

مقاله های پژوهشی

- بررسی توزیع فراوانی شکستگی های اطراف آرنج در کودکان ۱۸-۲ ساله ی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان های آیت اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان در سال های ۹۶-۱۳۹۳ ۹۳۷
 علی عندلیب، سید محمد میرمیران، کیوان قدیمی، سیده احمدی
- بررسی الگوی تغذیه ای زنان مبتلا به تغییرات فیبروکیستیک پستان در شهر اصفهان، ایران ۹۴۲
 رضا روزبهانی، محمد طاهری، فرحناز رضائی
- بررسی درصد فراوانی بیماری von Willebrand در زنان با خونریزی شدید قاعدگی ۹۴۹
 فریبرز مکاریان، علیرضا صادقی، فریبا بهنام فر، آرمان سورانی، الهام معظم
- بررسی تأثیر ترکیبی میزوپروستول و اژینال و آکسی توسین وریدی بر القای زایمان، نمره ی Bishop و طول مدت زایمان ۹۵۴
 محبوبه والیانی، زهرا علامه، پروین بهادران، الهه امانی

مقاله مروری

- مروری بر آسیب شناسی مولکولی تومورهای اپی تلیال تیروئید ۹۶۴
 سیده عادلہ رضوی، محمدحسین مدرس، بریچهره یغمایی، مهدی هدایتی

Original Articles

- Frequency Distribution of Elbow Fractures in Children Aged 2 to 18 Years Referring to Emergency Departments of Kashani and Alzahra Hospitals in Isfahan City, Iran, during the Years 2014-2017 941
 Ali Andalib, Seyed Mohamad Mirmiran, Keyvan Ghadimi, Sepideh Ahmadi
- Pattern in Women with Breast Fibrocystic Changes in Isfahan City, Iran 948
 Reza Rouzbahani, Mohammad Taheri, Farahnaz Rezaei
- The Prevalence of von Willebrand Disease in Patients with Menorrhagia 953
 Fariborz Mokarian, Alireza Sadeghi, Fariba Behnamfar, Arman Soorani, Elham Moazam
- A Study on the Combined Effect of Vaginal Misoprostol and Venous Oxytocin on Induction of Labor, Bishop Score, and Duration of Labor 963
 Mahboubeh Valiani, Zahra Allameh, Parvin Bahadoran, Elahe Amani

Review Article

- A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors 974
 Seyedeh Adeleh Razavi, Mohammad Hossein Modarressi, Parichehreh Yaghmaei, Mehdi Hedayati



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۴۹۲)، بهمن چهارم همراه ۱۳۹۷

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

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

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

ناشر:

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

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤؤل دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

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

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

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

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

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

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

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای تعطیل) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

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

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

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

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

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
 - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
 - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
 - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
 - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
 - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
 - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
 - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
 - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
 - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
 - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
 - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
 - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
 - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
 - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
 - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
 - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

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

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای 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 آرای، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

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

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

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

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

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

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

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

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

نمونه انگلیسی:

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

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان‌نامه

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

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

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

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

منابع به صورت صفحه وب

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– هزینه انتشار:

دست‌نوشته در ابتدا از نظر هم‌راستایی با اهداف و تنظیم در چهارچوب مجله مورد ارزیابی اولیه قرار می‌گیرد. در صورت عدم انطباق بلافاصله به نویسنده مسؤل برگشت داده می‌شود.

– این مجله مطابق دستورالعمل ذیل نسبت به اخذ هزینه فرآیند بررسی و پذیرش اقدام می‌نماید.

– برآورد هزینه توسط کارشناسان دفتر مجله محاسبه و از طریق پست الکترونیک برای نویسنده مسؤل ارسال می‌گردد.

– شروع فرآیند بررسی صرفاً منوط به پرداخت هزینه اولیه به میزان ۵۰ درصد کل هزینه برآورد شده و ثبت فیش پرداختی در سایت مجله خواهد بود.

نکته مهم: با توجه به این که وجوه واریز شده غیرقابل برگشت می‌باشد، لازم است صرفاً پس از دریافت ایمیل هزینه بررسی از طرف دفتر مجله، نویسنده مسؤل نسبت به واریز وجه اقدام کند.

جدول نحوه محاسبه هزینه‌های دریافتی

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۵۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰

برای محاسبه هزینه مقاله، تعداد کل کلمات مقاله (شامل عنوان‌بندی، چکیده فارسی و انگلیسی، متن اصلی، منابع و جداول) با هم جمع می‌گردد. ضمناً به ازای هر نمودار یا تصویر، تعداد ۳۰۰ کلمه به تعداد کلمات مقاله اضافه می‌گردد.

– نویسنده مسؤل باید بعد از دریافت ایمیل پرداخت هزینه از طرف دفتر مجله مبنی بر پرداخت ۵۰ درصد کل هزینه، مبلغ مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت به نام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان واریز نماید. برای پرداخت از سایر بانک‌ها از شماره شبا "۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷" و شماره شناسه "۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۰۰۲" استفاده گردد. نام نویسنده مسؤل، شماره مقاله و نوع هزینه بایستی روی فیش واریزی نوشته شود و سپس اسکن فیش با کیفیت بالا و خوانا از طریق سایت، به دفتر مجله ارسال شود.

نکته: درج شماره تماس ضروری (تلفن همراه، تلفن ثابت و ایمیل) نویسنده مسؤل در فایل مشخصات نویسندگان الزامی است.

– در صورت تقاضای "بررسی سریع" (Fast track) زمان بررسی دست‌نوشته تا تصمیم‌گیری نهایی (پذیرش یا رد مقاله) ۳۰ روز کاری (بجز روزهای تعطیل) خواهد بود. در این حالت هزینه بررسی به میزان ۵۰ درصد افزایش می‌یابد و نویسنده مسؤل موظف به پرداخت کل هزینه اضافی "بررسی سریع" در ابتدای فرآیند بررسی خواهد بود.

نکته مهم: لازم به ذکر است پرداخت وجه اولیه فقط برای شروع و انجام فرآیند بررسی می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌کند. ضمناً این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود.

– در صورت پذیرش نهایی ۵۰ درصد هزینه باقیمانده به عنوان هزینه انتشار دریافت خواهد شد.

– درج شماره مقاله، نام نویسنده مسؤل و نوع هزینه (هزینه بررسی یا هزینه پذیرش) روی فیش الزامی است.

حق نسخه‌برداری (Copyright): تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

– فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده مسؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده مسؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

– هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

– مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌های اطراف آرنج در کودکان ۱۸-۲ ساله‌ی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان‌های آیت‌اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳..... ۹۳۷
علی عندلیب، سید محمد میرمیران، کیوان قدیمی، سیده احمدی

بررسی الگوی تغذیه‌ای زنان مبتلا به تغییرات فیبروکیستیک پستان در شهر اصفهان، ایران..... ۹۴۲
رضا روزبهانی، محمد طاهری، فرحناز رضائی

بررسی درصد فراوانی بیماری **von Willebrand** در زنان با خونریزی شدید قاعدگی..... ۹۴۹
فریبرز مکاریان، علیرضا صادقی، فریبا بهنام‌فر، آرمان سورانی، الهام معظم

بررسی تأثیر ترکیبی میزوپروستول وازینال و اکسی‌توسین وریدی بر القای زایمان، نمره‌ی **Bishop** و طول مدت زایمان..... ۹۵۴
محبوبه والیانی، زهرا علامه، پروین بهادران، الهه امانی

مقاله مروری

مروری بر آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید..... ۹۶۴
سیده عادلہ رضوی، محمدحسین مدرسی، پریچهره یغمایی، مهدی هدایتی

بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌های اطراف آرنج در کودکان ۱۸-۲ ساله‌ی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان‌های آیت‌اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳

علی عندلیب^۱، سید محمد میرمیران^{۱*}، کیوان قدیمی^۲، سیده احمدی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شکستگی آرنج به خصوص شکستگی سوپراکوندیلار، یکی از شایع‌ترین شکستگی‌ها در اطفال است. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌های اطراف آرنج در کودکان ۱۸-۲ ساله بود.

روش‌ها: در این مطالعه، ۳۴۰ بیمار با سن ۱۸-۲ سال با شکستگی آرنج که در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ به واحد اورژانس بیمارستان‌های آیت‌اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات سن، جنس، نوع شکستگی، فصل ایجاد آسیب، مکانسیم و آسیب‌های عروقی و عصبی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۳۴۰ بیمار با میانگین سنی $4/94 \pm 7/88$ سال در این مطالعه شرکت کردند. بیشتر بیماران در محدوده‌ی سنی زیر ۴ سال (۳۱/۸ درصد) و ۴/۸ سال (۳۱/۵ درصد) بودند. از سوی دیگر، ۷۵/۶ درصد بیماران پسر بودند. شایع‌ترین نوع شکستگی در بیماران سوپراکوندیلار (۶۵/۰ درصد)، شایع‌ترین فصل ایجاد شکستگی بهار (۳۸/۵ درصد) و شایع‌ترین مکانسیم آسیب افتادن (۸۷/۶ درصد) بود. از جمله آسیب‌هایی که به دنبال این شکستگی‌ها ایجاد شده بود، شامل ۱۰ درصد آسیب عروقی و ۱۶/۵ درصد آسیب عصبی بود.

نتیجه‌گیری: شکستگی آرنج به خصوص نوع سوپراکوندیلار، در جنس مذکر و در رده‌ی سنی ۸-۴ سال شایع‌تر است، به طور معمول با افتادن رخ می‌دهد و با آسیب‌های عروقی و عصبی همراهی دارد. کنترل و درمان مناسب آن، می‌تواند از بروز عوارض بعدی به دنبال این شکستگی جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: شکستگی، آرنج، کودکان، شیوع

ارجاع: عندلیب علی، میرمیران سید محمد، قدیمی کیوان، احمدی سیده. بررسی توزیع فراوانی شکستگی‌های اطراف آرنج در کودکان ۱۸-۲ ساله‌ی مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان‌های آیت‌اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۳. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۴۱-۹۳۷

در کار، افزایش سال‌های ناتوانی در زندگی و دیسترس روانی شدید شود (۵). به علت عوارض جدی، تشخیص و درمان به موقع در این نوع شکستگی بسیار مهم است. آناتومی منحصر به فرد و موقعیت خاص ساختارهای عصبی-عضلانی، اغلب موجب طیف آسیب‌های ناشی از عوارض مرتبط (Cobitus varus، آسیب‌های عصبی-عضلانی، سندرم ایسکمیک Volkman) و ناتوانی‌های درازمدت می‌شود (۶-۷). شیوع آسیب‌های عصب ایاتروژنیک و تروماتیک با این نوع شکست به ترتیب ۲۰-۱۲ و ۶-۲ درصد است (۸).

در بین مقالات منتشر شده، مطالعاتی که بر روی اپیدمیولوژی شکستگی آرنج در کودکان تمرکز داشته باشند، نادر است (۹). در یک

مقدمه

شکستگی آرنج، یکی از شایع‌ترین مشکلات در جمعیت کودکان است و به طور تقریبی ۱۵ درصد موارد شکستگی‌های اطفال را تشکیل می‌دهد (۱). در برخی مطالعات، علت ۸۵ درصد جراحی‌های ارتوپدی در اطفال شکستگی آرنج است (۲-۴). این شکستگی‌ها، شامل شکستگی‌های سوپراکوندیلار، اپی‌کندیل خارجی، گردن رادیوس، اپی‌کندیل داخلی، اولکرانئون، سر رادیوس و اینترکندیلار است. شکستگی سوپراکوندیلار، شایع‌ترین شکستگی در کودکان زیر ۱۷ سال است. شکستگی از هر اندام به ندرت تهدید کننده‌ی زندگی است، اما ممکن است باعث بروز بیماری‌ها و عوارض زیادی نظیر عدم توانایی

۱- استادیار، گروه ارتوپدی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤول: سید محمد میرمیران

Email: mohamad.mir.71@gmail.com

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۴۰ بیمار با میانگین سنی $4/94 \pm 7/88$ سال شرکت کردند. بیشتر بیماران در محدوده سنی زیر ۴ سال ($31/8$ درصد) و ۴-۸ سال ($31/5$ درصد) بودند. از طرفی، $75/6$ درصد بیماران پسر بودند. شایع‌ترین نوع شکستگی در بیماران سوپراکوندیلار ($65/0$ درصد)، شایع‌ترین فصل ایجاد شکستگی بهار ($38/5$ درصد) و شایع‌ترین مکانسیم آسیب، افتادن ($87/6$ درصد) بود. از جمله آسیب‌هایی که به دنبال این شکستگی‌ها ایجاد شده بود، $10/0$ درصد آسیب عروقی و $16/5$ درصد آسیب عصبی بود (جدول ۱).

جدول ۱. متغیرهای مورد بررسی در بیماران دارای شکستگی آرنج

(n = 340)

متغیر	تعداد (درصد)
توزیع سنی (سال)	
< 4	۱۰۸ (۳۱/۸)
۴-۸	۱۰۷ (۳۱/۵)
۸-۱۲	۵۳ (۱۵/۶)
> ۱۲	۷۲ (۲۱/۲)
جنس	
پسر	۲۵۷ (۷۵/۶)
دختر	۸۳ (۲۴/۴)
نوع شکستگی	
گردن رادیوس	۲۷ (۷/۹)
اولکرانون	۱۶ (۴/۷)
سر رادیوس	۴۳ (۱۲/۶)
سوپراکوندیلار	۲۲۱ (۶۵/۰)
ابی کندید داخلی	۶ (۱/۸)
ابی کندید خارجی	۲۰ (۵/۹)
مختلط	۷ (۲/۱)
فصل ایجاد شکستگی	
بهار	۱۳۱ (۳۸/۵)
تابستان	۹۷ (۲۸/۵)
پاییز	۵۱ (۱۵/۰)
زمستان	۶۱ (۱۷/۹)
مکانسیم	
افتادن	۲۹۸ (۸۷/۶)
غیره	۴۲ (۱۲/۲)
آسیب عروقی	۳۴ (۱۰/۰)
آسیب عصبی	۵۶ (۱۶/۵)
سن (سال) [میانگین \pm انحراف معیار]	$4/94 \pm 7/88$

بین دو جنس اختلاف معنی‌داری بر اساس سن، توزیع سنی، نوع شکستگی، فصل ایجاد آسیب، مکانسیم و آسیب عروقی و عصبی وجود نداشت ($P > 0/050$). همچنین، اختلاف معنی‌داری بین نوع شکستگی و فصل ایجاد آسیب و مکانسیم وجود نداشت ($P > 0/050$)، اما بین نوع شکستگی و آسیب عروقی و عصبی،

سری مطالعات انجام شده در سایر کشورها شیوع شکستگی آرنج در دخترها (۵۴ درصد) بیشتر از پسرها (۴۶ درصد) ذکر شده است که در بین انواع آن، شکستگی سوپراکوندیلار (۵۸ درصد) شایع‌تر از سایر انواع شکستگی‌های اطراف آرنج می‌باشد (۱۰).

در ایران، مطالعه‌ای در این زمینه در سال‌های ۹۱-۱۳۹۰ در بیمارستانی در شهر اصفهان انجام شده است که در آن، ۳۰۰ مورد کودک با شکستگی آرنج بررسی شده‌اند که شامل ۲۱۷ کودک ($72/3$ درصد) پسر و ۸۳ کودک ($27/7$ درصد) دختر بوده است. متوسط سن بیماران $8/3$ سال و شایع‌ترین فرم شکستگی در کودکان زیر ۱۶ سال، سوپراکوندیلار (۵۸ درصد) بود که افتادن از ارتفاع، ۸۶ درصد از علل شکستگی سوپراکوندیلار را شامل شده است (۱۱). انجام این مطالعه در یک مرکز ارجاع، می‌تواند نمایی خوب از شیوع شکستگی‌های آرنج در کودکان ایران ارائه نماید. داشتن این اطلاعات اپیدمیولوژیک، می‌تواند در بهبود عملکرد بالینی و درمان و ارزیابی شیوه‌نامه‌های منطقه‌ای و راه‌کارهای پیش‌گیری از شکستگی‌های اطراف آرنج در کودکان مؤثر باشد.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مقطعی - توصیفی گذشته‌نگر بود که بر روی ۳۴۰ کودک ۱۸-۲ ساله‌ی دچار شکستگی آرنج مراجعه‌کننده به واحد اورژانس بیمارستان آیت‌اله کاشانی و الزهراء (س) اصفهان طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۳ انجام گرفت. معیارهای ورود شامل کودکان ۱۸-۲ ساله‌ی دچار شکستگی آرنج بود. همچنین، بیمارانی که رضایت برای شرکت در طرح را نداشتند، یا اطلاعات ناقصی داشتند، از مطالعه خارج شدند. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود که در آن، تمام پرونده‌های کودکان ۱۸-۲ ساله‌ی که دچار شکستگی اندام فوقانی شده بودند و به بیمارستان کاشانی و الزهراء (س) مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات مرتبط با شکستگی آرنج و نوع شکستگی آرنج از پرونده‌ها استخراج شد. اطلاعات بیمار با استفاده از چک لیستی که توسط محقق ساخته شد، جمع‌آوری گردید و این اطلاعات شامل سن، جنس، نوع آسیب، فصل و مکانسیم آسیب و آسیب‌های عروقی - عصبی بود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در دو بخش توصیفی و تحلیلی انجام شد. در بخش توصیفی، گزارش‌های آماری به صورت ارایه‌ی درصد و یا میانگین به تناسب کیفی یا کمی بودن متغیرهای مورد استفاده انجام گرفت. گزارش‌های تحلیلی به صورت آزمون‌های مقایسه‌ای در گروه‌های مختلف از آزمون‌های Independent t و χ^2 استفاده شد. کلیه‌ی تحلیل‌ها در سطح خطای ۵ درصد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام گردید.

جدول ۲. توزیع سنی بیماران بر اساس نوع شکستگی آرنج

توزیع سنی (سال)	گردن رادیوس (تعداد (درصد))	اولکرانئون (تعداد (درصد))	سر رادیوس (تعداد (درصد))	سوپراکوندیلار (تعداد (درصد))	اپی کندیل داخلی (تعداد (درصد))	اپی کندیل خارجی (تعداد (درصد))	مختلط (تعداد (درصد))
< ۴	۵ (۱۸/۵)	۵ (۳۱/۳)	۶ (۱۴/۰)	۸۵ (۳۸/۵)	۳ (۵۰/۰)	۲ (۱۰/۰)	۲ (۸/۶)
۴-۸	۱۴ (۵۱/۹)	۶ (۳۷/۵)	۲۳ (۵۳/۵)	۴۷ (۲۱/۳)	۳ (۵۰/۰)	۱۱ (۵۵/۰)	۳ (۴۲/۹)
۸-۱۲	۰ (۰)	۲ (۱۲/۵)	۲ (۴/۷)	۴۷ (۲۱/۳)	۰ (۰)	۱ (۵/۰)	۱ (۱۴/۳)
> ۱۲	۸ (۲۹/۶)	۳ (۱۸/۸)	۱۲ (۲۷/۹)	۴۲ (۱۹/۰)	۰ (۰)	۶ (۳۰/۰)	۱ (۱۴/۳)

چند در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین جنس و نوع شکستگی وجود نداشت. در یک مطالعه‌ی دیگر، بیان شد که شایع‌ترین نوع شکستگی سوپراکوندیلار (۵۶ درصد)، گردن رادیوس (۱۷ درصد) و کوندیل خارجی (۱۵ درصد) است (۱۲).

میزان بروز آسیب عصبی در شکستگی سوپراکوندیلار از نوع تروماتیک و ایاتروژنیک به ترتیب ۲۰-۱۲ درصد و ۶-۲ درصد گزارش شده است (۸). در مطالعه‌ی حاضر، میزان شیوع اختلالات عصبی به طور کلی ۱۶/۵ درصد و میزان شیوع آن در سوپراکوندیلار ۱۴/۹ درصد بود. در مطالعه‌ی Shrestha و همکاران که به بررسی اختلالات عصبی-عروقی بیماران با شکستگی آرنج از نوع سوپراکوندیلار پرداخته بودند، از بین ۱۸۷ بیمار، ۲۲ مورد اختلال عروقی به تنهایی و ۳۶ نفر اختلال عصبی به تنهایی داشتند. بنابراین، میزان شیوع این آسیب عروقی، ۱۱/۷۶ درصد و آسیب عصبی ۱۹/۲۵ درصد بود. همچنین، در این مطالعه بیان شد که آسیب‌های عروقی در شکستگی نوع II سوپراکوندیلار شایع‌تر است (۱۳).

همان‌طور که گفته شد، میزان شیوع آسیب عروقی در مطالعه‌ی حاضر، به صورت کلی ۱۰ درصد و در شکستگی سوپراکوندیلار ۵/۹ درصد (۱۳ مورد از ۲۲۱ مورد) بود. در یک مطالعه‌ی دیگر که به بررسی ۵۸۹ کودک با شکستگی آرنج با سن زیر ۱۶ سال پرداخته شده بود، شایع‌ترین شکستگی‌ها از نوع سوپراکوندیلار (۵۵ درصد)، گردن رادیوس (۱۴ درصد) و کوندیل خارجی (۱۲ درصد) بود. همچنین، در این مطالعه، بیان شد که در فاصله‌ی بین ژولای تا اکتبر (فصول تابستان تا پاییز) شیوع شکستگی‌های آرنج بیشترین مقدار است (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، میزان شیوع شکستگی‌های گردن رادیوس و کوندیل خارجی به ترتیب ۷/۹ و ۵/۹ درصد بود. همچنین، در مطالعه‌ی حاضر شیوع شکستگی‌ها در فصل بهار (۳۸/۵ درصد) و تابستان (۲۸/۵ درصد) شایع‌تر بود. از یافته‌های دیگر مطالعه‌ی حاضر، این بود که توزیع سنی بیماران با نوع شکستگی ارتباط معنی‌داری داشت؛ به طوری که در سن ۴-۸ سال، میزان فراوانی شکستگی‌های گردن رادیوس، اولکرانئون، سر رادیوس، اپی‌کندیل خارجی و داخلی، مختلط و سوپراکوندیلار شایع بود. در مطالعه‌ی بهداد و همکاران نیز میزان شیوع

اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ به طوری که آسیب عروقی در گردن رادیوس ۴ مورد (۱۴/۸ درصد)، در اولکرانئون ۴ مورد (۲۵/۰ درصد)، در سر رادیوس ۷ مورد (۱۶/۳ درصد)، در سوپراکوندیلار ۱۳ مورد (۵/۹ درصد)، در اپی‌کندیل خارجی ۲ مورد (۱۰/۰ درصد) و در نقاط مختلط ۴ مورد (۵۷/۱ درصد) بود ($P < 0/001$)؛ در اپی‌کندیل داخلی موردی از آسیب عروقی گزارش نشد. از طرفی، آسیب عصبی در گردن رادیوس ۴ مورد (۱۴/۸ درصد)، در اولکرانئون ۵ مورد (۳۱/۳ درصد)، در سر رادیوس ۶ مورد (۱۴/۰ درصد)، در سوپراکوندیلار ۳۳ مورد (۱۴/۹ درصد)، در اپی‌کندیل داخلی ۱ مورد (۱۶/۷ درصد)، در اپی‌کندیل خارجی ۲ مورد (۱۰/۰ درصد) و در نقاط مختلط ۵ مورد (۷۱/۴ درصد) بود ($P = 0/004$). در مجموع، آسیب عروقی و عصبی در شکستگی‌های سوپراکوندیلار، مختلط و اولکرانئون شایع‌تر بود ($P < 0/050$).

بین گروه‌های مختلف سنی اختلاف معنی‌داری بر اساس نوع شکستگی وجود داشت ($P < 0/001$). شکستگی گردن رادیوس، اولکرانئون، سر رادیوس، اپی‌کندیل خارجی و داخلی و مختلط در گروه سنی ۴-۸ سال و شکستگی سوپراکوندیلار در گروه سنی زیر ۴ سال شایع‌تر بود (جدول ۲).

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، شکستگی سوپراکوندیلار (۶۵ درصد) شایع‌ترین نوع شکستگی آرنج در پسران (۷۵/۶ درصد) به دنبال افتادن (۸۷/۶ درصد) بود و شیوع این شکستگی در سنین پایین (زیر ۴ سال) بیشتر بود. بهداد و همکاران با بررسی شکستگی آرنج در ۳۰۰ کودک ایرانی زیر ۱۶ سال (میانگین سنی $2/31 \pm 8/10$ سال) دریافتند که تعداد پسران ۲/۶ برابر دختران و افتادن، بیشترین (۸۷ درصد) علت آسیب بود. همچنین، شکستگی سوپراکوندیلار، شایع‌ترین فرم شکستگی در این مطالعه بود. علاوه بر این، ارتباط معنی‌داری بین جنس و نوع شکستگی در این مطالعه وجود داشت ($P < 0/010$). در پایان، در این مطالعه بیان شد که شکستگی سوپراکوندیلار شایع‌ترین فرم شکستگی در پسران با سن ۴-۸ سال به دنبال افتادن بود (۲). نتایج این مطالعه بسیار به یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نزدیک بود؛ هر

می‌توان به بررسی نکردن نتایج درمان در این بیماران اشاره کرد. بنابراین، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه، به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

انواع مختلف شکستگی مثل سوپراکوندیلار، سر و گردن رادیوس، کوندیل خارجی و اولکرانون در رده‌ی سنی ۸-۴ سال شایع‌تر بود (۲). با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده در این زمینه و نظر به شیوع بالاتر شکستگی آرنج به خصوص نوع سوپراکوندیلار در جنس مذکر و سنین زیر ۸ سال که به طور معمول با افتادن رخ می‌دهد و با آسیب‌های عروقی و عصبی همراهی دارد، کنترل و درمان مناسب آن می‌تواند از عوارض بعدی به دنبال این شکستگی جلوگیری کند. همچنین، از محدودیت‌های این مطالعه،

References

1. Shrader MW. Pediatric supracondylar fractures and pediatric physeal elbow fractures. *Orthop Clin North Am* 2008; 39(2): 163-71.
2. Behdad A, Behdad S, Hosseinpour M. Pediatric elbow fractures in a major trauma center in Iran. *Arch Trauma Res* 2013; 1(4): 172-5.
3. Hart ES, Turner A, Albright M, Grottkau BE. Common pediatric elbow fractures. *Orthop Nurs* 2011; 30(1): 11-7.
4. Dehghani M, Sahranavard A, Ghadimi K, Andalib A. Outcomes of Fixation of Radial Head Fractures with Kirschner Wire (K-Wire) in Adult Patients with Terrible Triad of Elbow Disloca. *J Orthop Spine Trauma* 2017; 3(3): e65318.
5. Polinder S, Meerding WJ, Mulder S, Petridou E, van BE. Assessing the burden of injury in six European countries. *Bull World Health Organ* 2007; 85(1): 27-34.
6. Chai KK, Aik S, Sengupta S. Supracondylar fractures of the humerus in children--an epidemiological study of 132 consecutive cases. *Med J Malaysia* 2000; 55(Suppl C): 39-43.
7. Milbrandt TA, Copley LAB. Common elbow injuries in children: Evaluation, treatment, and clinical outcomes. *Curr Opin Orthop* 2004; 15(4): 286-94.
8. Ramachandran M, Birch R, Eastwood DM. Clinical outcome of nerve injuries associated with supracondylar fractures of the humerus in children: the experience of a specialist referral centre. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88(1): 90-4.
9. Afshari A, Pagani L, Harbarth S. Year in review 2011: Critical Care - infection. *Crit Care* 2012; 16(6): 242.
10. Agbaje JO, Lambrichts I, Jacobs R, Politis C. Neuropathic pain after bilateral sagittal split osteotomy: management and prevention. *Plastic and Aesthetic Research* 2015; 2(4): 171-5.
11. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 2000; 14(2): 81-90.
12. Emery KH, Zingula SN, Anton CG, Salisbury SR, Tamai J. Pediatric elbow fractures: A new angle on an old topic. *Pediatr Radiol* 2016; 46(1): 61-6.
13. Shrestha KR, Sapkota R, Rajbhandari N, Thapa B, Shrestha UK. Neurovascular injury in supracondylar fracture of Humerus. *Journal of Institute of Medicine* 2012; 34(3): 12-6.
14. Landin LA, Danielsson LG. Elbow fractures in children. An epidemiological analysis of 589 cases. *Acta Orthop Scand* 1986; 57(4): 309-12.

Frequency Distribution of Elbow Fractures in Children Aged 2 to 18 Years Referring to Emergency Departments of Kashani and Alzahra Hospitals in Isfahan City, Iran, during the Years 2014-2017

Ali Andalib¹, Seyed Mohamad Mirmiran², Keyvan Ghadimi², Sepideh Ahmadi²

Original Article

Abstract

Background: Elbow fracture, especially supracondylar fracture, is one of the most common fractures in children. The aim of this study was to evaluate the distribution of elbow fractures in children aged 2 to 18 years.

Methods: In this study, 340 patients with elbow fracture aged 2 to 18 years who referred to emergency departments of Kashani and Alzahra hospitals in Isfahan City, Iran, during the period from 2014 to 2017 were evaluated. Age, sex, type of fracture, season of injury, mechanism of injury, and vascular and neurological damages were studied.

Findings: 340 patients with an average age of 7.88 ± 4.94 years participated in the study. Most of the patients aged under 4 years (31.8%), or 4 to 8 years (31.5%), while 75.6% of the patients were boys. The most common type of fracture was supracondylar (65%), the most common season of injury was spring (38.5%), and the most common injury mechanism was falling (87.6%). Among the injuries followed fractures, 10% were vascular and 16.5% were neuronal damages.

Conclusion: Considering that the elbow fracture, especially supracondylar type, is more common in boys, and in the age group of 4 to 8 years, it usually occurs with falling, and accompanies by vascular and neurological damages. Its proper control and treatment can prevent subsequent damages.

Keywords: Bone fractures, Elbow, Children, Prevalence

Citation: Andalib A, Mirmiran SM, Ghadimi K, Ahmadi S. Frequency Distribution of Elbow Fractures in Children Aged 2 to 18 Years Referring to Emergency Departments of Kashani and Alzahra Hospitals in Isfahan City, Iran, during the Years 2014-2017. J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 937-41.

1- Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

Corresponding Author: Seyed Mohamad Mirmiran, Email: mohamad.mir.71@gmail.com

بررسی الگوی تغذیه‌ای زنان مبتلا به تغییرات فیبروکیستیک پستان در شهر اصفهان، ایران

رضا روزبهانی^۱، محمد طاهری^۲، فرحناز رضائی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: فیبروکیست‌های پستانی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پستان می‌باشد. تا کنون مطالعات زیادی به بررسی ارتباط بین تغییرات فیبروکیستیک پستانی با الگوهای تغذیه‌ای پرداخته‌اند. این مطالعه، به منظور تعیین الگوی غذایی در زنان با تغییرات فیبروکیستیک پستان در اصفهان طراحی شد.

روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، ۲۰۸ بیمار با ضایعه‌ی خوش خیم پستان از مرکز بهداشتی ملامصدرای اصفهان انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک، نوع کیست پستانی و الگوی تغذیه‌ای بیماران بر اساس پرسش‌نامه‌ی مورد تأیید وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تکمیل گردید.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی با تغییرات فیبروکیستیک پستان دیده شد ($P < 0/05$). همچنین، ارتباط معنی‌داری بین مصرف غذاهای فوری (Fast food) و تغییرات پیش‌گفته وجود داشت ($P < 0/05$). ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های دیگر غذایی مانند لبنیات، سبزیجات و میوه‌جات با تغییرات فیبروکیستیک پستان دیده نشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، کاهش مصرف غذاهای فوری و افزایش فعالیت‌های فیزیکی، دو مورد از پارامترهای حیاتی در کنترل تغییرات فیبروکیستیک پستان در زنان می‌باشد.

واژگان کلیدی: بیماری فیبروکیستیک پستان، وضعیت تغذیه‌ای، بیماری‌های پستان، تغییرات خوش خیم

ارجاع: روزبهانی رضا، طاهری محمد، رضائی فرحناز. بررسی الگوی تغذیه‌ای زنان مبتلا به تغییرات فیبروکیستیک پستان در شهر اصفهان، ایران.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۴۸-۹۴۲

ضایعات بدخیم مفید واقع می‌شوند (۴-۵). علت دقیق ایجاد این کیست‌ها مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد تغییرات هورمونی و نیز ترشح مقادیر اضافی استروژن نسبت به پروژسترون یا تومورهای ترشح‌کننده‌ی استروژن، از اصلی‌ترین علل ایجاد آن‌ها باشند (۶-۷). این گونه پیشنهاد شده است که استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی، خطر این تغییرات فیبروکیستیک را کاهش می‌دهد؛ چرا که منبع متعادلی را از نظر پروژسترون و استروژن تأمین می‌نماید (۸).

بررسی تأثیر گروه‌های غذایی بر فیبروکیستیک پستان در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است؛ به طوری که برخی از مطالعات به نقش مصرف گروه میوه و سبزیجات و نیز مصرف سویا اشاره نموده‌اند (۹). در برخی دیگر از مطالعات، مصرف کم چربی

مقدمه

تغییرات فیبروکیستیک پستان، شایع‌ترین ضایعه‌ی خوش خیم در جنس مؤنث است که شامل طیف گسترده‌ای از علایم بالینی و تغییرات بافتی است. این تغییرات، به تصویر هیستولوژیک فیروز تشکیل کیست و هیپرپلازی بافت پوششی در پستان اشاره دارند (۱-۲). منشأ این کیست‌ها، به طور عمده لوبول‌های پستان است و در اثر انحراف از روند پسرقت طبیعی پستان به وجود می‌آیند (۳). این کیست‌ها، اغلب با درد، افزایش حساسیت یا ترشح غیر طبیعی از نیپل همراه هستند. افتراق این کیست‌ها از ضایعات بدخیم پستانی، برای کادر پزشکی اهمیت بالایی دارد.

به طور معمول درد، تغییر اندازه‌ی متعدد و دو طرفه بودن کیست‌ها، ویژگی‌هایی هستند که برای افتراق بین این کیست‌ها و

۱- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- کارشناس مامایی، مرکز بهداشت شماره ۲، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مأمایی ارجاع شدند که در آن جا، در ابتدا پرسش‌نامه‌ی تغذیه‌ای تکمیل و سپس، معاینه‌ی کامل پستان توسط ماما انجام گردید. زنان مشکوک به ضایعات فیبروکیستیک جهت انجام معاینه‌ی بیشتر به پزشک مرکز ارجاع شدند و در صورت لزوم، جهت انجام تشخیص پیرابالینی به بخش رادیولوژی جهت انجام سونوگرافی ارجاع شدند. گزارش سونوگرافی مراجعه کنندگان در فرم هر بیمار ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل اطلاعات: اطلاعات به دست آمده از بیماران، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد ارزیابی قرار گرفت و $P < 0/05$ به عنوان ارتباط معنی‌دار در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است در این مطالعه، از آزمون‌های آماری t ، χ^2 Mann-Whitney و Fisher's exact استفاده گردید.

یافته‌ها

بررسی توزیع نمونه بر حسب متغیرهای دموگرافیک: در جمعیت مورد مطالعه که بالغ بر ۲۰۸ نفر مراجعه کننده به مرکز ملامصدرای اصفهان بودند، ۸۵ نفر (۴۰/۹ درصد) دارای سونوگرافی غیر طبیعی و ۱۲۳ نفر (۵۹/۱ درصد) دارای سونوگرافی طبیعی گزارش شدند. میانگین سن در گروه دارای سونوگرافی غیر طبیعی، $42/6 \pm 43/4$ و در گروه طبیعی $42/19 \pm 88/27$ سال ارزیابی شد که اختلاف معنی‌داری از نظر سن بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/100$).

بین میانگین وزن و شاخص توده‌ی بدنی در زنان با سونوگرافی غیر طبیعی و زنان با سونوگرافی طبیعی ارتباط معنی‌داری پیدا شد ($P < 0/050$). بین اندازه‌ی دور کمر، قد، سطح تحصیلات و وضعیت تأهل در دو گروه سونوگرافی طبیعی و غیر طبیعی، اختلاف معنی‌داری یافت نشد ($P > 0/050$). خلاصه‌ای از اطلاعات دموگرافیک مراجعه کنندگان در جدول ۱ گزارش شده است.

بررسی توزیع نمونه بر حسب متغیرهای مرتبط با زایمان و

یائسگی: نتایج حاصل از بررسی متغیرهای مرتبط با زایمان و یائسگی در بیماران مراجعه کننده در جدول‌های ۲ و ۳ مندرج می‌باشد. بین سن اولین زایمان، سن یائسگی، تعداد بارداری و تعداد زایمان در دو گروه مراجعه کنندگان با سونوگرافی طبیعی و سونوگرافی غیر طبیعی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در هر دو گروه، بیشترین تعداد در دوره‌ی یائسگی قرار نداشتند، اما نکته‌ی حایز اهمیت آن است که در افراد با سونوگرافی طبیعی، تعداد بیشتری اعلام یائسگی نمودند و همین دلیل لازم و کافی برای ایجاد توزیع نامتوازن در پراکنش بیماران و ایجاد اختلاف معنی‌دار بوده است ($P = 0/020$).

غذایی را با کاهش درد پستان مرتبط دانسته‌اند (۱۰). در مطالعه‌ی دیگری، کاهش مصرف چربی و افزایش مصرف میوه و سبزیجات با کاهش خطر بیماری‌های خوش‌خیم پستان گزارش گردید (۱۱). بعضی محققان، ارتباط بین کاهش مصرف کافئین و کاهش علائم درد پستان را بیان کرده‌اند (۱۲). در مطالعه‌ی در ۶۱ درصد زنان با درد پستان که مصرف کافئین را کاهش دادند، علائم درد پستان کاهش یافت (۱۳).

بررسی‌های محققین حاکی از آن است که با وجود اهمیت نقش عوامل تغذیه‌ای بر فیبروکیستیک پستان، تعداد معدودی از مطالعات به بررسی نقش کلیه‌ی گروه‌های غذایی بر فیبروکیستیک پستان در ایران پرداخته‌اند. بر همین اساس و با توجه به شیوع بالای تغییرات فیبروکیستیک در زنان، این مطالعه با هدف شناسایی ارتباط بین انواع گروه‌های غذایی مورد استفاده‌ی زنان ۶۴-۲۵ ساله‌ی مراجعه کننده به مراکز سلامت انجام شد تا از این طریق، بتوان به راه‌کار احتمالی و پیشنهادی برای کاهش در بروز این بیماری دست یافت و از بار این عارضه‌ی شایع و تأثیرات روحی و جسمی آن کاست.

روش‌ها

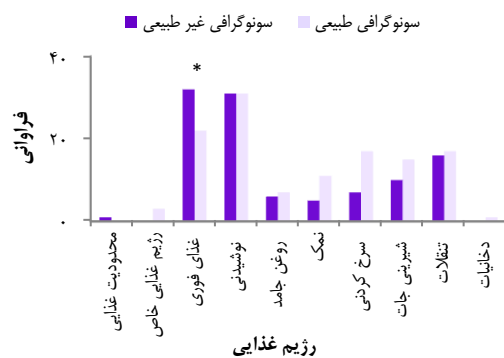
جمعیت مورد مطالعه: مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی مقطعی بود که بر روی ۲۰۸ نفر از زنان کارمند ۶۴-۲۵ ساله‌ی مراجعه کننده به مرکز سلامت ملامصدرای اصفهان و به روش نمونه‌گیری چند مرحله‌ای تصادفی انجام گرفت. آزمودنی‌ها، فاقد رژیم غذایی برای بیماری خاصی بودند و همچنین، سابقه‌ای از بیماری‌های بدخیم و یا جراحی در پستان نداشتند. به جهت دست‌یابی به نتایج کامل‌تر و رسیدن به تفسیر دقیق‌تر، اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی، دور کمر، تحصیلات و وضعیت تأهل مراجعه کنندگان ثبت شد.

روش جمع‌آوری اطلاعات: برای جمع‌آوری اطلاعات، از پرسش‌نامه‌ی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی موجود در مراکز درمانی استفاده شد. این پرسش‌نامه، شامل بخش‌های اطلاعات فردی، تن‌سنجی، شیوه‌ی زندگی، مصرف گروه‌های مواد غذایی، فعالیت جسمانی، استعمال دخانیات، معاینات و آزمایش‌ها، بیماری‌های جسمی و روحی و شرح حال و سوابق پزشکی بود. در این مطالعه، اطلاعات عمومی مراجعه کننده، رفتارهای تغذیه‌ای و همچنین، بخش معاینات پرسش‌نامه که شامل نتایج معاینه‌ی پستان بود، تکمیل گردید. لازم به ذکر است روایی و پایایی پرسش‌نامه، توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تأیید شده بود.

روش بررسی تغییرات فیبروکیستیک پستان: زنان کارمند مراجعه کننده به مرکز پس از معاینه‌ی اولیه توسط پزشک، به واحد

جدول ۱. توزیع نمونه بر حسب متغیرهای دموگرافیک به تفکیک نوع سونوگرافی

مقدار P	نوع آزمون	سونوگرافی طبیعی	سونوگرافی غیر طبیعی	پارامتر مورد بررسی
۰/۱۰۰	Independent t	۲۷/۸۸ ± ۱۹/۴۲	۴۴/۴۳ ± ۶/۴۲	سن (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۲۰۰	Independent t	۱۵۷/۳۸ ± ۵/۴۳	۱۵۹/۶۲۰ ± ۵/۸۷	قد (سانتی‌متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۰۳۰	Independent t	۶۹/۳۶ ± ۱۱/۸۶	۶۷/۷۰ ± ۱۲/۹۰	وزن (کیلوگرم) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۰۶۰	Mann-Whitney	۸۸/۸۱ ± ۱۲/۱۷	۸۷/۱۷ ± ۱۰/۶۷	دور کمر (سانتی‌متر) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۰۴۰	Independent t	۲۷/۹۷ ± ۴/۵۵	۲۶/۷۹ ± ۴/۸۱	شاخص توده‌ی بدنی (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۹۰	χ^2	۲۵ (۱۱/۰)	۶ (۲۸/۰)	تحصیلات زیر دیپلم
		۳۹ (۱۸/۷)	۳۴ (۱۶/۴)	دیپلم/فوق دیپلم
		۶۱ (۲۹/۳)	۴۵ (۲۱/۶)	لیسانس و بالاتر
۰/۳۶۰	χ^2	۱۰ (۴/۹)	۱۰ (۴/۸)	تحصیلات غیر متأهل
		۱۱۳ (۵۴/۴)	۷۵ (۳۶/۱)	متأهل



شکل ۱. مقایسه‌ی توزیع نمونه بر حسب متغیرهای مرتبط با رژیم غذایی به تفکیک نوع سونوگرافی. به غیر از مصرف غذاهای فوری ($P < ۰/۰۵۰$) در هیچ کدام از پارامترها بین دو گروه سونوگرافی طبیعی و غیر طبیعی اختلاف معنی‌داری گزارش نشد ($P > ۰/۰۵۰$).

بررسی توزیع نمونه بر حسب متغیرهای مرتبط با مصرف

لبنیات، میوه و سبزیجات: بین مصرف لبنیات، مصرف سبزیجات و مصرف میوه‌جات در دو گروه مراجعه‌کنندگان با سونوگرافی طبیعی و سونوگرافی غیر طبیعی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (شکل ۲).

توزیع نمونه بر حسب انواع سونوگرافی: نتایج حاصل از

بررسی انواع سونوگرافی بیماران، در جدول ۴ مندرج می‌باشد. نتایج نشان داد از بین ۲۰۸ شرکت‌کننده، ۵۹/۱ درصد دارای سونوگرافی طبیعی و ۴۱/۹ درصد سونوگرافی غیر طبیعی داشته‌اند. از بین بیماران با سونوگرافی غیر طبیعی، بیشترین تعداد مربوط به بیماران دارای فیبروکیستیک (۲۱/۲ درصد) و بعد از آن با کیست ساده (۶/۷ درصد) گزارش شدند.

بررسی توزیع نمونه بر حسب متغیرهای مرتبط با رژیم غذایی:

نتایج حاصل از بررسی متغیرهای مرتبط با رژیم غذایی در بیماران مراجعه‌کننده در شکل ۱ آمده است. در بین افراد دو گروه، هیچ بیماری با ممنوعیت غذایی گزارش نشد. دو گروه از نظر توزیع افراد مراجعه‌کننده با محدودیت غذایی ($P = ۰/۴۱۰$)، رژیم غذایی خاص ($P = ۰/۵۱۰$)، مصرف نوشیدنی ($P = ۰/۰۸۰$)، مصرف روغن جامد ($P = ۰/۶۸۰$)، مصرف نمک ($P = ۰/۴۱۰$)، مصرف سرخ‌کردنی ($P = ۰/۲۱۰$)، شیرینی‌جات ($P = ۰/۹۲۰$)، تنقلات ($P = ۰/۳۳۰$) و دخانیات ($P > ۰/۹۹۹$) همگن بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد، اما دو گروه در مصرف غذاهای فوری، اختلاف قابل ملاحظه و معنی‌داری داشتند و تعداد مصرف‌کنندگان در سونوگرافی غیر طبیعی بیشتر ارزیابی شد ($P = ۰/۰۰۲$).

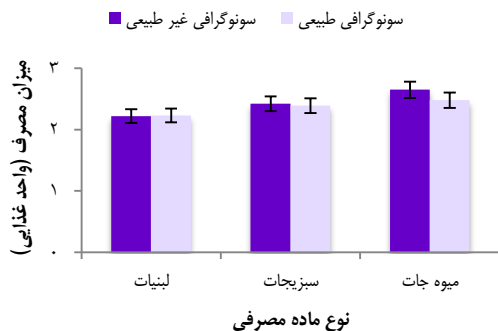
جدول ۲. توزیع نمونه بر حسب متغیرهای کمی مرتبط با زایمان و یائسگی به تفکیک نوع سونوگرافی

مقدار P	نوع آزمون	سونوگرافی طبیعی			سونوگرافی غیر طبیعی		
		متوسط	کمینه- بیشینه	میانگین ± انحراف معیار	Median	کمینه- بیشینه	میانگین ± انحراف معیار
۰/۰۷۰	Mann-Whitney	۲۵	۱۷-۳۶	۲۴/۸۴ ± ۵/۰۲	۲۵	۱۵-۳۵	۲۶/۰۸ ± ۴/۱۵
۰/۲۲۰	Mann-Whitney	۵۰	۴۰-۵۶	۵۰/۰۸ ± ۳/۶۸	۵۲	۴۵-۵۵	۵۲/۰۰ ± ۳/۴۶

جدول ۳. توزیع نمونه بر حسب متغیرهای کیفی مرتبط با زایمان و یانسگی به تفکیک نوع سونوگرافی

متغیر	سونوگرافی غیر طبیعی تعداد (درصد)	سونوگرافی طبیعی تعداد (درصد)	نوع آزمون	مقدار P
یانسگی	نشده	۷۳ (۳۵/۶)	Fisher's exact	۰/۰۲۰
	شده	۶ (۲/۹)		
	هیستریکتومی	۳ (۱/۵)		
تعداد بارداری	۱	۱۲ (۶/۵)	χ^2	۰/۹۲۰
	۲	۳۴ (۱۸/۳)		
	۳ و بالاتر	۲۷ (۱۴/۵)		
تعداد زایمان	۰-۱	۱۹ (۱۰/۲)	χ^2	۰/۳۷۰
	۲	۴۵ (۲۴/۳)		
	۳ و بالاتر	۸ (۴/۳)		

ورودی کالری، چاقی و افزایش شاخص توده‌ی بدنی همراه است. مکانیسم دقیق ارتباط دهنده‌ی چاقی و شاخص توده‌ی بدنی بالا با ضایعات پستانی به طور دقیق مشخص نشده است، اما این گونه پیشنهاد شده است که چاقی از طریق اعمال تغییرات اپی ژنتیک سبب بروز این ضایعات می‌گردد (۱۵).



شکل ۲. مقایسه‌ی توزیع نمونه بر حسب مصرف میوه، سبزی و لبنیات به تفکیک نوع سونوگرافی. بین مصرف لبنیات، مصرف سبزیجات و مصرف میوه‌جات در دو گروه مراجعه کنندگان با سونوگرافی طبیعی و سونوگرافی غیر طبیعی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

پارهای از مطالعات بیان داشته‌اند که شاخص توده‌ی بدنی بالا از طریق هایپرمتیلاسیون ژن مرتبط با گیرنده‌ی استروژن، سبب القای ایجاد ضایعات پستانی می‌شود (۱۵). علاوه بر ضایعات خوش‌خیم پستان (مانند تغییرات فیبروکیستیک)، چاقی و شاخص توده‌ی بدنی بالا با بدخیمی‌های پستانی ارتباط دارد (۱۶-۱۷)؛ به طوری که پیش‌آگهی در زنان چاقی که به بدخیمی‌های پستانی مبتلا می‌شوند، ضعیف‌تر از افراد با وزن طبیعی است (۱۸). این افراد، به طور معمول توده‌های بزرگ‌تر، سرعت رشد بیشتر، سرعت متاستاز بالاتر و

جدول ۴. توزیع نمونه بر حسب انواع سونوگرافی

نوع سونوگرافی	تعداد (درصد)	
طبیعی	۱۲۳ (۵۹/۱)	
غیر طبیعی	فیبروکیستیک	۴۴ (۲۱/۲)
	کیست ساده	۱۴ (۶/۷)
	فیبروکیستیک + کیست ساده	۴ (۱/۹)
	کیست چربی + جراحی	۱ (۰/۵)
	کیست متعدد	۶ (۲/۹)
	گلاندولار	۳ (۱/۴)
	کیست ساده + متعدد	۳ (۱/۴)
	فیبروکیستیک + کیست ریز	۱ (۰/۵)
	فیبروکیستیک + چربی	۱ (۰/۵)
	خوش‌خیم	۱ (۰/۵)
	فیبروکیستیک + خوش‌خیم	۱ (۰/۵)
	توده	۱ (۰/۵)
	فیروم	۱ (۰/۵)
	کوپلکس	۲ (۱/۰)
	کلسیفیکیشن + خوش‌خیم	۱ (۰/۵)

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین الگوهای غذایی و تغییرات فیبروکیستیک پستان بررسی گردید. بر اساس تحلیل آماری انجام گرفته، ارتباط معنی‌داری بین میزان مصرف غذاهای فوری و تغییرات فیبروکیستیک پستانی بین دو گروه از مراجعه کنندگان با سونوگرافی طبیعی و سونوگرافی غیر طبیعی یافت شد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعه‌ی Ingram و همکاران مطابقت داشت (۱۴). آن‌ها بیان داشتند که الگوی غذایی ناسالم از جمله مصرف غذاهای فوری، یکی از عوامل ایجاد ضایعات خوش‌خیم پستان هستند. مصرف غذاهای فوری به علت سطح بالای کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها با افزایش زیاد

مطالعه‌ی حاضر بر روی زنانی انجام شد که ضایعات فیبروکیستیک پستان در ماه‌های اخیر در آن‌ها تشخیص داده شده بود. این مسأله سبب عدم امکان اظهار نظر قطعی در مورد نقش الگوهای تغذیه‌ای در ایجاد ضایعات فیبروکیستیک پستان می‌شود.

انجام مطالعه‌ی حاضر با محدودیت‌هایی نیز مواجه بود. تعیین الگوی تغذیه‌ای بر اساس گروه‌های کلی مواد غذایی مانند لبنیات، سبزیجات و غیره انجام شد که این مسأله، بر اساس پرسش‌نامه‌ی تأیید شده‌ی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام گرفت. این در حالی است که احتمال می‌رود زیر مجموعه‌های این مواد، اثرات متفاوتی را اعمال کنند. به عنوان مثال، در گروه میوه‌ها، میوه‌های سبز و میوه‌های قرمز، ممکن است اثرات متفاوتی در تغییرات فیبروکیستیک پستان اعمال کنند و عدم ارتباط معنی‌دار در پاره‌ای از گروه‌های غذایی به معنای رد کامل اثرات پیش‌گیرانه‌ی این مواد بر پیدایش و بزرگ شدن کیست‌های پستانی نیست. از این رو، انجام مطالعاتی با هدف بررسی جزئیات بیشتری از این قبیل، ضروری به نظر می‌رسد. افزون بر این، گروه مورد مطالعه‌ی حاضر، نمی‌تواند قابل انطباق با خصوصیات تغذیه‌ای جامعه‌ی ایرانی باشد و انطباق آن خالی از سوگیری نخواهد بود. با این وجود، مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه‌ی صورت گرفته به منظور تعیین ارتباط الگوهای تغذیه‌ای و تغییرات فیبروکیستیک پستان است که در شهر اصفهان انجام شده است. به منظور انجام مطالعات آتی، نگارندگان افزایش حجم جامعه‌ی آماری مورد مطالعه و تعیین ارتباط زیر واحدهای جزئی مواد غذایی با ضایعات خوش‌خیم پستانی را پیشنهاد می‌کنند.

نتیجه‌گیری نهایی این که با توجه به ارتباط معنی‌دار بین مصرف غذاهای فوری و افزایش شاخص توده‌ی بدنی با ضایعات فیبروکیستیک غیر طبیعی مشهود در سونوگرافی، تغییر الگوی غذایی غربی که در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران گسترش یافته است و بازگشت به الگوی غذایی سنتی، اطلاع‌رسانی و فرهنگ‌سازی مناسب در این زمینه ضروری است. در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین هیچ کدام از گروه مواد غذایی مفید مانند لبنیات، سبزیجات و میوه‌ها و مواد غذایی مضر مانند نمک، روغن جامد و سرخ‌کردنی‌ها با تغییرات فیبروکیستیک پستان مشاهده نشد، اما به منظور اظهار نظر قطعی، بررسی‌های مولکولی دقیق ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره‌ی ۱۰۳۷۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی این دانشگاه تقدیر به عمل می‌آید.

درگیری نودال بیشتری دارند (۱۸). Berkey و همکاران، به بررسی ارتباط اندازه‌ی بدن با ضایعات خوش‌خیم پستان پرداختند. آن‌ها بیان داشتند که افزایش اندازه‌ی بدن با احتمال ایجاد ضایعات خوش‌خیم پستانی مرتبط است (۱۹). در مطالعه‌ی ما نیز ارتباط معنی‌داری بین شاخص توده‌ی بدنی و چاقی با تغییرات فیبروکیستیک پستانی با نمود غیر طبیعی در سونوگرافی وجود داشت. یکی دیگر از عوامل ارتباط دهنده‌ی افزایش وزن و شاخص توده‌ی بدنی با ضایعات پستانی، افزایش آدیپوسیتوکاین‌های مترشح‌ه از بافت چربی است (۲۱-۲۰). آدیپوسیتوکاین‌ها، گروهی از عوامل مترشح‌ه از بافت چربی هستند که در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک ایفای نقش می‌کنند (۲۲).

مصرف کافی میوه‌ها و سبزیجات با کاهش احتمال ابتلا به پاره‌ای از بدخیمی‌ها نظیر بدخیمی‌های پستان مرتبط است. در مورد مصرف این دسته از مواد غذایی، با ضایعات خوش‌خیم پستان نظرات ضد و نقیضی وجود دارد. پاره‌ای از مطالعات، به اثر پیش‌گیرانه‌ی سبزیجات و میوه‌ها بر تشکیل ضایعات خوش‌خیم پستان اشاره دارند (۱۱، ۹) و برخی دیگر، این ارتباط را ضعیف می‌دانند (۲۳). در مطالعه‌ی Li و همکاران، مشخص شد که مصرف کافی سبزیجات و میوه‌ها هم با کاهش احتمال ایجاد تغییرات فیبروکیستیک پستان و هم با کاهش احتمال نئوپلازی پستانی مرتبط است (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین میزان مصرف سبزیجات و میوه‌جات با تغییرات فیبروکیستیک پستان در مراجعه‌کنندگان با سونوگرافی طبیعی و غیر طبیعی وجود نداشت که با نتایج مطالعه‌ی Li و همکاران هم‌خوانی نداشت. Rohan و همکاران، در یک بررسی ۷/۷ ساله در آمریکا، بیان داشتند که ارتباط معنی‌داری بین میزان مصرف سبزیجات و میوه‌ها با کاهش خطرک ابتلا به توده‌های خوش‌خیم پستانی وجود ندارد (۲۵) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر سازگار بود. در مطالعه‌ی جدیدی که توسط Tiznobeyk و همکاران در تهران انجام شد، مشخص گردید که مصرف کافی سبزی و میوه، با کاهش ضایعات خوش‌خیم پستانی مرتبط است (۲۶). شیر و فراورده‌های شیری، منبع مهمی از مواد غذایی مانند ویتامین D، کلسیم، منیزیم و پتاسیم هستند که بسیاری از آن‌ها در جمعیت زنان ایرانی ناکافی است (۲۸-۲۷). در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین مصرف لبنیات و تغییرات فیبروکیستیک پستان در دو گروه مورد مطالعه دیده نشد. ارتباط دقیق بین مصرف لبنیات و بیماری‌های پستان همچنان در سایه‌ای از ابهام است. در مطالعه‌ی Tiznobeyk و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین مصرف لبنیات و ضایعات خوش‌خیم پستانی یافت نشد که از این منظر با مطالعه‌ی حاضر مطابقت داشت (۲۶).

References

- Sasaki J, Geletzke A, Kass RB, Klimberg VS, Copeland EM, Bland KI. Etiology and management of benign breast disease. In: Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ, editors. *The Breast*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 79-92.
- Manoochehri J, Abdollahi A, Tajik A. Epidemiological study of breast tumors in Iranian patients. 2018.
- Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(12): 1053-5.
- Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(3): 353-72.
- Egwoonwu OA, Anyanwu SN, Chianakwana GU, Ihekwoaba EC. Breast pain: Clinical pattern and aetiology in a breast clinic in Eastern Nigeria. *Niger J Surg* 2016; 22(1): 9-11.
- Brkic M, Vujovic S, Ivanisevic MF, Ivovic M, Gajic MT, Marina L, et al. The influence of progesterone gel therapy in the treatment of fibrocystic breast disease. *Open J Obstet Gynecol* 2016; 6(5): 334-41.
- Irgebay Z, Yeszhan B, Sen B, Tuleukhanov S, Brooks AD, Sensenig R, et al. Danazol alters mitochondria metabolism of fibrocystic breast Mcf10A cells. *Breast* 2017; 35: 55-62.
- Arslan M, Kucukerdem HS, Can H, Tarcan E. retrospective analysis of women with only mastalgia. *J Breast Health* 2016; 12(4): 151-4.
- Hislop TG, Band PR, Deschamps M, Ng V, Coldman AJ, Worth AJ, et al. Diet and histologic types of benign breast disease defined by subsequent risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131(2): 263-70.
- Groen JW, Grosfeld S, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM. Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 219: 74-93.
- Wu C, Ray RM, Lin MG, Gao DL, Horner NK, Nelson ZC, et al. A case-control study of risk factors for fibrocystic breast conditions: Shanghai Nutrition and Breast Disease Study, China, 1995-2000. *Am J Epidemiol* 2004; 160(10): 945-60.
- Liebman B. Caffeine and breast disease. *Nutrition Action Health Letter (USA)* 1985. Available from: URL: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US8724638>
- Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: A systematic review. *Int J Food Sci Nutr* 2015; 66(1): 1-42.
- Ingram DM, Nottage E, Roberts T. The role of diet in the development of breast cancer: A case-control study of patients with breast cancer, benign epithelial hyperplasia and fibrocystic disease of the breast. *Br J Cancer* 1991; 64(1): 187-91.
- Hair BY, Troester MA, Edmiston SN, Parrish EA, Robinson WR, Wu MC, et al. Body mass index is associated with gene methylation in estrogen receptor-positive breast tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(3): 580-6.
- Rossi EL, Bowers LW, Khatib SA, Doerstling SS, Hursting SD. Pre-clinical findings on obesity reversal and breast cancer progression: Targeting persistent inflammation. *Cancer Res* 2016; 76(4 Suppl): 2-05.
- Matthews SB, Thompson HJ. The obesity-breast cancer conundrum: An analysis of the issues. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6).
- Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7): 1686-91.
- Berkey CS, Rosner B, Tamimi RM, Willett WC, Hickey M, Toriola A, et al. Body size from birth through adolescence in relation to risk of benign breast disease in young women. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; 162(1): 139-49.
- Li J, Han X. Adipocytokines and breast cancer. *Curr Probl Cancer* 2018; 42(2): 208-14.
- Sambiasi D, De SS, Digennaro M, Pilato B, Paradiso A, Tommasi S. Adipokines in hereditary breast cancer patients and healthy relatives. *Oncotarget* 2017; 8(60): 101255-61.
- Saeedi Borujeni MJ, Esfandiary E, Taheripak G, Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E, Mirzaei H. Molecular aspects of diabetes mellitus: Resistin, microRNA, and exosome. *J Cell Biochem* 2018; 119(2): 1257-72.
- Rohan TE, Negassa A, Caan B, Chlebowski RT, Curb JD, Ginsberg M, et al. Low-fat dietary pattern and risk of benign proliferative breast disease: a randomized, controlled dietary modification trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008; 1(4): 275-84.
- Li W, Ray RM, Lampe JW, Lin MG, Gao DL, Wu C, et al. Dietary and other risk factors in women having fibrocystic breast conditions with and without concurrent breast cancer: a nested case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2005; 115(6): 981-93.
- Rohan TE, Cook MG, Potter JD, McMichael AJ. A case-control study of diet and benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Cancer Res* 1990; 50(11): 3176-81.
- Tiznobeyk Z, Sheikhi MZ, Qorbani M, Koohdani F, Sotoudeh G, Khajehnasiri F, et al. Dietary patterns and benign breast diseases: a case-control study. *Br J Nutr* 2016; 116(2): 353-9.
- Esmailzadeh A, Azadbakht L. Dairy consumption and circulating levels of inflammatory markers among Iranian women. *Public Health Nutr* 2010; 13(9): 1395-402.
- Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: A pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90(5): 577-9.

A Survey on Nutritional Pattern in Women with Breast Fibrocystic Changes in Isfahan City, Iran

Reza Rouzbahani¹, Mohammad Taheri², Farahnaz Rezaei³

Original Article

Abstract

Background: Fibrocystic breast is one of the most common diseases of the breast. So far, several surveys have investigated the relationship between breast fibrocystic changes and nutritional pattern. Present study aimed to determine the food pattern in women with breast fibrocystic changes in Isfahan City, Iran.

Methods: In present study, 208 cases with benign breast disease were selected from the Molla Sadra health center in Isfahan. Demographic information, type of breast cysts, and nutritional pattern were gathered according to the approved questionnaire of Iranian Ministry of Health.

Findings: There was significant relation between height, weight, and body mass index with breast fibrocystic changes ($P < 0.050$ for all). Moreover, there was significant relation between fast food consumption and aforementioned changes ($P < 0.050$). There was not significant relation between other groups of foods such as dairy, fruits, and vegetable with breast fibrocystic alterations.

Conclusion: Based on our investigation, reducing the consumption of fast foods and increasing physical activities are two of crucial parameters for management of breast fibrocystic changes in women.

Keywords: Fibrocystic breast disease, Nutritional status, Breast diseases, Benign neoplasms

Citation: Rouzbahani R, Taheri M, Rezaei F. A Survey on Nutritional Pattern in Women with Breast Fibrocystic Changes in Isfahan City, Iran. J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 942-8.

1- Assistant Professor, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

3- Midwife, Health Center No. 2, Vice Chancellor for Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Reza Rouzbahani, Email: rerouzbeh@gmail.com

بررسی درصد فراوانی بیماری von Willebrand در زنان با خونریزی شدید قاعدگی

فریبرز مکاریان^۱، علیرضا صادقی^۱، فریبا بهنام‌فر^۲، آرمان سورانی^۳، الهام معظم^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: شیوع بیماری von Willebrand در بیماران دارای خونریزی شدید قاعدگی، در مطالعات غیر بومی و بسته به جمعیت مورد مطالعه، بین ۲۰-۵ درصد برآورد شده است. شیوع این بیماری در ایران تنها در یک مطالعه بررسی شده است. ضرورت در نظر داشتن بیماری von Willebrand در حین برخورد با منوراژی و تشخیص و درمان آن اهمیت فراوانی دارد.

روش‌ها: همه‌ی بیماران مراجعه‌کننده با شرح حال منوراژی که شامل معیارهای ورود و فاقد معیارهای خروج بودند، وارد مطالعه شدند. فرم رضایت‌نامه از تمام بیماران به صورت کتبی اخذ گردید و پس از ارسال نمونه‌های لازم، درمان دارویی برای آنان شروع شد. جواب آزمایش‌ها ثبت گردید و سپس توسط متخصص آمار و پزشکی اجتماعی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۸۶ بیمار مبتلا به منوراژی مراجعه‌کننده به کلینیک‌ها و بیمارستان‌های الزهرا (س) و شهید بهشتی اصفهان بررسی شدند. ۴۴ مورد (۲۰/۴ درصد) به بیماری von Willebrand نوع یک و ۶ مورد (۳/۲ درصد) به بیماری von Willebrand نوع دو مبتلا بودند. همچنین، ۱ مورد بیماری برنارد سولیر تشخیص داده شد. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به بیماری von Willebrand ۹۰ درصد و سطح هموگلوبین، ۸/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد. ۷۰ درصد بیماران از نژاد قوم بختیاری و ۶۸ درصد حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۶۶ درصد افراد نیز از نظر سابقه‌ی خانوادگی معادل‌های اختلالات پلاکتی، مثبت ارزیابی شدند.

نتیجه‌گیری: شیوع کلی بیماری von Willebrand در زنان مبتلا به منوراژی، ۲۳/۶ درصد گزارش گردید که از شیوع متوسط مطالعات مختلف (۵-۲۰ درصد) بالاتر است. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن نیز در زنان مبتلا به von Willebrand، بیشتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: بیماری von Willebrand، منوراژی، شیوع

ارجاع: مکاریان فریبرز، صادقی علیرضا، بهنام‌فر فریبا، سورانی آرمان، معظم الهام. بررسی درصد فراوانی بیماری von Willebrand در زنان با خونریزی شدید قاعدگی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۵۳-۹۴۹

مقدمه

بیماری von Willebrand با شیوع حداقل ۱ درصد، به عنوان شایع‌ترین بیماری خونریزی دهنده شناخته می‌شود (۱-۲). این بیماری به علت کاهش ساخت یا نقص عملکردی فاکتور von Willebrand که متصل به فاکتور ۸ است، ایجاد می‌گردد. به طور کلی، بیماری von Willebrand بر اساس تقسیم‌بندی‌های انجام شده، به دو دسته‌ی اختلالات کیفی و کمی تقسیم می‌شود. نوع اول بیماری که در آن کاهش متوسط تا خفیف سطح فاکتور von Willebrand وجود دارد و نوع سوم که کاهش شدید سطح فاکتور می‌باشد، دو دسته‌ی کلی

اختلالات کمی محسوب می‌شود. نوع دوم بیماری به علت اختلالات عملکردی فاکتور von Willebrand بروز می‌کند که خود به زیرگروه‌های A، B، M و N تقسیم می‌گردد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که هرچه سطح فاکتور و عملکرد N بیشتر مختل باشد، احتمال وجود زمینه‌ی ژنتیکی بیماری بالاتر است (۳).

علل ایجاد بیماری von Willebrand به دو دسته‌ی کلی اولیه شامل اختلالات مادرزادی-ژنتیکی و ثانویه شامل موارد اکتسابی ناشی از بیماری زمینه‌ای قبلی تقسیم می‌شود. از انواع اکتسابی می‌توان به عللی همچون کم‌کاری تیروئید (۴)، بیماری‌های دریچه‌ای قلبی،

- ۱- استادیار. گروه داخلی هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار. گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- متخصص پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: armansourani@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: آرمان سورانی

بیماری‌های مادرزادی قلبی، دیسکرازی خونی، مصرف برخی داروها مانند گریزوفولون و سیپروفلوکساسین و برخی بدخیمی‌ها اشاره کرد (۵). از طرف دیگر، برخی افراد اختلالات مذکور را از دیدگاه بالینی در مورد بیماری von Willebrand دارند، اما از نظر آزمایشگاهی جزء مبتلایان به بیماری von Willebrand قرار نمی‌گیرند که به این موارد «بیماران با سطح پایین فاکتور von Willebrand» اطلاق می‌شود (۴). در بین نشانه‌ها و تظاهرات مذکور، منوراژی به خصوص منوراژی شروع شده از منارک، یکی از شایع‌ترین و در عین حال مهم‌ترین نشانه‌های تشخیصی بیماری مطرح شده است (۶). بر اساس آمار اعلام شده‌ی کالج زنان و مامایی آمریکا، از هر ۶ مورد اورژانسی منوراژی حاد، ۱ مورد به علت بیماری von Willebrand است (۶).

علل منوراژی برای تسهیل بررسی به دو دسته‌ی تشریحی (Anatomical) و عملکردی (Functional) طبقه‌بندی می‌شود. از جمله عوامل تشریحی می‌توان به کیست هموراژیک، آندومتریوزیس، فیبروید، لیومیوم و پولیپوزیس رحمی اشاره کرد. آندومتریال هایپرپلازیا، آندومتریال فراجیلیتی، آندومتریال هایپوپلازیا و... نیز از عوامل عملکردی به شمار می‌روند. مسأله مهم این است که خونریزی موارد مذکور نباید با سایر علل هورمونی، پلی منوره، خونریزی بعد از مقاربت و قاعدگی‌های نامنظم و مواردی از این دست در یک گروه قرار گیرد. تاکنون مطالعات مختلفی بر روی ابعاد مختلف منوراژی انجام شده است، اما تحقیقات جدیدتر تأکید بیشتری بر روی عوامل غیر تشریحی (آناتومیک) و غیر عملکردی دارند (۷-۱۱).

در بین عوامل غیر تشریحی و غیر عملکردی، نقش بیماری von Willebrand به عنوان شایع‌ترین اختلال خونریزی دهنده و در عین حال، مخفی از دید پزشکان مورد توجه ویژه‌ی قرار گرفته است (۱۲). آمار و ارقام به دست آمده از شیوع و نقش هر عامل زمینه‌ای، متفاوت می‌باشد (۷). از طرف دیگر، بسیاری از آمارهای مورد استفاده در کشور ما و توزیع بیماری‌ها برگرفته از کتب و مقالات غیر بومی است که همین امر باعث سردرگمی و طولانی شدن مسیر تشخیص و درمان در کشور می‌شود. طبق پژوهش‌های انجام شده، شیوع بیماری von Willebrand در کشور با آمار موجود در کتب و مقالات معتبر تفاوت دارد (۱۳). تاکنون شیوع بیماری فقط در مطالعه‌ی رهبر و همکاران، ۲۴ درصد به دست آمده است (۱۴). این تحقیق با هدف کمک به درک بهتر عوامل مؤثر در تشخیص بیماری von Willebrand، کوتاه شدن مسیر تشخیصی و درمانی منوراژی و در نهایت، ارتقای سطح رضایت و سلامت بیماران مبتلا به منوراژی انجام شد.

تمام زنان و دختران مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س)، شهید بهشتی و کلینیک‌های وابسته به این دو بیمارستان در اصفهان که طی سال‌های ۱۳۹۲-۹۵ خونریزی قاعدگی داشتند و امتیاز PBAC بیشتر یا مساوی ۱۰۰ کسب کردند، به مطالعه وارد شدند. عدم تمایل به شرکت در طرح پژوهشی، بی‌نظمی دوره‌های قاعدگی، خونریزی بعد از مقاربت، تکرر دوره‌های قاعدگی، مصرف قبلی هرگونه فرآورده‌ی پروژسترونی (تزیقی، خوراکی و یا کاشتنی) و بقای اثر دارویی آن در حین مطالعه و قرار گرفتن زمان رخداد منوراژی در بازه‌ی طول اثر مصرف داروهای اسپرین (۱۰-۷ روزه) / کلوییدوگرل (۲ روز) / وارفارین (۵ روز) و هپارین (۱ روز) به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

سایر اختلالات خونریزی دهنده مانند هموفیلی و اختلالات پلاکتی (در صورت این که از قبل تشخیص داده شده باشند) و سایر مواردی که نتوان عامل مخدوشگر را تحت کنترل درآورد (مانند حاملگی)، به طور جداگانه در صورت ورود به مطالعه، بررسی و تحلیل شد.

اطلاعات مربوط به وضعیت دوره‌ی قاعدگی شامل سن منارک، طول و نظم قاعدگی، تعداد روزهای خونریزی، مقدار خون از دست رفته در هر روز، وسیله‌ی مورد استفاده برای کنترل خونریزی، تعداد تامپون/نوار بهداشتی مورد استفاده در هر روز خونریزی، سابقه‌ی فامیلی و دارویی، درمان‌های انجام شده، سابقه‌ی بیماری‌های زمینه‌ای و سابقه‌ی بستری و اعمال جراحی انجام شده با استفاده از مصاحبه‌ی شفاهی و شرح‌حال‌گیری و یا پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج گردید.

به بیماران فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه ارایه گردید. در صورتی که فرد تحت درمان با دارو یا هورمون و سایر اقداماتی که ممکن است

برای تعیین تقریبی مقدار خونریزی، از پرسش‌نامه‌ی

روش‌ها

برای تعیین تقریبی مقدار خونریزی، از پرسش‌نامه‌ی

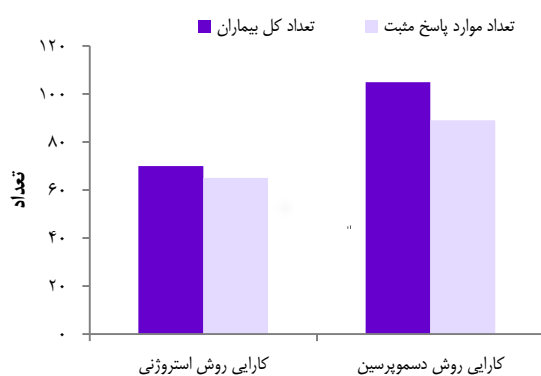
ارزیابی شدند (جدول ۱). همچنین، در حین روند تشخیصی، ۱ مورد بیماری Bernard-Soulier نیز گزارش شد.

جدول ۱. بیماری‌های زمینه‌ای، سابقه‌ی خانوادگی، قومیت و دارویی

متغیر	تعداد
سابقه‌ی خانوادگی مثبت	۹۸
سابقه‌ی فردی معادل‌های مثبت	۱۴۰
سابقه‌ی بیماری زمینه‌ای	۲۵
اختلالات آناتومیک همراه	۰
سابقه‌ی دارویی	۱۸
نژاد بختیاری	۸۷

شیوع کم‌خونی فقر آهن در بیماران مبتلا به von Willebrand ۹۰ درصد، میانگین هموگلوبین آنان ۸/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین مدت خونریزی ۵/۵ روز به دست آمد که نسبت به گروه غیر مبتلا به بیماری von Willebrand، بیشتر و شدیدتر بود.

روش‌های کنترل خونریزی نیز در مطالعه‌ی حاضر مورد بررسی قرار گرفت. جهت کنترل منوراژی بیماران مبتلا به von Willebrand نوع ۱، در ۱۸ مورد از قرص یا آمپول استروژن و در ۲۰ مورد از اسپری داخل بینی دسموپرسین استفاده شد. میزان موفقیت روش استروژن در مقایسه با دسموپرسین به ترتیب ۹۰ و ۸۸ درصد بود (شکل ۲). با توجه به محدودیت‌های تشخیصی در بیماری von Willebrand نوع ۲ و موارد محدودیت تجویز دسموپرسین در گونه‌هایی از نوع ۲، در این موارد استروژن تجویز گردید. میزان موفقیت درمان استروژن در این گروه بیماران، ۸۳ درصد گزارش شد.



شکل ۲. مقایسه‌ی کارایی روش استروژنی و دسموپرسین

بحث

در پژوهش حاضر، شیوع بیماری von Willebrand در بیماران مبتلا به منوراژی، ۲۳/۶ درصد به دست آمد که در مقایسه با سایر مطالعات،

نتایج پژوهش را دچار اختلال نماید، بود، با توصیه‌ی مجدد به رعایت شرایط طرح، انجام آزمایش به ماه بعدی موکول شد.

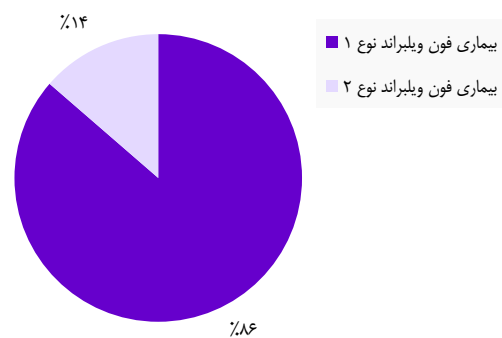
جهت کنترل خونریزی حاد، دو روش مورد استفاده قرار گرفت. روش استروژنی که متشکل از دو قرص استروژن کونژوگه‌ی ۰/۶۲۵ میلی‌گرمی و یا دسترس بودن فرم تزریقی آن (۲۵ میلی‌گرم در ۵ سی‌سی آمپول) بود و روش دسموپرسین که شامل ۴-۸ پاف از اسپری دسموپرسین ۱۰۰ میکروگرمی در سوراخ بینی بود. تمام بیماران جهت پاسخدهی به درمان به مدت دو سیکل ماهانه بررسی شدند.

داده‌های به دست آمده از مطالعه، در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) توسط متخصص پزشکی اجتماعی تجزیه و تحلیل گردید.

الگوریتم تشخیصی مورد استفاده برگرفته از تحقیق Manfredi و همکاران (۴)، مبنای تشخیصی و درمانی مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها

طی انجام مطالعه، ۱۸۶ بیمار وارد پژوهش شدند. میانگین سنی بیماران مبتلا به منوراژی ۲۰/۰ و میانگین سنی مبتلایان به بیماری von Willebrand ۱۸/۳ سال بود. بنا بر نظر تشخیصی، ۳۸ مورد به نوع یک و ۶ مورد به نوع دو بیماری von Willebrand مبتلا بودند. به علت نبود بودجه‌ی لازم جهت تفکیک انواع نوع دو به زیرطبقات، تفکیک موارد مذکور امکان‌پذیر نشد. شکل ۱ توزیع درصد فراوانی بیماری von Willebrand نوع ۱ و ۲ را در بیماران مبتلا به منوراژی نشان می‌دهد.



شکل ۱. مقایسه‌ی توزیع فراوانی نسبی بیماری von Willebrand نوع یک و دو

در پژوهش حاضر، ۷۰ درصد بیماران از نژاد قوم بختیاری و ۶۸ درصد حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۶۶ درصد افراد از نظر سابقه‌ی خانوادگی معادل‌های اختلالات پلاکتی از جمله خونریزی آسان، کبودی آسان، خونریزی مکرر بینی، خونریزی پس از کشیدن دندان و خونریزی بعد از اعمال جراحی لثه، منوراژی و... مثبت

برخورد با بیمار و نیاز به کنترل خونریزی بعد از ارسال نمونه‌های لازم جهت تشخیص علل منورازی و در نظر گرفتن محدودیت دسموپرسین در انواع خاصی از بیماری von Willebrand. تجویز تجربی استروژن با هدف کاهش خونریزی، منطقی به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر با شماره‌ی ۳۹۴۶۲۶ و تحت حمایت مالی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان انجام شد. بدین وسیله از پرسنل مامایی بیمارستان‌ها و مراکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) و شهید بهشتی جهت جمع‌آوری و هماهنگی در انجام مطالعه، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

در نیمه‌ی فوقانی دامنه‌ی شیوع قرار دارد (۲۰-۵ درصد) و نسبت به نتایج تحقیق رهبر و همکاران (۲۴ درصد) (۱۴)، شیوع به نسبت مشابهی می‌باشد. علل شیوع بالای ابتلا نسبت به سایر پژوهش‌ها، می‌توان به مسایل نژادی، ازدواج فامیلی و همچنین، توزیع جغرافیایی نژادی این بیماری اشاره کرد. شیوع و شدت کم‌خونی فقر آهن نیز در بیماران مبتلا به von Willebrand نسبت به گروه غیر مبتلا شایع‌تر و شدیدتر بود که دال بر اهمیت تشخیص و توجه ویژه به این گروه بیماران می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، بین روش‌های مختلف کنترل خونریزی با علم به نوع بیماری، تفاوت محسوسی بین روش‌های استروژنی و اسپری داخل بینی دسموپرسین مشاهده نشد. با توجه به اولین

References

- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69(2): 454-9.
- Vo KT, Grooms L, Klima J, Holland-Hall C, O'Brien SH. Menstrual bleeding patterns and prevalence of bleeding disorders in a multidisciplinary adolescent haematology clinic. *Haemophilia* 2013; 19(1): 71-5.
- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: A report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2103-14.
- Manfredi E, van Zaane B, Gerdes VE, Brandjes DP, Squizzato A. Hypothyroidism and acquired von Willebrand's syndrome: A systematic review. *Haemophilia* 2008; 14(3): 423-33.
- Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. *Am J Hematol* 2006; 81(8): 616-23.
- Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2245-50.
- Seravalli V, Linari S, Peruzzi E, Dei M, Paladino E, Bruni V. Prevalence of hemostatic disorders in adolescents with abnormal uterine bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26(5): 285-9.
- Kujovich JL. von Willebrand's disease and menorrhagia: prevalence, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2005; 79(3): 220-8.
- James AH. More than menorrhagia: A review of the obstetric and gynaecological manifestations of von Willebrand disease. *Thromb Res* 2007; 120(Suppl 1): S17-S20.
- Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(6 Suppl): S15-S21.
- Chi C, Pollard D, Tuddenham EG, Kadir RA. Menorrhagia in adolescents with inherited bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(4): 215-22.
- Byams VR, Anderson BL, Grant AM, Atrash H, Schulkin J. Evaluation of bleeding disorders in women with menorrhagia: A survey of obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4): 269-5.
- Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002; 8(6): 740-4.
- Rahbar N, Faranoush M, Ghorbani R, Sadr AB. Screening of von Willebrand disease in Iranian women with menorrhagia. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(1): e18244.
- Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8): 734-9.
- Knol HM, Mulder AB, Bogchelman DH, Kluin-Nelemans HC, van der Zee AG, Meijer K. The prevalence of underlying bleeding disorders in patients with heavy menstrual bleeding with and without gynecologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(3): 202-7.
- Lung ML, Wong M, Lam WK, Lau KS, Kwan S, Fu KH, et al. Incidence of ras oncogene activation in lung carcinomas in Hong Kong. *Cancer* 1992; 70(4): 760-3.
- Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: A guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10(3): 199-217.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3(12): 2619-26.
- Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A comparison between two semi-quantitative bleeding scales for the diagnosis and assessment of bleeding severity in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011; 17(1): 165-6.

The Prevalence of von Willebrand Disease in Patients with Menorrhagia

Fariborz Mokarian¹, Alireza Sadeghi¹, Fariba Behnamfar², Arman Soorani³, Elham Moazam⁴

Original Article

Abstract

Background: In review of literature, the prevalence of von Willebrand's disease (vWD) in patients with menorrhagia has been evaluated as 5-20 percent, depending of study population. Before this study, just one study had been conducted to evaluate the prevalence of the disease in Iran. Diagnosis of the disease, and having it in mind in approach to menorrhagia is of paramount importance.

Methods: In first step, all the patients who had history of menorrhagia and met inclusion criteria of the study were enrolled. A documented consent was obtained. In next step, necessary laboratory tests were requested which was followed by proper medical treatment. The results were documented and analyzed by statistician.

Findings: 186 patients with menorrhagia referring to Alzahra and Beheshti hospital and clinics in Isfahan City, Iran, were enrolled. 44 (20.4%) and 6 (3.2%) patients were diagnosed as type 1 and type 2 of von Willebrand disease, respectively. 1 case of Bernard-Soulier disease was diagnosed incidentally. The prevalence and severity of iron deficiency anemia in patients with von Willebrand disease was 60% and 8.9 mg/dl, respectively. 70% of patients were from Bakhtiari ethnicity, 68% of them were the kids of inter-family marriage, and 66% had positive personal history of platelet dysfunction equivalent.

Conclusion: In this study, the overall prevalence of von Willebrand disease in patients with menorrhagia was 23.6%, which was higher in comparison to other studies. Due to higher prevalence and severity of iron deficiency anemia in this specific group of patients, it would be rational to consider von Willebrand disease in approach to menorrhagia and concurrent severe anemia.

Keywords: von Willebrand diseases, Menorrhagia, Prevalence

Citation: Mokarian F, Sadeghi A, Behnamfar F, Soorani A, Moazam E. **The Prevalence of von Willebrand Disease in Patients with Menorrhagia.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 949-53.

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

2- Associate Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- Specialist in Community Medicine, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Arman Soorani, Email: armansourani@gmail.com

بررسی تأثیر ترکیبی میزوپروستول و ازینال و اکسی‌توسین وریدی بر القای زایمان، نمره‌ی Bishop و طول مدت زایمان

محبوبه والیانی^۱، زهرا علامه^۲، پروین بهادران^۳، الهه امانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دو روش پرکاربرد برای القای زایمان، استفاده از میزوپروستول و ازینال و اکسی‌توسین وریدی هستند. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر ترکیبی میزوپروستول و ازینال و اکسی‌توسین وریدی بر القای زایمان، ضریب بیشاب و طول مدت زایمان زنان شکم اول انجام شد.

روش‌ها: پژوهش کارآزمایی بالینی کنترل شده‌ی تصادفی در سال ۱۳۹۶ در زایشگاه بیمارستان شهید صدوقی اصفهان بر روی ۱۰۶ خانم باردار نخست‌زای ترم با اندیکاسیون ختم حاملگی و نمره‌ی Bishop کمتر از ۴ که با تخصیص تصادفی به دو گروه ۵۳ نفری تقسیم شدند، انجام گردید. گروه مورد، ابتدا ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و ازینال و بعد از سه ساعت یک تزریق ۱۰ واحدی اکسی‌توسین را برای القای زایمان دریافت کردند. گروه شاهد، تنها یک تزریق ۱۰ واحدی اکسی‌توسین دریافت کردند. ابزار پژوهش پرسش‌نامه بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون‌های Mann-Whitney، χ^2 و Independent t با سطح معنی‌داری $P < 0/05$ استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: واحدهای پژوهش در دو گروه، از نظر شاخص‌های دموگرافیک همسان بودند. آزمون Independent t نشان داد که میانگین زمان شروع انقباضات منظم رحمی، مدت زمان مرحله‌ی فعال، مدت زمان مرحله‌ی اول زایمان و فاصله‌ی القا تا زایمان در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/05$). آزمون Paired t نشان داد که میانگین نمره‌ی Bishop در هر دو گروه بعد از مداخله به طور معنی‌داری بیشتر از قبل از مداخله بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: استفاده از میزوپروستول به صورت ترکیبی با اکسی‌توسین نسبت به اکسی‌توسین به تنهایی، از مزایای بیشتری در القای زایمان برخوردار است و هر یک از آن‌ها را می‌توان با توجه به شرایط خانم باردار استفاده نمود.

واژگان کلیدی: زایمان، میزوپروستول، اکسی‌توسین، القای زایمان

ارجاع: والیانی محبوبه، علامه زهرا، بهادران پروین، امانی الهه. بررسی تأثیر ترکیبی میزوپروستول و ازینال و اکسی‌توسین وریدی بر القای زایمان،

نمره‌ی Bishop و طول مدت زایمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۶۳-۹۵۴

رحم قبل از انجام القا می‌باشد (۲). سن بالای مادر، القا به دلایل طبیی و نارسایی دهانه‌ی رحمی در بدو پذیرش را از مهم‌ترین عوامل شناخته شده در ارتباط با طولانی شدن زمان القا (به ویژه در مرحله‌ی نهفته) و شکست القا دانسته‌اند و همچنین، تنها عاملی که آن را به طور مستقل با یک مرحله‌ی طولانی نهفته و سزارین همراه دانسته‌اند، نمره‌ی Bishop برابر ۲-۰ بوده است (۳).

به همین علت، پیش‌گویی موفقیت القا، به نمره‌ی Bishop یا Bishop تعدیل شده بستگی دارد که متداول‌ترین سیستم مورد

مقدمه

القای زایمان عبارت از شروع مصنوعی انقباضات رحمی قبل از شروع خود به خودی آن است که منجر به اتساع و نرم شدن دهانه‌ی رحم و در نهایت، زایمان می‌شود. القا، شایع‌ترین اقدامات تخصصی مامایی است که در آمریکا صورت می‌گیرد. میزان شیوع آن در سال‌های ۲۰۱۵-۱۹۹۱ از ۹/۵ درصد به ۲۳/۸ درصد رسیده است (۱). از مهم‌ترین عوامل شناخته شده در ارتباط با طولانی شدن زمان القا به ویژه در مرحله‌ی نهفته و شکست القا، نارس بودن دهانه‌ی

۱- مربی، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری- مامایی و مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه زنان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری- مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مطالعه‌ای نشان دادند که نمره‌ی Bishop بعد از مداخله در گروه میزوپروستول نسبت به گروه اکسی‌توسین به طور معنی‌داری افزایش یافته بود (۸)، اما مطالعه‌ی محمدیاری و همکاران نشان داد که نمره‌ی Bishop با مصرف میزوپروستول به تنهایی و اکسی‌توسین به تنهایی تا سه ساعت بعد از دریافت دارو در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشته است، اما پس از سه ساعت، نتایج به سمت اثربخشی بهتر میزوپروستول تغییر یافته است (۱۱). به نظر می‌رسد رحم به داروهای محرک انقباضی مختلف به طور متفاوتی پاسخ می‌دهد؛ همان‌گونه که مطالعات Balci و همکاران نشان داد که میانگین مدت زمان از القا تا زایمان، در گروه ۵۰ میکروگرم میزوپروستول و اکسی‌توسین، کمتر از گروه اکسی‌توسین است (۱۳-۱۲).

به علاوه، نتایج مطالعه‌ی علامه و همکاران، نشان داد که میانگین زمان القا تا زایمان در گروه ۱۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال، کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود (۱۴)، اما نتایج مطالعه‌ی Acharya و همکاران نشان داد که میانگین آغاز دردهای زایمان در اکسی‌توسین سریع‌تر از میزوپروستول است (۱۵). به علاوه، مطالعه‌ی Fonseca و همکاران نیز نشان داد که فاصله‌ی بین زمان القا تا زایمان در گروه اکسی‌توسین در مقایسه با گروه میزوپروستول کوتاه‌تر بود (۱۶).

از آن جایی که ایندکشن لیبر بسیار رایج است و کاربرد داروها و ترکیب آن‌ها می‌تواند در اثربخشی آن‌ها تأثیر داشته باشد و این دو دارو (اکسی‌توسین و میزوپروستول) به صورت رایج استفاده می‌شوند، بهتر است اثرات ترکیبی و مجزای آن‌ها بررسی شود و در صورتی که اثرات آن‌ها با یکدیگر تقویت شود، شاید مصرف دز کمتر آن‌ها عوارض کمتری را به همراه داشته باشد.

به دلیل وجود نتایج ضد و نقیض بر روی اثر میزوپروستول و اژینال و اکسی‌توسین وریدی بر زایمان و با توجه به این که مطالعات انجام شده روی دز بالای میزوپروستول می‌باشد و از آن جایی که امروزه استفاده از میزوپروستول و اکسی‌توسین وریدی در حال رایج شدن است، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر ترکیبی میزوپروستول و اژینال و اکسی‌توسین وریدی بر القای زایمان، نمره‌ی Bishop و طول مدت زایمان با حداقل دز انجام شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با دو گروه می‌باشد که بر روی ۱۰۶ نفر از زنان باردار شکم اول در بیمارستان شهید صدوقی شهر اصفهان در سال ۱۳۹۶ انجام شد. حجم نمونه‌ی مورد نظر با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه معادل ۱۰۶ نفر تعیین شد. بیماران به علل مختلفی مانند حاملگی از موعد گذشته، پره‌اکلامپسی،

استفاده در پیش‌گویی موفقیت القا در کارهای بالینی است (۳). القای لیبر بیشتر، با استفاده از آمینوتومی و یا دارویی (پروستاگلاندین‌ها و اکسی‌توسین) انجام می‌شود (۳). در روش دارویی القا، گسترده‌ترین دارویی که در مامایی و به ویژه در القا به کار می‌رود، اکسی‌توسین (Oxytocin) می‌باشد (۴).

اکسی‌توسین، به صورت آمپول یک میلی‌لیتری حاوی ۱۰ واحد اکسی‌توسین در ۱۰۰۰ میلی‌لیتر محلول کریستالوئید رقیق می‌شود و از طریق پمپ تزریق می‌گردد. نیمه عمر آن ۳-۵ دقیقه است و سطح ثابت پلاسمایی آن در عرض ۴۰ دقیقه حاصل و در کبد و کلیه غیر فعال می‌شود (۳). عوارض جانبی آن به صورت وابسته به دز و به صورت مادری و جنینی خود را نشان می‌دهد. شایع‌ترین عارضه‌ی مادری شامل تهوع، تشدید انقباضات رحمی، آریتمی قلبی، کاهش حرارت بدن، کاهش یون سدیم خون و عارضه‌ی بسیار جدی آن، مسمومیت با آب، اسپاسم و پارگی رحم می‌باشد (۳). شایع‌ترین عارضه در نوزاد، کاهش ضربان قلب جنین و نمره‌ی Apgar پایین می‌باشد. از عوارض دیگر القا، انقباضات تشدید شده و یا انقباضات تاکی‌سیستول (Tachysystol) (بیش از ۵ انقباض در ۱۰ دقیقه یا انقباضی که بیش از ۲ دقیقه به طول بینجامد و یا انقباضاتی که به فاصله‌ی یک دقیقه از یکدیگر رخ دهند)، می‌باشد (۵، ۳).

از دیگر روش‌های به کار گرفته شده برای آماده شدن دهانه‌ی رحم، استفاده از پروستاگلاندین‌ها می‌باشد (۶). میزوپروستول (Misoprostol) یک پروستاگلاندین ترکیبی از نوع پروستاگلاندین E₁ است (۷). این دارو، به صورت قرص‌های ۱۰۰ میکروگرم و ۲۰۰ میکروگرم به کار می‌رود. به تازگی، در برخی از مراکز درمانی برای القای زایمان از میزوپروستول به طریق واژینال و خوراکی همراه با تیتری از اکسی‌توسین در زمان وجود یک جنین سالم استفاده می‌شود (۸)، اما نتایج تحقیق دقیقی، آن را تأیید یا رد نمی‌کند. همچنین، گاهی با نتایج ضد و نقیضی در مطالعات مختلف برای بررسی کارایی برخی از این عوامل دیده می‌شود. از این رو، کاربرد پروستاگلاندین‌ها برای تقویت لیبر، اغلب روشی تجربی تحقیقاتی در نظر گرفته می‌شود (۳). از عوارض پروستاگلاندین‌ها تحریک بیش از حد رحم که با عدم خون‌رسانی جفتی رحمی همراه می‌باشد و به عنوان پیامدهای مادری و جنینی ظاهر می‌شود (۹). پیک سرمی میزوپروستول و اژینال، ۸۰-۶۰ دقیقه است و سطح خونی آن چهار ساعت می‌باشد (۱۰).

موفقیت القا، به نمره‌ی Bishop بستگی دارد و استفاده از روش‌های آماده‌سازی سرویکس، باعث کاهش میزان سزارین یا بیماری مادری یا نوزادی می‌شود (۳). بهادری و همکاران، در

نوع القا در هر گروه در برگ چک لیست ثبت شد. نمونه‌ها به صورت انتخاب آسان شناسایی و سپس، به صورت تخصیص تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. برای ورود تصادفی شرکت کنندگان بر اساس بررسی رقم اول (یکان) شماره‌ی پرونده به دو گروه تقسیم شدند. اعداد زوج وارد گروه مورد و اعداد فرد وارد گروه شاهد شدند. نمونه‌گیری تا زمان تکمیل حجم نمونه ادامه یافت.

گروه مورد میزوپروستول و اکسی‌توسین و گروه شاهد، اکسی‌توسین دریافت کردند. در گروه مورد، ۲۵ میکروگرم قرص میزوپروستول (یک هشتم قرص ۲۰۰ میکروگرمی ساخت کارخانه‌ی سامی مشهد، ایران)، در فورنیکس خلفی توسط پژوهشگر گذاشته و شروع زمان القا ثبت گردید. بررسی الگوی ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی زمانی که انقباضات فرد به میزان مطلوب (۳ انقباض در ۱۰ دقیقه) می‌رسید، انجام می‌شد. بعد از تجویز میزوپروستول، الگوی حداقل ۳ انقباض در ۱۰ دقیقه مورد بررسی قرار می‌گرفت. در صورتی که این الگو حاصل نمی‌شد، اینداکشن با اکسی‌توسین به میزان ۱۰ واحد شروع می‌شد و در غیر این صورت، بعد از ۳ ساعت اینداکشن به میزان ۱۰ واحد اکسی‌توسین در ۱۰۰۰ سی‌سی (۱ لیتر) رینگر با تزریق ۱ میلی‌واحد/دقیقه انجام می‌شد (۱۳-۱۲).

رژیم آغازین اکسی‌توسین (آپمول اکسی‌توسین متعلق به کارخانه‌ی کاسپین، ایران) و دز افزایشی آن، ۱ میلی‌واحد/دقیقه بود. تزریق اکسی‌توسین در فواصل هر ۱۵ دقیقه ۲ برابر می‌شد و تا زمانی که انقباضات مؤثر طی ۱۰ دقیقه به سه انقباض ۳۰-۴۵ ثانیه (در مرحله‌ی نهفته ۳۰ ثانیه و در مرحله‌ی فعال ۴۵ ثانیه) برسد، دز اکسی‌توسین تا بیشینه‌ی ۴۰ میلی‌واحد/دقیقه افزایش داده می‌شد (۱۳) و سپس، در حد ۴۰ میلی‌واحد/دقیقه حفظ گردید. در موارد تاکی‌سیستول (به صورت ۵ انقباض یا بیش از ۵ انقباض در طی ۱۰ دقیقه) و هیپرتون شدن رحم (انقباض رحمی با شدت بیش از ۶۰ میلی‌متر جیوه و طول بیش از ۹۰-۶۰ ثانیه) و در غیاب تغییر ضربان قلب جنین، نتایج توسط پژوهشگر ثبت و درمان به شیوه‌ی معمول (تزریق اکسی‌توسین قطع و پس از بر طرف شدن عوارض پیش‌گفته، بار دیگر شروع تزریق اکسی‌توسین با نصف دز قبلی) صورت می‌گرفت (۳).

در گروه اکسی‌توسین که به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفت، اینداکشن با ۱۰ واحد اکسی‌توسین توسط پژوهشگر به شیوه‌ی گروه مورد آغاز گردید و شروع زمان القا ثبت شد.

جهت کنترل و بررسی الگوی ضربان قلب جنین و انقباضات رحمی، از ابتدای القا، مادر به صورت مداوم به دستگاه پایش و مراقبت ضربان قلب جنین و پروپ توکومتی وصل و نتایج ثبت شد. در صورت افزایش بیش از حد انقباضات رحمی، تزریق اکسی‌توسین

الیگو هیدر آمینوس، حاملگی‌های الکتیو ۳۹ هفته، حاملگی‌های بالای ۳۸ هفته به علت دوری راه، پرکاری تیروئید، کلستازی بارداری و سابقه‌ی ناباروری، تصمیم به ختم حاملگی جهت آن‌ها از طرف پزشکان مربوط گرفته شد.

جهت یکسان‌سازی نمونه‌ها، نمره‌ی Bishop بررسی گردید. ضمن این که در مطالعه‌ی حاضر، متغیر علل القا مورد بررسی قرار نگرفت و پس از تصمیم به القا توسط پزشکان مربوط، مادران بر اساس شرایط ورود وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل اندیکاسیون‌های القای زایمان طبق نظر پزشک مربوط، ایرانی بودن، مادران دارای سن ۴۰-۱۸ سال، حاملگی ترم تک قلو (ترم بر اساس Last menstrual period یا LMP و سونوگرافی سه ماهه‌ی اول)، نمایش سر و تناسب سر با لگن، فقدان انقباضات خودبه‌خود رحمی، قرار داشتن در وضعیت دیلاتاسیون کمتر یا مساوی ۳ سانتی‌متر و یا نمره‌ی Bishop کمتر یا مساوی ۴ (۳)، عدم وجود هر گونه اختلالات ضربان قلب جنین و الگوی سینوسی (تغییرپذیری، افزایش و کاهش سرعت ضربان قلب) قبل از ورود به مطالعه، آزمون غیر استرسی طبیعی (Reactive nonstress test یا Reactive NST)، تخمین وزن نوزاد کمتر از ۴۰۰۰ گرم (با توجه به سونوگرافی و قانون Johnson)، عدم وجود درجه‌ی جفت بزرگتر یا مساوی ۳ و عدم کاهش رشد داخل رحمی شدید (۱۲) (با توجه به پرونده‌ی مراقبت دوران بارداری)، عدم ابتلا به بیماری آسم و گلوکوم، بیماری سیکل سل، نارسایی آدرنال و هپاتیت (ممنوعیت مصرف میزوپروستول)، عدم وجود هر گونه بیماری خاص در مادر و هرپس فعال تناسلی، عدم وجود موارد ممنوع در انجام القا، عدم مصرف داروهای گیاهی محرک زایمان ۲۴ ساعت قبل از القا (نظیر زعفران و زیره) و تکمیل فرم رضایت‌نامه جهت ورود به مطالعه بودند.

زنان باردار در صورت داشتن معیارهای خروج شامل خونریزی و اژینال نامعلوم در ادامه‌ی انجام تحقیق، اختلال ضربان قلب جنین و دیسترس طولانی مدت جنین، وجود هر گونه مشکلی که ادامه‌ی زایمان به صورت طبیعی را مختل نماید، حین پژوهش از مطالعه حذف شدند. فرم جمع‌آوری اطلاعات مورد استفاده در این پژوهش، یک پرسش‌نامه و چک لیست محقق ساخته بود که جهت تهیه‌ی آن با استفاده از منابع علمی اطلاعاتی به روز با توجه به اهداف تحقیق و نظرات متخصصین مامایی و زنان، فرم جمع‌آوری اطلاعات اولیه، ساخته و اعتباریابی به روش محتوایی و صوری و همچنین، پایایی آن مورد ارزیابی قرار گرفت.

پژوهش، پس از تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد (کد ۳۹۷۰۳۵). پژوهشگر با رعایت معیارهای ورود و خروج از مطالعه، القای زایمان را شروع نمود. زمان القای زایمان و

مورد ۲۸ نفر (۵۴/۹ درصد) وضعیت اقتصادی متوسط داشتند. بر اساس آزمون t Independent، میانگین زمان شروع انقباضات منظم رحمی، مدت زمان مرحله‌ی فعال، مدت زمان مرحله‌ی اول زایمان و فاصله‌ی القا تا زایمان، در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$). میانگین مدت زمان مرحله‌ی نهفته و مدت زمان مراحل دوم و سوم زایمان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵۰$). میانگین نمره‌ی Bishop قبل از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > ۰/۰۵۰$)، اما بعد از مداخله در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$). همچنین، آزمون t Paired نشان داد که میانگین نمره‌ی Bishop در هر دو گروه بعد از مداخله به طور معنی‌داری بیشتر از قبل از مداخله بود ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

آزمون χ^2 نشان داد که توزیع فراوانی نوع زایمان در دو گروه به طور کامل یکسان بود ($P > ۰/۰۵۰$). ضمن این که آزمون Mann-Whitney نشان داد که میزان دفع مکنونیوم در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P < ۰/۰۵۰$) (جدول ۳).

بحث

نتایج حاصل از بررسی داده‌ها نشان داد که واحدهای پژوهش در دو گروه، از نظر سن مادر، سن بارداری، تحصیلات، سطح اقتصادی در بدو ورود و علایم حیاتی قبل و بعد از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت و دو گروه با یکدیگر همسان بودند.

قطع و پس از بر طرف شدن عوارض پیش‌گفته، بار دیگر شروع تزریق اکسی‌توسین با نصف دز قبلی صورت می‌گرفت (۳). کلیه‌ی مداخلات (تغییر وضعیت و غیره) در دو گروه یکسان انجام شد و زمان شروع انقباضات، زمان شروع مرحله‌ی فعال (دیلاتاسیون ۴ سانتی‌متر)، فاصله‌ی زمان شروع القا تا زایمان و زمان دیلاتاسیون کامل تا زمان زایمان در دو گروه توسط محقق ثبت شد. در انتها، اطلاعات به دست آمده کدگذاری و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) واکاوی گردید. آزمون‌های آماری توصیفی و تحلیلی شامل آزمون‌های Mann-Whitney، χ^2 ، Independent t بود و $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها بر روی ۱۰۶ نفر انجام شد. بررسی داده‌ها نشان داد که دامنه‌ی سنی افراد مورد بررسی در گروه شاهد بین ۲۰-۳۶ سال و در گروه مورد بین ۱۹-۳۶ سال بود. همچنین، توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ آمده است. دو گروه از نظر ویژگی‌های دموگرافیک همگن بودند و تغییر معنی‌داری نداشتند و میانگین هیچ یک از علایم حیاتی قبل و بعد از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، نتایج نشان داد که در هر دو گروه نیز بیشتر شرکت‌کنندگان از نظر وضعیت اقتصادی متوسط بودند؛ به گونه‌ای که در گروه شاهد ۲۹ نفر (۵۶/۹ درصد) و در گروه

جدول ۱. میانگین سن، سن حاملگی بر حسب Last menstrual period (LMP) و سونوگرافی در دو گروه

متغیر	گروه شاهد		گروه مورد	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار
سن (سال)	۲۶/۶۵ \pm ۴/۰۱	۲۶/۲۲ \pm ۴/۰۴		
سن حاملگی بر حسب LMP (هفته)	۳۸/۳۵ \pm ۰/۸۷	۳۸/۱۶ \pm ۰/۷۸		
سن حاملگی بر حسب سونوگرافی (هفته)	۳۸/۵۱ \pm ۰/۹۹	۳۸/۲۴ \pm ۰/۷۶		
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
شغل	خانه‌دار	۴۴ (۸۶/۳)	۴۵ (۸۸/۲)	۰/۶۲
	شاغل	۵ (۹/۸)	۵ (۹/۸)	۰/۴۲۰
	سایر	۲ (۳/۹)	۱ (۲/۰)	
	جمع	۵۱ (۱۰۰)	۵۱ (۱۰۰)	
تحصیلات	زیردیپلم	۴ (۷/۸)	۵ (۹/۸)	۰/۸۲
	دیپلم	۱۵ (۲۹/۵)	۱۸ (۳۵/۳)	۰/۴۱۰
	لیسانس	۲۸ (۵۴/۹)	۲۵ (۴۹/۰)	
	فوق لیسانس	۴ (۷/۸)	۳ (۵/۹)	

LMP: Last menstrual period

جدول ۲. میانگین زمان شروع انقباضات منظم رحمی، مدت زمان مرحله‌ی نهفته، مدت زمان مرحله‌ی فعال و مدت زمان مراحل اول، دوم و سوم زایمان و فاصله‌ی شروع القا تا زایمان در دو گروه

مقدار P	آزمون Independent t	میانگین \pm انحراف معیار	زمان (دقیقه)	
			گروه شاهد	گروه مورد
< ۰/۰۰۱	۵/۴۵	۱۰۰/۸۲ \pm ۶۵/۶۸	۱۹۲/۸۲ \pm ۱۰۱/۰۳	فاصله‌ی شروع القا تا شروع انقباضات منظم رحمی
۰/۴۶۰	۰/۵۶	۱۳۲/۳۳ \pm ۴۴/۱۴	۱۴۲/۹۰ \pm ۹۰/۱۰	مدت زمان مرحله‌ی نهفته
۰/۰۰۹	۲/۶۸	۱۲۷/۴۱ \pm ۴۸/۴۱	۱۶۱/۸۶ \pm ۷۷/۸۸	مدت زمان مرحله‌ی فعال
۰/۰۴۰	۲/۱۰	۲۶۱/۰۰ \pm ۶۱/۸۴	۳۰۴/۷۶ \pm ۱۳۵/۴۶	مدت زمان مرحله‌ی اول
۰/۸۵۰	۰/۱۹	۳۴/۵۳ \pm ۲۴/۸۳	۳۳/۶۹ \pm ۲۰/۹۰	مدت زمان مرحله‌ی دوم
۰/۵۷۰	۰/۵۶	۱۰/۰۰ \pm ۷/۲۰	۶/۳۹ \pm ۲/۳۴	مدت زمان مرحله‌ی سوم
< ۰/۰۰۱	۵/۰۳	۳۸۰/۹۳ \pm ۷۱/۳۰	۵۱۵/۲۰ \pm ۱۷۱/۶۷	فاصله‌ی شروع القا تا زمان زایمان
۰/۷۹۰	۰/۲۶	۲/۹۸ \pm ۰/۸۲	۳/۰۲ \pm ۰/۷۰	نمره‌ی Bishop قبل از مداخله
۰/۰۴۰	۲/۰۴	۷/۳۵ \pm ۱/۹۳	۶/۵۷ \pm ۱/۹۳	بعد از مداخله
	-----	۱۳/۹۸	۱۵/۱۱	آزمون Paired t
		< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	مقدار P

میزوپروستول است. به دلیل استفاده از ۲ دز میزوپروستول ۲۵ میکروگرمی هر ۶ ساعت و عدم استفاده از اکسی‌توسین در گروه مورد، یافته‌های این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی نداشت (۱۵). به علاوه، نتایج مطالعه‌ی علمی هرنیدی و همکاران نشان داد میانگین مدت زمان القا تا شروع مرحله‌ی فعال در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول خوراکی (با تکرار هر ۲ ساعت) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه اکسی‌توسین بود. یافته‌های این مطالعه، به دلیل نحوه‌ی استفاده از میزوپروستول، با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو نمی‌باشد (۱۰).

دلیل همسو بودن یافته‌های مطالعات پیش‌گفته با مطالعه‌ی حاضر را می‌توان در یکسان بودن شرایط ورود و نتایج حاصل دانست. در حالی که مطالعات متناقض، از نظر تعداد نمونه، روش اجرا، نحوه‌ی استفاده از میزوپروستول و نتایج حاصل، با پژوهش حاضر متفاوت بودند. با توجه به این نتیجه‌گیری و بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی محمدیاری و همکاران، می‌توان گفت که متغیرهای نوع درمان (مصرف خوراکی، وازینال و زیرزبانی) و علت بستری (دیابت، فشار خون و پارگی پرده‌ها و ...) ارتباط معنی‌داری با افزایش یا کاهش زمان رسیدن به انقباضات خوب و منظم رحمی داشته است (۱۱).

در زمینه‌ی القا و آغاز انقباضات منظم رحمی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میانگین فاصله‌ی زمانی از القا تا زمان شروع انقباضات منظم رحمی (در مرحله‌ی نهفته) در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود. این یافته با نتایج de Aquino و همکاران که نشان داد میانگین مدت زمان بین آغاز القا تا شروع درد زایمان، در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و اژینال (با تکرار هر ۴ ساعت) کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود، هم‌خوانی دارد (۱۷). به علاوه، نتایج ما با نتایج یزدانی و همکاران که نشان داد مدت زمان متوسط شروع انقباضات رحمی از پارگی کیسه‌ی آب به طور معنی‌داری در گروه ۵۰ میکروگرم میزوپروستول خوراکی کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود، نیز همسو می‌باشد (۱۸). همچنین، علامه و همکاران با بررسی اثربخشی استفاده از میزوپروستول به تنهایی در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی در اینداکشن لیبر دریافتند که میانگین مدت زمان القا تا درد واقعی لیبر در گروه ۱۰۰ میکروگرم میزوپروستول و اژینال، به طور معنی‌داری کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود؛ این یافته، با نتایج مطالعه‌ی ما همسو است (۱۴). از طرفی، نتایج مطالعه‌ی Acharya و همکاران نشان داد میانگین آغاز دردهای زایمان در گروه اکسی‌توسین سریع‌تر از گروه

جدول ۳. توزیع فراوانی نوع زایمان و دفع مکتونوم در دو گروه

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	آزمون χ^2	
			تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
نوع زایمان	طبیعی	۴۹ (۹۶/۱)	۴۹ (۹۶/۱)	> ۰/۹۹۹
	سزارین	۲ (۳/۹)	۲ (۳/۹)	-
میزان دفع مکتونوم	ندارد	۴۶ (۹۰/۲)	۳۷ (۷۲/۵)	آزمون Mann-Whitney
	دارد	۵ (۹/۸)	۱۴ (۲۷/۵)	۰/۰۳

بیشتر از گروه اکسی‌توسین بود، متفاوت است (۱۰). این تفاوت، به علت نحوه‌ی استفاده از میزوپروستول در مطالعه‌ی اعلمی هرندی و همکاران (۱۰) بود. علاوه بر این، نتایج مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعه‌ی کرمعلی و اعلمی هرندی که نشان داد میانگین زمان القا تا مرحله‌ی فعال در گروه اکسی‌توسین به طور معنی‌داری کمتر از گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول بود (۲۱)، متفاوت است و این اختلاف، به علت افزایش و تکرار دز در هر دو گروه، می‌باشد. این مطالعات از نظر دز و نحوه‌ی استفاده از دارو، روش اجرا، تعداد نمونه، شرایط ورود و نتایج با پژوهش حاضر متفاوت بودند.

نتایج پژوهش حاضر، نشان داد که مدت زمان مرحله‌ی فعال، مدت زمان مرحله‌ی اول زایمان و همچنین، فاصله‌ی القا تا زایمان در گروه مورد، کمتر از گروه شاهد بود. در همین راستا، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعات Balci و همکاران که نشان داد میانگین مدت زمان از القا تا زایمان، در گروه مورد کمتر از گروه شاهد است (۱۳-۱۲)، همسو می‌باشد. همچنین، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی Nahar و همکاران که نشان داد میزوپروستول مدت زمان القا تا زایمان را کوتاه‌تر می‌کند و پیامد بهتری در زنان با سرویکس مناسب دارد (۲۲)، مشابه است.

علاوه بر این، مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی علامه و همکاران که نشان داد میانگین زمان القا تا زایمان در گروه میزوپروستول و ژینال کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود، نیز همسو می‌باشد (۱۴). همچنین، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی حقیقی و رحمانیان که نشان داد فاصله‌ی زمانی بین القا تا زایمان در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و ژینال و اکسی‌توسین کمتر از گروه اکسی‌توسین بود، همسو می‌باشد (۲۳).

به علاوه، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج پژوهش طبسی و همکاران که نشان داد میانگین زمان القا تا زایمان در میزوپروستول نسبت به اکسی‌توسین کمتر بود، تشابه دارد (۲۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی منصورقناعتی و همکاران که نشان داد فاصله‌ی القا تا زایمان و ژینال در گروه میزوپروستول، کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود، هم‌خوانی داشت (۱۹). نتایج مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعه‌ی نمازی و همکاران که نشان داد زمان مرحله‌ی نهفته‌ی زایمان و کل زایمان در گروه ۵۰ میکروگرم میزوپروستول و ژینال کوتاه‌تر از اکسی‌توسین بود، هم‌خوانی داشت (۲۰). همچنین، مطالعه‌ی Deshpande و Deshpande با هدف القای لیبر با ۵۰ میکروگرم میزوپروستول و ژینال و اکسی‌توسین در پارگی زودرس کیسه‌ی آب، نشان داد که میانگین فاصله‌ی زمانی از شروع القا تا زایمان و ژینال در گروه میزوپروستول کمتر از گروه اکسی‌توسین بود که با مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد (۲۵). مطالعات مشابه از نظر

پژوهش حاضر نشان داد که میانگین نمره‌ی Bishop ۴ ساعت بعد از مداخله در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. همچنین، میانگین نمره‌ی Bishop در هر دو گروه بعد از مداخله به طور معنی‌داری بیشتر از قبل مداخله بود. اگر چه در حین مطالعه، دلایلی از جمله پارگی خودبه‌خود کیسه‌ی آب، در تغییرات نمره‌ی Bishop و شدت انقباضات دخیل باشد. در این راستا، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعات بهادری و همکاران (۸) و نیز یزدانی و همکاران (۱۸) که نشان دادند نمره‌ی Bishop بعد از مداخله در گروه میزوپروستول به طور معنی‌داری بالاتر از گروه اکسی‌توسین بود، همسو می‌باشد.

این در حالی است که نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی محمدیاری و همکاران همسو نمی‌باشد؛ این مطالعه، نشان داد نمره‌ی Bishop با مصرف ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و ژینال به تنهایی و اکسی‌توسین به تنهایی تا ۳ ساعت بعد از دریافت دارو در دو گروه با هم تفاوت معنی‌داری نداشته است (۱۱). اگر چه در ادامه‌ی مطالعه‌ی محمدیاری با افزایش دز دارو، پس از ۳ ساعت، نتایج به سمت اثربخشی بهتر میزوپروستول بود. همچنین، نتایج مطالعه‌ی منصورقناعتی و همکاران نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین نمره‌ی Bishop اولیه و نمره‌ی Bishop ۳ ساعت چهارم در گروه ۷۵ میکروگرم میزوپروستول خوراکی (هر ۴ ساعت تا ۲ دز) و گروه اکسی‌توسین وجود ندارد. نتایج این مطالعه با نتایج پژوهش حاضر مغایر می‌باشد (۱۹).

دلیل همسو بودن یافته‌های این مطالعات با مطالعه‌ی حاضر را می‌توان در یکسان بودن روش اجرا، شرایط ورود و افزایش نمره‌ی Bishop بعد از القا با میزوپروستول دانست. مطالعات متناقض با پژوهش حاضر، از نظر نمره‌ی Bishop اولیه، نتایج نمره‌ی Bishop پس از القا و نحوه‌ی استفاده از میزوپروستول، متفاوت بودند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که در نحوه‌ی استفاده از میزوپروستول، باید به دلایلی نظیر نمره‌ی Bishop اولیه و پارگی خودبه‌خود کیسه‌ی آب که می‌توانند در تغییرات نمره‌ی Bishop و شدت انقباضات دخیل باشند، توجه نمود.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میانگین مدت زمان مرحله‌ی نهفته بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. در این راستا، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی نمازی و همکاران که نشان داد زمان مرحله‌ی نهفته‌ی زایمان در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و ژینال نسبت به اکسی‌توسین کوتاه‌تر بود، متفاوت است (۲۰). شاید این تفاوت به علت تکرار دز میزوپروستول بوده است. همچنین، نتایج مطالعه‌ی حاضر با نتایج مطالعه‌ی اعلمی هرندی و همکاران که نشان داد میانگین مدت زمان القا تا شروع مرحله‌ی فعال در گروه میزوپروستول خوراکی در مقایسه با اکسی‌توسین به طور معنی‌داری

روش اجرا، تعداد نمونه و شرایط ورود و نتایج مطالعه، شبیه پژوهش حاضر بودند.

از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر با نتایج پژوهش جلیلیان و همکاران که نشان داد زمان شروع القا تا زایمان در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول و ژینال هر ۴ ساعت و اکسی‌توسین تفاوت آماری معنی‌داری نداشت، همسو نمی‌باشد (۲۶). علاوه بر این، مطالعه حاضر با نتایج پژوهش Davidson و همکاران که نشان داد میانگین زمان القا تا زایمان در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول نسبت به گروه اکسی‌توسین مشابه بود، هم‌خوانی ندارد (۲۷). همچنین، نتایج مطالعه حاضر، با نتایج مطالعه بهاداری و همکاران که نشان داد اختلاف معنی‌داری در میانگین زمان شروع القا تا زایمان در دو گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول هم‌زمان با اکسی‌توسین و گروه اکسی‌توسین به تنهایی وجود ندارد، نیز به دلیل تفاوت در نمره Bishop اولیه و نتایج مطالعه، همسو نمی‌باشد (۸).

علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر با نتایج پژوهش Acharya و همکاران که نشان داد فاصله القا تا زایمان در هر دو گروه اکسی‌توسین و میزوپروستول مشابه است (۱۵)، همسان نمی‌باشد، اما در ادامه مطالعه Acharya و همکاران، در گروه اکسی‌توسین کاهش فاصله زایمان کمتر از ۱۲ ساعت، نسبت به گروه میزوپروستول مشاهده شده بود (۱۵). از این رو، در این قسمت مطالعه Acharya و همکاران با مطالعه حاضر به دلیل استفاده از ۲ دز میزوپروستول ۲۵ میکروگرمی هر ۶ ساعت و عدم استفاده از اکسی‌توسین، مغایرت داشت.

همچنین، نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه Fonseca و همکاران که نشان دادند فاصله بین زمان القا تا زایمان در گروه اکسی‌توسین در مقایسه با گروه میزوپروستول کوتاه‌تر بود، متفاوت می‌باشد (۱۶). همچنین، نتایج پژوهش اعلمی هرنندی و همکاران نشان داد که میانگین مدت زمان القا تا زایمان در گروه ۲۵ میکروگرم میزوپروستول خوراکی بیشتر از اکسی‌توسین بود (۱۰). این مطالعه با پژوهش حاضر به دلیل تفاوت در نحوه مصرف داروی مورد استفاده، مغایرت دارد. مطالعات متناقض از نظر دز و نحوه استفاده از دارو، روش اجرا، تعداد نمونه، نتایج مطالعه و شرایط ورود به خصوص نمره Bishop اولیه با پژوهش حاضر متفاوت بودند. بنابراین، شرایط خانم باردار بر روی نحوه و میزان دز قابل استفاده از میزوپروستول و اکسی‌توسین تأثیر دارد. از این رو، بهتر است از ایمن‌ترین دز دارویی استفاده شود.

نتایج در طول مدت مرحله دوم نشان داد که میانگین مدت زمان مراحل دوم زایمان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$). از آنجایی که هیچ مطالعه‌ای در زمینه کاربرد

میزوپروستول و اکسی‌توسین در طول مدت مرحله دوم زایمان یافت نشد، می‌توان به مطالعه پیش‌گفته اشاره نمود که کاربرد برخی روش‌های غیر دارویی می‌تواند بر مدت مرحله دوم تأثیرگذار باشد؛ به طوری که در مطالعه رستگارزاده و همکاران با هدف بررسی تأثیر اریکولوترایی بر طول مدت مرحله دوم در مقایسه با اکسی‌توسین انجام و نشان داده شد که تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه وجود دارد و طول مرحله دوم در گروه اوریکولوترایی، کمتر می‌باشد (۲۸). همچنین، نتایج مطالعه حاضر با مطالعه نمازی و همکاران (۲۰) که نشان داد زمان کل زایمان در گروه ۵۰ میکروگرم میزوپروستول و ژینال کوتاه‌تر از گروه اکسی‌توسین بود، به دلیل مشخص نکردن طول هر مرحله هم‌خوانی نداشت. این مطالعات، از نظر دز دارو و روش اجرا با مطالعه حاضر تفاوت داشتند. بنابراین، می‌توان گفت بر خلاف فاصله القا تا زایمان، ایمنی می‌بایست در اولویت قرار گیرد و حداقل دز میزوپروستول و ژینال، با حفظ کارایی از ایمنی مادری و نوزادی قابل قبول‌تری برخوردار است.

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که میانگین مدت زمان مراحل سوم زایمان بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت. در همین راستا، نتایج مطالعات Aziz و همکاران (۲۹) و نیز Musa و همکاران (۳۰) نشان دادند که تفاوت معنی‌داری در مدت مرحله سوم لیبر در گروه اکسی‌توسین و گروه میزوپروستول وجود نداشت. از این رو، نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر به لحاظ یافته‌ها و تعداد نمونه مشابه است. بنابراین، بهتر است در موارد ادامه القا، از ایمن‌ترین دز دارویی میزوپروستول و اکسی‌توسین جهت ایمنی مادر و نوزاد استفاده شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که میزان دفع مکنیوم در گروه میزوپروستول و اکسی‌توسین، به طور معنی‌داری بیشتر از گروه اکسی‌توسین به تنهایی بود. در این زمینه، مطالعه حاضر با نتایج پژوهش‌های Balci و همکاران (۱۲)، علامه و همکاران (۱۴) و نیز Acharya و همکاران (۱۵) که نشان دادند مایع آمنیوتیک مکنیومی رایج‌ترین مشکل نوزادی و در گروه میزوپروستول و ژینال نسبت به اکسی‌توسین به تنهایی بیشتر بود، همسو می‌باشد.

نوع زایمان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در این راستا، تحقیقات Balci و همکاران (۱۲)، علامه و همکاران (۱۴)، Fonseca و همکاران (۱۶)، حقیقی و رحمانیان (۲۳) و نیز Deshpande و همکاران (۲۵) نشان دادند که میزان زایمان طبیعی، زایمان سزارین و علت عمل سزارین، در هر دو گروه مشابه بود و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. این مطالعات، با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.

در یک تحلیل کلی، با ترکیب میزوپروستول و اکسی‌توسین،

گروه‌ها معنی‌دار نشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده از میزوپروستول به صورت ترکیبی با اکسی‌توسین نسبت به اکسی‌توسین به تنهایی، از تأثیر بیشتری در القای زایمان برخوردار می‌باشد و به نظر می‌رسد که استفاده از میزوپروستول و اژینال قبل از القا با اکسی‌توسین (روش ترکیبی) در موارد سرویکس نامناسب و بر حسب نمره‌ی Bishop. روش مؤثر و کارآمدی است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی طرح ۳۹۷۰۳۵ می‌باشد که در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است. از حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و تمامی عزیزانی که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.



شاهد کاهش طول مدت فاصله‌ی القا تا زایمان خواهیم بود؛ اما در این مطالعه سعی شد از ایمن‌ترین دز دارویی استفاده شود. لازم به ذکر است که میزوپروستول، آنالوگ پروستاگلندین E_1 است. پروستاگلندین‌ها، باعث شروع انقباضات هماهنگ رحمی و رسیدگی دهانه‌ی رحم از طریق افزایش اتصالات بین کانالی سلول‌ها و یا افزایش گیرنده‌ی اکسی‌توسین می‌شوند و غلظت گیرنده‌ی اکسی‌توسین باعث حساسیت رحم نسبت به اکسی‌توسین می‌شوند (۲۴). از طرفی، اکسی‌توسین با تولید پروستاگلندین‌ها و افزایش F_2A باعث ایجاد انقباضات رحمی و افزایش یون کلسیم داخل سلولی و در نتیجه انقباضات مؤثر رحمی می‌گردد (۲۹). شاید به دلیل این است که پس از قرار گرفتن رحم در جریان انقباضات، قدرت انقباضی حاصل از میزوپروستول در مرحله‌ی فعال با همراه شدن با اکسی‌توسین به طور ناگهانی افزایش می‌یابد و چون در این مطالعه ایمن‌ترین دز مورد استفاده قرار گرفت، نتایج مرحله‌ی نهفته در

References

- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. Natl Vital Stat Rep 2017; 66(1): 1.
- Laughon SK, Branch DW, Beaver J, Zhang J. Changes in labor patterns over 50 years. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(5): 419.
- Leveno KJ, Spong CY, Dashe JS, Casey BM, Hoffman BL, Cunningham FG, et al. Williams Obstetrics. 25th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. p. 433, 442, 480, 505-6, 508-11.
- Falahati J, Bahadoran P, Shahshahan Z. A comparative survey on two methods of oxytocin administration and its effects on labor outcomes [MD Thesis]. Isfahan, Iran: Isfahan University of Medical Sciences; 2009. p. 51. [In Persian]
- Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Protocols for high-risk pregnancies: An evidence-based approach. 6th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2015. p. 415.
- Feketschane AM. The effect of misoprostol on fetal heart rate parameters during induction of labour from 38 weeks gestation: A retrospective audit [MD Thesis]. Stellenbosch, South Africa: Stellenbosch University; 2013.
- Trevor A, Katzung BG, Masters S. Katzung and Trevor's pharmacology: Examination and board review. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008.
- Bahadori F, Behroozilak T, Bromand F, Nanbakhsh F. A comparative study of vaginal misoprostol plus oxytocin and oxytocin alone in the preparation and induction of labor in the third trimester of pregnancy. J Urmia Nurs Midwifery Fac. 2012; 9 (6): 424-30. [In Persian].
- Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2010; (10): CD000941.
- Aalami-Harandi R, Karamali M, Moeini A. Safety and effectiveness of oral misoprostol versus oxytocin for labor induction in term pregnancy. J North Khorasan Univ Med Sci 2012; 4 (3):303-9. [In Persian].
- Mohammad-Yari F, Mohit M, Bakhtiyari M, Khezli M, Latifi A. Comparing the effects of vaginal misoprostol and oxytocin in successful induction of labor. J Mazandaran Univ Med Sci 2012; 22 (89): 77-86. [In Persian].
- Balci O, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. Comparison of induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone in term primigravidae. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24(9): 1084-7.
- Balci O, Mahmoud AS, Ozdemir S, Acar A. Induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone. Int J Gynaecol Obstet 2010; 110(1): 64-7.
- Allameh Z, Rouholamin S, Hekmat R. Comparison of vaginal misoprostol tablet with oxytocin infusion for induction of labor in term pregnancy. J Res Med Sci 2012; 17(Spec 1): S134-S139.
- Acharya T, Devkota R, Bhattarai B, Acharya R. Outcome of misoprostol and oxytocin in induction of labour. SAGE Open Med 2017; 5: 2050312117700809.
- Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, Ramin SM, Phatak D, Gilstrap LC 3rd, et al. Randomized trial of preinduction cervical ripening: Misoprostol vs oxytocin. Am J Obstet Gynecol 2008; 199(3): 305.
- de Aquino MM, Cecatti JG. Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post-term pregnancy: Randomized controlled trial. Sao Paulo Med J 2003; 121(3): 102-6.
- Yazdani S, Bouzari Z, Farahi S, Monadi Tabary A. Oral misoprostol with oxytocin versus oxytocin alone

- for labor induction in pre-labor rupture of membranes (PROM) at term pregnancy. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14(3): 7-12. [In Persian].
19. Mansour Ghanaee M, Mirblok F, Mir Roshandel M, Salamat F. The comparison of two methods of oral misoprostol and intravenous oxytocin for success of labor induction in premature rupture of membrane. *J Ilam Univ Med Sci* 2013; 21(6): 232-9. [In Persian].
 20. Namazi M, Mohammad Jafari R, Najafian M. Comparison between misoprostol and oxytocine in cervical ripening for labor induction: A randomized clinical trial [MD Thesis]. Ahvaz, Iran: Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences; 2011.
 21. Karamali M, Alami Harandi R. Comparison of maternity characteristics induced by misoprostol with oxytocine induced deliveries [Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2011. [In Persian].
 22. Nahar A, Ghani A, Munira S, Khatun A, Sultana R, Akter FM. Maternal Outcome among the Misoprostol Induced Term Pregnant Women. *Journal of Shaheed Suhrawardy Med coll* 2015; 7(1): 6-9.
 23. Haghghi L, Rahmanian M. The effect of intravaginal misoprostol on the duration of labor in preterm premature rupture of membrane. *Razi J Med Sci* 2005; 12(48): 75-81. [In Persian].
 24. Tabasi Z, Behrashi M, Mahdian M. Vaginal misoprostol versus high dose of oxytocin for labor induction: A comparative study. *Pak J Biol Sci* 2007; 10(6): 920-3.
 25. Deshpande S, Deshpande P. Labour induction with intravaginal misoprostol versus oxytocin in term premature rupture of membranes. *Age*. 2015;23:23.1.
 26. Jalilian N, Tamizi N, Rezaei M. The effect of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for labor induction. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2010; 14(3): 206-10. [In Persian].
 27. Davidson S, Van Arsdale A, Sahabi S, Wu C, Demasio K. Vaginal misoprostol compared to oxytocin as an initial induction agent for women with PROM and an unfavorable cervix: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(1, Suppl): S27.
 28. Rastegarzade H, Abedi P, Valiani M, Haghghi MH. The effect of auriculotherapy on labor pain intensity in nulliparous women. *J Anesth Pain* 2015; 6 (1): 54-63. [In Persian].
 29. Aziz S, Kazi S, Haq G, Soomro N. Oral misoprostol versus oxytocin in the management of third stage of labour. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(4): 428-32.
 30. Musa AO, Ijaiya MA, Saidu R, Aboyegi AP, Jimoh AA, Adesina KT, et al. Double-blind randomized controlled trial comparing misoprostol and oxytocin for management of the third stage of labor in a Nigerian hospital. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 129(3): 227-30.

A Study on the Combined Effect of Vaginal Misoprostol and Venous Oxytocin on Induction of Labor, Bishop Score, and Duration of Labor

Mahboubeh Valiani¹, Zahra Allameh², Parvin Bahadoran³, Elahe Amani⁴

Original Article

Abstract

Background: Two commonly used methods for inducing labor are vaginal misoprostol and venous oxytocin. The aim of this study was to determine the combined effect of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin on induction of labor, Bishop score, and duration of delivery in primipara women.

Methods: In this randomized controlled clinical trial study, 106 primipara pregnant women with preterm delivery indicating pregnancy termination and Bishop score of less than 4, were divided randomly into two equal groups. The test group first received 25 micrograms of vaginal misoprostol, and after three hours, 10 units of oxytocin for induction of labor. The control group received only one 10-unit oxytocin infusion. The research tool was a researcher-made questionnaire and checklist (information gathering form). Data analysis was performed using Mann-Whitney, chi-square, and independent t tests via SPSS software with a significant level of $P < 0.05$.

Findings: The research units in the two groups were similar in terms of demographic indicators. Independent t test showed that the mean time of the onset of regular uterine contractions, the active phase duration, the duration of the first stage of labor, and the duration of induction to delivery in the experimental group were significantly lower than the control group ($P < 0.050$). Meanwhile, paired t test showed that after intervention, the mean baseline coefficient of Bishop score in both groups was significantly higher than before intervention ($P < 0.001$).

Conclusion: The use of misoprostol in combination with oxytocin is superior to oxytocin alone, which has more advantages in induction of labor; and each of them can be used according to the condition of the pregnant woman.

Keywords: Obstetric labor, Misoprostol, Oxytocin, Induction of labor

Citation: Valiani M, Allameh Z, Bahadoran P, Amani E. A Study on the Combined Effect of Vaginal Misoprostol and Venous Oxytocin on Induction of Labor, Bishop Score, and Duration of Labor. J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 954-63.

1- Instructor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery AND Nursing and Midwifery Care Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

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

4- MSc Student, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Elahe Amani, Email: ama46ni@gmail.com

مروری بر آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

سیده عادلہ رضوی^۱، محمدحسین مدرس^۲، پرچهره یغمایی^۳، مهدی هدایتی^۴

مقاله مروری

چکیده

تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، همگی از تیروسیت‌ها یا همان سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولار تیروئید به وجود می‌آیند. اگر این سلول‌ها از مکانیسم‌های طبیعی رشد، تقسیم سلولی و آپوپتوز سرپیچی کنند و وارد مرحله‌ی رشد بی‌رویه شوند، تومور تیروئید ایجاد می‌گردد. بیشتر این تومورها خوش‌خیم می‌باشند، اما برخی از آن‌ها بدخیمی‌هایی با رشد آهسته و تعداد معدودی از آن‌ها نیز سرطان‌های بسیار تهاجمی هستند. سرپیچی از مکانیسم‌های طبیعی و ایجاد تومور، می‌تواند در نتیجه‌ی بروز تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک در پروتئوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور باشد. درک صحیح از آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید و شناخت تغییرات مولکولی پروتئوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع آن‌ها را توضیح دهد و به ارایه‌ی اطلاعات در زمینه‌ی تشخیص، پیش‌آگهی و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. از طرفی، فرصت تحقیقات بیشتر را در حوزه‌های تشخیص، پیش‌آگهی و درمان فراهم می‌نماید. این مقاله‌ی مروری، با هدف مرور و بررسی آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید انجام شد.

واژگان کلیدی: آسیب‌شناسی مولکولی، تومور اپی‌تلیال تیروئید، پروتئوآنکوژن، ژن سرکوبگر تومور

ارجاع: رضوی سیده عادلہ، مدرس محمدحسین، یغمایی پرچهره، هدایتی مهدی. مروری بر آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۹۲): ۹۶۴-۹۷۴

مقدمه

تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، همگی از تیروسیت‌ها یا همان سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولار تیروئید به وجود می‌آیند. این سلول‌ها، سازنده‌ی هورمون‌های تیروئید یعنی تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) و ماتریکس لازم برای سنتز آن‌ها یعنی تیروگلوبولین هستند. زمانی که هر یک از سلول‌های فولیکولار تیروئید از مکانیسم‌های طبیعی تقسیم سلولی سرپیچی کند و دچار رشد بی‌رویه و غیر قابل کنترل شود، تومور ایجاد می‌گردد. این تومورها، اغلب خوش‌خیم می‌باشند و آدنوم‌های تیروئیدی را تشکیل می‌دهند. بیشتر آدنوم‌های تیروئید از نوع آدنوم‌های فولیکولار هستند که خود به چندین زیر گروه تقسیم می‌شوند، اما موارد بسیار نادری از آدنوم‌های پاپیلاری نیز وجود دارد. گواتر مولتی‌ندولار نیز وضعیتی است که در آن غده‌ی تیروئید بزرگ شده و چندین گره یا به اصطلاح ندول (Nodule) در آن دیده می‌شود. این ندول‌ها، می‌توانند حاصل رشد و تلفیق فولیکول‌های

موضعی پر شده از کلئوئید و یا کیست یا آدنوم تیروئیدی باشند. باید در نظر داشت که واژه‌ی ندول، یک واژه‌ی غیر اختصاصی است و می‌تواند برای هر آسیب‌کانونی که متمایز از بافت طبیعی تیروئید است، به کار رود (۱-۲).

گاهی تومورهای تیروئید شکل سرطانی پیدا می‌کنند و بدخیمی‌های تیروئید را به وجود می‌آورند. به طور کلی، سرطان‌های اپی‌تلیال تیروئید را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی کرد: ۱- کارسینوم پاپیلاری تیروئید (Papillary thyroid carcinoma یا PTC) با شیوعی در حدود ۸۵-۸۰ درصد، ۲- کارسینوم فولیکولار تیروئید (Follicular thyroid carcinoma یا FTC) با شیوعی در حدود ۱۵-۱۰ درصد، ۳- کارسینوم سلول Hurthle (Hurthle cell carcinoma) که در واقع نوعی از کارسینوم فولیکولار است و شیوع آن حدود ۳ درصد است. ۴- کارسینوم‌های تیروئید با تمایز ضعیف (Poorly differentiated thyroid carcinoma یا PDTC) با

۱- دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استاد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: hedayati@endocrine.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی هدایتی

تومورهای اپی‌تلیال خوش‌خیم

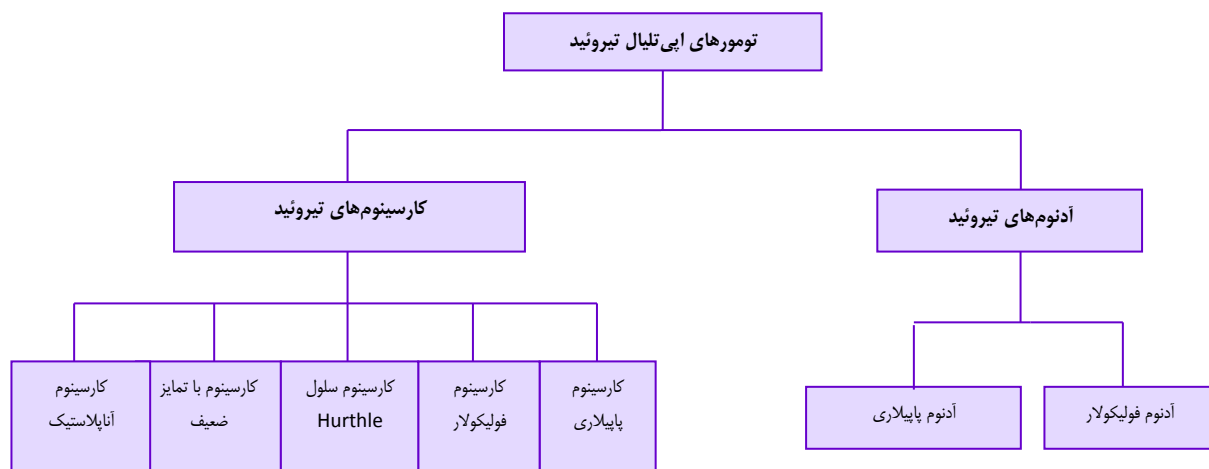
بسیاری از تومورهای اپی‌تلیال خوش‌خیم، به علت ایجاد جهش سوماتیک در ژن‌هایی به جود می‌آیند که دو پروتئین «گیرنده‌ی TSH (Thyroid-stimulating hormone receptor)» و «زیر واحد آلفای پروتئین تحریکی گوانیل گوانیل نوکلئوتید (Stimulatory guanine nucleotide Gs alpha subunit یا $G_{s\alpha}$)» را کد می‌کنند. این دو پروتئین، آبشار تحریکی هورمون محرک تیروئید (Thyroid-stimulating hormone یا TSH) را راه‌اندازی می‌نمایند.

هورمون TSH از طریق اتصال به گیرنده‌ی TSH (TSH receptor یا TSHR) واقع در غشای پلاسمایی، سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید را تحریک می‌کند. این گیرنده، یک گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین‌های G و قادر به فعال‌سازی دو مسیر درون سلولی می‌باشد. در مسیر آدنیلیل سیکلاز پس از اتصال TSH به گیرنده، $G_{s\alpha}$ با Guanosine-5'-triphosphate (GTP) کمپلکس تشکیل می‌دهد. سپس، آنزیم آدنیلیل سیکلاز فعال شده و تولید Adenosine monophosphate (AMP) حلقوی (Cyclic adenosine monophosphate یا cAMP) افزایش می‌یابد. افزایش cAMP موجب فعال شدن آبشاری از پروتئین کینازها می‌شود و باعث تحریک تقسیم سلولی، تمایز و تولید هورمون‌های تیروئید (T_3 و T_4) می‌گردد. هنگامی که GTP توسط فعالیت $GTPase$ ذاتی $G_{s\alpha}$ هیدرولیز شود، فعالیت آدنیلیل سیکلاز نیز کاهش می‌یابد. در دزهای بالای TSH، گیرنده‌ی TSH با پروتئین G_{q11} جفت می‌شود و مسیر فسفولپاز $C\beta$ و اینوزیتول تری فسفات را فعال می‌کند. این رخداد، منجر به افزایش تولید هیدروژن پراکسید (Hydrogen peroxide یا H_2O_2) و یدیناسیون (Iodination) می‌گردد (۶-۷).

شیوعی در حد ۱۰-۵ درصد و ۵- کارسینوم آناپلاستیک تیروئید (Anaplastic thyroid carcinoma یا ATC) که شیوعی بین ۳-۲ درصد دارد. لازم به ذکر است که نوع دیگری از سرطان به نام کارسینوم مدولاری نیز در تیروئید وجود دارد که از سلول‌های پارافولیکولار C مشتق می‌شود و به دلیل تفاوت در منشأ سلولی، جزء تومورهای اپی‌تلیال نیست و موضوع این مقاله قرار نمی‌گیرد (۳-۲).

سرطان‌های پاپیلاری و فولیکولار تیروئید، سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید نیز نامیده می‌شوند؛ به این معنی که سلول‌های سرطانی در زیر میکروسکوپ تا حد زیادی شبیه سلول‌های طبیعی تیروئید به نظر می‌رسند و در بعضی موارد، شبیه آن‌ها عمل می‌کنند. سرطان آناپلاستیک تیروئید نیز به عنوان سرطان تمایز نیافته در نظر گرفته می‌شود؛ چرا که سلول‌های سرطانی در زیر میکروسکوپ شبیه سلول‌های طبیعی تیروئید نیستند و شبیه آن‌ها نیز عمل نمی‌کنند (۴، ۲).

ایجاد تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، می‌تواند به دلیل تغییرات ژنتیک باشد که در پروتئین‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهد. درک صحیح این تغییرات، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع تومورهای تیروئید را توضیح دهد و به تشخیص زودتر، پیش‌آگهی بهتر و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. اختلالات ژنتیک که در تومورهای اپی‌تلیال تیروئید رخ می‌دهد، به طور معمول، جهش‌های سوماتیک و کمتر به صورت جهش‌های ارثی (Germline) می‌باشد. در واقع، بیشتر تومورهای تیروئید به صورت تک‌گیر (اسپورادیک) می‌باشند و خانوادگی نیستند، اما تعدادی از تومورهای تیروئید نیز به زمینه‌ی ارثی و سابقه‌ی خانوادگی افراد مربوط می‌شود (۵). این مقاله‌ی مروری، با هدف بررسی آسیب‌شناسی مولکولی و تغییرات ژنتیک پروتئین‌های سرکوبگر تومور یافت شده در تومورهای اپی‌تلیال تیروئید انجام شد.



شکل ۱. انواع تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

می‌شود و RAS را به فرم غیر فعال تبدیل می‌کند. جهش‌های RAS باعث از بین رفتن فعالیت GTPآزی آن می‌شوند و RAS را به صورت پایدار در حالت فعال نگه می‌دارند. مولکول RAS دارای سه ایزوفرم KRAS، HRAS و NRAS می‌باشد. در تومورهای تیروئید، بیشتر جهش‌ها در کدون ۱۲ و ۶۱ ایزوفرم NRAS اتفاق می‌افتد. مولکول RAS یک فعال‌کننده دو گانه برای هر یک از دو مسیر Mitogen activated protein kinase/Extracellular-signal-regulated kinase Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (MAPK/ERK) (PI3K/AKT) است، اما به نظر می‌رسد در تومورهای تیروئید جهش‌های RAS بیشتر باعث فعال شدن مسیر PI3K/AKT می‌شوند؛ چرا که جهش‌های RAS با فسفریله شدن AKT در سرطان‌های تیروئید ارتباط دارند (۱۱-۱۲).

حدود یک چهارم آدنوم‌های فولیکولار اسپورادیک در ناحیه‌ی کروموزومی که شامل Phosphatase and tensin homolog (PTEN یا MMAC1) می‌شود، دارای حذف همی‌زیگوت (Hemizygous deletion) هستند. در سندرم Cowden (Cowden syndrome یا CS) که افراد به هامارتوم‌های متعدد و تومورهای پستان، تیروئید و سایر تومورها مبتلا می‌شوند، در ژن سرکوبگر تومور PTEN جهش Germline رخ می‌دهد. برای تشکیل تومور، نقص در هر دو آلل ژن سرکوبگر تومور لازم است. بنابراین، هنوز مشخص نیست که غیر فعال شدن PTEN باعث آدنوم‌های فولیکولار اسپورادیک می‌شود و یا ژن سرکوبگر تومور دیگری روی کروموزوم 10q عامل این آدنوم‌ها می‌باشد (۱۳).

در آدنوم‌های فولیکولار، جابه‌جایی کروموزومی در کروموزوم‌های 19q13 [t(1;19)(p35→36.1; q13), t(5;19)(q13;q13)] و 2p21 [t(2;20;3)(p21;q11.2;p25), t(2;7)(p21;p15)] دیده شده است؛ در حالی که چنین جابه‌جایی در نئوپلاسم‌های فولیکولار رخ نداده است. براساس تجزیه و تحلیل تعداد کمی از آدنوم‌های فولیکولار، ژن بازآرایی شده در 19q13، ZNF331 (HUGO) بوده است و ژن بازآرایی شده در 2p21، THADA می‌باشد. به احتمال بالا، پروتئینی است که با گیرنده‌ی مرگ اندرکنش دارد. این دو ژن ممکن است با زوج (Partner)‌های متفاوتی دچار بازآرایی شوند. در جابه‌جایی کروموزومی، دو ژن باهم ادغام می‌شوند و پروتئین جدیدی را می‌سازند که ممکن است خواص آنکوژنیک داشته باشد. جابه‌جایی کروموزومی [t(2;3)(q13;p25)] که باعث الحاق دو ژن Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) و 8 Paired box gene (PAX8) می‌شود (PAX8/PPARγ) و در سرطان‌های فولیکولار تیروئید وجود دارد، با درصد کمتری در آدنوم‌های فولیکولار نیز مشاهده شده است (۱۴-۱۶).

جهش‌های فعال‌کننده‌ای که در گیرنده‌ی TSH رخ می‌دهد، باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز در غیاب TSH می‌شود. سلول‌های فولیکولار تیروئید به دلیل جهش گیرنده‌ی تیروئید بدون تحریک TSH تقسیم می‌شوند و هورمون تیروئید را تولید می‌کنند. این نوع از تومورهای تیروئیدی، به دلیل پرکاری و به دلیل نوع تصویر به دست آمده از آن‌ها در اسکن تیروئید، به عنوان ندول‌های داغ شناسایی می‌شوند. به طور معمول، جهش‌های فعال‌کننده‌ی گیرنده‌ی TSH، باعث تحریک مسیر فسفولیپاز Cβ نمی‌شوند. فرکانس جهش در گیرنده‌ی TSH در آدنوم‌های تیروئید بین ۵-۸۰ درصد متغیر است. در موارد نادری، جهش‌های Germline گیرنده‌ی TSH باعث پرکاری ارثی تیروئید می‌شود که در ابتدا منجر به گواتر منتشر و سرانجام گواتر مولتی‌ندولار - شامل چندین ندول داغ - می‌شود (۸).

جهش‌های Gs_α که منجر به فعال شدن آدنیلیل سیکلاز می‌شوند، همان اثرات جهش‌های گیرنده‌ی TSH را روی تقسیم سلول و تولید هورمون تیروئید دارند. این جهش‌ها، به طور معمول در واحد آرژینین ۲۰۱ و یا گلوتامین ۲۲۷ رخ می‌دهد. زیر واحد Gs_α جهش یافته، فعالیت GTP-آزی کمتری دارد و در نتیجه، کمپلکس GTP-Gs_α پایداری بیشتری پیدا می‌کند و باعث فعالیت بیشتر آدنیلیل سیکلاز می‌شود. در بین آدنوم‌های تیروئید، جهش‌های Gs_α نسبت به جهش‌های گیرنده‌ی TSH کمتر شایع هستند و وقوعی بین ۲۵-۰ درصد دارند. جهش‌های Germline برای پروتئین Gs_α گزارش نشده است (۹).

در آدنوم‌های تیروئید، وقوع هم‌زمان جهش در هر دو پروتئین گزارش نشده است. در مواردی نیز هیچ جهشی در این پروتئین‌ها مشاهده نمی‌شود. ویژگی‌های بالینی متمایز کننده‌ای بین افراد مبتلا به آدنوم‌های تیروئید که در گیرنده‌ی TSH یا Gs_α جهش دارند، با افراد مبتلا به آدنوم‌های تیروئید که هیچ جهشی ندارند، دیده نمی‌شود.

گواترهای مولتی‌ندولار، گهگاهی خانوادگی هستند و فرد بیمار حداقل دارای یک جهش Germline می‌باشد. نوعی از گواتر مولتی‌ندولار غیر سمی خانوادگی با نشانگرهای DNA که روی کروموزوم 14q قرار دارند، ارتباط دارد، اما ژن اتیلوژیک آن هنوز شناسایی نشده است (۱۰).

جهش‌های نقطه‌ای در پروتئین‌های HRAS (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog) و KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) در آدنوم‌های فولیکولار و همچنین، در سرطان‌های فولیکولار شناسایی شده است. پروتئین‌های RAS زمانی فعال است که GTP به آن متصل باشد. فعالیت GTPآزی درونی RAS باعث هیدرولیز GTP

تومورهای اپی‌تلیال بدخیم

کارسینوم پاپیلاری تیروئید

سرطان پاپیلاری تیروئید، حامل جهش‌ها و بازآرایی‌های ژنی است که منجر به فعال شدن مسیر MAPK/ERK و در نتیجه تقسیم سلولی می‌گردد. به طور کلی، سه نوع تغییر ژنتیک شامل بازآرایی تیروزین کینازهای *Rearranged in transformation (RET)* و *Neurotrophic tropomyosin receptor kinase 1 (NTRK1)*، جهش‌های فعال *BRAF* و جهش‌های فعال *RAS* باعث فعال شدن MAPK می‌گردد. هر سرطان پاپیلاری تیروئید، تنها حامل یکی از این تغییرات ژنتیک است (۱۹-۱۷).

بازآرایی تیروزین کینازهای RET و NTRK1: پروتئین‌های RET و TRK دو گیرنده‌ی ترانس‌ممبران (Transmembrane) با فعالیت تیروزین کینازی هستند که از طریق مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/AKT سبب انتقال پیام می‌شوند. هر دوی این پروتئین‌ها، در سلول‌های C وجود دارند و در سلول‌های فولیکولار طبیعی تیروئید بیان نمی‌شوند (۲۰). بازآرایی ژن‌های این دو، منجر به تولید پروتئین‌های کایمریک می‌شود که پیوسته فعالیت تیروزین کینازی دارند و باعث بروز فنوتیپ بدخیم می‌شود. ژن‌های کایمری که از بازآرایی‌های RET به وجود می‌آیند، تحت عنوان RET/PTC شناخته می‌شوند و آن‌هایی که از بازآرایی‌های NTRK1 حاصل می‌شوند، به عنوان TRK مطرح شده‌اند. هیچ یک از ژن‌های RET و NTRK1 در سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی تیروئید بیان نمی‌شوند (۱۸-۱۷). در بازآرایی‌های سوماتیک ژن‌های RET و NTRK1، اتصال ترکیبات ژنتیک جدید به انتهای ۵' دمین تیروزین کینازی ژن، منجر به فعالیت پیوسته‌ی تیروزین کینازی می‌شود. این رویداد، باعث فعالیت مسیرهای MAPK/ERK و PI3K/AKT می‌گردد و می‌تواند برای ایجاد فنوتیپ سرطان پاپیلاری کافی باشد. پروتئین RET-PTC از طریق فراخوانی پروتئین‌های آداپتور به سمت تیروزین ۱۰۶۲ فسفریله که در دمین درون سلولی آن قرار دارد، باعث افزایش فعالیت مسیرهای انتقال پیام می‌گردد (۲۱).

بیش از ۱۰ ژن RET/PTC وجود دارد که بر اساس ژن‌های زوجی RET تعیین می‌شوند. رایج‌ترین آن‌ها RET-PTC1 و RET-PTC3 است (۲۳-۲۲، ۱۸). ژن RET پروتئین‌کوژنی است که یک گیرنده‌ی تیروزین کینازی را کد می‌کند. بازآرایی RET-PTC زمانی اتفاق می‌افتد که یک نوترکیبی ژنتیک بین قسمت ۳' تیروزین کینازی RET و قسمت ۵' ژن زوج آن ایجاد شود. اگر ژن زوج CCDC6 باشد، ژن RET-PTC1 ایجاد می‌شود و اگر ژن زوج NCOA4 باشد، ژن RET-PTC3 به وجود می‌آید. بازآرایی RET-PTC در آدنوم‌های فولیکولار تیروئید و در واریانت فولیکولار

PTC نیز دیده می‌شود، اما بیشترین وقوع آن در فرم کلاسیک PTC می‌باشد (۲۵-۲۴).

فرکانس بازآرایی ژن‌های RET و NTRK1 در سرطان‌های پاپیلاری تیروئید، در مطالعات مختلف متفاوت است. در بالغین، در حدود ۴۰ درصد سرطان‌های پاپیلاری اسپورادیک این بازآرایی دیده شده است. این بازآرایی‌ها، در RET ۳ برابر رایج‌تر بوده است (۲۶). وقوع بازآرایی‌های RET در سرطان پاپیلاری در کودکان بیشتر و حدود ۶۰ درصد گزارش شده است (۲۸-۲۷).

جهش‌های فعال BRAF: ژن BRAF مسئول کد کردن یک سرین-ترئونین کیناز درون سلولی است که اهداف پایین دست MAPK/ERK را فسفریله و فعال می‌کند. جهش‌های ژن BRAF، شایع‌ترین تغییر ژنتیک مشاهده شده در سرطان‌های تیروئید است. وقوع یک جهش نقطه‌ای در نوکلئوتید ۱۷۹۹، سبب تغییر اسید آمینه‌ی والین به گلوتامین در موقعیت ۶۰۰ می‌شود (BRAF V600E) که نتیجه‌ی آن، فعال ماندن مسیر MAPK/ERK است (۲۹، ۱۷). جهش‌های BRAF در پاتوژن سرطان پاپیلاری دخالت دارد و در نوپلاسم‌های فولیکولار و یا تومورهای خوش‌خیم نقشی ندارد (۱۷). پروتئین‌های RAF کینازهای سرین-ترئونینی هستند که مسیر سیگنالینگ RAF/MEK/MAPK را فعال می‌کنند. جهش نقطه‌ای T1799A در ژن BRAF که در ابتدا در بیش از ۵۰ درصد ملانوماهای بدخیم و درصد کمتری در سرطان کولون دیده شده بود، در حدود ۴۵ درصد سرطان‌های پاپیلاری رخ می‌دهد. پروتئین تولید شده‌ی BRAF V600E فعالیت کینازی بیشتری دارد (۲۹). در سرطان پاپیلاری، چند جهش نادر دیگر در BRAF شناسایی شده است که بیشتر نوکلئوتیدهای اطراف کدون ۶۰۰ را تحت تأثیر قرار می‌دهند و باعث فعالیت کینازی بیشتر می‌شوند. به عنوان مثال، در ۵ درصد واریانت فولیکولار PTC، جهش BRAF K601E دیده شده است (۳۱-۳۰).

سرطان‌های پاپیلاری با جهش‌های BRAF دارای پیش‌آگهی بدتری نسبت به سرطان‌های پاپیلاری بدون جهش BRAF هستند. زمانی که جهش BRAF وجود دارد، احتمال عود بیماری بیشتر خواهد بود. به علاوه، جهش‌های BRAF با تهاجم به نواحی خارج تیروئید، متاستاز به غدد لنفاوی و مرحله‌ی پیشرفته‌تر تومور در زمان اولین جراحی ارتباط دارند. از طرفی، پاسخ کمتری به ید رادیواکتیو می‌دهند و احتمال شکست درمان بیشتر است (۳۳-۳۲).

به تازگی، تومورهای انسانی از PTC یافت شده‌اند که دارای ژنوتیپ دوگانه برای BRAF هستند. به این معنی که قسمت کوچکی از سلول‌های تومور حاوی جهش BRAF V600E می‌باشند، اما قسمت اعظم آن‌ها، دارای نوع وحشی BRAF هستند. این موضوع، این سؤال را مطرح می‌کند که «آیا جهش BRAF V600E باعث آغاز تومورزایی

مهمی دارند نیز گزارش شده است. بنابراین، متیلاسیون ژنی همراه با جهش‌های BRAF، می‌تواند یکی دیگر از مکانیزم‌های تومورزایی در سرطان تیروئید باشد (۴۴).

زمینه‌های خاص ارثی: سرطان پاپیلاری تیروئید، اغلب اسپورادیک است، اما می‌تواند به صورت سندرم خانوادگی نیز بروز کند (۴۵). وقوع PTC در بیماران مبتلا به پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی افزایش می‌یابد. این اختلال، در اثر جهش در ژن APC که یک سرکوبگر تومور با عملکرد ناشناخته است، رخ می‌دهد. در مقایسه، جهش‌های سوماتیک در این ژن در PTC‌های اسپورادیک رایج نیست. سرطان‌های پاپیلاری در افراد مبتلا به پولیپ‌های آدنوماتوز خانوادگی ممکن است با بازآرایی RET همراه باشد (۴۶). استعداد خانوادگی برای ابتلا به PTC، به احتمال زیاد با ژن‌های روی کروموزوم‌های 19p13.2 و 1q21 در ارتباط است (۴۷-۴۸).

در هیپوتیروئیدی‌های مادرزادی با گواترهای خیلی بزرگ که به دلیل جهش در ژن تیروگلوبولین ایجاد می‌شود، احتمال ابتلا به سرطان پاپیلاری افزایش می‌یابد. بنابراین، جهش ژن تیروگلوبولین می‌تواند عاملی برای ابتلا به PTC باشد؛ چرا که باعث تحریک بیش از حد TSH می‌شود (۴۹).

کارسینوم فولیکولار تیروئید

بازآرایی PAX8/PPAR γ جابه‌جایی کروموزومی t(2;3)[q13;p25] باعث الحاق دو ژن PAX8 و PPAR γ می‌شود (۵۱-۵۰). ژن PAX8 عامل رونویسی را کد می‌کند که برای نمو تیروئید ضروری است و بیان ژن‌های اختصاصی تیروئید نظیر تیروئید پراکسیداز و تیروگلوبولین را تحریک می‌کند. ژن PPAR γ نیز در تمامی بافت‌ها عامل رونویسی را کد می‌کند که در هومئوستاز گلوکز، متابولیسم لیپید، التهاب و تومورزایی نقش دارد (۵۳-۵۲). بازآرایی PAX8/PPAR γ در ۳۵-۳۰ درصد سرطان‌های فولیکولار تیروئید دیده شده و با فنوتیپ تهاجمی‌تر ارتباط دارد (۱۴).

جهش‌های فعال RAS جهش‌های RAS، در ۵۰-۴۰ درصد آدنوم‌های فولیکولار و سرطان فولیکولار تیروئید گزارش شده است. از آن جایی که این جهش‌ها هم در تومورهای خوش‌خیم و هم در تومورهای بدخیم دیده شده است، به نظر می‌رسد جهش‌های RAS به تنهایی نمی‌تواند برای بروز بدخیمی سلول‌های تیروئیدی کافی باشد. شاید وقوع این جهش‌ها، یک رخداد اولیه در تومورزایی تیروئید است که سلول را مستعد تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک بعدی و در نهایت، بروز بدخیمی می‌کند (۱۴). در سرطان‌های فولیکولار تیروئید، جهش‌های NRAS شایع‌تر از جهش‌های HRAS و KRAS است (۳۶).

جهش‌های پروموتور TERT: جهش‌های پروموتور TERT در FTC نسبت به PTC با فرکانس بالاتری دیده شده است و به طور تقریبی در ۳۶-۱۷ درصد موارد اتفاق می‌افتد (۵۵-۵۴).

PTC می‌شود و یا این که جهش به دنبال تومورزایی اتفاق می‌افتد؟. با وجود این که جهش BRAF V600E می‌تواند یک تغییر ژنتیک ثانویه باشد، اما این امکان هم وجود دارد که این جهش، تومورزایی PTC را به راه انداخته است، اما در ادامه، سایر آنکوژن‌ها فرایند تومورزایی را پیش برده‌اند و تغییرات BRAF متوقف شده است (۳۵-۳۴).

از آن جایی که جهش‌های BRAF در کارسینوم فولیکولار و ندول‌های خوش‌خیم تیروئید یافت نشده است، شناسایی جهش‌های BRAF می‌تواند در تشخیص و مدیریت سرطان پاپیلاری تیروئید هدف قرار گیرد.

جهش‌های فعال RAS با وجود یافت شدن جهش‌های فعال RAS در آدنوم‌های فولیکولار، این جهش‌ها در نوع فولیکولار سرطان‌های پاپیلاری تیروئید (Follicular variant of papillary thyroid carcinoma) یا FVPTC نیز دیده شده است. جهش‌های NRAS از جهش‌های HRAS شایع‌تر هستند (۳۶). بازآرایی ژنی PAX8/PPAR γ نیز با درصد کمتری در واریانت فولیکولار سرطان پاپیلاری تیروئید گزارش شده است (۳۷).

جهش‌های پروموتور TERT: جهش‌های ناحیه‌ی پروموتور TERT که می‌تواند همراه با BRAF V600E باشد، در درصدی از PTC‌ها وجود دارد و می‌تواند سبب پیشرفت بیشتر بیماری گردد (۳۸).

میکروRNAها: میکروRNAها (MicroRNAs یا miRNAs)، RNAهای کوتاه غیر کد کننده‌ای هستند که با اتصال به اهداف ویژه در ناحیه‌ی 3'UTR، بیان بسیاری از ژن‌ها نظیر ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی، آپوپتوز و تمایز سلولی را تنظیم می‌کنند و در تومورزایی بافت‌های مختلف دخالت دارند. چندین miRNA (miR-221، miR-222، miR-146 و سایر آن‌ها) در سرطان پاپیلاری تیروئید افزایش می‌یابد و احتمال می‌رود که در تومورزایی نقش داشته باشند (۳۹). پروفایل‌های بیان که در پایگاه اطلاعاتی اطلس ژنومی سرطان (The cancer genome atlas یا TCGA) آمده است، افزایش این miRNAها به همراه miR-181a/b/d، miR-34a و miR-424 را تأیید می‌کند (۴۰). همچنین، این پایگاه اطلاعاتی، کاهش miR-152، miR-363، miR-138، miR-363، miR-20b، miR-195 و miR-152 را تأیید می‌نماید (۴۱). به علاوه، جهش‌هایی در دو ژن ترمیم کننده‌ی DNA، PPM1D و CHEK2 دیده شده است (۴۰).

متیلاسیون: متیلاسیون نواحی پروموتور ژن‌ها که اغلب باعث کاهش بیان و یا خاموشی ژن‌ها می‌گردد، فرایند اپی‌ژنتیک رایجی در سرطان‌های انسانی نظیر سرطان تیروئید است (۴۲). جهش BRAF^{V600E} با هایپرمیتلاسیون ژن‌های سرکوبگر تومور از جمله DAPK1، SLC5A8، TIMP3 و RARB ارتباط دارد (۴۳). در مطالعه‌ای، علاوه بر هایپرمیتلاسیون گسترده‌ی ژن‌ها در سلول‌های PTC دارای جهش BRAF V600E، هایپرمیتلاسیون و به دنبال آن، افزایش بیان تعداد زیادی از ژن‌ها که عملکردهای سلولی و متابولیک

کارسینوم‌های تیروئید با تمایز ضعیف و کارسینوم آناپلاستیک تیروئید
جهش‌های فعال TP53 و CTNNB1 جهش‌های ژن Tumor protein p53 (TP53) که منجر به تولید p53 غیر فعال می‌شوند، در بیشتر سرطان‌های با تمایز ضعیف و ATC‌ها رخ می‌دهد. پروتئین تولید شده توسط ژن TP53 یک عامل رونویسی به نام p53 است که آپوپتوز و چرخه‌ی سلولی را تنظیم می‌کند (۶۵). جهش در آگزون ۳ ژن بتا-کاتنین (Catenin beta 1 یا CTNNB1) در ۶۵ درصد کارسینوم‌های آناپلاستیک رخ می‌دهد. پروتئین بتا-کاتنین در چسبندگی سلولی و در سیگنالینگ مسیر Wnt/Wingless/integrated نقش دارد. این مسیر، در تکثیر و رشد سلولی و همچنین، در تمایز سلول‌های بنیادی نقش دارد. جهش‌های آگزون ۳ با افزایش حضور بتا-کاتنین در هسته ارتباط دارند. حضور بتا-کاتنین در هسته، باعث افزایش رونویسی ژن‌های مؤثر در تومورزایی می‌شود. بنابراین، افزایش جهش‌های بتا-کاتنین، باعث افزایش سیگنالینگ هسته‌ای و به دنبال آن، تومورزایی یا پیشرفت سرطان تیروئید می‌شود. مسیر بتا-کاتنین-Wnt با افزایش فعالیت مسیر PI3K-AKT نیز فعال می‌شود. به این صورت که AKT مهارکننده‌ی بتا-کاتنین را غیر فعال می‌کند و سبب فعال ماندن بتا-کاتنین می‌شود (۶۷-۶۶).

فرضیه‌ای مبنی بر احتمال تبدیل سرطان‌های تمایز یافته‌ی تیروئید به سرطان‌های آناپلاستیک وجود دارد؛ بر این اساس، پیشنهاد می‌شود که جهش‌های موجود در سرطان‌های تمایز یافته (مانند RET, HRAS, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA و AKT1) باعث رشد اولیه‌ی تومور و جهش‌های p53 مرحله‌ی نهایی در گسترش ATC است. هر چند، در مطالعه‌ای بر روی ۱۷ مورد از سرطان آناپلاستیک، هیچ بازآرایی در ژن RET دیده نشد. این موضوع، حاکی از آن است که شواهدی برای تبدیل PTC به ATC وجود ندارد (۶۸). از طرفی، مطالعه‌ی دیگری تبدیل T به A در نوکلئوتید ۱۷۹۶ ژن BRAF را در ۱۰ درصد از سرطان‌های آناپلاستیک (۳ نفر از ۳۱ نفر) گزارش کرده است. این سرطان‌های آناپلاستیک، دارای نواحی تمایز یافته‌ای بودند که وجود سرطان پایلاری با جهش‌های یکسان را پیشنهاد می‌کردند (۶۹). **جهش‌های پروموتور TERT** بررسی تعداد زیادی از سرطان‌های با تمایز ضعیف و سرطان‌های آناپلاستیک نشان داده است که جهش‌های پروموتور TERT (C228T یا C250T) در ۵۱ درصد از افراد مبتلا رخ می‌دهد و می‌تواند با جهش‌های BRAF و RAS همراه باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد در بعضی از موارد، PTC دچار عدم تمایز و در نهایت، به ATC تبدیل می‌شود (۷۰، ۵۵). این یافته، از طریق مطالعات دیگر نیز تأیید شده است؛ به این صورت که پس از جهش اولیه‌ی BRAF در PTC با ایجاد جهش در p53، سرطان پایلاری به سرطان آناپلاستیک تبدیل می‌شود (۷۱).

متیلاسیون: ژن PTEN سرکوبگر توموری را کد می‌کند که فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵- تریس فسفات Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate یا PIP3 را به فسفاتیدیل اینوزیتول ۴، ۵- بیس فسفات تبدیل می‌کند و سبب خاتمه‌ی مسیر PI3K/AKT می‌گردد (۵۶). این ژن در سندرم Cowden که یک بیماری ارثی اتوزومال غالب است، دچار جهش و یا نقص می‌شود و سبب ایجاد هامارتوم‌های متعدد می‌گردد. افراد مبتلا به این سندرم، مستعد ابتلا به سرطان‌های مختلف نظیر سرطان تیروئید و به ویژه سرطان فولیکولار تیروئید هستند. جهش یا حذف PTEN تغییر ژنتیک کلاسیکی است که سبب فعالیت مسیر PI3K/AKT و عامل تومورزایی سلول‌های تیروئید در افراد مبتلا به این سندرم می‌باشد (۵۷). متیلاسیون پروموتور PTEN در سرطان‌های فولیکولار و آناپلاستیک تیروئید رایج است و سبب کاهش بیان آن در این سرطان‌ها می‌گردد (۵۸). متیلاسیون PTEN با جهش ایزوفرم‌های RAS، جهش و ازدیاد ژنی PIK3CA و جهش PTEN ارتباط دارد. مجموع این اتفاقات، افزایش فعالیت مسیر PI3K-AKT را به دنبال خواهد داشت (۵۹).

هایپرمتیلاسیون RASSF1A که به عنوان سرکوبگر تومور شناخته می‌شود، در ۷۵ درصد سرطان‌های فولیکولار تیروئید و با درصد کمتری در آدنوم‌های خوش‌خیم (۴۴ درصد) و سرطان پایلاری تیروئید (۲۰ درصد) دیده شده است. این رویداد، به احتمال زیاد در مراحل اولیه‌ی تومورزایی سلول‌های اپی‌تلایل تیروئید رخ می‌دهد (۶۰).

کارسینوم سلول Hurthle

در تعدادی از تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تیروئید، تعداد زیادی میتوکندری دیده شده است که به طور معمول تومورهای سلول Hurthle هستند. کمپلکس ۱ میتوکندریایی، اولین آنزیم زنجیره‌ی تنفسی است که از Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen (NADH) یون‌های هیدروژن را آزاد می‌کند. گرادیان یون‌های هیدروژن برای تولید Adenosine triphosphate (ATP) استفاده می‌شود. پروتئین کمپلکس ۱ هم از ژن‌های میتوکندریایی و هم از ژن‌های هسته‌ای مشتق می‌شود. جهش‌های سوماتیک مختل‌کننده‌ی ژن‌های میتوکندریایی و ژن هسته‌ای GRIM-19 که پروتئین‌های کمپلکس ۱ را کد می‌کنند، به طور معنی‌داری با فنوتیپ آنکوسیتیک در تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تیروئید ارتباط داشته‌اند. مشخص نیست که این جهش‌ها در پاسخ به تغییرات تومورزا ایجاد شده‌اند و یا خود تومورزا هستند (۶۲-۶۱). بر خلاف سایر سرطان‌های تیروئید در کارسینوم سلول Hurthle، جهش‌های کلاسیک مانند BRAF، RAS و RET-PTC دیده نمی‌شود، اما در برگشت بیماری هاپلویئید شدن DNA رایج است (۶۴-۶۳).

جدول ۱. خلاصه‌ای از آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید

نوع تومور	تغییر ژنتیک مشاهده شده
آدنوم فولیکولار تیروئید	جهش ژن گیرنده‌ی TSH
آدنوم فولیکولار تیروئید	جهش زیر واحد Gs_{α}
آدنوم فولیکولار تیروئید، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید	جهش‌های KRAS، HRAS و NRAS
آدنوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید	جهش PTEN
آدنوم فولیکولار تیروئید، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید	بازآرایی ژنی PAX8/PPAR γ
کارسینوم پاپیلاری تیروئید	بازآرایی ژنی RET (ژن‌های RET/PTC)
کارسینوم پاپیلاری تیروئید	بازآرایی ژنی NTRK1 (ژن‌های TRK)
کارسینوم پاپیلاری تیروئید	جهش‌های فعال BRAF
کارسینوم پاپیلاری تیروئید، کارسینوم فولیکولار تیروئید، کارسینوم تیروئید با تمایز ضعیف، کارسینوم آناپلاستیک تیروئید	جهش‌های پروموتور TERT
کارسینوم تیروئید با تمایز ضعیف، کارسینوم آناپلاستیک تیروئید	جهش‌های فعال TP53
کارسینوم آناپلاستیک تیروئید	جهش‌های فعال CTNNB1

TSH: Thyroid-stimulating hormone; Gs α : Stimulatory guanine nucleotide Gs alpha subunit; HRAS: Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS: Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog; PTEN: Phosphatase and tensin homolog; PAX8/PPAR γ : Paired box gene 8/Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; RET/PTC: Rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas; NTRK1: Neurotrophic tropomyosin receptor kinase 1; BRAF: B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase; TERT: Telomerase reverse transcriptase; TP53: Tumor protein 53; CTNNB1: Catenin beta-1

تشخیص خوش‌خیم یا بدخیم بودن ندول‌های تیروئید، از اسپیراسیون سوزنی ظریف (Fine-needle aspiration یا FNA) استفاده می‌شود که در ۷۵-۷۰ درصد موارد، دقت بالایی دارد و قادر به تشخیص خوش‌خیمی یا بدخیمی تومور می‌باشد، اما ۳۵-۳۰ درصد از بیوپسی‌های FNA، برچسب نامشخص (Indeterminate) خورده و برای تشخیص دقیق ماهیت ندول، به تکرار آزمایش‌های تهاجمی و یا جراحی تشخیصی غیر ضروری نیاز است (۱۳). در این موارد، آزمایش‌های مولکولی که بر اساس آسیب‌شناسی‌های مولکولی تنظیم شده‌اند، به کمک می‌آیند و نقش مکمل را برای بیوپسی‌های نامشخص FNA بازی می‌کنند. از بین تغییرات ژنتیک که در این مقاله‌ی مروری مطرح شده و در جدول ۱ نیز خلاصه گردیده است، بررسی جهش ژن‌های KRAS، NRAS، HRAS، BRAF و همچنین، بررسی بازآرایی‌های RET/PTC1، RET/PTC3 و PAX8/PPAR γ بیشترین کاربرد را داشته و حتی به صورت پانل تجاری نیز عرضه شده‌اند.

ندول‌های نامشخص که حامل تغییرات ژنتیک پیش‌گفته در پانل هستند، با احتمال ۷۰ درصد بدخیم می‌باشند. لازم به ذکر است که این آزمایش‌های مولکولی، از ویژگی (Specificity) بالا و حساسیت (Sensitivity) پایین برخوردارند. به این معنی که وقوع جهش، بدخیمی را تأیید می‌نماید، اما عدم مشاهده‌ی جهش، آن را رد نمی‌کند. بنابراین، در موارد ندول‌های نامشخص که نتیجه‌ی آزمایش‌های مولکولی آن‌ها منفی است، به ناچار باید از جراحی‌های تشخیصی استفاده کرد.

سایر جهش‌ها: جهش‌های سوماتیک در PIK3CA که زیر واحد کاتالیتیک P110 α را در PI3K کد می‌کند، در ۲۳ درصد سرطان‌های آناپلاستیک دیده شده است. در ATC‌هایی که دارای نواحی تمایز یافته نیز هستند، جهش PIK3CA به قسمت‌های آناپلاستیک محدود می‌شود. این یافته، این مطلب را پیشنهاد می‌کند که این جهش‌ها در مراحل انتهایی تومورزایی رخ می‌دهد و زمانی اتفاق می‌افتد که فنوتیپ تمایز یافته به فنوتیپ آناپلاستیک تبدیل می‌شود. جهش‌های PIK3CA در FTC و در سرطان‌هایی با تمایز ضعیف نیز دیده شده است. جهش‌های فعال این ژن در اگرون ۹ و ۲۰ اتفاق می‌افتد (۷۲، ۱۲-۱۱).

جهش‌های سوماتیک در دمین تیروزین کینازی ژن Anaplastic lymphoma kinase (ALK) در ۲ مورد از ۱۸ مورد ATC مشاهده شده است، اما در ۳۶ مورد PTC که مورد آزمایش قرار گرفتند، هیچ کدام حامل این جهش نبودند. ژن ALK تیروزین کینازی است که ساختاری مشابه گیرنده‌ی انسولین دارد. پروتئین‌های الحاقی شامل دمین تیروزین کیناز ALK و جهش‌های فعال ALK در بافت‌های دیگر نیز تومورزا هستند (۷۳).

بحث

مشابه انواع دیگر سرطان، سرطان تیروئید نیز از طریق وقوع تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک سوماتیک یا Germline در پروتوآنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور که به ترتیب سبب فعال و غیر فعال شدن آن‌ها می‌شود، آغاز می‌گردد و پیشرفت می‌کند. در حال حاضر، برای

نتیجه‌گیری

شناخت دقیق آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، به درمان آن‌ها نیز کمک می‌کند. در حال حاضر، درمان مؤثری برای سرطان تیروئید متاستاتیک و مقاوم به ید رادیواکتیو وجود ندارد. با وجود درمان این سرطان‌ها از طریق سرکوب کردن TSH و کنترل ناحیه با جراحی و یا پرتودرمانی، این بیماری در نهایت پیشرفت می‌کند و باعث مرگ و میر قابل توجهی می‌شود. از این رو، درک بیشتری از پاتوفیزیولوژی سرطان تیروئید و توسعه‌ی درمان‌های جدید با هدف قرار دادن نقص‌های مولکولی، چشم‌اندازی برای درمان سرطان‌های پیشرفته‌ی تیروئید خواهد بود. فارماکوژنومیک درمان را به سطح نقص‌های مولکولی می‌آورد و کمک می‌کند که مولکول

خاص آسیب دیده، به طور دقیق هدف درمان قرار گیرد. بنابراین، درک صحیح آسیب‌شناسی مولکولی تومورهای اپی‌تلیال تیروئید، می‌تواند ویژگی‌های بالینی متنوع آن‌ها را توضیح دهد و به تشخیص زودتر، پیش‌آگهی بهتر و کشف درمان‌های مؤثر بینجامد. باید خاطرنشان کرد که برای بهبود عملکرد آزمایش‌های مولکولی در این سه حوزه، به مطالعات بیشتری نیاز است تا اعتبار نتایج و تأثیر کلی آن‌ها بر بالین بیمار مشخص شود و بتوان در فرایند تصمیم‌گیری، از آن‌ها استفاده‌ی مناسب‌تری کرد.

شکر و قدردانی

این مطالعه بدون حمایت مالی انجام گردیده است.

References

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2004.
- Segev DL, Umbricht C, Zeiger MA. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 2003; 12(2): 69-90.
- Nozhat Z, Hedayati M. PI3K/AKT pathway and its mediators in thyroid carcinomas. *Mol Diagn Ther* 2016; 20(1): 13-26.
- Bozorg-Ghalati F, Hedayati M. Molecular biomarkers of anaplastic thyroid carcinoma. *Curr Mol Med* 2017; 17(3): 181-8.
- Hedayati M, Zarif YM, Sheikholeslami S, Afsari F. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016; 53(4): 217-27.
- de LA, Bursell J, Gregory JW, Rees DA, Ludgate M. TSH receptor activation and body composition. *J Endocrinol* 2010; 204(1): 13-20.
- Mard-Soltani M, Rasaei MJ, Sheikhi A, Hedayati M. Eliciting an antibody response against a recombinant TSH containing fusion protein. *J Immunoassay Immunochem* 2017; 38(3): 257-70.
- Fuhrer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3885-91.
- Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM. An unusual presentation of McCune-Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha-subunit from a bone lesion. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(3): 803-6.
- Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 61(5): 1123-30.
- Abubaker J, Jehan Z, Bavi P, Sultana M, Al-Harbi S, Ibrahim M, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 611-8.
- Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8): 3106-16.
- Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Tavangar SM, Hedayati M. Circulating levels of PTEN and KLLN in papillary thyroid carcinoma: can they be considered as novel diagnostic biomarkers? *Endocrine* 2017; 57(3): 428-35.
- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 2318-26.
- Belge G, Rippe V, Meiboom M, Drieschner N, Garcia E, Bullerdiek J. Delineation of a 150-kb breakpoint cluster in benign thyroid tumors with 19q13.4 aberrations. *Cytogenet Cell Genet* 2001; 93(1-2): 48-51.
- Rippe V, Drieschner N, Meiboom M, Murua EH, Bonk U, Belge G, et al. Identification of a gene rearranged by 2p21 aberrations in thyroid adenomas. *Oncogene* 2003; 22(38): 6111-4.
- Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(7): 1454-7.
- Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, Lengfelder E, Beimfohr C, Hoelzel D, et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191

- post-chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000; 6(3): 1093-103.
19. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: A correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? *J Thyroid Res* 2011; 2011: 832163.
 20. Rajabi S, Hedayati M. Medullary Thyroid Cancer: Clinical Characteristics and New Insights into Therapeutic Strategies Targeting Tyrosine Kinases. *Mol Diagn Ther* 2017; 21(6): 607-20.
 21. Hayashi H, Ichihara M, Iwashita T, Murakami H, Shimono Y, Kawai K, et al. Characterization of intracellular signals via tyrosine 1062 in RET activated by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Oncogene* 2000; 19(39): 4469-75.
 22. Klugbauer S, Demidchik EP, Lengfelder E, Rabes HM. Molecular analysis of new subtypes of ELE/RET rearrangements, their reciprocal transcripts and breakpoints in papillary thyroid carcinomas of children after Chernobyl. *Oncogene* 1998; 16(5): 671-5.
 23. Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiappetta G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. *Br J Cancer* 2000; 82(2): 315-22.
 24. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148(3): 936-41.
 25. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(5): 645-53.
 26. Bongarzone I, Vigneri P, Mariani L, Collini P, Pilotti S, Pierotti MA. RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4(1): 223-8.
 27. Bongarzone I, Fugazzola L, Vigneri P, Mariani L, Mondellini P, Pacini F, et al. Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5): 2006-9.
 28. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997; 57(9): 1690-4.
 29. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(8): 625-7.
 30. Hou P, Liu D, Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle* 2007; 6(3): 377-9.
 31. Trovisco V, Soares P, Preto A, de Castro IV, Lima J, Castro P, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 2005; 446(6): 589-95.
 32. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis. *Clin Cancer Res* 2011; 17(24): 7511-7.
 33. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309(14): 1493-501.
 34. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Rossi S, Forno I, et al. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2): 517-24.
 35. Xing M. BRAFV600E mutation and papillary thyroid cancer: Chicken or egg? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2295-8.
 36. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(6): 955-69.
 37. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol* 2010; 23(9): 1191-200.
 38. Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6): E1130-E1136.
 39. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(52): 19075-80.
 40. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(3): 676-90.
 41. Cong D, He M, Chen S, Liu X, Liu X, Sun H. Expression profiles of pivotal microRNAs and targets in thyroid papillary carcinoma: an analysis of The Cancer Genome Atlas. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 2271-7.
 42. Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007; 148(3): 948-53.
 43. Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2006; 119(10): 2322-9.
 44. Hou P, Liu D, Xing M. Genome-wide alterations in gene methylation by the BRAF V600E mutation in papillary thyroid cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(6): 687-97.
 45. Malchoff CD, Malchoff DM. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(6): 2455-9.
 46. Cetta F, Chiappetta G, Melillo RM, Petracchi M, Montalto G, Santoro M, et al. The ret/ptc1 oncogene is activated in familial adenomatous polyposis-associated thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 1003-6.
 47. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to

- chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6): 1743-8.
48. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1758-64.
 49. Hishinuma A, Fukata S, Kakudo K, Murata Y, Ieiri T. High incidence of thyroid cancer in long-standing goiters with thyroglobulin mutations. *Thyroid* 2005; 15(9): 1079-84.
 50. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPARgamma fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science* 2000; 289(5483): 1357-60.
 51. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(10): 616-23.
 52. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPARgamma signaling and metabolism: The good, the bad and the future. *Nat Med* 2013; 19(5): 557-66.
 53. Skelhorn-Gross G, Nicol CJ. The Key to Unlocking the Chemotherapeutic Potential of PPARgamma Ligands: Having the Right Combination. *PPAR Res* 2012; 2012: 946943.
 54. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer* 2014; 120(6): 799-807.
 55. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): E754-E765.
 56. Worby CA, Dixon JE. PTEN. *Annu Rev Biochem* 2014; 83: 641-69.
 57. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007; 34(5): 428-34.
 58. Alvarez-Nunez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid* 2006; 16(1): 17-23.
 59. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. *Cancer* 2008; 113(9): 2440-7.
 60. Xing M, Cohen Y, Mambo E, Tallini G, Udelsman R, Ladenson PW, et al. Early occurrence of RASSF1A hypermethylation and its mutual exclusion with BRAF mutation in thyroid tumorigenesis. *Cancer Res* 2004; 64(5): 1664-8.
 61. Gasparre G, Porcelli AM, Bonora E, Pennisi LF, Toller M, Iommarini L, et al. Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocytic phenotype in thyroid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(21): 9001-6.
 62. Maximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005; 92(10): 1892-8.
 63. Corver WE, Ruano D, Weijers K, den Hartog WC, van Nieuwenhuizen MP, de MN, et al. Genome haploidisation with chromosome 7 retention in oncocytic follicular thyroid carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(6): e38287.
 64. Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC, Worm K, Sheu SY, Schmid KW. Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot. *World J Surg* 2008; 32(5): 722-8.
 65. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, Chen DL, Tang SH, Koeffler HP. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993; 91(1): 179-84.
 66. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Tallini G. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol* 2001; 158(3): 987-96.
 67. Bozorg-Ghalati F, Hedayati M, Dianatpour M, Azizi F, Mosaffa N, Mehrabani D. Effects of a Phosphoinositide-3-Kinase Inhibitor on Anaplastic Thyroid Cancer Stem Cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(8): 2287-91.
 68. Tallini G, Santoro M, Helie M, Carlomagno F, Salvatore G, Chiappetta G, et al. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly differentiated or undifferentiated tumor phenotypes. *Clin Cancer Res* 1998; 4(2): 287-94.
 69. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5399-404.
 70. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimasic T, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): E1562-E1566.
 71. Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, Prinz RA, Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer* 2005; 103(11): 2261-8.
 72. Garcia-Rostan G, Costa AM, Pereira-Castro I, Salvatore G, Hernandez R, Hermsem MJ, et al. Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 2005; 65(22): 10199-207.
 73. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4403-11.

A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors

Seyede A Adeleh Razavi¹, Mohammad Hossein Modarressi²,
Parichehreh Yaghmaei³, Mehdi Hedayati⁴

Review Article

Abstract

Epithelial thyroid tumors are all from the thyrocytes, the follicular epithelial cells of the thyroid. If these cells do not replicate the normal mechanisms of growth, cell division, and apoptosis, and enter to the uncontrolled growth phase, thyroid tumors arise. Most of these tumors are benign, but some of them are slow-growing malignancies, and a small number of them are also highly-invasive cancers. Failure of the natural mechanisms, and creation a tumor can be due to genetic and epigenetic changes in proto-oncogenes and tumor suppressor genes. Understanding molecular pathology of epithelial thyroid tumors, and recognizing molecular changes of proto-oncogenes and tumor suppressor genes can explain their different clinical features, providing diagnostic and prognostic information, and discovering of the effective treatments. On the other hand, it can provide further research opportunities in the diagnosis, prognosis, and treatment areas. This review article targeted the molecular pathology of epithelial thyroid tumors.

Keywords: Pathology, Molecular, Epithelial tumor, Thyroid, Proto-oncogenes, Tumor suppressor genes

Citation: Razavi SA, Modarressi MH, Yaghmaei P, Hedayati M. A Review on the Molecular Pathology of Epithelial Thyroid Tumors. J Isfahan Med Sch 2018; 36(492): 964-74.

1- PhD in Biochemistry, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mehdi Hedayati, Email: hedayati@endocrine.ac.ir

Editorial Board (In alphabetical order)

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



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 36, No. 492, 4th Week October 2018

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

Owner:

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

Office:

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

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

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

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

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

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