

مقاله های پژوهشی

- ارزیابی شاخص شیب دز در تکنیک های مختلف پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity-Modulated Radiation Therapy) یا (IMRT) در بیماران مبتلا به مننژیومای عصب بینایی ۱۰۸۰
فهیمة مظلومی، ایرج عابدی، احمد شانی، علیرضا عموحیدری
- تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در حین راه رفتن ۱۰۸۸
راضیه یوسفیان ملا، حیدر صادقی، فرزاد فرهمند، محمدعلی آذربایجانی
- بررسی اثرات ضد التهابی نئوستیگمین در مدل التهابی حاد Air Pouch در موش صحرائی نر ۱۰۹۲
ایمان حاج حسن، پروین قدیمی، مسلم نجفی، لیلا روشنگر، طاهره اعتراف اسکویی

Original Articles

- Evaluation of the Dose Gradient Index in Various Intensity- Modulated Radiation Therapy Techniques in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma 1087
Fahimeh Mazloomi, Iraj Abedi, Ahmad Shanei, Alireza Amouheidari
- The Effect of Removal Arm Swing on 3-Dimensional Body Center of Mass Displacement during Gait 1091
Razieh Yousefian-Molla, Heydar Sadeghi, Farzam Farahmand, Mohammad Ali Azarbayjani
- Acute Anti-Inflammatory Effects of Neostigmine in the Rat Air Pouch Model of Inflammation 1099
Iman Haj-Hasan, Parvin Ghadimi, Moslem Najafi, Leila Roshangar, Tahereh Eteraf-Oskouei



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۴۳)، بهمن سوم آبان ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در

سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

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

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

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

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

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

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی

نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به

نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر

مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج

فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده

مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

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

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع

باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT

به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

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

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک

ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت

قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

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

ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و

تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و

همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح

پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

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

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی

نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه،

روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH

از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های

Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.

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

ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۱۰۸۰..... بررسی تأثیر کرم بابونه بر بهبود زخم فشاری درجه‌ی یک در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه: مطالعه‌ی کارآزمایی ارزیابی شاخص شیب دز در تکنیک‌های مختلف پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity-Modulated Radiation Therapy یا IMRT) در بیماران مبتلا به مننژیومای عصب بینایی.....
فهیمة مظلومی، ایرج عابدی، احمد شائنی، علیرضا عموحیدری
- ۱۰۸۸..... تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در حین راه رفتن.....
راضیه یوسفیان ملا، حیدر صادقی، فرزاد فرهمند، محمدعلی آذربایجانی
- ۱۰۹۲..... بررسی اثرات ضد التهابی نئوستیگمین در مدل التهابی حاد Air Pouch در موش صحرایی نر.....
ایمان حاج‌حسن، پروین قدیمی، مسلم نجفی، لیلا روشنگر، طاهره اعتراف اسکوئی

ارزیابی شاخص شیب دز در تکنیک‌های مختلف پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity-Modulated Radiation Therapy یا IMRT) در بیماران مبتلا به منژیومای عصب بینایی

فهیمة مظلومی^۱، ایرج عابدی^۲، احمد شائنی^۳، علیرضا عموحیدری^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity-modulated radiation therapy یا IMRT) یکی از بهترین روش‌ها در درمان منژیومای عصب بینایی (Optic nerve sheath meningioma یا ONSM) همراه با کنترل رشد تومور و تثبیت بینایی می‌باشد. در این مطالعه، تکنیک‌های مختلف IMRT از دیدگاه میزان افت دز در بعد از مرزهای هدف درمان جهت دستیابی به تکنیک بهینه مورد بررسی قرار گرفتند.

روش‌ها: فرایند بهینه‌سازی ۳ تکنیک IMRT با استفاده از ۵، ۳ و ۷ فیلد با فوتون ۶ مگاولت برای ۱۵ نفر از بیماران مبتلا به منژیومای عصب بینایی با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess Panther انجام شد. برای ارزیابی طرح‌های درمان علاوه بر اطلاعات استخراج شده از هیستوگرام دز-حجم (Dose-volume histogram یا DVH) و محاسبه‌ی شاخص‌های ارزیابی پوشش هدف، شاخص شیب دز (یا DGI) تقاضی و تجمعی در هر سه تکنیک محاسبه و مقایسه شد.

یافته‌ها: دز بیشینه و دز میانگین رسیده به تومور با افزایش تعداد فیلدهای IMRT افزایش یافت. مقادیر شاخص یکنواختی (Uniformity index یا UI) و همگنی (Homogeneity index یا HI) بین تکنیک ۳ بیم و ۷ بیم اختلاف معنی‌داری نشان داد و شاخص انطباق (Conformity index یا CI) در تکنیک ۷ بیم بسیار نزدیک به مقدار ایده‌آل (۰/۹۹) به دست آمد. شاخص شیب دز تقاضی (Difference dose gradient index یا dDGI) در بین سه تکنیک اختلاف ناچیزی با هم داشت و تنها در سطح ایزودز ۴۵ درصد اختلاف معنی‌داری بین تکنیک ۵ بیم و ۷ بیم مشاهده شد. مقادیر شاخص شیب دز تجمعی (Cumulative dose gradient index یا cDGI) میانگین اعداد کوچک‌تری در تکنیک IMRT ۷ بیم نسبت به دو تکنیک دیگر نشان داد.

نتیجه‌گیری: سه تکنیک IMRT ۳، ۵ و ۷ فیلد اختلاف آماری چشم‌گیری از نظر میزان افت دز در بعد از مرزهای تومور نسبت به یکدیگر ندارند و انتخاب آن‌ها در درمان منژیومای عصب بینایی به صلاح دید پزشک مربوط با توجه به شرایط هر بیمار بستگی دارد.

واژگان کلیدی: شیب دز، پرتودرمانی با شدت مدوله شده، کیفیت طرح درمان، منژیوما، عصب بینایی

ارجاع: مظلومی فهیمة، عابدی ایرج، شائنی احمد، عموحیدری علیرضا. ارزیابی شاخص شیب دز در تکنیک‌های مختلف پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity-Modulated Radiation Therapy یا IMRT) در بیماران مبتلا به منژیومای عصب بینایی. مجله دانشکده پزشکی

اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۳): ۱۰۸۰-۱۰۸۷

مقدمه

منژیومای غلاف عصب بینایی (Optic nerve sheath meningioma یا ONSM) یک نئوپلاسم خوش‌خیم است که از سلول‌های منژیوتلیال بافت مننژ اطراف عصب بینایی منشأ می‌گیرد. این بیماری، حدود ۱-۲ درصد از انواع تمام منژیوم‌های مغزی را شامل می‌گردد و دومین

تومور شایع عصب بینایی پس از گلیومای عصب بینایی است (۱). پرتودرمانی روش متداول در درمان تومور عصب بینایی چشم می‌باشد، به ویژه زمانی که نمی‌توان از روش‌های جراحی استفاده کرد. از آن جایی که دز تحمل عصب بینایی و شبکه‌ی چشم به طور تقریبی برابر با دز مورد نیاز برای کنترل ONSM است، توزیع دز

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

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

۳- دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- متخصص پرتودرمانی و آنکولوژی، بخش پرتودرمانی و آنکولوژی، بیمارستان میلاد اصفهان، اصفهان، ایران

غده‌ی اشکی، هیپوکامپ و غده‌ی هیپوفیز در هر دو سمت راست و چپ سر بود. برای ایجاد حجم هدف بالینی (Clinical target volume) یا CTV) افزایش حاشیه ضروری نیست. از این رو، CTV معادل GTV در نظر گرفته می‌شود، اما برای ایجاد حجم هدف در طراحی PTV) Planning target volume) یک حاشیه‌ی اضافی در اطراف GTV باید در نظر گرفته شود (۷). در این مطالعه، PTV با حاشیه‌ی متقارن ۳ میلی‌متر اطراف GTV با ۱ میلی‌متر فاصله از کره‌ی چشم سمت تومور ایجاد شد.

طراحی درمان و بهینه‌سازی: در این مطالعه، کلیه‌ی طرح‌های درمان با استفاده از سیستم طراحی درمان (Version 5.5) PROWESS برای بهینه‌سازی و به دست آوردن توزیع دز سه بعدی طرح‌های IMRT به صورت طراحی درمان معکوس (Inverse Planning) انجام شد.

دز تجویزی ۵۴۰۰ سانتی‌گری، در ۳۰ فرکشن بود. سه نوع طرح IMRT برای هر بیمار به ترتیب با ۳ بیم (IMRT-3fields)، ۵ بیم (IMRT-5fields) و ۷ بیم (IMRT-7fields) و تعداد ۵ زیر میدان (Segment) برای هر بیم تشکیل شد. زاویه‌ی پرتوها به گونه‌ای تنظیم شد که هیچ کدام از فیله‌ها به طور مستقیم از چشم نگذرد.

طراحی درمان باید به گونه‌ای انجام شود که بیشتر از ۹۸ درصد دز به ۱۰۰ درصد از حجم GTV و بیشتر از ۹۵ درصد دز به ۹۵ درصد از حجم PTV برسد؛ به طوری که هم‌زمان دز هم‌ی ساختارهای حساس مجاور، زیر حد تحمل آن‌ها نگه داشته شود. محدودیت دز OARs به گونه‌ای بود که در آن بیشینه‌ی دز (D_{max}) ۵۰ گری برای عصب بینایی سمت مقابل و غده‌ی هیپوفیز، ۴۵ گری برای کره‌ی چشم و شبکیه، ۵ گری برای لنزها، ۵۴ گری برای کیاسما، ۴۰ گری برای هر یک از غدد اشکی و ۶ گری برای هیپوکامپ رعایت شد (۸-۹).

ارزیابی دزیمتریک طرح‌های درمانی: کیفیت طرح‌های درمان بر طبق گزارش ICRU 83، با اندازه‌گیری مقادیر D_{max} ، $V_{100\%}$ و D_{mean} که به ترتیب حجمی از PTV که ۱۰۰ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند، بیشینه‌ی دز و میانگین دز رسیده به PTV هستند و همچنین، اندازه‌گیری شاخص‌های یکنواختی (Uniformity index یا UI)، همگنی (Homogeneity index یا HI) و انطباق (Conformity index یا CI) بر طبق فرمول‌های زیر با استفاده از اطلاعات DVH محاسبه و مقایسه شد:

$$UI = \frac{D5\%}{D95\%} \quad (1)$$

$$HI = \frac{D2\% - D98\%}{D50\%} \quad (2)$$

$$CI = \frac{\text{reference isodose volume}}{\text{target volume}} \quad (3)$$

تابشی دقیق در این ناحیه اهمیت فراوانی دارد (۲). استفاده از پرتودرمانی با شدت مدوله شده (Intensity modulated radiation therapy یا IMRT) به دلیل کاهش دز بافت‌های سالم، ناشی از ایجاد توزیع دز به شدت تطبیق یافته با حجم هدف و همچنین، کنترل رشد تومور و تثبیت و حتی بهبود بینایی، در درمان این بیماری توصیه شده است (۳-۴).

ارزیابی طرح درمان‌های پرتودرمانی اغلب با مشاهده‌ی توزیع سه بعدی دز و هیستوگرام دز-حجم (Dose-volume histogram یا DVH) و گاهی استفاده از انواع مختلف شاخص‌های انطباق، صورت می‌گیرد (۵). این کمیت‌ها، یک سری متغیرهای محاسباتی از چگونگی توزیع تابش متناسب با اندازه و شکل هدف درمان هستند، اما افت دز (Dose falloff) در خارج از هدف از اهمیت یکسان، حتی بیشتر، برای ارزیابی کیفیت طرح درمانی، برخوردار است. شاخص شیب دز (Dose gradient index یا DGI) می‌تواند در اندازه‌گیری این افت دز در بیرون بافت هدف مورد استفاده قرار گیرد؛ به طوری که شدیدترین افت دز ممکن برای هر پیکربندی ایزوسنتر (Isocenter) به دست آید (۶).

در این مطالعه، جهت ارزیابی طرح درمان و انتخاب بهینه‌ترین تکنیک، علاوه بر متغیرهای دزیمتریک، از شاخص شیب دز استفاده شد تا طرح درمان بهینه از لحاظ بیشترین تندی شیب دز در بعد از مرزهای تومور، مشخص شود.

روش‌ها

انتخاب بیماران: مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی کاربردی بود که با کد IR.MUI.MED.REC.13980250 مورد تأیید قرار گرفت و بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به مننژیومای عصب بینایی با میانگین سنی ۴۵ سال (محدوده سنی ۵۶-۲۱ سال) که به بخش پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان مراجعه نمودند، صورت گرفت.

شبیه‌سازی: بعد از این که بیماران با استفاده از یک ماسک ترموپلاست سر و گردن در وضعیت خوابیده به پشت (Supine) ثابت شدند، تصاویر CT simulation با استفاده از دستگاه Siemens 64 Slice Siemens (Siemens, SOMATOM) با ضخامت ۲ میلی‌متر تهیه و به سیستم طراحی درمان ارسال گردید.

تعیین حجم هدف و اعضای در معرض خطر: کانتورینگ حجم ریشه‌ی تومور (Gross tumor volume یا GTV) و اعضای حساس (Organs at risk یا OARs) بر طبق گزارش‌های ۵۰، ۶۲ و ۸۳ کمیته‌ی بین‌المللی واحدهای تابش و اندازه‌گیری (International Commission on Radiation Units and Measurements) یا ICRU، انجام شد. ساختارهای بحرانی اطراف تومور، شامل عصب بینایی سمت مقابل، کره‌ی چشم، عدسی، شبکیه، کیاسما،

آماري SPSS نسخه‌ی ۲۲ (IBM Corporation, version 22, Armonk, NY) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها

توزیع دز در هر سه تکنیک شامل پوشش دز تجویزی توسط PTV می‌باشد؛ به گونه‌ای که محدودیت‌های دز OARS رعایت شود (شکل ۱). نتایج پوشش دز PTV با استفاده از تکنیک IMRT با ۳، ۵ و ۷ بیم در جدول ۱ آمده است. بر طبق جدول ۱، حجمی از هدف که ۱۰۰ درصد دز تجویزی را دریافت می‌کند ($V_{100\%}$)، دز بیشینه و دز میانگین رسیده به هدف با افزایش تعداد فیلدهای IMRT افزایش یافته، که پوشش دز متریک بهتر حجم هدف را نشان می‌دهد و در هر سه کمیت بین تکنیک ۳ بیم و ۷ بیم اختلاف معنی‌داری وجود دارد. شاخص‌های UI، HI و CI با استفاده از روابط (۱)، (۲) و (۳) محاسبه شدند. میانگین مقادیر UI و HI در دو تکنیک ۵ و ۷ بیم تفاوتی با هم نداشت، اما از لحاظ آماری بین تکنیک ۳ بیم و ۷ بیم اختلاف معنی‌داری وجود داشت. همچنین، شاخص HI بین دو تکنیک ۳ فیلد و ۷ فیلد نیز تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P = 0/023$). پارامتر CI در تکنیک ۳ بیم کاهش معنی‌داری نسبت به ۵ بیم ($P = 0/001$) و ۷ بیم ($P = 0/001$) داشت و در تکنیک ۷ بیم، بسیار مطلوب ($0/99 \pm 0/01$) به دست آمد. دز میانگین دریافتی اعضای حساس اطراف تومور که یکی از مهم‌ترین عوامل دزیمتری جهت مقایسه‌ی طرح‌های درمانی است، در هر یک از سه تکنیک IMRT ۳، ۵ و ۷ فیلد در شکل ۲ آمده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، دز میانگین رسیده به عصب بینایی سالم که در سمت مخالف تومور قرار می‌گیرد، بین تکنیک ۳ بیم و ۵ بیم ($P < 0/001$) و همچنین، ۳ بیم و ۷ بیم ($P = 0/005$) اختلاف معنی‌داری داشت. دز میانگین لنز چپ با مقدار $156/89 \pm 366/49$ افزایش معنی‌داری در تکنیک ۷ فیلد نسبت به ۵ فیلد ($P = 0/016$) و ۳ فیلد ($P = 0/017$) نشان داد.

به طوری که $D50\%$ و $D98\%$ ، $D2\%$ ، $D95\%$ ، $D5\%$ و $D50\%$ به ترتیب دز دریافت شده توسط ۵، ۹۵، ۲، ۹۸ و ۵۰ درصد از حجم PTV می‌باشند. به منظور محاسبه‌ی شاخص CI اغلب حجم ایزودز ۹۵ درصد به عنوان حجم مرجع PTV در نظر گرفته می‌شود (۵).
ارزیابی شاخص شیب دز طرح‌های درمانی: در این مطالعه، شاخص شیب دز (DGI) میانگین فاصله‌ی بین دو سطح ایزودز را اندازه‌گیری می‌کند که توسط یک معادله‌ی ساده با استفاده از حجم و مساحت سطوح ایزودز تخمین زده می‌شود:

$$DGI = \frac{V_L - V_H}{\frac{1}{2}(S_L + S_H)} \quad (4)$$

در این رابطه، V و S به ترتیب نشان دهنده‌ی حجم و مساحت سطح یک ایزودز می‌باشند و اندیس‌های L و H ، نشان دهنده‌ی دزهای پایین‌تر (Low) و بالاتر (High) هستند. شاخص شیب دز تفاضلی (Differential dose gradient index یا dDGI) به صورت DGI هر یک از فاصله‌ی دزها تعریف و با رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود:

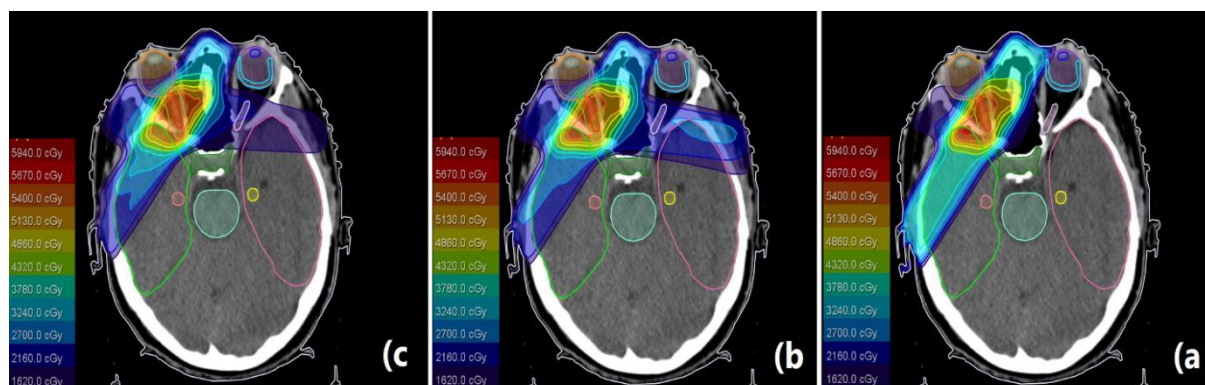
$$dDGI_i = \frac{V_i - V_{i+d}}{\frac{1}{2}(S_i + S_{i+d})} \quad (5)$$

همچنین، شاخص شیب دز تجمعی (Cumulative dose gradient index یا cDGI) برای دز مطلوب D_0 به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$cDGI_i = \sum_{j=i}^{D_0-d} dDGI_j; cDGI_{D_0} = 0 \quad (6)$$

که در آن، d محاسبه‌ی فاصله است و D_0 نشان دهنده‌ی دز مرجع می‌باشد. cDGI در دز مرجع (اغلب ایزودز ۱۰۰ درصد) در مقدار صفر تنظیم می‌شود و باید تا ایزودزی که سطح بدن را قطع می‌کند، محاسبه شود (۱۰).

واکاوای آماری: در این مطالعه، جهت مقایسه‌ی میانگین کمیت‌ها در ۳ گروه از آزمون ANOVA با آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد و از نرم‌افزار



شکل ۱. توزیع دز و پوشش هدف در سه تکنیک (a) تکنیک IMRT با ۳ میدان، (b) تکنیک (c) تکنیک IMRT با ۵ میدان، (c) تکنیک IMRT با ۷ میدان.

جدول ۱. پوشش دز حجم هدف بالینی (PTV یا Planning target volume) در ۳ تکنیک مختلف (IMRT) Intensity-modulated radiation therapy

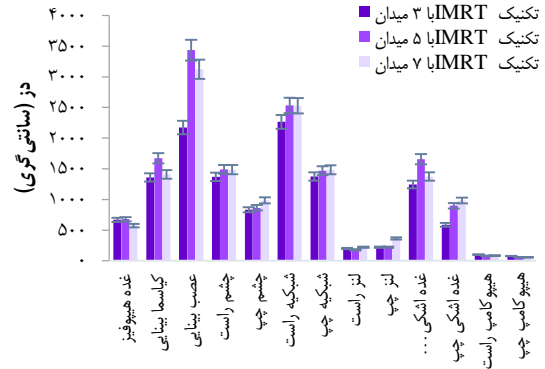
متغیر	IMRT-3F	IMRT-5F	IMRT-7F	3F vs. 5F	3F vs. 7F	5F vs. 7F
D _{max} (سانتی گری)	۵۶۳۷/۴۲ ± ۵۷/۰۸	۵۶۳۷/۴۲ ± ۵۷/۰۸	۵۶۹۲/۹۹ ± ۳۱/۶۵	۰/۲۸۰	* ۰/۰۳۵	۰/۵۴۸
D _{min} (سانتی گری)	۵۳۲۲/۸۴ ± ۸۳/۸۶	۵۳۲۲/۸۴ ± ۸۳/۸۶	۵۴۰۵/۷۲ ± ۵۱/۷۳	۰/۰۶۶	* ۰/۰۰۸	۰/۶۵۹
V _{100%} (سی سی)	۱/۷۲ ± ۱/۲۴	۲/۶۰ ± ۱/۱۸	۲/۸۹ ± ۱/۰۴	۰/۱۴۱	* ۰/۰۳۶	۰/۷۹۸
UI	۱/۰۹ ± ۰/۰۲	۱/۰۸ ± ۰/۰۲	۱/۰۸ ± ۰/۰۱	* ۰/۰۵۹	* ۰/۰۳۵	۰/۹۷۳
HI	۰/۱۲ ± ۰/۰۳	۰/۰۹ ± ۰/۰۲	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	* ۰/۰۲۳	* ۰/۰۰۷	۰/۸۷۴
CI	۰/۹۲ ± ۰/۰۷	۰/۹۸ ± ۰/۰۲	۰/۹۹ ± ۰/۰۱	* ۰/۰۰۱	* ۰/۰۰۱	۰/۸۴۳

خطاها انحراف معیار هستند، سه ستون آخر مقادیر P را بین گروه‌ها نشان می‌دهد؛ V_{100%} حجم دریافت کننده‌ی ۱۰۰ درصد دز تجویزی

IMRT: Intensity modulated radiotherapy; CI: Conformity index; HI: Homogeneity index; UI: Uniformity index

برای انجام محاسبات مربوط به شیب دز در این مطالعه، سطوح ایزودز ۱۰۰-۲۰ درصد در اطراف هدف درمان ایجاد شد. سپس، حجم و سطح این ایزودزها اندازه‌گیری و DGI با استفاده از فرمول ۴ محاسبه گردید. به دنبال آن، مقادیر dDGI و cDGI طبق روابط (۵) و (۶) محاسبه و میانگین حاصل از مقادیر ۱۵ بیمار در سه تکنیک با هم مقایسه شد (جدول ۲).

بر طبق داده‌های جدول ۲، شاخص شیب دز تفاضلی (dDGI) در بین سه تکنیک مختلف IMRT تفاوت ناچیزی با هم داشت و تنها در سطح ایزودز ۴۵ درصد، اختلاف معنی‌داری بین تکنیک ۵ بیم و ۷ بیم مشاهده شده است (P = ۰/۰۵۰).



شکل ۲. مقایسه‌ی دز میانگین رسیده به اعضای حساس اطراف تومور در ۳ تکنیک مختلف (IMRT) Intensity-modulated radiation therapy

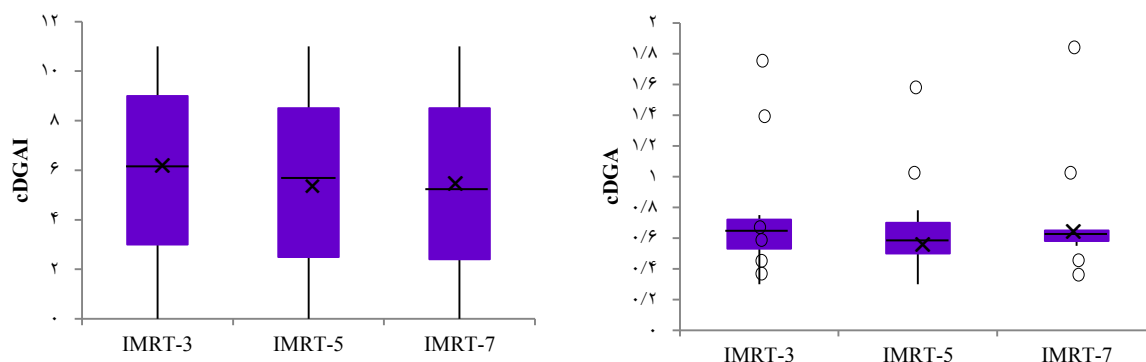
جدول ۲. شاخص شیب دز تفاضلی (Difference dose gradient index یا dDGI) و شاخص شیب دز تجمعی

(IMRT) Intensity-modulated radiation therapy در سه تکنیک مختلف (Cumulative dose gradient index یا cDGI)

دز (درصد)	IMRT-7F		IMRT-5F		IMRT-3F	
	cDGI	dDGI	cDGI	dDGI	cDGI	dDGI
۱۰۰	۰/۰۰	۱/۸۳	۰/۰۰	۱/۵۰	۰/۰۰	۱/۷۷
۹۸	۱/۰۴	۱/۰۴	۱/۰۰	۰/۹۹	۱/۳۴	۱/۳۴
۹۶	۱/۵۴	۰/۵۰	۱/۵۰	۰/۵۲	۱/۹۷	۰/۶۳
۹۴	۱/۹۰	۰/۳۶	۱/۹۱	۰/۴۱	۲/۴۱	۰/۴۴
۹۲	۲/۲۱	۰/۳۱	۲/۲۴	۰/۳۳	۲/۷۷	۰/۳۵
۹۰	۲/۸۳	۰/۶۳	۲/۹۶	۰/۷۲	۳/۴۵	۰/۶۹
۸۵	۳/۴۰	۰/۵۷	۳/۵۸	۰/۶۲	۴/۰۴	۰/۵۹
۸۰	۳/۹۳	۰/۵۳	۴/۱۸	۰/۶۰	۴/۶۵	۰/۶۰
۷۵	۴/۴۶	۰/۵۳	۴/۸۴	۰/۶۷	۵/۲۹	۰/۶۴
۷۰	۵/۰۴	۰/۵۷	۵/۵۸	۰/۷۴	۵/۹۳	۰/۶۴
۶۵	۵/۶۶	۰/۶۲	۶/۲۵	۰/۶۷	۶/۶۵	۰/۷۲
۶۰	۶/۳۰	۰/۶۴	۶/۷۹	۰/۵۳	۷/۳۰	۰/۶۵
۵۵	۶/۹۵	۰/۶۵	۷/۲۸	۰/۴۹	۷/۸۶	۰/۵۶
۵۰	۷/۵۸	۰/۶۳	۷/۷۴	۰/۴۶	۸/۳۶	۰/۵۰
۴۵	۸/۱۴	۰/۵۶	۸/۱۶	۰/۴۲	۸/۷۹	۰/۴۳
۴۰	۸/۷۱	۰/۵۶	۸/۶۵	۰/۵۰	۹/۲۷	۰/۴۸
۳۵	۹/۲۷	۰/۵۷	۹/۲۵	۰/۵۹	۹/۸۴	۰/۵۷
۳۰	۹/۸۶	۰/۵۸	۹/۷۸	۰/۵۳	۱۰/۴۸	۰/۶۴
۲۵	۱۰/۴۳	۰/۵۸	۱۰/۳۹	۰/۶۱	۱۱/۱۹	۰/۷۱
۲۰	۱۱/۰۳	۰/۶۰	۱۱/۰۲	۰/۶۳	۱۱/۲۴	۰/۶۶

برای بیشتر متغیرها، P > ۰/۰۵۰ به دست آمد؛ به همین دلیل در جدول مقادیر P گزارش نشده است.

IMRT: Intensity-modulated radiation therapy; dDGI: Difference dose gradient index; cDGI: Cumulative dose gradient index



شکل ۳. مقایسه‌ی DGI در سه تکنیک مختلف Intensity-modulated radiation therapy (IMRT). (a) شاخص شیب دز تفاضلی (b) شاخص شیب دز تجمعی

شده است. پرتودرمانی IMRT یکی از روش‌های نوین در درمان منژیومای عصب بینایی بوده است که در بیشتر موارد از رشد تومور جلوگیری می‌کند و می‌تواند تا سال‌ها بعد از درمان، بینایی فرد را نیز حفظ کند. همچنین، بروز عوارض جانبی بعد از پرتودرمانی را نیز به حداقل می‌رساند (۲).

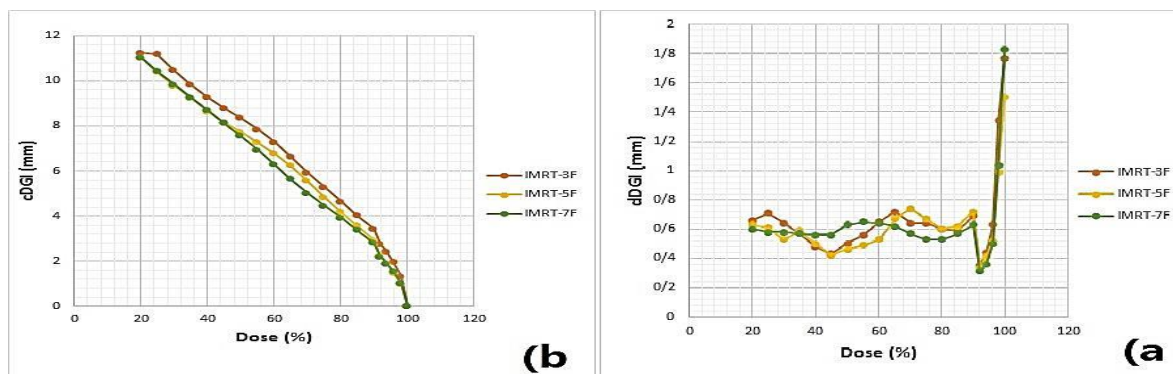
با وجود این که اثر پرتودرمانی بر درمان ONSM در مطالعات متعددی ارزیابی شده است، اما تأثیر روش IMRT در درمان این بیماری در چندین مطالعه‌ی محدود بررسی شده است که در آن‌ها، تأثیر IMRT تنها به صورت بالینی در درمان ONSM مطالعه شده است و هیچ یک از لحاظ تعداد فیلدها، زاویه‌ها و نحوه‌ی انجام IMRT بررسی نشده‌اند (۱۶-۱۳، ۴-۳). همچنین، ارزیابی شاخص شیب دز در تکنیک‌های مختلف پرتودرمانی منژیومای عصب بینایی، با وجود حساسیت بالای ناحیه‌ی درمانی، در هیچ مطالعه‌ای انجام نشده بود. در این مطالعه، سه تکنیک IMRT ۳ بیم، IMRT ۵ بیم و IMRT ۷ بیم از دیدگاه دزیمتریک و همچنین، افت دز در بعد از مرزهای تومور در درمان ONSM مورد بررسی قرار گرفتند.

با این وجود، نمودار جعبه‌ای این داده‌ها که در شکل ۳ رسم شده است، بازه‌ی تغییرات مقادیر dDGI و میانه‌ی داده‌ها را در تکنیک ۷ فیلد کمتر از دو تکنیک دیگر نشان می‌دهد.

همچنین، مقادیر شاخص شیب دز تجمعی (cDGI) در تمام سطوح ایزودز میانگین اعداد کوچک‌تری را در تکنیک IMRT ۷ بیم نسبت به ۵ بیم و ۳ بیم نشان داد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (شکل ۳). همچنین، در شکل ۴، منحنی‌های خطی شیب دز تحت عنوان Dose gradient curve رسم شده‌اند و گواه همین مسأله برای مقادیر cDGI می‌باشند.

بحث

با توجه به این که منژیومها در حالت کلی بسیار مقاوم به پرتو در نظر گرفته می‌شدند، پرتودرمانی در ابتدا به عنوان یک درمان کمکی در کنار عمل جراحی مورد استفاده قرار گرفت (۱۱). با این حال، از سال ۱۹۸۱ (۱۲) به بعد، گزارش‌ها و مقالات بسیاری در مورد کارایی دقیق‌تر انواع مختلف پرتودرمانی به تنهایی (بدون جراحی) منتشر



شکل ۴. مقایسه‌ی منحنی‌های شیب دز در سه تکنیک مختلف Intensity-modulated radiation therapy (IMRT): (a) منحنی شیب دز تفاضلی (b) منحنی شیب دز تجمعی (cDGI یا Cumulative dose gradient curve)

است؛ هر چه این فاصله کمتر باشد، شیب دز بیشتر است. لازم به ذکر است سطح و حجم ایزودزها در مطالعه‌ی حاضر با استفاده از امکانات سیستم طراحی درمان Prowess در مقطع ایزوستر اندازگیی شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که پوشش دزیمتریک حجم هدف در تکنیک ۷ فیلد، به طور کلی بهتر از ۲ تکنیک دیگر بوده است؛ به نحوی که دز میانگین رسیده به آن معادل دز تجویزی (۵۴۰۰ سانتی گری) و شاخص انطباق دز بسیار نزدیک به مقدار ایده‌آل به دست آمد. در بیشتر اعضا، دز میانگین دریافت شده در تکنیک ۳ فیلد در مقایسه با دو تکنیک دیگر کمتر بود که نشان دهنده‌ی حفظ بهتر آن‌ها در این تکنیک است. شاخص شیب دز (تفاضلی و تجمعی) نیز تفاوت معنی‌داری بین سه تکنیک IMRT ۳، ۵ و ۷ فیلد نشان نداد. با این وجود، در تکنیک ۷ فیلد میانگین مقادیر هر دو شاخص شیب دز، اعداد کوچک‌تری در مقایسه با دو تکنیک دیگر داشت (شکل‌های ۳ و ۴) که حاکی از افت دز با شیب بیشتری در این تکنیک بود.

با توجه به مجموع اطلاعات به دست آمده، به نظر می‌رسد استفاده از فیلدهای متعدد IMRT در درمان مننژیومای عصب بینایی از لحاظ آماری ارجحیتی نسبت به یکدیگر ندارند. حال، انتخاب این که کدام تکنیک IMRT (۳ فیلد، ۵ فیلد و ۷ فیلد) با استفاده از این اطلاعات می‌تواند در درمان بیمار مفید باشد، بستگی به نظر پزشک مربوط (تومور در چه شرایطی باشد و حفظ کدام یک از اعضا از نظر وی ارجحیت بیشتری داشته باشد) و نیز شرح حال بیمار خواهد داشت (به طور مثال بیماری که تومور به شدت پیشرفته شده و بقای کمتر از ۳ ماه برای او پیش‌بینی شده است، نیاز به گذاشتن طرح درمان با تعداد فیلدهای بالا و صرف هزینه و وقت زیاد نخواهد داشت و به صورت تسکینی درمان خواهد شد).

از طرفی، باید عوامل دیگر نظیر میزان تفاوت اثرات زیست‌شناختی پرتو با افزایش تعداد بیماران مورد مطالعه و پی‌گیری طولانی مدت آن‌ها از لحاظ بررسی عود تومور، تغییرات حدت بینایی و بروز عوارض مزمن پس از پرتودرمانی را نیز در هر یک از این سه تکنیک IMRT در نظر گرفت تا بتوان قضاوت صحیح‌تری در مورد انتخاب روش درمانی انجام داد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح ۳۹۸۳۷۹ بود و توسط دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد حمایت مالی قرار گرفت. بدین وسیله، از حمایت‌های معاونت پژوهش و فن‌آوری این دانشگاه و مدیریت و کارکنان بخش پرتودرمانی بیمارستان میلاد اصفهان جهت همکاری در اجرای این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

Hossain و همکاران، کیفیت طرح‌های درمانی بین Cyber Knife (CK) غیر ایزوستری و درمان با شدت مدوله شده‌ی ایزوستری برای پرتودرمانی هایپوفراکشن (hypofractionated radiotherapy) پروستات را در سال ۲۰۱۰ با استفاده از شاخص شیب دز مطالعه کردند. به طور خاص، شیب دز در سراسر هدف و ساختارهای بحرانی مانند رکتوم و مثانه مشخص شد. برای محاسبه‌ی افت دز، کانتورهای حجم بالینی هدف (CTV)، ۳۰ میلی‌متر از سمت جلو و عقب و ۵۰ میلی‌متر به طور یکنواخت در جهت دیگر برای همه‌ی بیماران در برنامه‌های CK و IMRT گسترش یافت. مشاهده شد که CK غیر ایزوستری قادر به ایجاد افت دز سریع هم‌ارز با تابش IMRT میدان ثابت (Fixed-field IMRT) است (۱۷).

Ohtakara و همکاران، با هدف توصیف ویژگی‌های شیب دز Stereotactic radiosurgery مبتنی بر شتاب دهنده‌ی خطی، با استفاده از شاخص گرایان (GI) Paddick و توضیح عوامل مؤثر بر روی GI، مطالعه‌ی انجام دادند. ۷۳ پلن برای متاستازهای مغز با استفاده از قوس‌های تطبیقی حرکتی، مورد بررسی قرار گرفتند. مقادیر GI در سطوح ایزودز ۸۰ درصد و ۹۰ درصد (IDSها) و در IDSهای مختلف پوشش هدف (D85 و D90، D95، D99) محاسبه شد. مقادیر GI بسیار حساس به تنوع انتخاب IDS برای دز تجویز شده یا مورد ارزیابی، حجم هدف و روش طرح‌گذاری بودند؛ به طوری که ارتباط معکوس قابل توجهی بین مقادیر GI و حجم هدف وجود داشت و همچنین، تعداد و ترتیب قوس‌ها بر مقدار GI تأثیر داشت (۱۸).

مطالعه‌ای توسط Gizynska و همکاران با هدف ارزیابی یک روش برای بهینه‌کردن وزن پرتو و زاویه‌ی وج در طرح‌های درمانی 3D-CRT در بیماران مبتلا به سرطان پروستات صورت گرفت. الگوریتم بهینه‌سازی در این مطالعه، نیاز به کمیت‌های شاخص کیفیت پرتو، عمق دز بیشینه، پروفایل میدان‌های دارای وج و بیشترین دز رسیده به سر استخوان ران داشت. بهینه‌سازی بر اساس این فرض بود که بهترین طرح در صورتی حاصل می‌شود که شیب دز در نقطه‌ی مرجع ICRU برابر صفر باشد. این روش، برای ۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که با تکنیک ۳ فیلد درمان شدند، مورد آزمایش قرار گرفت و انحراف معیار دز در حجم هدف، کمینه و بیشینه‌ی دزها مورد بررسی قرار گرفت. این روش بهینه‌سازی، می‌تواند وزن‌های پرتویی را بدون محاسبات دز اولیه بر روی تصاویر CT محاسبه کند (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، برای محاسبه‌ی شیب دز، از رابطه‌ی معرفی شده توسط Sung و Choi استفاده شده است (۱۰). در این رابطه، شیب دز به صورت فاصله‌ی متوسط بین دو سطح ایزودز تعریف شده

References

1. Shapey J, Sabin HI, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Diagnosis and management of optic nerve sheath meningiomas. *J Clin Neurosci* 2013; 20(8): 1045-56.
2. Parker RT, Ovens CA, Fraser CL, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas: Prevalence, impact, and management strategies. *Eye Brain* 2018; 10: 85-99.
3. Jin J, Joo JD, Han JH, Yang HK, Hwang JM, Kim YJ, et al. Optic nerve sheath meningioma: Preliminary analysis of the role of radiation therapy. *Brain Tumor Res Treat* 2018; 6(1): 8-12.
4. Sasano H, Shikishima K, Aoki M, Sakai T, Tsutsumi Y, Nakano T. Efficacy of intensity-modulated radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(10): 2297-306.
5. Iqbal K, Isa M, Buzdar SA, Gifford KA, Afzal M. Treatment planning evaluation of sliding window and multiple static segments technique in intensity modulated radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 18(2): 101-6.
6. Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg* 2006; 105(Suppl): 194-201.
7. Hinojosa J, Hernandez JO, Teh BS, Paulino AC, Butler EB. Intensity modulated radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. In: Jeremic B, Pitz S, editors. Primary optic nerve sheath meningioma. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 95-103.
8. Scocciati S, Detti B, Gadda D, Greto D, Furfaro I, Meacci F, et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: A radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother Oncol* 2015; 114(2): 230-8.
9. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Med Phys* 2003; 30(8): 2089-115.
10. Sung K, Choi YE. Dose gradient curve: A new tool for evaluating dose gradient. *PLoS One* 2018; 13(4): e0196664.
11. Spencer WH. Primary neoplasms of the optic nerve and its sheaths: clinical features and current concepts of pathogenetic mechanisms. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1972; 70: 490-528.
12. Smith JL, Vuksanovic MM, Yates BM, Bienfang DC. Radiation therapy for primary optic nerve meningiomas. *J Clin Neuroophthalmol* 1981; 1(2): 85-99.
13. Inoue T, Mimura O, Masai N, Ohashi A, Ikenaga K, Okuno Y, et al. Early intervention using high-precision radiotherapy preserved visual function for five consecutive patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(5): 826-34.
14. Maclean J, Fersht N, Bremner F, Stacey C, Sivabalasingham S, Short S. Meningioma causing visual impairment: outcomes and toxicity after intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(4): e179-e186.
15. Schroeder T, Yogeswaren S, Augspurger M, Lee A, Teh B, Lu H, et al. Intensity modulated radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):S315.
16. Inoue T, Mimura O, Ikenaga K, Okuno Y, Nishiguchi I. The rapid improvement in visual field defect observed with weekly perimetry during intensity-modulated radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Int Cancer Conf J* 2019; 8(3): 136-40.
17. Hossain S, Xia P, Huang K, Descovich M, Chuang C, Gottschalk AR, et al. Dose gradient near target-normal structure interface for nonisocentric CyberKnife and isocentric intensity-modulated body radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(1): 58-63.
18. Ohtakara K, Hayashi S, Hoshi H. Dose gradient analyses in Linac-based intracranial stereotactic radiosurgery using Paddick's gradient index: consideration of the optimal method for plan evaluation. *J Radiat Res* 2011; 52(5): 592-9.
19. Gizynska MK, Kukolowicz PF, Kordowski P. Implementation of a dose gradient method into optimization of dose distribution in prostate cancer 3D-CRT plans. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 19(6): 385-91.

Evaluation of the Dose Gradient Index in Various Intensity-Modulated Radiation Therapy Techniques in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma

Fahimeh Mazloomi¹, Iraj Abedi², Ahmad Shanei³, Alireza Amouheidari⁴

Original Article

Abstract

Background: Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) is one of the best methods in the treatment of optic nerve sheath meningioma (ONSM) with tumor growth control and visual stabilization. In this study, various IMRT techniques were evaluated from the point of view of dose fall-off beyond the target boundaries to achieve the optimal technique.

Methods: The optimization of 3 IMRT techniques was performed using 3, 5, and 7 fields with 6 MV photons in 15 patients with ONSM using Prowess Panther treatment planning system. To evaluate treatment plans, in addition to data extracted from dose-volume histogram (DVH) and evaluation of target coverage indices, differential and cumulative dose gradient indices (DGIs) were calculated and compared between the three techniques.

Findings: The maximum and the mean dose received by the tumor increased with increasing number of IMRT fields. The uniformity (UI) and homogeneity (HI) indices were significantly different between the 3-field and 7-field techniques; and the conformity index (CI) was close to ideal value (0.99) in 7-field technique. Difference of differential dose gradient index (dDGI) was negligible between the three techniques, and only at the 45% isodose level, there was a significant difference between the 5- and 7-field techniques. Cumulative dose gradient index (cDGI) showed smaller values in 7-field technique than the other two techniques.

Conclusion: The three IMRT techniques have no considerable statistical difference in dose fall-off rate beyond tumor boundaries; and their choice in the treatment of ONSM depends on the physician's discretion based on the whole patient's conditions.

Keywords: Dose gradient, Intensity modulated radiation therapy, Plan quality, Meningioma, Optic Nerve

Citation: Mazloomi F, Abedi I, Shanei A, Amouheidari A. Evaluation of the Dose Gradient Index in Various Intensity-Modulated Radiation Therapy Techniques in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma. J Isfahan Med Sch 2019; 37(543): 1080-87.

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

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

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

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

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

تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در حین راه رفتن

راضیه یوسفیان ملا^۱، حیدر صادقی^۲، فرزاد فرهمند^۳، محمدعلی آذربایجانی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تأثیر عدم حرکت و یا ایجاد بی‌حرکتی در اندام فوقانی با وجود اهمیت آن، به طور معمول در بررسی و تجزیه و تحلیل‌های راه رفتن نادیده گرفته می‌شود. از این رو، هدف از انجام تحقیق حاضر، تعیین تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در طول راه رفتن بود.

روش‌ها: نوع تحقیق حاضر، نیمه‌تجربی، علی-مقایسه‌ای و تأثیرسنجی بود. ۲۰ زن سالم با سرعت عادی در دو وضعیت نوسان طبیعی و بسته بودن اندام فوقانی راه رفتند و جابه‌جایی مرکز جرم بدنشان در سه صفحه‌ی حرکتی توسط Force plate مشخص شد. جهت تجزیه و تحلیل‌های آماری، از آمار توصیفی، آزمون‌های Kolmogorov-Smirnov و Paired t استفاده گردید ($P < 0/05$).

یافته‌ها: به غیر از جابه‌جایی در صفحه‌ی حرکتی عمودی ($P = 0/04$)، مرکز جرم در صفحات قدامی- خلفی ($P = 0/30$) و جانبی ($P = 0/18$)، جابه‌جایی معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: کاهش نوسان اندام فوقانی در حین راه رفتن، می‌تواند باعث افزایش جابه‌جایی عمودی مرکز جرم و بزرگی نیروی عکس‌العمل وارده از زمین به فرد گردد و این امر، باید مورد توجه متخصصین توان‌بخشی و ورزشی واقع شود.

واژگان کلیدی: اندام فوقانی، زنان، راه رفتن

ارجاع: یوسفیان ملا راضیه، صادقی حیدر، فرهمند فرزاد، آذربایجانی محمدعلی. تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در حین راه رفتن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۳): ۱۰۸۸-۱۰۹۱

مقدمه

هنگام راه رفتن طبیعی انسان، علاوه بر اندام تحتانی، تنه و اندام فوقانی نیز در تمام مراحل در حال حرکت هستند (۱). در طول این نوسان به جلو و عقب که همراه با چرخش تنه حول محور عمودی رخ می‌دهد، کمر بند شانه‌ای نیز حرکتی چرخشی در جهت مخالف با لگن همان سمت انجام می‌دهد و به دنبال آن، بازوها همراه با نوسان پای مخالف به نوسان در می‌آیند؛ به گونه‌ای که پای چپ و سمت چپ لگن همراه با بازوی راست و کمر بند شانه‌ای به جلو حرکت می‌کنند و بر عکس (۲). این باور مستند وجود دارد که وجود نوسان در اندام فوقانی در هنگام راه رفتن، باعث کاهش میزان مصرف و هزینه‌ی انرژی به علت مقابله با گشتاور زاویه‌ای منتقل شده به اندام

فوقانی (که لازم است با آن مقابله شود) می‌گردد و در نتیجه، حرکت پاها را تسهیل می‌نماید و نیز باعث افزایش ثبات و حفظ تعادل در فرد در طی حرکت می‌گردد (۳).

رخ دادن نوسان اندام فوقانی در حین راه رفتن، عوارض و مداخله‌های بیومکانیکی مهمی به دنبال دارد؛ چرا که ثابت شده است تأثیرات نوسان ریتمیک در اندام فوقانی به عنوان تعاملی بین دست‌ها، پاها و تنه در طول راه رفتن ایجاد می‌گردد (۴). در حین راه رفتن، مؤلفه‌های نیروی واکنش زمین و مسیر مرکز جرم کل بدن تحت تأثیر تغییرات در حرکت دست و سرعت راه رفتن می‌باشد و با به حداقل رساندن حرکات تنه، باعث کاهش نوسانات مرکز جرم بدن و تأثیر بر روی میزان مصرف انرژی آن می‌شود و موجب می‌گردد تا بدن انرژی

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی و بیومکانیک ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استاد، گروه بیومکانیک ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

۳- استاد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده‌ی مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

کیلوگرم/مترمربع بدون هیچ گونه سابقه‌ی آسیب در اندام تحتانی در حالی که از تمامی مراحل کار آگاهی یافته و فرم رضایت‌نامه را امضا نمودند، در پژوهش حاضر شرکت کردند. روند انجام پژوهش توسط کمیته‌ی اخلاق پژوهشکده‌ی علوم حرکتی با کد اخلاق ک.ا.پ. ۱۰۳/۱۰۰۰ مورد تصویب قرار گرفت.

از سیستم Force plate (kistler) ۱۲۰۰ هرتز ساخت کشور سوئیس) برای ثبت اطلاعات در محیط آزمایشگاه واکاوی حرکت استفاده شد. در طی فرایند ثبت اطلاعات، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا با سرعت عادی خود در دو وضعیت نوسان طبیعی و بسته شدن دست‌ها با استفاده از باند کشی، به مسافت ۴ متر راه بروند. مکان مرکز جرم، با اندازه‌گیری نیروی عکس‌العمل وارده از زمین توسط Force plate مشخص و میزان جابه‌جایی آن نیز با محاسبه‌ی تفاوت میان مقادیر کمینه و بیشینه‌ی جابه‌جایی آن در سه صفحه‌ی حرکتی قدامی - خلفی (x)، جانبی (y) و عمودی (z) ثبت گردید.

جهت انجام تجزیه و تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) به منظور محاسبه‌ی آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار)، آزمون Kolmogorov-Smirnov (بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها) و آزمون Paired t جهت تعیین تفاوت میزان جابه‌جایی مرکز جرم در سه صفحه‌ی حرکتی استفاده گردید ($P < 0/05$).

یافته‌ها

نتایج آزمون Kolmogorov-Smirnov، حاکی از طبیعی بودن توزیع داده‌ها بود. پس از آن، به کمک آزمون Paired t به مقایسه‌ی زوجی متغیرهای تحقیق، یعنی بررسی و مقایسه‌ی میزان جابه‌جایی نقطه‌ی مرکز جرم در سه صفحه‌ی حرکتی x، y و z در وضعیت دستان با نوسان عادی و بسته پرداخته شد. نتایج این بررسی در جدول ۱ آمده است ($P < 0/05$).

طبق یافته‌های جدول ۱ به غیر از جابه‌جایی در صفحه‌ی حرکتی عمودی ($P = 0/04$)، مرکز جرم در صفحات قدامی - خلفی ($P = 0/30$) و جانبی ($P = 0/18$)، جابه‌جایی معنی‌داری را نشان نداد.

کمتری در حین راه رفتن صرف کند (۵). به دنبال آن، ثبات در راه رفتن و بازیابی تعادل بعد از اغتشاش، کنترل وضعیت، ثبات چرخشی بدن و حفظ تعادل طرفی افزایش می‌یابد و در نتیجه، تلاش‌های عصبی - عضلانی بدن جهت حفظ و وجود تعادل در بدن کاهش می‌یابد (۶).

مطالعات اندکی به تأثیر تغییرات نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی مرکز جرم بدن (Center of mass یا COM) پرداخته‌اند که از آن جمله، De Graaf و همکاران (۷) با حذف نوسان دست به بررسی تغییرات جابه‌جایی مرکز جرم پرداختند و به این نتیجه رسیدند که این عمل، می‌تواند جابه‌جایی عمودی مرکز جرم را تحت تأثیر قرار دهد. در مقابل نتایج این تحقیق، پژوهش‌های دیگری نیز به چشم می‌خورد که نتایج متضاد با نتایج پژوهش پیش‌گفته دارد. به عنوان نمونه، Van Dieen و همکاران (۸) که به بررسی تأثیر حالت‌های مختلف نوسان اندام فوقانی بر روی COM بدن پرداخته بودند، هیچ تأثیر معنی‌داری را در ارتباط با تغییرات جابه‌جایی عمودی COM در زمان تغییرات این نوسان گزارش نکردند.

با توجه به تناقض‌های موجود و نیاز به تأکید بر چگونگی و تقویت نوسان اندام فوقانی در توان‌بخشی راه رفتن در افراد معلول یا آسیب دیده‌ای که دچار نبود یا نقص در اندام فوقانی هستند و از آن جایی که اغلب در بررسی و تجزیه و تحلیل‌های راه رفتن، اندام فوقانی و تنه با هم و به صورت جدا شامل سر، دست‌ها و تنه (Head-arm-trunk یا HAT) در نظر گرفته شده و تمرکز اصلی بر روی اندام تحتانی است، مطالعه‌ی حاضر با هدف حاضر تعیین تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی سه بعدی مرکز جرم بدن در طول راه رفتن انجام شد.

روش‌ها

نوع تحقیق حاضر نیمه تجربی، علی - مقایسه‌ای و تأثیرسنجی بود. ۲۰ زن سالم با میانگین $\pm 3/45$ انحراف معیار سن $29/56 \pm$ سال، قد $1/08 \pm 163/36$ سانتی‌متر، وزن $6/92 \pm 64/20$ کیلوگرم و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) $24/06 \pm 3/25$

جدول ۱. نتایج آزمون Paired t برای مقایسه‌ی سطوح اندازه‌گیری جابه‌جایی مرکز جرم به تفکیک صفحات حرکتی ($P < 0/05$)

محور حرکتی	الگوها	میانگین \pm انحراف استاندارد	T	مقدار P
X	نوسان طبیعی	$999/94 \pm 77/90$	1/094	0/30
	دستان بسته	$959/75 \pm 78/63$		
Y	نوسان طبیعی	$48/95 \pm 8/040$	-1/400	0/18
	دستان بسته	$52/86 \pm 11/26$		
Z	نوسان طبیعی	$26/96 \pm 6/00$	0/740	0/04
	دستان بسته	$24/64 \pm 7/04$		

بحث

هدف از پژوهش حاضر، تعیین تأثیر حذف نوسان اندام فوقانی بر جابه‌جایی مرکز جرم در طول راه رفتن بود. با توجه به نتایج حاصل از تحقیق که در جدول ۱ آمده است، جابه‌جایی عمودی مرکز ثقل در محور عمودی معنی‌دار بود، اما در دو محور دیگر این جابه‌جایی معنی‌دار نبود.

De Graaf و همکاران، با حذف نوسان دست، برخی متغیرهای بیومکانیکی نظیر COM را بررسی نمودند و نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نیز افزایش جابه‌جایی عمودی مرکز جرم در اثر حذف حرکت دستان را تأیید کرد. از آن جایی که به دنبال افزایش جابه‌جایی مرکز جرم، مصرف انرژی بدن نیز افزایش می‌یابد و به عبارتی، بدن مجبور به صرف انرژی بیشتر جهت جبران جابه‌جایی افزوده می‌شود، در نتیجه، نتایج این مطالعه با نتایج پژوهش حاضر به طور کامل مطابقت دارد (۷). در مطالعه‌ی دیگری، Major و همکاران به تأثیر از دست رفتن حرکت دست و اندام فوقانی در اثر قطع عضو و استفاده از پروتز اندام فوقانی پرداختند و میزان ثبات حرکتی و از جمله جابه‌جایی مرکز جرم را بررسی نمودند. نتایج این پژوهش نیز با وجود ارزیابی با آزمودنی‌های متفاوت از پژوهش حاضر، همسو بود و حکایت از این داشت که حذف طبیعی و از بین رفتن نوسان اندام فوقانی، می‌تواند بر روی جابه‌جایی عمودی مرکز جرم اثرگذار باشد (۹)، اما از طرفی، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی Cavan و همکاران، بر روی بیماران همی‌پارژی مغایر بود؛ چرا که آن‌ها گزارش کردند، بی‌حرکی

دست‌ها نمی‌تواند بر تغییرات حرکتی مرکز جرم تأثیرگذار باشد. با بررسی پژوهش پیش گفته، شاید بتوان علت اصلی مغایرت نتایج این تحقیق با پژوهش حاضر را در انتخاب نمونه‌های اندازه‌گیری شده بیان کرد؛ چرا که آزمودنی‌های مطالعه‌ی Cavan و همکاران، افراد همی‌پارژی (افرادی که از یک سمت بدن دچار معلولیت هستند) بودند و احتمال می‌رود الگوی راه رفتن این افراد نیز در اثر همین عارضه از قبل تحت تأثیر قرار گرفته باشد، اما افراد نمونه‌گیری شده در مطالعه‌ی حاضر، شامل زنان سالم و بالغ می‌باشند (۱۰).

اگر چه نوسان اندام فوقانی یک بخش ضروری در راه رفتن نیست (۱)، اما یک رفتار طبیعی در راه رفتن محسوب می‌شود. از آن جایی که بررسی و اهمیت نوسان اندام فوقانی در تجزیه و تحلیل‌های بیومکانیکی به طور معمول نادیده گرفته می‌شود، محققین و متخصصین بالینی باید تأثیر نوسان اندام فوقانی را در زمان تجزیه و تحلیل راه رفتن در نظر داشته باشند؛ چرا که کاهش نوسان اندام فوقانی در حین راه رفتن، می‌تواند باعث افزایش جابه‌جایی عمودی مرکز جرم و بزرگی نیروی عکس‌العمل وارده از زمین به فرد گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی به شماره‌ی ۱۰۱۲۱۴۷۱۹۸۱۰۰۱ می‌باشد. بدین وسیله، از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Yang HS, Atkins LT, Jensen DB, James CR. Effects of constrained arm swing on vertical center of mass displacement during walking. *Gait Posture* 2015; 42(4): 430-4.
2. Canton SP. Active versus passive control of arm swing: Implication of the restriction of pelvis rotation during human locomotion [MSc Thesis]. Baton Rouge, LA: Louisiana State University; 2015.
3. Bruijn SM, Meijer OG, Beek PJ, van Dieen JH. The effects of arm swing on human gait stability. *J Exp Biol* 2010; 213(Pt 23): 3945-52.
4. Yizhar Z, Boulos S, Inbar O, Carmeli E. The effect of restricted arm swing on energy expenditure in healthy men. *Int J Rehabil Res* 2009; 32(2): 115-23.
5. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture* 2013; 38(4): 555-62.
6. Wu Y, Li Y, Liu AM, Xiao F, Wang YZ, Hu F, et al. Effect of active arm swing to local dynamic stability during walking. *Hum Mov Sci* 2016; 45: 102-9.
7. de Graaf ML, Hubert J, Houdijk H, Bruijn SM. Influence of arm swing on cost of transport during walking. *Biol Open* 2019; 8(6): bio039263.
8. van Dieen JH, Kingma I, van der Burg Petra JCE. Erratum: Evidence for a role of antagonistic cocontraction in controlling trunk stiffness during lifting (*Journal of Biomechanics* (2003) 36 (1829-1836) PII: S0021929003002276). *J Biomech* 2004; 37(9): 1457.
9. Major MJ, McConn SM, Zavaleta JL, Stine R, Gard SA. Effects of upper limb loss and prosthesis use on proactive mechanisms of locomotor stability. *J Electromyogr Kinesiol* 2019; 48: 145-51.
10. Cavan S, Takami A, Makino M, Iwata M. The Relationship between arm swing and walking abilities in hemiplegia patients. *Hirosaki Igaku* 2019; 69(1-4): 119-23.

The Effect of Removal Arm Swing on 3-Dimensional Body Center of Mass Displacement during Gait

Razieh Yousefian-Molla¹, Heydar Sadeghi², Farzam Farahmand³, Mohammad Ali Azarbayjani⁴

Original Article

Abstract

Background: Since the effect of immobilization of the upper limb, despite its importance, is usually neglected in the analysis of gait, the purpose of the present study was to assess the effect of removal upper limb arm swing on 3-dimensional (3D) body center of mass displacement during gait.

Methods: 20 healthy women were asked to walk at normal speed in two conditions of normal upper extremity arm swing. The location of body mass center was determined by force plate, and then the data were analyzed using statistical descriptive, Kolmogorov-Smirnov, and paired t tests ($P < 0.05$).

Findings: Except for displacement in the vertical plane ($P = 0.04$), the center of mass in the anterior-posterior ($P = 0.30$) and lateral planes ($P = 0.08$) showed no significant displacement.

Conclusion: Reducing arm swing during walking can increase the vertical displacement of the center of mass, and the magnitude of the force exerted from the ground. Sport and rehabilitation clinicians should consider this statement.

Keywords: Arm, Women, Gait

Citation: Yousefian-Molla R, Sadeghi H, Farahmand F, Azarbayjani MA. **The Effect of Removal Arm Swing on 3-Dimensional Body Center of Mass Displacement during Gait.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(543): 1088-91.

1- PhD Candidate, Department of Sports Physiology and Biomechanics, School of Physical Education and Sport Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Sports Biomechanics, School of Physical Education, Kharazmi University, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Mechanical Engineering, School of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

4- Professor, Department of Sports Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Heydar Sadeghi, Email: sadeghih@yahoo.com

بررسی اثرات ضد التهابی نئوستیگمین در مدل التهابی حاد Air Pouch در موش صحرایی نر

ایمان حاج‌حسن^۱، پروین قدیمی^۲، مسلم نجفی^۳، لیلا روشنگر^۴، طاهره اعتراف اسکوئی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه، با هدف بررسی اثرات نئوستیگمین بر روی شاخص‌های التهابی و تغییرات هیستوپاتولوژی بافت گرانولوماتوز انجام شد.

روش‌ها: مدل Air pouch در شش گروه از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar ایجاد شد. در ناحیه‌ی پشتی حیوان بی‌هوش شده، هوای استریل (۱۰ و ۲۰ میلی‌لیتر) به ترتیب در روزهای اول و سوم تزریق شد. جهت القای التهاب، در روز ششم ۲ میلی‌لیتر کارائزین (۱ درصد) به داخل Pouch تزریق شد. هم‌زمان با کارائزین، نرمال سالین به عنوان شاهد و نئوستیگمین با دزهای ۳۵، ۷۰، ۱۴۰، ۲۰۰ و ۳۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم به داخل صفاق تزریق شد. بعد از ۶ ساعت، موش‌ها کشته شدند و مایع داخل Pouch برای تعیین حجم آگزودا و شمارش لکوسیتی جمع‌آوری شد. بافت گرانولوما خارج شد و پس از تعیین وزن، خصوصیات هیستوپاتولوژیک آن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: دز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستیگمین میزان تجمع لکوسیتی ($P < 0/050$)، حجم آگزودا ($P < 0/001$) و وزن بافت گرانولوماتوز ($P < 0/001$) را در مقایسه با گروه شاهد کارائزین، با تفاوت معنی‌داری کاهش داد. در عین حال، دز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم دارو باعث افزایش مقادیر شاخص‌های التهابی پیش‌گفته گردید ($P < 0/050$). نتایج مطالعات هیستوپاتولوژیک بافت گرانولوماتوز نشان داد که دزهای بالاتر نئوستیگمین اثرات ضد التهابی بیشتری در مقایسه با گروه شاهد ایجاد می‌کنند.

نتیجه‌گیری: با وجود اثرات متفاوت نئوستیگمین در مدل التهابی Air pouch، در مجموع دزهای پایین نئوستیگمین اثرات ضد التهابی بیشتری بر روی شاخص‌های التهاب محیطی نشان دادند. با توجه به مکانیسم‌های متنوع پیشنهادی، احتمال می‌رود این اثرات به واسطه‌ی عملکرد مجموعه‌ای از اثرات تنظیمی نئوستیگمین بر سیستم ایمنی ایجاد می‌شود.

واژگان کلیدی: نئوستیگمین، التهاب، کارائزین، موش صحرایی

ارجاع: حاج‌حسن ایمان، قدیمی پروین، نجفی مسلم، روشنگر لیلا، اعتراف اسکوئی طاهره. بررسی اثرات ضد التهابی نئوستیگمین در مدل التهابی حاد

Air Pouch در موش صحرایی نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۳): ۱۰۹۹-۱۰۹۲

ماکروفازها، گیرنده‌های مربوط به اعصاب اتونوم وجود دارد (۱). کاتکول آمین‌ها با اتصال به گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در سطح ماکروفازها و مونوسیت‌ها اعمال اثر می‌کنند. گیرنده‌های بتا آدرنرژیک با اتصال به GTP-binding protein باعث فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌شوند. با تحریک این آنزیم، کاتکول آمین‌ها تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) را کاهش و ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر اینترلوکین ۱۰

مقدمه

نتایج مطالعات حاکی از آن است که ارتباط دو طرفه‌ای بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی وجود دارد؛ به طوری که سیستم عصبی در تعیین نوع پاسخ سیستم ایمنی به آنتی‌ژن‌ها نقش دارد و به طور متقابل، سایتوکاین‌های سیستم ایمنی نیز بر روی رشته‌های اعصاب محیطی تأثیر می‌گذارند. اعصاب اتونوم به میزان زیادی در کورتکس تیموس پراکنده می‌باشند. علاوه بر این، در سطح سلول‌های T، B و

۱- داروساز، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- استاد، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۴- استاد، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- دانشیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: طاهره اعتراف اسکوئی

Email: eteraf_t@yahoo.com

تنظیم التهاب مربوط به اعصاب محیطی و سایر اختلالات مربوط به سیستم ایمنی می‌شود. اگر چه اثر ضد التهابی نئوستیگمین در مدل تجربی القایی توسط لیپو پلی ساکارید باکتریایی گزارش شده است (۱۱)، اما با توجه به تعامل دو طرفه‌ی سیستم عصبی و سیستم ایمنی، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی اثر نئوستیگمین بر شاخص‌های التهابی در مدل التهاب حاد Air pouch با استفاده از کارازنین و تقلید از التهاب مفصل در موش صحرایی نر انجام شد.

روش‌ها

حیوان آزمایشگاهی: موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شدند. حیوانات، دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و در حیوانخانه‌ی دانشکده‌ی داروسازی تبریز در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت $10 \pm 5\%$ درصد و با چرخه‌ی نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و مطابق مقررات مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1395.1189) مورد استفاده قرار گرفتند.

ایجاد مدل التهابی Air pouch مدل التهابی Air pouch با استفاده از روش Duarte و همکاران، با اندکی تغییر ایجاد شد (۸). موهای ناحیه‌ی پشتی حیوان که با دی‌اتیل اتر به طور سطحی بیهوش شده بودند، با ریش تراش برقی (Moser, Germany) تراشیده شد. ۲۰ میلی‌لیتر هوای استریل به صورت زیر پوستی در ناحیه‌ی پشتی حیوان تزریق گردید. ۳ روز بعد، ۱۰ میلی‌لیتر هوای استریل به همان ناحیه در حیوان بیهوش تزریق گردید. سوسپانسیون ۱ درصد کارازنین لامبدا (Sigma, Germany) در نرمال‌سالیین تهیه شد. جهت استریل کردن کارازنین، سوسپانسیون به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۱۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد اتوکلاو (ایران طب زعیب، ایران) شد. روز ششم، ۲ میلی‌لیتر از سوسپانسیون به دست آمده، بعد از سرد شدن جهت القای التهاب، به داخل کیسه‌ی پشتی حیوان (Pouch) تزریق شد.

موش‌ها در شش گروه مورد مطالعه قرار گرفتند و هر گروه شامل ۶ موش صحرایی بود. موش‌های گروه شاهد کارازنین را به طور داخل Pouch و هم‌زمان نرمال سالیین را به طور داخل صفاقی دریافت کردند. گروه‌های مورد که کارازنین را به طور داخل Pouch و نئوستیگمین را (با دزهای ۰، ۷۰، ۱۴۰، ۲۰۰ و ۳۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم) هم‌زمان با تزریق کارازنین، به داخل صفاقی دریافت کردند. لازم به توضیح است که استریل کردن هوا و سایر موادی که به طور داخل Pouch تزریق می‌شد، توسط صافی میلی‌پور ۰/۲۲ میکرون (Sigma, Germany) که به سر سرنگ نصب شده بود، عملی گردید.

IL-10 یا Interleukin-10 را افزایش می‌دهند و بدین ترتیب، مانع مهاجرت لکوسیت‌ها به محل التهاب می‌شوند (۲). از طرفی، TNF- α نقش بارزی در آبشار سایتوکاین‌هایی که منجر به التهاب و تخریب مفصل در آرتریت روماتوئید می‌شوند، ایفا می‌کند و مهار TNF- α باعث بهبود آرتریت ایجاد شده به صورت آزمایشگاهی می‌گردد (۳). مطالعات نشان داده‌اند که سیستم عصبی پاراسمپاتیک از طریق مسیر ضد التهابی کولینرژیک (Cholinergic anti-inflammatory pathway) یا CAP با سیستم ایمنی در تعامل می‌باشد (۴) و عملکرد منحصر به فرد عصب واگ در قوس رفلکس ضد التهابی در بسیاری از مطالعات تجربی یافت شده است (۵).

آرتریت روماتوئید، یکی از شایع‌ترین تظاهرات خود ایمنی (شیوع ۰/۲۵-۰/۵۰ درصد) است که به دلیل ماهیت التهابی مزمن آن، باعث درد، ناتوانی و تخریب مفصل می‌شود و در طولانی مدت، مشکلات زیادی را در افراد مبتلا ایجاد می‌کند. این بیماری، به طور عمده در دهه‌ی چهارم یا پنجم زندگی آشکار می‌شود و در زنان نسبت به مردان بیشتر رخ می‌دهد (۶). در مفاصل روماتوئیدی، عدم تعادل بین فعالیت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضد التهابی باعث القای خود ایمنی و التهاب مزمن می‌شود و در نتیجه، آسیب‌های مفصلی به وجود می‌آیند (۷).

مدل‌های متنوع التهاب حاد و مزمن، به دلیل ویژگی‌های پیچیده‌ی بیماری‌های التهابی در حال گسترش است. مدل التهابی Air pouch، تقلیدی از التهاب سینوویال و آرتریت روماتوئید می‌باشد که با تزریق زیرجلدی هوا در ناحیه‌ی پشتی جوندگان ایجاد می‌شود. این روش، باعث تکثیر سلول‌هایی می‌شود که بر روی سطح حفره به صورت طبقه طبقه قرار می‌گیرد و پس از ۶ روز، ساختار شبیه سینوویال را تشکیل می‌دهند. این مدل، به دلیل توانایی بررسی بیوشیمیایی آگزودای التهابی و سلول‌های دخیل در التهاب، همراه با مطالعات بافت‌شناسی و آنژیوژنز، دارای مزایای بیشتری نسبت به سایر مدل‌های التهاب می‌باشد. از آن جایی که بررسی التهاب و نمونه‌گیری در محیط سینوویال مفصل زانو کار دشواری است، می‌توان از این مدل بهره گرفت (۸).

استیل کولین، باعث مهار ترشح TNF، IL-1، IL-6، IL-18 و ناشی از لیپو پلی ساکارید که فعال‌کننده‌ی اولیه‌ی ماکروفاژهای انسانی است، می‌شود (۹). نئوستیگمین، از دسته‌ی داروهای مقلد پاراسمپاتیکی است که دارای ساختار کارباماتی است و توانایی عبور از سد خونی- مغزی را ندارد. مکانیسم اصلی عملکرد نئوستیگمین، مهار آنزیم Acetylcholine esterase (Ach-E) و افزایش غلظت استیل کولین در محل سیناپس می‌باشد (۱۰). خصوصیت عدم عبور کاربامات‌ها از سد خونی- مغزی باعث اختصاصی بودن آن‌ها برای

بررسی شاخص‌های التهابی

الف- حجم آگزودا: شش ساعت بعد از تزریق کارازین، موش‌ها با دز بالای ماده‌ی بی‌هوشی دی‌اتیل اتر کشته شدند و ۳ میلی‌لیتر Phosphate buffered saline (PBS) با pH معادل ۷/۴ به داخل Pouch تزریق و جهت مخلوط شدن با آگزودای التهابی، حفره به مدت ۳۰ ثانیه به آرامی ماساژ داده شد. حدود ۰/۵ سانتی‌متر از Pouch بریده شد و با استفاده از سر سوزن، آگزودای التهابی خارج گردید و حجم آن اندازه‌گیری شد.

ب- تجمع لکوسیتی: جهت جلوگیری از لخته شدن آگزودای به دست آمده، به داخل لوله‌ی آزمایش حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)، مقداری از آگزودا ریخته شد و با بافر فسفات رقیق گردید. شمارش لکوسیتی آگزودای رقیق شده با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) و توسط لام نئوبار انجام گرفت.

ج- وزن بافت گرانولوماتوز: پوست بیرونی بافت گرانولوماتوز، بعد از خارج کردن آگزودای التهابی ترشح شده، بریده شد و کیسه‌ی Pouch از نسوج اطراف آن جدا گردید و در نهایت، بافت جدا شده به صورت کامل با استفاده از پارچه‌ای بدون پرز خشک شد و با ترازو توزین گردید (۱۲).

د- تغییرات هیستوپاتولوژی بافت گرانولوماتوز: به منظور بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت گرانولوماتوز، نمونه‌های بافتی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. از هر نمونه‌ی بافتی، برشی با ابعاد ۲ × ۲ میلی‌متر مربع تهیه گردید و سپس، نمونه‌ها در یک دیسک فلزی قرار داده شد و به دستگاه اتونکتیکون (Scilab, UK) انتقال داده شدند. پس از ثابت‌سازی (Fixation) و دهیدراتاسیون نمونه‌های بافتی، ابتدا گزیلول ریخته شد. سپس، نمونه‌ها در پارافین مذاب قرار داده و آماده‌ی قالب‌گیری شدند. پس از قالب‌گیری نمونه‌های بافتی، نمونه با استفاده از دستگاه میکروتوم (Liets, Germany) به قطر ۵-۶ میکرون برش داده و بر روی لام شیشه‌ای کشیده و جهت دپارافیناسیون در سبد مخصوص به مدت ۲۴ ساعت در Oven با دمای ۶۵ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از طی این مراحل، لام‌ها برای رنگ‌آمیزی آماده شدند. در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اوتوزین، ابتدا لام‌ها در سه ظرف حاوی گزیلول به مدت ۵ دقیقه قرار داده شدند. سپس، در دو ظرف حاوی الکل مطلق و در دو ظرف دیگر حاوی الکل ۸۰ و ۹۵ درجه شستشو داده شد و بعد از آن، لام‌ها با آب شسته و در محلول هماتوکسیلین قرار داده شدند تا هسته‌ها به رنگ بنفش درآیند. پس از شستن با آب، در محلول اسید الکل یک درصد یک بار فرو برده شد تا رنگ‌های اضافی گرفته شود. پس از شستن دوباره‌ی لام‌ها با آب، در محلول کربنات لیتیم اشباع قرار داده

شدند تا رنگ هماتوکسیلین ثابت گردد و پس از شستشو با آب، سیتوپلاسم سلول‌ها با ائوزین رنگ‌آمیزی گردید. سپس، با الکل‌های ۸۰ و ۹۵ درجه و دو ظرف الکل مطلق، عمل آب‌گیری انجام شد و به مدت ۳-۲ دقیقه در دو ظرف گزیلول خالص قرار داده شدند و پس از آن، با استفاده از چسب انتیلان و میکرولامل ۵ به ۲۴ روی بافت پوشانده شد و یک ساعت در دمای آزمایشگاه قرار داده شد تا چسب آن خشک شود. لام‌های تهیه شده، به کمک میکروسکوپ نوری ارزیابی شدند (۱۳).

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد برای هر گروه نشان داده شده است. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago,) وارد شد و برای تجزیه و تحلیل آماری آن‌ها از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی (LSD) Least significant difference استفاده شد. در مقایسه‌ی داده‌ها، $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی اثر نئوستیگمین بر شاخص‌های التهابی: نتایج نشان داد که ۶ ساعت بعد از القای التهاب در گروه شاهد، $0/1 \pm 5/1$ میلی‌لیتر آگزودا به داخل Pouch ترشح پیدا کرد که این حجم در گروه نئوستیگمین با دز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، ۱۵/۴ درصد کاهش داشت ($P < 0/001$). حجم آگزودای مترشحه در گروه‌های دیگر، نه تنها کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان نداد، بلکه دز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم دارو، حجم آگزودا را نسبت به گروه شاهد و دز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، به ترتیب ۵ و ۲۴ درصد ($P < 0/001$) افزایش داد (شکل ۱-الف).

بر اساس نتایج این مطالعه، نئوستیگمین با دز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، توانست تعداد تام لکوسیت‌ها را نسبت به گروه شاهد ۲۹/۵ درصد ($P < 0/050$) کاهش دهد؛ در حالی که دز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه شاهد و گروه ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، به ترتیب ۳۷ درصد ($P < 0/050$) و ۹۲ درصد ($P < 0/001$) اثر افزایشی نشان داد (شکل ۱-ب).

همان‌طور که در شکل ۱-ج مشاهده می‌شود، وزن بافت گرانولوماتوز با دز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، ۳۲/۷ درصد ($P < 0/001$) نسبت به گروه شاهد ($0/06 \pm 2/26$ گرم)، کاهش یافت. مشابه دو شاخص التهابی قبل، وزن بافت گرانولوماتوز نیز با دز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم نسبت به گروه شاهد و گروه ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، به ترتیب ۲۸ درصد ($P < 0/050$) و ۸۹/۵ درصد ($P < 0/001$) افزایش نشان داد. نتایج این مطالعه، نشان

نیز کاسته شده بود. سلول‌های التهابی از نوع لنفوسیت و ماکروفاژ در بافت گرانولوماتوز موش‌های صحرایی که نئوستیگمین به میزان ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، قابل مشاهده بود؛ به نظر می‌رسد از حالت التهاب حاد در حال ورود به مرحله‌ی التهاب مزمن بوده است. از تعداد جوانه‌های عروقی و خونریزی میان بافتی، به طور کامل کاسته شده بود. با توجه به نمای میکروسکوپی بافت گرانولوماتوز موش‌های صحرایی دریافت کننده‌ی نئوستیگمین به میزان ۳۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم، مشخص است که از شدت التهاب به خوبی کاسته شده و ادم دیده نمی‌شد. هر چند ماکروفاژها در بافت همبند قابل مشاهده بودند، اما از تعداد سلول‌های التهابی به طور واضحی کاسته شده بود. تعداد زیادی جوانه‌ی عروقی نیز در بافت بینابینی مشاهده می‌شد.

بحث

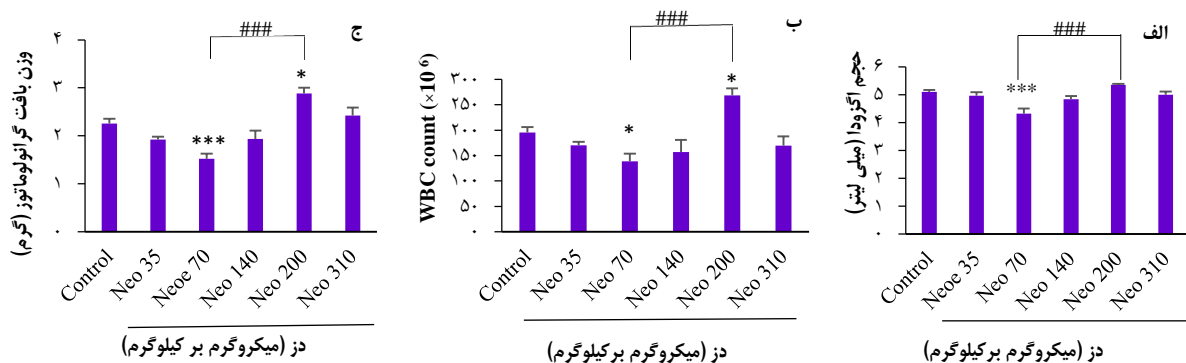
التهاب، واکنش بافت‌های زنده‌ی پر از عروق به آسیب‌های موضعی و عوامل بیماری‌زایی است که شامل یک سری از تغییرات در بستر عروق ترمینال، خون و بافت همبند با هدف از بین بردن عامل مخرب و ترمیم بافت آسیب دیده می‌باشد که با تولید واسطه‌های التهابی و حرکت مایع و لکوسیت‌ها از خون به بافت‌های خارج عروقی، همراه است و به دو حالت التهاب حاد و مزمن بروز می‌کند (۱۴). برخی مدیاتورهای التهابی مانند TNF- α ، باعث افزایش بیان و میزان L-selectin می‌شود که به نوبه خود باعث افزایش چسبندگی لکوسیت‌ها به دیواره‌ی عروق و افزایش مهاجرت آن‌ها به موضع التهاب می‌گردد (۱۵).

داد که دزهای ۱۴۰ و ۳۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم بر هیچ یک از شاخص‌های التهابی اثر معنی‌داری نداشتند.

بررسی اثر نئوستیگمین بر تغییرات هیستوپاتولوژی بافت

گرانولوماتوز: همان‌طور که در شکل ۲ دیده می‌شود، در گروه شاهد، حضور التهاب شدید در بافت همبند همراه با سلول‌های التهابی و ماکروفاژهای فراوان قابل رؤیت است. ادم بینابینی، حد فاصل سلول‌های بافت همبند همراه با تعداد زیادی Giant cell (سلول غول‌پیکر)، خونریزی و سلول‌های خونی، از جمله گلبول‌های قرمز در بافت بینابینی قابل مشاهده است. تجویز نئوستیگمین با دز ۳۵ میکروگرم بر کیلوگرم، باعث شد که از شدت حضور سلول‌های التهابی نسبت به گروه شاهد کاسته شود، اما کماکان ادم بافتی همراه با تعداد زیاد ماکروفاژ، لنفوسیت و نوتروفیل قابل مشاهده بود و تعداد زیادی گلبول قرمز در بافت بینابینی دیده شد.

مطالعه‌ی هیستوپاتولوژی گروه نئوستیگمین ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم، نشان داد که از شدت ادم بافتی کاسته شده است؛ اگر چه سلول‌های التهابی و ماکروفاژها کمتر شدند، اما همچنان در بافت همبند بینابینی قابل مشاهده بودند. آثار فیروز بافتی در این گروه قابل مشاهده بود و بر میزان تراکم الیاف کلاژن افزوده شده بود. در بافت گرانولوماتوز موش‌های صحرایی که نئوستیگمین را به میزان ۱۴۰ میکروگرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند، آثار خونریزی و گلبول‌های قرمز میان بافتی حذف شده بود و مشاهده نمی‌شد. سلول‌های التهابی، به طور عمده از نوع لنفوسیت بودند و کماکان ماکروفاژها به فراوانی قابل مشاهده بودند و از ادم بینابینی



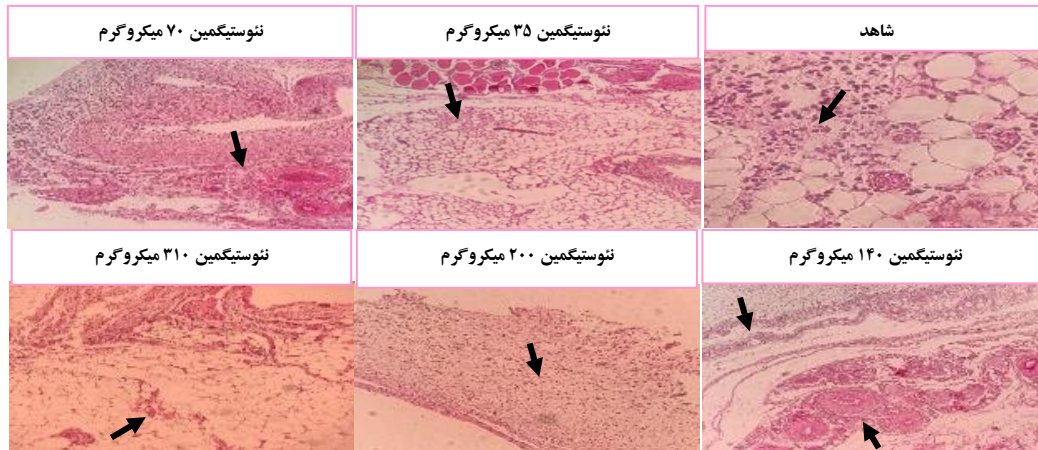
شکل ۱. اثر نئوستیگمین بر حجم آگزودا (الف)، تجمع لکوسیتی (ب) و وزن بافت گرانولوماتوز (ج) شش ساعت پس از القای التهاب در موش صحرایی نر در مدل

التهابی Air pouch

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار می‌باشند.

$P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد کارآزمین؛ $### P < 0.001$ وجود تفاوت معنی‌دار با گروه ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم

Neostigmine: Neo



شکل ۲. اثر نئوستیگمین بر تغییرات هیستوپاتولوژی بافت گرانولوماتوز ۶ ساعت پس از القای التهاب در موش صحرایی نر در مدل التهابی **Air pouch**. بزرگنمایی ۴۰ برابر. شاهد) التهاب شدید همراه با ادم و خونریزی (فلش): نئوستیگمین ۳۵ میکروگرم) ادم بافتی هنوز قابل مشاهده است؛ نئوستیگمین ۷۰ میکروگرم) از شدت ادم کاسته شده و تراکم الیاف کلاژن کمتر شده است (فلش): نئوستیگمین ۱۴۰ میکروگرم) ادم کاهش قابل مشاهده داشته است، اما هنوز ماکروفاز و لنفوسیت قابل مشاهده است؛ نئوستیگمین ۲۰۰ میکروگرم) حضور بافت گرانولوماتوز و کاهش واضح ادم بافتی؛ نئوستیگمین ۳۱۰ میکروگرم) کاهش واضح ادم بافتی و حضور جوانه‌های عروقی (فلش).

می‌یابد و آگزودا در داخل Pouch تجمع می‌یابد (۲۰). در این مطالعه، میزان حجم آگزودا با تجویز نئوستیگمین کاهش یافت. گزارش شده است که تحریک الکتریکی اعصاب واگ با مکانیسم احتمالی افزایش فعالیت کولینرژیک و کاهش تولید TNF، باعث کاهش التهاب می‌گردد (۵). $TNF-\alpha$ ، القاکننده‌ی قوی ژن نیتریک اکساید سنتاز می‌باشد و همچنین، موجب تجمع نوتروفیل‌ها و لنفوسیت‌های T و بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی می‌شود (۲۱). در طی التهاب، فعالیت این آنزیم باعث تولید غلظت بالایی از نیتریک اکساید (NO) می‌شود که در نفوذپذیری عروقی نقش دارد (۲۲).

تجمع فیبروبلاست‌ها و ماکروفازها، سنتز کلاژن و آنژیوژنز، از ویژگی‌های مهم بافت گرانولوما می‌باشند (۲۳). در مطالعه‌ی نشان داده شده است که حضور فیبروبلاست‌ها و ماکروفازها در محیط التهاب، موجب تشکیل بافت گرانولوما در موضع التهاب می‌شود (۲۴). در مطالعه‌ی حاضر، بافت گرانولوما تشکیل شده به دنبال ایجاد مدل **Air pouch**، با تزریق داخل صفاقی نئوستیگمین حدود ۳۰-۱۵ درصد بر اساس دوز به کار رفته کاهش وزن نشان داد.

در شرایط **In vitro**، سایتوکاین‌های مشتق شده از ماکروفازها تحت عنوان مونوکاین‌ها که شامل $TNF-\alpha$ و $IL-1$ می‌باشند، در تشکیل بافت گرانولوما از اهمیت به‌سزایی برخوردار هستند؛ به گونه‌ای که این سایتوکاین‌ها را سایتوکاین‌های گرانولوماتوزیک می‌نامند (۲۵). اثر مهارتی سیستم عصبی کولینرژیک بر تولید $TNF-\alpha$ که پیش‌تر به آن اشاره گردید (۴-۵)، شاید یکی از مکانیسم‌های احتمالی کاهش وزن بافت گرانولوما باشد. نتایج مطالعه‌ی

ارتباط و تعامل بین سیستم ایمنی و سیستم عصبی، حاصل وجود اشتراکاتی در نوروپپتیدها و نوروترانسمیترها و برخی سایتوکاین‌ها بین این دو سیستم می‌باشد (۱۶). در این مطالعه، اثر نئوستیگمین بر روی شاخص‌های التهابی در مدل التهابی **Air Pouch** بررسی شد. تعداد لکوسیت‌های موجود در مایع آگزودا تنها با دوز ۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم نئوستیگمین کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد. همسو با نتایج ما، تحقیق Yoon و همکاران نشان داد که تزریق داخل نخاعی نئوستیگمین به طور وابسته به دوز، باعث سرکوب مهاجرت لکوسیت‌ها و دگرآنولاسیون آنزیم میلوپراکسیداز (MPO) شد که این اثر ضد التهابی محیطی نئوستیگمین با واسطه‌ی فعالیت گیرنده‌های موسکارینی M2 نخاعی انجام می‌گیرد و منجر به فعال‌سازی نورون‌های پیش‌گانگلیونی سمپاتیک و در نتیجه، ترشح کاتکول آمین‌های آدرنال می‌شود (۱۷). احتمال می‌رود در این شرایط، گیرنده‌های M2 بر روی ایترنورون‌های مهارکننده (نظیر نورون‌های **GABAergic** یا نورون‌های **Glycinergic**) موجود در نخاع درگیر شده و استیل کولین، منجر به فعال شدن **Spinal sympathetic preganglionic neurons (SPNs)** می‌شود که در نهایت، اثرات ضد التهابی نئوستیگمین ایجاد می‌گردد (۱۸). نشان داده شده است که تزریق داخل نخاعی نئوستیگمین، می‌تواند باعث کنترل واکنش‌های التهابی محیطی از طریق آزادسازی کاتکول آمین‌های نخاعی آدرنال شود که این اثر، با تزریق آنتاگونیست گیرنده‌ی M2 مسدود می‌گردد (۱۹).

به دنبال تزریق کارازین در اثر ترشح مدياتورهای التهابی نظیر هیستامین، پروستاگلاندین‌ها و سروتونین، نفوذپذیری عروقی افزایش

فعالیت سلول‌های سیستم ایمنی در محیط التهاب مرتبط دانست. نتایج این پژوهش، همچنین نشان داد که نئوستیگمین در مدل التهابی حاد Air pouch، از منحنی دز-رسپانس Bell shaped (زنگوله‌ای شکل) تبعیت کرده است؛ به طوری که بیشترین اثر ضد التهابی در دز میانی مشاهده می‌شود و در دزهای بالاتر و پایین‌تر، اثر ضد التهابی نه تنها افزایش پیدا نکرد؛ بلکه حتی در دز ۲۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم، هر سه شاخص التهابی افزایش نشان دادند. این نوع اثر، می‌تواند به این دلیل باشد که مکانیسم اثر نئوستیگمین در دزهای مختلف، به احتمال زیاد نظیر هم نمی‌باشد و بر حسب محدوده‌های مختلف دز تجویزی دارو و نوع پارامتر مورد بررسی، برخی از مکانیسم‌ها دخالت بیشتری دارند. منحنی دز-رسپانس زنگوله‌ای شکل، مشابه در مورد داروهای کولینرژیک و به خصوص مهارکننده‌های استیل کولین استراز از جمله نئوستیگمین پیش‌تر نیز گزارش شده است (۲۷).

با این حال، برای تعیین مکانیسم اثر دقیق‌تر نئوستیگمین در التهاب، نیاز به مطالعات بیشتری در آینده وجود دارد. از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی نیمه‌کمی یافته‌های هیستولوژیک بود. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، این بخش به صورت کمی نیز مورد بررسی قرار گیرد. همچنین، با توجه به این که التهاب مزمن در شرایط بالینی شایع‌تر است و تبعات وسیع‌تری برای بیماران دارد، لازم است در مطالعات بعدی عملکرد نئوستیگمین در شرایط التهاب مزمن نیز بررسی گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که نئوستیگمین با دزهای مختلف، اثرات متفاوتی بر روی شاخص‌های التهاب محیطی در مدل Air pouch در موش صحرایی نر ایجاد نمود؛ به طوری که دزهای پایین آن حجم آگزودا، تجمع لکوسیته و وزن بافت گرانولوماتوز را کاهش دادند، اما دزهای بالاتر، اثرات معکوسی بر جای گذاشتند. در عین حال، نتایج هیستوپاتولوژیک بافت گرانولوماتوز نشان داد که دزهای بالاتر نئوستیگمین، اثرات ضد التهابی قوی‌تری اعمال می‌کنند. با توجه به مکانیسم‌های متنوع پیشنهادی برای نئوستیگمین، احتمال می‌رود این اثرات، به واسطه‌ی عملکرد مجموعه‌ای از اثرات تنظیمی این دارو بر سیستم ایمنی به صورت مستقیم و غیر مستقیم واسطه‌گری می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از نتایج پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی دکتری عمومی داروسازی مصوب دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره‌ی ۳۹۸۴ می‌باشد. نویسندگان مقاله، از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای حمایت مالی از اجرای آن صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

هیستوپاتولوژیک بافت گرانولوماتوز نیز نشان داد که دزهای مختلف نئوستیگمین با ایجاد اثرات ضد التهابی خود، نمای التهابی بافت گرانولوماتوز را در مقایسه با گروه شاهد متأثر می‌سازد.

مسیر CAP عامل نظارتی بر روی پایانه‌های عصبی در خون و ماکروفاژهای حاوی $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ -nAChR) می‌باشد. CAP مسیر یک طرفه‌ای است که می‌تواند التهاب حاصل از ماکروفاژها یا هر سلول ایمنی دیگری را که دارای گیرنده‌ی $\alpha 7$ -nAChR باشد، کاهش دهد. Ach از پایانه‌ی عصب واگ در گردش خون آزاد می‌شود و روی گیرنده ($\alpha 7$ -nAChR) اثر می‌کند که با باز کردن کانال مرکزی، باعث ورود یون‌های کلسیم به داخل ماکروفاژها می‌شود. افزایش سطح کلسیم، باعث مهار جابه‌جایی Nuclear factor κ -B در هسته و به تبع آن سرکوب تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود (۴).

فیبرهای اوران عصب واگ، سیگنال‌های عصبی التهابی محیطی را به مغز منتقل می‌کنند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که یک مکانیسم پاراسمپاتیک برای مهار آزادسازی TNF و کنترل التهاب وجود دارد. این مکانیسم، توسط مسیر CAP انجام می‌گیرد. Ach، باعث مهار ترشح TNF، IL-1، IL-6 و IL-18 ناشی از اندوتوکسین (لیپو پلی‌ساکارید) می‌شود. علاوه بر نقش Ach به عنوان یک انتقال دهنده‌ی عصبی و تعدیل‌کننده‌ی عصبی در سیستم اعصاب مرکزی و در سیستم اعصاب اتونوم محیطی (گانگلیونی) و نوروترانسمیتر سوماتیک، Ach یک انتقال دهنده‌ی عصبی مرکزی برای نورون‌های پس‌گانگلیونی عصب واگ و اعصاب سمپاتیک نیز می‌باشد. فعالیت CAP توسط تحریک الکتریکی عصب واگ، همچنین منجر به کاهش معنی‌دار TNF سیستمیک و کاهش تحریک شوک در موش‌های تحت اثر آسیب عصبی می‌شود. ماکروفاژهای بافتی و سایر سلول‌های تولیدکننده‌ی سایتوکاین‌ها در سیستم رتیکولاندوتلیال، یکی از محتمل‌ترین اهداف سلولی اثرات تعدیل‌کننده‌ی ایمنی عصب واگ می‌باشند (۹).

سیستم عصبی سمپاتیک خودکار، یک حالت تنظیم‌کننده‌ی دوگانه برای پاسخ‌های التهابی دارد. اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین، هر دو از مدولای آدرنال و از آکسون‌های عصبی سمپاتیک در پاسخ به Ach، آزاد می‌شوند و باعث تنظیم ترشح سایتوکاین‌ها و تنظیم التهاب، به طور عمده از طریق گیرنده‌های بتا آدرنرژیک که روی سلول‌های ایمنی قرار دارند، می‌شوند (۲۶).

مکانیسم پیشنهادی احتمالی برای اثرات نئوستیگمین در این مطالعه را می‌توان به اثرات مهارتی نئوستیگمین بر آنزیم استیل کولین استراز، اثرات پاراسمپاتومیمتیکی، ترشح کاتکول آمین‌ها از مدولای آدرنال، کاهش تولید برخی مدیاتورهای التهابی و همچنین، کاهش تعداد و

References

- Morimoto K, Nakajima K. Role of the immune system in the development of the central nervous system. *Front Neurosci* 2019; 13: 916.
- Noh H, Yu MR, Kim HJ, Lee JH, Park BW, Wu IH, et al. Beta 2-adrenergic receptor agonists are novel regulators of macrophage activation in diabetic renal and cardiovascular complications. *Kidney Int* 2017; 92(1): 101-13.
- Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, Hashiguchi T, Yamakuchi M, Goto M, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4): 971-81.
- Baez-Pagan CA, Delgado-Velez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol* 2015; 10(3): 468-76.
- Zila I, Mokra D, Kopincova J, Kolomaznik M, Javorka M, Calkovska A. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 2): S139-S145.
- Mattei RA, Dalmarco EM, Frode TS. Etanercept administration prevents the inflammatory response induced by carrageenan in the murine air pouch model. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015; 388(12): 1247-57.
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(6): 429-42.
- Duarte DB, Vasko MR, Fehrenbacher JC. Models of inflammation: Carrageenan air pouch. *Curr Protoc Pharmacol* 2016; 72: 5.
- Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2005; 19(6): 493-9.
- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6): 9809-25.
- Eteraf-Oskouei T, Allahyari S, Akbarzadeh-Atashkhosrow A, Delazar A, Pashaii M, Gan SH, et al. Methanolic extract of *Ficus carica* Linn. leaves exerts antiangiogenesis effects based on the rat air pouch model of inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 760405.
- Ziaee M, Rasouly M, Khorrani A, Andalib S, Garjani A. The effect of pentoxifylline on leukocyte accumulation and angiogenesis in an air pouch model in rat. *J Chem Pharm Res* 2012; 4(1): 402-8.
- Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2005.
- Kumar V. Acute and chronic inflammation. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia, PA: Saunders; 2005. p. 47-86.
- Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med* 2005; 257(2): 126-38.
- Yoon SY, Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Kang SY, Kim CY, et al. Intrathecal neostigmine reduces the zymosan-induced inflammatory response in a mouse air pouch model via adrenomedullary activity: Involvement of spinal muscarinic type 2 receptors. *Neuropharmacology* 2005; 49(3): 275-82.
- Li DP, Chen SR, Pan YZ, Levey AI, Pan HL. Role of presynaptic muscarinic and GABA(B) receptors in spinal glutamate release and cholinergic analgesia in rats. *J Physiol* 2002; 543(Pt 3): 807-18.
- Yoon SY, Kim HW, Roh DH, Kwon YB, Jeong TO, Han HJ, et al. The anti-inflammatory effect of peripheral bee venom stimulation is mediated by central muscarinic type 2 receptors and activation of sympathetic preganglionic neurons. *Brain Res* 2005; 1049(2): 210-6.
- Cuzzocrea S, Costantino G, Zingarelli B, Mazzon E, Micali A, Caputi AP. The protective role of endogenous glutathione in carrageenan-induced pleurisy in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999; 372(2): 187-97.
- Adams V, Nehrhoff B, Spate U, Linke A, Schulze PC, Baur A, et al. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1beta and NFkappaB activation: An in vitro and in vivo study. *Cardiovasc Res* 2002; 54(1): 95-104.
- Duran WN, Breslin JW, Sanchez FA. The NO cascade, eNOS location, and microvascular permeability. *Cardiovasc Res* 2010; 87(2): 254-61.
- Sato K, Komatsu N, Higashi N, Imai Y, Irimura T. Granulation tissue formation by nonspecific inflammatory agent occurs independently of macrophage galactose-type C-type lectin-1. *Clin Immunol* 2005; 115(1): 47-50.
- Hooper KA, Nickolas TL, Yurkow EJ, Kohn J, Laskin DL. Characterization of the inflammatory response to biomaterials using a rodent air pouch model. *J Biomed Mater Res* 2000; 50(3): 365-74.
- Sato IY, Kobayashi K, Yamagata N, Shikama Y, Kasama T, Kasahara K, et al. Modulation of granuloma formation in vitro by endogenous mediators. *Immunopharmacology* 1991; 21(2): 73-82.
- Araujo LP, Maricato JT, Guerreschi MG, Takenaka MC, Nascimento VM, de Melo FM, et al. The sympathetic nervous system mitigates CNS autoimmunity via beta2-adrenergic receptor signaling in immune cells. *Cell Rep* 2019; 28(12): 3120-30.
- Bentley P, Driver J, Dolan RJ. Cholinergic modulation of cognition: insights from human pharmacological functional neuroimaging. *Prog Neurobiol* 2011; 94(4): 360-88.

Acute Anti-Inflammatory Effects of Neostigmine in the Rat Air Pouch Model of Inflammation

Iman Haj-Hasan¹, Parvin Ghadimi², Moslem Najafi³, Leila Roshangar⁴, Tahereh Eteraf-Oskouei⁵

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the effects of neostigmine on inflammatory parameters and histopathological changes of granulation tissue.

Methods: The Air Pouch model was developed in six groups of male Wistar rats. Briefly, the rats were anesthetized, and then 20 ml and 10 ml of sterile air were injected subcutaneously (SC) on the back of the animals on days 0 and 3, respectively. On day 6, inflammation was induced by injection of 2 ml of carrageenan 1% into pouches. Normal saline as control and neostigmine (35, 70, 140, 200, and 310 µg/kg) was administered intraperitoneally (IP) concurrently with carrageenan. After 6 hours, the rats were sacrificed; pouch fluid was collected to determine exudate volume and the number of accumulated cells. The pouches were dissected out and weighed, and histopathological characteristics were evaluated.

Findings: Neostigmine (70 µg/kg) reduced leukocyte accumulation ($P < 0.050$), exudate volume ($P < 0.001$), and granulation tissue weight ($P < 0.001$) compared to the carrageenan control group. Inflammatory parameters were increased by neostigmine 200 µg/kg ($P < 0.050$). The results of histopathological studies of granulation tissue showed that higher doses of neostigmine provided more anti-inflammatory effects.

Conclusion: From this study, it may be concluded that in the air pouch inflammatory model, neostigmine at different doses has different effects on peripheral inflammation. These effects are likely mediated by regulatory effects of the agent on the immune system.

Keywords: Neostigmine, Inflammation, Carrageenan, Rat

Citation: Haj-Hasan I, Ghadimi P, Najafi M, Roshangar L, Eteraf-Oskouei T. **Acute Anti-Inflammatory Effects of Neostigmine in the Rat Air Pouch Model of Inflammation.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(543): 1092-9.

1- Pharm D, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Professor, Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

5- Associate Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Tahereh Eteraf-Oskouei, Email: eteraf_t@yahoo.com

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 543, 3rd Week November 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

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

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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