

مقاله های پژوهشی

- تشخیص سردرد میگرنی با طراحی یک سیستم خبره‌ی فازی و به کارگیری الگوریتم یادگیری Learning from Examples (LFE) ۱۶۸۰
منیره خیام‌نیا، محمدرضا یزدچی، محسن فروغی‌پور
- ارزیابی تأثیر استفاده از تزریق داخل ویتروی اریتروپوئین در درمان ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتریتی ۱۶۸۶
علیرضا دهقانی، حشمت‌اله قنبری، مهدی کمانی، مهدی راعی
- مقایسه‌ی تأثیر تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در درمان Leishmaniasis جلدی حاد ۱۶۹۳
محمدعلی نیلفروش‌زاده، فریدا غضنفرپور، فاطمه سخنوری، نازلی انصاری، آسیه حیدری، مهرداد مهام
- مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به Vitiligo فعال در درمان با PUVa Therapy موضعی به تنهایی، PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین D خوراکی و PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B_{۱۲} خوراکی ۱۶۹۹
فریبا ابرجی، الهه هفت برادران، سیمه دواشی، آزاده ذوالفقاری باغبادرانی، صفورا بکایی جزی

مقاله مروری

- غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور منظم مقالات و شواهد موجود ۱۷۰۶
آرمان انصاری، مهین هاشمی‌پور، مجتبی کیخا، رضا نجفی

Original Articles

- The Recognition of Migraine Headache by Designing Fuzzy Expert System and Using Learning from Examples (LFE) Algorithm 1685
Monireh Khayamnia, Mohammadreza Yazdchi, Mohsen Foroughipour
- The Effect of Intravitreal Injection of Erythropoietin in Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy 1692
Alireza Dehghani, Heshmatollah Ghanbari, Mehdi Kamani, Mehdi Raie
- A Comparison of the Effects of Topical Injection of Glucantime Plus Glycolic Acid 70% and Salicylic Acid 20% with Topical Injection of Glucantime Alone in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis 1698
Mohammad Ali Nilforoushzadeh, Frida Ghazanfarpour, Fatemeh Sokhanvari, Nazli Ansari, Asieh Heidari, Mehrdad Maham
- Comparing the Improvement of Unstable Vitiligo in Patients Treated by Topical PUVA-Therapy Alone, Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D, and Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D and Vitamin B₁₂ 1705
Fariba Irajii, Elaheh Haftbaradaran, Somayeh Davashi, Azadeh Zolfaghari-Baghbaderani, Safoora Bokaii-Jazi

Review Article

- Thyroid Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Premature Neonates: A Systematic Review of Published Evidence 1722
Arman Ansari, Mahin Hashemipour, Mojtaba Keikha, Reza Najafi



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۴۱۶)، هفتم چهارم اسفندماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

امور نشر:

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

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسئول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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

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

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

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

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

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

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

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

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

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب 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 با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤل و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان‌نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 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 کننده ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. P. صفحات. مثال:

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

- منابع به صورت پایان نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

تشخیص سردرد میگرنی با طراحی یک سیستم خبره‌ی فازی و به کارگیری الگوریتم یادگیری **Learning from Examples (LFE)** ... ۱۶۸۰
منیره خیام‌نیا، محمدرضا یزدچی، محسن فروغی‌پور

ارزیابی تأثیر استفاده از تزریق داخل ویتره‌ی اریتروپویتین در درمان ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتریتی..... ۱۶۸۶
علیرضا دهقانی، حشمت‌اله قنبری، مهدی کمانی، مهدی راعی

مقایسه‌ی تأثیر تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در درمان **Leishmaniasis** جلدی حاد..... ۱۶۹۳
محمدعلی نیلفروش‌زاده، فریدا غضنفرپور، فاطمه سخنوری، نازلی انصاری، آسیه حیدری، مهرداد مهام

مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به **Vitiligo**ی فعال در درمان با **PUVA Therapy** موضعی به تنهایی، **PUVA Therapy** موضعی به همراه مصرف ویتامین **D** خوراکی و **PUVA Therapy** موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های **D** و **B_{۱۲}** خوراکی..... ۱۶۹۹
فریبا ایرجی، الهه هفت برادران، سمیه دواشی، آزاده ذوالفقاری باغبادرانی، صفورا بکایی جزی

مقاله مروری

غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور منظم مقالات و شواهد موجود..... ۱۷۰۶
آرمان انصاری، مهین هاشمی‌پور، مجتبی کیخا، رضا نجفی

تشخیص سردرد میگرنی با طراحی یک سیستم خبره‌ی فازی و به کارگیری الگوریتم یادگیری

(LFE) Learning from Examples

منیره خیام‌نیا^۱، محمدرضا یزدچی^۲، محسن فروغی‌پور^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سردرد میگرنی یکی از انواع سردردها به شمار می‌رود که از شیوع به نسبت بالایی برخوردار است. اولین قدم برای شروع فرایند درمان، تشخیص آن می‌باشد. از آنجایی که منطق فازی توانایی بسیار بالایی در توصیف مفاهیم غیر دقیق و مبهم دارد، از این ابزار جهت مدل‌سازی استفاده می‌شود. هدف از انجام پژوهش حاضر، تشخیص سردرد میگرنی با استفاده از منطق و سیستم‌های فازی بود.

روش‌ها: با استفاده از منطق فازی و الگوریتم (LFE) Learning from Examples، سیستم خبره‌ای جهت تشخیص میگرن ارائه شد که در آن از موتور استنتاج فازی، مدل استنتاج Mamdani با مشخصه‌های Max-Min به عنوان عملگرهای AND-OR و روش مرکز جرم (Centroid) برای غیر فازی‌سازی استفاده شد.

یافته‌ها: با استفاده از اطلاعات ۱۴۸ بیمار، سیستم تشخیص میگرن با الگوریتم LFE آموزش داده شد و به طور متوسط ۸۰ قاعده اگر-آنگاه فازی برای سیستم به دست آمد. صحت سیستم آموزش دیده، ۹۷ درصد و دقت، حساسیت و ویژگی سیستم به ترتیب ۸۰، ۷۰ و ۹۴ درصد گزارش شد. در ارزیابی سیستم تشخیص میگرن با کمک شخص خبره مشخص گردید که سیستم تا ۸۱ درصد توانایی تشخیص درست را دارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که قواعد زبانی گرفته شده از شخص خبره ممکن است کامل نباشد و با توجه به اهمیت تشخیص به موقع و همچنین، نتایج مطلوب حاصل از به کارگیری الگوریتم یادگیری LFE و ارزیابی سیستم خبره‌ی پیشنهاد شده، این سیستم می‌تواند در تشخیص سردردهای میگرنی بسیار مفید عمل نماید.

واژگان کلیدی: سردرد، میگرن، سیستم استنتاج فازی، الگوریتم (LFE) Learning from Examples، تشخیص

ارجاع: خیام‌نیا منیره، یزدچی محمدرضا، فروغی‌پور محسن. تشخیص سردرد میگرنی با طراحی یک سیستم خبره‌ی فازی و به کارگیری الگوریتم

یادگیری (LFE) Learning from Examples. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۶۸۵-۱۶۸۰

همچنین، گاهی لازم است علاوه بر اقدامات فوق، از روش‌های تصویربرداری [Computerized tomography (CT اسکن) یا (MRI) Magnetic resonance imaging]، الکتروانسفالوگرافی (ثبت نوار مغزی)، بررسی میدان بینایی و آزمایش خون نیز برای تشخیص علت سردرد استفاده شود. این آزمایش‌ها برای دخیل ندانستن دلایل دیگر سردردها انجام می‌گیرد. سیستم‌های فازی می‌توانند نقش مهمی در تشخیص بیماری‌ها ایفا نمایند (۱۰-۲). Sanchez، دانش پزشکی متخصص را به عنوان رابطه‌ی فازی بین علائم و بیماری نشان داد (۱) و Adlassnig نیز با دقت به شرح این موضوع پرداخت (۴). Ahn و همکاران با استفاده از یک جدول مصاحبه، روشی را بر

مقدمه

میگرن، نوعی سردرد ضربان‌دار و تپش‌دار است که اغلب به شکل دردی مبهم شروع و به دردی تپنده و کوبنده تبدیل می‌شود. تشخیص بیماری میگرن از روی علائم و نشانه‌های آن امکان‌پذیر است، اما نزدیک بودن علائم و مشابه بودن آن‌ها با علائم انواع دیگر سردرد به ویژه سردردهای عصبی و خوشه‌ای، بیشتر پزشکان به ویژه پزشکان کم‌تجربه را در تشخیص آن دچار اشتباه می‌کند. در اکثر مواقع پزشکان علاوه بر بررسی خصوصیات درد، جهت تشخیص علت سردرد اغلب یک معاینه‌ی بالینی کامل شامل بررسی نبض و فشار خون، بررسی کامل دستگاه عصبی مرکزی و معاینه‌ی چشم انجام می‌دهند (۱).

۱- دانشجوی دکتری ریاضی کاربردی، دانشکده‌ی ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

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

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

نویسنده‌ی مسؤو: منیره خیام‌نیا

متغیرهای ورودی و متغیر خروجی و توابع عضویت آن‌ها پرداخت. سپس پایگاه قواعد اگر-آنگاه فازی را تولید کرد و در نهایت، فازی‌سازی و غیر فازی‌سازی را بررسی نمود.

بر اساس مطالعات اولیه در یک نمونه‌ی ۳۰ تایی، برآورد شد که سیستم تا ۷۶ درصد توانایی تشخیص دارد. به عبارت دیگر، $P = 0.76$ بود. سپس حجم نمونه برای ارزیابی سیستم از فرمول Cochran (زمانی که حجم جامعه نامعلوم باشد) محاسبه شد و مقدار n برابر با ۱۴۸ به دست آمد.

فرمول Cochran (زمانی که حجم جامعه نامعلوم باشد) عبارت از
$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$
 است که در آن $z_{\alpha/2}$ به فاصله‌ی اطمینان و سطح خطا (α) بستگی دارد. هرگاه سطح خطا ۰/۰۵ در نظر گرفته شود، سطح اطمینان برابر با ۰/۹۵ خواهد بود و $z_{\alpha/2} = 1/96$ و $d = 0.05$.

متغیرهای ورودی- خروجی سیستم فازی: به منظور تشخیص میگرن در این سیستم فازی، از ۹ شاخص شناسایی به عنوان متغیرهای ورودی و از تشخیص سردرد میگرنی نیز به عنوان متغیر خروجی استفاده گردید. شاخص‌های تشخیصی و متغیرهای زبانی مورد استفاده در قوانین در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱. شاخص‌های تشخیصی و متغیرهای زبانی مورد استفاده در قوانین

شاخص تشخیص	متغیر زبانی
استفراغ	دارد، ندارد
اورا	دارد، ندارد
تشدید با بوهای خاص	تشدید می‌شود، نمی‌شود
بهبود با بخور دادن (یا فین کردن)	بهبود می‌یابد، نمی‌یابد
محل سردرد	یک طرفه، دو طرفه، تمامی سر و صورت
کیفیت سردرد	ضربان دار، غیر ضربان دار
شدت سردرد	کم و متوسط، شدید و خیلی شدید
مدت سردرد	کمتر از ۴ ساعت، چند ساعت تا چند روز (۳ روز)، چند روز تا چند هفته (۴ هفته)، چند هفته تا چند ماه
سابقه‌ی سردرد	چند روز، چند هفته، چند ماه، چند سال

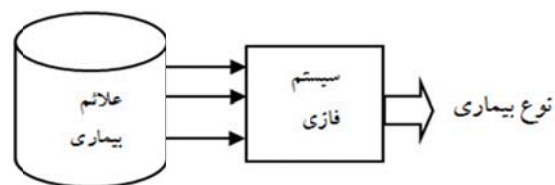
به طور مثال، یکی از شاخص‌های شناسایی، شدت سردرد می‌باشد که به صورت متغیرهای زبانی «شدت سردرد کم و متوسط، شدید و خیلی شدید» در نظر گرفته می‌شود. مجموعه‌ی فازی سردرد کم و متوسط به صورت $\text{trapmf}(0,0,2.5,7)$ و مجموعه‌ی فازی سردرد شدید و خیلی شدید نیز به صورت $\text{trapmf}(2.5,7,10,10)$ و هر دو به صورت تابعی دوزنقه‌ای می‌باشند (شکل ۲).

اساس رابطه‌ی بین علائم و بیماری سردرد ارایه نمودند (۱۱).

اساس یک سیستم استنتاج فازی شامل چهار بخش اصلی «فازی‌سازی، موتور استنتاج، پایگاه داده و غیر فازی‌سازی» می‌باشد. به دو روش می‌توان قواعد اگر-آنگاه فازی را برای یک سیستم فازی ارایه نمود. اول این که می‌توان به طور مستقیم آن‌ها را از شخص خبره گرفت و یا این که قواعد را به کمک روش‌های یادگیری خودکار برای سیستم فازی تولید کرد. قواعد اگر-آنگاه فازی گرفته شده از شخص خبره ممکن است کامل نباشد و تجربیات گذشته‌ی شخص خبره همه‌ی موارد را پوشش ندهد. به همین دلیل سیستم‌هایی که بر پایه‌ی شخص خبره بنا نهاده شده است، ممکن است که از صحت پایینی برخوردار باشد. در چنین موقعیتی، توسعه‌ی روش‌هایی که به طور خودکار و با کمک داده‌های موجود و محدود سیستم را آموزش دهد، بسیار عملی خواهد بود. در سال‌های اخیر روش‌های زیادی برای تولید خودکار قواعد اگر-آنگاه فازی از داده‌های آموزشی ارایه شده است (۱۴-۱۲). یکی از روش‌های موجود، الگوریتم LFE (Learning from examples) می‌باشد. در این مطالعه سعی گردید ابتدا سیستمی ارایه شود که تجربه و دانش فرد خبره را مدل‌سازی کند و به تشخیص میگرن بپردازد. سپس به کمک الگوریتم LFE و بدون کمک از شخص خبره، سیستم را طراحی و در پایان نتایج به دست آمده را با هم مقایسه نمود و نشان داد که صحت سیستمی که با الگوریتم LFE مدل‌سازی می‌شود، بالاتر است.

روش‌ها

سیستم خبره‌ی فازی: به کمک نظریه‌ی فازی (Fuzzy theory) می‌توان مفاهیم غیر دقیق و مبهم را مدل‌سازی کرد. ابهام و عدم قطعیت در علم پزشکی امری بدیهی و مربوط به ذات و ماهیت پزشکی است. با استفاده از تئوری Fuzzy می‌توان سیستم‌هایی طراحی نمود که مفاهیم و اصطلاحات زبانی و غیر دقیق را مدل‌سازی کرد. در شکل ۱ شمای کلی مدل تطبیقی تشخیص بیماری با استفاده از سیستم فازی نشان داده شده است.



شکل ۱. نحوه‌ی عملکرد سیستم فازی

سیستم ارایه شده در پژوهش حاضر با استفاده از جعبه‌ی ابزار FIS در نرم‌افزار MATLAB طراحی شد و در ابتدا به تشریح

الگوریتم LFE Wang و Mendel در سال ۱۹۹۲ با آموزش سیستم به کمک داده‌های موجود، الگوریتمی را برای تولید قواعد فازی و ایجاد سیستم فازی ارائه نمودند که این الگوریتم شامل پنج گام اساسی می‌باشد. در گام اول، فضای ورودی و خروجی به نواحی فازی تقسیم و در گام دوم قواعد فازی ساخته می‌شود. در گام سوم، به هر قاعده بر اساس درجات توابع عضویت درجه ای اختصاص می‌یابد. در گام چهارم قواعد فازی ترکیب می‌گردد. در نهایت، مشخص نمودن نگاشت برای تعیین خروجی در گام پنجم صورت می‌گیرد (۱۴).

در پژوهش حاضر، اطلاعات ۱۴۸ بیمار مبتلا به سردرد که در بیمارستان قائم مشهد درمان شده بودند، به عنوان داده‌های موجود در نظر گرفته شد که ۸۰ درصد این داده‌ها به عنوان داده‌های آموزش (Training data) و ۲۰ درصد داده‌ها به عنوان داده‌های آزمون (Testing data) بودند که با داده‌های آموزش سیستم تعلیم داده شد و قواعد اگر- آنگاه فازی تولید گردید و با داده‌های آزمون نیز توانایی تعمیم به سیستم استنتاج فازی ارزیابی شد. فرض می‌شود که مجموعه‌ی A شامل داده‌های آموزش به صورت زیر باشد:

$$A = \{a_1, a_2, \dots, a_m\}$$

که در آن هر a_i در مجموعه‌ی A، جفت مقدار ۹ ورودی، خروجی را به صورت زیر نشان می‌دهد:

$$a_i = ((x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{i9}), y_i)$$

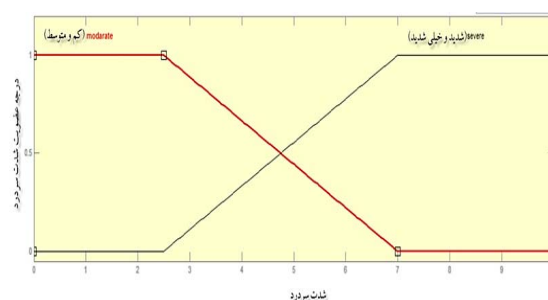
در این بخش ابتدا درجه‌ی هر یک از $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{i9}$ و y_i در مجموعه‌های مختلف فازی مربوط به دست آمد. سپس مجموعه‌های با بزرگ‌ترین درجه به هر یک اختصاص داده می‌شود و به این شکل قاعده‌ای برای هر جفت داده ورودی- خروجی ارائه می‌گردد. در مرحله‌ی بعد برای هر قاعده درجه‌ای به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$D(\text{rule}(i)) = \mu(x_{i1}) \cdot \mu(x_{i2}) \dots \mu(x_{i9}) \cdot \mu(y_i)$$

اگر بیشتر از یک قاعده موجود باشد که قسمت فرض آن‌ها یکسان و قسمت نتیجه متفاوت باشد، قاعده‌ای که درجه‌ی بالاتری دارد، در نظر گرفته می‌شود و به این شکل مجموعه‌ی فشرده‌ای از قواعد به دست می‌آید (۱۴). در پژوهش حاضر به روش 10-fold Cross Validation، سیستم با ۸۰ درصد از داده‌ها تعلیم داده شد که به طور میانگین ۸۱ قاعده اگر- آنگاه فازی برای سیستم به دست آمد.

$$\mu(x) = \begin{cases} 1, & x \leq \frac{5}{7} \\ \frac{-2}{9}(x - \frac{5}{7}), & \frac{5}{7} \leq x \leq 7 \\ 0, & x \geq 7 \end{cases}$$

$$\mu(x) = \begin{cases} 0, & x \leq \frac{5}{7} \\ \frac{2}{9}(x - \frac{5}{7}), & \frac{5}{7} \leq x \leq 7 \\ 1, & x \geq 7 \end{cases}$$



شکل ۲. تابع عضویت شدت سردرد

پایگاه قواعد اگر- آنگاه فازی به کمک تشخیص خبره: این

بخش شامل قواعد فازی ارائه شده برای سیستم است. این قواعد که با مشورت متخصص خبره صورت می‌گیرد، به صورت ۴۰ قاعده‌ی اگر- آنگاه مشخص است و به شکل رابطه‌ی ۱ در سیستم ذخیره می‌شود.

رابطه‌ی ۱

$$\text{if } x_1 \text{ is } A_1^1, x_2 \text{ is } A_2^1, \dots, x_n \text{ is } A_n^1 \text{ then } y = B^1$$

بعد از ترجمه‌ی مفاهیم غیر دقیق، ارزش منطقی هر قاعده‌ی فازی (Fuzzy Rule) با به کارگیری استدلال فازی (Fuzzy reasoning) مشخص می‌گردد (۱۶-۱۵). در استدلال فازی با استفاده از ترکیب عملگرهای AND و OR و مکمل‌گیری فازی سعی می‌شود نتیجه‌ی خاصی از قواعد فازی و واقعیت‌های شناخته شده گرفته شود.

فازی‌سازی و غیر فازی‌سازی: در این مرحله مدل‌های مختلف

برای تعیین ویژگی‌های استنتاج فازی بررسی گردید. از آنجایی که مدل فازی Mamdani به خوبی قادر به ارائه تجارب انسانی است، این مدل با مشخصه‌های Max-Min به عنوان عملگرهای OR و AND و روش مرکز جرم (Centroid) برای غیر فازی‌سازی نهایی می‌شود.

بلکه طیفی از بیماری‌ها را در برمی‌گیرد و مجموعه‌ای از بیماری‌های مختلفی است که منجر به ایجاد سردرد می‌شود. در واقع، سردرد می‌تواند علامت خیلی از بیماری‌ها باشد یا خودش به تنهایی یک بیماری باشد، به همین دلیل خیلی متنوع و شایع است. از آنجایی که علائم اولیه‌ی میگرن و بسیاری از سردردها شباهت زیادی به هم دارد، اغلب اوقات پزشکان به ویژه پزشکان کم‌تجربه را در تشخیص اولیه دچار اشتباه می‌کند. از این رو، به سبب اشتباهاتی که در تشخیص رخ می‌دهد، سیستم‌هایی که از دانش موجود استفاده می‌کنند و به حمایت از وظایف پزشکان می‌پردازند، مهم و ارزنده خواهند بود (۱، ۳-۵).

سیستم‌های ارایه شده در پژوهش حاضر با به کارگیری منطق فازی در توصیف مفاهیم غیر دقیق و مبهم و با استفاده از تجربه و دانش فرد خبره و همچنین، الگوریتم LFE مدل‌هایی را طراحی نمودند که منجر به تشخیص میگرن شد. با توجه به این که قواعد زبانی که از شخص خبره گرفته می‌شود، ممکن است کامل نباشد و نیز اهمیت تشخیص به موقع و نتایج مطلوب حاصل از به کارگیری الگوریتم یادگیری LFE و ارزیابی سیستم خبره‌ی پیشنهادی و مقایسه‌ی نتایج حاصل از این سیستم با سیستم طراحی شده به کمک دانش شخص خبره، نتایج نشان می‌دهد که الگوریتم LFE می‌تواند در تشخیص سردردهای میگرنی بسیار مفید باشد و صحت و درستی سیستم تشخیصی را به طور چشمگیری افزایش دهد. البته می‌توان در آینده به ارزیابی سیستم با استفاده از داده‌های متنوع‌تر و بیشتری پرداخت و همچنین، دامنه‌ی تشخیصی سیستم را در مورد سایر سردردهای شایع گسترش داد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از سرکار خانم مرضیه طاهری، کارشناس ارشد آمار بیمارستان صدیقی طاهره (س) اصفهان و سرکار خانم منیر ضیافتی صدیقی، تکنسین نوار مغز و همچنین، کلیه کارکنان بیمارستان قائم مشهد که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

یافته‌ها

سیستم طراحی شده‌ی تشخیص سردرد با استفاده از دانش شخص خبره، بر روی اطلاعات ۱۴۸ بیمار مبتلا به سردرد ارزیابی شد. جهت محاسبه‌ی میزان انطباق نتایج سیستم با واقعیت، صحت سیستم بررسی گردید و ۸۱ درصد به دست آمد. برای نشان دادن کارایی و توان سیستم از مشخصه‌های دقت، حساسیت و ویژگی سیستم استفاده شد و به ترتیب ۸۸، ۸۲ و ۷۹ درصد به دست آمد. در جدول ۲ درستی سیستم تشخیص سردرد میگرن نشان داده شده است.

جدول ۲. درستی سیستم تشخیص میگرن به کمک شخص خبره

سیستم	میگرن ندارد	میگرن دارد	جمع
میگرن ندارد	۴۱	۱۱	۵۲
میگرن دارد	۱۷	۷۹	۹۶
جمع	۵۸	۹۰	۱۴۸

در این سیستم برای سنجش میزان ارتباط بین تشخیص ثبت شده در پرونده با تشخیص سیستم و برای تعیین کارایی و عملکرد سیستم، با استفاده از آزمون دو جمله‌ای (Binomial test) و آزمون χ^2 ، نتیجه شد که نسبت تشخیص درست و نادرست، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر داشت.

سیستم طراحی شده با الگوریتم LFE نیز بر روی ۲۰ درصد از داده‌ها ارزیابی شد. در هر بار ارزیابی، مشخصه‌های صحت، دقت، حساسیت و ویژگی محاسبه گردید. با انجام ۱۰ بار آموزش سیستم، میانگین صحت برای سیستم ۹۷ درصد به دست آمد و همچنین، میانگین دقت، حساسیت و ویژگی سیستم به ترتیب ۸۰، ۷۰ و ۹۴ درصد گزارش شد.

بحث

میگرن یکی از شایع‌ترین سردردها محسوب می‌شود. چند دلیل برای بیماری سردرد وجود دارد. یکی این که سردرد یک بیماری نیست،

References

- Sanchez E. Resolution of composite fuzzy relation equations. Inf Control 1976; 30(1): 38-48.
- Sanchez E. Truth-qualification and fuzzy relations in natural languages, application to medical diagnosis. Fuzzy Set Syst 1996; 84(2): 155-67.
- Sikchi SS, Sikchi S, Ali MS. Fuzzy expert systems (FES) for medical diagnosis. Int J Comput Appl 2013; 63(11): 7-16.
- Adlassnig K. Fuzzy set theory in medical diagnosis. IEEE Trans Syst Man Cybern 1986; 16(2): 260-5.
- Phuong NH, Kreinovich V. Fuzzy logic and its applications in medicine. Int J Med Inform 2001; 62(2-3): 165-73.
- De SK, Biswas R, Roy AR. An application of intuitionistic fuzzy sets in medical diagnosis. Fuzzy Set Syst 2001; 117(2): 209-13.
- Yao JF-F, Yao JS. Fuzzy decision making for medical diagnosis based on fuzzy number and compositional rule of inference. Fuzzy Set Syst 2001; 120(2): 351-66.
- Smets P. Medical diagnosis: Fuzzy sets and degrees of belief. Fuzzy Set Syst 1981; 5(3): 259-66.

9. Kim YH, Kim SK, Oh SY, Ahn JY. A fuzzy differential diagnosis of headache. *J Korean Data Inf Sci Soc* 2007; 18(2): 429-38.
10. Ahn JY, Kim YH, Kim SK. A Fuzzy differential diagnosis of headache applying linear regression method and fuzzy classification. *IEICE T Inf Syst* 2003; E86-D(12): 2790-3.
11. Ahn JY, MUN KS, Kim YH, Oh SY, HAN BS. A Fuzzy Method for Medical Diagnosis of Headache. *IEICE T Inf Syst* 2008; E91-D(4): 1215-7.
12. Burkhardt DG, Bonissone PP. Automated fuzzy knowledge base generation and tuning. *Proceedings of 1st IEEE International Conference on Fuzzy Systems*; 1992 Mar 8-12; San Diego, CA, USA. p. 179-88.
13. Nomura H, Hayashi I, Wakami N. A learning method of fuzzy inference rules by descent method. *Proceedings of 1st IEEE International Conference on Fuzzy Systems*; 1992 Mar 8-12; San Diego, CA, USA. p. 203-10.
14. Wang LX, Mendel JM. Generating fuzzy rules by learning from examples. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 2017; 22(6): 1414-27.
15. Kia SM. *Fuzzy logic using MATLAB*. Tehran, Iran: Kian Rayane Sabz Publications; 2010. [In Persian].
16. Siler W, Buckley JJ. *Fuzzy expert systems and fuzzy reasoning*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Inc.; 2005.

The Recognition of Migraine Headache by Designing Fuzzy Expert System and Using Learning from Examples (LFE) Algorithm

Monireh Khayamnia¹, Mohammadreza Yazdchi², Mohsen Foroughipour³

Original Article

Abstract

Background: The migraine headache is a kind of most populated headache which its prevalence rate is so high. The first step for starting the treatment is the recognition stage. In addition, the fuzzy logic has good power for describing enigmatic and imprecise aspects; so, this tool could be used for the system modeling. This research aimed to recognize the migraine via using fuzzy logic and systems.

Methods: A fuzzy expert system for diagnosis of migraine via Learning from Examples (LFE) algorithm was presented. Mamdani model was used in fuzzy inference engine using Max-Min as Or-And operators and Centroid method was used as defuzzification technique.

Findings: Using the data of 148 patients, the migraine diagnostic system was trained by LFE algorithm and in average, 80 pieces of If-Then rules were produced for fuzzy system. The accuracy, precision, sensitivity, and specificity of the system were 97%, 80%, 70%, and 94%, respectively. Using the migraine diagnostic system by human experts, it was proved that the system had the ability of correct recognition by the rate of 81%.

Conclusion: As the linguistic rules may be incomplete when human expert express their knowledge and according to importance of early diagnosis and favorable results, the LFE training algorithm is more effective than human experts system for recognition of migraine headache.

Keywords: Headache, Migraine, Fuzzy expert system, Learning from examples (LFE) algorithm, Recognition

Citation: Khayamnia M, Yazdchi M, Foroughipour M. **The Recognition of Migraine Headache by Designing Fuzzy Expert System and Using Learning from Examples (LFE) Algorithm.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1680-5.

1- PhD Candidate of Applied Mathematics, Department of Mathematics, School of Mathematics, Tehran Payame Noor University, Tehran, Iran

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

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

Corresponding Author: Monireh Khayamnia, Email: mmmkhayam@gmail.com

ارزیابی تأثیر استفاده از تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین در درمان ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتریتی

علیرضا دهقانی^۱، حشمت‌اله قنبری^۱، مهدی کمانی^۲، مهدی راعی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتریتی (NA-AION یا Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy)، یک بیماری پرعارضه است و درمان استاندارد برای آن ارایه نشده است. برخی پژوهش‌ها نشان دهنده تأثیر Neuroprotection تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین در این بیماری است، اما یافته‌های این مطالعات، متناقض و متفاوت است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی تأثیر استفاده از تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین در درمان این بیماری در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در بیمارستان فیض اصفهان انجام شد.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۴۰ چشم از ۳۸ بیمار در دو گروه توزیع شد ($n = 20$). در گروه اول، ۲۰۰۰ واحد اریتروپویتین به صورت داخل ویتراهی تزریق شد و در گروه دوم دارویی تزریق نشد. بیماران سه ماه بعد از تزریق دارو پی‌گیری شدند و حدت بینایی و میدان دید در دو گروه تعیین و مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین حدت بینایی در گروه مورد، به طور معنی‌داری بهبود یافت ($P < 0/001$)، اما در گروه شاهد، تفاوت حدت بینایی در سه ماه بعد معنی‌دار نبود ($P = 0/270$). همچنین، شاخص Pattern standard deviation در گروه مورد به طور معنی‌داری بهتر شد ($P = 0/047$)، اما در گروه شاهد، تفاوت این شاخص در زمان مراجعه و سه ماه بعد، معنی‌دار نبود ($P = 0/130$).

نتیجه‌گیری: تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین، منجر به بهبود قابل توجه و معنی‌دار در حدت و فیلد بینایی در سه ماه پس از تزریق می‌گردد. از این رو، استفاده از این روش درمانی طبق شرایط بیمار و عدم وجود تداخل دارویی توصیه می‌گردد. جهت بررسی آثار دراز مدت این روش، انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy، اریتروپویتین، حدت بینایی

ارجاع: دهقانی علیرضا، قنبری حشمت‌اله، کمانی مهدی، راعی مهدی. ارزیابی تأثیر استفاده از تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین در درمان ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتریتی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۶۹۲-۱۶۸۶

مقدمه

ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد (AION یا Anterior ischemic optic neuropathy)، یک اختلال ایسکمیک است که قسمت پروگزیمال عصب اپتیک را درگیر می‌کند و منجر به کاهش دید حاد می‌شود. AION دومین اپتیک نوروپاتی شایع در جمعیت‌های میانسال و افراد مسن به دنبال اپتیک نوروپاتی ناشی از گلوکوم است (۱).

AION، به دو دسته‌ی آرتریتی (A-AION) یا (Arteritic AION) ناشی از واسکولیت به ویژه آرتریت ژانت سل و

غیر آرتریتی (NA-AION یا Nonarteritic AION) (۸۵ درصد موارد AION) تقسیم می‌شود. این فرم، اغلب افراد بین ۷۰-۵۵ سال با شروع سنی ۶۷-۵۷ سال را گرفتار می‌کند، اما در هر سنی ممکن است ایجاد شود. دیده شده است که ۲۳-۱۱ درصد موارد ارجاعی فرم غیر آرتریتی به کلینیک‌های نوروفتالمولوژی، زیر ۵۰ سال هستند. برتری جنسی خاصی وجود ندارد و از نظر نژاد، در نژادهای سفید خطر بیشتری وجود دارد (۴-۱).

NAION اغلب با کاهش حدت بینایی یا فیلد بینایی به صورت حاد و یک طرفه بروز می‌کند. کاهش دید، اغلب هنگام بیدار شدن از

۱- دانشیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های چشم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه چشم‌پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجو، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نگردیده است. در مطالعه‌ی Han و Lim، تزریق ۱۰۰۰ واحدی اریتروپویتین داخل ویتراهی در ۱۱ بیمار مبتلا به دیابتیک ماکولار ادما، بدون گزارش عارضه‌ای انجام شد (۱۰).

در مطالعه‌ی Li و همکاران، تزریق ۳ دز داخل ویتراهی اریتروپویتین در ۵ بیمار (در مجموع ۱۵ دز) بدون عوارض مشخص و همراه با نتایج درمانی قابل توجه صورت پذیرفت (۱۱).

در مدل‌های حیوانی، ایمن بودن تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین با کنترل (Electroretinography یا ERG) و فلورسین آنژیوگرافی، فوندوسکوپی، کنترل فشار داخل چشم (IOP یا Intraocular pressure) و الکترورتینوگرافی و اثر Neuroprotection و Neuroregeneration (۱۵-۱۲) مورد مطالعه قرار گرفته است. بنابراین، با توجه به ایمن بودن و اثرات محافظتی روی نورون‌های رتینال، EPO یک داروی نویدبخش در درمان آسیب‌های ایسکمیک و تروماتیک عصب اپتیک است و در این مطالعه، اثربخشی آن در بیماران مبتلا به NA-AION مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در بیمارستان فیض اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری تحت مطالعه، بیماران مبتلا به NA-AION مراجعه کننده به این مرکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل عدم وجود شواهد آرتزیت تمپورال مثل تندرنس اسکالپ، میزان رسوب‌گذاری اریتروسیت (Erythrocyte sedimentation rate یا ESR) بیش از ۴۰ میلی‌متر بر ساعت یا C-reactive protein (CRP) مثبت، نداشتن سابقه‌ی Multiple sclerosis، نداشتن شرح حال قبلی بیماری‌های کلاژن واسکولار یا بیماری‌های التهابی دیگر، نداشتن سابقه‌ی هر گونه بیماری ویتراهی، رتین یا دیسک و عصب اپتیک شامل نوریت اپتیک، یوئیت، بیماری ماکولا، اپاسیتیه ویتراهی، کاتاراکت، گلوکوم، انسداد وریدی رتین، دیابتیک رتینوپاتی، فشار داخل چشم بیشتر از ۲۵ میلی‌متر جیوه، نداشتن سابقه‌ی جراحی قبلی چشم (به جز جراحی کاتاراکت که بیش از شش ماه گذشته باشد)، نگذاشتن بیش از یک ماه از شروع علائم بیماران و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بودند. همچنین، مقرر گردید در صورت ایجاد عوارض ناشی از تزریق داخل ویتراهی نظیر اندوفتالمیت، خونریزی ویتراهی، رتین، دکولمان شبکیه، ایجاد کاتاراکت، افزایش IOP یا عدم مراجعه در نوبت‌های بعدی، بیمار از مطالعه خارج گردد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه، از طریق فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو میانگین و با در نظر گرفتن سطح اطمینان

خواب رخ می‌دهد و طی چند ساعت تا چند روز پیشرفت می‌کند. کاهش دید می‌تواند از ۱۵/۲۰ تا No light perception (NLP) متغیر باشد. نقص فیلد بینایی، می‌تواند حالات مختلفی داشته باشد، اما شایع‌ترین فرم آن، Inferior altitudinal or arcuate defect است. Relative afferent pupillary defect در چشم درگیر مثبت و اغلب درگیری بدون درد است. در معاینه، خونریزی‌های شعله‌ی شمعی پری پایپلاری و گاهی Cotton wool spot دیده می‌شود. اگرودا، نادر است. ادم دیسک بین ۶-۴ هفته بر طرف می‌شود و یک Pallor منتشر یا سکتورال به جا می‌ماند (۶-۵، ۲).

اگر چه اغلب پاتوفیزیولوژی اصلی در ایجاد NAION، آسیب ایسکمیک به سر عصب اپتیک در نظر گرفته می‌شود، اما مکانیسم و یا عروق احتمالی درگیر مورد اختلاف می‌باشند. اغلب موارد ناشی از Hypo perfusion یا Non perfusion سر عصب شناخته می‌شوند (۷).

یک سری عوامل مستعد کننده نظیر عوامل سیستمیک اختلالات واسکولوپاتی (دیابت، افزایش فشار خون، افزایش کلسترول، بیماری ایسکمیک قلبی)، کاهش شبانه‌ی فشار خون، آپنه‌ی انسدادی خواب و کاهش هموسیستئین وجود دارند که باعث کاهش جریان خون به عصب اپتیک می‌شوند (۸، ۶).

برخی از داروها مثل مهارکننده‌های فسفو دی‌استراز ۵، آمیودارون و پگ اینترفرون آلفا (Peginterferon alfa)، می‌توانند با NA-AION مرتبط باشند (۶). عوامل خطر اکولار شامل C/D ratio (Cup to disk ratio) پایین، Optic disc drusen، ادم دیسک و جدا شدگی خلفی ویتراهی است (۷).

درمان NA-AION محل مناقشه (Controversy) است و هنوز درمان اصلی ایده‌آلی برای آن مطرح نشده است. درمان‌هایی که هدف آن‌ها جلوگیری از ترومبوز، بهبود وازودیلاتاسیون، کاهش ادم دیسک و محدود کردن آسیب اکسونی یا نورونی است، یا ناموفق هستند و یا شواهد علمی کافی ندارند (۷). در حال حاضر، یک سری درمان‌های جدید نیز در مورد NA-AION مد نظر می‌باشند. یکی از داروهای مورد بررسی اریتروپویتین (EPO یا Erythropoietin) است که از اثرات مطرح شده‌ی احتمالی آن، Neuroprotection است.

اریتروپویتین، یک هورمون گلیکوپروتئینی است که در کنترل ساخت سلول‌های قرمز خون (Erythropoiesis) اثر دارد و وزن مولکولی آن حدود ۳۰/۴ کیلودالتون است. توسط سلول‌های اپی‌تلیال توبولی و فیبروبلاست‌های اینتراستیشیل بافت کلیه و همچنین، سلول‌های پری‌سینوزوئیدال کبد تولید می‌شود (۹).

مطالعات متعددی در جهت اثبات ایمن بودن تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین در مدل‌های انسانی و حیوانی صورت پذیرفته است که در طی آن‌ها عوارض خاصی به دنبال تزریق گزارش

۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، انحراف معیار حدت بینایی که برابر با ۰/۴۳ برآورد شد و حداقل تفاوت معنی دار بین دو گروه که به میزان ۰/۴ در نظر گرفته شد، به تعداد ۱۸ نفر در هر گروه به دست آمد. با توجه به ریزش احتمالی حین انجام مطالعه، حجم نمونه در هر گروه ۲۰ نفر در نظر گرفته شد. در این مطالعه، ۴۰ چشم در ۳۸ بیمار دارای معیارهای ورود به روش تصادفی سازی بلوکی در دو گروه ۱۹ نفره توزیع شدند. نحوه تصادفی سازی بدین صورت بود که بیمار اول به قید قرعه در گروه شاهد و بیماران بعدی به طور متوالی و یکی در میان در دو گروه مورد و شاهد توزیع شدند تا حجم نمونه به تعداد لازم رسید.

روش کار بدین صورت بود که بعد از کسب مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران، ارزیابی کامل اکولار شامل ارزیابی (BCVA) Best corrected visual acuity، ارزیابی (RAPD) Relative afferent pupillary defect، رفاکشن، اسلیت لامپ بیومیکروسکوپی، تونومتری، فوندوسکوپی در ابتدا در Baseline گرفته شد. پریمتری 24-2 نیز با استفاده از دستگاه Humphrey field analyzer (Carl zeis, Germany) انجام شد.

تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین، ۲۵-۸ روز پس از شروع علائم (۴/۷۷ ± ۱۵/۴۲ روز) تحت شرایط استریل و بی‌حسی موضعی و با قرار دادن Lid speculum انجام شد. ۰/۲ میلی‌لیتر معادل ۲۰۰۰ واحد اریتروپویتین (Sinapoetin، ساخت ایران) در داخل ویتراهی با استفاده از نیادل 30G از طریق کوادران سوپراتمپورال تزریق شد و جهت پیش‌گیری از هر نوع افزایش فشار داخل چشم، ۰/۲ میلی‌لیتر Limbal Anterior chamber tap

(Limbal AC TAP) انجام گردید. همه‌ی چشم‌هایی که تحت تزریق قرار گرفتند، از نظر Reaction اتاق قدامی و همچنین افزایش IOP در ۴۸ ساعت اول بعد از تزریق معاینه شدند و هیچ عارضه‌ای ناشی از تزریق که منجر به خروج بیماران از مطالعه گردد، دیده نشد.

Best corrected visual acuity (BCVA) که با چارت ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) به دست آمد، بر اساس Logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) بررسی و ثبت شد. معاینه‌ی چشم پزشکی کامل و پریمتری بار دیگر در سه ماه پس از مراجعه‌ی اولیه در گروه شاهد و یا پس از تزریق در گروه مورد انجام شد. پس از پایان مراحل جمع‌آوری اطلاعات، داده‌ها جهت تحلیل، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, SPSS Inc., Chicago, IL) شد. جهت مقایسه‌ی نتایج قبل و بعد از مصرف دارو و مقایسه‌ی دو گروه از آزمون‌های آماری Paired t, Independent t و Repeated measures AVOVA استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۴۰ چشم در دو گروه ۱۹ نفره تحت تزریق داخل ویتراهی اریتروپویتین و گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند که در طی مدت مطالعه، دو بیمار (از هر گروه یک نفر) به علت عدم مراجعه‌ی بعدی از مطالعه خارج شدند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه آمده است. برابر نتایج مطالعه، میانگین سن، توزیع فراوانی جنس، چشم تحت عمل، ابتلا به دیابت و فشار خون و الگوی بیماری در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه

مقدار P	گروه		متغیر
	شاهد	مورد	
۰/۷۲۰	۵۷/۲ ± ۷/۳	۵۶/۴ ± ۵/۸	میانگین سن (سال)
۰/۷۴۰	۱۰ (۵۲/۶)	۱۱ (۵۷/۹)	جنس
	۹ (۴۷/۴)	۸ (۴۲/۱)	تعداد (درصد)
> ۰/۹۹۹	۱۰ (۵۲/۶)	۱۰ (۵۲/۶)	چشم تحت عمل
	۹ (۴۷/۴)	۹ (۴۷/۴)	چپ
۰/۷۵۰	۱۰ (۵۲/۶)	۹ (۴۷/۴)	ابتلا به فشار خون
> ۰/۹۹۹	۷ (۳۶/۸)	۷ (۳۶/۸)	ابتلا به دیابت
۰/۹۹۹	۹ (۴۷/۴)	۹ (۴۷/۴)	Pattern of VFD
	۸ (۴۲/۱)	۹ (۴۷/۴)	Total
	۲ (۱۰/۵)	۱ (۵/۳)	Altitudinal
			Partial

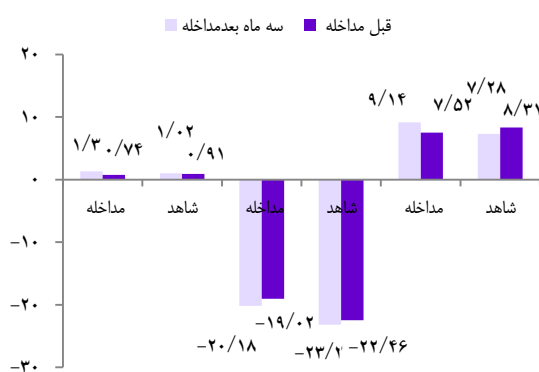
VFD: Visual field defect

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار حدت بینایی، Mean deviation و Pattern standard deviation در دو گروه

مقدار *P	گروه		متغیر
	شاهد	مورد	
۰/۱۴۰	۱/۰۲ ± ۰/۶۴	۱/۳۰ ± ۰/۵۱	حدت بینایی (لاگمار)
۰/۲۳۰	۰/۹۱ ± ۰/۴۷	۰/۷۴ ± ۰/۳۷	سه ماه بعد
*** < ۰/۰۰۱	۰/۱۱ ± ۰/۴۲	۰/۵۶ ± ۰/۲۴	تفاوت قبل و بعد
< ۰/۰۰۱	۰/۲۷۰	< ۰/۰۰۱	مقدار P**
۰/۲۷۰	-۲۳/۲ ± ۸/۷۷	-۲۰/۱۸ ± ۸/۰۰	قبل مداخله
۰/۲۱۰	-۲۲/۴۶ ± ۷/۳۷	-۱۹/۰۲ ± ۹/۰۱	سه ماه بعد
۰/۷۳۰	-۰/۷۴ ± ۳/۸۲	-۱/۱۶ ± ۳/۵۷	تفاوت قبل و بعد
*** ۰/۷۳۰	۰/۴۱۰	۰/۱۸۰	مقدار P**
۰/۱۶۰	۷/۲۸ ± ۳/۹۸	۹/۱۴ ± ۳/۹۶	قبل از مداخله
۰/۴۵۰	۸/۳۱ ± ۳/۳۳	۷/۵۲ ± ۳/۰۶	سه ماه بعد
۰/۰۱۱	-۱/۰۳ ± ۲/۷۹	۱/۶۲ ± ۳/۳۱	تفاوت قبل و بعد
*** ۰/۰۱۱	۰/۱۳۰	۰/۰۴۷	مقدار P**

* تفاوت بین دو گروه بر حسب آزمون t؛ ** تفاوت قبل و بعد از درمان در هر گروه بر حسب آزمون Paired t؛ *** تفاوت تغییرات در طی دوره‌ی درمان بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA

دموگرافیک، بیماری‌های زمینه‌ای و الگوی بیماری، تأثیر معنی‌داری در تغییرات شاخص‌های مورد مطالعه در فیلد بینایی نداشتند.



شکل ۱. میانگین حدت بینایی و شاخص‌های Mean deviation و Pattern standard deviation در قبل و سه ماه پس از مداخله در دو گروه

بحث

مطالعات و تجربیات مختلف نشان داده است که آسیب ایجاد شده در ایسکمیک اپتیک نوروپاتی قدامی حاد غیر آرتزیتی در دو مسیر رخ می‌دهد. آسیب اولیه، ایسکمی سر عصب اپتیک است که منجر به هیپوکسی آکسونی و ایجاد ادم می‌شود. ادم آکسونی، منجر به اختلال در ترانسپورت رو به عقب آکسونی در گانگلیون سل‌ها (RGC) یا Retinal ganglion cell می‌شود و این خود با استرس اکسیداتیو، اختلال میتوکندریال و حتی آپوپتوز منجر به اختلال RGC می‌شود

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار حدت بینایی، Mean deviation و Pattern standard deviation در زمان مراجعه‌ی اولیه و سه ماه بعد از تزریق یا مراجعه‌ی اولیه، در دو گروه تحت تزریق داخل ویتره‌ی اریتروپویتین و گروه شاهد آمده است. بر حسب این جدول، میانگین حدت بینایی در گروه مورد به طور معنی‌داری بهبود یافت ($P < ۰/۰۰۱$)، اما در گروه شاهد، تفاوت حدت بینایی در زمان مراجعه و سه ماه بعد معنی‌دار نبود ($P = ۰/۲۷۰$). همچنین، شاخص Pattern standard deviation در گروه مورد، به طور معنی‌داری بهتر شد ($P = ۰/۰۴۷$)، اما در گروه شاهد، اختلاف زمان مراجعه و سه ماه بعد معنی‌دار نبود ($P = ۰/۱۳۰$). بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA نیز تغییرات حدت بینایی ($P < ۰/۰۰۱$) و Pattern standard deviation ($P = ۰/۰۱۱$) در بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری داشت. بررسی شاخص Mean deviation در زمان مراجعه‌ی اولیه و سه ماه بعد از تزریق یا مراجعه‌ی اولیه، اختلاف معنی‌داری نداشت؛ هر چند که در گروه مورد تفاوت بیشتری نسبت به گروه شاهد وجود داشت، اما اختلاف زمان مراجعه و سه ماه بعد از تزریق یا مراجعه‌ی اولیه، در هیچ یک از دو گروه معنی‌دار نبود. آزمون Repeated measures ANOVA نیز نشان داد که تغییرات شاخص Mean deviation در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۷۳۰$). در شکل ۱، میانگین سه شاخص مورد بررسی در قبل و سه ماه پس از مراجعه یا مداخله نشان داده شده است. قابل ذکر است بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، ویژگی‌های

معنی‌دار در حدت بینایی و Pattern standard deviation شد. در مطالعه‌ی پاکدل و همکاران، در یک فرد مبتلا به Recurrent NAION تجویز داخل وریدی اریتروپویتین با بهبود چشمگیر عملکرد بینایی به دنبال مصرف دارو همراه بود (۲۶).

در مطالعه‌ی Lagreze و همکاران، تزریق ۲۰۰۰ واحدی اریتروپویتین داخل ویتره قابل قبول و بدون وجود عوارض مشخص گزارش شد (۲۷). در مطالعه‌ی Jehle و همکاران جهت بررسی اثرات اریتروپویتین بر RGC و عملکرد بینایی بعد از ایسکمی اکولار و کمپرسیون (Compression) عصب اپتیک نشان داده شد که تجویز داخل ویتره‌ی اریتروپویتین، باعث بهبود بقای RGCها چه بعد از ایسکمی و چه بعد از کمپرسیون می‌شود. عملکرد Post ischemic ERG و Visual evoked potential (VEP) افزایش یافت (۲۸). در مطالعه‌ی مدرس و همکاران، اثر تجویز ۲۰۰۰ واحدی داخل ویتره‌ی اریتروپویتین در ۳۱ چشم بیماران مبتلا به NA-AION بررسی شد. در فاصله‌ی ۶ ماهه از تزریق حدت بینایی در ۲۷ چشم (۸۷ درصد) بهبود یافت و در ۱۷ چشم، بیشتر یا مساوی با ۳ خط نسبت به دید قبل از تزریق، بهبود ایجاد گردید ($P < 0/001$). در ۶۱/۲ درصد بیماران، بهبود حدت بینایی در ماه اول رخ داد. هیچ کدام از بیماران کاهش حتی یک خط از میزان Baseline نداشتند و تزریق داخل ویتره‌ی اریتروپویتین در بیماران NA-AION، ایمن و مؤثر گزارش گردید (۲۹).

با مرور یافته‌های این مطالعه و سایر مطالعات چنین نتیجه‌گیری می‌شود که تزریق داخل ویتره‌ی اریتروپویتین در بیماران مبتلا به NA-AION، منجر به بهبود قابل توجه و معنی‌داری در فیلد و حدت بینایی سه ماه پس از تزریق می‌گردد. از این رو، استفاده از این روش درمانی، طبق شرایط بیمار و نظر چشم‌پزشک و عدم وجود منع مصرف اریتروپویتین توصیه می‌گردد. جهت بررسی آثار درازمدت آن، انجام مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری چشم‌پزشکی به شماره‌ی ۳۹۴۳۰۳ مصوب معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با حمایت ایشان به انجام رسید. بدین وسیله، از زحمات ایشان سپاسگزاری می‌گردد.

(۱۶). از طرف دیگر، خود ادم آکسونی می‌تواند جریان خون رشته‌های آکسونی مجاور را به خصوص در دیسک‌های Crowded مختل کند. به نظر می‌رسد این سندرم کمپارتمان، باعث آسیب ثانویه‌ی آکسون RGCهای مجاور و ایجاد آبشار مشابه بالا و آسیب و آپوآپتوز بیشتر RGCها می‌شود (۸). بنابراین، کاهش تورم آکسونی و جلوگیری از آسیب و آپوآپتوز RGCها، اهداف اصلی در اقدامات درمانی Neuroprotective می‌باشد (۱۶).

در اغلب بیماران، ثبات یافتن حدت بینایی در فاصله‌ی حدود ۲ هفته از شروع بیماری رخ می‌دهد؛ اگر چه گاهی به ندرت کاهش دید تا زمانی که ادم دیسک از بین برود و با آتروفی جایگزین شود، ادامه دارد. حدود ۴۳-۴۱ درصد بیماران دچار NA-AION، بهبود دید مرکزی را در طی شش ماه تجربه می‌کنند. اگر چه درجاتی از نقص میدان بینایی باقی می‌ماند. احتمال رخداد مجدد NA-AION در همان چشم ۳-۵ درصد و در چشم مقابل ۲۰-۱۵ درصد وجود دارد (۱۷).

در درمان NA-AION، سه مورد از روش‌ها قابل اهمیت هستند: در مطالعه‌ی Ischemic optic neuropathy decompression trial (IONDT) که برای بررسی مؤثر بودن Optic nerve sheath fenestration (ONSF) در NAION حاد انجام شد، نتایج اولیه حاکی از عدم تأثیر و حتی بدتر شدن موارد داشت. تأثیر کورتیکو استروئیدها نیز در NAION حاد بررسی شده است. نتایج متفاوتی مبنی بر مؤثر بودن و یا احتیاط در مصرف آن‌ها مطرح شده است (۲۰-۱۸). با این حال، استفاده‌ی منطقی از کورتیکو استروئیدهای خوراکی در موارد انتخابی از NAION با کاهش دید پیش‌رونده، می‌تواند مد نظر باشد (۶). استفاده از عوامل ضد رشد اندوتلیال عروقی نیز مطرح شده است که احتمال می‌رود بتواند باعث کاهش ادم و احتمال ایجاد عوارض سندرم کمپارتمان شود. اثرات مفیدی از Bevacizumab در مقایسه با سیر عادی بیماری دیده نشده است (۲۱).

در مطالعات مختلف *in vivo* و *in vitro*، اثربخشی اریتروپویتین در جلوگیری از آپوآپتوز RGCها اثبات شده است. بقای این سلول‌ها توسط اریتروپویتین بعد از ترانسکشن اربیتال اپتیک nerve انسفالومیلیت تجربی خود ایمن، افزایش مزمن IOP و دیابتیک رتینوپاتی بهبود یافته است (۲۵-۲۲).

در مطالعه‌ی حاضر، تزریق داخل ویتره اریتروپویتین باعث بهبود

References

1. Arnold AC. Ischemic optic neuropathy. In: Miller NR, Newman NJ, Biousse V, Kerrison JB. editors. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. 6th ed. Philadelphia, PA; Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 349-84.
2. Miller NR. Anterior ischemic optic neuropathy. In: Walsh FB, Hoyt WF, Miller NR. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Baltimore, MD:

- Williams and Wilkins; 1982. p. 212-26.
3. Preechawat P, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Anterior ischemic optic neuropathy in patients younger than 50 years. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 953-60.
 4. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol* 1994; 14(1): 38-44.
 5. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(1): 47-63.
 6. Miller NR. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2011; 31(2): e1-e3.
 7. Hayreh SS. Management of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(12): 1595-600.
 8. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2003; 23(2): 157-63.
 9. Siren AL, Fratelli M, Brines M, Goemans C, Casagrande S, Lewczuk P, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(7): 4044-9.
 10. Lim JW, Han JR. Aqueous humour levels of vascular endothelial growth factor and erythropoietin in patients with diabetic macular oedema before and after intravitreal erythropoietin injection. *Clin Exp Ophthalmol* 2011; 39(6): 537-44.
 11. Li W, Sinclair SH, Xu GT. Effects of intravitreal erythropoietin therapy for patients with chronic and progressive diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010; 41(1): 18-25.
 12. Zhang JF, Wu YL, Xu JY, Ye W, Zhang Y, Weng H, et al. Pharmacokinetic and toxicity study of intravitreal erythropoietin in rabbits. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(11): 1383-90.
 13. Song BJ, Cai H, Tsai JC, Chang S, Forbes M, Del Priore LV. Intravitreal recombinant human erythropoietin: a safety study in rabbits. *Curr Eye Res* 2008; 33(9): 750-60.
 14. Tsai JC. Safety of intravitreally administered recombinant erythropoietin (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 459-72.
 15. King CE, Rodger J, Bartlett C, Esmaili T, Dunlop SA, Beazley LD. Erythropoietin is both neuroprotective and neuroregenerative following optic nerve transection. *Exp Neurol* 2007; 205(1): 48-55.
 16. Levin LA. Axonal loss and neuroprotection in optic neuropathies. *Can J Ophthalmol* 2007; 42(3): 403-8.
 17. Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial: twenty-four-month update. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(6): 793-8.
 18. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA* 1995; 273(8): 625-32.
 19. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(7): 1029-46.
 20. Lee AG, Bioussé V. Should steroids be offered to patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2010; 30(2): 193-8.
 21. Prescott CR, Sklar CA, Lesser RL, Adelman RA. Is intravitreal bevacizumab an effective treatment option for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2012; 32(1): 51-3.
 22. Weishaupt JH, Rohde G, Polking E, Siren AL, Ehrenreich H, Bahr M. Effect of erythropoietin axotomy-induced apoptosis in rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5): 1514-22.
 23. Diem R, Sattler MB, Merkle D, Demmer I, Maier K, Stadelmann C, et al. Combined therapy with methylprednisolone and erythropoietin in a model of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128(Pt 2): 375-85.
 24. Zhong L, Bradley J, Schubert W, Ahmed E, Adamis AP, Shima DT, et al. Erythropoietin promotes survival of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(3): 1212-8.
 25. Zhang J, Wu Y, Jin Y, Ji F, Sinclair SH, Luo Y, et al. Intravitreal injection of erythropoietin protects both retinal vascular and neuronal cells in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(2): 732-42.
 26. Pakdel F, Sanjari MS, Kashkouli MB, Pirmarzashti N, Haghighi A, Moddarezade M. Erythropoietin in Recurrent Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Neuro-Ophthalmology* 2012; 36(6): 249-52.
 27. Lagreze WA, Feltgen N, Bach M, Jehle T. Feasibility of intravitreal erythropoietin injections in humans. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(12): 1667-71.
 28. Jehle T, Meschede W, Dersch R, Feltgen N, Bach M, Lagreze WA. Erythropoietin protects retinal ganglion cells and visual function after ocular ischemia and optic nerve compression. *Ophthalmologie* 2010; 107(4): 347-53. [In German].
 29. Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, Sanjari MS, Aghamohammadi F, Homaii M, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(7): 992-5.

The Effect of Intravitreal Injection of Erythropoietin in Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy

Alireza Dehghani¹, Heshmatollah Ghanbari¹, Mehdi Kamani², Mehdi Raie³

Original Article

Abstract

Background: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION) is a disease with serious complications that already does not have any standard treatment. Some studies and experiences had shown that intravitreal erythropoietin injection has a neuroprotective effect. But there are some different and inconsistent results in those studies. So, the aim of this study was determining the effect of intravitreal injection of erythropoietin in treatment of the disease.

Methods: In a clinical trial study, 40 eyes (from 38 patients) were selected and randomly divided in two groups. In the first group, 2000 IU erythropoietin was injected in vitreous and the second group did not receive erythropoietin. Visual acuity and visual field were measured before and three months after the treatment and compared between the two groups.

Findings: The mean visual acuity was improved in the treatment group ($P < 0.001$) but did not differ in the control group ($P = 0.270$). In addition, the pattern standard deviation was improved in the treatment group ($P = 0.047$) but did not statistically change in the control group ($P = 0.130$).

Conclusion: Intravitreal injection of erythropoietin in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy leads to remarkable and significant improvement of visual acuity and field 3 months after the injection. So, this treatment strategy is advised in patients with suitable condition and without any contraindication by ophthalmologists. To evaluate the long-term effects, further studies are recommended.

Keywords: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NA-AION), Erythropoietin, Visual acuity

Citation: Dehghani A, Ghanbari H, Kamani M, Raie M. **The Effect of Intravitreal Injection of Erythropoietin in Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1686-92.

1- Associate Professor, Department of Ophthalmology, School of Medicine AND Isfahan Eye Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student, Department of Biostatistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Alireza Dehghani, Email: dehghani@med.mui.ac.ir

مقایسه‌ی تأثیر تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در درمان Leishmaniasis جلدی حاد

محمدعلی نیلفروش‌زاده^۱، فریدا غضنفرپور^۲، فاطمه سخنوری^۳، نازلی انصاری^۴، آسیه حیدری^۴، مهرداد مہام^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با وجود پیشرفت‌های روزافزون در درمان بیماری‌های پوستی، هنوز بیماری Leishmaniasis یکی از معضلات بهداشتی محسوب می‌شود. بر خلاف بهبودی خود به خود این بیماری، اسکار به جا مانده از این بیماری می‌تواند مشکلات روحی و اجتماعی زیادی را برای بیماران ایجاد نماید. در مطالعه‌ی حاضر، اثر درمان گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد همراه با تزریق موضعی گلوکانتیم با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در این بیماری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

روش‌ها: ۷۵ بیمار مبتلا به Leishmaniasis که دارای دو ضایعه در محل آناتومیکی یکسان بودند، در مطالعه شرکت داده شدند (۱۵۰ ضایعه‌ی Leishmaniasis). ۷۵ بیمار تزریق موضعی گلوکانتیم داخل ضایعه و ۷۵ بیمار دیگر تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد توأم داخل ضایعه دریافت نمودند. برای هم‌بندی بیماران پرسش‌نامه تهیه گردید. داده‌های حاصل شده در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: پس از گذشت ۸ هفته از درمان، ۳۷/۳ درصد ضایعات تحت درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه و ۴۲/۷ درصد ضایعات تحت درمان توأم، بهبود کامل یافتند. بین میزان بهبودی در دو گروه تحت درمان ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد، روش درمانی مؤثرتری در مقایسه با روش تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی نیست و میانگین مدت زمان بهبودی را کاهش نمی‌دهد.

واژگان کلیدی: Leishmaniasis جلدی، گلوکانتیم، گلیکولیک اسید ۷۰ درصد، سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد

ارجاع: نیلفروش‌زاده محمدعلی، غضنفرپور فریدا، سخنوری فاطمه، انصاری نازلی، حیدری آسیه، مہام مهرداد. **مقایسه‌ی تأثیر تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در درمان Leishmaniasis جلدی حاد.**

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۶۹۸-۱۶۹۳

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های روزافزون، هنوز هم Leishmaniasis یکی از معضلات بهداشتی و درمانی محسوب می‌شود. Leishmaniasis جلدی نوعی بیماری انگلی مشترک بین انسان و حیوان می‌باشد که از زمان‌های دور در ایران وجود داشته است. این بیماری از نظر بالینی به دو شکل روستایی (زخم مرطوب) و شهری (زخم خشک) مشاهده می‌شود (۱-۲). با توجه به درمان‌های متعددی که برای بیماری Leishmaniasis جلدی پیشنهاد شده است، از چندین سال پیش ترکیبات آنتی‌مون، به عنوان داروی انتخابی این بیماری به شمار

می‌رود (۳). به علت عوارض متعدد این دارو و مقاومت دارویی در برخی از گونه‌های لیشمانیا، انجام تحقیقات وسیع جهت انتخاب دارویی بی‌خطر و کم‌عارضه، ضروری به نظر می‌رسد (۴).

با وجود بهبودی خود به خود بیماری Leishmaniasis جلدی، اسکار به جا مانده از آن می‌تواند مشکلات روحی و اجتماعی زیادی را برای بیماران ایجاد نماید (۵). یکی از درمان‌هایی که برای اولین بار در مرکز تحقیقات پوست و سالک پیشنهاد شد و تأثیری معادل تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم داشت، استفاده از لایه‌برداری شیمیایی (Chemical peeling) به صورت موضعی بود (۶). اسکار ناشی از

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: نازلی انصاری

Email: nazli_md@hotmail.com

فتوگرافی انجام شد و پس از بهبودی کامل کلینیکی نیز اسمیر مستقیم گرفته شد. بیماران ۶ هفته و ۳ ماه پس از بهبودی کامل ضایعات (بهبودی کلینیکی و Parasitological)، از نظر بهبود ضایعه‌ی ناشی از این بیماری با محاسبه‌ی سطح ضایعه (حاصل ضرب بزرگ‌ترین قطر ضایعه‌ی عمود بر هم) بررسی شدند. تعداد بیماران بر اساس فرمول:

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{d^2}$$

حجم نمونه ۷۵ نفر محاسبه گردید که در آن $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1/96$ (ضریب اطمینان)، $Z_{1-\beta} = 0/84$ (ضریب توان آزمون)، $P_1 = 65$ درصد (درصد بهبودی با تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد)، $P_2 = 60$ درصد (درصد بهبودی با تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم)، $d = 0/2$ (حداقل تفاوت بین ۲ نسبت است که اختلاف را معنی‌دار نشان می‌دهد) بود. از میان ۷۵ بیمار دارای دو ضایعه در محل آناتومیکی یکسان که مشکوک به Leishmaniasis جلدی بودند (در مجموع ۱۵۰ ضایعه)، آزمایش اسمیر مستقیم گرفته شد و در صورت مثبت بودن اسمیر و تمایل بیمار برای شرکت در مطالعه، نمونه‌ها با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند و تحت یکی از دو درمان مورد نظر قرار گرفتند که روش درمان‌ها در ادامه به تفصیل آمده است.

الف. تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم به تنهایی: هفته‌ای یک بار تا زمان بهبودی کامل زخم (Epithelialization کامل ضایعه) حداکثر به مدت ۸ هفته (در نقطه‌ای خارج از محیط ضایعه با سرنگ انسولین وارد حاشیه ضایعه شده، تزریق گلوکانتیم تا سفید شدن محل تزریق ادامه یافت. این عمل در دور تا دور ضایعه انجام گرفت؛ به طوری که کل ضایعه سفید گردید).

ب. تزریق موضعی گلوکانتیم همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد ($pH = 0/6$) و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد ($pH = 2/97$) (ساخت شرکت شیمیایی جم، ایران): درمان موضعی با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد هر دو هفته و تزریق موضعی گلوکانتیم به صورت هفتگی تا بهبودی کامل زخم (اپیتلیزاسیون کامل ضایعه) حداکثر ۸ هفته صورت گرفت؛ بدین صورت که ابتدا تزریق موضعی گلوکانتیم انجام گردید و سپس درمان موضعی با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد به صورت زیر انجام شد؛ ابتدا محل ضایعه با استون ضد عفونی شد، سپس با استفاده از اپلیکاتور سرپنبه‌ای، محلول گلیکولیک اسید و سالیسیلیک اسید روی ضایعه به کار برده شد و پس از سفید شدن ضایعه با آب خنثی شده، روی آن وازلین مالیده شد.

Leishmaniasis جلدی، نوعی اسکار آتروفیک می‌باشد که پس از یک واکنش التهابی حاد مانند آبله مرغان و آکنه ایجاد می‌گردد. التهاب حاد ناشی از این بیماری‌ها، باعث تخریب کلاژن و آتروفی درم می‌گردد. با توجه به این که گلیکولیک اسید و سالیسیلیک اسید دارای نفوذ عمقی مناسبی در اپیدرم و درم می‌باشند، تحریک سنتز کلاژن بالقوه می‌تواند به عنوان یک شیوه‌ی درمانی در اسکار بر جای مانده از Leishmaniasis مطرح گردد. از طرف دیگر، یکی از درمان‌های اسکار آتروفیک، لایه برداری شیمیایی است که روش مناسبی برای درمان بسیاری از ضایعات پوستی از جمله ضایعات ناشی از آفتاب و پیری پوست به شمار می‌رود و می‌تواند تا Mid-reticular dermis نفوذ کند و ضایعات اپیدرم و درم را تا سطح بالای ضمایم اپیدرم تخریب نماید (۷-۱۰).

فرضیه‌ی تحقیق حاضر این بود که گلیکولیک اسید و سالیسیلیک اسید علاوه بر تحریک ساخته شدن کلاژن، بازسازی پوست و درمان برخی آسیب‌های پوستی و نفوذ عمقی در اپیدرم و درم، می‌توانند از آثار اسکار ناشی از Leishmaniasis جلدی بکاهند. در این پژوهش، اثر درمان موضعی با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد همراه با تزریق موضعی گلوکانتیم با تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی در کاهش اسکار ناشی از این بیماری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع مقطعی بود که به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده انجام گردید. جمعیت مورد مطالعه را بیماران مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک تشکیل داد. تحقیق طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۱ در مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک صدیقیه‌ی طاهره‌ی (س) اصفهان انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل «سن بین ۶ تا ۶۰ سال، اندازه‌ی ضایعه کمتر از ۳ سانتی‌متر، دوره‌ی بیماری کمتر از ۱۲ هفته و وجود حداقل دو ضایعه در دو محل آناتومیکی یکسان» و معیارهای خروج از مطالعه نیز عبارت از «عدم تکمیل فرم رضایت‌نامه، نیاز بیمار به درمان سیستمیک، وجود ضایعه بر روی پلک (به فاصله‌ی کمتر از ۲ سانتی‌متر از لبه‌ی پلک)، سابقه‌ی مصرف داروهای دیگر و حاملگی یا شیردهی» بود.

پرسش‌نامه برای همه‌ی بیماران تهیه گردید و در آن تمام مشخصات شامل سن، جنسیت، تعداد ضایعات، محل ضایعات و شکل کلینیکی ضایعات، Induration و سفتی ضایعه از طریق محاسبه‌ی سطح توسط کاغذ میلی‌متری (حاصل ضرب بزرگ‌ترین ۲ قطر ضایعه‌ی عمود بر هم) ثبت شد. قبل و بعد از درمان از بیماران

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک دو گروه مورد مطالعه

متغیر	نوع درمان	تزریق موضعی	تزریق موضعی توأم با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد
جنس [تعداد (درصد)]	مرد	۵۳ (۷۰/۷)	۵۳ (۷۰/۷)
	زن	۲۲ (۲۹/۳)	۲۲ (۲۹/۳)
سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)		۲۸/۴۰ ± ۱۳/۲۹	۲۸/۴۰ ± ۱۳/۲۹
محل ضایعات [تعداد (درصد)]	دست	۴۷ (۶۲/۷)	۴۷ (۶۲/۷)
	پا	۲۴ (۳۲/۰)	۲۴ (۳۲/۰)
	تنه	۴ (۵/۳)	۴ (۵/۳)
نوع ضایعه (تعداد)	پاپول	۱۶	۱۵
	ندول	۳۳	۳۹
	پلاک	۲۶	۲۱

جدول ۲. میزان بهبودی بیماران مبتلا به Leishmaniasis در دو گروه تحت

درمان با گلوکانتیم به تنهایی (شاهد) و گلوکانتیم توأم با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد (مورد) پس از ۸ هفته

میزان بهبودی	گروه درمانی شاهد (درصد)	مورد (درصد)
بهبودی کامل	۳۷/۳	۴۲/۷
بهبودی نسبی	۱۳/۳	۱۰/۷
عدم بهبودی	۴۹/۳	۴۶/۷
جمع	۱۰۰	۱۰۰

میانگین مدت زمان بهبودی در گروه تحت درمان توأم ۲/۴۰۵ ± ۵/۳۱ هفته و در گروه تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی ۲/۳۹۵ ± ۵/۳۲ هفته بود که تا حدودی مشابه می‌باشد.

از نظر ایجاد عوارض جانبی، ندول‌های اسپوروتریکوئید در ۷ نفر از افراد گروه تزریق موضعی گلوکانتیم به تنهایی و در ۵ نفر از افراد درمان توأم تظاهر پیدا کرد و ۲ نفر از هر دو گروه دچار عفونت ثانویه شدند. در ۴۳ نفر از گروه گلوکانتیم به تنهایی و ۴۷ نفر از گروه درمان توأم عارضه‌ی جانبی دیگری مشاهده نگردید (جدول ۳).

جدول ۳. میزان عوارض جانبی در بیماران مبتلا به Leishmaniasis در دو گروه تحت درمان با گلوکانتیم به تنهایی (شاهد) و گلوکانتیم توأم با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد (مورد) پس از ۸ هفته

عوارض جانبی	گروه درمانی شاهد (درصد)	مورد (درصد)
ندول‌های اسپوروتریکوئید	۷ (۹/۳)	۵ (۶/۷)
ندول‌های اقماری	۵ (۶/۷)	۴ (۵/۳)
عفونت ثانویه	۲ (۲/۷)	۲ (۲/۷)
خارش، ادم، افزایش اندازه	۱۸ (۲۴/۰)	۱۷ (۲۲/۷)
بدون عارضه	۴۳ (۵۷/۳)	۴۷ (۶۲/۷)

ضایعات بر اساس پاسخ به درمان، در سه دسته طبقه‌بندی گردید.

بهبودی کامل: ضایعاتی که Induration آن‌ها به طور کامل از بین رفت و اپیتلیزاسیون کامل صورت گرفت.

بهبودی نسبی: ضایعاتی که Induration آن‌ها بین ۲۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافت.

عدم بهبودی: ضایعاتی که Induration آن‌ها کمتر از ۲۰ درصد کاهش پیدا کرد و یا ضایعه تشدید گردید.

داده‌های به دست آمده به تفکیک دو گروه تحت درمان با استفاده از آزمون‌های t، رگرسیون لجستیک و Kruskal-Wallis در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک بیماران دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. از ۱۵۰ ضایعه‌ی Leishmaniasis که ۷۵ تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم و ۷۵ تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم همراه با محلول موضعی گلیکولیک اسید ۷۰ درصد و سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد دریافت نمودند، پس از گذشت ۸ هفته از درمان، ۳۷/۳ درصد ضایعات تحت درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه و ۴۲/۷ درصد ضایعات تحت درمان توأم، بهبود کامل یافت. ارتباط معنی‌داری بین میزان بهبودی دو گروه تحت درمان مشاهده نشد ($P > 0/05$).

بر اساس نتایج آزمون Kruskal-Wallis، بین نوع و محل ضایعه و میزان بهبودی دو گروه رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/050$) (جدول ۲).

نتایج آزمون‌های Independent t و Logistic regression نیز تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه از نظر میزان بهبودی نسبی و عدم بهبودی نشان نداد.

بحث

ایران یکی از ۷ کانون مهم Leishmaniasis است که به دلیل طولانی بودن مدت بهبودی و بر جا گذاشتن اسکار، یافتن یک درمان مناسب و ساده ضروری به نظر می‌رسد. کاربرد مواد شیمیایی جهت ترمیم زخم‌ها به سال‌ها قبل برمی‌گردد. مکانیسم طراحی شده در این زمینه، تسریع رژنراسیون سلولی در ناحیه‌ی درم و اپیدرم به دنبال ایجاد التهاب ناشی از کاربرد مواد سوزاننده‌ی شیمیایی است (۱۱).

در مطالعات انجام شده جهت تسریع روند بهبود زخم‌های سطحی توسط لایه‌برداری، استفاده از اسیدهای ضعیف مانند سالیسیلیک اسید بیشتر توصیه می‌شود (۱۲). لایه برداری با گلیکولیک اسید همان لایه برداری آلفا هیدروکسی اسید می‌باشد که به عنوان لایه برداری اسید میوه شناخته شده است. این اسید ساده و ارزان قیمت است و جهت آکنه، ملاسما، هیپرپیگمانتاسیون ناشی از التهاب (Postinflammatory hyperpigmentation یا PIH)، پیری ناشی از آفتاب و سبوره به کار می‌رود. گلیکولیک اسید اغلب به عنوان یک لایه برداری سطحی یا عمقی متوسط پوست مطرح می‌گردد (۱۳). همچنین، این درمان خواص ضد التهابی، کراتولیتیک و آنتی‌اکسیدان دارد (۱۴). از طرف دیگر، با نفوذ در اپیدرم و درم به تحریک کلاژن‌سازی کمک می‌کند (۱۵). بنابراین، می‌تواند به عنوان یک روش درمانی در جهت کاهش اسکار ناشی از ضایعات پوستی تأثیرگذار باشد. سالیسیلیک اسید نوعی بنا هیدروکسی اسید و دارای خواص آنتی‌باکتریال و ضد التهاب است. این اسید قوی‌تر از گلیکولیک اسید می‌باشد و سلول‌های مرده‌ی پوستی را لایه‌برداری می‌کند و در بهبودی ضایعات آکنه نیز کاربرد دارد (۱۶).

Kim و همکاران در پژوهش خود از گلیکولیک اسید غلظت ۷۰ درصد و محلول Jessner دارای سالیسیلیک اسید ۱۴ درصد، در درمان آکنه استفاده کردند و پس از سه جلسه از گذشت درمان، بهبودی قابل توجهی را در بیماران مشاهده نمودند (۱۷).

نتایج مطالعه‌ی Kessler و همکاران نشان داد که سالیسیلیک اسید ۳۰ درصد در مقایسه با گلیکولیک اسید ۳۰ درصد در درمان آکنه با شش جلسه درمان هر دو هفته یک‌بار، نتایج بهتری را به همراه دارد (۱۸).

در مطالعات مختلف نیز مشخص گردید که درمان‌های ترکیبی با

گلیکولیک اسید جهت پیری ناشی از آفتاب، اکتینیک کراتوزیس و چین و چروک‌ها نتایج بهتری دارد (۱۹).

با توجه به تحقیقات گسترده در استفاده از گلیکولیک اسید و تأثیر بهتر آن به صورت ترکیبی با سایر ترکیبات لایه‌برداری کننده‌ی شیمیایی، در مطالعه‌ی حاضر از سالیسیلیک اسید ۲۰ درصد همراه با گلیکولیک اسید ۷۰ درصد در درمان Leishmaniasis علاوه بر تزریق موضعی گلوکانتیم استفاده گردید و نتایج نشان داد که پس از گذشت ۸ هفته از درمان، درصد کمی بهبودی کامل در گروه درمان توأم بیشتر از درمان گلوکانتیم به تنهایی بود. همچنین، مدت زمان بهبودی در دو گروه مشابه بود و از طرف دیگر، عوارض جانبی در گروه درمان توأم کمتر بود، اما تفاوت معنی‌داری با گروه گلوکانتیم به تنهایی نداشت. پس می‌توان گفت که اثربخشی این محلول می‌تواند به علت نفوذ این ترکیبات در اپیدرم و درم و محل ارتشاح ماکروفاژهای حاوی انگل و در نتیجه، اثرات احتمالی آن در از بین بردن انگل یا منابع تغذیه‌ای آن باشد. همچنین، تحریک کلاژن‌سازی علت دیگری در استفاده از گلیکولیک اسید و سالیسیلیک اسید موضعی در درمان Leishmaniasis است. با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، اگرچه تفاوت معنی‌داری در میزان بهبودی کامل و بهبودی نسبی دو گروه تحت درمان وجود نداشت، اما نتایج اهمیت بسزایی دارد. با توجه به تأثیر درمان با محلول‌های اسیدی مانند تری کلرواستیک اسید (Trichloroacetic acid یا TCA) که در مطالعات گذشته اثربخشی آن همراه با گلوکانتیم نسبت به گلوکانتیم به تنهایی مشاهده شد (۹۰ درصد) ($P < 0/001$) (۲۰)، می‌توان گفت که این دسته از محلول‌های اسیدی با غلظت‌های متفاوت همراه با گلوکانتیم به عنوان درمان مؤثرتری عمل می‌نماید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از طرح شماره ی ۲۸۶۱۵۸ مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک می‌باشد. بدین وسیله از حمایت‌های مالی این مرکز و همچنین، از همکاری افرادی که در این تحقیق مشارکت نمودند و بیماران محترم تشکر و سپاسگزاری می‌گردد. منبع حمایت مالی پژوهش، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بود.

References

1. Ramezani Y, Mousavi SGA, Bahrami A, Fereydooni M, Parsa N, Kazemi B. Epidemiological study of cutaneous leishmaniasis in Aran and Bidgol from April to September 2009. *Feyz* 2011; 15 (3): 254-58. [In Persian].
2. Shamsi-Meymandi S, Eslam-Manesh T, Dabiri S, Shamsi-Meymandi M, Nadji M. The histopathological changes and immunohistochemical findings of acute, chronic nonlupoid and chronic lupoid types of cutaneous leishmaniasis. *J Kerman Univ Med Sci* 2010; 17(4): 281-96. [In Persian].
3. Vega-López F, Hay RJ. Parasitic worms and

- protozoa. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. 8th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. p. 33-44.
4. Berman J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16(5): 397-401.
 5. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Moradi S, Siadat AH. The comparison between trichloroacetic Acid 50% and co(2) laser in the treatment of cutaneous leishmaniasis scar. *Indian J Dermatol* 2011; 56(2): 171-3.
 6. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison between intralesional meglumine antimoniate and combination of trichloroacetic acid 50% and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. *J Skin Stem Cell* 2014; 1(1): e16633.
 7. Zakopoulou N, Kontochristopoulos G. Superficial chemical peels. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5(3): 246-53.
 8. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol* 2001; 40(5): 354-7.
 9. Kligman D, Kligman AM. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg* 1998; 24(3): 325-8.
 10. Becker FF, Langford FP, Rubin MG, Speelman P. A histological comparison of 50% and 70% glycolic acid peels using solutions with various pHs. *Dermatol Surg* 1996; 22(5): 463-5.
 11. Nilforoushzadeh MA, Jafari F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison of healing effects of local injection of glucantime with or without trichloroacetic acid 50% in cutaneous leishmaniasis. *J Isfahan Med Sch* 2009; 27(98): 460-7. [In Persian].
 12. Isoda M, Ueda S, Imayama S, Tsukahara K. New formulation of chemical peeling agent: histological evaluation in sun-damaged skin model in hairless mice. *J Dermatol Sci* 2001; 27(Suppl 1): S60-S67.
 13. Tung RC, Bergfeld WF, Vidimos AT, Remzi BK. Alpha-Hydroxy acid-based cosmetic procedures. Guidelines for patient management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(2): 81-8.
 14. Brody HJ. *Chemical Peeling*. St Louis, MO: Mosby-Year Book; 1992.
 15. Bernstein EF, Lee J, Brown DB, Yu R, Van Scott E. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg* 2001; 27(5): 429-33.
 16. Hill P. *Milady's aesthetician series: peels and chemical exfoliation*. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning; 2006. p. 250.
 17. Kim SW, Moon SE, Kim JA, Eun HC. Glycolic acid versus Jessner's solution: which is better for facial acne patients? A randomized prospective clinical trial of split-face model therapy. *Dermatol Surg* 1999; 25(4): 270-3.
 18. Kessler E, Flanagan K, Chia C, Rogers C, Glaser DA. Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg* 2008; 34(1): 45-50.
 19. Sharad J. Glycolic acid peel therapy - a current review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 281-8.
 20. Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Siadat A, Haftbaradaran E, Ansari N, Ahmadi E. A Comparison between the effects of glucantime, topical trichloroacetic acid 50% plus glucantime, and fractional carbon dioxide laser plus glucantime on cutaneous leishmaniasis lesions. *Dermatol Res Pract* 2016; 2016: 6462804.

A Comparison of the Effects of Topical Injection of Glucantime Plus Glycolic Acid 70% and Salicylic Acid 20% with Topical Injection of Glucantime Alone in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis

Mohammad Ali Nilforoushzadeh¹, Frida Ghazanfarpour², Fatemeh Sokhanvari²,
Nazli Ansari², Asieh Heidari³, Mehrdad Maham²

Original Article

Abstract

Background: Despite the increasing developments in treatment of skin diseases, leishmaniasis is still considered as one of the major health problems. Despite the spontaneously improving of the disease, its scars can highly create emotional and social problems for the patients. In this study, the effect of combination therapy of intralesional glucantime plus glycolic acid 70% and salicylic 20% was compared with intralesional glucantime alone in reducing scars of this disease.

Methods: 75 patients with cutaneous leishmaniasis, which had 2 lesions at the same anatomical location, participated in the study (150 lesions). 75 lesions were treated with combination therapy and 75 with intralesional glucantime alone. For each patient a questionnaire was filled. All the data were analyzed using SPSS software.

Findings: After 8 weeks of treatment, 37.3% of lesions cured completely with intralesional glucantime and 42.7% with combination therapy. There was no statistically significant difference between the improvements among the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Intralesional glucantime plus glycolic acid 70% and salicylic 20% was not more effective in cutaneous leishmaniasis compared to intralesional glucantime alone and did not reduce the mean time of improvement.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, Glucantim, Glycolic acid 70%, Salicylic acid 20%

Citation: Nilforoushzadeh MA, Ghazanfarpour F, Sokhanvari F, Ansari N, Heidari A, Maham M. A Comparison of the Effects of Topical Injection of Glucantime Plus Glycolic Acid 70% and Salicylic Acid 20% with Topical Injection of Glucantime Alone in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis. J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1693-8.

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- General Practitioner, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Nazli Ansari, Email: nazli_md@hotmail.com

مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به Vitiligo ی فعال در درمان با PUVa Therapy موضعی به تنهایی، PUVA Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین D خوراکی و PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B_{۱۲} خوراکی

فریبا ایرجی^۱، الهه هفت برادران^۲، سمیه دواشی^۳، آزاده ذوالفقاری باغبادرانی^۴، صفورا بکایی جزئی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Vitiligo نوعی اختلال اکتسابی چند عاملی محسوب می‌شود که درمان‌های متفاوتی برای آن مطرح شده است و این درمان‌ها همگی عوارض ناخواسته و نامطلوبی را در پی دارند. Vitiligo یک بیماری خودایمن است و با بیماری‌های خودایمنی دیگری مانند هیپوتیروئیدی، هیپرتیروئیدی، آرتریت روماتوئید، دیابت ملیتوس و ... همراهی دارد که در آن‌ها کمبود ویتامین D و B_{۱۲} مطرح می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی میزان پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین D و B_{۱۲} خوراکی انجام شد.

روش‌ها: ۶۰ بیمار مبتلا به Vitiligo ی فعال به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول به مدت ۶ ماه PUVa therapy موضعی دریافت کردند. گروه دوم در ۲ ماه ابتدایی PUVa therapy همراه با قطره‌ی خوراکی ویتامین D_۲ روزی ۱ سی‌سی و ۴ ماه بعد فقط PUVa therapy دریافت نمودند. در گروه سوم در ۲ ماه ابتدایی، PUVa therapy همراه با قطره‌ی ویتامین D_۲ و قرص‌های زیرزبانی ویتامین B_{۱۲} روزانه یک عدد و ۴ ماه بعد فقط PUVa therapy انجام گرفت. میزان بهبودی و عوارض جانبی در ماه سوم و ششم درمان با استفاده از شاخص VAS (VASI) Vitiligo Area Scoring Index ارزیابی شد.

یافته‌ها: متوسط تغییرات مساحت ضایعه و وسعت در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت. خارش و اریتم در چند بیمار مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: میزان کاهش وسعت و مساحت ضایعات در گروه مصرف ویتامین D نسبت به گروه شاهد بیشتر بود که این نتیجه، مطرح‌کننده‌ی نقش ویتامین D در پیشگیری از پیشرفت بیماری Vitiligo ی فعال می‌باشد.

واژگان کلیدی: Vitiligo، ویتامین D، ویتامین B_{۱۲}، درمان

ارجاع: ایرجی فریبا، هفت برادران الهه، دواشی سمیه، ذوالفقاری باغبادرانی آزاده، بکایی جزئی صفورا. مقایسه‌ی بهبودی مبتلایان به Vitiligo ی فعال در درمان با PUVa therapy موضعی به تنهایی، PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین D خوراکی و PUVa Therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B_{۱۲} خوراکی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۶۹۹-۱۷۰۵

مقدمه

Vitiligo نوعی اختلال اکتسابی چند عاملی است (۱) که خود را با ماکول‌ها و قطعات (Patch) دیگمانته و سفید رنگ پوست نشان می‌دهد و از فقدان یا کاهش سلول‌های ملانوسیت فاکشنال اپیدرم و

گاهی فولیکول‌های مو ناشی می‌شود (۲).

Vitiligo حدود ۵-۲ درصد جمعیت معمول جهان را درگیر می‌کند و ممکن است در هر زمانی از زندگی، اندکی بعد از تولد تا اواخر عمر ظاهر شود، اما میانگین سن بروز بیماری به طور تقریبی در

۱- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشجوی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

در PUVA therapy موضعی بر خلاف PUVA therapy خوراکی، بیمار دز جمعی کمتری از اشعه دریافت می‌کند و علاوه بر آن، فاقد توکسیسیته سیستمیک و چشمی و عوارض گوارشی است، اما عوارضی همچون اریتم در محل ضایعات، واکنش فتوتوکسیک، بروز تاول، خارش و هیپرپیگمانتاسیون اطراف ضایعه برای آن ذکر شده است. گرچه نتایج مطالعات، متوسط ریپیگمانتاسیون را پس از دریافت PUVA therapy بیشتر از ۵۰ درصد تخمین زده‌اند، اما میزان بهبودی بسته به شاخص‌هایی مانند سن بیمار، نوع Vitiligo، فتوتیپ پوست، محل ضایعات و... بسیار متفاوت است (۱۵).

به طور کلی، روش‌های ارزیابی ضایعات بسیار متفاوت هستند و در واقع، روش استاندارد واحدی وجود ندارد. روش‌های ذهنی درصد بهبودی را از طریق معاینه‌های بالینی و مقایسه‌ی فتوگراف‌های سریال تهیه شده از ضایعات در زمان‌های مختلف درمان ارائه می‌دهند. شاخص Vitiligo Area Scoring Index (VASI) یک روش نیمه عینی و اسپکتروفوتومتری، کالریمتری و آنالیز تصاویر توسط بعضی نرم‌افزارها از جمله روش‌های عینی هستند. VASI که به لحاظ مفهوم از شاخص Psoriasis Area and Severity Index (PASI) اقتباس شده است، یک روش استاندارد، حساس و کمی محسوب می‌شود که درصد دیپگمانتاسیون یا ریپیگمانتاسیون و وسعت ضایعه را اندازه‌گیری می‌کند. در این شاخص، بدن به پنج منطقه شامل دست‌ها، پاها، اندام فوقانی (شامل آگزیلا هم می‌شود)، اندام تحتانی (شامل ناحیه‌ی اینگوئینال باسن‌ها هم می‌شود) و تنه تقسیم می‌شود. ناحیه‌ی سر و گردن در ارزیابی کلی قرار نمی‌گیرند (۱۸-۱۶).

با توجه به این که Vitiligo یک بیماری خودایمنی محسوب می‌شود و با بیماری‌های خودایمنی دیگری مانند هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی، سندرم Sjogren، مالتیپل اسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و دیابت ملیتوس همراهی دارد (۱۹) و در این بیماری‌ها کمبود ویتامین D و مقاومت به آن و همچنین، کمبود ویتامین B مطرح می‌باشد (۲۲-۲۰) و با عنایت به عوارض نامطلوب درمان‌های مطرح برای Vitiligo (۱۵) و این که درمان Vitiligo هنوز یک موضوع تحقیقاتی می‌باشد؛ چرا که درمان‌های فعلی کارایی ضعیفی داشته‌اند (۲۳) و نیز در برخی مطالعات گذشته، اثر آنالوگ‌های ویتامین D موضعی در افزایش پیگمانتاسیون در بیماری‌های دیگر مانند پسوریازیس مشاهده شده است (۲۴)؛ مطالعه‌ی حاضر به منظور ارزیابی میزان پاسخ به درمان و بهبودی در بیماران دریافت‌کننده‌ی ویتامین‌های D و B_{۱۲} خوراکی انجام گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی بالینی تصادفی، ۶۰ نفر از مبتلایان به Vitiligo

سن ۲۰ سالگی اتفاق می‌افتد (۱). بدون هیچ تفاوت نژادی، منطقه‌ای و جنسیتی (۳)، Vitiligo علاوه بر تأثیر ظاهری، از نظر روانی نیز اثرات نامطلوبی دارد (۴).

بیشتر بیماران آغاز بیماری خود را به حوادث استرس‌زایی همچون تصادف رانندگی، از دست دادن شغل، تغییرات هورمونی مانند بارداری، مرگ یکی از اعضای خانواده، آفتاب سوختگی شدید، تماس با بوتیل فنول در خانه یا محیط کار و سوختگی یا بیماری شدید نسبت می‌دهند (۷-۵).

در مورد مکانیسم ایجاد بیماری، سه تئوری اصلی وجود دارد. تئوری اول اظهار می‌دارد که پایه‌های عصبی در پوست ماده‌ای شیمیایی ترشح می‌کنند که برای ملانوسیت‌ها سمی است. تئوری دوم معتقد است که ملانوسیت‌ها به طور ساده و خودبه‌خودی تخریب می‌شوند و تئوری سوم بیماری را خودایمنی می‌داند که بنا بر آن، سیستم ایمنی ملانوسیت‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد و آنتی‌بادی‌هایی علیه آن‌ها تولید می‌کند که در خون ۵۰ درصد بیماران با شدت بیماری خفیف و در ۹۳ درصد بیماران با دیپگمانتاسیون شدید قابل تشخیص است (۸). عامل دیگر ایجاد بیماری Vitiligo، ژنتیک است. گرچه بیشتر موارد بیماری به صورت اسپورادیک (انفرادی) اتفاق می‌افتد، اما حدود ۲۰ درصد بیماران دارای یک یا چند فامیل درجه‌ی یک مبتلا به Vitiligo هستند (۹).

شایع‌ترین تظاهر بیماری، ماکول‌ها و قطعات آملاوتیک به رنگ شیری یا سفید گچی است که با پوست طبیعی احاطه شده است و بیشتر نواحی باز بدن مانند دست و صورت را درگیر می‌کند (۱۰). با توجه به اتیولوژی‌های مختلفی که برای Vitiligo مطرح است، درمان‌های متفاوتی همچون PUVA therapy موضعی، NB-UVB (Narrowband UVB)، کورتیکواستروئید موضعی و خوراکی، لوامیزول خوراکی و متعادل‌کننده‌های سیستم ایمنی موضعی مانند پیمکرولیموس برای آن به کار می‌رود (۱۱). درمان ترکیبی از جمله کورتیکواستروئید به همراه FU-۵ می‌تواند میزان بهبودی را افزایش دهد (۱۲). با توجه به کارآمد بودن شیوه‌ی NB-UVB که درمان انتخابی محسوب می‌شود، درمان خط دوم در Vitiligo‌ی ژنرالیزه بالغین، پوواتراپی (PUVA therapy) است؛ اگرچه این درمان تا چند سال پیش به عنوان درمان استاندارد طلایی در نظر گرفته می‌شد (۱۳-۱۴). مطالعات میکروسکوپ نوری حاکی از آن است که PUVA therapy، منجر به هیپرتروفی و پرولیفراسیون ملانوسیت‌های فولیکولار غلاف خارجی فولیکول مو و ملانوسیت‌های حواشی ضایعات Vitiligo می‌شود و در نتیجه‌ی آن، این ملانوسیت‌های فعال شده به اپیدرم نواحی دیپگمانته مهاجرت می‌کند و باعث افزایش پیگمانتاسیون می‌شود (۱۱).

ضایعات قبل و بعد از دریافت درمان و همچنین، در هر گروه نسبت به دو گروه دیگر با استفاده از قانون ۹، VASI و فتوگرافی توسط دو پزشک غیر آگاه از طرح مورد ارزیابی قرار گرفت. VASI برای کل بدن شامل برآیند VASI‌های هر منطقه است.

$$VASI = [\text{Hand units}] \times \text{Residual depigmentation}$$

برای هر منطقه (۰-۱۰۰ = محدوده‌ی ممکن)، یک Hand unit شامل ۱ درصد از سطح بدن است که معادل تمام کف دست و کف سطح انگشتان می باشد و در واقع، راهنمایی برای تخمین درصد درگیری Vitiligo در هرمنطقه را نشان می‌دهد. وسعت Residual depigmentation با درصدهای ۰، ۱۰، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۹۰ و ۱۰۰ بیان می‌گردد. عدد ۱۰۰ نشانه‌ی عدم وجود هر گونه پیگمانتاسیون است. در درصد ۹۰، لکه‌های پیگمانتاسیون وجود دارند. در درصد ۷۵، میزان دپیگمانتاسیون از پیگمانتاسیون بیشتر است. در درصد ۵۰، میزان دپیگمانتاسیون با پیگمانتاسیون برابر می‌باشد. در درصد ۲۵، میزان پیگمانتاسیون از دپیگمانتاسیون بیشتر است. در درصد ۱۰ نیز لکه‌های دپیگمانته وجود دارد و در درصد ۰ هیچ گونه دپیگمانتاسیونی وجود ندارد (۲۰-۱۹، ۲). معیارهای ارزیابی درمان Vitiligo بر اساس VASI در ادامه آمده است.

VASI score > -۵۰ Very Much worse

VASI score -۲۵ تا -۵۰ = Much worse

VASI score -۱۰ تا -۲۵ = Worse

Change in VASI score grade

VASI score = -۱۰ تا ۰ Minimally worse

VASI score ۰ تا +۱۰ = Minimally improved

VASI score +۱۰ تا ۲۵ = Improved

VASI score +۲۵ تا ۵۰ = Much improved

VASI score > +۵۰ Very much improve

داده‌های توصیفی با استفاده از جداول و نمودار و داده‌های تحلیلی با استفاده از آزمون ANOVA و آنالیز کواریانس در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

تعیین و مقایسه‌ی میانگین تغییر مساحت ضایعه در سه گروه مورد بررسی در ماه‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران: یافته‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی میانگین مساحت ضایعه در بیماران هر سه گروه نشان داد که در هر بار مراجعه‌ی بیماران، میانگین تغییر مساحت ضایعه در سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۵۰$). در مقایسه‌ی میان میانگین گروه‌های مورد مشاهده شد که تنها میان گروه

مراجعه کننده به مرکز تحقیقات پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در سال ۱۳۹۴ انتخاب شدند. معیارهای ورود نمونه‌ها به مطالعه شامل داشتن Vitiligo ی فعال، سن ۱۲ تا ۶۰ سال، عدم بارداری یا شیردهی، عدم ابتلا به Vitiligo ی آکرال، عدم سابقه‌ی نفرولیتیز (سنگ کلیه) شدید و حساسیت مفرط به ویتامین‌های D یا B_{۱۲}، وسعت درگیری بیماری طبق قانون ۹ کمتر از ۲۰ درصد باشد و عدم ممنوعیت مصرف متوکسالن بود. در صورت عدم تمایل یا عدم توانایی در همکاری و باردار شدن بیمار در حین طرح، نمونه از مطالعه خارج شد. نمونه‌گیری به روش ساده انجام گرفت.

پس از شرح فواید و مضرات و اهداف مطالعه، از تمام بیماران رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. سپس بیماران به صورت تصادفی به سه گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند. در گروه اول، بیماران به مدت ۶ ماه تحت درمان با PUVa therapy موضعی قرار گرفتند. در گروه دوم، بیماران در ۲ ماه ابتدایی هم‌زمان با دریافت درمان اصلی PUVa therapy موضعی، قطره‌ی خوراکی ویتامین D_۳ با دز ۱۰۰۰ واحد در ۱ سی‌سی (شرکت Vitabiotics، ایران) روزی ۱ سی‌سی دریافت کردند و در ۴ ماه بعد فقط درمان با PUVa therapy موضعی را انجام دادند. در گروه سوم، بیماران در ۲ ماه ابتدایی هم‌زمان با دریافت درمان اصلی PUVa therapy موضعی، قطره‌ی خوراکی ویتامین D_۳ و همچنین، قرص‌های زیرزبانی ویتامین B_{۱۲} با دز ۱۰۰۰ میکروگرم (Bioclinic Naturals، کانادا) را روزانه یک عدد دریافت کردند و در ۴ ماه بعد فقط درمان با PUVa therapy موضعی را ادامه دادند. PUVa therapy موضعی با استعمال یک لایه‌ی نازک از پماد متوکسالن ۰/۱ درصد روی ضایعات انجام گردید و پس از یک فاصله‌ی زمانی ۳۰ دقیقه‌ای، ضایعات در معرض اشعه‌ی یونیزان Ultraviolet A (UVA) با شدت بالا قرار گرفتند. دز اولیه‌ی اشعه‌ی UVA، بین ۰/۱۲ تا ۰/۲۵ ژول بر سانتی‌متر مربع می‌باشد و پس از آن با توجه به فتوتیپ پوست بیمار، در هر هفته به میزان ۰/۱۲ ژول بر سانتی‌متر مربع افزایش می‌یابد. پس از ظاهر شدن اریتم متوسط و بدون علامت در ضایعات، دز اشعه در سطح کافی نگهداشته می‌شود تا اریتم حفظ گردد و سپس کرم‌های ضد آفتاب Broadpectrum روی ضایعات مالیده می‌شود. این کار دو بار در هفته برای بیمار انجام گرفت. در ابتدای مطالعه از همه‌ی بیماران فتوگرافی دیجیتالی از تمام ضایعات به عمل آمد و این کار ماه سوم و ماه ششم تکرار شد.

اطلاعات بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک، میزان بهبودی، ضایعات و عوارض جانبی درمان (اریتم در محل ضایعات، بروز تاول و خارش) در پرسش‌نامه ثبت گردید. میزان بهبودی (رپیگمانتاسیون) ضایعات با اندازه‌گیری و مقایسه‌ی وسعت درگیری و وسعت

صورت معنی‌داری بیشتر بود. در سایر زمان‌ها میان سه گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$).

مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی اریتم در بیماران سه گروه مورد مطالعه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی بیماران حاکی از آن بود که در تمام زمان‌های مراجعه‌ی بیماران، بین سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/050$)؛ به گونه‌ای که در تمام زمان‌های فوق، بیشترین فراوانی بروز اریتم در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B₁₂ خوراکی نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد. پس از آن، فراوانی بروز عارضه‌ی اریتم در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی نسبت به گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به طور معنی‌داری بیشتر بود.

مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی تاول در بیماران سه گروه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی آنان نشان داد که در ماه‌های اول تا سوم و در ماه ششم و هفتم مراجعه، فراوانی بروز این عارضه در میان بیماران سه گروه صفر بود. بر همین اساس، در این ماه‌ها تفاوت معنی‌داری بین سه گروه وجود نداشت. فراوانی بروز عارضه‌ی تاول در ماه‌های چهارم و پنجم مراجعه‌ی بیماران نیز در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$). قابل توجه است که بروز عارضه‌ی تاول در این دو ماه در دو گروه Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی و مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی با پوراوی پی موضعی همچنان صفر بود و تنها در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه مصرف ویتامین‌های D و B₁₂ خوراکی در ماه چهارم یک مورد (۵ درصد) و در ماه پنجم دو مورد (۱۰ درصد) ابتلا به تاول مشاهده شد.

بحث

Vitiligo نوعی بیماری پوستی اکتسابی با لکه‌های سفید بر روی پوست که ناشی از اختلال عملکرد ملانوسیت‌ها می‌باشد، مشخص می‌شود. لکه‌های Vitiligo در هر نقطه‌ای بر روی پوست ظاهر می‌گردد، اما مکان‌های معمول درگیری اغلب اطراف سوراخ‌های بدن، ژنیتالیا و مناطق باز بدن مانند صورت و دست‌ها است. بر اساس مطالعه‌ی مروری Matin، دوره‌های محدود کورتیکواستروئیدهای موضعی قوی در درمان Vitiligo محدود، درمان ایمن و مؤثری محسوب می‌شود و اغلب انتخاب اول این اختلال به شمار می‌رود. نور درمانی به شیوه‌ی UVB به عنوان درمان مؤثر و ایمنی در Vitiligo ی ژنرالیزه‌ی متوسط تا شدید و انتخاب اول درمانی در این مورد است (۲۵).

تحقیقات متعددی نقش ویتامین B₁₂، فولیک اسید و متابولیسم

مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی و گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی همراه ویتامین D خوراکی تفاوت معنی‌داری در تغییرات مساحت ضایعه وجود داشت ($P < 0/050$)؛ به طوری که میانگین تغییرات مساحت ضایعه در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به طور معنی‌داری کمتر از گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی بود. در تمام زمان‌ها میان سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$). لازم به ذکر است که متوسط تغییرات مساحت ضایعه نیز در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

تعیین و مقایسه‌ی میانگین تغییر وسعت درگیری در سه گروه

مورد بررسی در ماه‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران: داده‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی میانگین وسعت درگیری در بیماران هر سه گروه با توجه به ماه‌های مراجعه‌ی بیماران حاکی از آن بود که در هر بار مراجعه‌ی بیماران، میانگین تغییر وسعت درگیری در سه گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/050$). تنها میان گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی و گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات وسعت درگیری مشاهده شد ($P < 0/050$)؛ به طوری که میانگین تغییرات وسعت درگیری در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین D خوراکی بود. در تمام زمان‌های مراجعه میان سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/050$). قابل ذکر است که تفاوت معنی‌داری بین متوسط تغییرات وسعت درگیری در هر یک از سه گروه مورد بررسی در زمان‌های مختلف مراجعه‌ی بیماران نبود ($P > 0/050$). همچنین، باید اشاره کرد که سن بیماران عامل تأثیرگذاری در کنار روش درمان در تغییر وسعت درگیری بود ($P = 0/024$)؛ در حالی که جنسیت بیماران اثر معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0/050$).

یافته‌های مربوط به تعیین و مقایسه‌ی توزیع فراوانی عارضه‌ی خارش در بیماران سه گروه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در ماه اول، دوم، چهارم و پنجم مراجعه‌ی بیماران وجود داشت ($P < 0/050$)؛ به طوری که در تمام زمان‌های فوق، فراوانی بروز خارش در گروه مبتلایان به Vitiligo پس از درمان با PUVA therapy موضعی به همراه ویتامین‌های D و B₁₂ خوراکی نسبت به دو گروه دیگر به

است باعث بلوغ و تمایز ملانوسیت‌ها و تنظیم افزایش یافته‌ی ملانوزن با اتصال به گیرنده‌هایی از جمله اندوتلین و c-kit شود (۲۹). اما تاکنون هیچ مطالعه‌ی علمی ارتباط مکمل‌های ویتامین D و بیماری Vitiligo را بررسی نکرده است.

در مورد ویتامین B_{۱۲} و فولیک اسید تخمین زده می‌شود که این دو ماده نقش مؤثری در راه سنتز ملانین ایفا می‌کنند. از جمله این که بخش پتریدین و متیلن تتراهیدروفولات NN و ایجاد متیونات که وابسته به ویتامین B_{۱۲} می‌باشد، می‌تواند در فرایند دیپگماتاسیون و یا کمرنگ شدن پوست نقش داشته باشد (۳۰).

در مطالعه‌ی Khurum و همکاران، ۱۵۰ بیمار مبتلا به Vitiligo با گروه شاهد مشابه از نظر سطح ویتامین D مقایسه شدند. نتایج پژوهش آنان تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد، اما سطح ویتامین D در مردان، بیماران دارای سنین کمتر و بیماران درمان نشده با اشعه‌ی UV پایین‌تر بود (۳۱). در تحقیق Silverberg و همکاران، بیماران مبتلا به Vitiligo و لگاریس با بیماری‌های خودایمنی همراه، سطح پایین‌تری از ویتامین D را گزارش نمودند. بنابراین، غربالگری ویتامین D در مبتلایان به Vitiligo به منظور پیشگیری از بیماری‌های خودایمنی ضروری به نظر می‌رسد (۲۲).

در این مطالعه میزان کاهش وسعت و مساحت ضایعات در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D نسبت به گروه شاهد بیشتر بود و از طرف دیگر، بازگشت بیماری گزارش نشد که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی نقش ویتامین D در پیشگیری از پیشرفت بیماری Vitiligo فعال باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه‌ی دانشجویی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی ۳۹۳۹۰۳ می‌باشد و با همکاری مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک و شرکت ویتا آریا اجرا گردید.

هموسیستئین را در Vitiligo بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ی Karadag و همکاران، تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین B_{۱۲} در بیماران مبتلا به Vitiligo نسبت به گروه شاهد وجود داشت، اما سطح فولیک اسید تفاوتی را نشان نداد. با توجه به شواهد، یک احتمال پاتوژنیک مشترک بین Vitiligo و کمبود ویتامین B_{۱۲} وجود دارد (۲۶). در پژوهش Don و همکاران، ۹ بیمار مبتلا به Vitiligo فعال در حال پیشرفت به مدت ۳-۲ بار در هفته تحت درمان Broadband UVB قرار گرفتند و همراه با آن، قرص ویتامین C با دز ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز، ویتامین B_{۱۲} با دز ۱۰۰۰ میکروگرم دو بار در روز و فولیک اسید ۵ میلی‌گرم دو بار در روز مصرف کردند و توسط روش فتوگرافی و بررسی شاخص سطح بدن ارزیابی شدند. نتایج مطالعه‌ی آنان نشان داد که پیشرفت بیماری در تمام بیماران متوقف شد و ریپگماتاسیون بیش از ۵۰ درصد رخ داد (۲۷). نقش واقعی ویتامین‌ها هنوز مورد ابهام است، اما نتایج مطالعات نشان داده است که بیماران مبتلا به Vitiligo با کمبود سطح ویتامین پس از درمان، ریپگماتاسیون بهتری را نشان می‌دهند. در پژوهش Don و همکاران سطح ویتامین قبل از درمان اندازه‌گیری نشده بود (۲۷).

در مطالعه‌ی Gorman و همکاران، نقش ویتامین D در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری‌های پسونریز و Vitiligo با مهار پرولیفراسیون و القای تمایز کراتینوسیت‌ها در ضایعه مشخص گردید و راه دیگر نقش ویتامین D موضعی، کاهش التهاب پوستی با تنظیم سلول‌های ایمنی در پوست و غدد لنفاوی پوست می‌باشد (۲۸). در پژوهش Juzeniene و همکاران مطرح شد که ترکیب ویتامین D موضعی به تنهایی یا در ترکیب با شیوه‌ی UVB در درمان Vitiligo مؤثر است. درمان ویتامین D موضعی به تنهایی در درمان Vitiligo تأثیری ندارد و اطلاعات متناقضی در مورد اثربخشی درمان ترکیبی آنالوگ‌های ویتامین D با نور درمانی وجود دارد. ویتامین D ممکن

References

- Bologna JL, Orlow SJ. Melanocyte biology. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. Philadelphia, PA: Saunders; 2012. p. 913.
- Alghamdi KM, Kumar A, Taieb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(12): 1463-71.
- Huggins RH, Schwartz RA, Janniger C. Vitiligo. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2005; 14(4): 137-5.
- Bonotis K, Pantelis K, Karaoulanis S, Katsimaglis C, Papaliaga M, Zafriou E, et al. Investigation of factors associated with health-related quality of life and psychological distress in vitiligo. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): 45-9.
- Manga P, Elbuluk N, Orlow SJ. Recent advances in understanding vitiligo. F1000Res 2016; 5.
- Namazi MR. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? Pigment Cell Res 2007; 20(5): 360-3.
- Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. Cutis 2015; 95(5): 255-62.
- Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. Autoimmun Rev 2007; 6(3): 138-42.
- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. Pigment Cell Res 2007; 20(4): 271-8.

10. Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA* 2005; 293(6): 730-5.
11. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003263.
12. Shahmoradi Z, Mokhtari F, Faghihi G, Adibi N. Comparing the efficacy of topical clobetasol 0.05% plus 5FU 5% cream vs. topical clobetasol 0.05% alone in treatment of vitiligo. *J Res Med Sci* 2012; 17(Spec 1): S17-S23.
13. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(3): 167-81.
14. Ortonne JP, Mosher DB, Fitzpatrick TB. Vitiligo and other hypomelanoses of hair and skin. New York, NY: Plenum Medical Book Company; 1983. p. 163-310.
15. Birlea SA, Costin GE, Norris DA. New insights on therapy with vitamin D analogs targeting the intracellular pathways that control repigmentation in human vitiligo. *Med Res Rev* 2009; 29(3): 514-46.
16. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27(5): 261-77.
17. Koh MJ, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol* 2015; 32(2): 192-7.
18. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(2): 274-8.
19. Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res Pract* 2011; 2011: 750342.
20. Sahni K, Parsad D, Kanwar AJ, Mehta SD. Autologous noncultured melanocyte transplantation for stable vitiligo: can suspending autologous melanocytes in the patients' own serum improve repigmentation and patient satisfaction? *Dermatol Surg* 2011; 37(2): 176-82.
21. Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, Kar HK, Poonia A, Jairath V. Correlation of vitamin D levels with pigmentation in vitiligo patients treated with NB-UVB therapy. *ISRN Dermatol* 2014; 2014: 493213.
22. Silverberg JL, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6): 937-41.
23. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol* 2013; 5(1): 222-34.
24. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009; 22(4): 487-8.
25. Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid* 2011; 2011.
26. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(1): 62-4.
27. Don P, Iuga A, Dacko A, Hardick K. Treatment of vitiligo with broadband ultraviolet B and vitamins. *Int J Dermatol* 2006; 45(1): 63-5.
28. Gorman S, Judge MA, Hart PH. Immune-modifying properties of topical vitamin D: Focus on dendritic cells and T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2): 247-9.
29. Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. *Clin Dermatol* 2016; 34(5): 548-55.
30. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, van de Kerkhof PC. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(5): 369-72.
31. Khurram H, Alghamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: A controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg* 2016; 20(2): 139-45.

Comparing the Improvement of Unstable Vitiligo in Patients Treated by Topical PUVA-Therapy Alone, Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D, and Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D and Vitamin B₁₂

Fariba Iraj¹, Elaheh Haftbaradaran², Somayeh Davashi³, Azadeh Zolfaghari-Baghbaderani⁴, Safoora Bokaii-Jazi⁵

Original Article

Abstract

Background: Vitiligo is an acquired multifactorial disorder. Different treatments are used for it and all of them have adverse side-effects. Vitiligo is an autoimmune disease associated with other autoimmune diseases such as hypothyroidism, hyperthyroidism, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, and so on. In these diseases, deficiency of vitamin D and B₁₂ are proposed. So in this study, treatment response and remission in patients taking oral vitamin D and B₁₂ was administered.

Methods: 60 patients with active vitiligo were randomly divided into three groups. Group I received topical PUVA for 6 months; group II received topical PUVA and 1 cc oral drops of vitamin D₃ daily for 2 months, and then topical PUVA alone for following 4 months; and group III received topical PUVA and 1 cc oral drops of vitamin D₃ daily and sublingual tablets of vitamin B₁₂ daily for 2 months, and then treated with topical PUVA for following 4 months. Cure rate and side effects were evaluated using Vitiligo Area Scoring Index (VASI) at the third and sixth months.

Findings: In each of the three treated groups at different times, the average changes in the area and extent of the lesion were not significantly different. Pruritus and erythema occurred in some patients.

Conclusion: In this study, the reduction in the extent and area of lesions in the group receiving vitamin D compared to the control group were higher that indicated the role of vitamin D in preventing progression of active vitiligo.

Keywords: Vitiligo, Vitamin D, Vitamin B₁₂, Treatment

Citation: Iraj F, Haftbaradaran E, Davashi S, Zolfaghari-Baghbaderani A, Bokaii-Jazi S. Comparing the Improvement of Unstable Vitiligo in Patients Treated by Topical PUVA-Therapy Alone, Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D, and Topical PUVA-Therapy and Oral Vitamin D and Vitamin B₁₂. J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1699-705.

1- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- General Practitioner, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Student of Medicine, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Student of Pharmacy, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elaheh Haftbaradaran, Email: elahe_md2003@yahoo.com

غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور منظم مقالات و شواهد موجود

آرمان انصاری^۱، مهین هاشمی‌پور^۲، مجتبی کیخا^۳، رضا نجفی^۴

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: هیپوتیروئیدی مادرزادی (Congenital hypothyroidism یا CH) شایع‌ترین علت قابل پیشگیری کم‌کاری ذهنی در کودکان است و باید در سریع‌ترین زمان تشخیص داده شود و برای آن درمان صورت گیرد. شیوع CH در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، بسیار بیشتر است.

روش‌ها: جستجوی مقالات در پایگاه‌های علمی PubMed، Google Scholar و Scopus تا تاریخ ۳۰ فروردین سال ۱۳۹۳ انجام گرفت. جهت جستجو محدودیت زمانی در نظر گرفته نشد و جستجو محدود به زبان انگلیسی بود. مقالات نامرتبط پس از مطالعه‌ی عنوان، چکیده و متن کامل مقاله استخراج شد. دو پژوهشگر به صورت مجزا کار تفکیک داده‌ها را انجام دادند و نفر سوم در روند استخراج داده‌ها نظارت داشت. در نهایت، اطلاعات مورد نیاز از مقالات استخراج و گزارش گردید.

یافته‌ها: میزان TSH (Thyroid-stimulating hormone) طبیعی در روزهای سوم تا ششم تولد، دلیل بر عملکرد طبیعی تیروئید نیست. همچنین، TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l در هفته‌ی دوم تولد ارزش تشخیصی دارد و TSH بیشتر از ۱۰-۱۵ mIU/l پس از یک TSH نرمال، تشخیص Hypothyroidism with delayed TSH rise را مطرح می‌کند. مقادیر FT₄ (Free T₄) و Thyroxine (T₄) بین هفته‌ی دوم تا هشتم تولد، طبیعی می‌شود.

نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌گردد که غربالگری نوزادان پره‌ترم اعم از دوقلویی یا چندقلویی با وزن کم و بسیار کم در هفته‌های دوم، ششم و دهم پس از تولد از طریق اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ تکرار شود و حد آستانه‌ی تشخیصی TSH (۱۰ mIU/l) یا FT₄ و T₄ پایین پس از هفته‌ی سوم تا ششم تولد برای انتخاب موارد مشکوک و مثبت بیماری منظور گردد.

واژگان کلیدی: کم‌کاری مادرزادی تیروئید، غربالگری، وزن کم زمان تولد، نوزاد پره‌ترم، مرور منظم

ارجاع: انصاری آرمان، هاشمی‌پور مهین، کیخا مجتبی، نجفی رضا. غربالگری هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم با وزن تولد کم و بسیار کم: مرور

منظم مقالات و شواهد موجود. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۶): ۱۷۲۲-۱۷۰۶

مقدمه

است که به صورت کمبود تیروکسین (T₄) و افزایش TSH (Thyroid-stimulating hormone) تعریف می‌شود (۵) هیپوتیروئیدی در اثر اختلال در مسیر هیپوفیز یا هیپوتالاموس به ندرت اتفاق می‌افتد. نوزادان مبتلا به CH به صورت نادر علامت‌دار هستند. درمان تأخیری یا ناکافی، منجر به اختلالات شناختی و ذهنی و تأخیر رشد شیرخوار می‌شود که همگی از طریق تشخیص به موقع و جبران کمبود هورمون T₄ قابل پیشگیری می‌باشد، اما در صورت بروز این علائم، درمان آن‌ها بسیار مشکل و حتی غیر ممکن است.

کم‌کاری مادرزادی تیروئید (Congenital hypothyroidism یا CH) از طریق غربالگری تست تیروئید تشخیص داده می‌شود که می‌تواند ناشی از علل مختلفی همچون آژنزی تیروئید، تکامل ناکافی (هیپوپلاستیک)، تیروئید ناب‌جا و موتاسیون ژنی که باعث اختلال در مسیر سنتز هورمون‌های تیروئید می‌شود، باشد (۴-۱). میزان بروز برآورد شده‌ی این بیماری طی دو دهه‌ی اخیر افزایش چشمگیری داشته است و شایع‌ترین حالت آن، هیپوتیروئیدی اولیه

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

۲- استاد، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت و گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

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

Email: hashemipour@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهین هاشمی‌پور

نیست. در سال‌های اخیر با توجه به بهبود مراقبت‌های نوزادان پس از تولد، موارد بقای نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم (۳۰ هفته‌گی < Very low birth weight یا VLBW) و نوزادان با وزن ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ گرم (۲۷ هفته‌گی < Extremely low birth weight یا ELBW) افزایش یافته است که این امر به نوبه‌ی خود موجب افزایش موارد بروز CH می‌شود و اهمیت وجود یک نظام غربالگری جامع همراه با حساسیت بالا برای تشخیص این بیماری در همه‌ی نوزادان با هر سن تولدی را بیش از پیش افزایش داده است (۲۶).

با توجه به شیوع بالای CH در جمعیت نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم و همچنین، قابل پیشگیری بودن عوارض غیر قابل جبران آن با تشخیص به موقع از طریق مرور منظم برخی مقالات و مطالعات مربوط، تصمیم بر آن شد که در پژوهش حاضر به جمع‌بندی سودمندی پیرامون چگونگی و کیفیت و زمان غربالگری در نوزادان پره‌ترم پرداخته شود تا از این طریق رویکرد جامعی جهت تبیین نظام غربالگری کارآمد برای تشخیص زودرس این بیماری در چنین نوزادانی فراهم گردد.

روش‌ها

این مطالعه، مرور منظمی بر مقالات موجود تا تاریخ ۱۹ آوریل سال ۲۰۱۴ بود. جستجو با استفاده از کلید واژه‌های Low birth weight or LBW, Atypical Hypothyroidism with delayed TSH, Preterm, Congenital hypothyroidism, hypothyroidism, T4, Rise, Very low birth weight or VLBW, FT4, Thyroxin, Extremely low birth weight or ELBW, TSH or Thyroid stimulating, Hyperthyrotropinemia, Hypothyroxinemia و Premature hormone or Thyrotropin از میان مقالات موجود در پایگاه‌های PubMed, Google Scholar و Scopus انجام گرفت. در استراتژی جستجو محدودیت زمانی اعمال نشد و فقط مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی انتخاب گردید. پس از انجام جستجو، موارد تکرار شده حذف گردید. دو نفر به صورت جداگانه عناوین و چکیده‌ی مقالات را مطالعه و مقالات مرتبط را استخراج نمودند. در موارد عدم توافق دو مرورگر، نظارت شخص سوم صورت می‌گرفت. پس از آن، متن کامل مقالات تهیه گردید. متن کامل مقالات مطالعه و مقالات مربوط جدا شد. پس از آن، اطلاعات لازم از هر مطالعه شامل نام نویسنده، کشور محل انجام مطالعه، سال مطالعه، تعداد نمونه، هدف از انجام مطالعه، متغیرهای اندازه‌گیری شده و نتایج حاصل از مطالعه در جدول ۱ جمع‌آوری گردید. در مرحله‌ی بعد بر اساس اطلاعات به دست آمده استنتاج صورت گرفت. استراتژی کلی جستجو در شکل ۱ قابل مشاهده است (شکل ۱).

ایجاد برنامه‌ی غربالگری نوزادان از نظر CH، باعث تشخیص زودرس این بیماری در آنان و آغاز درمان به موقع و پیشگیری از عواقب این بیماری و مهم تر از همه، جلوگیری از آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۱۱-۶). بررسی‌های انجام شده شرحی از عوامل مؤثر در افزایش بروز CH طی سال‌های اخیر را نشان می‌دهد که افزایش موارد تولد نوزادان زود هنگام از این دسته می‌باشد (۱۳-۱۲).

در نوزادان طبیعی، حداکثر افزایش TSH به صورت فیزیولوژیک طی ۲۴ ساعت ابتدای زندگی رخ می‌دهد (۱۵-۱۴) و بعد از این زمان در نوزادان مبتلا به CH بالا باقی می‌ماند که این امر امکان تشخیص بیماری از طریق نمونه‌گیری خون پاشنه‌ی پای نوزادان را طی برنامه‌ی غربالگری در روزهای سوم تا پنجم تولد می‌دهد. نوزادان با تست غربالگری TSH بین ۲۰-۱۰ mIU/l با عنوان مورد مشکوک برای تکرار تست در نظر گرفته می‌شوند و در صورت تست غربالگری بیش از ۲۰ mIU/l تحت عنوان مورد مثبت جهت بررسی سطح سرمی و شاید شروع درمان ارجاع می‌گردند (۱۶). البته در نوزادان پره‌ترم حالتی ایجاد می‌شود که سطح هورمون TSH ابتدا طبیعی است و بعد به صورت تأخیری افزایش می‌یابد که این حالت با نام هیپوتیروئیدی غیر معمول (Atypical hypothyroidism) شناخته می‌شود (۱۷-۵).

عدم بلوغ کافی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در این نوزادان، باعث چنین حالتی می‌گردد (۱۸). بروز تقریبی این عارضه در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، ۱ در ۴۰۰ مورد برآورد شده است که به صورت معنی‌داری از میزان بروز در نوزادان طبیعی (۱) در ۴۰۰۰ مورد) بالاتر می‌باشد و تنها یک سوم موارد از طریق برنامه‌ی غربالگری تشخیص داده می‌شوند (۱۹). بررسی‌های انجام شده در این موارد منجر به ایجاد این نظریه شده است که غربالگری در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، باید در فواصل بعدی تکرار گردد (۱۹-۱۸، ۵-۳). از این رو، برنامه‌ی غربالگری بریتانیا پیشنهاد می‌کند که تست در زمان ۳۶ هفته‌گی کامل تکرار شود (۲۰). برنامه‌ی غربالگری ژاپن در مورد نوزادان نارس در هفته‌های دوم، ششم و دهم تولد تکرار می‌گردد (۲۱). با این حال، نتایج مطالعه‌ی Korada و همکاران در بیمارستان سلطنتی ویکتوریای نیوکاسل انگلستان بر روی ۲۲۳۸ نوزاد نشان داد که تکرار تست غربالگری در صورت تعیین یک آستانه‌ی تشخیصی مناسب، ضروری نیست که در این حالت سطح سرمی TSH بیشتر از ۶ mIU/l را برای انجام بررسی بیشتر پیشنهاد می‌کند (۲۲).

هرچند مطالعات انجام گرفته بعد جهانی ندارند، اما داده‌های تحقیقات مختلف در این مورد بسیار بحث‌برانگیز و مجادله‌آمیز است (۲۳-۲۶). تفسیر نتایج غربالگری در نوزادان نارس و بسیار نارس بسیار مشکل است و امکان رسیدن به اجماع کامل برای چگونگی و انجام تکرار غربالگری با توجه به این نتایج متفاوت، امکان‌پذیر

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Sun و همکاران (۲۷)	مقادیر مرجع تیروکسین آزاد TSH و (Free thyroxine) در شیرخواران ۳-۶ هفته با وزن تولد بسیار کم با استفاده از روش Beckman Coulter Unicel DxI 800	واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان اوتادا	تمامی نوزادان VLBW که در واحد مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان اوتادا بین اول سپتامبر سال ۲۰۰۶ تا ۳۱ دسامبر سال ۲۰۱۰ بستری شده بودند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین مقادیر مرجع برای TSH و T4 آزاد در ۳-۶ هفته‌گی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم با استفاده از DX4 Beckmcm couler	مقادیر مرجع TSH و FT4 برای شیرخواران VLBW در ۳-۶ هفته‌گی با استفاده از آنالیزگر ایمنو اسمی DX4 Beckmcm couler گزارش گردید که شامل $TSH = 1/14 - 11/04 \text{ mIU/l}$ و $FT4 = 10/9 - 21/4 \text{ mIU/l}$ بود.
Slaughter و همکاران (۲۸)	تأثیرات سن حاملگی و وزن هنگام تولد بر نتایج مثبت کاذب NBS	پایگاه داده‌های بخش بهداشت اوهایو برنامه‌ی NBS	تمامی شیرخوارانی که در ایالت اوهایو در دوره‌ی مطالعه تحت غربالگری قرار گرفته بودند (سال‌های ۲۰۰۴-۲۰۰۶).	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین تفاوت‌های برنامه‌های غربالگری FPRهای نوزادان مطابق با وزن و سن حاملگی و هدف ثانویه، بررسی تأثیر سن بعد از تولد بر FPRها در نوزادان پره‌ترم بود.	میزان مثبت کاذب تست‌های غربالگری نوزادی به گونه نامتناهی در شیرخواران VLBW افزایش می‌یابد. ممکن است FPRها با به تعویق انداختن غربالگری نوزادان تا ۳۲ هفته، ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از تولد کاهش یابد. در صورتی که موارد زیر مشاهده می‌شد. نتایج تیروزوپنی/تیروکسینی به عنوان خطر متوسط در نظر گرفته شد: تیروزوپن 34 mIU/l و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت بعد از تولد تیروزوپن 34 mIU/l و ۵۰ و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت بعد از تولد تیروزوپن 28 mIU/l و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت تیروزوپن 28 mIU/l و ۵۰ و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت تیروزوپن $0/5 \text{ mIU/l}$ و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر مقادیر نقطه‌ی برش با خطر بالا به صورت زیر بود: تیروزوپن 34 mIU/l و ۵۰ و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت تیروزوپن 28 mIU/l و ۵۰ و تیروکسین ۸ گرم در دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت یا تیروزوپن 50 mIU/l
Chung و همکاران (۲۹)	بروز بالای اختلالات عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	بیمارستان اطفال دانشگاه ملی سئول و بیمارستان Budany دانشگاه ملی سئول (بین سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۶)	۱۰۵ شیرخوار پره‌ترم که در زمان کمتر از ۳۲ هفته‌گی به دنیا آمده بودند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	تعیین روایی تکرار تست عملکرد تیروئید برای شیرخواران پره‌ترم و بررسی شاخص‌هایی که بر عملکرد تیروئید شیرخواران پره‌ترم تأثیر می‌گذارد.	شیرخواران پره‌ترمی که کمتر از ۳۲ هفته به دنیا آمده بودند، میزان بالایی از بروز هیپوتیروئید را نشان دادند. تکرار تست‌های عملکرد تیروئید برای شیرخواران لازم است، حتی چنانچه عملکرد تیروئید در بررسی‌های اولیه زمان برده باشد. بیشتر شیرخوارانی که کمتر از ۲۸ هفته به دنیا آمده بودند، در طی هفته‌ی اول زندگی بعد از تولد سطح T4 آزاد پایینی داشتند.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Mengreli و همکاران (۳۰)	غربالگری برای CH	یونان	تمامی ۳۱۱۳۹۰ نوزادی که در یونان بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۰ و دسامبر سال ۲۰۰۲ مورد غربالگری قرار گرفته بودند. مؤسسه سلام کودکان در آتن	هم‌گروهی آینده نگر	درک تعداد نوزادان اضافی مبتلا به CH در صورتی که نقطه‌ی برش به ۱۰ mIU/l کاهش یابد.	سطوح T ₄ آزاد به تدریج افزایش یافت و در چهار ماهگی به سطوحی برابر با شیرخواران طبیعی رسید. نوزادان با سن حاملگی پایین، در طی هفته‌ی اول زندگی خود سطوح پایین‌تری از TSH را نشان دادند. سطوح TSH بین هفته‌های ۴-۲ در تمامی گروه‌ها به طور موقت افزایش یافت. در طی ۲ ماه اول بعد از تولد، سطوح T ₃ در تمامی گروه‌ها افزایش پیدا کرد.
Srinivasan و همکاران (۳۱)	CH دایمی و گذرا در نوزادان پره‌ترم	نواحی شمال شرق و شمال کامبریا انگلستان	TSH خون کامل از شیرخواران پره‌ترم (سن حاملگی کمتر از ۳۵ هفته) از نوزادان نواحی شمالی از پایگاه‌های داده‌ی غربالگری در طی دوره‌ی ۵ ساله (آوریل سال ۲۰۰۵ تا مارس سال ۲۰۱۰)	هم‌گروهی گذشته‌نگر	بررسی تغییرات TSH در کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید دایمی و گذرا	ممکن است عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم مبتلا به کم‌کاری تیروئید به صورت گذرا رخ دهد، اما هر دو گروه کم‌کاری تیروئید را می‌توان با استراتژی بررسی روزانه‌ی TSH با نقطه‌ی برش به نسبت اندک شناسایی کرد. شیرخوارانی که تست اولیه‌ی آنان غلظت TSH را بین ۶ mIU/l تا ۲۰ نشان داد، به عنوان حد مرزی در نظر گرفته شدند و آزمایش بر روی نمونه‌ی خون همان تست تکرار شد. چنانچه غلظت بیشتر از ۶ mIU/l باقی می‌ماند، نمونه‌ی خونی جهت آزمایش جمع‌آوری شد. چنانچه نمونه‌ی خونی نتیجه‌ای برابر با ۶ mIU/l داشت، شیرخوار به عنوان CH در نظر گرفته شد و جهت بررسی‌های بیشتر ارجاع می‌شد. سپس نوزادان پره‌ترم در سن اصلاح شده‌ی ۳۶ هفتگی با سطح نقطه‌ی برش برابر با ۸ mIU/l برای بار دوم تست شدند.
Chee و همکاران (۳۲)	مروری بر کم‌کاری تیروئید اولیه در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم در مرکز مراقبت‌های حول و حوش تولد در هنگ کنگ	هنگ کنگ، چین	تمامی نوزادان VLBW که خواه در این مرکز به دنیا آمده یا به آن انتقال یافته بودند (مطالعه از ۳۱ ژانویه‌ی سال ۲۰۰۰ تا ۳۱ دسامبر سال ۲۰۰۸)	توصیفی گذشته‌نگر که در یک هم‌گروهی VLBW دانه‌گزینه شده است (دیتابیس آکسفورد-ورمونت)	مرور بروز و بررسی عوامل خطر کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید در نوزادان با وزن تولد بسیار اندک در مرکز مربوط و بررسی نتایج تکامل ذهنی-عصبی	پروتکلی که در آن TSH سرم و FT ₄ در هفته‌های اول، دوم و چهارم و سپس هر چهار هفته یک‌بار تا زمان ترخیص یا رسیدن به وزن ۲ کیلوگرم اندازه‌گیری می‌شد (هر کدام که زودتر اتفاق می‌افتاد). این نتیجه به دست آمد که سطح TSH سرم به طور متوسط در ۲۴ هفتگی بعد از تولد به حداکثر غلظت خود می‌رسد و میزان افزایش TSH را می‌توان با انجام دادن تست‌های غربالگری در طی ۸ هفته‌ی اول زندگی متوجه شد. باید نقطه‌ی برش را به صورت یکسان‌سازی شده با جدیت بیشتر، ۱۲ پیکومول بر لیتر تعیین نمود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Corbetta و همکاران (۳۳)	تجربه‌ای هفت ساله با سطح نقطه‌ای برش پایین برای میزان خون TSH در غربالگری نوزادان، میزان غیر منتظره‌ای از CH را نشان می‌دهد.	ایتالیا، میلان	۶۲۹۰۴۲ نوزادی که در ۸۷ مرکز تولد در شلوغ‌ترین منطقه در ایتالیا به دنیا آمدند (از ژانویه سال ۱۹۹۹ تا دسامبر سال ۲۰۰۵).	گذشته‌نگر	تأثیر بر اپیدمیولوژی CH و دسته‌بندی تولید شده با معرفی نقطه‌ای برش اندک برای b-TSH	استراتژی مناسب برای جمع‌آوری نمونه‌های خونی همراه با تعیین ثانویه TSH در طی سومین هفته‌ی زندگی بعد از تولد برای غربالگری CH در اطفال پره‌ترم توصیه می‌شود. این امر باعث غلبه موانع احتمالی افزایش تأخیری TSH در بسیاری از اطفال پره‌ترم می‌گردد و باعث می‌شود درمان در طی ۴ هفته در موارد مثبت شروع شود که در نهایت، سبب بهبود نتایج می‌گردد. به کار بردن نقطه‌ای برش اندک برای b-TSH، سبب کشف تعداد غیر منتظره‌ای از کودکان مبتلا به کم‌کاری تیروئید نوزادی شد (۱۰ mIU/l تا ۱۲).
Klein و همکاران (۳۴)	عملکرد تیروئید در شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک	لبنان	۴۷ شیرخوار VLBW و ۴۵ شیرخوار کمتر از ۲۵۰۰ گرم	مقطعی	بررسی این فرضیه که سطح پایین T ₄ در گردش که مشخصه‌ی شیرخواران VLBW می‌باشد، ناشی از کاهش میزان اتصال به پروتئین هورمون‌های تیروئید می‌باشد.	اتصال T ₄ و غلظت آن در نوزادان، در هفته‌ی دوم به کمترین حد خود رسید که در همین زمان غلظت FT ₄ افزایش و TSH کاهش می‌یابد.
Tylek-Lemanska و همکاران (۳۵)	غربالگری برای CH. ارزشی سنجشی مجدد بعد از ۴ هفته در نوزادان با وزن تولد کم و بسیار کم	لهستان	۳۸۵۴ نوزاد با وزن تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم (بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ در یکی از استان‌های لهستان)	گذشته‌نگر	TSH که در حالت عادی یک تست غربالگری قابل اعتماد برای CH می‌باشد، ممکن است نتواند مواردی را در بین شیرخوارانی که وزن تولد کم و بسیار کم دارند، تشخیص دهد. هدف از انجام این مطالعه، مشخص نمودن شیرخوارانی بود که نتیجه‌ی غربالگری منفی کاذب دارند.	در نوزادانی با وزن تولد کم و بسیار کم، سطح TSH بین روزهای سوم و ششم بعد از تولد برای اختلال عملکرد تیروئید رد کننده نمی‌باشد. اندازه‌گیری مجدد TSH در چهار هفته‌ی سبب می‌شود از موارد منفی کاذب اجتناب شود و شیرخوارانی را که نیازمند فرایند تشخیصی برای کم‌کاری اولیه‌ی دایمی یا گذرای تیروئید یا سطح بالای TSH در خون خود هستند، شناسایی کردند.
Gruneiro-Papendieck و همکاران (۳۶)	کاربرد تیروکسین و فیلترهای اندازه‌گیری تیروکسینی آزاد برای غربالگری CH در اطفال پره‌ترم	بوینس آیرس، آرژانتین	از ۱۹۳ نوزاد پره‌ترم با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۳۷ هفته، در هفته‌های اول و دوم زندگی شان در دو گروه نمونه‌گیری شد و نمونه‌ی ۱۵۳ شیرخوار طبیعی در هفته‌ی اول زندگیشان در زایشگاه بیمارستان بوینس آیرس مورد مطالعه قرار گرفت.	مقطعی	مطالعه‌ی سطوح T ₄ و FT ₄ در کاغذ خشک شده‌ی فیلتر خون نوزادان پره‌ترم و طبیعی	مقادیر T ₄ به طور قابل توجهی در شیرخواران پره‌ترم نسبت به طبیعی پایین‌تر بود که با سن حاملگی افزایش می‌یافت. شیرخواران پره‌ترم مقادیر کمتری T ₄ با سطح FT ₄ برابر داشتند. اندازه‌گیری‌های FT ₄ روی نمونه‌های کاغذ فیلتر واند برای تعیین پروفایل تیروئید در پره‌ترم‌ها کاربرد داشته باشد.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
de Moraes و همکاران (۳۷)	زمان جمع آوری هورمون‌های تیروئید و TSH در نوزادان پره‌ترم	برزیل	۸۵ نوزاد پره‌ترم که از ژوئن تا دسامبر سال ۲۰۰۴ به دنیا آمده بودند.	آینده‌نگر	سنجش زمان جمع آوری FT۴ و TSH در نوزادان پره‌ترم	مقادیر T۳ و T۴ آزاد و TSH در نوزادان پره‌ترم تفاوت داشت، اما همراه با کم کاری گذرای تیروئید در نوزادان پره‌ترم به صورت T۴ آزاد کم و TSH نرمال در ۳۰ روز اول زندگی مشخص گردید. زمان نطلوب برای خونگیری در این روش در نوزادان پره‌ترم برای TSH و T۴، از روز هفتم به بعد می‌باشد.
Niwa و همکاران (۳۸)	کمبود تیروتروپین در ۳ هفته‌گی نشان دهنده اختلال عملکرد تیروئید و پیشگویی کننده رخداد افزایشی تأخیری تیروتروپینی در شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک می‌باشد.	بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان دانشگاه کیوتوی ژاپن	۴۷ شیرخوار با وزن تولد بسیار اندک که در سن حاملگی زیر ۳۰ هفته‌گی به دنیا آمده بودند و بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۸ و مارس سال ۲۰۱۱ در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان دانشگاه کیوتو پذیرش شده بودند.	گذشته‌نگر	انتخاب کردن شیرخوارانی که باید با THOP درمان شوند و از قلم نینداختن شیرخوارانی که به صورت تأخیری سطح TSH آن‌ها بالا می‌رود.	محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و تیروئید در حدود ۲ هفته‌گی بعد از تولد حتی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم و سن حاملگی زیر ۳۰ هفته نیز می‌تواند به هورمون‌های محرک شده‌ی تیروئید به خوبی پاسخ دهد. افزایش پایه‌ی سطح TSH (بیشتر از ۱۰ mIU/l) و پاسخ بیش از حد به هورمون آزاد کننده‌ی تیروتروپینی در قسمت‌های تحریکی (حداکثر افزایشی TSH تا ۴۵ mIU/l)، نشانگر اختلال باب کلینیکال عملکرد تیروئید می‌باشد. سطوح سرمی تیروتروپینی در حدود سن دو هفته‌گی می‌تواند به منظور بررسی کم کاری تیروئید گذرا ناشی از نارس بودن و نیز برای پیش‌بینی افزایش تأخیری تیروتروپین به کار رود.
Bijamia و همکاران (۳۹)	غربالگری شیرخواران با وزن تولد بسیار اندک برای CH: لزوم تست مجدد	نواحی ولز جنوب جدید و پایتخت استرالیا	تمامی اطفال کمتر از ۱۵۰۰ گرم که بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۶ و دسامبر سال ۲۰۰۸ در نواحی ولز جنوب جدید و پایتخت استرالیا به دنیا آمده بودند.	هم گروهی آینده‌نگر	بررسی این فرضیه که برای کشف تمامی موارد بیماری در اطفال VLBW به غربالگری ثانویه نیاز است.	افزایش تأخیری TSH مشخصه‌ی گروهی از شیرخواران VLBW است و چنانچه پروتکل غربالگری که به صورت ثانویه آن‌ها را غربالگری می‌کند به کار نرود، تشخیص داده نخواهد شد. با کاهش دادن آستانه‌ی غربالگری به ۶ mIU/l چنانچه توصیه شده است، میزان مثبت کاذب از ۱۲/۸ درصد در جمعیت افزایش می‌یابد، اما همچنان بسیاری از مواردی که دچار افزایش تأخیر TSH می‌شوند را تشخیص نخواهد داد.
Uhrmann و همکاران (۴۰)	فراوانی کم کاری تیروئید گذرا در شیرخواران با وزن تولد کم، بالقوه برای برنامه‌های غربالگری نوزادی	پنسیلوانیا، آمریکا	۵۴ شیرخوار با دز تولد اندک طی دوره‌ی سه هفته‌ای	مقطعی	تخمین زدن فراوانی کم کاری گذرای تیروئید در شیرخواران با وزن تولد اندک	با وجود بروز بالای سطوح سرمی، T۴ پایینی در این جمعیت شیرخواران ایجاب می‌کند که مقادیر T۴ کمتر از ۳ یا ۴۷ گرم در ۱۰۰ میلی‌لیتر (۵۱-۳۹ نانومول بر لیتر) باید با اندازه‌گیری‌های مکرر تا تصمیم‌گیری برای نرمال بودن یا شروع درمان پیگیری شود. اگرچه سطوح T۴ طی ۳ هفته در برخی شیرخواران دارای سطوح بازگشت می‌باشد، اما برای مطمئن شدن از نرمال بودن، پیگیری طولانی‌تری لازم است.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Kok و همکاران (۴۱)	محدوده‌های زمان غربالگری T ₄ در شیرخواران با وزن تولد کم	آمستردام، هلند	۱۱۵ شیرخوار با وزن تولد کم	گذشته‌نگر	توصیف نمودن ارتباط بین T ₄ سرم و مقادیر غربالگری نشان می‌دهد که وزن حین تولد و سن حاملگی بر مقادیر غربالگری T ₄ در شیرخواران با وزن تولد کم مبتلا به RDS یا بدون آن تأثیری دارد. دادن مقادیر زمان برای مقادیر غربالگری T ₄ در این گونه شیرخواران	وزن کم حین تولد با مقادیر کم T ₄ ارتباط دارد و تا آن‌جایی که TSH نرمال باشد، با کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید ارتباطی ندارد. بنابراین، برای تغییر دادن مقادیر غربالگری T ₄ در شیرخوارانی با وزن تولد اندک، باید سن حاملگی و وزن حین تولد را اندازه‌گیری نمود. چنانچه مقادیر غربالگری T ₄ در نمونه‌ی روز هفتم با توجه به سن حاملگی و وزن حین تولد اصلاح گردد، قابل اطمینان‌تر خواهد بود تا این که از نمونه‌ی خون بند ناف استفاده شود. به دنبال آن، روز هفتم تا حدودی بهترین زمان برای غربالگری چنین شیرخوارانی خواهد بود. امکان این که بفهمیم آیا مقادیر غربالگری شیرخواران با وزن تولد کم در محدوده‌ی زمان است یا نه، وجود خواهد داشت. بدین ترتیب، انتظار خواهیم داشت که میزان یادآوری به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد.
Clark و همکاران (۴۲)	محدوده‌های مرجع برای تست‌های عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم بعد از هفته‌ی اول تولد	لوما، هند و کالیفرنیا، آمریکا	۱۲۰ شیرخوار پره‌ترم سالم با وزن تولد ۲۵ تا ۳۶ هفته	گذشته‌نگر	بنا نمودن مقادیر مرجع برای سنجش‌های حساس‌تر تیروتروپینی و بهترین روش موجود جهت سنجش تیروکسین آزاد در شیرخواران نارس بعد از هفته‌ی اول تولد	غلظت T ₄ آزاد بعد از هفته‌ی اول تولد به رغم تغییرات زیاد غلظت TSH، به طور قابل توجهی ثابت می‌ماند.
Mercado و همکاران (۴۳)	عملکرد تیروئید در شیرخواران بسیار نارس	ملبورن، استرالیا	۱۰۸ شیرخوار با سن حاملگی ۲۳ تا ۳۱ هفته که به مرکز پزشکی ملکه‌ی ویکتوریا در طی دوره‌ی زمانی یک ساله از ژوئن سال ۱۹۸۵ تا ژوئن سال ۱۹۸۸ پذیرفته شدند.	مقطعی	-	اندازه‌گیری سریال تست‌های عملکرد تیروئید در طی دوره‌ی سه هفته‌ای در ۵۴ شیرخوار با میانگین سن حاملگی ۳۳ هفته نشان داد که بیشترین میزان بروز کمبود تیروکسین در یک هفته‌ی اتفاق می‌افتد.
Delange و همکاران (۴۴)	خطر افزایش یافته‌ی کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	بروکسل، بلژیک	۱۰۳ نوزاد شیرخواری که به واحد نوزادان بیمارستان دانشگاهی سنت‌پیر در بروکسل در طی دوره‌ی شش دهه پذیرفته شدند.	طولی	تعیین عملکرد تیروئید و پاسخ آن به ترورتروپین در اوایل شیرخواری در ارتباط با سن حاملگی هنگام تولد	نوزادان پره‌ترم بلژیکی در مقایسه با شیرخوارگان طبیعی غلظت پایه‌ی TSH بالاتر، پاسخدهی بیشتر TSH به ترورتروپین و پاسخ T ₃ به ترورتروپین پایین‌تری داشتند. از بین رفتن تدریجی تفاوت‌ها بین شیرخواران پره‌ترم و طبیعی نشان می‌دهد که ظرفیت عملکردی تیروئید با سن تقویمی بهبود می‌یابد و در ۴ تا ۶ هفته‌ی مشابه شیرخواران طبیعی خواهد بود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Vincent و همکاران (۲۳)	نوزادان با وزن تولد بسیار اندک به تست‌های غربالگری تیروئید برای CH نیاز ندارند.	کبک، کانادا	تمام شیرخواران VLBW که بین اول اکتبر سال ۱۹۹۳ و ۱۵ اکتبر سال ۱۹۹۴ در ایالت کبک به دنیا آمده بودند.	گذشته‌نگر	تعیین نمودن این که آیا تکرار غربالگری CH در نوزادان با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم لزومی دارد؟	نتایج از این ایده که تکرار غربالگری در شیرخواران VLBW لازم است، پشتیبانی نمی‌کند. به صورت نظام‌مند، تکرار فیلتر غربالگری با کاغذ برای CH در شیرخواران VLBW باید بر مبنای علائم و نشانه‌های نشانگر آن بدون توجه به وزن تولد یا نتایج غربالگری مورد ظن قرار گیرد.
Rapaport (۲۴)	غربالگری عملکرد تیروئید در نوزادان با وزن تولد بسیار کم؛ غربالگری مجدد یا ارزیابی مجدد؟	نیویورک، آمریکا	ارزیابی نیاز برای غربالگری مجدد جهت کشف کم‌کاری مادرزادی دائمی تیروئید در شیرخواران VLBW	مروری	مشخص شده است که تست‌های عملکرد تیروئید باید به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد تا موارد گذرا و یادیمی کشف شود.	
Woo و همکاران (۴۵)	بروز CH با افزایش تأخیری TSH در شیرخواران بسیار نارس و عواقب آن بر رشد و تکامل	رودآیلند، آمریکا	۹۲۸۰۰ تولد زنده در رودآیلند در طی دوره‌ی مطالعه (از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۶). ۱۸۱۴ شیرخوار با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، ۸۸۵ نوزاد وزنی بین ۱۰۰۰ تا ۱۴۹۹ گرم و ۹۲۹ نوزاد نیز وزنی زیر ۱۰۰۰ گرم داشتند.	آنالیز گذشته‌نگر	تست نمودن این فرضیه که شیرخواران با وزن تولد کم و آن‌هایی با وزن تولد به شدت کم، میزان بالاتری از بروز CH با افزایش تأخیری TSH را دارند و این که نتایج این شیرخوارگان مشابه گروه شاهد می‌باشد.	سطح متوسط T ₄ در گروه‌های VLBW و ELBW در مقایسه با شیرخوارانی با وزن تولد بیشتر از ۱۵۰۰ گرم، کمتر بود. سن متوسط افزایش آغازین سطح TSH در ۳ هفته‌گی گزارش شد. این نتایج بیان می‌کند که خطر افزایش تأخیری TSH در طی ماه اول زندگی یک شیرخوار اتفاق می‌افتد، به خصوص وقتی که به شدت بیمار باشد یا در مراحل درمان با ید و یا Dopamine/Dobutamine مواجهه داشته باشد.
ترکمان و همکاران (۴۶)	تست‌های عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم در طی پنج هفته‌ی آغازین زندگی	تهران، ایران	۱۰۰ نوزاد با سن حاملگی زیر ۳۵ هفته که در بیمارستان دانشگاهی نجمیه تهران به دنیا آمده بودند.	هم‌گروهی هم‌زمان	تحلیل اثرات شاخص‌های دموگرافیک و وجود RDS بر تغییرات تست‌های عملکرد تیروئید در طی پنج هفته‌ی اول زندگی	مقادیر هورمون‌های تیروئید در نوزادان پره‌ترم با سن حاملگی کمتر از ۲۸ هفته بعد از ۳ تا ۶ هفته به سطح طبیعی می‌رسد. ارزیابی‌های هورمون‌های سرم شامل TSH، T ₄ و FT ₄ برای اثبات نتایج غیر طبیعی تست‌های غربالگری لازم است. بنابراین، سنجش‌های غربالگری بعد از ۳ تا ۵ هفته‌گی، بار دیگر پیشنهاد می‌گردد.
Jacobsen و همکاران (۴۷)	سطوح سرمی TSH، T ₄ و T ₃ در نوزادان طبیعی با وزن کم نسبت به سن حاملگی و نوزادان پره‌ترم با وزن متعادل با سن حاملگی	کپنهاک، آلمان	۱۲ کودک طبیعی، ۳۷ کودک با وزن کم نسبت به سن حاملگی با سن حاملگی ۳۷ تا ۴۰ هفته و ۳۸ نوزاد پره‌ترم با وزن متعادل با سن حاملگی از ۲۷ تا ۳۶ هفته	هم‌گروهی آینده‌نگر	بررسی تغییرات هم‌زمان در سطوح سرمی TSH، T ₄ و T ₃ در نوزادان پره‌ترم طبیعی و نوزادان با وزن کم نسبت به سن حاملگی در مقایسه با نوزادان طبیعی در شش روز اول زندگی	در نوزادان با وزن کم حین تولد، اندازه‌گیری سطح سرمی تیروتروپین به تنهایی ممکن است به اشتباه نشانگر کم‌کاری اولیه‌ی تیروئید باشد. بعد از پنج روز سطوح سرمی TSH در تمامی نوزادان نرمال بود. بنابراین، نتیجه گرفته شد که اندازه‌گیری تکمیلی TSH باید از روز پنجم زندگی برای رد کردن تشخیص CH انجام شود.

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Rooman و همکاران (۴۸)	و کمبود هورمون تیروکسین در اغلب نوزادان پره‌ترم رخ می‌دهد.	آنتورپ، بلژیک	۲۶۱ نوزاد با سن حاملگی ۲۶ تا ۴۱ هفته که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان پذیرش شده بودند.	مقطعی	شیوع و درجه‌ی کمبود تیروکسین در خون در روز ۱۴ زندگی در گروه بزرگی از نوزادان با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۴۱ هفته	برنامه‌ی غربالگری بر پایه‌ی TSH که در بسیاری از کشورها استفاده می‌شود، نوزادان مبتلا به کمبود گذرای تیروکسین را مجزا نمی‌نماید. بنابراین، هدف اندازه‌گیری تیروکسین آزاد و TSH با هم در تمامی نوزادان پره‌ترم با سن حاملگی کمتر از ۳۳ هفته بود. از آنجایی که نیمه‌ی عمر تیروکسین گرفته شده از مادر ۳۰۵ روز است، اندازه‌گیری تیروکسین آزاد بهتر است تا هفته‌ی دوم زندگی به تأخیر افتد.
Korada و همکاران (۴۹)	و مشکلات تعیین نمودن آستانه‌ی مناسب برای TSH جهت غربالگری نوزادی	نیو کاسل، انگلستان	۶۵۴۴۷ شیرخواری که برای CH از اول آوریل سال ۲۰۰۵ تا ۳۱ مارس سال ۲۰۰۷ غربالگری شدند.	گذشته‌نگر	بررسی نتایج غربالگری در این منطقه برای سنجش اثر به کار بردن این آستانه بر غربالگری	باور داریم که نتایج ما شواهد بیشتری دال بر این موضوع که باید آستانه‌ی توصیه شده برای TSH در غربالگری ملی را کاهش داد، فراهم می‌کند. ممکن است آستانه‌ی ۶ mIU/l تعادل بهتری بین حساسیت و ویژگی غربالگری در نوزادان طبیعی و پره‌ترم را فراهم آورد. این عملکرد ممکن است به اطمینان از این که موارد کم‌کاری تیروئید مرکزی و نوزادان با CH که در آن‌ها TSH به صورت تأخیری افزایش می‌یابد از چشم‌پوشی نمی‌افتد، فراهم کند.
Frank و همکاران (۵۰)	و عملکرد تیروئید در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم اثرات بر وزن تولد غربالگری نوزادی کم‌کاری تیروئید	ماساچوست، آمریکا	آنالیز گذشته‌نگر غربالگری T ₄ و تیروتروپین در ۹۳۲۴ نوزاد طبیعی، ۱۸۹۴۶ شیرخوار با وزن تولد کم و ۳۴۵۰ شیرخوار با وزن تولد بسیار کم در ماساچوست و مطالعه‌ی آینده‌نگر غلظت T ₄ و تیروتروپین در ۴۸ شیرخوار VLBW در ۲ هفته‌گی	گذشته‌نگر و آینده‌نگر	فراهم آوردن داده‌های عرفی جهت غربالگری غلظت تیروکسین و تیروتروپین بعد از غربالگری در هفته‌ی اول، باید غربالگری اضافی حداقل در ۲ تا ۴ تا ۶ هفته‌گی با اندازه‌گیری T ₄ و تیروتروپین انجام شود. بنابراین، کم‌کاری تیروئید گذرا را می‌توان در حداقل زمان ممکن تشخیص داد.	
Mandel و همکاران (۵)	و کم‌کاری تیروئید غیر معمول و شیرخوار با وزن بسیار کم حین تولد	ماساچوست، آمریکا	۳۱۱۲۸۲ شیرخواری که از اول ژانویه‌ی سال ۱۹۹۳ تا ۳۱ دسامبر سال ۱۹۹۶ در ماساچوست به دنیا آمدند.	مطالعه گذشته‌نگر	حاصل نمودن ژرف‌نگری بیشتر نسبت به ارتباط بین وزن هنگام تولد و کم‌کاری غیر معمول تیروئید	پیشنهاد می‌شود که اندازه‌گیری روتین T ₄ در تمام شیرخواران LBW و ULBW انجام شود و نمونه‌های خون به صورت روتین جهت تکرار نیز گرفته شود.
Carrascosa و همکاران (۵۱)	و عملکرد تیروئید در ۷۵ شیرخوار سالم پره‌ترم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته؛ مطالعه‌ی آینده‌نگر طولی در طی اولین سال زندگی	بارسلونا، اسپانیا	۷۵ شیرخوار پره‌ترم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته	آینده‌نگر و طولی	ارزیابی عملکرد تیروئید در ۷۵ شیرخوار پره‌ترم سالم با سن حاملگی ۳۰-۳۵ هفته در طی اولین سال زندگی	شیرخواران پره‌ترم مقادیر میانگین TSH کمتری نسبت به نوزادان طبیعی داشتند. در ساعت اول مشابه، در ساعت بیست و چهارم کمتر و بعد از آن مشابه بود. مقادیر میانگین T ₃ و T ₄ در شیرخواران پره‌ترم تا دو ماهگی به مقادیر نوزادان طبیعی رسید.

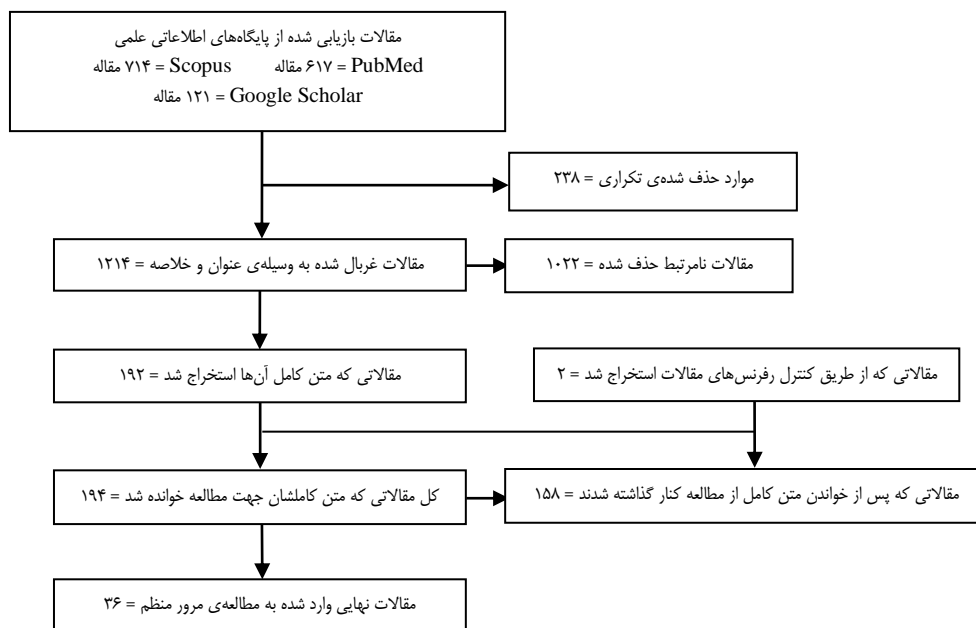
جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Adams و همکاران (۵۲)	مقادیر مرجع برای تست‌های جدیدتر عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم	سومالیندا، کالیفرنیا، آمریکا	۱۰۴ شیرخوار پره‌ترم با سن حاملگی تخمینی ۲۵ تا ۳۶ هفته که در بیمارستان دانشگاهی سومالیندا بین مارس سال ۱۹۹۰ تا اکتبر سال ۱۹۹۳ به دنیا آمدند یا به آن انتقال یافتند.	آینده‌نگر	بنیان گذاشتن مقادیر مرجع برای آزمایش‌های تیروئید که به‌تازگی معرفی شده‌اند در شیرخواران پره‌ترم	مقادیر مرجع برای T ₄ آزاد سرم در طی هفته‌ی اول زندگی تفاوت داشت. سن ۲۵ تا ۲۷ هفته: T ₄ آزاد بین ۲۸/۳-۷/۷ پیکومول بر لیتر (۲۰۲-۰/۶ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۲-۳۰/۳ mIU/l سن ۲۸ تا ۳۰ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۷/۷-۴۳/۸ پیکومول بر لیتر (۳/۴-۰/۶ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۷-۲۷/۹ mIU/l سن ۳۱ تا ۳۳ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۱۲/۹-۴۸/۹ پیکومول بر لیتر (۳/۸-۱/۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۰/۷-۲۷/۹ mIU/l سن ۳۴ تا ۳۶ هفته‌گی
						T ₄ آزاد: ۱۵/۶-۵۶/۶ پیکومول بر لیتر (۴/۴-۱/۲ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و تیروتروپین: ۱/۲-۳۱/۶ mIU/l
Langham و همکاران (۵۳)	غربالگری برای CH. مقایسه‌ی نقاط مرزی برش غربالگری و اثر آن بر تعداد کودکان درمان شده با لووتیروکسین	لندن، انگلستان	۲۲۳۶۵۸ شیرخواری که توسط بیمارستان خیابان گریث اورموند برای CH بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۶ تا دسامبر سال ۲۰۰۷ غربالگری شدند.	گذشته‌نگر	برای استفاده از عدم هماهنگی در نقاط برش و ارزیابی تعاریف عملکرد مرکز برنامه‌ی غربالگری نوزادی انگلستان	تعداد قابل توجهی از شیرخواران مبتلا به کم‌کاری گذرای تیروئید واقعی با نقطه‌ی برش غربالگری ۱۰ mIU/l از دست می‌روند. نتایج نشان داد که نقطه‌ی برش مناسب، ۶ mIU/l است.
Korada و همکاران (۲۲)	تکرار آزمایش برای غربالگری کم‌کاری تیروئید در شیرخواران پره‌ترمی که آستانه‌ی مناسبی از TSH دارند، لزومی ندارد.	نیوکاسل، تاین، انگلستان	۲۲۲۳۸ شیرخوار پره‌ترمی که طی مدت زمان بیش از دو سال و از آوریل سال ۲۰۰۵ تا مارس سال ۲۰۰۷ به دنیا آمده بودند.	آینده‌نگر	بررسی نتایج برنامه‌ی غربالگری منطقه‌ای برای دریافت این که آیا در غلظت TSH در نمونه‌های گرفته شده در روز پنجم و نمونه‌ی گرفته شده در حدود ۳۶ هفته‌گی بعد از تولد افزایش مشاهده می‌شود.	آستانه‌ی غربالگری ۱۰ mIU/l ممکن است نتواند برخی کودکان مبتلا به اختلال دائم عملکرد تیروئید را نشان دهد. چنانچه آستانه‌ی پایین‌تری مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است بر غربالگری ثانویه‌ی عملکرد تیروئید در شیرخواران پره‌ترم مؤثر نباشد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که چنانچه آستانه‌ی غربالگری ۶ mIU/l مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است به نمونه‌ی ثانویه نیازی نباشد.
Silva و همکاران (۵۴)	غربالگری برای CH در نوزادان به شدت پره‌ترم و یا با وزن تولد بسیار اندک، اهمیت یک پروتکل مشخص	میناس گرایس، برزیل	تمامی نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته و یا با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم در محدوده‌ی زمانی اکتبر سال ۲۰۰۴ تا سپتامبر سال ۲۰۰۶	مقطعی	سنجش کارایی پروتکل پیشنهادی توسط برنامه‌ی غربالگری ایالت میناس گرایس برزیل برای CH در نوزادان شیرخوار پره‌ترم مبتلا به وزن تولد بسیار اندک و مقایسه‌ی شیوع افزایش تأخیری TSH و تغییرات عملکرد تیروئید در گروه هدف	ما پروتکلی را پیشنهاد می‌کنیم که بر دو نمونه‌ی خون بنا نهاده شده باشد؛ ابتدا در هفته‌ی اول و دوم در حدود ۳۰ روزگی

جدول ۱. نتایج و اطلاعات مطالعات وارد شده به مرور منظم (ادامه)

منبع	عنوان	محل مطالعه	ویژگی‌های شرکت کنندگان	نوع مطالعه	هدف مطالعه	یافته‌های اصلی
Muhammad و Irshad (۵۵)	مقایسه‌ی سطوح سرمی TSH و T ₄ در نوزادان پره‌ترم و طبیعی برای غربالگری CH	پیشاور، پاکستان	۱۰۱ نوزاد با سن ۳ تا ۷ روز که طبق امتیاز Ballard برای سن ۲۸ تا ۳۷ هفتگی به هر دو گروه پره‌ترم و طبیعی تعلق داشتند (۵۲ نوزاد پره‌ترم و ۴۹ نوزاد طبیعی)	گذشته‌نگر	مقایسه‌ی سطح TSH و T ₄ سرم در نوزادان پره‌ترم و طبیعی به جهت غربالگری CH	کم‌کاری گذرای تیروئید بدون افزایش سطح تیروئین در خون نوزادان پره‌ترم نسبت به طبیعی شایع‌تر است. استراتژی ترکیب نمودن TSH و T ₄ برای غربالگری جهت کشف نوزادان مبتلا به CH کاراثر است. باید سطوح B ₄ و T ₄ در شش ماه اول زندگی هر یک تا ۲ ماه و پس از آن هر ۳ تا ۴ ماه اندازه‌گیری شود.
Chan و همکاران (۵۶)	مقادیر مرجع هورمون‌های تیروئیدی در شیرخواران با وزن تولد بسیار کم در زمان ترخیص	بیمارستان عمومی سنگاپور، سنگاپور	۱۲۹ کودکی که در بیمارستان عمومی سنگاپور بین ژانویه‌ی سال ۲۰۰۹ و دسامبر سال ۲۰۱۱ با وزن تولد بسیار کم (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) به دنیا آمدند.	هم‌گروهی گذشته‌نگر	ارتباط بین سطح هورمون‌های تیروئیدی و سن بعد از قاعدگی در یک هم‌گروهی از بیماران پایدار VLBW	این مطالعه یک وابستگی معقول معکوس بین FT ₄ و سن بعد از حاملگی را در هم‌گروهی بزرگی از شیرخوارانی که در گذشته VLBW بودند و در حال رشد بودند را نشان داد که با بلوغ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، تیروئید نیز سازگار شد. نتایج اشاره دارد که بهتر است سطح FT ₄ در شیرخواران در حال رشد با فرم‌های اختصاصی شده برای سن بعد از قاعدگی مقایسه شوند تا این که تنها با تصاویر مرجع.
Zhu و همکاران (۵۷)	مقادیر مرجع برای سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در شیرخواران پره‌ترم بستری شده در بیمارستان	بیجینگ، چین	۲۴۷ شیرخوار بستری شده با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۶ هفته	گذشته‌نگر	بنیان‌گذاران مقادیر مرجع برای سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در شیرخواران پره‌ترم با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۶ هفته بستری شده در روزهای ۸ تا ۱۵ بعد از تولد	مقادیر مرجع برای FT ₄ ، FT ₃ ، T ₄ و TSH در سنین مختلف حاملگی $FT_3 = 51-1/61$ پیکومول بر لیتر تا ۳۰ هفتگی $FT_4 = 58-8/44$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر تا ۳۱ هفتگی $FT_3 = 97-4/84$ پیکومول بر لیتر $FT_4 = 25-26/47$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر تا ۳۴ هفتگی $FT_3 = 100-6/88$ پیکومول بر لیتر $FT_4 = 87-34/28$ پیکومول بر لیتر $TSH = 53-12/68$ پیکومول بر لیتر
Larson و همکاران (۱۸)	عوامل خطر مرتبط با افزایش تأخیری تیروئیدین در CH	ماساچوست، آمریکا	مرور گذشته‌نگر پایگاه داده‌های غربالگری نوزادان نیوانگلند (ژانویه‌ی سال ۱۹۸۹ تا ژوئن سال ۲۰۰۲) نوزادانی که برای کم‌کاری تیروئید غربالگری شدند.	مروری گذشته‌نگر	تعیین نمودن عوامل خطر مرتبط با افزایش تأخیری تیروئیدین در نوزادان مبتلا به CH با هدف تعیین این که آیا غربالگری مجدد شیرخواران مبتلا به وزن تولد بسیار کم و اطفال بستری در مرکز مراقبت‌های ویژه به صورت متعادل صورت می‌گیرد؟	سن متوسط شروع افزایش تیروئیدین برای نوزادان VLBW، ۳۰ روز بود.

TSH: Thyroid-stimulating hormone; FT₄: Free T₄; VLBW: Very low birth weight; ELBW: Extremely low birth weight; NBS: Newborn screening; CH: Congenital hypothyroidism; RDS: Respiratory distress syndrome; THOP: Transient hypothyroxinemia of prematurity; FPR: False-positive rates



شکل ۱. جستجو و روند غربالگری مقالات مربوط به اختلال عملکرد تیروئید در نوزادان پره‌ترم

این جمعیت از نوزادان جهت از دست ندادن موارد Delayed TSH rise می‌باشد. همچنین، برخی بررسی‌ها اختصاصی کردن محدوده‌های طبیعی مرجع هورمون‌های تیروئیدی را منطبق بر سن حاملگی قرار داده‌اند (۵۲، ۲۸-۲۷).

در حال حاضر، غربالگری هیپوتیروئیدی از طریق روش‌های تعیین TSH اولیه، تعیین T₄ اولیه همراه با پیگیری TSH و یا تعیین TSH و T₄ اولیه صورت می‌گیرد. همان‌گونه که اشاره شد، فقط یک بار اندازه‌گیری TSH، شانس تشخیص موارد Delayed TSH rise را کاهش می‌دهد.

Gruneiro-Papendieck و همکاران با بررسی ۱۹۳ نوزاد با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۳۷ هفته در دو هفته‌ی اول زندگی‌شان، اظهار داشتند که اندازه‌گیری FT₄ در کنار TSH می‌تواند در تشخیص موارد بیماری کم‌کننده باشد (۳۶). Rooman و همکاران در مطالعه‌ی خود با بررسی ۲۶۳ نوزاد با سن حاملگی بین ۲۶ تا ۴۱ هفته، به این نتیجه رسیدند که غربالگری مبتنی بر اندازه‌گیری TSH به تنهایی که در بسیاری از کشورها انجام می‌شود، توانایی تشخیص موارد هیپوتیروئیدی گذرا را ندارد. از این‌رو، اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ را جهت شناسایی موارد مشکوک پیشنهاد دادند (۴۸). بنابراین، اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ در غربالگری اولیه و تست‌های مجدد بعدی جهت بالا رفتن حساسیت تست و تشخیص موارد Delayed TSH rise منطقی به نظر می‌رسد (۵۵، ۴۸، ۴۶، ۳۴، ۳۲، ۲۹، ۲۷).

تحقیقات Sun و همکاران (۲۷) و Slaughter و همکاران (۲۸) و Adams و همکاران (۵۲) استفاده از رفرنس‌های منطبق با سن

یافته‌ها

نتایج حاصل از مرور منظم مقالات مربوط به موضوع مورد بررسی به صورت خلاصه در جدول ۱ ارائه شده است.

بحث

CH شایع‌ترین علت قابل پیشگیری کم‌کاری ذهنی در نوزادان به شمار می‌رود و باید در سریع‌ترین زمان تشخیص داده شود و درمان گردد. این موضوع نه تنها در مورد نوزادان طبیعی، بلکه در مورد نوزادان پره‌ترم نیز صدق می‌کند. شیوع این عارضه در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، بسیار بیشتر است. هیپوتیروئیدی در نوزادان پره‌ترم به علت عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، به صورت نرمال بودن مقادیر TSH در حضور مقادیر متفاوت FT₄ (Free T₄) در بدو تولد در تست غربالگری پنهان می‌ماند. این حالت که با افزایش تأخیری TSH پس از تکامل محور مذکور همراه است، Hypothyroidism with delayed TSH rise یا Atypical hypothyroidism نامیده می‌شود. از این‌رو، به تعیین یک نظام غربالگری با حساسیت بالا برای از دست ندادن چنین مواردی نیاز است که به صورت کلی قابل اجرا و پیگیری باشد. واضح است که نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم، از نظر ابتلا به این بیماری نیاز به توجه ویژه و پیگیری دقیق دارند (۴۸، ۴۳، ۴۰، ۳۵، ۳۳، ۲۵، ۱۸).

تاکنون چند رویکرد برای رسیدن به این منظور پیش رو قرار گرفته است. یک رویکرد، کاهش میزان نقطه‌ی برش برای افزایش حساسیت تست غربالگری و رویکرد دیگر، تکرار تست غربالگری در

حاملگی را در زمان تست پیشنهاد کردند. این نتایج در بین مطالعات مختلف انجام شده اختلافاتی دارد. بنابراین، نتیجه‌ی کاربردی موفقیت‌آمیزی نداشته است. البته استفاده از این رفرنس‌ها و ملزم بودن به استفاده و تفسیر آن‌ها دشوار به نظر می‌رسد.

Srinivasan و همکاران پس از بررسی نتایج سیستم غربالگری نوزادان انگلستان در یک دوره‌ی پنج ساله، با پایین قرار دادن مرز تشخیص **TSH** (6 mIU/l) و مشکوک قلمداد کردن مقادیر بین 6 mIU/l تا 20 ، پیشنهاد کردند که می‌توان با کاهش حد آستانه‌ی تشخیصی، غربالگری را فقط در یک نوبت در بدو تولد انجام داد و در صورت پیدا شدن مورد مشکوک در تست اول، باید غربالگری را دوباره در سن ۳۶ هفتگی حاملگی تکرار نمود (۳۱). همچنین، **Korada** و همکاران با بررسی جداگانه بر روی 2238 و 6546 نوزاد متولد شده در انگلستان پیشنهاد کردند که با کاهش مرز تشخیص **TSH** (6 mIU/l)، مواردی از بیماری از چشم نظام غربالگری پنهان نمی‌ماند و دیگر نیازی به تکرار تست غربالگری نیست (۲۲، ۴۹).

نتایج تحقیق **Mengreli** و همکاران بر روی 311390 نوزاد غربالگری شده در یونان، نشان داد که اگر مرز تشخیص در **TSH** بالاتر قرار گیرد (20 mIU/l)، ۴۰ درصد موارد از نوزادان پره‌ترم تشخیص داده نمی‌شوند (۳۰). **Bijarnia** و همکاران در پژوهش خود بر روی نوزادان متولد شده با وزن کمتر از 1500 گرم در استرالیا، اظهار داشتند که با افزایش احتمال **Hypothyroidism with delayed TSH rise** در نوزادان پره‌ترم، احتمال بروز هر دو حالت گذرا و دائمی از هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد، اما تشخیص قطعی این موارد در صورتی امکان‌پذیر است که تست غربالگری مجدد صورت گیرد. آن‌ها بر خلاف **Korada** و همکاران (۲۲، ۴۹) ادعا کردند که با کاهش آستانه‌ی تشخیصی **TSH** به 6 mIU/l ، مقادیر مثبت کاذب تست در مطالعه‌ی انجام شده حدود ۲۸ برابر گردید و با این حال، همچنان موارد زیادی از بیماری تشخیص داده نشد (۳۹).

آنچه مشخص است این که کاهش سطح تشخیصی **TSH** به 6 mIU/l ، باعث افزایش شدید موارد مثبت کاذب و در نتیجه، تحمیل بار اضافی مالی و روانی بر دوش نظام سلامت و خانواده‌های نوزادان می‌شود. بنابراین، انتخاب این آستانه مقرون به صرفه نیست. با این حال، بررسی‌های بسیاری کاهش آستانه‌ی تشخیصی را جهت از دست ندادن موارد بیماری ضروری دانسته‌اند (۵۳، ۴۹، ۳۹-۳۸، ۳۵-۳۳، ۳۰، ۲۷، ۲۳).

بسیاری از پژوهش‌ها مانند **Chee** و همکاران (۳۲) و **Corbetta** و همکاران (۳۳)، کاهش حد تشخیصی **TSH** به حدود 10 یا 12 mIU/l را پیشنهاد داده‌اند که باعث کاهش موارد منفی کاذب تست می‌شود (۳۸، ۳۵، ۳۰، ۲۷). **Corbetta** و همکاران با بررسی 629042 نوزاد بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ در ایتالیا و پیگیری این موارد، ادعا نمودند که کاهش حد تشخیصی به 10 mIU/l ، باعث تشخیص تعداد زیادی از موارد غیر مشکوک، اما مبتلا به هیپوتیروئیدی می‌شود (۳۳).

اگرچه کاهش مقدار نقطه‌ی برش **TSH** به مقادیر پایین‌تر از 20 mIU/l برای از دست ندادن موارد بیماری اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد، اما با این حال تعیین سطح **TSH** برابر با 6 mIU/l با توجه به افزایش چشمگیر موارد مثبت کاذب، سودمند نیست. از این رو، انتخاب آستانه‌ی **TSH** در نقطه‌ی برش 10 mIU/l جهت تشخیص بیماری، می‌تواند تست غربالگری **CH** را چه در نوزادان طبیعی و چه نوزادان پره‌ترم بهبود بخشد.

راهکار دیگر عرضه شده، انجام تست‌های غربالگری مجدد در زمان دیگری است که قادر باشند موارد **Delayed TSH rise** و مواردی را که در غربالگری اولیه پنهان مانده‌اند، تشخیص دهد. با این حال، در مورد زمان انجام این تست‌ها تاکنون اختلاف نظر وجود داشته است.

Chung و همکاران با بررسی 105 نوزاد پره‌ترم در کره‌ی جنوبی، گزارش نمودند که تکرار تست غربالگری تیروئید برای نوزادان پره‌ترم ضروری می‌باشد؛ چرا که ممکن است این نوزادان در ابتدای زندگی به صورت موقت پروفایل نرمال تیروئید داشته باشند. آنان بهترین زمان برای اندازه‌گیری **TSH** را بین هفته‌های دوم تا چهارم زندگی عنوان کردند (۲۹). **Chee** و همکاران با بررسی نوزادان دارای وزن تولد بسیار کم و اندازه‌گیری **TSH** و **FT4** در اولین، دومین و چهارمین هفته‌ی زندگی‌شان، به این نتیجه رسیدند که سطح **TSH** در میانگین $2/4$ هفته پس از تولد، به حداکثر میزان خود می‌رسد (۳۲).

Niwa و همکاران با بررسی 47 نوزاد دارای وزن تولد بسیار کم متولد شده در بیمارستان کیوتوی ژاپن، به این نتیجه دست یافتند که سطح سرمی **TSH** در سن ۲ هفتگی، می‌تواند در ارزیابی هیپوتیروکسینمی موقت پره‌مچوریتی (**THOP**) یا (**Transient hypothyroxinemia of prematurity**) و پیش‌بینی افزایش تأخیری **TSH** کمک کننده باشد (۳۸).

نتایج مطالعه‌ی **Delange** و همکاران بر روی 103 نوزاد متولد شده حاکی از آن بود که ظرفیت عملکردی تیروئید نوزادان پره‌ترم در حدود 4 تا 6 هفتگی، به سطحی برابر با نوزادان طبیعی می‌رسد (۴۴).

تحقیق **Tylek-Lemanska** و همکاران بر روی 3854 نوزاد لهستانی با وزن تولد کم (۳۵) نیز نتایجی مشابه با تحقیق **Delange** و همکاران (۴۴) داشت.

نتایج تحقیق **Mengreli** و همکاران بر روی 311390 نوزاد غربالگری شده در یونان، نشان داد که اگر مرز تشخیص در **TSH** بالاتر قرار گیرد (20 mIU/l)، ۴۰ درصد موارد از نوزادان پره‌ترم تشخیص داده نمی‌شوند (۳۰). **Bijarnia** و همکاران در پژوهش خود بر روی نوزادان متولد شده با وزن کمتر از 1500 گرم در استرالیا، اظهار داشتند که با افزایش احتمال **Hypothyroidism with delayed TSH rise** در نوزادان پره‌ترم، احتمال بروز هر دو حالت گذرا و دائمی از هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد، اما تشخیص قطعی این موارد در صورتی امکان‌پذیر است که تست غربالگری مجدد صورت گیرد. آن‌ها بر خلاف **Korada** و همکاران (۲۲، ۴۹) ادعا کردند که با کاهش آستانه‌ی تشخیصی **TSH** به 6 mIU/l ، مقادیر مثبت کاذب تست در مطالعه‌ی انجام شده حدود ۲۸ برابر گردید و با این حال، همچنان موارد زیادی از بیماری تشخیص داده نشد (۳۹).

آنچه مشخص است این که کاهش سطح تشخیصی **TSH** به 6 mIU/l ، باعث افزایش شدید موارد مثبت کاذب و در نتیجه، تحمیل بار اضافی مالی و روانی بر دوش نظام سلامت و خانواده‌های نوزادان می‌شود. بنابراین، انتخاب این آستانه مقرون به صرفه نیست. با این حال، بررسی‌های بسیاری کاهش آستانه‌ی تشخیصی را جهت از دست ندادن موارد بیماری ضروری دانسته‌اند (۵۳، ۴۹، ۳۹-۳۸، ۳۵-۳۳، ۳۰، ۲۷، ۲۳).

بسیاری از پژوهش‌ها مانند **Chee** و همکاران (۳۲) و **Corbetta** و همکاران (۳۳)، کاهش حد تشخیصی **TSH** به حدود 10 یا 12 mIU/l را پیشنهاد کرده‌اند که باعث کاهش موارد منفی کاذب تست می‌شود (۳۸، ۳۵، ۳۰، ۲۷). **Corbetta** و همکاران با بررسی 629042 نوزاد بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۵ در ایتالیا و پیگیری این موارد، ادعا نمودند که کاهش حد تشخیصی به 10 mIU/l ، باعث تشخیص تعداد زیادی از موارد غیر مشکوک، اما مبتلا به هیپوتیروئیدی می‌شود (۳۳).

اگرچه کاهش مقدار نقطه‌ی برش **TSH** به مقادیر پایین‌تر از 20 mIU/l برای از دست ندادن موارد بیماری اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد، اما با این حال تعیین سطح **TSH** برابر با 6 mIU/l با توجه به افزایش چشمگیر موارد مثبت کاذب، سودمند نیست. از این رو، انتخاب آستانه‌ی **TSH** در نقطه‌ی برش 10 mIU/l جهت تشخیص بیماری، می‌تواند تست غربالگری **CH** را چه در نوزادان طبیعی و چه نوزادان پره‌ترم بهبود بخشد.

راهکار دیگر عرضه شده، انجام تست‌های غربالگری مجدد در زمان دیگری است که قادر باشند موارد **Delayed TSH rise** و مواردی را که در غربالگری اولیه پنهان مانده‌اند، تشخیص دهد. با این حال، در مورد زمان انجام این تست‌ها تاکنون اختلاف نظر وجود داشته است.

تولد طبیعی می‌شود.

• FT₄ پس از هفته‌ی اول بین ۰/۵ تا ۳/۳ نانوگرم بر دسی‌لیتر است و تا پایان هفته‌ی دوم طبیعی می‌شود.

• TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l تا ۱۵ پس از یک TSH نرمال، تشخیص Delayed TSH rise را مطرح می‌کند.

• TSH بیشتر از ۱۰ تا ۱۰ mIU/l در هفته‌ی دوم تولد، ارزش تشخیصی دارد.

• میانگین سن شروع افزایش TSH در هفته‌ی چهارم تولد است.

• TSH طبیعی روز سوم تا ششم تولد، دلیل بر عملکرد طبیعی تیروئید نیست.

• TSH در پنج هفته‌ی اول در نوزادان پره‌ترم افزایش می‌یابد.

• TSH بین هفته‌های ۵ تا ۱۴ پس از تولد کاهش می‌یابد.

پیشنهادهایی در خصوص زمان و نحوه‌ی شروع درمان

پیشنهاد می‌شود اساس شروع درمان بر اساس موارد ذکر شده انجام شود:

۱- TSH بیشتر از ۱۰ mIU/l یا FT₄ یا T₄ پایین نسبت به سن حاملگی: شروع درمان

۲- TSH بیشتر از ۲۰ mIU/l با هر سطح سرمی FT₄ یا T₄: شروع درمان

۳- TSH بین ۱۰ تا ۲۰ mIU/l با همراه FT₄ یا T₄ نرمال: ارسال مجدد آزمایش عملکرد تیروئید در دو هفته‌ی بعد. در صورتی که نتایج آزمایش تکرار شده نیز همچنان مانند نتایج آزمایش اول بود، درمان آغاز شود.

۴- در صورت پایین بودن FT₄ تا هفته‌ی ششم به همراه آزمایش TSH طبیعی: برای بررسی تکمیلی به فوق تخصص غدد ارجاع شود.

۵- نوزادان کمتر از ۲۷ هفته بدون توجه به TSH بهتر است به مدت ۶ هفته درمان شوند، هرچند در خصوص این مورد هنوز اتفاق نظری وجود ندارد و مطالعات مروری بیشتری در جهت تأیید آن نیاز است.

بر اساس توصیه‌ی متخصصان غدد و نوزادان، تشخیص سریع‌تر بیماری و شروع درمان در صورت مشخص شدن تشخیص هیپوتیروئیدی هرچه سریع‌تر و در صورت امکان حداکثر تا هفته‌ی دوم زندگی، از اولویت برخوردار است (۲). بنابراین، به تعویق انداختن تست غربالگری مجدد به بعد از هفته‌ی چهارم زندگی با توجه به احتمال شروع بروز عوارض ذهنی جبران‌ناپذیر در نوزادان، منطقی به نظر نمی‌رسد.

Rooman و همکاران با بررسی ۲۶۳ نوزاد با سن حاملگی ۲۶ تا ۴۱ هفته، اظهار داشتند که بهترین زمان برای اندازه‌گیری مجدد FT₄ و TSH، پس از سن دو هفتگی می‌باشد (۴۸). Niwa و همکاران نیز گزارش نمودند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در نوزادان با وزن تولد کم، تا حدود ۲ هفته پس از تولد به تکامل می‌رسد و از این‌رو، پیشنهاد کردند که غربالگری مجدد در این زمان صورت گیرد (۳۸).

با توجه به نتایج مطالعات قبلی و مرور منظم مقالات و بررسی‌های صورت گرفته، انجام تست غربالگری پس از هفته‌ی دوم تولد به علت بلوغ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و از بین رفتن مقادیر مادری T₄ در خون نوزاد و در صورت تشخیص بیماری، زمان طلایی آغاز درمان برای جلوگیری از بروز عوارض مطلوب می‌باشد.

غربالگری بدو تولد نوزادان از نظر وجود اختلال CH، مهم‌ترین راهکار در شروع جایگزینی کمبود هورمون مربوط و پیشگیری از بروز صدمات جبران‌ناپذیر این بیماری می‌باشد. از این‌رو، بهینه کردن تست غربالگری از نظر حساسیت تشخیص موارد بیماری اهمیت زیادی دارد. شیوع CH در نوزادان پره‌ترم و با وزن تولد کم و بسیار کم نسبت به نوزادان طبیعی بسیار بیشتر است و عدم تکامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در این نوزادان، موجب بروز حالتی از این بیماری به نام Delayed TSH rise می‌شود. این حالت به دلیل نرمال بودن مقادیر TSH در هنگام انجام تست غربالگری روتین پنهان می‌ماند. بنابراین، تدوین یک پروتکل مشخص و ویژه برای این جمعیت از نوزادان ضروری به نظر می‌رسد. پس از مرور منظم مقالات منتشر شده پیرامون این موضوع، ذکر نکاتی در ادامه ضروری به نظر می‌رسد.

• پیشنهاد می‌شود که غربالگری نوزادان پره‌ترم و با وزن کم و بسیار کم در زمان دو، شش و ده هفتگی پس از تولد از طریق اندازه‌گیری هم‌زمان TSH و FT₄ تکرار گردد و میزان TSH سرمی برای انتخاب موارد مشکوک و مثبت بیماری، ۱۰ mIU/l منظور گردد.

• T₄ هفته‌ی دوم تا هشتم حداکثر در هفته‌ی دوازدهم پس از

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از شورای پژوهشی مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، به جهت حمایت از این پروژه تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab* 2007; 91(3): 268-77.
- Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117(6): 2290-303.
- Maniatis AK, Taylor L, Letson GW, Bloch CA,

- Kappy MS, Zeitler P. Congenital hypothyroidism and the second newborn metabolic screening in Colorado, USA. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(1): 31-8.
4. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF, Jr. Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics* 2010; 125(Suppl 2): S31-S36.
 5. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10(8): 693-5.
 6. Effects of neonatal screening for hypothyroidism: prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations. *Lancet* 1981; 2(8255): 1095-8.
 7. Hyman SJ, Greig F, Holzman I, Patel A, Wallach E, Rapaport R. Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(4): 501-10.
 8. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. J Pediatr* 1990; 116(1): 27-32.
 9. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147(6): 775-80.
 10. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 222-7.
 11. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2005; 147(6): 768-74.
 12. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics* 2010; 125(Suppl 2): S37-S47.
 13. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L, et al. The impact of transient hypothyroidism on the increasing rate of congenital hypothyroidism in the United States. *Pediatrics* 2010; 125(Suppl 2): S54-S63.
 14. DeLong GR. Observations on the neurology of endemic cretinism. In: DeLong GR, Robbins J, Condliffe PG, editors. *Iodine and the brain*. Boston, MA: Springer; 1989. p. 231-8.
 15. Murphy N, Hume R, van Toor H, Matthews TG, Ogston SA, Wu SY, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants; changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2824-31.
 16. Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol* 2009; 26(5): 383-5.
 17. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128(4): 548-54.
 18. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143(5): 587-91.
 19. Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, et al. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr* 1998; 132(1): 70-4.
 20. UK Newborn Screening Programme Centre (UKNSPC) [Online]. [cited 2008 Apr 14]; Available from: URL: <http://www.ucl.ac.uk/ich/research/population-policy-practice/research/right-column-items/collaborations/UK-Newborn-Screening-Programme-Centre>
 21. Minamitani K, Inomata H. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 10(Suppl 1): 79-88.
 22. Korada M, Pearce MS, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants is unnecessary with an appropriate thyroid stimulating hormone threshold. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93(4): F286-F288.
 23. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2002; 140(3): 311-4.
 24. Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate? *J Pediatr* 2002; 140(3): 287-9.
 25. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334(13): 821-7.
 26. Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4(4): 317-28.
 27. Sun X, Lemyre B, Nan X, Harrold J, Perkins SL, Lawrence SE, et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone reference intervals in very low birth weight infants at 3-6 weeks of life with the Beckman Coulter Unicel DxI 800. *Clin Biochem* 2014; 47(1-2): 16-8.
 28. Slaughter JL, Meinen-Derr J, Rose SR, Leslie ND, Chandrasekar R, Linard SM, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. *Pediatrics* 2010; 126(5): 910-6.
 29. Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, Kim BI, Kim EK, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants. *J Korean Med Sci* 2009; 24(4): 627-31.
 30. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in

- false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4283-90.
31. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr* 2012; 101(4): e179-e182.
 32. Chee YY, Wong KY, Low L. Review of primary hypothyroidism in very low birthweight infants in a perinatal centre in Hong Kong. *J Paediatr Child Health* 2011; 47(11): 824-31.
 33. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(5): 739-45.
 34. Klein RZ, Carlton EL, Faix JD, Frank JE, Hermos RJ, Mullaney D, et al. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(4): 411-7.
 35. Tylek-Lemanska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen* 2005; 12(4): 166-9.
 36. Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bossi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000; 7(2): 78-81.
 37. de Moraes SM, Espiridiao S, Fonseca FA, de Abreu LC, Valenti VE, do Souto RP. Collection time of Thyroid hormones and TSH in preterm newborns. *Health Med* 2011; 5(3): 627-32.
 38. Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K, Matsukura T, Hasegawa T, et al. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(2): 255-61.
 39. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(3): 827-33.
 40. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. Potential pitfall for neonatal screening programmes. *Arch Dis Child* 1981; 56(3): 214-7.
 41. Kok JH, Hart G, Endert E, Koppe JG, de Vijlder JJ. Normal ranges of T4 screening values in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1983; 58(3): 190-4.
 42. Clark SJ, Deming DD, Emery JR, Adams LM, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for thyroid function tests in premature infants beyond the first week of life. *J Perinatol* 2001; 21(8): 531-6.
 43. Mercado M, Yu VY, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1988; 16(2-3): 131-41.
 44. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoeer D, Fisher DA, et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105(3): 462-9.
 45. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011; 158(4): 538-42.
 46. Torkaman M, Ghasemi F, Amirjalali S, Abyazi M, Afsharpaiman S, Kavehmanesh Z, et al. Thyroid Function Test in Pre-term Neonates During the First Five Weeks of Life. *Int J Prev Med* 2013; 4(11): 1271-6.
 47. Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen AB, Dige-Petersen H, Hummer L. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in fullterm, small-for-gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66(6): 681-7.
 48. Rooman RP, Du Caju MV, De Beeck LO, Docx M, Van Reempts P, Van Acker KJ. Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 211-5.
 49. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child* 2010; 95(3): 169-73.
 50. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Mullaney DM, Rojan DA, Mitchell ML, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128(4): 548-54.
 51. Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004; 14(6): 435-42.
 52. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; 126(1): 122-7.
 53. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 180-6.
 54. Silva SA, Chagas AJ, Goulart EM, Silva GA, Marcal LV, Gomes MN, et al. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2): 45-52.
 55. Muhammad Z, Irshad M. Comparison of serum TSH and T4 levels in preterm and term neonates for screening of congenital hypothyroidism. *J Med Sci* 2013; 21(4): 194-7.
 56. Chan DK, Tagamolila V, Ardhanari J, Lim XY, Wong J, Yeo CP. Reference range of thyroid hormones in very low birth weight infants at the time of discharge. *Thyroid* 2014; 24(1): 73-7.
 57. Zhu L, Zhang X, He X, Yang X, Wang Y, Wang C, et al. Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 463-7.

Thyroid Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Premature Neonates: A Systematic Review of Published Evidence

Arman Ansari¹, Mahin Hashemipour², Mojtaba Keikha³, Reza Najafi⁴

Review Article

Abstract

Background: Congenital hypothyroidism is the most common preventable cause of mental retardation in children and should be diagnosed and treated at the earliest time. The prevalence of congenital hypothyroidism is high in preterm infants with low and very low birth weight.

Methods: A systematic literature review was conducted using PubMed, Scopus and Google Scholar databases to 19 April 2014. We did not consider any time limitation; English-language papers were included. Irrelevant studies were set aside after studying their title, abstract, and full text. Two reviewers extracted the data; besides, the third reviewer checked their extracted data. In final, the data extracted from related studies.

Findings: Normal serum thyroid-stimulating hormone (TSH) at third to sixth days of birth in low- and very-low-birth-weight preterm infants did not indicate normal thyroid function. In addition, TSH level of more than 10 mIU/l at the second week of the birth did not have a diagnostic value. A TSH level of 10-15 mIU/l, after a normal TSH value, posed the diagnosis of hypothyroidism with delayed TSH rise. Serum levels of free-T4 (FT4) and T4 would be normal at 2 to 8 weeks after the birth.

Conclusion: It is recommended to repeat the screening of preterm newborns with low and very low birth weight by measuring TSH and FT4 levels simultaneously at two, six and ten weeks after the birth; the threshold of TSH = 10 mIU/l should be considered to select positive and suspected cases of the disease.

Keywords: Congenital hypothyroidism, Premature birth, Low birth weight, Screening, Systematic review

Citation: Ansari A, Hashemipour M, Keikha M, Najafi R. **Thyroid Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Premature Neonates: A Systematic Review of Published Evidence.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(416): 1706-22.

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

2- Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine AND Child Growth and Development Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Center for Health Related Social and Behavioral Sciences Research AND Department of Epidemiology, School of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran

4- Resident, Isfahan Endocrine and Metabolic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahin Hashemipour, Email: hashemipour@med.mui.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 416, 4th Week March 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: publications@mui.ac.ir

Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: jims@med.mui.ac.ir

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

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

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: farapublications@gmail.com

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexes

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

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

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