماران، مبتلا به سندرم متابولیک بودند. بعد از تعدیل عوامل مخدوشگر، ارتباط معکوس معنی‌داری بین اسیدهای چرب امگا ۳ با فشار خون سیستول ( $P = 0/010$ ) و دیاستول ( $P = 0/002$ ) مشاهده شد. همچنین، رابطه‌ی مستقیم معنی‌داری بین اسیدهای چرب با یک باند دوگانه با قند خون ناشتا ( $P = 0/006$ ) و اسید چرب امگا ۳ با تری‌گلیسیرید ( $P = 0/010$ ) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج مطالعه، اسیدهای چرب امگا ۳ با کاهش فشار خون افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، ارتباط دارند و همچنین ارتباط مستقیمی بین مصرف اسیدهای چرب با یک باند دوگانه با قند خون ناشتا و اسیدهای چرب امگا ۳ با تری‌گلیسیرید مشاهده شد، اما برای تأیید نتایج، مطالعات آینده‌نگر بیشتری نیاز است.

**واژگان کلیدی:** اسیدهای چرب، رژیم غذایی، سندرم متابولیک، دیابت

**ارجاع:** سبحانی نقیسه، انتظاری محمد حسن، فیضی آوات، عسگری غلامرضا، رئیسی جمال. بررسی ارتباط چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم

متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۶۳-۵۷۱

## مقدمه

سندرم متابولیک، مجموعه‌ای از اختلالات متابولیک از جمله چاقی شکمی، دیس‌لیپیدمی، اختلال در هومئوستاز قند خون و پرفشاری خون می‌باشد که با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ همراه است (۱). شیوع سندرم متابولیک به سرعت در حال افزایش است؛ با این وجود، شیوع آن در جمعیت‌های مختلف، متفاوت است (۲-۳).

بر طبق نتایج یک مطالعه، شیوع سندرم متابولیک در ایرانیان بیش از ۳۰ درصد و در زنان، بیش از مردان است (۴)، اما حدائق و

همکاران در یک پی‌گیری ۹ ساله، گزارش کردند که شیوع سندرم متابولیک در مردان، بیشتر است (۵). دیابت نوع ۲ که به عنوان دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین نیز شناخته می‌شود، یک بیماری پرهزینه و وخیم است. شیوع آن در سرتاسر جهان در حال افزایش است و برآورد می‌شود که تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۳۶ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش خواهد یافت (۶-۷).

شیوع سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت، نسبت به جمعیت عمومی بیشتر است (۸). افزایش تری‌گلیسیرید (TG) یا

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

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

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

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

۵- فوریت‌های پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محمدحسن انتظاری

Email: entezari@hlth.mui.ac.ir

دیابت افراد قبل از ورود به مطالعه با آزمایش‌های  $FBS \geq 6/5$  درصد یا  $HbA_{1c} \geq 126$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا  $PG \geq 2$  (Plasma glucose) میلی‌گرم بر دسی‌لیتر یا  $2$  ساعته تأیید شد. افراد مبتلا به دیابت با سن ۳۰-۶۴ سال و از هر دو جنس (زن و مرد) انتخاب شدند. افراد با سابقه‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی، کبدی، کلیوی و اختلالات اندوکراین، همچنین زنان باردار و شیرده و افرادی که در یک سال گذشته از رژیم غذایی خاصی پیروی کرده بودند، مورد ارزیابی قرار نگرفتند. بیمارانی که انرژی دریافتی روزانه‌ی آن‌ها خارج از محدوده‌ی ۴۲۰۰-۸۰۰۰ کیلوکالری در روز بود، از مطالعه خارج شدند.

این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد و از افراد مورد مطالعه، رضایت‌نامه‌ی آگاهانه دریافت گردید. رژیم غذایی متداول افراد شرکت‌کننده با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک (FFQ یا Food Frequency Questionnaire) نیمه کمی ارزیابی شد. این پرسش‌نامه، توسط متخصصین تغذیه طراحی شده است و حاوی ۱۶۸ مورد غذایی با مقادیر توصیه شده‌ی استاندارد است که توسط ایرانیان مصرف می‌شود و روایی و پایایی آن تأیید شده است (۲۲). از بیماران درخواست شد که تعداد دفعات مصرف هر یک از موارد غذایی را در طول یک سال گذشته در قالب روز، هفته، ماه و سال گزارش کنند. در نهایت، مقدار مصرف مواد غذایی برای آنالیز در نرم‌افزار Nutritionist4 (N4) به گرم در روز تبدیل گردید. غذاها و نوشیدنی‌ها بر اساس جدول ترکیبات غذایی (USDA) United States Department of Agriculture کدگذاری شدند. همچنین، از جدول ترکیبات غذایی ایرانیان برای تعدادی از محصولات لبنی (برای مثال، کشک) که در جدول ترکیبات غذایی USDA موجود نبود، استفاده شد. میزان اسیدهای چربی رژیم غذایی افراد با استفاده از برنامه‌ی N4 محاسبه شد.

اطلاعات مربوط به سن، جنس، سوابق پزشکی، استعمال دخانیات و مصرف دارو با استفاده از پرسش‌نامه‌ی دموگرافیک جمع‌آوری شد. فعالیت فیزیکی با پرسش‌نامه‌ی بین‌المللی فعالیت فیزیکی (IPAQ) یا (International Physical Activity Questionnaires) ارزیابی شد. این پرسش‌نامه، شامل مجموعه‌ای از فعالیت‌های جسمی روزانه از بی‌حرکی (۰/۹ متر) (Metabolic Equivalents/METs) تا فعالیت شدید (بیشتر از ۶ متر) در ۹ سطح می‌باشد و روایی و پایایی آن تأیید شده است. برای به دست آوردن میزان فعالیت بدنی روزانه، کافی است معادل متابولیک هر فعالیت در مدت زمان انجام آن ضرب شود (۲۳).

اندازه‌گیری قد، وزن و دور کمر برای هر فرد انجام شد. وزن با کمترین لباس بدون کفش، به وسیله‌ی ترازوی استاندارد با دقت ۱۰۰ گرم، قد با متر نواری در حالت ایستاده بدون کفش و با دقت

Triglyceride) و چاقی که از شاخص‌های سندرم متابولیک است، در بیماران مبتلا به دیابت شایع‌تر می‌باشد (۱۰-۹). سندرم متابولیک، می‌تواند باعث تغییر در عملکرد اندام‌های اصلی از طریق ایجاد شرایط التهابی و استرس اکسیداتیو شود (۱۱). سندرم متابولیک، بروز بیماری‌های قلبی-عروقی را که علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت است، افزایش می‌دهد (۱۳-۱۲).

تغییرات سبک زندگی، از جمله عادات غذایی و الگوهای فعالیت فیزیکی در طی سال‌های اخیر، می‌تواند عامل افزایش شیوع سندرم متابولیک در بالغین ایرانی شود (۱۴). نتایج مطالعات نشان داده است که مصرف بالای اسیدهای چرب اشباع (Saturated fatty acids یا SFAs) بر روی چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، قند خون ناشتا (FBS) یا Fast blood sugar) و بیان ژن‌های پیش‌التهابی که باعث افزایش خطر ابتلا به سندرم متابولیک می‌شوند، اثر می‌گذارد (۱۶-۱۵). تأثیر اسیدهای چرب امگا ۳ بر روی سندرم متابولیک و نشانگرهای التهابی نامشخص است (۱۹-۱۷). مطالعات نشان داده است که مصرف اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (Polyunsaturated fatty acids یا PUFA) و اسیدهای چرب با یک باند دوگانه (MUFA یا Monounsaturated fatty acids)، حساسیت به انسولین، دیس‌لیپیدمیا و چاقی شکمی را بهبود می‌بخشد (۲۱-۲۰).

کیفیت چربی رژیم غذایی، بر روی شاخص‌های سندرم متابولیک اثر دارد (۱۸). از این رو، چندین مطالعه ارتباط چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک را در جمعیت عمومی بررسی کرده‌اند. به علت شیوع بالای سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت و شیوع بالای بیماری‌های قلبی-عروقی در این بیماران، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط اسیدهای چرب رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با رویکرد پیش‌گیری از بیماری‌های قلبی-عروقی انجام شد.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر که از نوع مطالعات مقطعی با ماهیت همبستگی و همخوانی بود، بر روی ۳۰۰ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با سن ۳۰-۶۴ سال مراجعه‌کننده به کلینیک‌های دیابت در بیمارستان فیض و دارالشفای خیریه‌ی ام‌البین (س) در شهر اصفهان انجام شد. حجم نمونه، بر اساس فرمول مربوط و با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری یک طرفه به میزان ۰/۰۲۵ و توان آماری ۹۰ درصد برای مشاهده‌ی ضریب همبستگی به مقدار حداقل ۰/۲ بین امگا ۳ و امگا ۶ با شاخص‌های سندرم متابولیک تعیین گردید. با توجه به این که انتظار می‌رفت ارتباط بنا بر شرایط خاص این گروه نسبت به افراد طبیعی قوی‌تر باشد، مقدار ضریب همبستگی ۰/۲ در نظر گرفته شد.

اختلالات متابولیک زیر را داشته باشد:

- چاقی شکمی: در مردان دور کمر بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر، در زنان دور کمر بیشتر از ۸۸ سانتی‌متر،
- افزایش فشار خون: فشار خون سیستول  $\leq$  با ۱۳۰ میلی‌متر جیوه و یا فشار خون دیاستول  $\leq$  ۸۵ میلی‌متر جیوه،
- افزایش سطح تری‌گلیسیرید: تری‌گلیسیرید  $<$  ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر،
- افزایش قند خون ناشتا: قند خون ناشتا  $\leq$  با ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر،
- کاهش HDL-C در مردان  $>$  HDL-C ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در زنان  $>$  HDL-C ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.

### یافته‌ها

در بین بیماران مورد مطالعه، ۷۰ درصد زن و ۳۰ درصد مرد بودند. میانگین سنی  $\pm$  انحراف معیار زنان و مردان به ترتیب  $56/03 \pm 0/45$  و  $0/79 \pm 0/67$  سال بود. ۶۹/۶ درصد از بیماران مبتلا به دیابت در مطالعه‌ی حاضر، مبتلا به سندرم متابولیک بودند. ویژگی دموگرافیک بیماران در جدول ۱ گزارش شده است. ۴/۳ درصد افراد سیگار استعمال می‌کردند. میانگین شاخص‌های سندرم متابولیک بر اساس جنس، سن و BMI در جدول ۲ آمده است. میانگین HDL-C بر اساس جنس متفاوت بود و مردان HDL-C بالاتری داشتند. دور کمر افراد با BMI بالاتر، بیشتر بود. همچنین، فشار خون متناسب با سن متفاوت بود و افراد ۶۴-۶۰ ساله فشار خون سیستول بیشتری نسبت به افراد ۵۰-۳۰ ساله داشتند. با توجه به نتایج به دست آمده از تحلیل پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک، میانگین  $\pm$  انحراف معیار کالری دریافتی زنان و مردان به ترتیب  $1856/02 \pm 67/06$  و  $1560/53 \pm 35/52$  کیلوکالری در روز بود. میانگین چربی‌های دریافتی بر اساس سن، جنس و BMI در جدول ۳ آمده است.

۰/۵ سانتی‌متر و دور کمر با حداقل پوشش با استفاده از یک متر نواری غیر قابل ارتجاع، بدون تحمیل هر گونه فشار با دقت ۰/۱ سانتی‌متر در سطح ناف اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری فشار خون برای هر فرد با دستگاه فشارسنج در وضعیت نشسته بعد از ۱۵ دقیقه استراحت در دو نوبت انجام شد و میانگین میزان دو فشار خون در نظر گرفته شد. شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) نیز با تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه شد. از افراد مورد مطالعه، بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن نمونه‌ی خون گرفته شد. میزان TG و High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) با روش آنزیماتیک و FBS با روش گلوکز اکسیداز در آزمایشگاه بیمارستان فیض اندازه‌گیری شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل شد. در ابتدا، طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون Kolmogorov-Smirnov و رسم نمودار هیستوگرام و P-P plot بررسی شد و با استفاده از  $L_N$  توزیع داده‌ها طبیعی گردید.

تحلیل داده‌ها در دو حوزه‌ی توصیفی و تحلیلی انجام گرفت. در حوزه‌ی توصیفی، شاخص‌های خلاصه‌ی آماری گرایش به مرکز، پراکندگی و جداول برای توصیف و خلاصه‌سازی داده‌ها استفاده شد. در حوزه‌ی تحلیلی، از ضریب همبستگی Pearson برای بیان ارتباط اسیدهای چرب رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک استفاده شد. همچنین، با استفاده از همبستگی جزء به جزء (Partial correlations) اثر متغیرهای مخدوشگر (سن، جنس، وزن، فعالیت فیزیکی، انرژی کل و فیبر رژیم غذایی) تعدیل شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### تعریف سندرم متابولیک

بر اساس گزارش Adult Treatment Panel III (ATP III)، زمانی فرد مبتلا به سندرم متابولیک است که حداقل سه مورد از

جدول ۱. ویژگی دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

مقدار **P	مردان		زنان		متغیرها
	میانگین $\pm$ انحراف معیار		میانگین $\pm$ انحراف معیار		
۰/۴۰۰	۵۶/۹۹ $\pm$ ۰/۸۲		۵۶/۰۱ $\pm$ ۰/۴۵		سن (سال)
۰/۰۱۰	۷۵/۳۸ $\pm$ ۱/۴۲		۷۱/۷۶ $\pm$ ۰/۷۷		وزن (کیلوگرم)
< ۰/۰۰۱	۱۶۸/۴۱ $\pm$ ۱/۳		۱۵۵/۸ $\pm$ ۰/۷۴		قد (سانتی‌متر)
< ۰/۰۰۱	۲۲/۲۷ $\pm$ ۰/۴۲		۲۹/۳۴ $\pm$ ۰/۲۸		شاخص توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)
< ۰/۰۰۱	۳۷/۹۹ $\pm$ ۰/۸۸		۳۵/۸۱ $\pm$ ۰/۲۸		فعالیت فیزیکی (مت * ساعت در روز)

۰/۰۵۰  $P <$  معنی دار در نظر گرفته شد.

\* مت (Metabolic Equivalent / MET) که واحدی برای تعیین مصرف اکسیژن در اثر فعالیت جسمی می‌باشد و یک مت عبارت از ضرب اکسیژن برداشت شده در زمان استراحت است که به صورت ۳/۵ میلی‌لیتر اکسیژن در دقیقه برای هر کیلوگرم وزن بدن فرد بالغ بیان می‌شود؛ بر اساس مقایسه‌ی اختلاف میانگین دو گروه با آزمون t به دست آمده است.

جدول ۲. میانگین شاخص‌های سندرم متابولیک بر اساس جنس، سن، شاخص توده‌ی بدنی\* در افراد مورد مطالعه

مقدار ***P	شاخص توده‌ی بدنی					مقدار ***P	سن (سال)			مقدار **P	جنس		متغیر
	(کیلوگرم بر مترمربع) میانگین ± انحراف معیار						میانگین ± انحراف معیار				میانگین ± انحراف معیار		
	چاق			دارای اضافه وزن	طبیعی		۶۰-۶۴	۵۰-۶۰	۳۰-۵۰		مرد	زن	
۳	۲	۱	وزن										
۰/۴	۱۹۵/۰ ± ۲۰/۹	۱۶۷/۰ ± ۱۴/۸	۱۴۹/۶ ± ۵/۱	۱۶۲/۷ ± ۵/۹	۱۶۹/۱ ± ۸/۶	۰/۶۰۰	۱۶۶/۷ ± ۷/۵	۱۶۰/۸ ± ۴/۶	۱۵۴/۳ ± ۶/۴	۰/۴۲۰	۱۵۶/۰ ± ۷/۹	۱۶۲/۴ ± ۳/۹	قند خون ناشتا (میلی گرم)
۰/۰۷۰	۱۹۷/۰ ± ۳۰/۳	۱۵۹/۱ ± ۱۳/۰	۱۵۷/۳ ± ۸/۳	۱۷۸/۲ ± ۸/۳	۱۵۶/۸ ± ۹/۶	۰/۷۰۰	۱۷۰/۷ ± ۸/۳	۱۶۸/۰ ± ۷/۳	۱۵۷/۶ ± ۹/۵	۰/۵۰۰	۱۶۹/۲ ± ۹/۷	۱۶۶/۲ ± ۵/۴	تری گلیسرید (میلی گرم)
۰/۶۰۰	۴۶/۲ ± ۶/۱	۵۶/۲ ± ۲/۴	۴۵/۰ ± ۱/۱	۴۴/۲ ± ۰/۹	۴۲/۷ ± ۱/۲	۰/۷۰۰	۴۴/۹ ± ۱/۱	۴۳/۷ ± ۰/۷	۴۵/۱ ± ۱/۵	۰/۰۰۱	۴۰/۰ ± ۱/۲	۴۵/۶ ± ۰/۶	HDL-C (میلی گرم)
۰/۶۰۰	۱۱۸/۷ ± ۶/۵	۱۲۵/۴ ± ۳/۹	۱۲۲/۰ ± ۱/۵	۱۲۲/۷ ± ۱/۵	۱۱۹/۰ ± ۲/۱	۰/۰۰۱	۱۲۵/۰ ± ۱/۶	۱۲۲/۴ ± ۱/۴	۱۱۵/۶ ± ۱/۶	۰/۱۳۰	۱۲۴/۶ ± ۲/۱	۱۲۱/۴ ± ۱/۰	فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)
۰/۷۰۰	۷۵/۶ ± ۵/۲	۸۰/۲ ± ۱/۸	۷۸/۵ ± ۰/۹	۷۸/۰ ± ۰/۸	۷۷/۲ ± ۱/۳	۰/۵۰۰	۷۸/۳ ± ۱/۰	۷۸/۴ ± ۰/۷	۷۷/۱ ± ۱/۲	۰/۰۸۰	۷۹/۸ ± ۱/۲	۷۷/۶ ± ۰/۶	فشار خون دیاستول (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۱	۱۱۹/۸ ± ۴/۲	۱۱۱/۰ ± ۲/۰	۱۰۴/۴ ± ۰/۹	۹۷/۸ ± ۰/۷	۸۹/۲ ± ۱/۰	۰/۱۰۰	۱۰۰/۰ ± ۱/۰	۹۹/۵ ± ۰/۹	۹۶/۷ ± ۱/۳	۰/۰۴۰	۹۶/۰ ± ۱/۳	۱۰۰/۰ ± ۰/۷	دور کمر (سانتی متر)

\* P &lt; ۰/۰۵۰ معنی دار در نظر گرفته شد.

HDL-c: High density lipoprotein-cholesterol

\* شاخص توده‌ی بدنی طبیعی: ۱۸/۵-۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع، اضافه وزن: ۲۹/۹-۲۵/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۱: ۳۴/۹-۳۰/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۲: ۳۹/۹-۳۵/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۳: بیشتر از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع، \*\* بر اساس مقایسه‌ی اختلاف میانگین دو گروه با آزمون t به دست آمده است؛ \*\*\* بر اساس مقایسه‌ی اختلاف میانگین گروه‌ها با آزمون One-way ANOVA به دست آمده است.

جدول ۳. میانگین اسیدهای چرب رژیم غذایی بر اساس سن، جنس و شاخص توده‌ی بدنی\* در افراد مورد مطالعه

مقدار ***P	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) میانگین ± انحراف معیار					مقدار ***P	سن (سال)			مقدار **P	جنس		متغیر
	میانگین ± انحراف معیار						میانگین ± انحراف معیار				میانگین ± انحراف معیار		
	چاق			دارای اضافه وزن	طبیعی		۶۰-۶۴	۵۰-۶۰	۳۰-۵۰		مرد	زن	
۳	۲	۱	وزن										
۰/۲۶۰	۱۳/۴۰ ± ۵/۰۰	۱۲/۰۵ ± ۱/۰۰	۱۱/۵۰ ± ۰/۵۰	۱۲/۵۰ ± ۰/۵۰	۱۴/۱۶ ± ۱/۰۰	۰/۰۰۱	۱۰/۶۰ ± ۰/۴۰	۱۳/۰۸ ± ۰/۵۰	۱۴/۰۷ ± ۰/۷۰	۰/۰۰۱	۱۴/۳۰ ± ۰/۸۰	۱۲/۰۶ ± ۰/۶۰	اسید چرب اشباع (گرم در روز)
۰/۰۱۰	۱۶/۹۰ ± ۶/۸۰	۱۳/۶۰ ± ۱/۲۰	۱۲/۱۰ ± ۰/۴۰	۱۳/۷۰ ± ۰/۵۰	۱۷/۱۰ ± ۱/۵۰	۰/۰۰۱	۱۱/۹۰ ± ۰/۴۰	۱۴/۶۰ ± ۰/۷۰	۱۵/۸۰ ± ۰/۸۰	۰/۰۰۱	۱۶/۱۰ ± ۱/۰۰	۱۳/۵۰ ± ۴۰۰	اسید چرب غیر اشباع با یک باند دوگانه (گرم در روز)
۰/۸۰۰	۱۲/۸۰ ± ۳/۳۰	۱۲/۱۰ ± ۱/۴۰	۱۱/۶۰ ± ۰/۶۰	۱۱/۹۰ ± ۰/۴۰	۱۲/۶۰ ± ۰/۸۰	۰/۰۰۹	۱۱/۲۰ ± ۰/۴۰	۱۲/۰۵ ± ۰/۵۰	۱۳/۳۰ ± ۰/۷۰	۰/۲۰۰	۱۲/۲۰ ± ۰/۶۰	۱۲/۰۰ ± ۰/۴۰	اسید چرب غیر اشباع با چند باند دوگانه (گرم در روز)
۰/۶۰۰	۰/۲ ± ۰/۰۳	۰/۲۲ ± ۰/۰۳	۰/۲ ± ۰/۰۰	۰/۲ ± ۰/۰۰	۰/۲۴ ± ۰/۰۱	۰/۰۵۱	۰/۱۸ ± ۰/۰۰	۰/۲۲ ± ۰/۰۱	۰/۲۳ ± ۰/۰۱	۰/۰۵۰	۰/۲۲ ± ۰/۰۱	۰/۲۱ ± ۰/۰۰	اسید چرب امگا ۳ (گرم در روز)
۰/۸۰۰	۱۲/۵۰ ± ۳/۳۰	۱۱/۷۰ ± ۱/۳۰	۱۱/۴۰ ± ۰/۶۰	۱۱/۷۰ ± ۰/۴۰	۱۲/۴۰ ± ۰/۸۰	۰/۰۰۹	۱۱/۰۶ ± ۰/۴۰	۱۱/۸۰ ± ۰/۵۰	۱۳/۱۰ ± ۰/۷۰	۰/۳۰۰	۱۲/۰۸ ± ۰/۶۰	۱۱/۸۰ ± ۰/۳۰	اسید چرب امگا ۶ (گرم در روز)

\* P &lt; ۰/۰۵۰ معنی دار در نظر گرفته شد.

\* شاخص توده‌ی بدنی طبیعی: ۱۸/۵-۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع، اضافه وزن: ۲۹/۹-۲۵/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۱: ۳۴/۹-۳۰/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۲: ۳۹/۹-۳۵/۰ کیلوگرم بر مترمربع، چاقی درجه‌ی ۳: بیشتر از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع، \*\* بر اساس مقایسه‌ی اختلاف میانگین دو گروه با آزمون t به دست آمده است؛ \*\*\* بر اساس مقایسه‌ی اختلاف میانگین گروه‌ها با آزمون One-way ANOVA به دست آمده است.



جدول ۴. مقادیر همبستگی Pearson بین اسیدهای چرب رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک

متغیرها	قند خون ناشتا (میلی گرم)	تری گلیسیرید (میلی گرم)	HDL-c (میلی گرم)	فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)	فشار خون دیاستول (میلی متر جیوه)	دور کمر (سانتی متر)
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)	۰/۰۲۰	۰/۰۰۶	-۰/۱۱۰	-۰/۰۸۰	-۰/۰۲۰	-۰/۰۶۰
اسیدهای چرب غیر اشباع با یک باند دو گانه (گرم در روز)	۰/۰۴۰	۰/۰۰۳	۰/۰۵۰	-۰/۱۰۰	-۰/۰۸۰	-۰/۰۵۰
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند باند دو گانه (گرم در روز)	۰/۰۴۰	۰/۰۵۰	۰/۰۰۴	-۰/۱۸۰°	-۰/۱۵۰°	۰/۰۴۰
اسیدهای چرب امگا ۳ (گرم در روز)	۰/۰۵۰	۰/۰۸۰	-۰/۱۰۰	-۰/۱۶۰°	-۰/۱۶۰°	-۰/۰۱۰
اسیدهای چرب امگا ۶ (گرم در روز)	۰/۰۵۰	۰/۰۵۰	۰/۰۰۵	-۰/۱۷۰°	-۰/۱۵۰°	۰/۰۴۰

HDL-c: High density lipoprotein-cholesterol

\* P &lt; ۰/۰۵۰

کرده است. ارتباط منفی معنی داری بین PUFA، امگا ۳ و امگا ۶ با فشار خون سیستول و دیاستول مشاهده شد که بعد از تعدیل اثر عوامل مخدوشگر، فقط رابطه‌ی امگا ۳ با فشار خون معنی دار باقی ماند. این نتایج، با یافته‌های برخی از مطالعات مینی بر کاهش فشار خون با مصرف امگا ۳، هم‌راستا می‌باشد.

Kasim و همکاران گزارش کردند که روغن ماهی فشار خون را کاهش می‌دهد (۲۴). در یک مرور سیستماتیک، بیان شده است که مصرف روغن ماهی با کاهش فشار خون سیستول و دیاستول مرتبط است (۲۵). نتایج یک مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۴۲۷ اسکیمو نشان داد که غلظت اسیدهای چرب سرم با اسیدهای چرب رژیم غذایی و HDL-c ارتباط مستقیم دارد و فشار خون پایین در اسکیموها به علت مصرف بالای امگا ۳ است؛ همچنین، امگا ۳ نقش محافظتی در برابر پیشرفت سندرم متابولیک، عدم تحمل گلوکز و افزایش فشار خون دیاستول دارد (۲۶).

مقادیر همبستگی Pearson بین چربی‌های رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک در جدول ۴، بیانگر ارتباط معنی دار معکوسی بین PUFA، امگا ۳ و امگا ۶ با فشار خون سیستول و دیاستول می‌باشد. ارتباط اسیدهای چرب امگا ۳ با فشار خون سیستول (r = -۰/۱۲, P = ۰/۰۱۰) و دیاستول (r = -۰/۱۷, P = ۰/۰۰۲) پس از تعدیل عوامل مخدوشگر (جنس، سن، وزن، فعالیت فیزیکی، انرژی و فیبر رژیم غذایی) معنی دار باقی ماند که نتایج آن در جدول ۵ گزارش شده است. همچنین، رابطه‌ی مستقیم معنی داری بین اسیدهای چرب با یک باند دوگانه با قند خون ناشتا (r = ۰/۱۵, P = ۰/۰۰۶) و امگا ۳ با تری گلیسیرید (r = ۰/۱۳, P = ۰/۰۱۰) مشاهده شد.

### بحث

مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین اسیدهای چرب رژیم غذایی را با شاخص‌های سندرم متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی

جدول ۵. مقادیر همبستگی جزء به جزء\* بین اسیدهای چرب رژیم غذایی با شاخص‌های سندرم متابولیک

متغیرها	قند خون ناشتا (میلی گرم)	تری گلیسیرید (میلی گرم)	HDL-c (میلی گرم)	فشار خون سیستول (میلی متر جیوه)	فشار خون دیاستول (میلی متر جیوه)	دور کمر (سانتی متر)
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)	-۰/۰۷۰	۰/۰۵۰	-۰/۰۶۰	۰/۰۸۰	۰/۱۰۰	-۰/۰۵۰
اسیدهای چرب غیر اشباع با یک باند دو گانه (گرم در روز)	۰/۱۵۰°	۰/۰۵۰	۰/۰۱۰	۰/۰۵۰	۰/۰۰۵	۰/۰۱۰
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند باند دو گانه (گرم در روز)	-۰/۰۷۰	۰/۱۱۰	۰/۰۲۰	-۰/۰۹۰	۰/۰۹۰	۰/۱۰۰
اسیدهای چرب امگا ۳ (گرم در روز)	۰/۰۲۰	۰/۱۳۰°	-۰/۰۷۰	-۰/۱۲۰°	-۰/۱۷۰°	-۰/۱۲۰
اسیدهای چرب امگا ۶ (گرم در روز)	-۰/۰۷۰	۰/۱۱۰	۰/۰۲۰	-۰/۱۸۰	-۰/۰۹۰	۰/۱۱۰

HDL-c: High density lipoprotein-cholesterol

\* P &lt; ۰/۰۵۰؛ \*\* بر اساس تعدیل اثر متغیرهای مخدوشگر (جنس، سن، وزن، فعالیت فیزیکی، انرژی و فیبر رژیم غذایی) به دست آمده است.

اساس راهنمای ATP III، ۴۵/۸ درصد گزارش شد (۸). همچنین، Shin و همکاران گزارش کردند که شیوع سندرم متابولیک در افراد با سابقه‌ی دیابت نوع ۲ بیشتر است (۳۵).

در این مطالعه، ارتباطی بین SFAs با شاخص‌های سندرم متابولیک مشاهده نشد، اما مطالعات قبلی نشان داده است که SFAs، خطر ابتلا به سندرم متابولیک را از طریق بیان ژن‌های بیان‌کننده‌ی پیش‌التهابی افزایش می‌دهند (۱۶). علاوه بر این، SFAs با تحریک گیرنده‌های Toll-like که در بافت‌های مختلفی نظیر کبد، ماهیچه، سلول‌های ایمنی و بافت چربی وجود دارند، در پاتوژنز چاقی و مقاومت به انسولین نقش دارند و باعث پیشرفت سندرم متابولیک می‌شوند (۳۶).

در یک مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۸۲۲ فرد سالم، همبستگی معنی‌داری بین مصرف روزانه‌ی SFAs و سندرم متابولیک مشاهده شد (۳۷).

همچنین، ارتباطی بین امگا ۶ و PUFA با شاخص‌های سندرم متابولیک مشاهده نشد. میرمیران و همکاران نشان دادند که دریافت امگا ۶ مستقل از سایر عوامل رژیم غذایی، سندرم متابولیک را کاهش می‌دهد (۱۹). یک مطالعه بر روی مبتلایان به دیابت ساکن برزیل نشان داد که کل چربی رژیم غذایی با سندرم متابولیک ارتباط مستقیم دارد، اما ارتباط معکوسی بین لینولئیک اسید (امگا ۶) و سندرم متابولیک مشاهده شد (۳۸).

مطالعه‌ای بر روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد که افزایش PUFA رژیم غذایی در یک رژیم غذایی کم چرب (۳۰ درصد چربی) می‌تواند HDL-C را افزایش دهد (۳۹).

محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر عبارت از ماهیت مطالعات مقطعی، خطا در یادآوری در تکمیل پرسش‌نامه‌ها با توجه به سن بالای بیشتر شرکت‌کنندگان، عدم بررسی دریافت مکمل‌های امگا ۳ و استفاده از جدول ترکیبات غذایی USDA بودند.

با توجه به این که اسیدهای چرب سرم بیانگر چربی‌های دریافتی رژیم غذایی هستند و کیفیت و کمیت چربی‌های رژیم غذایی با بیماری‌ها ارتباط دارند، بنا بر این با اصلاح چربی‌های دریافتی در افراد، می‌توان خطر ابتلا به سندرم متابولیک را در آن‌ها کاهش داد. در این مطالعه، ارتباط معکوس معنی‌داری بین امگا ۳ و فشار خون مشاهده شد که همسو با نتایج سایر مطالعات بود. همچنین، ارتباط مستقیمی بین MUFA با FBS و امگا ۳ با TG مشاهده شد که همسو با مطالعات قبلی نبود. بنا بر این، مطالعات آینده‌نگر بیشتری برای مشخص کردن نقش چربی‌های رژیم غذایی در پیش‌گیری از سندرم متابولیک و به دنبال آن، کاهش ناخوشی و مرگ و میر توصیه می‌شود.

Carpentier گزارش کرد امگا ۳ شاخص‌های سندرم متابولیک را بهبود می‌بخشد و فشار خون را به طور متوسط کاهش می‌دهد (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، پس از تعدیل عوامل مخدوشگر (سن، جنس، وزن، فعالیت فیزیکی، انرژی و فیبر رژیم غذایی)، رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری بین TG با امگا ۳ و FBS با MUFA مشاهده شد که متفاوت با نتایج مطالعات قبلی می‌باشد؛ به نظر می‌رسد که یکی از دلایل نتایج متفاوت، مصرف بیش از حد مواد نشاسته‌ای در جمعیت مورد مطالعه باشد.

Garg و همکاران در یک متآنالیز بر روی ۹ مطالعه‌ی Cross-over بر روی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، نتیجه گرفتند که رژیم دارای MUFA بالا، پروفایل‌های لیپیدی را در مقایسه با رژیم کم چرب با کربوهیدرات بالا بهبود می‌بخشد و باعث کنترل قند خون به علت کاهش مقدار کربوهیدرات رژیم غذایی می‌شود (۲۷). بهبود حساسیت به انسولین، باعث کاهش قند خون می‌شود. احتمال می‌رود رژیم دارای MUFA بالا، به علت نقص در سلول‌های بتا پانکراس و مقاومت شدید به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت، تغییری در حساسیت به انسولین ایجاد نمی‌کند (۲۷)، اما بر اساس نتایج یک مطالعه، MUFA می‌تواند با کاهش سطح اینترلوکین ۱ بتا که در التهاب، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نقش مهمی دارد، حساسیت به انسولین را بهبود ببخشد (۲۸). همچنین، ممکن است با افزایش ترشح هورمون ضد دیابت پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1 یا Glucagon-like peptide-1) قند خون را کنترل کند (۲۹).

چندین مطالعه نشان داده است که امگا ۳ در کاهش TG در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثر است (۳۲-۳۰). مکمل‌یاری با امگا ۳ به مدت دو ماه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، TG را نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش داد (۳۳). نتایج یک متآنالیز با بررسی اثر مکمل امگا ۳ بر پروفایل‌های لیپیدی و عوامل خطر قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، نشان داد که مکمل امگا ۳، TG را کاهش می‌دهد (۳۴).

امگا ۳، می‌تواند با تغییر در بیان ژن‌های مؤثر در سوخت و ساز چربی‌ها، سطح اسیدهای چرب آزاد و ترشح کبدی لیپوپروتئین‌ها با چگالی خیلی پایین (VLDL یا Very-low-density lipoprotein) را کاهش دهد (۱۱). کاهش VLDL همراه با کاهش تولید آپوپروتئین B و افزایش فعالیت آنزیم‌های لیپوپروتئیناز خارج کبدی ناشی از امگا ۳ به کاهش سطح TG کمک می‌کند (۱۱).

نتایج نشان داد که بیش از ۵۰ درصد بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، مبتلا به سندرم متابولیک هستند. در یک مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۷۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، شیوع سندرم متابولیک بر

معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و از مدیریت و کارکنان بیمارستان فیض و دارالشفای خیریه‌ی ام‌البنین (س) جهت همکاری در اجرای این طرح تقدیر و تشکر می‌نمایند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد نقیسه سبجانی مصوب دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۴۱۹۴ می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان این مقاله از

### References

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5): 1210-4.
3. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Mikhailidis DP. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci* 2007; 333(6): 362-71.
4. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATPIII and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(2): 251-7.
5. Hadaegh F, Hashemina M, Lotfaliany M, Mohebi R, Azizi F, Tohidi M. Incidence of metabolic syndrome over 9 years follow-up; the importance of sex differences in the role of insulin resistance and other risk factors. *PLoS One* 2013; 8(9): e76304.
6. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 518-24.
7. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
8. Yadav D, Mahajan S, Subramanian SK, Bisen PS, Chung CH, Prasad GB. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATPIII, IDF and WHO definition and its agreement in Gwalior Chambal region of Central India. *Glob J Health Sci* 2013; 5(6): 142-55.
9. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47(10): 1643-9.
10. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20(11): 1744-66.
11. Carpentier YA, Portois L, Malaisse WJ. n-3 fatty acids and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1499S-504S.
12. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59(1): 8-13.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 683-9.
14. Ghassemi H, Harrison G, Mohammad K. An accelerated nutrition transition in Iran. *Public Health Nutr* 2002; 5(1A): 149-55.
15. Funaki M. Saturated fatty acids and insulin resistance. *J Med Invest* 2009; 56(3-4): 88-92.
16. van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG, et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(6): 1656-64.
17. Melanson EL, Astrup A, Donahoo WT. The relationship between dietary fat and fatty acid intake and body weight, diabetes, and the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab* 2009; 55(1-3): 229-43.
18. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23(4): 447-56.
19. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Naderi Z, Bahadoran Z, Sadeghi M, Azizi F. Association between interaction and ratio of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid and the metabolic syndrome in adults. *Nutrition* 2012; 28(9): 856-63.
20. Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Ferguson JF, Gulseth HL, Williams CM, et al. Calpain-10 interacts with plasma saturated fatty acid concentrations to influence insulin resistance in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 1136-41.
21. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2013; 5(8): 2901-23.
22. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr* 2010; 13(5): 654-62.
23. Kelishadi R, Rabiei K, Khosravi A, Famouri F, Sadeghi M, Rouhafza H, et al. Assessment of physical activity of adolescents in Isfahan. *J Shahrekord Uni Med Sci* 2001; 3(2): 55-66. [In Persian].
24. Kasim SE, Stern B, Khilnani S, McLin P, Baciorowski S, Jen KL. Effects of omega-3 fish oils on lipid metabolism, glycemic control, and blood pressure in type II diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(1): 1-5.
25. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR,

- Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20(8): 1493-9.
26. Ebbesson SO, Risica PM, Ebbesson LO, Kennish JM, Tejero ME. Omega-3 fatty acids improve glucose tolerance and components of the metabolic syndrome in Alaskan Eskimos: the Alaska Siberia project. *Int J Circumpolar Health* 2005; 64(4): 396-408.
27. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3 Suppl): 577S-82S.
28. Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klingler R, Healy NP, et al. Monounsaturated fatty acid-enriched high-fat diets impede adipose NLRP3 inflammasome-mediated IL-1 $\beta$  secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes* 2015; 64(6): 2116-28.
29. Rocca AS, LaGreca J, Kalitsky J, Brubaker PL. Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology* 2001; 142(3): 1148-55.
30. Popp-Snijders C, Schouten JA, Heine RJ, van der Meer J, van der Veen EA. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1987; 4(3): 141-7.
31. Goh YK, Jumpsen JA, Ryan EA, Clandinin MT. Effect of omega 3 fatty acid on plasma lipids, cholesterol and lipoprotein fatty acid content in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40(1): 45-52.
32. Oh PC, Koh KK, Sakuma I, Lim S, Lee Y, Lee S, et al. Omega-3 fatty acid therapy dose-dependently and significantly decreased triglycerides and improved flow-mediated dilation, however, did not significantly improve insulin sensitivity in patients with hypertriglyceridemia. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 696-702.
33. Kabir M, Skurnik G, Naour N, Pechtner V, Meugnier E, Rome S, et al. Treatment for 2 mo with n-3 polyunsaturated fatty acids reduces adiposity and some atherogenic factors but does not improve insulin sensitivity in women with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(6): 1670-9.
34. Hartweg J, Farmer AJ, Perera R, Holman RR, Neil HA. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(8): 1593-602.
35. Shin A, Lim SY, Sung J, Shin HR, Kim J. Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean men. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(4): 633-40.
36. Fessler MB, Rudel LL, Brown JM. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20(5): 379-85.
37. Hekmatdoost A, Mirmiran P, Hosseini-Esfahani F, Azizi F. Dietary fatty acid composition and metabolic syndrome in Tehranian adults. *Nutrition* 2011; 27(10): 1002-7.
38. Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1779-85.
39. Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G, Tan SY, Dalton S, Quick CJ, et al. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63(8): 1008-15.

## Association of Dietary Fatty Acids with Metabolic Syndrome Indices in Patients with Type 2 Diabetes

Nafiseh Sbohani<sup>1</sup>, Mohammad Hasan Entezari<sup>2</sup>, Awat Feizi<sup>3</sup>, Gholamreza Asgari<sup>4</sup>, Jamal Reiesi<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The metabolic syndrome includes several metabolic disorders and its incidence is increasing among diabetic patients. Types of dietary fats have been related to components of the metabolic syndrome. So this study aimed to investigate the association between dietary fatty acids with metabolic syndrome indices in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** This cross-sectional study was conducted on 300 patients with type 2 diabetes. Dietary intake was assessed using a validated Food Frequency Questionnaire. Nutritionist 4 Software was employed for analysis of dietary variables and SPSS software was used for statistical analysis.

**Findings:** 69.6% of patients were diagnosed with metabolic syndrome. After adjustment of the confounder factors a significant negative correlation was observed between omega3 with systole blood pressure ( $P = 0.01$ ) and diastole blood pressure ( $P = 0.002$ ). Also significant positive correlation was observed between mono unsaturated fatty acids with fasting blood sugar ( $P = 0.006$ ) and omega3 with triglyceride ( $P = 0.01$ ).

**Conclusion:** According to the study, omega3 fatty acids are associated with a lower blood pressure in people with type 2 diabetes. Also, we observed positive correlation between mono unsaturated fatty acids with fasting blood sugar and omega3 with triglyceride. But, further prospective investigations are needed to confirm our results.

**Keywords:** Fatty acids, Diet, Metabolic syndrome, Diabetes

**Citation:** Sobhani N, Entezari MH, Feizi A, Asgari G, Reiesi J. Association of Dietary Fatty Acids with Metabolic Syndrome Indices in Patients with Type 2 Diabetes. J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 563-71.

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

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

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

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

5- Emergency Medical Service, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Hasan Entezari, Email: entezari@hlth.mui.ac.ir

## اهمیت بررسی ناپایداری‌های ژنومی در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی

اکرم علیزاده<sup>۱</sup>، ثریا قاسمی<sup>۱</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

سلول‌های بنیادی، جزء اصلی درمان‌های مبتنی بر سلول و پزشکی بازساختی، جهت جایگزینی بافت‌ها و اعضای آسیب دیده و درمان بیماری‌های مختلف هستند. تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی، جهت استفاده در پزشکی بازساختی، مستلزم کشت این سلول‌ها به صورت *In vitro* است. هر چند تا کنون خطراً بودن استفاده از این سلول‌ها اثبات نشده است، اما علاوه بر احتمال وجود سلول‌های تمایز نیافته و تمایز خودبه‌خودی آن‌ها پس از پیوند و ایجاد ترانژنوم، ژنوم این سلول‌ها در محیط‌های کشت، بی‌ثبات است و تغییر می‌کند. ناپایداری ژنومی، می‌تواند ایمنی پیوند این سلول‌ها یا بافت‌های حاصل از آن‌ها را با چالش روبه‌رو کند. ناپایداری ژنومی، از ویژگی‌های مشترک سلول‌های سرطانی و بنیادی است. از این رو، این نگرانی وجود دارد که ناپایداری ژنومی در سلول‌های بنیادی، تومورزا باشد. ناپایداری‌های ژنومی، در اندازه‌های مختلف از جهش نقطه‌ای تا آنیوپلوئیدی و موزایسیسم را شامل می‌شود. نوع سلول بنیادی، برخی شرایط محیط کشت و نحوه‌ی دست‌ورزی سلول‌ها، از جمله زمان طولانی کشت، در ایجاد و فراوانی این ناپایداری‌ها مؤثر است. از این رو، توصیه می‌شود ضمن بهینه نمودن زمان و شرایط کشت، قبل از استفاده‌های درمانی، وجود احتمالی تغییرات ژنومی با روش‌های آشکارسازی مناسب، بررسی و پی‌گیری شود.

واژگان کلیدی: ناپایداری ژنومی، سلول‌های بنیادی، درمان‌های مبتنی بر سلول

ارجاع: علیزاده اکرم، قاسمی ثریا. اهمیت بررسی ناپایداری‌های ژنومی در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان

۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۷۹-۵۷۲

## مقدمه

پزشکی بازساختی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳). از سال‌ها پیش، استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان‌های مبتنی بر سلول و پزشکی بازساختی، جهت جایگزینی بافت‌های آسیب دیده و درمان بیماری‌های خونی و قلبی-عروقی، اسکلتی-ماهیچه‌ای، ضایعات عصبی و نورودژنراتیو (۴، ۲)، دیابت، جراحی‌ها، آسیب‌های ستون فقرات و کبد، به عنوان گزینه‌ی درمانی مؤثری مد نظر قرار گرفته است (۵-۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در بسیاری از بافت‌ها شامل مغز استخوان، بافت چربی، خون بند ناف، خون محیطی و پالپ دندان وجود دارند و از قابلیت جدا شدن برخوردارند. به علت سهولت دسترسی، این نوع سلول‌های بنیادی، پرکاربردترین سلول‌ها در پزشکی بازساختی هستند (۷-۱). تعداد *MSCs* در بافت‌های انسانی بسیار کم است؛ از طرفی، تعداد این سلول‌ها با افزایش سن کاهش می‌یابد. از این رو، استفاده از این سلول‌ها در پزشکی بازساختی، مستلزم تکثیر این سلول‌ها در خارج بدن یا *In vitro* است (۸).

سلول‌های بنیادی (SCs یا Stem cells)، سلول‌هایی با قابلیت تبدیل به انواع دیگر سلول‌ها هستند که با توجه به منشأ خود به دو دسته‌ی کلی سلول‌های بنیادی جنینی (hESCs) یا Human embryonic stem cells و سلول‌های بنیادی بالغ یا مزانشیمی (MSCs یا Mesenchymal stem cells) تقسیم می‌شوند. به علت محدودیت‌های اخلاقی موجود در دستیابی به سلول‌های بنیادی جنینی، مهم‌ترین سلول‌های بنیادی مورد استفاده، انواع سلول‌های بنیادی بالغ هستند (۲-۱).

سلول‌های بنیادی جنینی، اغلب قابلیت تمایز به همه‌ی انواع سلول‌های تمایز یافته را دارند و پرتوان نامیده می‌شوند؛ حال آن‌که سلول‌های بنیادی بالغ، توانایی تمایز به انواع محدودتری از سلول‌های تمایز یافته را دارند و چند توان نام دارند. سلول‌های بنیادی پرتوان القا (iPSCs یا Induced pluripotent stem cells) نیز دسته‌ای از SCs هستند که از سلول‌های بالغ مشتق می‌شوند و امروزه، در

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

نویسنده‌ی مسؤو: ثریا قاسمی

مطالعات اندکی در زمینه‌ی نقش مستقیم این انحرافات ژنومیک در ایجاد تومور، وجود دارد (۱۴)؛ اما هر چند، سلول‌درمانی با مبنای SCs ممکن است به طور ذاتی آسیب‌زا نباشد، اما بدون کنترل تغییرات ژنومی حادث شده در محیط کشت، می‌تواند عواقب عظیمی داشته باشد (۱۸، ۱۴). بنا بر این، ثبات ژنتیک تا حد امکان باید حفظ شود؛ چرا که به هم ریختگی ژنومی به بافت‌هایی که از آن مشتق می‌شوند، به ارث می‌رسند.

#### متداول‌ترین ناهنجاری‌های ژنومی شناخته شده در hESCs

مطالعات نشان می‌دهد، در این سلول‌ها نیز برخی ناهنجاری‌های ژنومی به کرات اتفاق می‌افتند. هر چند، گاهی نیز با گذشت زمان‌های طولانی کشت، کاریوتایپ hESCs ثابت باقی می‌ماند. به دلیل سرعت تقسیم بالا و ویژگی‌های منحصر به فرد چرخه‌ی سلولی، این سلول‌ها مستعد بی‌ثباتی ژنومیک هستند. به علاوه، شباهت‌های دیگری نیز بین سلول‌های بنیادی چند توان و سرطانی شناخته شده است (۱۹). در تجربه‌ای از تمایز به سمت سلول‌های قلبی، مشاهده شد که پس از ۵ روز، سلول‌های تمایز یافته برای کروموزوم ۲۰ دچار مضاعف شدگی شدند. سلول‌های انسانی پرتوان، در حین تمایز به سلول‌های نوروئی، توانایی خود را برای سینه سنس از دست می‌دهند. این فقدان با Amplification منطقه‌ای از کروموزوم 1q مرتبط است (۲۰). از طرفی، در برخی انواع این سلول‌ها، تعدادی از تنوع‌های تعداد کپی Copy number variations (CNVs) در قسمت‌هایی از کروموزوم‌های مختلف گزارش شده است (۲۲-۲۱، ۳).

این مناطق، حاوی برخی ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین و micro-RNAs (miRs) ویژه‌ای هستند. برای مثال، CNV ژن BCL2L1 با عملکرد افزایش زنده ماندن و نیز miR-1825 که از جمله اهداف آن، ژن‌های متوقف کننده‌ی رشد و افزایش دهنده‌ی آپوپتوز هستند، گزارش شده است (۲۳). از طرفی، در سلول‌های چند توان انسانی و نیز کارسینوماهای جنینی، کسب کروموزوم‌های ۱، ۱۲، ۱۷ و X مشاهده می‌شود (۲۴). برخی از این تغییرات در بین SCs و سلول‌های سرطانی مشابه است. برای مثال، Amplification بازوی بلند کروموزوم ۲۰ در برخی سلول‌های سرطانی و SCs، اتفاق می‌افتد (۲۵).

برخی مطالعات در زمینه‌ی سرطان‌ها نیز نشان می‌دهند که ناهنجاری‌های کروموزومی، می‌تواند عامل ایجاد تومور و بدخیمی‌ها باشد (۲۶، ۱۴). همچنین، برخی ویژگی‌های سلول‌های سرطانی و بنیادی نظیر طول عمر، مقاومت نسبی به آپوپتوز و توانایی تکثیر در زمان‌های طولانی مشابه هستند. به علاوه، تنظیم کنندگان رشد و مکانیسم‌های کنترلی مشابهی در هر دوی این سلول‌ها وجود دارند. بنا

خوشبختانه، این سلول‌ها می‌توانند در بلند مدت در محیط‌های کشت تکثیر شوند و به میزان کافی جهت پیوند و یا سایر کاربردهای درمانی نظیر مهندسی بافت، تهیه شوند. حضور این سلول‌ها به مدت طولانی در محیط‌های کشت سنتتیک، مورفولوژی این سلول‌ها را تحت تأثیر و تغییر قرار می‌دهد (۹، ۲-۱). در واقع، SCs نسبت به مقادیر بسیار اندک انواع مختلف مواد موجود در محیط خود حساس هستند و به راحتی می‌توان با استفاده از برخی مواد، تمایز این سلول‌ها را به سمت خاصی سوق داد (۱).

جدیدترین مطالعات نشان داده‌اند که نه تنها مورفولوژی SCs بلکه ژنوم در این سلول‌ها در محیط‌های کشت در طی تکثیر و تمایز، بی‌ثبات است و تغییر می‌کند. بی‌ثباتی ژنوم ایمنی پیوند این سلول‌ها یا بافت‌های حاصل از آن‌ها را با چالش روبه‌رو می‌کند (۱۲-۱۰). فشارهای انتخابی در محیط‌های کشت، می‌توانند منجر به تغییر جهت‌دار جمعیت سلول‌ها گردند. از این رو، برخی مضاعف شدگی یا حذف‌ها در ژنوم، برای سلول‌های فوایدی را در پی دارند و بنا بر این، به صورت غالب خود را نشان می‌دهند. ناپایداری ژنومیک در این سلول‌ها، اولین بار در سال ۲۰۰۰ تشخیص داده شد (۹). از آن زمان، بسیاری از ناهنجاری‌های ژنومیک در این سلول‌ها مشخص شده‌اند. به طور تقریبی، تمام انواع SCs، این ویژگی را نشان می‌دهند، اما نوع تغییرات، مختص نوع سلول است (۱۲).

محققین، شباهت‌های مشترک بسیاری را بین سلول‌های سرطانی و بنیادی از جمله ناپایداری ژنوم یافته‌اند (۱۳). هر چند شواهد اندکی از تومورزا بودن ناپایداری ژنوم In vitro در SCs وجود دارد (۱۴)، اما برای استفاده‌های بالینی سلول‌هایی با منشأ SCs، دو نگرانی مهم وجود دارد: اول این که سلول‌های پیوند شده، پس از تمایز هنوز شامل سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که می‌توانند عامل ایجاد سلول‌های خوش خیم تراتوما شوند. به عبارت دیگر، پس از انتقال سلول‌ها به بدن، تراتوما می‌تواند از زیر جمعیتی از سلول‌ها که تمایز پیدا نکرده‌اند، شکل بگیرند. از طرفی، ممکن است تکثیر سلول‌هایی که به طور کامل تمایز نیافته‌اند، عامل ایجاد تومورها باشد. این تومورها، به طور کلی خوش خیم هستند، اما می‌تواند به صورت بالقوه خطرناک باشند. از سوی دیگر، وقتی سلول‌های طبیعی از نظر ژنتیک پیوند زده می‌شوند، بعد از پیوند، این امکان وجود دارد که خود به خود دچار تغییر شوند (۱۵-۱۴). به دلیل آن که ناپایداری ژنتیک به طور بالقوه می‌تواند عامل ایجاد تومورها گردد، اگر سلول‌های غیر طبیعی از نظر ژنومیک، قبل از پیوند تشخیص داده نشوند، با احتمال بیشتری منجر به ایجاد تومور می‌گردند (۱۶-۱۴). شاهد این ادعا، مشابه الگوی بیانی ژن‌ها در hESCs است که در برخی تومورهای انسانی مهاجم نیز یافت شده است (۱۷).

**متداول ترین ناهنجاری‌های ژنومی شناخته شده در iPSCs**

مانند سایر SCs استفاده از iPSCs نیز در تحقیقات و کارهای درمانی از جمله پزشکی بازساختی، به حفظ و ثبات ژنومیک این سلول‌ها بستگی دارد. در این سلول‌ها نیز تغییرات ژنتیک، برخی تصادفی و برخی مختص جایگاه خاصی هستند. برای این سلول‌ها، در کشت‌های طولانی مدت، ناهنجاری‌هایی شبیه آن چه در hESCs رخ می‌دهد، مانند انیوپلوئیدی‌هایی از جمله تریزومی ۱۲ و ۸ و ایزوکروموزوم 20q ذکر شده است. هر چند شباهت‌ها و اختلافات مهمی بین این دو نوع سلول وجود دارد، اما پروفایل‌های بیان ژن و میتواسیون DNA در هر دو نوع سلول بسیار مشابه هستند. بیشترین تغییرات ژنومی در iPSCs جهش‌هایی تأثیرگذار بر بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها هستند که در مناطق اگزونی (اگزوم) اتفاق می‌افتد. بیشتر این جهش‌ها، شامل Nonsense، Missense و Splice variants هستند که اغلب عملکرد پروتئین‌ها را به هم می‌زنند. تغییرات اپی‌ژنتیک نیز به طور مکرر برای این سلول‌ها گزارش شده است. برخی CNVs، تغییرات منحصر به فرد دیگری هستند که در کشت‌های طولانی مدت در iPSCs رخ می‌دهند. در مقابل این ناپایداری‌های ژنومی، رده‌هایی از این سلول‌ها که منشأ فیبروبلاستی دارند، به طور معمول کاربوتایپ‌های طبیعی خود را حفظ می‌کنند. از این رو، عده‌ای گمان می‌کنند که فرایند برنامه‌ریزی مجدد (Reprogramming)، عامل ناپایداری‌های بزرگ ژنومی نیست. البته مشخص نیست که ناهنجاری‌های ژنومی که در این سلول‌ها دیده می‌شوند، در زمان کشت و یا برنامه‌ریزی مجدد اتفاق افتاده‌اند (۳).

**عوامل مؤثر در القای ناهنجاری‌های ژنومی در SCs**

به طور کلی، ناهنجاری‌های ژنومیک ممکن است در هر کشت سلولی رخ دهد. در تحقیقات مختلفی از سراسر دنیا ثابت شده است که در بسیاری انواع SCs، در کشت‌های طولانی و متداول در پاساژهای آخر، حدود دو برابر پاساژهای اولیه تغییرات ژنومیک وجود دارد. بنا بر این، عامل زمان، یک عامل اصلی در بی‌ثباتی ژنومی در SCs است. این احتمال وجود دارد که در طی زمان در محیط کشت، ناهنجاری‌های ژنومیک تجمع پیدا می‌کنند (۳۹). از طرفی، عوامل مختلفی در زمان تمایز در محیط کشت، ماهیت سلول‌ها را تغییر می‌دهند. برای مثال، برخی سلول‌ها ممکن است دستخوش تمایزهای اتفاقی شوند و سلول‌های تمایز یافته ممکن است نرخ تقسیم سریع‌تر یا سازگاری بهتری با شرایط کشت پیدا کنند و در کشت‌های متوالی این حالت به شدت انتخابی باشد (۱۴). به تازگی مشخص شده است که یکی دیگر از عوامل بسیار مهم که می‌تواند در ایجاد ناهنجاری‌های ژنومی در محیط کشت مؤثر باشد، چگالی سلول‌ها حین کشت و تکثیر است. در مطالعه‌ای که بر روی

بر این، بعید به نظر نمی‌رسد که SCs هم بتوانند دستخوش تغییرات بدخیمی شوند که اغلب به عنوان یک مانع برای استفاده‌ی ایمن SCs تأثیرگذار است (۲۷، ۱۴).

به طور کلی، با تغییر برنامه‌ی سلول‌ها، تغییرات ژنومیک مختلفی ایجاد می‌شود. برای مثال، تحقیقات نشان داده است که حتی در برخی بیماری‌های ژنتیک به دلیل تکرار سه نوکلئوتیدی، در طی تغییر برنامه، تغییر در طول تکرارها رخ می‌دهد. برای مثال، در آتاکسی فردریش (Friedreich's ataxia) تکرارهای توالی سه نوکلئوتیدی در زمان تغییر برنامه، در فیبروبلاست‌های بیمار رخ می‌دهد (۲۸). همچنین، در بیماران سندروم X شکننده، تغییرات تکراری خاص این سندروم در سلول‌هایی از این بیماران در زمان تغییر برنامه رخ می‌دهند. نکته‌ی جالب این است که در حالت *In vivo*، در مراحل اولیه‌ی جنین‌زایی نیز این اتفاق رخ می‌دهد (۲۹-۳۰). برای مثال، در زمانی که فیبروبلاست‌های بیماران سندروم داون تغییر برنامه می‌دهند، به طور معمول نسخه‌ی اضافه‌ی کروموزوم ۲۱ از دست می‌رود. از این رو، در بسیاری از افراد سندروم داون، حالت‌های موزایسمی دیده می‌شود (۳۱-۳۲). همین بی‌ثباتی کروموزوم، از انواع متداول تغییرات ژنومی یافت شده در Human pluripotent stem cells (hPSCs) و نیز در کارسینوماهای جنینی در زمان تغییر برنامه است (۱۴).

**متداول ترین ناهنجاری‌های ژنومی شناخته شده در MSCs**

مطالعات مختلفی که بر روی MSCs انجام شده است، نشان می‌دهد که پایداری ژنومی این سلول‌ها بیش از سایر SCs است (۳۳). هر چند در این سلول‌ها نیز برخی ناهنجاری‌های ژنومی مشاهده شده است. مطالعه بر روی ۱۴۴ نمونه‌ی MSCs، نشان داد که بیشترین ناهنجاری در این سلول‌ها، تریزومی کروموزوم ۱۳ می‌باشد (۳۴). حال آن که مطالعه‌ی دیگری بیشترین میزان ناهنجاری مشاهده شده را تریزومی کروموزوم‌های ۵، ۸ و ۲۰ گزارش کرد (۳۵). البته این مطالعات، میزان این ناهنجاری‌ها را در سلول‌های افراد متفاوتی که سلول‌ها از آنها جداسازی شده بود، متفاوت اعلام کرد. بنا بر این، احتمال آن وجود دارد که ژنتیک فرد اهدا کننده‌ی سلول در بروز ناهنجاری ژنومی در سلول‌ها طی کشت و تمایز، تأثیرگذار است. بنا بر این، بیشترین ناهنجاری‌های گزارش شده در MSCs، تغییر در تعداد کروموزوم‌ها می‌باشد که می‌توان با انجام کاربوتایپینگ در فواصل زمانی معین، وجود آن را بررسی کرد (۳۶). همچنین، گزارش‌هایی وجود دارد که نشان دهنده‌ی تغییر شکل خود به خودی MSCs در *In vitro* است. البته اطلاعاتی در دست نیست که به طور دقیق نشان دهد چرا این سلول‌ها در *In vitro* تومورزا می‌شوند (۲۷، ۳۷-۳۸).



صورت ملایم، حداقل تعداد فریز و دفریز کردن سلول‌ها و تعویض محیط کشت به طور مستمر می‌باشد که تا حدودی بر حفظ ثبات ژنوم تأثیرگذار هستند. همچنین، شرایط محیط کشت از جمله میزان اکسیژن، فعالیت ایتگرینیسی، میزان فعالیت Cyclin-dependent kinase2 (CDK2) و استفاده از محیط‌های کشت غنی در این زمینه تأثیرگذار می‌باشند (۲۱). بنا بر این، کاهش مدت زمان رشد و تمایز سلول‌ها در خارج از بدن و کشت سلول‌ها با چگالی سلولی مناسب و تعویض محیط برای جلوگیری از تجمع اسید لاکتیک، می‌تواند میزان بروز ناهنجاری‌های ژنومی را کاهش دهد (۴۰).

### روش‌های ارزیابی ناهنجاری‌های ژنومی در سلول‌های بنیادی

همان‌طور که ذکر شد، برخی ناهنجاری‌های ژنومی متداول و برخی اختصاصی نوع SCs هستند. انواع ناهنجاری‌های ژنومیک از جهش‌های نقطه‌ای تا ناهنجاری در قسمتی از یک کروموزوم از جمله مضاعف شدگی و حذف‌ها تا انیپلوئیدی‌های تمامی کروموزوم‌ها مانند موزایسم‌ها در انواع SCs در حال کشت و تمایز *In vitro* رخ می‌دهد (۱۴، ۴۲، ۲۵). برای مثال، در درصد بالایی از رده‌های hPSCs، تریزومی کروموزوم‌های شماره ۱، ۱۲، ۱۷ و X و Amplification کروموزوم ۲۰ مشاهده می‌شود، اما در MSCs، حذف کروموزوم ۱۳ متداول‌تر است (۴۳، ۱۲). از این رو، با توجه به گزارش‌هایی که تا کنون از ناهنجاری‌های هر نوع SCs، منتشر شده است و با توجه به ویژگی‌های اختصاصی روش‌های بررسی این ناهنجاری‌ها که به طور خلاصه در جدول ۱ آمده است، پیشنهاد می‌شود که سلول‌ها قبل از استفاده‌های درمانی، از جهت ناپایداری‌های ژنومی، بررسی شوند.

hESCs انجام گرفته است، مشاهده شد که چگالی بالای سلول‌ها در محیط کشت، باعث افزایش ناهنجاری‌های ژنومی در این سلول‌ها می‌شود. علت افزایش این ناهنجاری‌ها در محیط‌های دارای چگالی بالا، می‌تواند ناشی از اسیدیته محیط به دنبال تولید و تجمع اسید لاکتیک باشد. بنا بر این، کاهش چگالی سلولی و یا افزایش تعداد دفعات تعویض محیط کشت، می‌تواند میزان وقوع این ناهنجاری‌ها را کاهش دهد (۴۰). عوامل مختلفی شناسایی شده‌اند که بر نوع و میزان ناهنجاری ژنومی ایجاد شده تأثیر می‌گذارند. از جمله این عوامل، می‌توان به منشأ سلول‌ها یا محل جداسازی، شیوه‌نامه و روش جداسازی و مشتق گرفتن سلول از منبع اولیه، شرایط تکثیر سلول‌ها، مدت زمان کشت و تکنیک‌های استفاده شده برای بررسی، اشاره کرد (۳۳).

### جلوگیری از ایجاد ناهنجاری‌های ژنومی در SCs

تا کنون راهی برای حفظ انسجام ژنوم SCs پیدا نشده است. هر چند مطالعات در این زمینه کافی نیست و گزارش‌های چندانی نیز از خطرزا بودن این سلول‌ها برای بیماران گزارش نشده است (۴۱، ۱۴)؛ اما از آن جا که مشخص نیست سلول‌ها با تغییرات ژنومیک کسب شده در حین دست‌ورزی در محیط کشت می‌توانند در طولانی مدت و یا پس از انتقال به بیماران، دچار تغییر شکل گردند؛ منطقی است با بررسی‌های بیشتر و استفاده از دستورالعمل‌های استاندارد، از طریق اصلاح نمودن محیط و شرایط کشت، بهینه‌ترین زمان و شرایط را فراهم نمود تا این تغییرات را به حداقل ممکن رساند (۲۷). از این رو، پیشنهاد می‌شود تا حد امکان، شرایط بهینه‌ای فراهم شود تا انسجام ژنوم محفوظ بماند. از جمله این عوامل، استاندارد نمودن دست‌ورزی سلول‌ها شامل حداقل تعداد پاساژ، انجام پاساژها به

جدول ۱. انتخاب روش‌های مختلف بررسی ناهنجاری‌های ژنومی

روش بررسی	فواید	نقایص
G-banding karyotype	آشکارسازی سریع تعداد زیادی از ناهنجاری‌ها نظیر موزایسم، ناهنجاری‌های ساختاری و واژگونی‌ها	محدوده‌ی شناسایی، تغییرات بیش از ۵ Mb است. همچنین، عملکرد ژن‌های مربوط را مشخص نمی‌کند.
FISH و SKY	شناسایی و دسته‌بندی ناهنجاری‌های ساختاری ژنومی	محدوده‌ی شناسایی، تغییرات بیش از ۵ Mb است. همچنین، عملکرد ژن‌های مربوط را مشخص نمی‌کند.
Array SNP و Array CGH	هر دو روش حساسیت بالا، وضوح بیش از ۵۰ kb و قابلیت تشخیص موزایسم‌ها را دارند. با روش SNP array همچنین موارد LOH قابل تشخیص است.	پرهزینه و وقت‌گیر هستند. عملکرد ژن‌های تغییر یافته را نشان نمی‌دهند. نمونه‌ها تنها زمانی قابل مقایسه هستند که بر روی سطح یکسانی قرار گیرند.
Whole genome sequencing	حساسیت بالا با وضوح یک باز. قابلیت شناسایی موزایسم‌ها.	پرهزینه و وقت‌گیر هستند. عملکرد ژن‌های تغییر یافته را نشان نمی‌دهند. نمونه‌ها تنها زمانی قابل مقایسه هستند که بر روی سطح یکسانی قرار گیرند.
Global gene expression Meta-analysis	بررسی عملکردی ناهنجاری‌های ژنومی	محدوده‌ی شناسایی، تغییرات بیش از ۱۰ Mb است و تنها برای ژن‌هایی به کار می‌روند که در نمونه بیان می‌شوند. قابلیت تشخیص موزایسم‌ها را ندارند.

FISH: Fluorescence in situ hybridization; SKY: Spectral karyotyping; Array CGH: Array comparative genomic hybridization; Array SNP: Array single nucleotide polymorphisms

طرفی، از مهم‌ترین چالش‌های استفاده از این سلول‌ها، ناپایداری ژنومی آن‌ها و ناهنجاری‌های ژنومی ناشی از آن است که در محیط کشت ایجاد و به صورت بالقوه عامل ایجاد تومور و سرطان هستند. هر چند گزارشی مبنی بر سرطان‌زا بودن این سلول‌ها پس از پیوند وجود ندارد، اما لازم است سلول‌ها از این جهت بررسی و ایمنی استفاده و پیوند آن‌ها تضمین شود (۴۱، ۱۴). این ناهنجاری‌های ژنومی، از جهش‌های نقطه‌ای و ناهنجاری در قسمتی از یک کروموزوم از جمله مضاعف شدگی و حذف‌ها تا انیپلوئیدی‌های تمامی کروموزوم‌ها مانند موزایسم‌ها در انواع مختلف سلول‌های بنیادی در حال کشت و تمایز می‌تواند رخ دهد (۲۵، ۱۴).

میزان رخ دادن چنین ناهنجاری‌هایی در انواع مختلف سلول‌های بنیادی متفاوت است و به عوامل متعددی بستگی دارد (۳۳). مطالعات مختلفی بر روی انواع سلول‌های بنیادی انجام شده و بیشترین ناهنجاری‌های رخ داده در این سلول‌ها را گزارش کرده‌اند. از این رو، پیشنهاد می‌گردد با استفاده از اطلاعات ارایه شده در این مطالعات، بهینه‌ترین شرایط کشت و تمایز فراهم گردد و با استفاده از روش‌های پیش‌گفته، SCs حین تکثیر و یا قبل از پیوند بررسی گردد تا خطرات ناشی از پیوند سلول‌ها، به حداقل ممکن برسد. از طرفی، بهتر است انواع این تغییرات تومورزا شناسایی شوند و سپس مزایا و معایب انتقال SCs به بیمار و نیز عواقب آن سنجیده شود تا در حد امکان، بروز عواقب ناخواسته کاهش یابد.

برای مثال، با روش‌هایی نظیر Array CGH (Array comparative genomic hybridization) و وضوح روش‌های کاریوتایپینگ افزایش می‌یابد و تغییرات با اندازه‌های کوچک‌تر نیز قابل بررسی هستند. از این رو، CNVs که شامل کاهش یا افزایش یک یا چند ژن هستند و به میزان بالا در حین کشت در iPSCs تغییر می‌یابند، با این روش قابل بررسی می‌باشند (۳). با استفاده از ژنوتایپینگ Single nucleotide polymorphisms (SNP) برای اولین بار در مقیاس وسیع، تغییرات ژنومیک در طی تمایز SCs گزارش شده است. تاکنون، بنا بر نوع تغییر ژنومیک، از Fluorescence in situ hybridization, G-banding karyotype Array microarray-, (SKY) Spectral karyotyping, (FISH) based comparative genomic hybridisation (Array microarray-based CGH) و بررسی تمام ژنوم با استفاده از Whole genome sequencing جهت پی‌گیری در مطالعات مختلف استفاده شده است (۴۴). هر یک از روش‌های پیش‌گفته، با توجه به نوع سلول‌ها و فراوان‌ترین ناهنجاری‌های متداول در آن‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### نتیجه‌گیری

سلول‌های بنیادی جزء جدا نشدنی درمان‌های مبتنی بر سلول و پزشکی بازساختی هستند و افق‌های روشنی را در درمان بسیاری از بیماری‌های سخت و بدون درمان پیش رو قرار داده‌اند (۴، ۲)، اما از

### References

1. Alizadeh A, Tarihi T, Dashtnavard H. The Influence of lithium chloride on induction of bone marrow stromal cells into neuronal phenotype. *Daneshvar Med* 2009; 16(79): 51-6. [In Persian].
2. Eftekhazadeh M, Nobakht M, Alizadeh A, Soleimani M, Hajghasem M, Kordestani SB, et al. The effect of intrathecal delivery of bone marrow stromal cells on hippocampal neurons in rat model of Alzheimer's disease. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18(5): 520-5.
3. Martins-Taylor K, Xu RH. Concise review: Genomic stability of human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells* 2012; 30(1): 22-7.
4. Golipoor Z, Mehraein F, Zafari F, Alizadeh A, Ababzadeh S, Baazm M. Migration of Bone Marrow-Derived Very Small Embryonic-Like Stem Cells toward An Injured Spinal Cord. *Cell J* 2016; 17(4): 639-47.
5. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 2007; 213(2): 341-7.
6. Alizadeh A, Soleimani M, Ai J, Fallah A, Hashemian SJ, et al. Lentiviral mediated overexpression of NGF in adipose-derived stem cells. *Clon Transgen* 2015; 4(3): 142.
7. Bakhshayesh M, Soleimani M, Mehdizadeh M, Katebi M. Effects of TGF-beta and b-FGF on the potential of peripheral blood-borne stem cells and bone marrow-derived stem cells in wound healing in a murine model. *Inflammation* 2012; 35(1): 138-42.
8. Tarahani Nia M, Alizadeh A, Takhshid MA, Sadroddiny E. Decellularization of lung tissue and analysis of its differentiative potential on bone marrow mesenchymal stem cells of rat. *Appl Tissue Eng* 2015; 2(1): 1-11.
9. Mitalipova MM, Rao RR, Hoyer DM, Johnson JA, Meisner LF, Jones KL, et al. Preserving the genetic integrity of human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2005; 23(1): 19-20.
10. Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med* 2004; 350(13): 1353-6.
11. Lund RJ, Narva E, Lahesmaa R. Genetic and epigenetic stability of human pluripotent stem cells. *Nat Rev Genet* 2012; 13(10): 732-44.
12. Mayshar Y, Ben-David U, Lavon N, Biancotti JC, Yakir B, Clark AT, et al. Identification and classification of chromosomal aberrations in human

- induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2010; 7(4): 521-31.
13. Ghasemi S, Mozdarani H, Soleimani M. The Effect of miR-372 on genome instability in MKN-45 cell line. *J Isfahan Med Sch* 2015; 32(311): 2035-47.
  14. Peterson SE, Loring JF. Genomic instability in pluripotent stem cells: implications for clinical applications. *J Biol Chem* 2014; 289(8): 4578-84.
  15. Lefort N, Perrier AL, Laabi Y, Varela C, Peschanski M. Human embryonic stem cells and genomic instability. *Regen Med* 2009; 4(6): 899-909.
  16. Seminatore C, Polentes J, Ellman D, Kozubenko N, Itier V, Tine S, et al. The postischemic environment differentially impacts teratoma or tumor formation after transplantation of human embryonic stem cell-derived neural progenitors. *Stroke* 2010; 41(1): 153-9.
  17. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, et al. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet* 2008; 40(5): 499-507.
  18. Yang S, Lin G, Tan YQ, Zhou D, Deng LY, Cheng DH, et al. Tumor progression of culture-adapted human embryonic stem cells during long-term culture. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(8): 665-79.
  19. Ballabeni A, Park IH, Zhao R, Wang W, Lerou PH, Daley GQ, et al. Cell cycle adaptations of embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(48): 19252-7.
  20. Varela C, Denis JA, Polentes J, Feyeux M, Aubert S, Champon B, et al. Recurrent genomic instability of chromosome 1q in neural derivatives of human embryonic stem cells. *J Clin Invest* 2012; 122(2): 569-74.
  21. Weissbein U, Benvenisty N, Ben-David U. Quality control: Genome maintenance in pluripotent stem cells. *J Cell Biol* 2014; 204(2): 153-63.
  22. Liang Q, Conte N, Skarnes WC, Bradley A. Extensive genomic copy number variation in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(45): 17453-6.
  23. Nguyen HT, Geens M, Mertzaniou A, Jacobs K, Heirman C, Breckpot K, et al. Gain of 20q11.21 in human embryonic stem cells improves cell survival by increased expression of Bcl-xL. *Mol Hum Reprod* 2014; 20(2): 168-77.
  24. Taapken SM, Nisler BS, Newton MA, Sampsel-Barron TL, Leonhard KA, McIntire EM, et al. Karyotypic abnormalities in human induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells. *Nat Biotech* 2011; 29(4): 313-4.
  25. Avery S, Hirst AJ, Baker D, Lim CY, Alagaratnam S, Skotheim RI, et al. BCL-XL mediates the strong selective advantage of a 20q11.21 amplification commonly found in human embryonic stem cell cultures. *Stem Cell Reports* 2013; 1(5): 379-86.
  26. Werbowetski-Ogilvie TE, Morrison LC, Fiebig-Comyn A, Bhatia M. In vivo generation of neural tumors from neoplastic pluripotent stem cells models early human pediatric brain tumor formation. *Stem Cells* 2012; 30(3): 392-404.
  27. Wang Y, Han ZB, Song YP, Han ZC. Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. *Stem Cells Int* 2012; 2012: 652034.
  28. Ku S, Soragni E, Campau E, Thomas EA, Altun G, Laurent LC, et al. Friedreich's ataxia induced pluripotent stem cells model intergenerational GAATTC triplet repeat instability. *Cell Stem Cell* 2010; 7(5): 631-7.
  29. Sheridan SD, Theriault KM, Reis SA, Zhou F, Madison JM, Daheron L, et al. Epigenetic characterization of the FMR1 gene and aberrant neurodevelopment in human induced pluripotent stem cell models of fragile X syndrome. *PLoS One* 2011; 6(10): e26203.
  30. Devys D, Biancalana V, Rousseau F, Boue J, Mandel JL, Oberle I. Analysis of full fragile X mutations in fetal tissues and monozygotic twins indicate that abnormal methylation and somatic heterogeneity are established early in development. *Am J Med Genet* 1992; 43(1-2): 208-16.
  31. Li LB, Chang KH, Wang PR, Hirata RK, Papayannopoulou T, Russell DW. Trisomy correction in Down syndrome induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 2012; 11(5): 615-9.
  32. Maclean GA, Menne TF, Guo G, Sanchez DJ, Park IH, Daley GQ, et al. Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through in vitro differentiation of isogenic human pluripotent cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(43): 17567-72.
  33. Afonso CD, Batistuzzo de Medeiros SR. Genetic evaluation of mesenchymal stem cells. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36(4): 238-40.
  34. Ben-David U, Mayshar Y, Benvenisty N. Large-scale analysis reveals acquisition of lineage-specific chromosomal aberrations in human adult stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 9(2): 97-102.
  35. Tarte K, Gaillard J, Lataillade JJ, Fouillard L, Becker M, Mossafa H, et al. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation. *Blood* 2010; 115(8): 1549-53.
  36. Borgonovo T, Vaz IM, Senegaglia AC, Rebelatto CL, Brofman PR. Genetic evaluation of mesenchymal stem cells by G-banded karyotyping in a Cell Technology Center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36(3): 202-7.
  37. Ren Z, Wang J, Zhu W, Guan Y, Zou C, Chen Z, et al. Spontaneous transformation of adult mesenchymal stem cells from cynomolgus macaques in vitro. *Exp Cell Res* 2011; 317(20): 2950-7.
  38. Serakinci N, Fahrioglu U, Christensen R. Mesenchymal stem cells, cancer challenges and new directions. *Eur J Cancer* 2014; 50(8): 1522-30.
  39. Amps K, Andrews PW, Anyfantis G, Armstrong L, Avery S, Baharvand H, et al. Screening ethnically diverse human embryonic stem cells identifies a chromosome 20 minimal amplicon conferring growth advantage. *Nat Biotechnol* 2011; 29(12): 1132-44.
  40. Jacobs K, Zambelli F, Mertzaniou A, Smolders I, Geens M, Nguyen HT, et al. Higher-Density Culture in Human Embryonic Stem Cells Results in DNA Damage and Genome Instability. *Stem Cell Reports* 2016; 6(3): 330-41.

41. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med* 2011; 9: 29.
42. Peterson SE, Westra JW, Rehen SK, Young H, Bushman DM, Paczkowski CM, et al. Normal human pluripotent stem cell lines exhibit pervasive mosaic aneuploidy. *PLoS One* 2011; 6(8): e23018.
43. Liang Y, Zhong Z, Huang Y, Deng W, Cao J, Tsao G, et al. Stem-like cancer cells are inducible by increasing genomic instability in cancer cells. *J Biol Chem* 2010; 285(7): 4931-40.
44. Catalina P, Cobo F, Cortes JL, Nieto AI, Cabrera C, Montes R, et al. Conventional and molecular cytogenetic diagnostic methods in stem cell research: a concise review. *Cell Biol Int* 2007; 31(9): 861-9.

## Importance of Analyzing the Genomic Instability in Stem Cell-Based Therapies

Akram Alizadeh<sup>1</sup>, Sorayya Ghasemi<sup>1</sup>

### Review Article

#### Abstract

Stem cells are the main component in cell-based therapies and regenerative medicine to replace damaged tissues and cure various diseases. In regenerative medicine, in vitro stem cells' culture is required for proliferation and differentiation. Although the risk of using these cells has not been established; but in addition to the possibility of spontaneous differentiation of undifferentiated cells after transplantation and teratoma formation, genome of these cells in culture media is instable and can be changed. Genomic instability can affect the transplantation safety of these cells or tissues derived from them. Genomic instability is one of the common features in stem cells and cancer. Hence, there is concern that the genomic instability during the manipulation of stem cells can be tumorigenic. Genomic instabilities are included in different sizes from point mutation to aneuploidy and mosaicism. Types of stem cells, culture conditions and some manipulation of cells such a long time are effective in creation and the rate of these instabilities. Therefore, in addition to optimizing the time and culture conditions, it is recommended to examine and follow the genomic abnormalities before therapeutic uses with appropriate methods.

**Keywords:** Genomic instability, Stem cells, Cell-based therapy

**Citation:** Alizadeh A, Ghasemi S. **Importance of Analyzing the Genomic Instability in Stem Cell-Based Therapies.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 572-9.

1- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical sciences, Shahrekord, Iran  
**Corresponding Author:** Sorayya Ghasemi, Email: [s.ghasemi@skums.ac.ir](mailto:s.ghasemi@skums.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, Lewis 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. 383, 3<sup>rd</sup> Week July 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

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

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